(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2020 年 7 月 30 日 (30.07.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/151621 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 309/10 (2006.01)	*A61K 31/7034* (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01)	*A61K 31/351* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	*A61K 31/381* (2006.01)
C07D 407/10 (2006.01)	*A61K 31/382* (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)	*A61K 31/506* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	*A61P 3/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/073014

(22) 国际申请日: 2020 年 1 月 19 日 (19.01.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910065981.0	2019年1月24日 (24.01.2019)	CN
201910336845.0	2019年4月25日 (25.04.2019)	CN

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

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

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

(54) **发明名称**: 化合物、其制备方法及医药用途

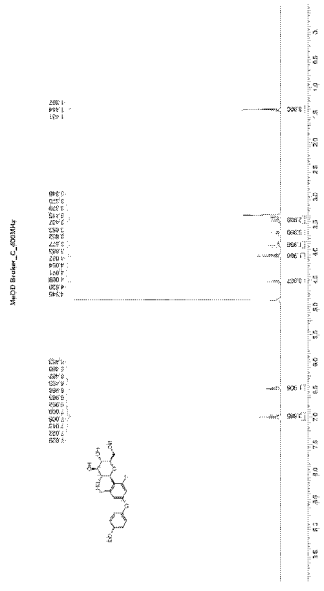
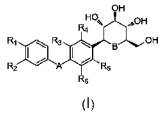


图 1



(I)

(57) **Abstract:** The present invention belongs to the field of medicine, and specifically relates to a compound of formula (I), an isomer or a pharmaceutical salt thereof. This present invention more specifically relates to a compound, a stereoisomer thereof or a method for preparing a pharmaceutical salt thereof, and the medical uses thereof. The compound, stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt thereof disclosed herein may be used for preventing or treating diabetes, and for inhibiting hyperglycaemia and hypoglycaemia.

(57) **摘要**: 本发明属于医药技术领域，本发明具体公开了式(I)所示的化合物、其异构体或其可药用盐。本发明还具体公开了该化合物、其异构体或其可药用盐的制备方法及医药用途。本发明化合物、其异构体或其可药用盐能够用于预防或治疗糖尿病，具有抑制血糖升高、降低血糖水平的作用。

WO 2020/151621 A1

[见续页]

(74) 代理人：中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE)；中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

化合物、其制备方法及医药用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种化合物，还涉及制备该化合物的方法及其医药用途。

背景技术

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

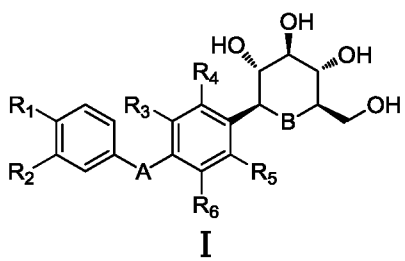
糖尿病分为 I 型糖尿病和 II 型糖尿病。其中，I 型糖尿病是器官特异性自身免疫疾病，该病终身存在。目前治疗 I 型糖尿病的方法主要是降低并稳定患者的血糖含量，通常主要依赖于每天注射胰岛素及长期控制饮食，但是，该方法的疗效缓慢，长期注射胰岛素还易引发各种并发症，给患者带来很大痛苦。II 型糖尿病是一种以胰岛素相对不足及血糖过高为主要特征的慢性代谢疾病，能诱发一系列并发症，常见的治疗 II 型糖尿病的药物包括磺酰脲类药物、α-碳苷酶抑制剂、双胍类药物和胰岛素类药物等，虽然这些药物能较好地控制血糖水平，但服用这些药物仍存在多种不良反应。

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

发明内容

本发明的目的在于提供一种化合物、其异构体或其可药用盐，可用于预防或治疗糖尿病，具有抑制血糖升高、降低血糖水平的作用。在此基础上，本发明还提供了该化合物、其异构体或其可药用盐的制备方法及医药用途。

本发明第一方面涉及式 I 所示的化合物、其异构体或可药用盐，



I

其中：

A 选自-O-、亚烷基和亚氨基；

B 选自-O-和-S-；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5和 R_6各自独立地选自氢、羟基、卤素、烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、羧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基、氰基和-NR_7R_{7a}，其中，所述烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基和胺基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：烷氧基、烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基；

R_7和 R_{7a}各自独立地选自氢和烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A 选自-O-和 C_{1-6}亚烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A 选自-O-和 C_{1-4}亚烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A 选自-O-和亚甲基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A 为-O-。

本发明第一方面的一些实施方式中，A 为 C_{1-6}亚烷基，优选为 C_{1-3}亚烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A 为亚甲基。

本发明第一方面的一些实施方式中，B 为-O-。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5和 R_6各自独立地选自氢、羟基、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、烷基-C(O)-O-、脂杂环氧基、羧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基、氰基、氨基和胺基，其中，所述烷基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、烷基-C(O)-O-、脂杂环氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基和胺基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：烷氧基、烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5和 R_6各自独立地选自氢、羟基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{5-10}芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、3-14 元脂杂环基（例如 3-10 元脂杂环基）、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、3-14 元脂杂环氧基（例如 3-10 元脂杂环氧基）、羧基、C_{5-10}芳基 C_{1-6}烷氧基、5-10 元杂芳基 C_{1-6}烷氧基、3-8 元环烷基、C_{5-10}芳基、氰基、氨基和胺基，其中，所述 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{5-10}芳氧基、5-10 杂芳氧基、5-10 杂芳基、3-14 元脂杂环基、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、3-14 元脂杂环氧基、C_{5-10}芳基 C_{1-6}烷氧基、5-10 元杂芳基 C_{1-6}烷氧基、3-8 元环烷基、

C_{5-10}芳基和胺基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基。

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

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

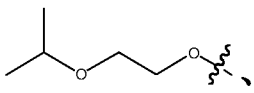
本发明第一方面的一些实施方式中，R_1选自 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基、C_{5-10}芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、C_{5-10}芳基、卤素、C_{3-8}环烷基、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基、C_{5-10}芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、C_{5-10}芳基、C_{3-8}环烷基、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}烷基、羟基、氨基和羧基。

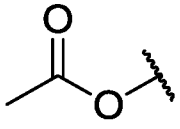
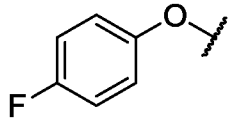
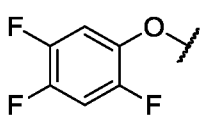
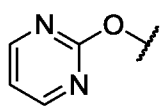
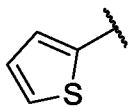
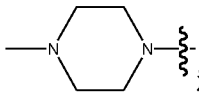
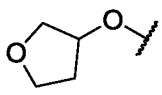
本发明第一方面的一些实施方式中，R_1选自 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基、C_{5-10}芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基、C_{5-10}芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6}烷氧基、卤素和C_{1-6}烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1选自 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基、C_{5-10}芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{5-10}芳氧基和 5-10 元脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6}烷氧基、卤素和C_{1-6}烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1选自 C_{1-6}烷氧基、被 C_{1-6}烷氧基取代的 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、卤代的 C_{1-6}烷基、卤代的苯氧基、嘧啶氧基、噻吩基、卤素、被C_{1-6}烷基取代的哌嗪基、四氢呋喃基氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1选自 C_{1-4}烷氧基、被 C_{1-4}烷氧基取代的 C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基-C(O)-O-、被一个或多个卤素取代的 C_{1-4}烷基、被一个或多个卤素取代的苯氧基、2-嘧啶氧基、2-噻吩基、卤素、被 C_{1-4}烷基取代的 1-哌嗪基、四氢呋喃-3-基氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1选自乙氧基、、

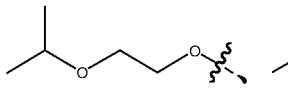
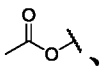
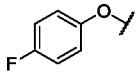
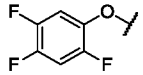
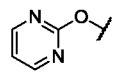
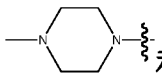
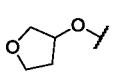
、三氟甲基、、、、、氟、异丙氧基、和。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{5-10} 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{5-10} 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基和卤素。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{5-10} 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基；其中，所述 C_{1-6} 烷氧基、C_{5-10} 芳氧基和 5-10 元脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基和卤素。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自 C_{1-4} 烷氧基、被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基-C(O)-O-、卤代的苯氧基、嘧啶氧基、噻吩基、卤素、被 C_{1-4} 烷基取代的哌嗪基、四氢呋喃基氧基。

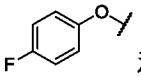
本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自 C_{1-4} 烷氧基、被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基-C(O)-O-、被一个或多个卤素取代的苯氧基、2-嘧啶氧基、2-噻吩基、卤素、被 C_{1-4} 烷基取代的 1-哌嗪基、四氢呋喃-3-基氧基。

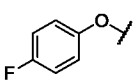
本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自乙氧基、、、、、、、氟、异丙氧基、和。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基和 C_{5-10} 芳氧基，其中，所述 C_{1-6} 烷氧基和 C_{5-10} 芳氧基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基和卤代的 C_{5-10} 芳氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自 C_{1-4} 烷氧基和被一个或多个卤素取代的苯氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自乙氧基、和异丙氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_1 选自乙氧基和。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_2 选自氢、羟基、芳氧基、芳基烷氧基、烷

氧基、任选地被卤代的烷基、芳基、杂芳基和卤素。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_2 选自氢、羟基、C_{5-10} 芳氧基、C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基、任选地被卤代的 C_{1-6} 烷基、C_{5-10} 芳基、5-10 元杂芳基和卤素。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_2 选自氢和 C_{1-6} 烷氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_2 选自氢和 C_{1-4} 烷氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_2 选自氢和乙氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、氰基和羧基，其中，所述烷基、烷氧基和环烷基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基、杂芳基和氰基，其中，所述烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基和氰基，其中，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 3-8 元环烷基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素、羟基和卤代的 C_{1-6} 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素、羟基和卤代的 C_{1-4} 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、氟、氯、羟基和三氟甲基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、氟、氯和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、氟和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_3 选自氢和卤素；优选地，R_3 选自氢、氟和

氯；更优选地，R_3选自氢和氟。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_4选自氢、卤素、羟基和卤代的C_{1-6}烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_4选自氢、氟、羟基和三氟甲基。

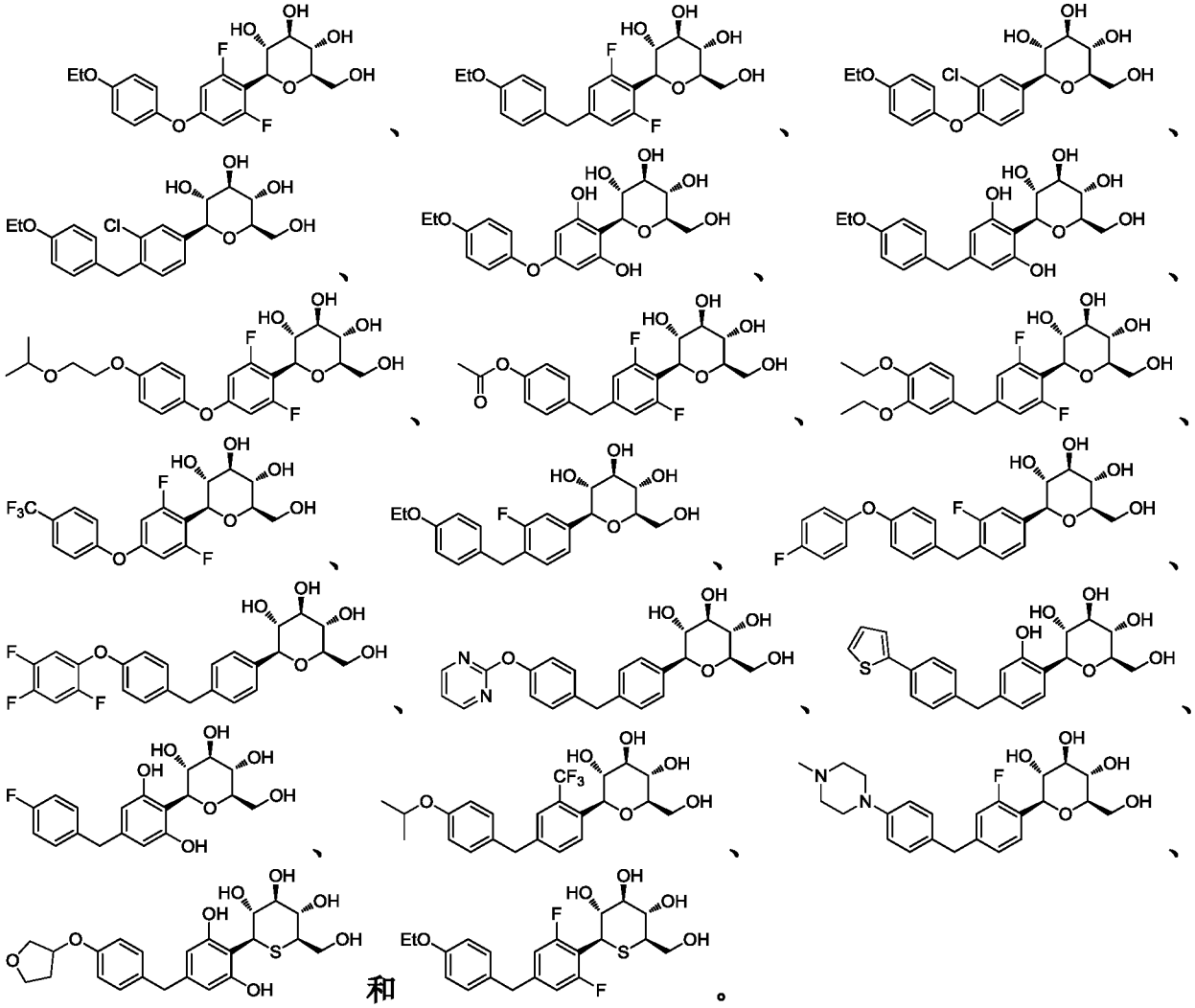
本发明第一方面的一些实施方式中，R_4选自氢、卤素和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_4选自氢、氟和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_5选自氢、卤素和羟基；优选地，R_5选自氢、氟和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R_6为氢。

本发明第一方面的一些实施方式中，所述化合物或其异构体选自：



和

本发明第二方面涉及一种组合物，包含本发明第一方面所述的化合物、其异构体或可药用盐。

本发明第二方面的一些实施方式中，所述组合物为药物组合物。

本发明第二方面的一些实施方式中，所述组合物还包含药用辅料。

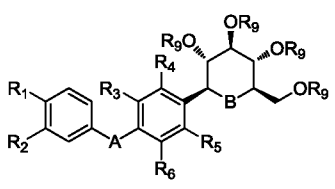
本发明第二方面的一些实施方式中，所述药物组合物可以为但不限于片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酏剂或糖浆剂等剂型。

本发明第二方面的一些实施方式中，药物组合物可通过胃肠外、局部、静脉内注射、口服、皮下、动脉内注射、真皮内、经皮（透皮）、直肠、颅内、腹膜内、鼻内、肌内途径或作为吸入剂给药，还可通过医药领域技术人员熟知的所有使用形式施用给药。

本发明第二方面的一些实施方式中，药用辅料包括但不限于稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、吸收剂、着色剂、调味剂、甜味剂、乳化剂、分散剂、增强化合物的吸收的试剂及填充剂等。其中，稀释剂包括但不限于水、甘油三酯类诸如氢化或部分氢化的植物油或其混合物、玉米油、橄榄油、向日葵油、红花油、鱼油诸如二十二碳六烯酸或其酯或甘油三酯或混合物、ω-3 脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、钠、葡萄糖和/或甘氨酸；润滑剂包括但不限于二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇；粘合剂包括但不限于硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖诸如葡萄糖或 β-乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶（诸如阿拉伯胶、海藻酸钠）、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮（如果需要）；崩解剂包括但不限于淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或其混合物；乳化剂或分散剂包括但不限于辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯、油酸聚乙二醇甘油酯、油酸甘油酯、二乙二醇单乙基，或其他可接受的乳化剂；增强化合物的吸收的试剂包括但不限于环糊精、羟丙基-环糊精、聚乙二醇 200 和/或聚乙二醇 400。

本发明第三方面涉及制备本发明第一方面所述化合物、其异构体或可药用盐的方法，包括如下步骤：

将式Ⅱ所示化合物进行脱保护反应，即得到本发明第一方面所述的化合物、其异构体或可药用盐；



Ⅱ

其中，

A、B、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5和R_6的定义如本发明第一方面中所述；

R_9选自烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基，其中，所述烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、烷基、烷氧基、硝基和芳基。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_9选自C_{1-6}烷基、硅烷基、C_{1-6}烷基酰基和5-10元脂杂环基，其中，所述C_{1-6}烷基和硅烷基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{5-10}芳基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_9选自C_{1-6}烷基、C_{5-10}芳基取代的C_{1-6}烷基、（C_{1-6}烷基）$_3$Si-、C_{1-6}烷基酰基、5-10元脂杂环基和C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_9选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、苄基（Bn-）、三甲基硅基（TMS-）、甲酰基、乙酰基（Ac-）、四氢吡喃基（THP-）、甲氧甲基（MOM-）和叔丁基二甲基硅基（TBDMS-）。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_9选自甲基、乙基、苄基（Bn-）、三甲基硅基（TMS-）、甲酰基、乙酰基（Ac-）、四氢吡喃基（THP-）、甲氧甲基（MOM-）和叔丁基二甲基硅基（TBDMS-）。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_9选自C_{1-6}烷基和C_{5-10}芳基取代的C_{1-6}烷基。

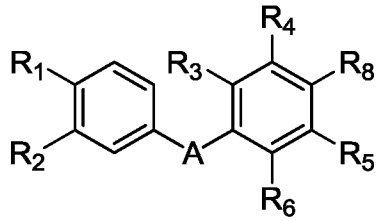
本发明第三方面的一些实施方式中，R_9选自甲基、乙基和苄基。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_9选自甲基和苄基。

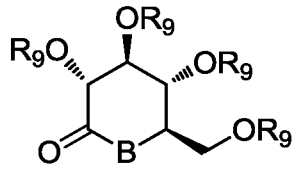
本发明第三方面的一些实施方式中，R_9为苄基。

本发明第三方面的一些实施方式中，式Ⅱ所示的化合物通过如下的步骤制备：

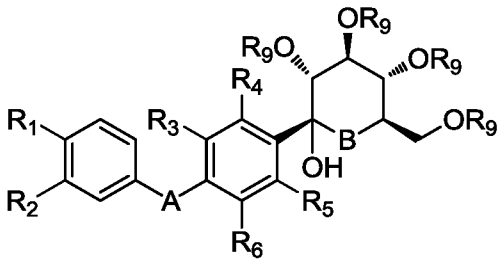
（1）将式IV所示化合物与式V所示化合物反应，得到式III所示化合物；



IV



V



III

其中，

A、B、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5和R_6的定义如本发明第一方面中所述；

R_9的定义如前面式Ⅱ所示的化合物中所述；

R_8选自氢、卤素、烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基，其中，所述烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、烷基和烷氧基；

（2）式III所示化合物、三乙基硅烷（Et_3SiH）和三氟化硼乙醚（$BF_3{\cdot}Et_2O$）进行反应，得到式Ⅱ所示的化合物。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_8选自氢、卤素、C_{1-6}烷基磺酰氧基和C_{5-10}芳基磺酰氧基，其中，所述C_{1-6}烷基磺酰氧基和C_{5-10}芳基磺酰氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_8选自氢、卤素、任选被卤代的C_{1-6}烷基磺酰氧基和任选被C_{1-6}烷基取代的C_{5-10}芳基磺酰氧基。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_8选自氢、卤素、C_{1-6}烷基磺酰氧基、被C_{1-6}烷基取代的苯磺酰氧基和卤代的C_{1-6}烷基磺酰氧基。

本发明第三方面的一些实施方式中，R_8选自氢、氟、氯、溴、碘、甲磺酰氧基（-OMs）、对甲苯磺酰氧基（-OTs）和三氟甲磺酰氧基（-OTf）。

本发明第四方面涉及本发明第一方面所述的化合物、其异构体或可药用盐，或者本发明第二方面所述的组合物在制备预防或治疗糖尿病的药物或者在制备抑制血糖升高或降低血糖的药物中的用途。

本发明第四方面的一些实施方式中，所述糖尿病为Ⅰ型糖尿病和/或Ⅱ型糖尿病。

本发明第四方面的一些实施方式中，Ⅰ型糖尿病为注射四氧嘧啶诱导的Ⅰ型糖尿病。

本发明第四方面的一些实施方式中，Ⅱ型糖尿病为高脂高糖饮食诱导的Ⅱ型糖尿病。

本发明第五方面涉及一种预防或治疗糖尿病的方法或者一种抑制血糖升高或降低血糖的方法，包括如下步骤：

给予有需求的受试者以有效量的本发明第一方面所述的化合物、其异构体或可药用盐，或者本发明第二方面所述的组合物。

本发明第五方面的一些实施方式中，所述糖尿病为Ⅰ型糖尿病和/或Ⅱ型糖尿病。

本发明第五方面的一些实施方式中，Ⅰ型糖尿病为注射四氧嘧啶诱导的Ⅰ型糖尿病。

本发明第五方面的一些实施方式中，Ⅱ型糖尿病为高脂高糖饮食诱导的Ⅱ型糖尿病。

本发明第一方面所述的化合物、其异构体或可药用盐，或者本发明第二方面所述的组合物，用于预防或治疗糖尿病或者用于抑制血糖升高或降低血糖；

本发明一些实施方式中，所述糖尿病为Ⅰ型糖尿病和/或Ⅱ型糖尿病。

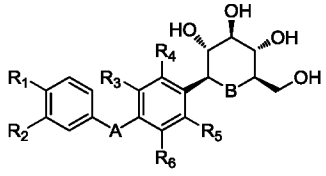
本发明一些实施方式中，Ⅰ型糖尿病为注射四氧嘧啶诱导的Ⅰ型糖尿病。

本发明一些实施方式中，Ⅱ型糖尿病为高脂高糖饮食诱导的Ⅱ型糖尿病。

本发明一些实施方式中，异构体包括但不限于对映异构体、顺反异构体、构象异构体、内消旋体以及具有手性中心但不呈镜像关系的立体异构体。

本发明还涉及如下 1 至 14 中的一个或多个方面：

1、一种糖苷类衍生物，其中，所述糖苷类衍生物为式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



，式 I；

其中，A 为氧、-$(CH_2)_m$-或-NH-；m 为 1、2 或 3；

B 为氧原子或硫原子；

R_1，R_2，R_3，R_4，R_5，R_6独立地为氢、羟基、羧基、烷氧基、-O-芳基、-O-杂芳基、

-OCH_2-芳基、-OCH_2-杂芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、卤素（氟、氯、溴或碘）、-CN、烷氧烷氧基或-NR_7R_{7a}或含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO_2 的杂原子的 3-14 元的杂环；

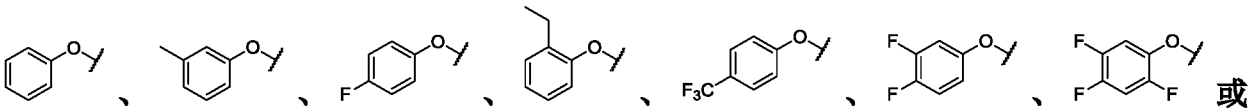
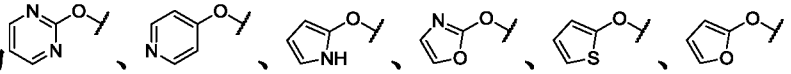
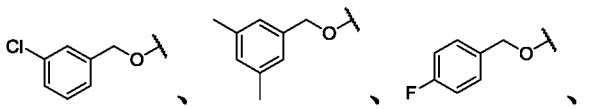
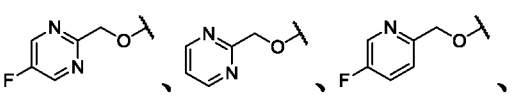
其中，所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基可进一步被一个或多个取代基取代，所述取代基包括卤素（氟、氯、溴或碘）、羟基、氨基、羧基、氰基、烷氧基或硝基；

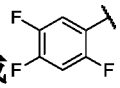
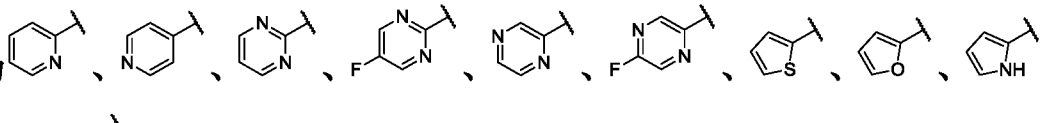
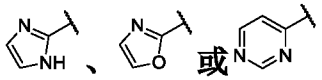
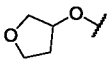
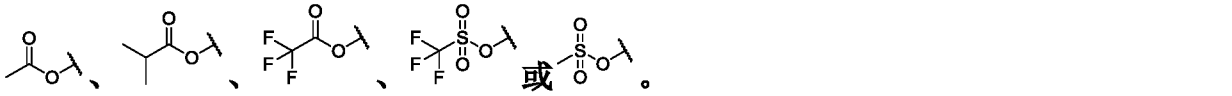
所述 R_7、R_{7a} 独立地为氢原子或烷基。

2、根据第 1 方面所述的糖苷类衍生物，其中，在所述式 I 所示的化合物中，所述 R_2 为氢、羟基、-O-芳基、-OCH_2-芳基、烷氧基、烷基、芳基、杂芳基、-CF_3 或卤素（氟、氯、溴或碘）。

3、根据第 1 或第 2 方面所述的糖苷类衍生物，其中，在所述式 I 所示的化合物中，所述 R_4，R_5 独立地为氢、羟基、烷氧基、-O-芳基、-OCH_2-芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、卤素（氟、氯、溴或碘）或-CN；R_4，R_5 相同或不同。

4、根据第 1 至 3 任一方面中所述的糖苷类衍生物，其中，在所述式 I 所示的化合物中，所述 R_6 为氢、羟基、羧基、烷氧基、烷基、环烷基、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、卤素（氟、氯、溴或碘）或-CN。

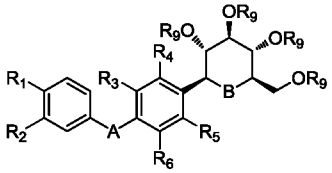
5、根据第 1 至 4 任一方面中所述的糖苷类衍生物，其中，所述烷氧基为 C1-C6 烷基氧基；C1-C6 烷基氧基示例性地为甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、叔丁基氧基、正戊基氧基、异戊基氧基或正己基氧基；所述-O-芳基为 ；所述-O-杂芳基为 ；所述-OCH_2-芳基为 $PhCH_2O$-、；所述-OCH_2-杂芳基为 ；所述烷基为 C1-C6 链状烷基，包括直链烷基或支链烷基，示例性地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基或异己基；所述环烷基为 C3-C6 环烷基，包括

含取代基的环烷基或不含取代基的环烷基，示例性地为环丙基、环丁基、、环戊基或环已基；所述芳基为苯基、对甲基苯基、对氟苯基、邻氯苯基、间甲氧基苯基或；所述杂芳基为、或；所述烷氧烷氧基为甲氧甲氧基、乙氧甲氧基、乙氧乙氧基、正丙氧甲氧基、异丙氧甲氧基、正丙氧乙氧基、异丙氧乙氧基或；所述酯基为。

6、根据第 1 至 5 任一方面中所述的糖苷类衍生物，其中，式 I 所示的化合物为(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苯氧基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-氯-4-(4-乙氧苯氧基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-氯-4-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苯氧基)-2,6-二羟基苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-2,6-二羟基苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2,6-二氟-4-(4-(2-异丙氧乙氧基)苯氧基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙酰氧基苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(3,4-二乙氧苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2,6-二氟-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-3-氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-氟-4-(4-(4-氟苯氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-(2,4,5-三氟苯氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-(嘧啶-2-基氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-羟基-4-(4-(噻吩-2-基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-氟苄基)-2,6-二羟基苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-异丙氧苄基)-2-(三氟甲基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2,6-二羟基-4-(4-((四

氢呋喃-3-基)氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-硫代吡喃-3,4,5-三醇、或(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-硫代吡喃-3,4,5-三醇。

7、第1至6任一方面中所述糖苷类衍生物的制备方法，其中，所述式I所示的化合物由式II所示的化合物经脱保护反应制备而成；



，式II；

其中，A为氧、-$(CH_2)_m$-或-NH-；m为1、2或3；

B为氧原子或硫原子；

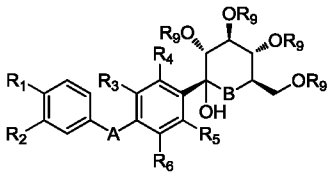
R_1，R_2，R_3，R_4，R_5，R_6独立地为氢、羟基、羧基、烷氧基、-O-芳基、-O-杂芳基、-OCH_2-芳基、-OCH_2-杂芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、卤素（氟、氯、溴或碘）、-CN、烷氧烷氧基或-NR_7R_{7a}或含有1-4个为N、O、S、SO和/或SO_2的杂原子的3-14元的杂环；

R_9为TMS-、Bn-、Ac-、THP-、MOM-或TBDMS-；

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

所述R_7、R_{7a}独立地为氢原子或烷基。

8、根据第7方面所述的制备方法，其中，所述式II所示的化合物由式III所示的化合物制备而成；



，式III；

其中，A为氧、-$(CH_2)_m$-或-NH-；m为1、2或3；

B为氧原子或硫原子；

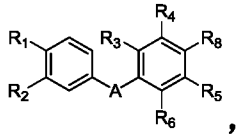
R_1，R_2，R_3，R_4，R_5，R_6独立地为氢、羟基、羧基、烷氧基、-O-芳基、-O-杂芳基、-OCH_2-芳基、-OCH_2-杂芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-CF_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、卤素（氟、氯、溴或碘）、-CN、烷氧烷氧基或-NR_7R_{7a}或含有1-4个为N、O、S、SO和/或SO_2的杂原子的3-14元的杂环；

R_9为TMS-、Bn-、Ac-、THP-、MOM-或TBDMS-；

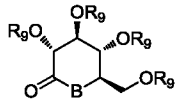
其中，所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基可进一步被一个或多个取代基取代，所述取代基包括卤素（氟、氯、溴或碘）、羟基、氨基、羧基、氰基、烷氧基或硝基；

所述 R_7、R_{7a} 独立地为氢原子或烷基。

9、根据第 8 方面所述的制备方法，其中，所述式 III 所示的化合物由式 IV 所示的化合物与式 V 所示的化合物反应制备而成；



，式 IV；



，式 V；

其中，A 为氧、$-(CH_2)_m-$或-NH-；m 为 1、2 或 3；

B 为氧原子或硫原子；

R_1，R_2，R_3，R_4，R_5，R_6 独立地为氢、羟基、羧基、烷氧基、-O-芳基、-O-杂芳基、$-OCH_2-$芳基、$-OCH_2-$杂芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、$-CF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、卤素（氟、氯、溴或碘）、-CN、烷氧烷氧基或$-NR_7R_{7a}$或含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO_2 的杂原子的 3-14 元的杂环；

R_8 为-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OMs、-Ots 或-OTf；

R_9 为 TMS-、Bn-、Ac-、THP-、MOM-或 TBDMS-；

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

所述 R_7、R_{7a} 独立地为氢原子或烷基。

10、第 1 至 6 任一方面所述糖苷类衍生物在预防和/或治疗 I 型糖尿病药物中的应用。

11、第 1 至 6 任一方面所述糖苷类衍生物在预防和/或治疗四氧嘧啶诱导的 I 型糖尿病等药物中的应用。

12、一种第 1 至 6 任一方面中所述糖苷类衍生物的药物组合物，所述药物组合物包括所述式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分及至少一种药学上可接受的辅料；优选地，所述组合物是通过口服、注射、透皮、鼻腔、黏膜以及吸入方式使用的；更优选地，所述组合物为普通剂型，缓释、控释、定位或速释剂型。

13、第 1 至 6 任一方面所述糖苷类衍生物在预防和/或治疗Ⅱ型糖尿病药物中的应用。

14、第 1 至 6 任一方面所述糖苷类衍生物在预防和/或治疗高脂高糖食物诱导的 II 型糖尿病药物中的应用。

本发明中，如无特别说明：

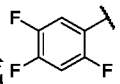
术语“可药用盐”是指，（1）化合物中存在的酸性官能团（例如-COOH、-OH 或 $-SO_3H$ 等）与适当的无机或者有机阳离子（碱）形成的盐，例如：化合物与碱金属或碱土金属形成的盐、化合物的铵盐或化合物与含氮有机碱形成的盐；以及（2）化合物中存在的碱性官能团（例如 $-NH_2$ 等）与适当的无机或者有机阴离子（酸）形成的盐，例如化合物与无机酸或有机羧酸形成的盐。

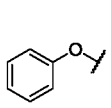
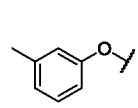
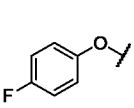
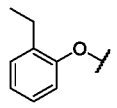
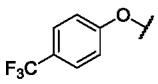
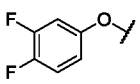
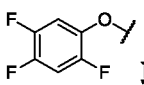
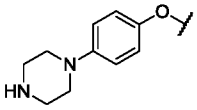
术语“羟基”是指-OH 基团。

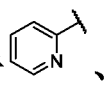
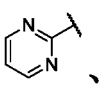
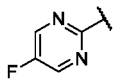
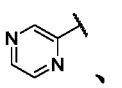
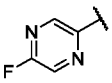
术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

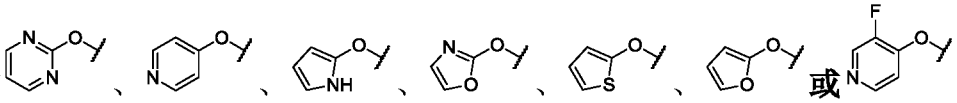
术语“烷基”是指直链或支链的烷基，例如 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷基、C_{1-3} 烷基、C_2 烷基、C_3 烷基、C_4 烷基或 C_5 烷基。具体的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基或异己基。

术语“烷氧基”是指烷基-O-，其中“烷基”的定义如前文所述。例如 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基。具体的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基等。

术语“芳基”是指具有芳香性的单环或多环化合物形成的一价基团，例如 C_{4-12} 芳基、C_{5-10} 芳基或 C_{6-10} 芳基等，具体的例如苯基、对甲基苯基、对氟苯基、邻氯苯基、间甲氧基苯基或。

术语“芳氧基”是指芳基-O-，其中“芳基”的定义如前文所述。例如 C_{4-12} 芳氧基、C_{5-10} 芳氧基或 C_{6-10} 芳氧基，具体的例如、、、、、、或。

术语“杂芳基”是指至少含有一个杂原子的有芳香性的单环或多环化合物形成的一价基团，杂原子选自 N、O 和 S；例如 4-12 元杂芳基、5-10 元杂芳基、6-10 元杂芳基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氮芳杂基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含硫芳杂环基或 4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氧芳杂环基。具体例子包括但不限于、、、、、、、、或。

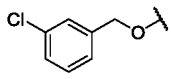
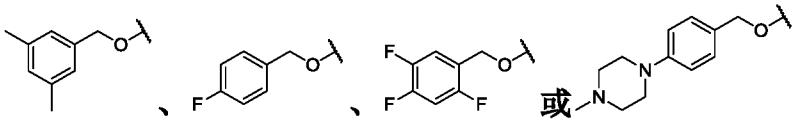
术语“杂芳氧基”是指杂芳基-O-，其中“杂芳基”的定义如前文所述。例如 4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氮杂芳氧基或 4-12 元（5-10 元、6-10 元）含硫杂芳氧基，具体的例如。

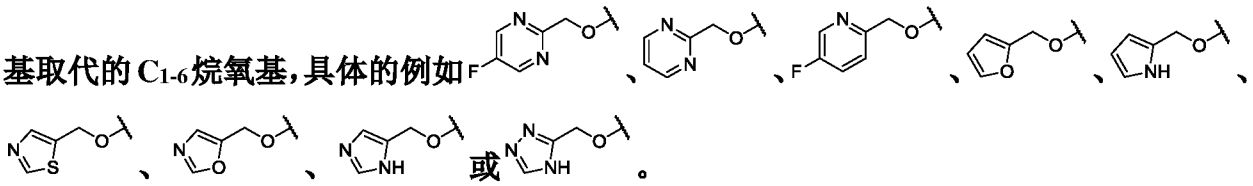
术语“脂杂环基”是指至少含有一个杂原子的不具有芳香性的单环或多环化合物形成的一价基团，杂原子选自 N、O 和 S；例如 4-12 元脂杂环基、5-10 元脂杂环基、5-12 元脂杂环基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氮脂杂环基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氧脂杂环基或 4-12 元（5-10 元、6-10 元）含硫脂杂环基。其中，脂杂环基的具体例子包括但不限于 1-吡咯烷基、1-哌嗪基、N-吗啉基、1-哌啶基或四氢呋喃基等。

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

术语“羧基”是指-COOH 基团。

术语“亚烷基”是指烷基上去掉一个氢原子剩下的二价基团，其中“烷基”定义如上所述。例如 C_{1-6}亚烷基、C_{1-4}亚烷基、C_{1-3}亚烷基、C_2亚烷基、C_3亚烷基、C_4亚烷基、C_5亚烷基或 C_6亚烷基。

术语“芳基烷氧基”又可称为芳基取代的烷氧基，是指芳基-亚烷基-O-，其中“芳基”、“亚烷基”的定义如前文所述。例如 C_{4-12}芳基取代的 C_{1-6}烷氧基、C_{5-10}芳基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{6-10} 芳基取代的 C_{1-6} 烷氧基，具体的例如 $PhCH_2O$-、、。

术语“杂芳基烷氧基” 又可称为杂芳基取代的烷氧基，是指杂芳基-亚烷基-O-，其中“杂芳基”、“亚烷基”的定义如前文所述。例如 5-10 元杂芳基取代的烷氧基、5-10 元含氮杂芳基取代的 C_{1-6}烷氧基、5-10 元含硫杂芳基取代的 C_{1-6}烷氧基或 5-10 元含氧杂芳基取代的C_{1-6}烷氧基，具体的例如。

术语“环烷基”是指单环饱和烷基，3-12 元环烷基含有 3-12 个环成员，例如 2-10 元环烷基、3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元环烷基。具体的实例包括但不限于：环丙基、环丁基、、环戊基或环已基。

术语“氰基”是指-CN 基团。

术语“氨基”是指-NH_2 基团。

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

术语“硝基”是指-NO_2 基团。

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

本发明取得了如下的有益效果：

1、本发明化合物、其异构体或可药用盐，可用于预防或治疗糖尿病，具有抑制血糖升高、降低血糖水平的效果。

2、本发明提供了制备上述化合物、其异构体或可药用盐的方法。

附图说明

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

图 1 为本发明实施例 1 中的化合物 1 的 H-NMR 谱图；

图 2 为本发明实施例 2 中的化合物 2 的 H-NMR 谱图；

图 3 为本发明实施例 3 中的化合物 3 的 H-NMR 谱图；

图 4 为本发明实施例 4 中的化合物 4 的 H-NMR 谱图；

图 5 为本发明实施例 4 中的中间体化合物 4-6 的高效液相色谱图；

图 6 为本发明实施例 4 中的中间体化合物 4-7 的高效液相色谱图。

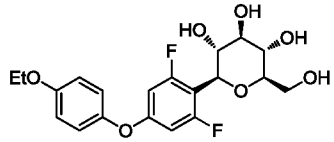
具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的

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

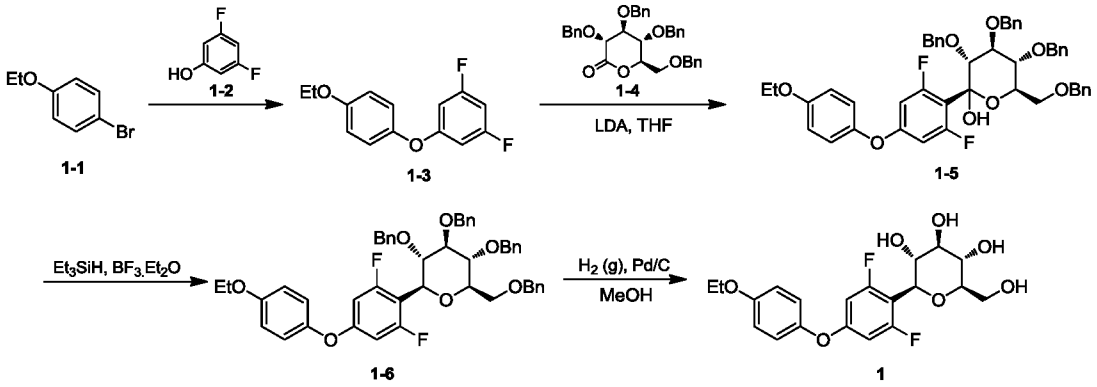
实施例中未注明具体条件者，按照常规反应条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售购买获得的常规产品。

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



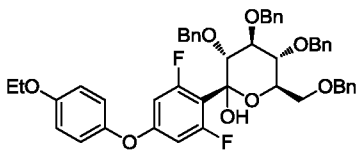
化合物 1

路线一：



（1）制备中间体化合物 1-3（1-(4-乙氧苯氧基)-3,5-二氟苯）

取对溴苯乙醚 100 g (化合物 1-1，496 mmol, 1 eq)和 3,5-二氟苯酚 97 g (化合物 1-2，746 mmol, 1.5 eq)，溶解于 1000 mL 二氧六环中，得到溶液；在 20℃下向上述溶液中依次加入 Cs_2CO_3 324 g (994 mmol, 2 eq)、CuI 28.4g (149.2 mmol, 0.3 eq)和亚硝酸异丁酯 30.8 g (298 mmol, 0.6 eq)，在 100℃下搅拌 12h，反应完后降温至 20℃，减压蒸馏得到浓缩物，用水-石油醚萃取浓缩物，收集石油醚相，减压蒸馏得到粗品，粗品过硅胶柱，流动相为石油醚，得到 61.6g 化合物 1-3，为无色油状物，收率为 24.8%。

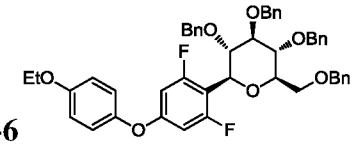


（2）制备中间体化合物 1-5

取 23.8 g (95.1 mmol, 1.0 eq)化合物 1-3，加入 165.0 mL 重蒸的四氢呋喃溶解，得到溶

液；在-70℃及 N_2 保护下向上述溶液中逐滴加入 71.3 mL (2.0 M, 1.5 eq) LDA（二异丙基氨基锂）的四氢呋喃溶液，然后在-70℃及 N_2 保护下搅拌 0.5 h，之后逐滴加入含 51.2 g (95.1 mmol, 1.0 eq)化合物 1-4 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，再在-70℃及 N_2 保护下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯= 5:1 ~20:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 46.0 g 化合物 1-5，为无色油状物，收率为 61.3%。

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

（3）制备中间体化合物 1-6 

称取 46.0 g (59.2 mmol, 1.0 eq)化合物 1-5，加入 320.0 mL 二氯甲烷溶解成溶液，在 20℃及氮气保护下向上述溶液中加入 Et_3SiH 8.2 g (70.0 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，然后逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 5.0 g (70.0 mmol, 1.2 eq)，在 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和氯化钠水溶液中洗涤，之后用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=1:0~10:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 26.0 g 化合物 1-6，为无色油状物，收率为 57.7%。

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

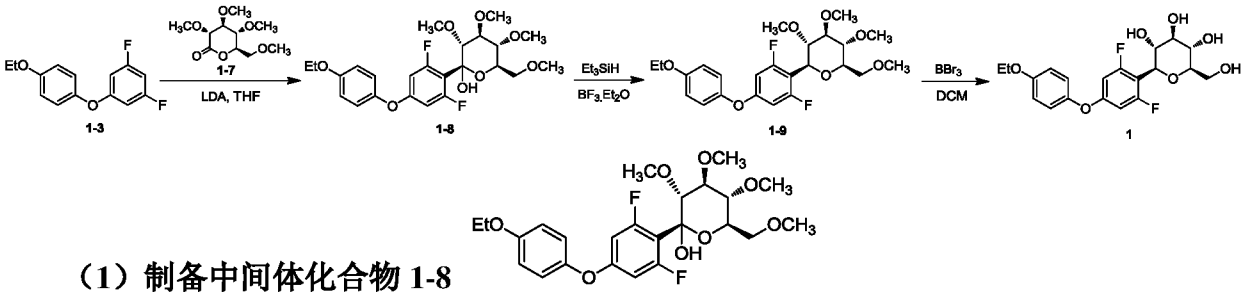
（4）制备化合物 1

称取 26.0 g (33.6 mmol, 1.0 eq)化合物 1-6，加入 200.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 15.0 g Pd/C (有效物质含量 10%)，反应体系抽真空后充氢气，在 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，然后抽滤，滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱为 Phenomenex luna C18，250mm*50mm, i.d. 10μm；流动相：流动相 A 为水（含 0.1%（W/W）三氟乙酸），流动相 B 为乙腈，20min 内流动相 B 的体积百分数由 30%逐渐升至 80%），得到 4.6 g 化合物 1，为白色固体，收率为 33.3%。

如图 1 所示：1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H),

4.53 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 1.41 (t, 3H)。m/z: 412.13。

路线二：

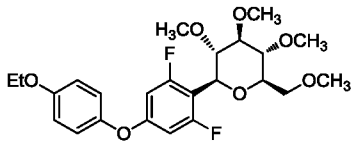


（1）制备中间体化合物 1-8

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

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

（2）制备中间体化合物 1-9



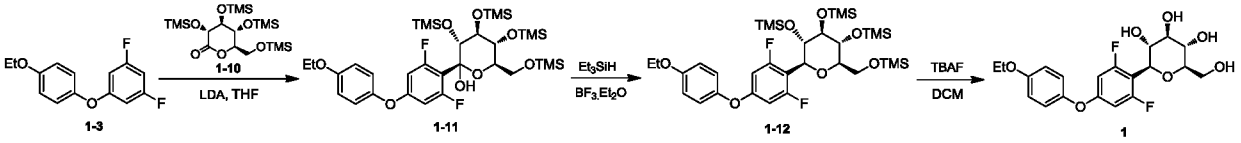
称取 3.4 g (7.1 mmol, 1.0 eq)化合物 1-8，溶解于 30 mL 二氯甲烷中，得到溶液；在 20℃及氮气保护下向上述溶液中加入 Et_3SiH 1.0 g (8.52 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，然后逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 0.6 g (8.52 mmol, 1.2 eq)，升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 20.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=1:0~6:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 2.16 g 化合物 1-9，收率为 65%。

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

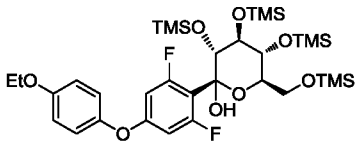
（3）制备化合物 1

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

路线三：



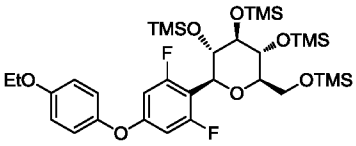
（1）制备中间体化合物 1-11



取 2.5 g (10 mmol, 1.0 eq)路线一中制备的化合物 1-3，将其溶解在 20 mL 重蒸四氢呋喃中，得到溶液，在-70℃及 N_2 保护下向上述溶液中逐滴加入 7.5 mL (2.0 M, 1.5 eq) LDA（二异丙基氨基锂）的四氢呋喃溶液，然后在-70℃及氮气保护下搅拌 0.5 h，之后逐滴加入含 4.7 g (10 mmol, 1.0 eq)化合物 1-10 的四氢呋喃(使用 10 mL 重蒸 THF 配制)溶液，再在-70℃及氮气保护下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 4.4 g 化合物 1-11，收率为 62%。

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

（2）制备中间体化合物 1-12



称取 4.4 g (6.2 mmol, 1.0 eq)化合物 1-11，溶解于 40 mL 二氯甲烷，得到溶液，在 20℃及氮气保护下向上述溶液中加入 Et_3SiH 0.87 g (7.44 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，然后逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 0.5 g (7.44 mmol, 1.2 eq)，升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 20.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=1:0~8:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调

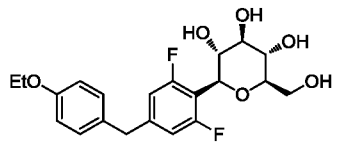
整流动相的比例，得到 2.74 g 化合物 1-12，收率为 63%。

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

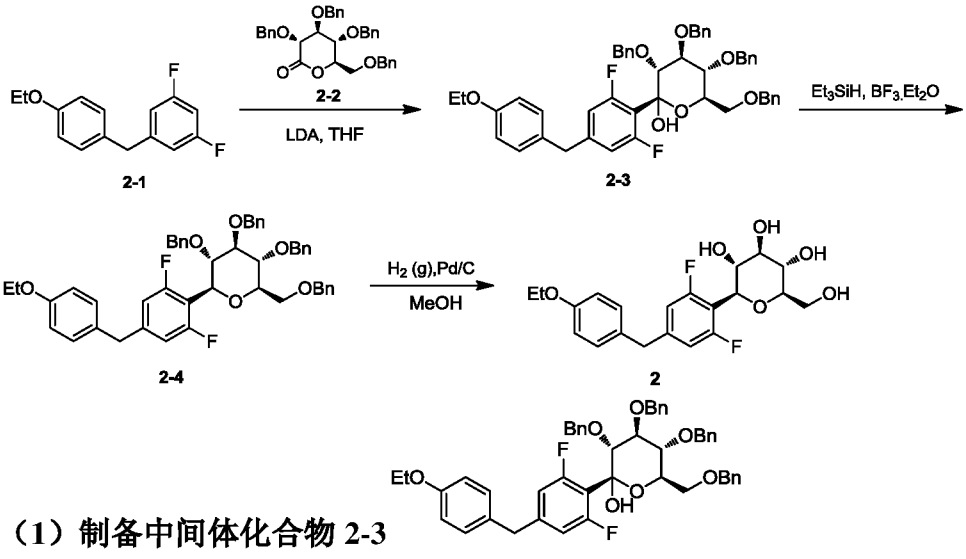
（3）制备化合物 1

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

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



化合物 2



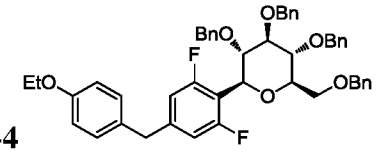
（1）制备中间体化合物 2-3

称取 53g (213.4 mmol, 1.0 eq)化合物 2-1，溶解于 265 mL 重蒸四氢呋喃中，得到溶液；在-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 106.6 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液，在-70℃及氮气条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 115 g (213.4 mmol, 1.0 eq)化合物 2-2 的四氢呋喃溶液(使用 106.0 mL 重蒸 THF 配制)，之后在-70℃及氮气条件下搅拌 1 h，将

反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚：乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 105.0 g 化合物 2-3，为无色油状物，收率为 62.5%。

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

（2）制备中间体化合物 2-4



称取 105.0 g (133.4 mmol, 1.0 eq)化合物 2-3，溶解于 735.0 mL 二氯甲烷中，得到溶液；在 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 18.6 g(160 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 22.75 g (160 mmol, 1.2 eq)，然后升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯= 100:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 68.0 g 化合物 2-4，为白色固体，收率为 66.1%。

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

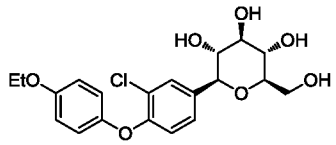
（3）制备化合物 2

称取 68.0 g (88.2 mmol, 1.0 eq)化合物 2-4，加入 500.0 mL 甲醇，在氩气条件下加入 22.0 g Pd/C (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，在 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，反应完成后，抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱为 Phenomenex luna C18，250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-乙腈，30min 内乙腈的体积百分数由 25%逐渐上升至 53%），得到 15 g 化合物 2，为白色固体，收率为 41.5%。

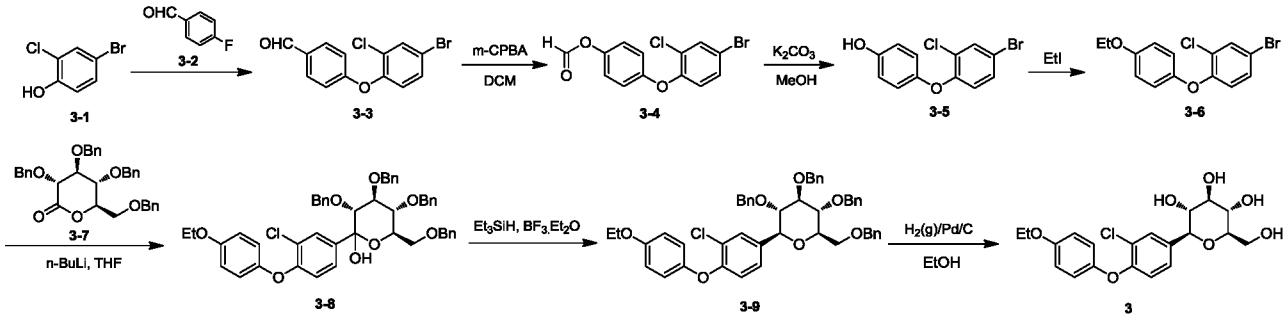
如图 2 所示：1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 3H), 1.35 (t, 3H)。m/z:410.15。

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

-3,4,5-三醇（化合物 3）的制备



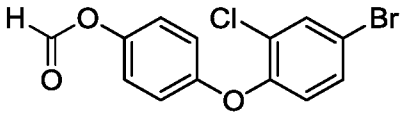
化合物 3



（1）制备中间体化合物 3-3（4-(4-溴-2-氯苯氧基)苯甲醛）

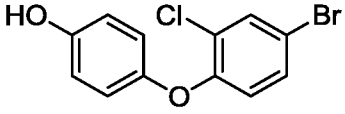
称取 60.0 g(289.2 mmol, 1.00 eq)化合物 3-1，加入 650.0mL DMA（二甲基乙酰胺）、35.90 g(289.2 mmol, 1.00 eq)化合物 3-2、42.37g (306.6 mmol, 1.06 eq)碳酸钾，在 100℃及氮气条件下反应 12 h，反应完成后，降温至室温，用 MTBE（甲基叔丁基醚）1.00 L 萃取，收集有机相并用饱和食盐水 1.00 L 洗涤，然后减压蒸馏获得浓缩物，将浓缩物过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=40:1~3:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 67.0g 化合物 3-3，为淡黄色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

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



（2）制备中间体化合物 3-4

取 67.0 g(215.1 mmol, 1.00 eq)化合物 3-3，加入 670.0 mL 二氯甲烷中溶解，然后加入 m-CPBA 58.0 g(268.8 mmol，纯度为 80%，1.25 eq)，将上述体系在 20℃反应 10 h，TLC 检测反应完全后，在 10℃条件下向反应液中加入 200.0 mL 饱和 Na_2SO_3 水溶液，再用 MTBE (300.0 mL)萃取，收集有机相并依次用饱和碳酸钠水溶液和饱和食盐水洗涤，然后浓缩得到 70.0 g 粗品化合物 3-4，无需纯化直接用于下一步。

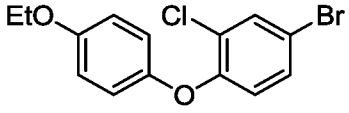


（3）制备中间体化合物 3-5

取步骤（2）制备的 70.0 g 粗品化合物 3-4，加入 350 mL 甲醇、0.5 mL 浓盐酸(12 M)，在 20℃搅拌 2 h，反应完毕后，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸

乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 67.0 g 化合物 3-5，为浅黄色油状物。

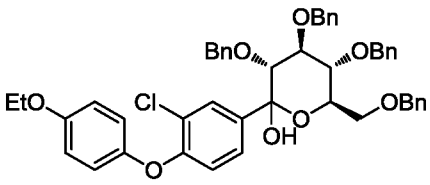
1HNMR（400 MHz CDCl3）δ：7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。



（4）制备中间体化合物 3-6

取 67.0 g(1.00 eq)化合物 3-5，加入 450.0 mL 四氢呋喃，降温至 0℃，分批加入 16.5 g NaH (纯度为 60%, 2.4 eq)，然后逐滴加入 40.3 g 碘乙烷(258.3 mmol, 1.50 eq)，升温至 60℃反应 12 h，反应完成后，降温至 0℃，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NH_4Cl 水溶液，再加入 MTBE 萃取，收集有机相，浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~10:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 55.0 g 化合物 3-6，为浅黄色油状物，收率为 74.8%。

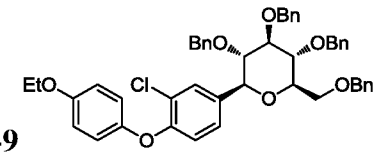
1HNMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, J = 14.4 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。



（5）制备中间体化合物 3-8

称取 40.0 g(122.10 mmol, 1.00 eq)化合物 3-6，溶解于 700 mL 重蒸 THF 中，得到溶液；在-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 48.84 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi（正丁基锂）的四氢呋喃溶液，在-70℃及氮气条件下搅拌 0.2 h，再逐滴加入含 65.77 g(122.10 mmol, 1.00 eq)化合物 3-7 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，然后在-70℃及氮气条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒至饱和 NH_4Cl 水溶液中，用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 75.0 g 化合物 3-8，为无色油状物。

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



（6）制备中间体化合物 3-9

称取 75.0 g(95.3 mmol, 1.00 eq)化合物 3-8，加入 525.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；在 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 13.3 g（114.3 mmol, 1.20 eq），降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3·Et_2O$ 6.5 g (45.7 mmol, 1.2 eq)，然后升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 52.0 g 化合物 3-9，为白色固体，收率为 70.7%。

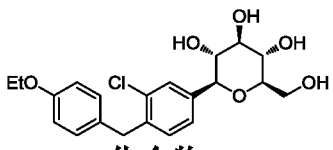
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ： 7.34-7.32 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 19H), 6.92-6.93 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 4.75-4.80 (m, 3H), 4.8-4.58 (m, 5H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 4H), 3.64-3.78 (m, 4H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。m/z:770.30。

（7）制备化合物 3

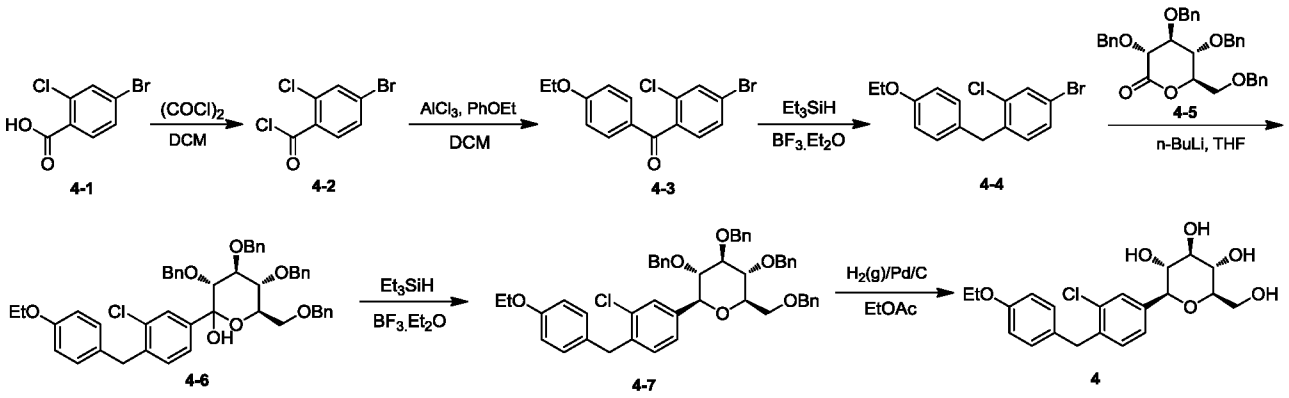
称取 44.0 g (57.0 mmol, 1.00 eq)化合物 3-9，加入 880.0 mL 乙醇溶解，得到溶液；在氩气条件下向上述溶液中加入 Pd/C 11.0 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，在 20℃及 30 psi 氢气条件下反应 12 h，反应完成后，抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep. SFC（制备型 SFC）(柱子: Chiralpak IC-H，250mm*30mm，i.d. 5μm; 流动相: A 相为 CO_2，B 相为含 0.1%（W/W）$NH_3·H_2O$ 的异丙胺; A 相与 B 相体积比为 55：45; 流速: 73g/min; 检测波长:220 nm; 柱温: 40℃；压力: 100 bar)，得到 9.22 g 化合物 3，为白色固体。

如图 3 所示：1HNMR(400 MHz，CD_3OD)δ：7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 5H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.88 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 5.2 Hz, J = 11.6 Hz, 1H), 3.40-3.44 (m, 3H), 3.30-3.31 (m, 1H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。m/z:410.11。

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

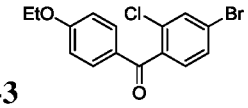


化合物 4



（1）制备中间体化合物 4-2（4-溴-2-氯苯甲酰氯）

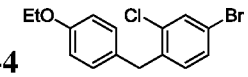
取 30.0g (127.41 mmol, 1.00 eq)化合物 4-1，加入 180.0mL 二氯甲烷（DCM）和 0.1mL DMF，于 0℃下逐滴加入草酰氯 17.8 g(140.2 mmol, 1.10 eq)，滴加完毕后升温至 20℃反应 3 h，反应完毕后得到化合物 4-2 的二氯甲烷溶液，无需后处理直接用于下一步。



（2）制备中间体化合物 4-3

在 0℃及氮气条件下，向步骤（1）得到的化合物 4-2 的二氯甲烷溶液中加入乙氧基苯 15.5 g(127.4mmol, 1.00 eq)，然后分批加入 $AlCl_3$ 17.0 g(127.4 mmol, 1.00 eq)，升温至 20℃反应 3 h，反应完毕后降温至 0℃，再加入 200 mL 稀盐酸，然后加入饱和食盐水，收集有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物。向浓缩物中加入 MeOH 100 mL，于 20℃搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥得到 35.0 g 化合物 4-3，为白色固体，收率为 80.9%。

1HNMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：7.74 (dd, J = 7.2 Hz, J = 9.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz,1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

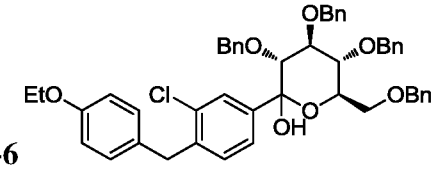


（3）制备中间体化合物 4-4

取 35.0 g (103.1 mmol, 1.00 eq)化合物 4-3，加入 350.0 mL 乙腈，于 20℃及氮气条件下加入 Et_3SiH 59.9g (515.3 mmol, 5.00 eq)，再于 25℃及氮气条件下逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 29.3g (206.1 mmol, 2.00 eq)，然后在 25℃反应 12 h，反应完毕后，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，用 MTBE 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，收集有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚，得到 33.0 g 化合物 4-4，为浅黄色油状物，收率为 92.0%。

1HNMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz,

1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

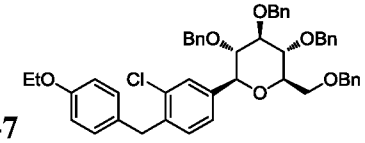


（4）制备中间体化合物 4-6

称取 28.0 g(86.0 mmol, 1.00 eq)化合物 4-4，加入 560 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；在-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 34.4 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在-70℃及氮气条件下搅拌 0.2 h，然后逐滴加入含 46.3 g（86.0 mmol, 1.00 eq)化合物 4-5 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，然后在-70℃及氮气条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒至饱和 NH_4Cl 水溶液中，用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 56.0 g 化合物 4-6，为无色油状物，收率为 72.8%。

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

对得到的化合物 4-6 进行超临界流体色谱（SFC）检测，色谱柱： Chiralpak IC-H ；规格为 250*30mm, i.d. 5μm； 流动相: A 相为 CO_2， B 相 为含 0.1%（W/W）$NH_3·H_2O$ 的异丙胺；A 相与 B 相体积比为 55：45; 流速: 73g/min; 检测波长:220 nm; 柱温: 40℃；压力: 100 bar；进样量 0.5μL。色谱峰如图 5 所示。



（5）制备中间体化合物 4-7

称取 56.0g (71.3 mmol, 1.00 eq)化合物 4-6，加入 390.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；在 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 9.95 g(85.6 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3·Et_2O$ 12.1g (85.6 mmol, 1.20 eq)，然后升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 55.0 g 化合物 4-7，为无色油状物，收率为 64.6%。

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

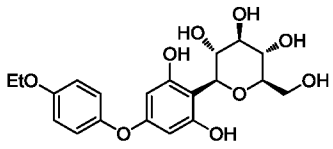
对得到的化合物 4-7 进行 SFC 检测，柱子： Chiralpak IC-H， 250*30mm，i.d. 5μm；流动相: A 相为 CO_2， B 相为 含 0.1%（W/W）$NH_3·H_2O$ 的异丙胺；A 相与 B 相体积比为 55：45; 流速: 73g/min；柱温: 40℃；压力: 100 bar；检测波长:220 nm；进样量 0.5μL。色谱峰如图 6 所示。

（6）制备化合物 4

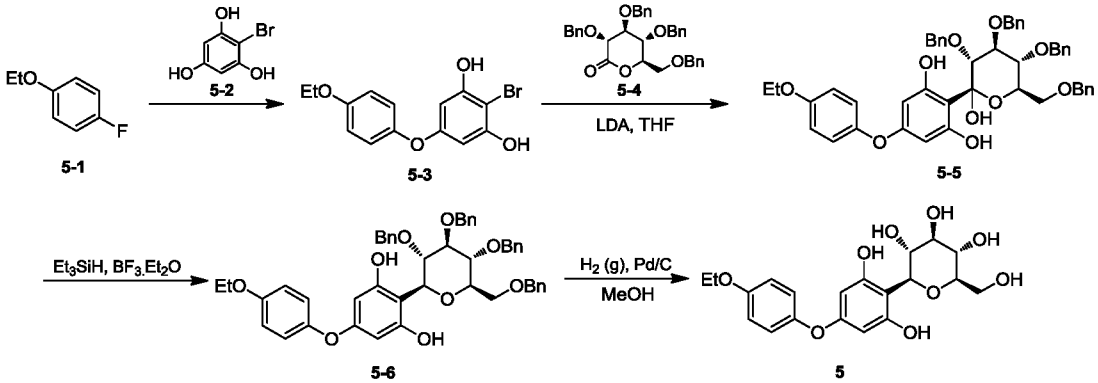
将 41.2 g(53.6 mmol, 1.00 eq)化合物 4-7 和 800.0 mL 乙酸乙酯搅拌均匀，然后在氩气条件下加入 Pd/C 8.00 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，在 20℃及 30 psi 氢气条件下反应 12 h，反应完成后，抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC)(色谱柱为 Phenomenex luna C18，250mm*50mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-乙腈，20min 内乙腈体积百分数由 26%逐渐上升至 46%)，得到 7.7 g 化合物 4，为白色固体，收率为 35.1%。

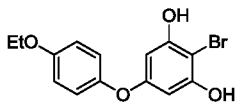
如图 4 所示：1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：7.37 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.7 (br.s, 4H), 3.92-4.00 (m, 5H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.05-3.24 (m, 4H), 1.27(t, J = 7.2Hz, 3H)。m/z:408.13。

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



化合物 5

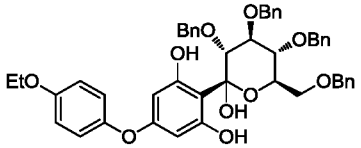




（1）制备中间体化合物 5-3

取对溴苯乙醚 69.4g (化合物 5-1，496 mmol, 1 eq)和 152.5 g 化合物 5-2 (744 mmol, 1.5

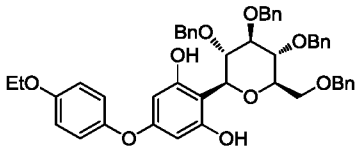
eq)，加入 500 mL 二甲基甲酰胺溶解，得到溶液；于 20℃向上述溶液中加入 Cs_2CO_3 323 g (992 mmol, 2 eq)，然后于 100℃及氮气条件下搅拌 12h，反应完全后降温至室温，减压蒸馏得到浓缩物，用水-乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=40:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 40.3g 化合物 5-3，为无色油状物，收率为 25%。



（2）制备中间体化合物 5-5

取 40.3g (124 mmol, 1.0 eq)化合物 5-3，加入 180.0 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 148.8 mL (2.5 M, 3 eq) 正丁基锂的四氢呋喃溶液，于-70℃及氮气条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 66.7 g (124 mmol, 1.0 eq)化合物 5-4 的四氢呋喃溶液(使用 150.0 mL 重蒸 THF 配制)，于-70℃及氮气条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 31.6g 化合物 5-5，收率为 32.5%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.20-7.29 (m, 15H), 6.92-7.03 (m, 9H), 6.18 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53 (q, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 1.42 (t, 3H)。m/z:784.32。



（3）制备中间体化合物 5-6

称取 31.6 g (40.3 mmol, 1.0 eq)化合物 5-5，加入 350.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 5.6 g (48.36 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 3.5 g (48.36 mmol, 1.2 eq)，再升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入饱和 200.0 mL 氯化钠水溶液中，用二氯甲烷相萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=1:0~10:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 18.8g 化合物 5-6，收率为 61%。

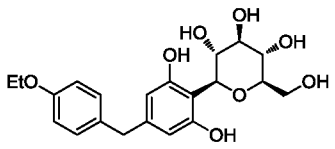
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.20-7.29 (m, 15H), 6.92-7.03 (m, 9H), 6.18 (dd, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.53 (q, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 1.42 (t, 3H)。m/z:768.33。

（4）制备化合物 5

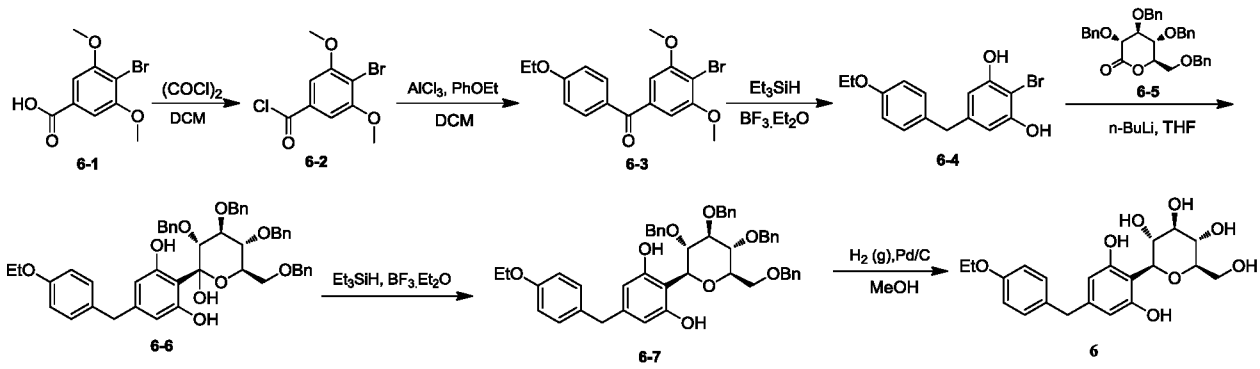
称取 18.8g (24.5 mmol, 1.0 eq)化合物 5-6，加入 200.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 17.0 g Pd/C (有效物质含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，于 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，反应完成后，抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱为 Phenomenex luna C18，250mm*50mm，i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-乙腈，20min 内乙腈的体积百分数由 30%逐渐上升至 80%），得到 3.0 g 化合物 5，为白色固体，收率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

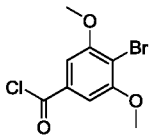
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：6.96-7.03 (m, 4H), 6.18 (dd, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.53 (q, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 1.42 (t, 3H)。m/z:408.14。

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



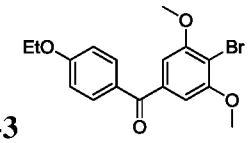
化合物 6





（1）制备中间体化合物 6-2

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

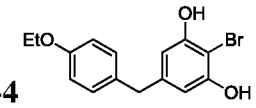


（2）制备中间体化合物 6-3

于 0℃及氮气条件下，向步骤（1）得到的化合物 6-2 的二氯甲烷溶液中加入乙氧基苯 28.0 g(230.4 mmol, 1.00 eq)，然后分批加入 $AlCl_3$ 30.7g(230.4 mmol, 1.00 eq)，升温至 20℃

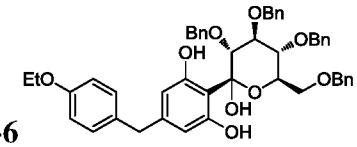
反应 3 h，反应完毕后降温至 0℃，加入 200 mL 稀盐酸，再加入饱和食盐水，收集有机相，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物，向浓缩物中加入 MeOH 100 mL，于 20℃搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥得到 68g 化合物 6-3，收率为 80.9%。

（3）制备中间体化合物 6-4



取 68g (186.4 mmol, 1.00 eq)化合物 6-3，加入 350.0 mL 乙腈，于 20℃及氮气条件下加入 Et_3SiH 108.3g (932 mmol, 5.00 eq)，然后于 25℃及氮气条件下逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 106g (745.6mmol，4.00 eq)，在 25℃反应 12 h，反应完毕后，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，用 MTBE 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，收集有机相，采用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=50:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 55.4 g 化合物 6-4，收率为 92.0%。

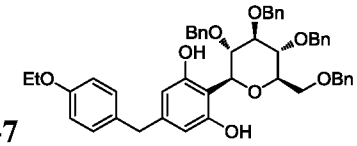
（4）制备中间体化合物 6-6



称取 55.4 g (171.5 mmol, 1.0 eq)化合物 6-4，加入 300 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 205.8 mL (2.5 M, 3.0 eq) 正丁基锂的四氢呋喃溶液，在-70℃及氮气条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 92 g (171.5 mmol, 1.0 eq)化合物 6-5 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，在-70℃及氮气条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 40.3 g 化合物 6-6，收率为 30%。

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

（5）制备中间体化合物 6-7



称取 40.3 g (51.45 mmol, 1.0 eq)化合物 6-6，加入 300.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 7.16 g(61.74 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 8.8 g (61.74 mmol, 1.2 eq)，升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应

液倾倒入 200.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 23.7g 化合物 6-7，为白色固体，收率为 60%。

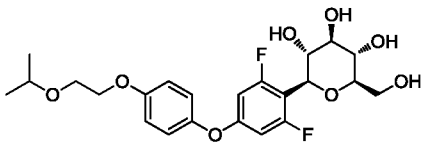
1H NMR（400 MHz，MeOD），δ：7.20-7.29 (m, 15H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 3H), 1.36 (t, 3H)。m/z:766.35。

（6）制备化合物 6

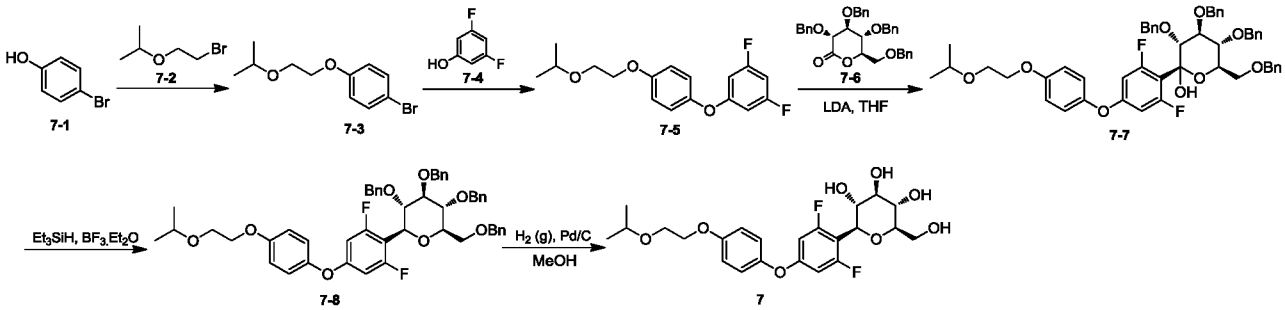
称取 23.7g (30.87 mmol, 1.0 eq)化合物 6-7，加入 200.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 12g Pd/C (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，于 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，反应完成后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18，250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W)三氟乙酸水溶液-乙腈，20min 内乙腈的体积百分数由 20%逐渐上升至 60%），得到 3.7 g 化合物 6，为白色固体，收率为 30%。

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

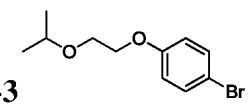
<u>实施例 7：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2,6-二氟-4-(4-(2-异丙氧乙氧基)苯氧基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇（化合物 7）的制备</u>



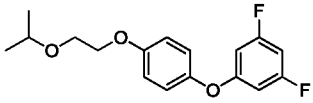
化合物 7



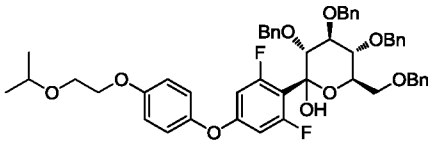
（1）制备中间体化合物 7-3



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

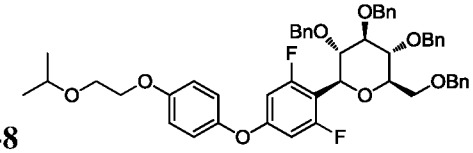
（2）制备中间体化合物 7-5 

取 100 g (386 mmol, 1 eq)化合物 7-3 和 3,5-二氟苯酚 60.2 g(化合物 7-4，463.2 mmol, 1.2 eq)，加入 800 mL 二氧六环溶解，得到溶液；于 20℃向上述溶液中依次加入 Cs_2CO_3 252 g (772 mmol, 2 eq)、CuI 22g (115.8 mmol, 0.3 eq)和亚硝酸异丁酯 23.9g (231.6 mmol, 0.6 eq)，然后于 100℃下搅拌 12h，反应完全后降温至 20℃，减压蒸馏得到浓缩物，浓缩物用水-乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 59.4g 化合物 7-5，收率为 50%。

（3）制备中间体化合物 7-7 

取 59.4 g (193 mmol, 1.0 eq)化合物 7-5，加入 200.0 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 144.6 mL (2.0 M, 1.5 eq) LDA（二异丙基氨基锂）的四氢呋喃溶液，同样条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 103.9 g (193 mmol, 1.0 eq) 化合物 7-6 的四氢呋喃溶液(用 200.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 95.1 g 化合物 7-7，收率为 58.3%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.23-7.30 (m, 17H), 6.96 (d, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.87 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.29 (t, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.11-3.13 (m, 1H), 1.08 (d, 6H)。m/z:846.36。

（4）制备中间体化合物 7-8 

称取 95.1 g (112.5 mmol, 1.0 eq)化合物 7-7，加入 500.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；

于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 15.6 g (135 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 9.6 g (135 mmol, 1.2 eq)，升温至 20℃搅拌 2h。反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚：乙酸乙酯=10:0~2:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 52.1 g 化合物 7-8，收率为 55.8%。

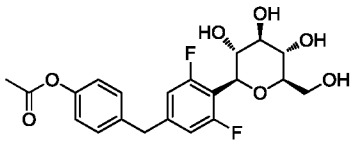
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.23-7.30 (m, 17H), 6.96 (d, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.87 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.54 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.11-3.13 (m, 1H), 1.08 (d, 6H)。m/z:830.36。

（5）制备化合物 7

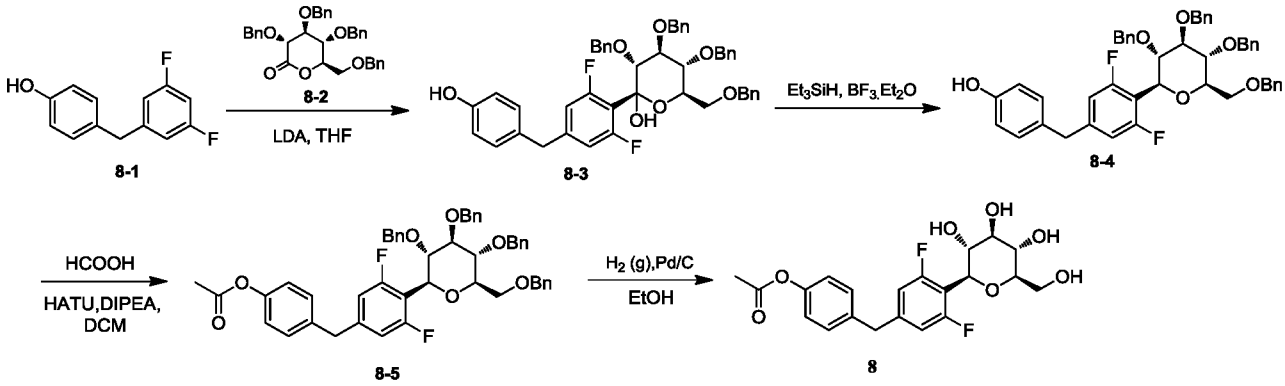
称取 52.1 g (62.8 mmol, 1.0 eq)化合物 7-8，加入 500.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 28.0 g Pd/C (有效物质含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，于 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，反应完成后，抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC)（色谱柱：Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）甲酸水溶液-乙腈，20min 内乙腈体积百分数由 30%逐渐上升至 80%），得到 10.3 g 化合物 7，为白色固体，收率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

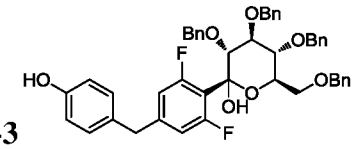
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.30 (dd, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.87 (dd, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.11-3.13 (m, 1H), 1.08 (d, 6H)。m/z:470.18。

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



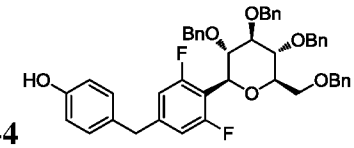
化合物 8





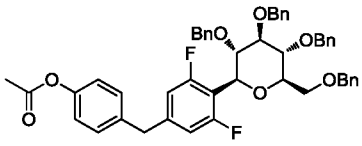
（1）制备中间体化合物 8-3

称取 50g (227 mmol, 1.0 eq)化合物 8-1，加入 300 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2条件下向上述溶液中逐滴加入 226.8mL (2.0 M, 2.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液，相同条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 122.3 g (227 mmol, 1.0 eq)化合物 8-2 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 1:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 101.5g 化合物 8-3，收率为 59%。



（2）制备中间体化合物 8-4

称取 101.5g (133.9 mmol, 1.0 eq)化合物 8-3，加入 800.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 18.7 g(160.7 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 22.8 g(160.7 mmol, 1.2 eq)，升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯= 100:1~2:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 59.6g 化合物 8-4，收率为 60%。



（3）制备中间体化合物 8-5

称取 59.6g (80.3mmol, 1.0 eq)化合物 8-4，加入 500 mL 二氯甲烷、DIPEA 20.7g（160.6mmol，2eq）和 HATU 35.5g（93.4mmol，1.2eq），再逐滴加入甲酸 4.3g（93.4mmol，1.2eq），然后在室温条件下搅拌 2 h，用饱和食盐水洗涤，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~10:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 45.3 g 化合物 8-5，收率为 72%。

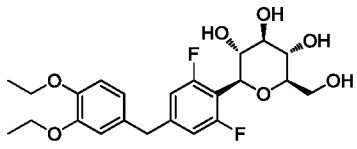
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.27-7.31 (m, 15H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.42 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.57 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。m/z:784.32。

（4）制备化合物 8

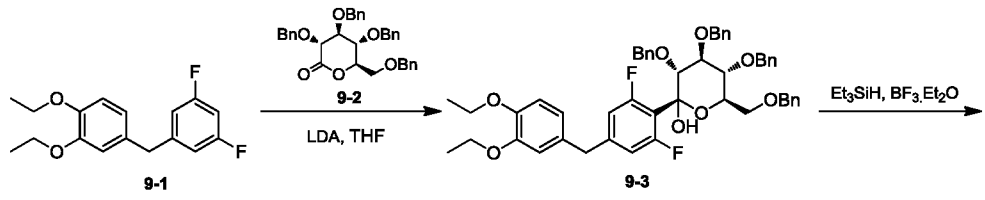
称取 68.0 g (57.8 mmol, 1.0 eq)化合物 8-5，加入 500.0 mL 乙醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 22.0 g Pd/C (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，于 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，反应完成后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18，250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W)三氟乙酸水溶液-乙腈，20min 内乙腈的体积百分数由 25%逐渐上升至 70%），得到 9.5 g 化合物 8，为白色固体，收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

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

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



化合物 9



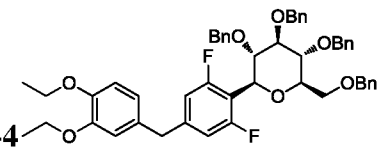
（1）制备中间体化合物 9-3

称取 50g (171.2 mmol, 1.0 eq)化合物 9-1，加入 200 mL 重蒸的四氢呋喃溶解，得到溶液；在-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 85.5 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液，在相同条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 92.3 g (171.2 mmol, 1.0 eq)化合物 9-2 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，

流动相为石油醚：乙酸乙酯=20:1 ~ 2:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 92.3 g 化合物 9-3，为无色油状物，收率为 65%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.23-7.30 (m, 15H), 7.05 (s, 1H), 6.92-6.63 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.06 (q, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 6H)。m/z:830.6。

（2）制备中间体化合物 9-4



称取 92.3 g (111.3mmol, 1.0 eq)化合物 9-3，加入 700.0 mL 二氯甲烷溶解，形成溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 15.6 g(133.6 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 19 g(133.6 mmol, 1.2 eq)，升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 60.7 g 化合物 9-4，为白色固体，收率为 67%。

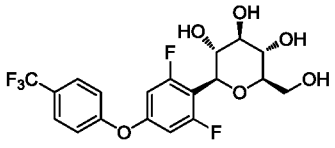
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.23-7.30 (m, 15H), 7.05 (s, 1H), 6.92-6.63 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.06 (q, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 6H)。m/z:814.37。

（3）制备化合物 9

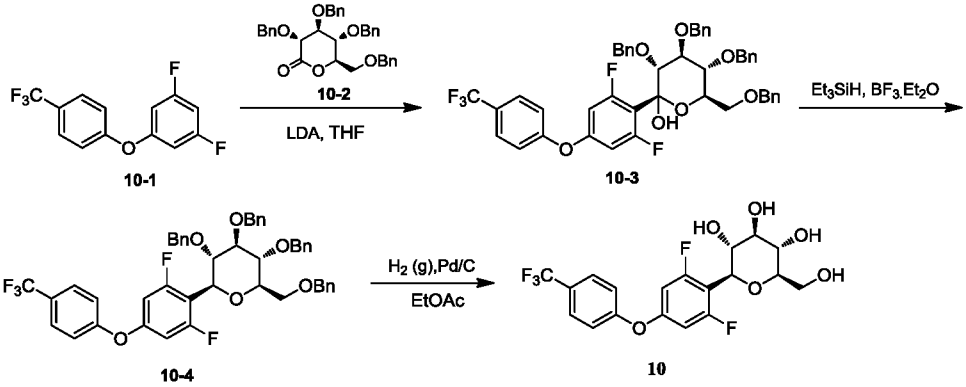
称取 60.7 g (74.5 mmol, 1.0 eq)化合物 9-4，加入 500.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；在氩气条件下向上述溶液中加入 18.6 g Pd/C (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空后充氢气，在 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，然后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）(色谱柱为 Phenomenex luna C18，250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）甲酸水溶液-乙腈，30min 内乙腈的体积百分数由 25%逐渐上升至 60%)，得到 15.2 g 化合物 9，为白色固体，收率为 45%。

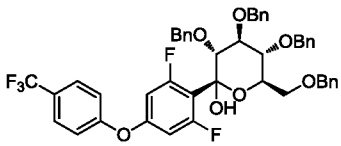
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.05 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.06 (q, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 6H)。m/z:454.18。

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



化合物 10

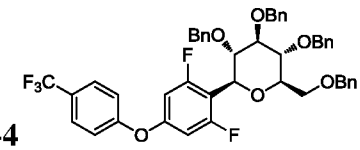




（1）制备中间体化合物 10-3

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

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



（2）制备中间体化合物 10-4

称取 86.5 g (106.6 mmol, 1.0 eq)化合物 10-3，加入 700.0 mL 二氯甲烷溶解，形成溶液；在室温氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 14.9 g(127.9 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 18.2 g(127.9mmol, 1.2 eq)，然后升至室温搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~3:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 56.8 g 化合物 10-4，为白色固体，收率为 67%。

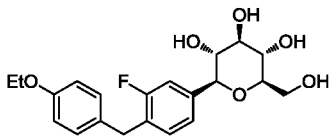
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 17H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 3H)。m/z:796.23。

（3）制备化合物 10

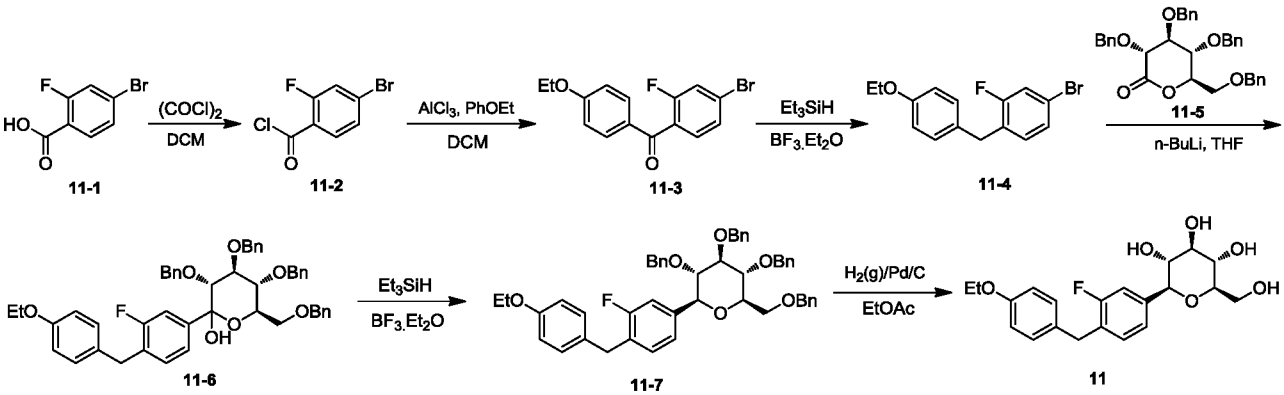
称取 56.8 g (71.4 mmol, 1.0 eq)化合物 10-4，加入 500.0 mL 乙酸乙酯溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 17.8 g Pd/C (湿钯碳，有效成分含量 5%)，反应体系抽真空后充氢气，在 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 12 h，反应完成后，抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18，250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）甲酸水溶液-乙腈，30min 内乙腈的体积百分数由 25%逐渐上升至 70%），得到 13 g 化合物 10，为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

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

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

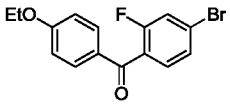


化合物 11



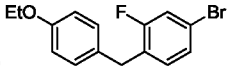
（1）制备中间体化合物 11-2（4-溴-2-氟苯甲酰氯）

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



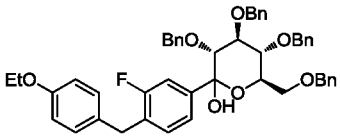
（2）制备中间体化合物 11-3

在 0℃及氮气条件下，向步骤（1）得到的化合物 11-2 的二氯甲烷溶液中加入乙氧基苯 16.7 g(137 mmol, 1.00 eq)，然后分批加入 $AlCl_3$ 18.3 g(137 mmol, 1.00 eq)，之后将反应液升至室温反应 3 h，完毕后将反应液降温至 0℃，再加入 200 mL 稀盐酸，然后加入饱和食盐水，收集有机相，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物。向浓缩物中加入 100 mL MeOH，在 20℃搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥得到 33.3 g 化合物 11-3，为白色固体，收率为 75.2%。



（3）制备中间体化合物 11-4

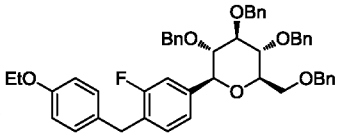
取 33.3g (103.1 mmol, 1.00 eq)化合物 11-3，加入 350.0 mL 乙腈，在 20℃及氮气条件下加入 18 g(154.65 mmol,1.5 eq)Et_3SiH，然后在 25℃及氮气条件下逐滴加入 29.3 g(206.1 mmol, 2.00 eq)$BF_3{\cdot}Et_2O$，将得到的混合物在 25℃反应 12 h，反应完后，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，然后用 MTBE 萃取，收集有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚，得到 28.4g 化合物 11-4，收率为 89%。



（4）制备中间体化合物 11-6

称取 28.4 g(91.8 mmol, 1.00 eq)化合物 11-4，加入 600 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；在-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 36.7 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 0.2 h，然后逐滴加入含 49.4 g（91.8 mmol, 1.00 eq)化合物 11-5 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，然后继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，采用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~3:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 52.9 g 化合物 11-6，收率为 75%。

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



（5）制备中间体化合物 11-7

称取 52.9 g(68.85 mmol, 1.00 eq)化合物 11-6，加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 9.6 g(82.62 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3·Et_2O$ 11.7g (82.62 mmol, 1.20 eq)，然后升至 20℃搅拌 2h；反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~4:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 35.3 g 化合物 11-7，收率为 68%。

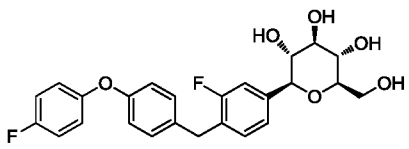
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：7.26-7.32 (m, 15H), 7.15 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.89-6.93 (m, 7H), 6.79 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.57 (d, 1H),3.94-4.02 (m, 4H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 4H), 1.34 (t, 3H)。m/z:752.35。

（6）制备化合物 11

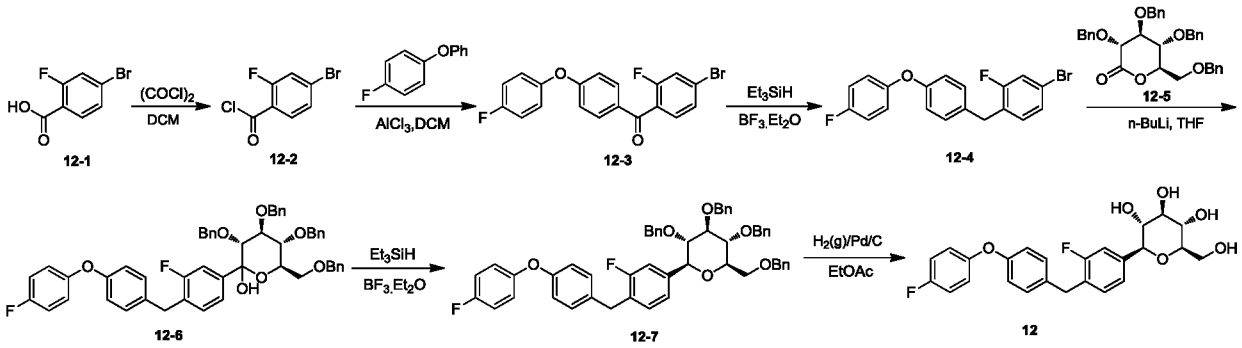
取 35.3 g(46.8 mmol, 1.00 eq)化合物 11-7 和 600.0 mL 乙酸乙酯，在搅拌条件下混合均匀，然后于氩气条件下加入 Pd/C 7.00 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，并在 30 psi 氢气及 20℃条件下反应 12 h，反应完成后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-乙腈，20min 内乙腈的体积百分数由 20%逐渐上升至 60%），得到 6.8 g 化合物 11，为白色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

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

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

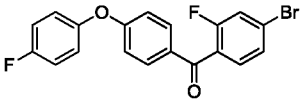


化合物 12

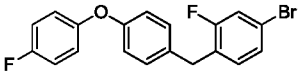


（1）制备中间体化合物 12-2（4-溴-2-氟苯甲酰氯）

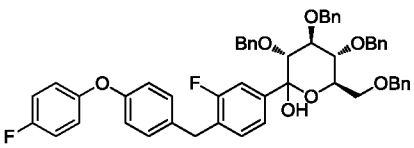
取 30.0 g (137 mmol, 1.00 eq)化合物 12-1，加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF，于 0℃下逐滴加入草酰氯 19.1 g(150.7 mmol, 1.10 eq)，滴加完毕后升至 20℃反应 3 h，得到化合物 12-2 的二氯甲烷溶液，无需后处理直接用于下一步。

（2）制备中间体化合物 12-3 

于 0℃及氮气条件下，向步骤（1）得到的化合物 12-2 的二氯甲烷溶液中加入对氟苯氧基苯 25.7 g(137 mmol, 1.00 eq)，然后分批加入 $AlCl_3$ 18.3 g(137 mmol, 1.00 eq)，之后将反应液升至 20℃反应 5 h，反应完后将反应液降温至 0℃，再加入 200 mL 稀盐酸，然后加入饱和食盐水，收集有机相，经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物；向浓缩物中加入 100 mL MeOH，于 20℃搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥得到 45.3 g 化合物 12-3，为白色固体，收率为 85%。

（3）制备中间体化合物 12-4 

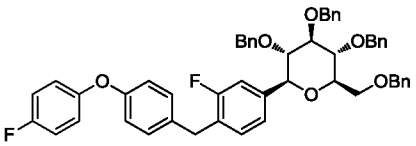
取 45.3 g (116.4 mmol, 1.00 eq)化合物 12-3，加入 400.0 mL 乙腈，于 20℃及氮气条件下加入 Et_3SiH 40.6 g(349.2 mmol, 3.00 eq)，然后于 25℃及氮气条件下逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 33g(232.8 mmol, 2.00 eq)，将得到的混合物于 25℃反应 12 h，反应完后向反应液中加入 300.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，用 MTBE 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，收集有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚，得到 39.7 g 化合物 12-4，收率为 91.0%。

（4）制备中间体化合物 12-6 

称取 39.7 g(105.9 mmol, 1.00 eq)化合物 12-4，加入 600 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 42.4 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 0.2 h，然后逐滴加入含 57 g（105.9 mmol, 1.00 eq)化合物 12-5 的

四氢呋喃溶液(用 150.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~4:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 66.2 g 化合物 12-6，收率为 75%。

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

（5）制备中间体化合物 12-7 

称取 66.2 g (79.4 mmol, 1.00 eq)化合物 12-6，加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 11 g(95.3 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 13.5 g(95.3 mmol, 1.20 eq)，然后升至 20℃搅拌 2h，反应完后将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~4:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 39.6 g 化合物 12-7，收率为 61%。

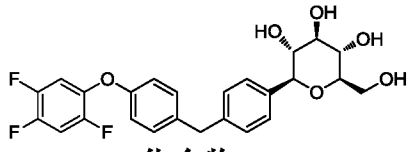
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ： 7.41 (dd, 2H), 7.25-7.32 (m, 17H), 7.18(dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.93-6.99 (m, 6H), 6.75 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.62 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。m/z:818.34。

（6）制备化合物 12

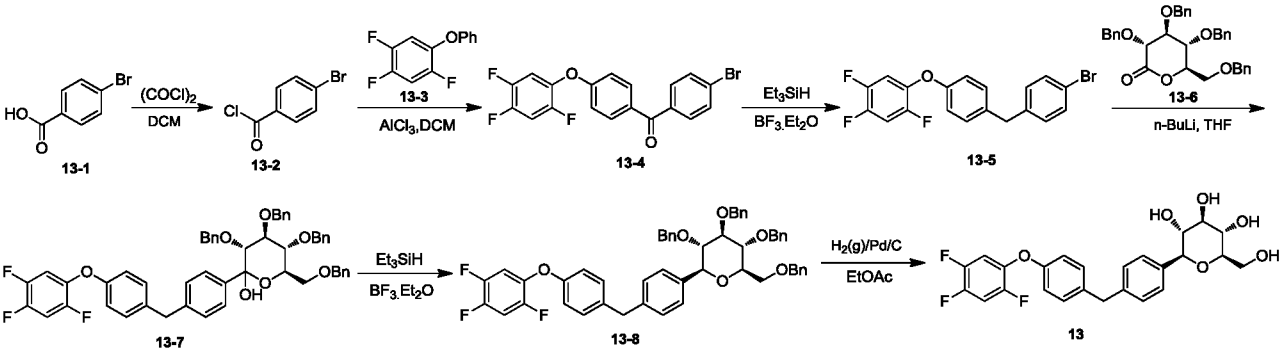
取 39.6 g (48.4 mmol, 1.00 eq)化合物 12-7 和 800.0 mL 乙酸乙酯，在搅拌条件下混合均匀，然后于氩气条件下加入 Pd/C 7.2 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，在 30 psi 氢气及室温条件下反应 12 h，反应完后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱为 Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μm；流动相：0.1%（W/W)三氟乙酸水溶液-乙腈，30min 内乙腈的体积百分数由 20%逐渐上升至 60%），得到 8.2 g 化合物 12，为白色固体，收率为 37%。

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

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

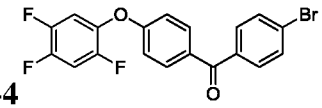


化合物 13



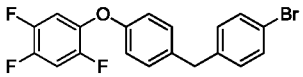
（1）制备中间体化合物 13-2（4-溴-苯甲酰氯）

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



（2）制备中间体化合物 13-4

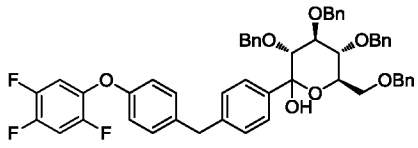
于 0℃及氮气条件下，向步骤（1）得到的化合物 13-2 的二氯甲烷溶液中加入 30.7 g(137 mmol, 1.00 eq)化合物 13-3，然后分批加入 18.3 g(137 mmol, 1.00 eq)$AlCl_3$，加入完后，将反应液升至 20℃反应 5 h，反应完后，将反应液降至 0℃，再加入 200 mL 稀盐酸，然后加入饱和食盐水，收集有机相，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物；向浓缩物中加入 100 mL MeOH，于 20℃搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥得到 45.7 g 化合物 13-4，为白色固体，收率为 82%。



（3）制备中间体化合物 13-5

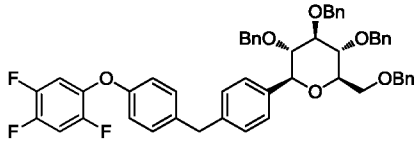
取 45.7 g (112.3 mmol, 1.00 eq)化合物 13-4，加入 400.0 mL 乙腈，于 20℃及氮气条件下加入 Et_3SiH 39 g(336.9 mmol, 3.00 eq)，然后于 25℃及氮气条件下逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 31.8g(224.6 mmol, 2.00 eq)，将得到的混合物于 25℃反应 12 h，反应完毕后，向得到的反应液中加入 300.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，用 MTBE 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，收集有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比

例，得到 40.6 g 化合物 13-5，收率为 92%。

（4）制备中间体化合物 13-7 

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

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

（5）制备中间体化合物 13-8 

称取 59 g(69.2 mmol, 1.00 eq)化合物 13-7，加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 9.6 g(83 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 11.8 g(83 mmol, 1.20 eq)，然后升至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚：乙酸乙酯=50:1~4:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 34.2 g 化合物 13-8，收率为 59%。

1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：7.29-7.35 (m, 17H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.68 (t, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.05 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。m/z:836.33。

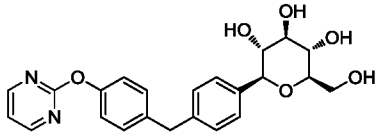
（6）制备化合物 13

取 34.2 g(40.8 mmol, 1.00 eq)化合物 13-8 和 800.0 mL 乙酸乙酯，在搅拌条件下混合均匀，然后于氩气条件下加入 Pd/C 6.1 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，并在 30 psi 氢气压及室温条件下反应 12 h，反应完后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC

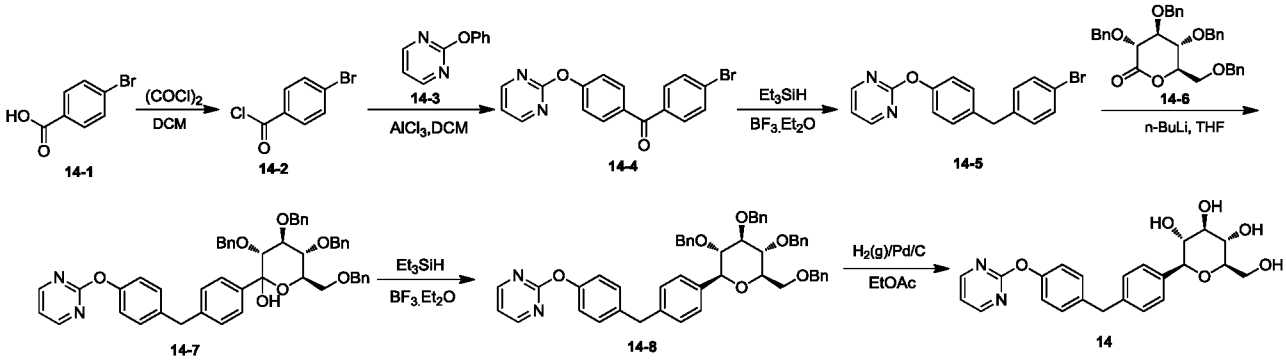
（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-MeOH，30min 内 MeOH 体积百分数由 20%逐渐上升至 40%），得到 5.8 g 化合物 13，为白色固体，收率为 30%。

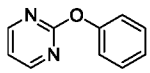
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：7.29 (dd, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。m/z:476.14。

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



化合物 14

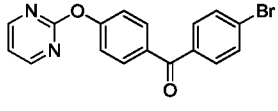


（1）制备中间体化合物 14-3 

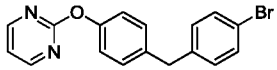
取 2-氯嘧啶 17.2 g (150 mmol, 1.00 eq)，加入 100mL DMF、苯酚 15.5g（165 mmol, 1.100 eq）和碳酸铯 73.4g（225 mmol, 1.5 eq），于 60℃反应 12h，反应完后，用乙酸乙酯、饱和食盐水萃取，收集有机相，浓缩得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 23.7g 化合物 14-3，收率为 92%。

（2）制备中间体化合物 14-2（4-溴-苯甲酰氯）

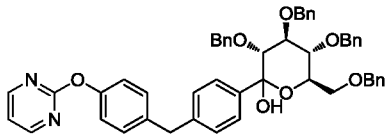
取 27.5 g (137 mmol, 1.00 eq)化合物 14-1，加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF，于 0℃下逐滴加入草酰氯 19.1 g(150.7 mmol, 1.10 eq)，滴加完毕后升至 20℃反应 3 h，反应完毕后，得到化合物 14-2 的二氯甲烷溶液，无需后处理直接用于下一步。

（3）制备中间体化合物 14-4 

于 0℃及氮气条件下，向步骤（2）得到的化合物 14-2 的二氯甲烷溶液中加入 23.7 g(137 mmol, 1.00 eq)化合物 14-3，然后分批加入 18.3 g(137 mmol, 1.00 eq)$AlCl_3$，加入完毕后，将反应液升温至 20℃反应 5 h，反应完后，将反应液降温至 0℃，再加入 200 mL 稀盐酸，然后加入饱和食盐水，收集有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物；向浓缩物中加入 100 mL MeOH，于 20℃搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥，得到 41.3 g 化合物 14-4，为白色固体，收率为 85%。

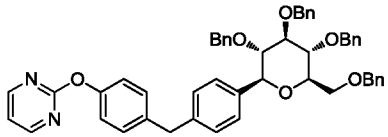
（4）制备中间体化合物 14-5 

取 41.3 g (116.4 mmol, 1.00 eq)化合物 14-4，加入 400.0 mL 乙腈溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下加入 Et_3SiH 40.4 g(349.2 mmol, 3.00 eq)，然后于 25℃及氮气条件下逐滴加入 33g(224.6 mmol, 2.00 eq)$BF_3{\cdot}Et_2O$，将得到的混合物于 25℃反应 12 h，反应完毕后，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，用 MTBE 萃取，收集有机相，用饱和食盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 35.2 g 化合物 14-5，收率为 88.7%。

（5）制备中间体化合物 14-7 

称取 35.2 g (103.3 mmol, 1.00 eq)化合物 14-5，加入 600 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 41.4 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 0.2 h，然后逐滴加入含 55.6 g（103.3 mmol, 1.00 eq)化合物 14-6 的四氢呋喃溶液(用 150.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将得到的反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=50:1~2:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 53.7 g 化合物 14-7，收率为 65%。

1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：8.35 (d, 2H), 7.27-7.32 (m, 15H), 7.22 (dd, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.75 (t, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.90-4.02 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H)。m/z:800.34。

（6）制备中间体化合物 14-8 

称取 53.7 g (67 mmol, 1.00 eq)化合物 14-7，加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 9.3 g(80.4 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 11.4 g(80.4 mmol, 1.20 eq)，然后升至 20℃搅拌 2h，反应完后将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=50:1~3:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 33 g 化合物 14-8，收率为 63%。

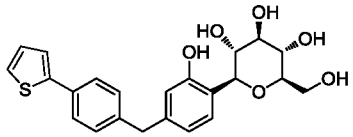
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：8.35 (d, 2H), 7.27-7.32 (m, 15H), 7.22 (dd, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.75 (t, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.90-4.02 (m, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H)。m/z:784.35。

（7）制备化合物 14

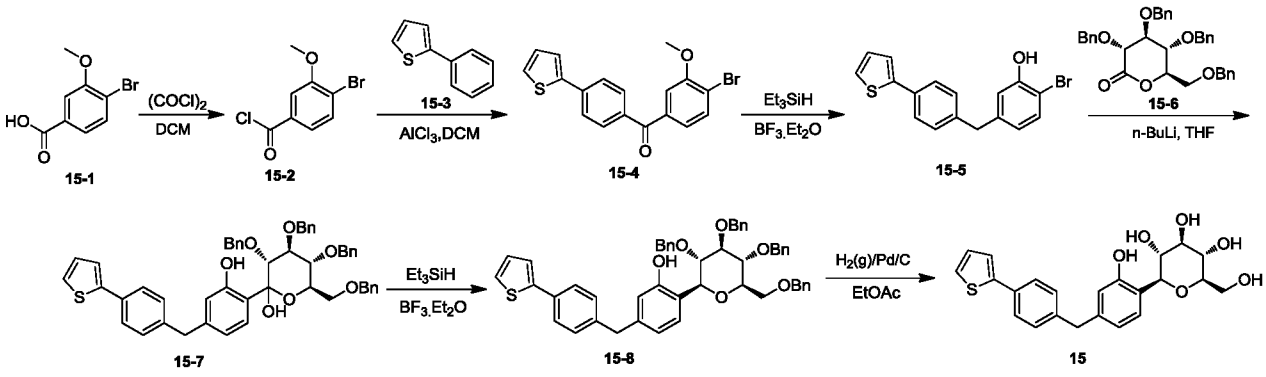
取 33 g(42.2 mmol, 1.00 eq)化合物 14-8 和 800.0 mL 乙酸乙酯，在搅拌条件下混合均匀，然后于氩气条件下加入 Pd/C 6.3 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，并在 30 psi 氢气及室温条件下反应 12 h，反应完成后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱为 Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-MeOH，30min 内 MeOH 体积百分数由 20%逐渐上升至 50%），得到 6.3 g 化合物 14，为白色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

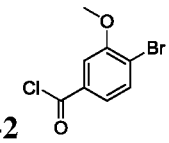
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：8.35 (d, 2H), 7.22 (dd, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (t, 1H), 3.90-4.02 (m, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H)。m/z:424.16。

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



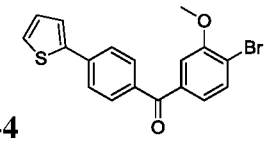
化合物 15





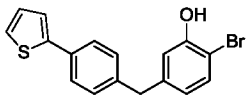
（1）制备中间体化合物 15-2

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



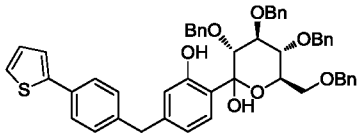
（2）制备中间体化合物 15-4

于 0℃及氮气条件下，向步骤(1)得到的化合物 15-2 的二氯甲烷溶液中加入 13.8 g(86.6 mmol, 1.00 eq)化合物 15-3，然后分批加入 11.6 g(86.6 mmol, 1.00 eq)$AlCl_3$，然后升至室温反应 6 h，反应完毕后将反应液降温至 0℃，再加入 200 mL 稀盐酸，然后加入饱和食盐水，收集有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物；向浓缩物中加入乙醇，析出固体，过滤并收集固体，减压干燥得到 25.8 g 化合物 15-4，为白色固体，收率为 80%。



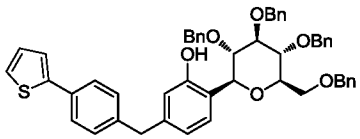
（3）制备中间体化合物 15-5

取 25.8 g (69.3 mmol, 1.00 eq)化合物 15-4，加入 200.0 mL 乙腈，于 20℃及氮气条件下加入 Et_3SiH 24 g(207.9 mmol, 3.00 eq)，然后于 25℃及氮气条件下逐滴加入 $BF_3 \cdot Et_2O$ 39.2g(277.2 mmol,4.00 eq)，将得到的混合物在 25℃下反应 12 h，反应完毕后向反应液中加入 100.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，用 MTBE 萃取，收集有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=50:1~10:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 20.3 g 化合物 15-5，收率为 85%。

（4）制备中间体化合物 15-7 

称取 20.3 g(58.9 mmol, 1.00 eq)化合物 15-5，加入 300 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 47.2 mL (2.5 M, 2.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 0.3 h，再逐滴加入含 31.7 g（58.9 mmol, 1.00 eq)化合物 15-6 的四氢呋喃溶液(使用 50.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=10:1~1:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 24.6 g 化合物 15-7，收率为 52%。

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

（5）制备中间体化合物 15-8 

称取 24.6 g(30.6 mmol, 1.00 eq)化合物 15-7，加入 200.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 4.2g (36.7 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 13g (91.8 mmol, 3.0 eq)，然后升至室温搅拌 6h，反应完全后，将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=10:1~3:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 11.6 g 化合物 15-8，收率为 48%。

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

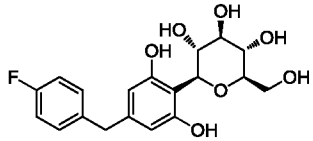
（6）制备化合物 15

将 11.6 g(14.7 mmol, 1.00 eq)化合物 15-8 和 200.0 mL 乙酸乙酯在搅拌条件下混合均匀，然后在氩气条件下加入 Pd/C 4.5 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，在 30 psi 氢气及室温条件下反应 12 h，反应完成后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC

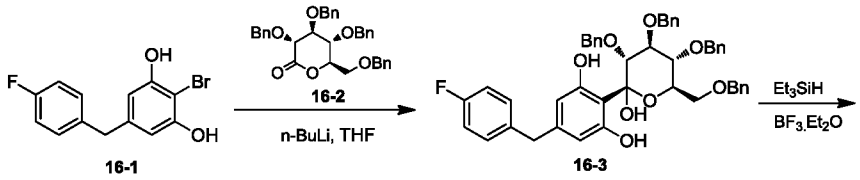
（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）甲酸水溶液-MeOH，30min 内 MeOH 体积百分数由 20%逐渐上升至 80%），得到 1.7 g 化合物 15，为白色固体，收率为 27%。

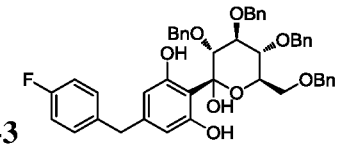
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：7.71 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.60 (br.s, 1H),3.91-4.04 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H), 3.07-3.20 (m, 1H)。m/z: 428.13。

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



化合物 16

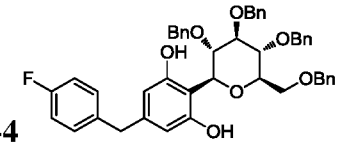




（1）制备中间体化合物 16-3

称取 20g (67.3 mmol, 1.0 eq)化合物 16-1，加入 100 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 100.8 mL (2.0 M, 3.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 1 h，然后逐滴加入含 36.2 g (67.3 mmol, 1.0 eq)化合物 16-2 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 16.3 g 化合物 16-3，为无色油状物，收率为 32%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.21-7.30 (m, 17H), 7.10 (dd, 2H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.50 (d, 2H), 4.65 (s, 8H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 2H)。m/z:756.30。



（2）制备中间体化合物 16-4

称取 16.3 g (21.5 mmol, 1.0 eq)化合物 16-3，加入 200.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 3g(25.8 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3·Et_2O$ 3.7 g(25.8 mmol, 1.2 eq)，然后升至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 10.3 g 化合物 16-4，为白色固体，收率为 65%。

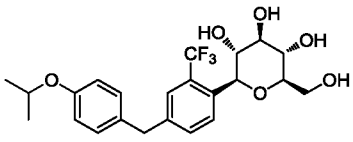
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.21-7.30 (m, 17H), 7.10 (dd, 2H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.50 (d, 2H), 4.65 (s, 8H), 4.57 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 2H)。m/z:740.31。

（3）制备化合物 16

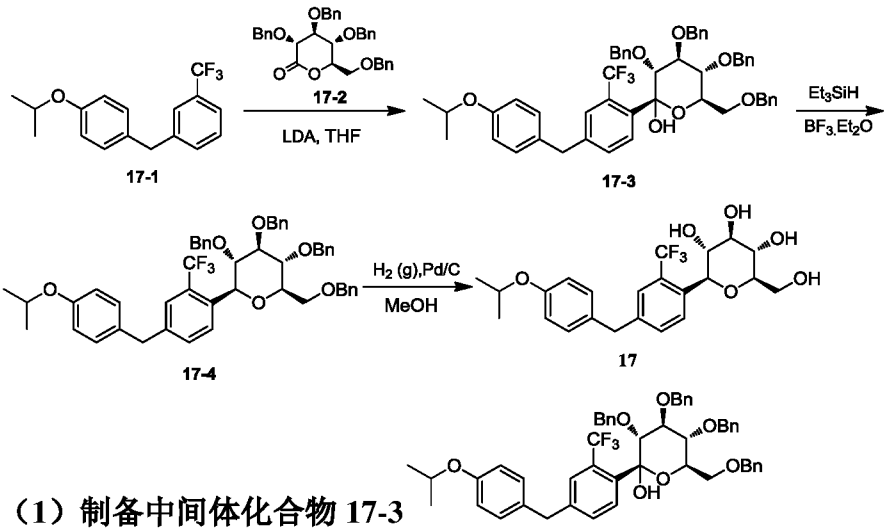
称取 10.3 g (14 mmol, 1.0 eq)化合物 16-4，加入 100.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 3.5 g Pd/C (有效成分含量 10%)，对反应体系抽真空充氢气，在 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，反应后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W)三氟乙酸水溶液-乙腈，30min 内乙腈的体积百分数由 20%逐渐上升至 50%），得到 2.1 g 化合物 16，为白色固体，收率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

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.21 (dd, 2H), 7.10 (dd, 2H), 6.50 (d, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 2H)。m/z:380.12。

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



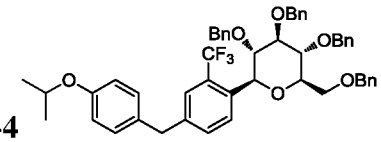
化合物 17



（1）制备中间体化合物 17-3

称取 20g (68 mmol, 1.0 eq)化合物 17-1，加入 150 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；在-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 34 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液，同样条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 36.6 g (68 mmol, 1.0 eq)化合物 17-2 的四氢呋喃溶液(用 50.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 33.4 g 化合物 17-3，收率为 59%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.42 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 15H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 6.89-6.93 (m, 7H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.79 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。m/z:832.36。



（2）制备中间体化合物 17-4

称取 33.4 g (40.1 mmol, 1.0 eq)化合物 17-3，加入 150.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 5.6g(48.1 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3 \cdot Et_2O$ 6.8g (48.1mmol, 1.2 eq)，然后升温至 20℃搅拌 2h，反应完后，将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯= 50:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 19.6 g 化合物 17-4，为白色固体，收率为 60%。

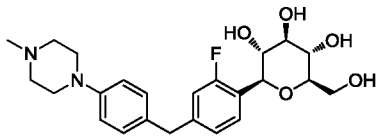
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.42 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 15H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 6.89-6.93 (m, 7H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.79 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。m/z:816.36。

（3）制备化合物 17

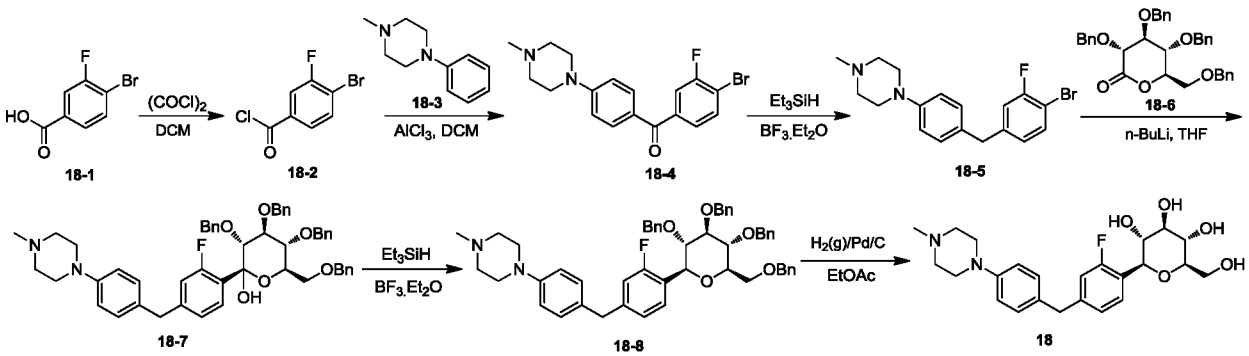
称取 19.6 g (24 mmol, 1.0 eq)化合物 17-4，加入 100.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 6.0 g Pd/C (有效成分含量 10%)，对反应体系抽真空充氢气，在 50℃及 50 psi 氢气条件下反应 12 h，反应后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）（色谱柱：Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-乙腈，30min 内乙腈体积百分数由 20%逐渐上升至 80%），得到 4.05 g 化合物 17，为白色固体，收率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

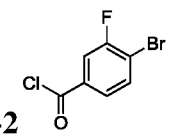
1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.42 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 6.89 (dd, 2H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.79 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。m/z:456.17。

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



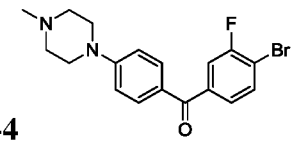
化合物 18





（1）制备中间体化合物 18-2

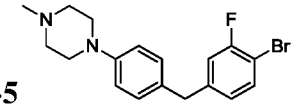
取 30.0 g (137 mmol, 1.00 eq)化合物 18-1，加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF,于 0℃下逐滴加入草酰氯 19.1 g(150.7 mmol, 1.10 eq)，滴加完毕后升至室温反应 3 h，得到化合物 18-2 的二氯甲烷溶液，无需后处理直接用于下一步。



（2）制备中间体化合物 18-4

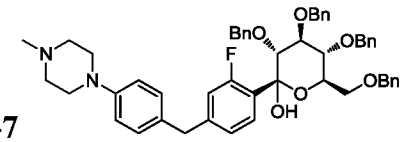
于 0℃及氮气条件下，向步骤（1）得到的化合物 18-2 的二氯甲烷溶液中加入 24g（137mmol, 1.00 eq）化合物 18-3，再分批加入 $AlCl_3$ 18.3g(137 mmol, 1.00 eq)，然后升至室温反应 5 h，反应完毕后将反应液降温至 0℃，加入 200 mL 稀盐酸，再加入饱和食盐水，收集有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，减压干燥，得到 42.8 g 化合物 18-4，为白色固体，收率为 83%。

（3）制备中间体化合物 18-5



取 42.8 g (113.7 mmol, 1.00 eq)化合物 18-4，加入 350.0 mL 乙腈，在 20℃及氮气条件下加入 Et_3SiH 53 g(515.3 mmol, 4.00 eq)，然后在 25℃及氮气条件下逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 32.3 g(227.4 mmol, 2.00 eq)，将得到的混合物于 25℃反应 12 h，反应完后，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，用 MTBE 萃取，收集的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚，得到 35.9 g 化合物 18-5，收率为 87.0%。

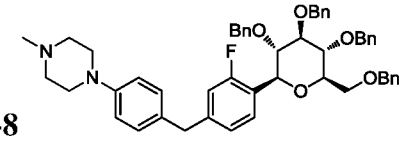
（4）制备中间体化合物 18-7



称取 35.9 g(98.9 mmol, 1.00 eq)化合物 18-5，加入 550 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 35.6 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 0.3 h，然后逐滴加入含 53.2 g（98.9 mmol, 1.00 eq)化合物 18-6 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 61 g 化合物 18-7，收率为 75%。

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

（5）制备中间体化合物 18-8



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

于室温及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 10.3 g(89 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 12.6 g(89 mmol, 1.20 eq)，升至室温搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 40.1 g 化合物 18-8，收率为 67%。

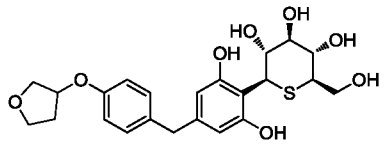
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：7.28-7.34 (m, 15H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.92-6.95 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 6.68 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.69 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.34 (t, 4H), 2.85 (t, 4H), 2.28 (s, 3H)。m/z:806.41。

（6）制备化合物 18

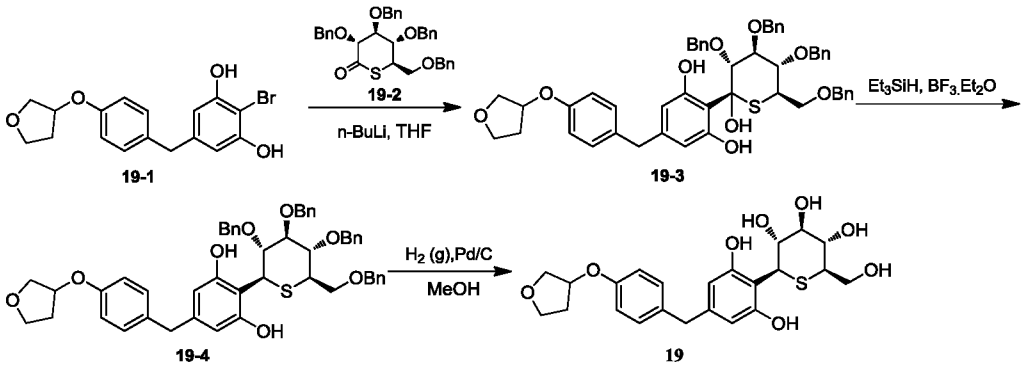
取 40.1 g (49.7 mmol, 1.00 eq)化合物 18-8 和 400.0 mL 乙酸乙酯，在搅拌条件下混合均匀，然后于氩气条件下加入 Pd/C 7.4 g (有效成分含量 10%)，对反应体系抽真空充氢气，在 30 psi 氢气及 20℃条件下反应 12 h，反应后抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC（制备型 HPLC）(色谱柱：Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）甲酸水溶液-乙腈，30min 内乙腈的体积百分数由 20%逐渐上升至 60%)，得到 7.09 g 化合物 18，为白色固体，收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

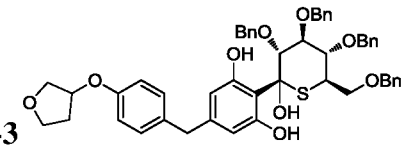
1HNMR（400 MHz，DMSO）δ：7.17 (d, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.68 (dd, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.69 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.34 (t, 4H), 2.85 (t, 4H), 2.28 (s, 3H)。m/z:446.22。

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



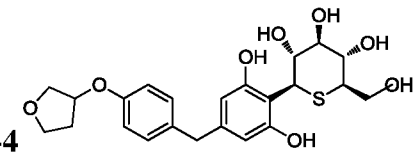
化合物 19



（1）制备中间体化合物 19-3 

称取 20g (54.8 mmol, 1.0 eq)化合物 19-1，加入 100 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 82 mL (2.0 M, 3.0 eq) 正丁基锂的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 0.5 h，再逐滴加入含 30.3 g (54.8 mmol, 1.0 eq)化合物 19-2 的四氢呋喃溶液(用 50.0 mL 重蒸 THF 配制)，然后继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 26.7g 化合物 19-3，收率为 58%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.27-7.36 (m, 15H), 7.12 (dd, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.86 (dd, 2H), 6.47 (d, 2H), 5.06 (br s, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.28 (d, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H)。m/z:840.33。

（2）制备中间体化合物 19-4 

称取 26.7 g (31.8mmol, 1.0 eq)化合物 19-3，加入 200.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 4.4g(38.2 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 5.4 g(38.2 mmol, 1.2 eq)，然后升至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 14.4 g 化合物 19-4，为白色固体，收率为 55%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.27-7.36 (m, 15H), 7.12 (dd, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.86 (dd, 2H), 6.47 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H)。m/z:824.34。

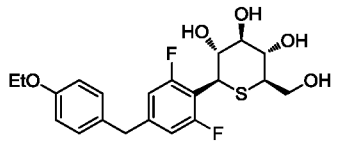
（3）制备化合物 19

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

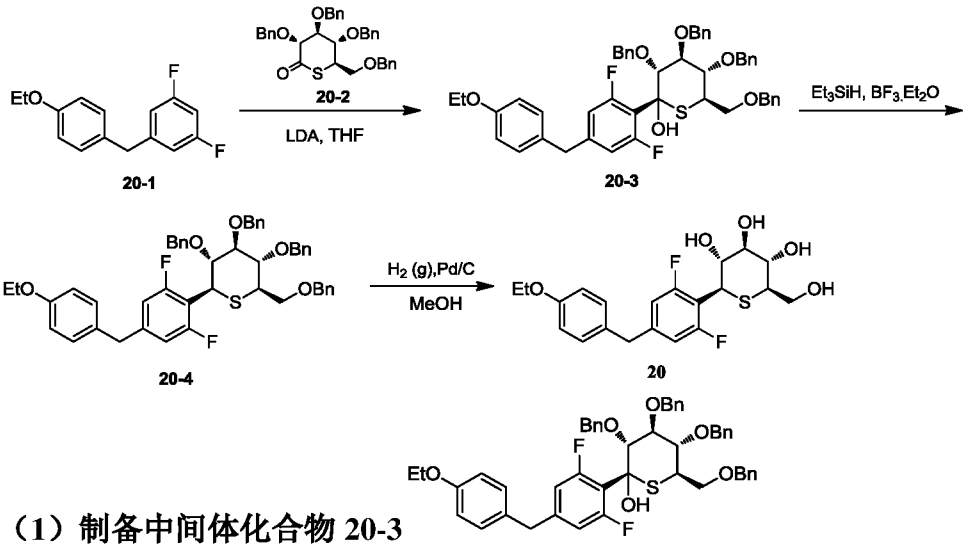
（制备型 HPLC）（色谱柱为 Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10μm；流动相：0.1%（W/W）三氟乙酸水溶液-乙腈，40min 内乙腈体积百分数由 20%逐渐上升至 80%），得到 3 g 化合物 19，为白色固体，收率为 37%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.12 (dd, 2H), 6.86 (dd, 2H), 6.47 (d, 2H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H)。m/z:464.15。

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



化合物 20

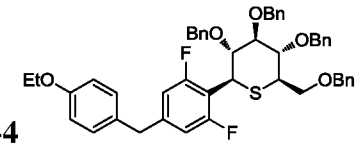


（1）制备中间体化合物 20-3

称取 53g (213.4 mmol, 1.0 eq)化合物 20-1，加入 265 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于-70℃及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 106.6 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液，同样条件下搅拌 0.5 h，再逐滴加入含 118 g (213.4 mmol, 1.0 eq)化合物 20-2 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，然后继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 109.5g 化合物 20-3，收率为 64%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.29-7.35 (m, 15H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.02 (q, 2H), 3.98 (s, 2H),

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



（2）制备中间体化合物 20-4

称取 109.5 g (136.6mmol, 1.0 eq)化合物 20-3，加入 700.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 19 g(163.9 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 $BF_3{\cdot}Et_2O$ 23.3g (163.9 mmol, 1.2 eq)，然后升至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中，收集二氯甲烷相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯= 100:1~5:1（V/V），根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 64.5 g 化合物 20-4，为白色固体，收率为 60%。

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.29-7.35 (m, 15H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。m/z:786.32。

（3）制备化合物 20

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

1H NMR（400 MHz，CD_3OD），δ：7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.52-4.54(m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。m/z:426.13。

试验例 1：评价本发明糖苷类衍生物对 I 型糖尿病的治疗作用

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

视为造模成功的 I 型糖尿病小鼠，用于实验。

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

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

表 1

组别	受试物	给药剂量（mg/kg）	给药体积（mL/kg）	动物数量（只）	给药前血糖值（$mmol.L^{-1}$）	给药后血糖值（$mmol.L^{-1}$）
空白对照组 G1	纯化水	-	20	2♂+2♀	5.6±1.2	5.6±1.0
模型组 G2	纯化水	-	20	2♂+2♀	22.0±1.8	27.6±0.3①
盐酸二甲双胍组 G3	盐酸二甲双胍片	200	20	2♂+2♀	21.3±4.9	14.8±8.3②
G4	化合物 1	50	20	2♂+2♀	22.4±2.4	15.0±11.1②
G5	化合物 2	50	20	2♂+2♀	22.3±2.4	6.5±1.8③
G6	化合物 3	50	20	2♂+2♀	21.3±2.2	9.1±6.7③
G7	化合物 4	50	20	2♂+2♀	21.6±3.5	9.2±5.4③
G8	化合物 5	50	20	2♂+2♀	23.3±2.8	16.1±9.3
G9	化合物 6	50	20	2♂+2♀	22.6±3.2	8.8±6.2③
G10	化合物 7	50	20	2♂+2♀	21.7±3.9	10.2±5.7②
G11	化合物 8	50	20	2♂+2♀	23.3±2.5	11.8±7.3②

G12	化合物 9	50	20	2♂+2♀	22.8±3.6	8.9±5.2③
G13	化合物 10	50	20	2♂+2♀	23.3±2.1	14.6±5.6
G14	化合物 11	50	20	2♂+2♀	23.2±2.9	8.6±5.3③
G15	化合物 12	50	20	2♂+2♀	21.5±3.2	9.6±4.8③
G16	化合物 13	50	20	2♂+2♀	22.1±2.6	10.6±6.3②
G17	化合物 14	50	20	2♂+2♀	21.9±2.7	12.1±7.5②
G18	化合物 15	50	20	2♂+2♀	23.5±3.1	10.9±6.9②
G19	化合物 16	50	20	2♂+2♀	22.6±2.8	11.7±7.3②
G20	化合物 17	50	20	2♂+2♀	23.4±3.1	11.6±5.1③
G21	化合物 18	50	20	2♂+2♀	21.6±2.4	12.9±6.5②
G22	化合物 19	50	20	2♂+2♀	22.7±3.2	13.4±5.8②
G23	化合物 20	50	20	2♂+2♀	22.8±2.2	10.1±5.2②

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

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

试验例 2：评价本发明糖苷类衍生物对 II 型糖尿病的治疗作用

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

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

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

表 2

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

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

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

从结果可以看出：

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

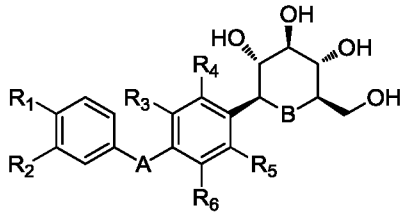
给药 1 周及 2 周后，与模型组 G2 相比，本发明糖苷类衍生物高、中、低剂量组均具有显著降低血糖的作用；给药 1 周后，化合物 1、化合物 2、化合物 6、化合物 9 的所有剂量，化合物 3 的高剂量，化合物 4 的高、中剂量，化合物 11 的高、中剂量，化合物 12 的高、中剂量及化合物 17 高剂量给药组的血糖值均低于达格列净组；给药 2 周后，化合物 1 的高、中剂量，化合物 2 的中、低剂量，化合物 6 的中剂量，化合物 9 的高、中剂量，化

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

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

权 利 要 求

1. 式Ⅰ所示的化合物、其异构体或可药用盐，



Ⅰ

其中：

A 选自-O-、亚烷基和亚氨基；

B 选自-O-和-S-；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、羟基、卤素、烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、羧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基、氰基和-NR_7R_{7a}，其中，所述烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基和胺基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：烷氧基、烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基；

R_7 和 R_{7a} 各自独立地选自氢和烷基；

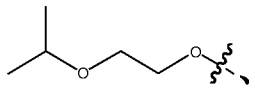
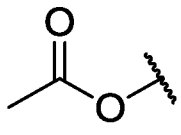
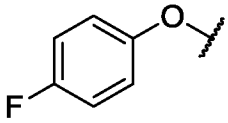
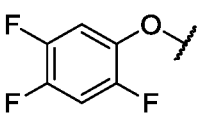
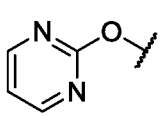
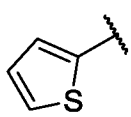
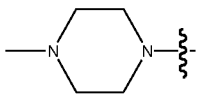
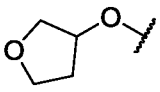
优选地，A 选自-O-和 C_{1-6} 亚烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或可药用盐，其中，

R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{1-6} 烷基、C_{5-10} 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、C_{5-10} 芳基、卤素、C_{3-8} 环烷基、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{1-6} 烷基、C_{5-10} 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、C_{5-10} 芳基、C_{3-8} 环烷基、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6} 烷氧基、卤素、C_{1-6} 烷基、羟基、氨基和羧基；

优选地，R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、C_{1-6} 烷基、C_{5-10} 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{5-10} 芳氧基和 5-10 元脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C_{1-6} 烷氧基、卤素和 C_{1-6} 烷基；

更优选地，R_1 选自 C_{1-6} 烷氧基、被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C(O)-O-、卤代的 C_{1-6} 烷基、卤代的苯氧基、嘧啶氧基、噻吩基、卤素、被 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基、四氢呋喃基氧基；

进一步优选地，R_1 选自乙氧基、、、三氟甲基、、、、、氟、异丙氧基、和。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其异构体或可药用盐，其中，

R_2 选自氢、羟基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基、任选地被卤代的烷基、芳基、杂芳基和卤素；

优选地，R_2 选自氢和 C_{1-6} 烷氧基；

更优选地，R_2 选自氢和乙氧基。

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

R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基、杂芳基和氰基，其中，所述烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代；

优选地，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基和氰基，其中，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和 3-8 元环烷基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

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

R_3 选自氢和卤素；

优选地，R_3 选自氢、氟和氯。

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

R_4 选自氢、卤素、羟基和卤代的 C_{1-6} 烷基；

优选地，R_4选自氢、氟、羟基和三氟甲基；

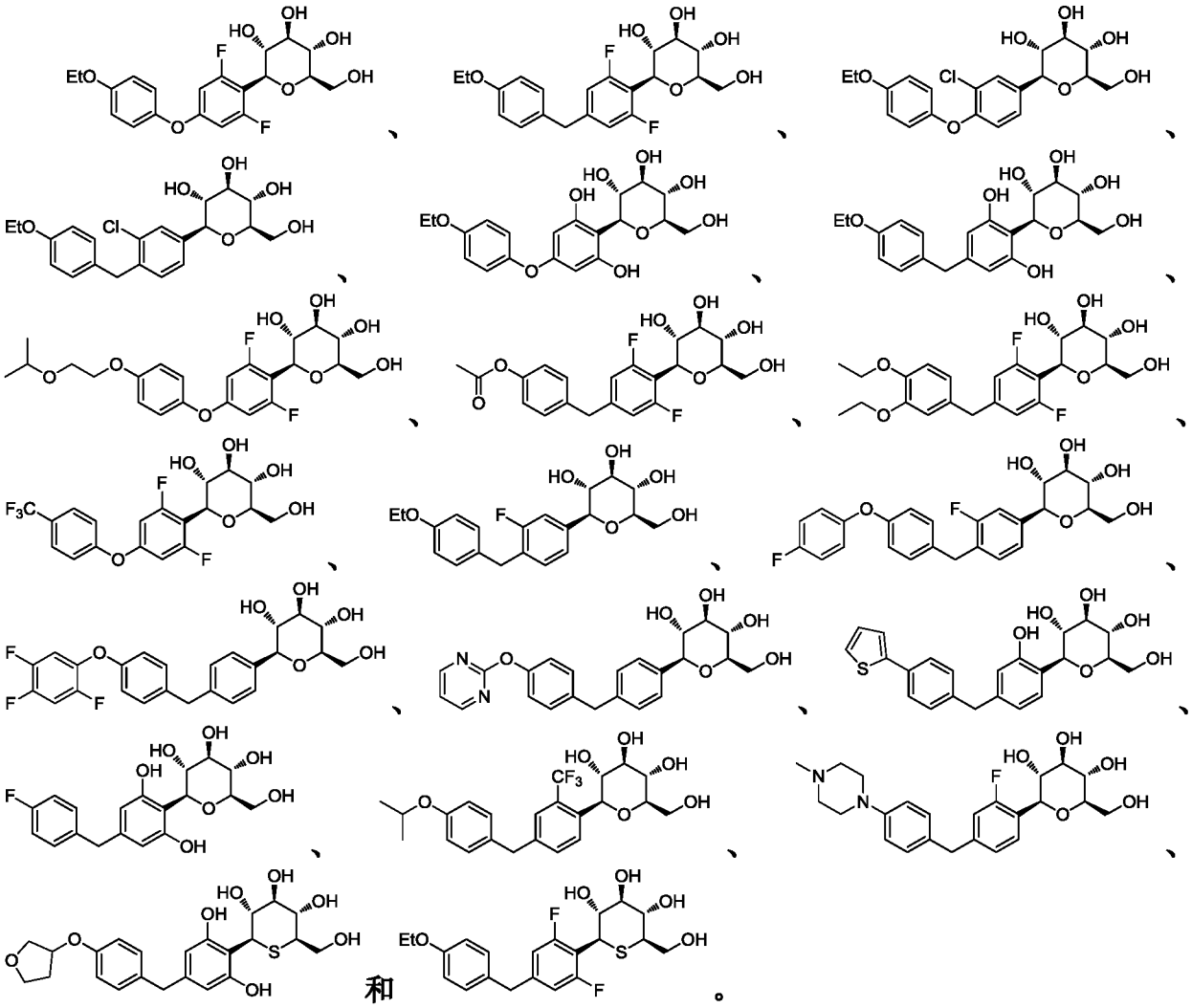
更优选地，R_4选自氢、氟和羟基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐，其中，R_5选自氢、卤素和羟基；

优选地，R_5选自氢、氟和羟基。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐，其中，R_6为氢。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐，其中，所述化合物或其异构体选自：



和

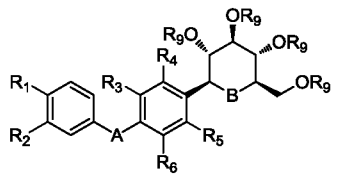
10. 一种组合物，包含权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐；

优选地，所述组合物为药物组合物；

任选地，所述组合物还包含药用辅料。

11. 一种制备权利要求 1 至 9 中任一项所述化合物、其异构体或可药用盐的方法，包括如下步骤：

将式Ⅱ所示的化合物进行脱保护反应，即得到权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐；



Ⅱ

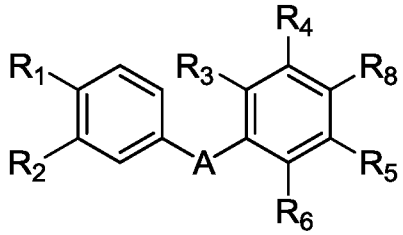
其中，

A、B、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5和 R_6的定义如权利要求 1 至 9 任一项中所述；

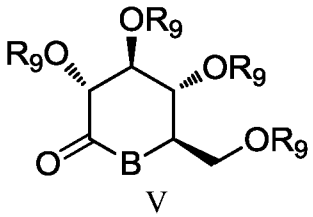
R_9选自烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基，其中，所述烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、烷基、烷氧基、硝基和芳基。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中，式Ⅱ所示的化合物通过如下的步骤制备：

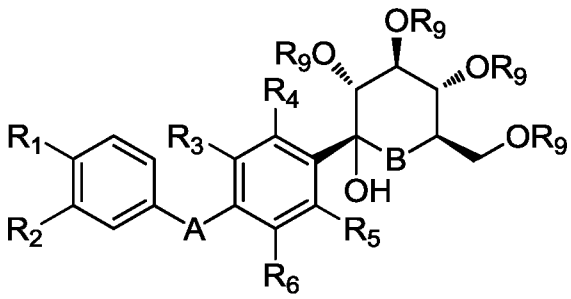
（1）将式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物反应，得到式 III 所示化合物；



IV



V



III

其中，

A、B、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6和R_9的定义如权利要求 11 中所述；

R_8选自氢、卤素、烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基，其中，所述烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、烷基和烷氧基；

（2）将式 III 所示化合物、三乙基硅烷和三氟化硼乙醚进行反应，即得到式Ⅱ所示的化合物。

13. 权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐，或者权利要求 10 所述的组合物在制备预防或治疗糖尿病的药物或者在制备抑制血糖升高或降低血糖的药物中的用途；

优选地，所述糖尿病为Ⅰ型糖尿病和/或Ⅱ型糖尿病。

14. 一种预防或治疗糖尿病的方法或者一种抑制血糖升高或降低血糖的方法，包括如下步骤：

给予有需求的受试者以有效量的权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐或者权利要求 10 所述的组合物；

优选地，所述糖尿病为Ⅰ型糖尿病和/或Ⅱ型糖尿病。

15. 权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐，或者权利要求 10 所述的组合物，用于预防或治疗糖尿病或者用于抑制血糖升高或降低血糖；

优选地，所述糖尿病为Ⅰ型糖尿病和/或Ⅱ型糖尿病。

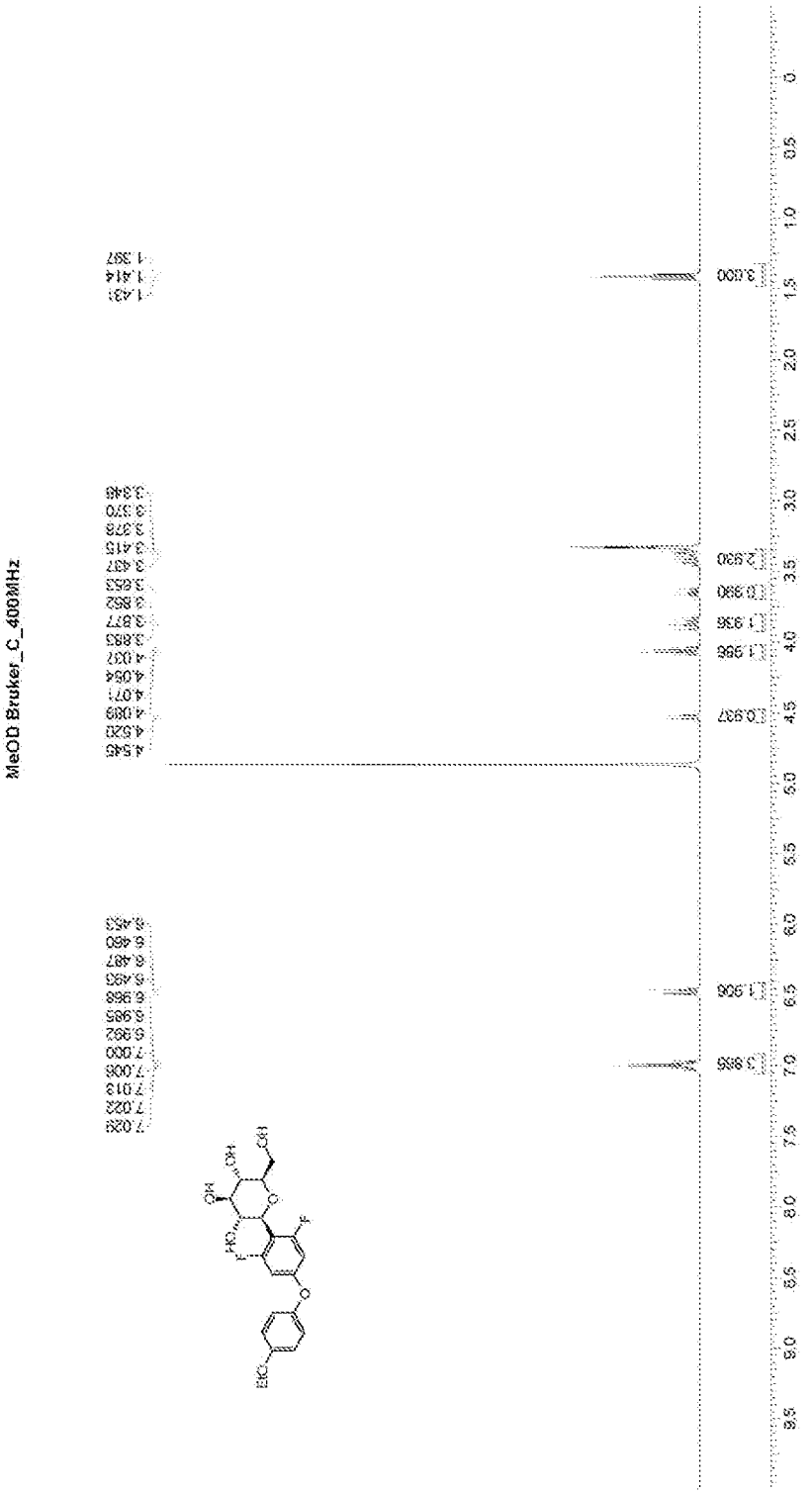

MeOD Bruker_C_400MHz
1.397
1.414
1.431
3.348
3.370
3.378
3.415
3.437
3.653
3.862
3.877
3.885
4.037
4.054
4.071
4.089
4.520
4.545
6.453
6.460
6.487
6.493
6.968
6.985
6.992
7.000
7.006
7.013
7.022
7.029
3.000
2.930
0.980
1.936
1.986
0.937
1.906
3.886

图 1

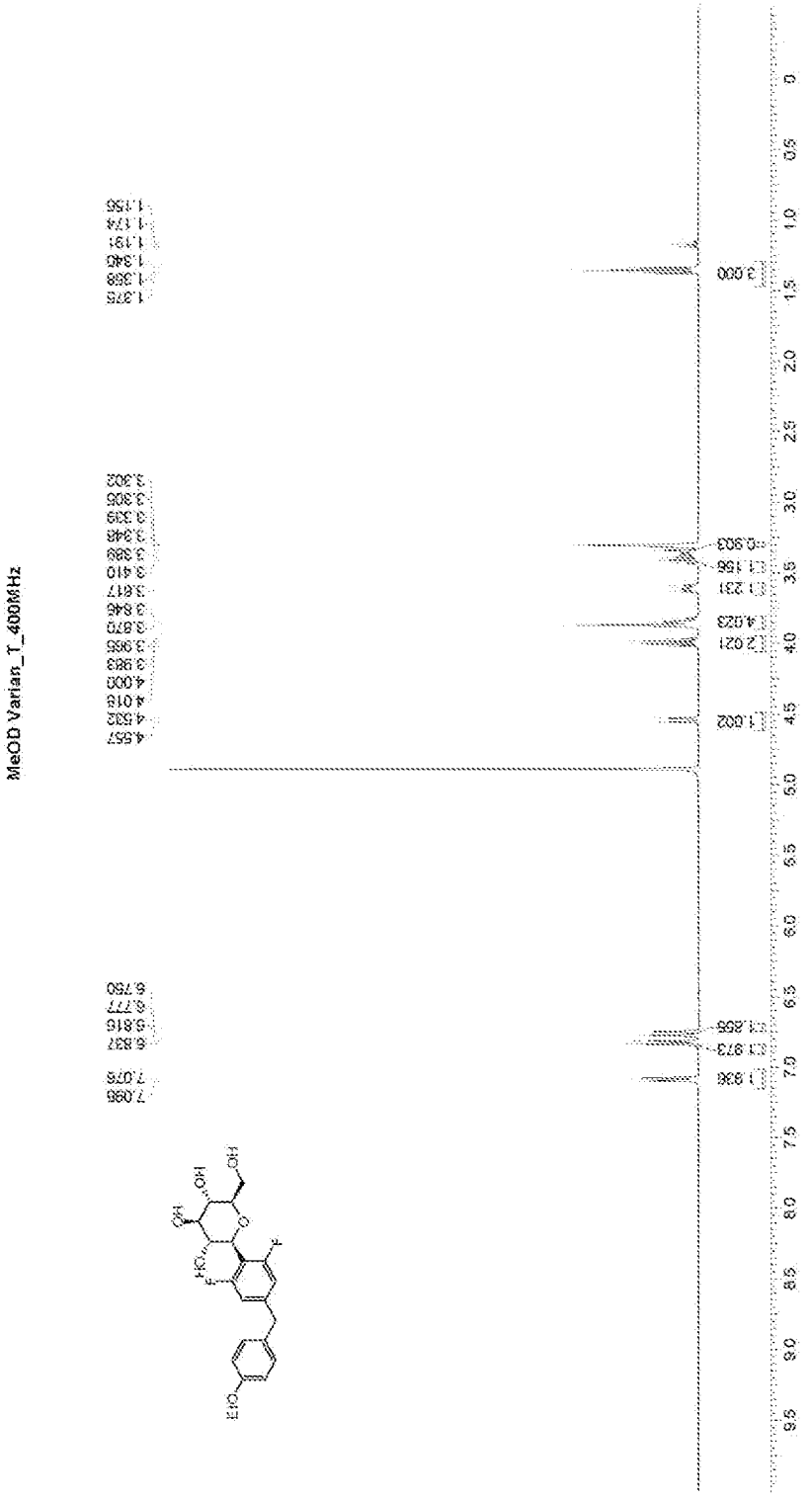

MeOD Varian_T_400MHz
1.375
1.389
1.340
1.191
1.174
1.156
3.303
3.305
3.339
3.348
3.389
3.410
3.417
3.846
3.870
3.965
3.983
4.000
4.018
4.532
4.557
6.760
6.777
6.816
6.837
7.075
7.086
3.000
0.903
1.166
1.231
4.023
2.021
1.002
1.855
1.873
1.936

图 2

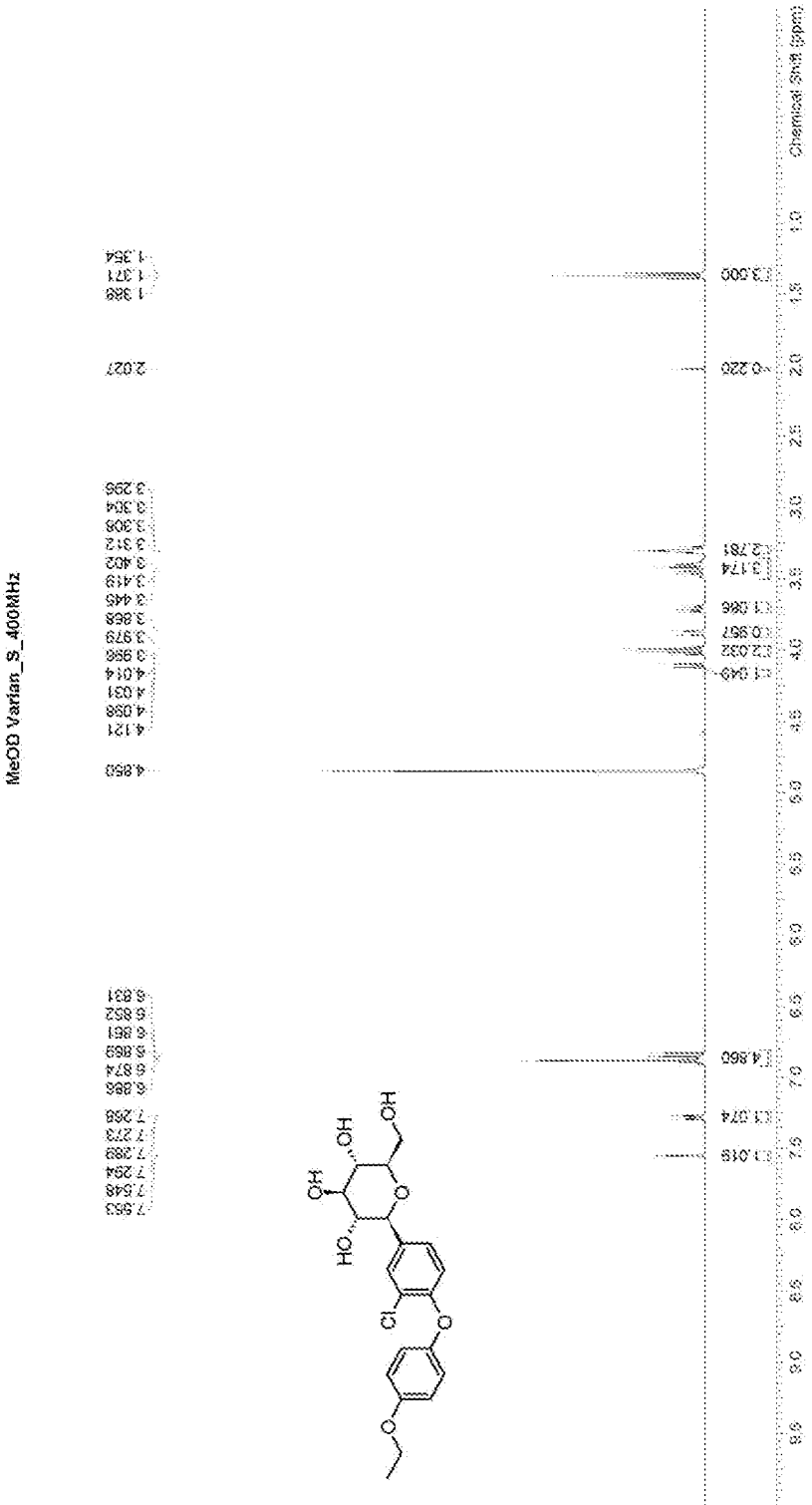

MeOD Varian_S_400MHz
Chemical Shift (ppm)
3.500
0.220
2.781
3.174
1.086
0.957
2.032
1.049
4.860
1.074
1.018
4.850
2.027
1.388
1.371
1.354
3.296
3.354
3.306
3.312
3.402
3.419
3.445
3.868
3.979
3.998
4.014
4.031
4.098
4.121
6.831
6.852
6.861
6.869
6.874
6.886
7.268
7.273
7.288
7.294
7.548
7.553
OH
OH
HO
O
Cl
O
O

图 3

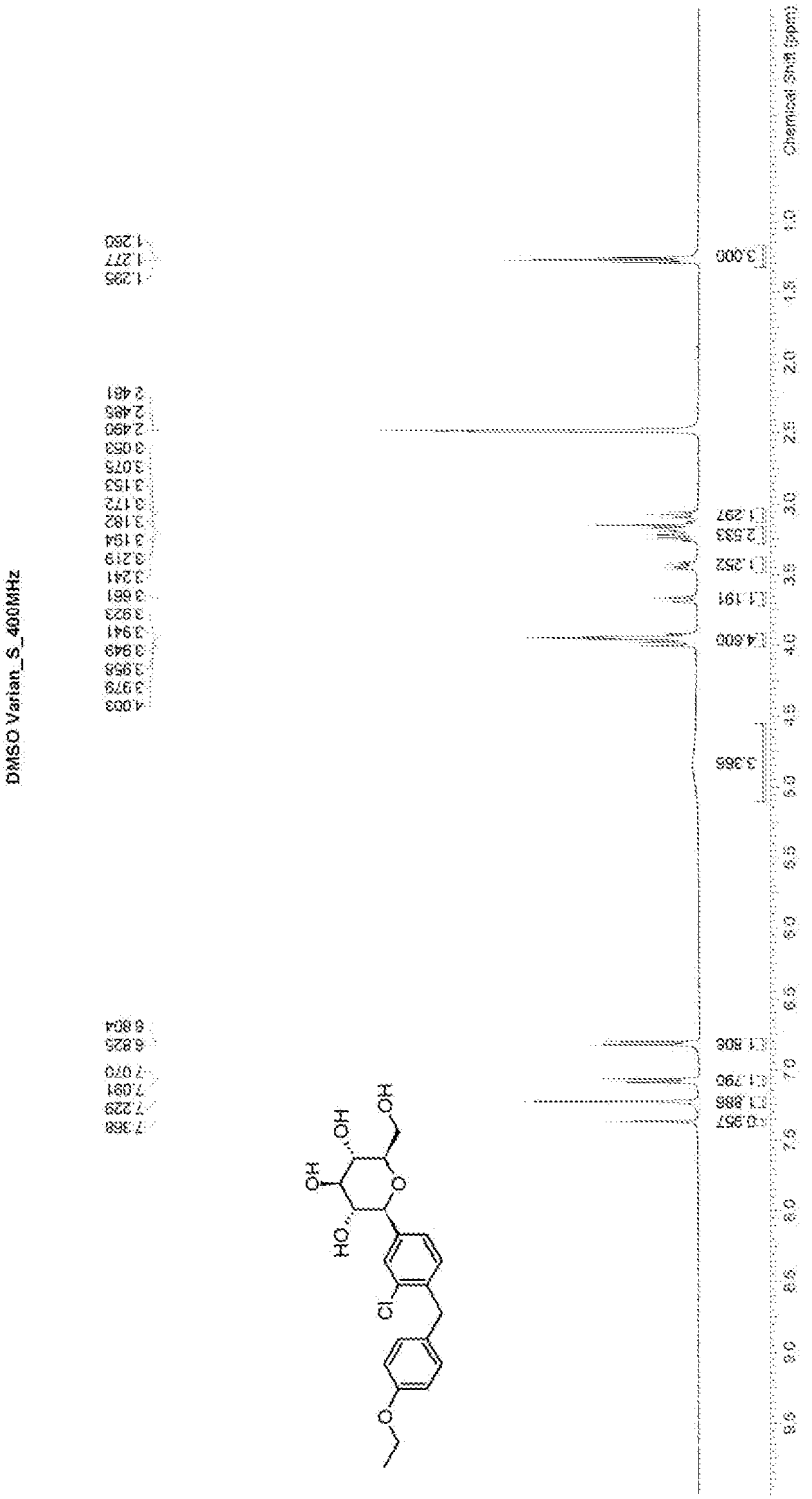

DMSO Varian_S_400MHz
Chemical Shift (ppm)
1.260
1.277
1.295
2.491
2.495
2.500
3.053
3.075
3.153
3.172
3.182
3.194
3.219
3.241
3.661
3.923
3.941
3.949
3.959
3.979
4.053
6.804
6.825
7.070
7.091
7.229
7.368
3.000
1.287
2.535
1.252
1.191
4.606
3.365
1.806
1.790
1.886
0.957
OH
OH
OH
HO
O
Cl
O

图 4

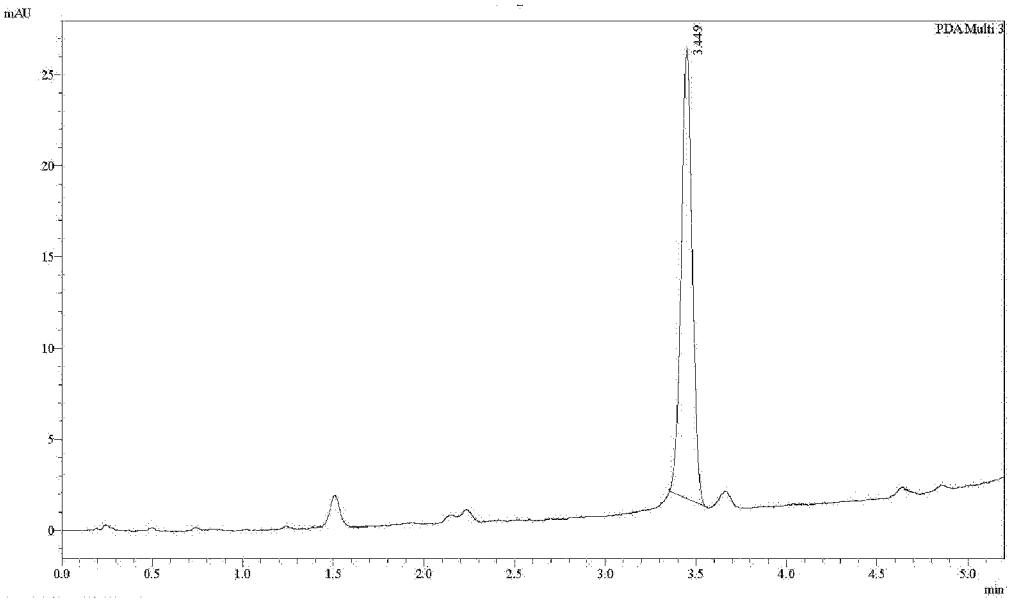

mAU
PDA Multi 3
3.449
25
20
15
10
5
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
min

图 5

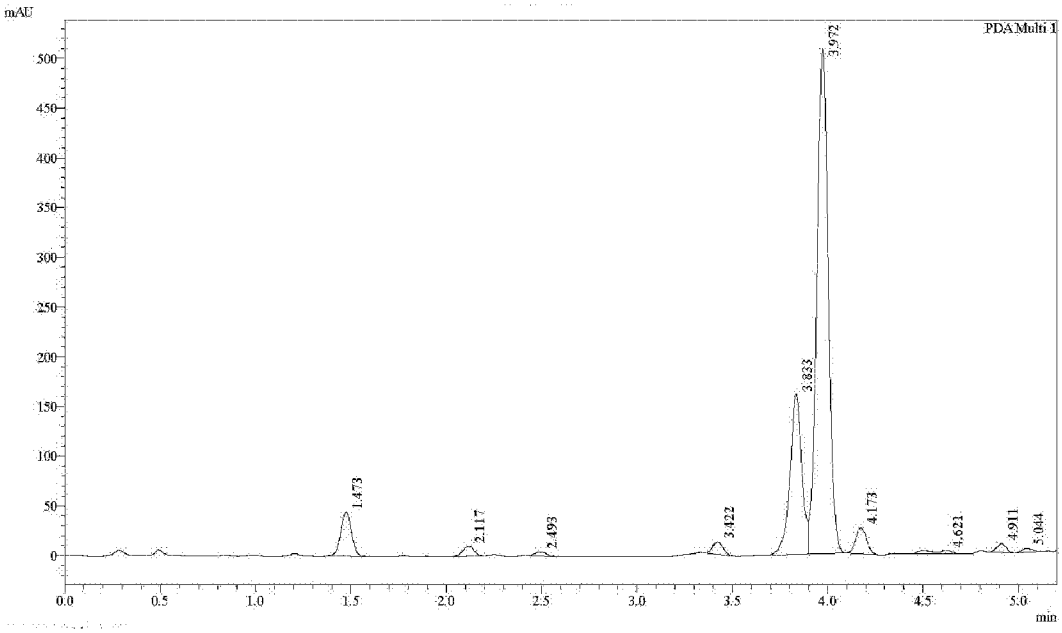

mAU
PDA Multi 1
3.972
3.833
1.473
2.117
2.493
3.422
4.173
4.621
4.911
5.044
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
min

图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/073014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 309/10(2006.01)i; C07D 335/02(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 407/10(2006.01)i; C07D 409/10(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; A61K 31/7034(2006.01)i; A61K 31/351(2006.01)i; A61K 31/381(2006.01)i; A61K 31/382(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

CNABS, CPRSABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY, CNKI: 糖苷, C-glycosides, 芳基, aryl, 糖尿病, diabetes, antidiabetic, SGLT, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Registry" *STN International, Columbus, Ohio, USA,* 15 March 2018 (2018-03-15), 2192196-29-3/CAS RN	1-2, 4-8, 15
X	"Registry" *STN International, Columbus, Ohio, USA,* 07 July 2015 (2015-07-07), 1795789-40-0/CAS RN	1-2, 4-8, 15
X	"Registry" *STN International, Columbus, Ohio, USA,* 19 August 2008 (2008-08-19), 1041935-88-9/CAS RN	1, 3-8, 15
X	WO 2013134415 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 12 September 2013 (2013-09-12) see description, page 34, table 1, compound 205	1, 3-8, 15
X	WO 9831697 A1 (SANKYO CO et al.) 23 July 1998 (1998-07-23) see description, page 232, table, compounds 96, 98, 102	1, 3-8, 15

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 March 2020	**14 April 2020**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101103013 B (TAISHO PHARMA CO., LTD.) 23 May 2012 (2012-05-23) see description, paragraphs 0036-0042, 0328-0350, compound 109 in paragraph 0966, experiments 1-2 in paragraphs 0972-0990	1-13, 15
X	WO 0127128 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al.) 19 April 2001 (2001-04-19) see description, pages 13-15, pages 99-101, table 1, embodiment 1, claim 1	1-13, 15
X	JP 2008031161 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.) 14 February 2008 (2008-02-14) see description, paragraphs 0056-0080, compound 109 in paragraph 0293, claims 1-16	1-13, 15
X	CN 102757415 A (BEIJING PRELUDE PHARM TECHNOLOGY CO., LTD.) 31 October 2012 (2012-10-31) see description, embodiment 1, claims 1-14	1-13, 15
A	CN 1802366 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 12 July 2006 (2006-07-12) see entire description	1-13, 15
A	US 2003114390 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO et al.) 19 June 2003 (2003-06-19) see entire description	1-13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/073014

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject matter of claim 14 relates to a method for treatment of the human or animal body, and belongs to a case which does not require a search as stipulated in PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/073014

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2013134415 A1	12 September 2013	CA 2869416 A1	12 September 2013
		AR 092307 A1	15 April 2015
		EP 2822956 A1	14 January 2015
		US 2013261077 A1	03 October 2013
WO 9831697 A1	23 July 1998	AU 6024998 A	07 August 1998
CN 101103013 B	23 May 2012	HR P20110791 T1	30 November 2011
		CA 2592995 C	10 July 2012
		JP 4492968 B2	30 June 2010
		KR 20070098811 A	05 October 2007
		HK 1112239 A1	16 November 2012
		DK 1845095 T3	21 November 2011
		JP 2010059173 A	18 March 2010
		AU 2006204258 B2	07 July 2011
		BR PI0606397 A	11 March 2008
		RU 2007130089 A	20 February 2009
		PL 1845095 T3	29 February 2012
		WO 2006073197 A1	13 July 2006
		EP 1845095 B1	07 September 2011
		NO 341129 B1	28 August 2017
		SI EP1845095 T1	30 December 2011
		ZA 200706021 A	31 December 2008
		CA 2592995 A1	13 July 2006
		NO 20074012 L	08 October 2007
		ZA 200706021 B	31 December 2008
		US 2008132563 A1	05 June 2008
		TW I374882 B	21 October 2012
		NZ 556342 A	30 April 2010
		AU 2006204258 B9	04 August 2011
		NO 20074012 A	08 October 2007
		PT 1845095 E	03 October 2011
		US 7910619 B2	22 March 2011
		RU 2387649 C2	27 April 2010
		JP 5187592 B2	24 April 2013
		AU 2006204258 C1	17 November 2011
		RS 52066 B	30 June 2012
		US 2011098469 A1	28 April 2011
		EP 1845095 A4	25 June 2008
		US 8017792 B2	13 September 2011
		CN 101103013 A	09 January 2008
		JP WO2006073197 A1	07 August 2008
		CY 1112467 T1	09 December 2015
		AU 2006204258 A1	13 July 2006
		TW 200637839 A	01 November 2006
		ES 2369030 T3	24 November 2011
		AT 523504 T	15 September 2011
		ME 01324 B	20 December 2013
		KR 101268752 B1	29 May 2013
		MX 2007008285 A	23 November 2007
		SI 1845095 T1	30 December 2011
		EP 1845095 A1	17 October 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/073014

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 0127128 A1	19 April 2001	HK 1044541 A1	11 November 2005
		RU 2002109477 A	20 January 2004
		NO 20070149 L	10 June 2002
		JP 4365554 B2	18 November 2009
		JP 2003511458 A	25 March 2003
		EP 1224195 A1	24 July 2002
		HU 0300393 A3	29 September 2003
		PE 20011000 A1	25 November 2001
		AU 7848300 A	23 April 2001
		KR 100728085 B1	14 June 2007
		TR 200200986 T2	22 July 2002
		AR 026024 A1	26 December 2002
		AU 781009 B2	28 April 2005
		PE 10002001 A1	25 November 2001
		NO 20070149 A	10 June 2002
		HU 0300393 A2	28 June 2003
		CN 1407990 A	02 April 2003
		PT 1224195 T	29 July 2005
		HU 229446 B1	30 December 2013
		DE 60020259 T2	19 January 2006
		NO 332798 B1	14 January 2013
		ES 2240179 T3	16 October 2005
		PH 12000002657 B1	21 February 2006
		PL 355018 A1	22 March 2004
		CA 2388818 A1	19 April 2001
		MX PA02003625 A	23 October 2002
		PT 1224195 E	29 July 2005
		BR 0014722 A	25 February 2003
		IN 19MU2007 A	03 August 2007
		BR PI0014722 B1	24 September 2019
		CO 5251414 A1	28 February 2003
		EP 1224195 B1	18 May 2005
		NO 20021721 D0	11 April 2002
		KR 20020063876 A	05 August 2002
		NZ 518029 A	27 August 2004
		AT 295848 T	15 June 2005
		EG 24515 A	19 August 2009
		DE 60020259 D1	23 June 2005
		RU 2262507 C2	20 October 2005
		IL 148806 D0	12 September 2002
		MX 237254 B	26 May 2006
		US 6414126 B1	02 July 2002
		CZ 304522 B6	18 June 2014
		TW I254714 B	11 May 2006
		PL 204358 B1	29 January 2010
		HU 230727 B1	28 December 2017
		CA 2388818 C	03 July 2012
		NO 20021721 L	10 June 2002
		CN 1284793 C	15 November 2006
JP 2008031161 A	14 February 2008	JP 5194588 B2	08 May 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/073014

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 102757415 A	31 October 2012	EP 2703396 A4	03 December 2014
		CN 102757415 B	29 July 2015
		US 2014051648 A1	20 February 2014
		WO 2012146075 A1	01 November 2012
		KR 101609859 B1	07 April 2016
		EP 2703396 B1	22 June 2016
		AU 2012248061 B2	07 April 2016
		US 8957033 B2	17 February 2015
		AU 2012248061 A1	14 November 2013
		KR 20140004783 A	13 January 2014
		JP 2014512399 A	22 May 2014
		EP 2703396 A1	05 March 2014
		AU 2012248061 C1	14 July 2016
CN 1802366 A	12 July 2006	AT 510834 T	15 June 2011
		ES 2567571 T3	25 April 2016
		AU 2004220222 A1	23 September 2004
		KR 20080072933 A	07 August 2008
		KR 101001850 B1	17 December 2010
		NO 20054713 A	14 December 2005
		AU 2008202654 A1	10 July 2008
		NO 334799 B1	26 May 2014
		NZ 542399 A	31 January 2009
		EP 1609785 B1	03 February 2016
		TW I310033 B	21 May 2009
		CA 2526145 C	24 November 2009
		PT 1980560 E	29 June 2011
		PL 1980560 T3	30 November 2011
		US 7772407 B2	10 August 2010
		US 2007161787 A1	12 July 2007
		RU 2005131838 A	10 May 2006
		NO 20054713 D0	13 October 2005
		TW I309980 B	21 May 2009
		AU 2004220222 B2	01 October 2009
		JP WO2004080990 A1	08 June 2006
		US 7977466 B2	12 July 2011
		JP 4913104 B2	11 April 2012
		ES 2363941 T3	19 August 2011
		EP 1980560 B1	25 May 2011
		CA 2526145 A1	23 September 2004
		CN 1802366 B	22 December 2010
		MX PA05009356 A	05 December 2005
		AU 2008202654 B2	23 September 2010
		US 2006122126 A1	08 June 2006
		EP 1609785 A1	28 December 2005
		ZA 200507754 B	31 January 2007
		BR PI0408140 A	01 March 2006
		PL 1609785 T3	29 July 2016
		JP 4222450 B2	12 February 2009
		TW 200901965 A	16 January 2009
		ZA 200507754 A	31 January 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/073014

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 20060002818 A	09 January 2006
		JP 2009046489 A	05 March 2009
		RU 2317288 C2	20 February 2008
		EP 1609785 A4	22 October 2008
		EP 1980560 A3	29 October 2008
		WO 2004080990 A1	23 September 2004
		BR PI0408140 B8	11 December 2018
		AU 2008202654 B8	14 October 2010
		NO 20054713 L	14 December 2005
		TW 200505889 A	16 February 2005
		US 2009069252 A1	12 March 2009
		US 7202350 B2	10 April 2007
US 2003114390 A1	19 June 2003	US 6936590 B2	30 August 2005

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/073014

A. 主题的分类

C07D 309/10(2006.01)i; C07D 335/02(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 407/10(2006.01)i; C07D 409/10(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; A61K 31/7034(2006.01)i; A61K 31/351(2006.01)i; A61K 31/381(2006.01)i; A61K 31/382(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS, CPRSABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY, CNKI: 糖苷，C-glycosides，芳基，aryl，糖尿病，diabetes，antidiabetic，SGLT，structure search

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	"REGISTRY" STN International, Columbus, Ohio, USA, 2018年 3月 15日 (2018-03-15), 2192196-29-3/CAS RN	1-2、4-8、15
X	"REGISTRY" STN International, Columbus, Ohio, USA, 2015年 7月 7日 (2015-07-07), 1795789-40-0/CAS RN	1-2、4-8、15
X	"REGISTRY" STN International, Columbus, Ohio, USA, 2008年 8月 19日 (2008-08-19), 1041935-88-9/CAS RN	1、3-8、15
X	WO 2013134415 A1 (VERTEX PHARMA) 2013年 9月 12日 (2013-09-12) 参见说明书第34页表1化合物205	1、3-8、15
X	WO 9831697 A1 (SANKYO CO等) 1998年 7月 23日 (1998-07-23) 参见说明书第232页表化合物96、98、102	1、3-8、15
X	CN 101103013 B (大正制药株式会社) 2012年 5月 23日 (2012-05-23) 参见说明书第0036-0042段、第0328-0350段、第0966段化合物109，第0972-0990段试验1-2	1-13、15

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2020年 3月 16日	2020年 4月 14日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	费嘉
传真号 (86-10)62019451	电话号码 （86－10）62084376

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/073014

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 0127128 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO等) 2001年 4月 19日 (2001 - 04 - 19) 参见说明书第13-15页，第99-101页表1，实施例1，权利要求1	1-13、15
X	JP 2008031161 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 2008年 2月 14日 (2008 - 02 - 14) 参见说明书第0056-0080段，第0293段化合物109，权利要求1-16	1-13、15
X	CN 102757415 A (北京普禄德医药科技有限公司) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 参见说明书实施例1，权利要求1-14	1-13、15
A	CN 1802366 A (安斯泰来制药有限公司) 2006年 7月 12日 (2006 - 07 - 12) 参见说明书全文	1-13、15
A	US 2003114390 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO等) 2003年 6月 19日 (2003 - 06 - 19) 参见说明书全文	1-13、15

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/073014

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求14的主题涉及人体或动物体的治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。

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

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

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/073014

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2013134415	A1	2013年 9月 12日	CA	2869416	A1	2013年 9月 12日
				AR	092307	A1	2015年 4月 15日
				EP	2822956	A1	2015年 1月 14日
				US	2013261077	A1	2013年 10月 3日
WO	9831697	A1	1998年 7月 23日	AU	6024998	A	1998年 8月 7日
CN	101103013	B	2012年 5月 23日	HR	P20110791	T1	2011年 11月 30日
				CA	2592995	C	2012年 7月 10日
				JP	4492968	B2	2010年 6月 30日
				KR	20070098811	A	2007年 10月 5日
				HK	1112239	A1	2012年 11月 16日
				DK	1845095	T3	2011年 11月 21日
				JP	2010059173	A	2010年 3月 18日
				AU	2006204258	B2	2011年 7月 7日
				BR	PI0606397	A	2008年 3月 11日
				RU	2007130089	A	2009年 2月 20日
				PL	1845095	T3	2012年 2月 29日
				WO	2006073197	A1	2006年 7月 13日
				EP	1845095	B1	2011年 9月 7日
				NO	341129	B1	2017年 8月 28日
				SI	EP1845095	T1	2011年 12月 30日
				ZA	200706021	A	2008年 12月 31日
				CA	2592995	A1	2006年 7月 13日
				NO	20074012	L	2007年 10月 8日
				ZA	200706021	B	2008年 12月 31日
				US	2008132563	A1	2008年 6月 5日
				TW	I374882	B	2012年 10月 21日
				NZ	556342	A	2010年 4月 30日
				AU	2006204258	B9	2011年 8月 4日
				NO	20074012	A	2007年 10月 8日
				PT	1845095	E	2011年 10月 3日
				US	7910619	B2	2011年 3月 22日
				RU	2387649	C2	2010年 4月 27日
				JP	5187592	B2	2013年 4月 24日
				AU	2006204258	C1	2011年 11月 17日
				RS	52066	B	2012年 6月 30日
				US	2011098469	A1	2011年 4月 28日
				EP	1845095	A4	2008年 6月 25日
				US	8017792	B2	2011年 9月 13日
				CN	101103013	A	2008年 1月 9日
				JP	WO2006073197	A1	2008年 8月 7日
				CY	1112467	T1	2015年 12月 9日
				AU	2006204258	A1	2006年 7月 13日
				TW	200637839	A	2006年 11月 1日
				ES	2369030	T3	2011年 11月 24日
				AT	523504	T	2011年 9月 15日
				ME	01324	B	2013年 12月 20日
				KR	101268752	B1	2013年 5月 29日
				MX	2007008285	A	2007年 11月 23日
				SI	1845095	T1	2011年 12月 30日
				EP	1845095	A1	2007年 10月 17日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/073014

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO 0127128 A1	2001年 4月 19日	HK	1044541	A1	2005年 11月 11日
		RU	2002109477	A	2004年 1月 20日
		NO	20070149	L	2002年 6月 10日
		JP	4365554	B2	2009年 11月 18日
		JP	2003511458	A	2003年 3月 25日
		EP	1224195	A1	2002年 7月 24日
		HU	0300393	A3	2003年 9月 29日
		PE	20011000	A1	2001年 11月 25日
		AU	7848300	A	2001年 4月 23日
		KR	100728085	B1	2007年 6月 14日
		TR	200200986	T2	2002年 7月 22日
		AR	026024	A1	2002年 12月 26日
		AU	781009	B2	2005年 4月 28日
		PE	10002001	A1	2001年 11月 25日
		NO	20070149	A	2002年 6月 10日
		HU	0300393	A2	2003年 6月 28日
		CN	1407990	A	2003年 4月 2日
		PT	1224195	T	2005年 7月 29日
		HU	229446	B1	2013年 12月 30日
		DE	60020259	T2	2006年 1月 19日
		NO	332798	B1	2013年 1月 14日
		ES	2240179	T3	2005年 10月 16日
		PH	12000002657	B1	2006年 2月 21日
		PL	355018	A1	2004年 3月 22日
		CA	2388818	A1	2001年 4月 19日
		MX	PA02003625	A	2002年 10月 23日
		PT	1224195	E	2005年 7月 29日
		BR	0014722	A	2003年 2月 25日
		IN	19MU2007	A	2007年 8月 3日
		BR	PI0014722	B1	2019年 9月 24日
		CO	5251414	A1	2003年 2月 28日
		EP	1224195	B1	2005年 5月 18日
		NO	20021721	D0	2002年 4月 11日
		KR	20020063876	A	2002年 8月 5日
		NZ	518029	A	2004年 8月 27日
		AT	295848	T	2005年 6月 15日
		EG	24515	A	2009年 8月 19日
		DE	60020259	D1	2005年 6月 23日
		RU	2262507	C2	2005年 10月 20日
		IL	148806	D0	2002年 9月 12日
		MX	237254	B	2006年 5月 26日
		US	6414126	B1	2002年 7月 2日
		CZ	304522	B6	2014年 6月 18日
		TW	I254714	B	2006年 5月 11日
		PL	204358	B1	2010年 1月 29日
		HU	230727	B1	2017年 12月 28日
		CA	2388818	C	2012年 7月 3日
		NO	20021721	L	2002年 6月 10日
		CN	1284793	C	2006年 11月 15日
JP 2008031161 A	2008年 2月 14日	JP	5194588	B2	2013年 5月 8日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/073014

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102757415	A	2012年 10月 31日	EP	2703396	A4	2014年 12月 3日
				CN	102757415	B	2015年 7月 29日
				US	2014051648	A1	2014年 2月 20日
				WO	2012146075	A1	2012年 11月 1日
				KR	101609859	B1	2016年 4月 7日
				EP	2703396	B1	2016年 6月 22日
				AU	2012248061	B2	2016年 4月 7日
				US	8957033	B2	2015年 2月 17日
				AU	2012248061	A1	2013年 11月 14日
				KR	20140004783	A	2014年 1月 13日
				JP	2014512399	A	2014年 5月 22日
				EP	2703396	A1	2014年 3月 5日
				AU	2012248061	C1	2016年 7月 14日
CN	1802366	A	2006年 7月 12日	AT	510834	T	2011年 6月 15日
				ES	2567571	T3	2016年 4月 25日
				AU	2004220222	A1	2004年 9月 23日
				KR	20080072933	A	2008年 8月 7日
				KR	101001850	B1	2010年 12月 17日
				NO	20054713	A	2005年 12月 14日
				AU	2008202654	A1	2008年 7月 10日
				NO	334799	B1	2014年 5月 26日
				NZ	542399	A	2009年 1月 31日
				EP	1609785	B1	2016年 2月 3日
				TW	I310033	B	2009年 5月 21日
				CA	2526145	C	2009年 11月 24日
				PT	1980560	E	2011年 6月 29日
				PL	1980560	T3	2011年 11月 30日
				US	7772407	B2	2010年 8月 10日
				US	2007161787	A1	2007年 7月 12日
				RU	2005131838	A	2006年 5月 10日
				NO	20054713	D0	2005年 10月 13日
				TW	I309980	B	2009年 5月 21日
				AU	2004220222	B2	2009年 10月 1日
				JP	WO2004080990	A1	2006年 6月 8日
				US	7977466	B2	2011年 7月 12日
				JP	4913104	B2	2012年 4月 11日
				ES	2363941	T3	2011年 8月 19日
				EP	1980560	B1	2011年 5月 25日
				CA	2526145	A1	2004年 9月 23日
				CN	1802366	B	2010年 12月 22日
				MX	PA05009356	A	2005年 12月 5日
				AU	2008202654	B2	2010年 9月 23日
				US	2006122126	A1	2006年 6月 8日
				EP	1609785	A1	2005年 12月 28日
				ZA	200507754	B	2007年 1月 31日
				BR	PI0408140	A	2006年 3月 1日
				PL	1609785	T3	2016年 7月 29日
				JP	4222450	B2	2009年 2月 12日
				TW	200901965	A	2009年 1月 16日
				ZA	200507754	A	2007年 1月 31日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/073014

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		KR	20060002818	A	2006年 1月 9日
		JP	2009046489	A	2009年 3月 5日
		RU	2317288	C2	2008年 2月 20日
		EP	1609785	A4	2008年 10月 22日
		EP	1980560	A3	2008年 10月 29日
		WO	2004080990	A1	2004年 9月 23日
		BR	PI0408140	B8	2018年 12月 11日
		AU	2008202654	B8	2010年 10月 14日
		NO	20054713	L	2005年 12月 14日
		TW	200505889	A	2005年 2月 16日
		US	2009069252	A1	2009年 3月 12日
		US	7202350	B2	2007年 4月 10日
US 2003114390 A1	2003年 6月 19日	US	6936590	B2	2005年 8月 30日