



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106317068 A

(43) 申请公布日 2017. 01. 11

(21) 申请号 201510353843. 4

A61P 3/10(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 06. 23

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 3/04(2006. 01)

(71) 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之路
555 号

(72) 发明人 柳红 李佳 王江 李静雅 陈辉
李丹 李建 蒋华良 陈凯先

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限
公司 31266

代理人 崔佳佳 马莉华

(51) Int. Cl.

C07D 493/10(2006. 01)

A61K 31/35(2006. 01)

A61K 31/381(2006. 01)

A61K 31/427(2006. 01)

A61K 31/4436(2006. 01)

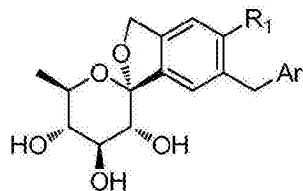
权利要求书2页 说明书65页 附图2页

(54) 发明名称

一种 C, O- 螺环芳基糖苷类化合物及其制备
和应用

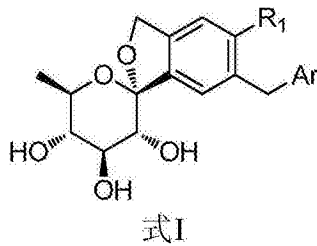
(57) 摘要

本发明提供了一种 C, O- 螺环芳基糖苷类
化合物及其制备和应用, 具体地, 本发明提供
了一种如下式 (I) 所示的化合物。其中, 各基
团的定义如说明书中所述。所述的化合物可
以作为 SGLT2 抑制剂, 用于制备治疗糖尿病、
动脉粥样硬化、肥胖症等疾病的药物组合物。



式I

1. 一种如下式 (I) 所示的化合物：



其中：

R_1 为氢、卤素，或取代或未取代的选自下组的基团： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烯基、 (C_{2-10}) 烷氧羰基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基、杂 (C_{4-12}) 双环芳基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、亚氨基 (C_{1-3}) 烷基、氨基、氰基、 C_6-C_{12} 芳基、3-12元杂芳基、羟基、炔氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基、3-12元杂芳氧基、磺酰基，或亚磺酰基；

Ar 为选自下组的基团：取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 3-12元杂环基；

其中，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、羰基 (C_{2-10}) 烷氧基、羰基 (C_{7-10}) 芳氧基、酰胺基 (C_{2-10}) 烷基、未取代或被 1-3 个选自下组的取代基取代的 C_6-C_{12} 芳基或 3-12元杂环基：卤素、未取代或卤代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基。

2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，其特征在于，所述的 R_1 为氢、卤素，或取代或未取代的选自下组的基团： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烯基、 (C_{2-10}) 烷氧羰基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、氰基、 C_6-C_{12} 芳基、3-12元杂芳基、羟基、炔氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基、3-12元杂芳氧基、亚氨基、磺酰基，或亚磺酰基；和 / 或

所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团：苯基、呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、三唑、异恶唑、恶唑、噻唑、异噻唑、恶二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、萘啶、吡啶并吡啶、或苯并噻唑。

3. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，其特征在于， R_1 为氢、卤素，或取代或未取代的选自下组的基团：甲基、甲氧基、乙基、乙烯基、氨基、羟基、氰基、硝基、酯基、酰胺基、乙酰基、甲酰氨基、氨甲酰基、甲酰氧基、甲氧羰基、三氟甲基和三氟甲氧基；和 / 或

所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团：苯基、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、萘啶、吡啶并吡啶，或苯并噻唑。

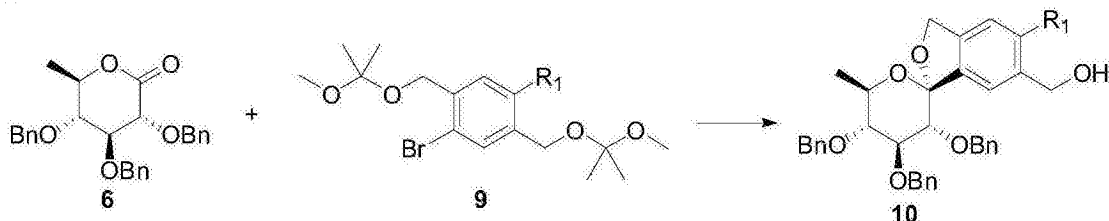
4. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，其特征在于，所述的 R_1 为氢、卤素，或取代或未取代的选自下组的基团：甲基、甲氧基、乙基、乙烯基、氨基、羟基、氰基、硝基、酯基、酰胺基、乙酰基、甲酰氨基、三氟甲基和三氟甲氧基；和 / 或

所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团：苯基、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、异噻唑、苯并呋喃，或苯并噻吩。

5. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，其特征在于，所述的 R_1 选自下组：氢、卤素、甲基、乙基；和 / 或

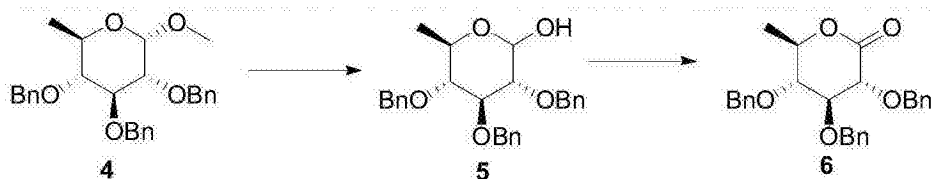
所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团：苯基、噻吩、苯并呋喃，或苯并噻吩；其中，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、C₁-C₄烷基、未取代或被 1-3 个卤素原子取代的苯基。

6. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的制备方法，其特征在于，所述的方法包括步骤：



(a) 在惰性溶剂中，用式 6 化合物与式 9 化合物反应，得到式 10 化合物；和用式 10 化合物制备式 (I) 化合物。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述式 6 化合物为以下方法制备的：



(b1) 在惰性溶剂中，在酸存在下，用式 4 化合物进行反应，得到式 5 化合物；

(b2) 在惰性溶剂中，在乙酸酐存在下，用式 5 化合物进行反应，得到式 6 化合物。

8. 一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括：治疗有效量的如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，或其药学上可接受的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料和 / 或稀释剂。

9. 一种钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂，其特征在于，所述的抑制剂包括：抑制有效量的如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物，或其药学上可接受的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料和 / 或稀释剂。

10. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的用途，其特征在于，用于选自下组的一个或多个用途：(i) 治疗或预防与钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病；(ii) 抑制钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 的活性，或降低钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 的表达量；(iii) 制备治疗或预防与钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病的药物组合物；(iv) 制备钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂。

一种 C, O- 螺环芳基糖苷类化合物及其制备和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和药物治疗学领域,具体涉及一类 C, O- 螺环芳基糖苷类化合物、其制备方法、含此类化合物的药物组合物及作为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,特别是制备用于治疗糖尿病、动脉粥样硬化和肥胖症等代谢性疾病的药物用途。

背景技术

[0002] 糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是一种遗传因素和环境因素长期共同作用所导致的慢性、全身性、代谢性疾病,以血浆葡萄糖水平增高为特征,主要是因体内胰岛素分泌不足或作用障碍(胰岛素抵抗)引起的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱而影响正常生理活动的一种疾病。糖尿病的并发症可分为急性并发症和慢性并发症,其中,急性并发症包括糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性昏迷、各种急性感染及乳酸酸中毒等,另外在糖尿病治疗过程中出现的低血糖症也是最常见的急性并发症之一;慢性并发症包括糖尿病眼病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病心脑血管大血管病变、糖尿病足部及皮肤病变等。糖尿病的主要临床表现为多饮、多尿、多食和体重下降等。

[0003] 糖尿病分为胰岛素依赖型糖尿病 (Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM, 即 I 型糖尿病) 和非胰岛素依赖型糖尿病 (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM, 即 II 型糖尿病), 其中 II 型糖尿病最为常见, 占糖尿病病人的 90% 以上。I 型糖尿病确切的病因及发病机制尚不十分清楚, 其病因由遗传和环境因素的共同参与, 主要是由于体内胰岛 β 细胞损伤, 导致体内无法产生胰岛素, 病人需要每天注射胰岛素以控制其血液中的胰岛素水平。II 型糖尿病是一类由于不能控制体内血糖水平的代谢综合症, 主要特征是高血糖、胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺乏。II 型糖尿病病因主要是由于胰岛素抵抗, 使得机体不能有效地利用胰岛素, 或胰岛素分泌的减少无法满足身体所需等。由于这类糖尿病患者能够分泌胰岛素, 一般无需采用胰岛素治疗, 仅用饮食调整或口服降糖药即可控制血糖。

[0004] 根据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 公布的数据显示, 2014 年, 全球糖尿病患者数量达到 3.87 亿人, 预计在 2035 年将达到 5.92 亿人, 其中, 77% 的糖尿病患者分布于中低收入国家。根据调查显示, 2014 年糖尿病死亡的人数为 490 万人, 相当于每 7 秒就有 1 人死于糖尿病, 并且, 高达 6120 亿美元的费用用于糖尿病的治疗上。另外, 大约一半的患者并不知道自已患有糖尿病, 这种状况给世界范围内的糖尿病预防和治疗工作带来极大的困难和不便。

[0005] 目前适用于 II 型糖尿病治疗的药物主要包括胰岛素及其类似物、磺酰脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物、二肽基肽酶 IV (Dipeptidyl peptidase IV, DPP IV) 抑制剂等。虽然现有药物能控制血糖水平, 减少并发症的发生几率, 但大多数具有比较严重的副作用, 例如: 胃肠道毒性、体重增加、水肿、低血糖等。因此, II 型糖尿病的治疗仍然是一个难题, 寻找和开发具有新型作用机制、毒副作用小的治疗药物, 已成为学术界和工业界共同关注和期待解

决的热点问题。

[0006] 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 最初于 20 世纪 90 年代被提出,其重要性是通过家族型肾性糖尿确认。SGLT2 基因突变仅会引起家族型肾性糖尿,长期观察此类人群除了尿液中葡萄糖排泄量增加外没有其他异常且血糖水平处于正常范围,健康状况良好,寿命正常。另外,动物实验也表明,SGLT2 基因敲除的小鼠除了表现出明显的尿糖外,健康状况没有明显的变化,且经过口服葡萄糖测试后,发现其糖耐量增强。相反,SGLT1 基因缺陷可引起葡萄糖-半乳糖吸收障碍综合征,引起严重的腹泻,甚至威胁生命。因此,抑制 SGLT2 活性可以阻断肾脏对葡萄糖的重吸收,使多余的葡萄糖以尿糖的形式排出体外而达到降低血糖的目的,同时没有体重增加和低血糖的风险,而选择性的抑制 SGLT2 活性并不干预 SGLT1 在胃肠道发挥其生理效应,不会出现葡萄糖-半乳糖吸收障碍等不良反应。因此,选择性的 SGLT2 抑制剂成为人们研究的热点。

[0007] SGLT2 抑制剂与其他抗糖尿病药物相比,主要具有以下优势:(1) 减少了水钠潴留的能性,并且降低了引起心血管类疾病的风险;(2) 不易引起低血糖,能改善 β 细胞功能,改进胰岛素抵抗;(3) 使用范围较广,尤其适用于肾性糖尿病患者的血糖改善;(4) 通过从尿中排出葡萄糖达到能量负平衡,减轻糖尿病患者的体重;(5) SGLT2 主要分布于肾脏,选择性的 SGLT2 抑制剂可不影响全身其他组织和器官,不良反应较少。

[0008] SGLT2 抑制剂的研究已经取得了较大的突破,目前已经有 6 个化合物上市用于治疗 II 型糖尿病,多个化合物处于临床研究阶段,但是开发结构新颖的 SGLT2 抑制剂,提高其选择性,仍然是目前亟待解决的问题,因此,对 SGLT2 抑制剂的研究仍然是一项很大的挑战。

[0009] 综上所述,本领域尚缺乏结构新颖,具有较好的选择性的 SGLT2 抑制剂。

发明内容

[0010] 本发明的一个目的在于提供一种通式 I 所示的 C,0- 螺环芳基糖苷类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物。

[0011] 本发明的另一个目的在于提供一种上述通式 I 所示的 C, 0- 螺环芳基糖苷类化合物的制备方法。

[0012] 本发明的再一个目的在于提供一种药物组合物,其包含治疗有效量的选自上述通式 I 所示的 C, 0- 螺环芳基糖苷类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种。

[0013] 本发明的又一个目的在于提供一种 SGLT2 抑制剂,其包含选自上述通式 I 所示的 C,0- 螺环芳基糖苷类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种。

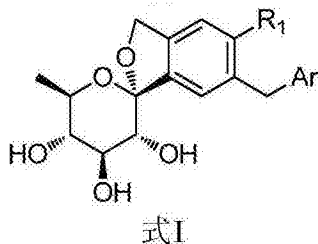
[0014] 本发明的又一个目的在于提供上述通式 I 所示的 C,0- 螺环芳基糖苷类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物在制备用于治疗与胰高血糖素受体相关的代谢性疾病,例如:糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症等疾病中的药物用途。

[0015] 本发明的又一个目的在于提供一种治疗与 SGLT2 相关的代谢性疾病,例如:糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症等疾病的方法,其包括向需要该治疗的患者给药选自上述通式 I 所示的 C, 0- 螺环芳基糖苷类化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它

们的混合物中的一种或多种。

[0016] 本发明的第一方面,提供了一种如下式(I)所示的化合物:

[0017]



[0018] 其中:

[0019] R_1 为氢、卤素,或取代或未取代的选自下组的基团: C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烯基、(C_{2-10})烷氧羰基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、芳基(C_{1-10})烷基、(C_{9-12})双环芳基、杂(C_{4-12})双环芳基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、亚氨基(C_{1-3})烷基、氨基、氰基、 C_6 - C_{12} 芳基、3-12元杂芳基、羟基、炔氧基、 C_6 - C_{12} 芳氧基、3-12元杂芳氧基、磺酰基,或亚磺酰基;

[0020] Ar为选自下组的基团:取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的3-12元杂环基;

[0021] 其中,所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代:氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、羰基(C_{2-10})烷氧基、羰基(C_{7-10})芳氧基、酰胺基(C_{2-10})烷基、未取代或被1-3个选自下组的取代基取代的 C_6 - C_{12} 芳基或3-12元杂环基:卤素、未取代或卤代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基。

[0022] 在另一优选例中,所述的Ar为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、三唑、异恶唑、恶唑、噻唑、异噻唑、恶二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、茶啉、吡啶并吡啶、喹啉、酞嗪、苯并噻唑。

[0023] 在另一优选例中,所述的 R_1 为氢、卤素,或取代或未取代的选自下组的基团: C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烯基、(C_{2-10})烷氧羰基、(C_{3-12})环烷基、杂(C_{3-12})环烷基、羰基(C_{1-3})烷基、硫代羰基(C_{1-3})烷基、磺酰基(C_{1-3})烷基、亚磺酰基(C_{1-3})烷基、氰基、 C_6 - C_{12} 芳基、3-12元杂芳基、羟基、炔氧基、 C_6 - C_{12} 芳氧基、3-12元杂芳氧基、亚氨基、磺酰基,或亚磺酰基;和/或

[0024] 所述的Ar为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、三唑、异恶唑、恶唑、噻唑、异噻唑、恶二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、茶啉、吡啶并吡啶、或苯并噻唑。

[0025] 在另一优选例中, R_1 为氢、卤素,或取代或未取代的选自下组的基团:甲基、甲氧基、乙基、乙烯基、氨基、羟基、氰基、硝基、酯基、酰胺基、乙酰基、甲酰氨基、氨基甲酰基、甲酰氧基、甲氧羰基、三氟甲基和三氟甲氧基;和/或

[0026] 所述的Ar为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、茶啉、吡啶并吡啶,或苯并噻唑。

[0027] 在另一优选例中,所述的 R_1 为氢、卤素,或取代或未取代的选自下组的基团:甲基、甲氧基、乙基、乙烯基、氨基、羟基、氰基、硝基、酯基、酰胺基、乙酰基、甲酰氨基、三氟甲基和三氟甲氧基;和/或

[0028] 所述的Ar为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、异噻唑、苯并呋喃,或苯并噻吩。

[0029] 在另一优选例中,所述的 R_1 选自下组:氢、卤素、甲基、乙基;和/或

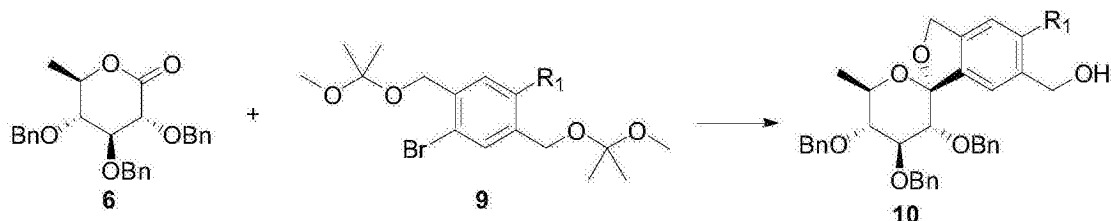
[0030] 所述的Ar为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、噻吩、苯并呋喃,或苯并噻吩;其中,所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代:卤素、 C_1-C_4 烷基、未取代或被1-3个卤素原子取代的苯基。

[0031] 在另一优选例中,所述的化合物中, R_1 和Ar中任一个分别为表1中所述具体化合物中所对应的基团。

[0032] 在另一优选例中,所述的式(I)化合物为表1中所述的具体化合物。

[0033] 本发明的第二方面,提供了一种如本发明第一方面所述的式(I)化合物的制备方法,所述的方法包括步骤:

[0034]



[0035] (a) 在惰性溶剂中,用式6化合物与式9化合物反应,得到式10化合物;和

[0036] 用式10化合物制备式(I)化合物。

[0037] 在另一优选例中,所述的步骤(a)包括步骤:

[0038] (a1) 在惰性溶剂中,在烷基锂试剂(优选为正丁基锂)存在下,用式6化合物和式9化合物进行反应,得到反应混合物;

[0039] (a2) 在混合溶剂中,在对甲苯磺酸存在下,用上述的反应混合物进行进一步反应,得到式10化合物。

[0040] 在另一优选例中,所述的步骤(a1)中,所述的惰性溶剂为四氢呋喃。

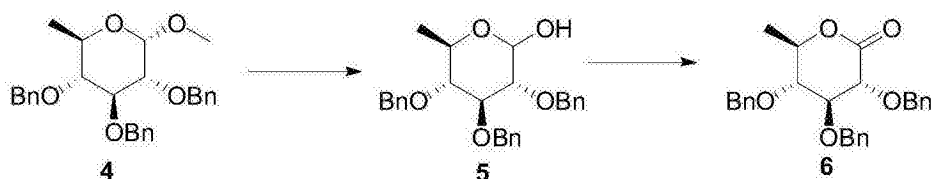
[0041] 在另一优选例中,所述的步骤(a2)中,所述的混合溶剂为四氢呋喃-甲醇。

[0042] 在另一优选例中,所述的步骤(a1)中,所述的反应温度为 $-100 \sim -50^\circ\text{C}$ 。

[0043] 在另一优选例中,所述的步骤(a2)中,所述的反应温度为 $10 \sim 40^\circ\text{C}$ 。

[0044] 在另一优选例中,所述式6化合物为以下方法制备的:

[0045]



[0046] (b1) 在惰性溶剂中,在酸存在下,用式4化合物进行反应,得到式5化合物;

[0047] (b2) 在惰性溶剂中,在乙酸酐存在下,用式5化合物进行反应,得到式6化合物。

- [0048] 在另一优选例中,在所述的步骤 (b1) 中,所述的酸为硫酸。
- [0049] 在另一优选例中,所述的步骤 (b1) 中,所述的反应温度为 60 ~ 95℃。
- [0050] 在另一优选例中,所述的步骤 (b2) 中,所述的反应温度为 10 ~ 40℃。
- [0051] 本发明的第三方面,提供了一种药物组合物,所述的药物组合物包括:治疗有效量的如本发明第一方面所述的式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种,以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料和 / 或稀释剂。
- [0052] 本发明的第四方面,提供了一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,所述的抑制剂包括:抑制有效量的如本发明第一方面所述的式 (I) 化合物,或其药学上可接受的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种,以及任选的药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、辅料和 / 或稀释剂。
- [0053] 在另一优选例中,所述的抑制为选择性抑制。
- [0054] 在另一优选例中,所述的选择性抑制为选择性抑制 SGLT2 而不抑制 SGLT1。
- [0055] 本发明的第五方面,提供了一种如本发明第一方面所述的式 (I) 化合物的用途,其特征在于,用于选自下组的一个或多个用途:(i) 治疗或预防与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病;(ii) 抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 的活性,或降低钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 的表达量;(iii) 制备治疗或预防与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病的药物组合物;(iv) 制备钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂。
- [0056] 在另一优选例中,所述疾病选自下组:糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症。
- [0057] 本发明的第六方面,提供了一种治疗或预防与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病的方法,所述方法包括:对治疗对象施用如本发明第一方面所述的式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种。
- [0058] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

附图说明

- [0059] 图 1. 受试物单次给药后对 SD 大鼠尿液中各指标的影响;注:*, p<0.05;**, p<0.01;***, p<0.001 与空白对照组相比;
- [0060] 图 2. 受试物单次给药后对 SD 大鼠尿液中各指标的影响;注:*, p<0.05;**, p<0.01;***, p<0.001 与空白对照组相比。

具体实施方式

[0061] 本发明人经过长期而深入的研究,设计制备了一类结构新颖的 C₀-螺环芳基糖苷类化合物。所述的化合物可以选择性抑制 SGLT2,且在体内实验和药代动力学实验中表现出优于本领域现有化合物的性能。基于上述发现,发明人完成了本发明。

[0062] 术语

[0063] 在本发明中,术语“C₁-C₆烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基,非限

制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等；优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0064] 术语“ C_1-C_6 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

[0065] 术语“ C_2-C_6 烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

[0066] 术语“ C_2-C_6 炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

[0067] 术语“ C_3-C_{10} 环烷基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。术语“ C_3-C_8 环烷基”、“ C_3-C_7 环烷基”和“ C_3-C_6 环烷基”具有类似的含义。

[0068] 术语“ C_3-C_{10} 环烯基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烯基，非限制性地包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和环癸烯基等。术语“ C_3-C_7 环烯基”具有类似的含义。

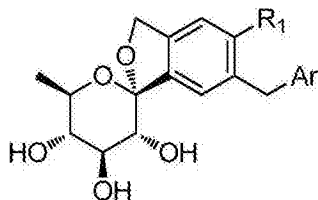
[0069] 术语“ C_6-C_{12} 芳基”是指在环上不含杂原子的具有 6 至 12 个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。术语“ C_6-C_{10} 芳基”具有类似的含义。

[0070] 术语“3-12 元杂环基”是指在环上含有 1 ~ 3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的饱和或不饱和的 3-12 元环基，例如二氧杂环戊基等。术语“3-7 元杂环基”具有类似的含义。

[0071] C, 0- 螺环芳基糖苷类化合物

[0072] 基于上述目的，本发明提供了一种具有如下通式 I 所示结构的 C, 0- 螺环芳基糖苷类化合物，及其外消旋体、R- 异构体、S- 异构体、可药用的盐或它们混合物：

[0073]



通式I

[0074] 其中：

[0075] R_1 为氢、卤素，或取代或未取代的选自下组的基团： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烯基、 (C_{2-10}) 烷氧羰基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{9-12}) 双环芳基、杂 (C_{4-12}) 双环芳基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、亚氨基 (C_{1-3}) 烷基、氨基、氰基、 C_6-C_{12} 芳基、3-12 元杂芳基、羟基、炔氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基、3-12 元杂芳氧基、磺酰基，或亚磺酰基；

[0076] Ar 为选自下组的基团：取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 3-12 元杂环基；

[0077] 其中，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、羰基 (C_{2-10}) 烷氧基、羰基 (C_{7-10}) 芳氧基、酰胺基 (C_{2-10}) 烷基、未取代或被 1-3 个选自下组的取代基取代的 C_6-C_{12} 芳基或 3-12 元杂环基：卤素、未取代或卤代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基。

[0078] 在另一优选例中,所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、三唑、异恶唑、恶唑、噻唑、异噻唑、恶二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹啉、茶啶、吡啶并吡啶、喹啉、酞嗪、苯并噻唑。

[0079] 在另一优选例中,所述的 R_1 为氢、卤素,或取代或未取代的选自下组的基团: C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烯基、 (C_{2-10}) 烷氧羰基、 (C_{3-12}) 环烷基、杂 (C_{3-12}) 环烷基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫代羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、亚磺酰基 (C_{1-3}) 烷基、氰基、 C_6-C_{12} 芳基、3-12 元杂芳基、羟基、炔氧基、 C_6-C_{12} 芳氧基、3-12 元杂芳氧基、亚氨基、磺酰基,或亚磺酰基;和/或

[0080] 所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、三唑、异恶唑、恶唑、噻唑、异噻唑、恶二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、茶啶、吡啶并吡啶、或苯并噻唑。

[0081] 在另一优选例中, R_1 为氢、卤素,或取代或未取代的选自下组的基团:甲基、甲氧基、乙基、乙烯基、氨基、羟基、氰基、硝基、酯基、酰胺基、乙酰基、甲酰氨基、氨甲酰基、甲酰氧基、甲氧羰基、三氟甲基和三氟甲氧基;和/或

[0082] 所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、咪唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、异喹啉、茶啶、吡啶并吡啶,或苯并噻唑。

[0083] 在另一优选例中,所述的 R_1 为氢、卤素,或取代或未取代的选自下组的基团:甲基、甲氧基、乙基、乙烯基、氨基、羟基、氰基、硝基、酯基、酰胺基、乙酰基、甲酰氨基、三氟甲基和三氟甲氧基;和/或

[0084] 所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、异噻唑、苯并呋喃,或苯并噻吩。

[0085] 在另一优选例中,所述的 R_1 选自下组:氢、卤素、甲基、乙基;和/或

[0086] 所述的 Ar 为取代或未取代的选自下组的基团:苯基、噻吩、苯并呋喃,或苯并噻吩;其中,所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代:卤素、 C_1-C_4 烷基、未取代或被 1-3 个卤素原子取代的苯基。

[0087] 在另一优选例中,所述的化合物中, R_1 和 Ar 中任一个分别为表 1 中所述具体化合物中所对应的基团。

[0088] 在另一优选例中,所述的式 (I) 化合物为表 1 中所述的具体化合物。

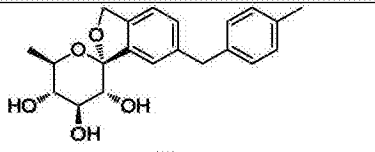
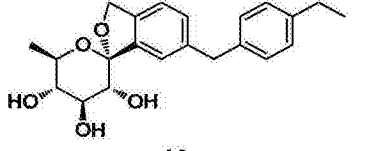
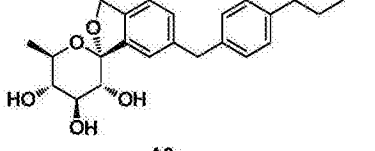
[0089] 在本发明中,所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

[0090] 在本发明中,除非特别指出,所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

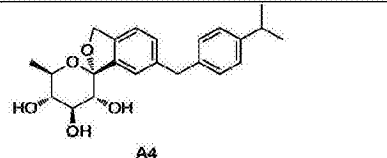
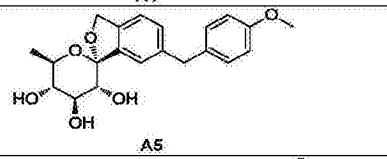
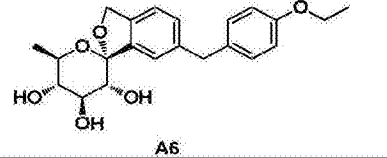
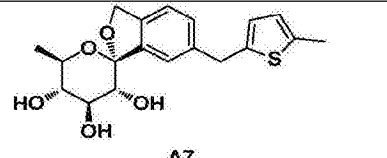
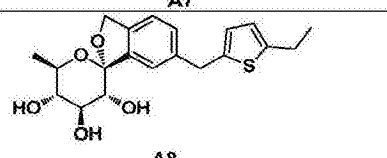
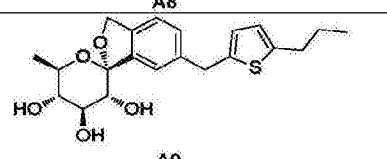
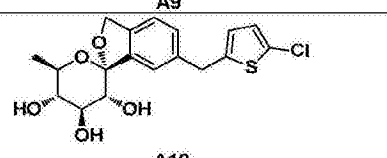
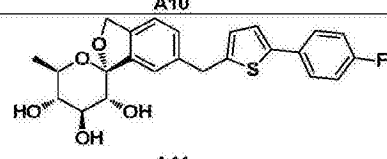
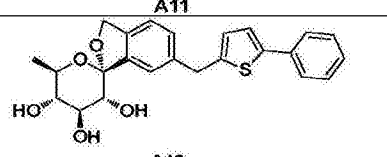
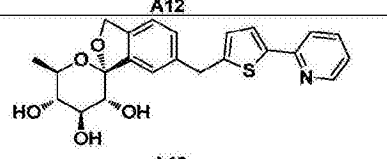
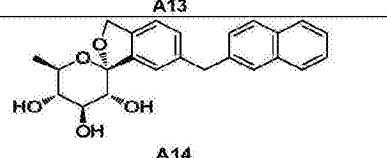
[0091] 在本发明更优选的实施方案中,本发明的通式 I 的化合物优选为如下具体化合物:

[0092] 表 1 具体化合物

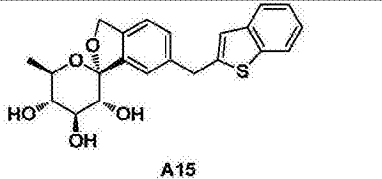
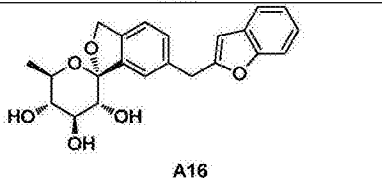
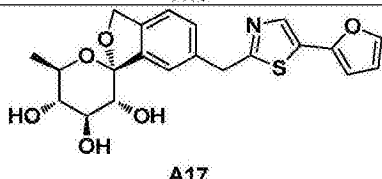
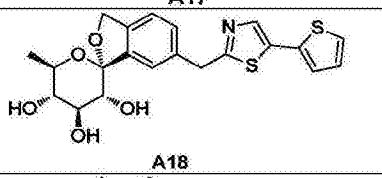
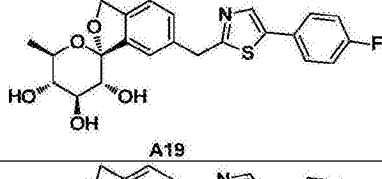
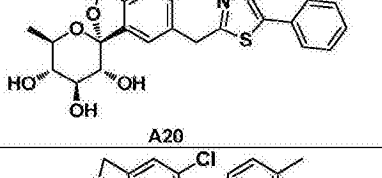
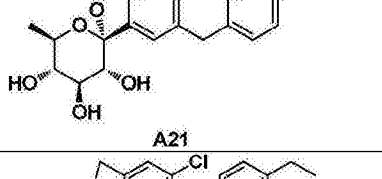
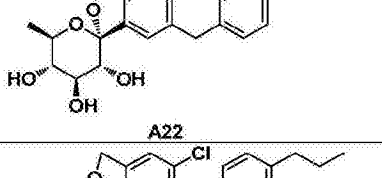
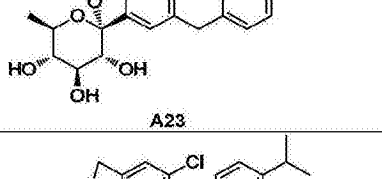
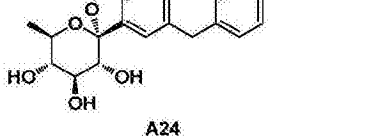
[0093]

编号	中文名称	结构
A1	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A1</p>
A2	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-乙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A2</p>
A3	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-丙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A3</p>

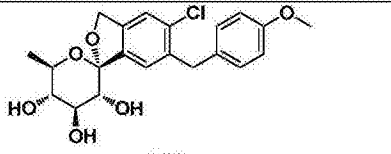
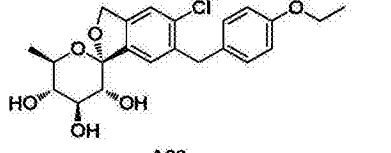
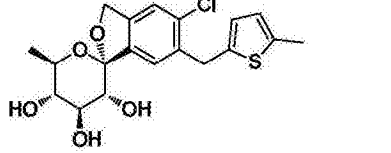
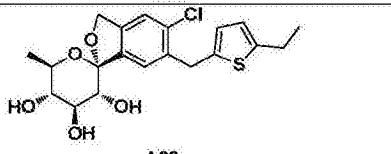

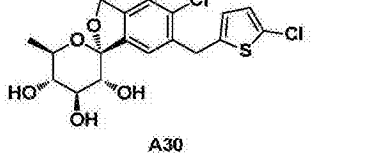
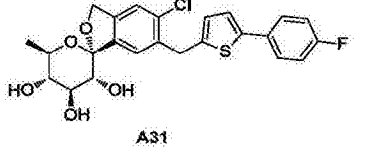
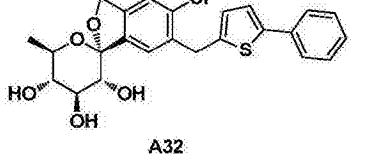
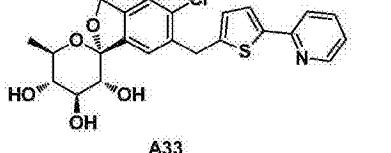
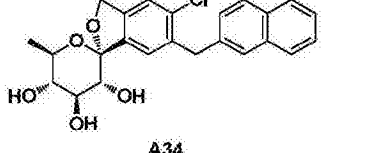
[0094]

A4	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-异丙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A5	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A6	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A7	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-甲基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A8	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A9	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-丙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A10	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-氯噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A11	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A12	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-苯基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A13	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-吡啶基)噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A14	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(萘基-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	

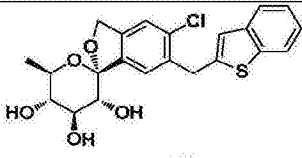
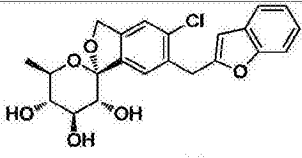
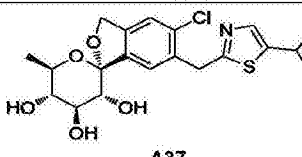
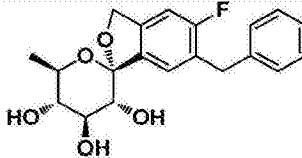
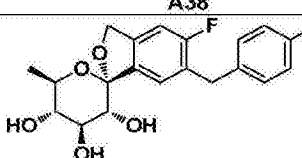
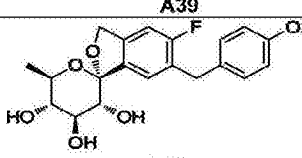
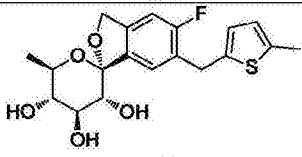
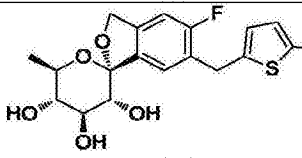
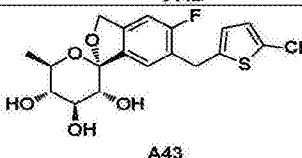
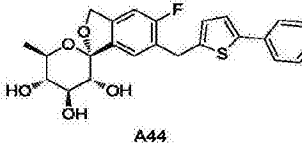
[0095]

A15	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(苯并[b]噻吩-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A16	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(苯并[b]呋喃-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A17	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A18	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-噻吩基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A19	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A20	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-苯基噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A21	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A22	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-乙基苄基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A23	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-丙基苄基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A24	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-异丙基苄基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	

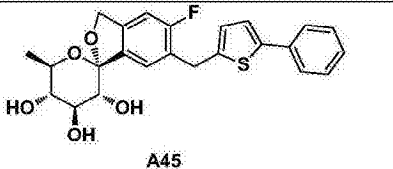
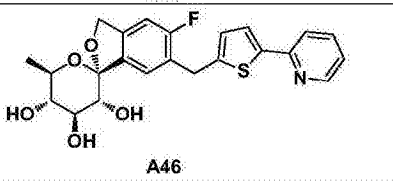
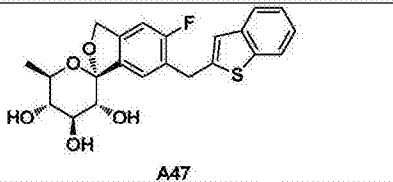
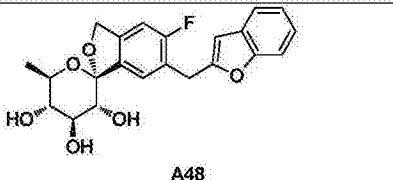
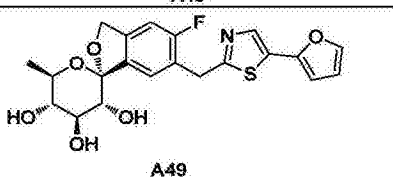
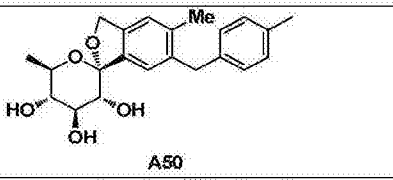
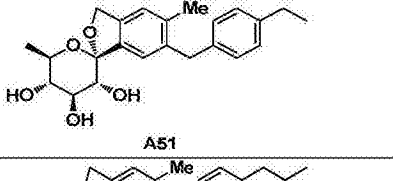
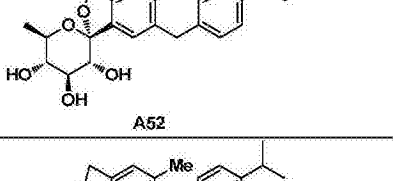
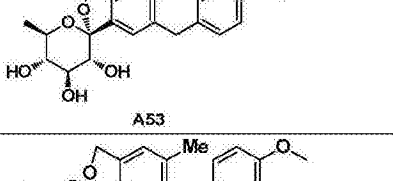
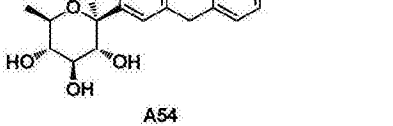
[0096]

A25	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A25</p>
A26	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A26</p>
A27	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-甲基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A27</p>
A28	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A28</p>
A29	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-丙基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A29</p>
A30	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-氯噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A30</p>
A31	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A31</p>
A32	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-苯基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A32</p>
A33	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-吡啶基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A33</p>
A34	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(萘基-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A34</p>

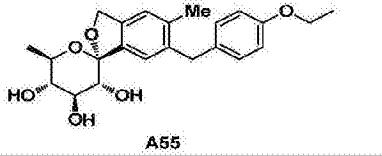
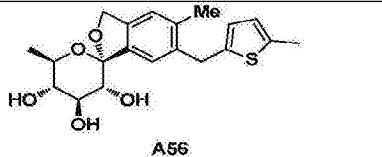
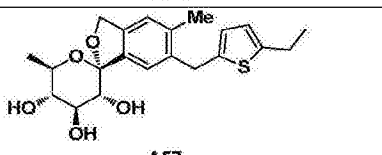
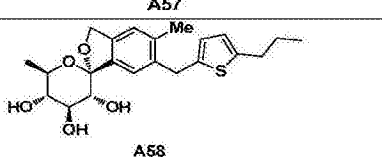
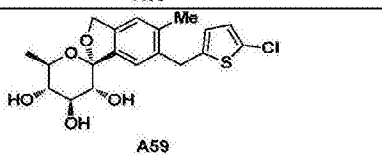
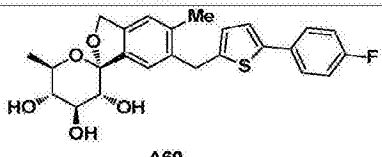
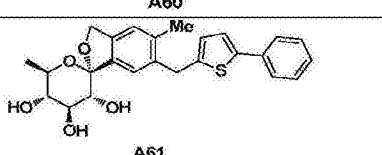
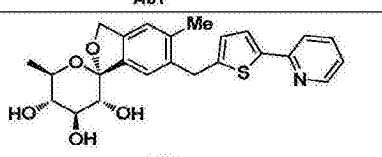
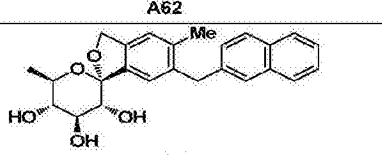
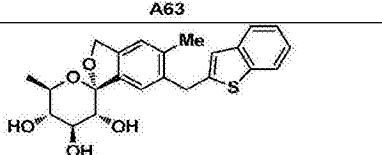
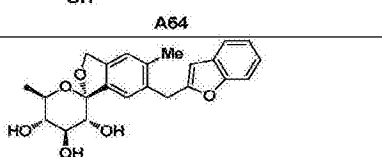
[0097]

A35	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(苯并[b]噻吩-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A35</p>
A36	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(苯并[b]呋喃-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A36</p>
A37	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A37</p>
A38	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A38</p>
A39	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A39</p>
A40	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A40</p>
A41	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-甲基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A41</p>
A42	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A42</p>
A43	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-氯噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A43</p>
A44	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A44</p>

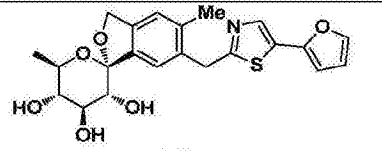
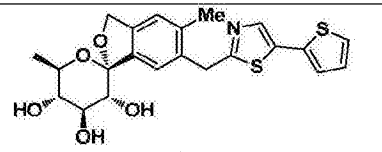
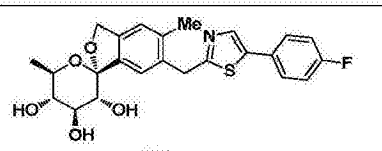
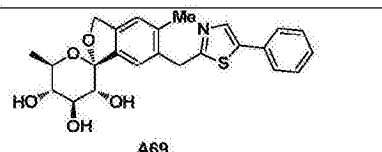
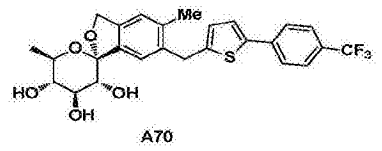
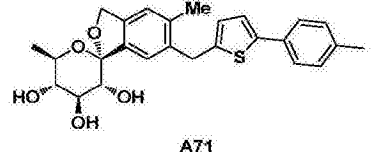
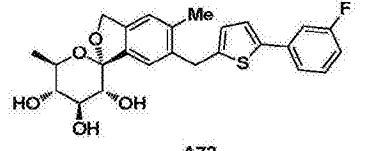
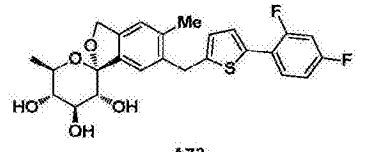
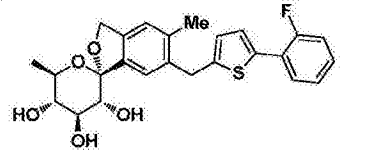
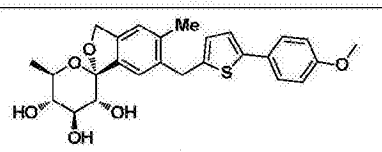
[0098]

A45	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-苯基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A45</p>
A46	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-吡啶基)噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A46</p>
A47	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(苯并[b]噻吩-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A47</p>
A48	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(苯并[b]呋喃-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A48</p>
A49	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A49</p>
A50	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(4-甲基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A50</p>
A51	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(4-乙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A51</p>
A52	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(4-丙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A52</p>
A53	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(4-异丙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A53</p>
A54	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(4-甲氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A54</p>

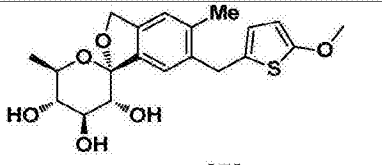
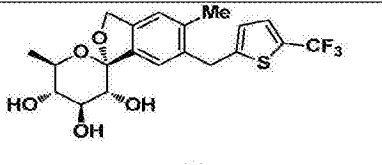
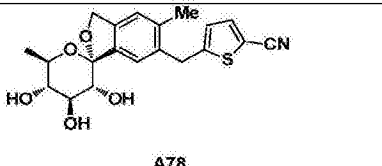
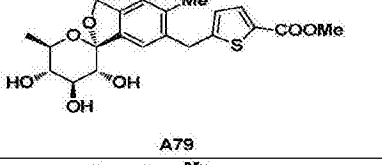
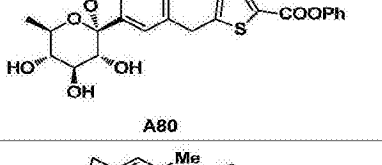
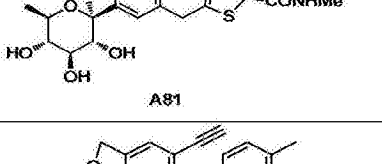
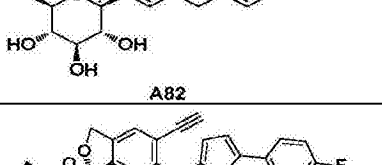
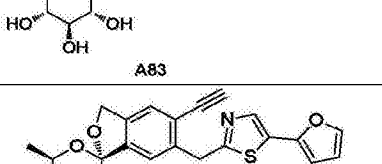
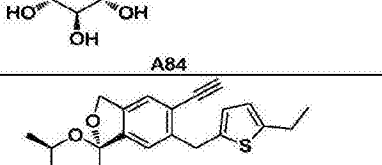
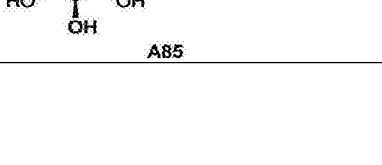
[0099]

A55	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(4-乙氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A56	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-甲基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A57	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A58	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-丙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A59	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-氯噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A60	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-氟苄基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A61	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-苯基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A62	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(2-吡啶基)噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A63	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(萘基-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A64	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(苯并[b]噻吩-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	
A65	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-(苯并[b]呋喃-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	

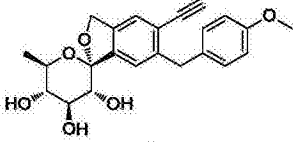
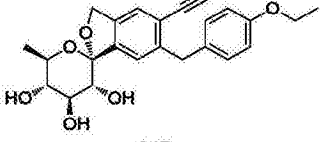
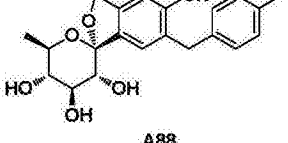
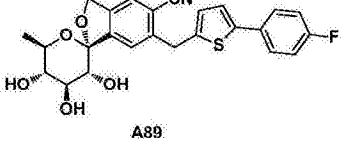
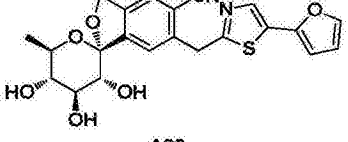
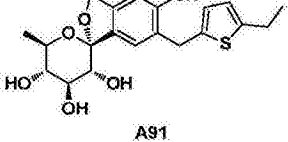
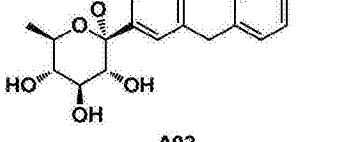
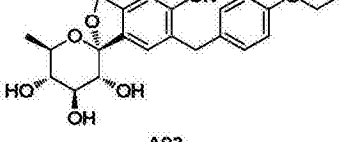
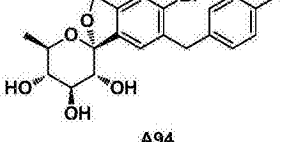
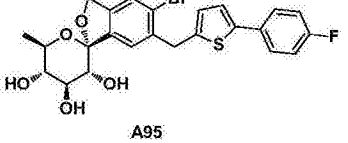
[0100]

A66	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A66</p>
A67	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(2-噻吩基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A67</p>
A68	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A68</p>
A69	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-苯基噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A69</p>
A70	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-三氟甲基苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A70</p>
A71	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-甲基苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A71</p>
A72	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(3-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A72</p>
A73	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(2,4-二氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A73</p>
A74	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(2-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A74</p>
A75	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-甲氧基苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A75</p>

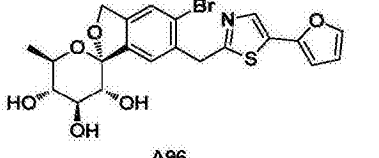
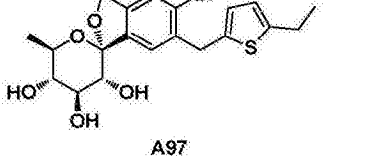
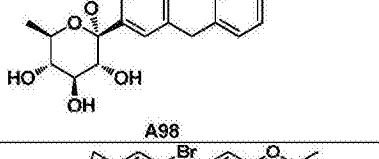
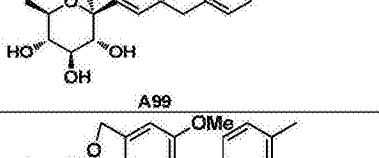
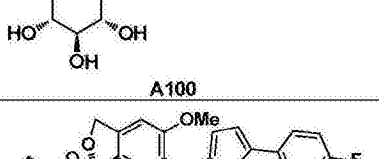
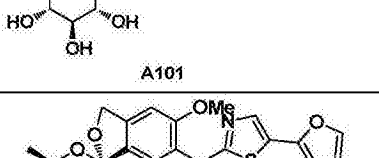
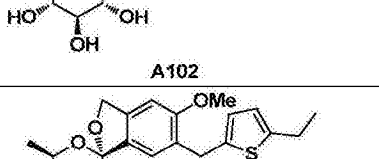
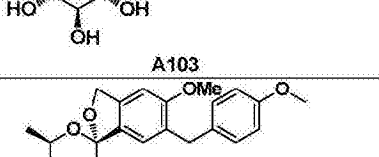
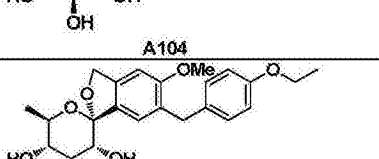
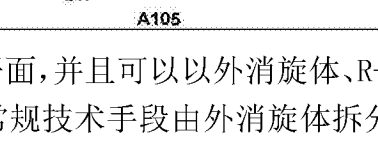
[0101]

A76	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-甲氧基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A76</p>
A77	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5,6'-二甲基-6-((5-三氟甲基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A77</p>
A78	5-(((1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-3',4',5'-三羟基-5,6'-二甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-腈	 <p style="text-align: center;">A78</p>
A79	5-(((1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-3',4',5'-三羟基-5,6'-二甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-甲酸甲酯	 <p style="text-align: center;">A79</p>
A80	5-(((1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-3',4',5'-三羟基-5,6'-二甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-甲酸苯酯	 <p style="text-align: center;">A80</p>
A81	N-甲基-5-(((1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-3',4',5'-三羟基-5,6'-二甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-甲酰胺	 <p style="text-align: center;">A81</p>
A82	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-乙炔基-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A82</p>
A83	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-乙炔基-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A83</p>
A84	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-乙炔基-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A84</p>
A85	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-乙炔基-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A85</p>

[0102]

A86	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-乙炔基-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A86</p>
A87	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-乙炔基-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A87</p>
A88	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-3',4',5'-三羟基-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-5-腈	 <p style="text-align: center;">A88</p>
A89	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-3',4',5'-三羟基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-5-腈	 <p style="text-align: center;">A89</p>
A90	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3',4',5'-三羟基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-5-腈	 <p style="text-align: center;">A90</p>
A91	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5'-三羟基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-5-腈	 <p style="text-align: center;">A91</p>
A92	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-3',4',5'-三羟基-6-(4-甲氧基苄基)-6'-甲基-3',4',5'-三羟基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-5-腈	 <p style="text-align: center;">A92</p>
A93	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-3',4',5'-三羟基-6-(4-乙氧基苄基)-6'-甲基-3',4',5'-三羟基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-5-腈	 <p style="text-align: center;">A93</p>
A94	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A94</p>
A95	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A95</p>

[0103]

A96	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A96</p>
A97	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A97</p>
A98	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A98</p>
A99	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A99</p>
A100	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-甲氧基-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A100</p>
A101	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-甲氧基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A101</p>
A102	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-甲氧基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A102</p>
A103	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-甲氧基-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A103</p>
A104	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-甲氧基-6-(4-甲氧基苄基)-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A104</p>
A105	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-5-甲氧基-6-(4-乙氧基苄基)-6'-甲基-3',4',5',6'-四氢-3 <i>H</i> -螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇	 <p style="text-align: center;">A105</p>

[0104] 本发明的化合物具有不对称中心、手性轴和手性平面,并且可以以外消旋体、R- 异构体或 S- 异构体的形式存在。本领域技术人员能够采用常规技术手段由外消旋体拆分获

得 R- 异构体和 / 或 S- 异构体。

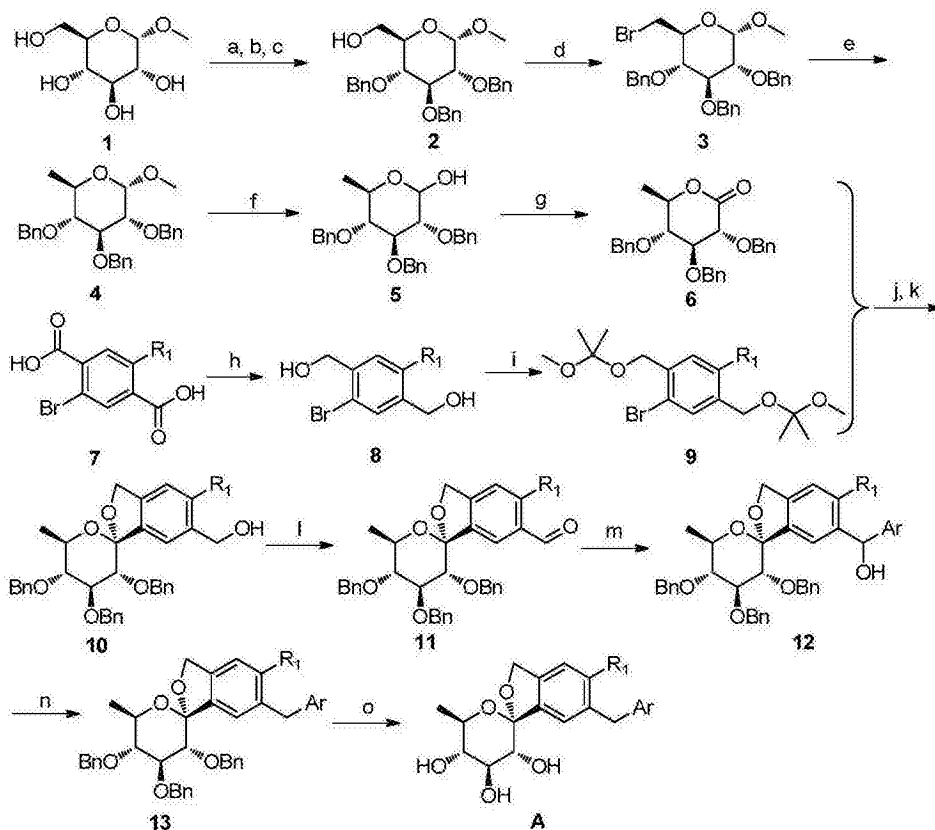
[0105] 本发明提供了通式 I 化合物的可药用的盐,具体地为通式 I 化合物与无机酸或有机酸反应形成常规的可药用的盐。例如,常规的可药用的盐可通过通式 I 化合物与无机酸或有机酸反应制得,所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、氨基磺酸和磷酸等,以及所述有机酸包括柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、富马酸、琥珀酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、水杨酸、谷氨酸、抗坏血酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等;或者通式 I 化合物与无机碱形成的钠盐、钾盐、钙盐、铝盐或铵盐;或者通式 I 化合物与有机碱形成的甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

[0106] C, 0- 螺环芳基糖苷类化合物的制备

[0107] 本发明还提供了一种通式 I 表示的化合物的制备方法,所述的制备方法按照如下方案 1 进行。

[0108] 方案 1:

[0109]



[0110] 其中, R_1 与 Ar 的定义与上文通式 I 中的定义相同。

[0111] 步骤 a, b, c: 将甲基 α -D-吡喃葡萄糖苷 1 和咪唑溶于 DMF 中,于冰浴条件下缓慢滴加 TIPSCl,滴加完毕后,于室温搅拌 1~2 天。TLC 监测(碱性高锰酸钾显色)反应完毕后,向反应液中加入适量的水,二氯甲烷萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物直接进行下一步反应。

[0112] 将上一步的粗产物和溴化苄溶于 DMF 中,于冰浴条件下分批次加入氢化钠加完后,缓慢升至室温并在室温搅拌 6-18 小时。TLC 监测(碱性高锰酸钾显色)反应完毕后,向

反应液中缓慢地加入适量的水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物直接进行下一步反应。

[0113] 将上一步的粗产物和 TBAF 溶于四氢呋喃中,于室温搅拌 6-18 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,向反应液中加入适量的水,乙酸乙酯萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物经硅胶柱层析分离纯化,得无色糖浆 2,收率 70-90%(连续三步)。

[0114] 步骤 d:将化合物 2 溶于四氢呋喃中,0 ~ 20℃加入 Ph_3P 和 CBr_4 ,加完后,于冰浴搅拌 1-5 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,抽滤,所得滤液浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得无色糖浆 3,收率 98%-100%。

[0115] 步骤 e:将化合物 3 溶于无水甲苯中,于室温条件下加入 Bu_3SnH 和 AIBN,加完后,加热温度范围为 40-120℃,搅拌 2-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应冷却至室温,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得无色糖浆物 4,收率 80-95%。

[0116] 步骤 f:将化合物 4 溶于冰醋酸中,于室温条件下加入 3M 硫酸溶液,加完后,于 60-95℃搅拌 1-5 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应冷却至室温,缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液,直到没有气泡产生,二氯甲烷萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得白色固体 5,收率 85-95%。

[0117] 步骤 g:将化合物 5 溶于 DMSO,于室温条件下加入乙酸酐,加完后,于室温搅拌过夜。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液,直到没有气泡产生,乙酸乙酯萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得白色固体 6,收率 85-100%。

[0118] 步骤 h:将化合物 7 溶于无水四氢呋喃中,于冰浴条件下加入硼烷二甲硫醚络合物,加完后,于 40-100℃搅拌 2-8 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应冷却至室温,缓慢倒入冰水中,乙酸乙酯萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,得灰白色固体 8,收率 85-95%。

[0119] 步骤 i:将化合物 8 溶于无水四氢呋喃中,于冰浴条件下加入 4-甲基苯磺酸吡啶和 2-甲氧基丙烯,加完后,于冰浴搅拌 1-5 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,加入饱和碳酸氢钠溶液,乙酸乙酯-三乙胺萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得无色油状液体 9,收率 65-85%。

[0120] 步骤 j, k:将化合物 9 溶于无水四氢呋喃中,于 -78℃及氮气保护条件下滴加正丁基锂,滴加完毕并在 -78℃搅拌 0.5-4 小时后,滴加已溶于无水四氢呋喃中化合物 6 的溶液,加完后,于 -78℃搅拌 1-5 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应转移至室温,加入适量的水,待反应升至室温后,乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物直接下一步反应。

[0121] 将上一步的粗产物溶于四氢呋喃-甲醇中,于室温条件下加入对甲苯磺酸,加完后,于室温搅拌 10-24 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应液浓缩除去大部分甲醇,乙酸乙酯萃取,合并有机层,饱和碳酸氢钠溶液洗两次,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫

酸钠干燥,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得无色油状物 10,收率 50-60% (连续两步)。

[0122] 步骤 l:将化合物 10 溶于二氯甲烷中,于室温条件下加入 PCC 和硅胶,加完后,于室温搅拌 2-7 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应液浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得白色固体 11,收率 80-90%。

[0123] 步骤 m:将对溴甲苯溶于无水四氢呋喃中,于 -78℃ 及氮气保护条件下滴加正丁基锂,滴加完毕并在 -78℃ 搅拌 0.5-4 小时后,滴加已溶于无水四氢呋喃中化合物 11 的溶液,加完后,于 -78℃ 搅拌 2 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应转移至室温,加入适量的水,待反应升至室温后,乙酸乙酯萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得无色油状物 12,收率 90-95%。

[0124] 步骤 n:将化合物 12 溶于二氯甲烷中,于 -20 ~ -40℃ 及氮气保护条件下加入 Et_3SiH 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,加完后,于 -20 ~ -40℃ 搅拌 0.5-4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,反应转移至室温,加入适量的水,待反应升至室温后,二氯甲烷萃取,合并有机层,饱和氯化钠溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离纯化,得无色油状物 13,收率 90-95%。

[0125] 步骤 o:将化合物 13 和五甲基苯溶于二氯甲烷中,于 -78℃ 及氮气保护条件下加入三氯化硼,加完后,于 -78℃ 搅拌过夜。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后,加入甲醇,反应转移至室温,待反应升至室温后,浓缩,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离纯化,得白色固体 A,收率 50-85%。

[0126] 药物组合物及其用途

[0127] 本发明的另一方面提供了一种药物组合物,其含有治疗有效量的选自上述通式(I)的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体中的一种或多种,以及任选地,一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。所述辅料例如为气味剂、香味剂、甜味剂等。

[0128] 本发明所提供的药物组合物优选含有重量比为 1-99% 的活性成份,其优选的比例是,通式 I 化合物作为活性成分占总重量的 65wt% ~ 99wt%,其余部分为药学可接受的载体、稀释液或溶液或盐溶液。

[0129] 本发明所提供的化合物和药物组合物可以是多种形式,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、溶液状、悬浮液和气雾剂等,并可以存在于适宜的固体或液体的载体或稀释液中和适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

[0130] 本发明的药物组合物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位计量中包含 0.05-200mg 通式 I 化合物,优选地,制剂配方的单位计量中包含 0.1mg-100mg 通式 I 化合物。

[0131] 本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用,包括人和动物,可以通过口、鼻、皮肤、肺或者胃肠道等的给药途径。最优选为口服。最优选日剂量为 0.01-200mg/kg 体重,一次性服用,或 0.01-100mg/kg 体重分次服用。不管用何种服用方法,个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始,逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

[0132] 本发明的又一方面提供了一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂,其包含选自上述通式 I 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种,以及任选地一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和 / 或稀释剂。

[0133] 本发明的化合物和组合物用于治疗 and 预防与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病,所述疾病包括,但不限于糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症等疾病。

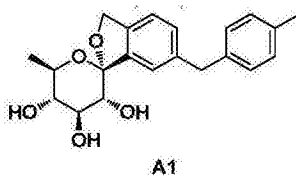
[0134] 因此,本发明的又一方面提供了上述通式 I 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物在制备用于治疗与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病,例如:糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症等疾病中的药物用途。

[0135] 本发明的又一个方面提供了一种治疗与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 相关的代谢系统疾病,例如:糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症等疾病的方法,其包括向需要该治疗的患者给药选自上述通式 I 所示的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R- 异构体、S- 异构体或它们的混合物中的一种或多种。

[0136] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

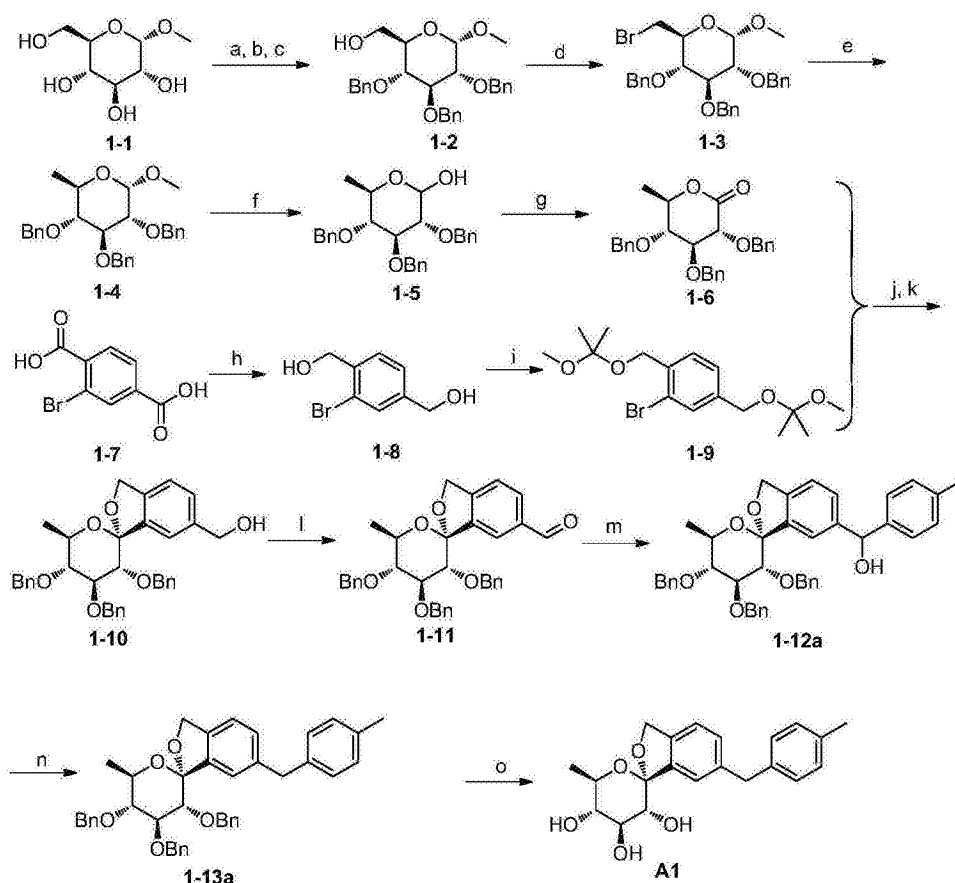
[0137] 实施例 1 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇的制备 (A1)

[0138]



[0139] 合成路线:

[0140]



[0141] ((2R, 3R, 4S, 5R, 6S)-3, 4, 5-三(苄氧基)-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基) 甲醇 (1-2)

[0142] 将甲基 α -D-吡喃葡萄糖苷 1-1 (20.00g, 103.00mmol) 和咪唑 (21.04g, 308.99mmol) 溶于 180mL DMF 中, 于冰浴条件下缓慢滴加 TIPSCl (24.27mL, 113.30mmol), 持续约 1 小时, 滴加完毕后, 于室温搅拌 24 小时。TLC 监测 (碱性高锰酸钾显色) 反应完毕后, 向反应液中加入适量的水, 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物直接进行下一步反应。

[0143] 将上一步的粗产物和溴化苄 (61.17mL, 514.98mmol) 溶于 350mL DMF 中, 于冰浴条件下分批次加入氢化钠 (60%, 分散在矿物油中) (20.60g, 514.98mmol), 加完后, 缓慢升至室温并在室温搅拌 12 小时。TLC 监测 (碱性高锰酸钾显色) 反应完毕后, 向反应液中缓慢地加入适量的水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物直接进行下一步反应。

[0144] 将上一步的粗产物和 TBAF (53.86g, 205.99mmol) 溶于 350mL 四氢呋喃中, 于室温搅拌 12 小时。TLC 监测 (紫外显色) 反应完毕后, 向反应液中加入适量的水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 2/1, v/v) 分离纯化, 得无色糖浆 1-2 37.50g, 收率 78% (连续三步)。

[0145] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.40 - 7.27 (m, 15H), 4.99 (d, J = 10.9Hz, 1H), 4.92 - 4.77 (m, 3H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.56 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.01 (t, J = 9.3Hz, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H).

[0146] LRMS (ESI, m/z) : 487 [M+Na] $^+$.

[0147] (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-3, 4, 5-三(苄氧基)-2-(溴甲基)-6-甲氧基四氢-2H-吡喃(1-3)

[0148] 将化合物 1-2(30.00g, 64.58mmol) 溶于 300mL 四氢呋喃中, 于冰浴条件下加入 Ph_3P (25.41g, 96.87mmol) 和 CBr_4 (32.12g, 96.87mmol), 加完后, 于冰浴搅拌 1 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 抽滤, 所得滤液浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 10/1, v/v) 分离纯化, 得无色糖浆 1-3 33.70g, 收率 99%。

[0149] LRMS(ESI, m/z): 549 [M+Na]⁺.

[0150] (2S, 3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄氧基)-2-甲氧基-6-甲基四氢-2H-吡喃(1-4)

[0151] 将化合物 1-3(31.89g, 60.46mmol) 溶于 250mL 无水甲苯中, 于室温条件下加入 Bu_3SnH (19.45ml, 72.55mmol) 和 AIBN (992.82mg, 6.05mmol), 加完后, 于 80℃ 搅拌 4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 10/1, v/v) 分离纯化, 得无色糖浆物 1-4 23.59g, 收率 87%。

[0152] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.42 - 7.22 (m, 15H), 4.98 (d, J = 10.9Hz, 1H), 4.90 (d, J = 10.9Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.53 (d, J = 3.6Hz, 1H), 3.95 (t, J = 9.3Hz, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 9.7, 3.6Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.13 (t, J = 9.3Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.3Hz, 3H).

[0153] LRMS(ESI, m/z): 471 [M+Na]⁺.

[0154] (3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-醇(1-5)

[0155] 将化合物 1-4(15.10g, 33.66mmol) 溶于 300mL 冰醋酸中, 于室温条件下加入 3M 硫酸溶液 (33.66mL, 100.99mmol), 加完后, 于 85℃ 搅拌 2.5 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温, 缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液, 直到没有气泡产生, 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 2/1, v/v) 分离纯化, 得白色固体 1-5 13.01g, 收率 89%。

[0156] LRMS(ESI, m/z): 457 [M+Na]⁺.

[0157] (3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄氧基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-2-酮(1-6)

[0158] 将化合物 1-5(25.20g, 57.99mmol) 溶于 200mL DMSO, 于室温条件下加入 50mL 乙酸酐, 加完后, 于室温搅拌过夜。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液, 直到没有气泡产生, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 10/1, v/v) 分离纯化, 得白色固体 1-6 24.70g, 收率 98%。

[0159] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.48 - 7.19 (m, 15H), 4.95 (d, J = 11.5Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 3H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.12 (d, J = 5.0Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 8.8, 5.7Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.4Hz, 3H).

[0160] LRMS(ESI, m/z): 433 [M+H]⁺.

[0161] (2-溴-1, 4-亚苯基) 二甲醇(1-8)

[0162] 将 2-溴对苯二酸 1-7(15.00g, 61.22mmol) 溶于 200mL 无水四氢呋喃中, 于冰浴条件下加入硼烷二甲硫醚络合物 (2.0M 四氢呋喃溶液) (91.83mL, 183.65mmol), 加完后, 于 70℃ 搅拌 4 小时。TLC 监测(紫外显色)反应完毕后, 反应冷却至室温, 缓慢倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得灰白色固体

1-8 11.90g, 收率 89%。

[0163] 2-溴-1,4-双((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)

[0164] 将化合物 1-8(11.90g, 54.82mmol) 溶于 200mL 无水四氢呋喃中, 于冰浴条件下加入 4-甲基苯磺酸吡啶(275.55mg, 1.10mmol) 和 2-甲氧基丙烯(51.61mL, 548.24mmol), 加完后, 于冰浴搅拌 2 小时。TLC 监测(紫外显色) 反应完毕后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯-三乙胺(乙酸乙酯/三乙胺 320/1, v/v) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 20/1, v/v) 分离纯化, 得无色油状液体 1-9 13.62g, 收率 69%。

[0165] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.54(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.50(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.28(dd, J = 7.9, 1.6Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 4.44(s, 2H), 3.24(s, 3H), 3.23(s, 3H), 1.45(s, 6H), 1.42(s, 6H)。

[0166] ((1S, 3'R, 4'S, 5'R, 6'R)-3', 4', 5'-三(苄氧基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-6-基) 甲醇(1-10)

[0167] 将化合物 1-9(10.00g, 27.68mmol) 溶于 100mL 无水四氢呋喃中, 于 -78°C 及氮气保护条件下滴加正丁基锂(2.4M 己烷溶液)(12.69mL, 30.45mmol), 滴加完毕并在 -78°C 搅拌 1 小时后, 滴加已溶于 50mL 无水四氢呋喃中化合物 1-6(10.54g, 24.36mmol) 的溶液, 加完后, 于 -78°C 搅拌 2 小时。TLC 监测(紫外显色) 反应完毕后, 反应转移至室温, 加入适量的水, 待反应升至室温后, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物直接下一步反应。

[0168] 将上一步的粗产物溶于 150mL 四氢呋喃-甲醇(四氢呋喃/甲醇 2/1, v/v) 中, 于室温条件下加入对甲苯磺酸(5.24g, 30.45mmol), 加完后, 于室温搅拌 15 小时。TLC 监测(紫外显色) 反应完毕后, 反应液浓缩除去大部分甲醇, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和碳酸氢钠溶液洗两次, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 4/1, v/v) 分离纯化, 得无色油状物 1-10 7.67g, 收率 57%(连续两步)。

[0169] LRMS(ESI, m/z): 553[M+H]⁺。

[0170] (1S, 3'R, 4'S, 5'R, 6'R)-3', 4', 5'-三(苄氧基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-6-甲醛(1-11)

[0171] 将化合物 1-10(11.20g, 20.27mmol) 溶于 120mL 二氯甲烷中, 于室温条件下加入 PCC(6.55g, 30.40mmol) 和硅胶 200-300 目(15.00g), 加完后, 于室温搅拌 4 小时。TLC 监测(紫外显色) 反应完毕后, 反应液浓缩, 粗产物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 10/1, v/v) 分离纯化, 得白色固体 1-11 9.00g, 收率 81%。

[0172] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.86(s, 1H), 7.88(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.41(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.38-7.27(m, 10H), 7.13(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.07(t, J = 7.3Hz, 2H), 6.77(d, J = 7.3Hz, 2H), 5.24(s, 2H), 4.97(d, J = 11.1Hz, 3H), 4.73(d, J = 10.9Hz, 1H), 4.65(d, J = 11.4Hz, 1H), 4.25(d, J = 11.2Hz, 1H), 4.15(t, J = 9.3Hz, 1H), 4.11-4.01(m, 1H), 3.92(d, J = 9.5Hz, 1H), 3.36(t, J = 9.3Hz, 1H), 1.26(d, J = 6.2Hz, 3H)。

[0173] LRMS(ESI, m/z): 573[M+Na]⁺。

[0174] (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(4-甲基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A1)

[0175] 将对溴甲苯 (1.00g, 5.85mmol) 溶于 30mL 无水四氢呋喃中, 于 -78℃ 及氮气保护条件下滴加正丁基锂 (2.4M 己烷溶液) (2.44mL, 5.85mmol), 滴加完毕并在 -78℃ 搅拌 1 小时后, 滴加已溶于 10mL 无水四氢呋喃中化合物 1-11 (321.95mg, 0.58mmol) 的溶液, 加完后, 于 -78℃ 搅拌 2 小时。TLC 监测 (紫外显色) 反应完毕后, 反应转移至室温, 加入适量的水, 待反应升至室温后, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 4/1, v/v) 分离纯化, 得无色油状物 1-12a 338.45mg, 收率 90%。

[0176] 将化合物 1-12a (338.00mg, 0.53mmol) 溶于 30mL 二氯甲烷中, 于 -40℃ 及氮气保护条件下加入 Et₃SiH (0.42mL, 2.63mmol) 和 BF₃ · OEt₂ (0.071mL, 0.58mmol), 加完后, 于 -40℃ 搅拌 1 小时。TLC 监测 (紫外显色) 反应完毕后, 反应转移至室温, 加入适量的水, 待反应升至室温后, 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 10/1, v/v) 分离纯化, 得无色油状物 1-13a 310.00mg, 收率 94%。

[0177] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.36 - 7.27 (m, 10H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 6.99 (s, 4H), 6.76 - 6.70 (m, 2H), 5.18 (q, J = 12.5Hz, 2H), 4.99 - 4.83 (m, 3H), 4.72 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.46 (d, J = 10.7Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.98 (d, J = 12.8Hz, 3H), 3.83 (d, J = 9.6Hz, 1H), 3.32 (t, J = 9.4Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.3Hz, 3H).

[0178] 将化合物 1-13a (310.00g, 0.49mmol) 和五甲基苯 (733.21mg, 4.95mmol) 溶于 30mL 二氯甲烷中, 于 -78℃ 及氮气保护条件下加入三氯化硼 (1.0M 甲苯溶液) (4.95mL, 4.95mmol), 加完后, 于 -78℃ 搅拌过夜。TLC 监测 (紫外显色) 反应完毕后, 加入 15mL 甲醇, 反应转移至室温, 待反应升至室温后, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 20/1, v/v) 分离纯化, 得白色固体 A1 100.00mg, 收率 57%。

[0179] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.3Hz, 3H).

[0180] LRMS (ESI, m/z): 357 [M+H]⁺.

[0181] 实施例 2 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(4-乙基苄基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A2)

[0182] 将对溴甲苯替换为对溴乙基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A2。

[0183] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.8Hz, 4H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.6Hz, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 6H).

[0184] LRMS (ESI, m/z): 371 [M+H]⁺.

[0185] 实施例 3 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-正丙基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A3)

[0186] 将对溴甲苯替换为 1-溴-4-丙基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A3。

[0187] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (q, $J = 8.2\text{Hz}$, 4H), 5.14 - 5.05 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H).

[0188] LRMS (ESI, m/z): 385 [M+H] $^+$.

[0189] 实施例4 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(4-异丙基苄基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A4)

[0190] 将对溴甲苯替换为1-溴-4-异丙基苯,按照A1的合成方法,合成目标化合物A4。

[0191] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (s, 4H), 5.14 - 5.05 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 9H).

[0192] LRMS (ESI, m/z): 385 [M+H] $^+$.

[0193] 实施例5 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(4-甲氧基苄基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A5)

[0194] 将对溴甲苯替换为1-溴-4-甲氧基苯,按照A1的合成方法,合成目标化合物A5。

[0195] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 5.14 - 5.05 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H).

[0196] LRMS (ESI, m/z): 373 [M+H] $^+$.

[0197] 实施例6 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(4-乙氧基苄基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A6)

[0198] 将对溴甲苯替换为1-溴-4-乙氧基苯,按照A1的合成方法,合成目标化合物A6。

[0199] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 5.16 - 5.04 (m, 2H), 3.99 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 1.36 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H).

[0200] LRMS (ESI, m/z): 387 [M+H] $^+$.

[0201] 实施例7 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-甲基噻吩-2-基)甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A7)

[0202] 将对溴甲苯替换为2-甲基噻吩,按照A1的合成方法,合成目标化合物A7。

[0203] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.27 (dd, $J = 7.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.57 - 6.54 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 1.21 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H).

[0204] LRMS (ESI, m/z): 363 [M+H] $^+$.

[0205] 实施例8 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-((5-乙基噻吩-2-基)甲基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃 -1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A8)

[0206] 将对溴甲苯替换为2-乙基噻吩,按照A1的合成方法,合成目标化合物A8。

[0207] ^1H NMR (500MHz, Methanol- d_4) δ 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J

= 8.5Hz, 2H), 6.62(d, J = 3.3Hz, 1H), 6.58(d, J = 3.4Hz, 1H), 5.17 - 5.04(m, 2H), 4.11(s, 2H), 3.95 - 3.82(m, 1H), 3.81 - 3.63(m, 2H), 3.26 - 3.08(m, 1H), 2.75(q, J = 7.5Hz, 2H), 1.32 - 1.15(m, 6H).

[0208] LRMS(ESI, m/z): 377 [M+H]⁺.

[0209] 实施例 9 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-正丙基噻吩-2-基)甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A9)

[0210] 将对溴甲苯替换为 2-正丙基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A9。

[0211] ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ 7.25(dd, J = 20.4, 9.3Hz, 3H), 6.62(d, J = 3.2Hz, 1H), 6.58(d, J = 3.1Hz, 1H), 5.21 - 5.03(m, 2H), 4.12(s, 2H), 3.96 - 3.82(m, 1H), 3.81 - 3.65(m, 2H), 3.15(t, J = 9.0Hz, 1H), 2.70(t, J = 7.4Hz, 2H), 1.70 - 1.56(m, 2H), 1.21(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.94(t, J = 7.3Hz, 3H).

[0212] LRMS(ESI, m/z): 391 [M+H]⁺.

[0213] 实施例 10 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A10)

[0214] 将对溴甲苯替换为 2-氯噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A10。

[0215] ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ 7.33 - 7.18(m, 3H), 6.77(d, J = 3.7Hz, 1H), 6.68(d, J = 3.7Hz, 1H), 5.18 - 5.05(m, 2H), 4.13(s, 2H), 3.93 - 3.82(m, 1H), 3.80 - 3.66(m, 2H), 3.21 - 3.10(m, 1H), 1.21(d, J = 6.3Hz, 3H).

[0216] LRMS(ESI, m/z): 383 [M+H]⁺.

[0217] 实施例 11 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A11)

[0218] 将对溴甲苯替换为 2-(4-氟苯基)噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A11。

[0219] ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ 7.54(dd, J = 8.7, 5.3Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.25(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.13(d, J = 3.5Hz, 1H), 7.07(t, J = 8.7Hz, 2H), 6.82(d, J = 3.5Hz, 1H), 5.17 - 5.06(m, 2H), 4.19(s, 2H), 3.96 - 3.83(m, 1H), 3.82 - 3.65(m, 2H), 3.16(t, J = 9.1Hz, 1H), 1.21(d, J = 6.2Hz, 3H).

[0220] ¹³C NMR(125MHz, Methanol-d₄) δ 163.48(d, J = 243.6Hz), 145.03, 142.95, 141.45, 140.50, 140.34, 132.43, 132.40, 130.88, 128.18(d, J = 8.0Hz), 127.59, 124.03, 123.26, 122.06, 116.63(d, J = 21.9Hz), 111.53, 77.38, 76.11, 75.26, 73.47, 71.48, 36.81, 18.20.

[0221] LRMS(ESI, m/z): 443 [M+H]⁺.

[0222] 实施例 12 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-苯基噻吩-2-基)甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A12)

[0223] 将对溴甲苯替换为 2-苯基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A12。

[0224] ¹H NMR(500MHz, Methanol-d₄) δ 7.53(d, J = 7.5Hz, 2H), 7.36 - 7.28(m, 3H), 7.28 - 7.19(m, 3H), 7.18(d, J = 3.6Hz, 1H), 6.82(d, J = 3.5Hz, 1H), 5.16 - 5.07(m, 2H), 4.19(s, 2H), 3.95 - 3.84(m, 1H), 3.78(d, J = 9.6Hz, 1H), 3.72(t, J = 9.2Hz, 1H), 3.17(t, J = 9.2Hz, 1H), 1.22(d, J = 6.2Hz, 3H).

[0225] LRMS(ESI, m/z): 425 [M+H]⁺.

[0226] 实施例 13 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A13)

[0227] 将对溴甲苯替换为 2-(2-噻吩)吡啶, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A13。

[0228] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.45 (td, J = 8.3, 1.5Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.9Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.7Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.3Hz, 3H).

[0229] LRMS (ESI, m/z): 426 [M+H]⁺.

[0230] 实施例 14 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(萘-2-基甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A14)

[0231] 将对溴甲苯替换为 2-溴萘, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A14。

[0232] ^1H NMR (500MHz, Methanol- d_4) δ 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.6Hz, 2H), 5.20 - 5.02 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.2Hz, 3H).

[0233] LRMS (ESI, m/z): 393 [M+H]⁺.

[0234] 实施例 15 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A15)

[0235] 将对溴甲苯替换为苯并噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A15。

[0236] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.73 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.7, 1.5Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 5.19 - 5.06 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 9.6, 6.3Hz, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.3Hz, 3H).

[0237] LRMS (ESI, m/z): 399 [M+H]⁺.

[0238] 实施例 16 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(苯并呋喃-2-基甲基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A16)

[0239] 将对溴甲苯替换为 2, 3-苯并呋喃, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A16。

[0240] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.54 - 6.44 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.3Hz, 3H).

[0241] LRMS (ESI, m/z): 383 [M+H]⁺.

[0242] 实施例 17 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A17)

[0243] 将对溴甲苯替换为 5-(呋喃-2-基)噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A17。

[0244] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (dd, J = 7.5, 1.4Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 6.63 (t, J =

7.5Hz, 1H), 4.98(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.73 - 4.64(m, 2H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.23(dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 4.10(dt, J = 12.4, 1.2Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0245] LRMS(ESI, m/z): 416[M+H]⁺.

[0246] 实施例 18 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(2-噻吩基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A18)

[0247] 将对溴甲苯替换为 5-(噻吩-2-基)噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A18。

[0248] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72(s, 1H), 7.64 - 7.55(m, 2H), 7.51 - 7.37(m, 3H), 7.03(t, J = 7.5Hz, 1H), 4.98(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.73 - 4.65(m, 2H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.23(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.12(dt, J = 12.4, 1.2Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0249] LRMS(ESI, m/z): 432[M+H]⁺.

[0250] 实施例 19 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A19)

[0251] 将对溴甲苯替换为 5-(4-氟苯基)噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A19。

[0252] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 - 7.63(m, 6H), 7.51(dt, J = 2.0, 1.1Hz, 1H), 7.51 - 7.46(m, 3H), 7.41(dt, J = 7.6, 1.0Hz, 2H), 7.32 - 7.21(m, 4H), 4.93(d, J = 5.0Hz, 2H), 4.74(dt, J = 12.5, 1.2Hz, 2H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 2H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 2H), 4.51(dd, J = 7.5, 5.0Hz, 4H), 4.26(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 2H), 4.09(dt, J = 12.5, 1.2Hz, 2H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 2H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 2H), 3.31(td, J = 7.0, 5.0Hz, 2H), 1.11(d, J = 6.7Hz, 6H).

[0253] LRMS(ESI, m/z): 444[M+H]⁺.

[0254] 实施例 20 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-苯基噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A20)

[0255] 将对溴甲苯替换为 5-苯基噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A20。

[0256] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 - 7.84(m, 2H), 7.67(p, J = 0.9Hz, 1H), 7.58 - 7.53(m, 1H), 7.53 - 7.36(m, 5H), 4.98(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.79(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.76 - 4.64(m, 2H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.24(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.09(dt, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0257] LRMS(ESI, m/z): 426[M+H]⁺.

[0258] 实施例 21 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A21)

[0259] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A21。

[0260] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.13 (dq, $J = 7.4, 1.2\text{Hz}$, 2H), 4.96 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.51 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.28 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.21 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0261] LRMS (ESI, m/z): 391 [M+H] $^+$.

[0262] 实施例 22 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(4-乙基苄基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A22)

[0263] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和对溴乙基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A22。

[0264] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (dt, $J = 7.4, 1.1\text{Hz}$, 2H), 4.96 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dq, $J = 12.5, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.51 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.28 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0265] LRMS (ESI, m/z): 405 [M+H] $^+$.

[0266] 实施例 23 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(4-丙基苄基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A23)

[0267] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-丙基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A23。

[0268] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.91 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 3H), 4.11 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.27 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.94 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H).

[0269] LRMS (ESI, m/z): 419 [M+H] $^+$.

[0270] 实施例 24 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(4-异丙基苄基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A24)

[0271] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 和对溴甲苯分

别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-异丙基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A24。

[0272] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 1.20 (dd, $J = 19.9, 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.10 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H).

[0273] LRMS (ESI, m/z): 419 [M+H] $^+$.

[0274] 实施例 25 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A25)

[0275] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-甲氧基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A25。

[0276] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dt, $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 4.91 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.49 (dd, $J = 10.3, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.29 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.12 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0277] LRMS (ESI, m/z): 407 [M+H] $^+$.

[0278] 实施例 26 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A26)

[0279] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-乙氧基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A26。

[0280] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 4H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.34 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0281] LRMS (ESI, m/z): 421 [M+H] $^+$.

[0282] 实施例 27 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-甲基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A27)

[0283] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分

别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-甲基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A27。

[0284] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.98 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.54 (td, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.9Hz, 3H).

[0285] LRMS (ESI, m/z): 397 [M+H] $^+$.

[0286] 实施例 28 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A28)

[0287] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-乙基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A28。

[0288] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 0.9Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 7.0, 5.1Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.54 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.96 (dq, J = 12.3, 8.0Hz, 1H), 2.82 (dq, J = 12.3, 8.0Hz, 1H), 1.30 (t, J = 8.0Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.9Hz, 3H).

[0289] LRMS (ESI, m/z): 411 [M+H] $^+$.

[0290] 实施例 29 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-((5-丙基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A29)

[0291] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-丙基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A29。

[0292] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (dt, J = 21.1, 1.0Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 4H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.54 (td, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.93 (td, J = 12.7, 3.0Hz, 1H), 2.81 (td, J = 12.5, 2.8Hz, 1H), 1.90 (ddtd, J = 20.6, 12.6, 8.0, 2.9Hz, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.96 (t, J = 8.0Hz, 3H).

[0293] LRMS (ESI, m/z): 424 [M+H] $^+$.

[0294] 实施例 30 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-((5-氯噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A30)

[0295] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-氯噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A30。

[0296] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 - 7.55(m, 2H), 6.99 - 6.92(m, 1H), 6.75(d, J = 7.5Hz, 1H), 4.93(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.72 - 4.54(m, 3H), 4.50(dd, J = 5.0, 3.5Hz, 2H), 4.22(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.86(dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.30(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0297] LRMS(ESI, m/z):417[M+H] $^+$.

[0298] 实施例 31 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A31)

[0299] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-(4-氟苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A31。

[0300] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.62(m, 4H), 7.34 - 7.21(m, 3H), 7.12(dd, J = 7.5, 1.2Hz, 1H), 4.93(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.76 - 4.64(m, 2H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.51(dd, J = 8.9, 5.0Hz, 2H), 4.25(dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.99(dd, J = 12.3, 1.0Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.57(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.12(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0301] LRMS(ESI, m/z):477[M+H] $^+$.

[0302] 实施例 32 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-苯基噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A32)

[0303] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-苯基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A32。

[0304] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 - 7.77(m, 2H), 7.67(dt, J = 18.1, 1.0Hz, 2H), 7.48(pd, J = 3.9, 2.0Hz, 3H), 7.35(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.15(dd, J = 7.5, 1.0Hz, 1H), 4.98(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.77 - 4.64(m, 2H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.24(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.95(dd, J = 12.3, 1.0Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0305] LRMS(ESI, m/z):459[M+H] $^+$.

[0306] 实施例 33 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(2-吡啶基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A33)

[0307] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-(噻吩-2-基)

吡啶,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A33。

[0308] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.47(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.86 - 7.76(m, 2H), 7.74 - 7.61(m, 3H), 7.39 - 7.32(m, 1H), 7.17(h, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.93(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.76 - 4.64(m, 2H), 4.58(dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.51(dd, $J = 7.6, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.26(dd, $J = 7.0, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.98(dt, $J = 12.2, 0.9\text{Hz}$, 1H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.33(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0309] LRMS(ESI, m/z): 460[M+H] $^+$.

[0310] 实施例 34 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(萘基-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A34)

[0311] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-溴萘,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A34。

[0312] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 - 7.87(m, 2H), 7.87 - 7.79(m, 2H), 7.76 - 7.66(m, 2H), 7.63 - 7.47(m, 3H), 4.96(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.76 - 4.64(m, 2H), 4.58(dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 - 4.45(m, 2H), 4.15(dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.76 - 3.64(m, 2H), 3.51(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.11(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0313] LRMS(ESI, m/z): 427[M+H] $^+$.

[0314] 实施例 35 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(苯并[b]噻吩-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A35)

[0315] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和苯并噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A35。

[0316] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.78(dd, $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.67(dt, $J = 7.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 - 7.43(m, 3H), 7.32(td, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.22(t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.78(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68(dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.62 - 4.47(m, 3H), 4.20(dd, $J = 7.0, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.02(dd, $J = 12.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.53(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.10(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0317] LRMS(ESI, m/z): 433[M+H] $^+$.

[0318] 实施例 36 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(苯并[b]呋喃-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A36)

[0319] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氯-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2, 3-苯并呋喃,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A36。

[0320] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 - 7.43(m, 4H), 7.40(td, $J =$

7.5, 1.5Hz, 1H), 7.19 (td, $J = 7.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.52 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.29 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.10 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0321] LRMS (ESI, m/z): 417 [M+H]⁺.

[0322] 实施例 37 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A37)

[0323] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 5-(呋喃-2-基)噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A37。

[0324] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.62 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.51 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.12 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0325] LRMS (ESI, m/z): 450 [M+H]⁺.

[0326] 实施例 38 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A38)

[0327] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A38。

[0328] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (dt, $J = 8.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dq, $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$, 2H), 4.97 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.53 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.21 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0329] LRMS (ESI, m/z): 375 [M+H]⁺.

[0330] 实施例 39 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A39)

[0331] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-甲氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A39。

[0332] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J =$

8.9Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 22.1, 5.0$ Hz, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 10.3$ Hz, 4H), 3.71 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 2H), 3.52 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.25 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

[0333] LRMS (ESI, m/z): 391 [M+H]⁺.

[0334] 实施例 40 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A40)

[0335] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-乙氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A40。

[0336] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 3H), 3.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.53 (td, $J = 6.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0337] LRMS (ESI, m/z): 405 [M+H]⁺.

[0338] 实施例 41 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-((5-甲基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A41)

[0339] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-甲基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A41。

[0340] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (dt, $J = 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 (dt, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 12.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0341] LRMS (ESI, m/z): 381 [M+H]⁺.

[0342] 实施例 42 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A42)

[0343] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-乙基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A42。

[0344] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (dt, $J = 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 (dt, $J = 8.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J =$

5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.31(dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 4.22(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.06 - 3.98(m, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.54(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.97(dq, J = 12.4, 8.0Hz, 1H), 2.83(dq, J = 12.5, 8.0Hz, 1H), 1.30(t, J = 8.0Hz, 3H), 1.11(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0345] LRMS(ESI, m/z): 395 [M+H]⁺.

[0346] 实施例 43 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-氯噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A43)

[0347] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-氯噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A43。

[0348] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57(dt, J = 5.8, 1.1Hz, 1H), 7.16(dt, J = 9.0, 1.1Hz, 1H), 6.94 - 6.87(m, 1H), 6.74(d, J = 7.5Hz, 1H), 4.93(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(dd, J = 5.0, 2.5Hz, 2H), 4.31(dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 4.22(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.00 - 3.91(m, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.30(td, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 1.11(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0349] LRMS(ESI, m/z): 401 [M+H]⁺.

[0350] 实施例 44 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A44)

[0351] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-(4-氟苯基)噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A44。

[0352] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 - 7.64(m, 3H), 7.35 - 7.20(m, 4H), 7.08(dd, J = 7.6, 1.0Hz, 1H), 4.92(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 2H), 4.42(dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 4.23(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.16(dt, J = 12.5, 1.1Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.56(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.12(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0353] LRMS(ESI, m/z): 461 [M+H]⁺.

[0354] 实施例 45 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-苯基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A45)

[0355] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-苯基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A45。

[0356] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.77(m, 2H), 7.65(dd, J = 5.7, 1.1Hz, 1H), 7.48(pd, J = 3.9, 2.0Hz, 3H), 7.33(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.24(dt, J

= 8.9, 1.1Hz, 1H), 7.10(d, J = 7.7Hz, 1H), 4.98(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.79(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.41(dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 4.24(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.08 - 4.00(m, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0357] LRMS(ESI, m/z): 443[M+H]⁺.

[0358] 实施例 46 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(2-吡啶基)噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A46)

[0359] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-(噻吩-2-基)吡啶, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A46。

[0360] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.86 - 7.76(m, 2H), 7.71(dt, J = 5.8, 1.1Hz, 1H), 7.64(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.33 - 7.22(m, 2H), 7.22 - 7.12(m, 1H), 4.93(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.51(t, J = 4.7Hz, 2H), 4.39(dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 4.25(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.08(dt, J = 12.6, 1.2Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.12(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0361] LRMS(ESI, m/z): 444[M+H]⁺.

[0362] 实施例 47 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(苯并[b]噻吩-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A47)

[0363] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和苯并噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A47。

[0364] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.78(dd, J = 7.5, 1.7Hz, 1H), 7.66(dt, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.56 - 7.43(m, 2H), 7.32(td, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.19(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.09(dt, J = 8.9, 1.0Hz, 1H), 4.97(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.77(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.29(dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 4.19(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.99(dt, J = 12.2, 0.9Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.53(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.30(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.10(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0365] LRMS(ESI, m/z): 417[M+H]⁺.

[0366] 实施例 48 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(苯并[b]呋喃-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A48)

[0367] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2, 3-苯并呋喃, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A48。

[0368] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.40 (td, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.7Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.0, 1.2Hz, 1H), 6.74 (t, J = 1.2Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 12.4, 1.0Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.52 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.9Hz, 3H).

[0369] LRMS (ESI, m/z): 401 [M+H] $^+$.

[0370] 实施例 49 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A49)

[0371] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-氟-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 5-(呋喃-2-基)噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A49。

[0372] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (dt, J = 9.0, 1.1Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.5Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 7.8, 5.0Hz, 2H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0373] LRMS (ESI, m/z): 434 [M+H] $^+$.

[0374] 实施例 50 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5, 6'-二甲基-6-(4-甲基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A50)

[0375] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A50。

[0376] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 7.5, 1.2Hz, 2H), 4.91 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 12.1, 5.0Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.28 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.29 (d, J = 1.2Hz, 3H), 2.21 (d, J = 1.2Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.9Hz, 3H).

[0377] LRMS (ESI, m/z): 371 [M+H] $^+$.

[0378] 实施例 51 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5, 6'-二甲基-6-(4-乙基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A51)

[0379] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和对溴乙基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A51。

[0380] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 4.91 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 14.1, 5.0Hz, 2H), 4.23 (dp, J = 12.2, 1.1Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.27 (td, J =

7.0, 5.0Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 1.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0381] LRMS(ESI, m/z): 385 [M+H]⁺.

[0382] 实施例 52 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-(4-丙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A52)

[0383] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 1-溴-4-丙基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A52。

[0384] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 4.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.70 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 3H), 1.55 (dddd, $J = 16.0, 8.0, 4.0, 2.8$ Hz, 2H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

[0385] LRMS(ESI, m/z): 399 [M+H]⁺.

[0386] 实施例 53 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-(4-异丙基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A53)

[0387] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 1-溴-4-异丙基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A53。

[0388] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 - 7.15 (m, 5H), 4.79 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.95 (dt, $J = 12.4, 1.1$ Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (td, $J = 6.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.26 - 1.08 (m, 9H).

[0389] LRMS(ESI, m/z): 399 [M+H]⁺.

[0390] 实施例 54 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-(4-甲氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A54)

[0391] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 1-溴-4-甲氧基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A54。

[0392] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.19 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

[0393] LRMS(ESI, m/z): 387 [M+H]⁺.

[0394] 实施例 55 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-(4-乙氧基苄基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A55)

[0395] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 1-溴-4-乙氧基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A55。

[0396] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (q, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dt, $J = 7.4, 1.1\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 4.91 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J = 13.0, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 4H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.28 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.29 (q, $J = 1.0\text{Hz}$, 3H), 1.34 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0397] LRMS (ESI, m/z): 401 [M+H] $^+$.

[0398] 实施例 56 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-甲基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A56)

[0399] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-甲基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A56。

[0400] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.14 (q, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 2H), 4.79 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dp, $J = 12.5, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 6H), 1.11 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0401] LRMS (ESI, m/z): 377 [M+H] $^+$.

[0402] 实施例 57 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A57)

[0403] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-乙基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A57。

[0404] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (q, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.95 (dq, $J = 12.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.80 (dq, $J = 12.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 1.30 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0405] LRMS (ESI, m/z): 391 [M+H] $^+$.

[0406] 实施例 58 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-丙基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A58)

[0407] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-正丙基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A58。

[0408] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 (q, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.75 - 6.61 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J =$

8. 1, 1. 0Hz, 1H), 4. 50 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 35 (ddt, J = 12. 5, 2. 5, 1. 1Hz, 1H), 4. 20 (dd, J = 6. 9, 5. 0Hz, 1H), 3. 84 - 3. 64 (m, 2H), 3. 54 (td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 30 (td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 00 (td, J = 12. 5, 2. 9Hz, 1H), 2. 82 (td, J = 12. 6, 3. 0Hz, 1H), 2. 35 (d, J = 1. 2Hz, 3H), 1. 88 - 1. 64 (m, 2H), 1. 10 (d, J = 6. 8Hz, 3H), 0. 96 (t, J = 8. 0Hz, 3H).

[0409] LRMS (ESI, m/z): 405 [M+H]⁺.

[0410] 实施例 59 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5, 6'-二甲基-6-((5-氯噻吩基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A59)

[0411] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-氯噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A59。

[0412] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7. 42 (s, 1H), 7. 14 (q, J = 1. 2Hz, 1H), 6. 73 (d, J = 1. 2Hz, 2H), 4. 97 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 79 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 68 (dd, J = 7. 9, 1. 0Hz, 1H), 4. 58 (dd, J = 8. 1, 1. 0Hz, 1H), 4. 50 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 39 (dp, J = 12. 4, 1. 1Hz, 1H), 4. 20 (dd, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 81 (dt, J = 12. 4, 1. 0Hz, 1H), 3. 70 (p, J = 6. 9Hz, 1H), 3. 54 (td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 30 (td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 2. 38 - 2. 32 (m, 3H), 1. 10 (d, J = 6. 8Hz, 3H).

[0413] LRMS (ESI, m/z): 397 [M+H]⁺.

[0414] 实施例 60 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5, 6'-二甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A60)

[0415] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(4-氟苯基)噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A60。

[0416] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7. 74 - 7. 64 (m, 2H), 7. 32 - 7. 20 (m, 4H), 6. 93 (dd, J = 7. 5, 2. 5Hz, 1H), 4. 98 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 80 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 68 (dd, J = 7. 9, 1. 0Hz, 1H), 4. 62 - 4. 46 (m, 3H), 4. 23 (dd, J = 6. 9, 5. 0Hz, 1H), 3. 94 (ddt, J = 12. 5, 2. 5, 1. 1Hz, 1H), 3. 70 (p, J = 6. 9Hz, 1H), 3. 55 (td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 32 (td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 2. 42 - 2. 37 (m, 3H), 1. 11 (d, J = 6. 7Hz, 3H).

[0417] LRMS (ESI, m/z): 457 [M+H]⁺.

[0418] 实施例 61 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5, 6'-二甲基-6-((5-苯基噻吩基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A61)

[0419] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-苯基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A61。

[0420] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7. 87 - 7. 77 (m, 2H), 7. 54 - 7. 44 (m, 4H), 7. 32 (d, J = 7. 5Hz, 1H), 7. 22 (q, J = 1. 1Hz, 1H), 6. 92 (dd, J = 7. 5, 2. 5Hz, 1H), 4. 98 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 79 (d, J = 5. 1Hz, 1H), 4. 68 (dd, J = 7. 9, 1. 0Hz, 1H), 4. 58 (dd, J = 8. 1, 1. 0Hz, 1H), 4. 53 - 4. 42 (m, 2H), 4. 22 (dd, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 92 (dt, J = 12. 5, 1. 1Hz, 1H), 3. 70 (p, J = 6. 9Hz, 1H), 3. 55 (td, J = 6. 9, 5. 0Hz, 1H), 3. 32 (td, J =

7. 0, 5. 0Hz, 1H), 2. 39(d, J = 1. 1Hz, 3H), 1. 12(d, J = 6. 9Hz, 3H).

[0421] LRMS(ESI, m/z): 439[M+H]⁺.

[0422] 实施例 62 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5, 6'-二甲基-6-((5-(2-吡啶基)噻吩基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A62)

[0423] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(噻吩-2-基)吡啶, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A62。

[0424] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8. 47(d, J = 5. 0Hz, 1H), 7. 86 - 7. 76(m, 2H), 7. 62(d, J = 7. 5Hz, 1H), 7. 51(s, 1H), 7. 25 - 7. 09(m, 3H), 4. 98(d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 80(d, J = 5. 1Hz, 1H), 4. 68(dd, J = 7. 9, 1. 0Hz, 1H), 4. 58(dd, J = 8. 1, 1. 0Hz, 1H), 4. 53 - 4. 44(m, 2H), 4. 22(dd, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 90(ddt, J = 12. 4, 2. 5, 1. 1Hz, 1H), 3. 70(p, J = 6. 9Hz, 1H), 3. 55(td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 32(td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 2. 40 - 2. 35(m, 3H), 1. 11(d, J = 6. 7Hz, 3H).

[0425] LRMS(ESI, m/z): 440[M+H]⁺.

[0426] 实施例 63 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5, 6'-二甲基-6-(萘基-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A63)

[0427] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-溴萘, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A63。

[0428] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7. 94(ddt, J = 21. 4, 7. 3, 1. 7Hz, 2H), 7. 90 - 7. 77(m, 2H), 7. 61 - 7. 49(m, 3H), 7. 23(q, J = 1. 1Hz, 1H), 4. 80 - 4. 64(m, 3H), 4. 62 - 4. 46(m, 3H), 4. 08(dd, J = 7. 0, 5. 1Hz, 1H), 3. 76 - 3. 60(m, 2H), 3. 51(td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 24(td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 2. 36(d, J = 1. 3Hz, 3H), 1. 10(d, J = 6. 7Hz, 3H).

[0429] LRMS(ESI, m/z): 407[M+H]⁺.

[0430] 实施例 64 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5, 6'-二甲基-6-(苯并[b]噻吩-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A64)

[0431] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和苯并噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A64。

[0432] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7. 78(dd, J = 7. 5, 1. 4Hz, 1H), 7. 63(dt, J = 7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 48(td, J = 7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 41 - 7. 27(m, 2H), 7. 06(dq, J = 14. 8, 1. 3Hz, 2H), 4. 93(d, J = 5. 0Hz, 1H), 4. 68(dd, J = 7. 9, 1. 0Hz, 1H), 4. 58(dd, J = 8. 1, 1. 0Hz, 1H), 4. 50(dd, J = 5. 0, 2. 5Hz, 2H), 4. 42(dq, J = 12. 3, 1. 0Hz, 1H), 4. 21(dd, J = 7. 0, 5. 1Hz, 1H), 3. 79 - 3. 64(m, 2H), 3. 55(td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 3. 29(td, J = 7. 0, 5. 0Hz, 1H), 2. 33(d, J = 1. 3Hz, 3H), 1. 11(d, J = 6. 7Hz, 3H).

[0433] LRMS(ESI, m/z): 413[M+H]⁺.

[0434] 实施例 65 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5, 6'-二甲基-6-(苯并[b]呋喃-2-甲

基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A65)
[0435] 将2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和2, 3-苯并呋喃, 按照A1的合成方法, 合成目标化合物A65。

[0436] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 - 7.35(m, 4H), 7.19(td, J = 7.4, 1.6Hz, 1H), 7.08(q, J = 1.1Hz, 1H), 6.60(d, J = 1.6Hz, 1H), 4.92(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(dd, J = 5.0, 1.0Hz, 2H), 4.38 - 4.29(m, 1H), 4.20(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.76 - 3.61(m, 2H), 3.55(td, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.29(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.30(d, J = 1.3Hz, 3H), 1.11(d, J = 6.9Hz, 3H).

[0437] LRMS(ESI, m/z): 397[M+H]⁺.

[0438] 实施例66 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5, 6'-二甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A66)

[0439] 将2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和5-(呋喃-2-基)噻唑, 按照A1的合成方法, 合成目标化合物A66。

[0440] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.66(dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.55 - 7.47(m, 2H), 7.22(q, J = 1.1Hz, 1H), 6.87(dd, J = 7.4, 1.6Hz, 1H), 6.63(t, J = 7.5Hz, 1H), 5.01 - 4.89(m, 2H), 4.80(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.23(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.94(dt, J = 12.4, 1.1Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.43 - 2.38(m, 3H), 1.11(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0441] LRMS(ESI, m/z): 430[M+H]⁺.

[0442] 实施例67 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5, 6'-二甲基-6-((5-(2-噻吩基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A67)

[0443] 将2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为1-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和5-(噻吩-2-基)噻唑, 按照A1的合成方法, 合成目标化合物A67。

[0444] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.72(s, 1H), 7.53 - 7.44(m, 2H), 7.42(dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.22(q, J = 1.0Hz, 1H), 7.03(t, J = 7.5Hz, 1H), 5.01 - 4.90(m, 2H), 4.80(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.23(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.95(dt, J = 12.4, 1.1Hz, 1H), 3.70(p, J = 6.9Hz, 1H), 3.56(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.43 - 2.38(m, 3H), 1.11(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0445] LRMS(ESI, m/z): 446[M+H]⁺.

[0446] 实施例68 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5, 6'-二甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇

醇 (A68)

[0447] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 5-(4-氟苯基)噻唑,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A68。

[0448] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 4.98 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 8.0, 1.1Hz, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 12.4, 1.1Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.33 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0449] LRMS (ESI, m/z): 458 [M+H] $^+$.

[0450] 实施例 69 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-苯基噻唑基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A69)

[0451] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 5-苯基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A69。

[0452] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 5H), 7.22 (q, J = 1.1Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.79 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 12.4, 1.0Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.55 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.41 (d, J = 1.2Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0453] LRMS (ESI, m/z): 440 [M+H] $^+$.

[0454] 实施例 70 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-三氟甲基)苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A70)

[0455] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(4-(三氟甲基)苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A70。

[0456] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 4H), 7.51 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.22 (q, J = 1.1Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.6, 2.5Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 12.5, 1.1Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.56 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32 (td, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 2.40 (d, J = 1.5Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0457] LRMS (ESI, m/z): 507 [M+H] $^+$.

[0458] 实施例 71 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-甲基)苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A71)

[0459] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分

别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(4-甲基苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A71。

[0460] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.59(m, 2H), 7.33(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 - 7.19(m, 3H), 7.03(dd, $J = 7.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.98(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.83(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.72 - 4.60(m, 2H), 4.60 - 4.54(m, 1H), 4.50(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.25(dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 - 3.84(m, 1H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.56(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31(td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.41 - 2.30(m, 6H), 1.11(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H).

[0461] LRMS(ESI, m/z): 453[M+H] $^+$.

[0462] 实施例 72 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-(3-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A72)

[0463] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(3-氟苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A72。

[0464] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 - 7.43(m, 4H), 7.37 - 7.19(m, 3H), 6.93(dd, $J = 7.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.98(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.80(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68(dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58(dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 - 4.44(m, 2H), 4.23(dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.97 - 3.88(m, 1H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32(td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.40(d, $J = 1.4\text{Hz}$, 3H), 1.11(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0465] LRMS(ESI, m/z): 457[M+H] $^+$.

[0466] 实施例 73 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-(2,4-二氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A73)

[0467] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(2,4-二氟苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A73。

[0468] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71(dt, $J = 7.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 - 7.20(m, 2H), 7.16 - 7.00(m, 2H), 6.88(dd, $J = 7.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.75(dd, $J = 8.8, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.68(dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58(dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 - 4.44(m, 2H), 4.22(dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.91(dt, $J = 12.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.56(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.42 - 2.37(m, 3H), 1.12(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0469] LRMS(ESI, m/z): 475[M+H] $^+$.

[0470] 实施例 74 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5,6'-二甲基-6-((5-(2-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A74)

[0471] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(2-氟苯基)

噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A74。

[0472] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70(ddd, $J = 7.6, 5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.46 - 7.19(m, 5H), 6.93(dd, $J = 7.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.98(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.80(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68(dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.62 - 4.46(m, 3H), 4.23(dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.94(dt, $J = 12.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55(td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.42 - 2.36(m, 3H), 1.11(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0473] LRMS(ESI, m/z): 457[M+H] $^+$.

[0474] 实施例 75 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5,6'-二甲基-6-((5-(4-甲氧基苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-氯-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A75)

[0475] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-(4-甲氧基苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A75。

[0476] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.67(m, 2H), 7.32 - 7.19(m, 2H), 7.08 - 7.02(m, 2H), 6.93(dd, $J = 7.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.98(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.80(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68(dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.62 - 4.50(m, 2H), 4.50(d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.23(dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.90(dt, $J = 12.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.79(s, 3H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.56(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.43 - 2.37(m, 3H), 1.11(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0477] LRMS(ESI, m/z): 469[M+H] $^+$.

[0478] 实施例 76 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5,6'-二甲基-6-((5-甲氧基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A76)

[0479] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-甲氧基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A76。

[0480] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.13(q, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.62(dd, $J = 7.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.99(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68(dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58(dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.39(ddt, $J = 12.3, 2.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.20(dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.85 - 3.77(m, 4H), 3.70(p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.54(td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31(td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.38 - 2.32(m, 3H), 1.10(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0481] LRMS(ESI, m/z): 393[M+H] $^+$.

[0482] 实施例 77 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5,6'-二甲基-6-((5-三氟甲基噻吩基)-2-甲基)-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇(A77)

[0483] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 2-三氟甲基噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A77。

[0484] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.42(s, 1H), 7.13(q, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.05(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.85(dd, $J = 7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.98(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79(d, $J =$

5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 12.5, 1.1$ Hz, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.31 (td, $J = 6.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0485] LRMS (ESI, m/z): 431 [M+H]⁺.

[0486] 实施例 78 5-(((1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-3', 4', 5'-三羟基-5,6'-二甲基--3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-腈(A78)

[0487] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和噻吩-2-氰基,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A78。

[0488] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.14 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.44 (ddt, $J = 12.4, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.86 (dt, $J = 12.5, 1.1$ Hz, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0489] LRMS (ESI, m/z): 388 [M+H]⁺.

[0490] 实施例 79 5-(((1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-3', 4', 5'-三羟基-5,6'-二甲基--3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-甲酸甲酯(A79)

[0491] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和噻吩-2-甲酯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A79。

[0492] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 3H), 4.22 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (dt, $J = 12.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.34 (q, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0493] LRMS (ESI, m/z): 421 [M+H]⁺.

[0494] 实施例 80 5-(((1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-3', 4', 5'-三羟基-5,6'-二甲基--3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-甲酸苯酯(A80)

[0495] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和噻吩-2-苯基酯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A80。

[0496] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 5H), 4.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 3H), 4.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.91 (dt, $J =$

12.3, 1.2Hz, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.38 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H).

[0497] LRMS (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺.

[0498] 实施例 81 N-甲基-5-(((1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-三羟基-5,6'-二甲基--3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]基)-6-甲基)噻吩-2-甲酰胺 (A81)

[0499] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)-4-甲基苯和 N-甲基噻吩-2-甲酰胺,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A81。

[0500] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 3H), 4.21 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dt, $J = 12.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.35 (q, $J = 1.1\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0501] LRMS (ESI, m/z): 420 [M+H]⁺.

[0502] 实施例 82 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-乙炔基-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A82)

[0503] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)替换为 1-溴-4-乙炔基-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A82。

[0504] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (dt, $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J = 20.3, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.26 (dq, $J = 12.2, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.51 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.26 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.21 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0505] LRMS (ESI, m/z): 381 [M+H]⁺.

[0506] 实施例 83 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-乙炔基-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A83)

[0507] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-乙炔基-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-(4-氟苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A83。

[0508] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H).

[0509] LRMS (ESI, m/z): 467 [M+H]⁺.

[0510] 实施例 84 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-乙炔基-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A84)

[0511] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-乙炔基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 5-(呋喃-2-基)噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A84。

[0512] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.63 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.82 - 4.64 (m, 3H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.23 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.10 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0513] LRMS (ESI, m/z): 440 [M+H] $^+$.

[0514] 实施例 85 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-乙炔基-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A85)

[0515] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-乙炔基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-乙基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A85。

[0516] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 4H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (dt, $J = 12.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.54 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30 (td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dq, $J = 12.3, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.83 (dq, $J = 12.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.30 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0517] LRMS (ESI, m/z): 401 [M+H] $^+$.

[0518] 实施例 86 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-乙炔基-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A86)

[0519] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-乙炔基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-甲氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A86。

[0520] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.52 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.29 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H).

[0521] LRMS (ESI, m/z): 397 [M+H] $^+$.

[0522] 实施例 87 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-乙炔基-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A87)

[0523] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-乙炔基-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-乙氧基苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A87。

[0524] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dt, $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.25 - 3.99 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.54 (td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.34 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0525] LRMS (ESI, m/z): 411 [M+H] $^+$.

[0526] 实施例 88 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-3', 4', 5'-三羟基-6'-甲基-6-(4-甲基苯基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-5-腈 (A88)

[0527] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)替换为 4-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯甲腈,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A88。

[0528] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J = 12.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.21 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0529] LRMS (ESI, m/z): 382 [M+H] $^+$.

[0530] 实施例 89 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-3', 4', 5'-三羟基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-5-腈 (A89)

[0531] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 4-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯甲腈和 2-(4-氟苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A89。

[0532] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0533] LRMS (ESI, m/z): 468 [M+H] $^+$.

[0534] 实施例 90 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-3', 4', 5'-三羟基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-5-腈 (A90)

[0535] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 4-溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯甲腈和 5-(呋喃-2-基)

噻唑,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A90。

[0536] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.63 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.84 (dd, $J = 12.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.75 (dd, $J = 17.3, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.12 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0537] LRMS (ESI, m/z): 441 [M+H] $^+$.

[0538] 实施例 91 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-3', 4', 5'-三羟基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-5-腈 (A91)

[0539] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 4-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯甲腈和 2-乙基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A91。

[0540] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dq, $J = 12.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.82 (dq, $J = 12.5, 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.30 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0541] LRMS (ESI, m/z): 402 [M+H] $^+$.

[0542] 实施例 92 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-三羟基-6-(4-甲氧基苯基)-6'-甲基-3', 4', 5'-三羟基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-5-腈 (A92)

[0543] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 4-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯甲腈和 1-溴-4-甲氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A92。

[0544] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (dt, $J = 13.3, 1.2\text{Hz}$, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.22 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J = 12.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.11 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0545] LRMS (ESI, m/z): 398 [M+H] $^+$.

[0546] 实施例 93 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-3', 4', 5'-三羟基-6-(4-乙氧基苯基)-6'-甲基-3', 4', 5'-三羟基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-5-腈 (A93)

[0547] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 4-溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯甲腈和 1-溴-4-乙氧基

苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A93。

[0548] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (dt, $J = 14.2, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 7.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.22 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 3H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.55 (td, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.34 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H).

[0549] LRMS (ESI, m/z): 412 [M+H] $^+$.

[0550] 实施例 94 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A94)

[0551] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 替换为 1,4-二溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A94。

[0552] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.95 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 8.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.83 (dd, $J = 12.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.51 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.27 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.21 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0553] LRMS (ESI, m/z): 435 [M+H] $^+$.

[0554] 实施例 95 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A95)

[0555] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1,4-二溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-(4-氟苯基)噻吩,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A95。

[0556] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.62 (dt, $J = 7.0, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.02 (dd, $J = 7.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 3H), 4.51 (dd, $J = 7.3, 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.25 (dd, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 3.70 (p, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30 (td, $J = 7.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.11 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H).

[0557] LRMS (ESI, m/z): 521 [M+H] $^+$.

[0558] 实施例 96 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6'-甲基-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-溴-3',4',5',6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1,2'-吡喃]-3',4',5'-三醇 (A96)

[0559] 将 2-溴-1,4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1,4-二溴-2,5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 5-(呋喃-2-基)噻唑,按照 A1 的合成方法,合成目标化合物 A96。

[0560] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.5Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.1Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.8Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.56 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0561] LRMS (ESI, m/z): 494 [M+H] $^+$.

[0562] 实施例 97 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-氟-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A97)

[0563] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1, 4-二溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-乙基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A97。

[0564] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 - 7.47 (m, 2H), 6.81 - 6.70 (m, 2H), 4.97 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 3.70 (p, J = 6.9Hz, 1H), 3.54 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.30 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.97 (dq, J = 12.5, 8.0Hz, 1H), 2.83 (dq, J = 12.3, 8.0Hz, 1H), 1.30 (t, J = 8.0Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0565] LRMS (ESI, m/z): 455 [M+H] $^+$.

[0566] 实施例 98 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(4-甲氧基苄基)-5-溴-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A98)

[0567] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1, 4-二溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-甲氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A98。

[0568] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (dt, J = 15.5, 1.1Hz, 2H), 7.09 (dt, J = 7.5, 1.1Hz, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 4.91 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.1, 5.0Hz, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.28 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.11 (d, J = 6.9Hz, 3H).

[0569] LRMS (ESI, m/z): 451 [M+H] $^+$.

[0570] 实施例 99 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6'-甲基-6-(4-乙氧基苄基)-5-溴-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环 [异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A99)

[0571] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯 (1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1, 4-二溴-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-乙氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A99。

[0572] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (dt, J = 4.8, 1.1Hz, 2H), 7.09 (dt, J = 7.5, 1.1Hz, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.97 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.77 (d, J =

5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.23 - 4.10(m, 4H), 3.77 - 3.64(m, 2H), 3.54(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.30(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.34(t, J = 8.0Hz, 3H), 1.10(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0573] LRMS(ESI, m/z): 465[M+H]⁺.

[0574] 实施例 100 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-5-甲氧基-6'-甲基-6-(4-甲基苄基)-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A100)

[0575] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 替换为 1-溴-4-甲氧基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A100。

[0576] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 - 7.27(m, 2H), 7.10(dt, J = 7.4, 1.1Hz, 2H), 6.95(s, 1H), 4.97(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.77(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.17(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.72 - 3.64(m, 1H), 3.62 - 3.47(m, 2H), 3.40(dd, J = 12.4, 1.0Hz, 1H), 3.29(td, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 2.21(d, J = 1.2Hz, 3H), 1.08(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0577] LRMS(ESI, m/z): 387[M+H]⁺.

[0578] 实施例 101 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-((5-(4-氟苯基)噻吩基)-2-甲基)-5-甲氧基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A101)

[0579] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-甲氧基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-(4-氟苯基)噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A101。

[0580] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 - 7.63(m, 2H), 7.61(t, J = 1.1Hz, 1H), 7.32 - 7.21(m, 3H), 7.07(dd, J = 7.5, 1.1Hz, 1H), 6.98(d, J = 1.3Hz, 1H), 4.97(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.78(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68(dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58(dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.22(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.99(dd, J = 12.3, 1.0Hz, 1H), 3.82(dt, J = 12.5, 1.2Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.72 - 3.64(m, 1H), 3.54(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31(td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.10(d, J = 6.9Hz, 3H).

[0581] LRMS(ESI, m/z): 473[M+H]⁺.

[0582] 实施例 102 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-((5-(2-呋喃基)噻唑基)-2-甲基)-5-甲氧基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇(A102)

[0583] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9) 和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-甲氧基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 5-(呋喃-2-基)噻唑, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A102。

[0584] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.57 - 7.50(m, 2H), 6.98(t, J = 1.1Hz, 1H), 6.86(dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 6.62(t, J

= 7.5Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 12.4, 1.0Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.5, 1.0Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (q, J = 6.8Hz, 2H), 3.55 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.32 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.7Hz, 3H).

[0585] LRMS (ESI, m/z): 446 [M+H]⁺.

[0586] 实施例 103 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-6-((5-乙基噻吩基)-2-甲基)-5-甲氧基-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A103)

[0587] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-甲氧基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 2-乙基噻吩, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A103。

[0588] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.89 (t, J = 1.1Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.5, 1.0Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 12.4, 1.0Hz, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 5H), 3.54 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 2.96 (dq, J = 12.4, 8.0Hz, 1H), 2.83 (dq, J = 12.3, 8.0Hz, 1H), 1.30 (t, J = 8.0Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0589] LRMS (ESI, m/z): 407 [M+H]⁺.

[0590] 实施例 104 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A104)

[0591] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-甲氧基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-甲氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A104。

[0592] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.96 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 6.9, 5.0Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 12.4, 1.0Hz, 1H), 3.29 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.7Hz, 3H).

[0593] LRMS (ESI, m/z): 403 [M+H]⁺.

[0594] 实施例 105 (1S, 3' R, 4' S, 5' S, 6' R)-5-甲氧基-6-(4-乙氧基苯基)-6'-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢-3H-螺环[异苯并呋喃-1, 2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇 (A105)

[0595] 将 2-溴-1, 4-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯(1-9)和对溴甲苯分别替换为 1-溴-4-甲氧基-2, 5-双(((2-甲氧基丙烷-2-基)氧)甲基)苯和 1-溴-4-乙氧基苯, 按照 A1 的合成方法, 合成目标化合物 A105。

[0596] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (t, J = 1.1Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.2Hz, 2H), 6.95 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 4.97 (d, J =

5.0Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.9, 1.0Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (td, J = 7.0, 5.0Hz, 1H), 1.34 (t, J = 8.0Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.7Hz, 3H).

[0597] LRMS (ESI, m/z) : 417 [M+H]⁺.

[0598] 理化性质实施例

[0599] 表 1、化合物的物理化学性质

[0600]

编号	化学性质		
	LogP	CLogP	tPSA
A1	3.13	3.083	79.15
A2	3.55	3.612	79.15
A3	3.97	4.141	79.15
A4	3.55	3.612	79.15
A5	2.52	2.503	88.38
A6	2.86	3.032	88.38
A7	2.82	2.729	79.15
A8	3.31	3.258	79.15
A9	3.73	3.787	79.15
A10	2.86	2.985	79.15
A11	4.38	4.4794	79.15
A12	4.22	4.328	79.15
A13	3.31	3.08	91.51
A14	3.64	3.758	79.15
A15	3.18	2.954	79.15
A16	2.17	3.144	88.38

[0601]

A17	2.07	2.412	100.74
A18	3.43	2.9174	91.51
A19	3.61	3.17576	91.51
A20	3.45	3.026	91.51
A21	3.69	3.796	79.15
A22	4.11	4.325	79.15
A23	4.52	4.854	79.15
A24	4.44	4.724	79.15
A25	3.08	3.216	88.38
A26	3.41	3.745	88.38
A27	3.38	3.442	79.15
A28	3.87	3.971	79.15
A29	4.29	4.5	79.15
A30	3.42	3.698	79.15
A31	4.94	5.1924	79.15
A32	4.78	5.041	79.15
A33	3.86	3.793	91.51
A34	4.2	4.471	79.15
A35	4.1	4.327	79.15
A36	2.73	3.857	88.38
A37	2.63	3.125	100.74
A38	3.29	3.226	79.15
A39	2.68	2.646	88.38
A40	3.01	3.175	88.38
A41	2.98	2.872	79.15
A42	3.47	3.401	79.15
A43	3.02	3.128	79.15
A44	4.54	4.6224	79.15
A45	4.38	4.471	79.15
A46	3.46	3.223	91.51
A47	3.7	3.757	79.15
A48	2.33	3.287	88.38
A49	2.23	2.555	100.74
A50	3.62	3.532	79.15
A51	4.04	4.061	79.15
A52	4.45	4.59	79.15
A53	4.37	4.46	79.15
A54	3	2.952	88.38
A55	3.34	3.481	88.38
A56	3.31	3.178	79.15
A57	3.8	3.707	79.15

[0602]

A58	4.21	4.236	79.15
A59	3.35	3.434	79.15
A60	4.86	4.9284	79.15
A61	4.71	4.777	79.15
A62	3.79	3.529	91.51
A63	4.13	4.207	79.15
A64	4.03	4.063	79.15
A65	2.66	3.593	88.38
A66	2.56	2.861	100.74
A67	3.92	3.3664	91.51
A68	4.1	3.62476	91.51
A69	3.94	3.475	91.51
A70	5.63	5.6747	79.15
A71	5.19	5.276	79.15
A72	4.86	4.9284	79.15
A73	5.02	5.07434	79.15
A74	4.86	4.9284	79.15
A75	4.58	4.7211	88.38
A76	3.04	2.7235	88.38
A77	3.95	3.6355	79.15
A78	3.06	2.2095	102.94
A79	2.85	2.7245	105.45
A80	4.51	4.2335	105.45
A81	2.17	1.59	108.25
A82	3.29	3.353	79.15
A83	4.54	4.7494	79.15
A84	2.23	2.682	100.74
A85	3.47	3.528	79.15
A86	2.68	2.773	88.38
A87	3.01	3.302	88.38
A88	3.16	2.656	102.94
A89	4.41	4.0524	102.94
A90	2.1	1.985	124.53
A91	3.34	2.831	102.94
A92	2.55	2.076	112.17
A93	2.89	2.605	112.17
A94	3.96	3.946	79.15
A95	5.21	5.3424	79.15
A96	2.9	3.275	100.74
A97	4.14	4.121	79.15
A98	3.35	3.366	88.38

[0603]

A99	3.68	3.895	88.38
A100	3	3.002	88.38
A101	4.25	4.3984	88.38
A102	1.94	2.331	109.97
A103	3.18	3.177	88.38
A104	2.39	2.422	97.61
A105	2.73	2.951	97.61
达格列净	2.27	3.3687	99.38

[0604] 注：化合物的物理化学属性 (LogP、CLogP 和 tPSA 的值为 ChemOffice 软件包中的 Chemdraw 软件预测数值。”-”代表没有

[0605] 结论：该类化合物的物理化学属性 (LogP、CLogP 和 tPSA 等) 与阳性药 (达格列净) 相当, 也具有良好成药性。

[0606] 药理活性试验实施例

[0607] 实验实施例 1

[0608] 通过实验测定通式 I 化合物对人源钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 的抑制作用, 实验操作按参考文献进行¹。实验数据如表 1 所示。

[0609] (1) 试剂与仪器

[0610] 主要试剂：甲基 - α -D-[U-¹⁴C]glucopyranoside (Perkin Elmer)

[0611] 二甲亚砜 (Genebase, Prod No:0231)

[0612] 主要仪器：Perkin Elmer 1450-023

[0613] 分组和剂量设置

[0614] 剂量设置依据：

[0615] 根据初筛和测试 IC₅₀ 的要求, 设置化合物的测试浓度梯度和设置复孔。

[0616] 剂量设置与组别：

[0617] (1) 初筛 hSGLT2 用两个浓度, 100nM 和 10nM；

[0618] (2) 测试 IC₅₀ 的所有受试化合物 hSGLT2 测试浓度从 100nM 起始, 均 3 倍梯度稀释, 共设 6 个浓度, 从每个浓度设 3 个复孔；所有受试化合物 hSGLT1 测试浓度从 100 μ M 起始, 均 3 倍梯度稀释, 共设 6 个浓度, 从每个浓度设 3 个复孔。

[0619] (2) 实验原理：

[0620] SGLT2 以钠 - 葡萄糖 1:1 的比率转运 D- 葡萄糖, 葡萄糖用非代谢形式的同位素标记的甲基 - α -D-[U-¹⁴C]glucopyranoside 和甲基 - α -D-glucopyranoside 代替, 测试细胞转入的同位素量。

[0621] (3) 实验步骤：

[0622] 1) 96 孔板铺 0.2% 的明胶于 37 $^{\circ}$ C 培养箱中备用；

[0623] 2) NIH3T3-hSGLT2 细胞接入 96 孔板, 40000/well, 每孔 100 μ L 培养基；

[0624] 3) 第二天换液一次, 同时培养基中加入丁酸钠, 终浓度为 2mM；

[0625] 4) KRH-Na⁺ 100 μ L 洗细胞 3 次, 然后 50 μ L 孵育细胞 30 分钟。细胞换为 50 μ L 溶于 KRH-Na⁺ 的化合物, 加 uptake buffer (KRH-Na⁺ 加甲基 - α -D-[U-¹⁴C]glucopyranoside 以及 1/6mM 甲基 - α -D-glucopyranoside, 每孔 10 μ L)；背景对照用 KRH- 乙酰胆碱溶液代替

KRH-Na⁺

[0626] 5) 100 μL PBS 洗 3 次, 烘干, 50 μL 裂解液和 150 μL 闪烁液, 盖上膜, 压平, 在震荡仪上振荡混匀, 4℃, 1500r 离心 3 分钟, 取出, 读数;

[0627] 6) 结果分析。

[0628] (4) 数据处理及统计分析

[0629] 通过化合物孔的读值减掉背景值的数值与 DMSO 对照孔减掉背景值的数值的比值, 计算得到各样品各浓度条件下的抑制率 (% Inhibition)。

$$[0630] \quad \text{Inhibition \%} = \left(1 - \frac{L_{\text{Sample}} - L_{\text{Background}}}{L_{\text{Control}} - L_{\text{Background}}} \right) \times 100$$

[0631] IC₅₀的计算公式如下所示:

$$[0632] \quad y = \text{bottom} + \frac{\text{top} - \text{bottom}}{1 + (x / IC_{50})^{\text{slope}}}$$

[0633] y 值即是活性或者抑制百分数, x 值是对应的化合物浓度, top(曲线的最大 y 值)、bottom(曲线的最小 y 值)。

[0634] 表 1 体外 SGLT2 的抑制率测试结果

[0635]

化合物	%抑制率±SD		化合物	%抑制率 ± SD	
	100 nM	10 nM		100 nM	10 nM
A1	26.9±9.1	21.2±14.4	A16	39.0±16.1	27.5±19.6
A2	62.6±2.0	51.4±2.1	A22	79.8±8.5	25.0±3.1
A3	31.0±9.7	23.1±18.5	A26	90.5±4.1	51.5±10.7
A4	42.2±3.5	34.1±23.6	A28	86.1±2.4	67.0±4.9
A5	28.9±7.2	26.0±14.0	A31	91.5±11.7	67.5±5.7
A6	27.6±3.1	27.0±15.7	A33	20.7±7.5	25.0±9.3
A7	27.9±1.9	15.7±25.2	A35	95.7±2.0	22.4±7.5
A8	59.1±5.3	30.4±4.8	A36	102.8±3.7	24.4±8.8
A9	52.8±15.5	34.7±24.0	A42	103.5±2.8	62.4±11.8
A10	45.8±10.2	28.1±25.8	A46	63.6±2.4	16.0±14.8
A11	31.4±8.1	29.4±11.1	A47	50.2±10.8	19.4±0.5
A12	49.1±20.0	20.4±28.4	A48	33.2±10.1	13.1±8.4
A13	46.9±8.6	31.0±30.5	A57	95.4±2.8	31.1±7.4
A14	55.8±13.2	25.8±15.0	A85	50.4±16.9	33.9±14.1
A15	50.8±4.4	46.9±4.0	达格列净	101.8±2.1	74.3±6.0

[0636] 表 2 体外 SGLT2 的抑制活性和选择性测试结果

[0637]

化合物	IC ₅₀ ±SD(nM)		选择性 ^a
	SGLT2	SGLT1	
A2	63.5±7.1	22340±4260	351
A8	285.1±116.7	ND ^b	ND ^b
A22	29.7±18.4	410±50	13
A26	15.7±2.1	920±90	58
[0638]			
A28	1.9±0.1	1330±190	700
A31	3.6±0.7	70140±7900	19483
A35	24.0±2.4	1950±130	81
A36	32.4±8.2	5400±660	166
A42	26.2±2.0	25900±4290	988
A57	8.4±0.7	1930±160	229
达格列净	3.9±0.6	9230±770	2366

[0639] ^a选择性通过 IC₅₀SGLT1/IC₅₀SGLT2 计算 ;^bND 表示未测试。

[0640] 实验实施例 2

[0641] 实验方法

[0642] (1) 急性给予化合物观察其对于 SD 大鼠尿糖含量的变化

[0643] 取正常 SD 大鼠雄性 38 只,按体重和血糖随机分为 5 组,每组 6-8 只。在正常状态下,分别口服给药阳性达格列净 1mg/kg,测试化合物口服给药 1mg/kg,空白对照组口服给药 0.5% MC 溶液,口服灌胃给药后置于大鼠代谢笼内,于给药 24h 后收集尿液,记录尿体积,并检测尿糖浓度,并按如下公式计算尿糖含量。

[0644] 尿糖含量 = 尿糖浓度 × 尿体积

[0645] (2) 葡萄糖浓度的检测

[0646] 使用葡萄糖检测试剂盒检测尿液中的葡萄糖水平。

[0647] (3) 数据处理及统计分析

[0648] 数据以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 Student-t test 对数据进行统计学分析, p<0.05 即为具有统计学差异。

[0649] 实验结果如下表和图 1、图 2:

[0650] 表 3. 受试物单次给药对 SD 大鼠尿液中各指标的影响

[0651]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	给药 24h 后		
			尿糖浓度	尿液体积	排糖总量
空白对照组	0.5%MC	8	0.99±0.56	19.63±4.96	3.72±2.83
A28	1	8	76.29±71.20*	24±6.63	337.10±313.7*
A31	1	8	1.50±0.60	33.13±9.99*	9.41±6.18***
达格列净	1	8	251.92±52.98 ***	40.75±8.60** *	1860.61±575.28** *

[0652] Note:**, p value<0.01;***, p value<0.001;与空白对照组比较

[0653] 表 4. 受试物单次给药对 SD 大鼠尿液中各指标的影响

[0654]

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	给药 24h 后		
			尿糖浓度	尿液体积	排糖总量
空白对照组	0.5%MC	6	0.78±1.50	14.67±3.61	1.40±2.31
A42	1	6	0.82±0.73	18.5±3.51*	2.56±2.37
A57	1	6	232.39±50.5* **	19.17±2.71*	786.39±96.43***
达格列净	1	6	382.41±35.64 ***	26.67±3.01** *	1822.21±112.97***

[0656] Note:**, p value<0.01;***, p value<0.001;与空白对照组比较

[0657] 实验实施例 3

[0658] 实验方法：

[0659] 健康大鼠 6 只，随机分成 2 组，每组 3 只。分别灌胃和静脉注射给予 A28，药物经研磨并溶于 0.5% MC。试验前禁食 8h。

[0660] 3 只大鼠静脉给药 2mg/kg 的受试化合物 A28，3 只大鼠口服给药 10mg/kg 的受试化合物 A28，分别在给药前，给药后 15min，30min，1h，2h，4h，8h，24h 从大鼠眼眶静脉丛取血，每个时间点每个剂量分别取 3 只大鼠，立即离心取血浆。

[0661] 实验结果：

[0662] 大鼠静脉注射和灌胃给予 A28 后，平均药动学参数见表 5。

[0663] 大鼠灌胃给予 10mg/kg A28 后，平均血浆浓度达峰时间 T_{max} 为 1.67h，达峰浓度 C_{max} 为 272.7ng/ml；药时曲线下面积 AUC_{0-t} 为 1348.7ng·h/ml；末端消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 1.69h。静脉注射 2mg/kg A28 后， AUC_{0-t} 为 251.9ng·h/ml；经剂量标准化后，大鼠灌胃给予 10mg/kg A28 后的绝对生物利用度为 107%。

[0664] 表 5. 大鼠灌胃和静脉注射给予 A28 后的平均药动学参数

[0665]

给药方式	剂量 mg/kg	T _{max} h	C _{max} ng/mL	AUC _{0-t} ng/mL*h	AUC _{0-∞} ng/mL*h	MRT h	t _{1/2} h	CLz L/h/kg	F %
静脉	2	0.25	201.3	251.9	251.9	0.982	1.53	8.03	/
灌胃	10	1.67	272.7	1348.7	1349.7	3.785	1.69	/	107

[0666] 与现有药物达格列净相比,本发明化合物 A28 的绝对生物利用度 (107%) 优于达格列净 (84%), 表明该化合物具有较好的药物代谢性质, 可进行后续的开发。

[0667] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

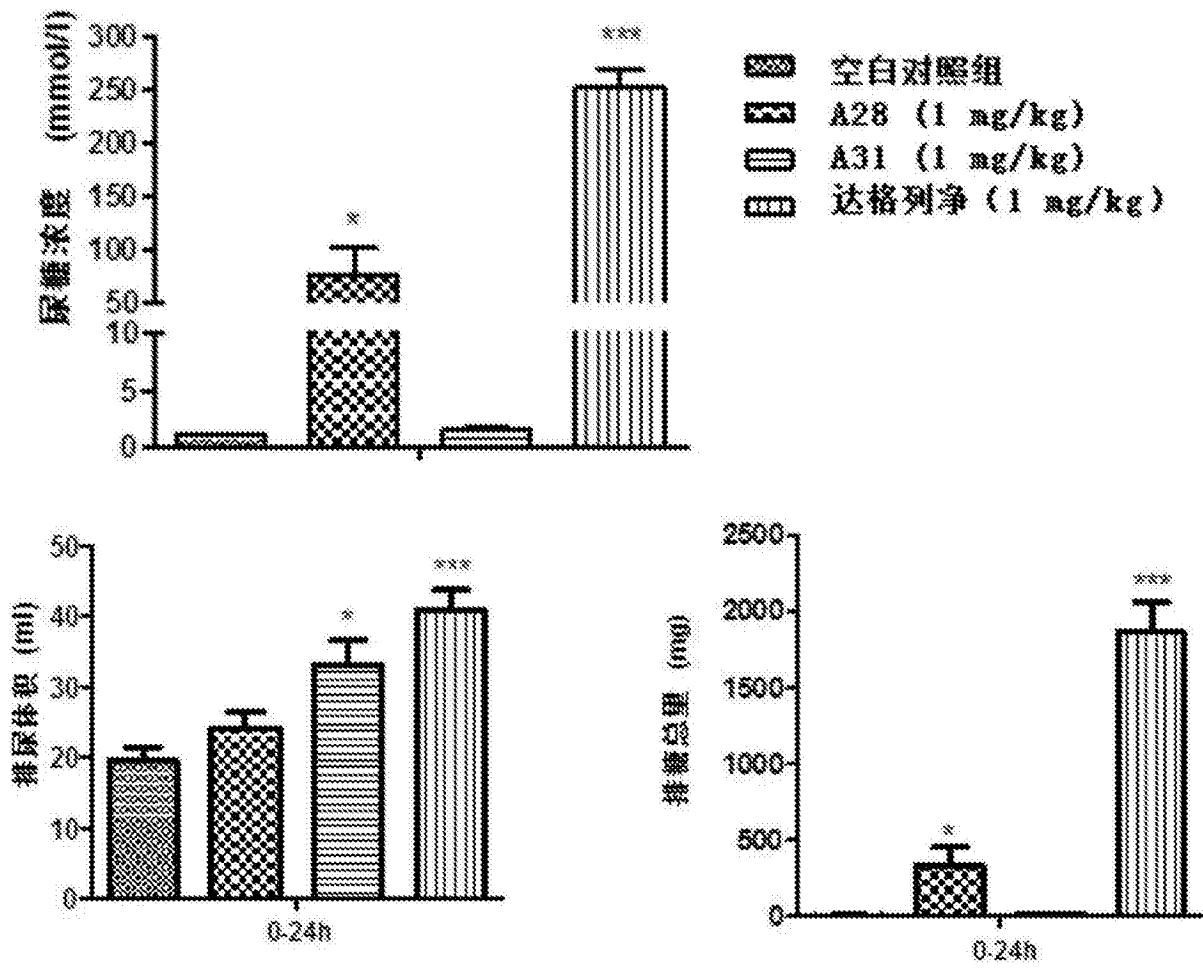


图 1

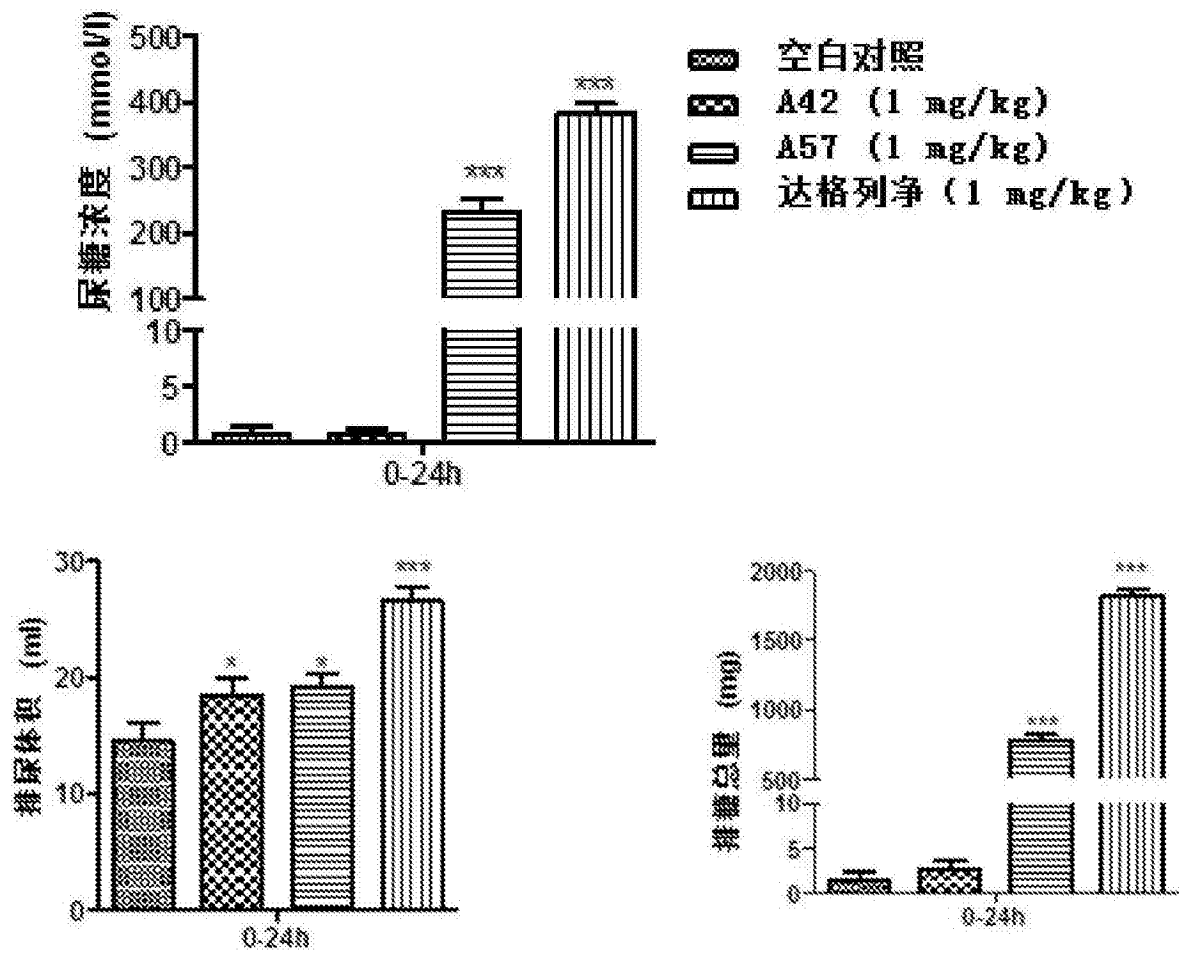


图 2