



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105001213 B

(45)授权公告日 2020.08.28

(21)申请号 201410392098.X

C07H 15/04(2006.01)

(22)申请日 2014.08.11

C07H 1/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/351(2006.01)

申请公布号 CN 105001213 A

A61P 3/10(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

(43)申请公布日 2015.10.28

A61P 3/04(2006.01)

(66)本国优先权数据

A61P 9/12(2006.01)

201410148116.X 2014.04.14 CN

(56)对比文件

(73)专利权人 上海迪诺医药科技有限公司

CN 1407990 A,2003.04.02

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技

CN 102875503 A,2013.01.16

园区蔡伦路781号13楼1309室

CN 102643256 A,2012.08.22

(72)发明人 高大新 杨和平 王培

CN 1653075 A,2005.08.10

CN 1275977 C,2006.09.20

(51)Int.Cl.

审查员 徐建国

C07D 407/12(2006.01)

C07D 307/80(2006.01)

C07D 307/87(2006.01)

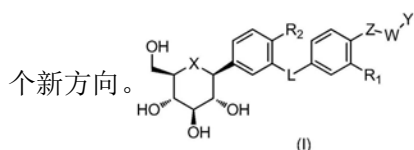
权利要求书7页 说明书54页

(54)发明名称

C-芳基糖苷衍生物、其药物组合物、制备方法及应用

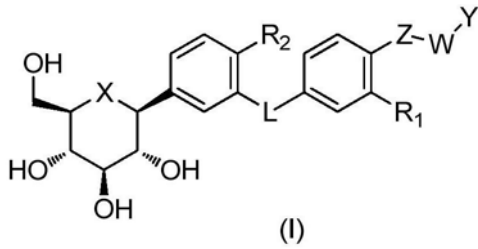
(57)摘要

本发明涉及C-芳基糖苷衍生物、其药物组合物、制备方法及应用。该制备方法包括：方法一：溶剂中，在碱的作用下，将化合物1-f进行脱乙酰基保护基反应；方法二：1、将化合物2-g与HO-W₂Y进行mitsunobu反应；2、将步骤1得到的化合物2-f进行脱乙酰基保护基反应；方法三：1、将化合物3-g与V-W₂Y混合，进行亲核取代反应；2、将步骤1得到的化合物3-f进行脱乙酰基保护基反应。该药物组合物包括：C-芳基糖苷衍生物、其药学上可接受的盐和/或前药，以及辅料。本发明还涉及C-芳基糖苷衍生物、其药学上可接受的盐或药物组合物在制备SGLT抑制剂中的应用。本发明的C-芳基糖苷衍生物为SGLT抑制剂的研究提供了一个新方向。

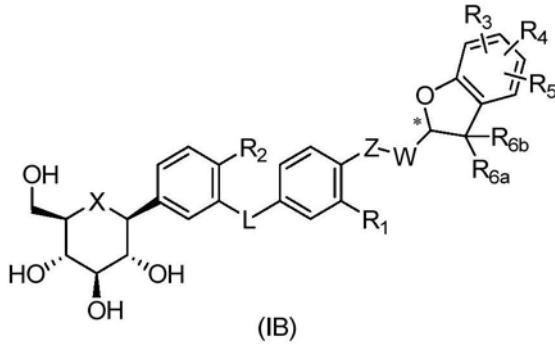


CN 105001213 B

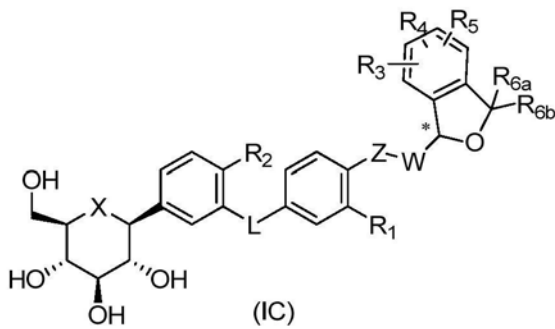
1. 一种如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、其立体异构体或药学上可接受的盐；



其中,所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物为式IB或IC,



IB中,X为O;L为CH₂;Z为O;W为(CH₂)_n,n为1或2;*标注的碳为手性碳,其包括外消旋体、S型或R型;



IC中,X为O;L为CH₂;Z为O;W为(CH₂)_n,n为1或2;*标注的碳为手性碳,其包括外消旋体、S型或R型;

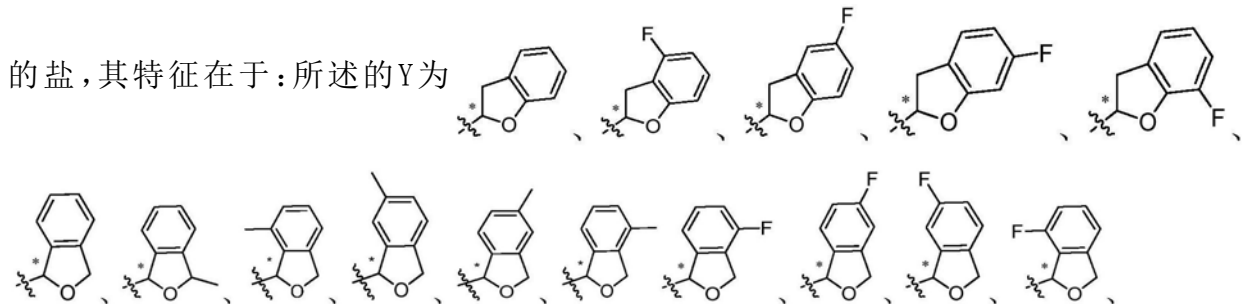
R₃、R₄、R₅、R₆、R_{6a}和R_{6b}分别独立地选自H、烷基或卤素;

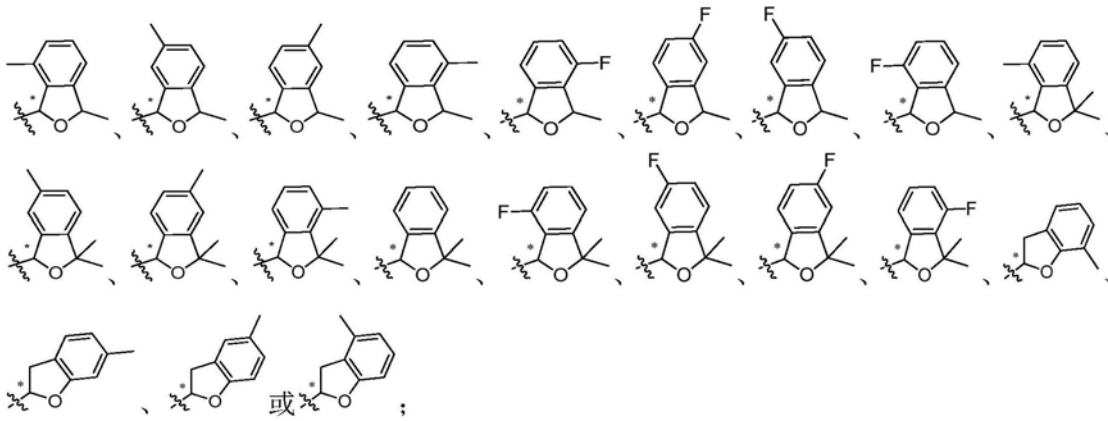
R₁为H;

R₂为烷基或卤素;

所述烷基为甲基。

2. 如权利要求1所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、其立体异构体或药学上可接受

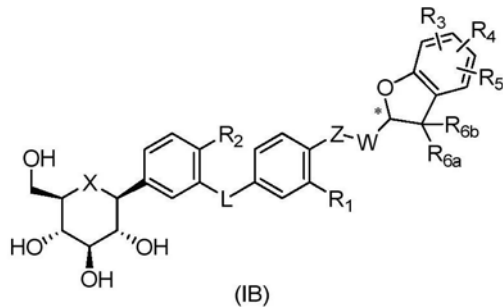




*标注的碳为手性碳,其包括外消旋体、S型或R型。

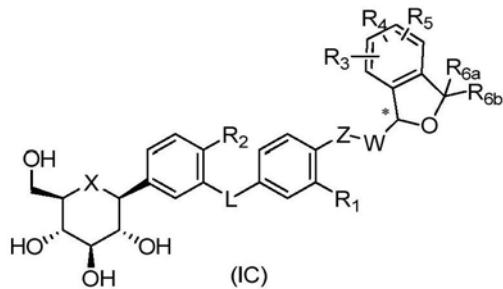
3. 如权利要求1所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、其立体异构体或药学上可接受的盐,其特征在于:

如式IB所示的C-芳基糖苷衍生物为:



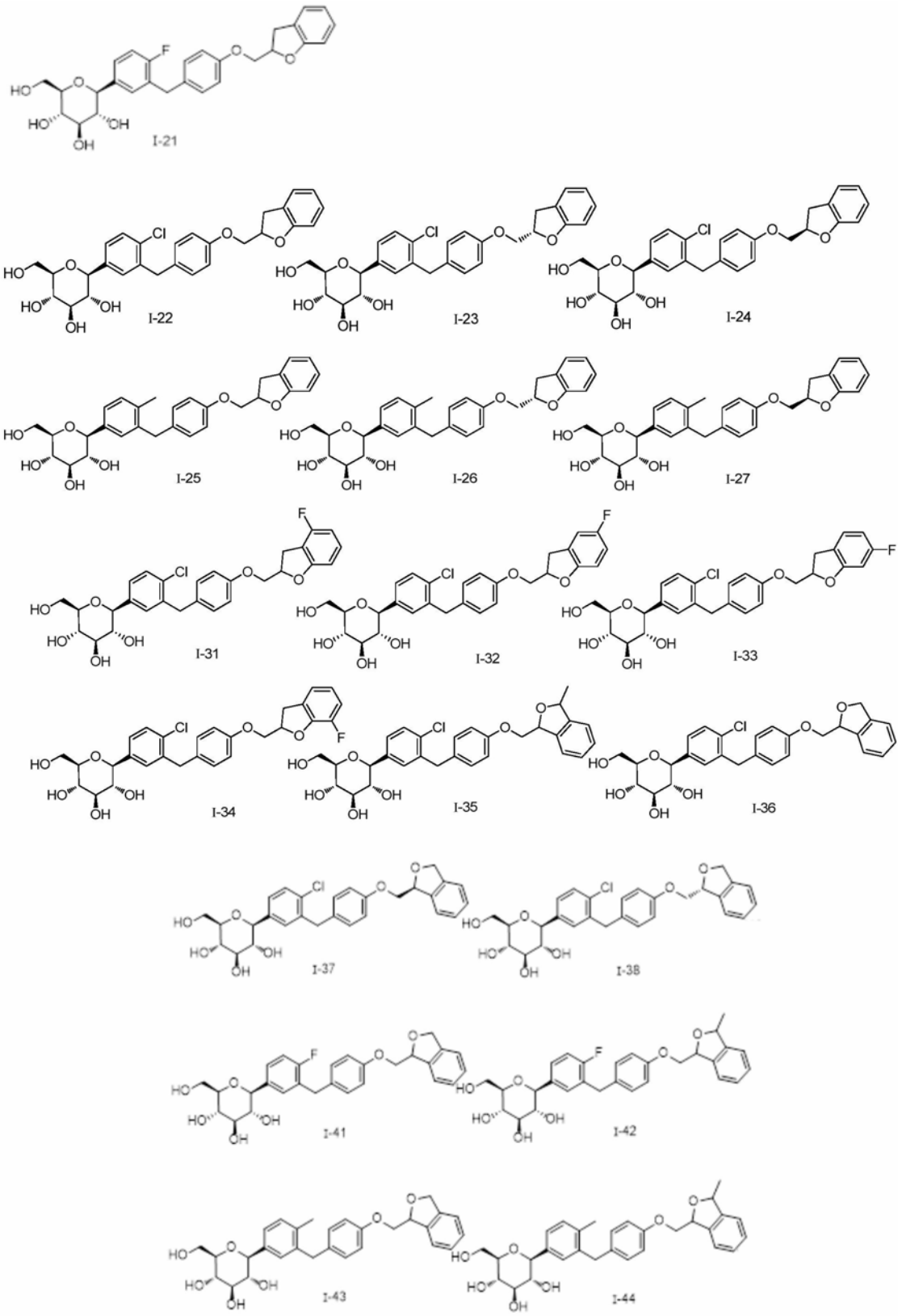
其中,X为O;L为CH₂;Z为O;W为(CH₂)_n,n=1或2;R₁为H;R₂为F、Cl或CH₃;R₃、R₄、R₅分别独立地为H、甲基或F;R_{6a}和R_{6b}为H;*标注的碳为手性碳,其包括外消旋体、S型或R型;

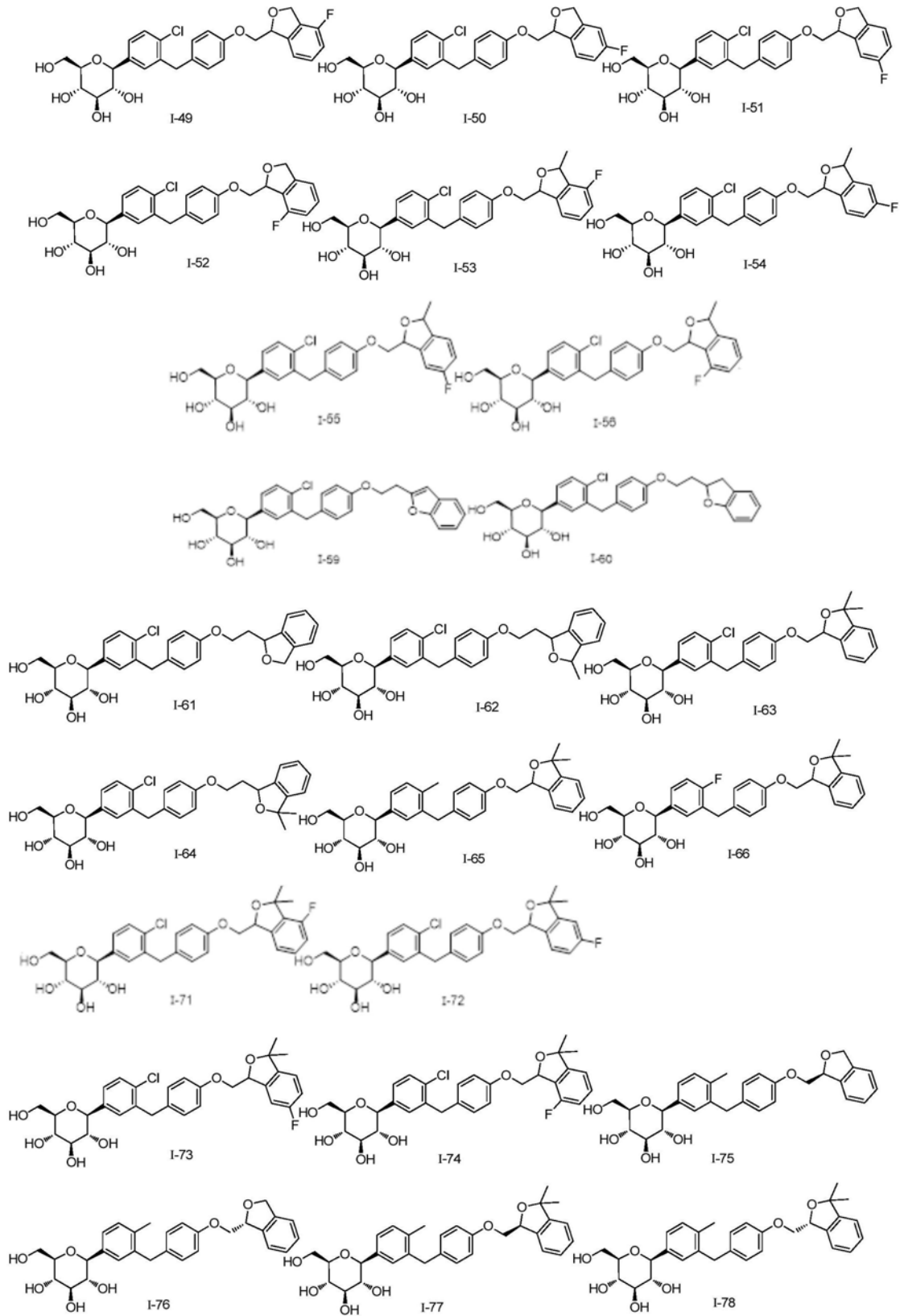
如式IC所示的C-芳基糖苷衍生物为:

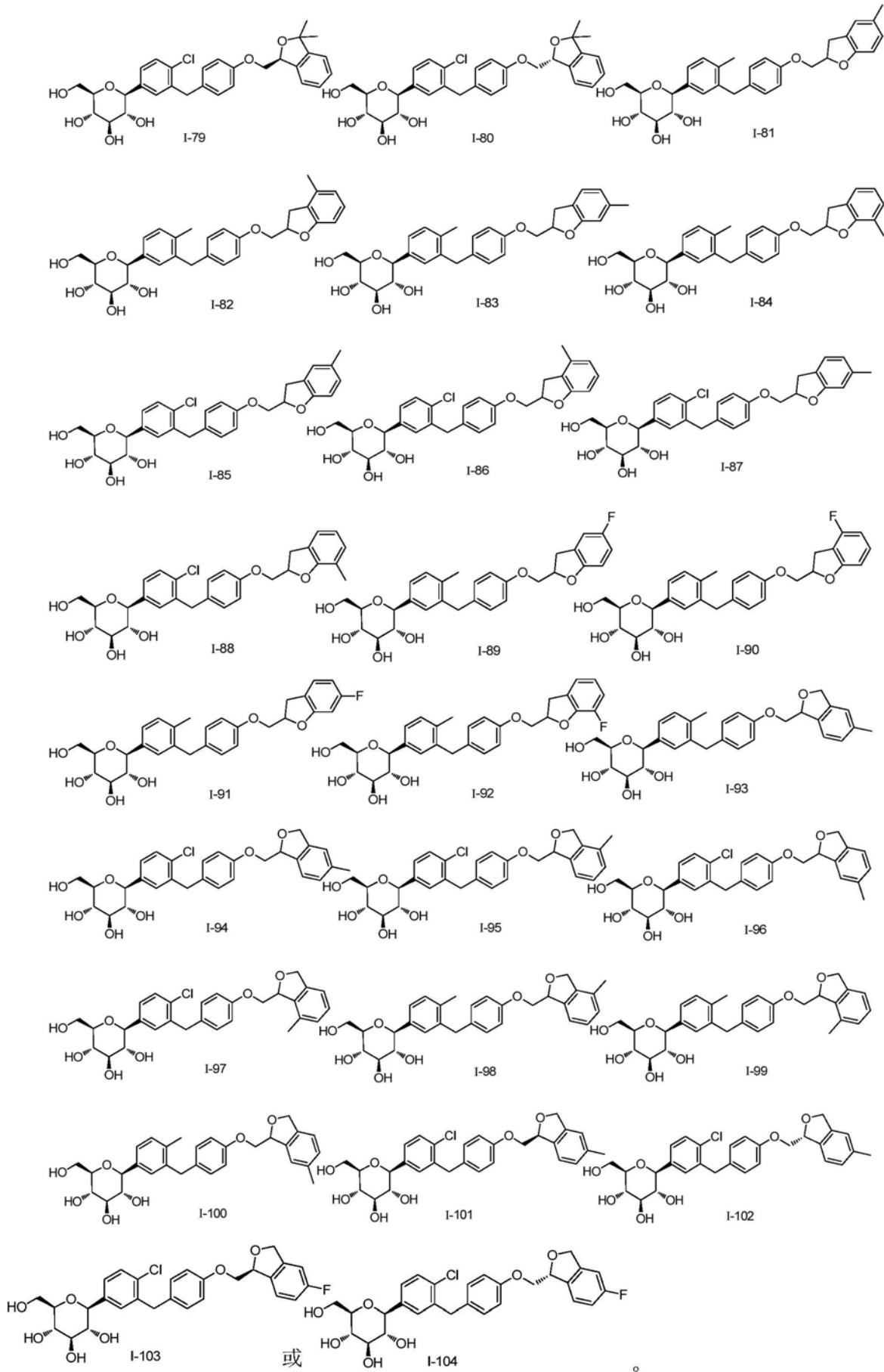


IC中,X为O;L为CH₂;Z为O;W为(CH₂)_n,n为1或2;R₁为H;R₂为F、Cl或CH₃;R₃、R₄、R₅分别独立地为H、甲基或F;R_{6a}和R_{6b}分别独立地为H或CH₃;*标注的碳为手性碳,其包括外消旋体、S型或R型。

4. 如下任一结构的化合物:

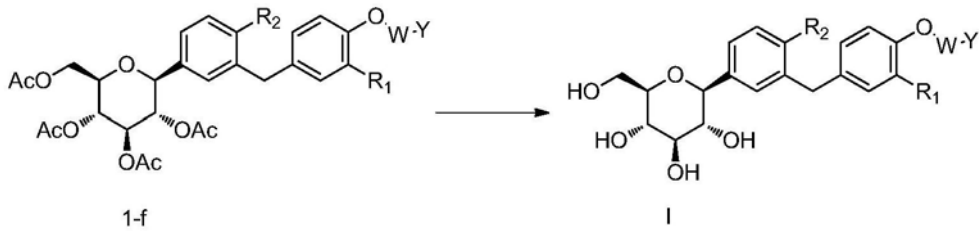




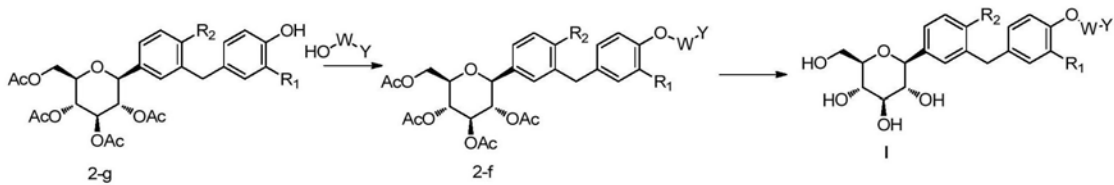


5. 如权利要求1~3任一项所述的C-芳基糖苷衍生物、其立体异构体或药学上可接受的盐的制备方法,其为如下任一方法:

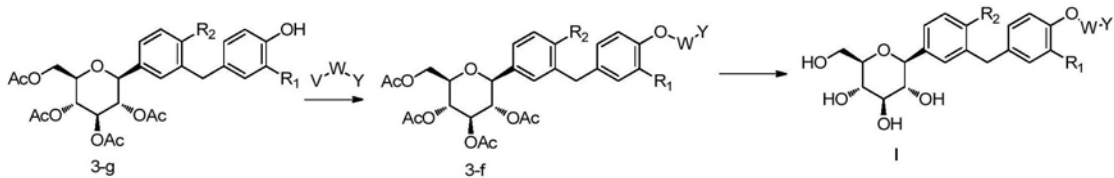
方法一:所述的制备方法包括如下步骤:溶剂中,在碱的作用下,将化合物1-f进行脱乙酰基保护基反应;



方法二:所述的制备方法包括如下步骤:1) 溶剂中,在缩合剂的作用下,将化合物2-g与 $\text{HO}-\text{W}-\text{Y}$ 进行mitsunobu反应;2) 溶剂中,在碱的作用下,将步骤1)得到的化合物2-f进行脱乙酰基保护基反应;



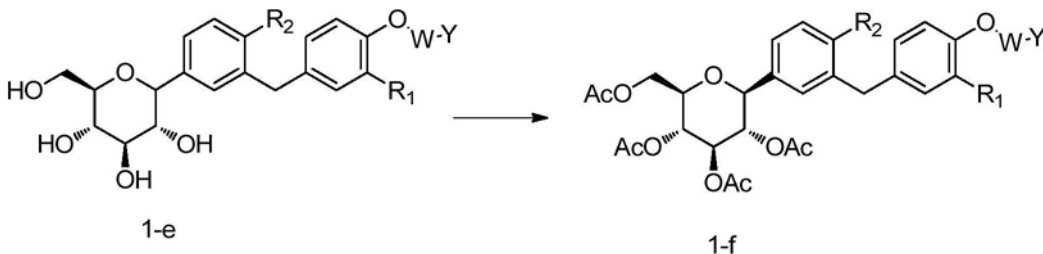
方法三:所述的制备方法包括如下步骤:1、溶剂中,在碱的作用下,将化合物3-g与 $\text{V}-\text{W}-\text{Y}$ 混合,进行亲核取代反应;2、溶剂中,在碱的作用下,将步骤1得到的化合物3-f进行脱乙酰基保护基反应;



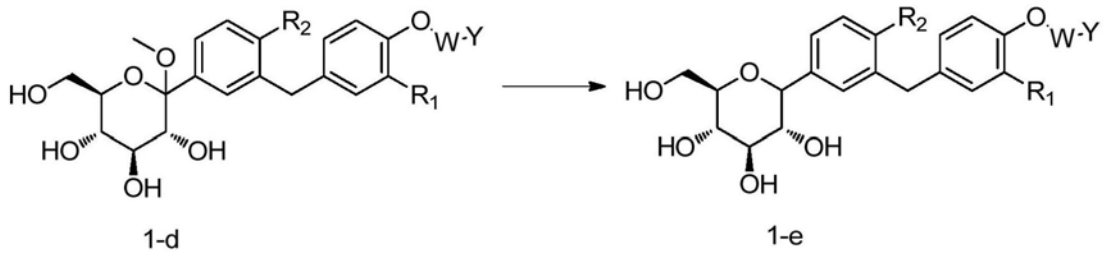
其中,V为氯、溴或碘。

6. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于:方法一中,所述的溶剂为甲醇;所述的碱为甲醇钠。

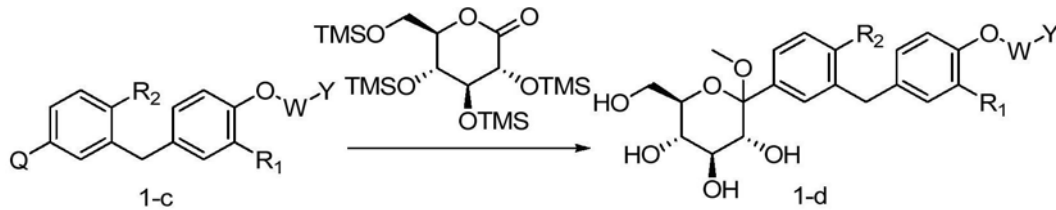
7. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于:方法一中,所述的脱乙酰基保护基反应还包括如下步骤:溶剂中,将化合物1-e进行乙酰基保护反应,再进行重结晶,得到所述的化合物1-f;



8. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于:方法一中,所述的脱乙酰基保护基反应还包括如下步骤:溶剂中,将化合物1-d与三乙基硅烷和三氟化硼乙醚体系混合,进行还原反应,得到所述的化合物1-e;



9. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在于:方法一中,所述的脱乙酰基保护基反应还包括如下步骤:溶剂中,在 $-78^{\circ}\text{C}\sim-60^{\circ}\text{C}$ 下,将化合物1-c与有机锂试剂混合反应0.5~1小时,再与2,3,4,6-四-O-(三甲基硅烷基)-D-吡喃葡萄糖酮混合,10~30 $^{\circ}\text{C}$ 下,再与甲磺酸的甲醇溶液混合,进行反应,得到所述的化合物1-d;



其中,Q为溴或碘。

10. 一种药物组合物,其包括如权利要求1~3任一项所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的辅料。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其特征在于:所述的药物组合物进一步含有其它种类的治疗剂;所述的药学上可接受的辅料为药学上可接受的载体;所述的其它种类的治疗剂为糖尿病治疗剂、降脂治疗剂、肥胖症治疗剂 and 高血压治疗剂中的一种或多种。

12. 如权利要求1~3任一项所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物或其药学上可接受的盐或如权利要求10或11所述的药物组合物在制备SGLT抑制剂中的应用。

13. 如权利要求1~3任一项所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物或其药学上可接受的盐或如权利要求10或11所述的药物组合物在制备治疗SGLT介导的相关疾病的药物中的应用。

C-芳基糖苷衍生物、其药物组合物、制备方法及应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种C-芳基糖苷衍生物、其立体异构体、前药或药学上可接受的盐、其药物组合物、制备方法及应用。

背景技术

[0002] 糖尿病是一类以高血糖为特征的代谢类疾病,目前全球发病率呈逐年上升趋势,其中,糖尿病患者中有90%的患者为II型糖尿病,因过量肝葡萄糖产生和外周胰岛素抗性引起的高血糖(药学进展,2003,27:88-91)。目前,最常用的适用于II型糖尿病的药物有磺酰脲类、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂以及胰岛素类等具有较好的控制血糖升高和降糖效果,但是伴随着许多与药物相关的不良反应,如体重增加、胰岛素分泌减少、低血糖、胃肠道不良反应等。因此需要开发更安全、有效、可口服的抗糖尿病类药物。

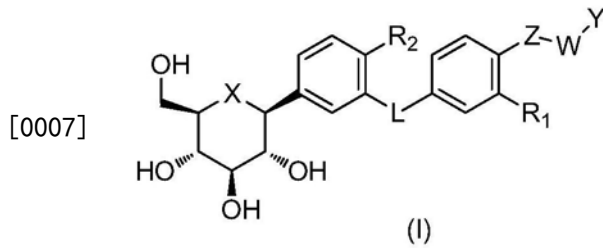
[0003] 钠依赖的葡萄糖转运蛋白(sodium-glucose co-transporters, SGLTs)在维持人体血糖稳定中起着关键作用。SGLT-1主要分布在小肠、肾脏、心脏和脑内,其主要生理功能为在小肠完成对葡萄糖的吸收。SGLT-2特异性的分布在肾脏近曲小管S1部位,负责约90%葡萄糖的重吸收,剩余10%由位于近曲小管S3部位的SGLT-1完成,因此,可以通过抑制SGLT-2的活性来特异性阻断肾脏对葡萄糖的重吸收,通过尿排出多余的葡萄糖而达到降低血糖的作用,同时没有体重增加和低血糖的风险。因此,SGLT特别是SGLT2抑制剂是很有前景的候选抗糖尿病药物(Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15 (11):1531-1540; Am J Physiol Renal Physiol, 2001, 280:10-18)。

[0004] 目前,已有很多SGLT2抑制剂被公开,比如,Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15 (11):1531-1540; Nature Reviews Drug Discovery, 2010, Vol. 9, No. 7, 551-559; WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、US2003/0114390、WO 04/063209、WO 2005/012326、US 2005/0209166。其中,已被美国食品药品监督管理局批准上市的SGLT-2抑制剂有强生旗下杨森制药公司的坎格列净(Canagliflozin, 2013年3月29日获批)、阿斯利康和百时美施贵宝公司的达格列净(Dapagliflozin, 2014年1月8日获批),勃林格殷格翰与礼来公司的利格列净(Empagliflozin)目前仅获得欧洲药品管理局人用医药产品委员会(CHMP)的上市批准(2014年3月21日获批)。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题在于,提供了一种对于钠依赖的葡萄糖转运蛋白(SGLT)具有抑制作用的C-芳基糖苷衍生物、其立体异构体、前药或药学上可接受的盐、其药物组合物、制备方法及应用。

[0006] 本发明涉及一种如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、其立体异构体、同位素取代衍生物、前药或药学上可接受的盐;



[0008] 其中,X为O或S;L为CH₂、CD₂、C=O或CF₂;Z为CH₂、S、O或单键;W为单键或(CH₂)_n,n=1、2或3;

[0009] Y为双环基团;所述的双环基团优选C₅₋₈环烷基并C₆芳基、C₅₋₈环烷基并C₃₋₅杂芳基、C₃₋₇杂环烷基并C₆芳基、C₃₋₇杂环烷基并C₃₋₅杂芳基、C₆芳基并C₆芳基、C₃₋₅杂芳基并C₆芳基或C₃₋₅杂芳基并C₃₋₅杂芳基;所述的双环基团可被如下一个或多个基团取代在任意位置:H、烷基、CN、卤素、CF₃、OH、氨基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基氧基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷氧基、烷基氨基、羰基、COOH、COOR₇、COR₇、CONR₇R_{7a}、-NHCOR₇、-NHSO₂R₇、芳基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基,或者杂芳基磺酰基,其中,在所述的双环基团的取代基中,所述的取代基可以进一步被如下一个或多个基团所取代:烷基、卤素、CF₃、OH、CN、氨基、烷氧基或卤代烷氧基;

[0010] R₁为H、卤素、CN、烷基、烷氧基、卤代烷氧基、OCD₃、OC₂D₅或CF₃;

[0011] R₂为H、烷基、卤素、CF₃、CN、OH、氨基、烷氧基、卤代烷氧基、OCD₃、OC₂D₅、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、环烷基、杂环烷基、烷基氨基、羰基、COOH、COOR₇、COR₇、CONR₇R_{7a}、-NHCOR₇、-NHSO₂R₇、芳基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基或杂芳基磺酰基;

[0012] R₇和R_{7a}各自独立地选自烷基、环烷基或杂环烷基,或者,R₇和R_{7a}与它们所连接的N原子一起形成3-7元的杂环烷基。

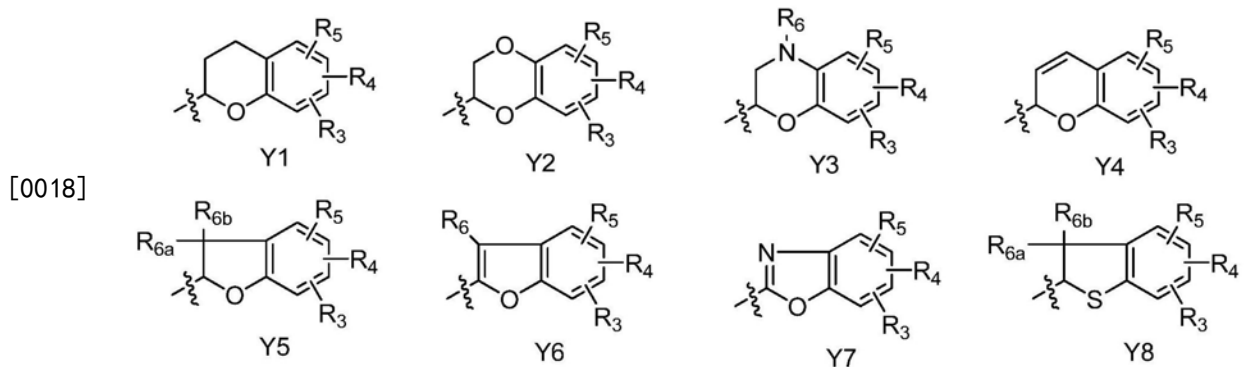
[0013] 当所述的R₂为卤素时,所述的卤素优选氯。

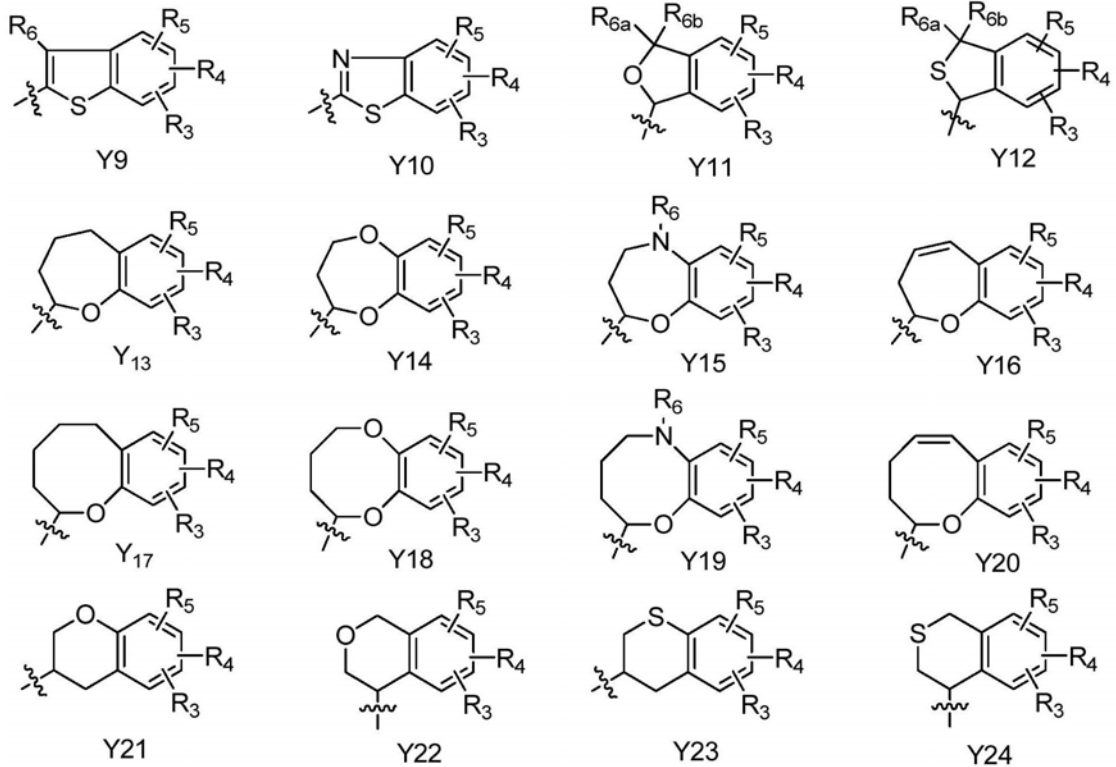
[0014] 在R₇和R_{7a}与它们所连接的N原子一起形成3-7元的杂环烷基中,所述的3-7元的杂环烷基还可进一步含有1-3个以下原子或基团:N、O、S、SO和SO₂。

[0015] 在R₇和R_{7a}与它们所连接的N原子一起形成3-7元的杂环烷基中,所述的3-7元的杂环烷基可被烷基和/或甲磺酰基取代。

[0016] 本发明中,Y中,所述的C₃₋₇杂环烷基并C₆芳基优选C₄₋₆杂环烷基并C₆芳基。所述的C₃₋₅杂芳基并C₆芳基优选C₃₋₄杂芳基并C₆芳基。

[0017] 本发明中,Y更优选(但不限于)以下Y1到Y24中任意一个:





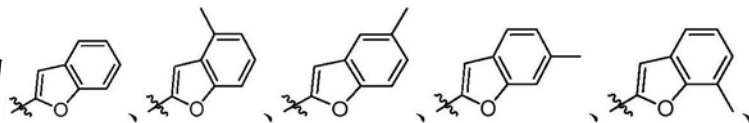
[0019]

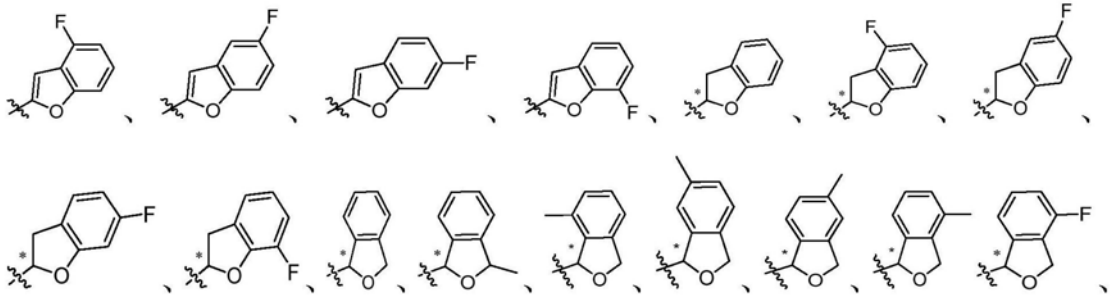
[0020] 其中, R₃、R₄、R₅、R₆、R_{6a}和R_{6b}各自独立地为H、烷基、CN、卤素、CF₃、OH、氨基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基氧基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、杂环烷基、杂环烷基氧基、杂环烷基烷基、杂环烷基烷氧基、烷基氨基、羰基、COOH、COOR₇、COR₇、CONR₇R_{7a}、-NHCOR₇、-NHSO₂R₇、芳基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基或杂芳基磺酰基;

[0021] 所述的R₃、R₄、R₅、R₆、R_{6a}和R_{6b}可进一步被以下任意基团取代: 烷基、卤素、CF₃、OH、CN、氨基、烷氧基或卤代烷氧基;

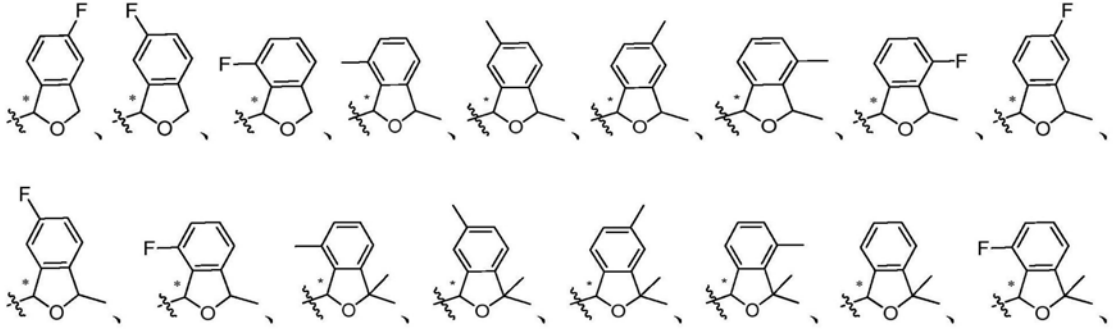
[0022] 所述的R_{6a}和R_{6b}还可以与它们所连接的原子一起形成3-8元的环烷基, 或3-8元杂环烷基。所述的3-8元杂环烷基优选含有1-3个如下原子或基团: N、O、S、SO和SO₂。所述的3-8元的环烷基或3-8元杂环烷基可被烷基和/或卤素取代。

[0023] 本发明中, 所述Y优选为

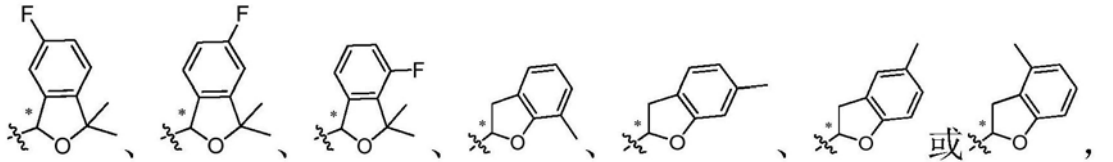




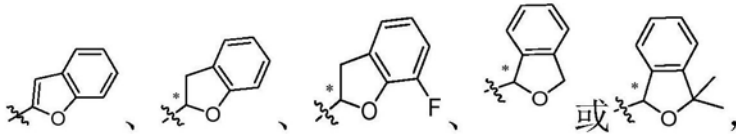
[0024]



[0025]



更优选

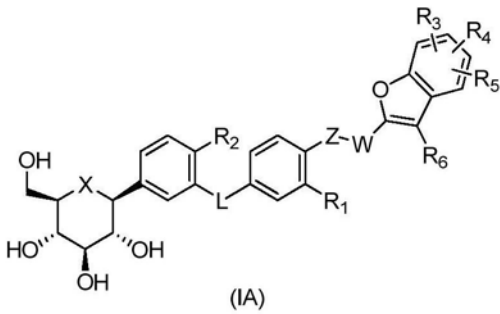


*标注的碳为手性碳,其包括

外消旋体、S型或R型。

[0026] 所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物较佳地为IA、IB或IC,

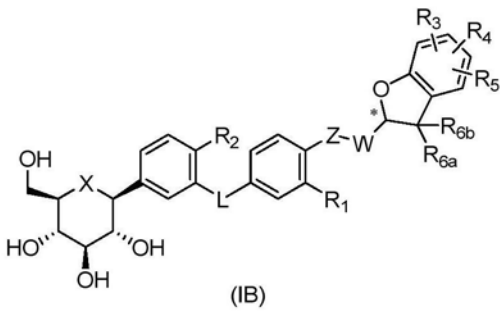
[0027]



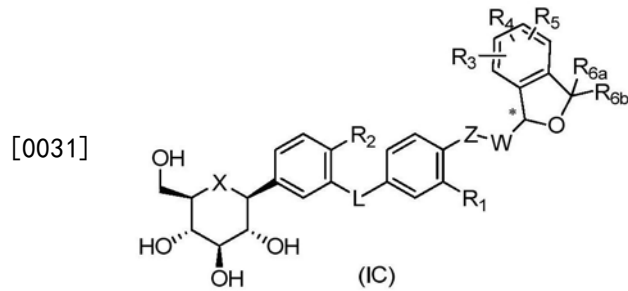
[0028]

IA中,X为O;L为CH₂;Z为O;W为(CH₂)_n,n为1或2;R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆的定义同前所述;

[0029]



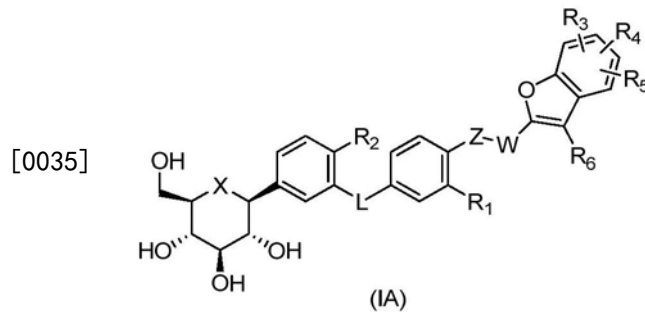
[0030] IB中, X为O; L为CH₂; Z为O; W为(CH₂)_n, n为1或2; R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{6a}、R_{6b}的定义同前所述; *标注的碳为手性碳, 其包括外消旋体、S型或R型;



[0032] IC中, X为O; L为CH₂; Z为O; W为(CH₂)_n, n为1或2; R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{6a}、R_{6b}的定义同前所述; *标注的碳为手性碳, 其包括外消旋体、S型或R型。

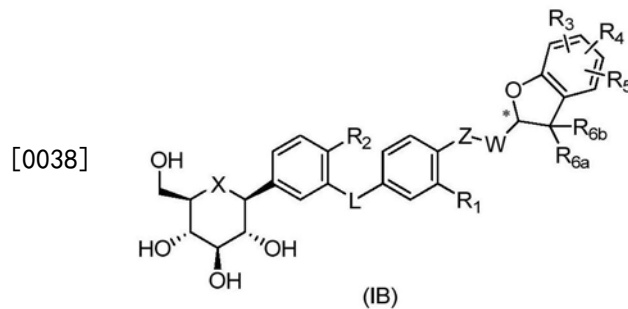
[0033] 上述IB和IC通式包括*标注的碳的S型绝对构型、R型绝对构型和外消旋体。

[0034] 如式IA所示的C-芳基糖苷衍生物优选:



[0036] 其中, X为O; L为CH₂; Z为O; W为(CH₂)_n, n=1或2; R₁为H或F; R₂为H、F、Cl、CN、CH₃或OCH₃; R₃、R₄、R₅分别独立地为H、甲基或F; R₆为H。

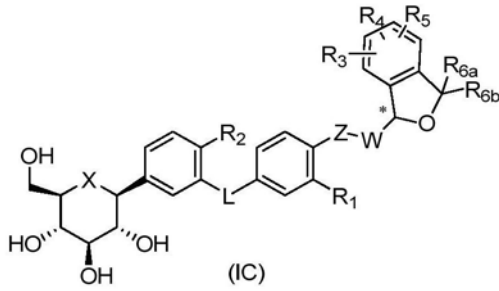
[0037] 如式IB所示的C-芳基糖苷衍生物优选:



[0039] 其中, X为O; L为CH₂; Z为O; W为(CH₂)_n, n=1或2; R₁为H或F; R₂为H、F、Cl、CN、CH₃或OCH₃; R₃、R₄、R₅分别独立地为H、甲基或F; R_{6a}和R_{6b}为H; *标注的碳为手性碳, 其包括外消旋体、S型或R型。

[0040] 如式IC所示的C-芳基糖苷衍生物优选:

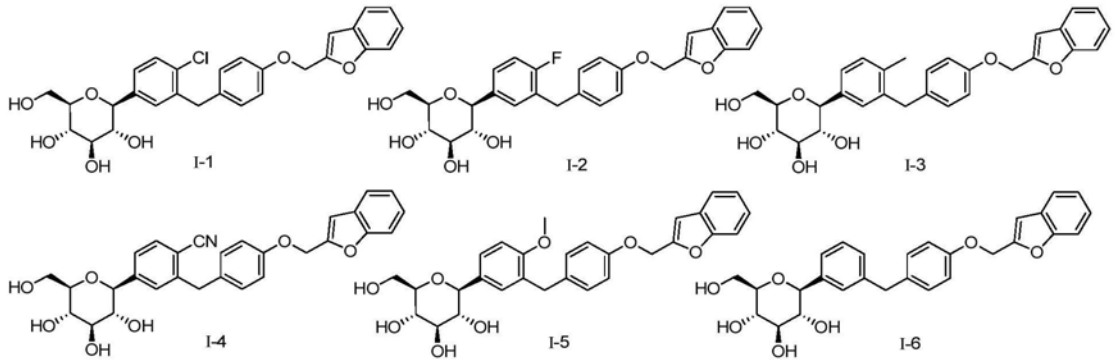
[0041]

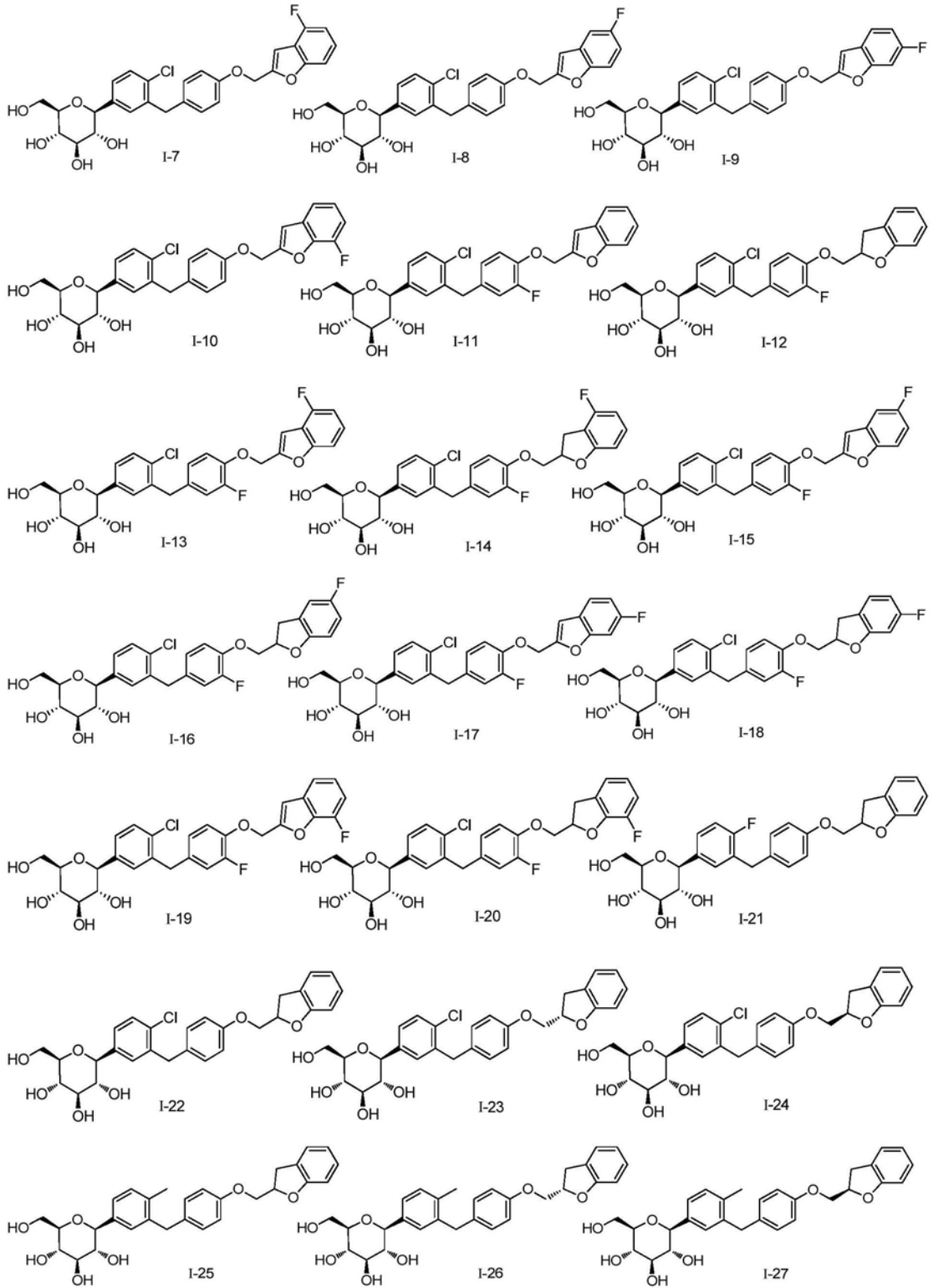


[0042] IC中, X为O; L为CH₂; Z为O; W为(CH₂)_n, n为1或2; R₁为H或F; R₂为H、F、Cl、CN、CH₃或OCH₃; R₃、R₄、R₅分别独立地为H、甲基或F; R_{6a}和R_{6b}分别独立的为H或CH₃; *标注的碳为手性碳, 其包括外消旋体、S型或R型。

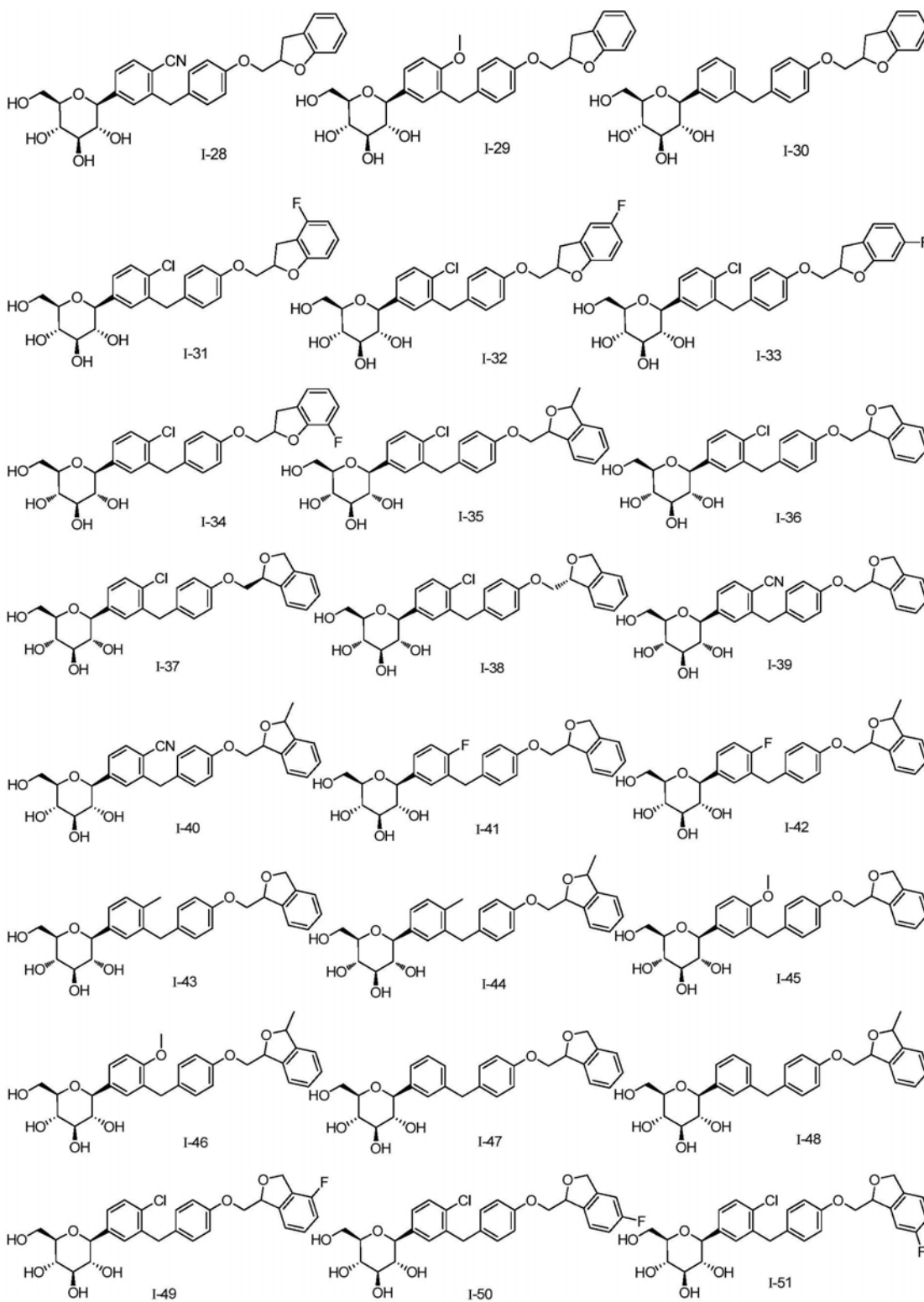
[0043] 所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物为如下I-1~I-104任一化合物:

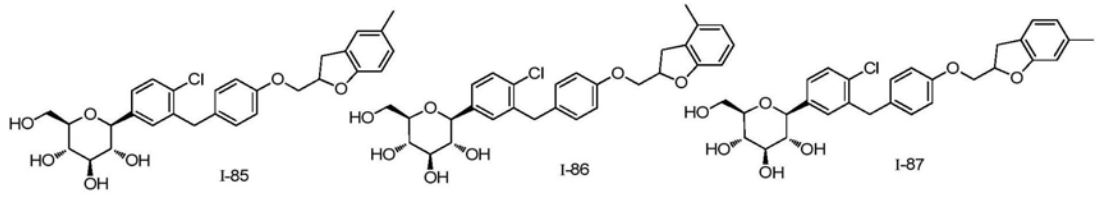
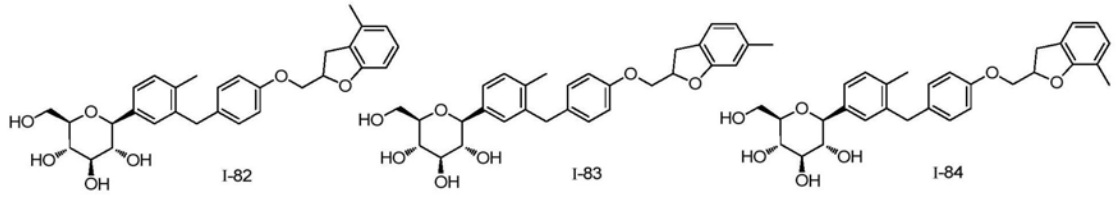
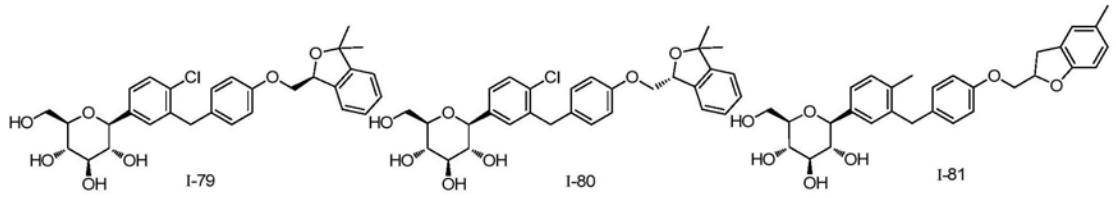
[0044]



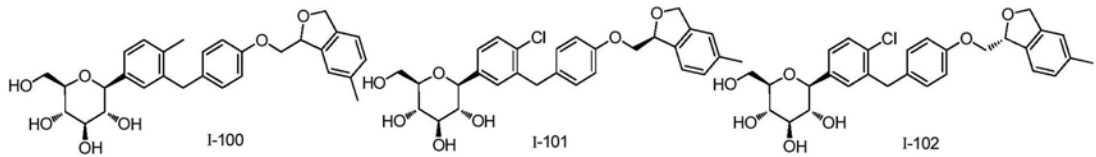
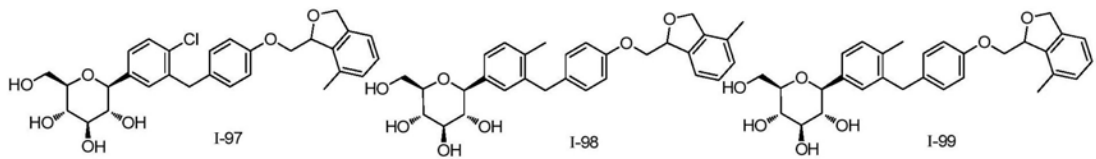
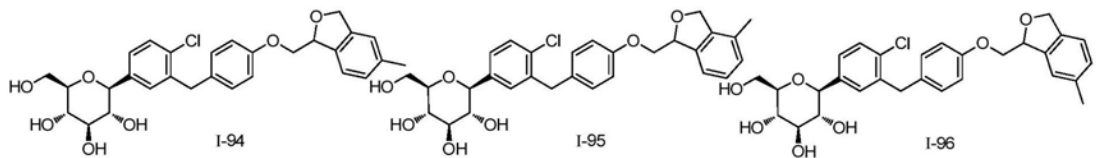
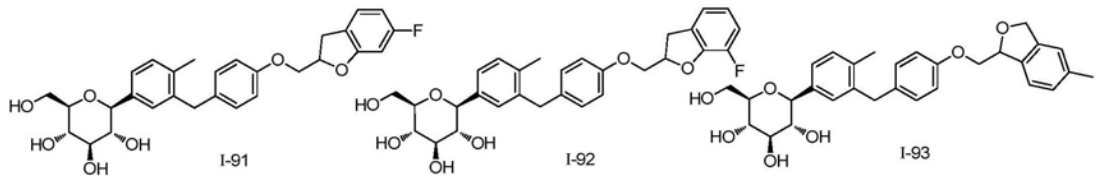
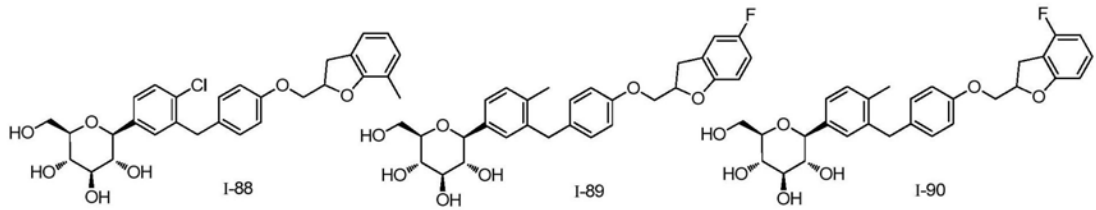


[0045]

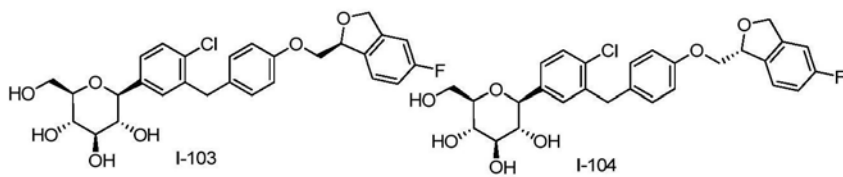




[0048]

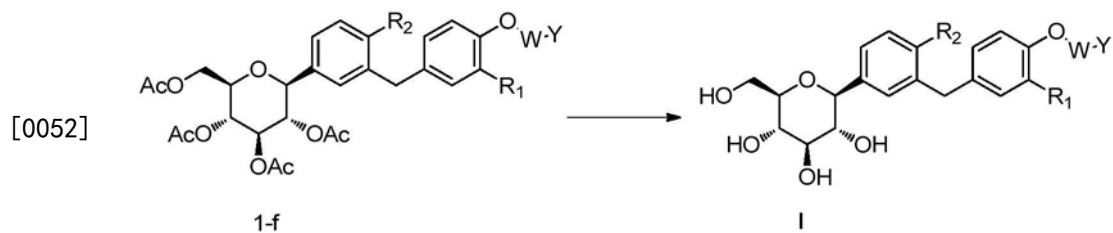


[0049]

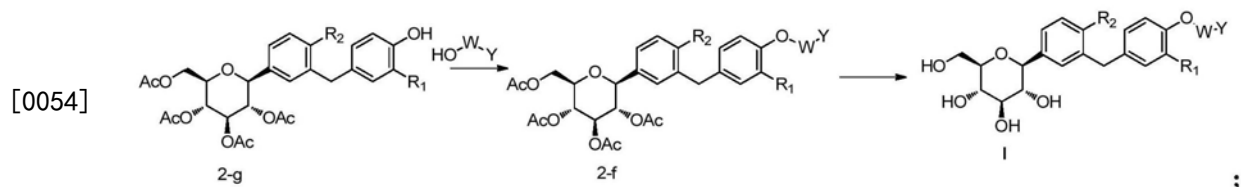


[0050] 本发明还提供了所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物的制备方法,其为如下任一方法:

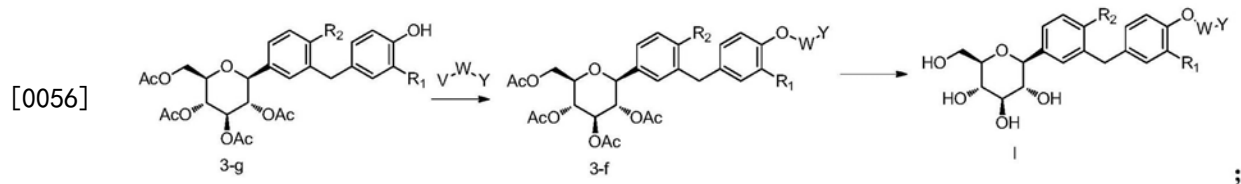
[0051] 方法一:所述的制备方法包括如下步骤:溶剂中,在碱的作用下,将化合物1-f进行脱乙酰基保护基反应;



[0053] 方法二:所述的制备方法包括如下步骤:1)、溶剂中,在缩合剂的作用下,将化合物2-g与HO-W₂-Y进行mitsunobu反应;2)、溶剂中,在碱的作用下,将步骤1)得到的化合物2-f进行脱乙酰基保护基反应;



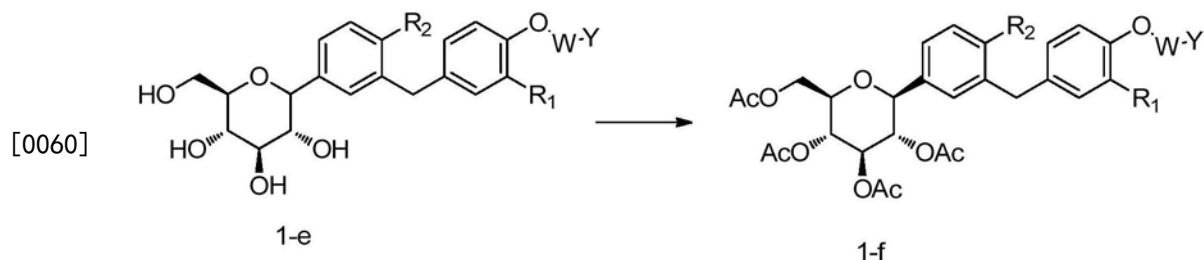
[0055] 方法三:所述的制备方法包括如下步骤:1、溶剂中,在碱的作用下,将化合物3-g与V-W₂-Y混合,进行亲核取代反应;2、溶剂中,在碱的作用下,将步骤1得到的化合物3-f进行脱乙酰基保护基反应;



[0057] 其中,V为氯、溴或碘;其余各基团和字母定义均同前所述。

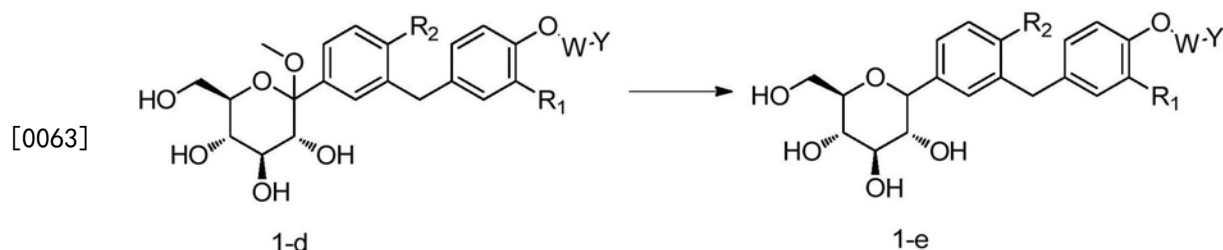
[0058] 方法一中,所述的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤可为本领域常规的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤,本发明特别优选以下反应条件:所述的溶剂优选甲醇或甲醇、四氢呋喃和水的混合溶剂;当采用混合溶剂时,甲醇、四氢呋喃和水的体积比优选4:1:0.5~0.5:1:0.5,所述溶剂的用量优选5~15mL/mmol化合物1-f;所述的碱优选碱金属醇化物或碱金属氢氧化物;所述的碱更优选甲醇钠或氢氧化锂;所述的碱与化合物1-f的摩尔比优选0.1:1~2:1;所述的反应的温度优选10~30℃;所述的反应可通过TLC进行检测,一般以化合物1-f消失时作为反应的终点,优选0.5~12小时;所述的反应结束后,还可通过后处理进一步纯化产物,优选包括如下步骤:将反应体系用醋酸调pH至6~8后,减压除去溶剂,固体残留物用薄层制备板或硅胶柱层析纯化。所述的薄层制备板纯化或硅胶柱层析纯化的步骤和条件可为本领域中常规的薄层制备板纯化或硅胶柱层析纯化的步骤和条件。本发明中,所述的脱乙酰基保护基反应优选采用甲醇钠和甲醇体系,或氢氧化锂、甲醇、四氢呋喃和水体系。所述的氢氧化锂、甲醇、四氢呋喃和水体系中,甲醇、四氢呋喃和水的体积比优选4:1:0.5~0.5:1:0.5。

[0059] 方法一中,所述的化合物1-f的制备方法可为本领域中此类反应的常规方法,优选包括如下步骤:溶剂中,将化合物1-e进行乙酰基保护反应,再进行重结晶;



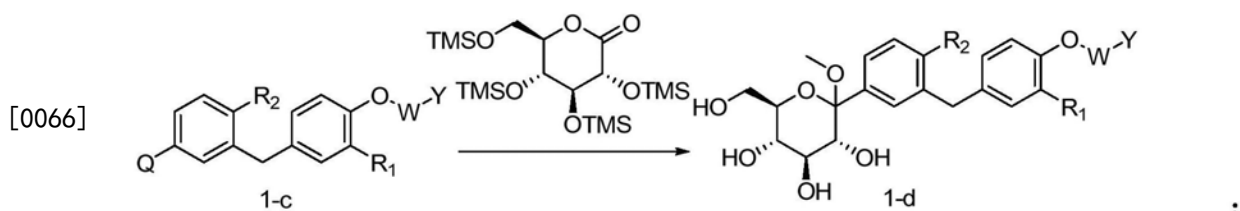
[0061] 所述的乙酰基保护反应可为本领域常规的乙酰基保护反应,其反应条件和步骤均可参考文献:J. Med. Chem. 2008, 51, 1145-1149, 本发明中特别优选以下条件:所述的溶剂优选二氯甲烷;所述的溶剂的用量优选5~20mL/mmol化合物1-e;所述的乙酰基保护反应中,乙酰基保护试剂优选乙酸酐;所述的乙酰基保护试剂与化合物1-e的摩尔比优选5:1~20:1。所述的重结晶的步骤和条件中,采用的溶剂优选体积浓度大于等于50%且小于100%的乙醇水溶液,或无水乙醇。所述的重结晶的乙醇的用量优选3~10mL/mmol化合物1-e。所述的重结晶的温度优选50~100℃。

[0062] 方法一中,所述的化合物1-e的制备方法可为本领域中此类反应的常规方法,优选包括如下步骤:溶剂中,将化合物1-d与三乙基硅烷和三氟化硼乙醚体系混合,进行还原反应;



[0064] 所述的溶剂可为本领域此类反应常用的溶剂,优选二氯甲烷和乙腈的混合溶剂,其中,所述的二氯甲烷和乙腈的体积比优选1:1~2:1。所述的溶剂的用量一般不影响反应的进行,优选5~15mL/mmol化合物1-d。所述的三乙基硅烷和三氟化硼乙醚体系中,三乙基硅烷与三氟化硼乙醚的摩尔比优选1:1~1.5:1。所述的三乙基硅烷与化合物1-d的摩尔比优选1.5:1~3:1。所述的还原反应的温度优选-20℃~10℃。所述的反应的进程可通过HPLC或TLC进行检测,一般以化合物1-d消失时作为反应的终点,优选2~5小时。所述的反应结束后,还可通过后处理进一步纯化产物,优选包括如下步骤:用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应后,反应体系用有机溶剂萃取,有机相干燥,减压除去有机溶剂得化合物1-e。上述后处理得到的化合物1-e通常不经纯化直接用于下一步反应。

[0065] 方法一中,所述的化合物1-d的制备方法可为本领域中此类反应的常规方法,可参考文献:J. Med. Chem. 2008, 51, 1145-1149, 本发明优选包括如下步骤:溶剂中,在-78℃~-60℃下,将化合物1-c与碱金属锂试剂混合反应0.5~1小时,再与2,3,4,6-四-O-(三甲基硅烷基)-D-吡喃葡萄糖酮(制备方法可参考:J. Med. Chem. 2008, 51, 1145-1149)混合反应0.5~2小时(优选1小时),10~30℃下,再与甲磺酸的甲醇溶液混合,进行反应;



[0067] 其中,Q为溴或碘。

[0068] 所述的溶剂可为本领域此类反应常用的溶剂,优选四氢呋喃和甲苯的混合溶剂。所述的四氢呋喃和甲苯的混合溶剂中,四氢呋喃与甲苯的体积比优选1:1~1:4。所述的有机锂试剂优选叔丁基锂或正丁基锂;当R₂为CN时,所述的有机锂试剂优选叔丁基锂。所述的有机锂试剂与化合物1-c的摩尔比优选0.9:1~2:1。所述的2,3,4,6-四-O-(三甲基硅烷基)-D-吡喃葡萄糖酮与化合物1-c的摩尔比优选1:1~1.5:1。所述的甲磺酸的甲醇溶液的摩尔浓度优选0.5~1.2mol/L。所述的甲磺酸与化合物1-c的摩尔比优选1.2:1~3.0:1。所述的反应的进程可通过HPLC或TLC进行检测,一般以化合物1-c消失时作为反应的终点。

[0069] 方法一中,所述的化合物1-c的制备方法优选包括如下步骤:溶剂中,将化合物1-b与三乙基硅烷和三氟化硼乙醚体系混合,进行还原反应;

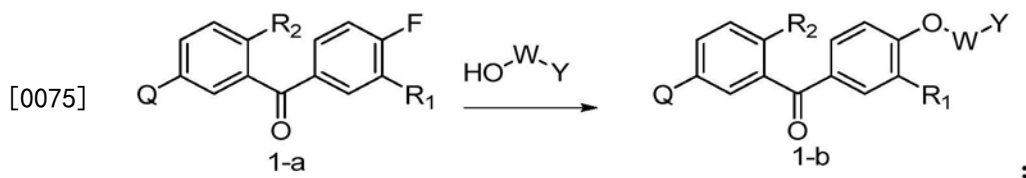


[0071] 其中,Q为溴或碘。

[0072] 所述的溶剂可为本领域此类反应常用的溶剂,优选1,2-二氯乙烷和乙腈的混合溶剂,其中,1,2-二氯乙烷与乙腈的体积比优选1:2~2:1。所述的溶剂的用量一般不影响反应的进行,优选5~15mL/mmol化合物1-b。所述的三乙基硅烷和三氟化硼乙醚体系中,三乙基硅烷与三氟化硼乙醚的摩尔比优选1.2:1~3:1。所述三乙基硅烷与化合物1-b的摩尔比优选1.5:1~4:1。所述的反应的温度优选0~30℃。所述的还原反应的进程可通过HPLC或TLC进行检测,一般当化合物1-b消失时作为反应的终点。所述的还原反应结束后,还可通过后处理步骤进一步纯化产物,所述的后处理步骤优选包括:用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应后,反应体系用有机溶剂萃取,有机相干燥,减压除去有机溶剂得化合物1-e。所述的化合物1-e可通过硅胶柱层析或重结晶纯化。

[0073] 方法一中,制备化合物1-c的方法中,当R₂为CN时,制备化合物1-c的方法优选包括如下步骤:溶剂中,先将化合物1-b与硼氢化钠和甲醇体系混合,进行还原反应后,再与三乙基硅烷和三氟化硼乙醚体系混合进行反应,得到化合物1-c。所述的硼氢化钠和甲醇体系可为本领域常规的硼氢化钠甲醇体系,其中,硼氢化钠与化合物1-b的摩尔比优选1:1~3:1;所述的溶剂的用量一般不影响反应的进行,优选5~20mL/mmol化合物1-b。

[0074] 方法一中,所述的化合物1-b的制备方法优选包括如下步骤:溶剂中,在碱存在下,将化合物1-a与HO^W-Y混合,进行亲核取代反应;



[0076] 其中,Q为溴或碘。

[0077] 所述的溶剂可为本领域此类反应所用的常规溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺。所述溶剂的量一般为不影响反应的进行即可,优选2~20mL/mmol化合物1-a。所述的碱可为碱金属的醇化物,优选叔丁醇钾。所述的碱的摩尔量优选为化合物1-a的0.9~2.5倍。所述的 $\text{HO}^{\text{W}}\text{Y}$ 与化合物1-a的摩尔比优选1.0:1~2.0:1。所述的反应的温度优选20~50℃。所述的反应的进程可通过HPLC或TLC进行检测,一般以化合物1-a消失时作为反应的终点,优选1~18小时。所述的反应结束后,可通过后处理步骤进一步纯化产物,优选包括如下后处理步骤:用有机溶剂稀释反应体系后,用水和饱和食盐水洗涤有机相,干燥,减压除去溶剂,得到化合物1-b,再经硅胶柱层析或重结晶纯化。所述的柱层析或重结晶的方法和条件可按本领域常规的柱层析或重结晶的方法和条件进行选择。所述的重结晶采用的溶剂优选体积浓度大于等于50%且小于100%的乙醇水溶液,或无水乙醇。所述的溶剂的用量优选2~50mL/mmol。

[0078] 方法二中,步骤1)中,所述的化合物2-g可通过本领域常规的方法制备得到,例如参考:W02011/048148A2。所述的溶剂可为本领域此类反应常用溶剂,优选四氢呋喃。所述的溶剂的用量一般不影响反应的进行即可,优选5~20ml/mmol化合物2-g。所述的缩合剂可为本领域此类反应常用的缩合试剂体系,优选三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD),或三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)。所述的三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯的摩尔比优选1:1~1.5:1。所述的三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯的摩尔比优选1:1~1.5:1。所述的缩合剂与化合物2-g的摩尔比优选1:1~3:1。所述的 $\text{HO}^{\text{W}}\text{Y}$ 与化合物2-g的摩尔比优选1:1~3:1。所述的mitsunobu反应的反应温度优选0℃~30℃。所述的反应的进程可通过TLC或HPLC进行检测,一般以化合物2-g消失时作为反应的终点,优选2-15小时。所述的反应结束后,还可以通过后处理步骤进一步纯化产物,所述的后处理步骤优选包括以下步骤:用有机溶剂稀释反应体系后,用氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤有机相,干燥,减压除去溶剂,得到化合物2-g,再经硅胶柱层析纯化。所述的硅胶柱层析纯化的步骤和条件均可按本领域常规的硅胶柱层析纯化的步骤和条件进行选择。

[0079] 方法二中,步骤2)中,所述的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤可为本领域常规的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤,本发明的优选条件同上述方法一中所述的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤相同。

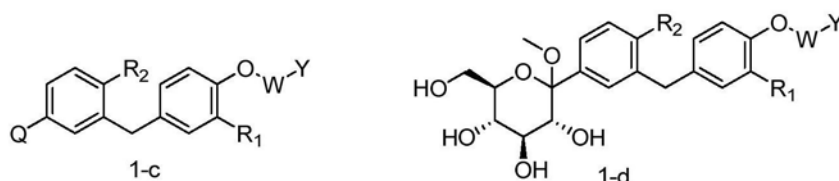
[0080] 方法三中,步骤1中,所述的化合物3-g可通过本领域常规的方法制备得到,例如参考:W02011/048148A2。所述的溶剂可为本领域此类反应常用的溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺溶液或二甲基亚砷。所述的溶剂的用量一般不影响反应的进行,优选5~20mL/mmol化合物3-g。所述的碱优选碳酸铯或碳酸钾。所述的碱与化合物3-g的摩尔比优选1~2.5。所述的 $\text{V}^{\text{W}}\text{Y}$ 与化合物3-g的摩尔比优选1~2.5。所述的亲核取代反应的温度优选40℃~65℃。所

述的亲核取代反应的进程可通过HPLC或TLC进行检测,一般以化合物3-g消失时作为反应的终点,优选2-15小时。所述的反应结束后,还可以通过后处理进一步纯化产物,所述的后处理优选包括如下步骤:用乙酸乙酯稀释反应体系后,用氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤有机相,干燥,减压除去溶剂,得到化合物3-g,再经硅胶柱层析纯化。所述的硅胶柱层析纯化的步骤和条件均可按本领域常规的硅胶柱层析纯化的步骤和条件进行选择。

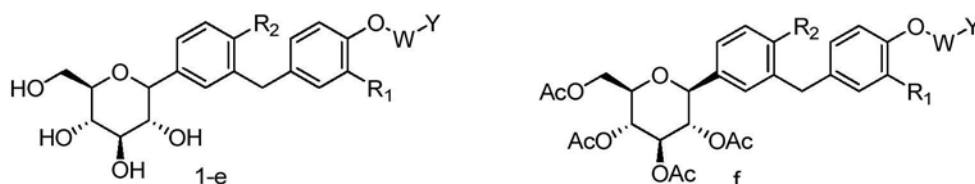
[0081] 方法三中,步骤2中,所述的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤可为本领域常规的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤,本发明的优选条件同上述方法一所述的脱乙酰基保护基反应的条件和步骤相同。

[0082] 本发明中,所涉及的化合物均可通过上述方法一制备得到。

[0083] 本发明进一步涉及如下任一结构的化合物:



[0084]



其

;

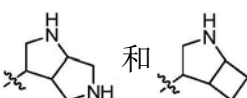
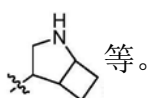
中,各基团定义如前所述;化合物f可为化合物1-f、化合物2-f或化合物3-f。

[0085] 除非另有说明,在本发明中出现的以下术语具有下述含义:

[0086] 术语“烷基”是指包含1-20个碳原子的饱和直链或支链烃基,优选1~10个碳原子,更优选1~8个碳原子,例如:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基,及它们的各种异构体等。

[0087] 术语“环烷基”是指包含3-20个碳原子的饱和或部分不饱和(包含1或2个双键)的单环、双环或三环烃基,优选3-10元单环烷基,更优选5-8元单环烷基,例如:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环己烯基、冰片基、十氢萘基,双环[2.2.1]庚烯基等。术语“C₅₋₈环烷基”是指包含5-8个碳原子的环烷基。

[0088] 术语“杂环烷基”指由碳原子以及选自氮、氧或硫等杂原子组成的饱和或部分不饱和(包含1或2个双键)的非芳香环状基团,此环状基团可为单环、双环或三环基团,优选3-10元杂环烷基,更优选5-8元杂环烷基,最优选5-8元单环杂环烷基。在本发明中,杂环烷基中杂原子个数优选1或2,杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化。氮原子可任选地被其他基团取代而形成叔胺或季铵盐。例如:氮丙啶基、四氢呋喃-2-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、硫代吗啉-S-氧化物-4-基、哌啶-1-基、N-烷基哌啶-4-基、吡咯烷-1-基、N-烷基吡

咯烷-2-基、哌嗪-1-基、4-烷基哌嗪-1-基、 和  等。

[0089] 术语“C₃₋₇杂环烷基”是指包含3-7个碳原子的单环杂环烷基,其中杂原子个数为1-2个。术语“C₄₋₆杂环烷基”是指包含4-6个碳原子的单环杂环烷基,其中杂原子个数为1-2个。

[0090] 术语“环烷基烷基”是指环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“环烷基烷基”包含上述烷基和环烷基的定义。

[0091] 术语“杂环烷基烷基”是指杂环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“杂环烷基烷基”包含上述烷基和杂环烷基的定义。

[0092] 术语“烷氧基”指通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基，包含烷基氧基、环烷基氧基和杂环烷基氧基。由此，“烷氧基”包含上述烷基、杂环烷基和环烷基的定义。

[0093] 术语“环烷基烷氧基”是指环烷基取代烷氧基中烷基上的氢形成的基团。由此，“环烷基烷氧基”包含上述环烷基和烷氧基的定义。

[0094] 术语“杂环烷基烷氧基”是指杂环烷基取代烷氧基中烷基上的氢形成的基团。由此，“杂环烷基烷氧基”包含上述杂环烷基和烷氧基的定义。

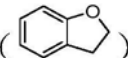
[0095] 术语“烯基”指含有至少1个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。其中可以存在1-3个碳碳双键，优选存在1个碳碳双键。术语“C₂₋₆烯基”是指具有2-6个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。所述的烯基可以被取代。

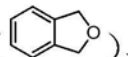
[0096] 术语“炔基”是指含有至少1个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在1-3个碳碳三键，优选存在1个碳碳三键。术语“C₂₋₆炔基”是指具有2-6个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和3-甲基丁炔基。

[0097] 术语“芳基”是指任何稳定的6-10元单环或双环芳香族基团，例如：苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢茚基或联苯基等。术语“C₆芳基”指6元单环芳基，例如苯基。











[0098] 术语“杂芳基”是指至少1个环上的碳原子被选自氮、氧或硫的杂原子置换所形成的芳香环基团，其可为5-7元单环结构或7-12元双环结构，优选5-6元杂芳基。在本发明中，杂原子个数优选1或2，包括吡啶基、异吡啶基、咪唑基、异咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧戊环基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基等。术语“C₃₋₅杂芳基”是指包含3-5个碳原子的单环杂芳基，其中杂原子个数为1-2个。术语“C₃₋₄杂芳基”是指包含3-4个碳原子的单环杂芳基，其中杂原子个数为1-2个。


[0099] 术语“双环基团”是指有两个环状结构彼此共用两个相邻原子形成的稠合环结构或并环结构，环状结构可包含芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基。本发明所指双环结构中至少有一个环为芳香环。本发明中，C₅₋₈环烷基并C₆芳基的具体实施例包括但不限于：苯并环丁烯、2,3-二氢-1-H-茚、1,2,3,4-四氢萘、6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯、6,9-二氢-5H-苯并[7]轮烯或5,6,7,8,9,10-六氢苯并[8]轮烯；C₅₋₈环烷基并C₃₋₅杂芳基的具体实施例包括但不限于：2,3-环戊烯并吡啶、5,6-二氢-4H-环戊基[B]噻吩或5,6-二氢-4H-环戊基[B]咪唑；C₄₋₆杂环烷基并C₆芳基的具体实施例包括但不限于：2,3-二氢苯并咪唑

()、1,

3-二氢异苯并咪唑()、二氢咪唑、2,3-二氢苯并[b]噻吩、二氢苯并哌喃、1,2,3,4-

四氢喹啉、2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪、

、、、、、、、、或；C₃₋₇

杂环烷基并C₃₋₅杂芳基的具体实施例包括但不限于：萘啶、 或 ; C₆芳基并C₆芳

基的具体实施例包括但不限于：萘; C₃₋₄杂芳基并C₆芳基的具体实施例包括但不限于：苯并呋喃、苯并噻吩、苯并吡咯、苯并噻唑、苯并恶唑、吲唑、苯并哒嗪、苯并咪唑、吲哚、喹啉、异喹啉; C₃₋₅杂芳基并C₃₋₅杂芳基的具体实施例包括但不限于：嘌呤或嘧啶;

[0100] 当双环基团中有一个环为非芳香环时,优选通过非芳香环上的任意碳原子与式I结构所示的侧基W相互连接,非芳香环优选环烷基或杂环烷基。当双环基团中两个环均为芳香环时,优选通过两个环上的任意碳原子与式I所示结构的侧基W相互连接,芳香环可为芳基或杂芳基。本发明中所述的“双环基团”包括上述对于“芳基”、“杂环烷基”、“环烷基”和“杂芳基”的定义。

[0101] 术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

[0102] 术语“卤代烷基”是指被卤素任意取代的烷基。由此,“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

[0103] 术语“卤代烷氧基”是指被卤素任意取代的烷氧基。由此,“卤代烷氧基”包含以上卤素和烷氧基的定义。

[0104] 术语“氨基”是指-NH₂,术语“烷基氨基”是指氨基上一个氢原子被烷基所取代。由此,“烷基氨基”包含上述烷基和氨基的定义。

[0105] 术语“磺酰基”是指-SO₂-。

[0106] 术语“烷基磺酰基”是指烷基与母核结构之间通过磺酰基-SO₂-相连。因此,“烷基磺酰基”包含上述烷基和磺酰基的定义。

[0107] 术语“芳基磺酰基”是指芳基与母核结构之间通过磺酰基-SO₂-相连。因此,“芳基磺酰基”包含上述芳基和磺酰基的定义。

[0108] 术语“杂芳基磺酰基”是指杂芳基与母核结构之间通过磺酰基-SO₂-相连。由此,“杂芳基磺酰基”包含以上磺酰基和杂芳基的定义。

[0109] 本发明还涉及一种药物组合物,其包括所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、同位素取代衍生物、其药学上可接受的盐和/或前药,以及药学上可接受的辅料。

[0110] 所述的立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。

[0111] 所述的同位素取代衍生物包括:式I中任意的氢原子被1-5个氘原子取代得到的同位素取代衍生物、式I中任意的碳原子被1-3个碳14原子取代得到的同位素取代衍生物或式I中任意的氧原子被1-3个氧18原子取代得到的同位素取代衍生物。

[0112] 所述的药物组合物可进一步含有其它种类的治疗糖尿病的药物或其它种类的治疗剂。

[0113] 所述的前药是指经各种途径对生物体给药后,能够释放本发明的活性化合物的药物前体。所述的前药包括但不限于式I所示C-芳基糖苷衍生物的酯及水合物等。

[0114] 所述的辅料可为药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂等。

[0115] 本发明还涉及所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、其药学上可接受的盐或所述的药物组合物在制备SGLT抑制剂中的应用。

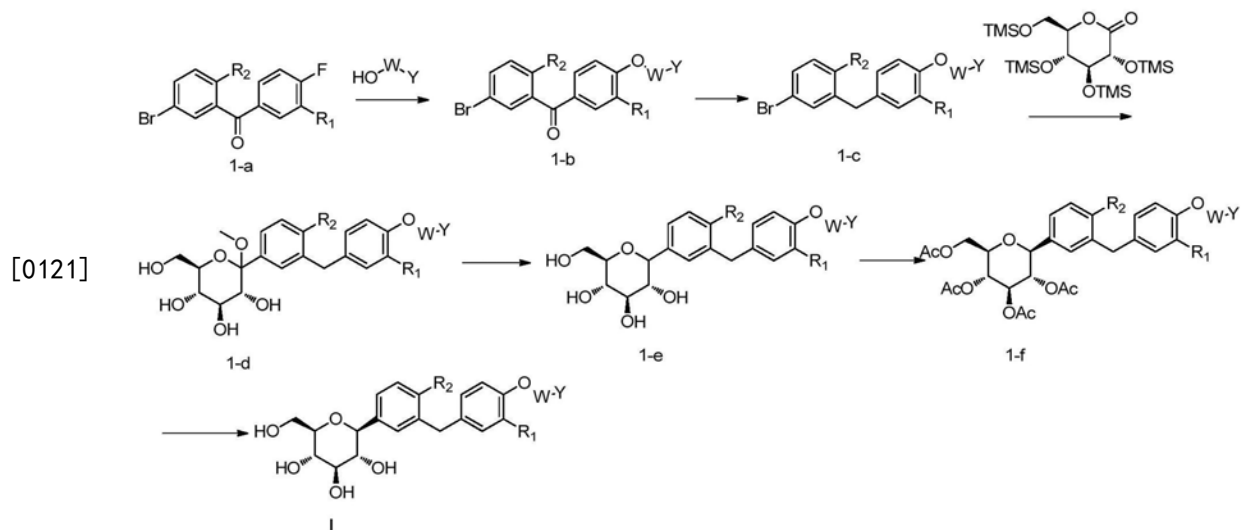
[0116] 本发明还涉及所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、其药学上可接受的盐或所述的药物组合物在制备治疗SGLT介导的相关疾病的药物中的应用。

[0117] 所述的SGLT介导的相关疾病一般包括：糖尿病(包括II型和I型)、糖尿病并发症、肥胖症、高血压疾病，以及与糖尿病相关的任何代谢疾病。

[0118] 在上述应用中，所述的如式I所示的C-芳基糖苷衍生物、其药学上可接受的盐或所述的药物组合物，还可进一步与第二治疗剂联用。

[0119] 所述的第二治疗剂优选糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、降脂治疗剂、肥胖症治疗剂和高血压治疗剂中的一种或多种。

[0120] 本发明中，所述的方法一较佳地合成路线为：



[0122] 本发明中，室温是指10~30℃。

[0123] 在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

[0124] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0125] 本发明的积极进步效果在于：本发明的芳基糖苷衍生物对于SGLT有非常好的抑制作用，能够有效地治疗SGLT介导的相关疾病，是新型的抗糖尿病药物。

具体实施方式

[0126] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

[0127] 本发明所有化合物的结构可通过核磁共振(1H NMR)和/或质谱检测(MS)鉴定。

[0128] 1H NMR化学位移(δ)以PPM记录(10^{-6})。NMR通过Bruker AVANCE-400光谱仪进行。合适的溶剂是氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，氘代二甲亚砜($DMSO-d_6$)，四甲基硅烷作为内标(TMS)。

[0129] 低分辨率质谱(MS)由Agilent 1200HPLC/6120质谱仪测定，使用XBridge C18, $4.6 \times 50mm$, $3.5\mu m$ ，梯度洗脱条件一：80-5%溶剂 A_1 和20-95%溶剂 B_1 (1.8分钟)，然后95%溶剂 B_1 和5%溶剂 A_1 (3分钟以上)，百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A_1 ：0.01%三氟乙酸(TFA)的水溶液；溶剂 B_1 ：0.01%三氟乙酸的乙腈溶液；百分数为溶质占溶液的体积百分数。梯度洗脱条件二：80-5%溶剂 A_2 和20-95%溶剂 B_2 (1.5分钟)，然后95%溶剂 B_2 和5%溶剂 A_2 (2分钟以上)，百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A_2 ：

10mM的碳酸氢铵的水溶液;溶剂B₂:乙腈。

[0130] 本发明化合物的手性分析使用超临界流体色谱分析仪SFC Method Station (Thar, Waters), 共有三个分析条件。

[0131] 手性分析条件A:用手性柱OJ-H4.6*250mm, 5um (DAICEL), 流动相为二氧化碳:甲醇(含0.1%二乙基胺, 百分数为体积百分数) = 60:40, 流速为3mL/min, 柱温为40℃);

[0132] 手性分析条件B:用手性柱OZ-H 4.6*250mm, 5um (DAICEL), 流动相为二氧化碳:甲醇(含0.1%二乙基胺, 百分数为体积百分数) = 55:45, 流速为3mL/min, 柱温为40℃);

[0133] 手性分析条件C:用手性柱OJ-H 4.6*250mm, 5um (DAICEL), 流动相为二氧化碳:甲醇(含0.1%二乙基胺, 百分数为体积百分数) = 55:45, 流速为3mL/min, 柱温为40℃)。

[0134] 本发明化合物的手性制备使用手性高效液相色谱(Chiral HPLC)和超临界流体色谱(SFC), 一共有以下A、B、和C三种拆分条件:

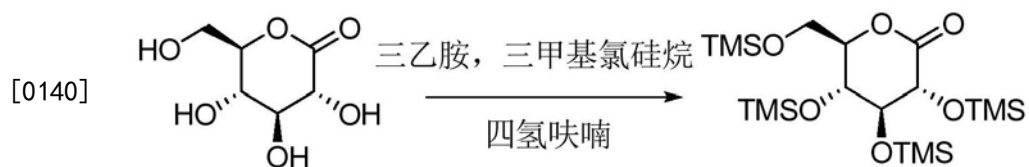
[0135] 手性高效液相色谱制备仪使用HPLC-Gilso GX-281 Method Station, 拆分条件A:手性柱(CHIRALPAK OZ-H 30*250mm 5um (Daicel)), 流动相为正己烷(含有0.1%二乙基胺, 百分数为体积百分数):乙醇(含有0.1%二乙基胺, 百分数为体积百分数) = 30:70, 流速为30g/min, 柱温为25℃, 样品浓度:12.5mg/mL, 进样量:4mL); 拆分条件B:手性柱(OZ-H 30*250mm 5um (Daicel)), 流动相为甲醇(含有0.5%二乙基胺, 百分数为体积百分数), 流速为50mL/min, 柱温为35℃, 样品浓度:18mg/mL, 进样量:1mL);

[0136] 超临界流体色谱分析仪使用SFC-80 (Thar, Waters), 拆分条件C:用手性柱OJ-H 20*250mm, 5um (DAICEL), 流动相为二氧化碳:甲醇(含0.5%氨水, 百分数为体积百分数) = 45:55, 流速为80g/min, 柱温为35℃);

[0137] 本发明化合物的旋光使用RUDOLPH Automatic Polarimeter自动旋光仪测定, 光源为D光, 样品池长度为1cm。

[0138] 薄层硅胶板是烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板。柱层析一般使用烟台黄海200-300目硅胶作为载体。

[0139] 实施例1:2,3,4,6-四-O-(三甲基硅烷基)-D-吡喃葡萄糖酮的合成

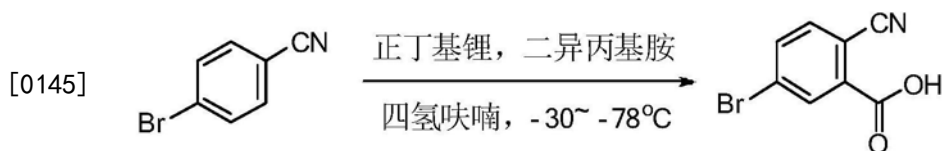


[0141] 将D-葡萄糖酸 δ -内酯(100.0g, 0.56mol)溶于四氢呋喃(700mL)中, 冰浴下加入三乙胺(511g, 5.05mol)后滴加三甲基氯硅烷(427g, 3.93mol)约1小时, 滴加完毕后冰浴搅拌2小时, 体系升至室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯(2L), 分别用饱和的磷酸二氢钠水溶液(1L \times 2)、水(1L)和饱和食盐水(1L \times 2)洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥、过滤、将溶剂减压旋蒸得到无色油状物, 加入甲苯(100mL \times 2), 减压蒸馏至恒重得到2,3,4,6-四-O-(三甲基硅烷基)-D-吡喃葡萄糖酮(254g, 产率97%)为无色液体。

[0142] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.17-4.20 (m, 1H), 4.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.85 (m, 3H), 0.21 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), 0.18 (s, 9H), 0.14 (s, 9H)。

[0143] 方法1

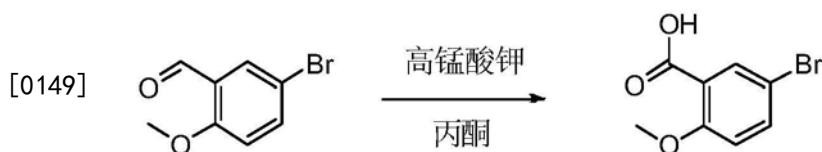
[0144] 实施例2:5-溴-2-氰基苯甲酸的合成



[0146] 氮气保护下将二异丙基胺 (6.67g, 65.9mmol) 溶到四氢呋喃 (30mL) 中, 冷却到-30℃, 缓慢滴加正丁基锂的正己烷溶液 (2.5M, 26.3mL, 65.9mmol)。反应体系在-30℃搅拌30分钟后冷却到-70℃, 缓慢滴加对溴苯乙腈 (10g, 54.9mmol), 保持-70℃反应30分钟后加入二氧化碳固体。反应体系缓慢升至室温搅拌过夜。加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (100mL), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥、过滤、减压旋蒸除去溶剂得5-溴-2-氰基苯甲酸 (7.25g, 产率: 58%) 为白色固体。

[0147] m/z: [M-H]⁻225.9

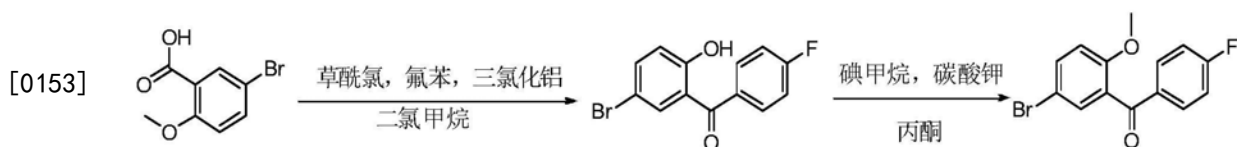
[0148] 实施例3: 5-溴-2-甲氧基苯甲酸的合成



[0150] 将2-甲氧基-5-溴苯甲醛 (20g, 93.0mmol) 溶解到丙酮中 (100mL), 冷却到5℃后在2小时内分批加入高锰酸钾固体 (14.7g, 93.0mmol)。加毕, 反应体系室温下搅拌过夜。将混合物过滤, 滤液用5M盐酸调pH=1, 析出淡黄色固体, 过滤。真空干燥后得5-溴-2-甲氧基苯甲酸 (10.5g, 收率: 49%)。

[0151] m/z: [M-H]⁻228.9

[0152] 实施例4: (5-溴-2-甲氧基苯基) (4-氟苯基) 甲酮的合成



[0154] 步骤1: (5-溴-2-羟基苯基) (4-氟苯基) 甲酮

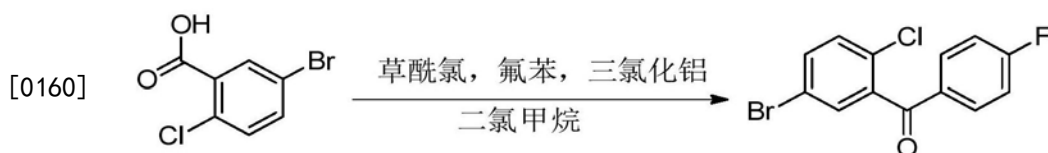
[0155] 将实施例3得到的2-甲氧基-5-溴苯甲酸 (1.5g, 6.49mmol) 混合到二氯甲烷 (20mL) 中, 滴加草酰氯 (1.24g, 9.74mmol)。反应体系在室温下搅拌2小时后将过量的草酰氯减压旋蒸除去, 残余物溶解到氟苯 (6.24g, 64.9mmol) 中, 10℃下加入三氯化铝 (0.95g, 7.14mmol)。反应液在75℃下反应2小时后倒入冰水 (30g) 中, 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸得 (5-溴-2-羟基苯基) (4-氟苯基) 甲酮 (1.57g, 产率: 82%)。

[0156] 步骤2: (5-溴-2-甲氧基苯基) (4-氟苯基) 甲酮

[0157] 将步骤1制备得到的 (5-溴-2-羟基苯基) (4-氟苯基) 甲酮 (920mg, 3.12mmol) 溶解到丙酮 (10mL) 中, 加入碳酸钾 (861mg, 6.24mmol), 碘甲烷 (663mg, 4.68mmol)。反应体系在10℃下搅拌1小时, 混合物过滤, 滤液减压旋蒸得 (5-溴-2-甲氧基苯基) (4-氟苯基) 甲酮 (930mg, 收率: 96.5%)。

[0158] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.82-7.86 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

[0159] 实施例5: (5-溴-2-氯苯基) (4-氟苯基) 甲酮的合成

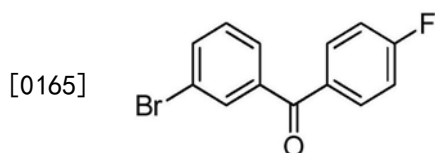


[0161] 将2-氯-5-溴苯甲酸(100g, 0.42mol)混合到二氯甲烷(500mL)中,滴加草酰氯(107mL, 1.27mol)和DMF(2mL)。在室温下搅拌2小时后将过量的草酰氯减压蒸馏除去,残余物溶解到氟苯(500mL)中,10℃下加入三氯化铝(62g, 0.46mol)。反应液在75℃下反应过夜后倒入冰水(2L)中,加入浓盐酸(400mL),水相用乙酸乙酯(500mL×3)萃取,合并有机相用5%的氢氧化钠水溶液,2M盐酸溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压旋蒸得(5-溴-2-氯苯基)(4-氟苯基)甲酮(104g, 产率:78%)为类白色固体。

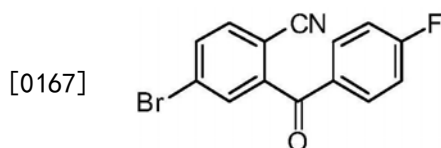
[0162] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.84-7.87 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)。

[0163] 按实施例5合成方法合成实施例6~8化合物

[0164] 实施例6: (3-溴苯基)(4-氟苯基)甲酮

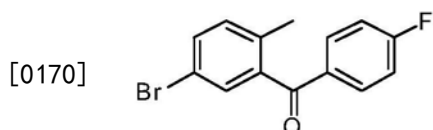


[0166] 实施例7: 4-溴-2-(4-氟苯基)苯腈



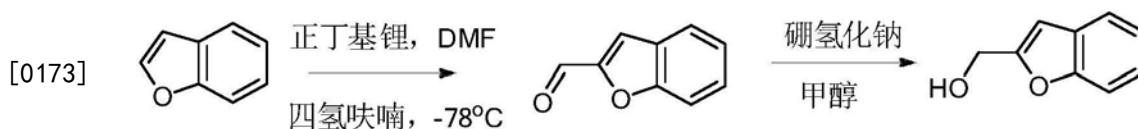
[0168] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.85 (m, 3H), 7.66 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)。

[0169] 实施例8: (5-溴-2-甲基苯基)(4-氟苯基)甲酮



[0171] m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.9

[0172] 实施例9: 苯并呋喃-2-基甲醇的合成



[0174] 步骤1: 苯并呋喃-2-甲醛

[0175] -78℃条件下,向氮气保护的苯并呋喃(10g, 84.7mmol)的干燥四氢呋喃(100mL)溶液里滴加正丁基锂的正己烷溶液(2.5M, 33.9mL, 84.7mmol),反应体系保持-78℃搅拌0.5小时,滴加N,N-二甲基甲酰胺(19.6mL, 254mmol)。反应体系-78℃搅拌1小时,加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭,加入乙酸乙酯(300mL)和水(100mL),分层,水相用乙酸乙酯(50mL)萃取,合并有机相用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂,粗品用硅胶

柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得苯并呋喃-2-甲醛(7.5g,产率:60.6%)为黄色油状物。

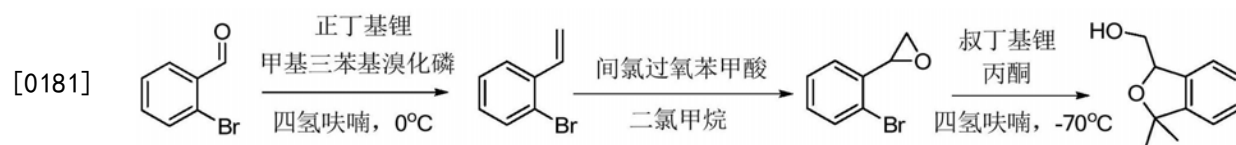
[0176] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H)。

[0177] 步骤2: 苯并呋喃-2-基甲醇

[0178] 冰浴条件下, 向步骤1制备得到的苯并呋喃-2-甲醛(4.0g, 27.4mmol)的甲醇(40mL)溶液里分批加入硼氢化钠(1.55g), 搅拌1小时。加入乙酸乙酯(100mL)稀释, 有机相用水(50mL \times 3)和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂得苯并呋喃-2-基甲醇(4g, 产率:98%)为黄色油状液体。产物可直接用于下步反应。

[0179] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.57-7.59 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.03 (br s, 1H)。

[0180] 实施例10: (3,3-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇的合成



[0182] 步骤1: 1-溴-2-乙烯基苯

[0183] 冰浴条件下, 将正丁基锂的正己烷溶液(2.5M, 18mL, 45mmol)滴加到甲基三苯基溴化磷(16.2g, 45mmol)的四氢呋喃(50mL)混合液中。反应体系在0°C下搅拌1小时, 固体溶解, 向反应体系中加入2-溴苯甲醛(8g, 43mmol), 反应体系在0°C下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(20ml)中, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 粗品通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得到1-溴-2-乙烯基苯(5.2g, 收率:65%)。

[0184] 步骤2: 2-(2-溴苯基)环氧乙烷

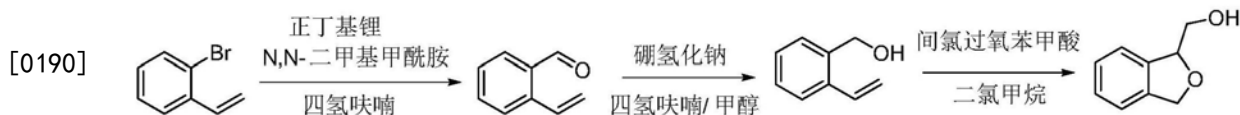
[0185] 冰浴条件下, 将间氯过氧苯甲酸(2g, 10.9mmol)分批加入到步骤1制备得到的1-溴-2-乙烯基苯(3.02g, 13.1mmol)的二氯甲烷(20mL)混合液中, 反应体系在0°C下搅拌2小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭反应, 水层用乙酸乙酯(50mL \times 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 粗品用薄层制备板(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得到2-(2-溴苯基)环氧乙烷(1.2g, 收率:54%)。

[0186] 步骤3: (3,3-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇

[0187] -70°C条件下, 向步骤2制备得到的2-(2-溴苯基)环氧乙烷(930mg, 4.67mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中滴加叔丁基锂的正戊烷溶液(1.3M, 7.1mL, 9.34mmol)。反应体系搅拌10分钟后滴加丙酮(542mg, 9.34mmol), 温度缓慢升至15°C后搅拌1小时。将反应混合物倒入水(20ml)中, 水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 粗品用薄层制备板(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化得到(3,3-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇(670mg, 收率:80%)为淡黄色油状物。

[0188] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.34 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 5.31-5.34 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

[0189] 实施例11: (1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇的合成



[0191] 步骤1:2-乙基苯甲醛

[0192] -78℃条件下,将正丁基锂(2.5M,7.2mL,18.0mmol)滴加到实施例10步骤1制备得到的1-溴-2-乙基苯(3g,16.4mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中,保持-70℃搅拌1小时后滴加N,N-二甲基甲酰胺(1.8g,24.6mmol),反应体系逐渐升至室温后搅拌30分钟。将反应体系倒入到水(20mL)中,用乙酸乙酯(20mL×2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂得到2-乙基苯甲醛(2.0g,收率:91%)。

[0193] 步骤2:(2-乙基苯)甲醇

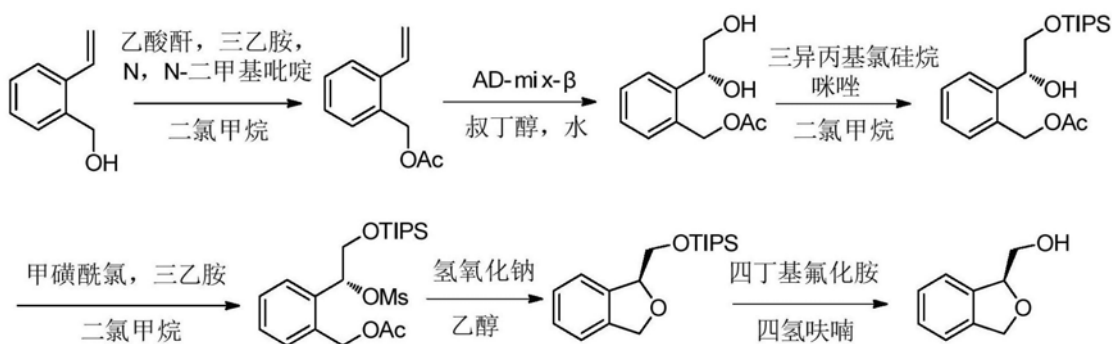
[0194] 将步骤1制备得到的2-乙基苯甲醛(2.0g,15.3mmol)溶于四氢呋喃(14mL)和甲醇(14mL)的混合溶剂中,在0℃条件下分批加入硼氢化钠(1.15g,30.3mmol),反应体系室温搅拌2小时。加入乙酸乙酯(50mL),用饱和氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂得到(2-乙基苯)甲醇(2.0g,收率:100%)。

[0195] 步骤3:(1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇

[0196] 将步骤2制备得到的(2-乙基苯)甲醇(1g,7.45mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,在0℃条件下加入间氯过氧苯甲酸(1.82g,8.94mmol),反应体系室温下搅拌过夜,用二氯甲烷(30mL)稀释,分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,粗品用薄层制备板(石油醚:乙酸乙酯=4:1)纯化得到(1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇(260mg,收率:23%)为黄色油状物。

[0197] m/z: [M+H]⁺151.1

[0198] 实施例12:(S)-(1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇的合成



[0200] 步骤一:2-乙基乙酸苄酯

[0201] 将(2-乙基苯基)甲醇(3.0g,22.4mmol)和三乙胺(4.5g,44.7mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,加入乙酸酐(4.6g,44.7mmol)和催化量N,N-二甲基吡啶(50mg),反应体系室温搅拌过夜,加入二氯甲烷(30mL)稀释,依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,硅胶柱层析纯化得2-乙基乙酸苄酯(3.9g,产率96%)为淡黄色油状物。

[0202] 步骤二:(R)-2-(1,2-二乙醇)乙酸苄酯

[0203] AD-mix-β(4.5g)混于叔丁醇(10mL)和水(10mL)中,冷却至0℃滴加2-乙基乙酸苄酯(500mg,3.5mmol),反应体系维持0℃搅拌过夜,反应液用亚硫酸钠淬灭,水相用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,硅胶制备板

纯化得 (R)-2-(1,2-二乙醇) 乙酸苄酯 (432mg, 产率58%) 为淡黄色液体。

[0204] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400Hz): δ 7.50-7.58 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 5.18 (dd, J=12.0Hz, 2H), 5.08 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)。

[0205] 步骤三: (R)-2-(1-羟基-2-((三异丙基硅基氧基) 乙基) 乙酸苄酯

[0206] 将 (R)-2-(1,2-二乙醇) 乙酸苄酯 (200mg, 0.95mmol) 和咪唑 (77mg, 1.14mmol) 溶于二氯甲烷 (2ml) 中, 冷却至 0°C, 滴加三异丙基氯硅烷 (201mg, 1.05mmol), 反应体系升至室温过夜, 反应液浓缩用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=4:1) 得 (R)-2-(1-羟基-2-((三异丙基硅基氧基) 乙基) 乙酸苄酯 (128mg) 为淡黄色油状液体。

[0207] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400Hz): δ 7.61-7.63 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 5.17 (dd, J=12Hz, 2H), 5.08 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 1.14 (s, 12H), 1.12 (s, 6H)。

[0208] 步骤四: (R)-2-(1-(甲磺酰基氧基)-2-((三异丙基硅基氧基) 乙基) 乙酸苄酯

[0209] (R)-2-(1-羟基-2-((三异丙基硅基氧基) 乙基) 乙酸苄酯 (60mg, 0.16mmol) 溶于二氯甲烷 (2mL) 中, 加入三乙胺 (50mg, 0.49mmol), 然后滴加甲磺酰氯 (37mg, 0.32mmol 溶于 0.5mL 二氯甲烷中)。反应室温搅拌 2 小时, 加二氯甲烷稀释, 分别用 2N 盐酸溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得残余物直接用于下步反应。

[0210] 步骤五: (S)-((1,3-二异氢苯并呋喃-1-基) 甲氧基) 三异丙基硅烷

[0211] 将步骤四所得化合物 (73mg, 0.16mmol) 溶于无水乙醇 (1mL) 中, 加入 NaOH (13mg, 0.32mmol 溶于 0.5mL 乙醇), 反应室温搅拌 1 小时, 反应液直接浓缩得粗产品用硅胶制备板纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 得化合物 (S)-((1,3-二异氢苯并呋喃-1-基) 甲氧基) 三异丙基硅烷 (33mg, 2步产率66%) 为无色油状物。

[0212] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400Hz): δ 7.22-7.36 (m, 4H), 5.29 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.10-5.20 (m, 2H), 3.98 (dd, J=5.2, 10.0Hz, 1H), 3.90 (dd, J=5.2, 10.0Hz, 1H), 1.02-1.16 (m, 21H)。

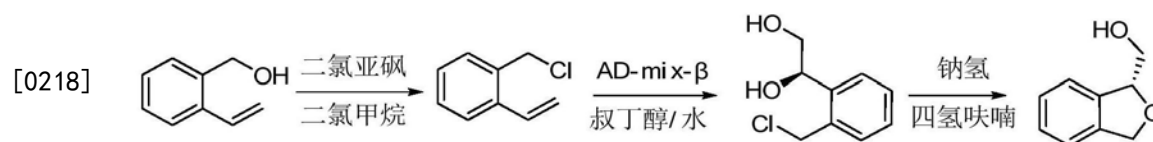
[0213] 步骤六: (S)-((1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲醇

[0214] 将 (S)-((1,3-二异氢苯并呋喃-1-基) 甲氧基) 三异丙基硅烷 (33mg, 0.11mmol) 溶于四氢呋喃 (2mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (14mg, 0.06mmol), 反应室温搅拌 5 小时, 反应液直接用硅胶制备板 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 纯化得 (S)-((1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲醇 (5mg, 产率30%, e.e. 值: 97.16%) 为无色油状物。

[0215] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400Hz): δ 7.23-7.35 (m, 4H), 5.35-5.36 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H), 3.97 (dd, J=3.2Hz, 12Hz, 1H), 3.82 (dd, J=5.6Hz, 11.6Hz, 1H)。

[0216] $[\alpha]_D^{25} = 22.11$ (C=0.502, MeOH)

[0217] 实施例13: (R)-((1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 甲醇的合成



[0219] 步骤一: 1-(氯甲基)-2-乙烯基苯

[0220] (2-乙烯基苯) 甲醇 (3.10g, 23.1mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 冷却至 0°C, 滴加入二氯亚砷 (2.01mL, 27.7mmol), 反应室温搅拌过夜, 加二氯甲烷 (50mL) 稀释, 依次用水 (30mLx2)、饱和碳酸氢钠溶液 (20mLx1) 和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得 1-

(氯甲基)-2-乙烯基苯 (2.92g, 产率83%) 为无色油状物, 直接用于下步反应。

[0221] 步骤二: (R)-1-(2-(氯甲基)苯基)乙基-1,2-二醇

[0222] AD-mix- β (34.6g) 溶解于叔丁醇/水 (260mL, 1:1) 中, 冷却到0°C, 滴加入化合物1-(氯甲基)-2-乙烯基苯 (4.0g, 26.2mmol, 溶解于5mL叔丁醇), 反应0°C搅拌2小时, 加入无水亚硫酸钠 (39g) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100mLx2) 萃取, 有机相合并, 并用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得化合物 (3.5g, 产率72%) 为淡黄色固体。

[0223] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.43 (m, 3H), 5.21 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.86 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, 11.2Hz, 1H), 3.76 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, 11.2Hz, 1H), 2.70 (br, 1H), 2.23 (br, 1H)。

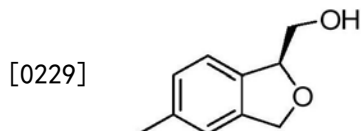
[0224] 步骤三: (R)-(1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇

[0225] (R)-1-(2-(氯甲基)苯基)乙基-1,2-二醇 (3.5g, 18.8mmol) 溶于四氢呋喃 (35mL) 中, 冷却至0°C, 分批加入氢化钠 (1.65g, 60%, 41.3mmol), 加毕, 室温反应2小时, 加入冰水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (50mLx2), 合并有机相, 并用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 用硅胶柱层析纯化得 (R)-(1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇 (1.8g, 产率64%, e.e. 值:97.01%) 为浅黄色液体。

[0226] $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 7.24-7.36 (m, 4H), 5.35-5.36 (m, 1H), 5.14-5.23 (m, 2H), 3.95 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, 12Hz, 1H), 3.82 (dd, $J=5.6\text{Hz}$, 11.6Hz, 1H)。

[0227] $[\alpha]_D^{25} = -24.14$ ($C=0.505$, MeOH)

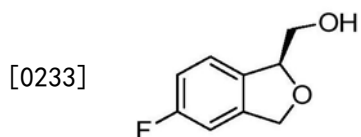
[0228] 实施例14: (S)-(5-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇



[0230] 用实施例13化合物的合成方法, 以AD-mix- α 为手性原料制备 (S)-(5-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇。

[0231] $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 7.13 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.09-5.18 (m, 2H), 3.95 (dd, $J=3.2, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J=5.6, 12.0\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.78 (s, 1H)。

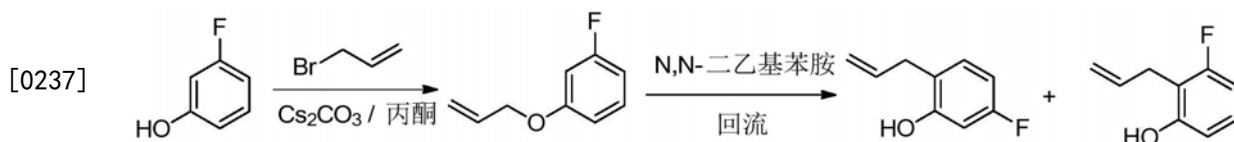
[0232] 实施例15: (S)-(5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇



[0234] 用实施例13化合物的合成方法, 以AD-mix- α 为手性原料制备 (S)-(5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲醇。

[0235] $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 7.19 (dd, $J=4.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.09-5.19 (m, 2H), 3.94 (dd, $J=3.2, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$, 1H), 1.92 (s, 1H)。

[0236] 实施例16: 2-烯丙基-3-氟苯酚和2-烯丙基-5-氟苯酚的合成



[0238] 步骤1:3-氟苯基烯丙基醚

[0239] 将3-氟苯酚(20g,178mmol)溶于丙酮(200mL)中,加入碳酸铯固体(87g,268mmol),冰浴下滴加溴丙烯(19mL,214mmol)。加毕升至室温搅拌4小时,过滤固体,滤液用乙酸乙酯(200mL)稀释,有机相分别用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂得3-氟苯基烯丙基醚(25g,产率:92%)为棕色油状液体。粗品可直接用于下一步反应。

[0240] 步骤2:2-烯丙基-3-氟苯酚和2-烯丙基-5-氟苯酚

[0241] 步骤1制备得到的3-氟苯基烯丙基醚(10g,66mmol)和N,N-二乙基苯胺(15mL)于225℃条件下搅拌2小时,冷却至室温,反应液用乙酸乙酯(250mL)稀释,有机相用6N盐酸溶液(100mL)和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,得到的残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=100:1~20:1)得2-烯丙基-5-氟苯酚(4g,产率:40%)为淡黄色油状物,2-烯丙基-3-氟苯酚(2.2g,产率22%)为淡黄色油状物。

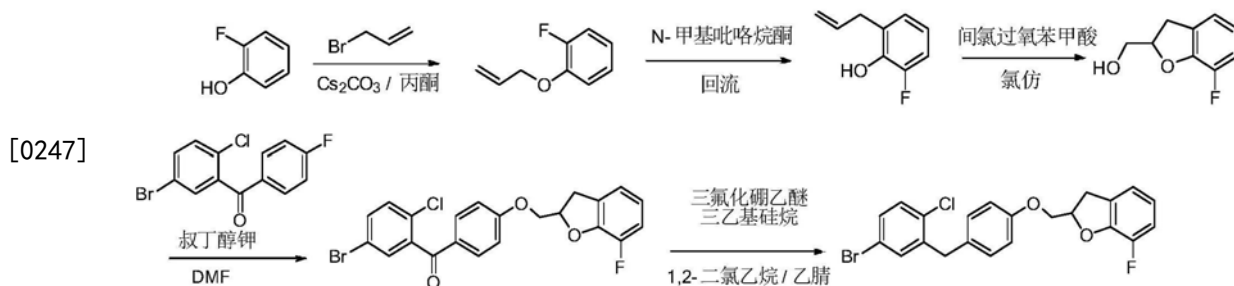
[0242] 2-烯丙基-5-氟苯酚

[0243] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.06 (dd, $J=6.8, 8.0, 1\text{H}$), 6.58-6.65 (m, 2H), 5.97-6.05 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.16-5.21 (m, 1H), 3.39 (d, $J=6.0, 2\text{H}$) .

[0244] 2-烯丙基-3-氟苯酚

[0245] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07-7.12 (m, 1H), 6.64-6.71 (m, 2H), 5.96-6.06 (m, 1H), 5.16-5.21 (m, 2H), 5.14 (t, $J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.48 (dd, $J=1.2, 5.6, 2\text{H}$) .

[0246] 实施例17:2-((4-(5-溴-2-氟苄基)苯氧基)甲基)-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃的合成



[0248] 步骤1:2-氟苯基烯丙基醚

[0249] 将邻氟苯酚(21g,187mmol)溶于丙酮(210mL)中,加入碳酸铯固体(91.5g,281mmol),冰浴下滴加溴丙烯(27.1g,225mmol)。加毕升至室温搅拌过夜,过滤固体,滤饼用乙酸乙酯(400mL)洗涤,滤液分别用10%氢氧化钠水溶液(100mL)、水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。过滤并减压旋蒸除去溶剂得2-氟苯基烯丙基醚(25g,产率:87.7%)为黄色油状液体。

[0250] 步骤2:2-烯丙基-6-氟苯酚

[0251] 将步骤1制备得到的2-氟苯基烯丙基醚(5g,32mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(50mL)中,加热至225℃搅拌3小时,冷却至室温,加乙酸乙酯(200mL)稀释,分别用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。过滤、减压旋蒸除去溶剂,得2-烯丙基-6-氟苯酚(5g,产率:

100%) 为黄色油状物,粗品可直接用于下一步反应。

[0252] 步骤3: (7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲醇

[0253] 将步骤2制备得到的2-烯丙基-6-氟苯酚溶于氯仿(5g, 32.9mmol)中,加入间氯过氧苯甲酸(7.56g, 32.9mmol, 75%)。反应体系加热回流搅拌3小时,冷却至室温,反应液用饱和碳酸氢钠、水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,得到的粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲醇(2.1g, 产率:38%)为淡黄色油状物。

[0254] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 6.90-6.97 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=3.2, 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$, 1H), 3.14 (dd, $J=7.6, 16.0\text{Hz}$, 1H)。

[0255] 步骤4: (5-溴-2-氯-苯基) (4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲氧基) 苯基) 甲酮

[0256] 冰浴条件下,向步骤3制备得到的(7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲醇(708mg, 4.21mmol)和(5-溴-2-氯-苯基) (4-氟-苯基) 甲酮(1.10g, 3.51mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入叔丁醇钾(413mg, 3.68mmol),反应体系变成深棕色,升至室温搅拌过夜。加入水(50mL)淬灭反应,反应液用乙酸乙酯(30mL \times 3)萃取,合并有机相,有机相用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂,得到的残留物用薄层制备板纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得(5-溴-2-氯-苯基) (4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲氧基) 苯基) 甲酮(770mg, 产率:47.5%)为无色油状物。

[0257] m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+461.0$

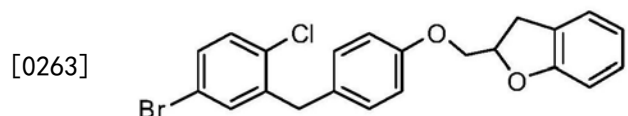
[0258] 步骤5: 2-((4-(5-溴-2-氯-苯基) 苯氧基) 甲基)-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃

[0259] 冰浴、氮气保护条件下向步骤4制备得到的(5-溴-2-氯-苯基) (4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲氧基) 苯基) 甲酮(770mg, 1.67mmol)和三乙基氯硅烷(1.07mL, 6.67mmol)的1,2-二氯乙烷(3mL)及乙腈(3mL)的混合液中滴加三氟化硼乙醚(0.62mL, 5mmol),加毕,反应体系逐渐升至室温并搅拌过夜。加入水(30mL)和乙酸乙酯(50mL),分层,水相用乙酸乙酯(30mL)萃取,合并有机相,有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL \times 2)和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,得到的残留物用薄层制备板纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得2-((4-(5-溴-2-氯-苯基) 苯氧基) 甲基)-7-氟-2,3-二氢苯并呋喃(400mg, 产率:53.6%)为白色固体。

[0260] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.31 (m, 3H), 7.10 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 6.88-7.00 (m, 4H), 6.79-6.84 (m, 1H), 5.23-5.29 (m, 1H), 4.24 (dd, $J=5.6, 10\text{Hz}$, 1H), 4.14 (dd, $J=5.2, 10\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.442 (dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$, 1H), 3.27 (dd, $J=7.2, 15.6\text{Hz}$, 1H)。

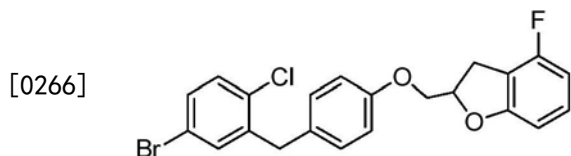
[0261] 利用实施例17化合物的合成方法来合成实施例18~36化合物

[0262] 实施例18: 2-((4-(5-溴-2-氯-苯基) 苯氧基) 甲基)-2,3-二氢苯并呋喃



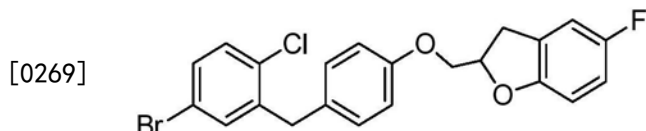
[0264] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.21-7.31 (m, 4H), 7.10-7.17 (m, 3H), 6.84-6.92 (m, 4H), 5.14-5.20 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=6.8, 10\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J=4.4, 10\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.40 (dd, $J=9.6, 16\text{Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J=7.2, 15.6\text{Hz}$, 1H)。

[0265] 实施例19:2-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-4-氟-2,3-二氢苯并呋喃

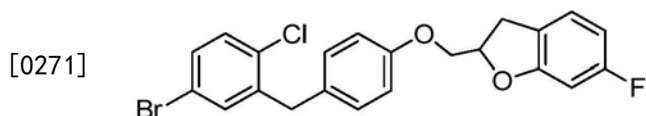


[0267] m/z: [M+H]⁺447.1

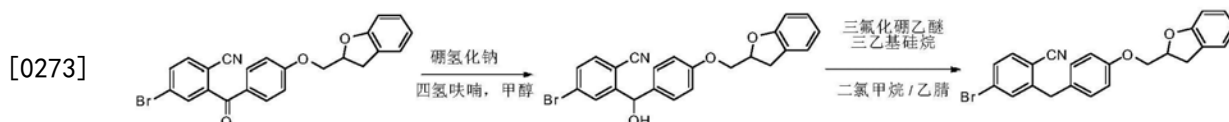
[0268] 实施例20:2-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-5-氟-2,3-二氢苯并呋喃



[0270] 实施例21:2-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-6-氟-2,3-二氢苯并呋喃



[0272] 实施例22:4-溴-2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苯腈



[0274] 步骤1:4-溴-2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)(羟基)甲基)苯腈

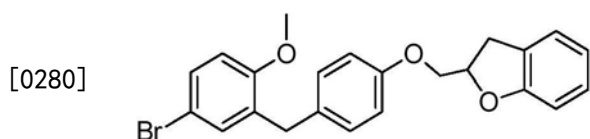
[0275] 将4-溴-2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苯甲酰基)苯腈(620mg, 1.43mmol)溶解到四氢呋喃(6ml)和甲醇(6ml)中,冷却到0℃,缓慢加入硼氢化钠(81mg, 2.14mmol)。保持0℃反应30分钟后将反应溶液倒入水(20mL)中,加入乙酸乙酯(30mL),分去水层,有机层干燥减压浓缩后得4-溴-2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)(羟基)甲基)苯腈(600mg,产率:96%)。

[0276] 步骤2:4-溴-2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苯腈

[0277] 氮气保护下将步骤1制备得到的4-溴-2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)(羟基)甲基)苯腈(600mg,1.38mmol),三乙基硅烷(479mg,4.13mmol)溶解到乙腈(3.5mL)和二氯甲烷(3.5mL)中,冷却到0℃后滴加三氟化硼乙醚(390mg,2.75mmol)。反应体系保持0℃反应2小时后,将混合物倒入水(20mL)中,水层用乙酸乙酯(20mLx3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗品,粗品用薄层制备板纯化得4-溴-2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苯腈(275mg,收率:48%)。

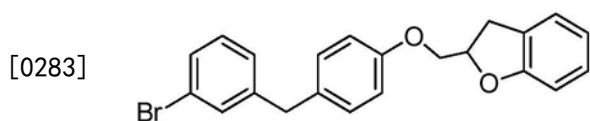
[0278] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃):δ7.70(d,J=8.0Hz,1H),7.37(dd,J=2.0,7.6Hz,1H),7.32(d,J=2.0Hz,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),7.15(t,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,2H),6.83-6.93(m,4H),5.14-5.21(m,1H),4.23(dd,J=6.4,10.0Hz,1H),4.12(dd,J=4.8,9.6Hz,1H),4.06(s,2H),3.41(dd,J=9.6,15.6Hz,1H),3.16(dd,J=7.2,15.6Hz,1H)。

[0279] 实施例23:2-((4-(5-溴-2-甲氧基苄基)苯氧基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃



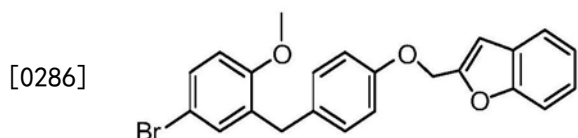
[0281] m/z: [M+H]⁺425.2

[0282] 实施例24: 2-((4-(3-溴苄基)苯氧基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃



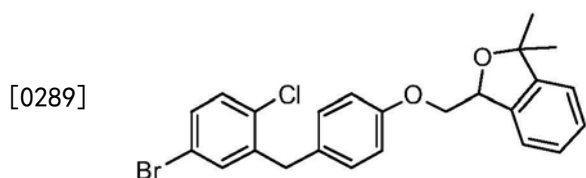
[0284] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.10-7.35 (m, 8H), 6.84-6.91 (m, 4H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.21 (dd, J=6.4, 10Hz, 1H), 4.10 (dd, J=4.4, 10Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (dd, J=9.6, 16Hz, 1H), 3.15 (m, J=6.8, 16Hz, 1H)。

[0285] 实施例25: 2-((4-(5-溴-2-甲氧基苄基)苯基)甲基)苯并呋喃



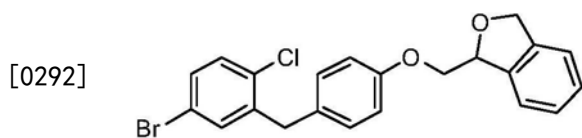
[0287] m/z: [M+H]⁺422.9

[0288] 实施例26: 3-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-1,1-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃



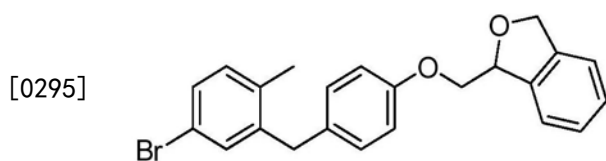
[0290] m/z: [M+H]⁺456.8

[0291] 实施例27: 1-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃



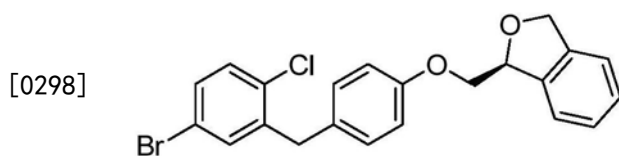
[0293] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.23-7.37 (m, 7H), 7.09-7.12 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.61 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.17-5.27 (m, 2H), 4.20 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.01 (s, 2H)。

[0294] 实施例28: 1-((4-(5-溴-2-甲基苄基)苯氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃



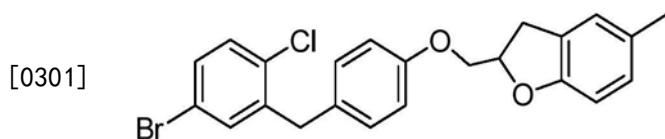
[0296] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.22-7.38 (m, 6H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 5.61 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.17-5.27 (m, 2H), 4.19 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[0297] 实施例29: (S)-1-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃



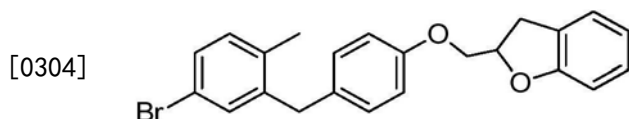
[0299] m/z: [M+H]⁺429.4

[0300] 实施例30: 2-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-5-甲基-2,3-二氢苯并呋喃



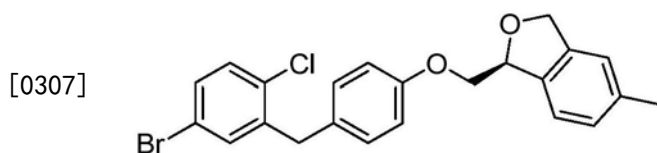
[0302] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.24-7.32 (m, 3H), 7.03-7.14 (m, 3H), 6.89-6.96 (m, 3H), 6.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 4.21 (dd, J=6.8, 10.0Hz, 1H), 4.09 (dd, J=5.6, 6.0Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.36 (dd, J=9.2, 16.0Hz, 1H), 3.12 (dd, J=7.2, 16.0Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)。

[0303] 实施例31: 2-((4-(5-溴-2-甲基苄基)苯氧基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃



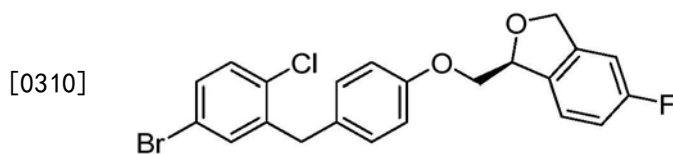
[0305] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.26-7.28 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 3H), 6.83-6.90 (m, 4H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.20 (dd, J=6.0Hz, 10.0Hz, 1H), 4.10 (dd, J=4.8Hz, 10Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.40 (dd, J=9.2Hz, 15.6Hz, 1H), 3.15 (dd, J=6.8Hz, 15.6Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。

[0306] 实施例32: (S)-1-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-5-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃



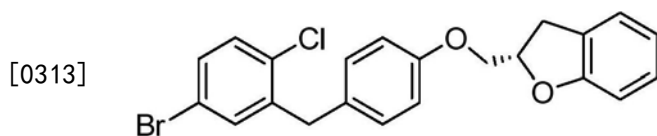
[0308] m/z: [M+H]⁺443.2

[0309] 实施例33: (S)-1-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃



[0311] m/z: [M+H]⁺447.2

[0312] 实施例34: (S)-2-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-2,3-二氢苯并呋喃



[0314] m/z: [M+H]⁺429.2

[0315] 实施例35: (R)-1-((4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)甲基)-1,3-二氢异苯并呋喃

苄基) 苄基)-6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇

[0327] -15℃条件下,向(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(330mg,0.59mmol)和三乙基氯硅烷(0.17mL,1.18mmol)的二氯甲烷(2mL)和乙腈(2mL)的混合液中滴加三氟化硼乙醚(0.11mL,0.88mmol),加毕,搅拌2小时,此过程中反应体系逐渐升至0℃。加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭反应,反应液用乙酸乙酯(20mLx3)萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂得(3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(300mg,产率:96%)为淡黄色泡沫状固体。

[0328] m/z: [M+NH₄]⁺547.9

[0329] 步骤3: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃)-2-基)甲氧基)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯

[0330] 将步骤2制备得到的(3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(330mg,0.62mmol)溶于二氯甲烷(3mL)中,依次加入醋酐(380mg,3.73mmol)、吡啶(491mg,6.22mmol)和催化量的4-二甲基氨基吡啶。室温搅拌0.5小时后用乙酸乙酯(50mL)稀释,分别用2N盐酸溶液(10mL)、水(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,粗品用无水乙醇重结晶得(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃)-2-基)甲氧基)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(210mg,产率:48%)为白色固体。

[0331] m/z: [M+H₂O]⁺716.2

[0332] 步骤4: (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇

[0333] 向步骤3制备得到的(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃)-2-基)甲氧基)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(210mg,0.30mmol)的甲醇(2mL)溶液中加入甲醇钠(16mg,0.30mmol),反应液室温下搅拌2小时后用醋酸中和,减压旋蒸除去溶剂,粗品直接用薄层制备板(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-(4-((7-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(120mg,产率:75.2%)为白色固体。

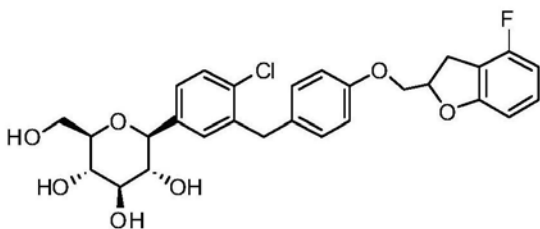
[0334] m/z: [M+H₂O]⁺548.2

[0335] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.28-7.37 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.79-6.94 (m, 4H), 5.18-5.24 (m, 1H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.00-4.11 (m, 3H), 3.87-3.90 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 4H), 3.20-3.29 (m, 2H)。

[0336] 利用实施例37化合物的合成方法,以及相应溴化物来合成实施例38~51化合物

[0337] 实施例38: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((4-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-31)

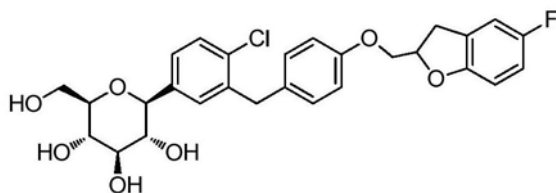
[0338]

[0339] m/z : $[M+NH_4]^+$ 547.9

[0340] 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.28-7.37 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 3H), 6.84-6.88 (m, 2H), 6.57-6.61 (m, 2H), 5.16-5.21 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 5H), 3.18 (dd, $J=7.2Hz, 16.0Hz$, 1H)。

[0341] 实施例39: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物I-32)

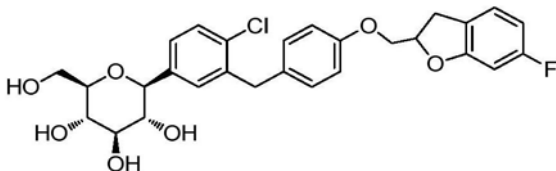
[0342]

[0343] m/z : $[M+NH_4]^+$ 547.9

[0344] 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.28-7.37 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.79-6.87 (m, 3H), 6.66-6.70 (m, 1H), 5.09-5.16 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 5H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 5H), 3.16 (dd, $J=7.2Hz, 16.0Hz$, 1H)。

[0345] 实施例40: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物I-33)

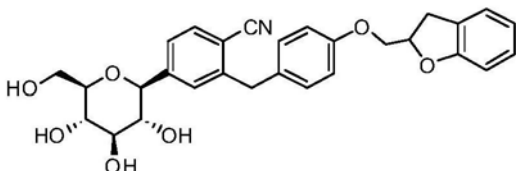
[0346]

[0347] m/z : $[M+NH_4]^+$ 547.9

[0348] 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.28-7.37 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 3H), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.49-6.59 (m, 2H), 5.14-5.19 (m, 1H), 4.00-4.18 (m, 5H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 5H), 3.11 (dd, $J=7.2Hz, 16.0Hz$, 1H)。

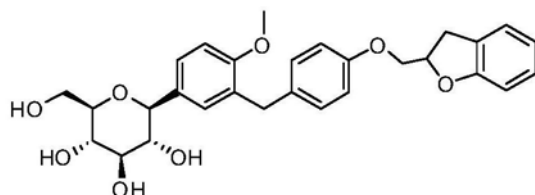
[0349] 实施例41: 2-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯腈 (化合物I-28)

[0350]

[0351] m/z : $[M+NH_4]^+$ 520.9

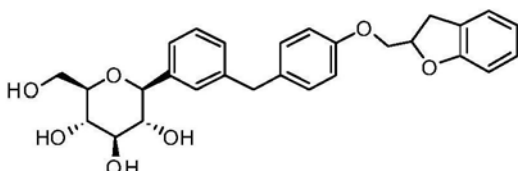
[0352] 实施例42: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲氧基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物I-29)

[0353]

[0354] m/z : $[M+NH_4]^+526.0$

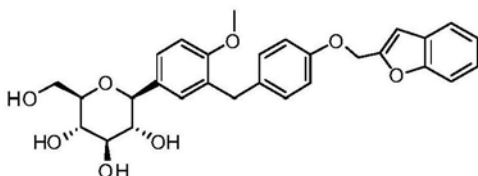
[0355] 实施例43: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-30)

[0356]

[0357] m/z : $[M+Na]^+501.1$

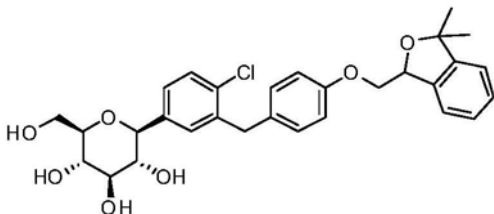
[0358] 实施例44: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-甲氧基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-5)

[0359]

[0360] m/z : $[M+NH_4]^+523.9$

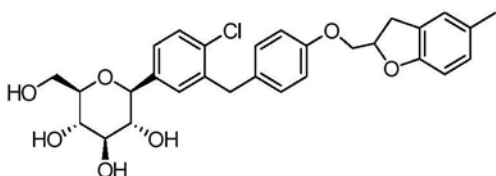
[0361] 实施例45: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((3,3-二甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-63)

[0362]

[0363] m/z : $[M+H]^+540.9$

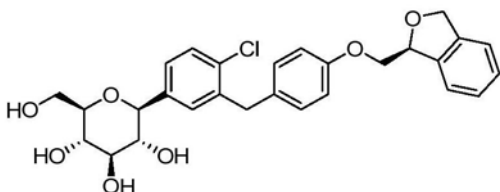
[0364] 实施例46: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((5-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-85)

[0365]

[0366] m/z : $[M+Na]^+549.1$

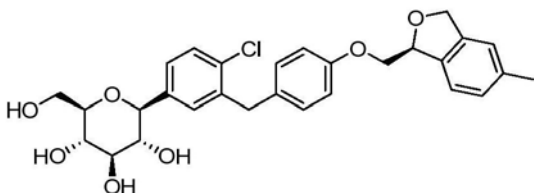
[0367] 实施例47: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((S)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-37)

[0368]

[0369] $m/z: [M+H]^+ 513.2$ [0370] 按手性分析方法C测得I-37保留时间 $RT=5.00\text{min}$ (e.e.值:100%)。

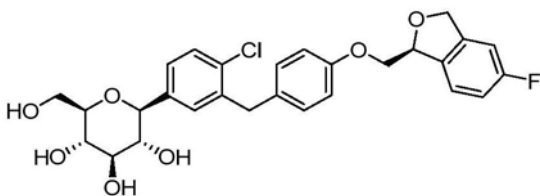
[0371] 实施例48: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((S)-5-甲基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-101)

[0372]

[0373] $m/z: [M+H]^+ 527.2$

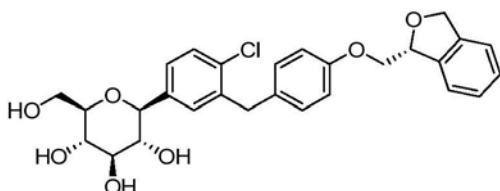
[0374] 实施例49: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((S)-5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-103)

[0375]

[0376] $m/z: [M+H]^+ 531.1$

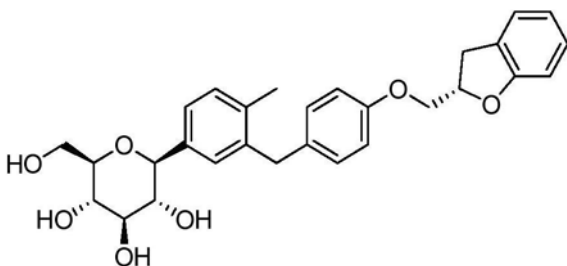
[0377] 实施例50: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((R)-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-38)

[0378]

[0379] $m/z: [M+H]^+ 513.2$ [0380] 用手性分析条件C测得I-38保留时间 $RT=3.23\text{min}$ (e.e.值:100%)。

[0381] 实施例51: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((S)-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-26)

[0382]

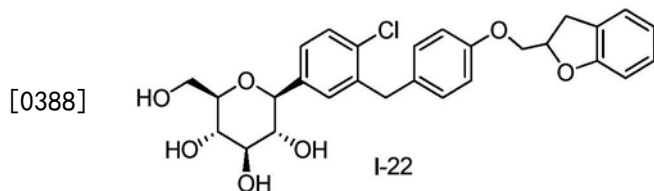
[0383] $m/z: [M+Na]^+ 515.2$

[0384] $[\alpha]_D^{25} = +44.1^\circ$ (C=0.204%, MeOH)

[0385] 按手性分析方法B测得I-26保留时间RT=9.05min (e.e.值:100%)。

[0386] 实施例52:化合物I-22、I-23和I-24的制备

[0387] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-22)



[0389] 按照实施例37化合物的合成方法合成化合物I-22,用手性拆分方法A将I-22(800mg)拆分为化合物I-23(300mg)(手性分析条件A测得RT=4.18min,e.e.值:99.0%)和化合物I-24(170mg)(手性分析条件A测得RT=4.91min,e.e.值:98.9%)。将实施例52拆分得到的I-23和实施例93合成得到的I-23按照1:1的比例混合均匀后,按手性分析条件A测定混合样品保留时间RT=4.27min(e.e.值:100%);将实施例52拆分得到的I-24和实施例94合成得到的I-24按照1:1的比例混合均匀后,按手性分析条件A测定混合样品保留时间RT=4.78min(e.e.值:98.2%)。

[0390] 化合物I-22

[0391] m/z: $[M+Na]^+$ 535.2

[0392] 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.28-7.37 (m, 3H), 7.20 (dd, J=0.4, 7.6Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 3H), 6.82-6.87 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.06-5.13 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.27-3.49 (m, 5H), 3.14 (dd, J=7.2, 16Hz, 1H)。

[0393] 化合物I-23

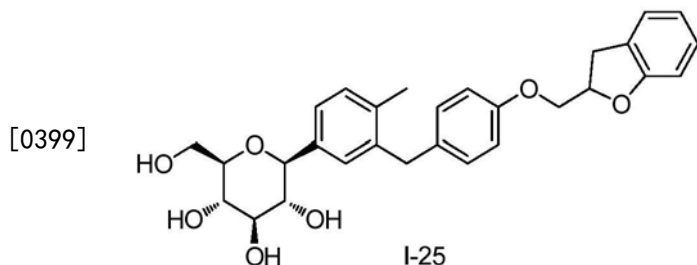
[0394] $[\alpha]_D^{25} = +54.3^\circ$ (C=0.053%, MeOH)

[0395] 化合物I-24

[0396] $[\alpha]_D^{25} = -20.0^\circ$ (C=0.051%, MeOH)

[0397] 实施例53:I-25、I-26和I-27的制备

[0398] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-25)



[0400] 按照实施例37化合物合成方法合成化合物I-25,用手性拆分方法B将化合物I-25(1g)拆分为化合物I-26(240mg)(按手性分析条件B测得RT=9.28min,e.e.值:100%)和化合物I-27(205mg)(按手性分析条件B测得RT=13.37min,e.e.值:98.7%)。将实施例53拆分得到的I-26和实施例51合成得到的I-26按照1:1的比例混合均匀后,按手性分析条件B测定

混合样品保留时间RT=9.68min (e.e.值:100%)

[0401] 化合物I-25

[0402] m/z: [M+Na]⁺515.2

[0403] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ7.04-7.22 (m, 7H), 6.82-6.85 (m, 3H), 6.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.06-5.12 (s, 1H), 4.08-4.12 (m, 3H), 3.88-3.94 (m, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 5H), 3.11-3.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。

[0404] 化合物I-26

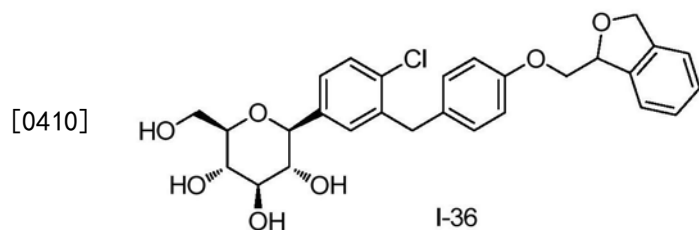
[0405] [α]_D²⁵=+44.3° (C=0.212%, MeOH)

[0406] 化合物I-27

[0407] [α]_D²⁵=-20.9° (C=0.210%, MeOH)

[0408] 实施例54: I-36、I-37和I-38的制备

[0409] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-((1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物I-36)



[0411] 按照实施例37化合物的合成方法合成化合物I-36,用手性拆分方法A将化合物I-36 (800mg) 拆分为化合物I-38 (190mg) (按手性分析条件C测得RT=3.28min, e.e.值:100%) 和化合物I-37 (100mg) (按手性分析条件C测得RT=4.89min, e.e.值:100%)。将实施例54拆分得到的I-37和实施例47合成得到的I-37按照1:1的比例混合均匀后,按手性分析条件C测定混合样品保留时间RT=5.00min (e.e.值:99.2%)。将实施例54拆分得到的I-38和实施例50合成得到的I-38按照1:1的比例混合均匀后,按手性分析条件C测定混合样品保留时间RT=3.31min (e.e.值:100%)。

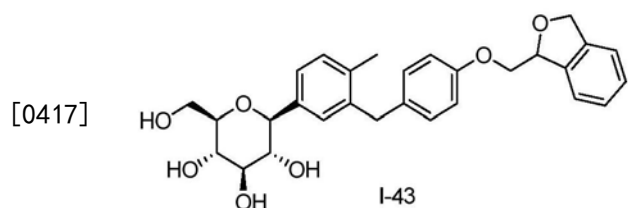
[0412] 化合物I-36

[0413] m/z: [M+H]⁺513.2

[0414] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.28-7.39 (m, 7H), 7.11-7.13 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.10-5.22 (m, 2H), 4.23 (dd, J=4.0Hz, 10.0Hz, 1H), 4.00-4.16 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 4H)。

[0415] 实施例55: I-43、I-75和I-76的制备

[0416] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-(4-((1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)甲氧基)苄基)4-甲基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物I-43)



[0418] 按照实施例37化合物的合成方法合成化合物I-43,用手性拆分方法C将化合物I-

43 (30mg) 拆分为化合物I-76 (10mg) (按手性分析条件C测得RT=3.32min, e.e. 值:100%) 和化合物I-75 (6mg) (按手性分析条件C测得RT=5.92min, e.e. 值:100%)。

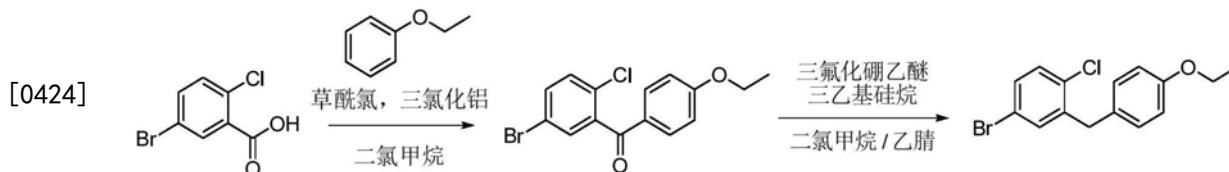
[0419] 化合物I-43

[0420] m/z: [M+NH₄]⁺510.3

[0421] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.29-7.39 (m, 4H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.84 (m, J=8.4Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.10-5.21 (m, 2H), 4.08-4.24 (m, 3H), 3.88-3.94 (m, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。

[0422] 方法2

[0423] 实施例56:4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯的合成



[0425] 步骤1:(5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧基苄基)甲酮

[0426] 将草酰氯 (8.1mL, 95.6mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL) 加入到5-溴-2-氯苯甲酸 (15g, 63.7mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 混合物中, 室温下搅拌过夜。减压蒸馏出去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 冰浴冷却条件下, 分批加入三氯化铝固体 (10.2g, 95.6mmol)。反应体系在冰浴条件下搅拌1小时, 将反应液直接到在冰水混合物中 (100g) 淬灭反应。用乙酸乙酯 (100×2) 萃取混合物, 有机相用1M氢氧化钠水溶液 (100×2)、水和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 粗品用无水乙醇重结晶得 (5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧基苄基)甲酮 (20g, 产率:92%) 为白色固体。

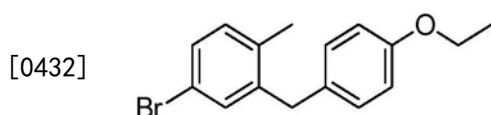
[0427] 步骤2:4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯

[0428] 冰浴条件下, 向步骤1制备得到的 (5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧基苄基)甲酮 (20g, 58.9mmol) 的二氯甲烷 (40mL) 和乙腈 (20mL) 混合溶液中加入三乙基硅烷 (21g, 177mmol) 和三氯化硼乙醚 (15g, 106mmol)。反应体系逐渐升至室温并搅拌过夜, 加入7M氢氧化钾水溶液 (50mL) 淬灭反应, 反应液用二氯甲烷 (200×2) 萃取, 合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (100×2)、水和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂, 粗品用无水乙醇重结晶得4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯 (12g, 产率:60%) 为白色固体。

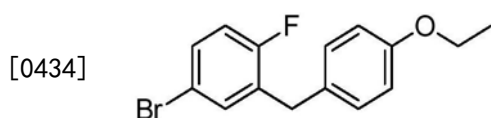
[0429] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.24-7.31 (m, 3H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.04 (q, J=6.8Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.43 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0430] 利用实施例56化合物的合成方法合成实施例57~61化合物

[0431] 实施例57:4-溴-2-(4-乙氧基苄基)-1-甲基苯

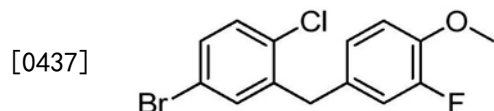


[0433] 实施例58:4-溴-2-(4-乙氧基苄基)-1-氟苯



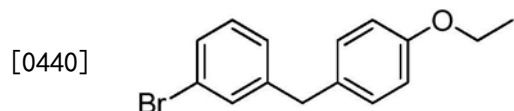
[0435] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.24-7.32 (m, 2H), 7.12 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.96 (m, 3H), 4.03 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.42 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0436] 实施例59: 4-溴-1-氯-2-(3-氟-4-甲氧基苄基) 苯



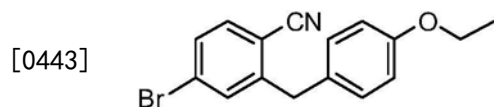
[0438] m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+331.1$

[0439] 实施例60: 1-溴-3-(4-乙氧基苄基) 苯



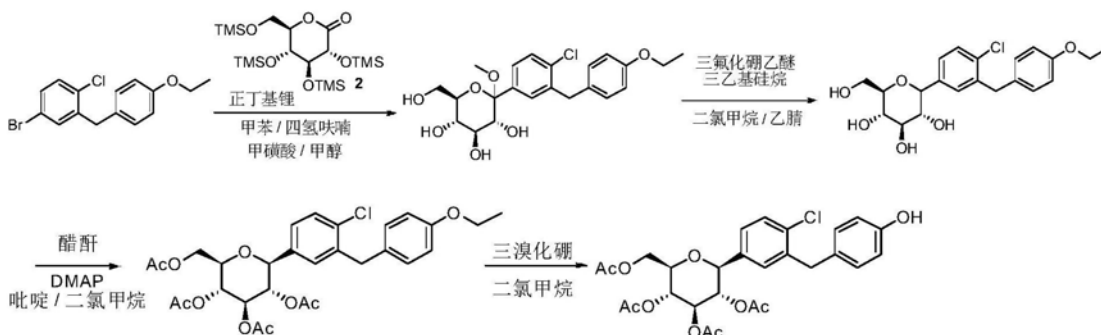
[0441] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.08-7.35 (m, 6H), 6.84-6.88 (m, 2H), 4.04 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.43 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0442] 实施例61: 4-溴-2-(4-乙氧基苄基) 苯腈



[0444] m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+332.8$

[0445] 实施例62: (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-羟基苄基) 苄基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯的合成



[0447] 步骤1: (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基) 苄基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯

[0448] (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基) 苄基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯的合成可参考实施例37或J. Med. Chem. 2008, 51, 1145-1149。

[0449] 步骤2: (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-羟基苄基) 苄基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯

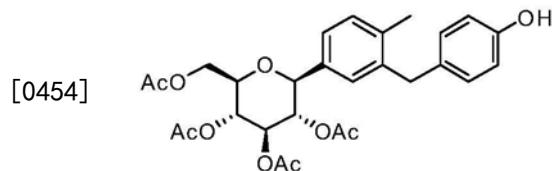
[0450] -70°C 条件下, 向步骤1制备得到的 (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基) 苄基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯 (700mg, 1.21mmol) 的无水二氯甲烷溶液 (15mL) 中滴加三溴化硼 (0.94mL, 9.71mmol), 反应体系升至 -15°C 搅拌1小时, 反应液用乙醚 (10mL) 稀释, 搅拌30分钟, 再用水 (50mL) 稀释, 用二氯甲烷 (100 \times 2) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸除去溶剂得 (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-羟基苄基) 苄基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯 (650mg, 产率: 98%) 为

白色泡沫状固体。

[0451] m/z : $[M+NH_4]^+$ 565.9

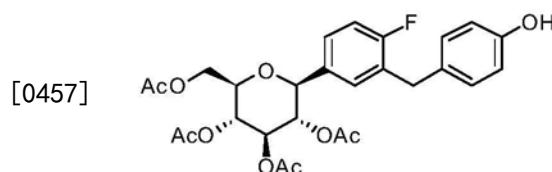
[0452] 利用实施例62化合物的合成方法合成实施例63~67化合物

[0453] 实施例63: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-羟基苄基)-4-甲基苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯



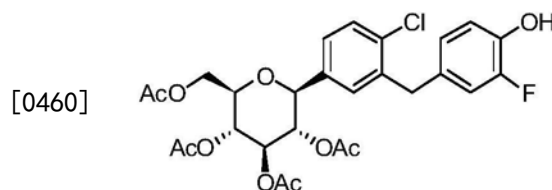
[0455] m/z : $[M+NH_4]^+$ 545.9

[0456] 实施例64: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(-4-氟-3-(4-羟基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯



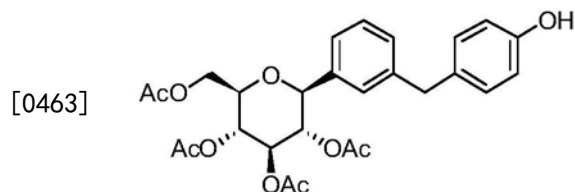
[0458] m/z : $[M+Na]^+$ 555.2

[0459] 实施例65: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(3-氟-4-羟基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯



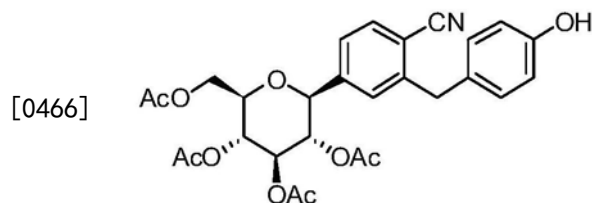
[0461] m/z : $[M+Na]^+$ 589.2

[0462] 实施例66: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-羟基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯



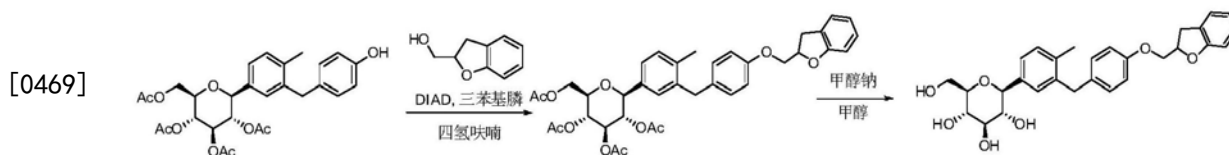
[0464] m/z : $[M+NH_4]^+$ 531.9

[0465] 实施例67: (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氰基-3-(4-羟基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯



[0467] m/z : $[M+NH_4]^+$ 556.9

[0468] 实施例68: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的合成



[0470] 步骤1: (2R, 3R, 4R, 5S, 6S) -2-(乙酰氧基甲基) 6-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯

[0471] 冰浴条件下,向实施例63制备得到的(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) -2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-甲基-3-(4-羟基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(350mg, 0.66mmol)、(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲醇(298mg, 1.99mmol)和三苯基膦(521mg, 1.99mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中滴加DIAD(0.39mL, 1.99mmol)。反应体系逐渐升至室温并搅拌过夜,用乙酸乙酯(50mL)稀释,有机相用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,粗品用薄层制备板(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化得(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) -2-(乙酰氧基甲基) 6-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(60mg, 产率:14%)为白色固体。

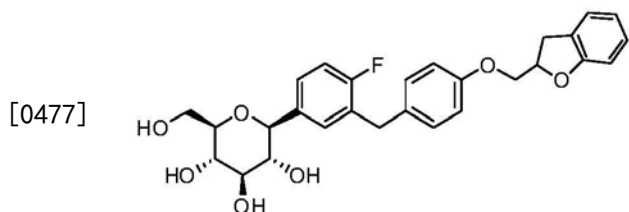
[0472] 步骤2: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇

[0473] 向步骤1制备得到的((2R, 3R, 4R, 5S, 6S) -2-(乙酰氧基甲基) 6-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(60mg, 0.09mmol)的甲醇(2mL)溶液中加入甲醇钠(6mg, 0.10mmol),反应液室温下搅拌2小时后用醋酸中和,减压蒸馏除溶剂,粗品直接用薄层制备板纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(34mg, 产率:76%)为白色固体。

[0474] m/z : $[M+Na]^+$ 515.2

[0475] 利用实施例68化合物的合成方法,以及相应的醇来合成实施例69~70化合物

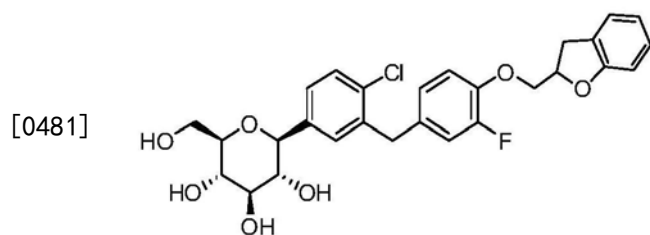
[0476] 实施例69: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-4-氟苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-21)



[0478] m/z : $[M+Na]^+$ 519.2

[0479] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.29-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 3H), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.06-5.14 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 3H), 3.8-3.94 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.29-3.48 (m, 5H), 3.11-3.16 (m, 1H)。

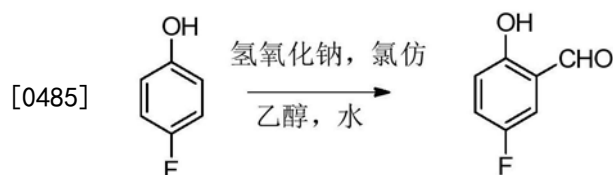
[0480] 实施例70: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)-3-氟苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-12)



[0482] m/z: [M+Na]⁺553.0

[0483] 方法3

[0484] 实施例71: 5-氟-2-羟基苯甲醛的合成



[0486] 向对氟苯酚(25g, 223mmol)的乙醇(100mL)和水(75mL)溶液里添加氢氧化钠(39g, 970mmol)的水(200mL)溶液,混合溶液加热至70℃,向该溶液里滴加氯仿(55mL, 691mmol),滴加时间约为2小时。加毕,反应体系在70℃下搅拌过夜,反应体系降至室温,加入6N盐酸溶液(100mL)淬灭反应,用二氯甲烷(250mL×2)萃取,合并有机相用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=25:1)纯化得5-氟-2-羟基苯甲醛(6.5g,产率:21%)为淡黄色固体。

[0487] ¹HNMR: (400MHz, CDC13) δ10.01 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 4.0, 8.8Hz, 1H)。

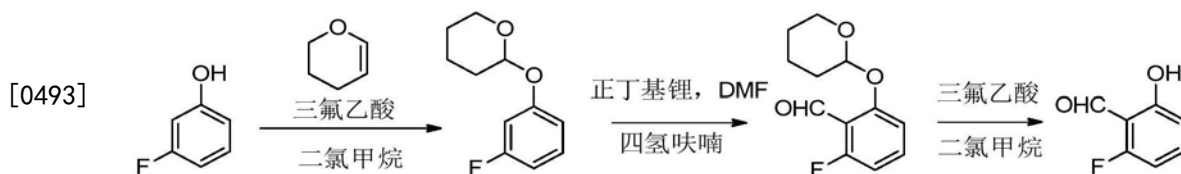
[0488] 实施例72: 4-氟-2-羟基苯甲醛的合成



[0490] 向间氟苯酚(5mL, 55.3mmol),无水氯化镁(14.2g, 149mmol)的无水乙腈(250mL)的混合物中加入干燥的三乙胺(27mL)和多聚甲醛(11g)。将反应体系回流5小时,冷却至室温,加入5%的盐酸溶液(250mL)淬灭反应,混合液用乙酸乙酯(100x3)萃取,合并有机相用5%的盐酸溶液、水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1~20:1)纯化得4-氟-2-羟基苯甲醛(5g,产率:65%)为淡黄色固体。

[0491] ¹H NMR (CDC13, 400MHz) δ11.37 (d, J=1.6, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H)。

[0492] 实施例73: 2-氟-6-羟基苯甲醛的合成



[0494] 步骤1:2-(3-氟苯基)四氢-2H-吡喃

[0495] 将间氟苯酚(5g,44.6mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(11.2mL,134mmol)和三氟乙酸(0.3mL,4.0mmol)的二氯甲烷(60mL)混合溶液室温下搅拌过夜,将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1)纯化得2-(3-氟苯基)四氢-2H-吡喃(7.5g,产率:86%)为淡黄色液体。

[0496] ^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.20-7.26(m,1H),6.80-6.86(m,2H),6.68-6.73(m,1H),5.42(t,J=3.2Hz,1H),3.88-3.94(m,1H),3.62-3.66(m,1H),1.99-2.02(m,1H),1.86-1.90(m,2H),1.57-1.74(m,3H)。

[0497] 步骤2:2-氟-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛

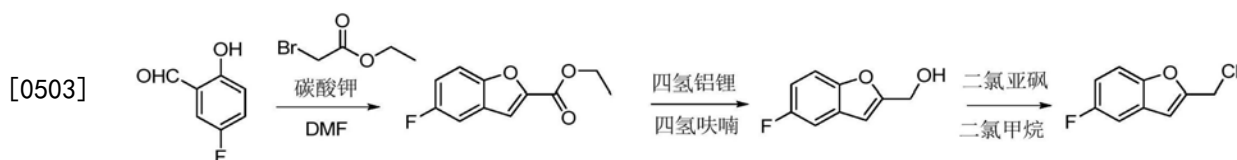
[0498] -78℃条件下,向步骤1制备得到的2-(3-氟苯基)四氢-2H-吡喃(6g,30.6mmol)的四氢呋喃溶液(60mL)中滴加正丁基锂的正己烷溶液(2.5M,14mL,36.7mmol),反应体系在-78℃下搅拌1.5小时后滴加N,N-二甲基甲酰胺(6.7g,91.3mmol),反应体系逐渐升至室温搅拌过夜,加入饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(100×2)萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂得2-氟-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛(6.5g,产率:95%)为淡黄色油状物。

[0499] 步骤3:2-氟-6-羟基苯甲醛

[0500] 将步骤2制备得到的2-氟-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯甲醛(6.5g,29.0mmol)和对甲苯磺酸(2g,11.6mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液在室温下搅拌5小时,反应液用二氯甲烷(100mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1~20:1)纯化得2-氟-6-羟基苯甲醛(3.0g,产率:74%)为淡黄色固体。

[0501] ^1H NMR:(CDCl₃,400MHz) δ 11.49(s,1H),10.29(s,1H),7.46-7.52(m,1H),6.79(d,J=8.8,1H)6.63-6.68(m,1H)。

[0502] 实施例74:2-(氯甲基)-5-氟苯并呋喃的合成



[0504] 步骤1:5-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯

[0505] 将实施例69制备得到的5-氟-2-羟基苯甲醛(0.85g,6.07mmol)和碳酸钾(1.68g,12.1mmol)的混合物加热至60℃,向该混合物中加入溴乙酸乙酯(1.27g,7.58mmol),混合体系在60℃条件下搅拌1小时,升温至60℃,搅拌10小时。用乙酸乙酯(50mL)稀释,分别用饱和氯化铵水溶液和水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂,粗品用薄层制备板(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得5-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(450mg,产率:36%)为淡黄色固体。

[0506] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.56 (dd, $J=4.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0507] 步骤2: (5-氟苯并呋喃-2-基) 甲醇

[0508] 冰浴条件下, 分批向步骤1制备得到的5-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯 (450mg, 2.16mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入四氢铝锂 (82mg, 2.16mmol), 反应体系在 0°C 下反应半小时后, 加入十水硫酸钠淬灭反应, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 粗品用薄层制备板 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化得 (5-氟苯并呋喃-2-基) 甲醇 (300mg, 产率: 84%) 为无色油状液体。

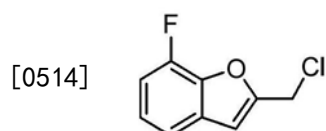
[0509] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.39 (dd, $J=4.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.24 (s, 1H)。

[0510] 步骤3: 2-(氯甲基)-5-氟苯并呋喃

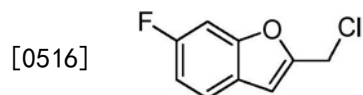
[0511] 冰浴条件下, 向步骤2制备得到的 (5-氟苯并呋喃-2-基) 甲醇 (150mg, 0.90mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中滴加二氯亚砷 (0.13mL, 1.81mmol), 反应体系升至室温搅拌1小时, 减压旋蒸除去溶剂得2-(氯甲基)-5-氟苯并呋喃 (165mg, 产率: 100%) 为黄色油状物, 不经纯化直接用于下一步反应。

[0512] 利用实施例74化合物的合成方法合成实施例75~78化合物

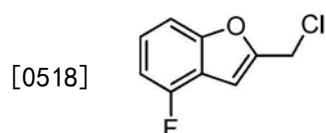
[0513] 实施例75: 2-(氯甲基)-7-氟苯并呋喃



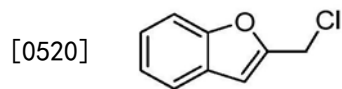
[0515] 实施例76: 2-(氯甲基)-6-氟苯并呋喃



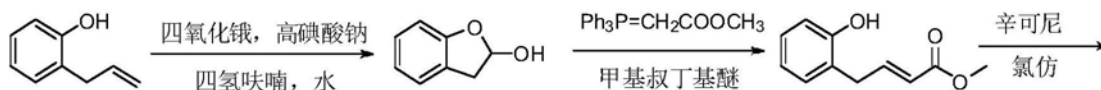
[0517] 实施例77: 2-(氯甲基)-4-氟苯并呋喃



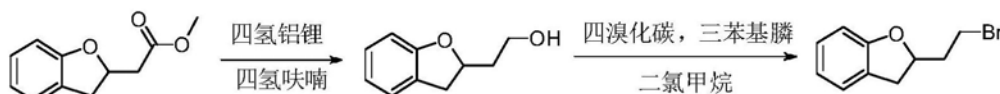
[0519] 实施例78: 2-(氯甲基) 苯并呋喃



[0521] 实施例79: 2-(2-溴乙基)-2,3-二氢苯并呋喃的合成



[0522]



[0523] 步骤1: 2,3-二氢苯并呋喃-2-醇

[0524] 将2-烯丙基苯酚(5g, 37.3mmol)溶在四氢呋喃(25mL)和水(25mL)的混合溶剂中,冰浴下加入高碘酸钠(23.9g, 112mmol)和四氧化钨(95mg, 0.37mmol),反应体系室温下搅拌过夜。加入水(100mL)淬灭反应,反应液用乙酸乙酯(100×2)萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1)纯化得2,3-二氢苯并呋喃-2-醇(3g,产率:60%)为淡黄色油状物。

[0525] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.16-7.28 (m, 2H), 6.86-6.95 (m, 2H), 6.07 (d, $J=5.6$, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H)。

[0526] 步骤2:4-(2-羟基苯基)巴豆酸甲酯

[0527] 将步骤1制备得到的2,3-二氢苯并呋喃-2-醇(1.4g, 10.3mmol)和甲氧甲酰基亚甲基三苯基膦(3.4g, 10.3mmol)的甲基叔丁基醚(30mL)混合物在35℃下反应过夜,过滤生成的大部分三苯基氧膦,滤液减压旋蒸除去溶剂,得到残余物用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得4-(2-羟基苯基)巴豆酸甲酯(1.8g,产率:91%)为淡黄色液体。

[0528] m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193.1

[0529] 步骤3:2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)乙酸甲酯

[0530] 将步骤2制备得到的4-(2-羟基苯基)巴豆酸甲酯(1.8g, 9.36mmol)和辛可尼(0.83g, 2.81mmol)的氯仿(60mL)混合溶液在35℃下反应四天,减压旋蒸除去溶剂,得到残余物用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1~10:1)纯化得2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)乙酸甲酯(1.5g,产率83%)为无色液体。

[0531] $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.12-7.20 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 5.16-5.24 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.99 (m, 2H), 2.71 (dd, $J=6.4, 16.0\text{Hz}$, 1H)。

[0532] 步骤:4:2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)乙醇

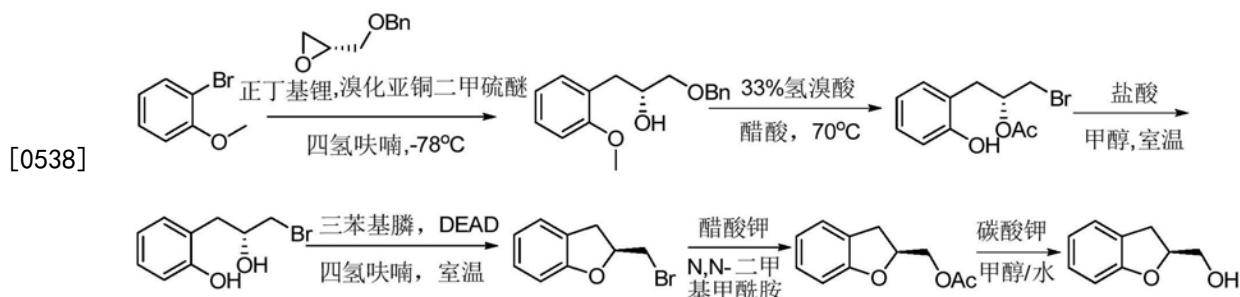
[0533] 冰浴条件下,向步骤3制备得到的2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)乙酸甲酯(1.5g, 7.80mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液里分批加入四氢铝锂(0.37g, 9.75mmol),反应体系冰浴下搅拌30分钟,加入十水硫酸钠淬灭反应,反应体系用硅藻土过滤,滤液减压旋蒸除去溶剂得2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)乙醇(1.15g,产率:90%)为无色液体。

[0534] m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 165.1

[0535] 步骤5:2-(2-溴乙基)-2,3-二氢苯并呋喃

[0536] 将步骤4制备得到的2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)乙醇(0.35g, 2.13mmol)和三苯基氧膦(0.84g, 3.2mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,冰浴条件下,向反应液中分批加入四溴化碳(1.1g, 3.2mmol),反应体系室温下搅拌1小时,加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭反应,用二氯甲烷(30×2)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,减压旋蒸除去溶剂,得到残余物用薄层制备板(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得2-(2-溴乙基)-2,3-二氢苯并呋喃(450mg,产率93%)为淡黄色油状物。

[0537] 实施例80:(S)-2-(溴甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃和(S)-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲醇的合成



[0539] 步骤一: (R)-1-(苄基氧基)-3-(2-甲氧基苯基)丙-2-醇

[0540] -78°C下,向2-溴苯甲醚(12g,64.2mmol)的无水四氢呋喃溶液中滴加入正丁基锂(25.7mL,64.2mmol,2.5M正己烷溶液),加毕,反应液于-78°C搅拌1小时。将溴化亚铜二甲硫醚(6.6g,32.1mmol)一次性加入上述溶液中,反应温度从-78°C缓慢升温至-40°C,然后再冷却至-60°C,滴加(R)-2-苄氧甲基环氧乙烷(2.63g,16.1mmol),随后加入三氟化硼乙醚(109mg,0.77mmol)。混合物升至室温搅拌过夜。加入石油醚,不溶物过滤除去,滤饼用乙酸乙酯洗涤,滤液浓缩并用硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1到5:1)得(R)-1-(苄基氧基)-3-(2-甲氧基苯基)丙-2-醇(2.9g,产率66.5%),为无色油状物。

[0541] $^1\text{H NMR}$ (CDC13,400Hz): δ 7.30-7.40 (m,5H), 7.17-7.27 (m,2H), 6.88-6.94 (m,2H), 4.58 (s,2H), 4.11-4.16 (m,1H), 3.84 (s,3H), 3.54 (dd, $J=4\text{Hz}, 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $J=6.8\text{Hz}, 10\text{Hz}$, 1H), 2.83-2.92 (m,2H), 2.58 (br,1H)。

[0542] 步骤二: (R)-1-溴-3-(2-羟基苯基)丙-2-基乙酯

[0543] 将(R)-1-(苄基氧基)-3-(2-甲氧基苯基)丙-2-醇(2.9g,10.7mmol)溶于33%溴化氢的乙酸溶液(25mL)中,70°C加热搅拌过夜,真空除去溶剂,残余物用硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得(R)-1-溴-3-(2-羟基苯基)丙-2-基乙酯(2.2g,产率75.6%),为淡黄色油状物。

[0544] $^1\text{H NMR}$ (CDC13,400Hz): δ 7.12-7.20 (m,2H), 6.86-6.89 (m,2H), 5.09-5.12 (m,1H), 3.59 (dd, $J=3.6\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.48 (dd, $J=5.6\text{Hz}, 10.8\text{Hz}$, 1H), 3.08 (dd, $J=5.2\text{Hz}, 14.0\text{Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J=6.0\text{Hz}, 14.4\text{Hz}$, 1H), 2.15 (s,3H)。

[0545] 步骤三: (R)-2-(3-溴-羟丙基)苯酚

[0546] 室温下,向(R)-1-溴-3-(2-羟基苯基)丙-2-基乙酯(2.2g,8.05mmol)的甲醇(20mL)溶液中加入氯化氢的乙醚溶液(10mL,20mmol,2.0M),混合物室温搅拌过夜。真空除去溶剂,残余物用硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得(R)-2-(3-溴-羟丙基)苯酚(1.7g,产率91.3%),为浅红色油状物。

[0547] $^1\text{H NMR}$ (CDC13,400Hz): δ 7.56 (s,1H), 7.18-7.22 (m,1H), 7.07-7.09 (m,1H), 6.93-6.95 (m,1H), 6.86-6.90 (m,1H), 4.22 (br,1H), 3.54 (dd, $J=3.6\text{Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.38 (dd, $J=8.4\text{Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.23 (brs,1H), 3.05 (dd, $J=3.2\text{Hz}, 14.4\text{Hz}$, 1H), 2.94 (dd, $J=7.2\text{Hz}, 14.4\text{Hz}$, 1H)。

[0548] 步骤四: (S)-2-(溴甲基)-2,3-二氢苯并呋喃

[0549] 室温下,向(R)-2-(3-溴-羟丙基)苯酚(1.7g,7.36mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入三苯基膦(4.82g,18.4mmol),随后滴加入DEAD(3.2g,18.4mmol),混合物室温搅拌过夜,直接用硅胶色谱柱纯化(石油醚)得(S)-2-(溴甲基)-2,3-二氢苯并呋喃(1.1g,产率

70.1%)，为黄色油状物。

[0550] $^1\text{H NMR}$ (CDC13, 400Hz) : δ 7.13-7.21 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.99-5.06 (m, 1H), 3.63 (dd, $J=5.2\text{Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J=6.8\text{Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.42 (dd, $J=9.2\text{Hz}, 16.0\text{Hz}$, 1H), 3.15 (dd, $J=6.4\text{Hz}, 15.6\text{Hz}$, 1H)。

[0551] $[\alpha]_D^{25} = +19.3^\circ$ (C=0.558%, MeOH)

[0552] 步骤五: (S)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 乙酸甲酯

[0553] 取 (S)-2-(溴甲基)-2,3-二氢苯并呋喃 (200mg, 0.94mmol) 置于圆底烧瓶中, 加 DMF (2mL), 加入乙酸钾 (921mg, 9.39mmol), 加热 75°C 搅拌过夜, 加入乙酸乙酯稀释, 用水洗涤 (x3) 和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩用硅胶制备版纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 得 (S)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 乙酸甲酯 (108mg, 产率 54.2%), 为淡黄色油状物。

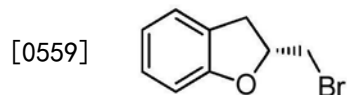
[0554] $^1\text{H NMR}$ (CDC13, 400Hz) : δ 7.13-7.20 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.36 (dd, $J=3.6\text{Hz}, 12\text{Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J=7.2\text{Hz}, 12\text{Hz}$, 1H), 3.34 (dd, $J=10\text{Hz}, 16\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=7.6\text{Hz}, 16\text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H)。

[0555] 步骤六: (S)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲醇

[0556] 取 (S)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 乙酸甲酯 (100mg, 0.52mmol) 置于圆底烧瓶中, 加入甲醇 (2mL) 和 2 滴水, 加入碳酸钾 (54mg, 0.39mmol), 室温搅拌 30 分钟, 加入乙酸乙酯 (10mL), 用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用硅胶制备板纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 得 (S)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基) 甲醇 (60mg, 产率 60%, e.e. 值: 97.3%), 为淡黄色油状物。

[0557] $^1\text{H NMR}$ (CDC13, 400Hz) : δ 7.12-7.20 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 4.90-4.97 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.75-3.78 (m, 1H), 3.27 (dd, $J=9.6\text{Hz}, 15.6\text{Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J=7.2\text{Hz}, 15.6\text{Hz}$, 1H), 1.99 (br, 1H)。

[0558] 实施例 81: (R)-2-(溴甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃的合成

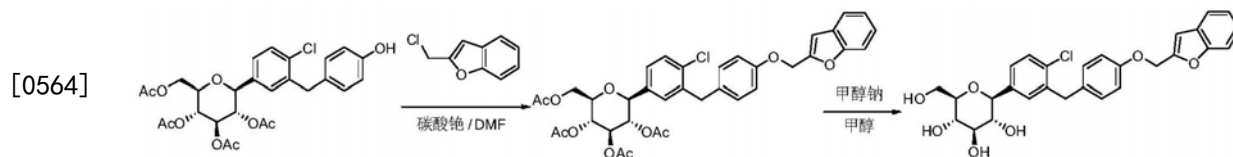


[0560] 用实施例 80 化合物的合成方法, 以 (S)-2-苄氧甲基环氧乙烷为手性原料制备 (R)-2-(溴甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃。

[0561] $^1\text{H NMR}$ (CDC13, 400Hz) : δ 7.13-7.21 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.99-5.06 (m, 1H), 3.63 (dd, $J=5.2\text{Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J=6.8\text{Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.42 (dd, $J=9.2\text{Hz}, 16.0\text{Hz}$, 1H), 3.15 (dd, $J=6.4\text{Hz}, 15.6\text{Hz}$, 1H)。

[0562] $[\alpha]_D^{25} = -33.4^\circ$ (C=0.515%, MeOH)

[0563] 实施例 82: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基) 苄基)-4-氯苯基)-6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的合成 (化合物 I-1)



[0565] 步骤 1: (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-(乙酰氧基甲基) 6-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基) 苄基)-4-氯苯基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯

[0566] 将实施例62制备得到的(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-羟甲基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(150mg,0.27mmol)、实施例78制备得到的2-(氯甲基)苯并呋喃(91mg,0.55mmol)和碳酸铯(107mg,0.33mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)混合液加热至50℃搅拌2小时,用乙酸乙酯(50mL)稀释,有机相用水和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压旋蒸除去溶剂,粗品用薄层制备板(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化得(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(75mg,产率:40%)为白色固体。

[0567] 步骤2:(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇

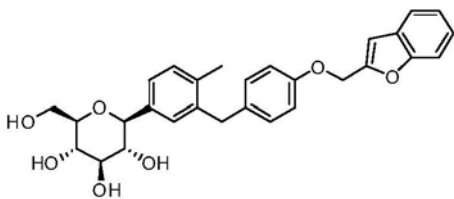
[0568] 向步骤1制备得到的(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酯(75mg,0.11mmol)的甲醇(3mL)和四氢呋喃(1mL)混合溶液中加入甲醇钠(9mg,0.17mmol),反应液室温下搅拌2小时后用醋酸中和,减压蒸馏除溶剂,粗品直接用薄层制备板纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=10:1)得(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(48mg,产率:85%)为白色固体。

[0569] m/z: [M+Na]⁺533.0

[0570] 利用实施例82化合物的合成方法,以及相应的溴代物或氯代物来合成实施例83~94化合物

[0571] 实施例83:(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-甲基苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-3)

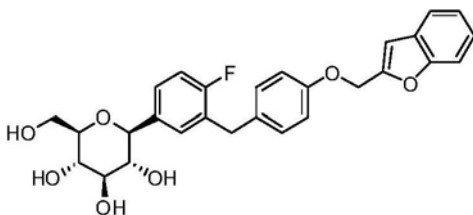
[0572]



[0573] m/z: [M+NH₄]⁺507.9

[0574] 实施例84:(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-氟苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-2)

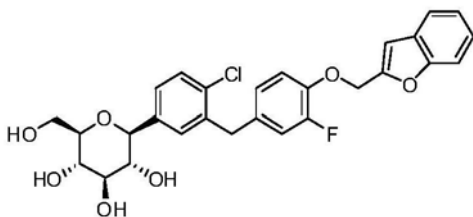
[0575]



[0576] m/z: [M+NH₄]⁺511.9

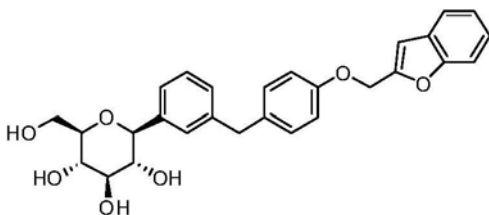
[0577] 实施例85:(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)-3-氟苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-11)

[0578]

[0579] $m/z: [M+H_2O]^+ 546.2$

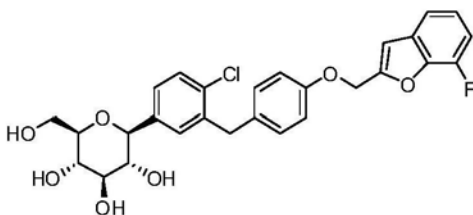
[0580] 实施例86: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-6)

[0581]

[0582] $m/z: [M+NH_4]^+ 494.0$

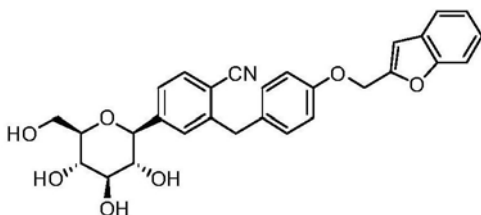
[0583] 实施例87: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((7-氟苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)-苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-10)

[0584]

[0585] $m/z: [M+NH_4]^+ 545.8$ [0586] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.41 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 3H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 4H)。

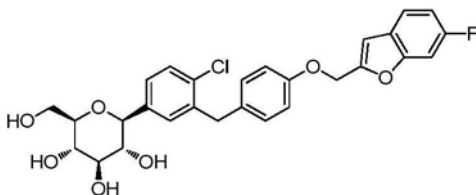
[0587] 实施例88: 2-(4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)苄基)-4-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯腈(化合物I-4)

[0588]

[0589] $m/z: [M+NH_4]^+ 518.9$

[0590] 实施例89: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((6-氟苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-9)

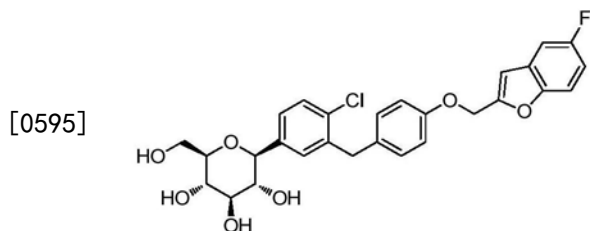
[0591]



[0592] m/z : $[M+NH_4]^+$ 545.9

[0593] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (dd, $J=5.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01-4.12 (m, 3H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 4H)。

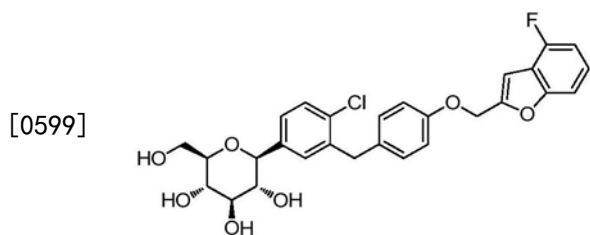
[0594] 实施例90: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((5-氟苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-8)



[0596] m/z : $[M+NH_4]^+$ 545.9

[0597] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (dd, $J=4.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01-4.12 (m, 3H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.29-3.50 (m, 4H)。

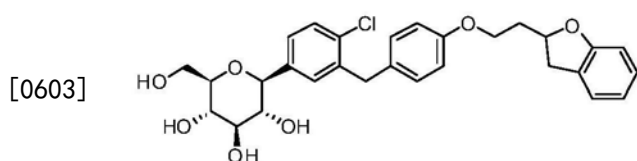
[0598] 实施例91: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((4-氟苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-7)



[0600] m/z : $[M+NH_4]^+$ 545.9

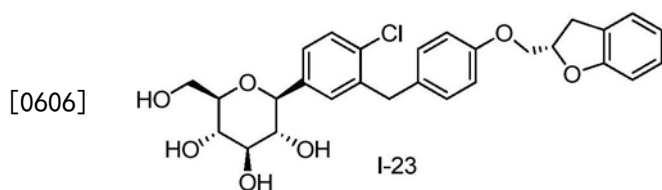
[0601] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.38 (m, 5H), 7.15-7.17 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.01-4.12 (m, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.29-3.50 (m, 4H)。

[0602] 实施例92: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-2-基)乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-60)



[0604] m/z : $[M+NH_4]^+$ 543.9

[0605] 实施例93: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((S)-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-23)



[0607] 按手性分析方法A测得I-23保留时间RT=4.09min (e.e.值:100%)。

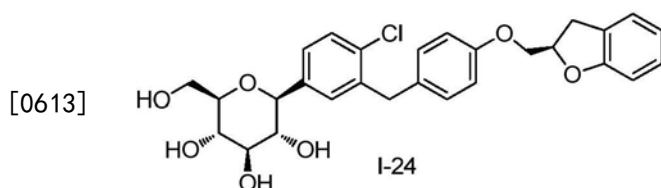
[0608] m/z: [M+Na]⁺535.2

[0609] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.28-7.37 (m, 3H), 7.20 (dd, J=0.4Hz, 7.6Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 3H), 6.82-6.88 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 5H), 3.14 (dd, J=7.2Hz, 16Hz, 1H)。

[0610] [α]_D²⁵=+50.0° (C=0.054%, MeOH)

[0611] 化合物I-23可按照方法二实施例68化合物的合成方法合成。

[0612] 实施例94: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-((R)-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物I-24)



[0614] 按手性分析方法A测得I-24保留时间RT=4.92min (e.e.值:98.1%)。

[0615] m/z: [M+Na]⁺535.2

[0616] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.28-7.37 (m, 3H), 7.20 (dd, J=0.4Hz, 7.6Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 3H), 6.82-6.87 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.28-3.49 (m, 5H), 3.14 (dd, J=7.2Hz, 16Hz, 1H)。

[0617] [α]_D²⁵=-21.8° (C=0.055%, MeOH)

[0618] 化合物I-24可按照方法二实施例68化合物的合成方法合成。

[0619] 生物测试实施例:

[0620] 效果实施例1: [¹⁴C]-AMG在稳定表达人钠离子依赖性葡萄糖吸收离子通道I和II的Flp-in CHO细胞中的吸收试验(SGLT-1和SGLT-2活性筛选试验)

[0621] 从OriGene购买人SGLT-1和SGLT-2的cDNA克隆。获得序列信息后,用传统的分子生物学方法构建到pcDNA5/FRT载体上,然后运用Lipofetamin2000脂质体转染的方法将表达质粒导入Flp-in CHO细胞。转染后的细胞进行潮霉素抗性筛选,4-5周之后通过梯度稀释的方法筛选单细胞克隆。后用RT-PCR和功能性试验的方法检测SGLT-1和SGLT-2的表达,选择高吸收信号细胞株用于后续试验。

[0622] 培养稳定表达SGLT-1和SGLT-2的Flp-in CHO细胞株,培养基组成为:F12培养基(Invitrogen公司购买)、500μg/ml潮霉素(Calbiochem公司购买)和10%胎牛血清(Invitrogen公司购买)。待细胞长到80%融合时,T75培养瓶内的细胞用磷酸缓冲液(Invitrogen公司购买)清洗三次,之后加入5mL的胰酶-EDTA溶液(Invitrogen公司购买),轻轻晃动培养瓶子,使所有细胞接触消化液,待细胞脱壁后加入培养基用10mL移液管将细胞吹成单细胞悬液。调整细胞密度为3×10⁵/mL,然后按100μL/孔的量接种到96孔的壁白底透的细胞培养板(Corning公司购买)中。

[0623] 待孔板中细胞过夜培养贴壁后即可进行吸收试验。在细胞接种至少12小时后,用150μL/孔的吸收溶液KRH-NMG(120mM N-甲基-D-葡萄糖胺(NMG),4.7mM氯化钾,1.2mM氯化

镁, 2.2mM氯化钙, 10mM羟乙基哌嗪乙硫磺酸 (HEPES), pH7.4 包含1mM三羟甲基氨基甲烷 (Tris)) 洗细胞一次。吸干各孔, 含有2.5 μ Ci/mL的¹⁴C标注的甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷溶液 (AMG) (PerkinElmer公司购买) 的Buffer KRH-Na⁺ (120mM氯化钠, 4.7mM氯化钾, 1.2mM氯化镁, 2.2mM氯化钙, 10mM羟乙基哌嗪乙硫磺酸 (HEPES), pH7.4 包含1mM三羟甲基氨基甲烷 (Tris)) 以45 μ L/孔加到Buffer KRH-Na⁺和KRH-NMG清洗过的孔中。之后立即加入相对应的化合物I, 5 μ L/孔, 保证二甲基亚砜的浓度为1% (体积浓度)。将加完化合物的板子在37 $^{\circ}$ C培养箱中培养一个小时。时间结束后, 立即在每个孔中加入150 μ L冰冷的洗板液 (120mM氯化钠, 4.7mM氯化钾, 1.2mM氯化镁, 2.2mM氯化钙, 10mM羟乙基哌嗪乙硫磺酸 (HEPES), 0.5mM根皮苷 (phlorizin), pH7.4 with 1mM三羟甲基氨基甲烷 (Tris)), 以终止吸收试验。用洗板液清洗每孔三次, 最后尽量吸干孔板内液体。清洗过程中, 尽量避免细胞脱落。20 μ L/孔的Lysis Buffer (0.1mM氢氧化钠) 加入到所有孔中, 反应板置于振荡器上以900rpm的速度振荡5分钟。80 μ L/孔的闪烁液Microsint40加入到所有孔中, 以900rpm的速度振荡5分钟。最后, 微孔板送至MicroBeta Trilux (PerkinElmer公司生产) 仪器上测定放射活性。分析数据, 用XL-fit软件计算各化合物IC₅₀。结果见表1, 表1显示了选择化合物对SGLT-1和SGLT-2的IC₅₀数值。

[0624] 表1:

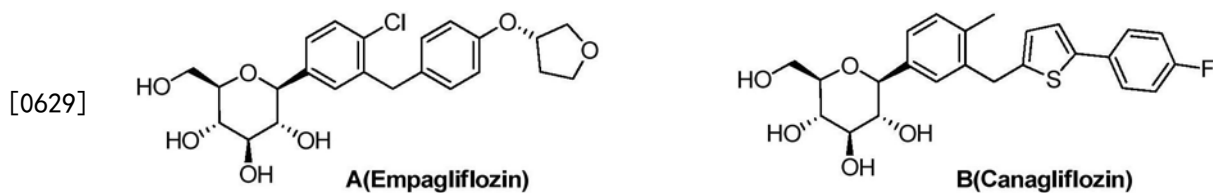
编号	SGLT-2 IC ₅₀ (μ M)	SGLT-1 IC ₅₀ (μ M)	编号	SGLT-2 IC ₅₀ (μ M)	SGLT-1 IC ₅₀ (μ M)
A	0.0066	1.900	I-25	0.0041	0.180
B	0.0046	0.287	I-26	0.0027	0.095
I-1	0.0070	/	I-27	0.0043	0.396

[0625]

[0626]	I-2	0.0150	/	I-28	>2	41.37
	I-3	0.0056	/	I-29	0.0590	0.220
	I-5	0.0180	/	I-30	0.1249	9.370
	I-6	0.0360	/	I-31	0.0065	0.365
	I-7	0.0140	/	I-32	0.0067	0.472
	I-8	0.0250	/	I-33	0.0062	0.599
	I-9	0.0130	/	I-34	0.0045	0.141
	I-10	0.0120	/	I-36	0.0010	0.584
	I-11	0.0230	/	I-37	0.0010	0.708
	I-12	0.0110	1.068	I-38	0.0020	0.615
	I-21	0.0130	4.300	I-43	0.0017	0.322
	I-22	0.0041	2.105	I-60	0.0380	3.960
	I-23	0.0030	0.301	I-63	0.0056	0.074
	I-24	0.0043	1.190	I-75	0.0015	0.610
	I-76	0.0025	0.856			

[0627] 注：表1中划/表示该化合物暂未测试抑制SGLT-1的活性。

[0628] 其中，A:Empagliflozin(中文名称：利格列净，CAS号：864070-44-0)；B:Canagliflozin(中文名称：坎格列净，CAS号：842133-18-0)是两种已知的芳基糖苷SGLT-2抑制剂。其结构如下：



[0630] 从表1可见，对于SGLT-2的抑制作用，本发明的化合物I-22、I-23、I-24、I-25、I-26、I-27、I-34、I-36、I-37、I-38、I-43、I-75或I-76优于现有技术中的化合物A(利格列净)和化合物B(坎格列净)的效果。其中，化合物I-36、I-37、I-43或I-75的抑制效果尤其突出，其IC₅₀值都低于0.002μM。

[0631] 从表1可见，对于SGLT-1的抑制作用，本发明的化合物I-25、I-26、I-29、I-34或I-63优于现有技术中的化合物A(利格列净)和化合物B(坎格列净)的效果。其中，化合物I-26或I-63的抑制效果尤其突出，其IC₅₀值都低于0.1μM。

[0632] 其中，本发明的化合物I-25、I-26或I-34对于SGLT-1和SGLT-2的抑制效果都要优于现有技术中的化合物A(利格列净)和化合物B(坎格列净)的效果。

[0633] 效果实施例2：尿糖排出试验(Urinary Glucose Excretion in C57 Mice Test)

[0634] 成年C57小鼠 (C57小鼠性别为雄性; 供应商: 上海斯莱克实验动物有限责任公司) (体重大于20g) 经胃肠道给予受试化合物I (10mg/Kg) 后再经胃肠道给予葡萄糖 (5g/Kg), 将受试C57小鼠放入代谢笼内, 收集24小时内总的排出尿量, 代谢笼用5mL的生理盐水冲洗, 在收集排尿期间 (24小时) 小鼠可自由取水及食物。收集尿样后, 立即冻存, 随后检测尿样中葡萄糖含量, 最后根据总尿体积计算动物的总尿糖排出量, 然后根据小鼠重量换成200mg体重24小时内的尿糖排出量 (mg)。结果 (6只小鼠的平均值) 见表2。

[0635] 表2:

化合物编号	尿糖排出量 (mg/200mg体重/24h)
A	1536.5
I-1	1646.9
I-22	3106.6

[0637] 其中, A: Empagliflozin (中文名称: 利格列净, CAS号: 864070-44-0) 为已知的芳基糖苷SGLT-2抑制剂, 具体结构在效果实施例1中已列出。

[0638] 从表2可以看出, 本发明的化合物I-1及化合物I-22的活体实验效果要明显优于现有技术中的化合物A (利格列净) 的效果。

[0639] 综上所述, 本发明的化合物在活体实验上的效果相对于现有技术有突出的进步。