

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2012年8月23日 (23.08.2012)



(10) 国际公布号  
WO 2012/109996 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07H 7/04 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)  
A61K 31/7048 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/071243
- (22) 国际申请日: 2012年2月17日 (17.02.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201110040757.X 2011年2月18日 (18.02.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海瓊黎科技有限公司 (SHANGHAI YINGLI SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路 199 号 109 室, Shanghai 201203 (CN)。 上海药谷生物医药创新研究院 (SHANGHAI PHARMVALLY INNOVATION INSTITUTION OF BIOMEDICINE) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区哈雷路 998 号 4 号楼 4 楼, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 许祖盛 (XU, Zusheng) [CA/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路 199 号 109 室, Shanghai 201203 (CN)。 钱苏 (QIAN, Su) [US/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路 199 号 109 室, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海智信专利代理有限公司 (SHANGHAI ZHI XIN PATENT AGENT LTD.); 中国上海市斜土路 1223 号之俊大厦 26 楼, Shanghai 200032 (CN)。

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

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

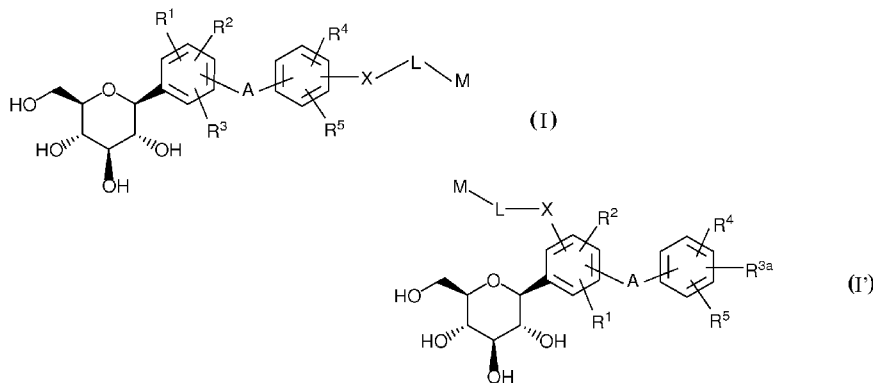
### 根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

[见续页]

(54) Title: ARYL GLYCOSIDE COMPOUND, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种芳基糖苷类化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Disclosed are an aryl glycoside compound as represented by formula I or formula I', a pharmaceutically acceptable salt thereof, optical isomer thereof or a prodrug thereof. The present invention relates to a method of preparing said aryl glycoside compound and the use thereof. The aryl glycoside compound of the present invention has an excellent ability to inhibit SGLT activity, especially SGLT2 activity, and is a diabetes-fighting medicine with great potential.

(57) 摘要: 本发明公开了一种如式 I 或 I' 所示的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药, 本发明还涉及上述芳基糖苷类化合物的制备方法和应用。本发明的芳基糖苷类化合物对 SGLT, 特别是 SGLT2 具有非常好的抑制活性, 是一类极具潜力的抗糖尿病药物。

WO 2012/109996 A1

**本国际公布:**

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

## 一种芳基糖苷类化合物及其制备方法和应用

### 技术领域

本发明具体的涉及一种芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药，其制备方法和用途，以及含有该种化合物的药物组合物。

### 背景技术

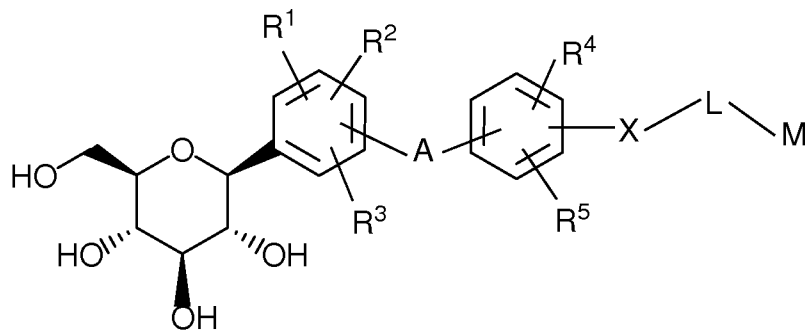
钠依赖的葡萄糖转运蛋白(sodium-glucose co-transporters, SGLTs)在维持人体血糖稳定中起着关键作用。SGLTs已在肠(SGLT1)和肾(SGLT1和SGLT2)中发现。肾SGLT从肾滤过液中再吸收葡萄糖，从而防止血糖从尿中丢失。SGLT2转运肾再吸收葡萄糖的98%，而SGLT1只占其余的2%。抑制SGLT2活性，可以特异性地抑制肾脏对葡萄糖的再吸收，而增加葡萄糖在尿中的排泄，对糖尿病患者来说也就可能使其血浆葡萄糖正常化。因此，SGLT特别是SGLT2抑制剂是很有前景的候选抗糖尿病药物（Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11):1531-1540）。

到目前为止，已有很多药物公司先后开发了一系列SGLT2抑制剂。参见，比如，Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11):1531-1540; William N.W., Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 52, No. 7, 1785-1794; Chao, E.C.等，Nature Reviews Drug Discovery, 2010, Vol. 9, No. 7, 551-559。芳基糖苷作为SGLT2抑制剂也可由下列专利申请案中已知，WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、US 2003/0114390、WO 04/063209、WO 2005/012326、US 2005/0209166、US 2006/0122126、WO 2006/011502、US 2007/0293690、WO 2008/034859、WO 2008/122014、与WO 2009/026537。

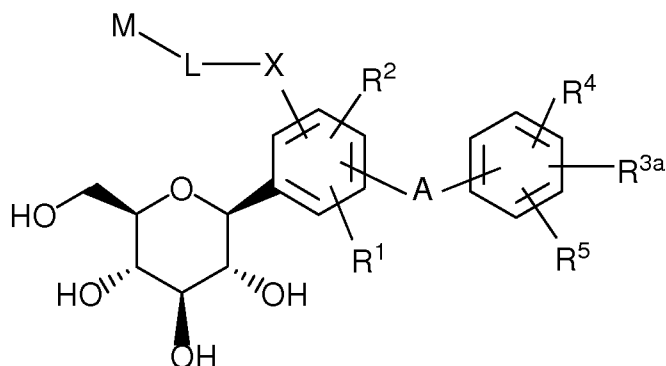
### 发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供了一种新的对于抑制SGLT，特别是SGLT2非常有效的芳基糖苷衍生物或其异构体、外消旋体、药学上可接受的盐，以及其用途和含其的药物组合物。本发明还提供了制备本发明化合物的方法。

本发明涉及一种如式I或I'所示的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药；



I



I'

其中, X 为 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CONR<sup>6</sup>、NHCO、NHSO<sub>2</sub> 或单键;

L 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚环烷基), 或者 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚环烷基) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基); 其中, 所述的亚环烷基上的碳原子也可被杂原子 O、N 或 S 替换;

M 为 4 元杂环烷基; 当 M 为氮杂环丁烷基并且氮杂环丁烷基中的氮原子与 L 相连时, X-L 不为 O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(OR<sup>6f</sup>)CH<sub>2</sub>, 其中 m 是 1-3, R<sup>6f</sup> 为氢、烷基或烷基羰基;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立的为氢、OH、-OR<sup>7</sup>、烷基、-SR<sup>5i</sup> 或卤素, 或 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 中的两个可与它们所连接的碳一起形成 5、6 或 7 元碳环或可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的杂环;

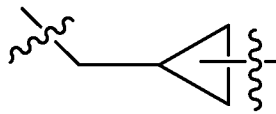
R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立的为氢、OH、-OR<sup>5a</sup>、-O 芳基、-OCH<sub>2</sub> 芳基、烷基、环烷基、卤素、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、-CONR<sup>6a</sup>R<sup>6e</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NHSO<sub>2</sub> 芳基、芳基、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、-SO<sub>2</sub> 芳基, 或可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的 5、6 或 7 元杂环; 或者 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 与它们所连接的碳一起形成 5、6 或 7 元碳环或可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的杂环;

R<sup>7</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup> 和 R<sup>5i</sup> 独立的为烷基 (如乙基);

$R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{6d}$  和  $R^{6e}$  独立的为氢、烷基、芳基、烷芳基或环烷基，或  $R^{6a}$  和  $R^{6e}$  与它们所连接的氮一起形成可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或  $SO_2$  的杂原子的 5、6 或 7 元杂环；

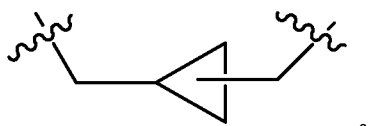
A 为 O、S、1,1-亚环丙基、CHF、 $CF_2$  或  $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 1-3。

其中，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基) - (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚环烷基) 表示的意思为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基与 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚

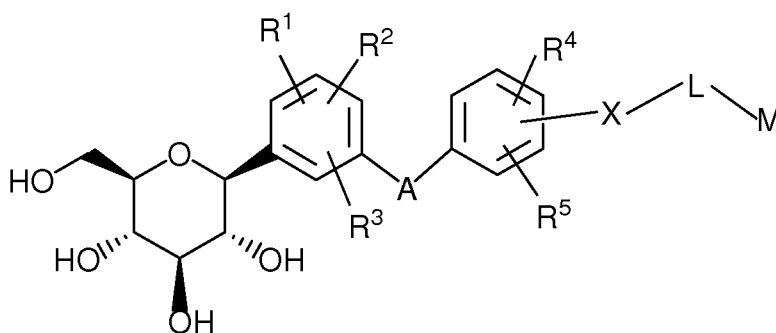


环烷基连接形成的基团，如“亚甲基-亚环丙基”即为

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基) - (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚环烷基) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基) 表示的意思为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基依次与 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚环烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基连接形成的基团，如“亚甲基-亚环丙基-亚甲基”，即为



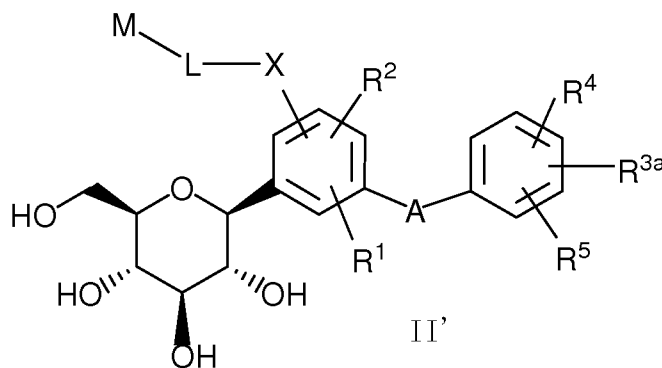
本发明中，所述的化合物 I 中基团 A 的取代位置较佳的如下所示：



II

其中基团 X 的取代位置较佳的为 A 的对位；

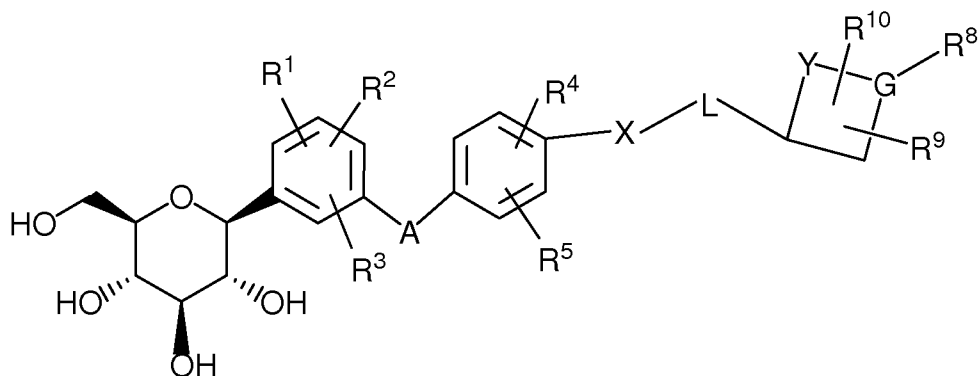
所述的化合物 I' 中基团 A 的取代位置较佳的如下所示：



II'

本发明中，所述的化合物 I、I'、II 或 II' 中基团 X 的取代位置较佳的为 A 的对位。

本发明中，所述的化合物 I 较佳的为如下结构 IIA：



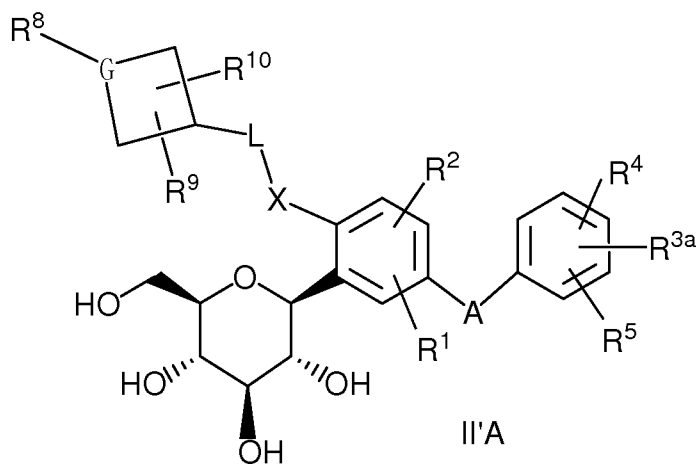
IIA

IIA 中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L 和 A 的定义均同前所述；

Y 为碳或氧，G 为碳、氧、氮、S、或 SO，当 G 为氧、S、或 SO 时， $R^8$  不存在；Y 和 G 不同时为碳；当 G 为氮时， $R^8$  为 H、 $C_1\sim C_3$  烷基、连接  $C_1\sim C_3$  烷基的羰基、连接  $C_1\sim C_6$  烷氧基的羰基（如叔丁氧羰基）、卤素（如氟、氯、溴或碘）取代的  $C_6\sim C_{10}$  芳基、杂原子为一个氧原子的四元杂环烷基或者连接  $C_1\sim C_3$  烷基的  $SO_2$ ；

$R^9$  和  $R^{10}$  独立的为 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、卤素（如氟、氯、溴或碘）、羟基、环烷基、 $C_1\sim C_6$  烷氧基、 $C_1\sim C_6$  烷羰氧基、氨基、 $C_1\sim C_3$  卤代烷基（优选一氟甲基或二氟甲基）、 $C_1\sim C_6$  烷氨基或  $C_1\sim C_6$  烷基-羰氨基。

本发明中，所述的化合物 I' 较佳的为如下结构 II'A：



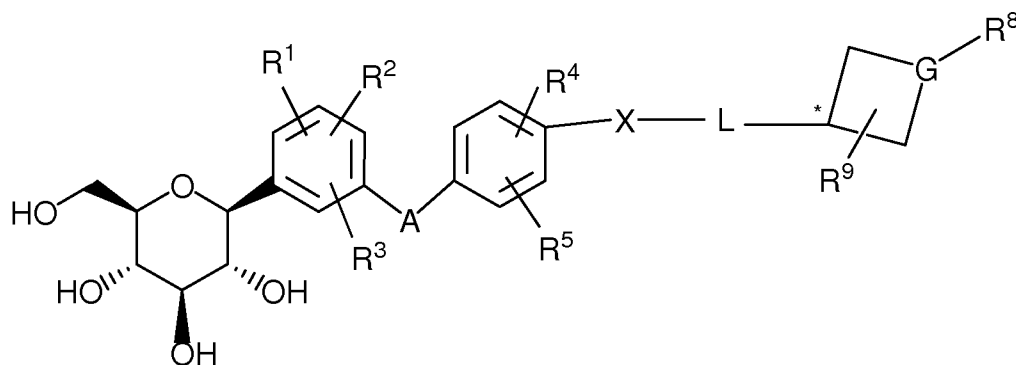
II'A

II'A 中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L 和 A 的定义均同前所述；

G 为碳、氧、氮、S、或 SO，当 G 为氧、S、或 SO 时， $R^8$  不存在；当 G 为氮时， $R^8$  为 H、 $C_1\sim C_3$  烷基、连接  $C_1\sim C_3$  烷基的羰基、连接  $C_1\sim C_6$  烷氧基的羰基或者连接  $C_1\sim C_3$  烷基的  $SO_2$ ；

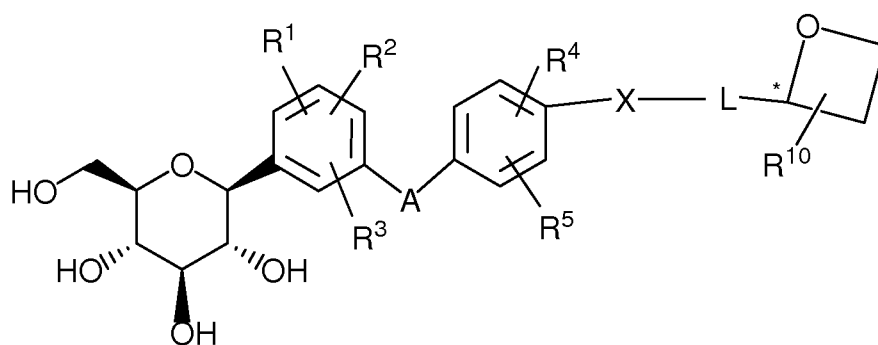
$R^9$  和  $R^{10}$  独立的为 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、卤素（如氟、氯、溴或碘）、羟基、环烷基、 $C_1\sim C_6$  烷氧基、 $C_1\sim C_6$  烷羰氧基、氨基、 $C_1\sim C_3$  卤代烷基、 $C_1\sim C_6$  烷氨基或  $C_1\sim C_6$  烷基-羰氨基。

本发明中，所述的化合物 IIA 较佳的为如下结构 IIAa 或 IIAb：



IIAa

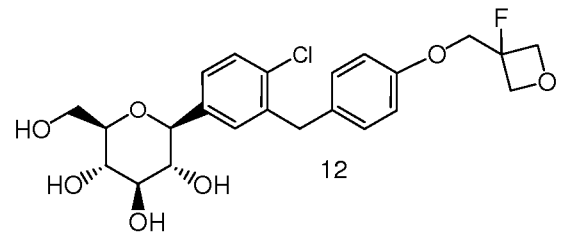
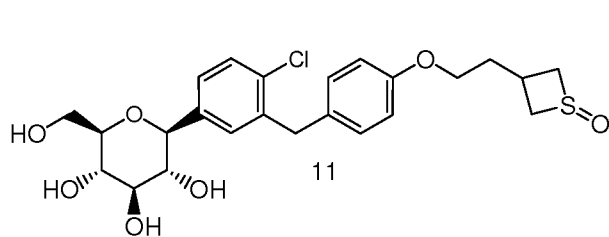
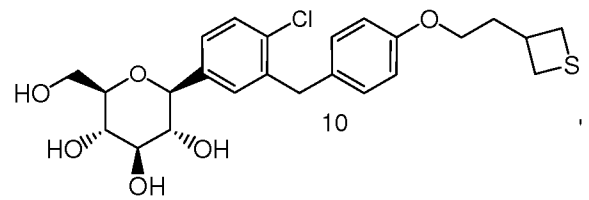
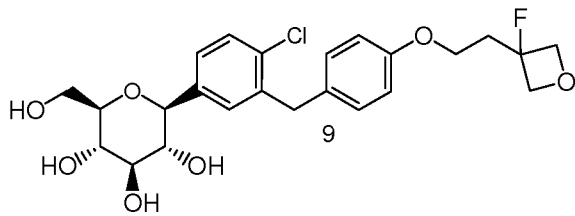
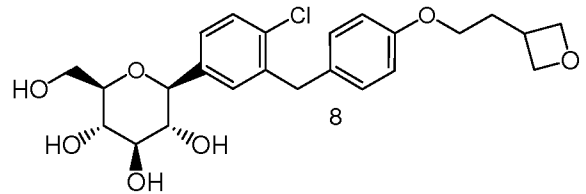
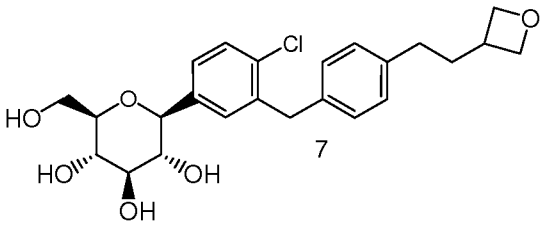
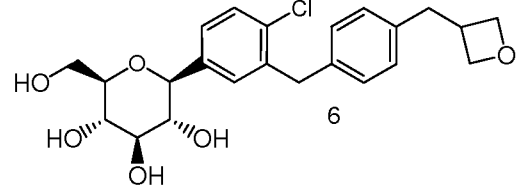
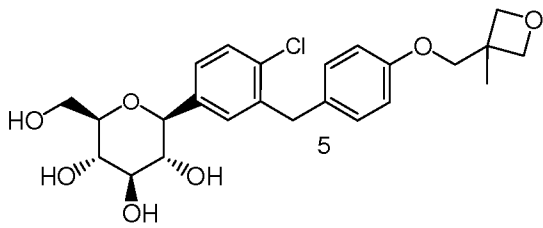
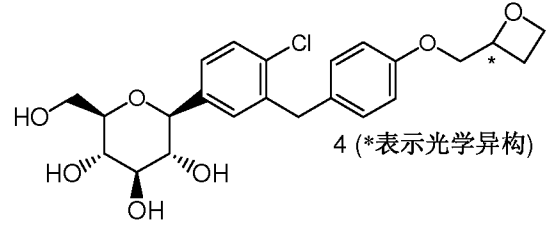
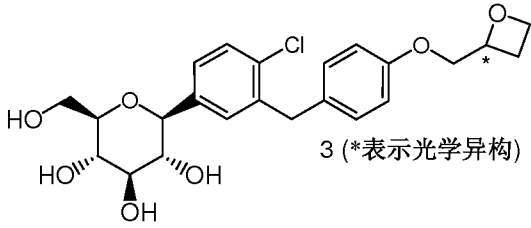
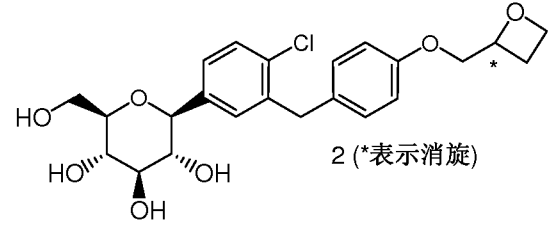
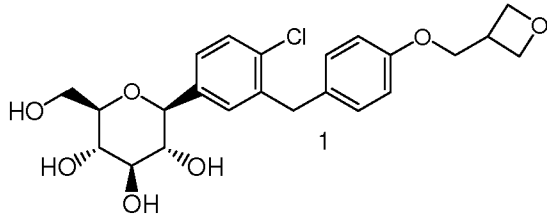
其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L、A、 $R^8$  和  $R^9$  的定义均同前所述；G 为氧、氮、S、或 SO；\*表示消旋，或者 R 或 S 绝对构型；



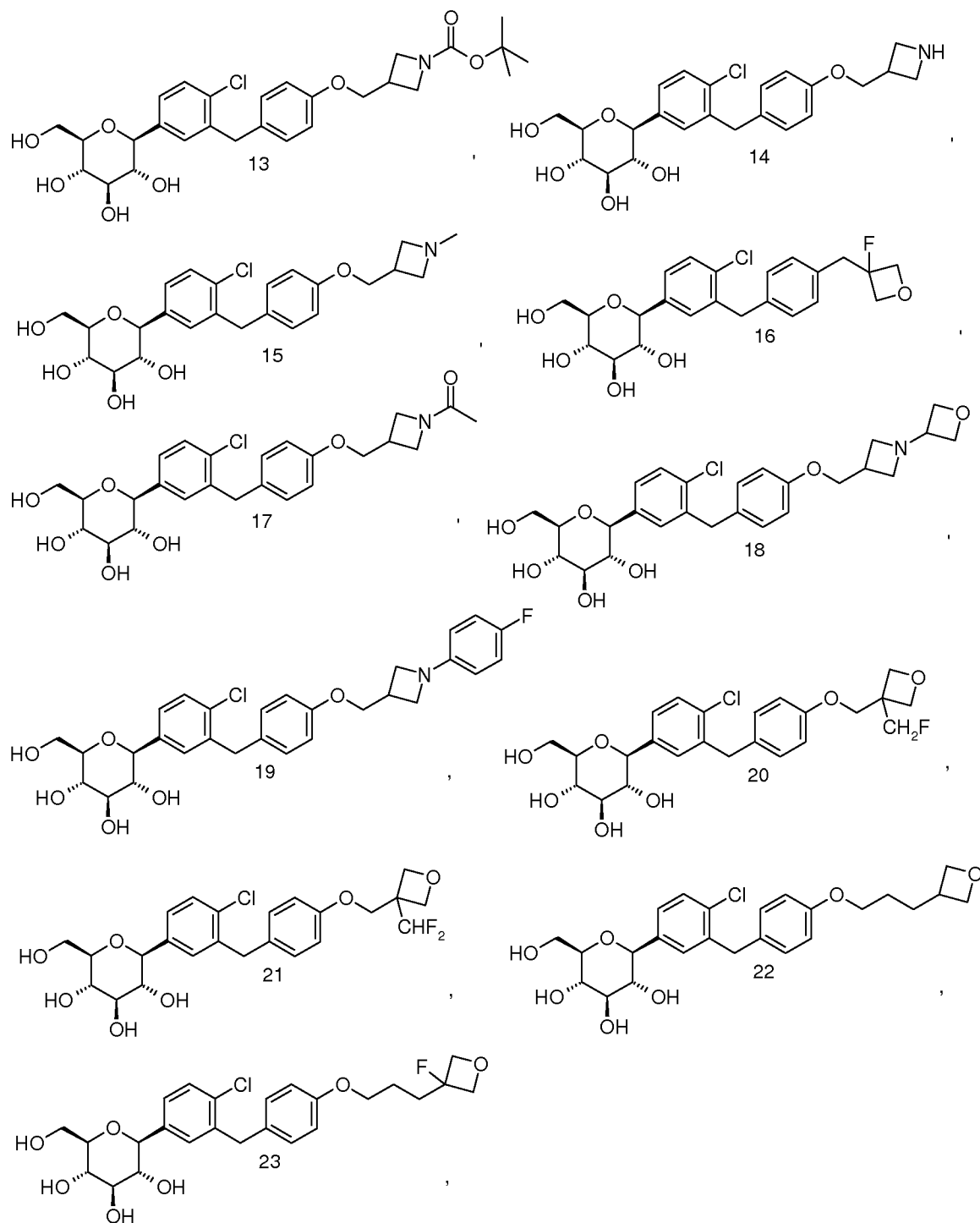
IIAb

其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L、A 和  $R^{10}$  的定义均同前所述；\*表示消旋，或者 R 或 S 绝对构型。

本发明中，所述的化合物 I 更佳的为如下任一化合物：

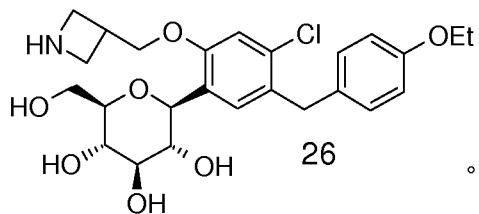
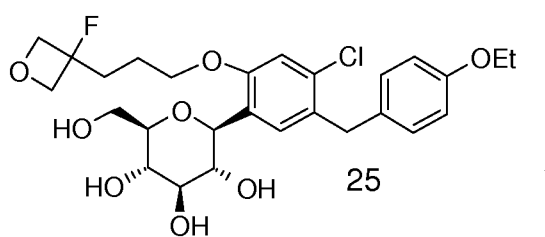
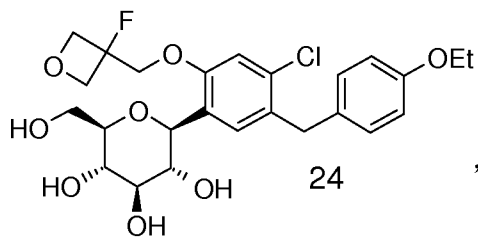






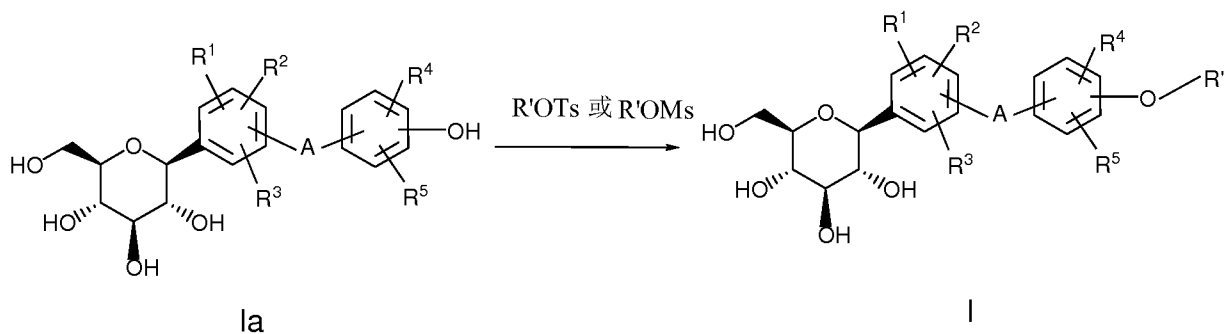
其中，化合物 3 和 4 中的\*碳表示两个化合物中该碳的绝对构型互为对映，且化合物 3 和 4 均为化合物 2 的光学异构体。

本发明中，所述的化合物 I' 较佳的为如下任一化合物：

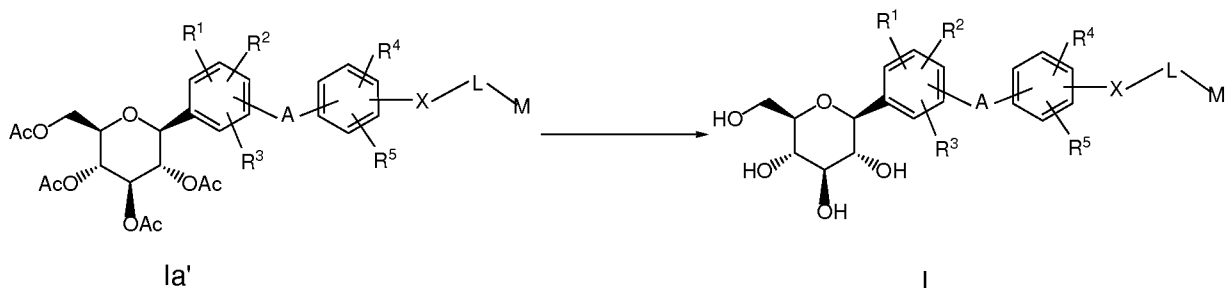


本发明进一步涉及化合物 I 或 I' 的制备方法，其为下述三种方法中的任意一种：

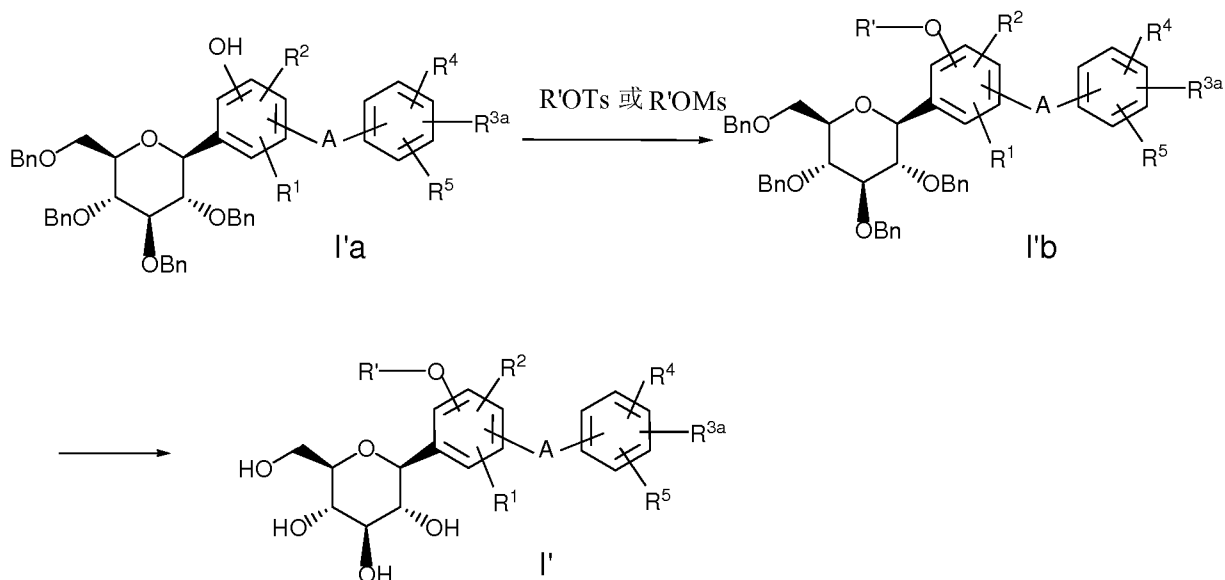
一、将化合物 Ia 和 R'OTs 或 R'OMs 进行亲核取代反应，即可制得化合物 I；



二、将化合物 Ia' 进行脱去羟基的乙酰基的反应，即可制得化合物 I；



三、将化合物 I'a 和 R'OTs 或 R'OMs 进行亲核取代反应，然后脱去羟基的苄基保护基，即可制得化合物 I'；



其中，R'-OTs 为  $\text{TsO}-\text{L}-\text{M}$ ，R'-OMs 为  $\text{MsO}-\text{L}-\text{M}$ ，各基团和字母的定义均同前所述。

方法一中，所述的亲核取代反应的方法和条件均可为本领域此类亲核取代反应的反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在碱的作用下，将化合物 Ia 和 R'-OTs 或 R'-OMs 进行亲核取代反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为极性溶剂如二甲基甲酰胺或丙酮，优选二甲基甲酰胺。溶剂与化合物 Ia 的体积质量比较佳的为 20~100 mL/g。所述的碱较佳的为碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯中的一种或多种，优选碳酸铯。所述的碱的用量较佳的为化合物 Ia 的摩尔量的 1~3 倍，更佳的为 1.5~2.5 倍。所述的 R'-OTs 或 R'-OMs 的用量较佳的为化合物 Ia 的摩尔量的 0.8~1.6 倍，更佳的为 1~1.4 倍。所述的反应的温度较佳的为 20~180℃，更佳的为 60~130℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 2~15 小时。

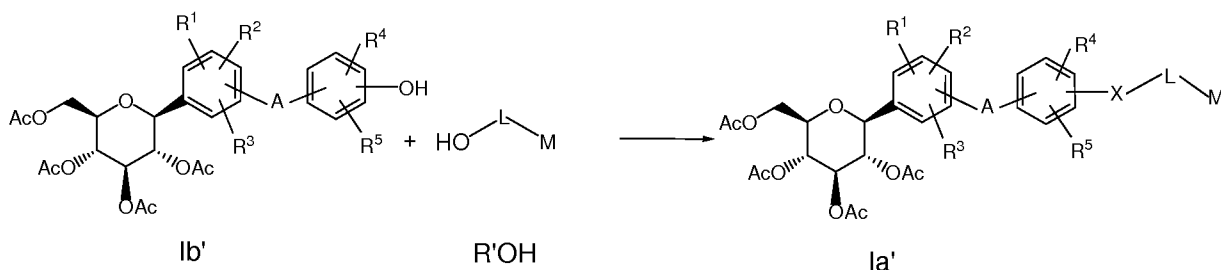
方法二中，所述的脱去羟基的乙酰基的反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在碱如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化锂的作用下，将化合物 Ia' 进行脱去羟基的乙酰基的反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为四氢呋喃、甲醇和水的混合溶剂，或者甲醇和水的混合溶剂，优选四氢呋喃、甲醇和水的混合溶剂。溶剂与化合物 Ia' 的体积质量比较佳的为 50~200 mL/g。所述的碱的用量较佳的为化合物 Ia' 的摩尔量的 4~30 倍，更佳的为 10~25 倍。所述的反应的温度较佳的为 -20~100℃，更佳的为 0~50℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 0.5~2 小时。

方法三中，所述的亲核取代反应的方法和条件均可为本领域此类亲核取代反应的反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在碱的作用下，将化合物 I'a 和 R'OTs 或 R'OMs 进行亲核取代反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为极性溶剂；溶剂与化合物 I'a 的体积质量比较佳的为 20 ~ 100 mL/g；所述的碱较佳的为碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯中的一种或多种，优选碳酸铯；所述的碱的用量较佳的为化合物 I'a 的摩尔量的 1~3 倍，更佳的为 1.5~2.5 倍；所述的 R'OTs 或 R'OMs 的用量较佳的为化合物 I'a 的摩尔量的 0.8~1.6 倍，更佳的为 1~1.4 倍；所述的反应的温度较佳的为 20~180℃，更佳的为 60~130℃；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止；

方法三中，脱去羟基的苄基保护基的反应的方法和条件均可为本领域此类脱保护基反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：在氢气条件下，溶剂中，在卤化锌如 ZnBr<sub>2</sub> 或 ZnCl<sub>2</sub>，优选 ZnBr<sub>2</sub> 的作用下，将化合物 I'b 进行钯催化剂作用下的脱去羟基的苄基的反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为甲醇、乙醇或乙酸乙酯，优选乙酸乙酯；所述的钯催化剂可为 Pd/C 或 Pd(OH)<sub>2</sub>/C，优选 Pd(OH)<sub>2</sub>/C；溶剂与化合物 I'b 的体积质量比较佳的为 20~200 mL/g；所述的卤化锌的用量较佳的为化合物 I'b 的摩尔量的 0.5%~5%，更佳的为 1%~2%；所述的反应的温度较佳的为 -20~100℃，更佳的为 10~80℃；所述的氢气的压力较佳的为 1~2 个大气压，更佳的为 1 个大气压；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止。

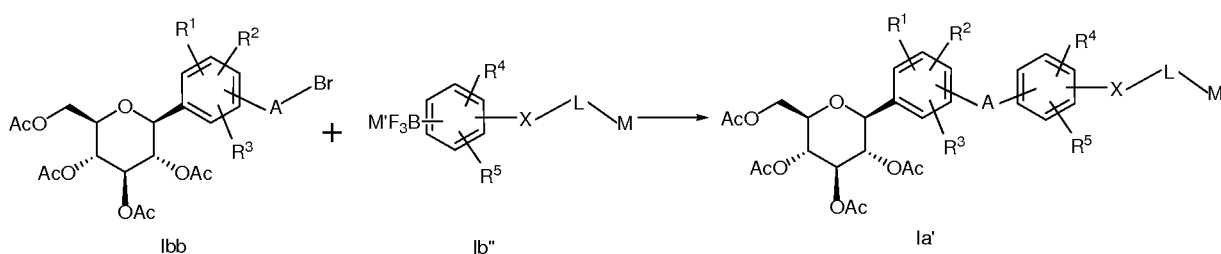
本发明中，所述的化合物 Ia' 可由下列任一方法制得：

(一) 将化合物 Ib' 和 R'OH 进行成醚反应，即可；



其中，各基团和字母的定义均同前所述，X 为 O。

(二) 将化合物 Ibb 和 Ib'' 进行偶联反应，即可；



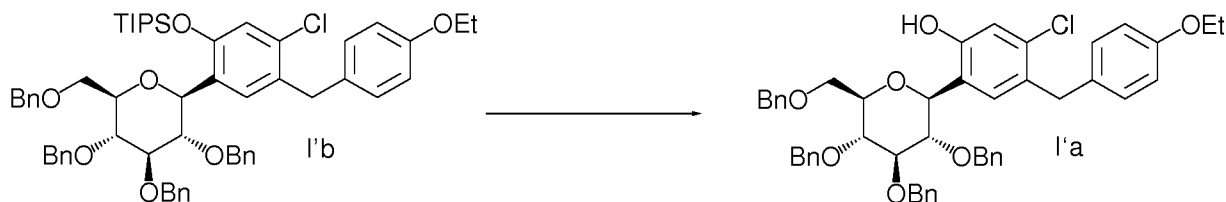
其中，各基团和字母的定义均同前所述，A 最优选  $\text{CH}_2$ ，M' 为碱金属，如钾或钠，优选钾。

化合物 Ib<sub>b</sub> 的制备，可参考专利 WO2008/034859。

方法（一）中，所述的成醚反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：在氮气保护下，溶剂中，在偶氮二甲酰二哌啶（ADDP）和三正丁基磷的作用下，将化合物 Ib' 和 R'OH 进行成醚反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为四氢呋喃、二氯甲烷和甲苯中的一种或多种，优选四氢呋喃。溶剂与化合物 Ib' 的体积质量比较佳的为 20~200 mL/g。所述的 R'OH 的用量较佳的为化合物 Ib' 的摩尔量的 0.8~8 倍，更佳的为 2~5 倍。所述的偶氮二甲酰二哌啶的用量较佳的为化合物 Ib' 的摩尔量的 1~10 倍，更佳的为 4~6 倍。所述的三正丁基磷的用量较佳的为化合物 Ib' 的摩尔量的 1~10 倍，更佳的为 4~6 倍。所述的反应的温度较佳的为 -20~80℃，更佳的为 0~50℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 2~15 小时。

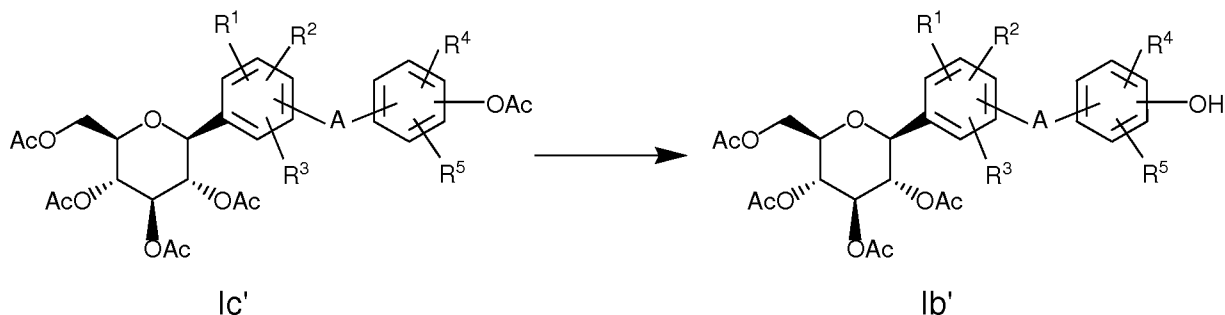
方法（二）中，所述的偶联反应的方法和条件均可为本领域此类偶联反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，惰性气体保护下，在碱和钯催化剂的作用下，将化合物 Ib<sub>b</sub> 和 Ib'' 进行偶联反应，即可。其中，所述的惰性气体可为氩气和/或氮气。所述的溶剂较佳的为四氢呋喃、甲苯、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚和水中的一种或多种，优选四氢呋喃和/或水，当溶剂为四氢呋喃和水的混合溶剂时，四氢呋喃和水的体积比较佳的为 50:1~1:1，优选 10:1。溶剂与化合物 Ib'' 的体积质量比较佳的为 20~100 mL/g。所述的碱较佳的为碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠和磷酸钾中的一种或多种，优选碳酸铯。碱的用量较佳的为化合物 Ib'' 的摩尔量的 1~10 倍，更佳的为 3~5 倍。所述的钯催化剂较佳的为此类偶联反应常用的催化剂，如醋酸钯、四（三苯基膦）钯和 [1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁] 二氯化钯中的一种或多种，优选 [1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁] 二氯化钯。催化剂的用量较佳的为化合物 Ib'' 的摩尔量的 0.005~0.5 倍，更佳的为 0.01~0.10 倍。所述的反应物 Ib<sub>b</sub> 与 Ib'' 的摩尔比较佳的为 0.5~2，更佳的为 0.9~1.5。所述的反应的温度较佳的为 20~120℃，更佳的为 70~90℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 2~20 小时。

本发明中，所述的化合物 I'a 可由下列方法制得：将化合物 I'b 进行脱硅保护基反应，即可；



其中，所述的脱硅保护基反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在四丁基氟化铵的作用下，将酚羟基的硅保护基脱除，即可；其中，所述的溶剂较佳的为四氢呋喃；溶剂与化合物 I'b 的体积质量比较佳的为 5~50 mL/g；所述的四丁基氟化铵的用量较佳的为化合物 I'b 的摩尔量的 1~5 倍，更佳的为 1~2 倍；所述的反应的温度较佳的为 -10~50 °C，更佳的为 0~30°C；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止。

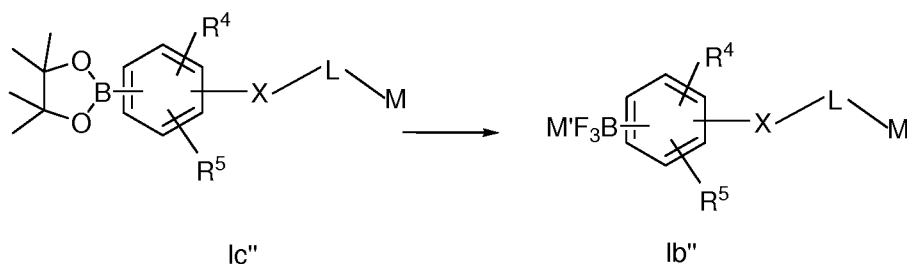
本发明中，所述的化合物 Ib' 可由下列方法制得：将化合物 Ic' 进行脱去一个羟基的乙酰保护基的反应，即可；



其中，各基团和字母的定义均同前所述。

其中，所述的脱去羟基的乙酰保护基的反应的方法和条件，均可为本领域此类选择性脱酚羟基的乙酰保护基的反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在乙酸铵 (AcONH<sub>4</sub>) 的作用下，将化合物 Ic' 进行选择性脱酚羟基的乙酰基保护基的反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为四氢呋喃、甲醇和水中的一种或多种，优选甲醇和水的混合溶剂。溶剂与化合物 Ic' 的体积质量比较佳的为 5~50 mL/g。所述的乙酸铵的用量较佳的为化合物 Ic' 的摩尔量的 5~50 倍，更佳的为 8~15 倍。所述的反应的温度较佳的为 0~150°C，更佳的为 20~80°C。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 5~20 小时。

本发明中，所述的化合物 Ib'' 可由下列方法制得：将化合物 Ic'' 和 M'HF<sub>2</sub> (如二氟氢钾) 进行如下反应，即可；

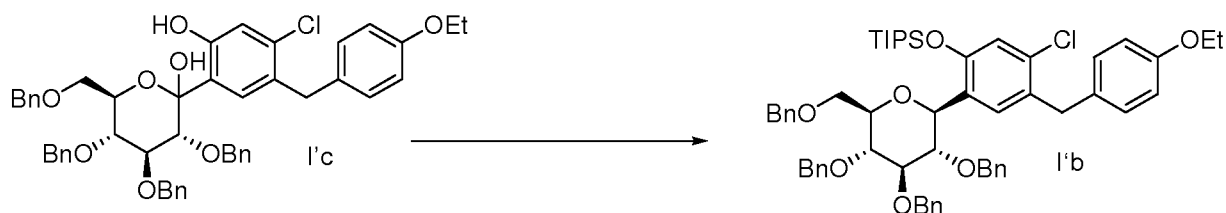


其中，各基团和字母的定义均同前所述。

其中，所述的反应的方法和条件，均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发

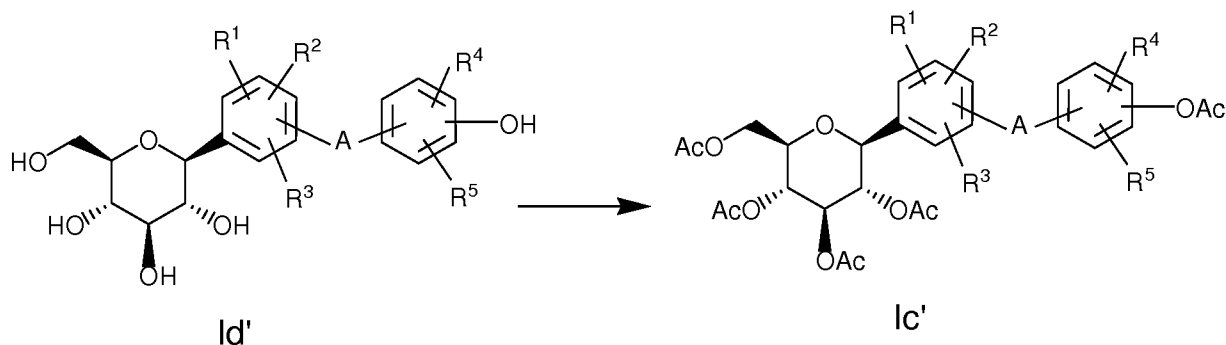
明特别优选下述方法和条件：溶剂中，将化合物 Ic'' 和  $M'HF_2$  进行反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为乙腈、甲醇和水中的一种或多种，优选甲醇和水的混合溶剂。溶剂与化合物 Ic'' 的体积质量比较佳的为 3~30 mL/g。所述的  $M'HF_2$  的用量较佳的为化合物 Ic'' 的摩尔量的 1~5 倍，更佳的为 2~3 倍。所述的反应的温度较佳的为 0~40℃，更佳的为 10~30℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 1~5 小时。

本发明中，所述的化合物 I'b 可由下列方法制得：将化合物 I'c 和硅烷进行还原反应，即可；



其中，所述的还原反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在硅烷和三甲基硅三氟甲磺酸盐的作用下，进行还原反应，同时酚羟基也被硅试剂保护，即可；其中，所述的溶剂较佳的为二氯甲烷，乙腈，甲苯，四氢呋喃和乙醚中的一种或多种，优选二氯甲烷；溶剂与化合物 I'c 的体积质量比较佳的为 20~100 mL/g；所述的硅烷较佳的为三乙基硅或三异丙基硅，优选三异丙基硅；所述的硅烷的用量较佳的为化合物 I'c 的摩尔量的 1~5 倍，更佳的为 1~2 倍；所述的 TMSOTf 的用量较佳的为化合物 I'c 的摩尔量的 0.5~2 倍，更佳的为 0.9~1.2 倍；所述的反应的温度较佳的为 -100~10℃，更佳的为 -80~-20℃；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止。

本发明中，所述的化合物 Ic' 可由下列方法制得：将化合物 Id' 进行羟基的乙酰化反应，即可；

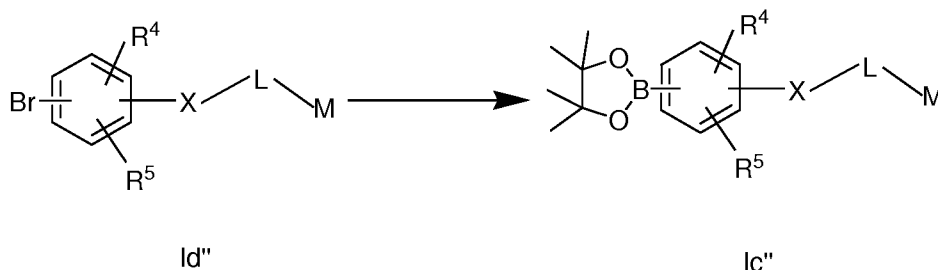


其中，各基团和字母的定义均同前所述。

其中，所述的羟基的乙酰化的反应的方法和条件，均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，将化合物 Id' 和乙酸酐在碱性条件

下进行羟基的乙酰化反应,即可。其中,所述的溶剂较佳的为二氯甲烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺和吡啶中的一种或多种,优选二氯甲烷。所述的碱性条件中的碱较佳的为4-二甲基氨基吡啶和其它有机碱的混合物,所述的“其它有机碱”较佳的为三乙胺、二异丙基乙基胺和吡啶中的一种或多种,优选吡啶。溶剂与化合物 Id'的体积质量比较佳的为10~100 mL/g。所述的乙酰酐的用量较佳的为化合物 Id'的摩尔量的4~20倍,更佳的为8~15倍。所述的其它有机碱的用量较佳的为化合物 Id'的摩尔量的5~20倍,更佳的为8~15倍。4-二甲基氨基吡啶的用量较佳的为化合物 Id'的摩尔量的0.01~1倍,更佳的为0.05~0.2倍。所述的反应的温度较佳的为0~100℃,更佳的为20~50℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止,一般为0.5~2小时。

本发明中,所述的化合物 Ic''可由下列方法制得:将化合物 Id''和联硼酸频那醇酯进行如下反应,即可;

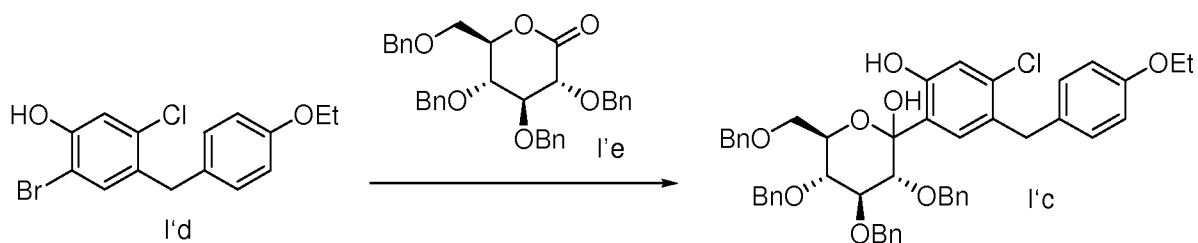


其中,各基团和字母的定义均同前所述。

其中,所述的反应的方法和条件,均可为本领域此类反应的常规方法和条件,本发明特别优选下述方法和条件:溶剂中,惰性气体保护下,在弱碱和钯催化剂作用下,将化合物 Id''和联硼酸频那醇酯进行反应,即可。其中,所述的惰性气体可为氮气或氩气。所述的溶剂较佳的为二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环、和甲苯中的一种或多种,优选二甲亚砜。溶剂与化合物 Id''的体积质量比较佳的为10~100mL/g。所述的弱碱较佳的为三乙胺、醋酸钠和/或醋酸钾中的一种或多种,优选醋酸钾。所述的弱碱的用量较佳的为化合物 Id''的摩尔量的1~5倍,更佳的为1~3倍。所述的联硼酸频那醇酯的用量较佳的为化合物 Id''的摩尔量的1~2倍,更佳的为0.9~1.5倍。所述的钯催化剂较佳的为此类反应常用的催化剂,如双三苯基磷二氯化钯和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯中的一种或多种,优选双三苯基磷二氯化钯。催化剂的用量较佳的为化合物 Id''的摩尔量的0.005~0.5倍,更佳的为0.01~0.20倍。所述的反应的温度较佳的为50~150℃,更佳的为80~120℃。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止,一般为5~20小时。

本发明中,所述的化合物 I'c可由下列方法制得:将化合物 I'd和 I'e进行缩合反应,即可;

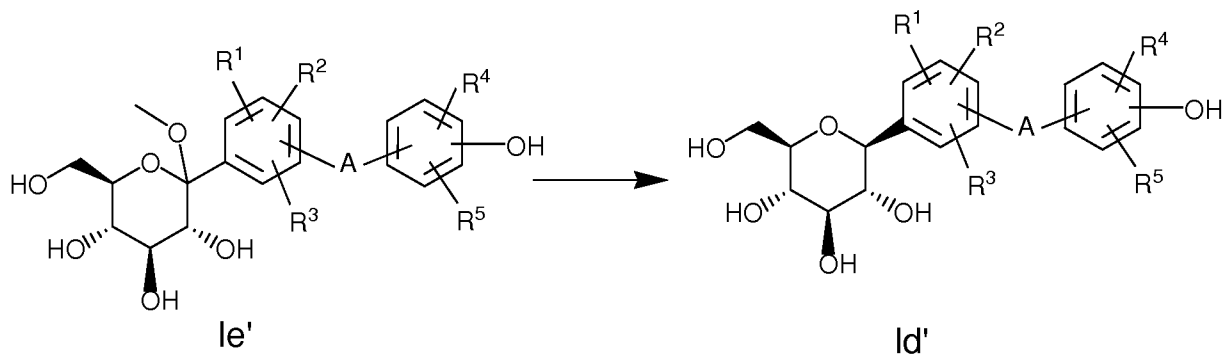




其中，所述的缩合反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，将化合物 I'd 与 NaH 作用，然后在有机锂化合物的作用下和 I'e 进行缩合反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为乙醚、二氯甲烷、甲苯、正己烷和四氢呋喃中的一种或多种，优选四氢呋喃，或四氢呋喃和甲苯的混合物；溶剂与化合物 I'd 的体积质量比较佳的为 2~20 mL/g；所述的 NaH 的用量较佳的为化合物 I'd 的摩尔量的 0.9~2 倍，更佳的为 1~1.5 倍；所述的有机锂化合物较佳的为正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂；所述的有机锂化合物的用量较佳的为化合物 I'd 的摩尔量的 0.9~2 倍，更佳的为 1~1.3 倍；所述的化合物 I'e 的用量较佳的为化合物 I'd 的摩尔量的 0.9~1.5 倍，更佳的为 1~1.2 倍；所述的 I'd 和 NaH 反应的温度较佳的为 -10~10 °C，更佳的为 0~10 °C；所述的缩合反应的温度较佳的为 0~100 °C，更佳的为 -10~-80 °C；所述的反应的时间均较佳的以检测反应完全为止。

本发明中，化合物 I'd 的制备，可参考文献 *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2786-2787; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 3524-3527 和专利 WO2008/0021032, 第 81-83 页中所述的方法制备。化合物 I'd 的制备，可参考文献 *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 5468-5479。化合物 I'e 的制备，可参考文献 *J. Org. Chem.*, 1967, *32*(8), 2531-2534。

本发明中，所述的化合物 I'd 可由下列方法制得：将化合物 I'e 进行脱去甲氧基的反应，即可；

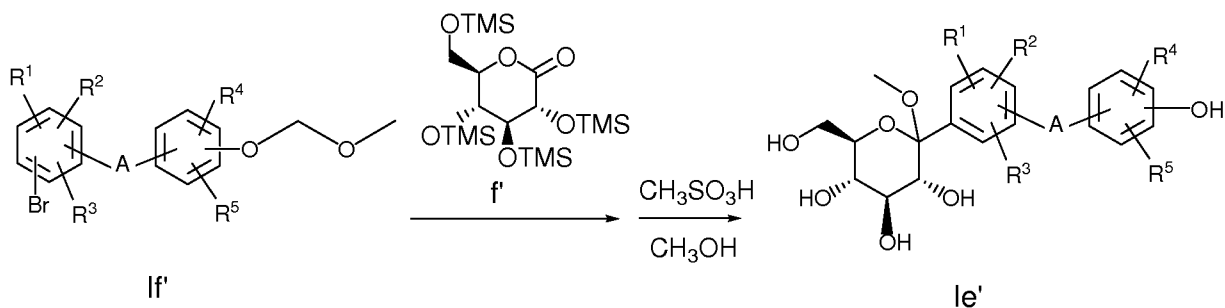


其中，各基团和字母的定义均同前所述。

其中，所述的脱去甲氧基的反应的方法和条件，均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在硅烷和三氟化硼的作用下，进行脱去甲氧基的反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为二氯甲烷，乙腈，甲苯，四氢呋

喃和乙醚中的一种或多种, 优选二氯甲烷或乙腈。溶剂与化合物 Ie' 的体积质量比较佳的为 10~100 mL/g。所述的硅烷较佳的为三乙基硅或三异丙基硅; 所述的硅烷的用量较佳的为化合物 Ie' 的摩尔量的 1~5 倍, 更佳的为 2~3 倍。所述的三氟化硼的用量较佳的为化合物 Ie' 的摩尔量的 0.5~5 倍, 更佳的为 1~2 倍。所述的反应的温度较佳的为 -50~50 °C, 更佳的为 -15~10 °C。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止, 一般为 2~6 小时。

本发明中, 所述的化合物 Ie' 可由下列方法制得: 将化合物 If' 和 f' 进行缩合反应后, 所得物质和甲磺酸的甲醇溶液进行甲基化反应、脱去羟基的三甲基硅基反应和脱去羟基的甲氧甲基反应, 即可;

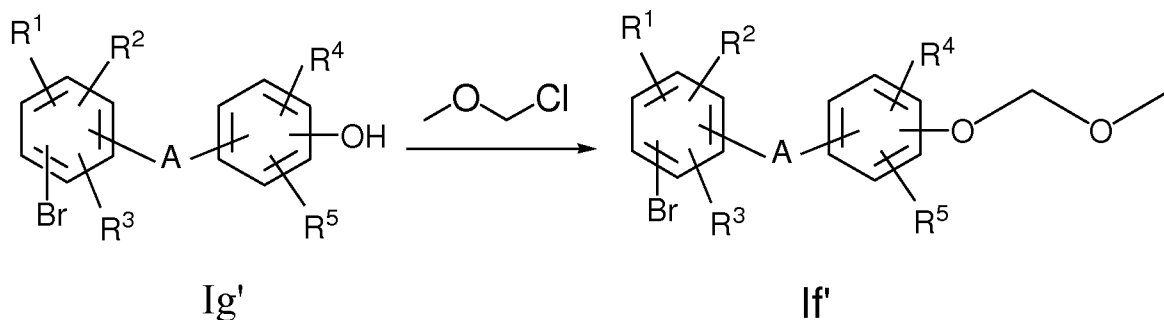


其中, 各基团和字母的定义均同前所述。化合物 f' 的制备可参考文献 Carbohydr. Res., 1994, 260, 243-250。

其中, 所述的缩合反应、甲基化反应、脱去羟基的三甲基硅基和脱去羟基的甲氧甲基反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件, 本发明特别优选下述方法和条件: 溶剂中, 氮气保护下, 在有机锂化合物的作用下, 将化合物 If' 和 f' 进行缩合反应后, 将所得物质和甲磺酸的甲醇溶液进行甲基化反应和脱去羟基的三甲基硅基反应以及脱去羟基的甲氧甲基反应, 即可。其中, 所述的溶剂较佳的为乙醚、二氯甲烷、甲苯、正己烷和四氢呋喃中的一种或多种, 优选四氢呋喃, 或四氢呋喃和甲苯的混合物。溶剂与化合物 If' 的体积质量比较佳的为 5~50 mL/g。所述的有机锂化合物较佳的为正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂; 所述的有机锂化合物的用量较佳的为化合物 If' 的摩尔量的 0.9~2 倍, 更佳的为 1~1.3 倍。所述的化合物 f' 的用量较佳的为化合物 If' 的摩尔量的 0.9~2 倍, 更佳的为 1~1.3 倍。所述的甲磺酸的用量较佳的为化合物 If' 的摩尔量的 2~20 倍, 更佳的为 8~12 倍。所述的缩合反应的温度较佳的为 0~-100 °C, 更佳的为 -10~-80 °C。所述的甲基化反应和脱去羟基的三甲基硅基反应的温度较佳的为 0~-100 °C, 更佳的为 -30~-80 °C。所述的三种反应的时间均较佳的以检测反应完全为止。

本发明中, 所述的化合物 If' 可由下列方法制得: 将化合物 Ig' 和氯甲醚进行亲核取代

反应，即可；



其中，各基团和字母的定义均同前所述。

其中，所述的亲核取代反应的方法和条件均可为本领域此类反应的常规方法和条件，本发明特别优选下述方法和条件：溶剂中，在碱的作用下，将化合物  $Ig'$  和氯甲醚进行亲核取代反应，即可。其中，所述的溶剂较佳的为 N, N-二甲基甲酰胺，二甲亚砜，二氯甲烷，乙腈中的一种或多种，优选 N, N-二甲基甲酰胺。溶剂与化合物  $Ig'$  的体积质量比较佳的为 10 ~ 50 mL/g。所述的碱较佳的为氢氧化钠或二异丙基乙基胺，优选 NaH。所述的碱的用量较佳的为化合物  $Ig'$  的摩尔量的 0.9~2 倍，更佳的为 1~1.5 倍。所述的氯甲醚的用量较佳的为化合物  $Ig'$  的摩尔量的 0.9~2 倍，更佳的为 1~1.5 倍。所述的反应的温度较佳的为 0~70 °C，更佳的为 10~40 °C。所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止，一般为 1~5 小时。

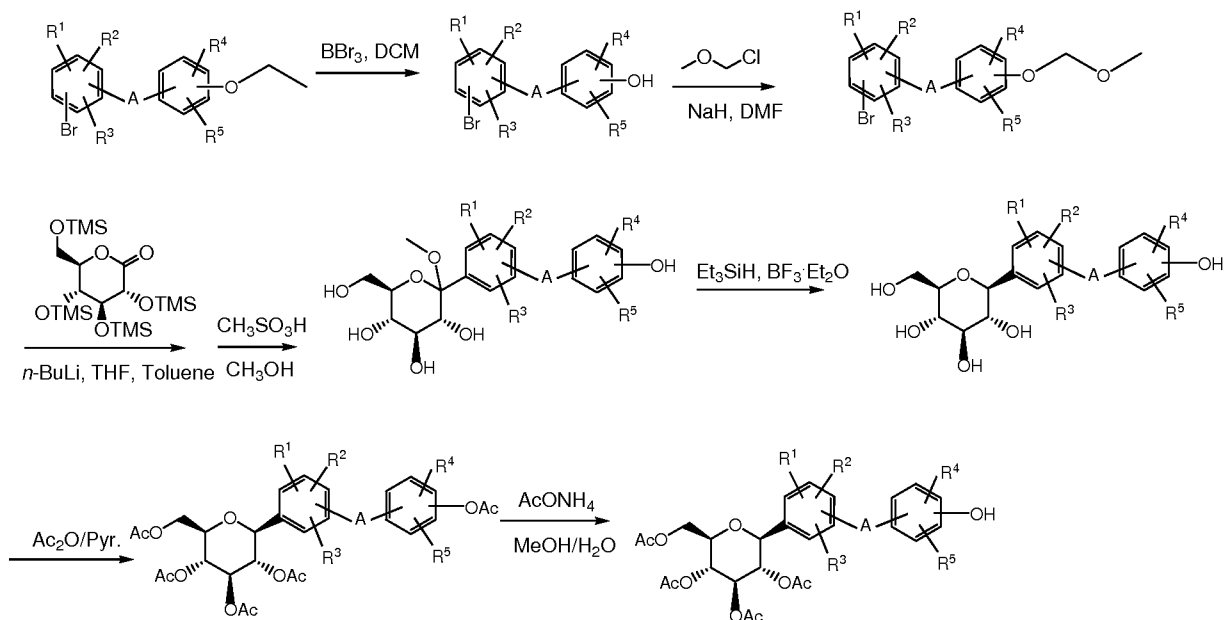
本发明中，化合物  $Ig'$  的制备，可参考专利 WO2009/026537 制备。

本领域人员应理解，在得知了本发明化合物的结构以后，可通过多种本领域熟知的方法、利用公知的原料，来获得本发明的化合物，比如化学合成或从植物中提取的方法，这些方法均包含在本发明中。除非另外说明或提供制备方法，制备本发明的化合物或其中间体所用的原料均是本领域已知或可通过商购获得的。

本发明中，所述的制备方法中的各优选条件可任意组合，即得本发明的各较佳实例。作为本发明的优选方式，可以通过下面的反应流程及描述来制备本发明的化合物。

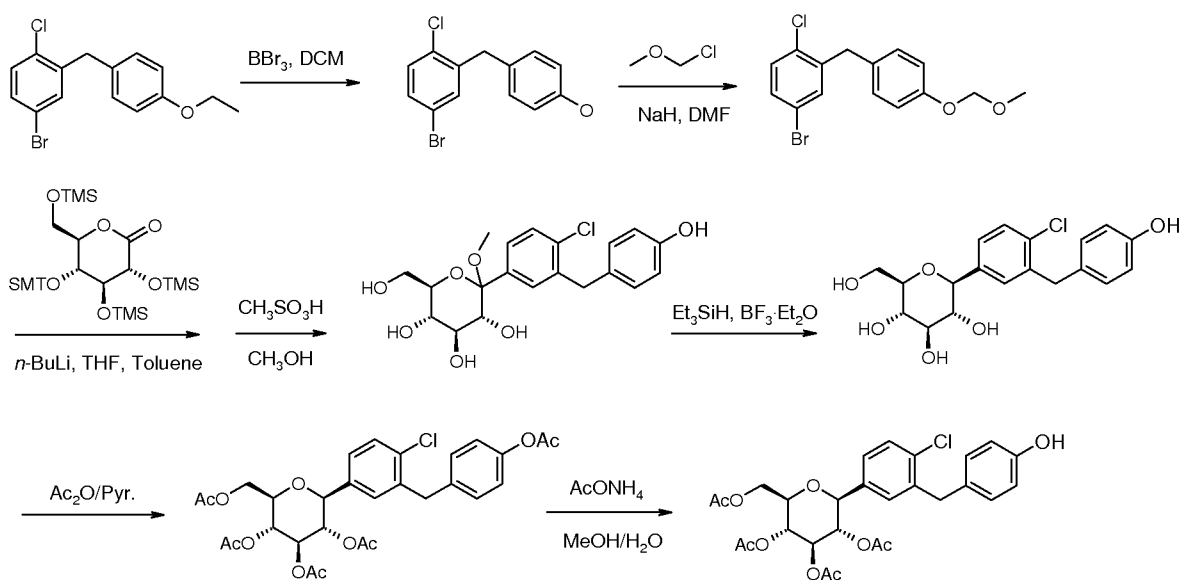
#### 一、中间体的制备

##### 流程 1:



其中，各基团的定义均同前所述。

以具体的一种中间体为例，流程 1 如下所示：

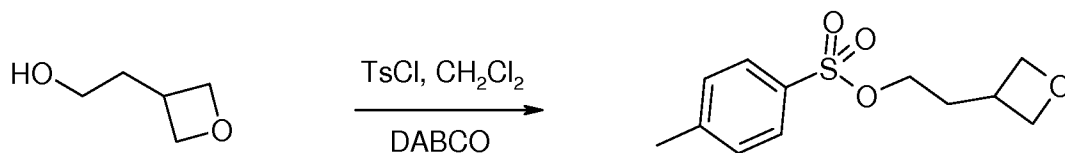


流程 2（中间体 R'-OTs 和 R'-OMs 的制备）：

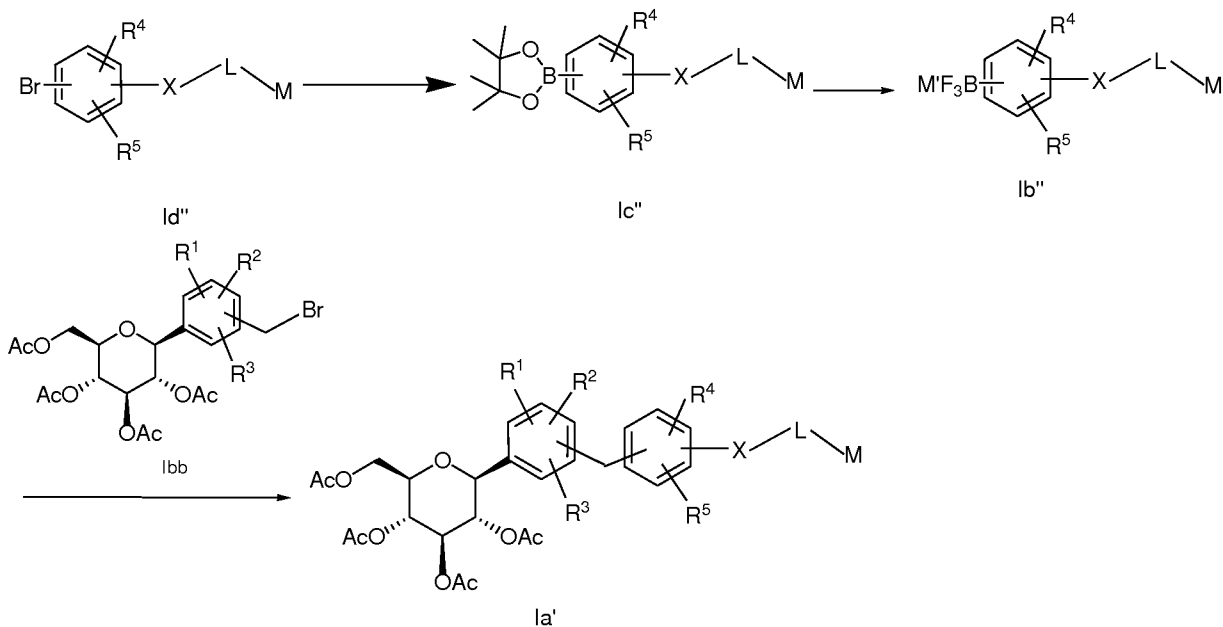


将流程 2 举例如下：

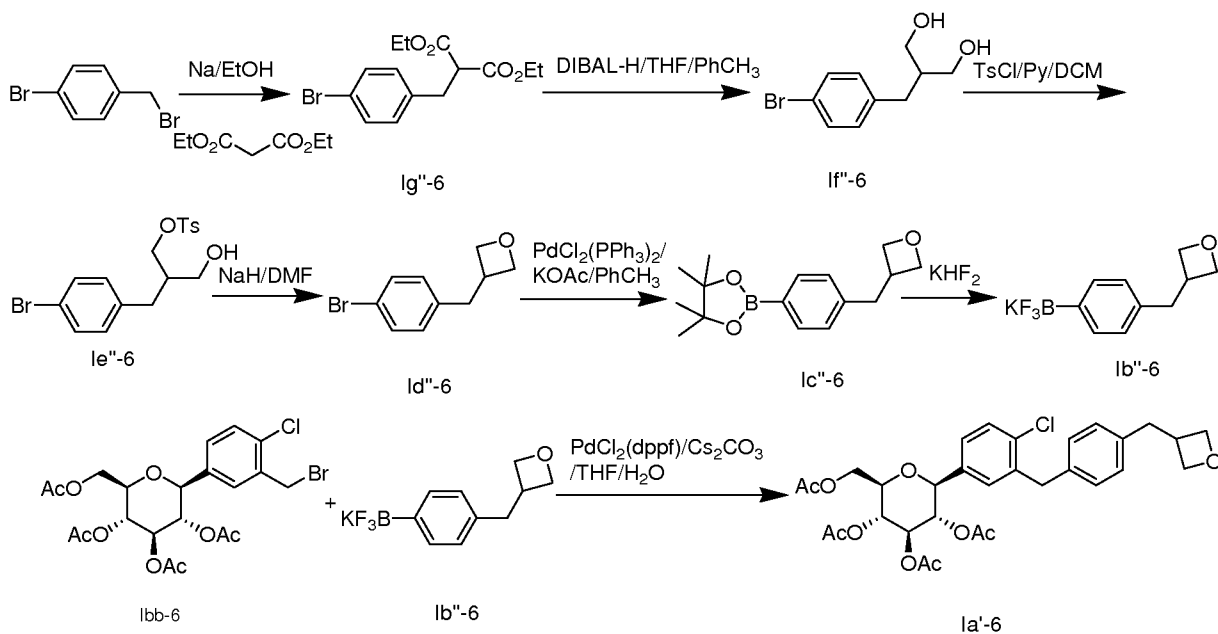
流程 2：



流程 3:



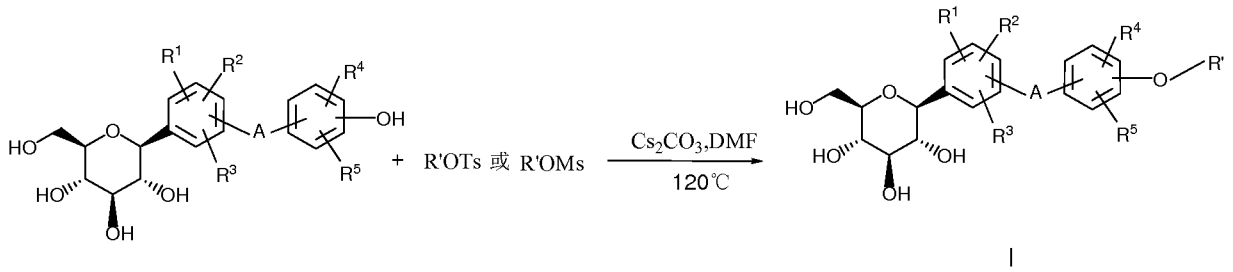
将流程 3 举例如下:



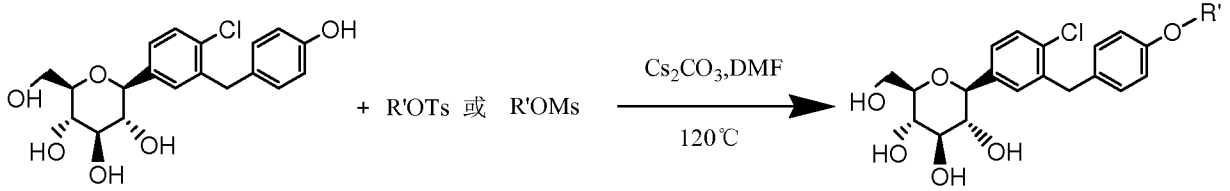
其中, 化合物 Ig''-6 可参考文献 *J. Org. Chem.*, **1984**, 49(22), 4226-4237; *T. A.*, **2001**, 12(4), 585-596 制备。化合物 If''-6 可参考文献 *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(19), 5980-5988 制备。

二、终产物的制备 (流程 4~5)

流程 4

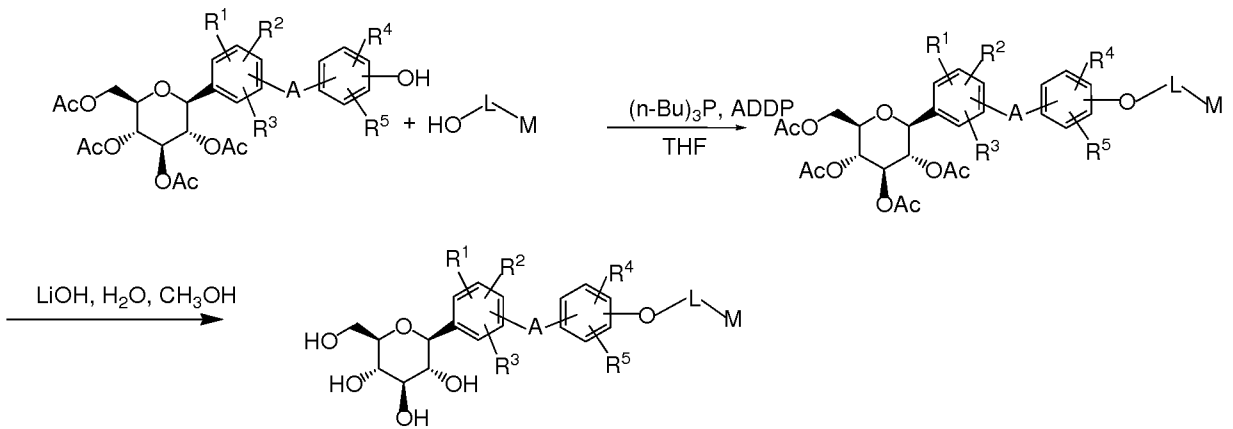


以具体的一类终产物为例，流程 4 如下所示：

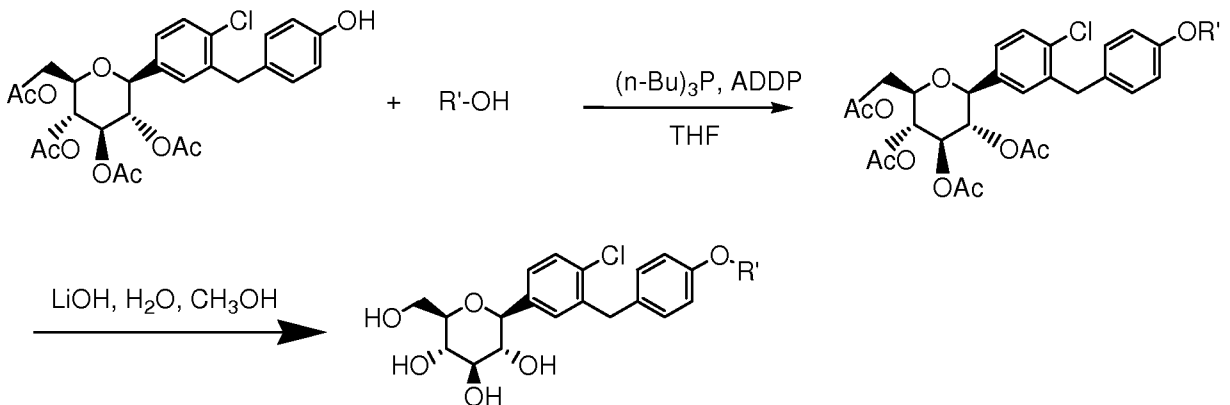


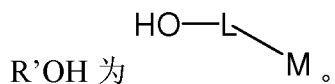
其中，R'-OTs 为  $\text{TsO}-\text{L}-\text{M}$ ，R'-OMs 为  $\text{MsO}-\text{L}-\text{M}$ ，各基团和字母的定义均同前所述。

流程 5



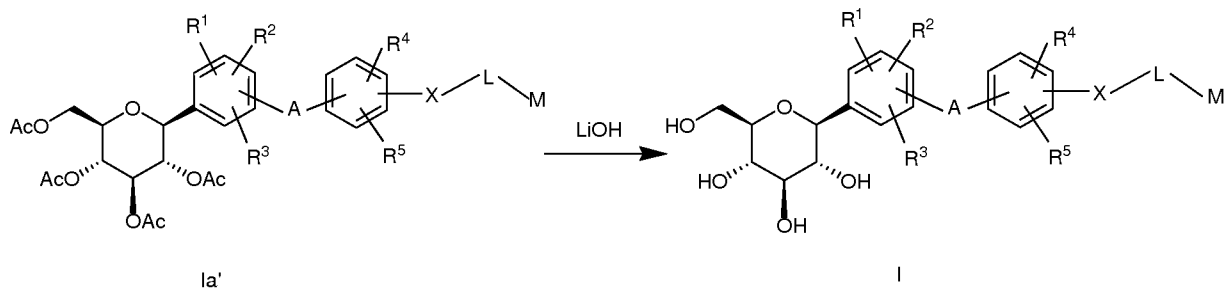
以具体的一类终产物为例，流程 5 如下所示：



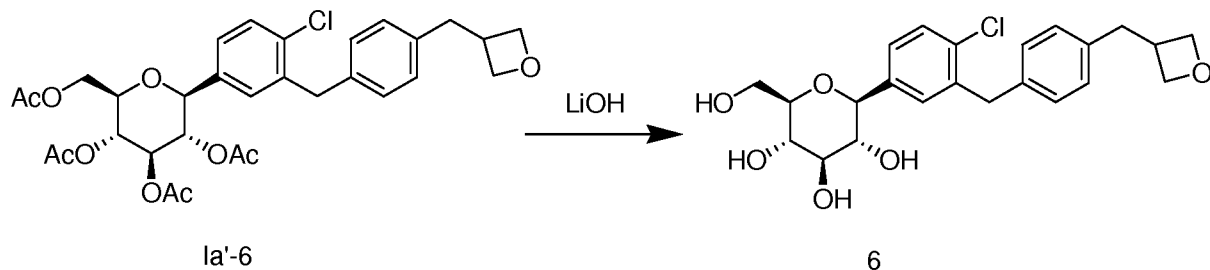


其中，ADDP 为偶氮二甲酰二哌啶的缩写，各基团和字母的定义均同前所述。

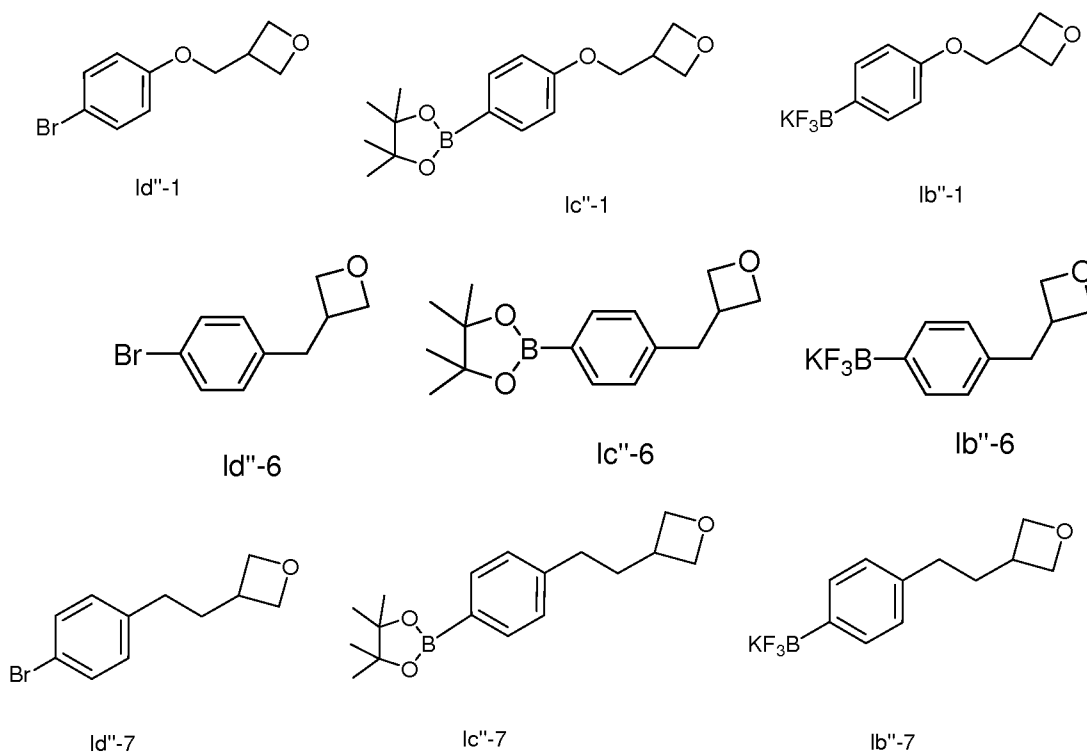
流程 6

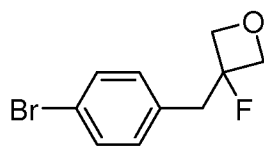


将流程 6 举例如下：

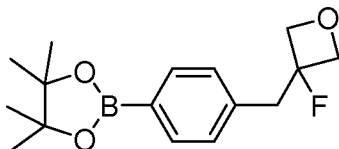


本发明进一步涉及如下任一结构所示的用于制备上述芳基糖苷类化合物 I 的中间体化合物：

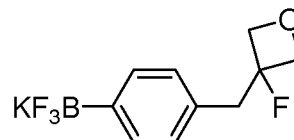




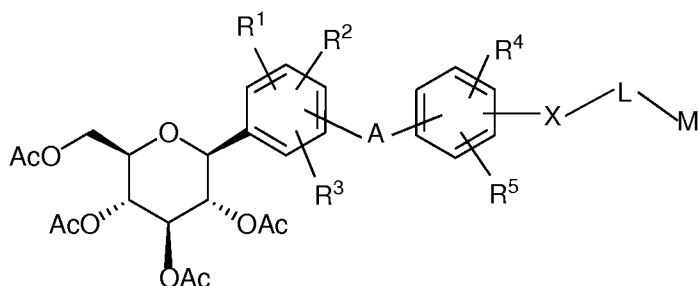
Id''-16



Ic''-16



Ib''-16



Ia'

其中，各基团和字母的定义均同前所述。

本发明进一步涉及上述芳基糖苷类化合物 I、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药在制备钠依赖的葡萄糖转运蛋白（优选 SGLT2）抑制剂中的应用。

此外，本发明涉及上述芳基糖苷类化合物 I、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药在制备用于治疗或延缓下列疾病的发展或发作或用于增加高密度脂蛋白的水平药物中的用途，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、延迟伤口愈合、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血液中脂肪酸或甘油的水平升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。其中，所述的糖尿病优选 II 型糖尿病。

此外，本发明涉及一种药物组合物，所述的组合物包括有效剂量的通式 I 所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药及药学上可接受的载体或赋形剂。该药物组合物可用于制备用于治疗或延缓下列疾病的发展或发作或用于增加高密度脂蛋白的水平药物，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、延迟伤口愈合、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血液中脂肪酸或甘油的水平升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

在另一优选例中，所述组合物中还可包含：非钠依赖型葡萄糖转运蛋白抑制剂的抗糖尿病药物、糖尿病并发症治疗药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物和/或降血脂药物。

在另一优选例中，所述的抗糖尿病药物选自以下的一种或多种：二甲双胍、格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、Glipyrside、吡格列酮、曲格列酮、罗西格列酮、



阿卡波糖、米格列醇、氯磺病脲、那格列奈、瑞格列奈、胰岛素、AC2993、AJ7677、AR-H039242、GI-262570、Isaglitazone、JTT-501、KAD1129、KRP297、LY315902、NN-2344、NVP-DPP-728A、R-119702 或 YM-440。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

在此使用的“烷基”（包括单独使用及包含在其它基团中时）意指包括 1~20 个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基，优选 1~10 个碳原子，更优选 1~8 个碳原子，比如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体等等；以及包含下述任意 1-4 种取代基的上述烷基：卤素（优选 F、Br、Cl 或 I）、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选被取代的氨基、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、4 元杂环烷基、杂环烷氧基、4 元杂环烷基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基和/或烷硫基。本发明中所述的确定了碳数范围的“C<sub>x1</sub>-C<sub>y1</sub>”烷基（x<sub>1</sub> 和 y<sub>1</sub> 为整数），如“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基”，除碳数范围与本段中“烷基”的碳数定义范围不同外，其余定义均相同。

在此使用的“亚烷基”（包括单独使用及包含在其它基团中时）意指包括 1~20 个碳原子的支链和直链的亚饱和脂族烃基，优选 1~10 个碳原子，更优选 1~8 个碳原子，比如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚叔丁基、亚异丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚（4,4-二甲基戊基）、亚（2,2,4-三甲基戊基）、亚十一烷基、亚十二烷基，及它们的各种异构体等等；以及包含下述任意 1-4 种取代基的上述亚烷基：卤素（优选 F、Br、Cl 或 I）、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选被取代的氨基、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、4 元杂环烷基、杂环烷氧基、4 元杂环烷基氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基和/或烷硫基；上述取代基中的一种或多种也可与亚烷基连接成环，从而形成螺环。

术语“环烷基”（包括单独使用及包含在其它基团中时）包含饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的包含 1-3 个环的环状碳氢基团，其包括单环烷基、双环烷基以及三环烷基，其包含 3-20 个可形成环的碳，优选 3-10 个碳，例如：环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、环庚基、环辛基、环癸烷和环十二烷基、环己烯基；环烷基可被下述任意 1-4 种取代基取代：卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、环烷基、烷氨基、酰氨基、氧、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、腈基、巯基和/或烷硫基和/或任意烷基取代基。

术语“亚环烷基”（包括单独使用及包含在其它基团中时）包含饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的包含 1-3 个环的环状碳氢基团，其包括亚单环烷基、亚双环烷基以及亚三环烷基，其包含 3-20 个可形成环的碳，优选 3-10 个碳，例如：亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚环辛基、亚环癸烷和亚环十二烷基、亚环己烯基；亚环烷基可被下述任意 1-4 种取代基取代：卤素、烷基、烷氧基、烷羰氧基、烷氧羰基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、环烷基、烷氨基、酰氨基、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、腈基、巯基和/或烷硫基和/或任意烷基取代基。

术语“烷氧基”表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，“烷氧基”包含以上烷基和环烷基的定义。

术语“烯基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键，并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此，“C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基”是指具有 2-10 个碳原子的烯基。“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键，并且如果表明为取代烯基，那么可以被取代。

术语“炔基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此，“C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基”是指具有 2-10 个碳原子的炔基。“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基等等。

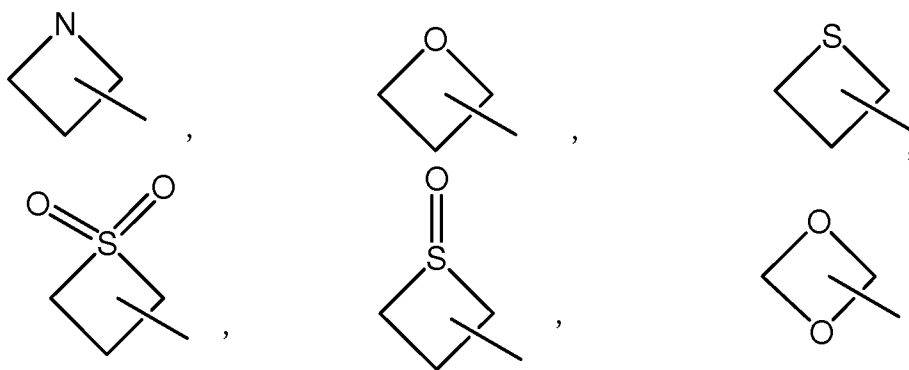
在此使用的“芳基”是指任何稳定的在各环中可高达 7 个原子的单环或者双环碳环，其中至少一个环是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基或者萘基（acenaphthyl）。可以理解，在芳基取代基是二环取代基，且其中一个环是非芳香环的情况中，连接是通过芳环进行的。以及包含下述任意 1-4 种取代基的上述芳基：卤素（F、Br、Cl 或 I）、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选被取代的氨基、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基和/或



二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。杂环基取代基可以经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接。

术语“杂环烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指包含 1-2 个杂原子（如氮、氧和/或硫）的 5-、6-或 7-元饱和或部分不饱和的环。所述杂环烷基基团可包含 1-4 个取代基，如烷基、卤素、氧代基和/或上文列出的任何烷基取代基。此外，任何杂环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上。杂环烷基取代基可以经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接。

术语“4 元杂环烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指包含 1-2 个杂原子（如 N、O 或 S，当杂原子为 S 时，其可为 S、SO 或 SO<sub>2</sub>）的 4 元环，例如



等。上述杂环烷基基团可包含 1-4 个取代基，如烷基、卤素、氧代基和/或上文列出的任何烷基取代基。4 元杂环烷基取代基可以经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接。

本发明中，“药物组合物”表示一种或多种本文所述芳基糖苷类化合物或其药学上可接受的盐或前药与其它化学组分的混合物，其它组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。上述药物组合物可含有或不含有另一种抗糖尿病药物和/或抗高血脂药物，或其它类型的治疗剂。

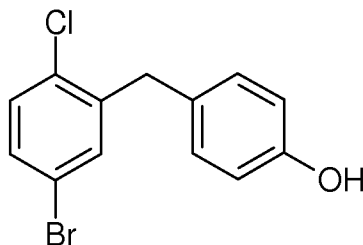
除特殊说明外，本发明涉及的原料和试剂均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的芳基糖苷类化合物对 SGLT2 具有非常好的抑制活性，是一类极具潜力的抗糖尿病药物。

### 具体实施方式

下面用实施例来进一步说明本发明，但本发明并不受其限制。

#### 实施例 1 4-(5-溴-2-氯-苄基)-酚

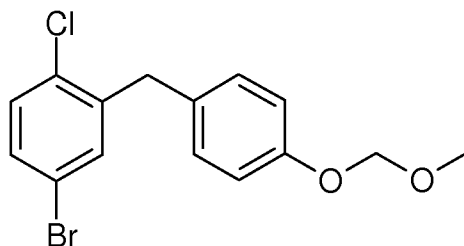


将 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-苄基)-苯 (参照例如 *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 1145-1149 合成) (8.47 克, 0.026 mol) 溶于 250 mL 二氯甲烷的溶液冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 然后向该溶液慢慢滴加 8mL 4 M 的三溴化硼的二氯甲烷溶液, 加完后继续在 $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟。撤除冷却装置升至室温搅拌 1 小时。然后慢慢滴加 200 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并的有机相用饱和的食盐水洗涤一次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(10:1 石油醚/乙酸乙酯)。

产率: 6.85 克 (理论值 89%)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 297/299(\text{Cl})[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 2 4-溴-1-氯-2-(4-(甲氧基甲氧基)苄基)-苯

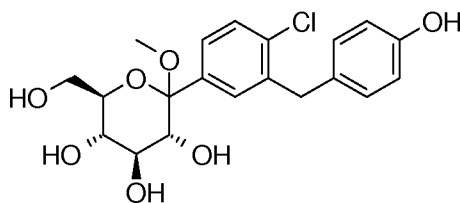


将 4-(5-溴-2-氯-苄基)-酚 (6.85 克, 23 mmol) 溶于 100 mL 二甲基甲酰胺的溶液冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ , 然后向该溶液分批次加入 NaH (60%, 1.01 克, 25.3 mmol), 加完后继续在  $0^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟。然后慢慢滴加氯甲醚 (2.02 克, 25.3 mmol), 加完后撤除冷却装置升至室温搅拌 3 小时。然后加入 150 mL 水, 混合物用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并的有机相用饱和的食盐水洗涤一次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(20:1 石油醚/乙酸乙酯)。

产率: 7.04 克 (理论值 90%)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 363/365(\text{Cl})[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 3 1-氯-4-(1-甲氧基-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯

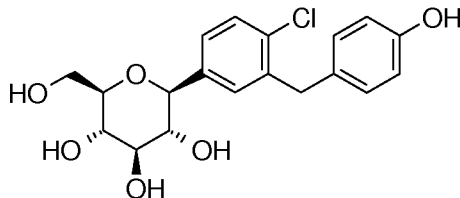


将 4-溴-1-氯-2-(4-(甲氧基甲氧基)苄基)-苯(1.17 克, 3.44 mmol) 的 12 mL 无水四氢呋喃/甲苯 (2:1) 溶液于氮气下冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。将 1.5 mL 的 2.5 M 的正丁基锂的正己烷溶液缓慢滴加入该冷却溶液中; 加完后继续在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 分钟。然后, 将此溶液通过干冰冷却的转移针滴加入冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ 的 1.76 克 (3.78 mmol) 的 2,3,4,6-四-O-(三甲基硅烷基)-D-吡喃葡萄糖酮的 6 mL 甲苯的溶液, 同时使反应液温度不超过 $-70^{\circ}\text{C}$ 。生成的溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时后, 在此温度下向里滴加 6.3 mL 的 0.6 N 的甲烷磺酸的甲醇溶液。加完后撤除冷却装置升至室温搅拌 16 小时。然后用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 淬灭反应, 混合物用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并的有机相用饱和的食盐水洗涤一次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物未经纯化直接用于下一步反应。

产率: 粗产物 1.06 克 (理论值 75%)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 433/435(\text{Cl}) [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 4 1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯



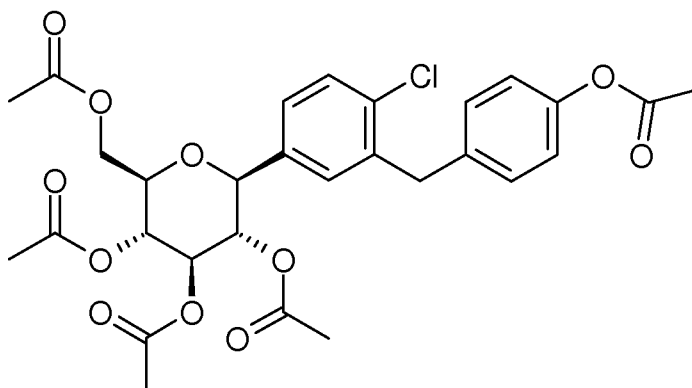
将上述得到的 1.06 克 (2.83 mmol) 1-氯-4-(1-甲氧基-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯的 24 mL 二氯甲烷/乙腈 (1:1) 溶液冷却至 $-10^{\circ}\text{C}$ 。添加 660 毫克 (5.66 mmol) 三乙基硅烷后, 滴加 1.1 mL (3.98 mmol) 三氟化硼乙醚同时使温度不超过 $-5^{\circ}\text{C}$ 。添加结束后, 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 4 小时, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 淬灭反应。分离有机相, 并用乙酸乙酯萃取水相 3 次。合并的有机相用饱和的食盐水洗涤一次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(15:1 二氯甲烷/甲醇)。

产率: 0.37 克 (理论值 38%)。

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.16-7.25 (m, 3H), 6.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.89 (dd,  $J = 15$  Hz, 13 Hz, 2H), 3.77 (d,  $J = 11$  Hz, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 3H), 3.17-3.21 (m, 1H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 403/405(\text{Cl}) [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 5 1-氯-4-(2,3,4,6-四-氧-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙酰氧基苄基)-苯



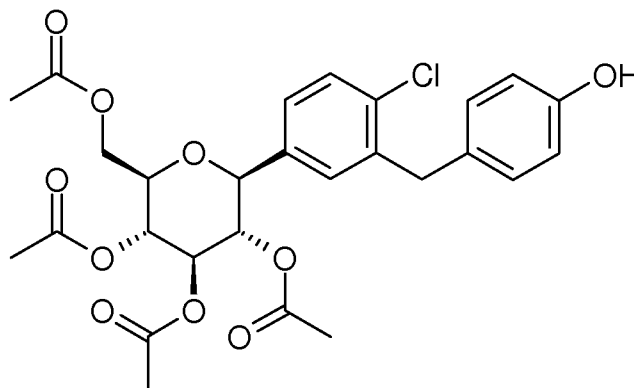
将 0.38 克 (1 mmol) 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯的 10 mL 二氯甲烷溶液冷却至 0 °C。然后依次添加 790 毫克 (10 mmol) 吡啶, 1.02 克乙酰酐 (10 mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 12 毫克 (0.1mmol)。室温搅拌 30 分钟后, 有机相依次用水, 1 N 盐酸, 饱和碳酸氢钠溶液, 饱和食盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的白色粉末状的固态未经纯化直接用于下一步反应。

产率: 粗产物 0.56 克 (理论值 95%)。

<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.29(d, J=8.5Hz, 1H), 7.13(dd, J=2.0Hz, 8.0Hz, 1H), 7.08(d, J=8.5Hz, 2H), 7.05(d, J=2.0Hz, 1H), 6.93(dd, J=2.0Hz, 6.5Hz, 2H), 5.22(t, J=9.5Hz, 1H), 5.13(t, J=9.5Hz, 1H), 4.99(t, J=9.5Hz, 1H), 4.26(d, J=10.0Hz, 1H), 4.18-4.22(m, 2H), 4.07(dd, J=2.5Hz, 12.5Hz, 1H), 4.01(q, J=15.5Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.62(s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z = 613/615(Cl) [M+Na]<sup>+</sup>。

实施例 6 1-氯-4-(2,3,4,6-四-氧-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯



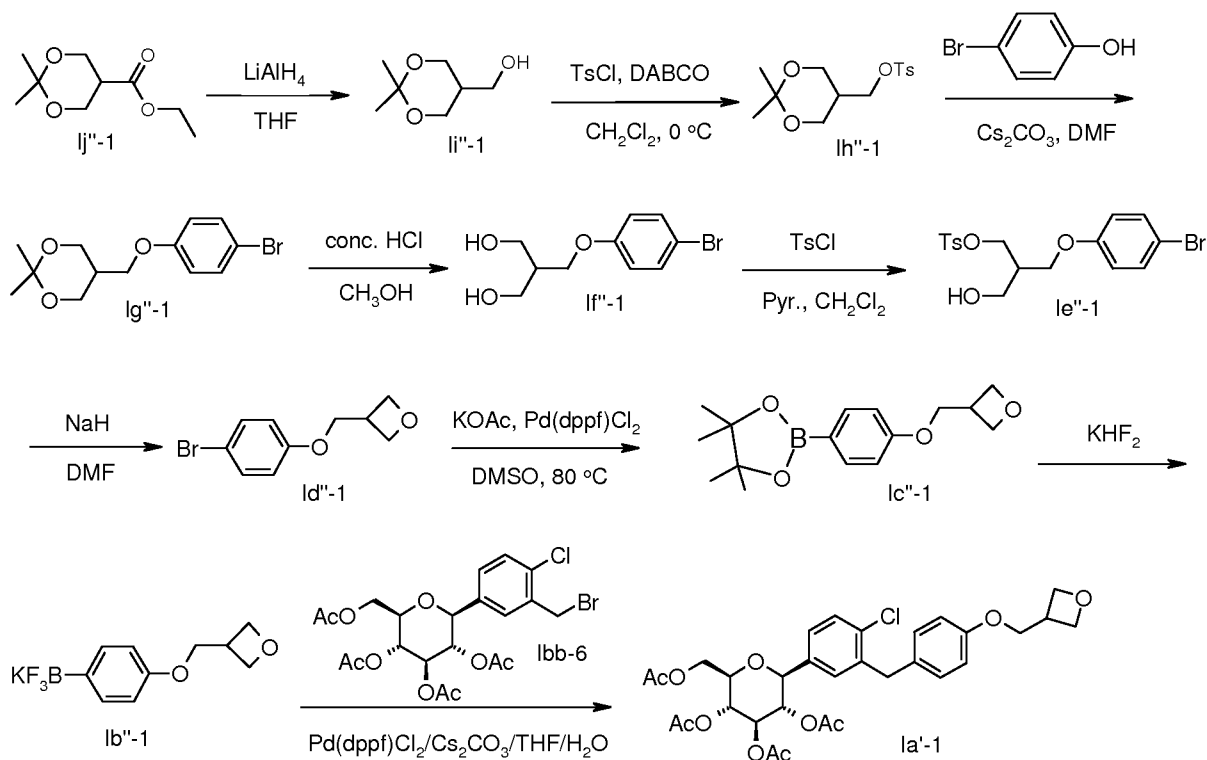
将 0.56 克 (0.95 mmol) 1-氯-4-(2,3,4,6-四-氧-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙酰氧基苄基)-苯溶于 12 mL 四氢呋喃/甲醇/水(5:5:2)的混合溶液中。添加 730 毫克(9.5 mmol) 乙酸铵后, 将反应液的温度提高到 70 °C 并在此温度下反应过夜。减压蒸馏除去溶剂后加入水和乙酸乙酯。有机相用饱和的食盐水洗涤一次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(1:5 石油醚/乙酸乙酯)。

产率: 粗产物 0.35 克 (理论值 67%)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 571/573(\text{Cl}) [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18(dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 8.0Hz, 1H), 7.07(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.02(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.75(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 5.26(t,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 5.20(t,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 5.05(t,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 4.81(s, 1H), 4.31(d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.22-4.28(m, 2H), 4.14(dd,  $J=1.5\text{Hz}$ , 12.5Hz, 1H), 4.00(q,  $J=15.5\text{Hz}$ , 2H), 2.07(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.71(s, 3H)。

实施例7~实施例15的反应路线如下:



### 实施例 7 化合物 Ii''-1 的合成

用冰水浴将四氢铝锂(1.39 g, 36.58 mmol)的四氢呋喃 (40 mL) 溶液冷却到 0 °C, 氮气保护下将化合物 Ij''-1(参考专利 WO2008/0021032 所述的方法合成)(5.29 g, 28.0 mmol) 慢慢滴加入溶液中, 反应液于 0 °C 搅拌 20 分钟后, 室温下搅拌 2 h。反应结束后, 反应



液中用乙醚(30 mL)稀释。冰浴下,依次向反应液中慢慢滴加水(0.14 mL),15%的氢氧化钠溶液(0.14 mL)和水(0.42 mL),反应液室温搅拌20分钟。向反应液中加入适量硫酸镁干燥,室温搅拌20分钟,过滤,滤液经浓缩后得到化合物 **II''-1** (3.1 g, 75.2%)。<sup>1</sup>HNMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:3.93-3.96(m, 2H), 3.65-3.72(m, 4H), 1.73-1.79(m, 1H), 1.35(d, J=25.0HZ, 6H)。

#### 实施例 8 化合物 **Ih''-1** 的合成

往 50 mL 干燥的圆底烧瓶中加入化合物 **II''-1** (470 mg, 3.22 mmol), DABCO (721.9 mg, 6.43 mmol) 和二氯甲烷(15 mL)。在冰水浴下,向反应液中慢慢加入 TsCl (675.3mg, 3.54mmol)后搅拌15分钟, TLC 显示原料消失。反应结束后,反应液用20 mL 的二氯甲烷稀释,过滤,滤液依次用1 N 盐酸溶液(15 mL),饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL),饱和食盐水(15 mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到化合物 **Ih''-1** (665 mg, 68.8%)。LC-MS (ESI): m/z = 301 [M+H]<sup>+</sup>, 323 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 9 化合物 **Ig''-1** 的合成

往 25 mL 干燥的圆底烧瓶中加入化合物 **Ih''-1** (500 mg, 1.67 mmol), 对溴苯酚 (286.7 mg, 1.67 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.09 g, 3.33 mmol) 和 DMF (5.0 mL),反应混合物在 80 °C 下搅拌3个小时。反应结束后,反应液用乙酸乙酯(50 mL)稀释。反应液用饱和食盐水(30 mL×3)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,剩余物经制备板层析纯化(展开剂:石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到化合物 **Ig''-1** (360 mg, 72%)。<sup>1</sup>HNMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:7.28-7.30(m, 2H), 6.71-6.73(m, 2H), 3.97-4.04(m, 4H), 3.78-3.81(m, 2H), 2.01-2.03(m, 1H), 1.37(d, J=25HZ, 6H)。

#### 实施例 10 化合物 **If''-1** 的合成

将化合物 **Ig''-1** (320 mg, 1.07 mmol) 溶于甲醇(3.0 mL)中,往溶液中慢慢滴加浓盐酸(0.36 mL, 4.28 mmol,反应液在室温搅拌30分钟。反应结束后,反应液用饱和碳酸氢钠(20.0 mL)淬灭,水相用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取,合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到化合物 **If''-1** (250 mg, 90.2%)。LC-MS (ESI): m/z = 261 [M+H]<sup>+</sup>, 283 [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 11 化合物 **Ie''-1** 的合成

往 50 mL 干燥的圆底烧瓶中加入化合物 **If''-1** (250 mg, 0.96 mmol), 吡啶(304.3 mg, 3.85 mmol), DMAP(11.7 mg, 0.096 mmol)和四氢呋喃(3.0 mL)。在冰水浴下,向反应液中慢慢加入 TsCl (238.3 mg, 1.25 mmol)后搅拌15分钟, TLC 显示原料消失。反应结束后,向反应液中加入水(20 mL),用 HCl(3.0ml)中和,水相用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取,合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,剩余物经制备板层析纯化(展开剂:石油醚:

乙酸乙酯=3:2)得到化合物 **Ie''-1** (120 mg, 30.2%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 417 [M+H]^+$ ,  $437 [M+Na]^+$ 。

#### 实施例 12 化合物 **Id''-1** 的合成

将化合物 **Ie''-1** (1.32 g, 3.19 mmol) 溶于 DMF (30.0 mL) 中, 冰浴下, 向溶液中慢慢加入氢氧化钠 (0.225 g, 6.38 mmol)。将反应液慢慢升温至室温并搅拌过夜。反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (60 mL) 稀释。有机层用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经制备板层析纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得到化合物 **Id''-1** (250 mg, 32.4%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 245 [M+H]^+$ 。

#### 实施例 13 化合物 **Ic''-1** 的合成

往 25 mL 干燥的圆底烧瓶中加入化合物 **Id''-1** (156 mg, 0.64 mmol), 醋酸钾 (190 mg, 1.94 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (47.2 mg, 0.064 mmol), 联硼酸频那醇酯 (196.4 mg, 0.774 mmol), DMSO (6.0 mL), 反应混合物在氮气保护下, 80 °C 搅拌过夜。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯 (50.0 mL) 稀释, 有机层用饱和食盐水 (25.0 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物经制备板层析纯化 (展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得到化合物 **Ic''-1** (46 mg, 24.7%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 291 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.68(d, J=8.5 Hz, 2H), 6.83-6.86(m, 2H), 4.79-4.83(m, 2H), 4.49-4.51(m, 2H), 4.12-4.16(m, 2H), 3.35-3.38(m, 1H), 1.26(s, 12H)。

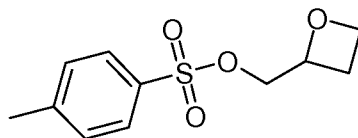
#### 实施例 14 化合物 **Ib''-1** 的合成

在室温下, 往化合物 **Ic''-1** (40 mg, 0.138 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液中加入二氟氢钾 (21.6 mg, 0.277 mmol) 的水 (0.3 mL) 溶液。加毕, 反应液常温搅拌 2 小时, 减压浓缩。剩余物用乙醚洗两次, 再用二氯甲烷洗两次。剩余物用丙酮提取两次, 合并有机相并蒸干得到化合物 **Ib''-1** 直接用于下一步反应。高分辨质谱 (ESI): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 231.0801, found 231.0796。

#### 实施例 15 化合物 **Ia'-1** 的合成

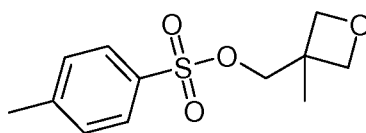
反应瓶中加入化合物 **Ib''-1** (0.138 mmol), **Ibb-6** (参考专利 WO2008/034859 合成) (96.8 mg, 0.184 mmol), 碳酸铯 (179 mg, 0.552 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (6.8 mg, 0.0092 mmol), 四氢呋喃/水 (10/1) 混合液 (3 mL)。加毕, 氮气置换, 反应液升温至外浴 70 °C 搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干, 制备 TLC 纯化 (用石油醚/乙酸乙酯 1/1 为展开剂), 得到化合物 **Ia'-1** (20 mg, 23.5%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 641 [M+Na]^+$ 。

#### 实施例 16 2-氧杂环丁烷甲基 4-甲基苯磺酸酯



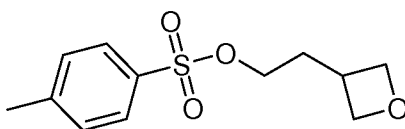
将商购的 2-氧杂环丁烷甲醇（212 毫克，2.41 mmol）的 10 mL 二氯甲烷溶液冷却至 0 °C。添加 0.54 克（4.82 mmol）1,4-二氮二环[2,2,2]辛烷(DABCO)，然后慢慢滴加 528 毫克(2.77 mmol)对甲苯磺酰氯，在 0 °C 下搅拌 10 分钟。然后将反应混合物过滤并用二氯甲烷洗涤，滤液用水洗涤两次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到的残留物（410 毫克）未经纯化直接用于下一步反应。

#### 实施例 17 3-甲基-3-氧杂环丁烷甲基 4-甲基苯磺酸酯



将商购的 3-甲基-3-氧杂环丁烷甲醇（507 毫克，4.97 mmol）的 15 mL 二氯甲烷溶液冷却至 0 °C。添加 1.12 克（9.94 mmol）1,4-二氮二环[2,2,2]辛烷(DABCO)，然后慢慢滴加 1.09 克(5.72 mmol)对甲苯磺酰氯，在 0 °C 下搅拌 15 分钟。然后将反应混合物过滤并用二氯甲烷洗涤，滤液用水洗涤两次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到的残留物（1.05 克）未经纯化直接用于下一步反应。

#### 实施例 18 2-(3-氧杂环丁烷)乙基 4-甲基苯磺酸酯

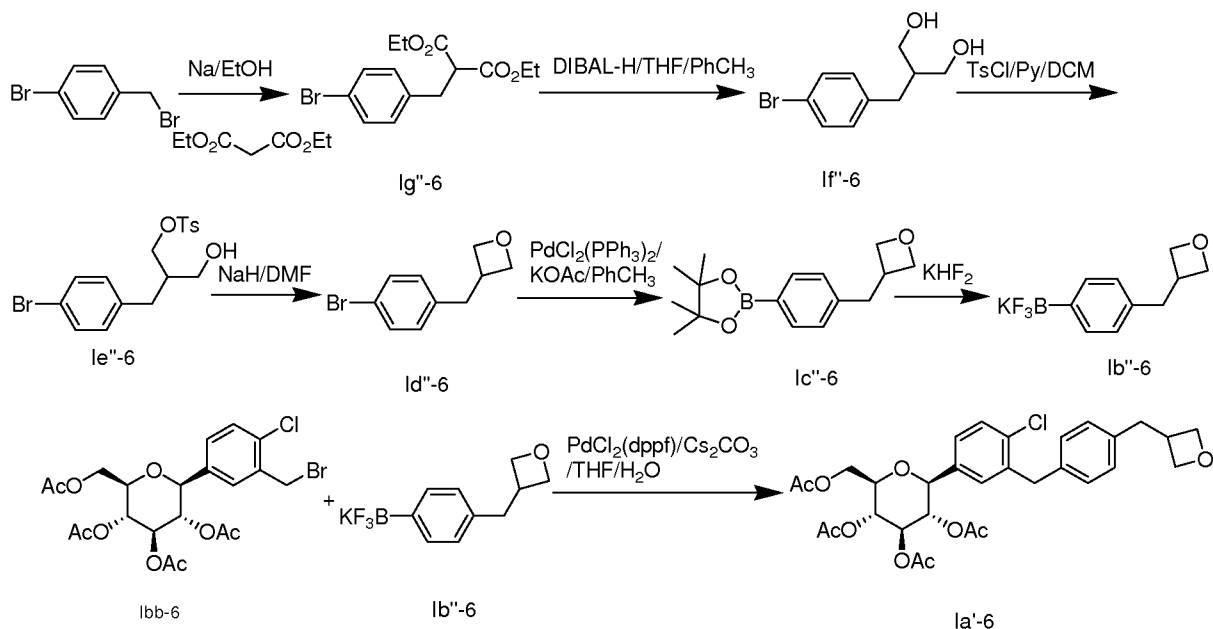


将 2-(3-氧杂环丁烷)乙醇(参照例如 *Journal of American Chemical Society*, 2009, 131, 2786-2787 合成)（193 毫克，1.89 mmol）的 15 mL 二氯甲烷溶液冷却至 0 °C。添加 847 毫克(7.56 mmol)1,4-二氮二环[2,2,2]辛烷(DABCO)，然后慢慢滴加 1.43 克(7.56 mmol)对甲苯磺酰氯，在 0 °C 下搅拌 15 分钟。然后将反应混合物过滤并用二氯甲烷洗涤，滤液用水洗涤两次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到的残留物经硅胶柱层析纯化(5:1 石油醚/乙酸乙酯)。

产率：269 毫克（理论值 56%）。

LC-MS (ESI):  $m/z = 257 [M+H]^+$ 。

实施例19~实施例23的反应路线如下：



### 实施例 19 化合物 Ie''-6 的合成

在常温下，往化合物 If''-6（参考文献 *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*(19), 5980-5988 合成）（2 g, 8.16 mmol, 1.0 equiv）的二氯甲烷（34 mL）溶液中加入吡啶（1.98 mL, 24.5 mmol, 3.0 equiv），对甲苯磺酰氯（1.71 g, 8.98 mmol, 1.1 equiv）。加毕，反应物常温搅拌过夜。减压蒸干反应液，硅胶柱纯化（流动相：石油醚：乙酸乙酯=4: 1 到 2: 1），得到化合物 Ie''-6（2.3 g, 70%）。LC-MS (ESI):  $m/z = 421 [M+Na]^+$ 。

### 实施例 20 化合物 Id''-6 的合成

在冰水浴冷却下，往 NaH（0.55 g, 13.7 mmol, 3.0 equiv）的 DMF（24 mL）混合物中加入化合物 Ie''-6（1.82 g, 4.57 mmol, 1.0 equiv）的 DMF（3 mL）溶液。加毕，反应液常温搅拌 1.5 小时。往反应液中加入冰水，反应液减压浓缩，用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干，硅胶柱纯化（流动相：石油醚：乙酸乙酯=4: 1 到 2: 1），得到化合物 Id''-6（0.61 g, 59%）。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.40 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.78 (2H, dd,  $J = 6.0, 7.5$ ), 4.44 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.18-3.31 (1H, m), 2.97 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

### 实施例 21 化合物 Ic''-6 的合成

反应瓶中加入化合物 Id''-6（0.3 g, 1.32 mmol, 1.0 equiv），醋酸钾（0.26 g, 2.64 mmol, 2.0 equiv），联硼酸频那醇酯（0.37 g, 1.45 mmol, 1.1 equiv），双三苯基磷二氯化钯（115 mg, 0.16 mmol, 0.12 equiv），甲苯（14 mL）。加毕，氮气置换，反应液升温至外浴 110<sup>o</sup>C 搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸

钠干燥，过滤，蒸干，得到化合物 **Ic''-6** (631 mg) 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z = 275 [M+H]^+$ 。

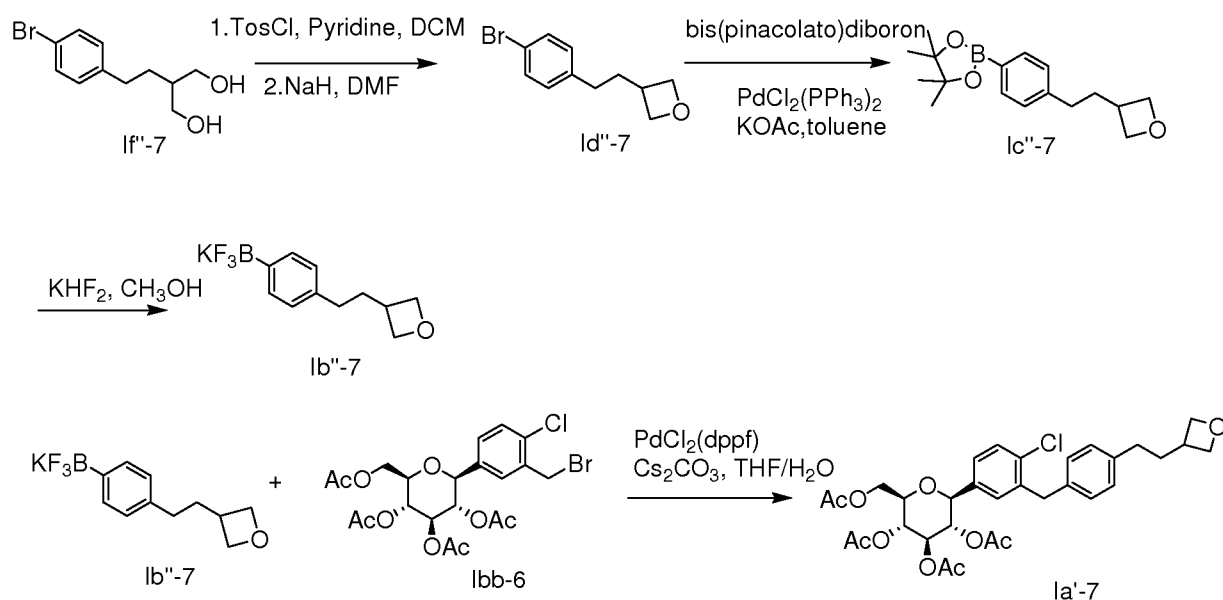
### 实施例 22 化合物 **Ib''-6** 的合成

在室温下，往化合物 **Ic''-6** (631 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) 的甲醇 (3 mL) 溶液中加入二氟氢钾 (0.36 g, 4.6 mmol, 2.0 equiv) 的水 (0.85 mL) 溶液。加毕，反应液常温搅拌 2 小时，减压浓缩。剩余物用乙醚洗两次，再用二氯甲烷洗两次。剩余物用丙酮提取两次，合并有机相并蒸干得到化合物 **Ib''-6** (146 mg, 两步收率 43%) 直接用于下一步反应。高分辨质谱 (ESI): calcd for  $C_{10}H_{11}BF_3O$ , 215.0852, found 215.0856。

### 实施例 23 化合物 **Ia'-6** 的合成

反应瓶中加入化合物 **Ib''-6** (146 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv)，**Ibb-6** (参考专利 WO2008/034859 合成) (0.4 g, 0.76 mmol, 1.3 equiv)，碳酸铯 (0.74 g, 2.28 mmol, 4.0 equiv)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (28mg, 0.038 mmol, 0.07 equiv)，四氢呋喃/水 (10/1) 混合液 (8 mL)。加毕，氮气置换，反应液升温至外浴  $80^{\circ}C$  搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干，制备 TLC 纯化两次 (第一次用石油醚/乙酸乙酯 2/1 为展开剂，第二次用石油醚/丙酮 2/1 为展开剂)，得到化合物 **Ia'-6** (100 mg, 29%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 603/605(Cl) [M+H]^+$ 。

实施例 24~实施例 27 的反应路线如下：



### 实施例 24 化合物 **Id''-7** 的制备

在室温下，往化合物 **If''-7** (参考文献 *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7038–7045 合成) (2.50 g, 9.69 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入对甲苯磺酰氯 (2.02 g, 10.66 mmol)，吡啶 (2.3 g, 29.07 mmol)，室温搅拌 8 小时。然后，减压蒸干溶剂，加入 DMF (5 mL)，在冰水浴下加入氢氧化钠 (0.32 g, 8.00 mmol)。加毕，反应液常温搅拌 1.5 小时。往反应液中加入冰水，反应液减压浓缩，用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干，硅胶柱纯化 (洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=4: 1) 得产物 (0.26 g, 11%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 242 [M+H]^+$ 。

#### 实施例 25 化合物 **Ic''-7** 的制备

将化合物 **Id''-7** (0.26 g, 1.08 mmol)，双联噁哪醇硼酸酯 (0.33 g, 1.30 mmol)，双三苯基磷氯化钡 (38 mg, 0.05 mmol)，乙酸钾 (0.45 g, 3.25 mmol) 置于反应瓶中。然后加入甲苯，在氮气保护以及外浴 110°C 下搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干，得到化合物 **Ic''-7** 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z = 289 [M+H]^+$ 。

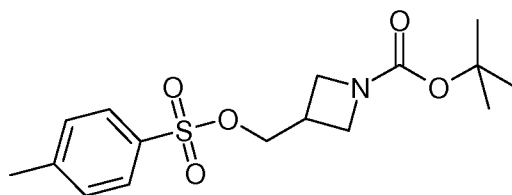
#### 实施例 26 化合物 **Ib''-7** 的制备

在常温下，往化合物 **Ic''-7** 的甲醇 (3 mL) 溶液中加入二氟氢钾 (85 mg, 1.08 mmol) 的水溶液 0.5 mL。加毕，反应液常温搅拌 2 小时，减压浓缩。剩余物用乙醚洗两次，再用二氯甲烷洗两次。残留物用丙酮提取两次，蒸干得到化合物 **Ib''-7** (粗品 0.18 g) 直接用于下一步反应。高分辨质谱 (ESI) : calcd for  $C_{11}H_{13}BF_3O$ , 229.1008, found 229.1011。

#### 实施例 27 化合物 **Ia'-7** 的制备

将化合物 **Ib''-7** 的粗品，化合物 **Ibb-6** (0.36 g, 0.67 mmol)，碳酸铯 (0.65 g, 2.01 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (24 mg, 0.03 mmol) 置于反应瓶中，然后加入四氢呋喃/水 (10/1) 的混合液 (8 mL)。加毕，置换氮气后在 77°C 回流搅拌过夜。硅藻土过滤，滤液蒸干之后经制备 TLC 纯化 (石油醚：乙酸乙酯=2: 1) 得化合物 **Ia'-7** (粗品 0.17g)。LC-MS (ESI):  $m/z = 617/619(Cl) [M+H]^+$ 。

#### 实施例 28 4-甲基苯磺酸 1-羧酸叔丁酯氮杂环丁烷-3-甲基酯



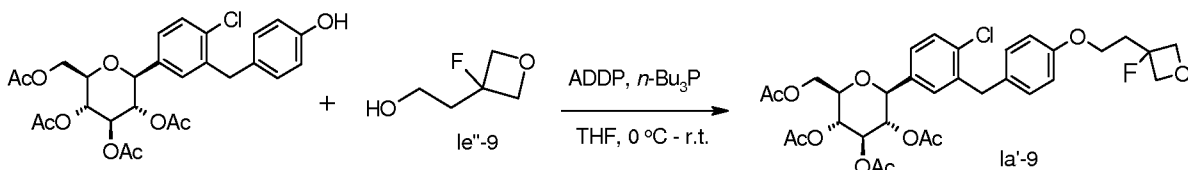
将商购的 3-羟甲基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (250 毫克, 1.34 mmol) 的 10 mL 二氯甲烷溶液冷却至 0 °C。添加 300.7 毫克 (2.68 mmol) 1,4-二氮二环[2,2,2]辛烷(DABCO)，

然后慢慢滴加 293.6 毫克(1.54 mmol)对甲苯磺酰氯, 在 0 °C 下搅拌 15 分钟。然后将反应混合物过滤并用二氯甲烷洗涤, 滤液用水洗涤两次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物未经纯化直接用于下一步反应。

产率: 363 毫克 (理论值 79.6%)。

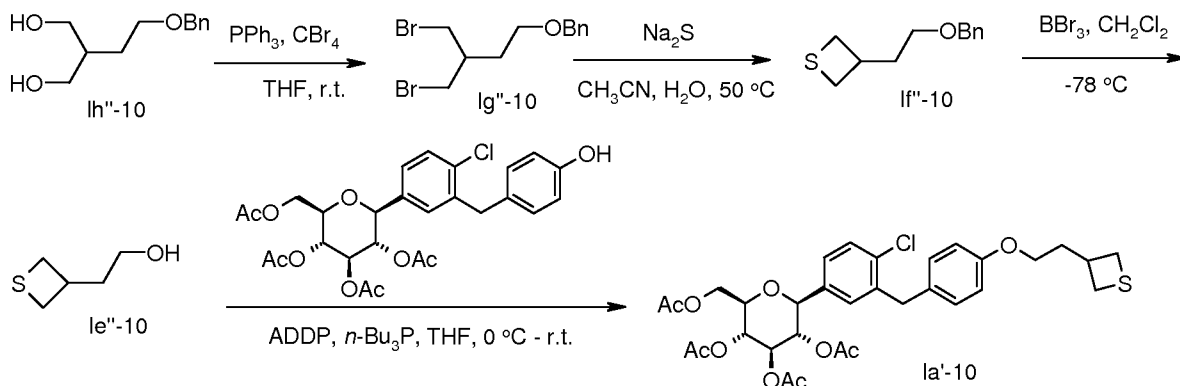
LC-MS (ESI):  $m/z = 364 [M+Na]^+$ 。

### 实施例 29 化合物 Ia'-9 的合成



往圆底烧瓶中加入化合物 **Ie''-9** (参考文献 *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2786–2787 合成) (60 mg, 0.109 mmol), 1-氯-4-(2,3,4,6-四-氧-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苯基)-苯(52 mg, 0.436 mmol), ADDP (165 mg, 0.654 mmol) 和 THF (6 mL)。在冰水浴下, 加入三正丁基膦 (0.16 mL, 0.654 mmol), 然后常温搅拌过夜, TLC 显示原料消失。减压除去溶剂, 浓缩物经硅胶柱层析纯化 (淋洗剂: 石油醚: 乙酸乙酯=4: 1) 得到化合物 **Ia'-9** (42 mg, 59%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 673[M+Na]^+$ 。

### 实施例30~实施例33的反应路线如下:



### 实施例 30 化合物 Ig''-10 的合成

往干燥的圆底烧瓶中加入  $PPh_3$  (8.23 g, 31.4 mmol),  $CBr_4$  (10.3 g, 31.4 mmol) 和 THF (100 mL)。搅拌 5 分钟后加入化合物 **Ih''-10** (参考文献 *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2786–2787 合成) (2.20 g, 10.46 mmol), 继续搅拌 2 小时后 TLC 显示原料消失, 反应混合物用硅藻土过滤。滤液旋干后, 浓缩物经硅胶柱层析纯化 (淋洗剂: 石油醚: 乙醚=100: 1) 得到化合物 **Ig''-10** (1.7 g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28-7.22 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.56 (dd,  $J = 3.6, 10.0$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.41 (dd,  $J = 6.7, 10.4$  Hz, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.70 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H)。

### 实施例 31 化合物 **If''-10** 的合成

往反应瓶中加入化合物 **Ig''-10** (500 mg, 1.50 mmol),  $\text{Na}_2\text{S}$  (234 mg, 3.0 mmol), 乙腈 (15 mL), 水 (2 mL),  $50^\circ\text{C}$  反应 2 个小时后 TLC 显示原料消失。减压除去溶剂后, 浓缩物经硅胶柱层析纯化 (淋洗剂: 石油醚: 乙醚 = 100: 1) 得到化合物 **If''-10** (283 mg, 91%)。MS(ESI)  $m/z = 209$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36-7.28 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.41 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.86 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H)。

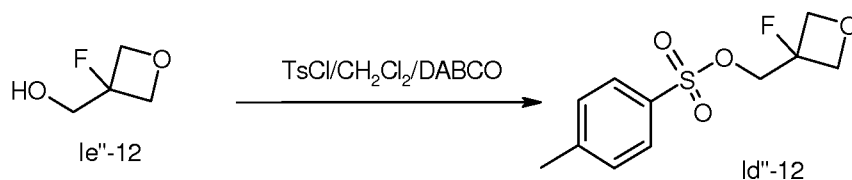
### 实施例 32 化合物 **Ie''-10** 的合成

往反应瓶中加入化合物 **If''-10** (374 mg, 1.80 mmol), 和二氯甲烷 (15 mL),  $-78^\circ\text{C}$  反应条件下加入  $\text{BBr}_3$  (4 N) (0.54 mL, 2.16 mmol), 并在此温度下反应 15 分钟, TLC 显示原料消失。加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的粗品化合物 **Ie''-10** 直接用于下一步反应。

### 实施例 33 化合物 **Ia'-10** 的合成

往反应瓶中加入上一步的粗品化合物 **Ie''-10**, 1-氯-4-(2,3,4,6-四-氧-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯 (200 mg, 0.36 mmol), ADDP (544 mg, 2.16 mmol) 和 THF (30 mL)。在冰水浴下, 加入三正丁基膦 (0.48 mL, 2.16 mmol) 后常温搅拌过夜, TLC 显示原料消失。减压除去溶剂, 浓缩物经硅胶柱层析纯化 (淋洗剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得到化合物 **Ia'-10** (112 mg, 48%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 671$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

### 实施例 34 化合物 **Id''-12** 的合成

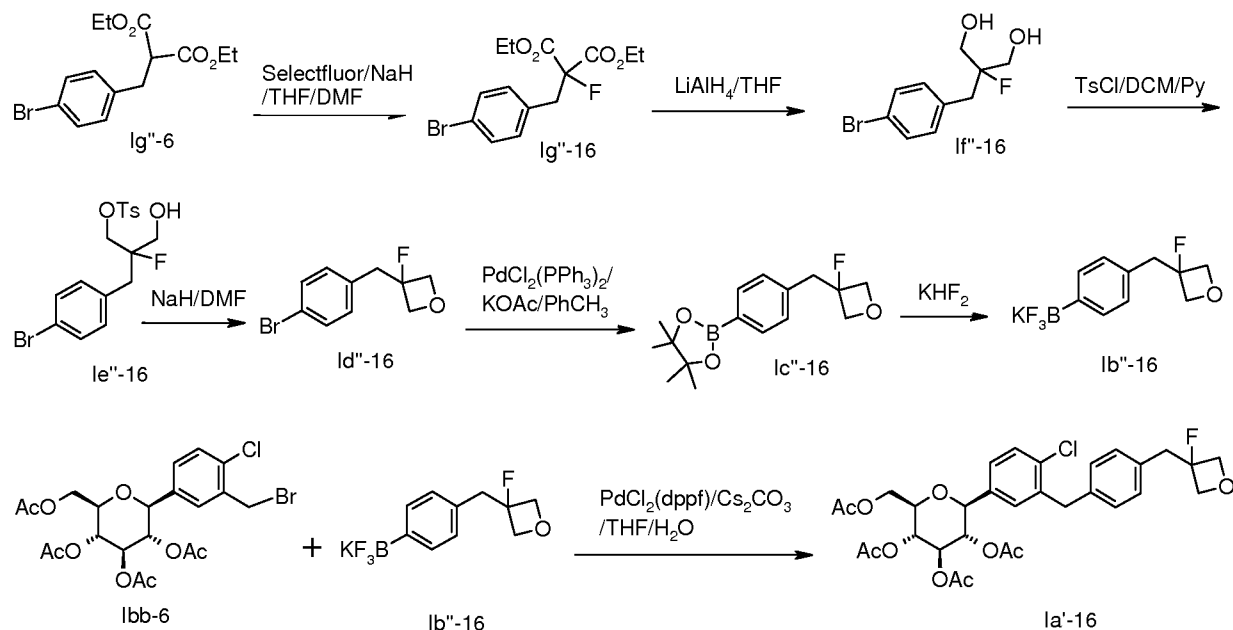


将化合物 **Ie''-12** (参考专利 US 2005/0215599 合成) (159 毫克, 1.5 mmol) 的 15 mL 二氯甲烷溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。添加 672 毫克 (6.0 mmol) 1,4-二氮二环[2,2,2]辛烷 (DABCO), 然后慢慢滴加 1.135 克 (6.0 mmol) 对甲苯磺酰氯, 在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 15 分钟。然后将反应混合物过滤并用二氯甲烷洗涤, 滤液用水洗涤两次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,



得到的残留物经硅胶柱层析纯化(6:1石油醚/乙酸乙酯)得到化合物**Id''-12** (203 mg, 52%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 261 [M+H]^+$ 。

实施例35~实施例41的反应路线如下:



### 实施例 35 化合物 **Ig''-16** 的合成

在常温下, 往钠氢 (146 mg, 3.65 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 混合物中加入化合物 **2** (参考文献 *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*(22), 4226-4237; *T. A.*, **2001**, *12*(4), 585-596 合成) (1.0 g, 3.04 mmol)。加毕, 反应液在 70°C 下反应 1.5 小时。反应液冷却至室温, 用四氢呋喃 (16 mL) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (16 mL) 稀释, 再用冰水浴冷却, 加入 selectfluor® 试剂 (1.18 g, 3.34 mmol)。加毕, 反应液常温搅拌过夜。反应液加入水淬灭, 用乙醚萃取。乙醚相经水洗, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液旋干后, 得到化合物 **Ig''-16** (1.07 g, 100%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 347 [M+H]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.24 (4H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.42 (2H, d,  $J = 25.0$  Hz), 1.25 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz)。

### 实施例 36 化合物 **If''-16** 的合成

在冰水浴冷却下, 往四氢铝锂 (0.13 g, 3.42 mmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 混合物中慢慢加入化合物 **Ig''-16** (0.59 g, 1.71 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液。加毕, 反应液在 30°C 下反应 2 小时。反应液用冰水冷却, 慢慢加入十水硫酸钠, 然后加入乙醚。混合物静置, 通过硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液旋干后, 得到化合物 **If''-16** (0.386 g, 86%) 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z = 285 [M+Na]^+$ 。

**实施例 37 化合物  $Ie''-16$  的合成**

在常温下，往化合物  $If''-16$  (0.385 g, 1.47 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中加入吡啶 (0.36 mL, 4.41 mmol)，对甲苯磺酰氯 (0.31 g, 1.61 mmol)。加毕，反应液常温搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，1 N 盐酸水溶液洗，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤。减压除去溶剂后，浓缩物经硅胶柱层析纯化 (流动相：石油醚：乙酸乙酯=4: 1)，得到化合物  $Ie''-16$  (0.26 g, 43%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 439 [M+Na]^+$ 。

**实施例 38 化合物  $Id''-16$  的合成**

在冰水浴冷却下，往 NaH (72 mg, 1.8 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 混合物中加入化合物  $Ie''-16$  (0.25 g, 0.6 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 溶液。加毕，反应液常温搅拌 1.5 小时。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤。减压除去溶剂后，浓缩物经硅胶柱层析纯化 (流动相：石油醚：乙酸乙酯=2: 1)，得到化合物  $Id''-16$  (54 mg, 37%)。 $^1H-NMR$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.45 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.74 (2H, dd,  $J = 8.5, 19.5$  Hz), 4.55 (2H, t,  $J = 8.5, 19.0$  Hz), 3.21 (2H, d,  $J = 25.0$  Hz)。LC-MS (ESI):  $m/z = 246 [M+H]^+$ 。

**实施例 39 化合物  $Ic''-16$  的合成**

反应瓶中加入化合物  $Id''-16$  (52 mg, 0.21 mmol)，醋酸钾 (42 mg, 0.42 mmol)，联硼酸频那醇酯 (60 mg, 0.23 mmol)，双三苯基磷二氯化钨 (5 mg, 0.007 mmol)，甲苯 (3 mL)。加毕，在氮气保护下，反应液升温至外浴  $110^\circ C$  搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤。减压除去溶剂，得到化合物  $Ic''-16$  (99 mg) 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z = 293 [M+H]^+$ 。

**实施例 40 化合物  $Ib''-16$  的合成**

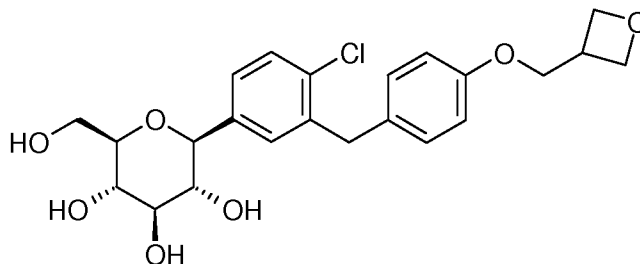
在常温下，往化合物  $Ic''-16$  (98 mg, 0.33 mmol) 的甲醇 (2.5 mL) 溶液中加入二氟氢钾 (52 mg, 0.67 mmol) 的水 (0.15 mL) 溶液。加毕，反应液常温搅拌 2 小时，减压浓缩。剩余物用二氯甲烷洗两次。剩余物用丙酮提取两次。减压除去溶剂，得到化合物  $Ib''-16$  (62 mg) 直接用于下一步反应。高分辨质谱 (ESI) : calcd for  $C_{10}H_{10}BF_4O$ , 233.0758, found 233.0755。

**实施例 41 化合物  $Ia'-16$  的合成**

反应瓶中加入化合物  $Ib''-16$  (62 mg, 0.228 mmol)，化合物  $Ibb-6$  (100 mg, 0.187 mmol)，碳酸铯 (0.295 g, 2.28 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨 (20 mg, 0.027 mmol)，四氢呋喃/水 (10/1) 混合液 (3 mL)。加毕，氮气保护下，反应液升温至外浴  $80^\circ C$  搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，

过滤。减压除去溶剂后，浓缩物经制备 TLC 纯化（石油醚/乙酸乙酯 2/1 为展开剂），得到化合物 **Ia'-16**（12 mg，三步 9%）。LC-MS (ESI):  $m/z = 643 [M+Na]^+$ 。

#### 实施例 42 化合物 1 的合成



将化合物 **Ia'-1** (20 mg, 0.032 mmol) 溶于甲醇(2.0 mL)和水 (0.4 mL) 中，向溶液中加入一水合氢氧化锂(5.4 mg, 0.13mmol)，反应液室温搅拌过夜。反应液过滤之后，滤液用高效液相色谱纯化得到化合物 **1** (5 mg, 34.3%)。

$^1\text{H NMR}$  (500MHz, MeOD)  $\delta$ : 7.22-7.25(m, 2H), 7.17-7.19(m, 1H), 7.02(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 6.74-6.76(m, 2H), 4.74-4.78(m, 2H), 4.48(t,  $J=6.5\text{HZ}$ , 2H), 4.06(d,  $J=6.5\text{HZ}$ , 2H), 3.90-4.00(m, 3H), 3.76-3.78(m, 1H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.25-3.35(m, 4H), 3.17-3.18(m, 1H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 451[M+H]^+$ , 473  $[M+Na]^+$ 。

#### 实施例 43 化合物 2, 3 和 4 的合成

将 1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(80 毫克, 0.21 mmol)、4-甲基苯磺酸 2-氧杂环丁烷甲基酯 (65.3 毫克, 0.27 mmol) 与碳酸铯 (171 毫克, 0.52 mmol) 的 3 毫升二甲基甲酰胺的混合物加热至 80 °C 反应 2 小时。冷至室温后，将反应混合物过滤，减压蒸馏除去溶剂，得到的残留物经硅胶柱层析纯化(10:1 乙酸乙酯/甲醇)得化合物 **2**。用手性柱 (CHIRALCEL®OJ-H 柱，流动相为正己烷:乙醇(0.1%二乙醇胺)=7:3，流速为 1 mL/分钟，温度为 40°C，注射体积为 10 微升) 将化合物 **2** 进行拆分得化合物 **3** (保留时间较短 (12.84 分钟) 的异构体) 和化合物 **4** (保留时间较长 (20.35 分钟) 的异构体)。

##### 化合物 2:

产率: 60 毫克 (理论值 63.2%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.28-7.37(m, 3H), 7.14(d,  $J=9\text{HZ}$ , 2H), 6.89-6.91(m, 2H), 5.12-5.17(m, 1H), 4.63-4.75(m, 2H), 4.01- 4.16(m, 5H), 3.88-3.90(m, 1H), 3.69-3.72(m, 1H), 3.37-3.48(m, 4H), 2.67-2.82(m, 2H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 473/475(\text{Cl}) [M+Na]^+$ 。

##### 化合物 3:

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.34-7.37(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.14(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 6.89(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 5.14(brs, 1H), 4.83-4.74(m, 2H), 4.01-4.15(m, 5H), 3.88-3.90(m, 1H), 3.69-3.72(m, 1H), 3.37-3.48(m, 3H), 3.29-3.32(m, 1H), 2.68-2.80(m, 2H)。

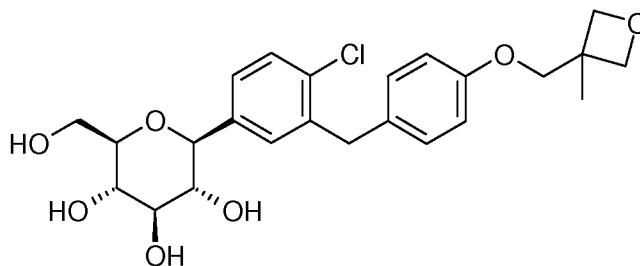
LC-MS (ESI):  $m/z = 473/475(\text{Cl}) [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 化合物 4:

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.23-7.25(m, 2H), 7.17-7.19(m, 1H), 7.02(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 6.78(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 5.02(brs, 1H), 4.51-4.61(m, 2H), 3.89-4.04(m, 5H), 3.76-3.78(m, 1H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.28-3.36(m, 3H), 3.17-3.21(m, 1H), 2.58-2.66(m, 2H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 473/475(\text{Cl}) [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 44 化合物 5 的合成

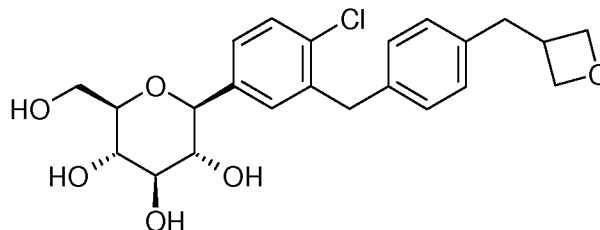


将 1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(80 毫克, 0.21 mmol)、3-甲基-3-氧杂环丁烷甲基 4-甲基苯磺酸酯(69.1 毫克, 0.27 mmol)与碳酸铯(171 毫克, 0.52 mmol)的 3 毫升二甲基甲酰胺的混合物加热至  $80\text{ }^\circ\text{C}$  反应 2 小时。冷至室温后, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(10:1 乙酸乙酯/甲醇) 得到化合物 5 (58 mg, 59.4%)。

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.29-7.37(m, 3H), 7.14(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 6.89(d,  $J=6.5\text{HZ}$ , 2H), 4.66(d,  $J=6\text{HZ}$ , 2H), 4.45(d,  $J=6\text{HZ}$ , 2H), 4.01-4.11(m, 5H), 3.88-3.90(q, 1H), 3.69-3.72(q, 1H), 3.39-3.47(m, 3H), 3.29-3.31(m, 1H), 1.43(s, 3H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 487/489(\text{Cl}) [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 45 化合物 6 的合成

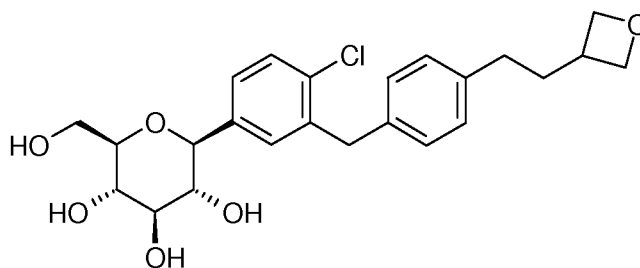


反应瓶中加入化合物 **Ia'-6** (100 mg, 0.17 mmol), 四氢呋喃 (5 mL), 水 (2.5 mL)。常温搅拌下加入一水合氢氧化锂 (40 mg, 0.95 mmol, 5.6 equiv)。加毕, 反应液常温搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干, 残留物经制备 TLC 纯化 (二氯甲烷/甲醇 10/1 为展开剂) 得到化合物 **6** (60 mg, 83%)。

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.31-7.38 (2H, m), 7.28 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.75 (2H, dd,  $J = 6.0, 8.0$  Hz), 4.45 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.99-4.11 (3H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 5.0, 12.0$  Hz), 3.45 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 3.35-3.43 (2H, m), 3.23-3.29 (2H, m), 2.95 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 435$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $457$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 46 化合物 7 的合成

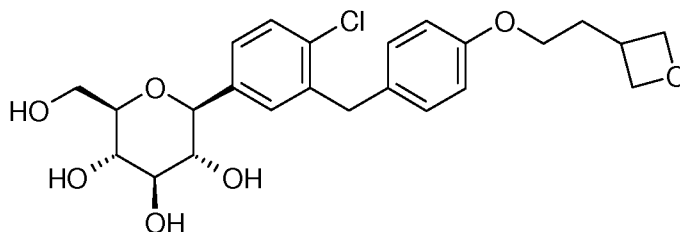


反应瓶中加入化合物 **Ia'-7** (170 mg, 0.276 mmol), 四氢呋喃 (5 mL), 水 (1 mL)。常温搅拌下加入一水合氢氧化锂 (65 mg, 1.54 mmol)。加毕, 反应液常温搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干, 残留物经制备 TLC 纯化 (二氯甲烷/甲醇 10/1 为展开剂) 得到化合物 **7** (12 毫克)。

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.20-7.26(m, 3H), 7.01(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.97(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.60(t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.19(t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.92-4.01(m, 3H), 3.77(d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.58(dd,  $J = 5.0$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.34(dd,  $J = 8.5$  Hz, 17.5 Hz, 1H), 3.16-3.29(m, 3H), 2.87-2.92(m, 1H), 2.43(t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.87(q,  $J = 7.5$  Hz, 2H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 471$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 47 化合物 8 的合成

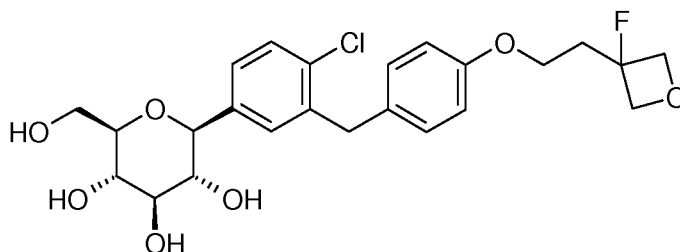


将 1-氯-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(80 毫克, 0.21 mmol)、2-(3-氧杂环丁烷)乙基 4-甲基苯磺酸酯(75 毫克, 0.29 mmol) 与碳酸铯(137 毫克, 0.42 mmol) 的 3 毫升二甲基甲酰胺的混合物加热至 80 °C 反应 2 小时。冷至室温后, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(20:1 乙酸乙酯/甲醇) 得到化合物 **8** (51 mg, 52%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.37-7.28 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.84 (dd, *J* = 8 Hz, 6 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.11-3.88 (m, 6H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.48-3.22 (m, 5H), 2.17-2.13 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 465/467(Cl) [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 48 化合物 **9** 的合成

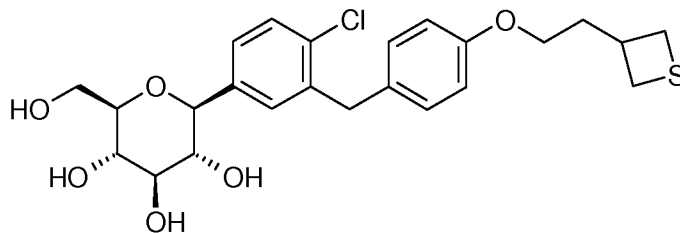


反应瓶中加入化合物 **Ia'-9** (21 mg, 0.032 mmol), LiOH·H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.256 mmol), THF (3 mL), MeOH (1 mL) 和 H<sub>2</sub>O (1 mL), 常温反应 2 个小时后 TLC 显示原料消失。减压除去溶剂后, 浓缩物经硅胶柱层析纯化(淋洗剂: 乙酸乙酯: 甲醇=20: 1) 得到化合物 **9** (9 mg, 58%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.35-7.26 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.81-4.71 (m, 4H), 4.12-3.98 (m, 5H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 5.5 Hz, 12.5 Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 2.38 (dt, *J* = 6.1 Hz, 21.4 Hz, 2H)。

LC-MS (ESI): *m/z* = 505/507(Cl) [M+Na]<sup>+</sup>。

#### 实施例 49 化合物 **10** 的合成



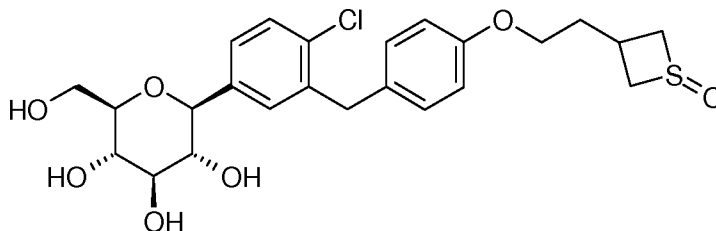
将化合物 **Ia'-10** (31 mg, 0.048 mmol) 溶于 THF (3 mL) 和 MeOH (1 mL) 的混合溶剂, 向反应体系中加入 LiOH 的水溶液 (0.48 mmol LiOH·H<sub>2</sub>O in 1 mL H<sub>2</sub>O), 常温反应 2 个小

时后 TLC 显示原料消失, 减压除去溶剂后, 浓缩物经硅胶柱层析纯化 (淋洗剂: 乙酸乙酯: 甲醇=20: 1) 得到化合物 **10** (21 mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.34-7.26 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.10-3.97 (m, 3H), 3.88-3.86 (m, 3H), 3.68 (dd,  $J = 5.4, 11.9$  Hz, 1H), 3.53-3.26 (m, 5H), 3.15 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 1.97 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 503$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 50 化合物 11 的合成

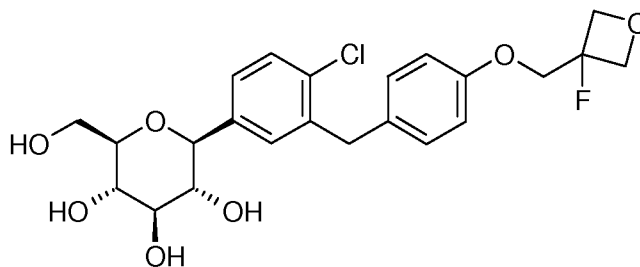


将化合物 **10** 化合物 (22 mg, 0.046 mmol) 溶于 HOAc (1 mL), 向反应体系中加入 30% $\text{H}_2\text{O}_2$  水溶液 (6 微升, 0.055 mmol), 常温反应 30 分钟后 TLC 显示原料消失, 减压除去溶剂后, 浓缩物经硅胶柱层析纯化 (淋洗剂: 乙酸乙酯: 甲醇=15: 1) 得到化合物 **11** (16 mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.34-7.26 (m, 3H), 7.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 6H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.68 (dd,  $J = 5.2, 11.9$  Hz, 1H), 3.46-3.26 (m, 4H), 2.15-2.12 (m, 2H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 535$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ 。

#### 实施例 51 化合物 12 的合成



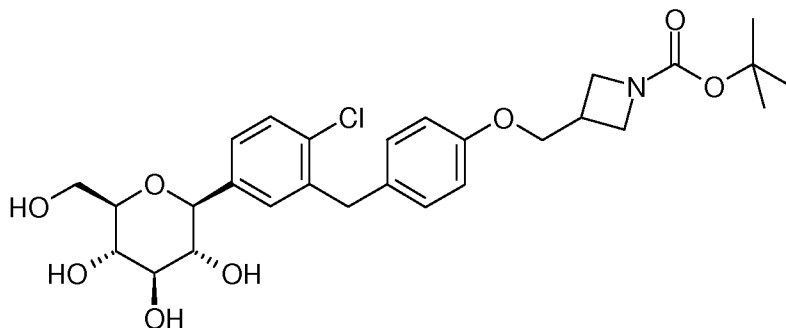
将 1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(122 毫克, 0.32 mmol)、化合物 **Id''-12** (83 毫克, 0.32 mmol) 与碳酸铯 (209 毫克, 0.64 mmol) 的 5 毫升二甲基甲酰胺的混合物加热至 50  $^{\circ}\text{C}$  反应 4 小时。冷至室温后, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(20:1 乙酸乙酯/甲醇) 得到化合物 **12** (69 mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.30-7.37 (2H, m), 7.28 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.14

(2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.78 (2H, dd,  $J = 8.5, 28.0$  Hz), 4.74 (2H, dd,  $J = 8.5, 27.5$  Hz), 4.32 (2H, d,  $J = 20.0$  Hz), 4.09 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.07 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 3.87 (1H, dd,  $J = 2.0, 12.0$  Hz), 3.69 (1H, dd,  $J = 5.5, 12.0$  Hz), 3.45 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz), 3.34-3.42 (2H, m), 3.24-3.29 (1H, m)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 491[M+Na]^+$ 。

### 实施例 52 化合物 13 的合成



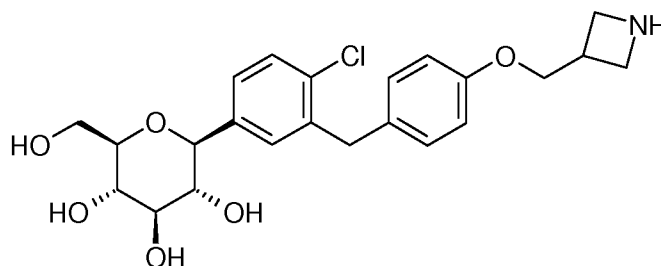
将 1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(256.6 毫克, 0.75 mmol)、4-甲基苯磺酸 1-羧酸叔丁酯氮杂环丁烷-3-甲基酯(220 毫克, 0.58 mmol)与碳酸铯(470 毫克, 1.45 mmol)的 3 毫升二甲基甲酰胺的混合物加热至 80 °C 反应 2 小时。冷至室温后, 将反应混合物过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经硅胶柱层析纯化(10:1 二氯甲烷/甲醇)。

产率: 170 毫克(理论值 53.5%)。

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.28-7.37(m, 3H), 7.13(d,  $J=7.5\text{HZ}$ , 2H), 6.86(d,  $J=7.5\text{HZ}$ , 2H), 4.04-4.11(m, 7H), 3.89(d,  $J=12\text{HZ}$ , 2H), 3.80(s, 2H), 3.71-3.72(m, 1H), 3.40-3.47(m, 3H), 3.28-3.32(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 572/574(\text{Cl}) [M+Na]^+$ 。

### 实施例 53 化合物 14 的合成





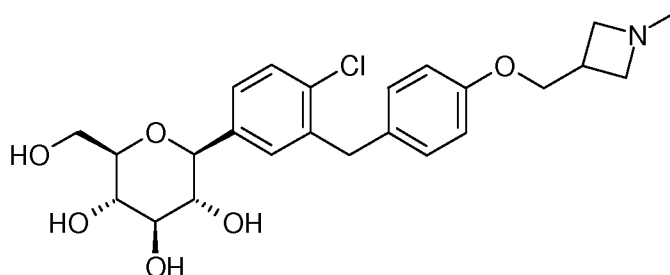
将化合物 **13** (150 毫克, 0.27 mmol) 溶于 4 mL 甲醇, 然后慢慢滴加 0.6 mL 浓盐酸, 并在室温下搅拌 1.5 小时。减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经高压液相色谱纯化得目标化合物。

产率: 80 毫克 (理论值 65.3%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.29-7.37(m, 3H), 7.16(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 6.94(d,  $J=10.0\text{HZ}$ , 2H), 4.23(t,  $J=10.0$ , 2H), 4.02-4.13(m, 7H), 3.88-3.90(m, 1H), 3.39-3.72(m, 1H), 3.40-3.47(m, 3H), 3.46(s, 2H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 450/452(\text{Cl}) [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 54 化合物 **15** 的合成



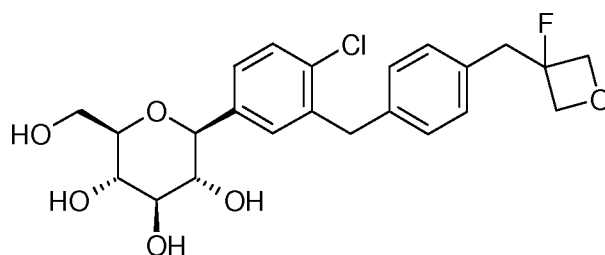
将化合物 **14** (10 毫克, 0.022 mmol)、多聚甲醛 (1.32 毫克, 0.44 mmol)、醋酸 (0.02 mL) 的乙醇 (3 mL) 溶液在室温下搅拌, 慢慢加入脒基硼氢化钠 (2.8 mg, 0.044 mmol), 并搅拌过夜。将反应混合物过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经高压液相色谱纯化得目标化合物。

产率: 5 毫克 (理论值 48.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.28-7.37(m, 3H), 7.12(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 6.83-6.86(m, 2H), 4.00-4.11(m, 5H), 3.87-3.90(m, 1H), 3.69-3.72(m, 1H), 3.38-3.50(m, 5H), 3.32-3.33(m, 1H), 3.18(t,  $J=7.5$ , 2H), 2.84-2.92(m, 1H), 2.36(s, 3H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 464 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 55 化合物 **16** 的合成



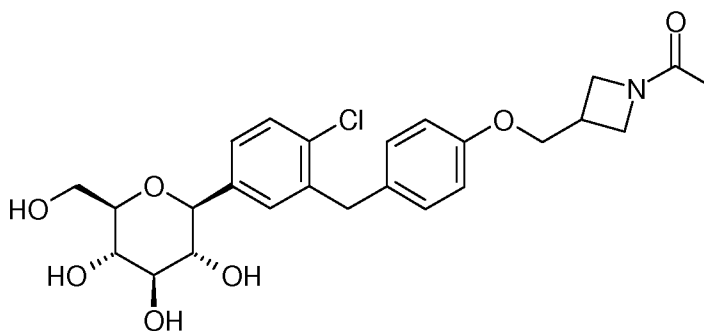
将化反应瓶中加入化合物 **Ia'-16** (11 mg, 0.018 mmol), 四氢呋喃 (2 mL), 水 (1 mL)。

常温搅拌下加入一水合氢氧化锂（6 mg, 0.143 mmol）。加毕，反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤。减压除去溶剂后，浓缩物经高压液相柱纯化，得到化合物 **16**（4 mg, 50%）。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.33-7.38 (2H, m), 7.29 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.64 (4H, d,  $J = 20.0$  Hz), 4.04-4.12 (3H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J = 5.0, 12.0$  Hz), 3.45 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz), 3.36-3.43 (2H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.20 (2H, d,  $J = 24.5$  Hz)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 475$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例 56 化合物 17 的合成



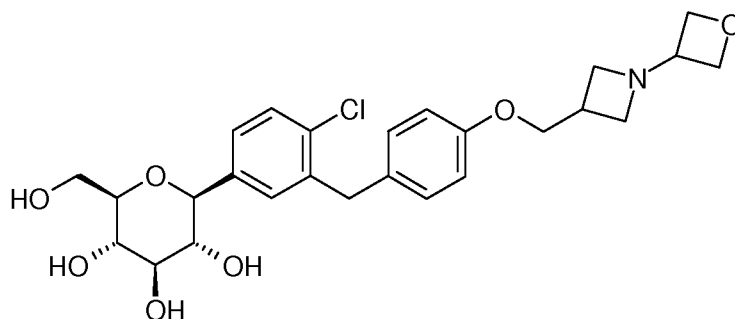
将化合物 **14** (20 毫克, 0.0445 mmol)、乙酰酐 (45.4 毫克, 0.445 mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (0.54 毫克, 0.00445 mmol)、三乙胺 (9.07 mg, 0.089 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液在室温下搅拌过夜。然后加入二氯甲烷 (8 mL)，有机层用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤两次后经无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到的残留物溶于 3 mL 四氢呋喃中，并慢慢滴加氢氧化锂 (19.15 mg, 0.455 mmol) 的水 (1 mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。过滤，减压蒸馏除去溶剂，得到的残留物经高压液相色谱纯化得目标化合物。

产率：10 毫克（理论值 44.7%）。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.34-7.37(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.13(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 6.86(d,  $J=8.5\text{HZ}$ , 2H), 4.34(t,  $J=9.0\text{HZ}$ , 1H), 4.01-4.12(m, 7H), 3.84-3.90(m, 2H), 3.69-3.72(m, 1H), 3.40-3.49(m, 3H), 3.29-3.33(m, 2H), 3.06-3.07(m, 1H), 1.88(s, 3H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 492/494(\text{Cl})$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 57 化合物 18 的合成



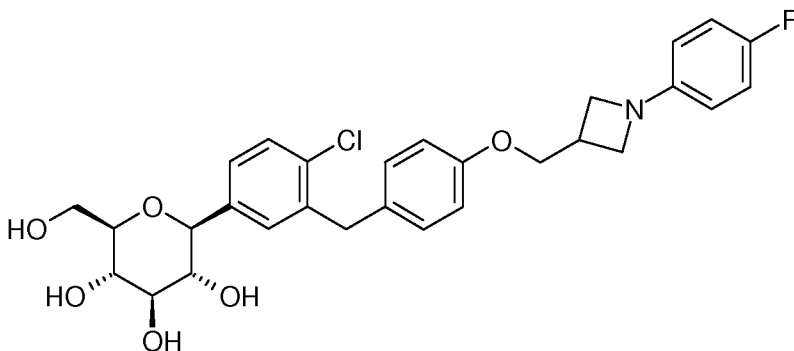
将化合物 **14** (10 毫克, 0.022 mmol)、3-氧杂环丁酮 (6.23 毫克, 0.44 mmol)、醋酸 (0.02 mL) 的乙醇 (3 mL) 溶液在室温下搅拌, 慢慢加入胍基硼氢化钠 (2.8 mg, 0.044 mmol), 并搅拌过夜。将反应混合物过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经高压液相色谱纯化得目标化合物。

产率: 5 毫克 (理论值 44.4%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.16-7.25(m, 3H), 7.00(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.73(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 4.62(t,  $J=6.5$ , 2H), 4.40-4.42(m, 2H), 3.88-3.99(m, 5H), 3.70-3.78(m, 2H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.26-3.41(m, 5H), 3.13-3.21(m, 3H), 2.83-2.87(m, 1H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 506$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 58 化合物 **19** 的合成



在室温下向化合物 **14** (20 毫克, 0.0445 mmol) 的 1 mL 二甲基亚砜溶液依次加入 4-氟溴苯 (11.6 毫克, 0.067 mmol),  $\text{CuI}$  (0.84 毫克, 0.00445 mmol), L-脯氨酸 (1 毫克, 0.0088 mmol) 和碳酸钾 (60.72 毫克, 0.44 mmol), 然后将混合物在氮气保护下加热到 80 度并搅拌过夜。然后将混合物冷至室温, 将反应混合物过滤, 滤液经高压液相色谱纯化得目标化合物。

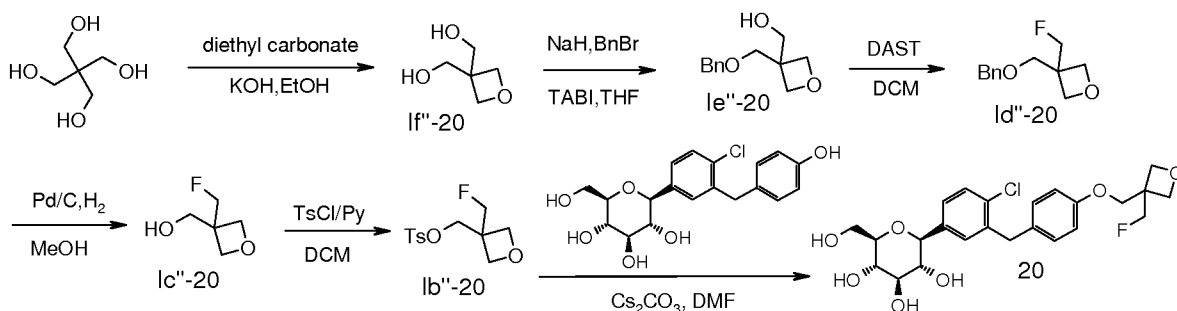
产率: 2 毫克 (理论值 16.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.34-7.37(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.12(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.94(t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.86(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.47-6.50(m, 2H), 4.17(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H),

3.96-4.11(m, 5H), 3.87-3.90(m, 1H), 3.69- 3.72(m, 3H), 3.40-3.46(m, 3H), 3.28-3.30(m, 1H), 3.11-3.15(m, 1H)。

LC-MS (ESI):  $m/z = 544[M+H]^+$ 。

### 实施例59 化合物20的合成路线



#### 化合物If''-20的合成

往100毫升圆底烧瓶中加入季戊四醇(25 g, 183.6 mmol), 碳酸二乙酯(27.7 mL), 催化量的氢氧化钾(50 mg, 0.89 mmol)和乙醇(3 mL), 反应液加热到135℃, 搅拌4小时后补加催化量的氢氧化钾(50 mg, 0.89 mmol), 常压蒸馏除去乙醇, 混合物再慢慢升温至170℃维持1小时, 然后继续加热到190℃维持1小时至反应液变澄清, 减压蒸馏(0.5毫米汞柱, 150℃)得到化合物If''-20(13.1 g, 60.5%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 4.76 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.54 (d, *J*=5.0 Hz, 4H)。

#### 化合物Ie''-20的合成

将化合物If''-20(8 g, 67.7 mmol)溶于四氢呋喃(250 mL)中, 冰水浴冷却, 氮气氛围下加入NaH(60%, 2.85 g, 71.1 mmol), 混合物搅拌1小时, 加入四丁基碘化铵(1.25 g, 3.39 mmol), 再在0℃下慢慢加入苄溴, 加完后反应液室温搅拌过夜。反应液再用冰水浴冷却, 慢慢加入水, 减压蒸馏除去四氢呋喃, 残余物用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2: 1到1: 2)得化合物Ie''-20(3.2 g, 23%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.28-7.41 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.43 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.44 (brs, 1H)。

#### 化合物Id''-20的合成

化合物Ie''-20(1 g, 4.8 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 氮气保护, 乙醇-干冰冷却至-70℃, 慢慢滴加DAST试剂(0.8 mL, 6 mmol), 加完后反应液慢慢升至室温搅拌4天。反应液用二氯甲烷稀释, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相依次用水和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5: 1)得化合物Id''-20(0.8 g, 79%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27-7.40 (m, 5H), 4.67 (d,

$J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.50 (dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 6.0Hz, 2H), 3.72 (s, 2H)。

#### 化合物**Ic''-20**的合成

将化合物**Id''-20**(40 mg, 0.19 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 加入10%钯/碳, 混合物在氢气氛围下于室温搅拌过夜, 过滤除去固体, 滤液经浓缩后得到化合物**Ic''-20**的粗品直接用于下一步反应。

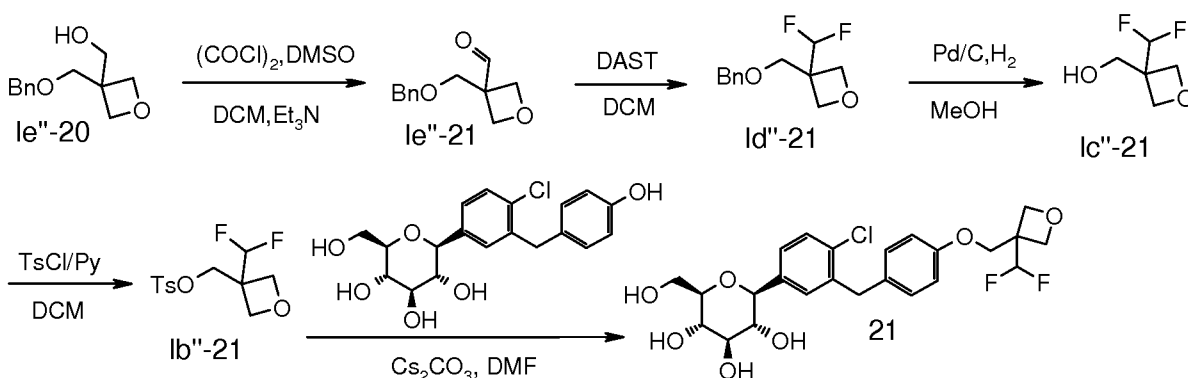
#### 化合物**Ib''-20**的合成

化合物**Ic''-20**(64 mg, 0.53 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入吡啶(51 mg, 0.64 mmol)和对甲苯磺酰氯(113 mg, 0.59 mmol), 混合物于室温搅拌过夜, 二氯甲烷稀释, 依次用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经Prep-HPLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=2: 1)得化合物**Ib''-20**(25 mg, 17%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :7.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.54 (d,  $J=46.5\text{Hz}$ , 2H), 4.39 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.33 (dd,  $J=2.5\text{Hz}$ , 6.5Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

#### 化合物**20**的合成

将1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(35 mg, 0.091 mmol)、化合物**Ib''-20** (25 mg, 0.091 mmol) 和碳酸铯 (36 mg, 0.11 mmol) 的二甲基甲酰胺(2.5 mL) 混合物加热至 $60^\circ\text{C}$ 反应过夜。冷至室温后, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经高效液相质谱纯化得到25 mg化合物**20**, 产率: 57%。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ :7.31-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 8.5Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 4.75 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57-4.61 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.98-4.08 (m, 3H), 3.87 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ , 12.0Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J=5.0\text{Hz}$ , 12.0Hz, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H). LC-MS (ESI):  $m/z = 505[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

#### 实施例60 化合物**21**的合成路线



#### 化合物**Ie''-21**的合成

将草酰氯(0.69 mL, 7.2 mmol)和二氯甲烷(13 mL)的混合物冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 滴加入二甲基亚砜(1.1 mL, 15.8 mmol), 加完后于 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌15分钟, 再慢慢加入化合物**Id''-20**(1 g, 4.8 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 加完后继续低温搅拌2小时, 慢慢加入三乙胺(3.4 mL, 24 mmol), 搅拌30分钟后升至室温, 加入水, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 依次用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物**Id''-21**的粗品, 直接用于下一步反应。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.89 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 4.82 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.57 (s, 2H), 4.55 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.94 (s, 2H)。

#### 化合物**Id''-21**的合成

将化合物**Id''-21**(0.5 g, 2.42 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中, 氮气保护, 冰水浴冷却, 慢慢加入DAST试剂(1.3 mL, 9.84 mmol), 加完后反应液室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经Prep-HPLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得化合物**Id''-21**(271 mg, 49%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28-7.41 (m, 5H), 6.04 (t,  $J=56.5\text{Hz}$ , 1H), 4.74 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (s, 2H)。

#### 化合物**Ic''-21**的合成

将化合物**Id''-21**(215 mg, 0.94 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入10%钯/碳, 混合物在氢气氛围下于室温搅拌过夜, 过滤除去固体, 得化合物**Ic''-21**的粗品直接用于下一步反应(117 mg, 90%)。

#### 化合物**Ib''-21**的合成

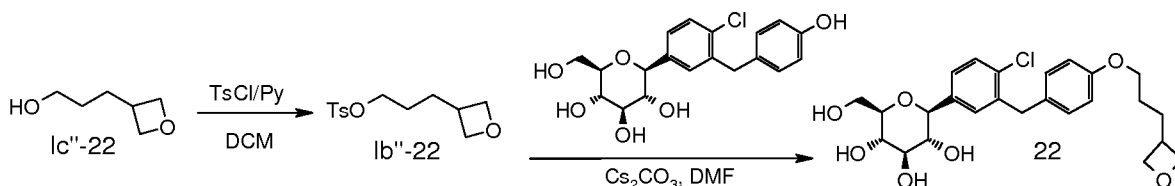
化合物**Ic''-21**(117 mg, 0.85 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入吡啶(0.21 mL, 2.55 mmol)和对甲苯磺酰氯(323 mg, 1.69 mmol), 混合物于室温搅拌过夜, 二氯甲烷稀释, 依次用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经Pre-HPLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得化合物**Ib''-21**(76 mg, 31%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.80 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.39 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.96 (t,  $J=55.5\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.37 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.34 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). LC-MS (ESI):  $m/z = 315$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ 。

#### 化合物**21**的合成

将1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(56 mg, 0.147 mmol)、化合物**Ib''-21** (43 mg, 0.147 mmol)和碳酸铯(58 mg, 0.177 mmol)的二甲基甲酰胺(3 mL)混合物加热至 $65^{\circ}\text{C}$ 反应过夜。冷至室温后, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得到的残留物经Prep-HPLC纯化得到57 mg化合物**21**, 产率: 77%。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.30-7.38 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ , 8.5Hz, 1H), 7.14 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.21 (t,

$J=56.0\text{Hz}$ , 1H), 4.76 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.61 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.28 (s, 2H), 3.96-4.13 (m, 3H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.69 (dd,  $J=5.0\text{Hz}$ , 12.0Hz, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H). LC-MS (ESI):  $m/z = 523[M+\text{Na}]^+$ .

### 实施例61 化合物22的合成路线



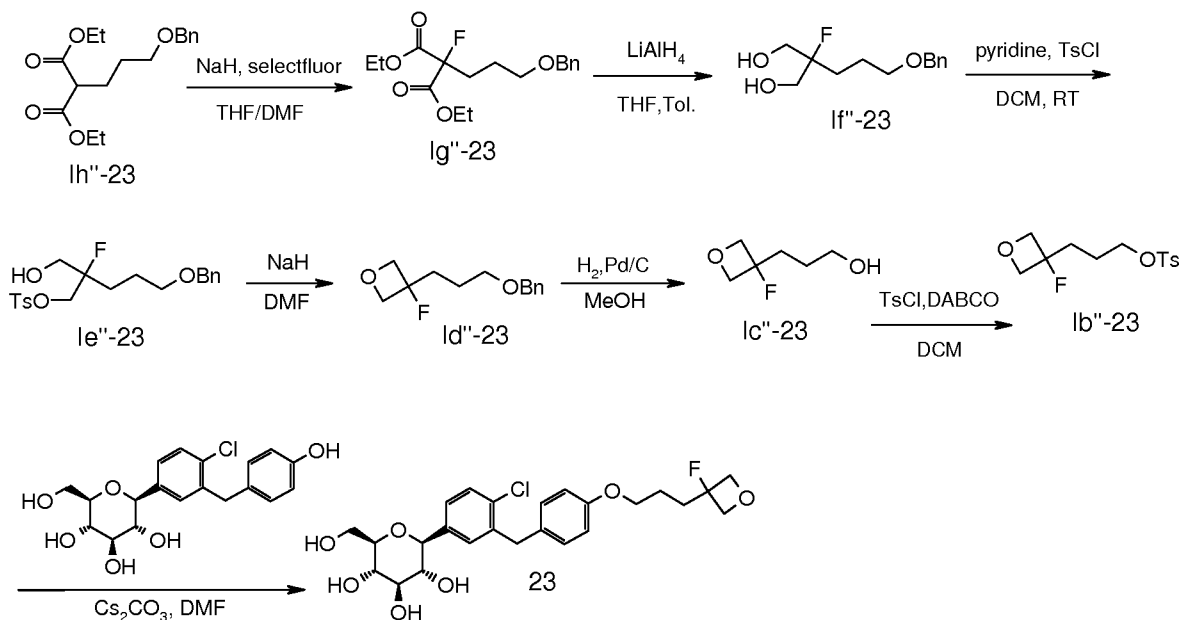
#### 化合物**Ib''-22**的合成

化合物**Ic''-22**(参照文献*J. Am. Chem. Soc.*, (2009), 131(8), 2786-2787合成) (126 mg, 1.09 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 冰水浴冷却, 加入吡啶(0.435 mL, 5.45 mmol)和对甲苯磺酰氯(323 mg, 1.7 mmol), 加完后反应液于室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯稀释, 依次用1 N盐酸, 饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得化合物**Ib''-22** (159 mg, 54%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z = 271 [M+H]^+$ 。

#### 化合物**22**的合成

将1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(224 mg, 0.59 mmol)、化合物**Ib''-22** (159 mg, 0.599 mmol) 和碳酸铯 (577 mg, 1.77 mmol) 的二甲基甲酰胺(5 mL)混合物加热至 $80^\circ\text{C}$ 反应过夜。冷至室温后, 减压蒸馏除去溶剂, 残余物用水洗, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 残留物经Prep-HPLC纯化得到化合物**22**(70 mg, 25%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.31-7.35 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 8.0Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.82 (dd,  $J=6.0\text{Hz}$ , 8.0Hz, 2H), 4.38 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (q,  $J=15.0\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 3.69 (dd,  $J=5.5\text{Hz}$ , 12.0Hz, 1H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 2H). LC-MS (ESI):  $m/z = 479[M+H]^+$ 。

### 实施例62 化合物23的合成路线



### 化合物**Ig''-23**的合成

在冰水浴下，往钠氢（60%，9.8 g，246 mmol）的四氢呋喃（200 mL）悬浮液中加入化合物**Ih''-23**（参照文献*J. Am. Chem. Soc.*, (2009), 131(8), 2786-2787合成）（63 g，205 mmol），加完后等气泡消失，混合物加热至80℃过夜。反应液冷却至室温，用四氢呋喃（200 mL）和N,N-二甲基甲酰胺（200 mL）稀释，再用冰水浴冷却，加入selectfluor®试剂（87 g，246 mmol）。加毕，反应液常温搅拌过夜。反应液加入水淬灭，减压蒸馏除去溶剂，残余物用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤。滤液浓缩得到化合物**Ig''-23**直接用于下一步反应（64 g，96%）。LC-MS (ESI):  $m/z = 349 [M+Na]^+$ 。

### 化合物**If''-23**的合成

往四氢呋喃(400 mL)和甲苯(100 mL)的混合溶剂中加入四氢铝锂(14.82 g, 390 mmol)，干冰-丙酮浴冷却至-78℃，慢慢滴加化合物**Ig''-23** (64 g, 195 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液，加完后反应液慢慢升至室温搅拌过夜。冷至0℃，慢慢加入十水硫酸钠至气泡消失后，加入乙醚，混合物搅拌1小时，用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯洗，滤液浓缩得化合物**If''-23**的粗品(40 g, 85%)直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z = 265 [M+Na]^+$ 。

### 化合物**Ie''-23**的合成

化合物**If''-23**(16 g, 66 mmol)溶于二氯甲烷(500 mL)中，冰水浴冷却，加入吡啶(21 mL, 264 mmol)和对甲苯磺酰氯(15 g, 79.2 mmol)，加完后混合物于室温搅拌过夜，减压蒸馏除去溶剂，加入乙酸乙酯稀释后，依次用1 N盐酸，饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗，分



出的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残余物经柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=6:1到3:1）得化合物**Id''-23**(8.41 g, 32%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 419 [M+Na]^+$ 。

#### 化合物**Id''-23**的合成

将化合物**Id''-23**(8.41 g, 21.24 mmol)溶于二甲基甲酰胺(150 mL)中，冰水浴冷却，慢慢加入钠氢(60%, 2.97 g, 74.33 mmol)，加完后混合物于0℃搅拌1.5小时至TLC显示原料消失。往反应液中慢慢加入冰水，乙酸乙酯萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残余物经柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=30:1到20:1）得化合物**Id''-23**(3.96 g, 83%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 247 [M+Na]^+$ 。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.28-7.38 (m, 5H), 4.79 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 4.75 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 4.55 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 4.51 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.52 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H)。

#### 化合物**Ic''-23**的合成

将化合物**Id''-23** (3.0 g, 13.39 mmol)溶于甲醇(60 mL)中，加入钯/碳催化剂(1.5 g)，加完后混合物于30℃，3 atm H<sub>2</sub>条件下氢化16小时至TLC显示原料消失。过滤，滤液浓缩的粗产物得化合物**Ic''-23**(1.58 g, 88%)。

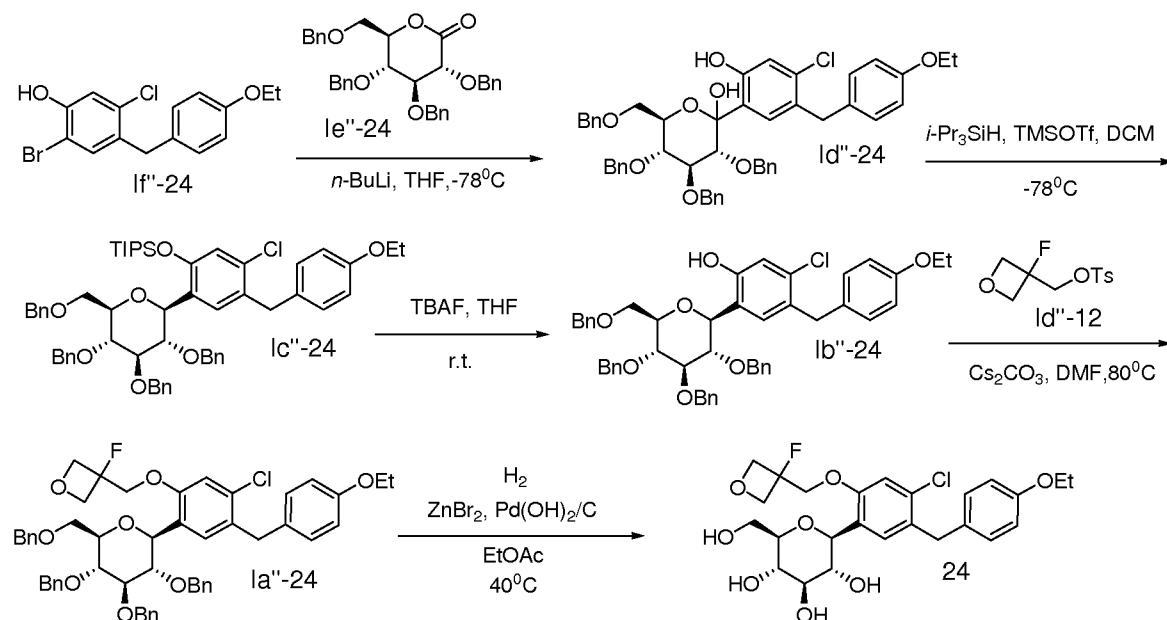
#### 化合物**Ib''-23**的合成

化合物**Ic''-23**(1.58 g, 11.8 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中，加入DABCO(2.64 g, 23.6 mmol)然后冰水浴冷却下分批加入对甲苯磺酰氯(3.14 g, 16.5 mmol)，加完后混合物于冰水浴搅拌1小时，TLC显示原料消失，加入乙酸乙酯稀释后，依次用水洗，饱和食盐水洗，分出的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得化合物**Ib''-23**(3.29 g, 97%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 311 [M+Na]^+$ 。

#### 化合物**23**的合成

将化合物**Ib''-23**(2.20 g, 7.64 mmol)，1-氯-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-羟苄基)-苯(2.90 g, 7.64 mmol)和碳酸铯(7.47 g, 22.92 mmol)溶于二甲基甲酰胺(50 mL)中，混合物于80℃搅拌过夜，LC/MS显示原料消失。减压除去溶剂，残留物用乙酸乙酯溶解，有机相用水洗，再用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩的粗产物用制备HPLC纯化得到产物**23**(1.50 g, 40%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.30-7.38 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J=2.0$ Hz, 8.0Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 4.73 (dd,  $J=8.0$ Hz, 20.0Hz, 2H), 4.59 (dd,  $J=8.0$ Hz, 20.0Hz, 2H), 4.00-4.17 (m, 3H), 3.97 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.69 (dd,  $J=5.0$ Hz, 10.5Hz, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H)。LC-MS (ESI):  $m/z = 519 [M+Na]^+$ 。

#### 实施例63 化合物**24**的合成路线



#### 化合物Id''-24的合成

在0°C下，向化合物If''-24（参考文献方法制备：*Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 5468-5479）(2.55 g, 7.47 mmol, 1.0 equiv.)的THF(16 mL)溶液加入NaH(60% in Oil, 0.45 g, 11.21 mmol, 1.5 equiv.)并在此温度下反应30分钟，然后冷却至-78°C，滴加入正丁基锂的正己烷溶液(3.92 mL, 8.22 mmol, 1.1 equiv.)之后继续在此温度下反应30分钟。然后滴加入化合物Ie''-24（参考文献方法制备：*J. Org. Chem.*, 1967, *32*(8), 2531-2534）(4.02 g, 7.47 mmol, 1.0 equiv.)的THF(12 mL)溶液。加完后，在-78°C继续反应2小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭反应，体系恢复至室温后用乙酸乙酯稀释，有机相依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>，饱和食盐水洗涤，并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤，浓缩。浓缩物经柱层析(PE/EA = 15/1)得到白色固体Id''-24 (2.4 g, 40%)。

#### 化合物Ic''-24的合成

往100 mL圆底烧瓶中加入化合物Id''-24(883 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv.)和二氯甲烷(40 mL)，然后冷却至-78°C，滴加入三异丙基硅氢(0.178 mL, 1.65 mmol, 1.5 equiv.)的二氯甲烷(1 mL)溶液和TMSOTf(0.198 mL, 1.10 mmol, 1.0 equiv.)的二氯甲烷(1 mL)溶液，加完后在此温度下反应1小时，然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭反应，恢复至室温，用乙酸乙酯稀释，有机相依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>，饱和食盐水洗涤，并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤，浓缩。浓缩物经柱层析(PE/EA = 30/1)得到Ic''-24 (595 mg, 58%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.22-7.07 (19H, m), 6.93 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.87 (2H, brs), 6.76 (1H, s), 6.61 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.81-4.74 (4H, m), 4.55-4.50 (2H, m), 4.40 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 11.0 Hz),

3.94-3.90 (2H, m), 3.84-3.77 (3H, m), 3.67-3.61 (4H, m), 3.46 (2H, brs), 1.27 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.22-1.16 (3H, m), 1.04-0.97 (18H, m)。

#### 化合物**Ib''-24**的合成

向化合物**Ic''-24** (595 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv.)的THF(5 mL)溶液加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(0.95mL, 0.95mmol, 1.5 equiv., 1.0 M in THF), 常温下反应30分钟。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 有机相依次用水, 饱和食盐水洗涤, 并经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。浓缩物经制备板层析(PE/EA=5/1)得到**Ib''-24** (434 mg, 88%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.68 (1H, s), 7.27-7.15 (15H, m), 7.09-7.08 (2H, m), 6.93-6.87 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.65 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.85-4.75 (3H, m), 4.51-4.45 (2H, m), 4.40-4.37 (2H, m), 4.24 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 3.94-3.77 (5H, m), 3.71-3.58 (5H, m), 3.47-3.46 (1H, m), 1.31(3H, t,  $J = 7.0$  Hz)。

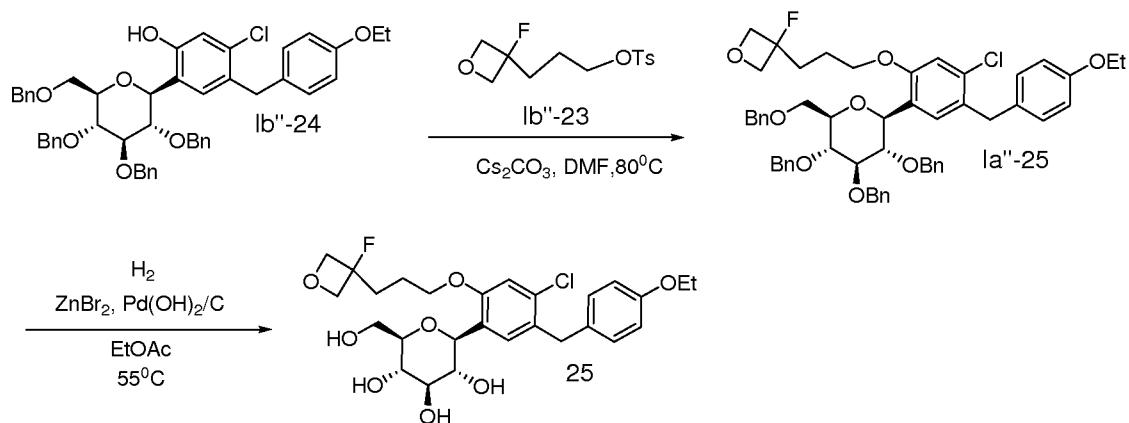
#### 化合物**Ia''-24**的合成

化合物**Ib''-24** (100 mg, 0.127 mmol, 1.0 equiv.), **Id''-12** (99 mg, 0.381 mmol, 3.0 equiv.), 碳酸铯(83 mg, 0.254 mmol, 2.0 equiv.)和DMF(5 mL)混合后在 $80^\circ\text{C}$ 下加热过夜, 减压除去溶液, 用乙酸乙酯稀释后依次再用水, 饱和食盐水洗涤, 并经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。浓缩物经制备TLC(PE/EA=5/1)纯化得到无色油状产物**Ia''-24** (109 mg, 98%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.24-7.19(14H, m), 7.11-7.06 (5H, m), 6.98 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.77 (1H, s), 6.74 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 6.67 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.85-4.77(3H, m), 4.70-4.40(9H, m), 4.01-3.85(7H, m), 3.68-3.63(5H, m), 3.49-3.48(1H, brs), 1.30(3H, t,  $J = 7.0$  Hz)。

#### 化合物**24**的合成

往反应瓶中分别加入化合物**Ia''-24** (103 mg, 0.118 mmol, 1.0 equiv), EtOAc (5 mL),  $\text{ZnBr}_2$  (0.01 M in EtOAc, 0.118 mL, 0.00118 mmol, 0.01 equiv) 和 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%含量(干), 21 mg, 0.029 mmol, 0.24 equiv.)。反应液用 $\text{H}_2$ (气球)置换三次,  $40^\circ\text{C}$ 搅拌过夜。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用EtOAc洗, 滤液蒸干后经制备HPLC纯化得到白色固体**24**(32 mg, 53%)。LC-MS (ESI):  $m/z = 535(\text{M} + \text{Na})^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD) 7.23 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.69 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.78-4.66(4H, m), 4.42 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.24(2H, d,  $J = 18.0$  Hz), 3.90-3.84(4H, m), 3.74 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.55-3.46(2H, m), 3.35-3.31(1H, m), 3.28-3.23(2H, m), 1.25(3H, t,  $J = 7.0$  Hz)。

#### 实施例64 化合物**25**的合成路线



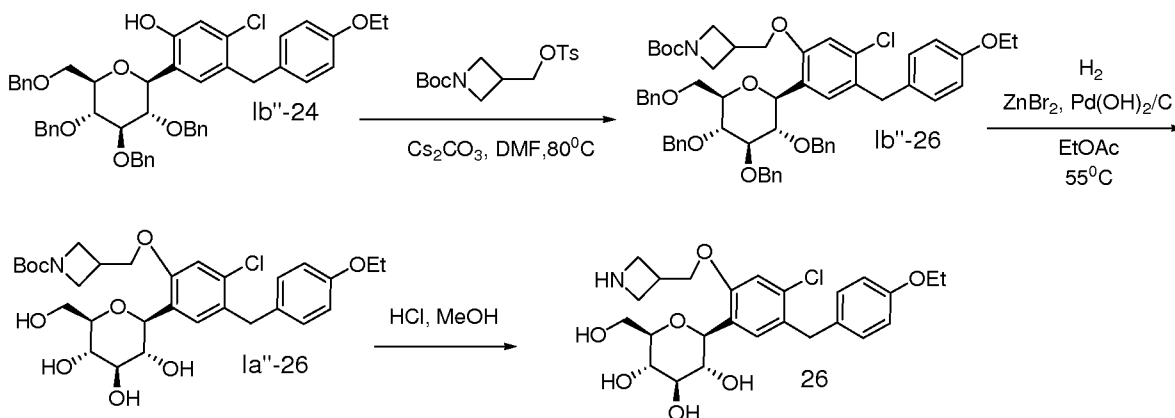
### 化合物**Ia''-25**的合成

化合物**Ib''-24** (100 mg, 0.127 mmol, 1.0 equiv.), **Ib''-23** (110 mg, 0.381 mmol, 3.0 equiv.), 碳酸铯(83 mg, 0.254 mmol, 2.0 equiv.)和DMF(5 mL)混合后在80°C下加热过夜, 减压除去溶液, 用乙酸乙酯稀释后依次再用水, 饱和食盐水洗涤, 并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩。浓缩物经制备TLC(PE/EA = 5/1)纯化得到无色油状产物**Ia''-25** (100 mg, 87%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.19(14H, m), 7.13-7.07 (5H, m), 6.97 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.77-6.76 (3H, m), 6.65 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.86-4.78(3H, m), 4.75-4.61(3H, m), 4.56-4.31(7H, m), 4.16-4.12(1H, m), 3.95-3.82(6H, m), 3.70-3.64(5H, m), 3.50-3.49(1H, m), 1.75-1.68(2H, m), 1.29(3H, t, *J* = 7.0 Hz)。

### 化合物**25**的合成

往反应瓶中分别加入化合物**Ia''-25** (92 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv.), EtOAc (5 mL), ZnBr<sub>2</sub> (0.01 M in EtOAc, 0.102 mL, 0.00102 mmol, 0.01 equiv) 和Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%含量(干), 21 mg, 0.029 mmol, 0.28 equiv.)。反应液用H<sub>2</sub>(气球)置换三次, 55°C搅拌过夜。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用EtOAc洗, 滤液蒸干后经制备HPLC纯化得到白色固体**25**(18 mg, 33%)。LC-MS (ESI): *m/z* = 563(M + Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD) 7.20 (1H, s), 6.97 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.89 (1H, s), 6.68 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.63 (2H, dd, *J* = 8.0, 20 Hz), 4.54-4.46(3H, m), 3.92-3.82(6H, m), 3.74 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 3.56-3.48(2H, m), 3.38-3.34(1H, m), 3.28-3.27(2H, m), 2.11-2.02(2H, m), 1.82-1.76(2H, m), 1.25(3H, t, *J* = 7.0 Hz)。

### 实施例65 化合物**26**的合成路线



### 化合物**Ib''-26**的合成

化合物**Ib''-24** (100 mg, 0.127 mmol, 1.0 equiv.), 4-甲基苯磺酸 1-羧酸叔丁酯氮杂环丁烷-3-甲基酯(130 mg, 0.381 mmol, 3.0 equiv.), 碳酸铯(83 mg, 0.254 mmol, 2.0 equiv.)和DMF(5 mL)混合后在80<sup>0</sup>C下加热过夜, 减压除去溶液, 用乙酸乙酯稀释后依次再用水, 饱和食盐水洗涤, 并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩。浓缩物经制备TLC(PE/EA = 3/1)纯化得到无色油状产物**Ib''-26** (115 mg, 95%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31-7.25(14H, m), 7.20-7.14 (5H, m), 7.04 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.84-6.82 (3H, m), 6.73 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.94-4.85(3H, m), 4.63-4.47(5H, m), 4.02-3.91(8H, m), 3.76-3.69(7H, m), 3.56-3.54(1H, m), 2.84-2.78(1H, m), 1.43(9H, s), 1.36(3H, t, *J* = 7.0 Hz)。

### 化合物**Ia''-26**的合成

往反应瓶中分别加入化合物**Ib''-26**(107 mg, 0.112 mmol, 1.0 equiv), EtOAc (5 mL), ZnBr<sub>2</sub> (0.01 M in EtOAc, 0.112 mL, 0.00112 mmol, 0.01 equiv) 和Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%含量(干), 21 mg, 0.059 mmol, 0.53 equiv.)。反应液用H<sub>2</sub>(气球)置换三次, 55<sup>0</sup>C搅拌过夜。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用EtOAc洗, 滤液蒸干后经制备TLC(EtOAc/MeOH = 20/1)纯化得到白色固体**Ia''-26** (39 mg, 59%)。LC-MS *m/z* = 616(M + Na)<sup>+</sup>。

### 化合物**26**的合成

往反应瓶中分别加入化合物**Ia''-26** (39 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv), 甲醇 (5 mL), 然后加入浓盐酸 (0.055 mL, 0.66 mmol, 10 equiv), 常温搅拌过夜, LC-MS显示原料基本消失, 氨水中和, 减压蒸馏除去溶剂, 残余物经制备HPLC纯化得到化合物**26** (17 mg, 52%)。LC-MS (ESI): *m/z* = 494 (M + H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD) 7.23 (1H, s), 6.97 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.94 (1H, s), 6.68 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.02-3.99(2H,

m), 3.90-3.82(4H, m), 3.75-3.68(3H, m), 3.62-3.53(3H, m), 3.47-3.43(1H, m), 3.38-3.35(1H, m), 3.29-3.24(2H, m), 3.12-3.04(1H, m), 1.24(3H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

### 效果实施例1 $[^{14}\text{C}]$ -AMG在稳定表达人钠离子依赖性葡萄糖吸收离子通道I和II的 Flp-in CHO 细胞中的吸收试验 (SGLT2 和 SGLT1 活性的测定)

从 GenerScript 购买人 SGLT1/SGLT2 的 cDNA 克隆。获得序列信息后, 用传统的分子生物学方法构建到 pcDNA5 载体上, 然后运用 Lipofetamin 200 脂质体转染的方法将表达质粒导入 Flp-in CHO 细胞。转染后的细胞进行潮霉素抗性筛选, 通过梯度稀释的方法筛选单细胞克隆。在获得单细胞克隆后评价  $^{14}\text{C}$ -AMG 在稳定表达 SGLT1/SGLT2 的 Flp-in CHO 细胞中的吸收。

细胞以  $3 \times 10^4$  每孔接板, 待孔板中细胞过夜培养贴壁后即可进行吸收试验。在细胞接种至少 12 小时后, 用 150 微升/孔的吸收溶液 KRH-NMG (120 mM NMG, 4.7 mM KCl, 1.2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2.2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 10 mM HEPES, pH 7.4 with HCl) 洗细胞一次。吸干各孔, 含有 2.5  $\mu\text{Ci/ml}$  的  $[^{14}\text{C}]$ -AMG 溶液 Buffer KRH- $\text{Na}^+$  以 45 微升/孔加到 Buffer KRH- $\text{Na}^+$  和 KRH-NMG 清洗过的孔中。之后立即加入相对应的化合物, 5 微升/孔, 保证 DMSO 的浓度为 1%。将加完化合物的板子在  $37^\circ\text{C}$  培养箱中培养一个小时。时间结束后, 立即在每个孔中加入 150 微升冰冷的 Wash Buffer (120 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2.2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 10 mM HEPES, 0.5 mM phlorizin, pH 7.4 with Tris), 以终止吸收试验。用 Wash Buffer 清洗每孔三次, 最后尽量吸干孔板内液体。清洗过程中, 尽量避免细胞脱落。20 微升/孔的 Lysis Buffer (0.1 mM NaOH) 加入到所有孔中, 反应板置于振荡器上以 900 rpm 的速度振荡 5 分钟。80 微升/孔的闪烁液 Microsint40 加入到所有孔中, 以 900 rpm 的速度振荡 5 分钟。最后, 微孔板送至 MicroBeta Trilux (PerkinElmer 公司生产) 仪器上测定放射活性。分析数据, 用 XL-fit 软件计算各化合物  $\text{IC}_{50}$ 。

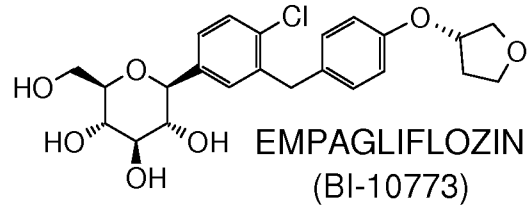
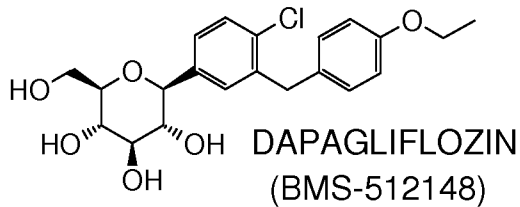
表1显示了对于选择的化合物, 对人SGLT2和人SGLT1的 $\text{IC}_{50}$ 数值:

表1

化合物编号	SGLT2 $\text{IC}_{50}$ nM (n = 1-4)	SGLT1 $\text{IC}_{50}$ nM (n = 1-4)	选择性 (SGLT1/SGLT2)
<b>DAPAGLIFLOZIN (BMS-512148)</b>	3.0	803	268
<b>EMPAGLIFLOZIN (BI-10773)</b>	3.1	3235	1044

1	5.6	2638	471
2	8.7	1638	188
3	11.4	2286	201
4	4.9	1447	295
5	8.3	792	95
6	9.6	2996	312
7	8.5	1055	124
8	1.7	930	547
9	7.5	1193	159
10	7.4	1302	176
11	6.8	1020	150
12	6.5	2080	320
13	28.7	2755	96
14	8.4	785	93
15	23.6	1464	62
16	8.1	2478	306
17	6.4	469	73
18	22	2451	111
19	97.2	1994	21
20	3.7	2553	690
21	3.5	3622	1035
22	1.7	4948	2911
23	1.1	1198	1089
24	12.0	17074	1424
25	12.3	18782	1559
26	69.4	1946	28

其中，化合物DAPAGLIFLOZIN（BMS-512148，CAS号：461432-26-8）和化合物EMPAGLIFLOZIN（BI-10773）是两种已知的芳基糖苷SGLT2抑制剂。其结构如下：



### 效果实施例 2 尿糖排出试验 (Urinary Glucose Excretion Test)

成年C57小鼠给受试化合物 (10 毫克/公斤) 后放入代谢笼内, 收集24小时内总的排出尿量, 测量总尿体积。收集尿样后, 立即冻存于-20 °C冰箱, 随后检测尿样中葡萄糖含量, 最后根据总尿体积计算动物的总尿糖排出量, 然后根据小鼠重量转换成200克体重24小时内的尿糖排出量 (毫克)。结果 (6只小鼠的平均值) 见表2:

表2

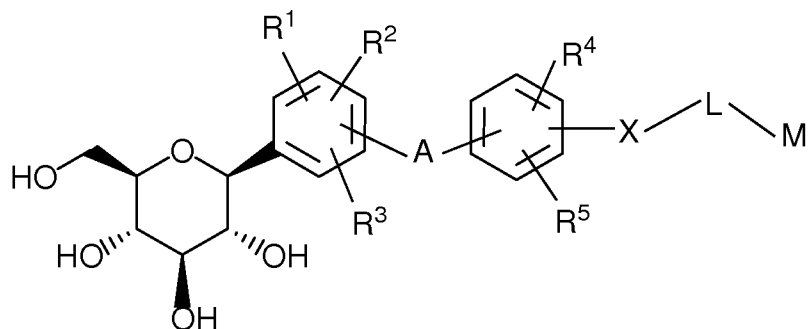
化合物编号	尿糖排出量 (mg/200 g BW/24 h)
<b>EMPAGLIFLOZIN (BI-10773)</b>	1197
<b>1</b>	1333
<b>5</b>	1050
<b>6</b>	735
<b>9</b>	1079
<b>10</b>	740
<b>12</b>	1323
<b>16</b>	1441
<b>17</b>	180
<b>20</b>	751
<b>23</b>	1198

从表1和表2可以看出本发明的芳基糖苷类化合物无论在体外还是体内都是很好的SGLT2抑制剂, 是一类极具潜力的治疗或预防糖尿病的药物。

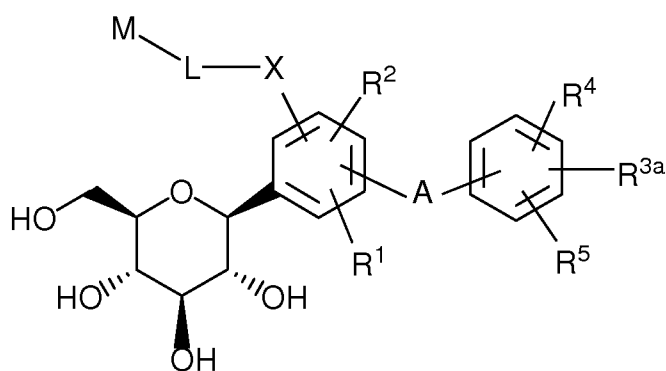


### 权利要求

1、一种如式 I 或 I' 所示的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药；



I



I'

其中，X 为 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CONR<sup>6</sup>、NHCO、NHSO<sub>2</sub> 或单键；

L 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚环烷基)，或者 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 亚环烷基) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基)；其中，所述的亚环烷基上的碳原子也可被杂原子 O、N 或 S 替换；

M 为 4 元杂环烷基；当 M 为氮杂环丁烷并且氮杂环丁烷中的氮原子与 L 相连时，X-L 不为 O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH(OR<sup>6f</sup>)CH<sub>2</sub>，其中 m 是 1-3，R<sup>6f</sup> 为氢、烷基或烷基羰基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立的为氢、OH、-OR<sup>7</sup>、烷基、-SR<sup>5i</sup> 或卤素，或 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 中的两个可与它们所连接的碳一起形成 5、6 或 7 元碳环或可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的杂环；

R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 独立的为氢、OH、-OR<sup>5a</sup>、-O 芳基、-OCH<sub>2</sub> 芳基、烷基、环烷基、卤素、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、-CONR<sup>6a</sup>R<sup>6e</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NHSO<sub>2</sub> 芳基、芳基、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、-SO<sub>2</sub> 芳基，或可在环上含有

1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的 5、6 或 7 元杂环；或者 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 与它们所连接的碳一起形成 5、6 或 7 元碳环或可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的杂环；

R<sup>7</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup> 和 R<sup>5i</sup> 独立的为烷基（如乙基）；

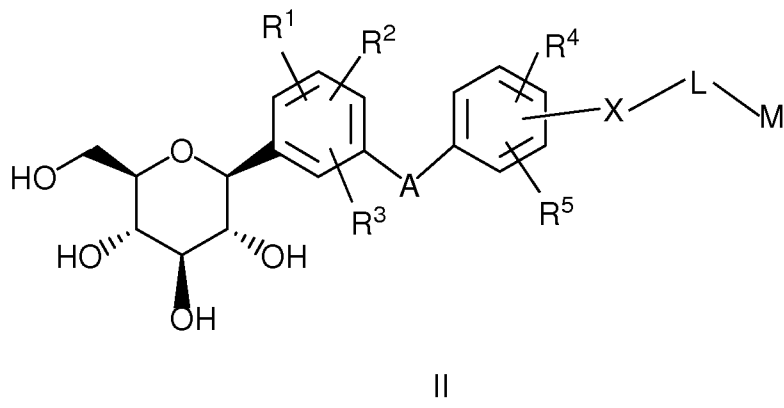
R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、R<sup>6d</sup> 和 R<sup>6e</sup> 独立的为氢、烷基、芳基、烷芳基或环烷基，或 R<sup>6a</sup> 和 R<sup>6e</sup> 与它们所连接的氮一起形成可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的 5、6 或 7 元杂环；

A 为 O、S、1,1-亚环丙基、CHF、CF<sub>2</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>，其中 n 是 1-3。

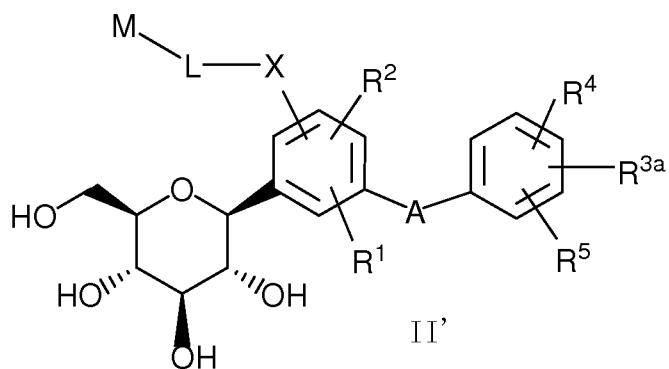
2、如权利要求 1 所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药，其特征在于：当 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立的为卤素时，所述的卤素为 Cl；

和/或，当 L 为 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 亚烷基时，所述的 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 亚烷基为亚甲基、亚乙基或亚丙基。

3、如权利要求 1 或 2 所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药，其特征在于：所述的化合物 I 中基团 A 的取代位置如下所示：



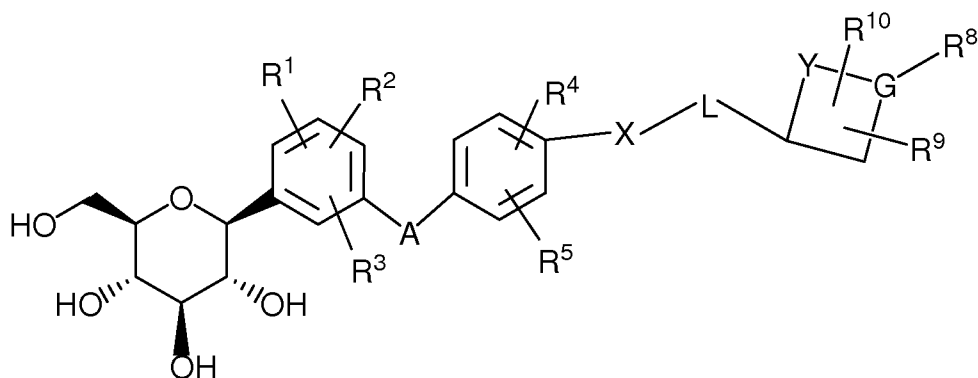
所述的化合物 I' 中基团 A 的取代位置如下所示：



4、如权利要求 3 所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或

其前药，其特征在于：所述的化合物 I、I'、II 或 II' 中基团 X 的取代位置为 A 的对位。

5、如权利要求 1~4 所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药，其特征在于：所述的化合物 I 为如下结构 IIA：



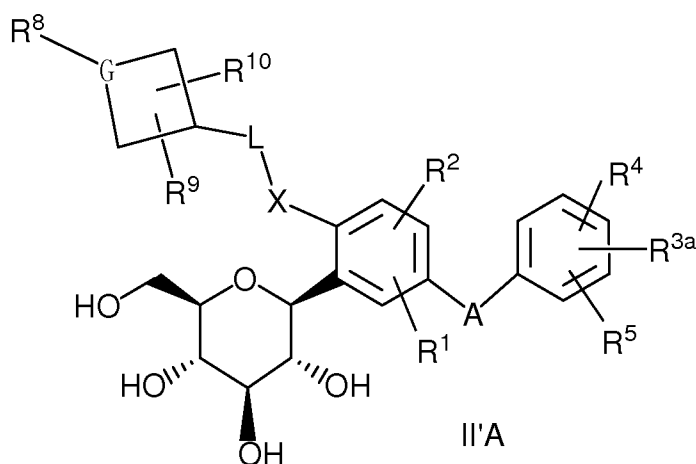
IIA

IIA 中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L 和 A 的定义均同权利要求 1~4 中任一项所述；

Y 为碳或氧，G 为碳、氧、氮、S、或 SO，当 G 为氧、S、或 SO 时， $R^8$  不存在；Y 和 G 不同时为碳；当 G 为氮时， $R^8$  为 H、 $C_1\sim C_3$  烷基、连接  $C_1\sim C_3$  烷基的羰基、连接  $C_1\sim C_6$  烷氧基的羰基（如叔丁氧羰基）、卤素（如氟、氯、溴或碘）取代的  $C_6\sim C_{10}$  芳基、杂原子为一个氧原子的四元杂环烷基或者连接  $C_1\sim C_3$  烷基的  $SO_2$ ；

$R^9$  和  $R^{10}$  独立的为 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、卤素（如氟、氯、溴或碘）、羟基、环烷基、 $C_1\sim C_6$  烷氧基、 $C_1\sim C_6$  烷羰氧基、氨基、 $C_1\sim C_3$  卤代烷基（优选一氟甲基或二氟甲基）、 $C_1\sim C_6$  烷氨基或  $C_1\sim C_6$  烷基-羰氨基；

所述的化合物 I' 为如下结构 II'A：



II'A

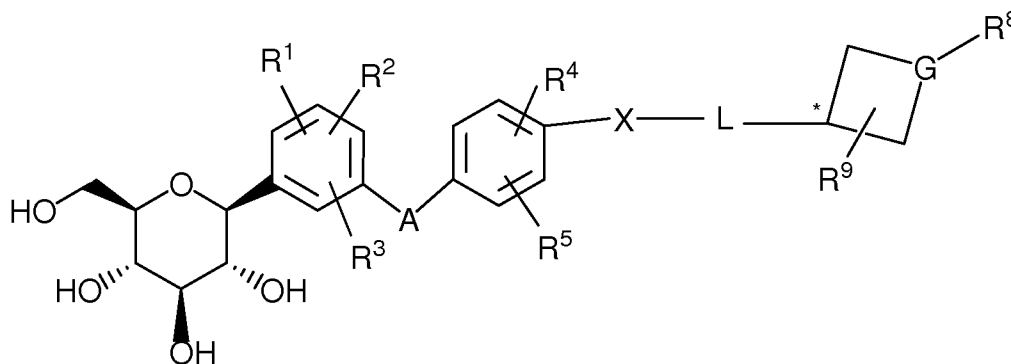
II'A 中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L 和 A 的定义均同权利要求 1~4 中任一项所述；

G 为碳、氧、氮、S、或 SO，当 G 为氧、S、或 SO 时， $R^8$  不存在；当 G 为氮时，

$R^8$  为 H、 $C_1\sim C_3$  烷基、连接  $C_1\sim C_3$  烷基的羰基、连接  $C_1\sim C_6$  烷氧基的羰基或者连接  $C_1\sim C_3$  烷基的  $SO_2$ ;

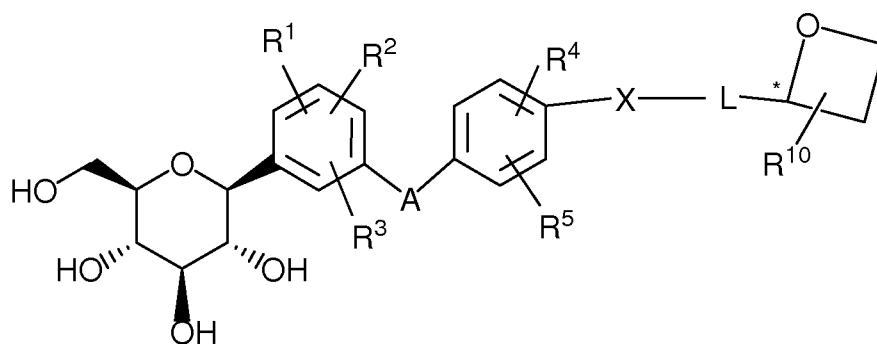
$R^9$  和  $R^{10}$  独立的为 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、卤素（如氟、氯、溴或碘）、羟基、环烷基、 $C_1\sim C_6$  烷氧基、 $C_1\sim C_6$  烷羰氧基、氨基、 $C_1\sim C_3$  卤代烷基、 $C_1\sim C_6$  烷氨基或  $C_1\sim C_6$  烷基-羰氨基。

6、如权利要求 5 所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药，其特征在于：所述的化合物 IIA 为如下结构 IIAa 或 IIAb:



IIAa

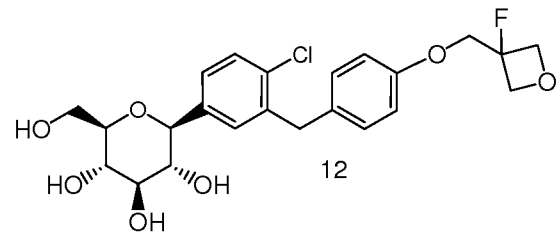
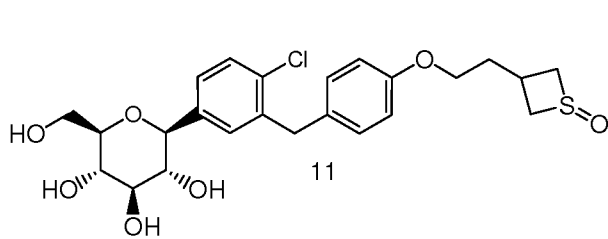
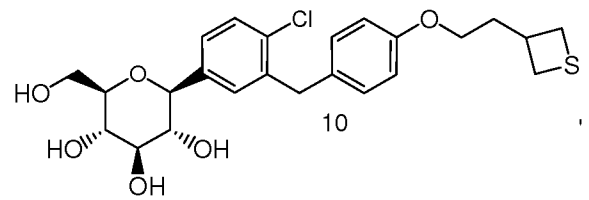
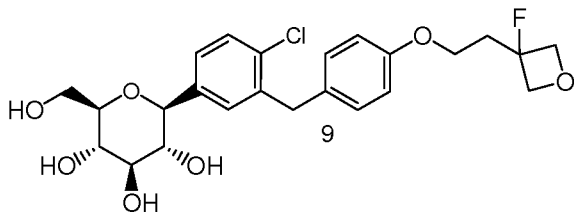
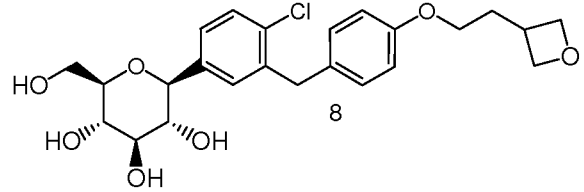
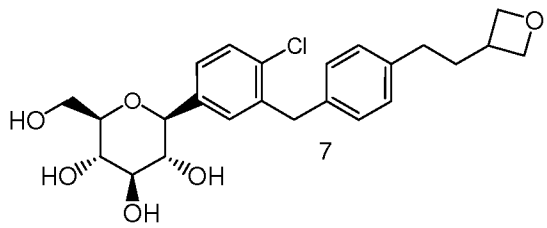
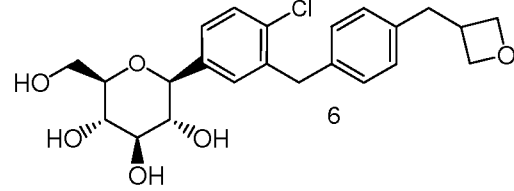
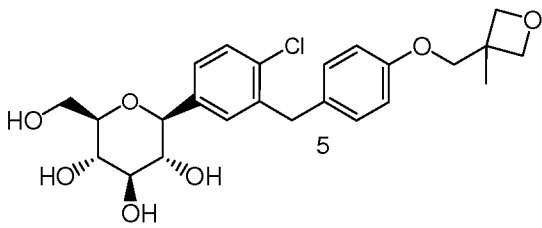
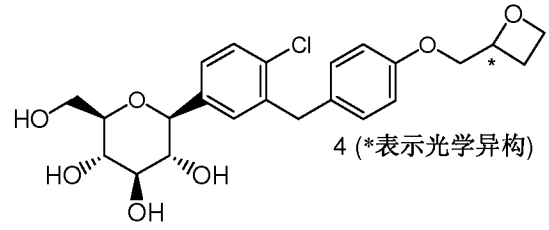
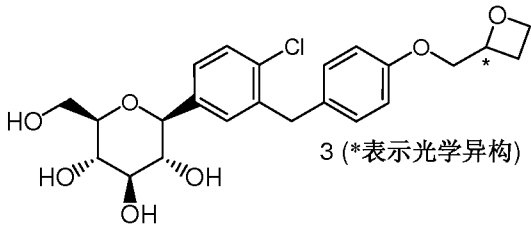
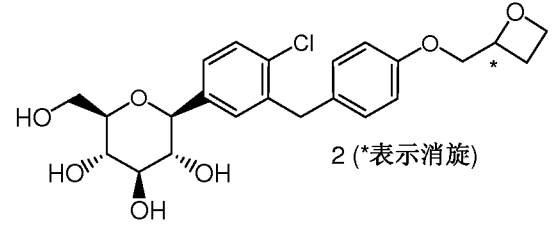
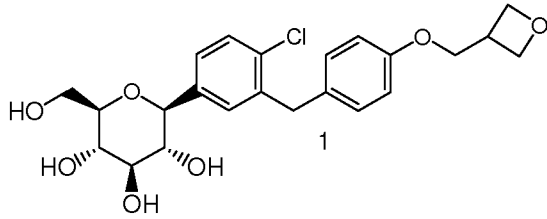
其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L、A、 $R^8$  和  $R^9$  的定义均同权利要求 1~5 中任一项中所述；G 为氧、氮、S、或  $SO$ ；\*表示消旋，或者 R 或 S 绝对构型；

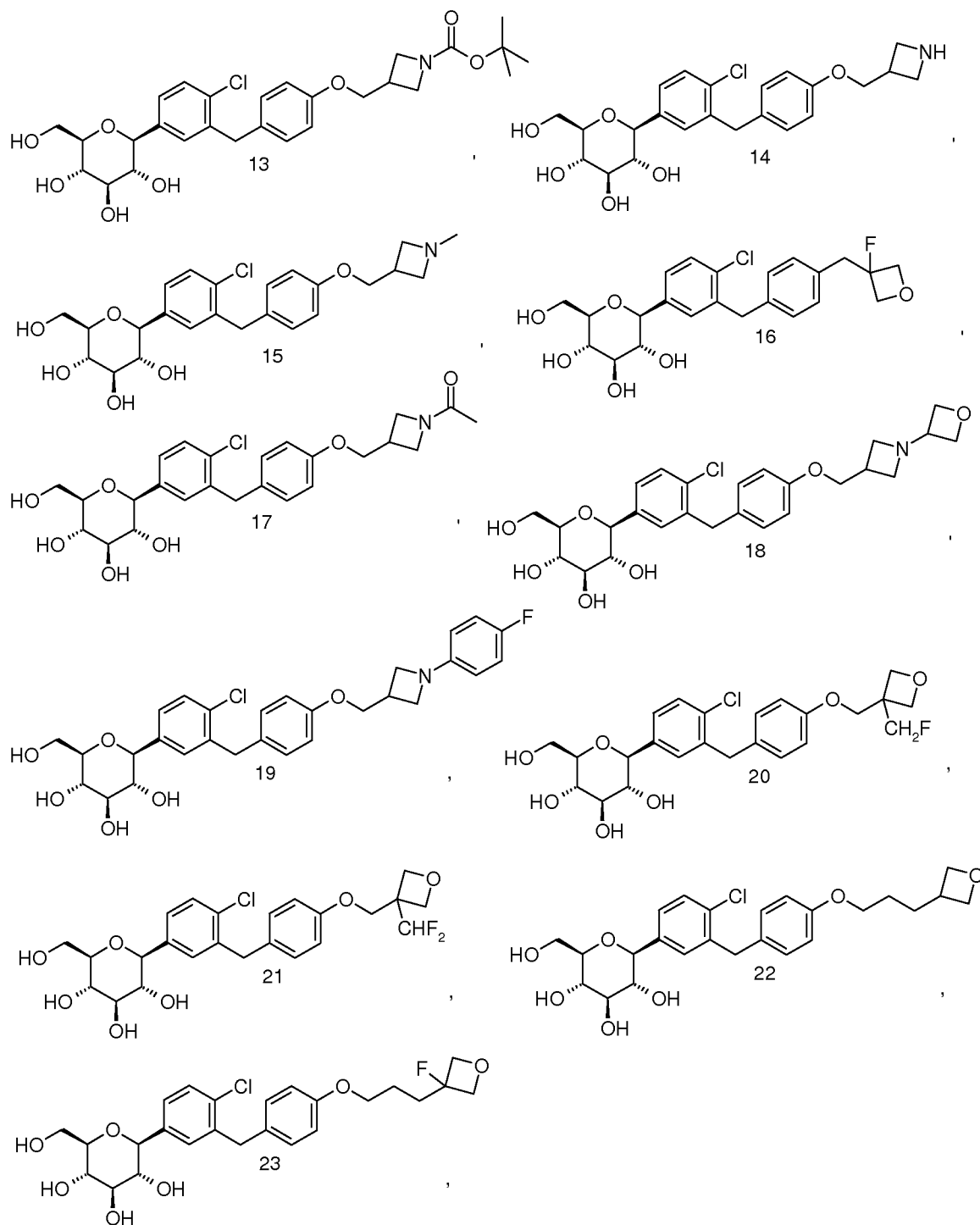


IIAb

其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、X、L、A 和  $R^{10}$  的定义均同权利要求 1~5 中任一项中所述；\*表示消旋，或者 R 或 S 绝对构型。

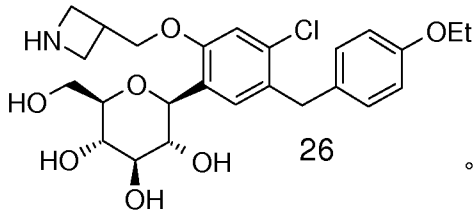
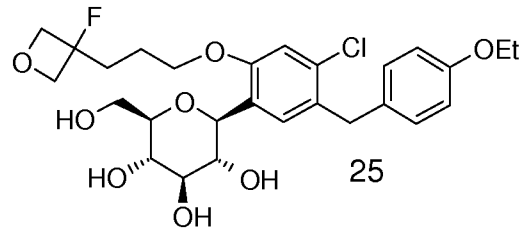
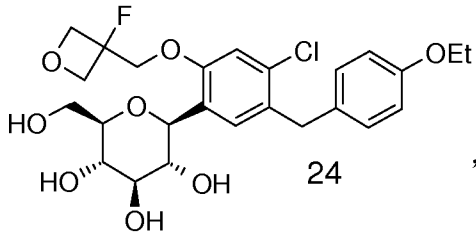
7、如权利要求 1~6 任一项所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药，其特征在于：所述的化合物 I 为如下任一化合物：





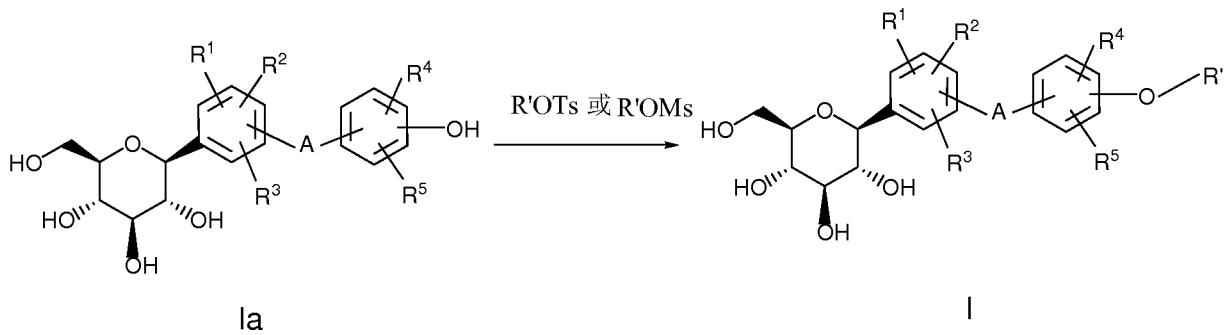
其中，化合物 3 和 4 中的\*碳表示两个化合物中该碳的绝对构型互为对映，且化合物 3 和 4 均为化合物 2 的光学异构体；

所述的化合物 I' 为如下任一化合物：

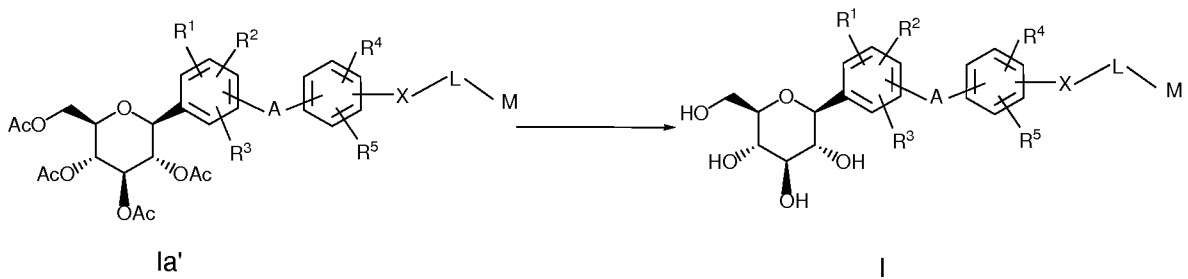


8、如权利要求 1~7 任一项所述的芳基糖苷类化合物的制备方法，其特征在于：其为下述三种方法中的任意一种：

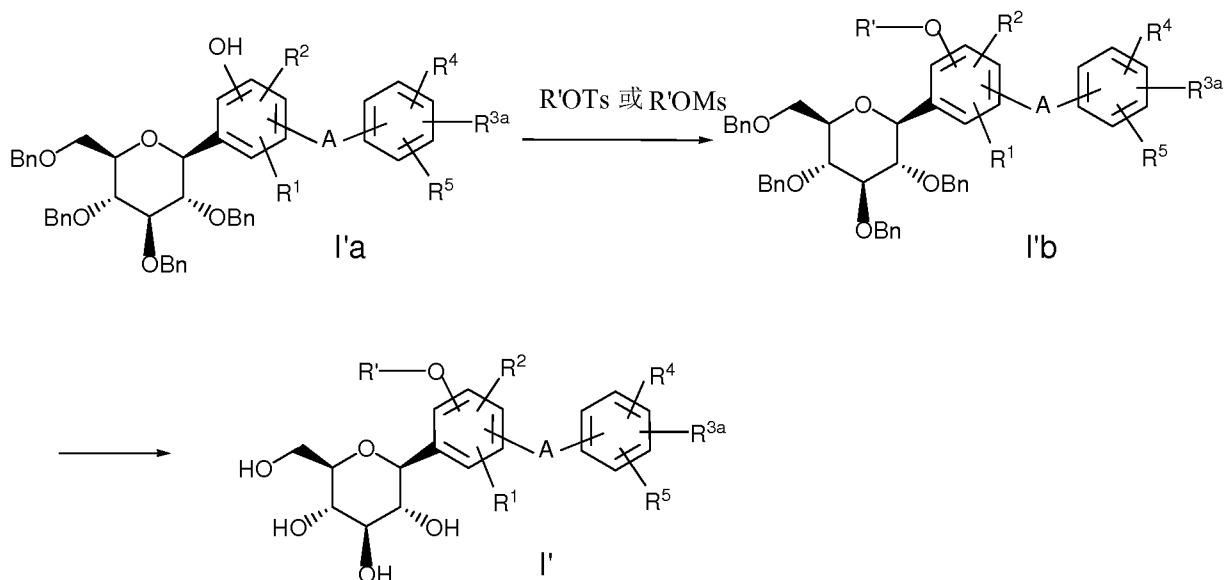
一、将化合物 Ia 和 R'OTs 或 R'OMs 进行亲核取代反应，即可制得化合物 I；



二、将化合物 Ia'进行脱去羟基的乙酰基的反应，即可制得化合物 I；



三、将化合物 I'a 和 R'OTs 或 R'OMs 进行亲核取代反应，然后脱去羟基的苄基保护基，即可制得化合物 I'；



其中，R'-OTs 为  $\text{TsO}-\text{L}-\text{M}$ ，R'-OMs 为  $\text{MsO}-\text{L}-\text{M}$ ，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述；

方法一中，所述的亲核取代反应较佳的包含下列步骤：溶剂中，在碱的作用下，将化合物 Ia 和 R'OTs 或 R'OMs 进行亲核取代反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为极性溶剂；溶剂与化合物 Ia 的体积质量比较佳的为 20~100 mL/g；所述的碱较佳的为碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯中的一种或多种，优选碳酸铯；所述的碱的用量较佳的为化合物 Ia 的摩尔量的 1~3 倍，更佳的为 1.5~2.5 倍；所述的 R'OTs 或 R'OMs 的用量较佳的为化合物 Ia 的摩尔量的 0.8~1.6 倍，更佳的为 1~1.4 倍；所述的反应的温度较佳的为 20~180℃，更佳的为 60~130℃；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止；

方法二中，所述的脱去羟基的乙酰基的反应较佳的包含下列步骤：溶剂中，在碱，如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化锂的作用下，将化合物 Ia' 进行脱去羟基的乙酰基的反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为四氢呋喃、甲醇和水的混合溶剂，或者甲醇和水的混合溶剂，优选四氢呋喃、甲醇和水的混合溶剂；溶剂与化合物 Ia' 的体积质量比较佳的为 50~200 mL/g；所述的碱的用量较佳的为化合物 Ia' 的摩尔量的 4~30 倍，更佳的为 10~25 倍；所述的反应的温度较佳的为 -20~100℃，更佳的为 0~50℃；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止；

方法三中，所述的亲核取代反应较佳的包含下列步骤：溶剂中，在碱的作用下，将化合物 I'a 和 R'OTs 或 R'OMs 进行亲核取代反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为极性溶剂；溶剂与化合物 I'a 的体积质量比较佳的为 20~100 mL/g；所述的碱较佳的为碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯中的一种或多种，优选碳酸铯；所述的碱的用量较佳的为化合物 I'a

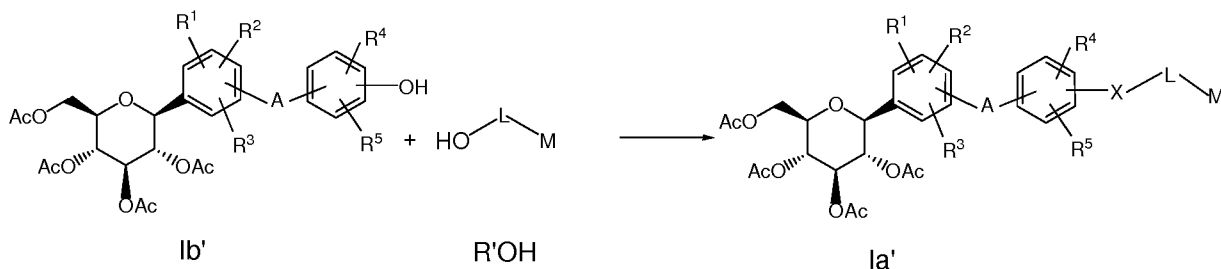


的摩尔量的 1~3 倍, 最佳的为 1.5~2.5 倍; 所述的 R'OTs 或 R'OMs 的用量最佳的为化合物 I'a 的摩尔量的 0.8~1.6 倍, 最佳的为 1~1.4 倍; 所述的反应的温度最佳的为 20~180°C, 最佳的为 60~130°C; 所述的反应的时间最佳的以检测反应完全为止;

方法三中, 脱去羟基的苄基保护基的反应包含下列步骤: 在氢气条件下, 溶剂中, 在卤化锌如 ZnBr<sub>2</sub> 或 ZnCl<sub>2</sub>, 优选 ZnBr<sub>2</sub> 的作用下, 将化合物 I'b 进行钯催化剂作用下的脱去羟基的苄基的反应, 即可; 其中, 所述的溶剂最佳的为甲醇、乙醇或乙酸乙酯, 优选乙酸乙酯; 所述的钯催化剂可为 Pd/C 或 Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 优选 Pd(OH)<sub>2</sub>/C; 溶剂与化合物 I'b 的体积质量比较佳的为 20~200 mL/g; 所述的卤化锌的用量最佳的为化合物 I'b 的摩尔量的 0.5%~5%, 最佳的为 1%~2%; 所述的反应的温度最佳的为 -20~100°C, 最佳的为 10~80°C; 所述的氢气的压力最佳的为 1~2 个大气压, 最佳的为 1 个大气压; 所述的反应的时间最佳的以检测反应完全为止。

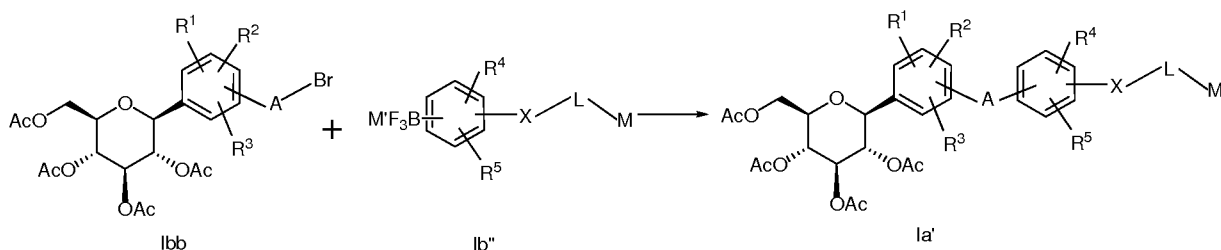
9、如权利要求 8 所述的芳基糖苷类化合物的制备方法, 其特征在于: 所述的化合物 Ia' 由下列任一方法制得:

(一) 将化合物 Ib' 和 R'OH 进行成醚反应, 即可;



其中, 各基团和字母的定义均同前所述, X 为 O;

(二) 将化合物 Ibb 和 Ib'' 进行偶联反应, 即可;



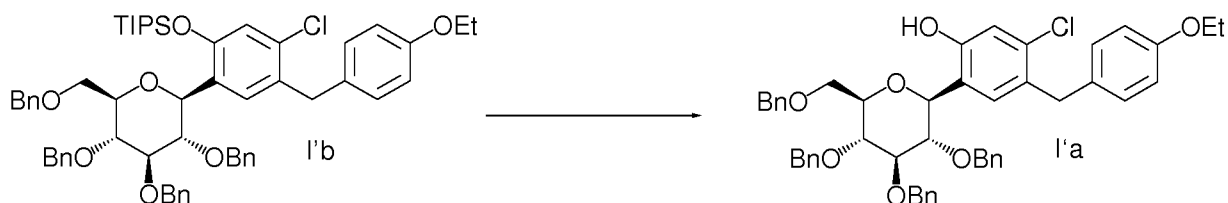
其中, 各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述, A 最优选 CH<sub>2</sub>, M' 为碱金属, 如钾或钠;

方法 (一) 中, 所述的成醚反应优选下述方法和条件: 在氮气保护下, 溶剂中, 在偶氮二甲酰二哌啶和三正丁基磷的作用下, 将化合物 Ib' 和 R'OH 进行成醚反应, 即可; 其中, 所述的溶剂最佳的为四氢呋喃、二氯甲烷和甲苯中的一种或多种, 优选四氢呋喃;

溶剂与化合物 Ib' 的体积质量比较佳的为 20~200 mL/g; 所述的 R'OH 的用量较佳的为化合物 Ib' 的摩尔量的 0.8 ~ 8 倍, 更佳的为 2~5 倍; 所述的偶氮二甲酰二哌啉的用量较佳的为化合物 Ib' 的摩尔量的 1~10 倍, 更佳的为 4~6 倍; 所述的三正丁基磷的用量较佳的为化合物 Ib' 的摩尔量的 1~10 倍, 更佳的为 4~6 倍; 所述的反应的温度较佳的为 -20~80°C, 更佳的为 0~50°C; 所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止;

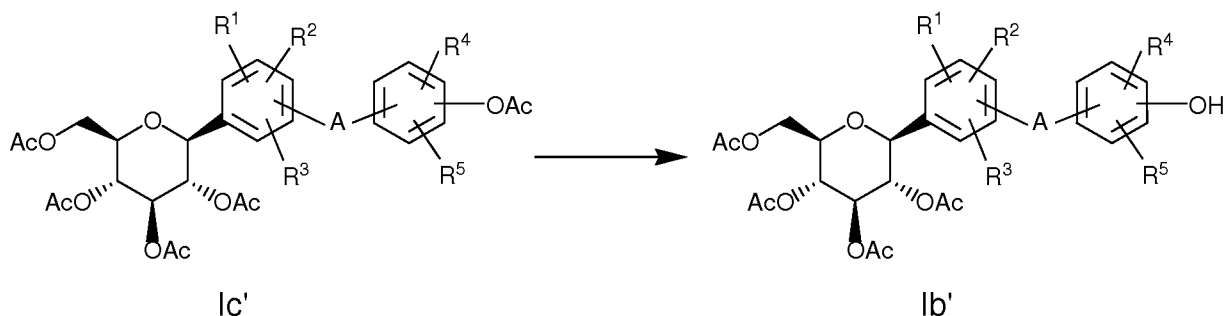
方法(二)中, 所述的偶联反应优选下述方法和条件: 溶剂中, 惰性气体保护下, 在碱和钯催化剂的作用下, 将化合物 Ibb 和 Ib'' 进行偶联反应, 即可; 其中, 所述的惰性气体可为氩气和/或氮气; 所述的溶剂较佳的为四氢呋喃、甲苯、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚和水中的一种或多种, 优选四氢呋喃和/或水, 当溶剂为四氢呋喃和水的混合溶剂时, 四氢呋喃和水的体积比较佳的为 50: 1~1: 1, 优选 10: 1; 溶剂与化合物 Ib'' 的体积质量比较佳的为 20~100mL/g; 所述的碱较佳的为碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠和磷酸钾中的一种或多种, 优选碳酸铯; 碱的用量较佳的为化合物 Ib'' 的摩尔量的 1~10 倍, 更佳的为 3~5 倍; 所述的钯催化剂较佳的为此类偶联反应常用的催化剂, 如醋酸钯、四(三苯基膦)钯和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯中的一种或多种, 优选[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯; 催化剂的用量较佳的为化合物 Ib'' 的摩尔量的 0.005~0.5 倍, 更佳的为 0.01~0.10 倍; 所述的反应物 Ibb 与 Ib'' 的摩尔比较佳的为 0.5~2, 更佳的为 0.9~1.5; 所述的反应的温度较佳的为 20~120°C, 更佳的为 70~90°C; 所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止;

所述的化合物 I'a 由下列方法制得: 将化合物 I'b 进行脱硅保护基反应, 即可;



其中, 所述的脱硅保护基反应优选下述方法和条件: 溶剂中, 在四丁基氟化铵的作用下, 将酚羟基的硅保护基脱除, 即可; 其中, 所述的溶剂较佳的为四氢呋喃; 溶剂与化合物 I'b 的体积质量比较佳的为 5~50 mL/g; 所述的四丁基氟化铵的用量较佳的为化合物 I'b 的摩尔量的 1~5 倍, 更佳的为 1~2 倍; 所述的反应的温度较佳的为 -10~50 °C, 更佳的为 0~30°C; 所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止。

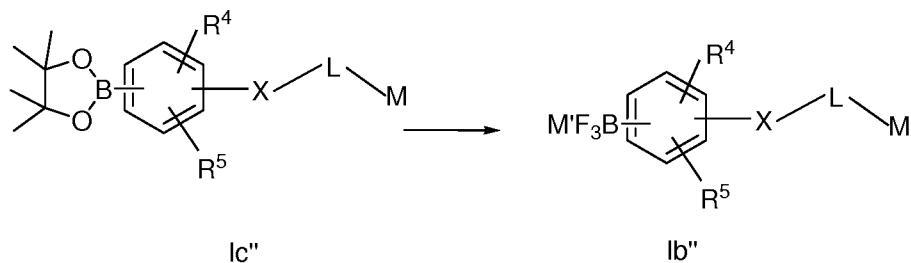
10、如权利要求 9 所述的芳基糖苷类化合物的制备方法, 其特征在于: 所述的化合物 Ib' 由下列方法制得: 将化合物 Ic' 进行脱去一个羟基的乙酰保护基的反应, 即可;



其中，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述；

其中，所述的脱去一个羟基的乙酰保护基的反应优选下述方法和条件：溶剂中，在乙酸铵的作用下，将化合物 Ic' 进行选择性脱酚羟基的乙酰基保护基的反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为四氢呋喃、甲醇和水中的一种或多种，优选甲醇和水的混合溶剂；溶剂与化合物 Ic' 的体积质量比较佳的为 5~50mL/g；所述的乙酸铵的用量较佳的为化合物 Ic' 的摩尔量的 5~50 倍，更佳的为 8~15 倍；所述的反应的温度较佳的为 0~150℃，更佳的为 20~80℃；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止；

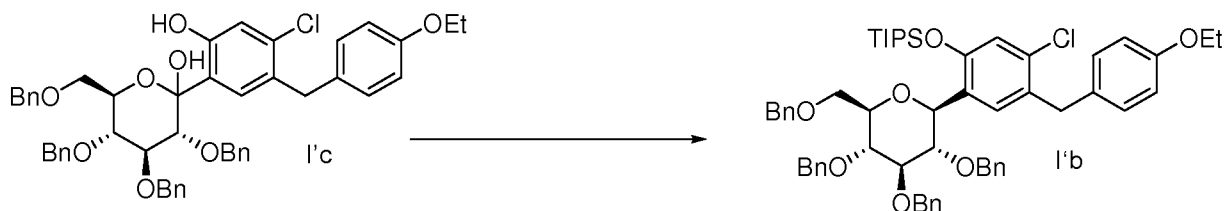
所述的化合物 Ib'' 由下列方法制得：将化合物 Ic'' 和 M'HF<sub>2</sub>（如二氟氢钾）进行如下反应，即可；



其中，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述；

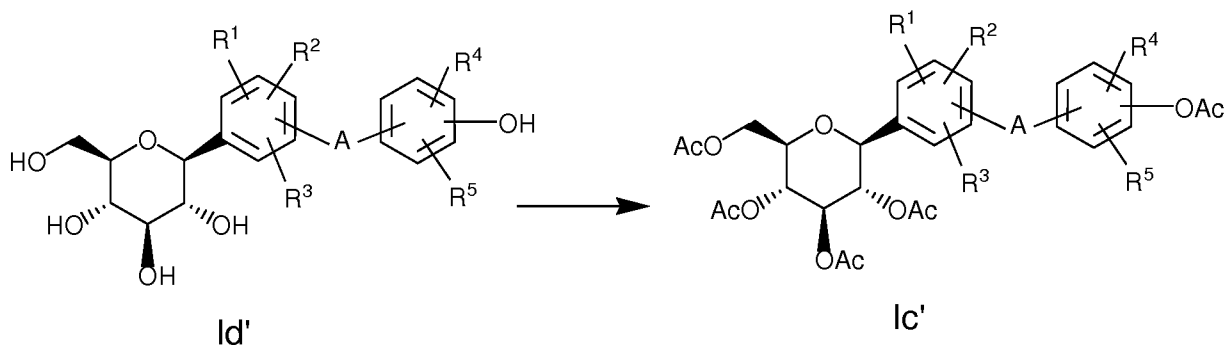
其中，所述的反应特别优选下述方法和条件：溶剂中，将化合物 Ic'' 和 M'HF<sub>2</sub> 进行反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为乙腈、甲醇和水中的一种或多种，优选甲醇和水的混合溶剂；所述的 M'HF<sub>2</sub> 的用量较佳的为化合物 Ic'' 的摩尔量的 1~5 倍，更佳的为 2~3 倍；所述的反应的温度较佳的为 0~40℃，更佳的为 10~30℃；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止；

所述的化合物 Ib' 由下列方法制得：将化合物 Ic' 和硅烷进行还原反应，即可；



其中，所述的还原反应优选下述方法和条件：溶剂中，在硅烷和三甲基硅三氟甲磺酸盐的作用下，进行还原反应，同时酚羟基也被硅试剂保护，即可；其中，所述的溶剂较佳的为二氯甲烷，乙腈，甲苯，四氢呋喃和乙醚中的一种或多种，优选二氯甲烷；溶剂与化合物 I'c 的体积质量比较佳的为 20~100 mL/g；所述的硅烷较佳的为三乙基硅或三异丙基硅，优选三异丙基硅；所述的硅烷的用量较佳的为化合物 I'c 的摩尔量的 1~5 倍，更佳的为 1~2 倍；所述的 TMSOTf 的用量较佳的为化合物 I'c 的摩尔量的 0.5~2 倍，更佳的为 0.9~1.2 倍；所述的反应的温度较佳的为 -100~10 °C，更佳的为 -80~-20°C；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止。

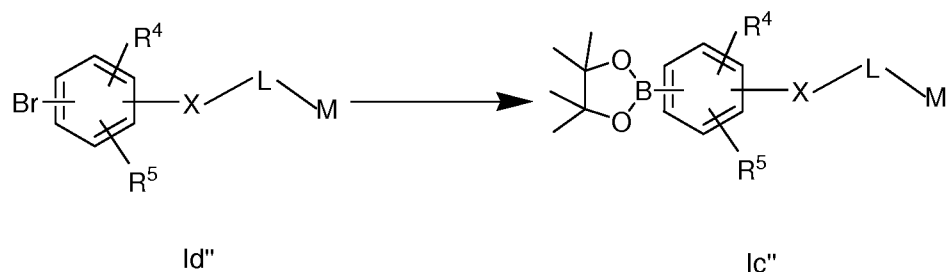
11、如权利要求 10 所述的芳基糖苷类化合物的制备方法，其特征在于：所述的化合物 I'c' 由下列方法制得：将化合物 I'd' 进行羟基的乙酰化反应，即可；



其中，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述；

其中，所述的羟基的乙酰化的反应优选下述方法和条件：溶剂中，将化合物 I'd' 和乙酸酐在碱性条件下进行羟基的乙酰化反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为二氯甲烷，四氢呋喃，N,N-二甲基甲酰胺和吡啶中的一种或多种，优选二氯甲烷；所述的碱性条件中的碱较佳的为 4-二甲基氨基吡啶和其它有机碱的混合物，所述的“其它有机碱”较佳的为三乙胺、二异丙基乙基胺和吡啶中的一种或多种，优选吡啶；溶剂与化合物 I'd' 的体积质量比较佳的为 10~100mL/g；所述的乙酸酐的用量较佳的为化合物 I'd' 的摩尔量的 4~20 倍，更佳的为 8~15 倍；所述的其它有机碱的用量较佳的为化合物 I'd' 的摩尔量的 5~ 20 倍，更佳的为 8~15 倍；4-二甲基氨基吡啶的用量较佳的为化合物 I'd' 的摩尔量的 0.01~1 倍，更佳的为 0.05~0.2 倍；所述的反应的温度较佳的为 0~100 °C，更佳的为 20~50 °C；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止；

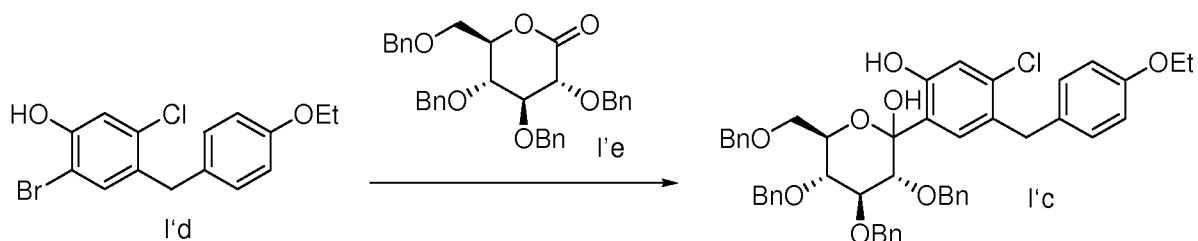
所述的化合物 Ic'' 由下列方法制得：将化合物 Id'' 和联硼酸频那醇酯进行反应，即可；



其中，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述；

其中，所述的反应特别优选下述方法和条件：溶剂中，惰性气体保护下，在弱碱和钯催化剂的作用下，将化合物 Id'' 和联硼酸频那醇酯进行反应，即可；其中，所述的惰性气体可为氮气或氩气；所述的溶剂较佳的为二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二氧六环和甲苯中的一种或多种，优选二甲亚砜；所述的弱碱较佳的为三乙胺、醋酸钠和/或醋酸钾，优选醋酸钾；所述的弱碱的用量较佳的为化合物 Id'' 的摩尔量的 1~5 倍，更佳的为 1~3 倍；所述的联硼酸频那醇酯的用量较佳的为化合物 Id'' 的摩尔量的 1~2 倍，更佳的为 0.9~1.5 倍；所述的钯催化剂较佳的为此类反应常用的催化剂，如双三苯基磷二氯化钯和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯中的一种或多种，优选双三苯基磷二氯化钯；催化剂的用量较佳的为化合物 Id'' 的摩尔量的 0.005~0.5 倍，更佳的为 0.01~0.20 倍；所述的反应的温度较佳的为 50~150℃，更佳的为 80~120℃；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止；

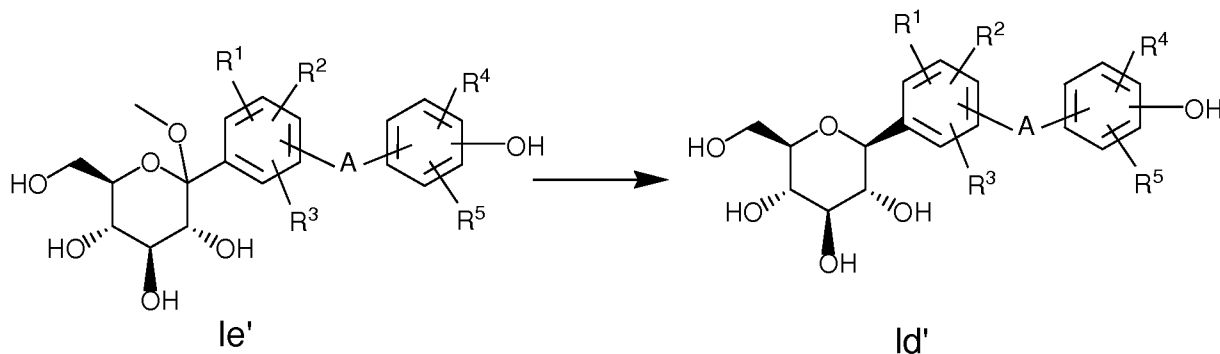
所述的化合物 I'c 由下列方法制得：将化合物 I'd 和 I'e 进行缩合反应，即可；



其中，所述的缩合反应优选下述方法和条件：溶剂中，将化合物 I'd 与 NaH 作用，然后在有机锂化合物的作用下和 I'e 进行缩合反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为乙醚、二氯甲烷、甲苯、正己烷和四氢呋喃中的一种或多种，优选四氢呋喃，或四氢呋喃和甲苯的混合物；溶剂与化合物 I'd 的体积质量比较佳的为 2~20 mL/g；所述的 NaH 的用量较佳的为化合物 I'd 的摩尔量的 0.9~2 倍，更佳的为 1~1.5 倍；所述的有机锂化合物较佳的为正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂；所述的有机锂化合物的用量较佳的为化合物 I'd 的摩尔量的 0.9~2 倍，更佳的为 1~1.3 倍；所述的化合物 I'e 的用量较佳的为化合物 I'd 的摩尔量的 0.9~1.5 倍，更佳的为 1~1.2 倍；所述的 I'd 和 NaH 反应的温度较佳的为

-10~10 °C，更佳的为 0~10 °C；所述的缩合反应的温度较佳的为 0~-100 °C，更佳的为 -10~-80 °C；所述的反应的时间均较佳的以检测反应完全为止。

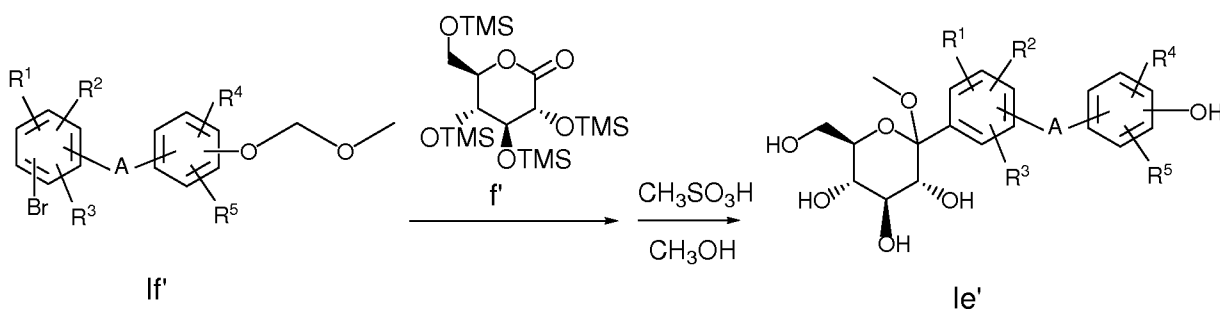
12、如权利要求 11 所述的芳基糖苷类化合物的制备方法，其特征在于：本发明中，所述的化合物 Id' 由下列方法制得：将化合物 Ie' 进行脱去甲氧基的反应，即可；



其中，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述；

其中，所述的脱去甲氧基的反应优选下述方法和条件：溶剂中，在硅烷和三氟化硼的作用下，进行脱去甲氧基的反应，即可；其中，所述的溶剂较佳的为二氯甲烷，乙腈，甲苯，四氢呋喃和乙醚中的一种或多种，优选二氯甲烷或乙腈；溶剂与化合物 Ie' 的体积质量比较佳的为 10~100 mL/g；所述的硅烷较佳的为三乙基硅烷或三异丙基硅烷；所述的硅烷的用量较佳的为化合物 Ie' 的摩尔量的 1~5 倍，更佳的为 2~3 倍；所述的三氟化硼的用量较佳的为化合物 Ie' 的摩尔量的 0.5~5 倍，更佳的为 1~2 倍；所述的反应的温度较佳的为 -50~50 °C，更佳的为 -15~10 °C；所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止。

13、如权利要求 12 所述的芳基糖苷类化合物的制备方法，其特征在于：所述的化合物 Ie' 由下列方法制得：将化合物 If' 和 f' 进行缩合反应后，所得物质和甲磺酸的甲醇溶液进行甲基化反应、脱去羟基的三甲基硅基反应和脱去羟基的甲氧甲基反应，即可；

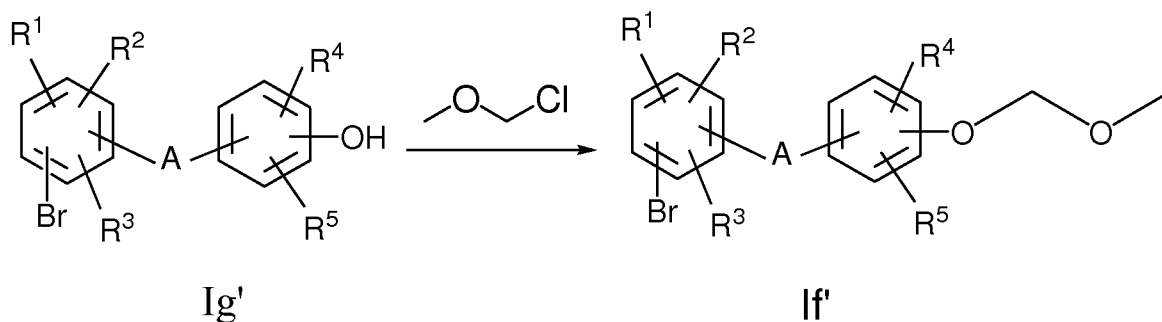


其中，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述；

其中，所述的缩合反应、甲基化反应、脱去羟基的三甲基硅基的反应和脱去羟基的甲氧甲基反应，优选下述方法和条件：溶剂中，氮气保护下，在有机锂化合物的作用下，

将化合物 If' 和 f' 进行缩合反应后, 将所得物质和甲磺酸的甲醇溶液进行甲基化反应和脱去羟基的三甲基硅基反应以及脱去羟基的甲氧甲基反应, 即可; 其中, 所述的溶剂较佳的为乙醚、二氯甲烷、甲苯、正己烷和四氢呋喃中的一种或多种, 优选四氢呋喃, 或四氢呋喃和甲苯的混合物; 溶剂与化合物 If' 的体积质量比较佳的为 5~50 mL/g; 所述的有机锂化合物较佳的为正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂; 所述的有机锂化合物的用量较佳的为化合物 If' 的摩尔量的 0.9~2 倍, 更佳的为 1~1.3 倍; 所述的化合物 f' 的用量较佳的为化合物 If' 的摩尔量的 0.9~2 倍, 更佳的为 1~1.3 倍; 所述的甲磺酸的用量较佳的为化合物 If' 的摩尔量的 2~20 倍, 更佳的为 8~12 倍; 所述的缩合反应的温度较佳的为 0~-100°C, 更佳的为 -10~-80°C; 所述的甲基化反应和脱去羟基的三甲基硅基反应的温度较佳的为 0~-100°C, 更佳的为 -30~-80°C; 所述的三种反应的时间均较佳的以检测反应完全为止。

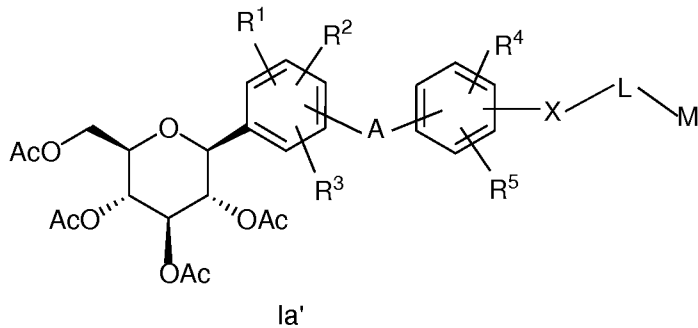
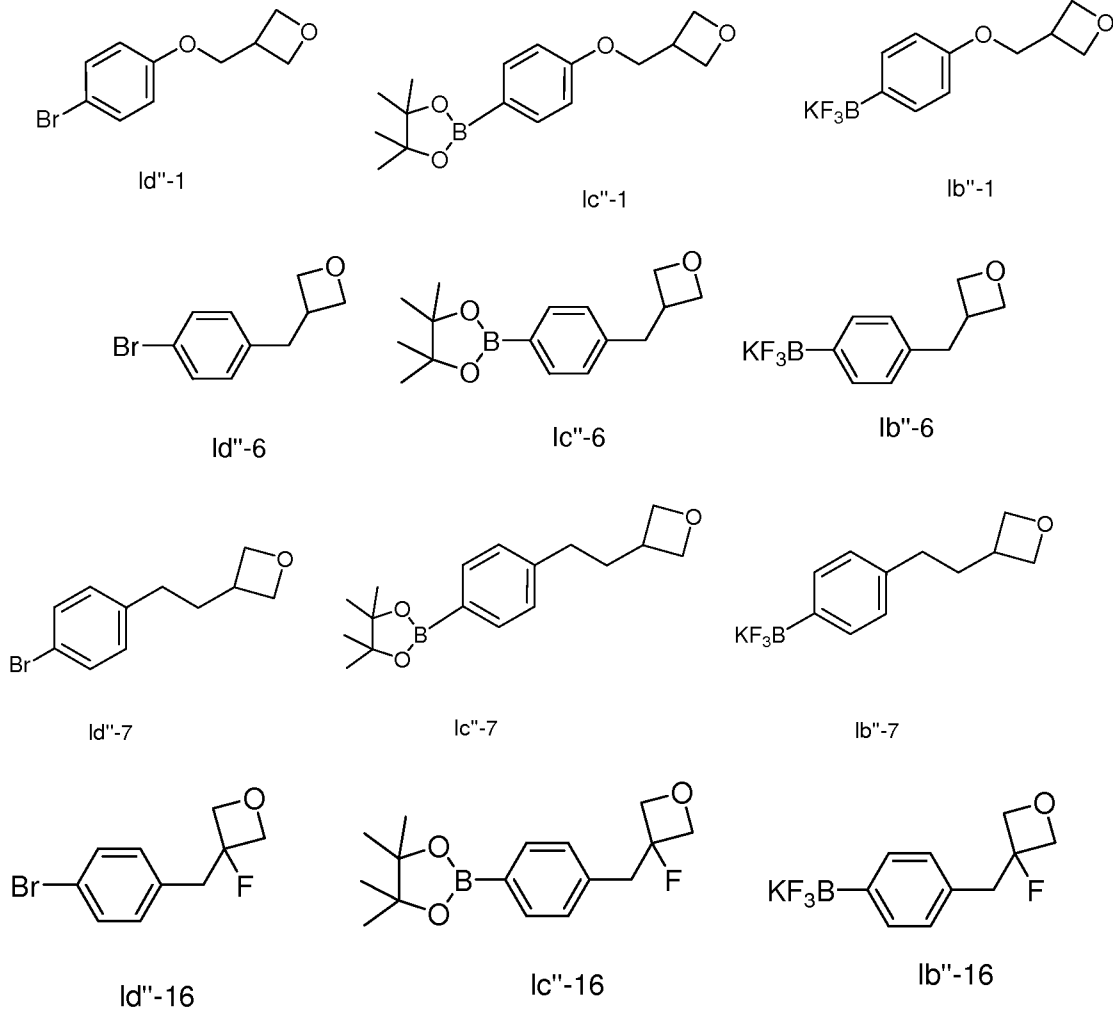
14、如权利要求 13 所述的芳基糖苷类化合物的制备方法, 其特征在于: 本发明中, 所述的化合物 If' 由下列方法制得: 将化合物 Ig' 和氯甲醚进行亲核取代反应, 即可;



其中, 各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述;

其中, 所述的亲核取代反应优选下述方法和条件: 溶剂中, 在碱的作用下, 将化合物 Ig' 和氯甲醚进行亲核取代反应, 即可; 其中, 所述的溶剂较佳的为 N, N-二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 二氯甲烷, 乙腈中的一种或多种, 优选 N, N-二甲基甲酰胺; 溶剂与化合物 Ig' 的体积质量比较佳的为 10 ~ 50 mL/g; 所述的碱较佳的为氢化钠或二异丙基乙基胺, 优选 NaH; 所述的碱的用量较佳的为化合物 Ig' 的摩尔量的 0.9~2 倍, 更佳的为 1~1.5 倍; 所述的氯甲醚的用量较佳的为化合物 Ig' 的摩尔量的 0.9~2 倍, 更佳的为 1~1.5 倍; 所述的反应的温度较佳的为 0 ~ 70 °C, 更佳的为 10 ~ 40 °C; 所述的反应的时间较佳的以检测反应完全为止。

15、如下任一结构的用于制备权利要求 1~7 任一项所述的芳基糖苷类化合物 I 的中间体化合物;



其中，各基团和字母的定义均同权利要求 1~7 任一项所述。

16、如权利要求 1~7 任一项所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药在制备钠依赖的葡萄糖转运蛋白抑制剂中的用途。

17、如权利要求 1~7 任一项所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药在制备用于治疗或延缓下列疾病的发展或发作或用于增加高密度脂蛋白的水平药物中的用途：糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、延迟伤口愈合、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血液中脂肪酸或甘油的水平



升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

18、如权利要求 17 所述的用途，其特征在于：所述的糖尿病为 II 型糖尿病。

19、一种药物组合物，其特征在于，其包括有效剂量的权利要求 1~7 任一项所述的芳基糖苷类化合物、其药学上可接受的盐、其光学异构体或其前药，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

20、如权利要求 19 所述的药物组合物，其特征在于，其中还包含：非钠依赖型葡萄糖转运蛋白抑制剂的抗糖尿病药物、糖尿病并发症治疗药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物和降血脂药物中的一种或多种。

21、如权利要求 20 所述的药物组合物，其特征在于，所述的抗糖尿病药物选自以下的一种或多种：二甲双胍、格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特、Glipyrider、吡格列酮、曲格列酮、罗西格列酮、阿卡波糖、米格列醇、氯磺病脲、那格列奈、瑞格列奈、胰岛素、AC2993、AJ7677、AR-H039242、GI-262570、Isaglitazone、JTT-501、KAD1129、KRP297、LY315902、NN-2344、NVP-DPP-728A、R-119702 或 YM-440。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/071243**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07H A61K A61P

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

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

CNABS, CPRSABS, CNMED, MOABS, HKABS, TWABS, TWMED, CNKI: glucoside, aryl, aromatic, benzene, diabetes, SGLT  
DWPI, CPEA, SIPOABS, STN: glucoside, cycloalkyl, benzyl, phenyl, aryl, diabete+, SGLT

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101503399 A (EGRET PHARMA (SHANGHAI) LIMITED), 12 August 2009 (12.08.2009), claims 1-14	1-21
A	US 2003/0114390 A1 (WASHBURN et al.), 19 June 2003 (19.06.2003), the whole document	1-21
A	CN 101812043 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD.), 25 August 2010 (25.08.2010), the whole document	1-21
PA	KR 2012006311 A (SAMJIN PHARM CO., LTD.), 18 January 2012 (18.01.2012), the whole document	1-21
E	WO 2012/025857 A1 (HETERO RESEARCH FOUNDATION), 01 March 2012 (01.03.2012), embodiment 6	1-6, 16-18

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

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

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">04 May 2012 (04.05.2012)</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;"><b>24 May 2012 (24.05.2012)</b></p>
<p>Name and mailing address of the ISA/CN:</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;"><b>TIAN, Xiaoming</b></p> <p>Telephone No.: (86-10) <b>62411130</b></p>

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

International application No.

**PCT/CN2012/071243**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101503399 A	12-08-2009	None	
US 2003/0114390 A1	19-06-2003	US 6936590 B2	30-08-2005
CN 101812043 A	25-08-2010	None	
KR 2012006311 A	18-01-2012	None	
WO 2012/025857 A1	01-03-2012	None	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/071243**

## CONTINUATION OF BOX A ON SECOND SHEET

C07H 7/04 (2006.01) i

A61K 31/7048 (2006.01) i

A61K 31/7034 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号  
**PCT/CN2012/071243**

**A. 主题的分类**  
参见附加页  
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

**B. 检索领域**  
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)  
IPC: C07H A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))  
CNABS, CPRSABS, CNMED, MOABS, HKABS, TWABS, TWMED, CNKI, 葡糖苷, 葡糖甙, 葡萄糖苷, 葡萄糖甙, 芳基, 芳香, 苯, 糖尿病, SGLT, DWPI, CPEA, SIPOABS, STN, Glucoside, cycloalkyl, benzyl, phenyl, aryl, diabete+, SGLT

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101503399 A (白鹭医药技术(上海)有限公司) 12.08 月 2009 (12.08.2009) 权利要求 1-14	1-21
A	US 2003/0114390 A1 (WASHBURN, et al) 19.06 月 2003 (19.06.2003) 全文	1-21
A	CN 101812043 A (上海恒瑞医药有限公司) 25.08 月 2010 (25.08.2010) 全文	1-21
PA	KR 2012006311 A (SAMJIN PHARM Co., Ltd.) 18.01 月 2012 (18.01.2012) 全文	1-21
E	WO 2012/025857 A1 (HETERO RESEARCH FOUNDATION) 01.03 月 2012 (01.03.2012) 实施例 6	1-6,16-18

其余文件在 C 栏的续页中列出。  见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
---	---

国际检索实际完成的日期 04.5 月 2012 (04.05.2012)	国际检索报告邮寄日期 <b>24.5 月 2012 (24.05.2012)</b>
---	---

ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	授权官员  <b>田晓明</b> 电话号码: (86-10) <b>62411130</b>
--	---

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2012/071243**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101503399 A	12-08-2009	无	
US 2003/0114390 A1	19-06-2003	US 6936590 B2	30-08-2005
CN 101812043 A	25-08-2010	无	
KR 2012006311 A	18-01-2012	无	
WO 2012/025857 A1	01-03-2012	无	

续第 2 页第 A 项

C07H 7/04 (2006.01)i

A61K 31/7048(2006.01)i

A61K 31/7034 (2006.01)i

A61P 3/10 (2006.01) n