



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109563120 B

(45) 授权公告日 2022.12.02

(21) 申请号 201780042826.6

(22) 申请日 2017.07.09

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109563120 A

(43) 申请公布日 2019.04.02

(30) 优先权数据  
16179060.5 2016.07.12 EP(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.01.09(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2017/067180 2017.07.09(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/011093 EN 2018.01.18(73) 专利权人 格莱克特生物技术公司  
地址 丹麦哥本哈根(72) 发明人 弗雷德里克·塞特贝里  
哈康·莱弗勒 乌尔夫·尼尔松(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理  
有限公司 51258

专利代理师 魏彦

(51) Int.Cl.  
C07H 19/056 (2006.01)  
A61K 31/7056 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)(56) 对比文件  
CN 104755088 A, 2015.07.01  
WO 2005/113569 A1, 2005.12.01  
CN 104955471 A, 2015.09.30  
CN 104066743 A, 2014.09.24  
Bader A. Salameh et al.. "1H-1,2,3-Triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors". 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》. 2010, 第18卷 (第2010期), 第5367-5378页.

审查员 汪国进

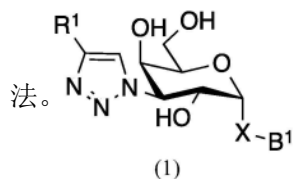
权利要求书5页 说明书85页

## (54) 发明名称

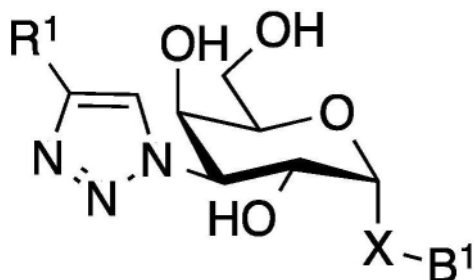
半乳糖凝集素的  $\alpha$ -D-半乳糖苷抑制剂

## (57) 摘要

本发明涉及通式 (1) 的化合物。式 (1) 的化合物适于在用于治疗与哺乳动物, 诸如人类中半乳糖凝集素, 诸如半乳糖凝集素-1 与配体结合有关的疾患的方法中的用途。此外, 本发明涉及用于治疗与哺乳动物, 诸如人类中半乳糖凝集素, 诸如半乳糖凝集素-1 与配体结合有关的疾患的方



1. 一种式 (1) 的D-吡喃半乳糖化合物

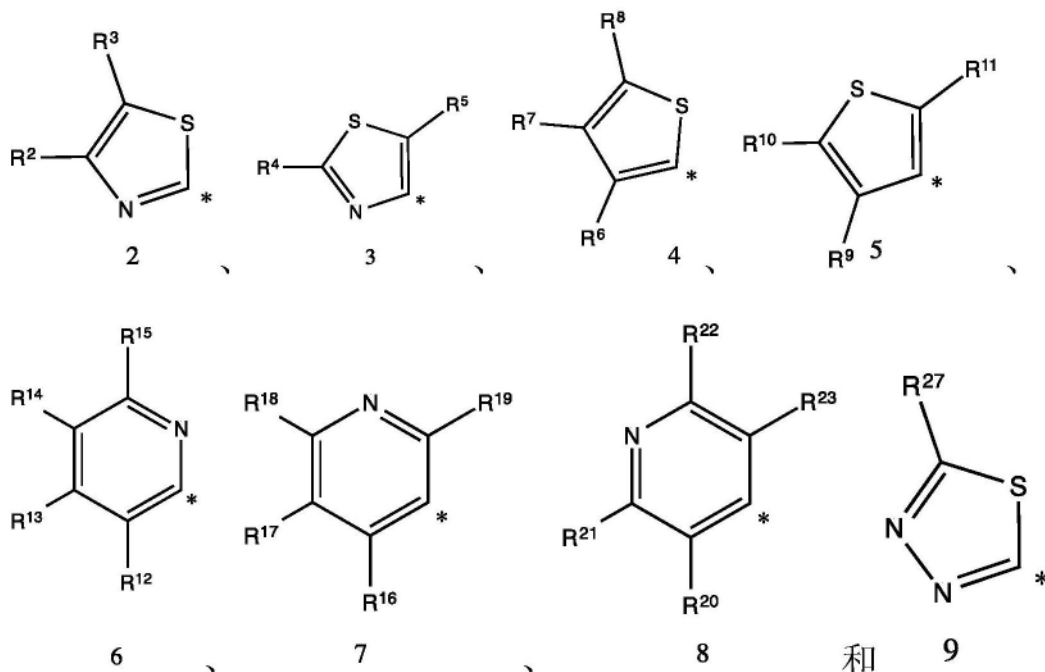


(1)

其中

吡喃糖环是 $\alpha$ -D-吡喃半乳糖,

$R^1$ 是选自由式2至9组成的组的五或六元芳杂环,其中星号\*表示与式(1)的三唑基团共价连接的所述芳杂环的碳原子:



其中 $R^2$ 至 $R^{23}$ 和 $R^{27}$ 独立地选自H;卤素;OH;CN;SH; $S-C_{1-3}$ 烷基; $C_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;环丙基,任选地用F取代;O-环丙基,任选地用F取代; $OC_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代; $NR^{24}R^{25}$ ,其中 $R^{24}$ 选自H和 $C_{1-3}$ 烷基,并且 $R^{25}$ 选自H、 $C_{1-3}$ 烷基和 $COR^{26}$ ,其中 $R^{26}$ 选自H和 $C_{1-3}$ 烷基;

X是S;

$B^1$ 选自1) 苯基或萘基,任选地用选自以下的基团取代:卤素;CN; $-COOH$ ;  $-CONR^{29}R^{30}$ ,其中 $R^{29}$ 和 $R^{30}$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基和环丙基; $C_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;环丙基,任选地用F取代; $OC_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;O-环丙基,任选地用F取代; $NR^{31}R^{32}$ ,其中 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 独立地选自H和 $C_{1-3}$ 烷基;OH;和 $R^{33}-CONH-$ ,其中 $R^{33}$ 选自 $C_{1-3}$ 烷基和环丙基;和2) 吡啶基,任选地用选自以下的基团取代:卤素;CN; $-COOH$ ;  $-CONR^{35}R^{36}$ ,其中 $R^{35}$ 和 $R^{36}$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基和环丙基; $C_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;环丙基,任选地用F取代; $OC_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;O-环丙基,任选地用F取代; $NR^{37}R^{38}$ ,其中 $R^{37}$ 和 $R^{38}$ 独立地选自H和 $C_{1-3}$ 烷基;OH;和 $R^{39}-CONH-$ ,其中 $R^{39}$ 选自

C<sub>1-3</sub>烷基和环丙基;或

其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式2,其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基,任选地用F取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式3,其中R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立地选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式4,其中R<sup>6</sup>-R<sup>8</sup>独立地选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式5,其中R<sup>9</sup>-R<sup>11</sup>独立地选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式6,其中R<sup>12</sup>-R<sup>15</sup>独立地选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式7,其中R<sup>16</sup>-R<sup>19</sup>独立地选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式8,其中R<sup>20</sup>-R<sup>23</sup>独立地选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>1</sup>选自式9,其中R<sup>27</sup>选自H、卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中,B<sup>1</sup>选自苯基,任选地用选自以下的基团取代:卤素;CN;和任选地用F取代的甲基。

11. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中,B<sup>1</sup>选自吡啶基,任选地用选自以下的基团取代:卤素;CN;和任选地用F取代的甲基。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其中,B<sup>1</sup>选自苯基或萘基,任选地用选自以下的基团取代:-CONR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>,其中R<sup>29</sup>和R<sup>30</sup>独立地选自H、环丙基和异丙基;异丙基,任选地用F取代;0-异丙基,任选地用F取代;NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,其中R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>独立地选自H和异丙基。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中,B<sup>1</sup>选自吡啶基,任选地用选自以下的基团取代:-CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>,其中R<sup>35</sup>和R<sup>36</sup>独立地选自H、环丙基和异丙基;异丙基,任选地用F取代;0-异丙基,任选地用F取代;NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>,其中R<sup>37</sup>和R<sup>38</sup>独立地选自H和异丙基。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R<sup>2</sup>至R<sup>23</sup>和R<sup>27</sup>独立地选自异丙基,任选地用F取代;和0-异丙基,任选地用F取代。

15. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,选自:

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷,

2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷,

5-溴吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷,

5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷,

3,5-二氯-4-氟-苯基-3-脱氧-3-[4-(3-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-

吡喃半乳糖苷，

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-吡啶基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-溴吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,5-二氯-4-氟-苯基-3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-溴吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

2-氯-苯甲腈-4-基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,5-二氯-4-氟-苯基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-溴吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(2-甲基-4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

2,6-二氯-苯甲腈-4-基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,4,5-三氯苯基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,4,5-三氯苯基-3-脱氧-3-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-溴吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-氯吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-溴-2-氰基-吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

5-氯-6-氰基-吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷，

3,5-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

3-溴-4-氯苯基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

3-溴-4-氟-苯基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

2,5-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(4-溴-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,和

3,4-二氯苯基-3-脱氧-3-[4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷。

16. 一种药物组合物,包括根据权利要求1-15中任一项所述的化合物和任选的药学上可接受的添加剂。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物,所述药学上可接受的添加剂为载体或赋形剂。

18. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物制备用于治疗疾患的药物的用途,其中,所述疾患选自自由以下组成的组:炎症;纤维化;瘢痕;异常疤痕形成;硬皮病;硬化症;手术粘连;感染性休克;癌症;与癌症有关的新生血管生成;自身免疫性疾病;移植排斥;代谢病患;心脏疾病;病理性血管生成;和眼疾病;动脉粥样硬化;代谢疾病;肥胖症;哮喘和其他间质性肺疾病和肝病。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为瘢痕疙瘩形成、心力衰竭、赫曼斯基-普德拉克综合征或间皮瘤。

20. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述纤维化为肺纤维化、肝脏纤维化、肾脏纤维化、眼科纤维化或皮肤或心脏的纤维化。

21. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为癌。

22. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为肉瘤、白血病或淋巴瘤。

23. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为T细胞淋巴瘤。

24. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为转移性癌症。

25. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述自身免疫性疾病为牛皮癣、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎或系统性红斑狼疮。

26. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为眼部血管生成或与眼部血管生成相关的疾病或病症。

27. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为与癌症有关的新生血管生成。

28. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为年龄相关性黄斑变性或角膜新生血管生成。

29. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为糖尿病。
30. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述疾患为非酒精性脂肪性肝炎。

## 半乳糖凝集素的 $\alpha$ -D-半乳糖苷抑制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物,所述化合物作为药物和用于制造治疗哺乳动物的癌症;纤维化;瘢痕;瘢痕疙瘩形成;异常疤痕形成;手术粘连;病理性血管生成;眼疾病;HIV-1疾病;炎症或移植排斥的药物的用途。本发明还涉及包括所述新化合物的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 半乳糖凝集素是具有特征性碳水化合物识别结构域(CRD)的蛋白质(Leffler等,2004)。这是约130个氨基酸(约15kDa)的紧密折叠的 $\beta$ -三明治结构,具有两个限定性特征1)  $\beta$ -半乳糖结合位点和2) 在约七个氨基酸的序列基元中足够的相似性,其中大多数(约六个残基)构成 $\beta$ -半乳糖结合位点。然而,邻近 $\beta$ -半乳糖位点的位点是天然糖类的紧密结合所必需的,并且这些位点的不同偏好性赋予半乳糖凝集素对于天然糖类不同的精确特异性。

[0003] 最近人类,小鼠和大鼠基因组序列的完成揭示了在一种哺乳动物基因组中约15种半乳糖凝集素和半乳糖凝集素样蛋白,其中物种之间略有差异(Leffler等,2004)。

[0004] 半乳糖凝集素亚基可在单个肽链内含有一个或两个CRD。第一类,单CRD半乳糖凝集素,可以在脊椎动物中作为单体或二聚体(两种类型)出现。到目前为止研究得最好的半乳糖凝集素是二聚体半乳糖凝集素-1和半乳糖凝集素-3,其在溶液中是单体,但在与配体相遇时可聚集并变成多聚体(Lepur等,2012)。这些是首先被发现的半乳糖凝集素,并且在许多组织中是丰富的。

[0005] PubMed中目前有超过5700个关于半乳糖凝集素的出版物,如上所述,其中大多数关于半乳糖凝集素-1(>1400)和半乳糖凝集素-3(>2800)。强有力的证据表明了对于半乳糖凝集素在例如炎症和癌症以及发育中的作用(Blidner等,2015,Ebrahim等,2014)。

[0006] 半乳糖凝集素被合成为胞质蛋白,在游离核糖体上没有信号肽。它们的N-末端是乙酰化的,是胞质蛋白的典型修饰,并且它们长时间驻留于细胞溶质中(不是典型的分泌性蛋白质)。从那里它们可以被靶向到细胞核,特异性胞质位点,或通过非经典(非ER-高尔基体)途径分泌(诱导型或组成型)(如首次显示的半乳糖凝集素-1(Cooper和Barondes,1991)),具有还未可知的机制,但可能类似于例如IL-1的输出(Leffler等,2004;Arthur等,2015)。半乳糖凝集素也可以在所有这些区室中起作用;对于半乳糖凝集素-1,在备受推崇的期刊中发表的确凿证据支持了在细胞核中的RNA剪接,活化细胞溶质中的H-RAS,积聚在破坏的囊泡周围,以及对细胞信号传导和粘附的各种细胞外作用中的作用(Elola等,2015,Aits等,2015,Blanchard等,2016)。其他半乳糖凝集素也可通过增强细胞凋亡和调节某些细胞中的细胞周期和分化而在细胞溶质中起作用。大多数半乳糖凝集素还通过交联可能形成超分子有序阵列的糖蛋白(例如层粘连蛋白,整合蛋白和IgE受体)在细胞外起作用(Elola等,2015),并且因此可调节细胞粘附并诱导细胞内信号。与此相关,近年来已经发现这些半乳糖凝集素功能的分子机制的出现,涉及在膜内形成微区(晶格),(Elola等,2015),其进而影响细胞内运输和糖蛋白受体的细胞表面呈递。这已在细胞培养物中、在无效突变体小鼠和用半乳糖凝集素或半乳糖凝集素抑制剂处理的动物中记录。

[0007] 半乳糖凝集素-1,首先被发现和第二研究最多的半乳糖凝集素,在所有组织中表达,具有一定的偏好,但不限于间充质起源的细胞,如纤维原细胞和淋巴细胞。它参与细胞生长、粘附、信号传导、分化、发育、免疫系统和宿主-病原体相互作用的调节 (Blanchard等, 2016)。全面回顾半乳糖凝集素-1在癌症演进的各个阶段中的表达谱及其在肿瘤微环境中的作用。

[0008] 半乳糖凝集素-1与多种现象有关,并且因此,抑制剂可能具有多种用途。很容易将其视为缺乏特异性或缺乏科学焦点。因此,与阿司匹林和环氧合酶 (COX-I和II) 的类比是有用的。COX产生多种前列腺素的前体,并且因此参与多种系列的生物学机制。他们的抑制剂,阿司匹林和其他NSAID (非类固醇抗炎药) 也具有广泛和多样的作用。尽管如此,这些抑制剂在医学上非常有用,并且它们具有若干不同的特定用途。

[0009] 因此,如果半乳糖凝集素,如COX,是某些基本生物调节机制 (还未可知) 的一部分,它们很可能在不同的环境中被“天然用于”不同的目的。半乳糖凝集素抑制剂,如NSAID,预计不会摧毁整个系统,但会略微倾斜平衡。

[0010] 半乳糖凝集素-1在免疫和炎症中

[0011] 已经发现半乳糖凝集素-1主要具有免疫抑制和抗炎作用 (Elola等,2015),尽管在某些情况下它也可能是促炎性的。半乳糖凝集素-1结合T辅助细胞上的特异性糖基化模式,以选择性地诱导活化的Th1和Th17细胞中的细胞凋亡。(Perillo等,1995) (Toscano,M.A.等,2007)。半乳糖凝集素-1的免疫抑制作用表明半乳糖凝集素-1本身可能是对于自身免疫和其他炎症病症的潜在治疗。相反地,抑制其在例如,癌症中的免疫抑制作用,也已被提议作为治疗,如下所述。

[0012] 半乳糖凝集素-1在血管生成中。

[0013] 与半乳糖凝集素-3一样,半乳糖凝集素-1已被证明在某些情况下以涉及其碳水化合物结合活性的方式促进血管生成 (Hockl等,2016)。特别令人感兴趣的是观察到它可能通过与VEGF并列的途径促进肿瘤血管生成。因此,当基于抗VEGF的抑制失败时,抑制半乳糖凝集素-1可能抗血管生成。抗血管生成肽Anginex (和相关化合物) 与半乳糖凝集素-1结合的发现表明了对于半乳糖凝集素-1在血管生成中的另一种机制,但细节尚不清楚;在一些报道中,Anginex被描述为抑制半乳糖凝集素-1活性,但是在其它报道中,描述为增强其碳水化合物结合活性。

[0014] 半乳糖凝集素-1在纤维化相关性病症中

[0015] 半乳糖凝集素-3在纤维化中的可能作用的想法来自对巨噬细胞分化的细胞和间接体内研究 (Mackinnon等,2008),以及来自对巨噬细胞分化和成肌纤维细胞活化的体内研究 (Mackinnon等,2012)。简而言之,假设如下:半乳糖凝集素-3已被证明可延长细胞表面驻留,并且因此增强TGF- $\beta$ 受体的应答性 (Partridge等,2004),其进而调节替代性巨噬细胞分化为M2巨噬细胞以及成肌纤维细胞活化。半乳糖凝集素-1也表明在纤维化中发挥作用,包括通过TGF- $\beta$ 相关性机制,但证据不如对半乳糖凝集素-3的清楚。

[0016] 因此,半乳糖凝集素-1也是用于作为TGF- $\beta$ 信号传导和成肌纤维细胞活化的内源性增强剂的良好候选物 (Kathiriya等),并且半乳糖凝集素-1抑制剂也可用于治疗纤维化和不利的组织重塑。

[0017] 半乳糖凝集素-1在癌症中。



[0018] 大量的免疫组织化学的研究表明了某些半乳糖凝集素在癌症中的改变的表达 (van den Brule等和Bidon等,在Leffler (编辑),2004b),并且例如,半乳糖凝集素-3目前是甲状腺癌的既定组织化学标记物。对于半乳糖凝集素-3在癌症中的作用的直接证据来自小鼠模型,主要由Raz等,还有其他人(在Leffler (编辑),2004b)。在成对的肿瘤细胞系中(具有减少或增加的半乳糖凝集素-3的表达),半乳糖凝集素-3的诱导产生更多的肿瘤和转移,而半乳糖凝集素-3的抑制产生较少的肿瘤和转移。已经提出半乳糖凝集素-3通过抗细胞凋亡,促进血管生成来增强肿瘤生长或通过影响细胞粘附来促进转移。此外,最近的证据已经表明半乳糖凝集素-3在肿瘤微环境中发挥关键作用-综述于(Ruvolo,2015)中。半乳糖凝集素-3也被认为可调节肿瘤细胞和免疫细胞,诸如T淋巴细胞(T细胞)之间的相互作用,并且已显示半乳糖凝集素-3的抑制可恢复T细胞活性(Demotte等2010,Kouo等,2015,Melero等,2015)。从上面可以清楚地看出,半乳糖凝集素-3的抑制剂可能具有有价值的抗癌作用。实际上,已经报道了声称但未证实抑制半乳糖凝集素-3的糖类具有抗癌作用。在我们自己的研究中,含有CRD的半乳糖凝集素-3的片段通过充当显性负性抑制剂而在小鼠模型中抑制乳腺癌(John等,2003)。最近,已经证明用小分子抑制半乳糖凝集素-3确实大大增强了肿瘤细胞对细胞测定和间接体内法(Lin等,2009),以及体内法(Glinsky等,2009)中辐射和标准促细胞凋亡药物的敏感性。

[0019] 半乳糖凝集素-1在低分化癌细胞中也经常过度表达,并且半乳糖凝集素-9或其亲属半乳糖凝集素-4和半乳糖凝集素-8可在特定癌症类型中被诱导(Huflejt和Leffler,2004;Leffler (编辑),2004b)。半乳糖凝集素-1在活化的T细胞中诱导细胞凋亡,并且对体内自身免疫疾病具有显着的免疫抑制作用(Rabinovich等;和Pace等,在Leffler (编辑),2004b)。因此,这些半乳糖凝集素在癌症中的过度表达可能有助于肿瘤防护其自身而抵抗由宿主引起的T细胞反应。

[0020] 多年前已建立了用于半乳糖凝集素-1和半乳糖凝集素-3的无效突变体小鼠(Poirier,2002)。这些都是健康的,并且在动物房条件下显然繁殖正常。然而,最近的研究揭示了在中性粒细胞和巨噬细胞(如上所述)的功能中和对于半乳糖凝集素-3无效突变体的骨形成中,以及对于半乳糖凝集素-1无效突变体的神经和肌细胞再生/分化中的轻微变化的表型(Leffler等,2004;Poirier,2002;Watt,在Leffler (编辑),2004b)。最近已产生半乳糖凝集素-7和半乳糖凝集素-9无效突变体小鼠并且在动物房条件下也非常健康,但尚未详细分析。表达位点、特异性和其他性质的差异使得不同的半乳糖凝集素不太可能在功能上可以相互代替。无效突变体小鼠中的观察表明半乳糖凝集素对于基本生命支持功能不是必需的,如在正常动物房条件下可观察到的。相反,它们可能是正常功能的优化和/或在动物房条件没有的压力条件下是必不可少的。在无效突变体小鼠中缺乏强效作用可能使半乳糖凝集素抑制剂作为药物更有利。如果半乳糖凝集素活性如上所述对病理状态有贡献但对正常状态的影响较小,那么对它们的抑制将具有较少的不希望的副作用。

[0021] 因此,靶向癌症中半乳糖凝集素-1活性的药物,诸如抑制免疫或增强血管生成,可能成为有用的抗癌治疗。

[0022] 已知的抑制剂

[0023] 天然配体

[0024] 固相结合测定和抑制测定已经鉴定了许多具有结合半乳糖凝集素的能力的糖类

和糖缀合物(由Leffler,2001,Leffler等,2004的综述)。所有半乳糖凝集素结合乳糖,具有的 $K_d$ 为约0.1-1mM。D-半乳糖的亲合力低50-100倍。N-乙酰氨基乳糖和相关的二糖的结合像乳糖一样好,但对于某些半乳糖凝集素,它们可以更差或高达10倍更好的结合。半乳糖(10mM)(Tejler等,2009)和乳糖(190 $\mu$ M)(van Hattum,2013)对半乳糖凝集素-1均具有低亲合力。

[0025] 已经鉴定为半乳糖凝集素-1配体的上述天然糖类不适合于用作药物组合物中的活性组分,因为它们易于在胃中酸性水解和酶促降解。另外,天然糖类本质上是亲水性的,并且在口服给药后不易从胃肠道吸收。

[0026] 半乳糖凝集素特异性

[0027] 使用通过上述小的天然糖类的抑制对半乳糖凝集素特异性的研究表明,所有半乳糖凝集素都与乳糖、LacNAc和相关的二糖结合,但是半乳糖凝集素-3更好地结合某些更长的糖类(Leffler和Barondes,1986)。这些更长的糖类的特征在于具有添加在半乳糖(例如在乳糖或LacNAc中)的C-3位置的额外的糖残基,其结合延伸的结合沟。这种沟的形状在半乳糖凝集素之间变化,这表明相同的延伸不会被不同的半乳糖凝集素同等地结合。

[0028] 合成抑制剂

[0029] 最近发表了一篇专利综述,涉及半乳糖凝集素-1抑制剂及其作为治疗剂的潜力。(Blanchard 2016)。该综述中涉及的小分子单糖已被报道为具有半乳糖凝集素-1亲和性,其与乳糖最相似。另一方面,二糖,特别是硫代二半乳糖苷(TDG),已被报道对半乳糖凝集素-1具有高亲合力。(T.Delaine,2016,ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)

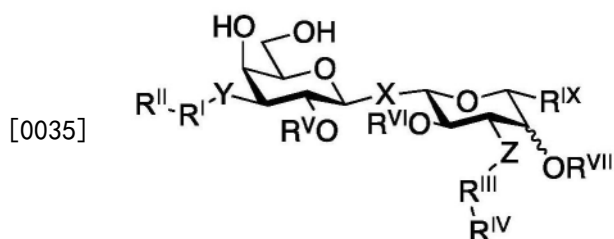
[0030] 首先将与具有抗癌活性的氨基酸偶联的糖类鉴定为血清中的天然化合物,但随后已制备合成类似物(Glinsky等,1996)。其中,具有与氨基酸偶联的乳糖或半乳糖的那些抑制半乳糖凝集素,但仅具有与相应的未衍生化糖几乎相同的效力。氯缀合乳糖已被报道具有高亲合力(0.54 $\mu$ M),如在Elisa测定中测量的。(Pandey等,2002,在EP1256586(A1)中)。抑制半乳糖凝集素-3的柑橘果胶的化学修饰的形式(Platt和Raz,1992)在体内显示出抗肿瘤活性(Pienta等,1995;Nangia-Makker等,2002)。具有多达四个乳糖部分的簇分子当与半乳糖凝集素-3结合时,显示出强烈的多价效应,而不是与半乳糖凝集素-1和半乳糖凝集素-5结合时(Vrasidas等,2003)。具有七个半乳糖、乳糖或N-乙酰氨基乳糖残基的环糊精基的糖簇分子也显示出对半乳糖凝集素-3强烈的多价效应,但对半乳糖凝集素-1和-7的影响较小(André等,2004)。星暴(starburst)树枝状大分子(André等,1999)和含糖聚合物(Pohl等,1999;David等,2004),在乳糖残基中制备多价体,已经被描述为半乳糖凝集素-3抑制剂,与乳糖相比具有略微改善的效力。多价乳糖衍生物已显示出对半乳糖凝集素-1具有显着的团簇效应(Tejler等,2006)。此外,这些化合物对其他半乳糖凝集素是选择性的。基于肽的化合物,诸如Anginex和非肽拓扑异构体(Dings等,2012)已被报道是变构半乳糖凝集素-1抑制剂。已经鉴定为半乳糖凝集素-1配体的上述合成的化合物不适合于用作药物组合物中的活性组分,因为它们本质上是亲水性的并且在口服给药后不易从胃肠道吸收。此外,上述化合物具有中等的亲和力和选择性。

[0031] 上述天然寡糖、糖簇分子、糖树状分子、肽、非肽拓扑异构体和含糖聚合物太极性并且太大而不能被吸收,并且在一些情况下足够大而在患者中引起免疫应答。此外,它们易于在胃中酸性水解和酶促水解。因此,存在对于小合成分子的需要。

[0032] 已知硫代二半乳糖苷是合成的并且水解稳定的,但极性的抑制剂,大约与N-乙酰氨基乳糖一样有效 (Leffler和Barondes,1986)。已证明在C-3'处携带芳香酰胺或取代的苄基醚的N-乙酰氨基乳糖衍生物是半乳糖凝集素-3的高效抑制剂,具有前所未有的低至4.8 $\mu$ M的IC<sub>50</sub>值,与天然的N-乙酰氨基乳糖二糖相比,其改善了20倍 (Sörme等,2002; Sörme等,2003b,2005)。由于存在芳香酰胺基部分,这些衍生物总体上极性较小,并且因此更适合作为用于在体内抑制半乳糖凝集素的药剂。此外,已证明C3-三唑基半乳糖苷与相应C3-酰胺一样是一些半乳糖凝集素的有效抑制剂。因此,任何适当构造的半乳糖C3-取代基可赋予增强的半乳糖凝集素亲和力。

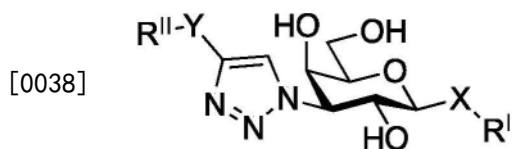
[0033] 然而,由于半乳糖和N-乙酰氨基乳糖糖类部分中存在糖苷键,C3-酰胺基-和C3-三唑基-衍生化合物仍然易于在体内水解降解,并且尽管它们是半乳糖凝集素-3的有效的小分子抑制剂,甚至进一步改善的亲和力和稳定性是理想的。因此,已经开发了基于硫代二半乳糖苷的3,3'-二酰胺基-或3,3'-二三唑基衍生化的抑制剂 (Cumpstey等,2005b; Cumpstey等,2008;Salameh等,2010;W0/2005/113569和US2007185041;W0/2005/113568,US7,638,623 B2;T.Delaine,2016,ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285),其缺少O-糖苷水解和酶促不稳定的键。这些抑制剂对几种半乳糖凝集素也显示出优异的亲和力(在低nM范围内低至Kd)。然而,尽管对半乳糖凝集素显示出高亲和力,但3,3'-衍生化硫代二半乳糖苷仍然在其多步合成中包括缺点,该多步合成涉及双重转化反应以达到3-N-衍生化半乳糖结构单元。此外,已经证明环己烷替代硫代二半乳糖苷中的一个半乳糖环来模拟半乳糖环,并且因此提供半乳糖凝集素-1和-3抑制剂,其效率接近二酰胺基-和二三唑基-硫代二半乳糖苷衍生物的效率 (W0/2010/126435)。用取代的环己烷替代D-吡喃半乳糖单元降低了极性并且极可能还降低了代谢敏感性,从而改善类药属性。

[0034] 一些较早描述的化合物具有以下通式



[0036] 如W0/2005/113568中所述,

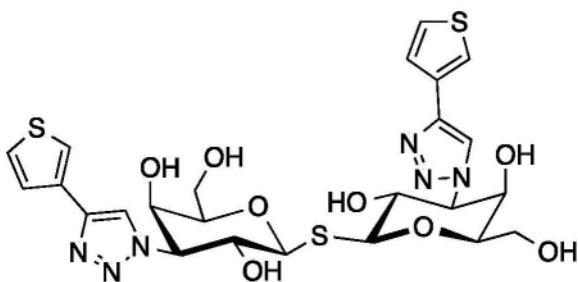
[0037] 和



[0039] 如W0/2005/113569中所述,其中R<sup>I</sup>可以是D-半乳糖。

[0040] 在最近公开的 (T.Delaine,2016,ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285) 中公开了

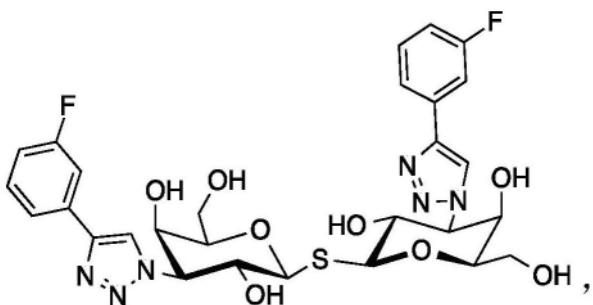
[0041]



[0042] TDG, 在C3和C3'位置上用噻吩三唑取代基取代, 对半乳糖凝集素-1具有高亲和力 (<10nM)。

[0043] 在最近公开的US20140099319、W02014067986和T.Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285中公开了化合物

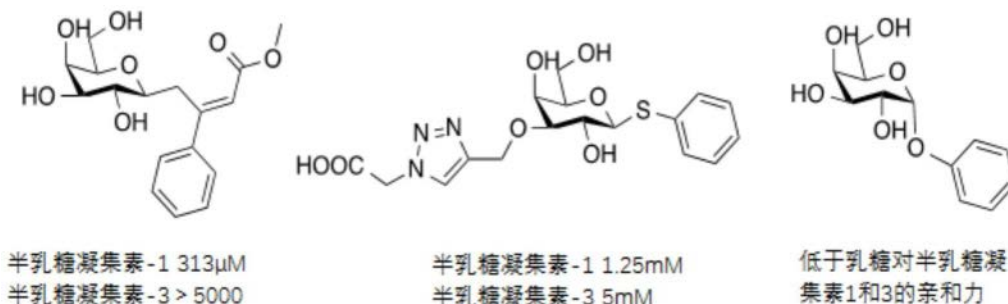
[0044]



[0045] 在两个苯环上相对于三唑环的间位具有氟(F)。该化合物已被证明是有前景的用于肺纤维化的药物候选物, 并且特别是对半乳糖凝集素-3非常有选择性, 具有高亲和力。

[0046] 已经公开了一系列小的C1或C1和C3-取代的吡喃半乳糖苷, 其显示出对半乳糖凝集素-3和1的亲合力。 $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷被报道为具有与乳糖相同范围或更低的亲合力, 其对半乳糖凝集素3具有的Kd为约91 $\mu$ M, 并且对半乳糖凝集素1为190 $\mu$ M。(Giguere, D等, 2011, 2008, 2006)。

[0047]

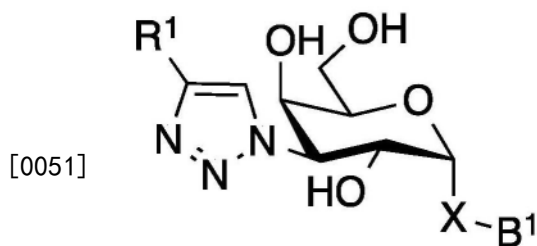


[0048] 没有公开或提及对半乳糖凝集素-1或半乳糖凝集素-3具有比乳糖更好的亲和力的相应 $\alpha$ -异头物。

## 发明内容

[0049] 本发明的化合物是新的 $\alpha$ -D-吡喃半乳糖化合物, 其出乎意料地显示出对半乳糖凝集素-1的高亲和力和选择性, 并且被认为是新的有效的药物候选物。这些化合物中的一些具有非常良好的PK性质, 用于例如, 口服给药, 诸如低清除率和高生物利用度。

[0050] 在广义方面, 本发明涉及式(1)的D-吡喃半乳糖化合物

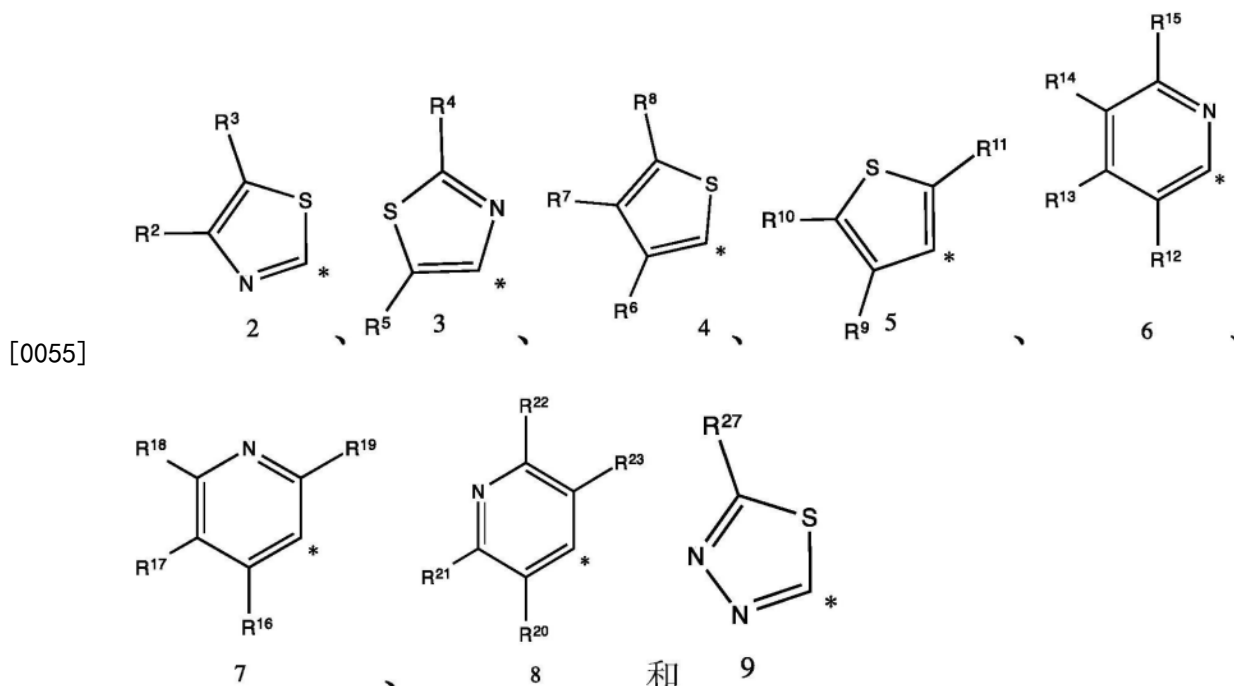


(1)

[0052] 其中

[0053] 吡喃糖环是 $\alpha$ -D-吡喃半乳糖,

[0054]  $R^1$ 是选自由式2至9组成的组的五或六元芳杂环,其中星号\*表示与式(1)的三唑基团共价连接的芳杂环的碳原子:



[0056] 其中 $R^2$ 至 $R^{23}$ 和 $R^{27}$ 独立地选自H;卤素;OH;CN;SH; $S-C_{1-3}$ 烷基; $C_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;环丙基,任选地用F取代;异丙基,任选地用F取代;O-环丙基,任选地用F取代;O-异丙基,任选地用F取代; $OC_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代; $NR^{24}R^{25}$ ,其中 $R^{24}$ 选自H和 $C_{1-3}$ 烷基,并且 $R^{25}$ 选自H、 $C_{1-3}$ 烷基和 $COR^{26}$ ,其中 $R^{26}$ 选自H和 $C_{1-3}$ 烷基;

[0057] X选自S、SO、 $SO_2$ ;

[0058]  $B^1$ 选自a)用五或六元芳杂环取代的 $C_{1-6}$ 烷基或支链 $C_{3-6}$ 烷基,其任选地用取代基取代,该取代基选自CN、卤素、任选地用F取代的甲基、任选地用F取代的 $OCH_3$ 、任选地用F取代的 $OCH_2CH_3$ 、OH和 $R^{27}-CONH-$ ,其中 $R^{27}$ 选自 $C_{1-3}$ 烷基和环丙基;或用苯基取代的 $C_{1-6}$ 烷基,其任选地用取代基取代,该取代基选自CN、卤素、任选地用F取代的甲基、任选地用F取代的 $OCH_3$ 、任选地用F取代的 $OCH_2CH_3$ 、OH和 $R^{28}-CONH-$ ,其中 $R^{28}$ 选自 $C_{1-3}$ 烷基和环丙基;b)芳基,诸如苯基或萘基,其任选地用基团取代,该基团选自卤素;CN; $-COOH$ ; $-CONR^{29}R^{30}$ ,其中 $R^{29}$ 和 $R^{30}$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基、环丙基和异丙基; $C_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;环丙基,任选地用F取代;异丙基,任选地用F取代; $OC_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代;O-环丙基,任选地用F取代;O-异丙基,任选地用

F取代;  $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ , 其中 $\text{R}^{31}$ 和 $\text{R}^{32}$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基和异丙基; OH; 和 $\text{R}^{33}-\text{CONH}-$ , 其中 $\text{R}^{33}$ 选自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基和环丙基; c)  $\text{C}_{5-7}$ 环烷基, 任选地用取代基取代, 该取代基选自卤素、CN、任选地用F取代的甲基、任选地用F取代的 $\text{OCH}_3$ 、任选地用F取代的 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、OH和 $\text{R}^{34}-\text{CONH}-$ , 其中 $\text{R}^{34}$ 选自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基和环丙基; 和d) 杂环, 诸如杂芳基或杂环烷基, 任选地用基团取代, 该基团选自卤素; CN;  $-\text{COOH}$ ;  $-\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$ , 其中 $\text{R}^{35}$ 和 $\text{R}^{36}$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、环丙基和异丙基;  $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 任选地用F取代; 环丙基, 任选地用F取代; 异丙基, 任选地用F取代;  $\text{OC}_{1-3}$ 烷基, 任选地用F取代; O-环丙基, 任选地用F取代; O-异丙基, 任选地用F取代;  $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ , 其中 $\text{R}^{37}$ 和 $\text{R}^{38}$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基和异丙基; OH; 和 $\text{R}^{39}-\text{CONH}-$ , 其中 $\text{R}^{39}$ 选自 $\text{C}_{1-3}$ 烷基和环丙基; e)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基或支链 $\text{C}_{3-6}$ 烷基; 或

[0059] 其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0060] 在实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自五或六元芳杂环, 其选自由式2、3、4、5和9组成的组, 其中剩余的取代基如上限定的。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自五或六元芳杂环, 其选自由式2、3、4和5组成的组, 其中剩余的取代基如上限定的。

[0061] 在实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式2, 其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 任选地用F取代, 通常两者都是H。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式2, 其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式3, 其中 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 通常均为H或甲基, 或 $\text{R}^4$ 为甲基并且 $\text{R}^5$ 为H。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式4, 其中 $\text{R}^6-\text{R}^8$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 通常 $\text{R}^6-\text{R}^8$ 都是H, 或 $\text{R}^8$ 是卤素, 诸如F, 并且 $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 均为H。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式5, 其中 $\text{R}^9-\text{R}^{11}$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 通常 $\text{R}^9-\text{R}^{11}$ 都是H。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式6, 其中 $\text{R}^{12}-\text{R}^{15}$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 通常 $\text{R}^{12}-\text{R}^{15}$ 都是H, 或 $\text{R}^{14}$ 是卤素, 诸如F, 并且 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 和 $\text{R}^{15}$ 都是H。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式7, 其中 $\text{R}^{16}-\text{R}^{19}$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式8, 其中 $\text{R}^{20}-\text{R}^{23}$ 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中,  $\text{R}^1$ 选自式9, 其中 $\text{R}^{27}$ 选自H、卤素和 $\text{C}_{1-3}$ 烷基, 诸如H。

[0062] 在另一实施方式中, X选自S。

[0063] 在又一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自芳基, 诸如苯基或萘基, 任选地用基团取代, 该基团选自卤素; CN; 和任选地用F取代的甲基。在另一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自苯基或用一个、两个或三个选自Cl、F、Br、CN和 $\text{CF}_3$ 的取代基取代的苯基。在又一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自杂环, 诸如杂芳基或杂环烷基, 任选地用基团取代, 该基团选自卤素; CN; 和任选地用F取代的甲基。在又一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自杂环, 诸如杂芳基或杂环烷基, 任选地用基团取代, 该基团选自卤素; 和任选地用F取代的甲基。在又一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自吡啶基, 任选地用基团取代, 该基团选自卤素; CN和任选地用F取代的甲基。在又一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自吡啶基, 任选地用基团取代, 该基团选自卤素和任选地用F取代的甲基。在又一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自吡啶基, 任选地用一个或两个选自Cl、Br、CN和 $\text{CF}_3$ 的取代基取代。在又一实施方式中,  $\text{B}^1$ 选自吡啶基, 任选地用一个或两个选自Br和 $\text{CF}_3$ 的取代基取代。

[0064] 在另一实施方式中, 本发明的化合物选自:

[0065] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0066] 2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0067] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0068] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0069] 3,5-二氯-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(3-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0070] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-吡啶基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0071] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0072] 3,5-二氯-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0073] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0074] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0075] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0076] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0077] 2-氯-苯甲腈-4-基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0078] 3,5-二氯-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0079] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-甲基-4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0080] 2,6-二氯-苯甲腈-4-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0081] 3,4,5-三氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0082] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,和

[0083] 3,4,5-三氯苯基3-脱氧-3-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷。

[0084] 在另一实施方式中,本发明的化合物选自:

[0085] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0086] 5-氯吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0087] 5-溴-2-氰基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0088] 5-氯-6-氰基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0089] 3,5-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0090] 3-溴-4-氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0091] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0092] 3-溴-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0093] 2,5-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0094] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-溴-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0095] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(5-氟-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0096] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷,

[0097] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷。

[0098] 在另一方面,本发明涉及用于用作医药的式(1)的化合物。

[0099] 在又一方面,本发明涉及药物组合物,其包括前述权利要求中任一项的化合物和任选的药学上可接受的添加剂,诸如载体和/或赋形剂。

[0100] 在另一方面,本发明涉及本发明的式(1)的化合物,其在用于治疗与哺乳动物,诸如人类,中半乳糖凝集素-1与配体结合有关的疾患的方法中的用途。在另一实施方式中,该疾患选自自由以下组成的组:炎症;纤维化,诸如肺纤维化,肝脏纤维化,肾脏纤维化,眼科纤维化以及皮肤和心脏的纤维化;瘢痕;瘢痕疙瘩形成;异常疤痕形成;硬皮病;硬化症;手术粘连;感染性休克;癌症(cancer),诸如癌(carcinomas),肉瘤,白血病和淋巴瘤,诸如T细胞淋巴瘤;转移性癌症;与癌症有关的新生血管生成;自身免疫性疾病,诸如牛皮癣,类风湿性关节炎,克罗恩病(Crohn's disease),溃疡性结肠炎,强直性脊柱炎,系统性红斑狼疮;移植排斥;代谢疾患;心脏疾病;心力衰竭;病理性血管生成,诸如眼部血管生成或与眼部血管生成相关的疾病或病症,例如与癌症有关的新生血管生成;和眼疾病,诸如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管生成;动脉粥样硬化;代谢疾病,诸如糖尿病;肥胖症;哮喘和其他间质性肺疾病,包括赫曼斯基-普德拉克综合征(Hermansky-Pudlak syndrome),间皮瘤;肝病,诸如非酒精性脂肪性肝炎。

[0101] 在又一方面,本发明涉及用于治疗与哺乳动物,诸如人类,中半乳糖凝集素-1与配体结合有关的疾患的方法,其中将治疗有效量的至少一种本发明的式(1)的化合物给药于



需要所述治疗的哺乳动物。在另一实施方式中,该疾患选自以下组成的组:炎症;纤维化,诸如肺纤维化,肝脏纤维化,肾脏纤维化,眼科纤维化以及皮肤和心脏的纤维化;瘢痕;瘢痕疙瘩形成;异常疤痕形成;硬皮病;硬化症;手术粘连;感染性休克;癌症,诸如癌,肉瘤,白血病和淋巴瘤,诸如T细胞淋巴瘤;转移性癌症;与癌症有关的新生血管生成;自身免疫性疾病,诸如牛皮癣,类风湿性关节炎,克罗恩病,溃疡性结肠炎,强直性脊柱炎,系统性红斑狼疮;移植排斥;代谢病患;心脏疾病;心力衰竭;病理性血管生成,诸如眼部血管生成或与眼部血管生成相关的疾病或病症,例如与癌症有关的新生血管生成;和眼疾病,诸如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管生成;动脉粥样硬化;代谢疾病,诸如糖尿病;肥胖症;哮喘和其他间质性肺疾病,包括赫曼斯基-普德拉克综合征,间皮瘤;肝病,诸如非酒精性脂肪性肝炎。

[0102] 如上所述,本发明的化合物中的一些具有高半乳糖凝集素-1亲和力和非常好的PK性质,显示出高口服生物利用度并且适合于口服给药,并且本文提供的数据支持其中至少本发明的式(1)的化合物;具有这些非常好的PK性质和高半乳糖凝集素-1亲和力。

[0103] 本发明的另一方面涉及联合疗法,包括给药本发明的式(1)的化合物连同不同于式(1)的化合物的治疗活性化合物(可与“不同的治疗活性化合物”互换)。在一种实施方式中,本发明涉及式(1)的化合物和不同的治疗活性化合物的组合,其在学习与哺乳动物中半乳糖凝集素-1与配体结合有关的疾患中的用途。此类疾患在下面公开。

[0104] 在本发明的实施方式中,将治疗有效量的至少一种本发明的式(1)的化合物与不同的治疗活性化合物联合给药于有需要的哺乳动物。在另一实施方式中,将所述式(1)的化合物连同不同的治疗活性化合物的组合给药于患有疾患的哺乳动物,该疾患选自以下组成的组:炎症;纤维化,诸如肺纤维化,肝脏纤维化,肾脏纤维化,眼科纤维化以及皮肤和心脏的纤维化;瘢痕;瘢痕疙瘩形成;异常疤痕形成;硬皮病;硬化症;手术粘连;感染性休克;癌症,诸如癌,肉瘤,白血病和淋巴瘤,诸如T细胞淋巴瘤;转移性癌症;与癌症有关的新生血管生成;自身免疫性疾病,诸如牛皮癣,类风湿性关节炎,克罗恩病,溃疡性结肠炎,强直性脊柱炎,系统性红斑狼疮;移植排斥;代谢病患;心脏疾病;心力衰竭;病理性血管生成,诸如眼部血管生成或与眼部血管生成相关的疾病或病症,例如与癌症有关的新生血管生成;和眼疾病,诸如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管生成;动脉粥样硬化;代谢疾病,诸如糖尿病;肥胖症;哮喘和其他间质性肺疾病,包括赫曼斯基-普德拉克综合征,间皮瘤;肝病,诸如非酒精性脂肪性肝炎。

[0105] 作为可以通过给药式(1)的化合物与不同的治疗活性化合物的组合来治疗、控制和/或预防的癌症的实例给出的非限制性癌症组选自:结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤(Wilm's tumor)、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质母细胞瘤、神经瘤、颅咽管瘤、神经鞘瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病和淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病和真性

急性髓细胞性红细胞增多症、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia)、和重链疾病,急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金病 (Hodgkin's Disease)、非霍奇金淋巴瘤、直肠癌、泌尿癌症、子宫癌、口腔癌、皮肤癌、胃癌、脑肿瘤、肝癌、喉癌、食道癌、乳腺肿瘤、无儿童急性淋巴性白血病 (ALL)、胸腺ALL、B细胞ALL、急性髓性白血病、骨髓单核细胞样白血病、急性巨核细胞样白血病、伯基特淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、急性髓性白血病、慢性髓性白血病和T细胞白血病、小和大非小细胞肺癌、急性粒细胞白血病、生殖细胞肿瘤、子宫内膜癌、胃癌、头和颈的癌症、慢性淋巴样白血病、毛细胞白血病和甲状腺癌。

[0106] 在本发明的一些方面,至少一种本发明的式(1)的化合物和至少一种额外的治疗药剂的给药显示出治疗协同作用。在本发明方法的一些方面,在给药至少一种本发明的式(1)的化合物和额外的治疗药剂两者之后观察到的对治疗的反应的测量值被改善,超过在单独给药该至少一种本发明的式(1)的化合物或额外的治疗药剂之后观察到的对治疗的反应的同一测量值。

[0107] 本发明的另一方面涉及联合疗法,包括将本发明的式(1)的化合物与不同于式(1)的化合物的抗纤维化化合物一起给药于有需要的哺乳动物。在另一实施方式中,此类抗纤维化化合物可选自以下抗纤维化化合物的非限制性组:吡非尼酮(pirfenidone)、尼达尼布(nintedanib)、西妥珠单抗(simtuzumab) (GS-6624, AB0024)、BG00011 (STX100)、PRM-151、PRM-167、PEG-FGF21、BMS-986020、FG-3019、MN-001、IW001、SAR156597、GSK2126458和PBI-4050。

[0108] 本发明的又一方面涉及联合疗法,包括对有需要的哺乳动物给药式(1)的化合物与另外的常规癌症治疗,诸如化学疗法或放射疗法,或用免疫刺激物质治疗,基因疗法,用抗体、疫苗治疗,以及细胞疗法,包括例如树突状细胞、造血干细胞和过继T细胞转移的组合。

[0109] 在实施方式中,式(1)的化合物与至少一种选自抗肿瘤化学疗法药剂的额外的治疗药剂一起给药。在另一实施方式中,抗肿瘤化学疗法药剂选自:全反式视黄酸、钴酰胺(Actimide)、阿扎胞苷(Azacitidine)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、博来霉素(Bleomycin)、卡铂(Carboplatin,)、卡培他滨(Capecitabine,)、顺铂(Cisplatin)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷(Cytarabine)、道诺霉素(Daunorubicin)、多西他赛(Docetaxel)、多西氟尿苷(Doxifluridine)、多柔比星(Doxorubicin)、表柔比星(Epirubicin)、依托泊苷(Etoposide)、氟达拉滨(Fludarabine)、氟尿嘧啶(Fluorouracil)、吉西他滨(Gemcitabine)、羟基脲(Hydroxyurea)、伊达比星(Idarubicin)、伊立替康(Irinotecan)、来那度胺(Lenalidomide)、甲酰四氢叶酸(Leucovorin)、氮芥(Mechlorethamine)、美法仑(Melphalan)、巯基嘌呤(Mercaptopurine)、甲氨蝶呤(Methotrexate)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、奥沙利铂(Oxaliplatin)、紫杉醇(Paclitaxel)、培美曲塞(Pemetrexed)、雷利米得(Revlimid)、替莫唑胺(Temozolomide)、替尼泊苷(Teniposide)、硫鸟嘌呤(Thioguanine)、戊柔比星(Valrubicin)、长春花碱(Vinblastine)、长春新碱(Vincristine)、长春地辛(Vindesine)和长春瑞滨(Vinorelbine)。在一种实施方式中,用于在本药剂的组合中使用的化学疗法药剂本身可以是不同化学疗法药剂的组合。合适的组合包括FOLFOX和IFL。FOLFOX是包括5-氟

尿嘧啶 (5-FU)、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂的组合。IFL治疗包括伊立替康, 5-FU和甲酰四氢叶酸。

[0110] 在本发明的另一实施方式中, 其它常规癌症治疗包括放射线疗法。在一些实施方式中, 放射线疗法包括递送至肿瘤的局部放射线疗法。在一些实施方式中, 放射线疗法包括全身照射。

[0111] 在本发明的其他实施方式中, 其它癌症治疗选自免疫刺激物质组, 例如细胞因子和抗体。此类细胞因子可自由以下组成的组, 但不限于: GM-CSF、I型IFN、白细胞介素21、白细胞介素2、白细胞介素12和白细胞介素15。抗体优选是免疫刺激性抗体, 诸如抗CD40或抗CTLA-4抗体。免疫刺激物质也可以是能够消耗免疫抑制细胞 (例如调节性T细胞) 或因子的物质, 所述物质可以是例如E3泛素连接酶。E3泛素连接酶 (HECT、RING和U-box蛋白质) 已经成为免疫细胞功能的关键分子调节剂, 并且其每种可通过靶向特异性抑制分子用于蛋白水解破坏而参与感染期间免疫应答的调节。现在, 几种HECT和RING E3蛋白质也被关联到免疫自身耐受性的诱导和维持: c-Cbl、Cbl-b、GRAIL、Itch和Nedd4各自负调节T细胞生长因子的产生和增殖。

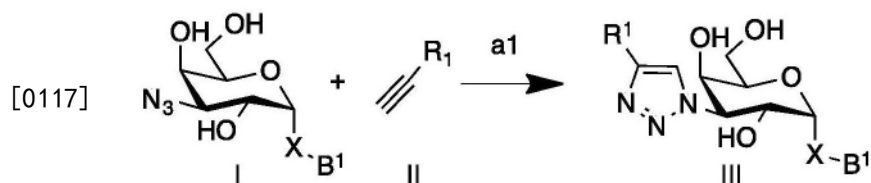
[0112] 在本发明的一些实施方式中, 式(1)的化合物与至少一种选自免疫检查点抑制剂类的额外的治疗药剂一起给药。在本发明的一些实施方式中, 该检查点抑制剂作用于以下非限制性靶标组中的一种或多种: CEACAM1、半乳糖凝集素-9、TIM3、CD80、CTLA4、PD-1、PD-L1、HVEM、BTLA、CD160、VISTA、B7-H4、B7-2、CD155、CD226、TIGIT、CD96、LAG3、GITR、OX40、CD137、CD40、IDO和TDO。这些是已知的靶标, 以及在Melero等, Nature Reviews Cancer (2015) 中描述了这些靶标中的一些。

[0113] 在本发明的一些实施方式中, 式(1)的化合物与选自吡啶胺-2,3-双加氧酶 (IDO) 的抑制剂的至少一种额外的治疗药剂一起给药。

[0114] 在本发明的一些实施方式中, 式(1)的化合物与选自CTLA4途径的一种或多种抑制剂的至少一种额外的治疗药剂一起给药。在一些实施方式中, CTLA4途径的抑制剂选自一种或多种针对CTLA4的抗体。

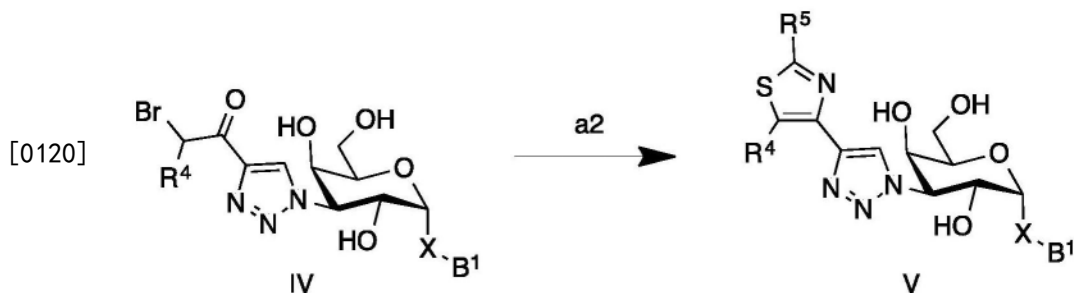
[0115] 在本发明的一些实施方式中, 式(1)的化合物与选自PD-1/PD-L途径的一种或多种抑制剂的至少一种额外的治疗药剂一起给药。在一些实施方式中, PD-1/PD-L途径的一种或多种抑制剂选自针对PD-1, PD-L1和/或PD-L2的一种或多种抗体。

[0116] 在又一方面, 本发明涉及制备式III的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的过程, 包括步骤a1, 其中X, B和R<sup>1</sup>如上式1条件下所限定的;



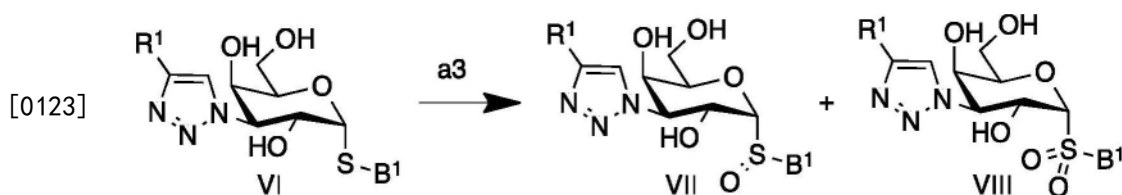
[0118] a1) 将式I的化合物与式II的化合物在惰性溶剂, 诸如DMF或乙腈中反应, 使用碱, 诸如二异丙基乙胺, 通过CuI催化, 以得到式III的化合物。

[0119] 在又一方面, 本发明涉及制备式V的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的过程, 包括步骤a1, 其中X、B<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如上式1条件下限定的;



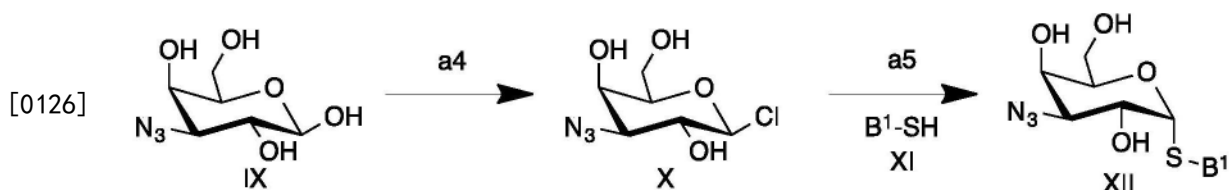
[0121] a2) 将式IV的化合物,其中Z为离去基团,诸如卤化物或磺酸酯,与式 $R^5-C(=S)NH_2$ 的化合物在三氟甲磺酸银的存在下,在惰性溶剂,诸如乙酸乙酯中反应,以得到式V的化合物。

[0122] 在又一方面,本发明涉及制备式VII和/或VIII的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的过程,包括步骤a3,其中B和 $R^1$ 如上式1条件下所限定的;



[0124] a3) 将式VI的化合物与氧化剂,诸如过氧化氢在溶剂,诸如乙酸中,或者,3-氯过氧苯甲酸在惰性溶剂,诸如二氯甲烷中反应,以得到式VII和/或VIII的化合物。

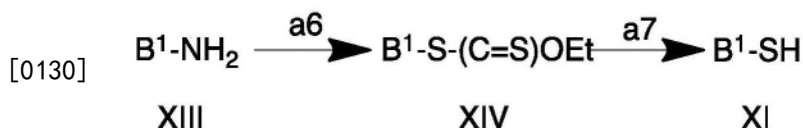
[0125] 在又一方面,本发明涉及制备式XII的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的过程,包括步骤a4和a5;



[0127] a4) 将化合物IX与氯化试剂,诸如二氯甲基甲基醚或 $PCl_5$ 在路易斯酸,诸如 $BF_3 \cdot Et_2O$ 的存在下,在惰性溶剂,诸如二氯甲烷或氯仿中反应,以得到式X的化合物。

[0128] a5) 将式X的化合物与亲核试剂,如XI在碱,如氢化钠的存在下,在惰性溶剂,诸如DMF中反应,以得到式XII的化合物。

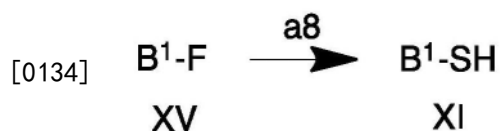
[0129] 在又一方面,本发明涉及制备式XI的化合物的过程,包括步骤a6-a7,其中 $B^1$ 如上式(1)条件下所限定的;



[0131] a6) 式XIII的化合物在用亚硝酸钠处理后可形成相应的重氮化合物。该化合物可进一步与硫源,诸如黄原酸乙酯钾反应,以形成式XIV的化合物。

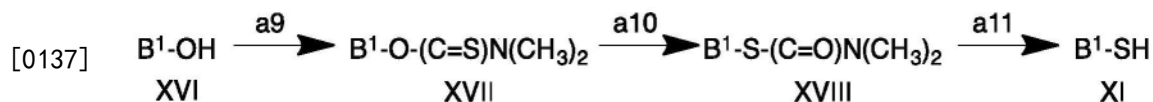
[0132] a7) 将式XIV的化合物与碱,诸如氢氧化钾反应,以得到式XI的化合物。

[0133] 在又一方面,本发明涉及制备式XI的化合物的过程,包括步骤a8,其中 $B^1$ 如上式(1)条件下所限定的;



[0135] a8) 将式XV的化合物与 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 在碱, 诸如 $\text{NaOH}$ 的存在下, 在惰性溶剂, 诸如DMF中反应, 以得到式XI的化合物。

[0136] 在又一方面, 本发明涉及制备式XI的化合物的过程, 包括步骤a9-a11, 其中 $\text{B}^1$ 如上式(1)条件下所限定的;

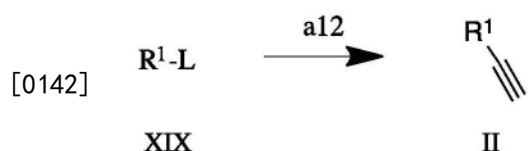


[0138] a9) 将式XVI的化合物与活化的硫代酰胺, 诸如二甲基氨基甲酰氯反应, 使用碱, 诸如氢氧化钠, 在惰性溶剂, 诸如DMF中, 以得到式XVII的化合物。

[0139] a10) 在升高的温度下加热式XVII的化合物, 以形成化合物XVIII。

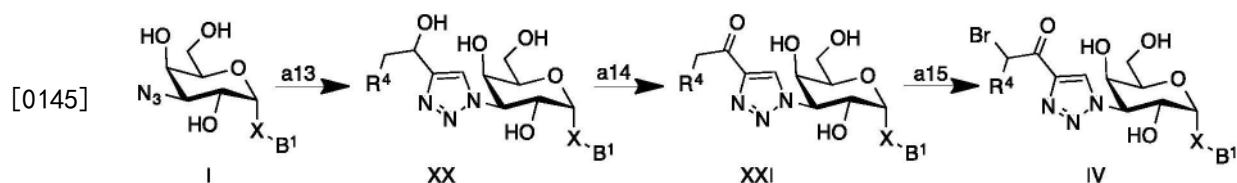
[0140] a11) 将式XVIII的化合物与碱, 诸如氢氧化钾反应, 以得到式XI的化合物。

[0141] 在又一方面, 本发明涉及制备式XX的化合物的过程, 包括步骤a12, 其中 $\text{R}^1$ 如上式(1)条件下所限定的;



[0143] a12) 将式XIX的化合物, 其中L限定为离去基团, 诸如溴, 与三甲基硅烷-乙炔反应, 使用钯催化剂, 诸如双(三苯基膦)钯-(II)-氯化物, 碘化亚铜, 和碱, 如二异丙基乙胺, 在惰性溶剂, 诸如四氢呋喃(THF)中, 以得到式II的化合物。

[0144] 在又一方面, 本发明涉及制备式IV的化合物的过程, 包括步骤a13-a15, 其中 $\text{B}^1$ 、X和 $\text{R}^4$ 如上式(1)条件下所限定的;

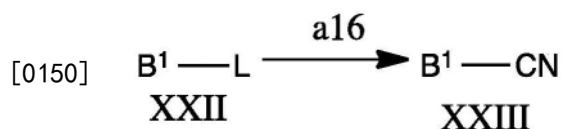


[0146] a13) 将式I的化合物与式 $\text{R}^4\text{-CH}_2\text{CHOH-CC-H}$ 的化合物反应, 以得到式XX的化合物, 使用 $\text{CuI}$ 在惰性溶剂, 诸如DMF或乙腈中, 使用碱, 诸如二异丙基乙胺。

[0147] a14) 将式XX的化合物与氧化试剂, 诸如戴斯马丁氧化剂(戴斯马丁高价碘化物, Dess-Martin periodinane)在惰性溶剂, 诸如DCM中反应, 以得到式XXI的化合物。

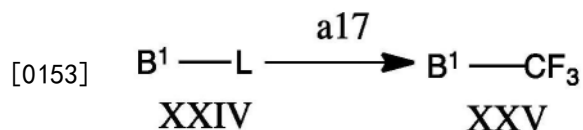
[0148] a15) 首先通过将式XXI的化合物与 $\text{TBSOTf}$ 在碱, 诸如TEA的存在下, 在惰性溶剂, 诸如DCM中反应, 引入溴, 以得到中间体, 其与NBS在惰性溶剂, 诸如THF中进一步反应, 以得到式IV的化合物。

[0149] 在又一方面, 本发明涉及制备式XXIII的化合物的过程, 包括步骤a16;



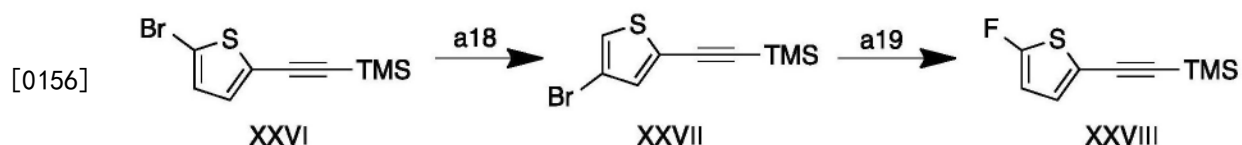
[0151] a16) 将式XXII的化合物, 其中 $B^1$ 如上限定的并且L是离去基团, 诸如溴, 与CuCN在惰性溶剂, 诸如二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 任选地在升高的温度下反应, 以得到式XXIII的化合物。

[0152] 在又一方面, 本发明涉及制备式XXV的化合物的过程, 包括步骤a17;



[0154] a17) 将式XXIV的化合物, 其中 $B^1$ 如上限定的并且L是离去基团, 诸如碘, 与KF和CuI, 任选地在升高的温度下反应, 以得到中间体, 其进一步与三甲基 (三氟甲基) 硅烷反应, 以得到中间体, 将其溶解于惰性溶剂, 诸如1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中, 并且加入3,5-二氯-2-碘吡啶, 以得到式XXV的化合物。

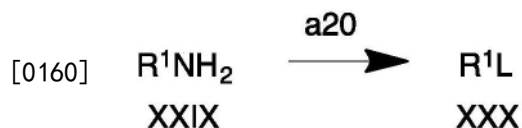
[0155] 在又一方面, 本发明涉及制备式XXVIII的化合物的过程, 包括步骤a18-a19;



[0157] a18) 将式XXVI的化合物与二异丙胺锂 (LDA) 在惰性溶剂中反应, 以得到化合物XXVII。任选地在低温下。

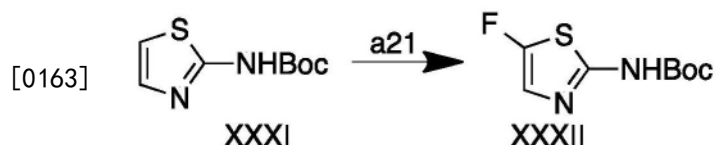
[0158] a19) 将式XXVII的化合物与正丁基锂反应, 以得到中间体, 其进一步与N-氟苯磺酰亚胺在惰性溶剂中, 任选地在低温下反应, 以得到式XXVIII的化合物。

[0159] 在又一方面, 本发明涉及制备式XXX的化合物的过程, 包括步骤a20;



[0161] a20) 将式XXIX的化合物, 其中 $R^1$ 如上限定的, 与亚硝酸异戊酯反应, 然后与CuL反应, 其中L限定为卤素如氯或溴, 以得到式XXX的化合物。

[0162] 在又一方面, 本发明涉及制备式XXXII的化合物的过程, 包括步骤a21;



[0164] a21) 将式XXXI的化合物与烷基锂, 诸如丁基锂, 然后与氟化试剂, 诸如N-氟苯-磺酰亚胺反应, 以得到式XXXII的化合物。

## 具体实施方式

[0165] 本发明式(1)的化合物与现有技术的化合物的不同之处尤其在于, 吡喃糖环是 $\alpha$ -D-吡喃半乳糖。重要的是, 要强调 $\alpha$ 和 $\beta$ 异头物是非常不同的异构体, 并且对于技术人员而言, 预期两种异头物的相同或相似活性决不被认为是显而易见的。因此,  $\alpha$ 和 $\beta$ 异头物通常不具有相同的活性, 并且这对于技术人员是常识。本发明的化合物是新的 $\alpha$ -D-吡喃半乳糖化合物, 其出乎意料地显示出对半乳糖凝集素-1非常高的亲和力, 并且被认为是新的有效的

药物候选物。这些化合物中的一些具有非常好的PK性质,用于例如,口服给药,诸如低清除率和高生物利用度。

[0166] 在广义方面,本发明涉及上式(1)的化合物,其中 $R^1$ 、X和 $B^1$ 如所限定的。以下描述其他实施方式。

[0167] 在实施方式中, $R^1$ 选自式2,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 独立地选自H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中, $R^2$ 和 $R^3$ 是H。在另一实施方式中, $R^1$ 选自式2,其中 $R^2$ 是H并且 $R^3$ 选自卤素,诸如F。在另一实施方式中, $R^1$ 选自式2,其中 $R^2$ 选自卤素和 $C_{1-3}$ 烷基,任选地用F取代,并且 $R^3$ 选自H。通常, $R^1$ 选自式2,其中 $R^2$ 选自Cl、F、Br和 $CF_3$ 并且 $R^3$ 选自H。

[0168] 在另一实施方式中, $R^1$ 选自式3,其中 $R^4$ 和 $R^5$ 独立地选自H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中, $R^4$ 和 $R^5$ 是H。在又一实施方式中, $R^4$ 是 $C_{1-3}$ 烷基并且 $R^5$ 是H。在具体实施方式中, $R^4$ 是甲基并且 $R^5$ 是H。

[0169] 在另一实施方式中, $R^1$ 选自式4,其中 $R^6$ - $R^8$ 独立地选自H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中, $R^6$ - $R^8$ 都是H。在又一实施方式中, $R^8$ 是卤素,并且 $R^6$ 和 $R^7$ 均为H。在具体实施方式中, $R^8$ 是F,并且 $R^6$ 和 $R^7$ 均为H。

[0170] 在另一实施方式中, $R^1$ 选自式5,其中 $R^9$ - $R^{11}$ 独立地选自H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中, $R^9$ - $R^{11}$ 都是H。

[0171] 在另一实施方式中, $R^1$ 选自式6,其中 $R^{12}$ - $R^{15}$ 独立地选自H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基。在另一实施方式中, $R^{14}$ 是卤素,并且 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{15}$ 都是H。在具体实施方式中, $R^{14}$ 是F,并且 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{15}$ 都是H。

[0172] 在另一实施方式中, $R^1$ 选自式9,其中 $R^{27}$ 选自H、卤素和 $C_{1-3}$ 烷基。在具体实施方式中, $R^{27}$ 选自H。

[0173] 在另一实施方式中,X选自S。

[0174] 在又一实施方式中, $B^1$ 选自芳基,诸如苯基或萘基,其任选地用基团取代,该基团选自卤素;CN;和任选地用F取代的甲基。

[0175] 在另一实施方式中, $B^1$ 选自苯基或用选自Cl、F、Br、CN和 $CF_3$ 的一个、两个或三个取代基取代的苯基。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用选自Cl和CN的两个取代基取代的苯基。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用选自Cl、Br和F的两个取代基取代的苯基。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用选自Cl的两个取代基取代的苯基。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用两个取代基取代的苯基,其中一个是Cl并且另一个是Br。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用两个取代基取代的苯基,其中一个是F并且另一个是Br。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用选自Cl、F和CN的三个取代基取代的苯基。通常, $B^1$ 选自用三个取代基取代的苯基,该取代基选自由以下组成的组:3个Cl;2个Cl和1个CN;2个Cl和1个F;和1个Cl、1个F和1个CN。

[0176] 在又一实施方式中, $B^1$ 选自杂环,诸如杂芳基或杂环烷基,任选地用基团取代,该基团选自卤素;CN;和任选地用F取代的甲基。

[0177] 在又一实施方式中, $B^1$ 选自杂环,诸如杂芳基或杂环烷基,任选地用基团取代,该基团选自卤素;和任选地用F取代的甲基。

[0178] 在又一实施方式中, $B^1$ 选自吡啶基,任选地用基团取代,该基团选自卤素、CN和任选地用F取代的甲基。在又一实施方式中, $B^1$ 选自吡啶基,任选地用基团取代,该基团选自卤素和任选地用F取代的甲基。在又一实施方式中, $B^1$ 选自吡啶基,其任选地用一个或两个取

代基取代,该取代基选自卤素和任选地用F取代的甲基。在又一实施方式中, $B^1$ 选自吡啶基,任选地用一个或两个取代基取代,该取代基选自Br和 $CF_3$ 。在另一实施方式中, $B^1$ 选自选自卤素,诸如Br,的一个取代基取代的吡啶基。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用一个Cl取代的吡啶基。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用两个取代基取代的吡啶基,该取代基选自卤素和任选地用F取代的甲基。在另一实施方式中, $B^1$ 选自用两个取代基取代的吡啶基,该取代基选自卤素和CN,诸如一个Br和一个CN或一个Cl和一个CN。在又一实施方式中, $B^1$ 选自选自Br和 $CF_3$ 的两个取代基取代的吡啶基,诸如一个Br和一个 $CF_3$ 。

[0179] 技术人员将理解的是,可能有必要调整或改变过程中1至21步骤的顺序,并且这种顺序的改变涵盖在反应方案以及所附过程步骤的描述中如上所述的过程的各方面中。

[0180] 此外,技术人员将理解上文和下文中所述的过程,中间体化合物的官能团可能需要通过保护基团保护。

[0181] 需要保护的官能团包括羟基、氨基和羧酸。合适的用于羟基的保护基团包括任选地取代的和/或不饱和的烷基基团(例如甲基、烯丙基、苄基或叔丁基),三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基基团(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、AcO(乙酰氧基)、TBS(叔丁基二甲基甲硅烷基)、TMS(三甲基甲硅烷基)、PMB(对甲氧基苄基)和四氢吡喃基。合适的用于羧酸的保护基团包括 $(C_{1-6})$ -烷基或苄基酯。合适的用于氨基的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基-甲基或2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基(Teoc)。合适的用于S的保护基团包括 $S-C(=N)NH_2$ 、TIPS。

[0182] 官能团的保护和去保护可以在上述过程中的任何反应之前或之后进行。

[0183] 此外,技术人员将理解,为了在替代方案中以及在某些情况下以更方便的方式获得本发明的化合物,上文提到的各个过程步骤可以以不同的顺序进行,和/或各个反应可以在整个途径中的不同阶段进行(即,取代基可以加入到不同的中间体和/或在不同的中间体上进行化学转化为上文提到的那些,结合具体反应)。这可能否定或致使对于保护基团的需要成为必要。

[0184] 在又一实施方式中,化合物(1)是以游离形式。如本文所用,“以游离形式”是指式(1)的化合物,任意为酸形式或碱形式,或作为中性化合物,取决于取代基。另外,游离形式不具有任何酸式盐或碱式盐。在一种实施方式中,游离形式是无水物。在另一实施方式中,游离形式是溶剂化物,诸如水合物。

[0185] 在另一实施方式中,式(1)的化合物是结晶形式。技术人员可以进行测试以便发现多晶型物,并且这些多晶型物旨在涵盖在如本文所用的术语“结晶形式”中。

[0186] 当本文公开的化合物和药物组合物用于以上治疗时,将治疗有效量的至少一种化合物给药于需要所述治疗的哺乳动物。

[0187] 如本文所用的术语“ $C_{1-x}$ 烷基”是指含有1-x个碳原子的烷基基团,例如, $C_{1-5}$ 或 $C_{1-6}$ ,诸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

[0188] 如本文所用的术语“支链 $C_{3-6}$ 烷基”是指含有3-6个碳原子的支链烷基基团,诸如异丙基、异丁基、叔丁基、异戊基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基。

[0189] 如本文所用的术语“ $C_{3-7}$ 环烷基”是指含有3-7个碳原子的环状烷基基团,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和1-甲基环丙基。



[0190] 如本文所用的术语“C<sub>5-7</sub>环烷基”是指含有5-7个碳原子的环状烷基基团,诸如环戊基、环己基或环庚基。

[0191] 如本文所用的术语“氧代”是指具有双键的氧原子,也表示为=O。

[0192] 如本文所用的术语“CN”表示腈。

[0193] 如本文所用的术语“五或六元芳杂环”是指一个五元芳杂环或一个六元芳杂环。五元芳杂环含有5个环原子,其中一至四个是选自N、O和S的杂原子。六元芳杂环含有6个环原子,其中一至五个是选自N、O和S的杂原子。实例包括噻吩、呋喃、吡喃、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶和哒嗪。当这种芳杂环是取代基时,它们被称为噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。还包括噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噁二唑基和吡啶酮基。

[0194] 如本文所用的术语“杂环,诸如杂芳基或杂环烷基”是指由一个或多个含有一个或多个杂原子的3-7元环系统组成的杂环,并且其中这种环系统可任选地是芳族的。如本文所用的术语“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子,诸如1-10个,例如1-6个,选自O、S和N,的单环或二环芳族环系统,包括但不限于噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、嘧啶酮基、喹啉基、氮杂喹啉基、异喹啉基、氮杂异喹啉基、喹唑啉基、氮杂喹唑啉基、苯并吡嗪基、氮杂苯并吡嗪基、苯并噻唑基或氮杂苯并噻唑基。如本文所用的术语“杂环烷基”是指含有一个或多个杂原子,诸如1-7个,例如1-5个,选自O、S和N,的单环或二环的3-7元脂肪族杂环,包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻基吡喃基或哌啶酮基。

[0195] 如本文所用的术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”是指出于对抗病症,诸如疾病或疾患的目的而对患者的管理和护理。该术语旨在包括对患者所患的给定病症的全方位治疗,诸如给药活性化合物以减轻症状或并发症,以延迟疾病、疾患或病症的进展,以减轻或缓解症状和并发症,和/或以治愈或消除疾病、疾患或病症,以及以预防病症,其中预防应理解为出于对抗疾病、病症或疾患的目的而对患者的管理和护理,并且包括给药活性化合物以预防症状或并发症的发作。治疗可以以急性或以慢性方式进行。待治疗的患者优选为哺乳动物;特别是人类,但它也可包括动物,诸如狗、猫、奶牛、绵羊和猪。

[0196] 如本文所用的术语“治疗有效量”的本发明的式(1)的化合物是指足以治愈、减轻或部分阻止给定疾病及其并发症的临床表现的量。足以实现此目的的量定义为“治疗有效量”。用于每种目的的有效量将取决于疾病或损伤的严重程度以及受试者的体重和一般状态。将理解的是,可以使用常规实验,通过构建数值矩阵并且测试该矩阵中的不同点来实现确定适当的剂量,这都在受过训练的医生或兽医的普通技能范畴内。

[0197] 在又一方面,本发明涉及药物组合物,其包括式(1)的化合物和任选的药学上可接受的添加剂,诸如载体或赋形剂。

[0198] 如本文所用,“药学上可接受的添加剂”旨在而限于包括技术人员在配制本发明的化合物时为了制备药物组合物时将考虑使用的载体、赋形剂、稀释剂、佐剂、着色剂、芳香剂、防腐剂等。

[0199] 可以在本发明的组合物中使用的佐剂、稀释剂、赋形剂和/或载体必须在与式(1)的化合物和药物组合物的其他成分相容的意义上必须是药学上可接受的,并且不对其接收者有害。优选的是,组合物不应含有可引起不良反应,诸如过敏反应的任何材料。可以在本

发明的药物组合物中使用的佐剂、稀释剂、赋形剂和载体是本领域内技术人员熟知的。

[0200] 如上所述,除了本文公开的化合物之外,如本文所公开的组合物并且特别是药物组合物还可包括至少一种药学上可接受的佐剂、稀释剂、赋形剂和/或载体。在一些实施方式中,药物组合物包括从1至99重量%的所述至少一种药学上可接受的佐剂、稀释剂、赋形剂和/或载体和从1至99重量%的如本文所公开的化合物。活性成分的和药学上可接受的佐剂、稀释剂、赋形剂和/或载体的合并的量按重量计不得超过组合物的100%,特别是药物组合物的100%。

[0201] 在一些实施方式中,仅将如本文所公开的一种化合物用于以上所讨论的目的。

[0202] 在一些实施方式中,将如本文所公开的化合物中的两种或更多种联合用于以上所讨论的目的。

[0203] 包括本文所述化合物的组合物,特别是药物组合物可以适合于口服、静脉内、局部、腹膜内、鼻腔、口腔、舌下或皮下给药,或者以例如,气溶胶或空气悬浮的精细粉末的形式用于经由呼吸道给药。因此,该药物组合物可以以例如片剂、胶囊剂、粉剂、纳米颗粒、晶体、无定形物质、溶液剂、透皮贴剂或栓剂的形式。

[0204] 在本文的实验部分中描述了该过程的其他实施方式,并且每个单独的过程以及每种起始材料构成可以形成实施方式的一部分的实施方式。

[0205] 以上实施方式应被视为是指本文所述的方面(诸如“用于治疗的方法”、“药物组合物”、“化合物作为药物的用途”或“化合物在方法中的用途”)中的任何一个,以及本文所述的实施方式中的任何一个,除非指明实施方式涉及本发明的某一个方面或多个方面。

[0206] 本文引用的所有参考文献,包括出版物,专利申请和专利均以相同的程度通过引用并入本文,其程度如同每个参考文献被单独并且明确地指出将通过引用并入并且在本文中以其整体阐述。

[0207] 本文使用的所有标题和副标题仅出于方便,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

[0208] 除非本文另有说明或上下文另有明确矛盾,否则上述元素以其所有可能的变化的任何组合均涵盖在本发明中。

[0209] 除非本文另有说明或上下文文明确矛盾,否则如在描述本发明的上下文中使用的术语“一(a)”和“一个(an)”和“该(the)”以及类似的指示物应被解释为涵盖单数和复数两者。

[0210] 除非本文另有说明,否则本文中对数值范围的引用仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独数值的简写方法,并且每个单独数值并入本说明书中,如同其在本文中单独引用一样。除非另有说明,否则本文提供的所有精确数值均代表相应的近似数值(例如,关于特定因子或测量提供的所有精确的示例性数值可被视为也提供相应的近似测量,由“约”修饰,在适当情况下)。

[0211] 除非本文另有说明或上下文另有明确矛盾,否则本文所述的所有方法均可以以任何合适的顺序进行。

[0212] 除非另有说明,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不是对本发明的范围造成限制。除非有明确的说明,否则本说明书中的任何语言都不应被解释为表明任何元素对于本发明的实践是必不可少的。

[0213] 在本文中引用和并入专利文献仅是出于方便进行,而并不反映这些专利文献的有

效性、可专利性和/或可执行性的任何观点。

[0214] 使用术语,诸如“包含”、“具有”、“包括”或“含有”引用一个元素或多个元素来描述本发明的任何方面或实施方式旨在为“组成于”、“基本上组成于”或“基本上包含”该特定一个元素或多个元素的本发明的类似的方面或实施方式提供支持,除非另有说明或与上下文明确矛盾(例如,本文描述为包含特定元素的组合物应被理解为也描述由该元素组成的组合物,除非另有说明或与上下文明确矛盾)。本发明包括在适用法律所允许的最大程度上的本文中呈现的方面或权利要求中所述的主题的所有修改和等同物。

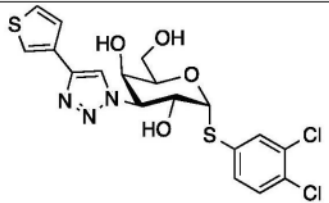
[0215] 通过以下实施例进一步说明本发明,然而,这些实施例不应被解释为限制保护范围。在前面的描述中以及在以下实施例中公开的特征可以单独地和以其任何组合两者,作为用于以其多种形式实现本发明的材料。

[0216] 实验过程

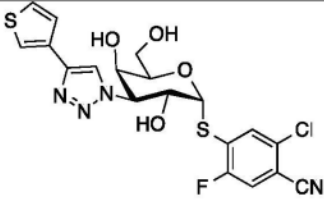
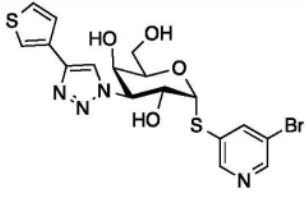
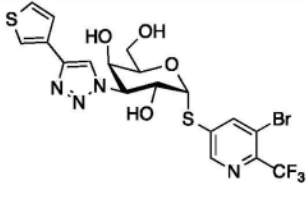
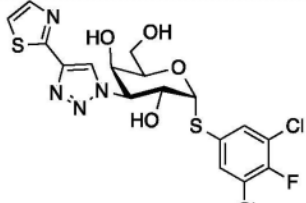
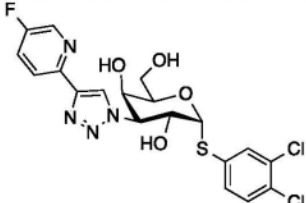
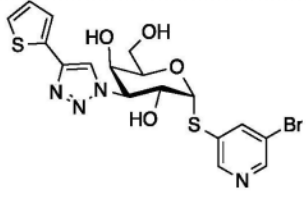
[0217] 评估Kd值

[0218] 通过荧光各向异性测定确定实施例1-32对半乳糖凝集素的亲和力,其中该化合物用作半乳糖凝集素和荧光素标记的糖探针之间相互作用的抑制剂,如 Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., 和 Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. Anal. Biochem. 334:36-47, (Sörme 等, 2004) 和 Salomonsson, Emma; Larumbe, Amaia; Tejler, Johan; Tullberg, Erik; Rydberg, Hanna; Sundin, Anders; Khabut, Areej; Frejd, Torbjorn; Lobsanov, Yuri D.; Rini, James M. 等, 的 Monovalent interactions of Galectin-1, 来自 Biochemistry (2010), 49 (44), 9518-9532, (Salomonsson 等, 2010) 中所述。

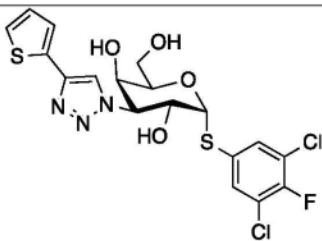
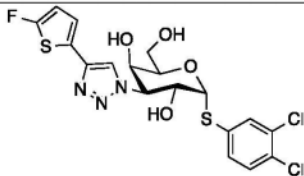
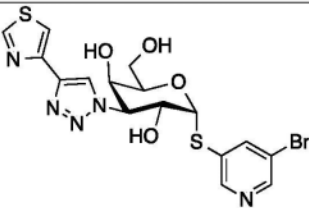
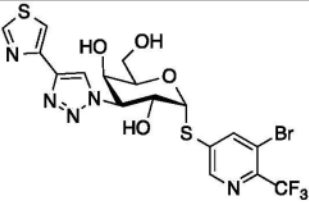
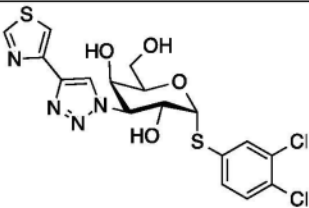
[0219]

实施 例	名称	结构	半乳糖凝集 素-1 Kd(μM)	半乳糖凝集 素-3 Kd(μM)
1	3,4-二氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(3-噻吩 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代-α-D-吡喃 半乳糖苷		0.14	2.6

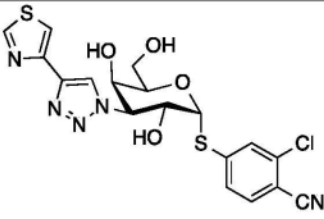
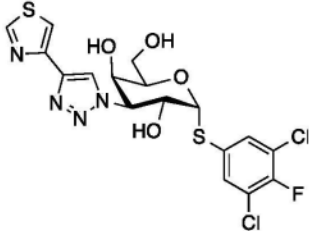
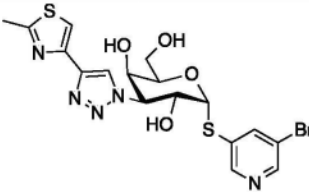
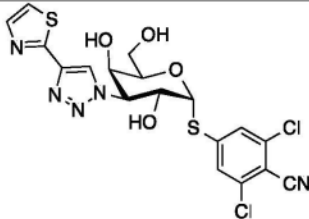
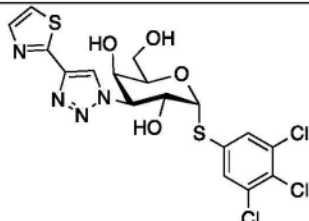
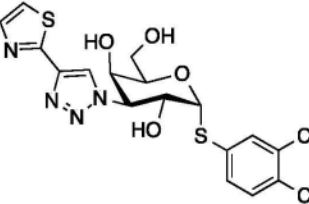
[0220]

2	2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基 3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.19	1.95
3	5-溴吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.68	1.7
4	5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.38	1.2
5	3,5-二氯-4-氟-苯基 3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.28	10
6	3,4-二氯苯基 3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-吡啶基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.24	0.69
7	5-溴吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.45	1.25

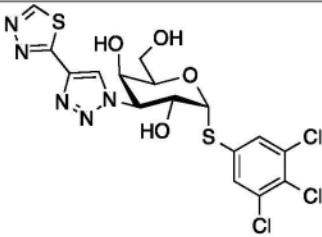
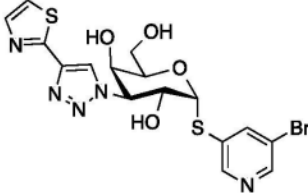
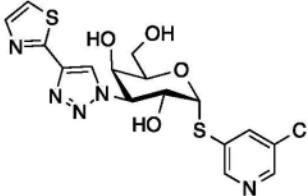
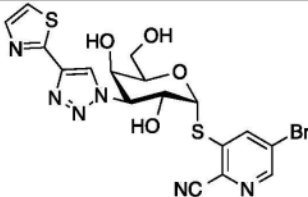
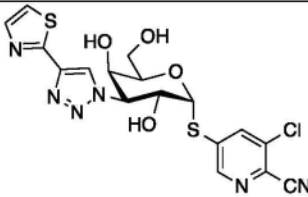
[0221]

	半乳糖苷			
8	3,5-二氯-4-氟-苯基 3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.92	2.3
9	3,4-二氯苯基 3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.55	0.97
10	5-溴吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.25	4.1
11	5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.17	2.9
12	3,4-二氯苯基 3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.31	5.3

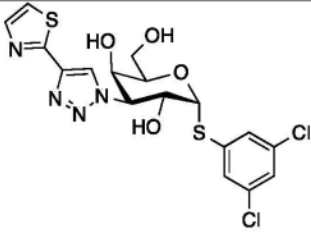
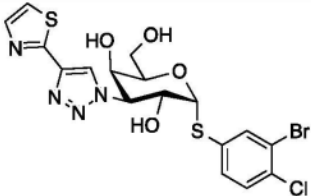
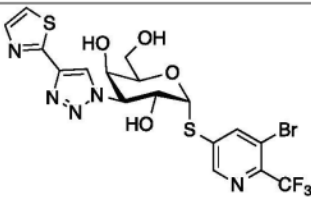
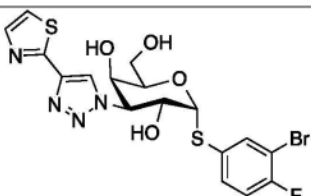
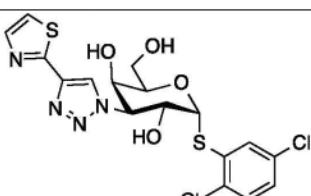
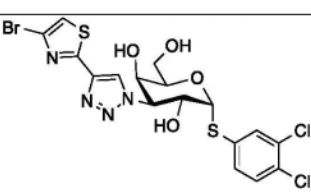
[0222]

13	2-氯-苯甲腈-4-基 3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.37	6.1
14	3,5-二氯-4-氟-苯基 3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.23	6.2
15	5-溴吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(2-甲基-4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.64	3.2
16	2,6-二氯-苯甲腈-4-基 3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.8	12
17	3,4,5-三氯苯基 3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.61	1.3
18	3,4-二氯苯基 3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.24	4.1

[0223]

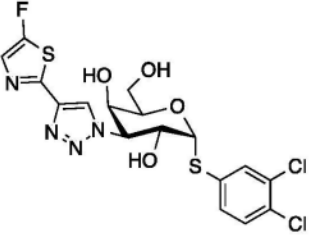
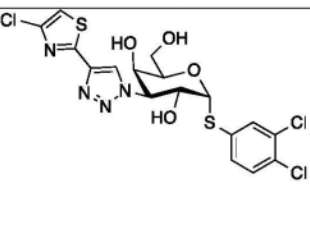
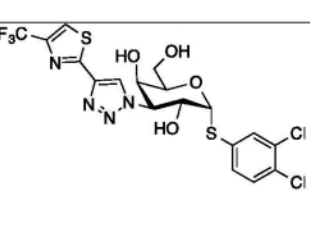
	半乳糖苷			
19	3,4,5-三氯苯基 3-脱氧-3-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.35	4.4
20	5-溴吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.55	4.6
21	5-氯吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.22	1.8
22	5-溴-2-氰基-吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.2	1.2
23	5-氯-6-氰基-吡啶-3-基 3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷		0.44	4.4

[0224]

24	3,5-二氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(2-噻唑 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃 半乳糖苷		0.34	1.6
25	3-溴-4-氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(2-噻唑 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃 半乳糖苷		0.44	4.4
26	5-溴-6-三氟甲基-吡啶 -3-基 3-脱氧-3-[4-(2- 噻唑基)-1H-1,2,3-三 唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D- 吡喃半乳糖苷		0.31	2
27	3-溴-4-氟-苯基 3-脱 氧-3-[4-(2-噻唑 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃 半乳糖苷		0.49	4.7
28	2,5-二氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(2-噻唑 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃 半乳糖苷		0.91	8.2
29	3,4-二氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(4-溴-噻唑-2- 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃		0.15	0.81



[0225]

	半乳糖苷			
30	3,4-二氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(5-氟-噻唑-2- 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃 半乳糖苷		0.4	1.6
31	3,4-二氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(4-氯-噻唑-2- 基)-1H-1,2,3-三唑-1- 基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃 半乳糖苷		0.12	0.46
32	3,4-二氯苯基 3-脱氧 -3-[4-(4-三氟甲基-噻 唑-2-基)-1H-1,2,3-三 唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D- 吡喃半乳糖苷		0.79	0.21

[0226] 体外ADME性质

[0227] 在来自人类结肠的腺癌细胞中,从顶端(A)到基底外侧(B)方向确定渗透性( $P_{app}$ ) (Caco-2 A>B)。在人类肝细胞中确定人类肝稳定性( $CL_{int}$ )。

[0228]

实施例	CACO-2 A>B $P_{app}$ ( $10^{-6}$ cm/s)	人类肝 $CL_{int}$ $CL_{int}(ml/min/kg)$
1	10,1	12,1
4	2,5	11,3
5	10,5	0,38
14	8,8	0*

[0229] \*在测定条件下未观察到降解。

[0230] 实施例和中间体的合成

[0231] 一般实验:

[0232] 核磁共振(NMR)谱图在25℃下在400MHz Bruker AVANCEIII500仪器上记录。使用残留溶剂作为内标,以ppm报告化学位移。峰值多重性表示如下:s,单峰;d,二重峰;dd,双二重峰;t,三重峰;dt,双三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br s,宽单峰。

[0233] LC-MS谱图在Agilent 1200HPLC上与在ES(+)电离模式下操作的Agilent MSD质谱仪结合获得。色谱柱:XBridge C18(4.6×50mm,3.5μm)或SunFire C18(4.6×50mm,3.5μm)。溶剂A(0.1%TFA水溶液)和溶剂B(乙腈+0.1%TFA)或溶剂A(10mM碳酸氢铵水溶液)和溶剂B(乙腈)。波长:254nm。

[0234] 制备型HPLC在Gilson 215上进行。流量:25mL/min色谱柱:XBrige prep C18 10 $\mu$ m OBD (19 $\times$ 250mm) 色谱柱。波长:254nm。溶剂A (10mM碳酸氢铵水溶液) 和溶剂B (乙腈)。

[0235] 使用以下缩写:

[0236] Calcd: 计算值

[0237] CH<sub>3</sub>CN: 乙腈

[0238] DCM: 二氯甲烷

[0239] DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

[0240] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[0241] ESI-MS: 电喷雾电离质谱

[0242] EtOAc或EA: 乙酸乙酯

[0243] GC: 气相色谱

[0244] HPLC: 高效液相色谱

[0245] MeOH: 甲醇

[0246] MeOD-d<sub>4</sub>: 氘代甲醇

[0247] MS: 质谱

[0248] MTBE: 叔丁基甲基醚

[0249] NaOMe: 甲醇钠

[0250] NMR: 核磁共振

[0251] PE: 石油醚

[0252] Prep: 制备型

[0253] rt: 室温

[0254] TBSOTf: 叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯

[0255] TBME: 叔丁基甲基醚

[0256] TEA: 三乙胺

[0257] TFA: 三氟乙酸

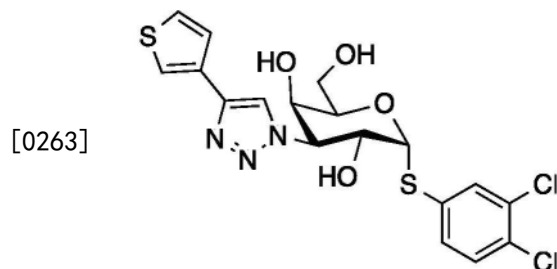
[0258] THF: 四氢呋喃

[0259] TMS: 三甲基甲硅烷基

[0260] UV: 紫外线

[0261] 实施例1

[0262] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0264] 向3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (130mg, 0.22mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 加入NaOMe

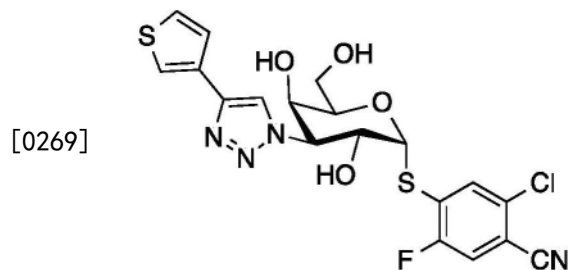
(11.7mg, 0.22mmol), 并且将反应混合物在rt下搅拌16h。将反应混合物通过氢型树脂酸化, 然后过滤并且蒸发。通过制备型HPLC纯化残余物, 以得到45mg (44%) 的标题化合物。

[0265]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.95-7.77 (m, 2H), 7.71-7.40 (m, 4H), 5.89 (dd,  $J=14.3, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 5.49 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.84-4.63 (m, 3H), 4.25 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H)。

[0266] 对于 $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2]^+ (\text{M}+\text{H})^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值: 474.0; 实测值: 474.0。

[0267] 实施例2

[0268] 2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



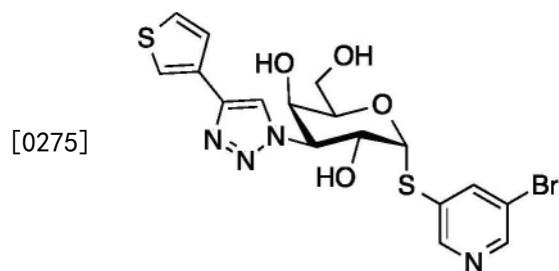
[0270] 将2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(150mg, 0.25mmol)在MeOH/TEA/ $\text{H}_2\text{O}$  (2.5/1.5/0.5) (4.5mL)中的溶液在室温下搅拌4h。将混合物蒸发至干燥。将粗产物通过HPLC纯化, 以得到标题化合物, 为白色固体 (75mg, 63%)

[0271] 对于 $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}_2]^+ (\text{M}+\text{H})^+$  $m/z$ 计算值: 484.0; 实测值: 484.0。

[0272]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (dd,  $J=2.4, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 6.21 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (dd,  $J=11.4, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 5.00 (dd,  $J=11.3, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 3.66 (qd,  $J=11.5, 6.1\text{Hz}$ , 2H)。

[0273] 实施例3

[0274] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



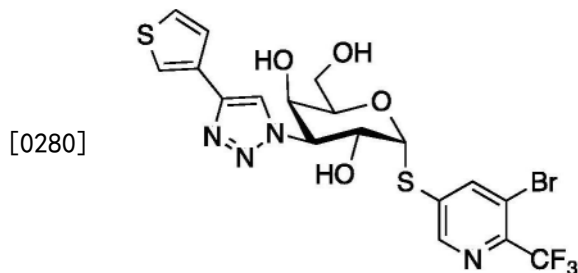
[0276] 将5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(80mg, 0.13mmol)溶解于MeOH (4mL)中。加入甲醇钠(7.07mg, 0.13mmol)。将混合物在rt下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩, 并且将残余物在C-18色谱柱上纯化, 使用的梯度为 $\text{CH}_3\text{CN}/10\text{mM}$   $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 从0-42%, 以得到30mg (47.2%) 的标题化合物。

[0277]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.67 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.61 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (s,

1H), 8.30 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.9, 1.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=5.0, 3.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J=5.0, 1.2Hz, 1H), 5.95 (dd, J=12.9, 4.8Hz, 2H), 5.51 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.85-4.69 (m, 3H), 4.25 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H)。对于 $[C_{17}H_{18}BrN_4O_4S_2]^+ (M+H)^+$ ESI-MS m/z计算值:485.0;实测值:485.0。

[0278] 实施例4

[0279] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



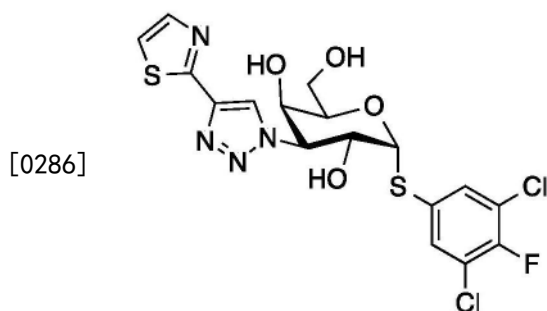
[0281] 将5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(70mg, 0.12mmol)和3-乙炔基噻吩(39.8mg, 0.37mmol)溶解于CH<sub>3</sub>CN(10mL)中。然后加入碘化亚铜(I)(23.3mg, 0.12mmol)和TEA(37.19mg, 0.37mmol)。将混合物在rt下搅拌过夜。然后将混合物过滤并且浓缩。将残余物溶解于MeOH(4mL)中。加入NaOMe(4.8mg, 0.09mmol)。将混合物在rt下再搅拌16小时。然后将混合物浓缩,并且将残余物在C-18色谱柱上纯化,使用的梯度为CH<sub>3</sub>CN/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>从0-29%。得到8mg(16.4%)的标题化合物,为白色固体。

[0282] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.77 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.15 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.08-4.96 (m, 2H), 4.43 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.82-3.64 (m, 2H)。

[0283] 对于 $[C_{18}H_{17}BrF_3N_4O_4S_2]^+ (M+H)^+$ ESI-MS m/z计算值:553.0;实测值:553.0。

[0284] 实施例5

[0285] 3,5-二氯-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(3-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



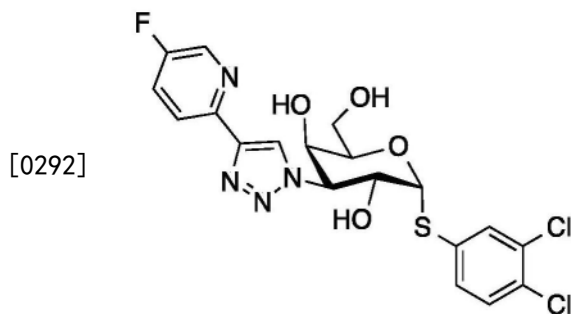
[0287] 将3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(30mg, 0.05mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中的溶液在室温下搅拌20h。将反应混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到标题化合物,为白色固体。(10mg, 41%)。

[0288] 对于 $[C_{17}H_{15}Cl_2FN_4O_4S_2]^+ [M+H]^+$ ESI-MS m/z计算值:493.0;实测值:493.0。

[0289]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 7.66 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 5.85 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 5.05 (dd,  $J=11.4, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 4.93 (dd,  $J=11.4, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 3.79-3.68 (m, 2H)。

[0290] 实施例6

[0291] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-吡啶基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



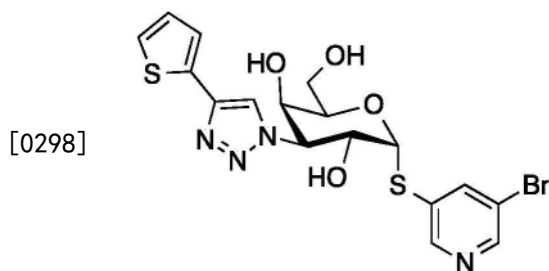
[0293] 向3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-吡啶基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (200mg, 0.33mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液加入甲醇钠 (1.76mg, 0.03mmol)。然后将混合物保持在室温下, 搅拌2h。完成后, 加入DOWEX 50wx8-200离子交换树脂 (pH=7) 并且将混合物过滤。将滤液浓缩, 并且通过制备型HPLC纯化。将合适的级分合并并且冻干, 以得到标题化合物50mg (32%), 为白色固体。

[0294]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (dd,  $J=8.7, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (td,  $J=8.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dt,  $J=27.6, 5.2\text{Hz}$ , 2H), 5.87 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 5.03 (dd,  $J=11.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.52 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (qd,  $J=11.5, 6.1\text{Hz}$ , 2H)。

[0295] 对于 $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}]^+[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 计算值: 487.0; 实测值: 487.0。

[0296] 实施例7

[0297] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0299] 将5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (30mg, 0.05mmol) 在MeOH/TEA/ $\text{H}_2\text{O}$  (5/3/1) (1mL) 中的溶液在室温下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥, 并且通过HPLC ( $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}=40\%$ ) 纯化残余物, 以得到标题化合物, 为白色固体 (21mg, 87%)。

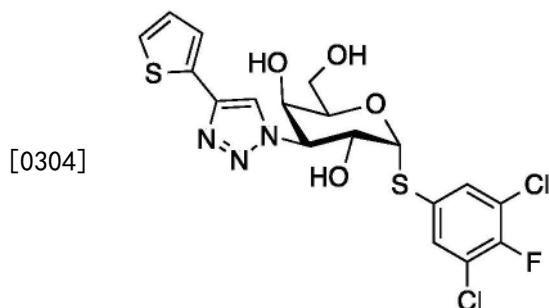
[0300] 对于 $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 计算值: 485.0; 实测值: 485.0。

[0301]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.58 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.35

(dd,  $J=6.0, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (dd,  $J=9.1, 4.2\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (dd,  $J=5.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 5.93 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.02 (dd,  $J=11.5, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 4.98-4.92 (dd,  $J=11.5, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 3.78-3.67 (m, 2H)。

[0302] 实施例8

[0303] 3,5-二氯-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



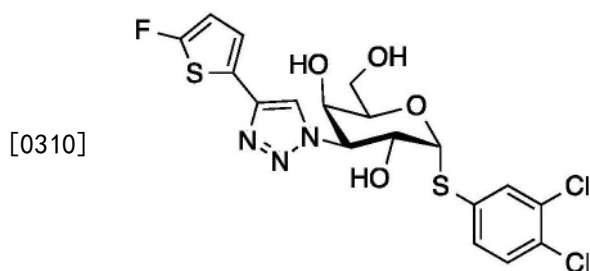
[0305] 将1,3-二脱氧-2,4,6-三-O-乙酰基-1-(3,5-二氯-4-硫代氟苯基)-3-[4-(噻吩-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(30mg, 0.05mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中的溶液在室温下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到标题化合物,为白色固体。(10mg, 41%)。

[0306] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:492.0;实测值:492.0。

[0307] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.35 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (ddd,  $J=6.1, 4.3, 1.1\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (dd,  $J=5.1, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 5.84 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.98 (dd,  $J=11.4, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.93 (dd,  $J=11.4, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 3.79-3.62 (m, 2H)。

[0308] 实施例9

[0309] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



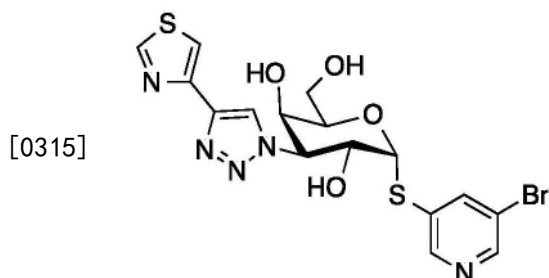
[0311] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(8mg, 0.013mmol)溶解于水(1ml), 甲醇(2mL)中, 然后加入TEA(0.5ml)。将反应混合物在rt下搅拌5h。将反应混合物浓缩, 并且通过C-18硅胶上的色谱柱层析纯化, 用CH<sub>3</sub>CN/水(5:95~10:90~50:50)洗脱, 以得到标题化合物, 3.4mg, 50%。

[0312] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.35 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.09 (t,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (dd,  $J=4.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 5.85 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 5.01-4.94 (m, 2H), 4.50 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 3.80-3.64

(m, 2H)。对于  $[C_{18}H_{16}Cl_2FN_3O_4S_2]^+ (M+H)^+ ESI-MS$  m/z 计算值: 492.0; 实测值: 492.0。

[0313] 实施例10

[0314] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



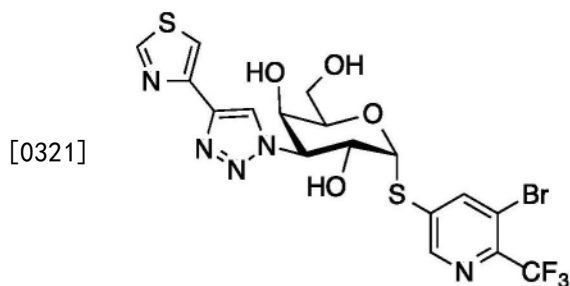
[0316] 将2,4,6-三-O-乙酰基-3-(4-(噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-(5-溴吡啶-3-硫代基)-1,3-二脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.08mmol) 溶解于MeOH (4mL) 中。加入NaOMe (4.4mg, 0.08mmol)。将反应混合物在rt下搅拌16h。将混合物在C-18色谱柱上纯化, 使用的梯度为CH<sub>3</sub>CN/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>从0-28%, 以得到标题化合物15mg (38%)。

[0317] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.51 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.24 (d, J=2.6Hz, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H)。

[0318] 对于  $[C_{16}H_{17}BrN_5O_4S_2]^+ (M+H)^+ ESI-MS$  m/z 计算值: 486.0; 实测值: 486.0。

[0319] 实施例11

[0320] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



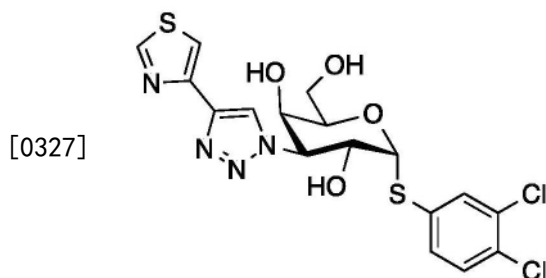
[0322] 在室温下, 将NaOMe (0.4mg, 0.007mmol) 加入到5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.07mmol) 在MeOH (5mL) 中的粗混合物的溶液。将混合物在室温下搅拌1h。将该混合物用dowex 50wx8氢型酸化至pH=5~6。将溶液过滤, 用MeOH (20mL) 洗涤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过Prep-HPLC纯化, 以得到标题化合物 (20.7mg, 53% 产率)。

[0323] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.13 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.51 (d, J=18.8Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 6.15 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.09 (dd, J=11.3, 2.7Hz, 1H), 4.99 (dd, J=11.5, 5.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.72 (d, J=5.3Hz, 2H)。

[0324] 对于  $[C_{17}H_{15}BrF_3N_5O_4S_2]^+ (M+H)^+ ESI-MS$  m/z 计算值: 553.0; 实测值: 554.0。

[0325] 实施例12

[0326] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



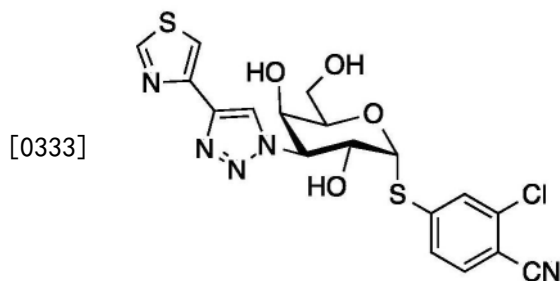
[0328] 将1,3-二脱氧-2,4,6-三-O-乙酰基-1-(3,4-硫代二氯苯基)-3-[4-(噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (70mg, 0.12mmol) 在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O (10/3/1) (3mL) 中的溶液在室温下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到产物,为白色固体 (20mg, 68.6%)。

[0329] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:475.0;实测值:475.0。

[0330] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.87 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.03 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 4.95 (dd, J=11.4, 5.3Hz, 1H), 4.51 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H)。

[0331] 实施例13

[0332] 2-氯-苯甲腈-4-基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0334] 将2-氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.08mmol) 在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O (10/3/1) (3mL) 中的溶液在室温下搅拌20h。将反应混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到标题化合物,为白色固体 (15mg, 40%)。

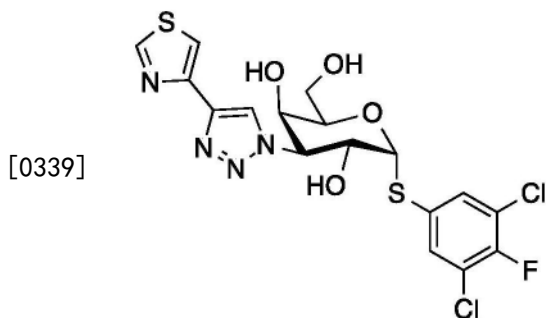
[0335] 对于[C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:466.0;实测值:466.0。

[0336] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.70 (dt, J=8.3, 4.9Hz, 2H), 6.13 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.06 (dd, J=11.4, 2.7Hz, 1H), 4.98 (dd, J=11.4, 5.3Hz, 1H), 4.40 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.23 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H)。

[0337] 实施例14

[0338] 3,5-二氯-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷





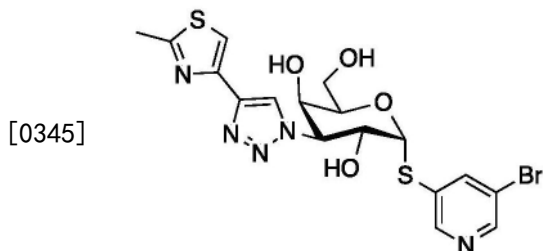
[0340] 将3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(30mg,0.05mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中的溶液在室温下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到产物,为白色固体(10mg,40.65%)。

[0341] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:493.0;实测值:493.0。

[0342] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) δ9.12(d,J=1.5Hz,1H),8.47(s,1H),8.01(d,J=1.6Hz,1H),7.76(d,J=6.3Hz,2H),5.85(d,J=5.3Hz,1H),5.02(dd,J=11.5,2.6Hz,1H),4.94(dd,J=11.5,5.6Hz,1H),4.51(t,J=6.0Hz,1H),4.22(d,J=1.8Hz,1H),3.79-3.66(m,2H)。

[0343] 实施例15

[0344] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-甲基-4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



[0346] 将5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-甲基-4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(30mg,0.05mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(5/3/1)(1mL)中的溶液在室温下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过HPLC(H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN=40%)纯化残余物,以得到标题化合物,为白色固体(10mg,40%)。

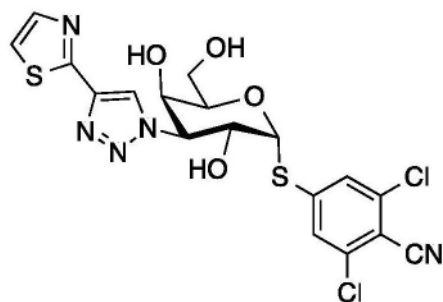
[0347] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>m/z计算值:500.0;实测值:500.0。

[0348] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) δ8.58(d,J=2.1Hz,1H),8.42(s,1H),8.35(t,J=2.0Hz,1H),7.77(s,1H),5.93(d,J=5.3Hz,1H),5.05(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),4.96-4.91(dd,J=11.4,5.3Hz,1H),4.51(t,J=5.9Hz,1H),4.23(d,J=2.0Hz,1H),3.78-3.67(m,2H),2.78(s,3H)。

[0349] 实施例16

[0350] 2,6-二氯-苯甲腈-4-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0351]



[0352] 将2,6-二氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(4mg,0.01mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中的溶液保持在室温,搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到标题化合物,为白色固体(0.8mg,16%)。

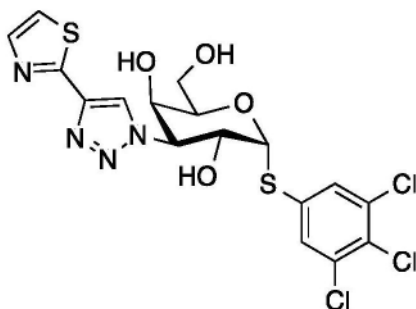
[0353] 对于[C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:500.0;实测值:500.0。

[0354] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) δ8.49(s,1H),7.79(d,J=3.3Hz,1H),7.72(s,2H),7.54(d,J=3.3Hz,1H),6.08(d,J=5.3Hz,1H),4.97(dd,J=11.5,2.9Hz,2H),4.87(dd,J=11.4,5.3Hz,3H),4.25(t,J=5.7Hz,1H),4.10(d,J=2.4Hz,1H),3.63-3.59(m,2H)。

[0355] 实施例17

[0356] 3,4,5-三氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0357]



[0358] 将1,3-二脱氧-2,4,6-三-O-乙酰基-1-(3,4,5-硫代三氯苯)-3-[4-(噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-D-吡喃半乳糖苷(30mg,0.05mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中的溶液在室温下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到产物,为白色固体。(2mg,21%)。

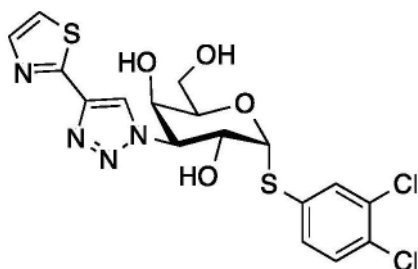
[0359] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:509.0;实测值:509.0。

[0360] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) δ,8.60(s,1H),7.90(d,J=3.2Hz,1H),7.79(s,2H),7.65(d,J=3.2Hz,1H),5.94(d,J=5.2Hz,1H),5.04(dd,J=11.4,2.7Hz,1H),4.94(dd,J=11.4,5.2Hz,1H),4.47(t,J=6.1Hz,1H),4.22(d,J=2.0Hz,1H),3.74-3.70(m,2H)。

[0361] 实施例18

[0362] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0363]



[0364] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(30mg,0.05mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中的溶液在rt下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到产物,为白色固体。(10mg,41%)。

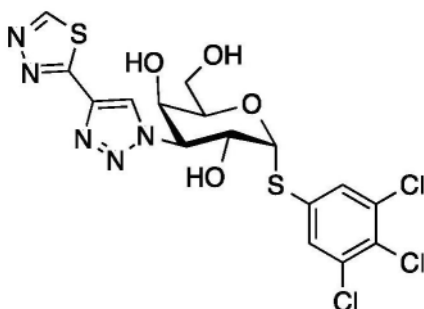
[0365] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:475.0;实测值:475.0。

[0366] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) δ8.48(s,1H),7.79(d,J=3.3Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),7.54(d,J=3.3Hz,1H),7.44(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),5.75(d,J=5.3Hz,1H),4.94(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),4.79(dd,J=11.4,5.2Hz,1H),4.39(t,J=6.1Hz,1H),4.12(d,J=1.7Hz,1H),3.68-3.54(m,2H)。

[0367] 实施例19

[0368] 3,4,5-三氯苯基3-脱氧-3-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0369]



[0370] 将3,4,5-三氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(30mg,0.05mmol)在MeOH/TEA/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中的溶液在室温下搅拌20h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化残余物,以得到标题化合物,为白色固体。(6mg,21%)。

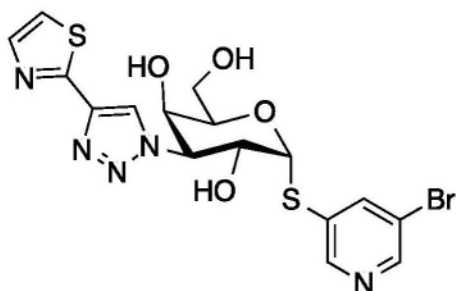
[0371] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:510.0;实测值:510.0。

[0372] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) δ9.37(s,1H),8.67(s,1H),7.68(s,2H),5.83(d,J=5.2Hz,1H),4.99(dd,J=11.4,2.7Hz,1H),4.95(dd,J=11.4,5.2Hz,1H),4.36(t,J=6.1Hz,1H),4.12(d,J=2.0Hz,1H),3.70-3.63(m,2H)。

[0373] 实施例20

[0374] 5-溴吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0375]



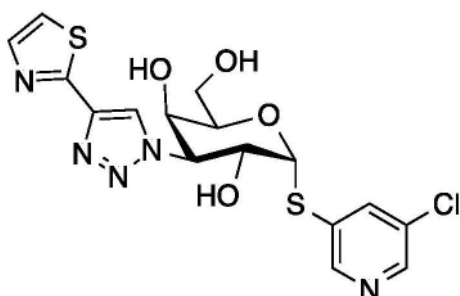
[0376] 将NaOMe (12.3mg, 0.23mmol) 加入到5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(140mg, 0.229mmol) 在甲醇(6.00mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至小体积。将残余物通过在C-18色谱柱上层析纯化,使用的梯度为CH<sub>3</sub>CN/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>从0-37%,以得到40.0mg (36.0%产率)的标题化合物,为白色固体。

[0377] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.70 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.35 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.94 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.09 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.51 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.79-3.56 (m, 2H)。对于[C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:485.0;实测值:485.0。

[0378] 实施例21

[0379] 5-氯吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0380]



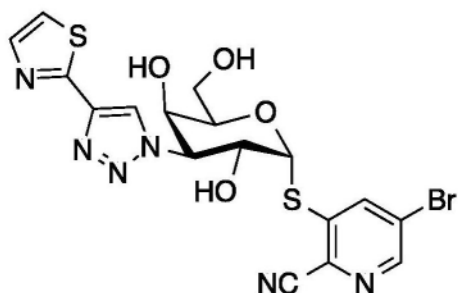
[0381] 将5-氯吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(80.0mg, 0.141mmol) 溶解于MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O (10/3/1) (5mL) 中,然后将其在室温下搅拌4h。将混合物蒸发至干燥,并且将残余物用乙醚研磨并且过滤,以得到53.0mg (85%)的标题化合物,为白色固体。

[0382] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.54 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.10 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.79 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.97 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 4.83 (dd, J=11.4, 5.4Hz, 2H), 4.39 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.12 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H)。对于[C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:442.0;实测值:442.0。

[0383] 实施例22

[0384] 5-溴-2-氰基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0385]

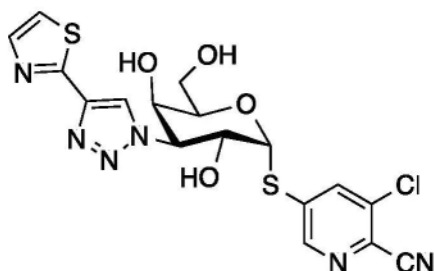


[0386] 将5-溴-2-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(60.0mg,0.0941mmol)溶解于MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(2mL)中,将该溶液在室温下搅拌4h。将混合物蒸发至干燥。通过prep-HPLC纯化粗产物,以得到20.0mg(42%)的标题化合物,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD)  $\delta$ 8.69(d,J=2.0Hz,1H),8.62(d,J=1.3Hz,2H),7.91(d,J=3.3Hz,1H),7.66(d,J=3.3Hz,1H),6.24(d,J=5.3Hz,1H),5.15(dd,J=11.3,2.8Hz,1H),5.01(dd,J=11.3,5.3Hz,1H),4.39(t,J=6.1Hz,1H),4.25(d,J=2.1Hz,1H),3.72-3.67(m,2H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:511.0;实测值:511.0。

[0387] 实施例23

[0388] 5-氯-6-氰基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0389]

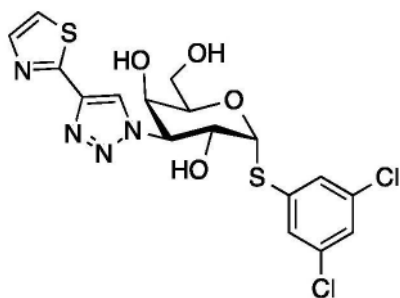


[0390] 将5-氯-6-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(120mg,0.202mmol)溶解于MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O(10/3/1)(3mL)中,然后将混合物在室温下搅拌4h。将混合物蒸发至干燥。通过prep-HPLC纯化粗产物,以得到40.0mg(42%)的标题化合物,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD)  $\delta$ 8.74(d,J=1.9Hz,1H),8.61(s,1H),8.36(d,J=1.9Hz,1H),7.91(d,J=3.3Hz,1H),7.66(d,J=3.3Hz,1H),6.23(d,J=5.3Hz,1H),5.12(dd,J=11.4,2.8Hz,1H),4.99(dd,J=11.4,5.3Hz,2H),4.37(t,J=6.1Hz,1H),4.22(d,J=2.1Hz,1H),3.71(d,J=6.0Hz,2H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:467.0;实测值:467.0。

[0391] 实施例24

[0392] 3,5-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0393]



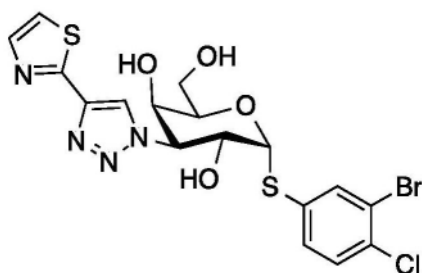
[0394] 将NaOMe (13.5mg, 0.249mmol) 加入到3,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(150mg, 0.249mmol) 在甲醇(10.0mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至小体积。将残余物通过在C-18色谱柱上层析纯化,使用的梯度为CH<sub>3</sub>CN/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>从0-37%,以得到70.0mg (59.0%)的标题化合物,为白色固体。

[0395] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.60 (s, 1H), 7.91 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.39 (t, J=1.8Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.05 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.49 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.23 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.73 (m, J=11.4, 6.1Hz, 2H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:475.0;实测值:475.0。

[0396] 实施例25

[0397] 3-溴-4-氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0398]

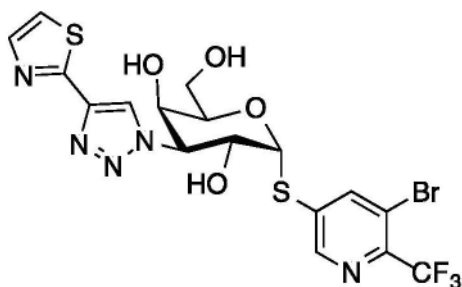


[0399] 将3-溴-4-氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(150mg, 0.232mmol) 溶解于MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O (0.5/0.3/0.1) (5mL)中。将混合物在室温下搅拌过夜4h。将混合物蒸发至干燥。通过Prep-HPLC纯化粗产物,以得到52.3mg (43.3%)的标题化合物,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.60 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.91 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.86 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.05 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.51 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.73 (qd, J=11.5, 6.1Hz, 2H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:517.9;实测值:519.0。

[0400] 实施例26

[0401] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0402]

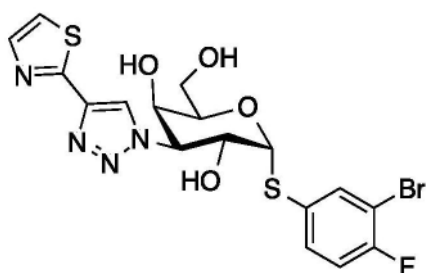


[0403] 将5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(66.0mg,0.0970mmol)溶解于MeOH/ $\text{Et}_3\text{N}/\text{H}_2\text{O}$ (0.5/0.3/0.1)(5mL)中,并且在室温下搅拌4h。将反应混合物蒸发至干燥,并且通过prep-HPLC纯化粗产物,以得到18.6mg(34.6%)的标题化合物,为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.65(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.49(s, 1H), 8.41(d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.79(d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.54(d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.03(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 5.00(dd,  $J=11.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.87(dd,  $J=11.4, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.31(t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.12(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.62-3.59(m, 2H)。对于 $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:553.0;实测值:554.0。

[0404] 实施例27

[0405] 3-溴-4-氟-苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0406]



[0407] 将NaOMe(7.04mg,0.130mmol)加入到3-溴-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(82.0mg,0.130mmol)在甲醇(10.00mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至小体积。将残余物通过在C-18色谱柱上层析纯化,使用的梯度为 $\text{CH}_3\text{CN}/10\text{mM}$   $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 从0-44%,以得到标题化合物,为白色固体,43.0mg(65.6%)。

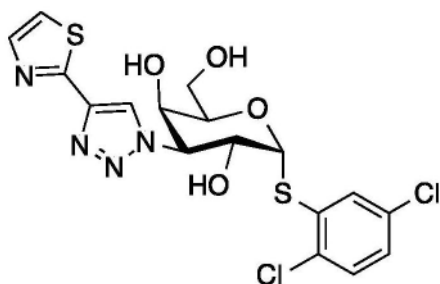
[0408] 对于 $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrFN}_4\text{O}_4\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:502.0;实测值:503.0。

[0409]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.59(s, 1H), 7.93(dd,  $J=6.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.91(d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.61(m, 2H), 7.22(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.77(d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 5.04(dd,  $J=11.3, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.94-4.97(m, 1H), 4.55(t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.23(s, 1H), 3.80-3.64(m, 2H)。

[0410] 实施例28

[0411] 2,5-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0412]



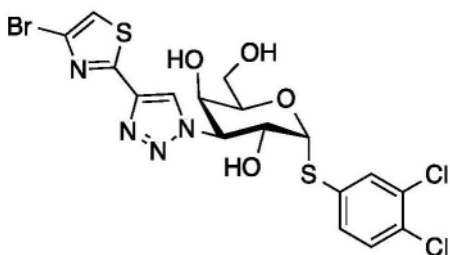
[0413] 将NaOMe (15.3mg, 0.283mmol) 加入到2,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (170mg, 0.283mmol) 在甲醇 (6.00mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩至小体积。将残余物通过在C-18色谱柱上层析纯化,使用的梯度为CH<sub>3</sub>CN/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>从0-42%,以得到标题化合物,为白色固体,53.0mg (39.4%)。

[0414] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.50 (s, 1H), 7.79 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.4Hz, 1H), 5.01 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 4.87 (dd, J=11.4, 5.4Hz, 1H), 4.33 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.62 (dd, J=11.3, 6.1Hz, 1H), 3.52 (dd, J=11.3, 6.4Hz, 1H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:475.0;实测值:475.0。

[0415] 实施例29

[0416] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-溴-2-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0417]



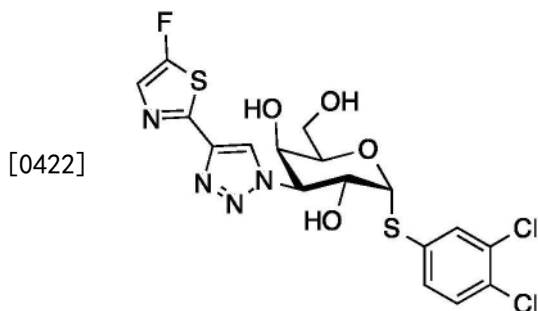
[0418] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (120mg, 0.176mmol) 溶解于MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O (0.5/0.3/0.1) (3mL) 中,然后将混合物在室温下搅拌4h。将混合物蒸发至干燥,并且通过Prep-HPLC纯化粗产物,以得到标题化合物,为白色固体,50.0mg (51.1%)。

[0419] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.62 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.86 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.05 (dd, J=11.4, 2.8Hz, 1H), 4.92 (dd, J=11.5, 5.4Hz, 6H), 4.51 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.73 (qd, J=11.5, 6.1Hz, 2H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>-</sup>[M-H]<sup>-</sup>ESI-MS m/z计算值:551.9;实测值:553.0。

[0420] 实施例30

[0421] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(5-氟-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



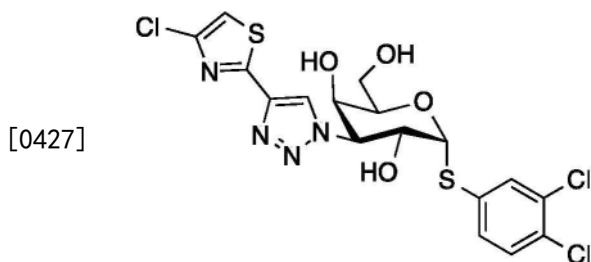


[0423] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(100mg,0.161mmol)溶解于MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O(0.5/0.3/0.1)(5mL)中。将混合物在室温下搅拌4h。在真空中除去溶剂,以得到粗产物,将其通过Prep-HPLC纯化,以得到标题化合物,为灰色固体,18.29mg(23.0%)。

[0424] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD)  $\delta$ 8.54(s,1H),7.80(d,J=2.0Hz,1H),7.53(dd,J=7.9,2.6Hz,2H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),5.84(d,J=5.3Hz,1H),5.02(dd,J=11.5,2.9Hz,2H),4.90(d,J=5.4Hz,1H),4.48(t,J=6.2Hz,1H),4.20(d,J=2.0Hz,1H),3.71(qd,J=11.4,6.1Hz,2H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:493.0;实测值:493.0。

[0425] 实施例31

[0426] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



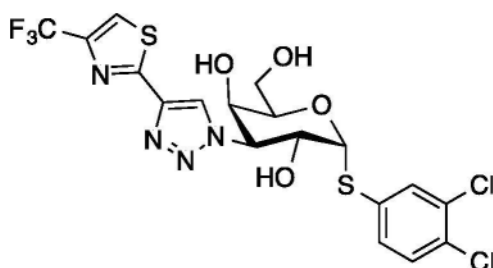
[0428] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(70.0mg,0.110mmol)在MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O(1/0.6/0.2)(1.8mL)中的溶液在室温下搅拌4h。在真空中除去溶剂,以得到粗产物,将其通过Prep-HPLC纯化,以得到标题化合物,为白色固体,10.4mg(18.6%)。

[0429] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD)  $\delta$ 8.49(s,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),7.46-7.35(m,3H),5.75(d,J=5.3Hz,1H),4.93(dd,J=11.5,2.8Hz,1H),4.81(dd,J=10.7,4.7Hz,2H),4.39(t,J=6.2Hz,1H),4.11(d,J=2.1Hz,1H),3.64-3.57(m,2H)。对于[C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:509.0;实测值:509.0。

[0430] 实施例32

[0431] 3,4-二氯苯基3-脱氧-3-[4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0432]

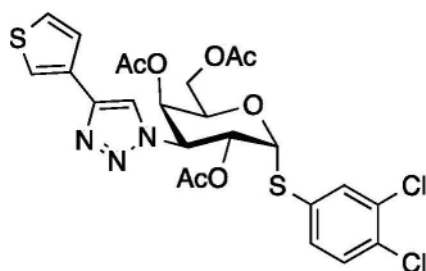


[0433] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(110mg, 0.164mmol)溶解于MeOH/Et<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O (0.5/0.3/0.1) (1.8mL)中。将混合物在室温下搅拌4h。在真空中除去溶剂,以得到粗产物,将其通过Prep-HPLC纯化,以得到标题化合物,为白色固体,18.6mg (20.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.42 (dt, J=21.4, 5.2Hz, 2H), 5.75 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.95 (dd, J=11.4, 2.9Hz, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.40 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.12 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H)。对于[C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:543.0;实测值:543.0。

[0434] 中间体i1-i19的合成

[0435] i1) 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0436]



[0437] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(200mg, 0.41mmol)和3-乙炔基噻吩(43.9mg, 0.41mmol)溶解于CH<sub>3</sub>CN (20mL)中。然后加入碘化亚铜(I) (23.2mg, 0.12mmol)和TEA (205.5mg, 2.03mmol)。将混合物在rt下搅拌过夜。将混合物浓缩并且将残余物在硅胶上纯化,使用的梯度为EtOAc/PE从0-30%,以得到100mg (41%)的标题化合物。

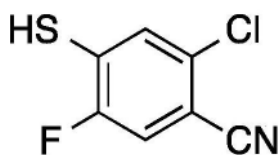
[0438] 对于[C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(M+H)<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:600.0;实测值:600.0。

[0439] i2)

[0440] 2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0441] 2-氯-5-氟-4-巯基苯甲腈

[0442]

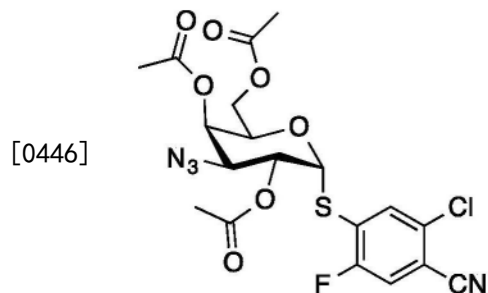


[0443] 向2-氯-4,5-二氟苯甲腈(500mg, 2.88mmol)在DMF (10mL)中的溶液加入Na<sub>2</sub>S • 9H<sub>2</sub>O (1.03g, 4.32mmol)。将反应在室温下搅拌20h。向混合物加入NaHSO<sub>4</sub> (aq)以调节至pH 4-5,

然后加入MTBE (20mL)。将有机相用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂,得到粗产物,将其立即用于下一步骤。

[0444] 对于 $[C_7H_3ClFNS]^- [M-H]^-$  m/z计算值:186.0;实测值:186.0。

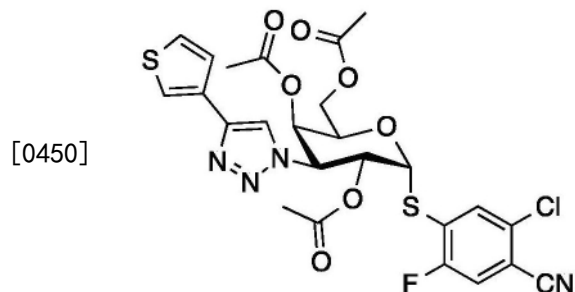
[0445] 2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0447] 在0℃下,向2-氯-5-氟-4-巯基苯甲腈 (450mg, 2.41mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液加入NaH (92mg, 2.30mmol)。10min后,加入2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷 (500mg, 1.44mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。加入水 (30mL) 和DCM (30mL)。将水相用DCM (30mL X 2) 萃取,将合并的有机相用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=3/1) 纯化,以得到标题产物 (230mg, 32%)。

[0448] 对于 $[C_{19}H_{18}ClFN_4O_7S]^- [M+H]^+$  m/z计算值:501.0;实测值:501.0。

[0449] 2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

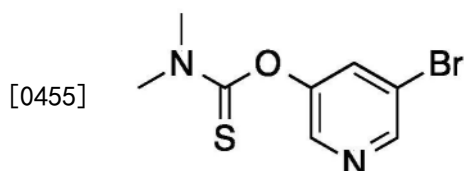


[0451] 向2-氯-5-氟-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (230mg, 0.46mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液加入DIPEA (0.4mL), 碘化亚铜(I) (26mg, 0.14mmol), 3-乙炔基噻吩 (75mg, 0.69mmol)。将反应在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌20h。加入水 (20mL) 和DCM (20mL)。将水相用DCM (20mL X 2) 萃取,将合并的有机相用水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化,以得到所需产物 (150mg, 54%)。

[0452] 对于 $[C_{25}H_{22}ClFN_4O_7S_2]^+ [M+H]^+$  m/z计算值:609.0;实测值:609.0。

[0453] i3) 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

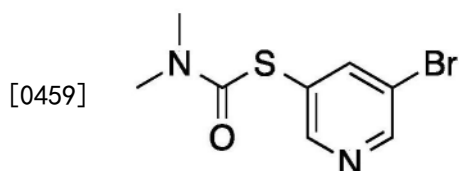
[0454] O-[5-(5-溴-3-吡啶基)]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酸酯



[0456] 在0℃下向5-溴吡啶-3-醇(17.4g,0.10mol)在DMF(0.15L)中的溶液加入氢化钠(2.64g,0.11mol,96%,在矿物油中),然后在0℃下搅拌30min。将二甲基硫代氨基甲酰氯(14.83g,0.12mol)加入到反应混合物中,然后在室温下搅拌过夜。LC-MS分析表明形成了目标化合物。将反应混合物用水(100mL)淬灭,然后用EtOAc(100mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。通过快速柱层析(EtOAc/PE=5%~40%,ISCO® 120g,50mL/min,正相硅胶,uv254)纯化粗产物,以得到目标化合物(9.93g,36.5%产率),为黄色油状物。

[0457] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:261.0;实测值:261.0。

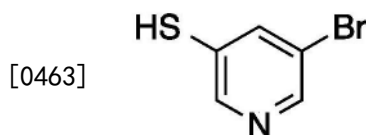
[0458] S-[ (5-溴-3-吡啶基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯



[0460] 将O-[ (5-溴-3-吡啶基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯(9.93g,0.04mol)溶解于苯氧基苯(100mL)中。将混合物加热回流2h。将反应混合物冷却至室温,并且在Biotage(EtOAc/PE=5%~50%,ISCO 120g,50mL/min,正相硅胶,uv254)上通过快速柱层析直接纯化,以得到目标化合物(4.63g,44%产率),为黄色固体。

[0461] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:261.0;实测值:261.0。

[0462] 3-溴-5-甲氧基-苯硫酚

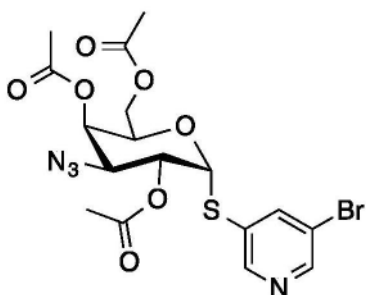


[0464] 将S-(3-氯-5-甲氧基-苯基)N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯(1.044g,4mmol)和KOH(897.21mg,16mmol)溶于乙醇/水(40mL,3/1)中。将反应混合物加热回流2h。LC-MS分析表明起始物料的总消耗。将混合物浓缩,然后加入10%aq NaOH(30mL)。用乙醚(15mL X 3)洗涤反应混合物。将水层用aq KHSO<sub>4</sub>酸化以调节pH~2,然后用EtOAc(20mL X5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其直接用于下一步骤而不进一步纯化。

[0465] 对于[C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrNS]<sup>-</sup>[M-H]<sup>-</sup>ESI-MS m/z计算值:188.9;实测值:188.0。

[0466] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0467]

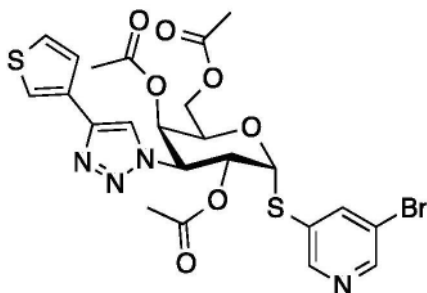


[0468] 在0℃下,将NaH (82.99mg, 3.47mmol) 加入到5-溴吡啶-3-硫醇 (658.67mg, 3.47mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。将溶液在rt下搅拌30min。然后加入2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷 (1.01g, 2.89mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2h,然后冷却至室温。加入水 (50mL) 并且将反应混合物用EtOAc (15mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱层析 (EtOAc/PE=5%~40%, ISCO® 40g, 30mL/min, 正相硅胶, uv254) 纯化,以得到标题化合物 (650mg, 44.7% 产率), 为白色固体。

[0469] 对于[C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:503.0;实测值:503.0。

[0470] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0471]



[0472] 将5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷 (200mg, 0.4mmol)、TEA (120.63mg, 1.19mmol) 和3-乙炔基噻吩 (85.96mg, 0.79mmol) 溶解于CH<sub>3</sub>CN (5mL) 中。加入碘化亚铜 (I) (22.7mg, 0.12mmol)。将混合物在rt下搅拌4小时。然后将混合物浓缩,并且将残余物在硅胶色谱柱上纯化,使用的梯度为EA/PE从0-40%,以得到标题化合物150mg (62%)。

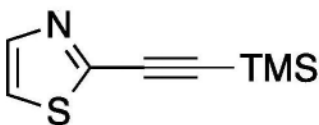
[0473] 对于[C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(M+H)<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:611.0;实测值:611.0。

[0474] i5)

[0475] 3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0476] 2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑

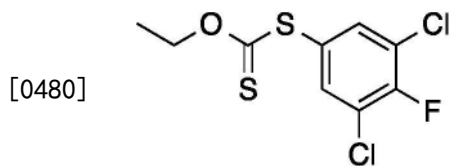
[0477]



[0478] 向2-溴噻唑 (500mg, 3.07mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (10mL) 中的溶液加入CuI (175mg, 0.92mmol)、DIPEA (2.5mL)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (214mg, 0.31mmol)。将混合物在N<sub>2</sub>下在50℃下加热

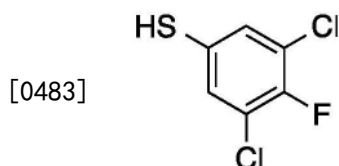
20h。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析(PE/EA=10/1)纯化,以得到标题化合物(400mg,36%)。

[0479] S-3,5-二氯-4-氟苯基O-乙基二硫代碳酸酯



[0481] 在0℃下将3,5-二氯-4-氟苯胺(1.0g,5.59mmol)溶解于10ml HCl中,缓慢加入溶解于水的NaNO<sub>2</sub>(386mg,5.59mmol)并且将溶液在0℃下搅拌,直至溶液澄清。在50℃下向反应混合物缓慢加入搅拌的乙基黄原酸钾(1.34g,8.38mmol)在15ml水中的溶液。将反应混合物在70℃下搅拌2h,然后用EtOAc(100mL)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩,以得到1g粗产物,将其立即用于下一步骤。

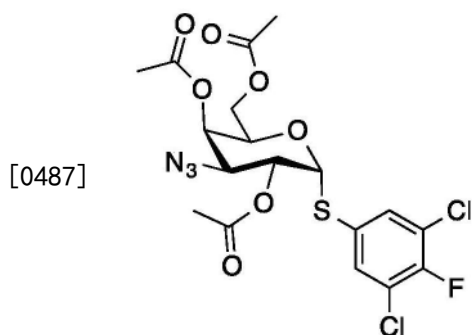
[0482] 3,5-二氯-4-氟苯硫酚



[0484] 将S-3,5-二氯-4-氟苯基O-乙基二硫代碳酸酯(1g,3.52mmol)溶解于20ml乙醇中并且加热至85℃。缓慢加入KOH(0.98g,20mmol),然后在85℃下搅拌2h。然后用HCl将pH调节至4~5,并且使用乙酸乙酯(20mL X 2)萃取反应混合物。除去溶剂后,得到标题化合物(400mg,58%)

[0485] 对于[C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>FS]<sup>-</sup>[M+H]<sup>-</sup>ESI-MS m/z计算值:195.0;实测值:195.0。

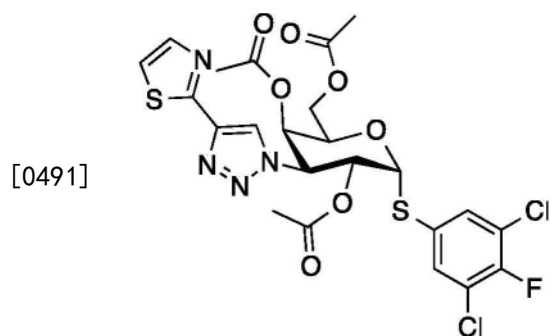
[0486] 3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



[0488] 在0℃下,将NaH(90mg,2.24mmol)加入到3,5-二氯-4-氟-苯硫酚(400mg,2.04mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将溶液在室温下搅拌30min。然后将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷(570mg,1.63mmol)加入到混合物中。将反应在50℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,并且加入水(20mL),然后用EtOAc(15mL X3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物。将其通过快速柱层析(EA/PE=5%~40%,ISCO 40g,30mL/min,正相硅胶,UV254)纯化,以得到目标化合物(150mg,18%产率),为白色固体。

[0489] 对于[C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:510.0;实测值:510.0。

[0490] 3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(3-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

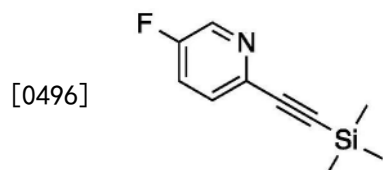


[0492] 向3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.10mmol) 在DMF (3mL) 中加入TEA (0.10mL)、碘化亚铜(I) (6mg, 0.03mmol)、CsF (24mg, 0.15mmol)、2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑 (28mg, 0.15mmol)。将反应在室温下在 $N_2$ 气氛下搅拌20h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL)。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取, 将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到所需产物 (30mg, 48.5%)。

[0493] 对于 $[C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_7S_2]^+[M+H]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值: 619.0; 实测值: 619.0。

[0494] i6)

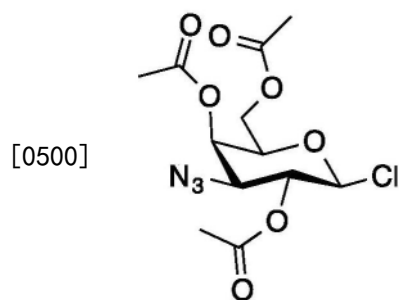
[0495] 2-(5-氟-2-吡啶基)乙炔基-三甲基-硅烷



[0497] 向2-溴-5-氟-吡啶 (1000mg, 5.68mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液加入乙炔基(三甲基)硅烷 (1.12g, 11.36mmol)、 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$  (398.8mg, 0.57mmol) 和碘化亚铜(I) (216.4mg, 1.14mmol)。将反应容器用氮气吹扫3次。然后将DIPEA (1.470g, 11.4mmol) 加入到混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌20h。用水 (20mL) 淬灭反应。将反应混合物用二氯甲烷 (50mL X 3) 萃取, 并且将合并的有机物用盐水 (20mL X 1) 洗涤。将该物料经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并且蒸发。通过在combiflash上快速柱层析 (PE, ISCO 40g, 40ml/min, 正相二氧化硅, uv254) 纯化粗产物, 以得到标题化合物920mg (84%), 为棕色油状物。

[0498] 对于 $[C_{10}H_{12}FNSi]^+[M+H]^+$  $m/z$ 计算值: 194.0; 实测值: 194.0。

[0499] 2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷

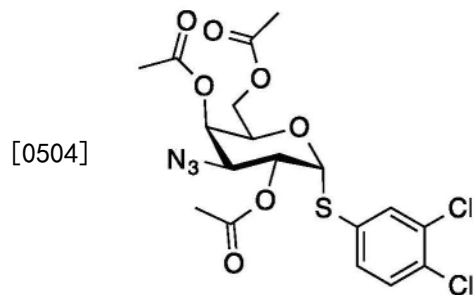


[0501] 向1,2,4,6-四-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷 (5.0g,

13.39mmol)、五氯化磷(3.07g,14.7mmol)在干燥二氯甲烷(50mL)中的搅拌的悬浮液加入三氟化硼二甲醚合物(76.3mg,0.67mmol)。搅拌30min后,将反应混合物用DCM(120mL X 2)稀释,并且然后用冰水(60mL X 3),饱和的冰NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×50mL),和再次冰水(30mL X 2)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下蒸发。将残余物与甲苯共蒸发,以得到标题化合物4510mg(96%),为白色固体。

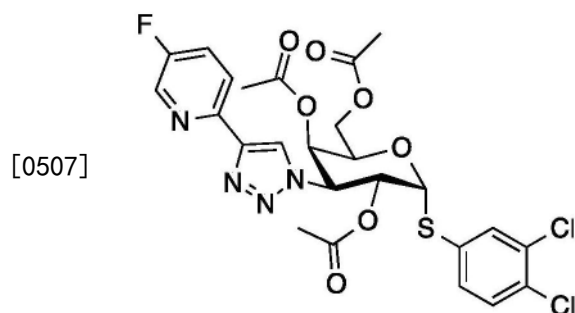
[0502] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ5.48(d,J=2.5Hz,1H),5.38-5.28(m,1H),5.24(d,J=8.7Hz,1H),4.18(dd,J=11.6,6.0Hz,1H),4.10(dd,J=11.6,6.8Hz,1H),4.02-3.94(m,1H),3.61(dd,J=10.3,3.3Hz,1H),2.20(s,3H),2.17(s,3H),2.08(s,3H)。

[0503] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



[0505] 向3,4-二氯苯硫酚(4.61g,0.03mol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.05L)中的溶液加入NaH(0.53g,0.02mol)。将混合物在室温下搅拌30min。加入在DMF(10mL)中的2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷(4.5g,0.01mol),并且将反应混合物在50℃下搅拌20h。将混合物用DCM(100mL)、0.5M柠檬酸(50mL)和水(50mL)稀释。将有机相分离,并且用水(100mL X2)洗涤并且浓缩。通过色谱柱层析(SiO<sub>2</sub>/PE:EA=3:1)纯化残余物,以得到标题化合物5.1g(80.5%),为白色固体。对于[C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>m/z计算值:509.0;实测值:509.0。

[0506] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-吡啶基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

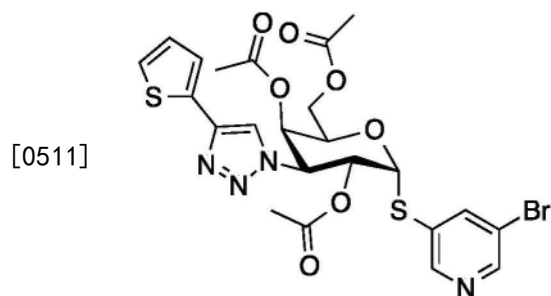


[0508] 向3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(600mg,1.22mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液加入5-氟-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶(2eq)、三乙胺(246.6mg,2.44mmol)、碘化亚铜(I)(69.63mg,0.37mmol)。将混合物用N<sub>2</sub>吹扫3次。将反应混合物在100℃下搅拌2h。用水(20mL)淬灭反应。将反应混合物用二氯甲烷(50mL X 3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL X1)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且蒸发。使用combiflash(EA:PE=1:3,ISCO40g,40ml/min,正相二氧化硅,uv254)纯化粗产物,以得到标题化合物550mg(73%),为黄色固体。

[0509] 对于[C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>m/z计算值:618.0;实测值:618.0.i7)



[0510] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

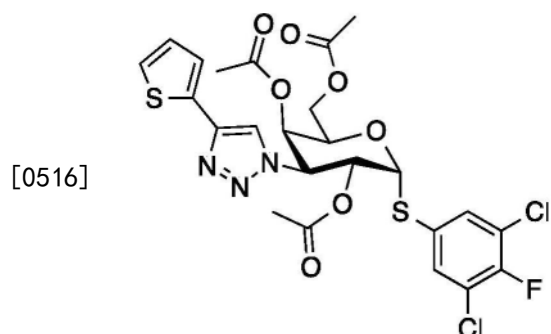


[0512] 向5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.1mmol) 在 $\text{CH}_3\text{CN}$  (3mL) 中加入TEA (0.1mL)、碘化亚铜(I) (6mg, 0.03mmol)、2-乙炔基噻吩 (22mg, 0.2mmol)。将反应在rt下在 $\text{N}_2$ 气氛下搅拌2h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL)。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取, 并且将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=3/1) 纯化, 以得到所需产物 (30mg, 49%)。

[0513] 对于 $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_7\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 计算值: 611.0; 实测值: 611.0。

[0514] i8)

[0515] 3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

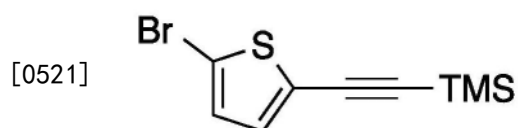


[0517] 向3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.10mmol) 在DMF (3mL) 中加入TEA (0.10mL)、碘化亚铜(I) (6mg, 0.03mmol)、CsF (24mg, 0.15mmol)、2-乙炔基噻吩 (16mg, 0.15mmol)。将反应在室温下在 $\text{N}_2$ 气氛下搅拌20h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL)。将相分离, 并且将水相用DCM (5mL X 2) 萃取, 合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到所需产物 (30mg, 49%)。

[0518] 对于 $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+ \text{ESI-MS } m/z$ 计算值: 618.0; 实测值: 618.0。

[0519] i9)

[0520] ((5-溴噻吩-2-基) 乙炔基) 三甲基硅烷

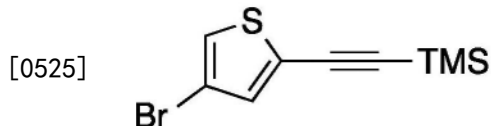


[0522] 向2,5-二溴噻吩 (3.66g, 0.015mol)、CuI (0.07g, 0.37mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

(0.26g, 0.37mmol) 在100ml二异丙胺中的溶液加入(三甲基甲硅烷基)乙炔(1.47g, 0.015mol)。将混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。在减压下除去溶剂后,将残余物通过色谱柱层析纯化,用己烷作为流动相,以得到标题化合物1.63g(产率42%)。

[0523]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.78 (dd,  $J=4.0\text{Hz}, 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 0.01 (s, 9H)。

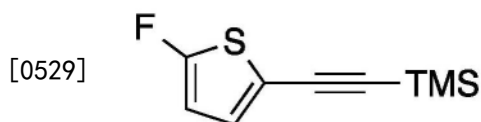
[0524] ((4-溴噻吩-2-基)乙炔基)三甲基硅烷



[0526] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下,在 $\text{N}_2$ 气氛下,向搅拌的2-(5-溴-2-噻吩基)乙炔基-三甲基-硅烷(100mg, 0.39mmol)在THF (0.2mL)中的溶液经由注射器加入LDA (41.3mg, 0.39mmol)的溶液超过5min。将反应混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌0.5hr。将反应混合物用水(0.5mL)淬灭,并且在EtOAc (10mL)和水(50mL)之间分层。将有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且蒸发至干燥。将粗产物通过硅胶(正己烷)上的快速柱层析纯化,以得到标题化合物(70mg, 70%)。

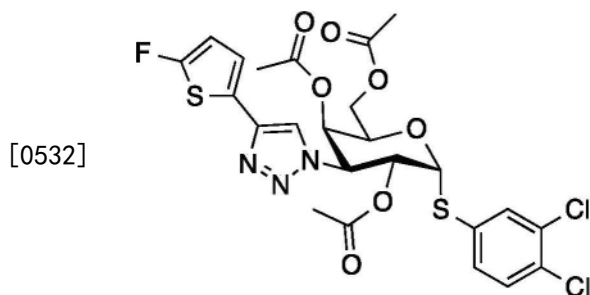
[0527]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.14 (d,  $J=1.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.91 (d,  $J=1.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 0.01 (s, 9H)。

[0528] ((5-噻吩-2-基)乙炔基)三甲基硅烷



[0530] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下,在 $\text{N}_2$ 气氛下,将正丁基锂(109mg, 1.7mmol)在THF (0.8mL)中的溶液逐滴加入到2-(4-溴-2-噻吩基)乙炔基-三甲基-硅烷(200mg, 0.77mmol)在THF (5mL)中的溶液中,同时保持内部温度在 $-70^\circ\text{C}$ — $-78^\circ\text{C}$ 之间。将反应混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌超过1h。逐滴加入N-氟苯磺酰亚胺(608.2mg, 1.93mmol)在THF (5mL)中的溶液,并且将反应混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌2h。用水(10mL)淬灭反应后,将反应混合物倾倒入分液漏斗中,并且将相分离。将水层用乙酸乙酯(10mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并且经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。将有机层过滤并且在减压下浓缩,以得到粗产物,为油状物。将粗品按原样用于下一步骤。

[0531] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-2-噻吩基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

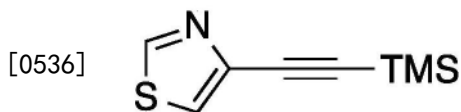


[0533] 将3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(0.23g)和2-(4,5-二氟-2-噻吩基)乙炔基-三甲基硅烷(0.1g)溶解于 $\text{CH}_3\text{CN}$  (6mL)中。然后加入碘铜(0.03g)和DIPEA(0.22g)。将混合物在rt下搅拌5min。然后加入CsF(0.09g)的添加。将反应混合物在rt下搅拌过夜,然后浓缩并且通过prep-TLC (PE:EA=5:2)纯化,以得到

8mg (2.5%) 的标题化合物, 将其立即用于下一步骤。

[0534] i10)

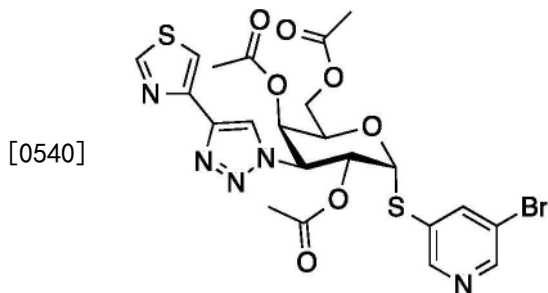
[0535] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷三甲基(2-噻唑-4-基乙炔基)硅烷



[0537] 将TEA (4mL) 中的4-溴噻唑 (1g, 6.1mmol)、CuI (58.1mg, 0.3mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (128.4mg, 0.18mmol) 和乙炔基(三甲基)硅烷 (898.2mg, 9.15mmol) 脱气, 置于N<sub>2</sub>下, 并且在75℃下搅拌5hr。将反应混合物冷却至RT并且在DCM和水之间分层。将有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 浓缩, 并且使用0-25%EtOAc/己烷色谱柱层析, 得到标题产物800mg (72.4%), 为棕色油状物。

[0538] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NSSi]<sup>+</sup>(M+H)<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:182.0;实测值:182.1。

[0539] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



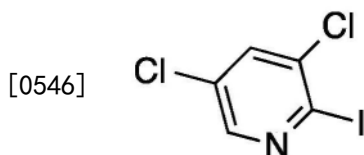
[0541] 将5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (100mg, 0.2mmol)、TEA (60.31mg, 0.6mmol) 和三甲基(2-噻唑-4-基乙炔基)硅烷 (72.05mg, 0.4mmol) 溶解于CH<sub>3</sub>CN (5mL) 中。加入CuI (18.92mg, 0.1mmol) 和CsF (45.27mg, 0.3mmol)。将混合物在rt下搅拌4小时。然后将混合物浓缩, 并且将残余物在硅胶色谱柱上纯化, 使用的梯度为EA/PE从0-40%, 以得到标题化合物50mg (41.1%)。

[0542] 对于[C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(M+H)<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:612.0;实测值:612.0。

[0543] i11)

[0544] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0545] 3,5-二氯-2-碘吡啶



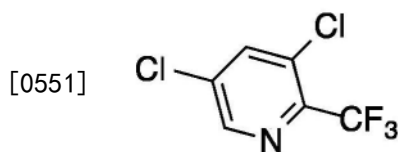
[0547] 将2-溴-3,5-二氯吡啶 (5.672g, 25mmol)、碘化钠 (11241.7mg, 75mmol) 和氯三甲基硅烷 (2716mg, 25mmol) 在MeCN (50mL) 中的混合物加热回流45min。然后将反应混合物倾倒入2.0M氢氧化钠水溶液 (10mL) 中并且用二乙醚 (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并且蒸发, 以得到粗产物, 将其通过biotage (EtOAc/PE=1%~10%, ISCO 40g, 25mL/

min, 正相硅胶, uv 254) 纯化, 以得到目标化合物 (3800mg, 55.5% 产率), 为白色固体。

[0548]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.35 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H)。

[0549] 对于  $[\text{C}_5\text{H}_2\text{Cl}_2\text{IN}]$  GC-MS  $m/z$  计算值: 272.9; 实测值: 273.0。

[0550] 3,5-二氯-2-(三氟甲基)吡啶

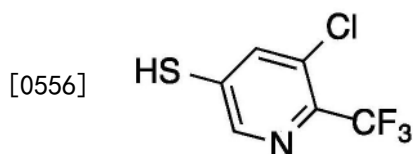


[0552] 将KF (87.18mg, 1.5mmol) 和CuI (285.80mg, 1.5mmol) 充分混合, 然后在真空 (1mm Hg) 下用本生灯 (Bensen burner) 的轻轻摇动的火焰加热直至获得均匀的呈绿色的颜色。NMP (25mL), 三甲基(三氟甲基)硅烷 (213.88mg, 1.5mmol)。将混合物在50℃下搅拌45min。加入3,5-二氯-2-碘吡啶 (2250mg, 7.45mmol)。将混合物在50℃下搅拌过夜。通过GC-MS跟踪反应, 其表明形成的产物。将水 (50mL) 加入到混合物中并且用乙酸乙酯 (5mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并且蒸发, 以得到粗产物, 将其通过biotage (EtOAc/PE=1%~50%, ISCO 12g, 10mL/min, 正相硅胶, uv 254) 纯化, 以得到目标化合物 (198mg, 92% 产率), 为棕色油状物。

[0553]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.66 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.34-8.24 (m, 1H)。

[0554] 对于  $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}]$  GC-MS  $m/z$  计算值: 215.0; 实测值: 215.0。

[0555] 2.3 5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇



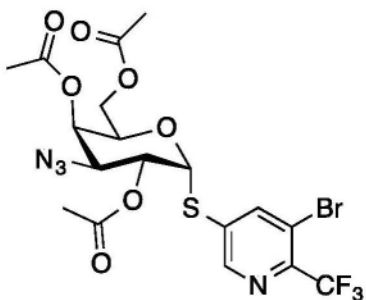
[0557] 将3,5-二氯-2-(三氟甲基)吡啶 (1080mg, 5.0mmol) 和NaSH (336.4mg, 6.0mmol) 溶解于DMF (15mL) 中。将反应混合物在室温下搅拌3h, 然后通过加入10% aq NaOH调节至pH~9。将反应混合物用Et<sub>2</sub>O (10mL x 3) 萃取, 并且将水层用2M NaHSO<sub>4</sub>酸化至pH~3。用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 并且蒸发, 以得到粗产物, 将其通过biotage (EtOAc/PE=1%~50%, ISCO 20g, 15mL/min, 正相硅胶, uv 254) 纯化, 以得到5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇 (650mg, 61% 产率), 为棕色油状物, 将其用于下一步而无需进一步纯化。

[0558]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.48 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 2H)。

[0559] 对于  $[\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NS}]^+$  (M-H)<sup>-</sup> ESI-MS  $m/z$  计算值: 213.0; 实测值: 211.9。

[0560] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0561]

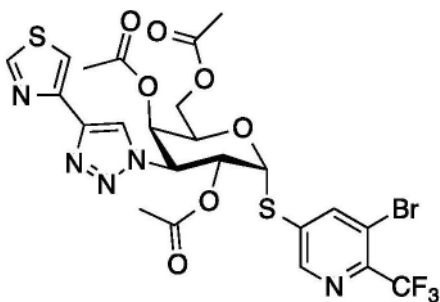


[0562] 在0℃下,将NaH (90mg, 60%, 在矿物油中, 2.25mmol) 加入到5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇 (578mg, 2.24mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。将溶液在rt下搅拌30min。然后将2, 4, 6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷 (525mg, 1.50mmol) 加入到混合物中。将反应在50℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温, 并且加入水 (50mL)。然后将其用EtOAc (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过biotage (EA/PE=5%~40%, ISCO 12g, 10mL/min, 正相硅胶, uv 254) 纯化, 以得到标题化合物 (120mg, 14.0%产率), 为灰色固体。

[0563] 对于[C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>(M+H)<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值: 570.0; 实测值: 571.0。

[0564] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2, 4, 6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0565]



[0566] 向5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2, 4, 6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.09mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液加入三甲基-[2-(3, 4, 5-三氟苯基) 乙炔基] 硅烷 (32mg, 0.14mmol)、碘铜 (6mg, 0.03mmol)、CsF (21mg, 0.14mmol) 和三乙胺 (27mg, 0.27mmol)。将反应容器用氮气吹扫三次。然后将混合物在室温下搅拌5h。将混合物过滤并且用EtOAc (30mL) 洗涤。将滤液在真空中浓缩, 以得到粗产物 (50mg), 将其直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

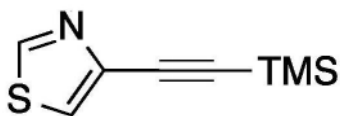
[0567] 对于[C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(M+H)<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值: 679.0; 实测值: 680.0。

[0568] i12)

[0569] 3, 4-二氯苯基2, 4, 6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0570] 4-((三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 噻唑

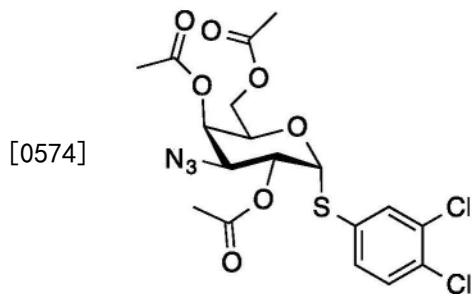
[0571]



[0572] 向4-溴噻唑 (1g, 6.13mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (50mL) 中的溶液加入CuI (348mg, 1.83mmol)、DIPEA (5mL)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (428mg, 0.61mmol)。将混合物在N<sub>2</sub>下在50℃下加热20h。除去溶剂

得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=10/1) 纯化, 以得到标题化合物 (400mg, 36%)。

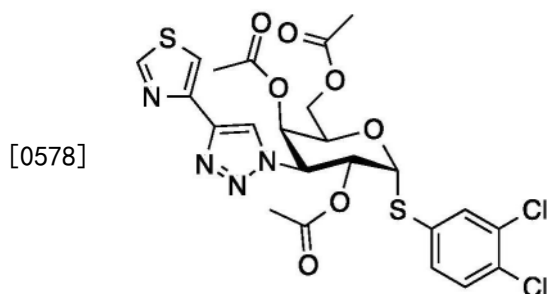
[0573] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0575] 在0℃下, 将NaH (54mg, 1.34mmol) 加入到3,4-二氯苯硫酚 (200mg, 1.12mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。将溶液在rt下搅拌30min。然后将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷 (313mg, 0.90mmol) 加入到混合物中。将反应在50℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温, 并且加入水 (20mL)。将反应混合物用EtOAc (15mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过biotage (EA/PE=5%~40%, ISCO 40g, 30mL/min, 正相硅胶, UV 254) 纯化, 以得到目标化合物 (100mg, 22.6%产率), 为白色固体。

[0576] 对于[C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值: 492.0; 实测值: 492.0。

[0577] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



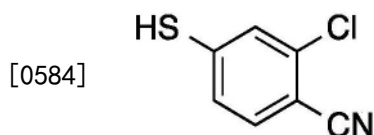
[0579] 向3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (100mg, 0.20mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液加入TEA (0.20mL)、碘化亚铜 (I) (11mg, 0.06mmol)、CsF (46mg, 0.30mmol)、4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑 (55mg, 0.30mmol)。将反应在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌20h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL)。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取, 并且将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到所需产物 (70mg, 58.3%)。

[0580] 对于[C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值: 601.0; 实测值: 601.0。

[0581] i13)

[0582] 2-氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

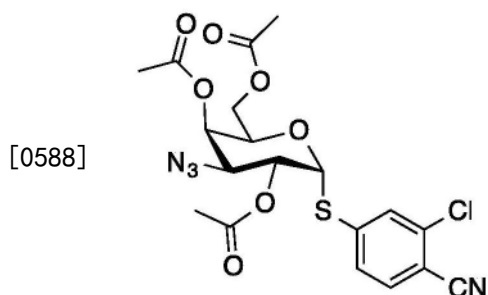
[0583] 2-氯-4-巯基苯甲腈



[0585] 向2-氯-4-氟苯甲腈(4g, 25.81mmol)在DMF(10mL)中的溶液加入 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10.8g, 38.70mmol)。将反应保持在室温,搅拌20h。向混合物中加入 $\text{NaHSO}_4$ aq以调节pH 4-5并且加入MTBE(20mL)。将有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂,得到粗产物(3.7g,粗品)。

[0586] 对于 $[\text{C}_7\text{H}_3\text{ClNS}]^- [\text{M}-\text{H}]^-$  m/z计算值:168.0;实测值:168.0。

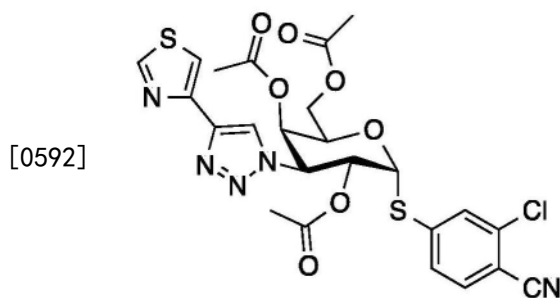
[0587] 2-氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0589] 在0℃下,向2-氯-4-巯基苯甲腈(3.7g, 21.9mmol)在DMF(50mL)中的溶液加入NaH(882.7mg, 22.1mmol)。10min后,加入2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷(3.5g, 10.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。加入水(50mL)和DCM(50mL)。将水相用DCM(50mL X 2)萃取,并且将合并的有机相用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析(PE/EA=3/1)纯化,以得到所需产物(2g, 41%)。

[0590] 对于 $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}]^- [\text{M}+\text{H}]^-$  m/z计算值:483.0;实测值:483.0。

[0591] 2-氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

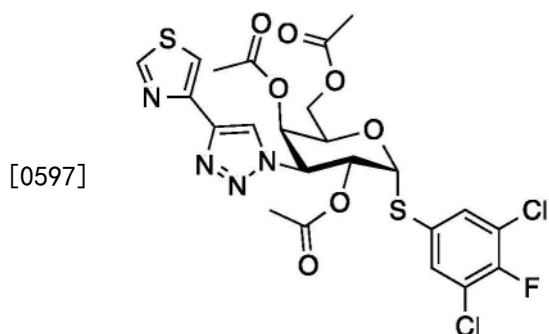


[0593] 向2-氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(50mg, 0.10mmol)在DMF(3mL)中的溶液加入TEA(0.10mL)、碘化亚铜(I)(6mg, 0.03mmol)、CsF(24mg, 0.15mmol)、4-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑(28mg, 0.15mmol)。将反应保持在室温,在 $\text{N}_2$ 下搅拌20h。加入水(10mL)和DCM(10mL)。将水相用DCM(5mL X 2)萃取,将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化,以得到所需产物(50mg, 64%)。

[0594] 对于 $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}_2]^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  ESI-MS m/z计算值:592.0;实测值:592.0。

[0595] i14)

[0596] 3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

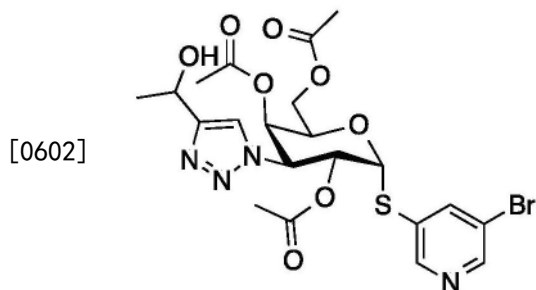


[0598] 向3,5-二氯-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.10mmol) 在DMF (3mL) 中加入TEA (0.10mL)、碘化亚铜(I) (6mg, 0.03mmol)、CsF (24mg, 0.15mmol)、2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑 (28mg, 0.15mmol)。将反应保持在室温,在 $N_2$ 下搅拌20h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL)。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取,将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化,以得到所需产物 (30mg, 48.5%)。

[0599] 对于 $[C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_7S_2]^+[M+H]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:619.0;实测值:619.0。

[0600] i15)

[0601] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(1-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



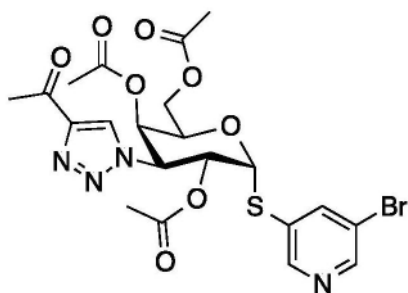
[0603] 向5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (250mg, 0.50mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液加入DIPEA (0.4mL)、碘化亚铜(I) (29mg, 0.15mmol)、3-丁炔-2-醇 (52mg, 0.75mmol)。将反应在室温下在 $N_2$ 气氛下搅拌20h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL),并且将相分离。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取,并且将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=1/1) 纯化,以得到所需产物 (170mg, 59.4%)。

[0604] 对于 $[C_{21}H_{25}BrN_4O_8S]^+[M+H]^+$  $m/z$ 计算值:573.0;实测值:573.0。

[0605] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(乙酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0606]

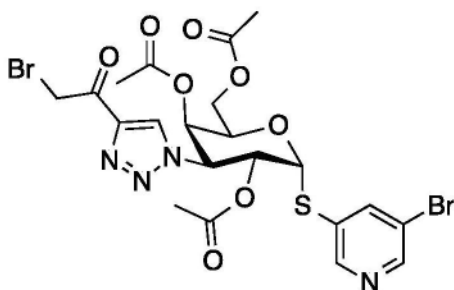


[0607] 向5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(1-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(170mg,0.30mmol)在DCM(4mL)中的溶液加入戴斯马丁氧化剂(252mg,0.60mmol)。将反应在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌20h。除去溶剂,得到残余物,并且将其通过色谱柱层析(PE/EA=1/1)纯化,以得到标题化合物(165mg,97%)。

[0608] 对于[C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>m/z计算值:571.0;实测值:571.0。

[0609] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-溴乙酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0610]



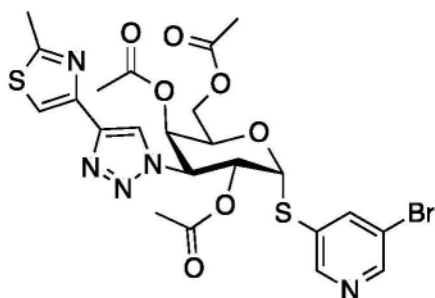
[0611] 在冰浴中,向5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(乙酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(165mg,0.29mmol)在DCM(5mL)中的溶液加入TEA(0.2mL)。10min后,将TBSOTf(0.2mL)加入混合物中。将反应保持在0℃,在N<sub>2</sub>下搅拌2h。加入水(10mL)和DCM(10mL),并且将相分离。用饱和NaHCO<sub>3</sub>(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机相,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。在冰浴中,将残余物溶解于THF(5mL)中,并且加入水(0.05mL)。10min后,加入NBS(52mg,0.29mmol)。将反应保持在0℃,在N<sub>2</sub>下搅拌10min。加入水(10mL)和TBME(10mL)。用饱和NaHCO<sub>3</sub>(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机相,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化,以得到标题化合物(150mg,80%)。

[0612] 对于[C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>m/z计算值:649.0;实测值:649.0。

[0613] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.63(d,J=2.0Hz,1H),8.60(d,J=1.9Hz,1H),8.20(s,1H),8.00(t,J=2.0Hz,1H),6.14(d,J=5.5Hz,1H),6.00(dd,J=11.7,5.5Hz,1H),5.60(d,J=2.1Hz,1H),5.27(dd,J=11.7,3.0Hz,1H),4.88-4.82(m,1H),4.67(s,2H),4.11(ddd,J=19.3,11.7,6.3Hz,2H),2.08(s,3H),2.04(s,3H),2.00(s,3H)。

[0614] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-甲基-4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0615]



[0616] 向5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-溴乙酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(50mg,0.08mmol)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液加入硫代乙酰胺(18mg,0.23mmol)、三氟甲磺酸银(40mg,0.15mmol)。将反应在50℃下在N<sub>2</sub>气氛下搅拌20h。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析(PE/EA=1/1)纯化,以得到标题化合物(30mg,60%)。

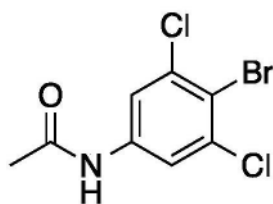
[0617] 对于[C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>m/z计算值:626.0;实测值:626.0。

[0618] i16)

[0619] 2,6-二氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0620] N-(4-溴-3,5-二氯苯基)乙酰胺

[0621]

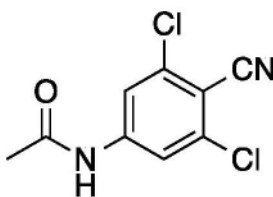


[0622] 向4-溴-3,5-二氯苯胺(1.00g,4.18mmol)在Ac<sub>2</sub>O(5mL)中的溶液加入吡啶(0.1mL)。将反应在室温下搅拌2h。将混合物倾倒入50mL冰水中并且用EA(20mL X 3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,以得到产物(1g,85%)。

[0623] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:282.0;实测值:282.0。

[0624] N-(3,5-二氯-4-氰基苯基)乙酰胺

[0625]

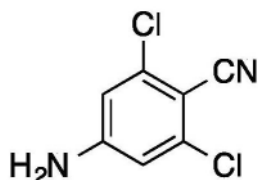


[0626] 向N-(4-溴-3,5-二氯苯基)乙酰胺(700mg,2.49mmol)在DMF(10mL)中的溶液加入CuCN(439mg,3.73mmol)。将反应在140℃下在N<sub>2</sub>下搅拌20h。将混合物冷却至室温。将水(50mL)和EA(30mL)加入到混合物中。将混合物过滤并且用EA(20mL X 2)洗涤。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过快速柱层析(EA/PE=5%~40%,ISCO 40g,30mL/min,正相硅胶,UV254)纯化,以得到目标化合物(500mg,88%)。

[0627] 对于[C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:229.0;实测值:229.0。

[0628] 4-氨基-2,6-二氯苯甲腈

[0629]

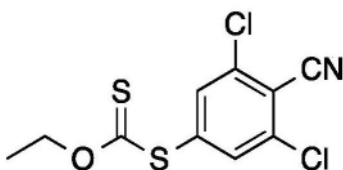


[0630] 向N-(3,5-二氯-4-氰基苯基)乙酰胺(500mg,2.19mmol)在EtOH(10mL)中的溶液加入浓HCl(0.2mL)。将反应在80℃下在N<sub>2</sub>下搅拌2h,并且然后在真空中浓缩。将残余物溶解于EA(10mL)中并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在真空中浓缩,以得到产物(300mg,74%)。

[0631] 对于[C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:187.0;实测值:187.0。

[0632] S-3,5-二氯-4-氰基苯基O-乙基二硫代碳酸酯

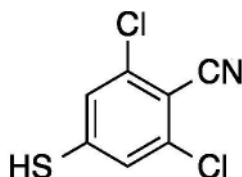
[0633]



[0634] 将4-氨基-2,6-二氯苯甲腈(300mg,1.61mmol)溶解于10ml HCl中并且冷却至0℃。缓慢加入NaNO<sub>2</sub>(111mg,1.61mmol)的水溶液,将反应混合物在0℃下搅拌,直至混合物澄清。将反应混合物加热至50℃,然后缓慢加入溶解于15ml水中的乙基黄原酸钾(388mg,2.42mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h。用EtOAc(100mL)萃取反应混合物。将有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩,以得到150mg粗产物,将其立即用于下一步骤。

[0635] 2,6-二氯-4-巯基苯甲腈

[0636]

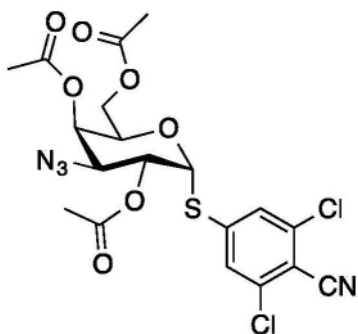


[0637] 将S-3,5-二氯-4-氰基苯基O-乙基二硫代碳酸酯(150mg,0.52mmol)溶解于5ml乙醇中。将反应混合物在85℃下搅拌,然后缓慢加入KOH(98mg,2mmol)。将反应在85℃下搅拌2h。通过加入HCl将pH调节至pH 4-5。将反应混合物用EA(5mL X 2)萃取并且将相分离,从合并的有机物中除去溶剂,以得到产物。(70mg,60%)

[0638] 对于[C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>NS]<sup>-</sup>[M+H]<sup>-</sup>ESI-MS m/z计算值:202.0;实测值:202.0。

[0639] 2,6-二氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

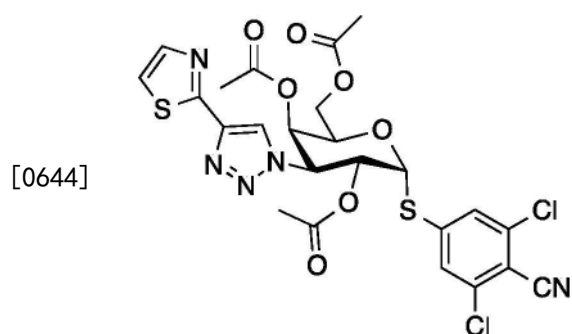
[0640]



[0641] 在0℃下,将NaH (17mg, 0.42mmol) 加入到2,6-二氯-4-巯基苯甲腈 (70mg, 0.35mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中。将溶液在室温下搅拌30min。然后将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷 (98mg, 0.28mmol) 加入到混合物中。将反应在50℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,并且加入水 (10mL), 然后用EtOAc (10mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过biotage上的快速柱层析 (EA/PE=5%~40%, ISC040g, 30mL/min, 正相硅胶, UV254) 纯化,以得到目标化合物 (10mg, 18.1% 产率), 为白色固体。

[0642] 对于[C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+18]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:534.0;实测值:534.0。

[0643] 2,6-二氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

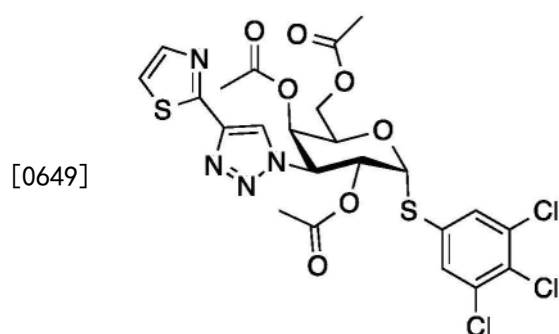


[0645] 向2,6-二氯-苯甲腈-4-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷 (10mg, 0.02mmol) 在DMF (3mL) 中加入TEA (0.05mL)、碘化亚铜(I) (2mg, 0.006mmol)、CsF (5mg, 0.03mmol)、2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑 (6mg, 0.03mmol)。将反应保持在室温,在N<sub>2</sub>下搅拌20h。加入水 (5mL) 和DCM (5mL)。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取,将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化,以得到所需产物 (4mg, 32%)。

[0646] 对于[C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:626.0;实测值:626.0。

[0647] i17)

[0648] 3,4,5-三氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



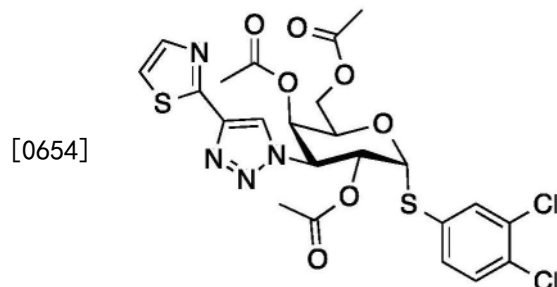
[0650] 向3,4,5-三氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.10mmol) 在DMF (3mL) 中加入TEA (0.10mL)、碘化亚铜(I) (6mg, 0.03mmol)、CsF (24mg, 0.15mmol)、2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑 (28mg, 0.15mmol)。将反应在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌20h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL)。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取,将合并的有机相

用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到所需产物 (30mg, 49%)。

[0651] 对于  $[C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_7S_2]^+ [M+H]^+ ESI-MS$  m/z 计算值: 636.0; 实测值: 636.0。

[0652] i18)

[0653] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

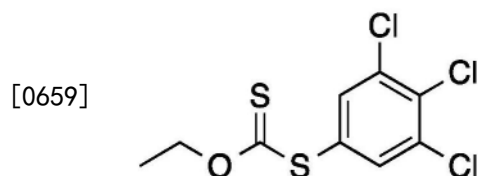


[0655] 向3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (50mg, 0.10mmol) 在DMF (3mL) 中加入TEA (0.10mL)、碘化亚铜(I) (6mg, 0.03mmol)、CsF (24mg, 0.15mmol)、2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑 (28mg, 0.15mmol)。将反应在室温下在 $N_2$ 气氛下搅拌20h。加入水 (10mL) 和DCM (10mL)。将水相用DCM (5mL X 2) 萃取, 将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到所需产物 (30mg, 49%)。

[0656] 对于  $[C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_7S_2]^+ [M+H]^+ ESI-MS$  m/z 计算值: 635.0; 实测值: 635.0。

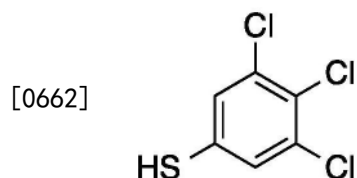
[0657] i19)

[0658] 0-乙基S-3,4,5-三氯苯基二硫代碳酸酯



[0660] 将3,4,5-三氯苯胺 (2.0g, 10mmol) 溶解于10ml HCl中并且冷却至0℃。缓慢加入 $NaNO_2$  (111mg, 1.61mmol) 的水溶液, 将反应混合物在0℃下搅拌, 直至混合物澄清。将反应混合物加热至50℃, 然后缓慢加入溶解于15ml水中的乙基黄原酸钾 (2.7g, 15mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h。用EtOAc (100mL) 萃取反应混合物。将有机相用盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩, 以得到2g粗产物, 将其立即用于下一步骤。

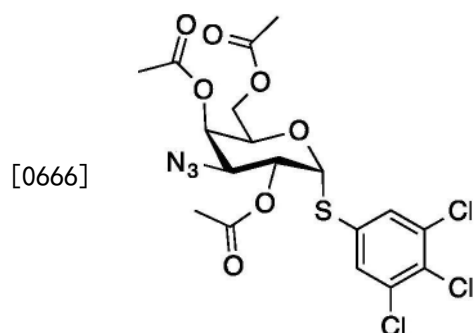
[0661] 3,4,5-三氯苯硫酚



[0663] 将0-乙基S-3,4,5-三氯苯基二硫代碳酸酯 (2g, 7mmol) 溶解于20mL乙醇中, 将溶液在85℃下搅拌, 将KOH (0.98g, 20mmol) 缓慢加入其中, 然后在85℃下搅拌2h, 加入HCl使pH至4~5, 用EA (20mL X 2) 萃取, 得到标题化合物 (850mg, 58%)。

[0664] 对于 $[C_6H_3Cl_2FS]^- [M+H]^+ ESI-MS$   $m/z$ 计算值:211.0;实测值:211.0。

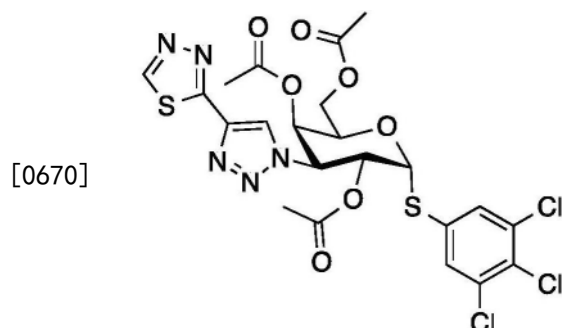
[0665] 3-叠氮基-1,3-二脱氧-2,4,6-三-O-乙酰基-1-(3,4,5-三氯苯硫酚)- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0667] 在0℃下,将NaH(90mg,2.24mmol)加入到3,4,5-三氯苯硫酚(400mg,2.04mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将溶液在室温下搅拌30min,然后加入2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷(570mg,1.63mmol)。将反应在50℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,并且加入水(20mL)。将反应混合物用EtOAc(15mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱层析(EA/PE=5%~40%,ISCO 40g,30mL/min,正相硅胶,UV254)纯化,以得到目标化合物(150mg,18%产率),为白色固体。

[0668] 对于 $[C_{18}H_{18}Cl_3FN_3O_7S]^+ [M+H]^+ ESI-MS$   $m/z$ 计算值:526.0;实测值:526.0。

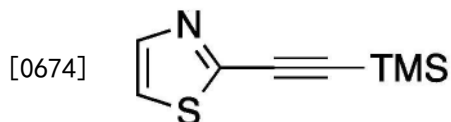
[0669] 3,4,5-三氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0671] 向3-叠氮基-1,3-二脱氧-2,4,6-三-O-乙酰基-1-(3,4,5-三氯苯硫酚)- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(50mg,0.10mmol)在DMF(3mL)中加入TEA(0.10mL)、碘化亚铜(I)(6mg,0.03mmol)、CsF(24mg,0.15mmol)、2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑(28mg,0.15mmol)。将反应在室温下在 $N_2$ 气氛下搅拌20h。加入水(10mL)和DCM(10mL)。将水相用DCM(5mL X 2)萃取,将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂得到残余物。将残余物通过色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化,以得到所需产物(30mg,49%)。

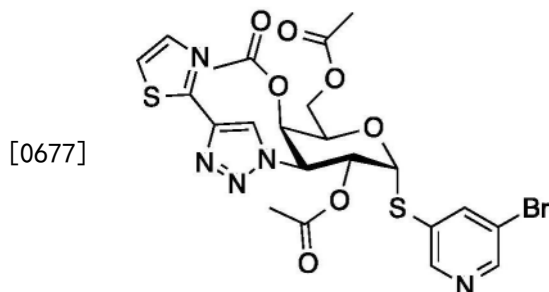
[0672] 对于 $[C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_7S_2]^+ [M+H]^+ ESI-MS$   $m/z$ 计算值:636.0;实测值:636.0。

[0673] i20) 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷



[0675] 将2-溴噻唑 (5g, 30.5mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷 (8.982g, 91.5mmol)、碘铜 (1740mg, 9.15mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II) (1113mg, 1.52mmol) 和DIPEA (11.82g, 91.5mmol) 溶解于THF (200mL) 中。将混合物在60℃下在N<sub>2</sub>下搅拌过夜。将混合物用EtOAc (30mL X 2) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱柱层析纯化, 使用的梯度为EtOAc/PE (13%), 以得到标题化合物800mg (14.5% 产率), 为棕色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.81 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=3.3Hz, 1H), 0.28 (s, 9H)。对于[C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NSSi]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:182.0;实测值:182.0。

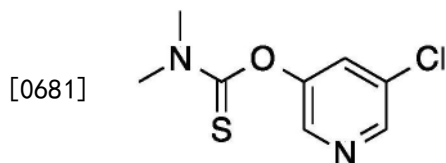
[0676] 5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



[0678] 将5-溴吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷 (144mg, 0.286mmol)、三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷 (104mg, 0.572mmol)、碘化亚铜(I) (16.3mg, 0.0858mmol)、TEA (0.12mL) 0.858mmol 和CsF (43.5mg, 0.286mmol) 溶解于乙腈 (8.00mL) 中。将混合物在rt下搅拌过夜。将混合物用EtOAc (10mL X 2) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱柱层析纯化, 使用的梯度为EtOAc/PE (27%), 以得到标题化合物, 为白色固体, 140mg (79.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.62 (dd, J=5.8, 1.9Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.17 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.01 (dd, J=11.7, 5.6Hz, 1H), 5.64 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.28 (dd, J=11.8, 3.0Hz, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 4.26-3.99 (m, 2H), 3.83-3.66 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。对于[C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:612.0;实测值:612.0。

[0679] i21) 5-氯吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0680] O-[(5-氯-3-吡啶基)]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酸酯

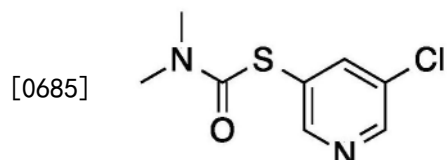


[0682] 在0℃下向5-氯吡啶-3-醇 (3.0g, 23.2mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中的溶液

加入NaH (1.5g, 40%, 在矿物质中, 25.5mmol), 然后将混合物在0℃下搅拌30min。将二甲基硫代氨基甲酰氯 (3.15g, 25.5mmol) 加入到混合物中, 然后将其在室温下搅拌20h。通过TLC跟踪反应。将反应用水 (150mL) 淬灭。将混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80mL X 3) 萃取, 并且弃去水相。将合并的有机层用盐水 (80mL X 2) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过Biotage (EA:PE=1:5至1:2, ISCO® 40g, 40mL/min, 正相二氧化硅, uv254) 纯化。得到4g (79.7%) 的标题化合物, 为棕色油状物。

[0683] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:217.0;实测值:217.0。

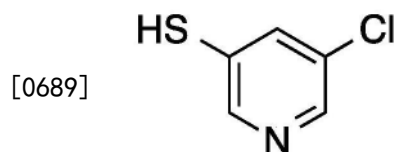
[0684] S-[ (5-氯-3-吡啶基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯



[0686] 将S-[ (5-氯-3-吡啶基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯 (4g, 18.5mmol) 溶于苯氧基苯 (20mL) 中, 加入到2mL回流的苯氧基苯中。2h后, TLC分析表明起始物料的总消耗。将反应混合物冷却并且运行通过200g SiO<sub>2</sub>以除去苯氧基苯, 随后用PE:EA=1:2洗脱, 以得到目标化合物, S-[ (5-氯-3-吡啶基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯3.9g (98%), 为黄色固体。

[0687] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:217.0;实测值:217.0。

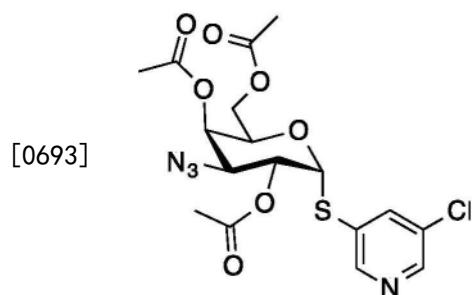
[0688] 5-氯吡啶-3-硫醇



[0690] 向S-[ (5-氯-3-吡啶基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯 (800mg, 3.69mmol) 在甲醇 (5mL) 中的溶液加入2N NaOH (5mL)。将反应在70℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温, 并且加入NaHSO<sub>4</sub>aq以调节pH 6-7。然后加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10/1) (10mL)。将水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10/1) (30mL X 2) 萃取, 将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到350mg (65%) 的5-氯吡啶-3-硫醇, 为黄色固体, 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0691] 对于[C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>ClNS]<sup>-</sup>[M-H]<sup>-</sup>ESI-MS m/z计算值:144.0;实测值:144.0。

[0692] 5-氯吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



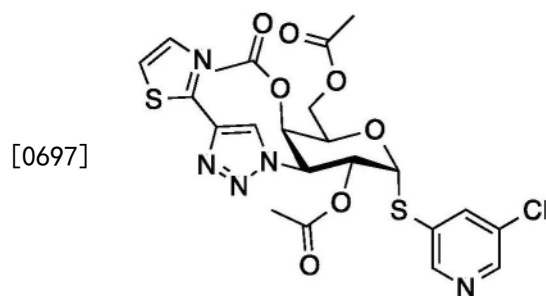
[0694] 向5-氯吡啶-3-硫醇 (350mg, 2.40mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (783mg, 2.40mmol), 将混合物在室温下搅拌30min。将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-



$\beta$ -D-吡喃半乳糖苷(420mg, 1.20mmol)加入到溶液中。将反应混合物在室温下搅拌20h。加入水(40mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40mL)。将水相用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40mL X 2)萃取,将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过色谱柱层析纯化(PE/EA=2/1),以得到400mg(73%)的标题化合物,为白色固体。

[0695]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.70 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 5.53 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H), 5.24 (dd,  $J=11.1, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (dd,  $J=7.5, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 4.23 (dd,  $J=11.1, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (ddd,  $J=19.5, 11.6, 6.2\text{Hz}$ , 3H), 3.62 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。对于 $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:459.0;实测值:459.0。

[0696] 5-氯吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

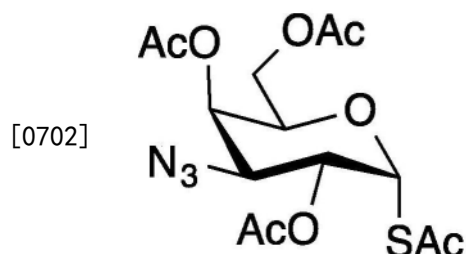


[0698] 将5-氯吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(100mg, 0.218mmol)、TEA(0.152mL) 1.09mmol)、碘化亚铜(I)(12.5mg, 0.0654mmol)、CsF(49.7mg, 0.327mmol)和三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(59.3mg, 0.327mmol)溶解于 $\text{CH}_3\text{CN}$ (10mL)中。将反应在室温下在 $\text{N}_2$ 下搅拌20h。加入水(10mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mL)。将水相用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL X 2)萃取,将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化。得到80.0mg(65%)的标题化合物,为白色固体。

[0699] 对于 $[\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:615.0;实测值:615.0。

[0700] i22) 5-溴-2-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷和

[0701] i23) 5-氯-6-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷乙酰基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

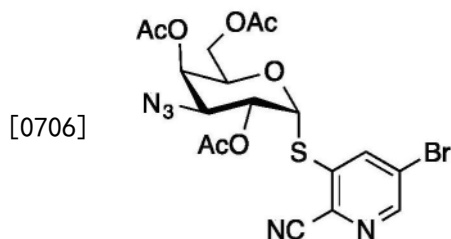


[0703] 向2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷(1.00g, 2.86mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下加入硫代乙酸钾(653mg, 5.72mmol),持续20h。加入水(50mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)。将水相用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL X 2)萃取,将合并的有机相用水

(100ml) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱柱层析 (PE/EA=3/1) 纯化。得到400mg (36%) 的标题化合物, 为浆状物。

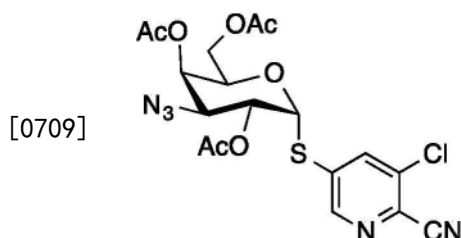
[0704] 对于  $[C_{14}H_{19}N_3O_8S]^+ [M+18]^-$  ESI-MS  $m/z$  计算值: 407.0; 实测值: 407.0。

[0705] 5-溴-2-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0707] 和

[0708] 5-氯-6-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



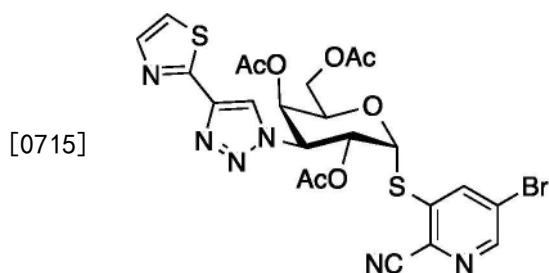
[0710] 将乙酰基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (400mg, 1.03mmol)、5-溴-3-氯-吡啶-2-甲腈 (447mg, 0.205mmol) 和N-乙基乙胺 (0.213mL, 2.05mmol) 溶解于DMF (16mL) 中。将反应在室温下搅拌20h。加入水 (50mL) 和  $CH_2Cl_2$  (50mL)。将水相用  $CH_2Cl_2$  (50mL X 2) 萃取, 将合并的有机相用水 (100ml) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过色谱柱层析 (PE/EA=3/1) 纯化, 以得到标题产物混合物 (200mg, 38%)。5-溴-2-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0711] 对于  $[C_{18}H_{18}ClN_5O_7S]^- [M+H]^+$  ESI-MS  $m/z$  计算值: 484.0; 实测值: 484.0。

[0712] 5-氯-6-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

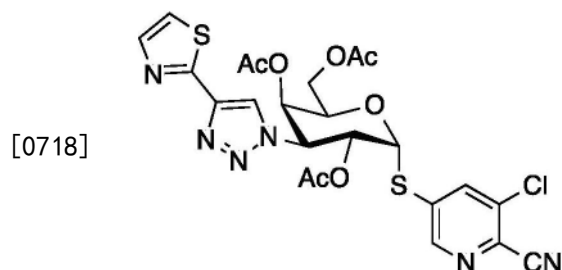
[0713] 对于  $[C_{18}H_{18}BrN_5O_7S]^- [M+H]^+$  ESI-MS  $m/z$  计算值: 528.0; 实测值: 528.0。

[0714] i22) 5-溴-2-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0716] 和

[0717] i23) 5-氯-6-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0719] 将5-溴-2-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷和5-氯-6-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷的混合物(200mg)、TEA(0.0528mL) 0.379mmol)、碘化亚铜(I)(72.1mg, 0.379mmol)、CsF(57.5mg, 0.379mmol)和三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(103mg, 0.568mmol)溶解于CH<sub>3</sub>CN(5mL)中。将混合物在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌20h。加入水(10mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)。将水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL X 2)萃取,将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化,以得到:

[0720] i22) 5-溴-2-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0721] 产率60.0mg(24.9%)。

[0722] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.63(d, J=2.0Hz, 1H), 8.15(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.80(d, J=3.2Hz, 1H), 7.33(d, J=3.2Hz, 1H), 6.23(d, J=5.5Hz, 1H), 6.02(dd, J=11.7, 5.6Hz, 1H), 5.60(d, J=2.2Hz, 1H), 5.19(dd, J=11.7, 3.0Hz, 1H), 4.79-4.75(m, 1H), 4.15-3.98(m, 3H), 2.03(s, 3H), 1.96(d, J=1.2Hz, 6H)。对于[C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:637.0;实测值:637.0。

[0723] 和

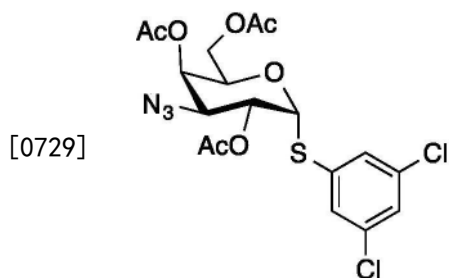
[0724] i23) 5-氯-6-氰基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0725] 120mg(53.5%)。

[0726] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 8.63(d, J=1.9Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 7.86(d, J=3.2Hz, 1H), 7.40(d, J=3.2Hz, 1H), 6.36(d, J=5.5Hz, 1H), 6.07(dd, J=11.7, 5.6Hz, 1H), 5.65(d, J=2.3Hz, 1H), 5.26(dd, J=11.7, 3.0Hz, 1H), 4.76(dd, J=7.3, 4.9Hz, 1H), 4.11(ddd, J=22.1, 13.0, 6.2Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 1.99(d, J=7.3Hz, 6H)。对于[C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:593.0;实测值:593.0。

[0727] i24) 2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

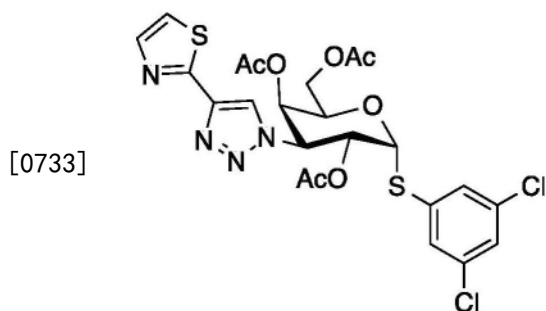
[0728] 3,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0730] 将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷(300mg, 0.858mmol)、3,5-二氯苯硫酚(307mg, 1.72mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (559mg, 1.72mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中。将混合物在室温下搅拌过夜。加入EtOAc(100mL)。将混合物用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过在硅胶色谱柱上层析纯化,使用的梯度为EtOAc/PE(40%),以得到280mg(66%)的标题化合物,为白色固体。

[0731] 对于 $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}]^+[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ESI-MS m/z计算值:509.0;实测值:509.0。

[0732] 3,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

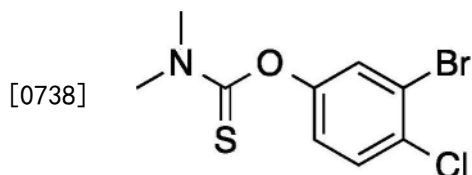


[0734] 将3,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(250mg, 0.508mmol)和三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(184mg, 1.02mmol)溶解于乙腈(12.00mL)中。加入碘化亚铜(I)(29.0mg, 0.152mmol)、TEA(0.212mL, 1.52mmol)和 $\text{CsF}$ (77.1mg, 0.508mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入EtOAc(100mL)。将溶液用水(100mL)、盐水(150mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过在硅胶色谱柱上层析纯化,使用的梯度为EtOAc/PE(40%),以得到150mg(49%)的标题化合物,为白色固体。

[0735] 对于 $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS m/z计算值:601.0;实测值:601.0。

[0736] i25) 3-溴-4-氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0737] O-[(3-溴-4-氯苯基)]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯

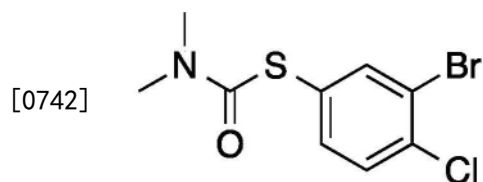


[0739] 在0℃下向3-溴-4-氯苯酚(2g, 9.64mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液加入NaH(244mg, 10.6mmol),然后将混合物保持在相同温度,搅拌30min。将二甲基硫代氨基甲酰氯(1.311g, 10.6mmol)加入到混合物中,然后将其在室温下搅拌20h。用水(50mL)淬灭反

应。将混合物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL X 3) 萃取,并且弃去水相。将合并的有机层用盐水 (40mL X 3) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱层析纯化,使用Biotage (EA:PE=0~20%, ISCO®40g, 40mL/min, 正相二氧化硅, uv254)。得到2.5g (88.0%)的标题化合物,为棕色。

[0740]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 3.44 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)。

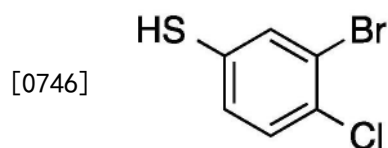
[0741] S-[(3-溴-4-氯苯基)]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯



[0743] 将O-[(3-溴-4-氯苯基)]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯 (2.5g, 8.49mmol) 溶解于苯氧基苯 (20mL) 中,然后将混合物回流2小时。TLC分析表明起始物料的总消耗。将反应混合物冷却并且通过硅胶色谱柱层析纯化,使用的梯度为EA/PE从0~35%。得到2.4g (96.0%)的标题化合物,为黄色固体。

[0744] 对于 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClNOS}]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:292.9;实测值:294.0。

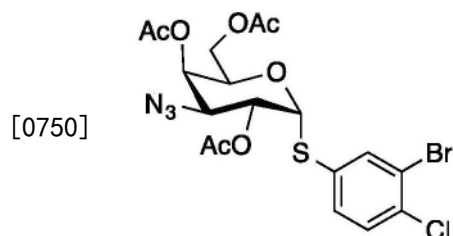
[0745] 3-溴-4-氯苯硫酚



[0747] 将NaOH (679mg, 17.0mmol) 加入到S-[(3-溴-4-氯苯基)]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯 (1.00g, 3.39mmol) 在EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (25.0mL, 3/1) 中的溶液中。将反应回流16小时。将混合物浓缩至约10mL,溶于30mL EtOAc,加入2mol/L盐酸,以将pH调节至约6。将混合物用EtOAc (10mL X 3) 萃取,并且弃去水相。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到500mg (65.9%) 粗产物,将其直接用于下一步骤而不进一步纯化。

[0748] 对于 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{BrClS}]^-[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:221.9;实测值:223.0。

[0749] 3-溴-4-氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



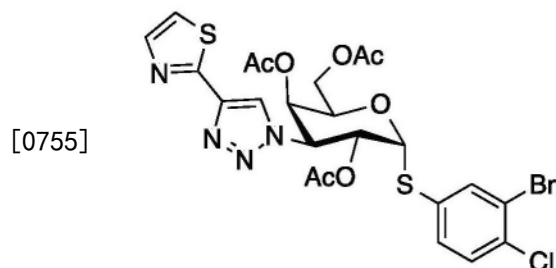
[0751] 在0℃下,将 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (279mg, 0.858mmol) 加入到3-溴-4-氯苯硫酚 (192mg, 0.858mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。将溶液在室温下搅拌30min。然后将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷 (200mg, 0.572mmol) 加入到混合物中。将反应在50℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,并且加入水 (50mL)。然后将其用EtOAc (15mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其

通过快速柱层析纯化,使用 **biotage**<sup>®</sup> (EA/PE=5%~40%, **ISCO**<sup>®</sup> 40g, 30mL/min, 正相硅胶, uv 254)。得到200mg (65.2%)的标题化合物,为灰色固体。

[0752] 对于  $[C_{18}H_{19}BrClN_3O_7S]^+[M+H]^+$  ESI-MS  $m/z$  计算值:535.0;实测值:536.0。

[0753]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.90 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.40 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J=10.9, 5.5$ Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J=11.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J=11.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=11.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.42 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

[0754] 3-溴-4-氯苯基2,4,6-三-0-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



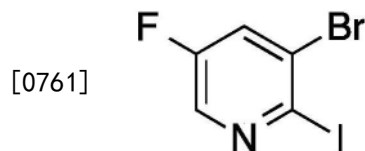
[0756] 将3-溴-4-氯苯基2,4,6-三-0-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (200mg, 0.373mmol)、TEA (0.260mL)、碘化亚铜(I) (21.3mg, 0.112mmol)、CsF (84.9mg, 0.559mmol) 和三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷 (101mg, 0.559mmol) 溶解于  $CH_3CN$  (10mL) 中。将反应在室温下在  $N_2$  下搅拌过夜。将混合物用  $CH_2Cl_2$  (5mL X 2) 萃取,将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经  $Na_2SO_4$  干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析 (PE/EA=2/1) 纯化,以得到标题化合物150mg (62.3%)。

[0757] 对于  $[C_{23}H_{22}BrClN_4O_7S_2]^+[M+H]^+$  ESI-MS  $m/z$  计算值:644.0;实测值:645.0。

[0758]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=3.2$ Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.16 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 5.99 (dd,  $J=11.7, 5.6$ Hz, 1H), 5.62 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 5.34-5.17 (m, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H), 4.26-3.96 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

[0759] i26) 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-0-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0760] 3-溴-5-氟-2-碘-吡啶

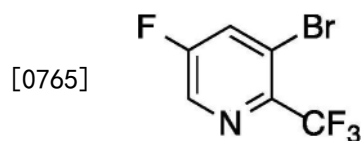


[0762] 将2,3-二溴-5-氟-吡啶 (5.00g, 19.6mmol)、NaI (8821mg, 58.9mmol) 和氯(三甲基)硅烷 (2131mg, 19.6mmol) 在  $MeCN$  (50mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物倾倒入2.0M氢氧化钠水溶液 (10mL) 中并且用二乙醚 (20mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱层析纯化,使用 **biotage**<sup>®</sup> (EA/

PE=1%~10%, ISCO® 40g, 25mL/min, 正相硅胶, uv254), 以得到3.8g (64.2%) 的标题化合物, 为灰色固体。

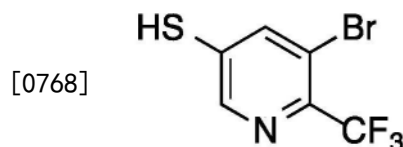
[0763] 对于[C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>BrFIN] [M] ESI-MS m/z计算值301; 实测值: 301。

[0764] 3-溴-5-氟-2-(三氟甲基)吡啶



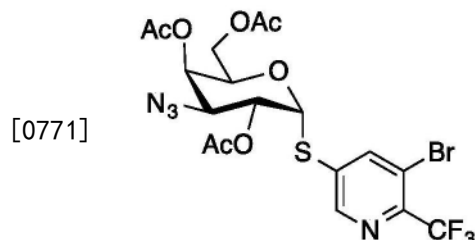
[0766] 将KF (212mg, 3.64mmol) 和碘铜 (631mg, 3.31mmol) 充分混合, 然后在真空 (1mm Hg) 下用本生灯的轻轻摇动的火焰加热直至获得均匀的呈绿色的颜色。将NMP (10mL) 和 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (471mg, 3.31mmol) 加入到混合物中。将混合物在50℃下搅拌45min。加入3-溴-5-氟-2-碘-吡啶 (1000mg, 3.31mmol)。将混合物在50℃下搅拌过夜。通过GC-MS监测反应, 其表明形成的产物。将水 (20mL) 加入到混合物中并且用EtOAc (15mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过快速柱层析Biotage (EA/PE=1%~50%, ISCO® 40g, 25mL/min, 正相硅胶, uv 254) 纯化。得到575mg (71.1%) 的标题化合物, 为白色固体。对于[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>BrF<sub>4</sub>N] [M] ESI-MS m/z计算值: 242.9; 实测值: 243.0。

[0767] 5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇



[0769] 将3-溴-5-氟-2-(三氟甲基)吡啶 (575mg, 2.36mmol) 和硫化二钠 (623mg, 2.59mmol) 溶解于DMF (10mL) 中。将反应混合物在室温下搅拌3h。向混合物中加入10% aq NaOH至pH~9。将混合物用Et<sub>2</sub>O (30mL X 3) 萃取, 将水层用2M NaHSO<sub>4</sub>酸化至pH~3。用EA (3X 15mL) 萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过快速柱层析纯化, 使用 biotage® (EA/PE=1%~50%, ISCO® 20g, 15mL/min, 正相硅胶, uv 254), 以得到300mg (49.3%) 的标题化合物, 得到棕色油状物, 将其用于下一步骤而不进一步纯化。

[0770] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

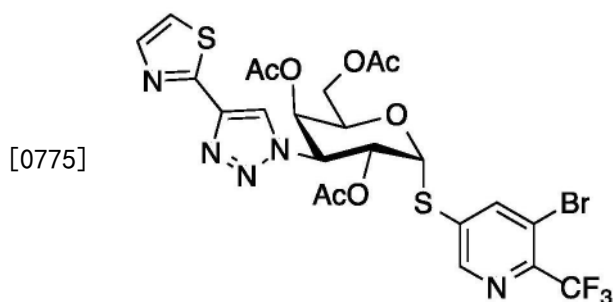


[0772] 在0℃下, 将Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186mg, 0.572mmol) 加入到5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-3-硫醇 (295mg, 1.14mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。将溶液在rt下搅拌30min。然后将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷 (200mg, 0.572mmol) 加入到混合物中。

将反应在50℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,并且加入水(30mL),然后用EtOAc(15mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱层析纯化,使用biotage®(EA/PE=5%~40%,ISCO®40g,30mL/min,正相硅胶,uv 254),以得到标题化合物91.0mg(27.9%),为白色固体。

[0773] 对于[C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:570.0;实测值:571.1。

[0774] 5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



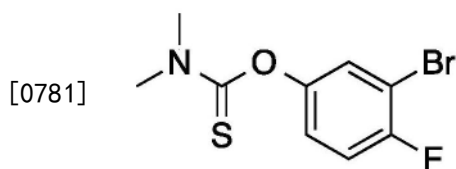
[0776] 向5-溴-6-三氟甲基-吡啶-3-基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(91.0mg,0.159mmol)在CH<sub>3</sub>CN(5mL)中的溶液加入TEA(0.111mL,0.796mmol)、碘化亚铜(I)(9.10mg,0.0478mmol)、CsF(36.3mg,0.239mmol)、三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(43.3mg,0.239mmol)。将反应在室温下在氮气氛下搅拌20h。加入水(10mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)。将水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL X 2)萃取,将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。除去溶剂,得到残余物,将其通过色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化,以得到66.0mg(60.9%)的标题化合物。

[0777] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.59(d,J=1.8Hz,1H),8.13(d,J=1.5Hz,1H),8.07(s,1H),7.79(d,J=3.2Hz,1H),7.33(d,J=3.2Hz,1H),6.26(d,J=5.5Hz,1H),6.00(dd,J=11.7,5.5Hz,1H),5.58(d,J=2.5Hz,1H),5.22(dd,J=11.7,3.0Hz,1H),4.72(dd,J=7.4,4.8Hz,1H),4.10-3.99(m,3H),3.42(s,1H),1.98(s,2H),1.92(d,J=1.0Hz,6H)。

[0778] 对于[C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:679.0;实测值:680.0。

[0779] i27) 3-溴-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

[0780] O-[(3-溴-4-氟苯基)]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯



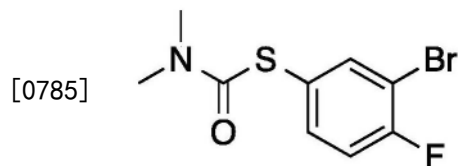
[0782] 在0℃下向3-溴-4-氟-苯酚(2.00g,10.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液加入NaH(0.481g,60%,在矿物质中,12.5mmol),然后将混合物在0℃下搅拌30min。将二甲基硫代氨基甲酰氯(1.55g,12.6mmol)加入到混合物中,然后将其在室温下搅拌20h。TLC分析表明产物的形成。将反应混合物用水(150mL)淬灭,并且用EtOAc(50mL X3)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱层析(EA:PE=0~40%,ISCO®40g,40mL/min,正相二氧化硅,uv254)纯化。得



到2.2g (75.5%)的标题化合物,为灰色固体。

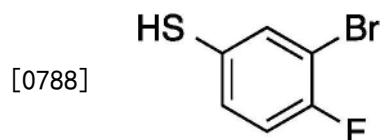
[0783] 对于 $[\text{C}_9\text{H}_9\text{BrFNOS}]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:277.0;实测值:278.0。

[0784] S-[ (3-溴-4-氟苯基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯



[0786] 将O-[ (3-溴-4-氟苯基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯(2.4g, 8.63mmol)溶解于苯氧基苯(20mL)中,然后将混合物在260℃下搅拌2小时。TLC分析表明起始物料的总消耗。将反应混合物冷却并且通过硅胶色谱柱层析纯化,使用的梯度为EA/PE从0~40%。这样得到标题化合物2.0g (83.3%),为黄色固体。对于 $[\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:277.0;实测值:278.0。

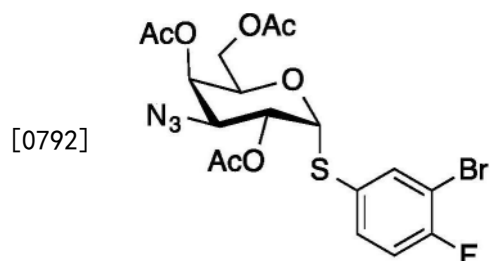
[0787] 3-溴-4-氟苯硫酚



[0789] 向S-[ (3-溴-4-氟苯基) ]N,N-二甲基氨基甲酰基硫酯(834mg, 3.00mmol)在EtOH(15.0mL)中的溶液加入水(5mL)和KOH(337mg, 6.00mmol)。将反应在70℃下搅拌16h。将混合物浓缩并且将残余物直接用于下一步骤而不进一步纯化。

[0790] 对于 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{BrFS}]^-[\text{M}-\text{H}]^-$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:205.9;实测值:205.0。

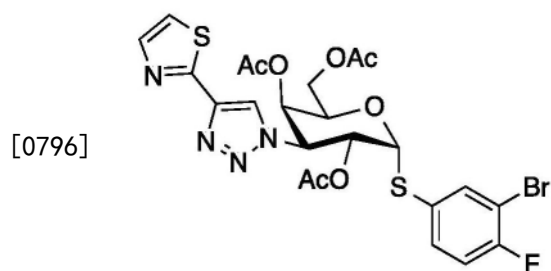
[0791] 3-溴-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷



[0793] 向3-溴-4-氟苯硫酚(518mg, 2.50mmol)在DMF(10mL)中的溶液加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (326mg, 1.00mmol),将混合物在室温下搅拌30min。将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷(350mg, 1.00mmol)加入到溶液中。将反应混合物在室温下搅拌20h。加入水(40mL)和EtOAc(100mL),并且将相分离。将有机相用水和盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析(EtOAc/石油醚,70%)纯化,以得到标题化合物,为白色固体,140mg (26.9%)。

[0794]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ7.61 (dd,  $J=6.4, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (ddd,  $J=8.5, 4.5, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.83 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 5.41 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 5.19 (dd,  $J=11.0, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.67-4.46 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J=11.6, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (dd,  $J=11.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (dd,  $J=10.9, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。对于 $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrFN}_3\text{O}_7\text{S}]^+[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值:519.0;实测值:537.0。

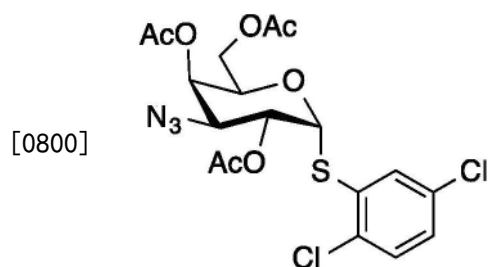
[0795] 3-溴-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0797] 将3-溴-4-氟-苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(140mg, 0.269mmol)、TEA(0.113mL) 0.807mmol)、碘化亚铜(I)(15.4mg, 0.0807mmol)、CsF(40.9mg, 0.269mmol)和三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(97.6mg, 0.538mmol)溶解于CH<sub>3</sub>CN(10mL)中。将反应在室温下在N<sub>2</sub>下搅拌过夜。将混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL X 2)萃取,将合并的有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化,以得到80.0mg(64.6%)的标题化合物。对于[C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:628.0;实测值:629.0。

[0798] 2,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

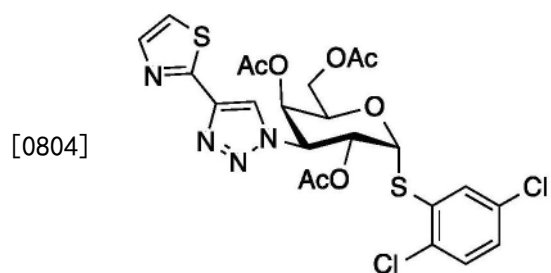
[0799] 2,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0801] 将2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-1-氯-3-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷(350mg, 1.00mmol)和2,5-二氯苯硫酚(358mg, 2.00mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中。加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(652mg, 2.00mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入EtOAc(100mL)。将反应混合物用水,盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩,以得到粗产物,将其通过在硅胶色谱柱上层析纯化,使用的梯度为EtOAc/PE(40%),以得到标题化合物,为白色固体,200mg(40.6%)。

[0802] 对于[C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S]<sup>+</sup>[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:509.0;实测值:509.0。

[0803] 2,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

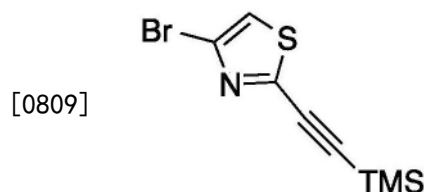


[0805] 将2,5-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(200mg, 0.406mmol)和三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(147mg, 0.812mmol)溶解于乙腈(6.00mL)中。加入碘化亚铜(I)(23.2mg, 0.122mmol)、TEA(0.170mL, 1.22mmol)和CsF(61.7mg, 0.406mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入EtOAc(100mL)并且将反应混合物用水(100mL), 盐水(150mL)洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并且浓缩, 以得到粗产物, 将其通过在硅胶色谱柱上层析纯化, 使用的梯度为EtOAc/PE(40%), 以得到标题化合物, 为白色固体, 170mg(69.6%)。

[0806] 对于 $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值: 601.0; 实测值: 601.0。

[0807] i29) 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-溴-(噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

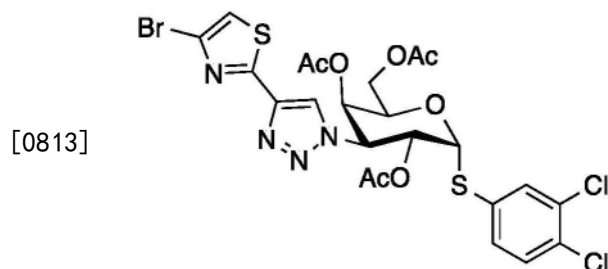
[0808] 2-(4-溴噻唑-2-基)乙炔基-三甲基-硅烷



[0810] 向2,4-二溴噻唑(2.00g, 8.23mmol)在 $\text{CH}_3\text{CN}$ (30mL)中的溶液加入碘化亚铜(I)(78.4mg, 0.412mmol)、TEA(5.74mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (289mg, 0.412mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷(1.21g, 12.3mmol)。将混合物在 $\text{N}_2$ 下在50℃下加热20h。除去溶剂, 得到残余物, 将其通过色谱柱层析(PE/EA=10/1)纯化, 以得到300mg(14%)的标题化合物。

[0811] 对于 $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{Si}]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值: 259; 实测值: 259。

[0812] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-溴-(噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

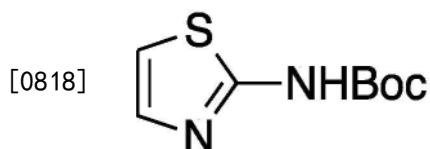


[0814] 向3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(200mg, 0.406mmol)在 $\text{CH}_3\text{CN}$ (5mL)中的溶液加入TEA(0.283mL)、碘化亚铜(I)(23.2mg, 0.122mmol)、CsF(92.6mg, 0.609mmol)、2-(4-溴噻唑-2-基)乙炔基-三甲基-硅烷(159mg, 0.609mmol)。将反应在室温下在氮气气氛下搅拌20h。加入水(10mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mL)。将水相用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL X 2)萃取并且将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到粗产物, 将其通过色谱柱层析(PE/EA=2/1)纯化, 以得到标题化合物, 为白色固体, 120mg(43.4%)。

[0815] 对于 $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ ESI-MS  $m/z$ 计算值: 677.9; 实测值: 679.0。

[0816] i30) 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

[0817] 叔丁基噻唑-2-基氨基甲酸酯

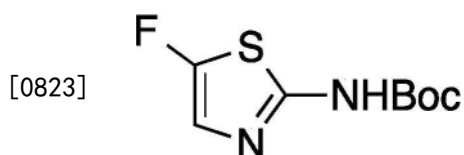


[0819] 将(Boc)<sub>2</sub>O (52.305g, 240mmol) 逐滴加入到噻唑-2-胺 (20.0g, 200mmol) 在四氢呋喃溶液 (150mL) 中的溶液中, 然后在室温下搅拌16h。在真空中除去溶剂, 以得到粗产物, 将其在EtOAc中粉碎并且过滤。得到19.0g (47.5%) 的标题化合物, 为白色固体。

[0820] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ12.20 (s, 1H), 7.38 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=3.6Hz, 1H), 1.59 (s, 9H)。

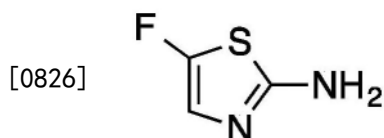
[0821] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>[M+Na]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:223.1;实测值:223.0。

[0822] 叔丁基N-(5-氟噻唑-2-基)氨基甲酸酯



[0824] 在-78℃下, 以超过30分钟向叔丁基噻唑-2-基氨基甲酸酯 (17.0g, 484.9mmol) 在THF (100mL) 中的溶液逐滴加入正丁基锂在己烷中的溶液 (74.7mL, 187mmol, 2.5mol/L), 并且将混合物温热至-10℃超过1h。将混合物再次冷却至-78℃, 并且然后加入N-氟苯-磺酰亚胺 (2.362g, 7.49mmol)。将丙酮-干冰浴除去, 并且将混合物搅拌30分钟。然后, 将反应混合物倾倒入冷水 (100mL) 中, 并且将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL X 3) 萃取。将合并的有机层用2N HCl、水和盐水洗涤, 并且经无水MgSO<sub>4</sub>干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱柱层析 (EtOAc/石油醚=15%) 纯化, 以得到标题化合物, 为白色固体, 10.5g (56.7%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ12.20 (s, 1H), 6.88 (d, J=3.6Hz, 1H), 1.59 (s, 9H)。对于[C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>[M+H-56]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:163.0;实测值:163.0。

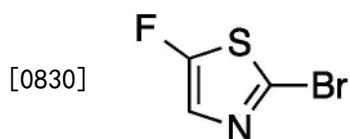
[0825] 5-氟噻唑-2-胺



[0827] 将TFA (27.43g, 241.00mmol) 加入到叔丁基N-(5-氟噻唑-2-基)氨基甲酸酯 (10.50g, 48.1mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3h并且在真空中除去溶剂。将残余物用aq NaHCO<sub>3</sub>中和, 然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 过滤并且在真空中浓缩, 以得到标题化合物, 为灰色固体, 5.2g (91.5%)。

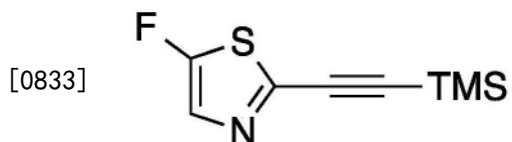
[0828] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.65 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.69 (brs, 2H)。对于[C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:119.0;实测值:119.0。

[0829] 2-溴-5-氟噻唑



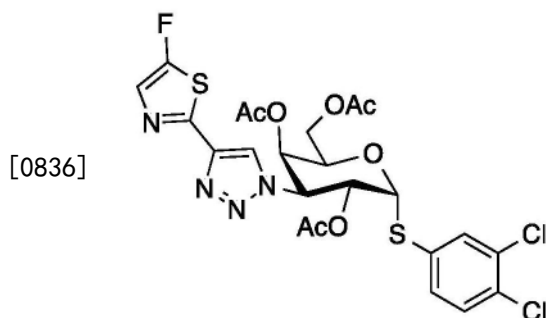
[0831] 在0℃下,向5-氟噻唑-2-胺(3.425g,29.0mmol)在MeCN(50mL)中的溶液加入亚硝酸异戊酯(5.095g,43.5mmol),然后加入溴化亚铜(5.407g,37.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将混合物过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱层析(石油醚/戊烷,0%~10%)纯化,以得到标题化合物,为黄色油状物,1.760g(33.4%)。对于 $[C_3HBrFNS]^+[M+H]^+ESI-MS$  m/z计算值:181.9;实测值:181.9。

[0832] 5-氟-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑



[0834] 将2-溴-5-氟噻唑(1.76g,9.67mmol)、碘化亚铜(I)(92.1mg,0.483mmol)、 $Et_3N$ (4.892g,48.3mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (340mg,0.483mmol)和乙炔基(三甲基)硅烷(1.425g,14.5mmol)溶解于THF(50mL)中。将混合物在50℃下在氮气氛围下搅拌20h。将混合物用EtOAc(10mL X 3)萃取并且将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析纯化,使用的梯度为石油醚/戊烷(0%~10%),以得到标题化合物,为棕色油状物,350mg(18.2%)。对于 $[C_8H_{10}FNSSi]^+[M+H]^+ESI-MS$  m/z计算值:200.0;实测值:200.0。

[0835] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(5-氟-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

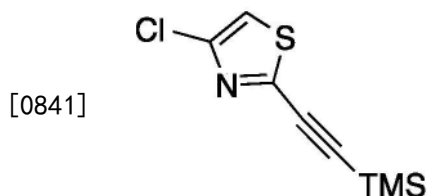


[0837] 向2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(259mg,0.527mmol)在MeCN(15mL)中的溶液加入 $Et_3N$ (302mg,2.99mmol)、碘化亚铜(I)(33.4mg,0.176mmol)、CsF(133mg,0.878mmol)、5-氟-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑(350mg,0.502mmol)。将反应在室温下在氮气氛围下搅拌20h。将混合物用 $CH_2Cl_2$ (5mL X 2)萃取并且将合并的有机相用水(20mL),盐水(20mL)洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析(EtOAc/石油醚=1/2)纯化,以得到标题化合物,为灰色固体,100mg(9.19%)。

[0838] 对于 $[C_{23}H_{21}Cl_2FN_4O_7S_2]^+[M+H]^+ESI-MS$  m/z计算值:619.0;实测值:619.0。

[0839] i31) 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷

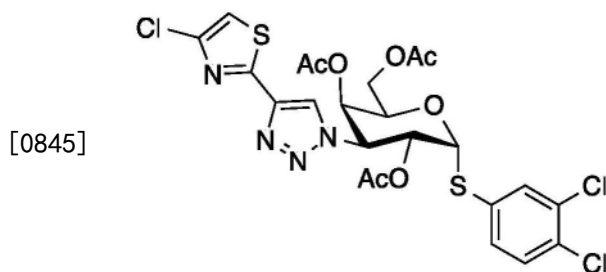
[0840] 4-氯-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑



[0842] 向2-溴-4-氯噻唑(500mg, 2.52mmol)在THF(10mL)中的溶液加入碘化亚铜(I)(205mg, 0.108mmol)、TEA(0.300mL, 2.15mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(75.6mg, 0.108mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷(212mg, 2.15mmol)。将混合物在室温下在氮气氛下搅拌20h。在真空中除去溶剂,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析(EtOAc/石油醚=1/10)纯化,以得到标题化合物,为灰色油状物,150mg(27.6%)。

[0843] 对于[C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>Si][M]<sup>+</sup>GC-MS,ESI-MS m/z计算值:216.0;实测值:216.0。

[0844] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

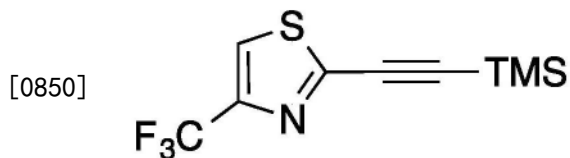


[0846] 向3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷(150mg, 0.305mmol)在MeCN(5mL)中的溶液加入Et<sub>3</sub>N(0.212mL, 1.52mmol)、碘化亚铜(I)(17.4mg, 0.0914mmol)、CsF(69.4mg, 0.457mmol)、4-氯-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑(98.6mg, 0.457mmol)。将混合物在室温下在氮气氛下搅拌20h。加入水(10mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)。将水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL X 2)萃取,将合并的有机相用水(20ml)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析(EtOAc/石油醚=1/2)纯化,以得到标题化合物,为灰色固体,70.0mg(36.1%)。

[0847] 对于[C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:635.0;实测值:635.0。

[0848] i32) 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代-α-D-吡喃半乳糖苷

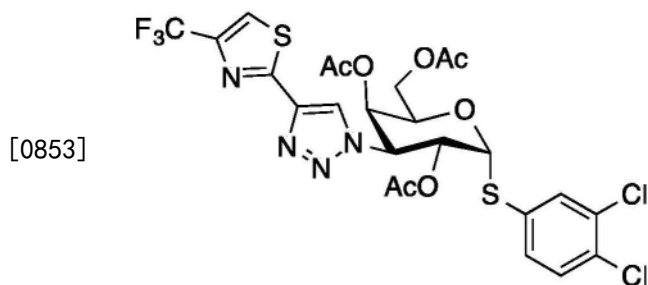
[0849] 4-(三氟甲基)-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)噻唑



[0851] 向2-溴-4-(三氟甲基)噻唑(500mg, 2.15mmol)在THF(10mL)中的溶液加入碘化亚铜(I)(205mg, 0.108mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.300mL, 2.15mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(75.6mg, 0.108mmol)、乙炔基(三甲基)硅烷(212mg, 2.15mmol)。将混合物在室温下在氮气氛下搅拌20h。在真空中除去溶剂,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析(EtOAc/石油醚=1/10)纯化,以得到标题化合物,为灰色油状物,250mg(46.5%)。对于[C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Si][M]<sup>+</sup>GC-MS,ESI-MS m/z计算

值:249.0;实测值:249.0。

[0852] 3,4-二氯苯基2,4,6-三-O-乙酰基-3-脱氧-3-[4-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷



[0854] 向2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-1-硫代- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(150mg, 0.305mmol)在MeCN(5mL)中的溶液加入Et<sub>3</sub>N(0.212mL)1.52mmol)、碘化亚铜(I)(17.4mg, 0.0914mmol)、CsF(69.4mg, 0.457mmol)、三甲基-[2-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]乙炔基]硅烷(119mg, 0.477mmol)。将反应在室温下在氮气氛下搅拌20h。加入水(10mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)。将水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL X 2)萃取,将合并的有机相用水(20ml)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过硅胶色谱柱层析(EtOAc/石油醚=1/2)纯化,以得到标题化合物,110mg(53.9%)。对于[C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>[M+H]<sup>+</sup>ESI-MS m/z计算值:669.0;实测值:669.0。

#### [0855] 参考文献

[0856] Aits S,Krickner J,Liu B,Ellegaard AM,Hämälistö S,Tvingsholm S,Corcelle-Termeau E,Høgh S,Farkas T,Holm Jonassen A,Gromova I,Mortensen M, Jäätelä M. (2015) Sensitive detection of lysosomal membrane permeabilization by lysosomal galectin puncta assay Autophagy.2015;11(8):1408-24.

[0857] Almkvist, J., Fäldt, J., Dahlgren, C., Leffler, H., and Karlsson, A. (2001) Lipopolysaccharide-induced gelatinase granule mobilization primes neutrophils for activation by galectin-3 and f-Met-Leu-Phe. Infect. Immun. Vol. 69:832-837.

[0858] Arthur CM, Baruffi MD, Cummings RD, Stowell SR. (2015) Evolving mechanistic insights into galectin functions. Methods Mol Biol. 1207:1-35.

[0859] Helen Blanchard, Khuchtumur Bum-Erdene, Mohammad Hussaini Bohari & Xing Yu (2016) Galectin-1 inhibitors and their potential therapeutic applications: a patent review, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 26:5, 537-554, DOI:10.1517/13543776.2016.1163338

[0860] Blidner AG, Méndez-Huergo SP, Cagnoni AJ, Rabinovich GA. (2015) Re-wiring regulatory cell networks in immunity by galectin-glycan interactions. FEBS Lett. 2015 Sep 6. pii: S0014-5793(15)00807-8.

[0861] Chen, W.-S., Leffler H., Nilsson, U. J., Panjwani, N. (2012). Targeting Galectin-1 and Galectin-3 Attenuates VEGF-A-induced Angiogenesis; Mol. Biol. Cell (suppl), Abstract No. 2695.

[0862] Cooper, D. N.; Massa, S. M.; Barondes, S. H. (1991) Endogenous muscle lectin

inhibits myoblast adhesion to laminin. *The Journal of Cell Biology* 115, 1437-1448.

[0863] Cumpstey, I., Carlsson, S., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) Synthesis of a phenyl thio- $\beta$ -D-galactopyranoside library from 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene: discovery of efficient and selective monosaccharide inhibitors of galectin-7. *Org. Biomol. Chem.* 3:1922-1932.

[0864] Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005)  $C_2$ -Symmetrical thiodigalactoside bis-benzamido derivatives as high-affinity inhibitors of galectin-3: Efficient lectin inhibition through double arginine-arene interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44:5110-5112.

[0865] Cumpstey, I., Salomonsson, E., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2008) Double affinity amplification of galectin-ligand interactions through arginine-arene interactions: Synthetic, thermodynamic, and computational studies with aromatic diamido-thiodigalactosides. *Chem. Eur. J.* 14:4233-4245.

[0866] Delaine, T., Cumpstey, I., Ingrassia, L., Le Mercier, M., Okechukwu, P., Leffler, H., Kiss, R., and Nilsson, U. J. (2008) .Galectin-Inhibitory Thiodigalactoside Ester Derivatives Have Anti-Migratory Effects in Cultured Lung and Prostate Cancer Cells. *J Med Chem* 51:8109-8114.

[0867] Demotte, N., Wieers, G., van der Smissen, P., Moser, M., Schmidt, C., Thielemans, K., et al., (2010) .*Cancer Res.* 70:7476-7488.

[0868] Dings, R. P. M.; Miller, M. C.; Nesmelova, I.; Astorgues-Xerri, L.; Kumar, N.; Serova, M.; Chen, X.; Raymond, E.; Hoyer, T. R.; Mayo, K. H. *Journal of medicinal...* 2012, 55, 5121-5129.

[0869] Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, Jenkins M1, Grizzi F, Cobos E, Figueroa JA, Chiriva-Internati M (2014) Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med.* 2014 Sep; 2(9):88.

[0870] Elola MT, Blidner AG, Ferragut F, Bracalente C, Rabinovich GA. (2015) Assembly, organization and regulation of cell-surface receptors by lectin-glycan complexes. *Biochem J.* 2015 Jul 1; 469(1):1-16.

[0871] Farkas, I.; Szabó, I. F.; Bognár, R.; Anderle, D. *Carbohydr. Res.* 1976, 48, 136-138.

[0872] Giguère, D.; Bonin, M. -A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 7811-7823.

[0873] Giguère, D.; André, S.; Bonin, M. -A.; Bellefleur, M. -A.; Provencal, A.; Cloutier, P.; Pucci, B.; Roy, R.; Gabius, H. -J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, 19, 3280-3287.

[0874] Giguere, D., Patnam, R., Bellefleur, M. -A., St.-Pierre, C., Sato, S., and Roy, R. (2006) .Carbohydrate triazoles and isoxazoles as inhibitors of galectins-1 and -3. *Chem Commun*:2379-2381.



- [0875] Glinsky,G.V.,Price,J.E.,Glinsky,V.V.,Mossine,V.V.,Kiriakova,G.,and Metcalf,J.B. (1996) .Cancer Res 56:5319-5324.
- [0876] Glinsky,V.V.,Kiriakova,G.,Glinskii,O.V.,Mossine,V.V.,Mawhinney,T.P., Turk,J.R.,Glinskii,A.B.,Huxley,V.H.,Price,J.E.,and Glinsky,G.V. (2009) .Synthetic Galectin-3 Inhibitor Increases Metastatic Cancer Cell Sensitivity to Taxol-Induced Apoptosis In Vitro and In Vivo.Neoplasia 11;901-909.
- [0877] van Hattum,H.;Branderhorst,H.M.;Moret,E.E.;Nilsson,U.J.;Leffler,H.; Pieters,R.J.J.Med.Chem.2013,56,1350-1354.Huflejt,M.E.and Leffler,H. (2004) Galectin-4 in normal tissues and cancer.Glycoconj.J.20:247-255.
- [0878] Hockl PF,Wolosiuk A,Pérez-Sáez JM1,Bordoni AV2,Croci D03,Toum-Terrones Y2,Soler-Illia GJ4,Rabinovich GA5.Glyco-nano-oncology:Novel therapeutic opportunities by combining small and sweet.Treatment of cancer Pharmacol Res.2016 Feb 4.pii:S1043-6618(16)00042-6.doi:10.1016/j.phrs.2016.02.005.[Epub ahead of print]
- [0879] Ingrassia et al. (2006) ALactosylated Steroid Contributes in Vivo Therapeutic Benefits in Experimental Models of Mouse Lymphoma and Human Glioblastoma.J.Med.Chem.49:1800-1807.
- [0880] John,C.M.,Leffler,H.,Kahl-Knutsson,B.,Svensson,I.,and Jarvis,G.A. (2003) Truncated Galectin-3 Inhibits Tumor Growth and Metastasis in Orthotopic Nude Mouse Model of Human Breast Cancer.Clin.Cancer Res.9:2374-2383.
- [0881] Kathiriya,J.J.et al.Galectin-1 inhibition attenuates profibrotic signaling in hypoxia-induced pulmonary fibrosis.Cell Death Discovery 3,17010-13 (2017) .
- [0882] Kouo,T.,Huang,L.,Pucsek,A.B.,Cao,M.,Solt,S.,Armstrong,T.,Jaffee,E. (2015) Cancer Immunol.Res.3:412-23
- [0883] Leffler,H.and Barondes,S.H. (1986) Specificity of binding of three soluble rat lung lectins to substituted and unsubstituted mammalian beta-galactosides.J.Biol.Chem.261:10119-10126.
- [0884] Leffler,H.Galectins Structure and Function--A Synopsis in Mammalian Carbohydrate Recognition Systems (Crocker,P.ed.) Springer Verlag,Heidelberg, 2001 pp.57-83.
- [0885] Leffler,H.,Carlsson,S.,Hedlund,M.,Qian,Y.and Poirier,F. (2004) Introduction to galectins.Glycoconj.J.19:433-440.
- [0886] Leffler,H.,editor, (2004b) Special Issue on Galectins.Glycoconj.J.19: 433-638.
- [0887] Lepur A,Salomonsson E,Nilsson UJ,Leffler H. (2012) Ligand induced galectin-3 protein self-association.J Biol Chem.2012 Jun 22;287(26):21751-6.
- [0888] Lin,C.-I.,Whang,E.E.,Donner,D.B.,Jiang,X.,Price,B.D.,Carothers,A.M., Delaine,T.,Leffler,H.,Nilsson,U.J.,Nose,V.,et al. (2009) .Galectin-3 Targeted

Therapy with a Small Molecule Inhibitor Activates Apoptosis and Enhances Both Chemosensitivity and Radiosensitivity in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Cancer Res* 7:1655-1662.

[0889] MacKinnon, A.C., Farnworth, S.L., Henderson, N.C., Hodgkinson, P.S., Kipari, T., Leffler, H., Nilsson, U.J., Haslett, C., Hughes, J., and Sethi T. (2008). Regulation of alternative macrophage activation by Galectin-3. *J. Immunol.* 180:2650-2658.

[0890] Mackinnon, A., Gibbons, M., Farnworth, S., Leffler, H., Nilsson, U.J., Delaine, T., Simpson, A., Forbes, S., Hirani, N., Gauldie, J., and Sethi T. (2012). Regulation of TGF- $\beta$ 1 driven lung fibrosis by Galectin-3. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, in press.

[0891] Massa, S.M., Cooper, D.N.W., Leffler, H., Barondes, S.H. (1993) L-29, an endogenous lectin, binds to glycoconjugate ligands with positive cooperativity. *Biochemistry* 32:260-267.

[0892] Melero, I., Berman, D.M., Aznar, M.A., Korman, A.J., Gracia, J.L.P., Haanen, J. (2015) *Nature Reviews Cancer*, 15:457-472

[0893] Partridge, E.A., Le Roy, C., Di Guglielmo, G.M., Pawling, J., Cheung, P., Granovsky, M., Nabi, I.R., Wrana, J.L., and Dennis, J.W. (2004). Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. *Science* 306:120-124.

[0894] Perillo, N.L.; Pace, K.E.; Seilhamer, J.J.; Baum, L.G. *Nature* 1995, 378, 736-739.

[0895] Pienta, K.J., Naik, H., Akhtar, A., Yamazaki, K., Reploge, T.S., Lehr, J., Donat, T.L., Tait, L., Hogan, V., and Raz, A. (1995). Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 87, 348-353.

[0896] Poirier, F. Roles of galectins in vivo. *Biochem. Soc. Symp.* 2002:95-103.

[0897] Ramos-Soriano, J.; Niss, U.; Angulo, J.; Angulo, M.; Moreno-Vargas, A.J.; Carmona, A.T.; Ohlson, S.; Robina, I. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 17989-18003.

[0898] Ruvolo, P.P. *Biochim. Biophys Acta. Molecular cell research* (2015) E-pub ahead of print, title: Galectin-3 as a guardian of the tumor microenvironment, published on-line 8 April 2015: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488915002700>),

[0899] Salameh, B.A., Leffler, H. and Nilsson, U.J. (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 3344-3346.

[0900] Salameh, B.A., Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H., and Nilsson, U.J. (2010). 1H-1,2,3-Triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors. *Bioorg Med Chem* 18:5367-5378.

[0901] Salomonsson, E., Larumbe, A., Tejler, J., Tullberg, E., Rydberg, H., Sundin, A., Khabut, A., Frejd, T., Lobsanov, Y.D., Rini, J.M., Nilsson, U.J., and Leffler, H. (2010). Monovalent interactions of galectin-1. *Biochemistry* 49:9518-9532.

- [0902] Sörme, P., Qian, Y., Nyholm, P.-G., Leffler, H., Nilsson, U.J. (2002) Low micromolar inhibitors of galectin-3 based on 3'-derivatization of N-acetyllactosamine. *ChemBioChem* 3:183-189.
- [0903] Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Nilsson, U.J., and Leffler H. (2003a) Fluorescence polarization to study galectin-ligand interactions. *Meth.Enzymol.* 362:504-512.
- [0904] Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Magnusson, B.-G., Leffler H., and Nilsson, U.J. (2003b) Design and synthesis of galectin inhibitors. *Meth.Enzymol.* 363:157-169.
- [0905] Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U.J., and Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. *Anal.Biochem.* 334:36-47.
- [0906] Tejler, J.; Tullberg, E.; Frejd, T.; Leffler, H.; Nilsson, U.J. *Carbohydrate Research* 2006, 341, 1353-1362.
- [0907] Tejler, J.; Salameh, B.; Leffler, H.; Nilsson, U.J. *Org.Biomol.Chem.* 2009, 7, 3982. Thijssen, V.L., Poirer, F., Baum, L.G., and Griffioen, A.W. (2007) .Galectins in the tumor endothelium:opportunities for combined cancer therapy. *Blood* 110: 2819-2827.
- [0908] Toscano, M.A., Bianco, G.A., Ilarregui, J.M., Croci, D.O., Correale, J., Hernandez, J.D., Zwirner, N.W., Poirier, F., Riley, E.M., Baum, L.G., et al. (2007) .Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol* 8:825-834.