



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108883122 A

(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201780020502.2

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(22)申请日 2017.03.11

代理人 高瑜 郑霞

(30)优先权数据

62/307,078 2016.03.11 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/7034(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/7048(2006.01)

2018.09.27

A61K 31/7056(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/021983 2017.03.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/156508 EN 2017.09.14

(71)申请人 菲姆布里昂医疗公司

地址 美国密苏里州

(72)发明人 詹姆斯·W·简特卡

劳雷尔·麦多克-麦克格雷恩

权利要求书12页 说明书87页

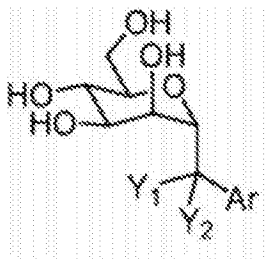
(54)发明名称

有用于治疗疾病的C-糖苷化合物

(57)摘要

本发明涉及可用作FimH抑制剂的甘露糖苷衍生物化合物和治疗或预防尿路感染的方法。

1. 一种具有式 (I) 的化合物：



(I)

其中：

Ar是芳基或杂芳基；

其中：

针对Ar所定义的每个芳基和杂芳基被W和一个或两个Z基团取代；

其中：

Z是低级烷基、低级卤代烷基、NO₂、CF₃、环丙基、低级烷氧基、卤基、羟基、和氨基；

其中：

针对Z所定义的氨基任选被一个或两个低级烷基取代，

W是芳基、杂芳基或叠氮化物；

其中：

针对W所定义的芳基或杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代：R₁₁、H、硼酸、硼酸频哪醇酯、烷基、OTf、羟基、任选被一个或两个烷基或芳基取代的氨基、叠氮化物、炔烃、-SO₂芳基；-C(O)OR₅、C(O)NR₈R₉、卤基、OCF₃、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、NHSO₂R₆、NHSO₂NHR₆、NHCOR₆、NHCONHR₆、和环烷基、杂环烷基、芳基、芳基氧基、芳烷基、和杂芳基，其任一可以任选被一个或多个烷基、羟基、氧代、CN、和NR₈R₉取代，

其中：

R₅和R₆各自独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

R₈和R₉各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基；或者

R₈和R₉一起形成杂环烷基；

R₁₁是卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₁₂、NHSO₂NHR₁₂、NHCOR₁₂、NHCONHR₁₂、CONHR₁₂、CONR_{12a}R_{12b}、羟基；

其中：

R₁₂、R_{12a}和R_{12b}各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

Y₁和Y₂各自独立地选自H、羟基、低级烷氧基或氨基；

其中：

针对Y₁和Y₂各自所定义的每个氨基任选被以下取代：一个或两个低级烷基、氰基、叠氮化物、硝基、卤代烷基、卤基、卤代烷氧基、和乙酰基；

其条件是：

具有式 (I) 的化合物不是：

3-[4-[(R)-羟基-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺,

3-[4-[(S)-羟基-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺,

N-甲基-3-[3-甲基-4-[[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基-甲基)四氢-吡喃-2-基]甲基]苯基]苯甲酰胺,

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺,

N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺,

4'-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺,

N,3'-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺,

N-甲基-3'-(三氟甲基)-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺,

3'-氯-N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺,

3'-氟-N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺,

3'-甲氧基-N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺,

N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺,

N³,N⁵,3'-三甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺,

N³,N⁵-二甲基-3'-(三氟甲基)-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺,

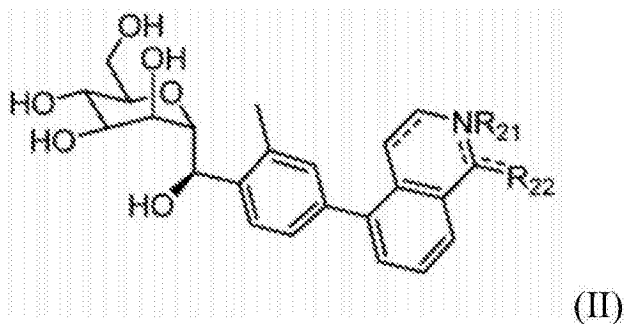
3'-氯-N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺,

3'-氟-N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺,

3'-甲氧基-N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺。

2. 根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物,其中Y₁是氢,并且C-1处的立体化学是R构型。

3. 一种具有式(II)的化合物:



其中：

“——”表示单键或双键；

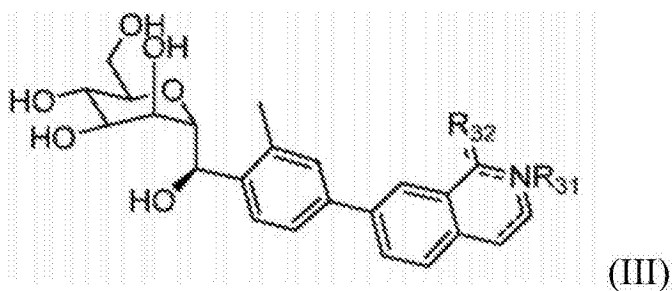
R_{21} 是无、氢或低级烷基；

R_{22} 是氢、烷基、羟基、O或 $NR_{28}R_{29}$ ；

其中：

其中每个 R_{28} 和 R_{29} 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或者 R_{28} 和 R_{29} 一起形成杂环烷基。

4. 一种具有式 (III) 的化合物：



其中：

“——”表示单键或双键；

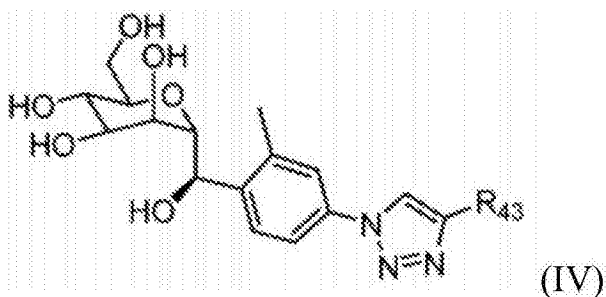
R_{31} 是无、氢或低级烷基；

R_{32} 是氢、烷基、羟基、O或 $NR_{38}R_{39}$ ；

其中：

R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基；或者 R_{38} 和 R_{39} 一起形成杂环烷基。

5. 一种具有式 (IV) 的化合物：



其中：

R_{43} 是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

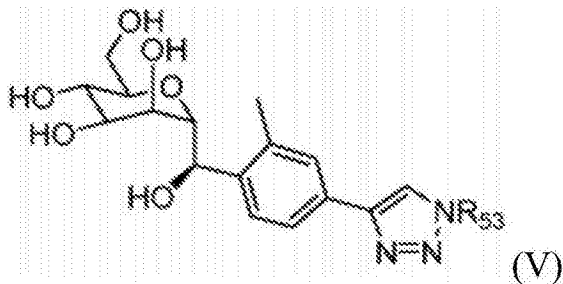
其中：

针对 R_{43} 所定义的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自任选被一个或多个选自以下的取代基取代：氢、卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、 COOR_{44} 、 $\text{NHSO}_2\text{R}_{44}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}_{44}$ 、 NHCOR_{44} 、 NHCONHR_{44} 、 CONHR_{44} 、 $\text{CONR}_{44a}\text{R}_{44b}$ 、羟基、或 OCF_3 ；

其中：

R_{44} 、 R_{44a} 和 R_{44b} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

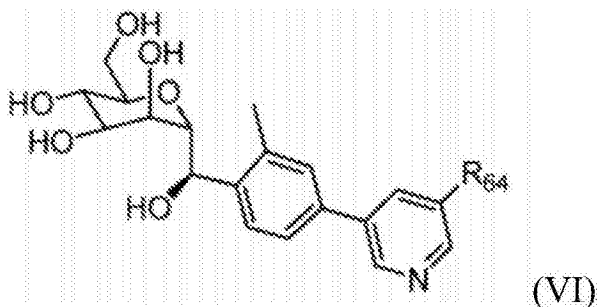
6. 一种具有式 (V) 的化合物：



其中：

R_{53} 是无、氢或低级烷基；或者其药学上可接受的盐。

7. 一种具有式 (VI) 的化合物：



其中：

R_{64} 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{65}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{68}\text{R}_{69}$ 、卤基、羟基、 OCF_3 、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳烷基、杂环烷基、CN、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $\text{NHSO}_2\text{R}_{66}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}_{66}$ 、 NHCOR_{66} 、 NHCONHR_{66} ；或者芳基或杂芳基，其任一可以任选被卤基、羟基、 OCF_3 、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、 $\text{NHSO}_2\text{R}_{66}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}_{66}$ 、 NHCOR_{66} 、或 NHCONHR_{66} 取代；

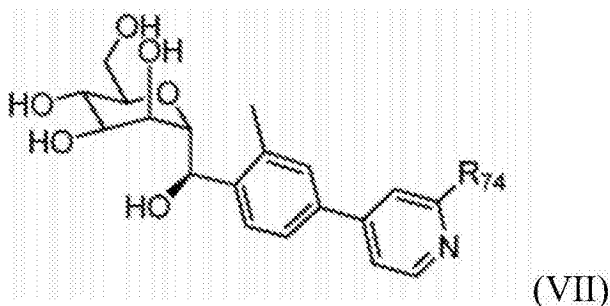
其中：

R_{65} 是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R_{68} 和 R_{69} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基，或者 R_{68} 和 R_{69} 一起形成杂环烷基；并且

R_{66} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；或其药学上可接受的盐。

8. 一种具有式 (VII) 的化合物：



其中：

R₇₄是-C(O)OR₇₅、C(O)NR₇₈R₇₉、卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳烷基、杂环烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₇₇、NHSO₂NHR₇₇、NHCOR₇₇、NHCONHR₇₇；或者芳基或杂芳基，其任一任选被卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₇₇、NHSO₂NHR₇₇、NHCOR₇₇或NHCONHR₇₇取代；

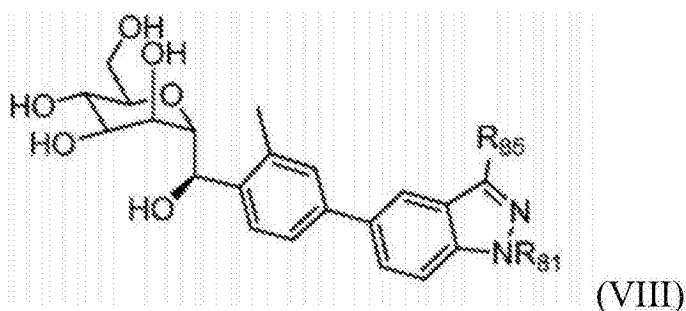
其中：

R₇₅是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；R₇₈和R₇₉各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基；

R₇₈和R₇₉一起形成杂环烷基；并且

R₇₇是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

9. 一种具有式 (VIII) 的化合物：



其中：

R₈₁来自无、氢、和低级烷基；

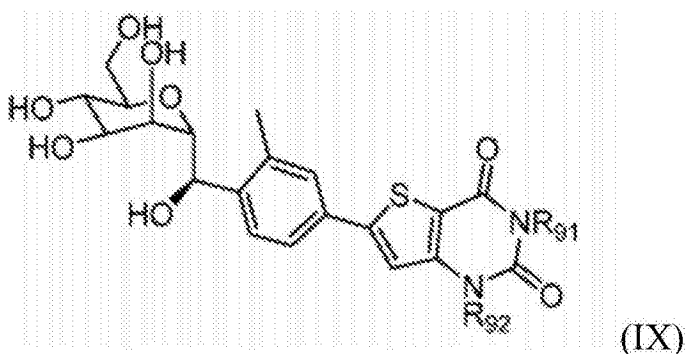
R₈₅来自氢、烷基、NR₈₈R₈₉、芳基、杂芳基、环烷基、和杂环烷基，其任一可以任选被取代；

其中R₈₈和R₈₉各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、或杂芳烷基，或

R₈₈和R₈₉一起形成杂环烷基；或者

其药学上可接受的盐。

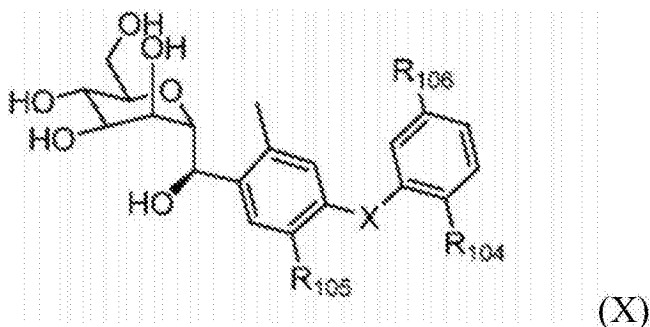
10. 一种具有式 (IX) 的化合物：



其中:

R₉₁和R₉₂各自独立地是氢或低级烷基。

11. 一种具有式 (X) 的化合物:



其中:

R₁₀₆来自氰基、C(O)NR₁₀₉R₁₁₀、NR₁₀₉R₁₁₀、-SO₂NR₁₁₁R₁₁₂、NHC(O)NR₁₀₉R₁₁₀、硝基、羟基、卤基、和杂芳基;

R₁₀₉和R₁₁₀各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基,或R₁₀₉和R₁₁₀可以一起形成杂环烷基;并且

R₁₁₁和R₁₁₂各自独立地是H、C₃-C₇-环烷基;C₂-C₆-烷基、芳基、或杂芳基;或者

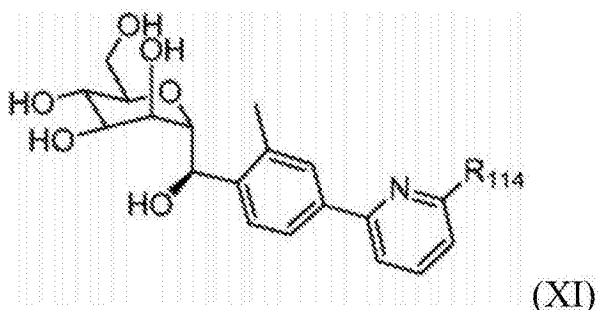
R₁₁₁和R₁₁₂与它们所连接的原子一起形成C₃-C₇-杂环烷基或杂芳基;

R₁₀₄和R₁₀₅各自独立地是氢或硝基;并且

X是O、NH或SO₂;或者

其药学上可接受的盐。

12. 一种具有式 (XI) 的化合物:



其中:

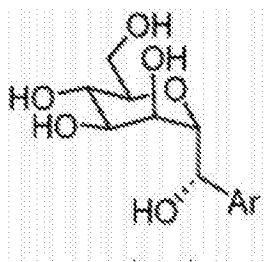
R₁₁₄是-C(O)OR₁₁₅、C(O)NR₁₁₈R₁₁₉、卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳烷基、杂环烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₁₁₇、NHSO₂NHR₁₁₇、NHCOR₁₁₇、NHCONHR₁₁₇、以及芳基和杂芳基,该芳基和杂芳基可以任选被卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₁₁₇、NHSO₂NHR₁₁₇、NHCOR₁₁₇、或NHCONHR₁₁₇取代;

R₁₁₅选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

R₁₁₈和R₁₁₉各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基,或R₁₁₈和R₁₁₉可以一起形成杂环烷基;并且

R₁₁₇是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;或其药学上可接受的盐。

13. 一种具有式 (XII) 的化合物:



(XII)

其中：

Ar是芳基或杂芳基；

其中：

针对Ar所定义的每个芳基和杂芳基被W和一个或两个Z基团取代；

其中：

Z是低级烷基、低级卤代烷基、NO₂、CF₃、环丙基、低级烷氧基、卤基、羟基、和氨基；

其中：

针对Z所定义的氨基任选被一个或两个低级烷基取代，

W是芳基、杂芳基或叠氮化物；

其中：

针对W所定义的芳基或杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代：R₁₁、H、硼酸、硼酸频哪醇酯、烷基、OTf、羟基、任选被一个或两个烷基或芳基取代的氨基、叠氮化物、炔烃、-SO₂芳基；-C(O)OR₅、C(O)NR₈R₉、卤基、OCF₃、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、NHSO₂R₆、NHSO₂NHR₆、NHCOR₆、NHCONHR₆、和环烷基、杂环烷基、芳基、芳基氧基、芳烷基、和杂芳基，其任一可以任选被一个或多个烷基、羟基、氧代、CN、和NR₈R₉取代，

其中：

R₅和R₆各自独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

R₈和R₉各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基；或者

R₈和R₉一起形成杂环烷基；

R₁₁是卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₁₂、NHSO₂NHR₁₂、NHCOR₁₂、NHCONHR₁₂、CONHR₁₂、CONR_{12a}R_{12b}、羟基、和OCF₃；

其中：

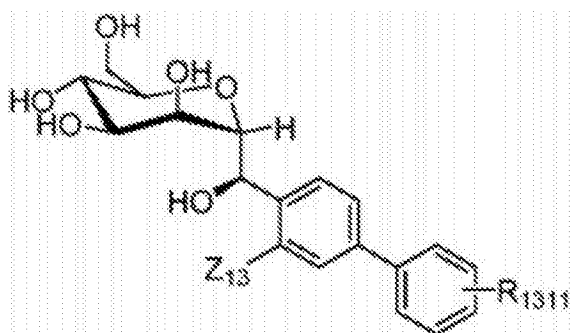
R₁₂、R_{12a}和R_{12b}各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

其条件是具有式(XII)的化合物不是

3-[4-[(S)-羟基-[2R,3S,4S,5S,6R]-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺，或

4'-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺或其酯或药学上可接受的盐。

14. 一种具有式(XIII)的化合物：



(XIII)

或其酯或药学上可接受的盐,其中:

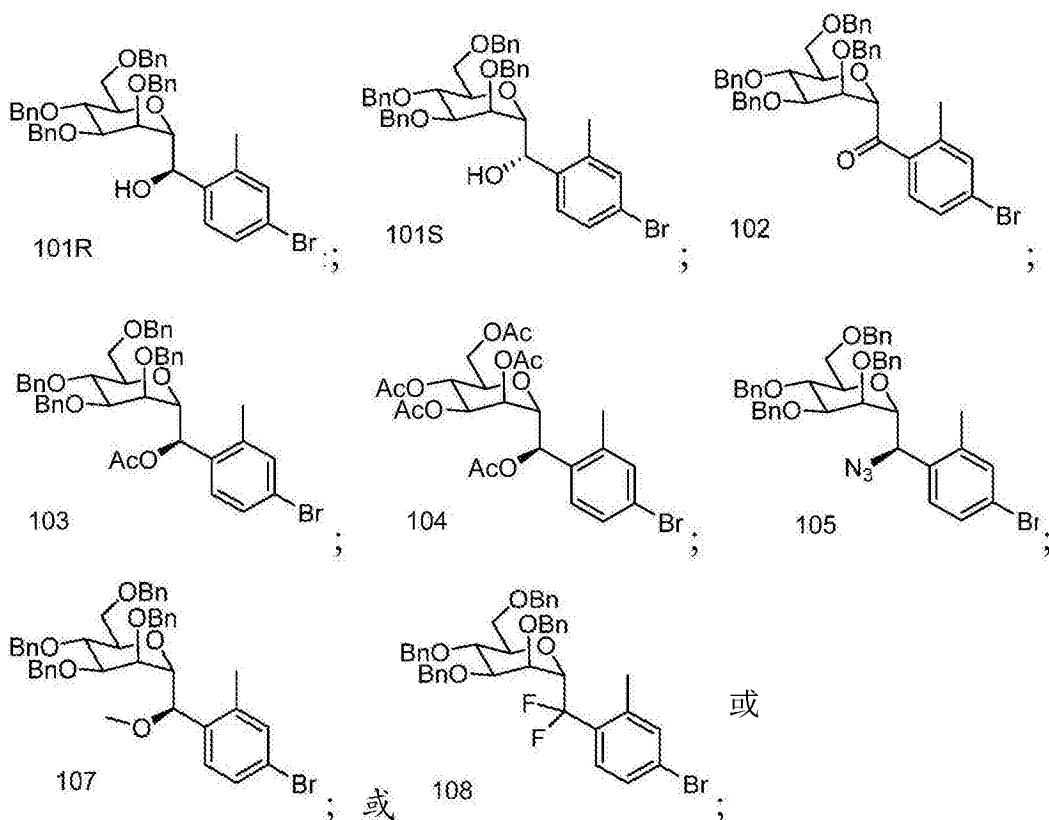
R₁₃₁₁选自卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₁₃₁₂、NHSO₂NHR₁₃₁₂、NHCOR₁₃₁₂、NHCONHR₁₃₁₂、CONHR₁₃₁₂、CONR_{1312a}R_{1312b}、羟基、和OCF₃;

R₁₃₁₂、R_{1312a}和R_{1312b}独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;并且

Z₁₃选自低级烷基、低级卤代烷基、NO₂、CF₃、环丙基、低级烷氧基、卤基、羟基、和任选被一个或两个低级烷基取代的氨基,其条件是该化合物不是

3-[4-[(R)-羟基-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺。

15. 一种化合物,其是:



其药学上可接受的盐。

16. 一种化合物,其是

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(4-(异喹啉-5-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲

基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(1-氨基异喹啉-7-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

4'-((R)-氨基((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺,

4'-((R)-甲氧基((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺,

4'-(甲氧基((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,2'-二甲基联苯-3-甲酰胺,

4'-(二氟((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(4-(异喹啉-6-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,

4-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)异吲哚啉-1-酮,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(喹啉-6-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(喹啉-7-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(3H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

6-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)异吲哚啉-1-酮,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(4-(异喹啉-7-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2'-氯-[2,4'-联吡啶]-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(2-吗啉代吡啶-4-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮,

7-(4-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-异丙基异喹啉-1(2H)-酮,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,

7-(4-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,

5-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-N-甲基烟酰胺,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5'-甲基-N-(吡啶-2-基)联苯-3-甲酰胺,

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N₃,N₅,3'-三甲基联苯-3,5-二甲酰胺,

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基-5'-(三氟甲基)联苯-3-甲酰胺,

4'-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)

甲基)-N-甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺,

4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,N,5'-三甲基联苯-3-甲酰胺,

5-氰基-4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,5'-二甲基联苯-3-甲酰胺,

4-氰基-4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,5'-二甲基联苯-3-甲酰胺,

4'-(R)-叠氮基((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺,

3'-氯-4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺,

4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3'-甲基联苯-4-甲腈,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-叠氮基-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((1R)-羟基(2-甲基-4-(4-(哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3'-甲基联苯-3-甲腈

5-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)烟酸,

5-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)烟酸甲酯,

3-(1-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲酸,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

6-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(4-(吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

3-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基-2-硝基苯氧基)苄腈,

5-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-N-异丙基烟酰胺,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(3-甲基-3'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(1-氨基异喹啉-5-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,

5-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮,以及

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

17. 根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物,其用作药物。

18. 根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物,其用于治疗尿路感染(UTI)。

19. 根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物,其用于制备药物,该药物用于预防或治疗通过抑制FimH功能或活性而得以改善的疾病或病症。

20. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物以及药学上可接受的载体。

21. 一种抑制FimH功能的方法,其包括使FimH与根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物接触。

22. 一种治疗FimH介导的疾病的方法,其包括向有需要的患者给予治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述疾病选自细菌感染、克罗恩病(CD)和炎性肠病(IBD)。

24. 一种治疗FimH介导的疾病的方法,其包括给予:

- a. 治疗有效量的根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物;以及
- b. 另一种治疗剂。

25. 一种药物组合物,其包含配制用于口服(PO)给药的根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物。

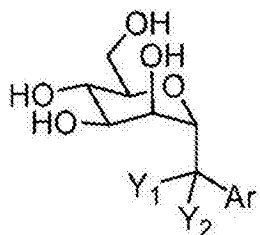
26. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述组合物选自片剂和胶囊。

有用于治疗疾病的C-糖苷化合物

[0001] 本申请要求2016年3月11日提交的美国临时申请号62/307,078的优先权,将其披露内容通过引用以其全文结合在此。

[0002] 本文披露了新C-甘露糖苷化合物和组合物以及其作为药品用于治疗疾病的应用。还提供了抑制人或动物受试者中FimH功能用于治疗 and 预防诸如尿路感染和克罗恩病的疾病的方法。

[0003] 在此公开具有式(I)的化合物:



(I)

其中:

Ar是芳基或杂芳基;

其中:

针对Ar所定义的每个芳基和杂芳基被W和一个或两个Z基团取代;

其中:

Z是低级烷基、低级卤代烷基、NO₂、CF₃环丙基、低级烷氧基、卤基、羟基、和氨基;

其中:

针对Z所定义的氨基任选被一个或两个低级烷基取代,

W是芳基、杂芳基或叠氮化物;

其中:

针对W所定义的芳基或杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代:R₁₁、H、硼酸、硼酸频哪醇酯、烷基、OTf、羟基、任选被一个或两个烷基或芳基取代的氨基、叠氮化物、炔烃、-SO₂芳基;-C(O)OR₅、C(O)NR₈R₉、卤基、OCF₃、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、NHSO₂R₆、NHSO₂NHR₆、NHCOR₆、NHCONHR₆、和环烷基、杂环烷基、芳基、芳基氧基、芳烷基、和杂芳基,其任一可以任选被一个或多个烷基、羟基、氧代、CN、和NR₈R₉取代,

其中:

R₅和R₆各自独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基;

R₈和R₉各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基;或者

R₈和R₉一起形成杂环烷基;

R₁₁是卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₁₂、NHSO₂NHR₁₂、NHCOR₁₂、NHCONHR₁₂、CONHR₁₂、CONR_{12a}R_{12b}、羟基、和OCF₃;

其中:

R₁₂、R_{12a}和R_{12b}各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

Y₁和Y₂各自独立地选自H、羟基、低级烷氧基或氨基；其中：

针对每个Y₁和Y₂所定义的每个氨基任选被一个或多个低级烷基、氰基、叠氮化物、硝基、卤代烷基、卤基、卤代烷氧基、和乙酰基取代；

其条件是：

具有式(I)的化合物不是：

3-[4-[(R)-羟基-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺，

3-[4-[(S)-羟基-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺，

N-甲基-3-[3-甲基-4-[[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基-甲基)四氢-吡喃-2-基]甲基]苯基]苯甲酰胺，

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺，

N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺，

4'-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺，

N,3'-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺，

N-甲基-3'-(三氟甲基)-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺，

3'-氯-N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺，

3'-氟-N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺，

3'-甲氧基-N-甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3-甲酰胺，

N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺，

N³,N⁵,3'-三甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺，

N³,N⁵-二甲基-3'-(三氟甲基)-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺，

3'-氯-N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺，

3'-氟-N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)联苯-3,5-二甲酰胺，

3'-甲氧基-N³,N⁵-二甲基-4'-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四

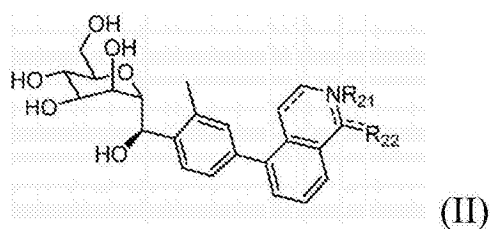
氢-2H-吡喃-2-基) 甲基) 联苯-3,5-二甲酰胺。

[0004] 在某些实施例中, R_{11} 选自杂环基和杂芳基。

[0005] 在一个实施例中, Y_1 和 Y_2 不都是 H。

[0006] 在此披露的某些化合物可以具有有用的 FimH 和 I 型菌毛抑制功能, 并且可以用于 FimH 起着积极作用的疾病或病症的治疗或预防中。因此, 在广泛的方面, 某些实施例还提供了包含在此披露的一种或多种化合物连同药学上可接受的载体的药物组合物, 以及制备和使用这些化合物和组合物的方法。某些实施例提供结合并抑制 FimH 功能的方法。其他实施例提供了用于治疗需要这种治疗的患者的 FimH 介导的障碍的方法, 这些方法包括向所述患者给予治疗有效量的根据本发明的化合物或组合物。还提供了在此披露的某些化合物用于在制造治疗通过 FimH 功能的抑制而改善的疾病或病症的药剂中的用途。某些实施例还提供关键中间体的合成, 以及用于 C-糖苷合成的新方法。

[0007] 在某些实施例中, 这些化合物具有式 (II) :



其中:

“----”表示单键或双键;

R_{21} 是无、氢或低级烷基;

R_{22} 是氢、烷基、羟基、O 或 $NR_{28}R_{29}$;

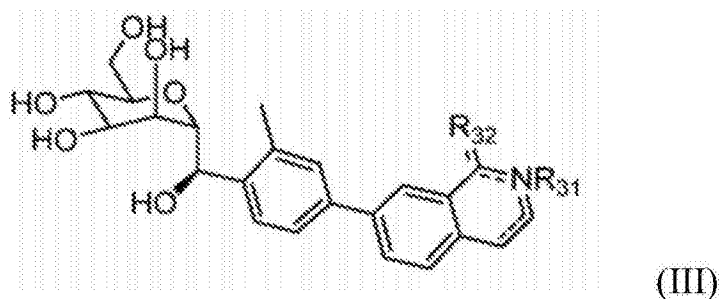
其中:

其中每个 R_{28} 和 R_{29} 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

R_{28} 和 R_{29} 一起形成杂环烷基; 或者

其药学上可接受的盐。

[0008] 在某些实施例中, 这些化合物具有式 (III) :



其中:

“----”表示单键或双键;

R_{31} 是无、氢或低级烷基;

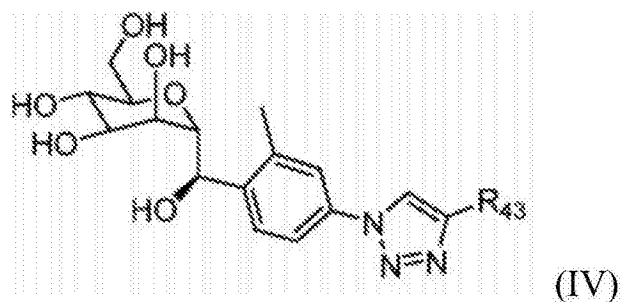
R_{32} 是氢、烷基、羟基、O 或 $NR_{38}R_{39}$;

其中:

R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基; 或者

R₃₈和R₃₉一起形成杂环烷基；或者
其药学上可接受的盐。

[0009] 在某些另外实施例中，这些化合物具有式 (IV)：



其中：

R₄₃是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

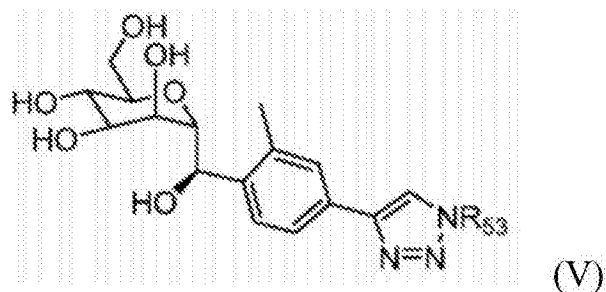
其中：

针对R₄₃所定义的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基各自任选被一个或多个选自以下的取代基取代：氢、卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、COOR₄₄、NHSO₂R₄₄、NHSO₂NHR₄₄、NHCOR₄₄、NHCONHR₄₄、CONHR₄₄、CONR_{44a}R_{44b}、羟基、或OCF₃；

其中：

R₄₄、R_{44a}和R_{44b}各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或其药学上可接受的盐。

[0010] 在某些另外实施例中，这些化合物具有结构式V：

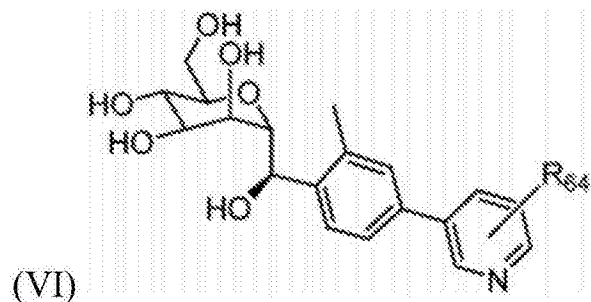


其中：

R₅₃是无、氢或低级烷基；或者

其药学上可接受的盐。

[0011] 在某些另外实施例中，这些化合物具有式 (VI)：



其中：

R₆₄是-C(O)OR₆₅、C(O)NR₆₈R₆₉、卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳烷基、杂环烷基、CN、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₆₆、NHSO₂NHR₆₆、NHCOR₆₆、NHCONHR₆₆；或者芳基或杂芳基，其任一可以任选被卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₆₆、NHSO₂NHR₆₆、NHCOR₆₆、或NHCONHR₆₆取代；

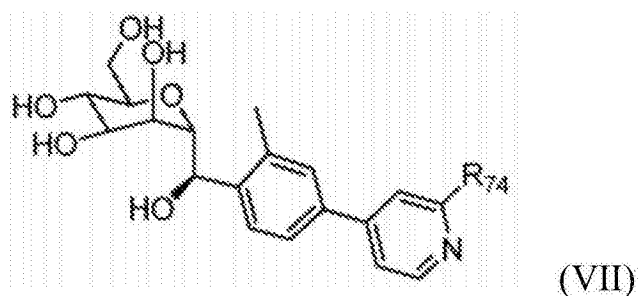
其中：

R₆₅是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R₆₈和R₆₉各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基，或者R₆₈和R₆₉一起形成杂环烷基；并且

R₆₆是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；或其药学上可接受的盐。

[0012] 在某些实施例中，这些化合物具有式 (VII)：



其中：

R₇₄是-C(O)OR₇₅、C(O)NR₇₈R₇₉、卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳烷基、杂环烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₇₇、NHSO₂NHR₇₇、NHCOR₇₇、NHCONHR₇₇；或者芳基或杂芳基任一任选被卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₇₇、NHSO₂NHR₇₇、NHCOR₇₇或NHCONHR₇₇取代；

其中：

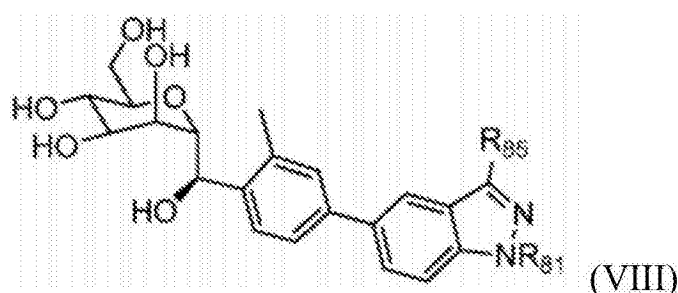
R₇₅是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R₇₈和R₇₉各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基；

R₇₈和R₇₉一起形成杂环烷基；并且

R₇₇是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；或其药学上可接受的盐。

[0013] 在某些实施例中，这些化合物具有式 (VIII)：



其中：

R₈₁来自无、氢、和低级烷基；

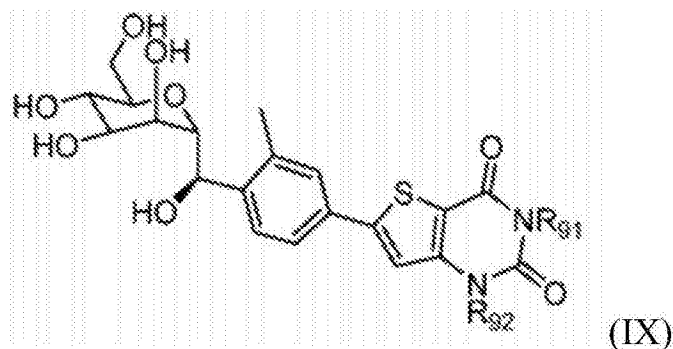
R₈₅来自氢、烷基、NR₈₈R₈₉、芳基、杂芳基、环烷基、和杂环烷基，其任一可任选被取代；

其中

其中R₈₈和R₈₉各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、或杂芳烷基，或

R₈₈和R₈₉一起形成杂环烷基；或其药学上可接受的盐。

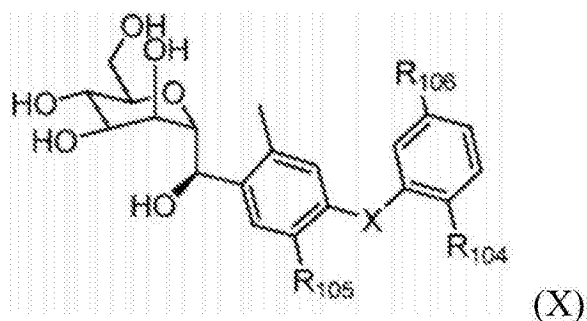
[0014] 在某些另外实施例中，这些化合物具有结构式IX：



其中：

R₉₁和R₉₂各自独立地是氢或低级烷基；或其药学上可接受的盐。

[0015] 在某些另外实施例中，这些化合物具有式(X)：



其中：

R₁₀₆来自氰基、C(O)NR₁₀₉R₁₁₀、NR₁₀₉R₁₁₀、-SO₂NR₁₁₁R₁₁₂、NHC(O)NR₁₀₉R₁₁₀、硝基、羟基、卤基、和杂芳基；

R₁₀₉和R₁₁₀各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基，或R₁₀₉和R₁₁₀可以一起形成杂环烷基；并且

R₁₁₁和R₁₁₂各自独立地是H、C₃-C₇-环烷基、C₂-C₆-烷基、芳基或杂芳基；或者

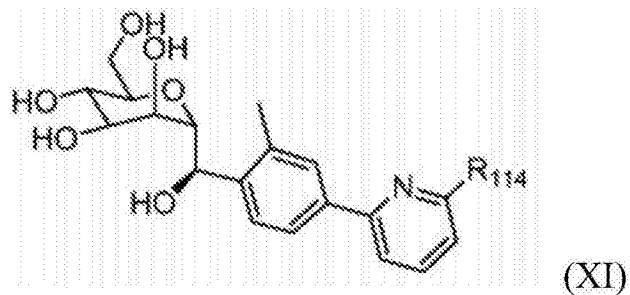
R₁₁₁和R₁₁₂与它们所连接的原子一起形成C₃-C₇-杂环烷基或杂芳基；

R₁₀₄和R₁₀₅各自独立地是氢或硝基；并且

X是O、NH或SO₂；或者

其药学上可接受的盐。

[0016] 在某些另外实施例中，这些化合物具有式(XI)：



其中：

R₁₁₄是-C(O)OR₁₁₅、C(O)NR₁₁₈R₁₁₉、卤基、羟基、OCF₃、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、

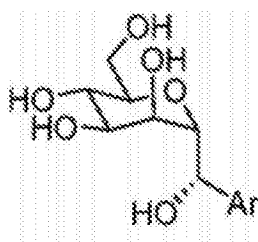
芳烷基、杂环烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、 $\text{NHSO}_2\text{R}_{117}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}_{117}$ 、 NHCOR_{117} 、 NHCONHR_{117} 、以及芳基和杂芳基(其可以任选被卤基、羟基、 OCF_3 、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、 $\text{NHSO}_2\text{R}_{117}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}_{117}$ 、 NHCOR_{117} 、或 NHCONHR_{117} 取代)；

R_{115} 选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

R_{118} 和 R_{119} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基，或 R_{118} 和 R_{119} 一起形成杂环烷基；并且

R_{117} 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；或其药学上可接受的盐。

[0017] 在本发明的某些实施例中，化合物具有结构式XII：



(XII)

其中：

Ar是芳基或杂芳基；

其中：

针对Ar所定义每个芳基和杂芳基被W和一个或两个Z基团取代；

其中：

Z是低级烷基、低级卤代烷基、 NO_2 、 CF_3 环丙基、低级烷氧基、卤基、羟基、和氨基；

其中：

针对Z所定义的氨基任选被一个或两个低级烷基取代，W是芳基、杂芳基或叠氮化物；

其中：

针对W所定义的芳基或杂芳基被一个或多个选自以下的取代基取代： R_{11} 、H、硼酸、硼酸频哪醇酯、烷基、OTf、羟基、任选被一个或两个烷基或芳基取代的氨基、叠氮化物、炔烃、 $-\text{SO}_2$ 芳基； $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、卤基、 OCF_3 、烯基、炔基、卤代烷基、CN、烷氧基、 NHSO_2R_6 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}_6$ 、 NHCOR_6 、 NHCONHR_6 、和环烷基、杂环烷基、芳基、芳基氧基、芳烷基、和杂芳基，其任一可以任选被一个或多个烷基、羟基、氧代、CN、和 NR_8R_9 取代，

其中：

R_5 和 R_6 各自独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

R_8 和 R_9 各自独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、和杂芳烷基；或者

R_8 和 R_9 一起形成杂环烷基；

R_{11} 是卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、 $\text{NHSO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}_{12}$ 、 NHCOR_{12} 、 NHCONHR_{12} 、 CONHR_{12} 、 $\text{CONR}_{12a}\text{R}_{12b}$ 、羟基、和 OCF_3 ；

其中：

R_{12} 、 R_{12a} 和 R_{12b} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；

其条件是：

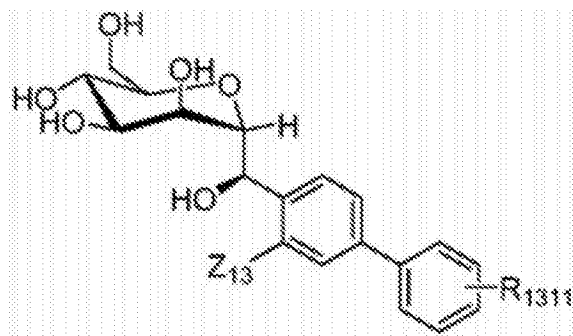
该化合物不是：

3-[4-[(S)-羟基-(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺,或

4'-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺,

或其酯或药学上可接受的盐。

[0018] 在某些实施例中,所述化合物具有式(XIII)：



(XIII)

其中：

R₁₃₁₁选自卤基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、CN、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、NHSO₂R₁₃₁₂、NHSO₂NHR₁₃₁₂、NHCOR₁₃₁₂、NHCONHR₁₃₁₂、CONHR₁₃₁₂、CONR_{1312a}R_{1312b}、羟基、和OCF₃；

其中

R₁₃₁₂、R_{1312a}和R_{1312b}独立地选自氢、C₁-C₆烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基；并且

Z₁₃选自低级烷基、低级卤代烷基、NO₂、CF₃、环丙基、低级烷氧基、卤基、羟基、和氨基，其任选被一个或两个低级烷基取代，其条件是该化合物不是

3-[4-[(R)-羟基-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]甲基]-3-甲基-苯基]-N-甲基-苯甲酰胺。

[0019] 还提供了实施例，其中任何实施例可以与这些实施例中的任何一个或多个组合，只要该组合不互相排斥。

[0020] 如在此使用的，当一个被定义为与另一个不同时，两个实施例是“互相排斥的”。例如，其中两个基团结合形成环烷基的实施例与其中一个基团是乙基，另一个基团是氢的实施例互相排斥。类似地，其中一个基团是CH₂的实施例与其中相同基团是NH的实施例互相排斥。

[0021] 还提供了选自本文公开的实例的化合物。

[0022] 本发明还涉及抑制至少一种FimH功能的方法，该方法包括使FimH与如本文所述的化合物接触的步骤。可以监测细胞表型、细胞增殖、FimH的活性、由活性FimH产生的生化输出的变化、FimH的表达、或FimH与天然结合配偶体的结合。此类方法可以是疾病治疗模式、生物测定、细胞测定、生物化学测定等。

[0023] 本文还提供了治疗或预防FimH介导的疾病的方法，其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其盐。

- [0024] 在实施例中,所述疾病是抗生素抗性细菌感染。
- [0025] 在某些实施例中,所述疾病选自尿路感染。
- [0026] 在某些实施例中,所述疾病选自克罗恩病。
- [0027] 在某些实施例中,所述疾病选自炎性肠病。
- [0028] 在实施例中,所述尿路感染是慢性或复发性的。
- [0029] 本文还提供了本文公开的化合物,其用作药物。
- [0030] 本文还提供了本文公开的化合物,其用作治疗FimH介导的疾病的药物。
- [0031] 还提供了本文公开的化合物作为药物的用途。
- [0032] 还提供了本文公开的化合物作为治疗FimH介导的疾病的药物的用途。
- [0033] 还提供了本文公开的化合物,其用于制备用于治疗FimH介导的疾病的药物。
- [0034] 还提供了本文公开的化合物用于治疗FimH介导的疾病的用途。
- [0035] 本文还提供了抑制FimH功能的方法,其包括使FimH与本文公开的化合物或其盐接触。
- [0036] 在某些实施例中,FimH介导的疾病选自尿路感染。
- [0037] 在某些实施例中,FimH介导的疾病选自克罗恩病。
- [0038] 在某些实施例中,FimH介导的疾病选自炎性肠病。
- [0039] 还提供了抑制受试者中FimH介导的功能的方法,其包括施用治疗有效量的本文公开的化合物。
- [0040] 还提供的是包括在此披露的化合物连同药学上可接受的载体的药物组合物。
- [0041] 在某些实施例中,配制药物组合物用于口服(P0)施用。
- [0042] 在某些实施例中,口服药物组合物选自片剂和胶囊。
- [0043] 还提供了治疗FimH介导的疾病的方法,其包括施用:
- a. 治疗有效量的根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物;以及
 - b. 另一种治疗剂。

术语

- [0044] 如在此使用的,以下术语具有指示的含义。
- [0045] 当披露数值范围,以及使用符号“从 n_1 至 n_2 ”或“在 n_1 和 n_2 之间”时,其中 n_1 和 n_2 是数字,则除非另外说明,该符号旨在包括这些数字本身以及它们之间的范围。此范围可以是整的或在这些端值之间连续的并且包括这些端值。通过举例,范围“从2至6个碳原子”旨在包括两个、三个、四个、五个以及六个碳原子,因为碳原子以整数单位出现。比较,通过举例,范围“从1至3 μ M(微摩尔)”(其旨在包括1 μ M、3 μ M、以及之间所有数)与有效数字的任何数字(例如,1.255 μ M、2.1 μ M、2.9999 μ M等)。
- [0046] 如在此使用的,术语“约”旨在限定它所修饰的数值,表示这个值为在误差界限之内的变量。当未列出具体的误差界限(如图表或数据表中给出的平均值的标准差)时,术语“约”应理解为意指涵盖所列举值的范围以及还有通过四舍五入到该数字而被包括的范围,考虑到了有效数字。
- [0047] 如在此单独或组合使用的,术语“酰基”是指附接到烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环或任何其他部分上的羰基,其中附接到羰基上的原子是碳。“乙酰基”基团是指-C(O)CH₃基团。“烷基羰基”或“烷酰基”基团是指通过羰基基团附接到母体分子部分上的烷基

基团。此类基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基基团的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0048] 术语“烯基”用于本文时，单独或组合，是指具有一个或多个双键和包含2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中，所述烯基包含从2至6个碳原子。术语“亚烯基”是指附接在两个或更多个位置的碳-碳双键系统，如亚乙烯基 $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ ， $(-\text{C}::\text{C}-)$ 。合适的烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另外说明，术语“烯基”可包括“亚烯基”基团。

[0049] 术语“烷氧基”用于本文时，单独或组合，是指烷基醚基，其中术语烷基是如下所定义的。合适的烷基醚基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0050] 术语“烷基”用于本文时，单独或组合，是指含有从1至20个碳原子的直链或支链烷基。在某些实施例中，所述烷基包含从1至10个碳原子。在另外的实施例中，所述烷基包含从1至8个碳原子。烷基基团可以如本文限定的可任选地进行取代。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。如本文单独或组合使用的，术语“亚烷基”是指衍生自附接在两个或更多个位置处的直链或支链饱和烃的饱和脂肪族基团，如亚甲基

$(-\text{CH}_2-)$ 。除非另外说明，术语“烷基”可以包括“亚烷基”基团。

[0051] 如本文单独或组合使用的，术语“烷基氨基”是指通过氨基基团附接到母体分子部分上的烷基基团。适合的烷基氨基基团可以是单烷基化的或二烷基化的形成的基团，像例如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等。

[0052] 如本文单独或组合使用的，术语“次烷基”是指烯基基团，其中碳-碳双键的一个碳原子属于烯基所附接的部分。

[0053] 术语“烷硫基”用于本文时，单独或组合，是指烷基硫醚 $(\text{R}-\text{S}-)$ 基，其中该术语烷基是如以上限定的，并且其中该硫可以是单或双氧化的。适合的烷基硫醚基的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲磺酰基、乙磺酰基等。

[0054] 术语“炔基”用于本文时，单独或组合，是指具有一个或多个三键并且含有从2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中，所述炔基包含从2至6个碳原子。在另外的实施例中，所述炔基包含从2至4个碳原子。术语“亚炔基”是指附接在两个位置处的碳-碳三键，如亚乙炔基 $(-\text{C}::\text{C}-)$ ， $(-\text{C}\equiv\text{C}-)$ 。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基等。除非另外说明，术语“炔基”可以包括“亚炔基”基团。

[0055] 如本文单独或组合使用的，术语“酰胺基”和“氨甲酰基”是指如下所述通过羰基基团附接到母体分子部分上的氨基基团，或反之亦然。如在此单独或组合使用的，术语“C酰胺基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RR}')$ 基团，其中R和R'是如在此所定义的或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义的。如在此单独或组合使用的，术语“N酰胺基”是指 $\text{RC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')$ -基团，其中R和R'是如在此所定义的或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义的。如本文单独或组合使用的，术语“酰基氨基”包括通过氨基基团附接到母体部分上的酰基基团。“酰基氨基”基团的实例是乙酰基氨基 $(\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-)$ 。

[0056] 如本文单独或组合使用的,术语“氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基、以及杂环烷基,这些基团中的任何基团可以本身被任选取代。此外,R和R'可以结合以形成杂环烷基,这两个基团中的任一者可以任选地被取代。

[0057] 如本文单独或组合使用的,术语“芳基”意指含有一个、两个或三个环的碳环芳香族系统,其中此类多环的环系统被融合在一起。术语“芳基”包括芳香族基团,如苯基、萘基、蒽基和菲基。

[0058] 如本文单独或组合使用的,术语“芳基烯基”或“芳烯基”是指通过烯基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0059] 如本文单独或组合使用的,术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0060] 如本文单独或组合使用的,术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0061] 如本文单独或组合使用的,术语“芳基炔基”或“芳炔基”是指通过炔基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0062] 术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基(aralkanoyl)”或“芳酰基(aroyl)”用于本文时,单独或组合,是指衍生自经芳基取代的链烷羧酸的酰基如苯甲酰基、萘甲酰基、苯乙酰基、3-苯基丙酰基(氢肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯氢肉桂酰基等。

[0063] 如在此单独或组合使用的,术语芳氧基是指通过氧基附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0064] 术语“苯并(benzo)”和“苯并(benz)”用于本文时,单独或组合,是指衍生自苯的二价基团 $C_6H_4=$ 。实例包括苯并噻吩和苯并咪唑。

[0065] 如本文单独或组合使用的,术语“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸的酯($-NHCOO-$),其可以从氮或酸端附接到母体分子部分上,并且其可以如本文所定义的任选地被取代。

[0066] 术语“O-氨甲酰基”用于本文时,单独或组合,是指 $-OC(O)NRR'$ 基团,其中R和R'是如本文限定的。

[0067] 术语“N-氨甲酰基”用于本文时,单独或组合,是指 $ROC(O)NR'$ 基团,其中R和R'是如本文限定的。

[0068] 如在此使用的,术语“羰基”当单独时包括甲酰基 $[-C(O)H]$,并且当组合时是 $-C(O)-$ 基团。

[0069] 如本文使用的,术语“羧基(carboxyl)”或“羧基(carboxy)”是指 $-C(O)OH$ 或对应的“羧酸”阴离子,如在羧酸盐中。“O-羧基”基团是指 $RC(O)O-$ 基团,其中R是如本文限定的。“C-羧基”基团是指 $-C(O)OR$ 基团,其中R是如本文限定的。

[0070] 如本文单独或组合使用的,术语“氰基”是指-CN。

[0071] 如本文单独或组合使用的,术语“环烷基”或可替代地“碳环”是指饱和的或部分饱和的单环的、二环的或三环的烷基基团,其中每个环部分含有从3至12个碳原子环成员,并且其可以任选地是如本文所定义的任选地被取代的苯并稠合环系统。在某些实施例中,所述环烷基包含从5至7个碳原子。此类环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、茚满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基等。如本文使用的,

“二环的”和“三环的”旨在包括两种稠合环系统,如十氢萘、八氢萘以及多环的(多中心的)饱和或部分不饱和类型。通常,异构体的后者类型通过以下各项来例示:二环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和二环[3,2,1]辛烷。

[0072] 如本文单独或组合使用的,术语“酯”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的羧基基团。

[0073] 如本文单独或组合使用的,术语“醚”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的氧基基团。

[0074] 如在此单独或组合使用的,术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0075] 如本文单独或组合使用的,术语“卤代烷基”是指通过氧原子附接到母体分子部分上的卤代烷基基团。

[0076] 术语“卤代烷基”用于本文时,单独或组合,是指具有如以上限定的相同含义的烷基基团,其中一个或多个氢被卤素代替。确切地包括的是单卤代烷基、双卤代烷基和多卤代烷基。举一个例子,单卤代烷基可以在该基团内具有碘、溴、氯或氟原子。二卤和多卤代烷基可以具有2个或更多个相同的卤原子或具有不同的卤代基团的组合。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤亚烷基”是指附接在两个或更多个位置处的卤代烷基。实例包括氟亚甲基(-CFH-)、二氟甲基醚(-CF₂-)、氯甲基(-CHCl-)等。

[0077] 如本文单独或组合使用的,术语“杂烷基”是指稳定的直链烃基或支链烃基、或其组合,其为完全饱和的或含有从1至3个不饱和度,其由所述数量的碳原子和从1至3个选自N、O、和S的杂原子组成,并且其中可以将所述N和S原子任选地氧化并且可以将N杂原子任选地季铵化。一种或多种杂原子可以放置在杂烷基基团的任意内部位置处。多达两个杂原子可以是连续的,像例如-CH₂-NH-OCH₃。

[0078] 术语“杂芳基”用于本文时,单独或组合,是指3至15元不饱和的杂单环、或者稠合的单环、二环、或三环系统,其中稠环中至少一个是芳香族的,杂芳基含有至少一个选自N、O和S的原子。在某些实施例中,所述杂芳基包含从1至4个杂原子作为环成员。在另外的实施例中,所述杂芳基包含从1至2个杂原子作为环成员。在某些实施例中,所述杂芳基包括从5至7个原子。所述术语还包括稠合的多环基团,其中将杂环与芳基环稠合,其中将杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中将杂芳基环与杂环烷基环稠合,或其中将杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基的实例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吲唑基、苯并三唑基、苯并间二氧杂环戊烯、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性三环杂环基团包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0079] 如本文单独或组合使用的,术语“杂环烷基”和可互换地“杂环”每个是指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和、部分不饱和的、或完全不饱和(但非芳香族)的单环、二环、或三环杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧、和硫。在某些实施例中,所述

杂环烷基包含从1至4个杂原子作为环成员。在另外的实施例中,所述杂环烷基包含从1至2个杂原子作为环成员。在某些实施例中,所述杂环烷基在每个环中包含从3至8个环成员。在另外的实施例中,所述杂环烷基在每个环中包含从3至7个环成员。在又另外的实施例中,所述杂环烷基在每个环中包含从5至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包括砷、亚砷、具有叔氮环成员的N-氧化物,和碳环稠合环系统以及苯并稠合环系统;此外,这两个术语还包括如下系统,其中杂环与如在此所定义的芳基基团或另外的杂环基团稠合。杂环基的实例包括吡丙啶基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯、二氢异吡啶基、二氢异喹啉基、二氢噌啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异二氢吡啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非明确地禁止,可以将杂环基团任选地进行取代。

[0080] 如本文单独或组合使用的,术语“胼基”是指由单键接合的两个氨基基团,即-N-N-。

[0081] 如本文单独或组合使用的,术语“羟基”是指-OH。

[0082] 如本文单独或组合使用的,术语“羟基烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分上的羟基基团。

[0083] 如在此单独或组合使用的,术语“亚氨基”是指=N-。

[0084] 如在此单独或组合使用的,术语“亚氨基羟基”是指=N(OH)和=N-O-。

[0085] 短语“在主链中”是指起始于基团到具有本文披露的化学式中任一项的化合物的附接点的碳原子的最长连续链或邻链。

[0086] 术语“独立地”是指当从多个可能的取代基中选择多于一个取代基时,那些取代基可以相同或不同。

[0087] 术语“异氰酸基”是指-NCO基团。

[0088] 术语“异硫氰酸基”是指-NCS基团。

[0089] 短语“原子的线性链”是指原子的最长直链,这些原子独立地选自碳、氮、氧和硫。

[0090] 如本文单独或组合使用的,在没有另外明确定义的情况下,术语“低级”意指含有从1至6个碳原子,并且包括6个碳原子(即C₁-C₆烷基)。

[0091] 如在此单独或组合使用的,术语“低级芳基”意指苯基或萘基,其任一者可以如所提供的任选地被取代。

[0092] 如本文单独或组合使用的,术语“低级杂芳基”意指1) 包含五个或六个环成员的单环杂芳基,其中在一和四个所述成员之间可以是选自N、O、和S的杂原子,或2) 二环杂芳基,其中每个稠环包含五个或六个环成员,这些稠环在其中包含一至四个选自N、O、和S的杂原子。

[0093] 如本文单独或组合使用的,术语“低级环烷基”意指具有三个和六个环成员之间的单环的环烷基(即C₃-C₆环烷基)。低级环烷基可以是不饱和的。低级环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0094] 术语“低级杂环烷基”用于本文时,单独或组合,意指具有在3个和6个环成员之间的单环杂环烷基,其中的1个和4个之间的成员可以是选自N、O、和S的杂原子(即C₃-C₆杂环烷基)。低级杂环烷基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、以及吗啉

基。低级杂环烷基可以是不饱和的。

[0095] 如本文单独或组合使用的,术语“低级氨基”是指 $\text{-NRR}'$,其中R和R'独立地选自氢、以及低级烷基,这些基团中的任一基团可以被任选地取代。

[0096] 如在此单独或组合使用的,术语“巯基”是指 RS- 基团,其中R是如在此所定义的。

[0097] 如本文单独或组合使用的,术语“硝基”是指 -NO_2 。

[0098] 如本文单独或组合使用的,术语“氧基”或“氧杂”是指 -O- 。

[0099] 如本文单独或组合使用的,术语“氧代”是指 $=\text{O}$ 。

[0100] 术语“全卤代烷氧基”是指烷氧基基团,其中所有的氢原子都被卤素原子代替。

[0101] 如本文单独或组合使用的,术语“全卤代烷基”是指烷基基团,其中所有的氢原子都被卤素原子代替。

[0102] 术语“磺酸盐(酯)、磺酸、磺酸的”用于本文时,单独或组合,是指 $\text{-SO}_3\text{H}$ 基团并且以盐形式使用其作为磺酸的阴离子。

[0103] 如本文单独或组合使用的,术语“磺酰基”是指 -S- 。

[0104] 如本文单独或组合使用的,术语“亚磺酰基”是指 -S(O)- 。

[0105] 如本文单独或组合使用的,术语“磺酰基”是指 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 。

[0106] 术语“N-磺酰胺基”是指 $\text{RS(=O)}_2\text{NR}'$ -基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0107] 术语“S-磺酰胺基”是指 $\text{-S(=O)}_2\text{NRR}'$ 基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0108] 如本文单独或组合使用的,术语“硫杂”和“硫代”是指 -S- 基团或醚,其中氧被硫代替。硫代基团的被氧化的衍生物(即亚磺酰基和磺酰基)被包括在硫杂和硫代的定义中。

[0109] 如本文单独或组合使用的,术语“硫醇”是指 -SH 基团。

[0110] 如本文使用的,术语“硫代羰基”当单独时包括硫代甲酰基 -C(S)H ,并且当组合时是 -C(S)- 基团。

[0111] 术语“N-硫代氨基甲酰基”是指 $\text{ROC(S)NR}'$ -基团,其中R和R'是如本文限定的。

[0112] 术语“O-硫代氨基甲酰基”是指 $\text{-OC(S)NRR}'$ 基团,其中R和R'是如本文限定的。

[0113] 术语“氰硫基”是指 -CNS 基团。

[0114] 术语“三卤甲烷磺酰胺基”是指 $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{NR-}$ 基团,其中X是卤素并且R是如在此所定义的。

[0115] 术语“三卤甲磺酰基”是指 $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{-}$ 基团,其中X是卤素。

[0116] 术语“三卤甲氧基”是指 $\text{X}_3\text{CO-}$ 基团,其中X是卤素。

[0117] 如在此单独或组合使用的,术语“三取代的甲硅烷基”是指硅酮基团,该基团在其三个自由原子价处被在此的在取代的氨基定义下所列举的基团取代。实例包括三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0118] 本文的任何定义可以与任何其他定义结合使用,来描述复合结构基团。按照惯例,任何此类定义的尾随元素是附接到母体部分上的元素。例如,复合基团烷基酰胺基表示通过酰胺基基团附接到母体分子上的烷基基团,并且术语烷氧基烷基表示通过烷基基团附接到母体分子上的烷氧基基团。

[0119] 当基团被定义为“无”时,意指所述基团是不存在的。

[0120] 术语“任选地被取代的”意指前述基团可以被取代或不被取代。当取代时,“可任选取代的”基团的取代基可以包括但不限于独立地选自下组或具体指定组的一种或多种取代

基,单独地或组合地:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤烯基、低级卤炔基、低级全卤代烷基、低级全卤烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代基、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级甲酰胺基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰胺基、硝基、硫醇、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代的甲硅烷基、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯、以及低级脲。在结构上可行的情况下,可以将两个取代基连接在一起,以形成稠合的五元、六元或七元的由零至三个杂原子组成的碳环或杂环,例如形成亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。任选地被取代的基团可以是未取代的(例如, $-CH_2CH_3$)、完全取代的(例如, $-CF_2CF_3$)、单取代的(例如, $-CH_2CH_2F$)或在完全取代和单取代之间的一定水平的取代(例如, $-CH_2CF_3$)。在叙述取代基而未定性为取代的情况下,涵盖取代形式和未取代形式两者。在取代基被定性为“取代的”情况下,尤其意指取代形式。此外,至具体部分的不同组的任选取代基可以按需进行定义;在这些情况下,任选的取代将是如所定义的,通常紧随其后短语“任选地被取代”。

[0121] 除非另有定义,术语R或术语 R' ,独自出现并且没有数字指定的情况下,是指选自以下各项中的部分:氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基以及杂环烷基,这些基团中的任何基团可以被任选取代。应当理解的是,此类R和 R' 基团如本文所定义的任选地被取代。无论R基团是否具有数字指定,应当理解的是,每个R基团(该R基团包括 R 、 R' 和 R^n ,其中 $n=(1, 2, 3, \dots, n)$)、每个取代基、以及每个术语就从组的选择而论是独立于所有其他的。如果任何变量、取代基或术语(例如,芳基、杂环、R等)在化学式或通用结构中出现不止一次,那么在每次出现时其定义应当是独立于在所有其他出现时的定义。本领域的技术人员应进一步认识到,某些基团可以附接到母体分子上或可以在从如所写的任一端的元件的链中占据位置。例如,不对称的基团如 $-C(O)N(R)-$ 可以在碳或氮处附接到母体部分上。

[0122] 不对称中心存在于本文披露的化合物中。这些中心由符号“R”或“S”指定,取决于手性碳原子周围的取代基的构型。应当理解,本发明涵盖所有立体化学异构体形式,包括非对映异构体、对映异构体、以及差向异构体形式,连同d-异构体和l-异构体,及其混合物。化合物的单独立体异构体可以用含有手性中心的可商购起始物质合成制备,或者通过制备对映异构体产物的混合物,然后分离(如转化成非对映异构体混合物),然后是分离或重结晶,层析技术,在手性层析柱上直接分离对映异构体,或本领域已知的任何其他适当方法来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购的,或可以通过本领域已知的技术来制备和拆分。另外,本文披露的化合物可以作为几何异构体存在。本发明包括所有顺式(cis)、反式(trans)、同式(syn)、逆式(anti)、异侧(E)以及同侧(Z)异构体连同其适当混合物。此外,化合物可按互变异构体存在;本发明提供了所有互变异构的同分异构体。另外,本文披露的化合物可以以非溶剂化物的形式以及可与药用的溶剂例如水、乙醇等的溶剂化物形式存在。通常,将溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式。

[0123] 本发明的根据式(I)至(XIII)的化合物或其药学上可接受的盐分别可以含有一个或多个不对称中心(也称为手性中心),因此可以作为单独的对映异构体、非对映异构体或其他立体异构形式,或其混合物存在。手性中心,例如手性碳原子,也可以存在于取代基如烷基中。当分别存在于式(I)至(XIII)或其药学上可接受的盐或本文所示的任何化学结构

中的手性中心的立体化学未指定时,该结构旨在涵盖所有单独的立体异构体和其所有混合物。因此,含有一个或多个手性中心的根据式(I)至(XIII)的化合物或其药学上可接受的盐可以用作外消旋混合物、对映异构体富集的混合物、或作为对映异构体纯的单独立体异构体。

[0124] 可以通过本领域技术人员已知的方法拆分含有一个或多个不对称中心的根据式(I)至(XIII)的各化合物或其药学上可接受的盐的单独立体异构体。例如,这种拆分可以(1)通过形成非对映异构体盐、络合物或其他衍生物来进行; (2)通过与立体异构体特异性试剂的选择性反应例如通过酶促氧化或还原来进行;或(3)通过在手性环境中的气-液或液相色谱法来进行,例如在手性载体如二氧化硅上,用结合的手性配体或存在手性溶剂存在下。本领域技术人员将理解,当通过上述分离方法之一将所需的立体异构体转化为另一种化学实体时,需要进一步的步骤以释放所需的形式。可替代地,可以通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种,来合成特定的立体异构体。当公开的化合物或其盐通过结构命名或描述时,应理解化合物或盐,包括其溶剂化物(特别是水合物),可以以结晶形式、非结晶形式或其混合物存在。化合物或其盐或溶剂化物(特别是水合物)也可以表现出多晶型(即以不同结晶形式存在的能力)。这些不同的结晶形式通常称为“多晶型物”。应理解,当通过结构命名或描述时,所公开的化合物或其溶剂化物(特别是水合物)还包括其所有多晶型物。多晶型物具有相同的化学组成,但在填料、几何排列和结晶固态的其他描述性质方面不同。因此,多晶型物可具有不同的物理性质,例如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解性质。多晶型物通常表现出不同的熔点、IR光谱和X射线粉末衍射图案,其可用于鉴定。本领域普通技术人员将理解,可以例如通过改变或调节用于结晶/重结晶化合物的条件来产生不同的多晶型物。

[0125] 由于它们在医药中的潜在用途,式(I)至(XIII)化合物的盐分别优选为药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的盐包括Berge, Bighley和Monkhouse J.Pharm.Sci[药物科学杂志](1977) 66,第1-19页描述的那些。

[0126] 当本发明的化合物是碱(含有碱性部分)时,可以通过本领域已知的任何合适的方法制备所需的盐形式,包括用无机酸处理游离碱,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,或用有机酸、如乙酸、三氟乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸,如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸,如柠檬酸或酒石酸、氨基酸,如天冬氨酸或谷氨酸、芳香酸,如苯甲酸或肉桂酸、磺酸,如对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等处理。药学上可接受的盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、扁桃酸盐和磺酸盐,如二甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐和萘-2-磺酸盐。

[0127] 如果本发明的碱性化合物以盐的形式分离,则该化合物的相应游离碱形式可通过本领域已知的任何合适的方法制备,包括用无机碱或有机碱处理盐,合适的是其 pK_a 高于化合物的游离碱形式的无机碱或有机碱。

[0128] 当本发明的化合物是酸(含有酸性部分)时,可以通过本领域已知的任何合适的方法制备所需的盐,包括用无机碱或有机碱处理游离酸,如胺(伯胺、仲胺、叔胺)、碱金属或碱土金属氢氧化物等。合适的盐的说明性实例包括衍生自氨基酸例如甘氨酸和精氨酸的有机盐、氨、伯胺、仲胺和叔胺、和环胺,例如乙二胺、二环己胺、乙醇胺、哌啶、吗啉和哌嗪,以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0129] 某些本发明化合物可与一个或多个当量的酸(如果该化合物含有碱性部分)或碱(如果该化合物含有酸性部分)形成盐。本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量的盐形式。

[0130] 因为本发明的化合物可以含有酸和碱部分,所以可以分别用碱性试剂或酸性试剂处理这些化合物来制备药学上可接受的盐。因此,本发明还提供了本发明化合物的一种药学上可接受的盐,例如盐酸盐,转化为本发明化合物的另一种药学上可接受的盐,例如钠盐或二钠盐。

[0131] 本发明化合物的羧酸酯官能团具有配位的单价或二价阳离子,其中这些阳离子可包括但不限于碱金属,其可包括但不限于锂(Li)、钠(Na)、钾或其混合物等。

[0132] 作为带正电荷的物质的本发明化合物的季胺官能团也可以具有配位阴离子,其中此类阴离子可以包括但不限于卤素,其可以包括但不限于氯离子、氟离子、溴离子、碘离子等。

[0133] 本发明的式(I)至(XIII)化合物也可以形成两性离子(以前称为偶极离子),其是在分子内的不同位置具有正电荷和负电荷的中性分子(即,不是偶极子)。两性离子有时也称为内盐。

[0134] 对于结晶形式的本发明化合物或其盐的溶剂化物,技术人员将理解可以形成药学上可接受的溶剂化物,其中溶剂分子在结晶过程中掺入晶格中。溶剂化物可以包括非水溶剂,例如乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯,或者它们可以包括水作为掺入晶格中的溶剂。其中水是结合到晶格中的溶剂的溶剂化物通常被称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量水的组合物。本发明包括所有这些溶剂化物。

[0135] 本发明还包括各式(I)至(XIII)的化合物或其药学上可接受的盐的各种氘代形式。与碳原子连接的每个可用氢原子可以独立地被氘原子取代。本领域普通技术人员将知道如何分别合成本发明的式(I)至(XIII)化合物或其药学上可接受的盐的氘代形式。例如,氘代材料,例如烷基可以通过常规技术制备(参见例如:得自奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.),密尔沃基,威斯康辛州(Milwaukee, WI),目录号489,689-2的甲基-d₃-胺)。

[0136] 本发明还包括同位素标记的化合物,其分别与式(I)至(XIII)中所述的那些相同,或其药学上可接受的盐,但是因为一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中最常见的原子质量或质量数的原子取代。可掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟、碘和氯,例如³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、¹²³I或¹²⁵I。

[0137] 含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物和所述化合物的药学上可接受的盐属于本发明的范围。同位素标记的本发明化合物,例如已掺入放射性同位素如³H或¹⁴C的那些化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。氟化的,即³H,和碳-14,即¹⁴C同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。¹¹C和¹⁸F同位素在PET(正电子发射断层扫描)中特别有用。

[0138] 因为本发明的化合物旨在用于药物组合物中,所以很容易理解它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更合适至少75%纯,优选至少85%,并且特别是至少98%纯度(%是基于重量的重量)。不纯的化合物制剂可用于制备药物组合物中使用的更纯的形式。

[0139] 术语“键”是指当由所述键连接的原子被认为是较大子结构的一部分时两个原子或两个部分之间的共价连接。键可以是单键、双键、或三键,除非另外说明。在分子图中的两个原子之间的虚线指示另外的键可以在那个位置处存在或不存在。

[0140] 如在此使用的,术语“疾病”旨在为一般同义的,并且可以与术语“障碍”、“症状”和“病症”(在医学症状时)互换使用,因为所有这些都反映了人类或动物体的或者损害了其正常功能的部分之一的异常情况,典型地表现为区别的体征和症状,并且使人类或动物有减少的寿命期限或生活质量。

[0141] 术语“组合疗法”意指给予两种或更多种治疗剂来治疗本披露中所述的治疗的病症或障碍。这种给予包括以基本上同时的方式共给予这些治疗剂,如在具有固定比例活性成分的单个胶囊中或者在针对每种活性成分的多个分开的胶囊中。此外,这种给予还包括以连续方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将在治疗本文所述的病症或障碍中提供药物组合的有益作用。

[0142] “FimH抑制剂”或“FimH拮抗剂”在本文中用于表示相对于FimH功能/活性表现出不超过约100 μ M,更通常不超过约50 μ M的HAI(血细胞凝集抑制)滴度或EC₉₀的化合物,如在本文中一般性描述的FimH血细胞凝集HAI测定中测量的。“HAI或EC₉₀”是FimH抑制剂/拮抗剂的浓度,其使豚鼠红细胞的细菌凝集减少超过90%。已发现本文公开的某些化合物示出对该FimH功能/活性的抑制。在某些实施例中,化合物将示出关于FimH的不多于约10 μ M的EC₉₀;在另外的实施例中,化合物将示出关于FimH的不多于约1 μ M的EC₉₀;在又另外的实施例中,化合物将示出关于FimH的不多于约1 μ M的EC₉₀;在又另外的实施例中,化合物将示出关于FimH的不多于约250nM的EC₉₀;在又另外实施例中,化合物将示出关于FimH不多于约100nM的EC₉₀;在又另外实施例中,化合物将示出关于FimH不多于约50nM的EC₉₀;在又另外实施例中,化合物将示出关于FimH不多于约10nM的EC₉₀。

[0143] 短语“治疗有效的”旨在限制在疾病或障碍的治疗中或对临床终点产生效果使用的活性成分的量。

[0144] 术语“治疗上可接受的”是指适用于与患者组织接触而不产生过度毒性、刺激和过敏反应的化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等),它们具有合理受益/风险比,可有效用于预定用途。

[0145] 如本文所用,“治疗”指的是条件是指:(1)改善或预防病症或病症的一种或多种生物学表现,(2)干扰(a)导致或负责病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现,(3)减轻与病症相关的一种或多种症状或作用,或(4)减缓病症或病症的一种或多种生物学表现。

[0146] 如本文使用的,提及“治疗”患者旨在包括预防。治疗也可以是自然地抢占先机,即,它可以包括疾病的预防。疾病的预防可以涉及完全免受疾病,例如像在预防病原体感染的情况下,或可以涉及疾病进展的预防。例如,疾病的预防可以不意指完全圈定任何水平的与疾病相关的任何效果,而是可以将疾病的症状预防至临床上显著的或可检测的水平。疾

病的预防也可以意指预防疾病进展至疾病的更晚阶段。

[0147] 通常,术语“患者”与术语“受试者”是同义的,并且包括所有哺乳动物,包括人类。患者的实例包括人、牲畜(如牛、山羊、绵羊、猪和兔)和宠物(如狗、猫、兔和马)。优选地,患者是人。

[0148] 术语“前药”是指在体内变得更具活性的化合物。本文公开的某些化合物也可以作为前药存在,如描述于Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism:Chemistry, Biochemistry, and Enzymology[药物与前药代谢中的水解:化学,生物化学与酶学](Testa, Bernard和Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, 苏黎世, 瑞士2003)。本文所述化合物的前药是以下化合物的结构改良型:所述化合物在生理条件下容易进行化学变化来提供所述化合物。此外,在离体环境中,通过化学方法或生物化学方法可以将前药转变成所述化合物。例如,当前药置于经皮贴片贮器内部时用适合的酶试剂或化学试剂可以将前药缓慢地转变成化合物。因为在一些情况下前药比化合物或母体药物更容易进行给予,所以它们经常是有用的。例如,它们可以通过口服给予而生物可利用的,而这种母体药物却不行。前药还可以在药物组合物中具有改进的超过母体药物的溶解性。本领域中已知多种多样的前药衍生物,如依赖于前药的水解裂解或氧化激活的那些。前药的实例(但不限于)是作为酯(所述“前药”)给予的化合物,但是然后代谢水解为羧酸,活性实体。另外的实例包括化合物的肽基衍生物。适用于本文公开的化合物的前药的实例是任选取代的乙酰基、酰胺基和磷酸基,其中所述基团与分子上的一个或多个羟基连接。

[0149] 本文披露的化合物可以作为治疗上可接受的盐存在。本发明包括以上以盐形式列出的化合物,所述盐形式包括酸加成盐。适合的盐包括用有机或无机酸形成的那些。此类酸加成盐通常是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐的盐可以是在所讨论的化合物的制备和纯化中是有效用的。也可以形成碱加成盐,并且是药学上可接受的。针对盐的制备和选择的更完整的讨论,参考Pharmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use[药用盐:性质、选择与使用](Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, 苏黎世, 瑞士, 2002)。

[0150] 如本文使用的,术语“治疗上可接受的盐”表示本文披露的化合物的盐或两性离子形式,其是水溶性的或油溶性的或可分散的并且是如本文所定义的治疗上可接受的。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化期间制备,或是通过游离碱形式的适当的化合物的与适合的酸反应分开地制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(苯磺酸盐)、重硫酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、匹伐酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对-甲苯磺酸盐(p-托西酸盐)、以及十一烷酸盐。并且,可以将在于此披露的化合物中的碱性基团用甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯;癸基、月桂基、豆蔻基和甾醇基的氯化物、溴化物和碘化物;以及苯甲基和苯乙基的溴化物进行季铵化。可以采用以形成治疗学上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)以及有机酸

(如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸)。盐还可以通过这些化合物与碱金属或碱土离子的配位形成。因此,本发明考虑了本文披露的化合物的钠、钾、镁、以及钙盐等。

[0151] 碱加成盐可以在化合物最后的分离和纯化过程中制备,通过将羧基与适合的碱如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、或碳酸氢盐反应,或者与氨或有机伯、仲、叔胺反应。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁、和铝,以及无毒季胺阳离子如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苄羟甲胺和N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其他的代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶以及哌嗪。

[0152] 虽然本发明的化合物可能作为原始化学物质给予,它们还可能作为药物配制品来提供。因此,本文提供了药物配制品,这些药物配制品包含本文披露的某些化合物中的一种或多种,或者其一种或多种药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂化物,以及一种或多种其药学上可接受的载体和任选地一种或多种其他治疗成分。这种或这些载体必须与配制品的其他成分相容且对于其接受者无害的意义上是‘可接受的’。适当的制剂取决于所选择的给予途径。任何熟知的技术、载体和赋形剂可以适合地使用并且是本领域已知的。本文披露的药物组合物可以用本领域中已知的任何方式进行制造,例如通过常规的混合、溶解、造粒、造糖衣丸、磨细、乳化、包囊、包埋或压片方法。

[0153] 配制品包括适合用于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)、腹膜内、经粘膜、经皮、直肠、吸入、鼻内和局部(包括皮肤、经颊、舌下和眼内)给予的那些,但最适合的途径可以取决于例如接受者的病症和障碍。配制品可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过配药学领域公知的任何方法来制备。典型地,这些方法包括使本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、前药或溶剂化物(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载体混合的步骤。通常,配制品通过以下方式制备:均匀且密切地使活性成分与液体载体或细粉碎的固体载体或与这两者混合,并且然后如果需要的话,使产物成形为所希望的配制品。

[0154] 如本文所用,术语“本发明的一种或多种化合物”分别是指任何形式的式(I)至(XIII)的化合物(如上所定义),即其任何盐或非盐形式(例如,作为游离酸或碱形式,或作为其药学上可接受的盐)及任何物理形式(例如,包括非固体形式(例如,液体或半固体形式)) and 固体形式(例如,无定形或结晶形式)、特定的多晶型、溶剂化物包括水合物(例如,单水合物、二水合物和半水合物)),以及各种形式的混合物。

[0155] 本发明涉及式(I)至(XIII)的化合物,其在本文中提及的定义包括但不限于以下相关的子通式(II)和(XIII)。

[0156] 在整个说明书中提供的各式(I)至(XIII)或其药学上可接受的盐的各种基团和取代基的替代定义旨在特别单独地描述本文公开的每种化合物,以及一种或多种化合物的基团。本发明的范围包括这些基团和取代基定义的任何组合。

[0157] 在整个说明书中提供的各式(I)至(XIII)或其药学上可接受的盐的各种基团和取代基的替代定义旨在特别单独地描述本文公开的每种化合物,以及一种或多种化合物的基团。本发明的范围包括这些基团和取代基定义的任何组合。

[0158] 适合用于口服给予的在此披露的化合物的配制品能以离散单位形式呈现,如各自

含有预定量的活性成分的胶囊剂、扁囊剂或片剂;以粉剂或颗粒剂呈现;以水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液呈现;或以水包油液体乳剂或油包水液体乳剂呈现。活性成分还可作为大丸剂、药糖剂或糊剂呈现。

[0159] 可口服使用的药物制剂包括片剂、由明胶制成的插接式胶囊(pushfit capsule)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的密封式软胶囊。片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制而制造。压制片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分来制备,任选地混合粘合剂、惰性稀释剂、或润滑剂、表面活性剂或分散剂。模制片可以通过在适合的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物模塑而制造。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制为提供缓慢或受控释放其中的活性成分。用于口服给药的所有配制品都应当处于适于这种给药方式的剂量。插接式胶囊类可含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉类),和/或润滑剂(如滑石粉或硬脂酸镁)以及,可任选地稳定剂相混合的多种活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或混悬于合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,还可添加稳定剂。糖衣丸核心配有适宜的包衣。出于这个目的,可使用浓缩的糖溶液,这些糖溶液可以任选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液,以及多种适宜的有机溶剂或溶剂混合物。染料或着色剂可加至所述片剂或糖衣丸包衣中,用于鉴别或表示活性化合物剂量的不同组合。

[0160] 化合物可以配制为用于通过注射(例如,通过单次快速静脉注射或连续输注)进行肠胃外给药。用于注射的配制品可以以单位剂型而存在,例如在添加有防腐剂的安瓿中或在多剂量容器中。组合物可以采取此类形式,如在油性或水性运载体中的悬浮液、溶液或乳液,并且可以包含配制试剂例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。这些配制品可以存在于单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中,并且可以被储存在仅需要在使用之前立即添加无菌液体载体(例如盐水或灭菌无热原水)的粉末形式中或冷冻干燥(冻干)条件下。临时注射溶液和悬浮液可由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0161] 用于肠胃外给予的配制品包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射液(其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使配制品与预期的接受者的血液等渗的溶质);以及水性和非水性无菌悬浮液(其可以包括助悬剂和增稠剂)。适合的亲脂性溶剂或运载体包括脂肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或者脂质体。水性注射悬浮液可包含增加该悬浮液的粘度的物质例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,该悬浮液还可包含适合的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高度浓缩溶液的试剂。

[0162] 除了先前描述的配制品之外,这些化合物还可以被配制成贮库制剂。此类长效配制品可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射来给予。因而,例如,所述化合物可用适合的聚合物或疏水物质(例如作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂来配制,或配制为微溶的衍生物,例如微溶的盐。

[0163] 对于含服或舌下给予,这些组合物可以按常规方式采用片剂、锭剂、软锭剂、或凝胶剂的形式。此类组合物可以包含调味基料如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中的活性成分。

[0164] 所述化合物还可被配制成直肠组合物(如栓剂或保留灌肠剂),例如包含常规的栓剂基质(如可可脂、聚乙二醇、或其他甘油酯)。

[0165] 可以将本文披露的某些化合物局部给予,即通过非全身性给予。这包括将本文披

露的化合物施用于表皮外部或口腔以及将这样一种化合物滴入直肠、肺、阴道腔、耳、眼以及鼻内,这样使得所述化合物不显著地进入血流。相比之下,全身性给予是指口服给予、静脉内给予、腹膜内给予以及肌内给予。

[0166] 适合用于局部给予的配制品包括适合用于透过皮肤到达炎症位点的液体或半液体制剂,如凝胶剂、搽剂、洗剂、乳膏剂、软膏剂或糊剂,以及适合用于给予于眼、耳或鼻的滴剂。局部给予的活性成分可以是配制品的例如从0.001%至10%w/w(按重量计)。在某些实施例中,该活性成分可以是多达10%w/w。在其他实施例中,它可以是少于5%w/w。在某些实施例中,所述活性成分可以是2%w/w至5%w/w。在其他实施例中,它可以是配制品的从0.1%w/w至1%w/w。

[0167] 用于通过吸入给予,化合物可以方便地从吹入器、喷雾器加压包或其他递送气雾剂喷雾的方便的装置来递送。加压包可以包含适合的推进剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供用于递送一个计量的量的阀门来确定。可替代地,对于通过吸入或吹入给药,根据本发明的化合物可以采用干燥粉组合物的形式,例如,该化合物与适合的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以按单位剂型呈现在例如胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,粉末从中可借助于吸入器或吹入器给药。

[0168] 优选的单位剂量配制品是含有如下文列举的有效剂量的活性成分或其适当的部分的那些。

[0169] 应当理解的是,除了以上具体提及的成分之外,考虑到所讨论的配制品的类型,以上所述配制品可以包括本领域中常规的其他试剂,例如适合用于口服给予的那些可以包括调味剂。

[0170] 化合物可以按从0.1至500mg/kg/天的剂量口服或经由注射给予。针对于成人,剂量范围一般从5mg至2g/天。以离散的单位提供的片剂或其他呈现形式可以便利地含有一定量的一种或多种化合物,所述形式以此剂量或作为此剂量的倍数是有效的,例如,单位包含5mg至500mg,通常约10mg至200mg。

[0171] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和具体的给药方式而变化。

[0172] 可以按多种方式给予化合物,例如口服、局部或通过注射。给予患者的化合物的精确量是巡诊医生的职责。针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给予时间、给予途径、排泄速率、药物组合、所治疗的确切的障碍以及所治疗适应症或病症的严重程度。另外,给药途径可取决于病症及其严重性而变化。

[0173] 在某些情况下,可以适当地与另一种治疗剂结合给予本文所述化合物中的至少一种(或其药学上可接受的盐、酯或前药)。仅通过举例,如果当接受在此的化合物之一时患者经历的副作用之一是高血压,那么可以适当地与初始治疗剂组合给予抗高血压剂。或者,仅作为举例,可以通过给予佐剂(即,该佐剂单独可能只有极小治疗益处,但与另一种治疗剂相组合时,带给患者的总体治疗益处得以增强)增强在此描述的化合物之一的治疗有效性。或者,仅通过举例,患者所经历的益处可以通过给予在此所述化合物之一与另一种也具有治疗益处的治疗剂(其也包括治疗方案)来增加。仅通过举例,在涉及给予在此所述化合物

之一针对尿路感染的治疗中,增加的治疗益处也可以通过向患者提供针对尿路感染的另一种治疗剂来得到。在任何情况下,无论所治疗的疾病、障碍或病症,患者所经历的整体益处可以是两种治疗剂的简单加和,或者这两种治疗剂在患者中可以具有协同益处。

[0174] 在任何情况下,多种治疗剂(其中至少一种是在此披露的化合物)可以按任何顺序或甚至同时给予。如果同时给予,多种治疗剂能以单一的统一的形式或一多种形式提供(仅通过举例,作为单一药丸或作为两个单独的药丸)。治疗剂之一能以多个剂量给予,或两者都可作为多个剂量来给予。如果不是同时给予,多个剂量之间的时间可以从几分钟至四周的任何持续时间。

[0175] 因此,在另一个方面,某些实施例提供了用于治疗需要这种治疗的人类或动物受试者的FimH介导的障碍的方法,这些方法包括向所述受试者给予与本领域中已知的用于治疗所述障碍的至少一种另外的药剂组合的、有效于减轻或预防受试者中所述障碍的量的在此披露的化合物。在相关的方面,某些实施例提供了治疗组合物,这些治疗组合物包含至少一种在此披露的化合物与一种或多种用于治疗FimH介导的障碍的另外的药剂的组合。

[0176] 通过本文公开的化合物、组合物和方法治疗的具体疾病包括细菌感染、克罗恩病和肠易激综合征(IBS)。在某些实施例中,该细菌感染是尿路感染。

[0177] 除了可用于人类治疗外,本文披露的某些化合物和配制品同样可用于兽医治疗宠物、珍奇动物(exotic animal)及家畜,包括哺乳动物等。更优选的动物包括马、狗以及猫。

[0178] 应注意,本文中的每种化合物可以多种方式适当命名。例如,4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3'-甲基联苯-3-甲腈和4'-[(α -D-吡喃甘露糖基)-(R)-羟基甲基]-3'-甲基-[1,1'联苯]-3-甲腈是描述实例51两种方式。这些名称是等效的,可以互换使用,以正确描述相同的结构。

缩写列表

[0179] Ac=乙酰基;Ac₂O=乙酸酐;Bn=苄基;BnBr=苄基溴;OsO₄=四氧化锇;BCl₃=三氯化硼;NaIO₄=高碘酸钠;CuSO₄=硫酸铜;n-BuLi=正丁基锂;Cy=环己基;dba=二亚苄基丙酮;DCI=4,5-二氰基咪唑;DDTT=3-((二甲基氨基亚甲基)氨基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮;DMA=N,N-二甲基乙酰胺;DMAP=4-二甲氨基吡啶;DMOCP=2-氯-5,5-二甲基-2-氧代-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷;DMP=戴斯-马丁过碘烷DMTr=二甲氧基三苯甲基=(4-甲氧基苯基)₂(苯基)甲基;Piv=新戊酰基=(CH₃)₃C-C(=O)-;NaOH=氢氧化钠;NaH=氢化钠;M=摩尔;nM=纳摩尔; μ M=微摩尔mL=毫升;h=小时;min.=分钟;HCl=氯化氢;H₂O=水;MS=质谱;LCMS=液相色谱/质谱;ES+=电喷雾正离子化;¹H-NMR=质子核磁共振;¹³C-NMR=碳-13核磁共振;³¹P-NMR=磷-31核磁共振;MHz=兆赫兹;H=氢;RT=rt=室温;°C=摄氏度;Br₂=溴;NaHSO₃=亚硫酸氢钠;NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮;NMM=N-甲基吗啉;NMO=N-甲基吗啉N-氧化物;MW=微波;KF=氟化钾;Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);PE=石油醚EtOAc=EA=EtOAc;CDCl₃=氘代氯仿;DMSO-d₆=二甲亚砜氘代-6;CD₃CN=氘代乙腈;LTBA=三(叔丁氧基)氢化铝锂=LiAlH(Ot-Bu)₃;MeOH=甲醇;NaOMe=甲醇钠;D₂O=氘化水;制备型HPLC=制备型高压液相色谱,也称为制备型高效液相色谱;DMSO=二甲亚砜;MeCN=CH₃CN=乙腈;CH₃I=甲基碘;NH₃=氨;NH₄OH=氢氧化铵;NIS=N-碘代琥珀酰亚胺;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;K₃PO₄=三碱磷酸钾;N₂=氮;Py=吡啶;THF=四氢呋喃;Cs₂CO₃=碳酸铯;Na₂CO₃=碳酸钠;NaHCO₃=碳酸氢钠;Na₂SO₄=硫酸钠;TEA=三乙

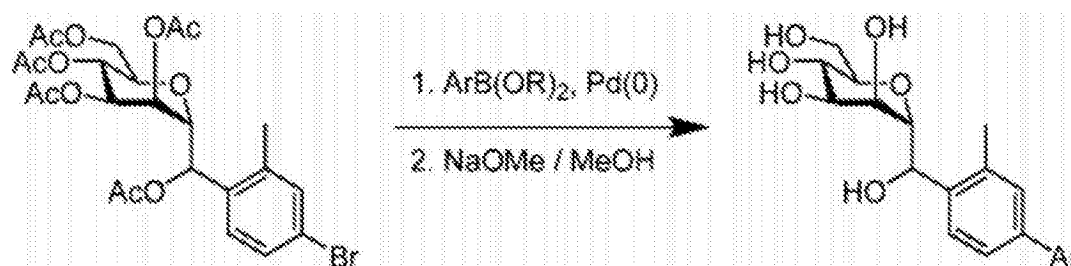
胺TBSCl=叔丁基二甲基甲硅烷基氯;TMSCl=三甲基甲硅烷基氯;TMS=三甲基甲硅烷基;
TMSOTf=三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯;TFA=三氟乙酸;DCM=CH₂Cl₂=二氯甲烷;胡宁碱
=DIPEA=iPr₂NEt=N,N-二异丙基乙基胺;K₂CO₃=碳酸钾;KOAc=乙酸钾;μl=微升;g=
克;mg=毫克。

制备化合物的一般合成方法

[0180] 以下所示的以下通用方案用于合成实例中描述的化合物。四种方法利用适当官能化的芳基或杂芳基甘露糖苷(溴化物、硼酸或硼酸酯)与具有适当互补官能度的芳烃或杂芳烃(溴化物、硼酸或硼酸酯)之间的Pd介导的“铃木(Suzuki)”交叉偶联。方案A和B使用被芳基溴取代的甘露糖苷和芳基硼酸酯。方案C和D使用被芳基硼酸酯和芳基溴取代的甘露糖苷。本申请中详述的其它实例通过方案E中所示的方法通过铜介导的在适当官能化的芳基或杂芳基甘露糖苷叠氮化物与炔烃之间的三唑形成“点击”化学反应来获得。

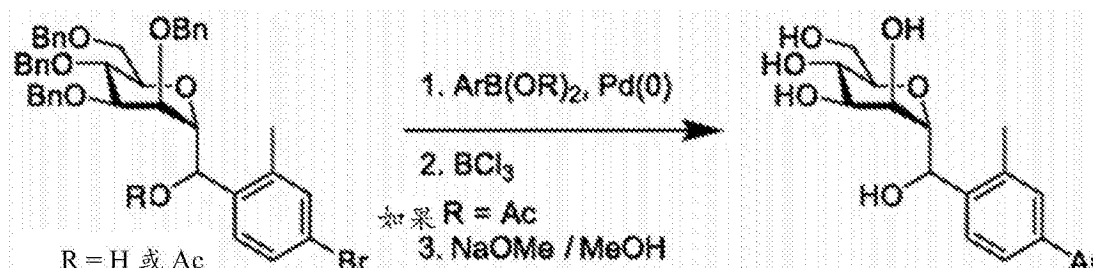
铃木偶联/去保护序列的一般程序

方案A



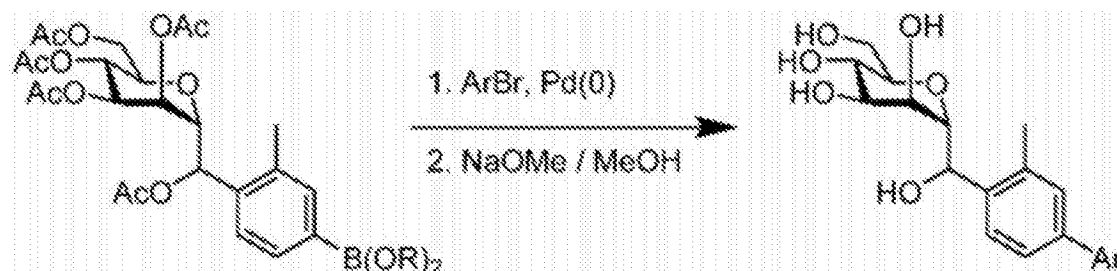
[0181] 方案A使用乙酸酯作为甘露糖苷上的保护基团。在铃木偶联后,通过甲醇分解除去酯基。

方案B



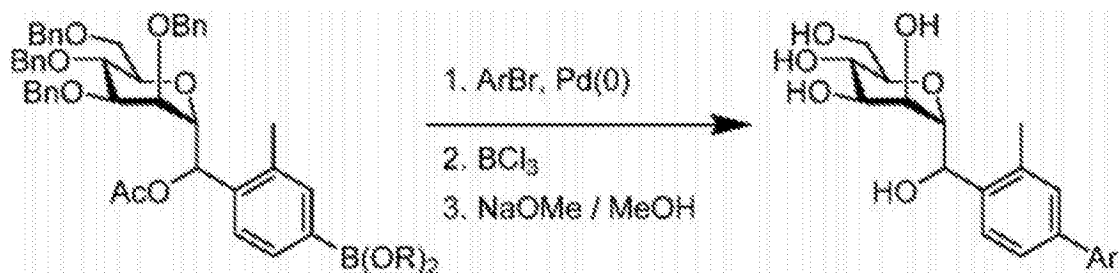
[0182] 方案B使用苄基醚作为甘露糖苷上的保护基团。在铃木偶联后,用BCl₃除去苄基。如果R=Ac,则通过甲醇分解除去剩余的乙酸酯基团。

方案C



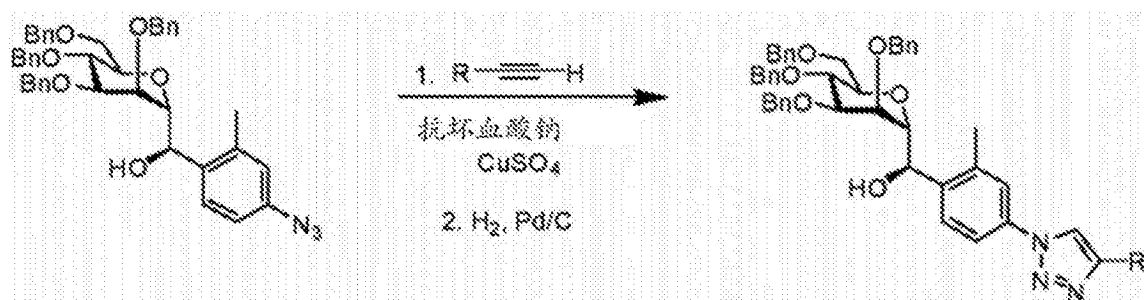
[0183] 方案C使用乙酸酯作为甘露糖苷上的保护基团。在铃木偶联后,通过甲醇分解除去酯基。

方案D



方案D使用苄基醚作为甘露糖苷上的保护基团。在铃木偶联后,用BCl₃除去苄基。通过甲醇分解除去剩余的乙酸酯基团。

方案E



方案E使用苄基醚作为甘露糖苷上的保护基团。在点击反应后,通过催化氢化除去苄基。通过甲醇分解除去剩余的乙酸酯基团。

铃木偶联反应的一般程序

[0184] 在室温下,向甘露糖苷芳基溴或硼酸酯(1.0当量)在二噁烷/水(V/V=5/1)中的溶液中添加芳基硼酸(硼酸酯)或芳基卤(1.1当量)、Cs₂CO₃(3当量)和Pd(PPh₃)₄(0.05当量)。将所得混合物脱气三次。然后将烧瓶置于预热至80℃的油浴中,并搅拌指定的时间(通常30min至2h)。将该反应冷却至室温并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化。然后通过方案A或B将产物去保护。

去保护方案A

[0185] 通过将来自铃木反应的部分纯化的甘露糖苷溶解在MeOH(3-5mL)中,并冷却至0℃,除去乙酸酯保护基团。逐滴添加[1M]甲醇钠的MeOH溶液,直至达到9-10的pH。约5min后,移除该冰浴并允许该反应在室温下搅拌。完成后,用水(4滴)淬灭反应并在减压下浓缩。将粗产物用不同条件通过制备型HPLC纯化。

去保护方案B

[0186] 通过将BCl₃(8.0当量,1M在CH₂Cl₂中)添加至来自铃木反应的部分纯化的甘露糖苷在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,使苄基醚去保护。将反应物在-78℃搅拌指定的时间。完成后,在-78℃下用甲醇(1mL)淬灭反应。然后将反应温热至室温并在减压下浓缩,得到脱苄基化合物。如果存在苄基乙酸酯,则通过方案A中描述的方法除去乙酰基。如果没有乙酸酯,则通过具有不同条件的制备型HPLC纯化粗产物。

去保护方案C

[0187] 可替代的,通过将10%wt.Pd/C(0.5当量)添加至来自铃木反应的部分纯化的甘露糖苷在MeOH(3-5mL)中溶液中使苄基醚去保护。将反应在1atm的H₂下搅拌指定的时间。去保

护后,过滤反应物,并将滤液在真空中浓缩。如果存在,则通过方案A中描述的方法除去苄基乙酰基。如果没有乙酸酯,则通过具有不同条件的制备型HPLC纯化粗产物。

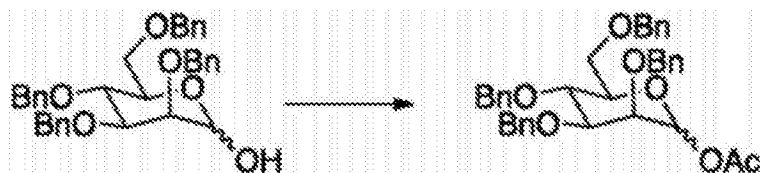
去保护方案D

[0188] 通过将化合物 (0.10mmol) 溶解在吡啶 (2mL) 中并冷却至0℃来保护苄基羟基。接着,添加Ac₂O (1.5当量/羟基) 和DMAP (0.05当量),并搅拌反应。15min后,将反应混合物升至室温并搅拌指定的时间。完成后,将反应冷却至0℃,并用MeOH (1mL) 淬灭。在真空中除去吡啶,然后将残余物重新溶解在CH₂Cl₂ (5mL) 中并依次用水 (5mL)、1N水性HCl (2x 5mL)、水 (5mL)、饱和水性NaHCO₃ (5mL x 2) 和盐水 (5mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc-己烷梯度) 纯化,得到乙酸酯保护的中间体。然后进行去保护方案B以除去苄基醚,然后按方案A除去苄基乙酸酯。

去保护方案E

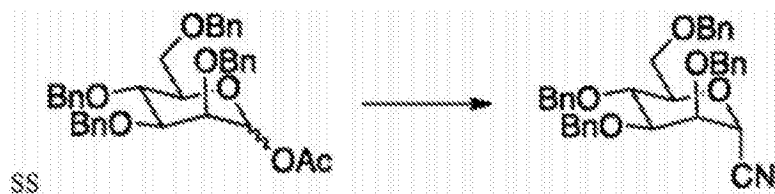
[0189] 可替代的,通过将部分纯化的甘露糖苷溶解在MeOH (3-5mL) 中除去乙酸酯保护基团,并添加K₂CO₃ (0.25当量),并将反应在室温下搅拌指定的时间。完成后,用H⁺交换树脂 (DOWEX 50WX4-100) 中和反应。过滤树脂,并将滤液在真空中浓缩。将粗产物用不同条件通过制备型HPLC纯化。

C-甘露糖苷结构单元合成



[0190] 乙酰基2,3,4,6-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖苷将市售的2,3,4,6-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖苷 (8.9g, 16.46mmol) 和DMAP (101mg, 0.823mmol) 溶解于无水吡啶 (50mL) 中。将反应冷却至0℃,滴加Ac₂O (2.33mL, 24.69mmol)。15min后,将反应升至室温,搅拌16h。完成后,将反应冷却至0℃,并用MeOH (1mL) 淬灭。在真空中除去吡啶,然后将残余物重新溶解在CH₂Cl₂ (50mL) 中,并依次用水 (20mL)、1N水性HCl (2x 20mL)、水 (20mL)、饱和水性NaHCO₃ (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc-己烷梯度) 纯化,得到所需化合物,95%产率。

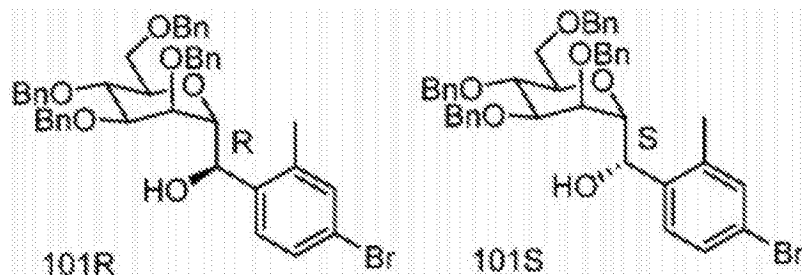
[0191] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15-7.40 (m, 21H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.81 (t, J=2.4Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 5.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.90 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.64-4.69 (m, 3H), 4.52 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.45 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.05-4.18 (m, 2H), 3.94 (t, J=2.4Hz, 1H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。MS (ESI): 发现值: [M+Na], 697.2。



[0192] 2,3,4,6-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖基氰化物在N₂下将前一步骤的化合物 (9.45g, 16.22mmol) 溶解于无水CH₃CN (175mL) 中,并将反应冷却至0℃。添加三甲基甲硅烷基氰化物 (6.11mL, 0.049mmol),然后滴加BF₃-OEt₂ (0.41mL, 3.24mmol)。30min后,蒸发溶剂

并且将粗残余物再溶解于CH₂Cl₂ (50mL) 中并且用H₂O (30mL)、1M HCl水溶液 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。得到α-和β-异头物的混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc-己烷梯度) 容易地分离, 得到所需的α-甘露糖苷, 51%产率 (β-甘露糖苷副产物, 27%产率)。

MS (ESI): 发现值 [M+Na⁺], 572.2。



[0193] (R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(中间体101R)和(S)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(101S)。合成A: 在-78℃下, 在N₂下, 将DIBAL/己烷(1.0M, 11.3mL)滴加到2,3,4,6-四-O-苄基-α-D-吡喃甘露糖基氰化物(4.97g, 9.04mmol)在CH₂Cl₂(150mL)中的溶液中。将混合物搅拌30min, 保持温度为-78℃。然后, 将反应混合物用CH₂Cl₂(150mL)稀释, 然后添加0.2N水性HCl(400mL)酸化。将反应在室温下搅拌10min, 然后通过CELITE®(以帮助破乳)过滤到分液漏斗中。不同的层分离, 然后用CH₂Cl₂将水层再萃取一次。合并两种有机级分, 用H₂O(100mL)洗涤2次。将有机层用Na₂SO₄干燥, 其也清除任何剩余的乳液, 然后浓缩, 得到呈粗产物的中间体甲醛。由于其不稳定性, 在高真空下干燥30min至1h后, 该中间体无需进一步纯化即可使用。

[0001] 在合成甲醛的同时, 在N₂下, 在-78℃下, 向含有在无水Et₂O(150mL)中的4-溴-2-甲基-碘苯(9.04mL, 63.29mmol)的另一个烧瓶中滴加n-BuLi/己烷(2.5M, 21.7mL)。1h后, 通过套管快速添加粗甲醛(在25mL无水Et₂O中)。将混合物在-78℃下搅拌30min, 然后经1.5h缓慢升温至0℃。使用饱和水性NH₄Cl淬灭反应, 并用EtOAc(2x 100mL)萃取反应。将有机级分合并, 用盐水(100mL)进行洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且在真空中进行干燥。所得残余物是非对映异构体的混合物, 将其通过硅胶色谱法(EtOAc-己烷梯度洗脱)纯化并分离, 得到呈浆料的中间体101R, 16%产率(1.05g, 1.45mmol), 和呈浆料的中间体101S, 20%产率(1.30g, 1.80mmol)。

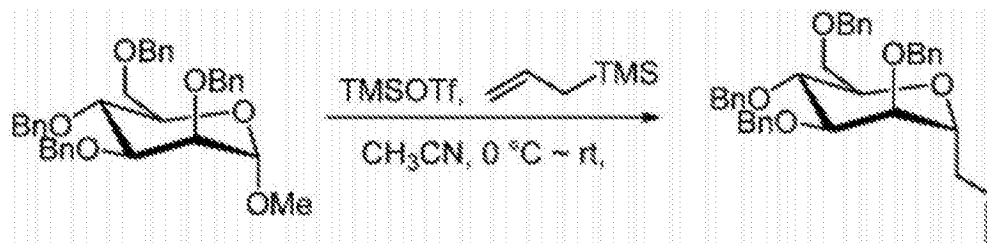
[0194] 式: C₄₂H₄₃BrO₆精确质量: 722.22分子量: 723.69。

[0195] 101R的分析数据: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.28-7.41 (2m, 21H) 7.13-7.18 (m, 2H) 5.08 (d, J=5.1Hz, 1H) 4.71 (2d, J=11.7Hz, 1H) 4.56-4.64 (m, 3H) 4.49 (s, 2H) 4.40 (s, 2H) 4.21-4.28 (m, 1H) 4.13-4.18 (m, 1H) 4.10 (t, J=5.1Hz, 1H) 3.94-3.99 (m, 1H) 3.89 (t, J=5.9Hz, 1H) 3.70-3.83 (m, 2H) 3.49 (br. s., 1H) 2.29 (s, 3H); ESI-MS[M+Na]⁺C₄₂H₄₃BrO₆Na⁺计算值745.21, 发现值745.5(100%), 747.5(97.3%)。

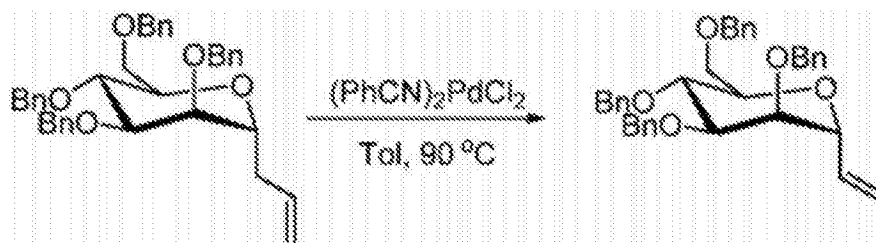
[0196] 101S的分析数据: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.16-7.37 (m, 23H) 5.06 (d, J=5.5Hz, 1H) 4.67-4.73 (m, 1H) 4.44-4.62 (m, 8H) 4.03-4.11 (2m, 2H) 3.76-3.85 (m, 3H) 3.67-3.73 (m, 2H) 3.19 (br. s., 1H) 2.18 (s, 3H); ESI-MS[M+Na]⁺C₄₂H₄₃BrO₆Na⁺计算值745.21, 发现值745.5(100%), 747.5(97.3%)。



[0197] 甲基2,3,4,6-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖苷或(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-((苄基氧基)甲基)-6-甲氧基四氢-2H-吡喃。向搅拌的市售甲基 α -D-吡喃甘露糖苷(30.0g, 0.155mol)在用冰水浴冷却的无水DMF(1000mL)中的溶液中分批添加NaH(37.1g, 0.928mol, 60%在矿物油中)。添加后,将反应混合物在该温度下搅拌直至气体逸出消退(通常在30min内)。经30min内将苄基溴(158.7g, 0.928mol)分批添加到反应混合物中。添加后,将反应混合物在该温度下搅拌2h,然后在室温下搅拌过夜,此时TLC分析表明反应完成。在搅拌下将反应混合物小心地倒入冰水(2500mL)中,并将得到的混合物用二氯甲烷(2500mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在旋转蒸发仪上蒸发,得到油状残余物,将其通过柱色谱法(用在PE中的EtOAc(0-20%)洗脱)纯化,得到纯的标题化合物(71.0g, 83%产率),为黄色油状。ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}^+$)计算值577.27,发现值577.0。



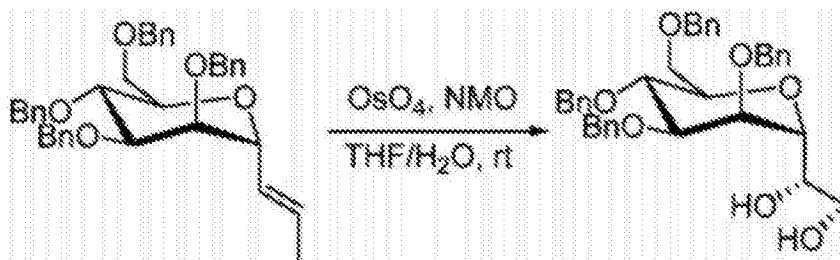
[0198] (2R,3R,4R,5R,6R)-2-烯丙基-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃向在无水 CH_3CN (100mL)中的甲基2,3,4,6-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖苷(78.0g, 0.141mol)的用冰水浴冷却的搅拌溶液中滴加烯丙基三甲基硅烷(33.0g, 0.288mol)和三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(16.0g, 0.07mol)。添加后,将反应混合物在室温下搅拌过夜。完成后,在搅拌下将反应混合物小心地倒入冰水(200mL)中,并用EtOAc(300mL x 3)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤。将滤液在旋转蒸发器上蒸发,得到油状残余物,将其通过柱色谱法(用在PE中的EtOAc(10:1)洗脱)纯化,得到纯的标题化合物(68.0g, 84%产率),为无色油状。ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}^+$)计算值587.29,发现值587.30。



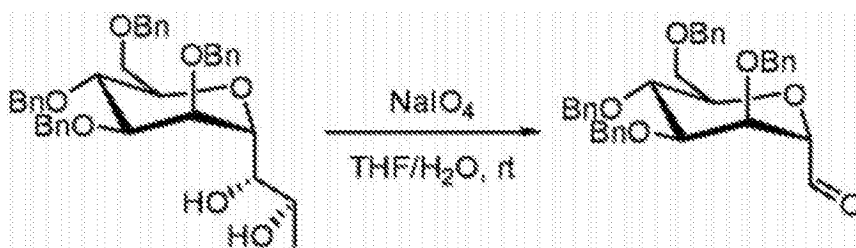
[0199] (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-((苄基氧基甲基)-6-((E)-丙-1-烯基)四氢-2H-吡喃在 N_2 气氛下,向(2R,3R,4R,5R,6R)-2-烯丙基-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃(68.0g, 0.12mol)溶解在干甲苯(350mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (7.0g, 0.018mmol)。将所得混合物在 N_2 气氛下在90°C加热过夜。完成后,将反

应冷却至室温并减压浓缩。通过柱色谱法(用PE中的EtOAc (16:1)洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(48.0g, 71%产率),为黄色油状物。MS (ESI+) ($C_{37}H_{40}O_5Na^+$)

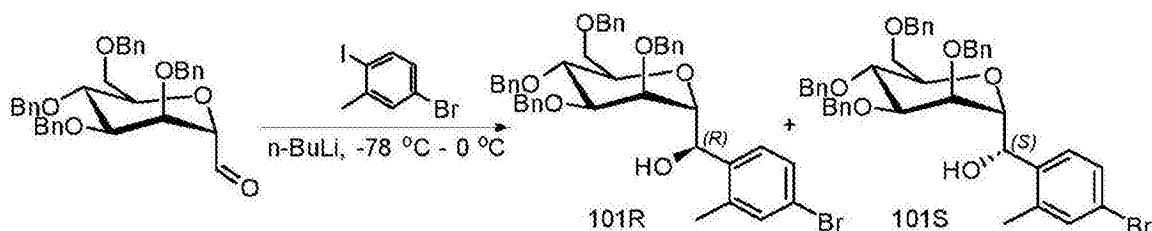
$[M+Na]^+$ 计算值587.29,发现值587.30。



[0200] (1S, 2R)-1-((2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)丙烷-1, 2-二醇在室温下向(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-((E)-丙-1-烯基)四氢-2H-吡喃(48g, 0.085mol)和4-甲基吗啉N-氧化物(40g, 0.157mol)在THF/水(100mL/100mL)的混合体系中的溶液中添加OsO₄(5g, 在70mL t-BuOH中)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和Na₂S₂O₃溶液(300mL)中并用EtOAc(300mL x 3)萃取,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩,得到残余物,将其通过柱色谱(用在二氯甲烷溶液中的EtOAc(比例为1/10至1/5)洗脱)纯化,得到标题化合物(34.0g, 68%产率),为白色固体。¹H NMR MS (ESI+) 针对($C_{37}H_{42}O_7Na^+$) $[M+Na]^+$ 计算值621.29,发现值621.30。



[0201] 2, 3, 4, 6-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖基甲醛或(2S, 3S, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲醛。向(1S, 2R)-1-((2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)丙烷-1, 2-二醇(13.0g, 21.74mmol)在THF/H₂O(120mL/120mL)中的溶液中添加NaIO₄(13.0g, 60.75mmol)并且将反应混合物在N₂下在室温下搅拌3h。完成后,用冰水(100mL)淬灭反应,并用CH₂Cl₂(250mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,以给出标题化合物,将其不经进一步纯化用于下一步骤。ESI-MS $[M+Na]^+$ ($C_{35}H_{36}NaO_6Na^+$) 计算值575.24,发现值575.20。



[0202] (R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(101R)和(S)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R, 3S, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(101S)。合成B: 在N₂

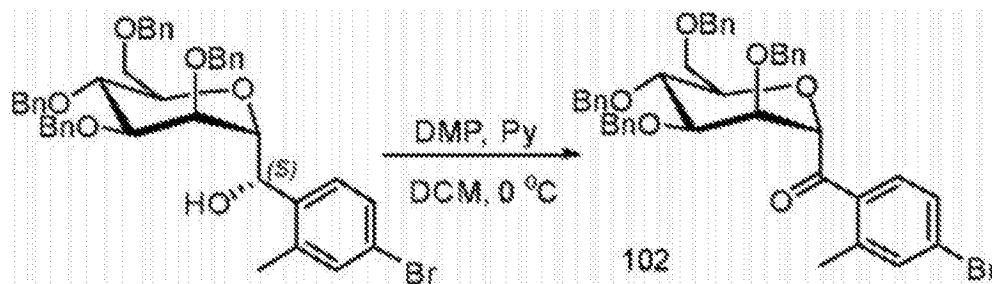
下,在-78℃下向含有在无水Et₂O (200mL) 中的4-溴-1-碘-2-甲基苯 (22.6g, 76.1mmol) 的烧瓶中滴加n-BuLi/己烷 (2.5M, 26mL, 65.23mmol) 。1小时后,经5min,通过套管添加新制备的溶解于Et₂O (90mL) 中的粗2,3,4,6-四-O-苄基-α-D-吡喃甘露糖基甲醛 (12.0g, 21.74mmol) 。将混合物在-78℃下搅拌30min,然后经1.5h缓慢升温至0℃。将反应混合物用饱和水性NH₄Cl淬灭并用EtOAc (250mL x 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥并过滤。减压浓缩滤液,通过硅胶色谱法 (相A:PE, 相B:CH₂Cl₂/EtOAc/PE (20/1/2)) 纯化残余物,得到为浅黄色油状物的101R (4.0g, 两步产率26%) 和为浅黄色油状物的101S (8.0g, 两步产率51%) 。

[0203] 式: C₄₂H₄₃BrO₆ 精确质量: 722.22 分子量: 723.69

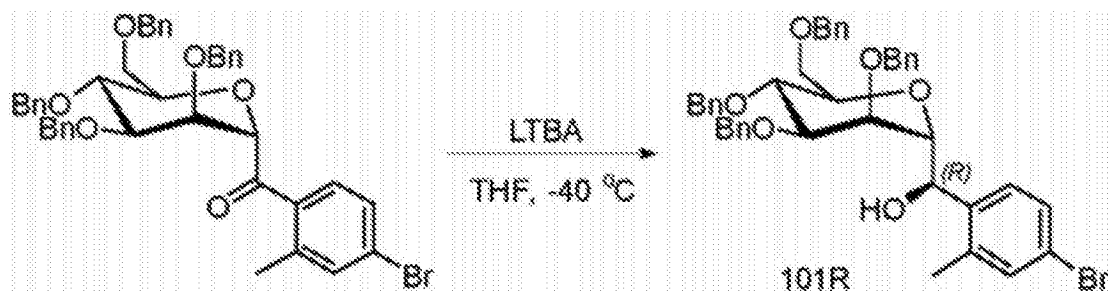
[0204] 中间体101R的分析数据: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 21H) , 7.18-7.13 (m, 2H) , 5.08 (d, J=5.1Hz, 1H) , 4.71 (2d, J=11.7Hz, 1H) , 4.64-4.56 (m, 3H) , 4.49 (s, 2H) , 4.40 (s, 2H) , 4.28-4.21 (2m, 1H) , 4.18-4.13 (m, 1H) , 4.10 (t, J=5.1Hz, 1H) , 3.99-3.94 (m, 1H) , 3.89 (t, J=5.9Hz, 1H) , 3.83-3.70 (m, 2H) , 3.49 (br. s., 1H) , 2.29 (s, 3H) 。ESI-MS [M+Na⁺] (C₄₂H₄₃BrO₆Na) 发现值: 745.5 (100%) , 747.5 (97.3%) 。

[0205] 式: C₄₂H₄₃BrO₆ 精确质量: 722.22 分子量: 723.69

[0206] 中间体101S的分析数据: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.16 (m, 23H) , 5.06 (d, J=5.5Hz, 1H) , 4.73-4.67 (m, 1H) , 4.62-4.44 (m, 7H) , 4.11-4.03 (m, 2H) , 3.85-3.76 (m, 3H) , 3.73-3.67 (m, 2H) , 3.19 (br. s., 1H) , 2.18 (s, 3H) 。ESI-MS [M+Na]⁺ C₄₂H₄₃BrO₆Na⁺ 计算值 745.21, 发现值 745.5 (100%) , 747.5 (97.3%) 。

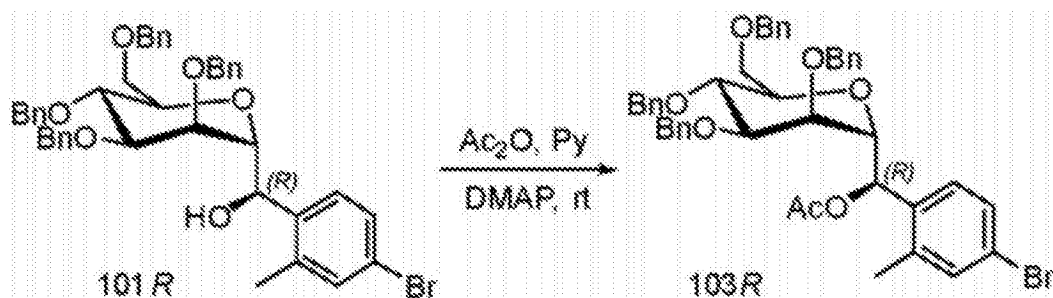


[0207] (4-溴-2-甲基苯基) ((2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基) 甲酮 (中间体102) 在N₂下,在0℃下,向中间体101S在无水CH₂Cl₂ (200mL) 的搅拌溶液中添加干吡啶 (0.79g, 0.01mol) 。分批添加戴斯-马丁过碘烷 (3.4g, 0.08mol) ,将反应混合物在0℃保持1小时,然后经另外1.5小时温热至15℃。将反应烧瓶在冰浴中冷却,并且添加10%Na₂S₂O₃溶液 (30mL) 和饱和NaHCO₃溶液 (30mL) 的1:1混合物,并将反应在室温下搅拌5min。然后分离各层,并将水层用CH₂Cl₂ (20mL x 3) 萃取。将有机级分合并,用NaHCO₃溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,不加热得到呈粗制黄色油的所需的酮 (2.03g) ,将其不经进一步纯化直接用于下一步。



[0208] (R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(中间体101R)。在-40℃下,在N₂下,向中间体102(2.03g,2.8mmol)在无水THF(200mL)中的搅拌溶液中添加LTBA(8.2mL,8.45mmol)。将混合物温热至0℃并再搅拌1h。当TLC分析表明反应完成时,将反应混合物用EtOAc(400mL)稀释。添加饱和的酒石酸钾钠(200mL)溶液,并将混合物在室温下剧烈搅拌1h。用NaHCO₃(150mL x 3)分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液在真空下浓缩。通过柱色谱(相A:PE,相B:CH₂Cl₂/EtOAc/PE(20/1/2))纯化残余物,得到中间体101R(1.62g,80%产率),为黄色油状物。

[0209] 分析数据-如上所述。

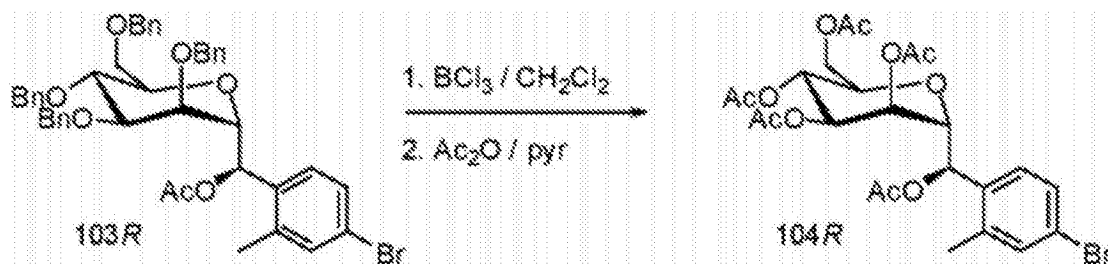


[0210] (R)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(中间体103R)

在N₂下,将二甲基氨基吡啶(21mg,0.17mmol)和中间体101R(2.45g,3.39mmol)溶解在无水吡啶(10mL)中,并将反应冷却至0℃。在5min内逐滴添加乙酸酐(518mg,5.08mmol)。在室温下搅拌1h后,将反应混合物冷却至0℃并用MeOH(2mL)淬灭,并在真空中蒸发吡啶。将残留物再溶解于CH₂Cl₂(30mL)中并且用水(30mL)、1N水性HCl(30mL x 2)、水(30mL)洗涤,然后经干燥Na₂SO₄并且过滤。将滤液减压蒸发,并且通过硅胶色谱法(用EtOAc-PE(0-20%))进行洗脱)纯化残余物,以标题化合物(2.5g,97%产率),为黄色固体。

[0211] (S)-(4-溴-2-甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(中间体103S)是通过类似程序从中间体101S获得。

[0212] 式:C₄₄H₄₅BrNaO₇精确质量:764.23,分子量:765.73。

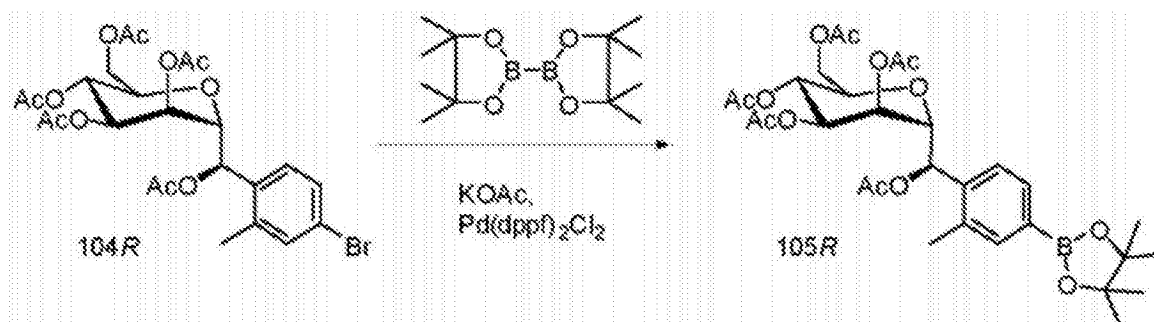


[0213] (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((R)-乙氧基(4-溴-2-甲基苯基)甲基)-6-(乙氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(中间体104R)

在N₂下,将中间体103R溶解在无水CH₂Cl₂ (15mL) 中,并将反应混合物冷却至-78℃。逐滴添加三氯化硼(356mL,1M在CH₂Cl₂中,3.56mmol),并将反应混合物搅拌30min。完成后,通过添加甲醇(2mL)淬灭反应。将反应混合物在真空中浓缩,并且在N₂下,将残余物(约150mg,含有de-Ac化合物)重新溶解在无水吡啶(3mL)中,并将反应冷却至0℃。添加二甲基氨基吡啶(3mg,0.019mmol),随后添加乙酸酐(230mg,2.3mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌5min,然后1h后升至室温,将反应再次冷却至0℃,并用MeOH(2mL)淬灭。在真空中除去吡啶,然后将残余物重新溶解在CH₂Cl₂ (25mL) 中并依次用水(10mL)、1N水性HCl(10mL x 2)、水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法(用在PE中的EtOAc洗脱)纯化,得到所需标题化合物(200mg,94%产率),为白色固体。

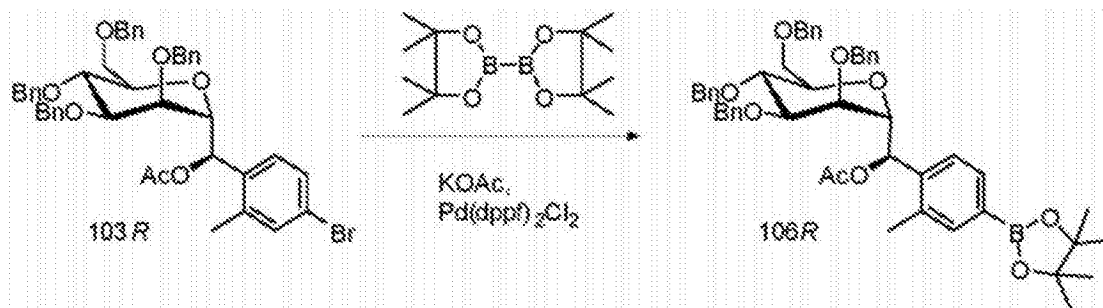
[0214] 式:C₂₄H₂₉BrNaO₁₁精确质量:572.09,分子量:573.38。

[0215] 中间体104R的分析数据:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.36-7.32 (m, 2H), 7.24-7.21 (2m, 1H), 6.19 (d, J=6.9Hz, 1H), 5.54 (t, J=3.3Hz, 1H), 5.37 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=3.6Hz, 1H), 5.18 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.26-4.21 (2m, 2H), 4.02-3.91 (2m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。ESI-MS [M+Na]⁺ (C₂₄H₂₉BrNaO₁₁Na⁺), 计算值595.08,发现值595.2 (100%), 597.3 (97.3%)。



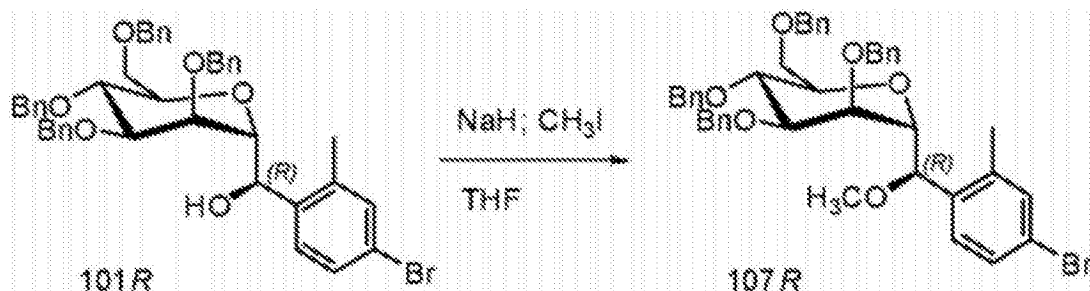
[0216] (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((R)-乙氧基(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基)-6-(乙氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(中间体105R)在N₂气氛下,将中间体104R(500mg,0.87mmol)、双(频哪醇合)二硼(243mg,0.96mmol)、KOAc(256.1mg,2.61mmol)和Pd(dppf)Cl₂(71mg,0.09mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在90℃加热并搅拌3h。完成后,将反应冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-30%)洗脱)纯化,得到标题化合物(480mg,89%产率),为浅黄色油状物。

[0217] ESI-MS [M+H]⁺ (C₃₀H₄₁BO₁₃H) 计算值621.26,发现值621.0。



[0218] (R)-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(中间体106R)在N₂气氛下,将中间体103R(1.2g,1.57mmol)、双(频哪醇合)二硼(438mg,1.72mmol)、K₂CO₃(462mg,4.71mmol)和Pd(dppf)Cl₂(131mg,0.16mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在80℃加热并搅拌8h。完成后,将反应冷却至室温。将该反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-17%)洗脱)纯化,得到所需的硼酸酯(920mg,72%产率),为黄色油状物。

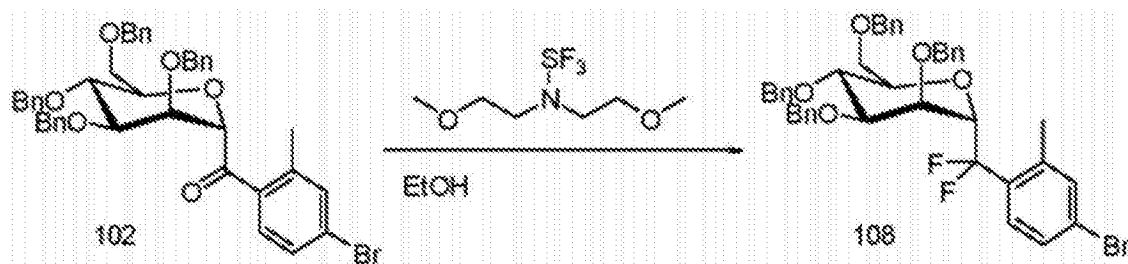
[0219] ESI-MS[M+NH₄]⁺(C₅₀H₅₇BO₉NH₄⁺)计算值830.41,发现值830.5。



[0220] (2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-((苄基氧基)甲基)-6-((R)-(4-溴-2-甲基苯基)(甲氧基)甲基)四氢-2H-吡喃(中间体107R)在N₂下,将中间体101R(65mg,0.090mmol)溶解于干THF(2mL)。添加MeI(11.2μL,0.179mmol),并将反应冷却至0℃。分批添加NaH(60%在矿物油中的分散体;5.4mg,0.134mmol),并将反应在0℃下搅拌1h。完成后,将反应用EtOAc(5mL)稀释,并通过添加冰水(5mL)淬灭,随后用EtOAc(3x 5mL)萃取。合并有机级分,用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷梯度洗脱)纯化残余物,得到中间体107R,68%产率。

[0221] 式:C₄₃H₄₅BrO₆精确质量:736.24分子量:737.72。

[0222] 中间体107R的分析数据:¹H NMR(400MHz,CDC₃Cl₃) δppm 7.08-7.26(m,21H) 6.96-7.00(m,2H) 6.70(d,J=8.2Hz,1H) 4.81(2d,J=10.6Hz,1H) 4.55(d,J=12.0Hz,1H) 4.36-4.53(m,6H) 4.31(2d,J=12.0Hz,1H) 3.93-4.02(m,2H) 3.83-3.90(m,2H) 3.75(br.s.,1H) 3.63(d,J=4.3Hz,1H) 2.98(s,3H) 2.15(s,3H);ESI-MS[M+Na]⁺C₄₃H₄₅BrO₆Na⁺计算值759.23,发现值759.5(100%),761.5(97.3%)。

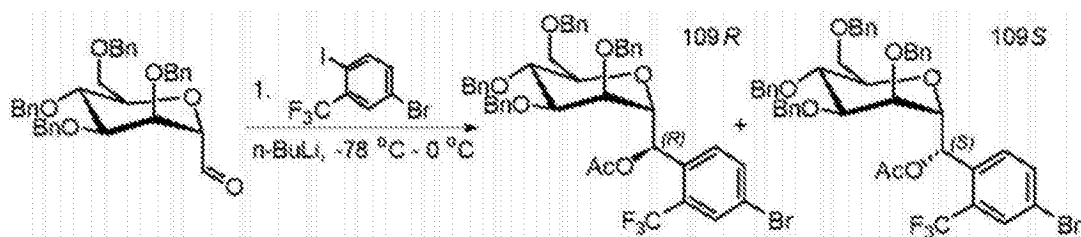


[0223] (2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-((苄基氧基)甲基)-6-((4-溴-2-甲基苯基)二氟甲基)四氢-2H-吡喃(中间体108)。根据报道的文献方案(Link,J.O.;J.Med.Chem.[医药化学杂志]2014,57(5),2033-2046),在N₂下向含有中间体102(86.0mg,0.119mmol)的烧瓶中添加纯净的DEOXO-FLUOR®[双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫](1.2mL,0.96mmol)。然后添加一滴EtOH,将反应温热至80℃并搅拌1至2天。将反应冷却至室温,并通过添加冰水(0.25mL)淬灭,随后用饱和的水性NaHCO₃中和。将反应用H₂O(10mL)进一

步稀释,并将反应混合物用EtOAc (3x 5mL) 萃取。合并有机级分,用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷梯度洗脱)纯化残余物,得到中间体108,产率54%。

[0224] 式: C₄₂H₄₁BrF₂O₅ 精确质量: 742.21 分子量: 743.67。

[0225] 中间体108的分析数据: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.19-7.28 (m, 18H) 7.13-7.17 (m, 4H) 7.06 (d, J=8.6Hz, 1H) 4.72 (d, J=11.0Hz, 1H) 4.57 (d, J=2.0Hz, 2H) 4.52 (d, J=3.9Hz, 2H) 4.45 (t, J=11.9Hz, 2H) 4.34 (d, J=12.0Hz, 1H) 3.96 (t, J=2.9Hz, 1H) 3.82-3.94 (m, 3H) 3.52-3.67 (m, 3H) 2.25 (s, 3H); ESI-MS [M+Na]⁺ C₄₂H₄₁BrF₂O₅Na⁺ 计算值765.20, 发现值765.4 (100%), 767.5 (97.3%)。

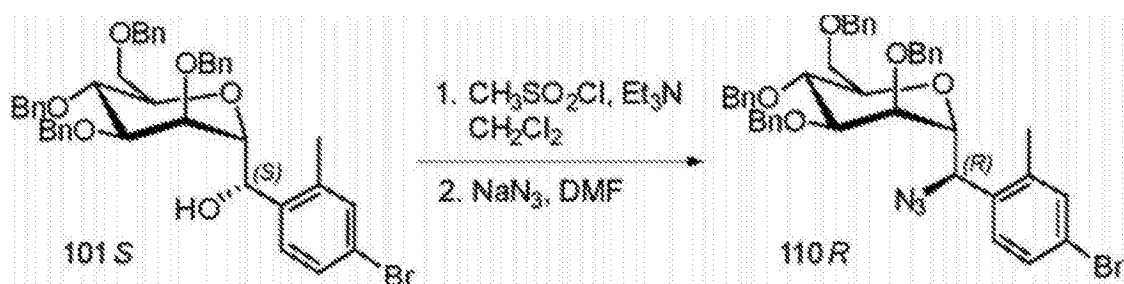


[0226] (R)-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(中间体109R)和(S)-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(中间体109S)。按照与上述101R和101S相同的方法,使2,3,4,6-四-O-苄基-α-D-吡喃甘露糖基甲醛(3.3g, 5.3mmol)与4-溴-1-碘-2-(三氟甲基)苯反应,然后进行combiflash色谱纯化(相A:PE;相B:CH₂Cl₂/EtOAc/PE=20:1:2,流速:80mL/min;在60min内梯度30%B-70%B。R-醇在30min洗脱,S-醇在50min洗脱)得到呈浅黄色油的R-醇(1.2g,假定的,两步26%),和呈浅黄色油的S-醇(1.2g,假设的,两步26%)。按照与上述相同的方法,使醇与Ac₂O反应,得到呈浅黄色油的相应的标题化合物109R和109S(99%产率)。

[0227] 式: C₄₄H₄₂BrF₃O₇ 精确质量: 818.21 分子量: 819.7。

[0228] 中间体109R的分析数据: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.86 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 20H), 6.20 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.65 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 4H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 3H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。ESI-MS [M+Na]⁺ (C₄₄H₄₂BrF₃O₇Na⁺) 计算值841.20, 发现值841.40, 843.40。

[0229] 中间体109S的分析数据: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.87 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.36-7.20 (m, 20H), 6.28 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.39 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 3H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 1.96 (s, 3H)。ESI-MS [M+Na]⁺ (C₄₄H₄₂BrF₃O₇Na⁺) [M+Na]⁺ 计算值841.20, 发现值841.0。

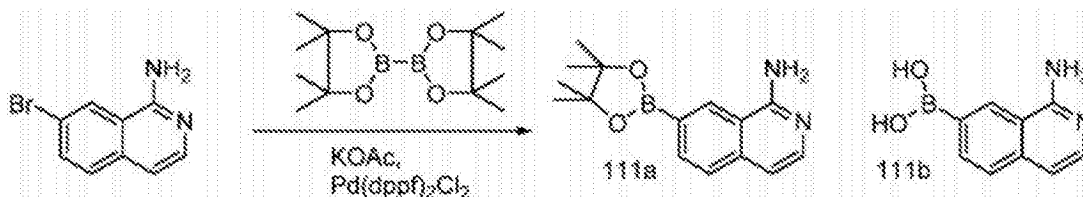


[0230] (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((R)-叠氮基(4-溴-2-甲基苯基)甲基)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃(中间体110R)

按照改进的方法(J.Org.Chem.[有机化学杂志]2014,79,5636-5643),在N₂下将中间体101S(75.0mg,0.104mmol)溶解于无水CH₂Cl₂(1mL)中,并添加Et₃N(0.058mL,0.415mmol)并将反应冷却至0℃。将甲磺酰氯(23.8mg,0.208mmol)稀释到无水CH₂Cl₂(0.5mL)中,并经10min逐滴添加。30min后,将反应混合物倒入冰水(1mL)中,然后用EtOAc(10mL)稀释,并依次用1M水性HCl(5mL)冷溶液,H₂O(5mL),饱和水性NaHCO₃和盐水(5mL)洗涤。将反应经Na₂SO₄干燥并在室温下真空浓缩。干燥1h后,将残余物再溶解于无水DMF(1mL)中,添加粉碎的NaN₃(68.0mg,1.04mmol),并将反应加热至60℃保持16h。然后将反应冷却至室温,用H₂O(10mL)稀释,并用1:1EtOAc:Et₂O(3x3mL)萃取。合并有机级分,用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷梯度洗脱)纯化残余物,得到中间体110R,产率90%(具有少量的消除反应产物杂质)。

[0231] 式:C₄₂H₄₂BrN₃O₅精确质量:747.23分子量:748.70。

[0232] 中间体110R的分析数据:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.33(d,J=8.6Hz,1H) 7.16-7.28(m,18H) 7.11-7.15(m,2H) 7.04(dd,J=6.3,2.7Hz,2H) 4.71(2d,J=5.9Hz,1H) 4.35-4.57(m,6H) 4.13-4.31(2m,3H) 3.91-3.98(m,1H) 3.75-3.83(m,2H) 3.68-3.74(m,2H) 3.59(dd,J=10.6,4.3Hz,1H) 2.17(s,3H);ESI-MS[M+Na]⁺C₄₂H₄₂BrN₃O₅Na⁺计算值770.22,发现值770.5(100%),772.5(97.3%)。



[0233] 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉-1-胺(中间体111a)和异喹啉-1-胺-7硼酸(中间体111b)

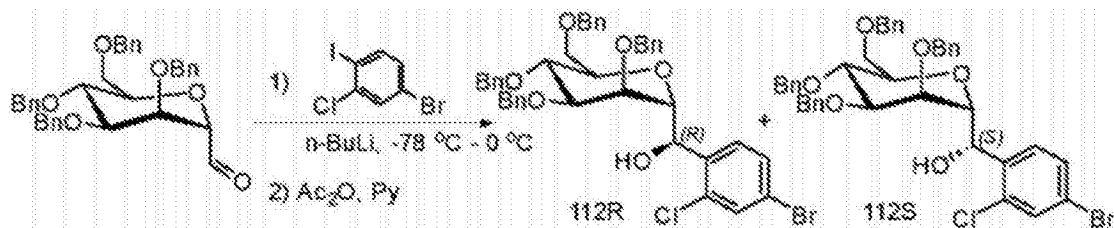
将KOAc(264mg,2.69mmol)通过添加到圆底烧瓶中活化,然后将其在真空下加热至250℃持续2min,然后在真空下再冷却至室温持续另外10min,之后,连续保持N₂气氛。添加无水DMSO(2mL),随后添加市售的7-溴异喹啉-1-胺(150mg,0.67mmol)和双(频哪醇合)二硼(256mg,1.0mmol)。添加Pd(dppf)Cl₂(49.2mg,0.067mmol),并将反应烧瓶在高真空下抽空,然后用N₂再加压三次。然后将烧瓶置于预热至80℃的油浴中,并搅拌2.5h。将反应冷却至室温,在减压下蒸发溶剂。然后将粗反应残余物重新溶解在CH₂Cl₂中,并使其静置5min以使副产物沉淀。将沉淀物滤出。在真空中蒸发CH₂Cl₂导致更多的副产物沉淀,因此将残余物重新溶解在CH₂Cl₂中并重复该过程直至观察不到进一步的沉淀。然后将粗棕色残余物用H₂O(1mL)稀释,并冻干以除去痕量DMSO,得到棕色固体,其由中间体111a和中间体111b的混合物组成,如通过LCMS测定。该粗混合物无需进一步纯化即可使用。

[0234] 中间体111a式:C₁₅H₁₉BN₂O₂精确质量:270.15分子量:270.13。

[0235] 中间体111a的分析数据:ESI-MS[M+H]⁺C₁₅H₁₉BN₂O₂H⁺计算值271.16,发现值271.3。

[0236] 中间体111b式:C₉H₉BN₂O₂精确质量:188.08分子量:187.99。

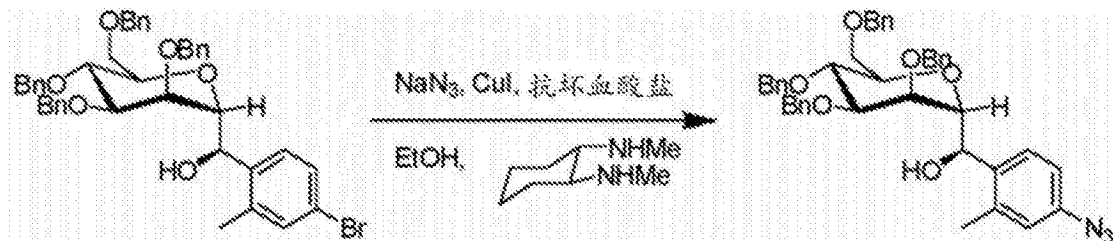
[0237] 中间体111b的分析数据:ESI-MS[M+H]⁺C₉H₉BN₂O₂H⁺计算值189.08,发现值189.2。



[0238] (R)-(4-溴-2-氯苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(中间体112R)和(S)-(4-溴-2-氯苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(中间体112S)如上所示的锂化芳烃和甲醛之间的缩合遵循先前公开的用于合成101R/S的标准程序。使用硅胶柱色谱法纯化非对映异构体醇的混合物,首先使用EtOAc-己烷梯度洗脱分离并收集顶部异构体,然后重新色谱分离收集的底部异构体(EtOAc-DCM梯度洗脱)以进一步除去杂质。接下来,按照合成103R的方案,将不纯的顶部异构体乙酰化,并通过硅胶柱色谱法(EtOAc-己烷梯度洗脱)纯化,得到中间体112R,产率3%。

[0239] 式: $C_{43}H_{42}BrClO_7$ 精确质量:784.18分子量:784.16 1H NMR(400MHz,氯仿- d_3) δ ppm 7.40(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15-7.26(m, 19H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.05(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.24(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.66(d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.41-4.56(m, 6H), 4.29-4.34(m, 1H), 4.26(dd, $J=7.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.89(m, 2H), 3.71-

[0240] 3.78(m, 1H), 3.60-3.68(m, 2H), 3.50(dd, $J=10.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.83(s, 3H); ESI-MS $[M+Na]^+ C_{43}H_{42}BrClO_7Na^+$ 计算值807.17, 809.17, 发现值807.4, 809.2。



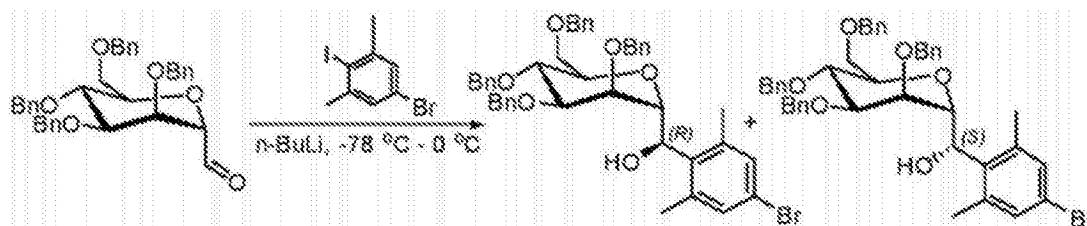
[0241] (2R,3S,4R,5R,6R)-2-((R)-(4-叠氮基-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-4,5-双(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-醇(中间体113R)

类似于报道的文献方案(Synlett[合成通讯]2005, (No.14), 2209),在 N_2 下将化合物101R(192mg, 0.27mmol)溶解在EtOH(8mL)和 H_2O (1mL)中。添加反式-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(11.4mg, 0.080mmol),随后添加 NaN_3 (26.1mg, 0.40mmol)、CuI(10.2mg, 0.054mmol)和L-抗坏血酸钠(5.3mg, 0.027mmol)。将反应回流30min(通过LCMS监测,作为起始材料并且在所有试验的系统中产物在TLC上具有相同的 R_f),然后在完成后冷却至室温,用EtOAc:己烷(5mL)稀释,并通过添加饱和的水性 NH_4Cl (3mL)淬灭。将双相混合物在室温下搅拌1小时。然后将溶液通过CELITE®垫过滤,随后用EtOAc(20mL)洗涤。将滤液转移至分液漏斗中,分离各相,并且水相用EtOAc:己烷(3x 10mL)萃取。然后合并有机级分并用饱和的水性 $NaHCO_3$ (15mL)和盐水(2x 15mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空浓中缩,得到中间体113R, 71%产率。

[0242] 式: $C_{42}H_{43}N_3O_6$ 精确质量:685.32分子量:685.82

[0243] 1H NMR(400MHz,氯仿- d_3) δ ppm 7.26-7.37(m, 19H), 7.17(d, $J=2.3$ Hz, 2H), 6.73-

6.80 (m, 2H), 5.08 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.65–4.69 (m, 1H), 4.55–4.61 (m, 3H), 4.34–4.46 (m, 4H), 4.19 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 2H), 3.98 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.83–3.88 (m, 1H), 3.73–3.80 (m, 1H), 3.64–3.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H); ESI-MS $[M+Na]^+$ $C_{42}H_{43}N_3O_6Na^+$ 计算值 708.30, 发现值 708.5。



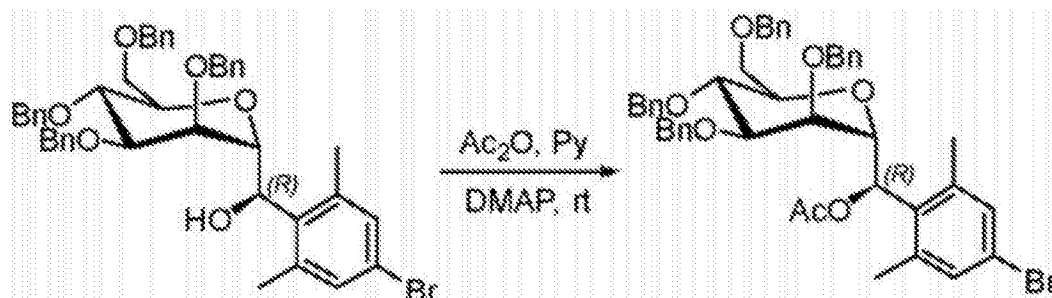
[0244] (R)-(4-溴-2,6-二甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇和(S)-(4-溴-2,6-二甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(中间体114R/S)。

按照与上述合成101R和101S相同的方法,使2,3,4,6-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖基甲醛(1.0g, 1.6mmol)与5-溴-2-碘-1,3-二甲基苯反应,然后通过combi flash色谱法纯化粗产物(相A:PE;相B:CH₂Cl₂/EtOAc/PE=20:1:2,流速:80mL/min;在60min内梯度70%B-100%B。R异构体在30min出来,并且S-异构体在44min出来)得到呈浅黄色油的R-异构体(0.48g,假定的,两步36%)和呈浅黄色油的S-异构体(0.48g,假定的,两步36%)。

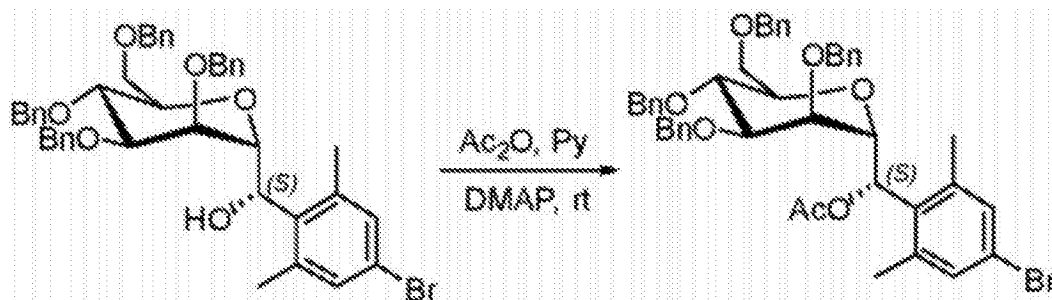
[0245] 式: $C_{43}H_{45}BrO_6$ 精确质量:736.24分子量:737.72。

[0246] R异构体的分析数据: ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.16 (m, 18H), 7.18–7.14 (m, 2H), 7.10–7.08 (m, 2H), 5.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.61–4.49 (m, 6H), 4.40–4.36 (m, 1H), 4.31 (2s, 2H), 4.10 (dd, $J=6.4\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.81–3.79 (m, 1H), 3.65 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.35 (s, 6H)。ESI-MS $[M+Na]^+$ ($C_{43}H_{45}BrO_6Na^+$) 计算值 759.24, 发现值 759.20。

[0247] S异构体的分析数据: ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.20 (m, 18H), 7.08 (s, 2H), 7.00–6.95 (m, 2H), 5.15 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.58–4.40 (m, 6H), 4.36–4.30 (m, 2H), 4.15–4.09 (m, 1H), 3.95–3.83 (m, 2H), 3.79–3.73 (m, 2H), 3.49 (t, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 6H)。ESI-MS $[M+Na]^+$ ($C_{43}H_{45}BrO_6Na^+$) 计算值 759.24, 发现值 759.20。



[0248] (R)-(4-溴-2,6-二甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(中间体115R)按照与合成中间体104所述相同的方法,使中间体114R与Ac₂O反应,得到呈浅黄色油的乙酸酯,80%产率。ESI-MS $[M+Na]^+$ ($C_{42}H_{43}BrO_6Na^+$) 计算值 801.25, 发现值 801.25。

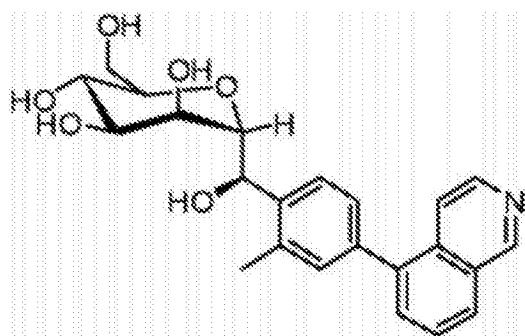


[0249] (S)-(4-溴-2,6-二甲基苯基)((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-((苄基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)乙酸甲酯(中间体115S)按照与上述相同的方法,使101S与Ac₂O反应,得到呈浅黄色油的乙酸酯,98%产率。

[0250] 本发明进一步通过如下实例说明。

实例1

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(4-(异喹啉-5-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



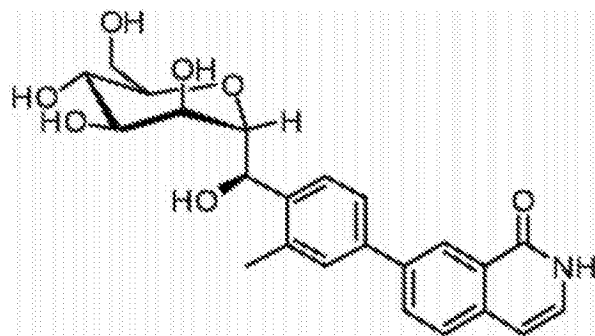
[0251] 按照方案A,中间体104R和市售5-异喹啉基硼酸通过标准的铃木偶联方法(在80℃下4h)反应,然后是去保护方案A(在室温下30min)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到1,产率38%。

[0252] 式:C₂₃H₂₅N₃O₆精确质量:411.17分子量:411.45

[0253] 分析数据:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm9.83(s,1H)8.52(d,J=7.4Hz,2H)8.37(d,J=6.7Hz,1H)8.07-8.20(m,2H)7.75(d,J=8.2Hz,1H)7.32-7.41(m,2H)5.30(d,J=7.0Hz,1H)4.29(t,J=2.9Hz,1H)4.17(dd,J=7.0,2.3Hz,1H)3.99-4.11(m,1H)3.67-3.74(m,4H)2.55(s,3H);ESI-MS[M+H]⁺C₂₃H₂₅N₃O₆H⁺计算值412.18,发现值412.3

实例2

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮



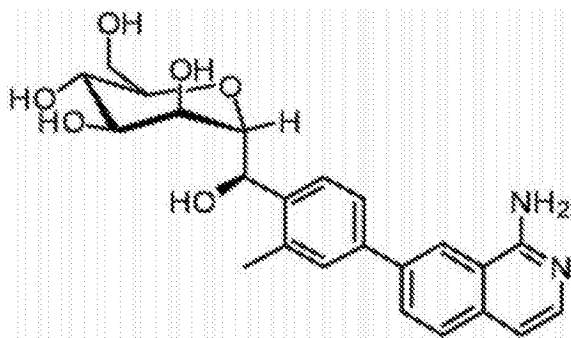
[0254] 按照方案A,中间体104R和市售1-羟基-异喹啉-7-硼酸酯通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应,然后是去保护方案A(在室温下2h)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到2,产率47%。

[0255] 式: $C_{23}H_{25}NO_7$ 精确质量:427.16分子量:427.45

[0256] 分析数据: 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.54(s,1H) 8.00(d,J=8.6Hz,1H) 7.72(d,J=8.2Hz,1H) 7.62-7.67(m,1H) 7.52-7.61(m,2H) 7.18(d,J=7.0Hz,1H) 6.70(d,J=7.0Hz,1H) 5.25(d,J=6.7Hz,1H) 4.26(br.s.,1H) 4.09-4.15(m,1H) 4.05(br.s.,1H) 3.64-3.75(m,4H) 2.52(s,3H);ESI-MS[M+H] $^+$ $C_{23}H_{25}NO_7H^+$ 计算值428.17,发现值428.4,(410.3M-18+H),(855.62M+H)

实例3

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(1-氨基异喹啉-7-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



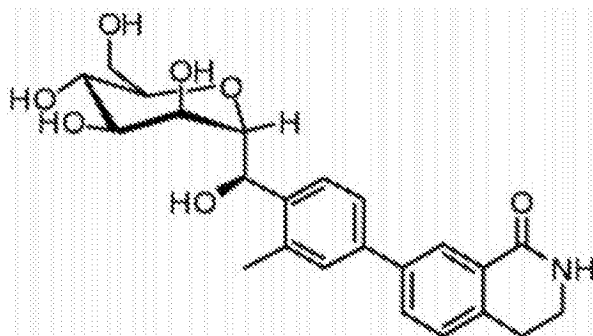
[0257] 按照方案A,中间体104R和异喹啉-1-胺-7-硼酸酯/酸(111a/b)通过标准铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应,然后是去保护方案A(在室温下30min)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到3,产率26%。

[0258] 式: $C_{23}H_{26}N_2O_6$ 精确质量:426.18分子量:426.46

[0259] 分析数据: 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.71(s,1H) 8.26(d,J=8.2Hz,1H) 7.97(d,J=8.6Hz,1H) 7.62-7.72(m,3H) 7.54(d,J=7.0Hz,1H) 7.24(d,J=7.0Hz,1H) 5.27(d,J=7.0Hz,1H) 4.27(t,J=2.9Hz,1H) 4.13(dd,J=6.8,2.2Hz,1H) 4.01-4.07(m,1H) 3.63-3.73(m,4H) 2.55(s,3H);ESI-MS[M+H] $^+$ $C_{23}H_{25}NO_7H^+$ 计算值427.19,发现值427.4

实例4

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



[0260] 按照方案B,中间体101R和市售1-羟基-异喹啉-7-硼酸酯通过标准铃木偶联方法

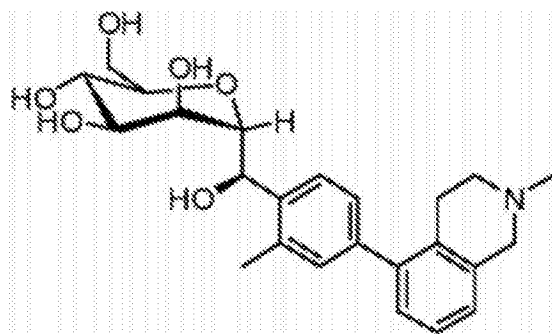
(在80℃下1.5h)反应,然后是去保护方案C(在室温下16h)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到4,产率46%。

[0261] 式: $C_{23}H_{27}NO_7$ 精确质量:429.18分子量:429.46

[0262] 分析数据: 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.18(d, $J=1.6$ Hz, 1H) 7.75(dd, $J=7.8$, 2.0Hz, 1H) 7.61(d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.44-7.53(m, 2H) 7.37(d, $J=7.8$ Hz, 1H) 5.24(d, $J=7.0$ Hz, 1H) 4.25(t, $J=2.5$ Hz, 1H) 4.10(dd, $J=6.7$, 2.0Hz, 1H) 4.05(br.s, 1H) 3.63-3.74(m, 4H) 3.52(t, $J=6.7$ Hz, 2H) 3.01(t, $J=6.7$ Hz, 2H) 2.49(s, 3H);ESI-MS[M+H] $^+$ $C_{23}H_{27}NO_7H^+$ 计算值430.19,发现值430.4, (412.4M-18+H), (859.62M+H)。

实例5

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



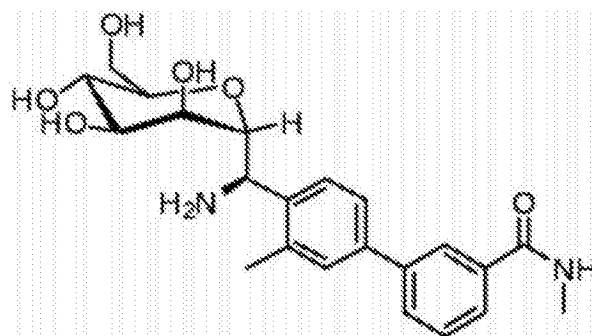
[0263] 按照方案B,中间体101R和市售5-异喹啉基硼酸通过标准铃木偶联方法(在80℃下2.5h)反应,然后是去保护方案C(在室温下24h)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到5,产率3%。

[0264] 式: $C_{24}H_{31}NO_6$ 精确质量:429.22分子量:429.51

[0265] 分析数据: 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 7.46(d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.13(t, $J=8.0$ Hz, 1H) 6.94-7.04(m, 4H) 5.13(d, $J=7.0$ Hz, 1H) 4.16(t, $J=2.7$ Hz, 1H) 4.01(dd, $J=7.0$, 2.3Hz, 1H) 3.91-3.97(m, 1H) 3.79(s, 2H) 3.53-3.62(m, 4H) 2.74(dd, $J=15.3$, 4.3Hz, 4H) 2.50(s, 3H) 2.36(s, 3H);ESI-MS[M+H] $^+$ $C_{24}H_{31}NO_6H^+$ 计算值430.22,发现值430.4

实例6

4'-((R)-氨基((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺



[0266] 按照方案B,中间体110R和市售N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应。然后进行去保护方

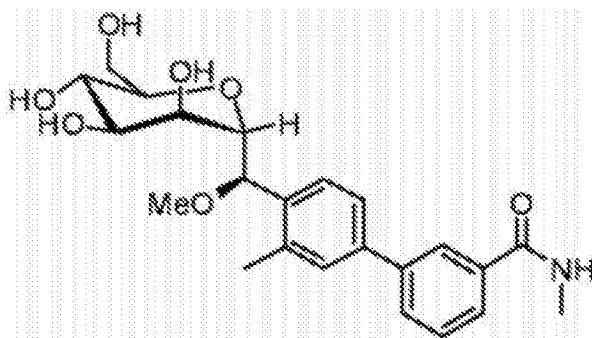
案C(室温下24h)。但是,在这些条件下,苄基醚保护基团保持完整;仅发生叠氮化物向胺的还原。因此,随后使用去保护方案B(在-78℃下3h)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到110R,产率3%。

[0267] 式: $C_{22}H_{28}N_2O_6$ 精确质量:416.19分子量:416.47

[0268] 分析数据: 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.09(s,1H) 7.91(d,J=8.2Hz,1H) 7.77-7.82(m,2H) 7.50-7.61(m,3H) 4.98(d,J=3.5Hz,1H) 4.30(dd,J=10.0,3.3Hz,1H) 4.14-4.22(m,1H) 3.96(d,J=5.1Hz,1H) 3.77(s,2H) 3.67(dd,J=11.9,3.7Hz,1H) 3.41(d,J=9.4Hz,1H) 2.95(s,3H) 2.59(s,3H);ESI-MS[M+H] $^+$ $C_{22}H_{28}N_2O_6H^+$ 计算值417.20,发现值417.4,(400.4M-18+H),(833.72M+H)

实例7

4'-(R)-甲氧基((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺



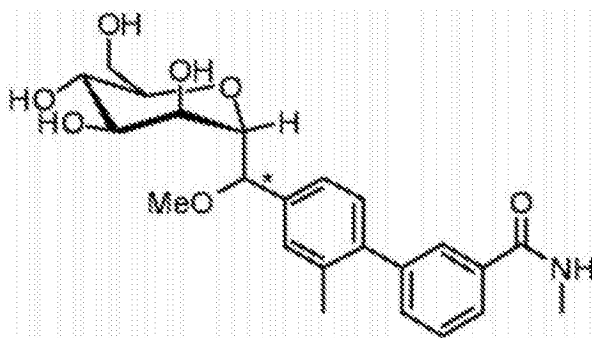
[0269] 按照方案B,中间体107R和市售N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应,然后是去保护方案C(在室温下2h)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到7,产率48%。

[0270] 式: $C_{23}H_{29}NO_7$ 精确质量:431.19分子量:431.48

[0271] 分析数据: 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.08(s,1H) 7.78(d,J=7.8Hz,2H) 7.45-7.57(m,4H) 4.85(d,J=5.5Hz,1H) 4.20(br.s,1H) 4.00-4.06(m,2H) 3.62-3.80(m,4H) 3.24(s,3H) 2.95(s,3H) 2.49(s,3H);ESI-MS[M+H] $^+$ $C_{23}H_{29}NO_7H^+$ 计算值432.20,发现值432.4,(400.4M-32+H),(863.72M+H)

实例8

4'-(甲氧基((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,2'-二甲基联苯-3-甲酰胺



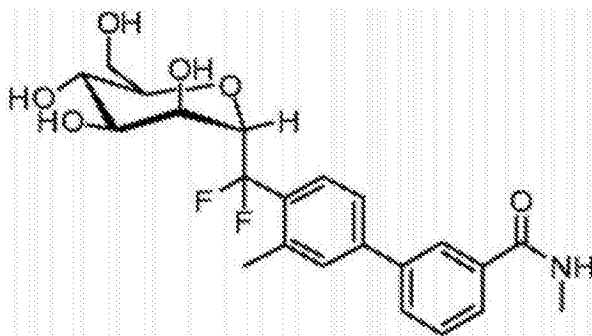
[0272] 8作为7合成的副产物合成,其中间甲基区域异构体可追溯到合成101R/S的替代方法。研究溶剂效应,使用与上文详述的完全相同的方案合成101R/S,唯一的变化是使用无水THF代替Et₂O, v/v。这种变化产生对应于(2', 3', 4', 6'-四-O-苄基- α -D-吡喃甘露糖基)-(4"-碘-3"- (甲基苯基)-甲烷-1 (R/S)-醇的大量副产物,其不能通过硅胶柱色谱法分离。然后将不需要的4-碘-3-甲基苯基甘露糖苷副产物和所需的4-溴-2-甲基苯基甘露糖苷(101R)的混合物进行甲基化步骤,如纯中间体107R的合成中所述。因此,107R及其2-甲基区域异构体通过标准铃木偶联方法与市售的N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酰胺(在80℃下1.5h)偶联,然后是去保护方案C(在室温下2h)。通过HPLC(C18, 15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05% TFA))纯化能够分离区域异构体,并且分离8,产率11%。*R-立体化学未得到证实。

[0273] 式: C₂₃H₂₉NO₇精确质量: 431.19分子量: 431.48

[0274] 8的分析数据: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.75-7.83 (m, 2H) 7.47-7.55 (m, 2H) 7.19-7.33 (m, 3H) 4.57 (d, J=7.4Hz, 1H) 4.22 (d, J=2.0Hz, 1H) 3.89-3.96 (m, 2H) 3.63-3.71 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 2.93 (s, 3H) 2.27 (s, 3H); ESI-MS [M+H]⁺ C₂₃H₂₉NO₇H⁺ 计算值432.20, 发现值432.4, (400.4M-32+H), (863.72M+H)

实例9

4'-(二氟((2S, 3S, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺



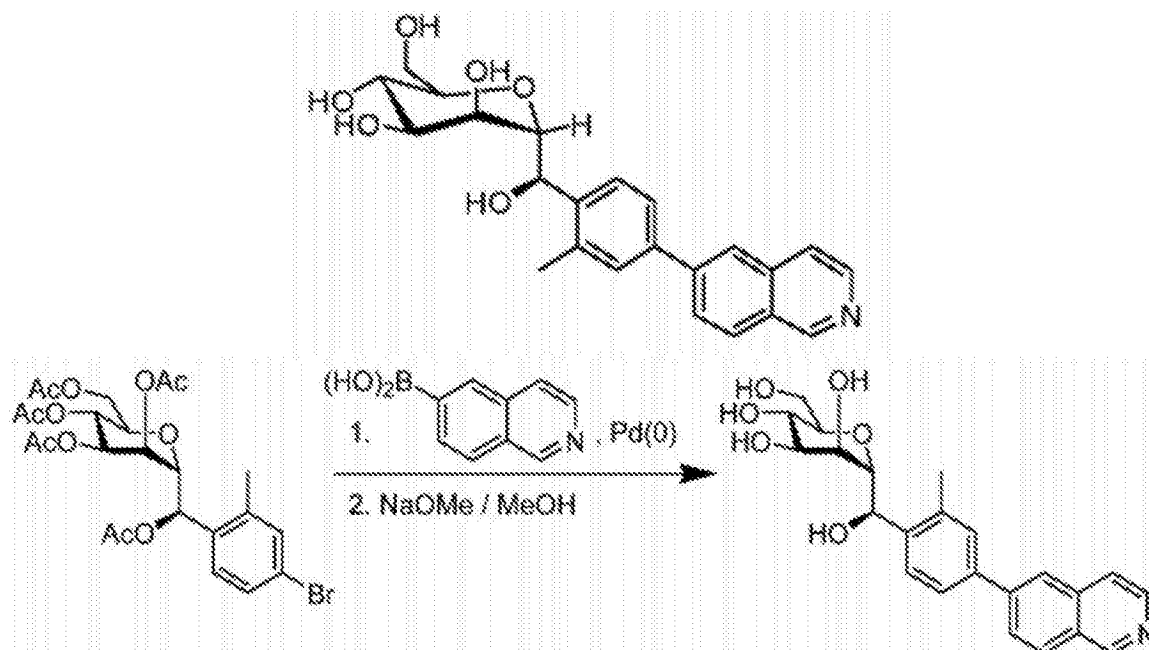
[0275] 按照方案B, 中间体108和市售N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下2小时)反应, 然后是去保护方案C(在室温下2h)。通过HPLC(C18, 15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05% TFA))纯化得到的残余物, 得到9, 产率79%。

[0276] 式: C₂₂H₂₅F₂NO₆精确质量: 437.16分子量: 437.43

[0277] 9的分析数据: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.10 (s, 1H) 7.82 (dt, J=7.6, 0.9Hz, 2H) 7.61 (d, J=2.7Hz, 4H) 4.46 (dd, J=20.0, 12.0Hz, 1H) 4.24 (br. s, 1H) 3.91 (br. s., 1H) 3.62-3.76 (m, 4H) 2.95 (s, 3H) 2.55 (s, 3H); ESI-MS [M+H]⁺ C₂₂H₂₅F₂NO₆H⁺ 计算值438.17, 发现值438.4, (875.72M+H)

实例10

(2R, 3S, 4S, 5S, 6R)-2-((R)-羟基(4-(异喹啉-6-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



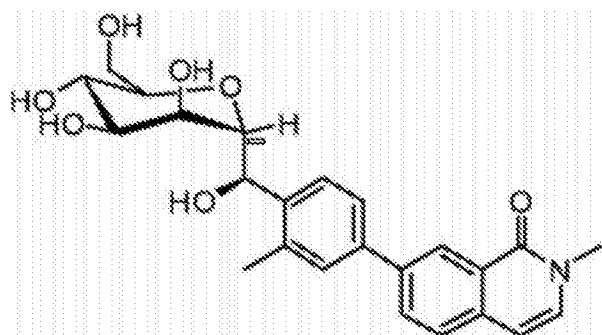
[0278] 按照方案A, 中间体104R和市售异喹啉-6-基硼酸通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应, 然后首先是去保护方案A(在室温下2h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件是: 柱: XBridge Prep C180BD柱19×150mm, 5μm; 流动相A: 具有0.05% NH₄HCO₃的水, 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 在15min内2%B至30%B; 254nm, RT 8min, 得到标题化合物(38.8mg, 36%产率), 为白色固体。

[0279] 式: C₂₃H₂₅N₀₆ 精确质量: 411.17 分子量: 411.45。

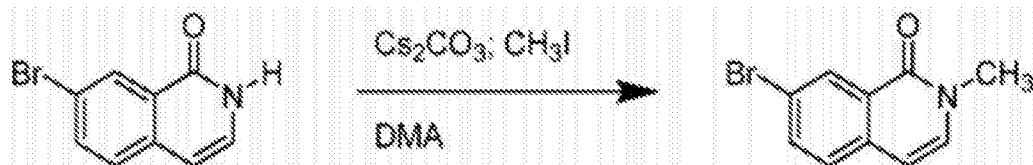
[0280] 分析数据: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 9.23 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.18–8.16 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.70–7.62 (m, 3H), 5.27 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.26 (t, J=2.8Hz, 1H), 4.14 (dd, J=6.8Hz, 2.0Hz, 1H), 4.06 (dd, J=7.6Hz, 3.2Hz, 1H), 3.72–3.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₂₅N₀₆H⁺) 计算值412.2, 发现值412.2。

实例11

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮



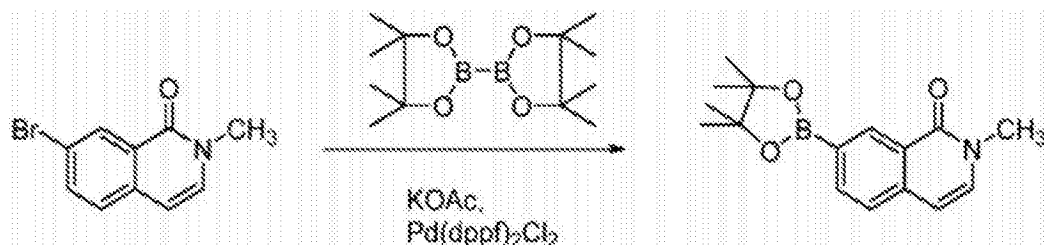
步骤1



[0281] 7-溴-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮向7-溴异喹啉-1(2H)-酮(500mg, 2.23mmol, 1.0当量)和 Cs_2CO_3 (1.1g, 3.35mmol, 1.5当量)在DMA(10mL)中的溶液中添加 CH_3I (475mg, 3.35mmol, 1.5当量)。将混合物在50℃下搅拌3小时。完成后,将反应冷却至室温并用水(50mL)稀释。用EtOAc(3x 10mL)萃取混合物。将合并的有机层用水(2x 10mL)和饱和盐水(10mL)洗涤,并经无水 Na_2SO_4 干燥。在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-30%)洗脱)纯化,得到标题化合物(470mg, 88%产率),为浅黄色固体。

[0282] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 8.57(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.70(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.1Hz, 1H), 7.38(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.44(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.60(s, 3H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNOH}^+$) 计算值238.1, 发现值237.8, 239.8。

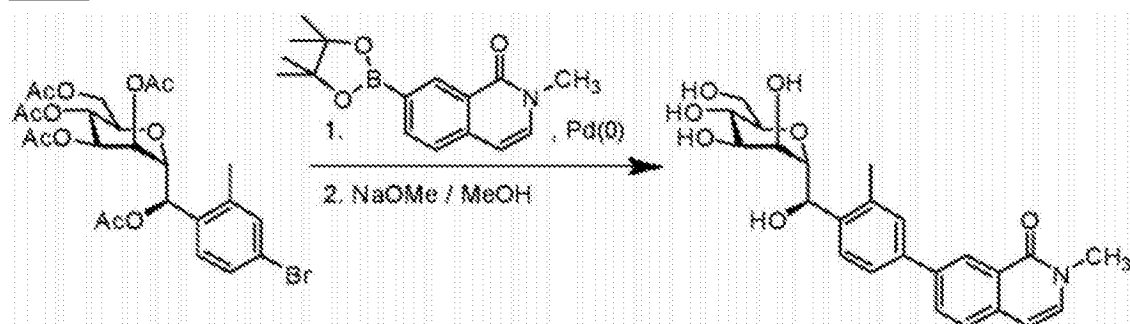
步骤2



[0283] 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮在室温下,向前一步骤的产物在二噁烷(4mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(562mg, 2.2mmol, 1.1当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (172mg, 0.2mmol, 0.1当量)和KOAc(592mg, 6.0mmol, 3.0当量)。将所得混合物脱气并用 N_2 冲洗三次并在80℃下搅拌1小时。完成后,将反应冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-30%)洗脱)纯化,得到标题化合物(480mg, 85%产率),为浅棕色固体。

[0284] MS(ESI+) ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BNO}_3\text{H}^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值286.2, 发现值286.1。

步骤3



[0285] 7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮

按照方案A,中间体104R和来自上一步骤的产物通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2h)并且然后使用制备型HPLC纯化,条件是:柱:XBridge Prep C180BD柱19×150mm, 5 μm ;流动相A:具有0.05% NH_4HCO_3 的水,流动相

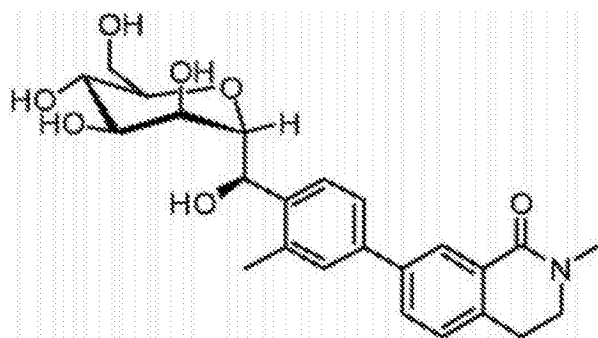
B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:在15min内2%B至30%B;254nm;Rt:13.7min,得到标题化合物(43mg,两步产率37%),为白色固体。

[0286] 式:C₂₄H₂₇N₇精确质量:441.18分子量:441.47。

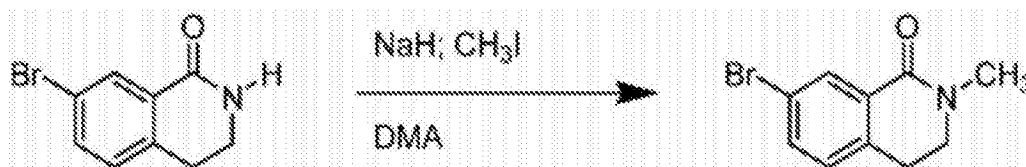
[0287] 分析数据:¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 8.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.4, 2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.26 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.26 (t, J=3.2Hz, 1H), 4.11 (2dd, J=4.8Hz, 1.8Hz, 1H), 4.05 (dd, J=8.0Hz, 3.2Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 7H), 2.52 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₄H₂₇N₇O⁺) 计算值442.2,发现值442.2。

实例12

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



步骤1

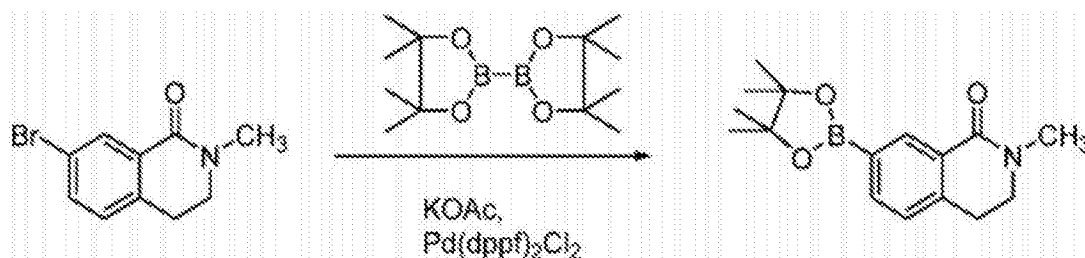


[0288] 7-溴-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮在0℃下,向7-溴-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(300mg,1.33mmol,1.0当量)在DMA(5mL)中的溶液中添加NaH(58.5mg,1.46mmol,1.1当量)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后将CH₃I(226mg,1.59mmol,1.2当量)添加到混合物中。

将混合物在0℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x 10mL)和饱和盐水(20mL)洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-30%)洗脱)纯化,得到标题化合物(240mg,75%产率),为浅黄色固体。

[0289] ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₀H₁₀BrNOH⁺) 计算值240.0,发现值239.9,241.9。

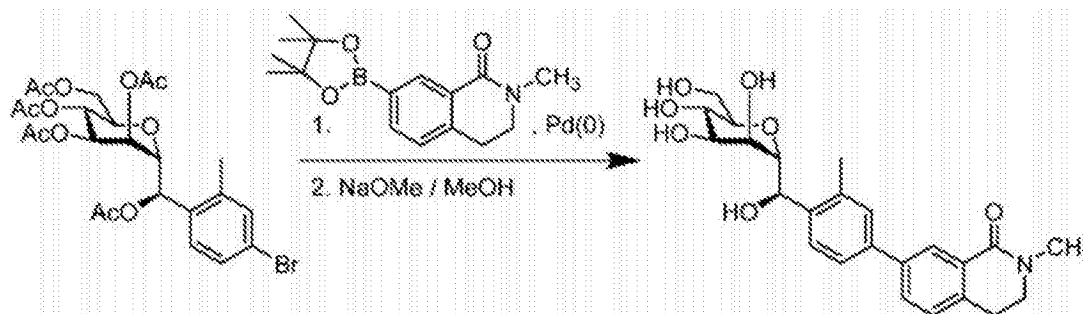
步骤2



[0290] 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮在室温下,向前一步骤的产物(240mg,1.0mmol,1.0当量)在二噁烷(4mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(279mg,1.1mmol,1.1当量)、Pd(dppf)Cl₂(81.6mg,0.1mmol,0.1当量)和KOAc(294mg,3.0mmol,3.0当量)。将所得混合物用N₂脱气三次,并在80℃下搅拌1h。完成后,将反应冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-30%)洗脱)纯化,得到标题化合物(180mg,62%产率),为浅棕色固体。

[0291] MS(ESI+)(C₁₆H₂₂BN₃O₃)[M+H]⁺计算值288.2,发现值288.2。

步骤3



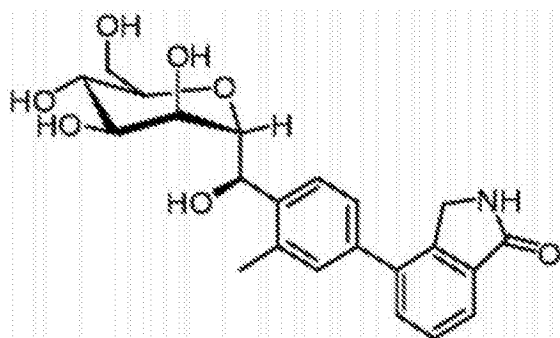
[0292] 7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮按照方案A,中间体104R和来自上一步骤的产物通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱:XBridge Prep C180BD 100Å,柱19×250mm,10μm;流动相A:具有0.05%NH₄HCO₃的水,流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:15min内20%B至50%B;254/220nm;Rt:14.23min,得到(50.7mg,两步44%)标题化合物,为白色固体。

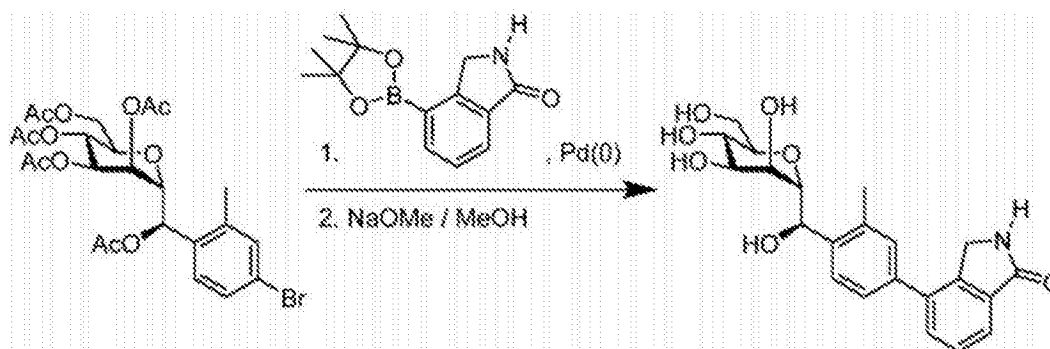
[0293] 式:C₂₄H₂₉N₃O₇精确质量:443.19分子量:443.49。

[0294] 分析数据:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) 8.19(d,J=2.0Hz,1H),7.74(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.61(2d,J=8.0Hz,1H),7.50(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.46(d,J=2.0Hz,1H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),5.24(d,J=6.8Hz,1H),4.24(t,J=3.2Hz,1H),4.10(dd,J=6.8Hz,2.4Hz,1H),4.05(dd,J=8.0Hz,3.2Hz,1H),3.74-3.63(m,6H),3.18(s,3H),3.07(t,J=6.4Hz,2H),2.50(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₄H₂₉N₃O₇H⁺)计算值444.2,发现值444.2。

实例13

4-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)异喹啉-1-酮





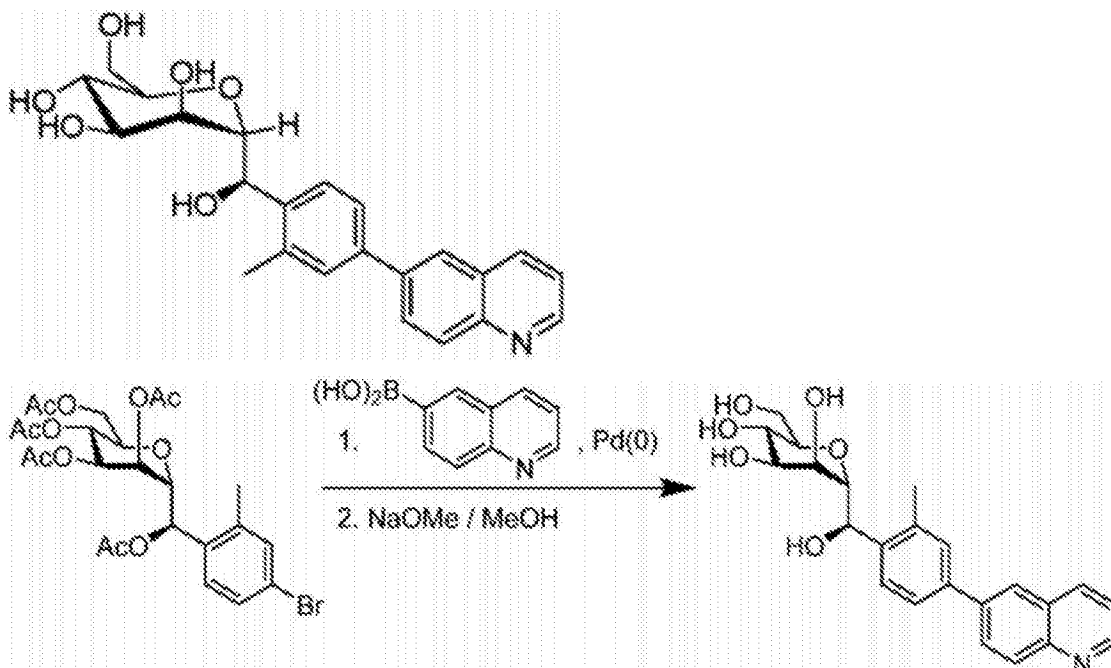
[0295] 按照方案A, 中间体104R和市售4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 异吲哚啉-1-酮通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应, 然后首先是去保护方案A(在室温下2h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱XBridge Prep C180BD柱, 100Å, 19×250mm, 5μm; 流动相A: 具有0.05% NH₄HCO₃的水, 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 7min内35%B至55%B; 254nm; RT 6.45min, 得到标题化合物(73.9mg, 两步68%), 为白色固体。

[0296] 式: C₂₂H₂₅N₇O₇ 精确质量: 415.16 分子量: 415.44。

[0297] 分析数据: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 7.79 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.40 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.25 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (t, J=2.8Hz, 1H), 4.11 (2dd, J=6.8Hz, 2.8Hz, 1H), 4.04 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₂H₂₅N₇O₇H⁺) 计算值416.2, 发现值416.2。

实例14

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(喹啉-6-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



[0298] 按照方案A, 中间体104R和市售喹啉-6-基硼酸通过标准的铃木偶联方法(在80℃下30min)进行反应, 然后首先是去保护方案A(在室温下2h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条

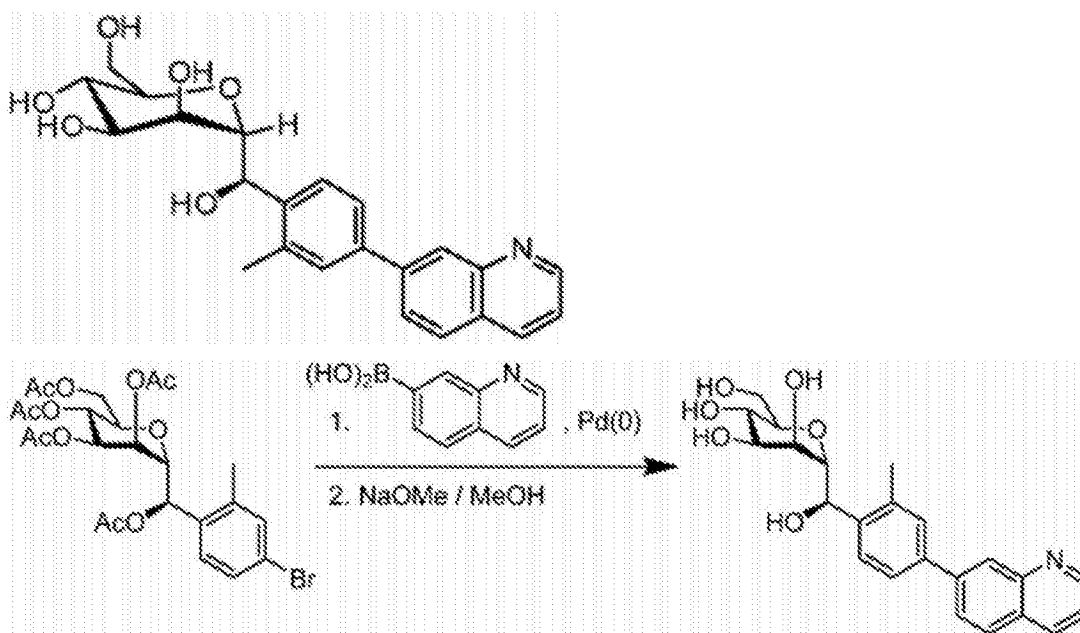
件为:柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: CH_3CN ;流速:20mL/min;梯度:14min内2%B至25%B;254nm;Rt:13.5min,得到标题化合物(26.3mg,两步产率29%),为白色固体。

[0299] 式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 精确质量:411.17分子量:411.45。

[0300] 分析数据: ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) 8.83(dd, $J=4.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.44(dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.18(m, 1H), 8.09(d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 7.68–7.63(m, 2H), 7.61(2s, 1H), 7.56(dd, $J=8.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$, 1H), 5.26(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.26(t, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.12(dd, $J=6.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.07–4.04(m, 1H), 3.72–3.70(m, 2H), 3.68–3.64(m, 2H), 2.54(s, 3H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{H}^+$) 计算值412.18,发现值412.4。

实例15

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(喹啉-7-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



[0301] 按照方案A,中间体104R和市售7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉通过标准的铃木偶联方法(在80℃下30min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱:XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: CH_3CN ;流速:60mL/min;梯度:10min内10%B至25%B;254nm;Rt:10.27min,得到标题化合物(19.6mg,两步产率30%),为白色固体。

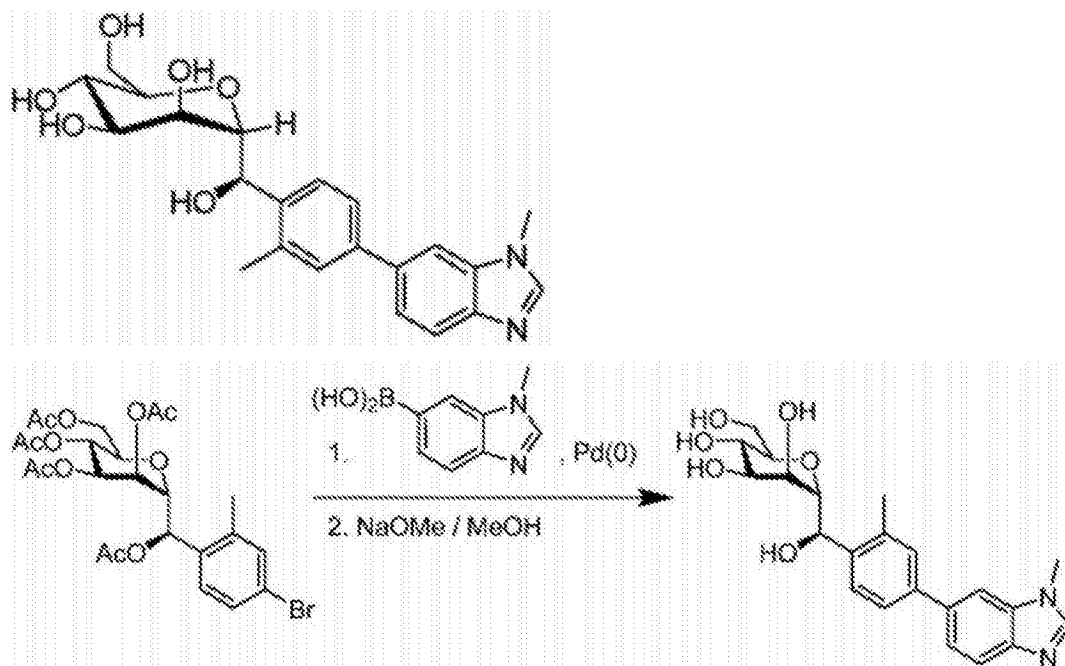
[0302] 式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 精确质量:411.17分子量:411.45。

[0303] 分析数据: ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ_{ppm} 8.88(dd, $J=4.2\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.22(s, 1H), 8.05(t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.93(dd, $J=8.7\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.65(dd, $J=8.1\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.60(s, 1H), 7.55–7.50(m, 2H), 5.03(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.04(t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.88(dd, $J=7.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.47–3.43(m, 4H), 2.42(s, 3H) ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{H}^+$) 计算值412.18,发现值412.2。

实例16

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)甲

基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



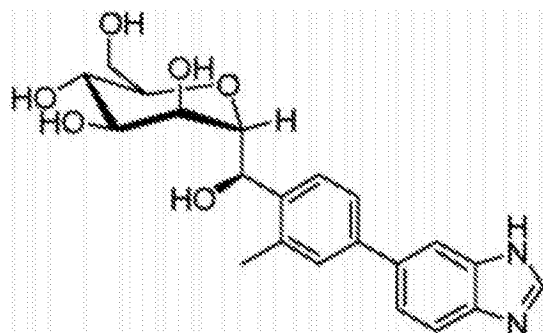
[0304] 按照方案A,中间体104R和市售3-甲基-3H-苯并[d]咪唑-5-基硼酸通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱:Atlantis Prep T30BD柱,19*250mm 10um;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:11min内10%B至30%B;254/220nm;Rt:7.83min,得到标题化合物(33mg,两步23%),为白色固体。

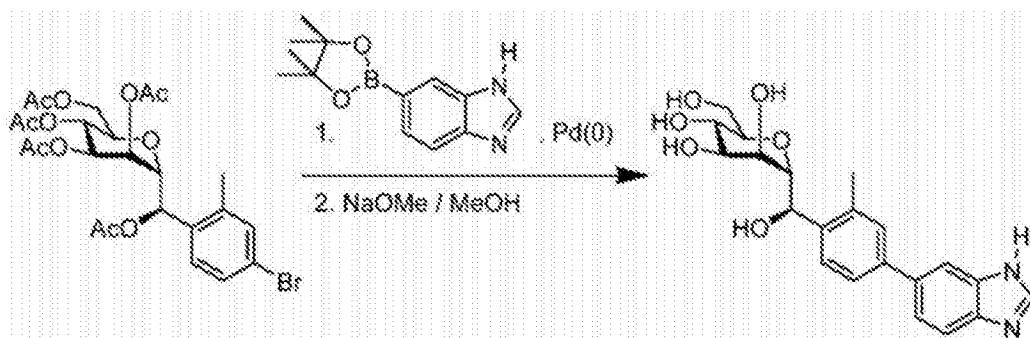
[0305] 式:C₂₂H₂₆N₂O₆精确质量:414.18分子量:414.45。

[0306] 分析数据:¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ9.33(s,1H),8.14(s,1H),8.00-7.87(m,2H),7.68-7.57(m,3H),5.26(d,J=6.9Hz,1H),4.25(t,J=2.7Hz,1H),4.19(s,3H),4.12(dd,J=6.9Hz,2.7Hz,1H),4.05-4.02(m,1H),3.71-3.65(m,4H),2.54(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₂H₂₆N₂O₆H⁺)计算值415.19,发现值415.05。

实例17

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(3H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇





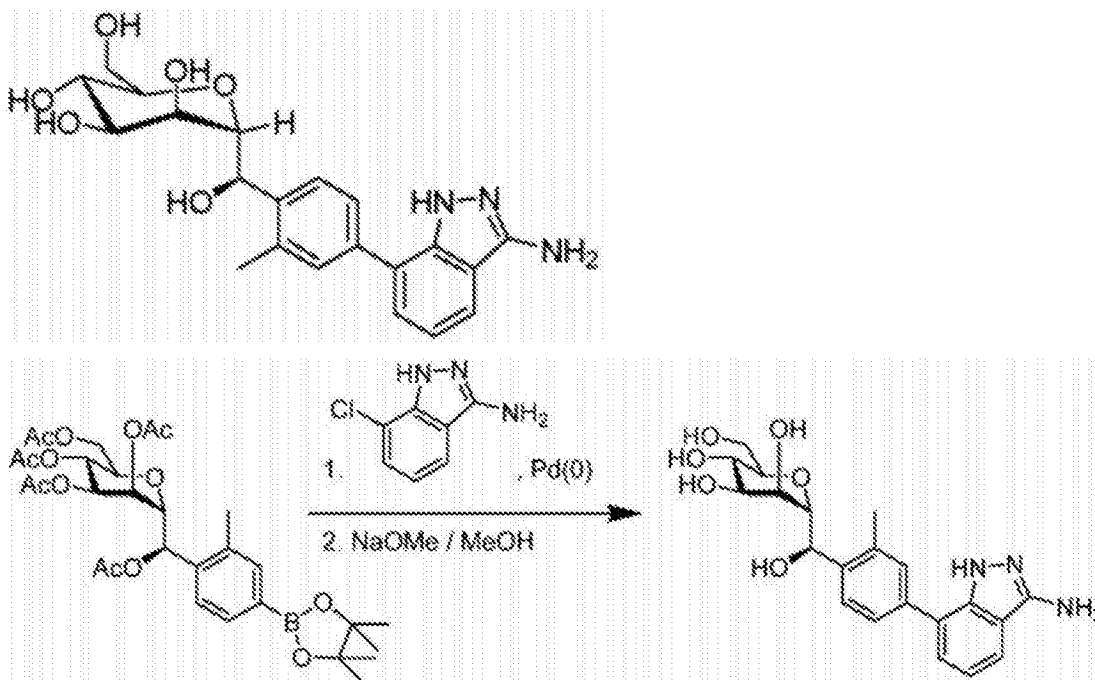
[0307] 按照方案A, 中间体104R和市售6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应, 然后首先是去保护方案A(在室温下2h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱: Atlantis Prep T30BD柱, 19*250mm, 10 μ ; 流动相A: 水(0.05% TFA), 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 11min内5%B至25%B; 254/220nm; Rt: 9.58min, 得到标题化合物(16mg, 两步产率10%), 为白色固体。

[0308] 式: C₂₁H₂₄N₂O₆ 精确质量: 400.16 分子量: 400.43。

[0309] 分析数据: ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 9.21-9.15 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.3Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56-7.51 (2m, 2H), 5.24 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.25 (t, J=3.3Hz, 1H), 4.11 (2dd, J=6.9Hz, 2.4Hz, 1H), 4.05-4.01 (2m, 1H), 3.72-3.59 (m, 4H), 2.52 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₁H₂₄N₂O₆H⁺) 计算值401.17, 发现值401.15。

实例18

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(3-氨基-1H-吡唑-7-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



[0310] 按照方案C, 在室温下, 向中间体105R (200mg, 0.32mmol) 的二噁烷/水 (10mL/2mL) 溶液中添加7-氯-1H-吡唑-3-胺 (59mg, 0.35mmol)、K₃PO₄ (136mg, 0.78mmol) 和第二代SPhos预催化剂 (11.5mg, 0.016mmol)。将所得混合物用N₂脱气三次, 并在100℃下搅拌1小时。完成后, 将反应冷却至室温并减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物(用PE中的EtOAc (0-100%))

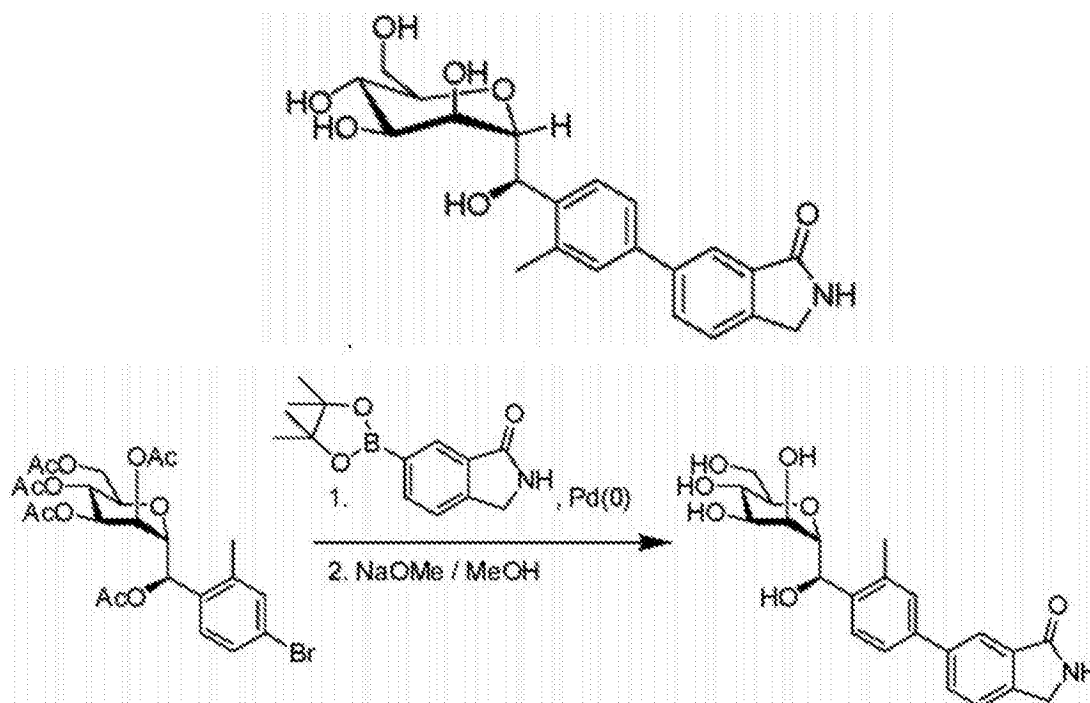
洗脱)得到呈浅黄色固体的偶联产物(180mg,粗品,含有一些脱乙酰化合物),然后将产物进行去保护方案A(在室温下2h),然后用制备型HPLC纯化,条件为:柱:XBridge CSH Prep C180BD柱,5 μ m,19 $\times$ 150mm,5;流动相A:具有0.05%TFA的水,流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:7min内5%B至22%B;254nm;Rt:6.02min,得到标题化合物(75.4mg,两步37%),为灰白色固体。

[0311] 式: $C_{21}H_{25}N_3O_6$ 精确质量:415.17分子量:415.44。

[0312] 分析数据:¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.88 (dd, J=8.4Hz, 0.8Hz, 1H), 7.68–7.64 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (dd, J=8.0, 7.6Hz, 1H), 5.26 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.25 (t, J=3.2Hz, 1H), 4.13 (dd, J=7.2Hz, 2.8Hz, 1H), 4.04–4.01 (2m, 1H), 3.70–3.67 (m, 4H), 2.52 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₁H₂₅N₃O₆H⁺) 计算值416.18,发现值416.15。

实例19

6-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)异吲哚啉-1-酮



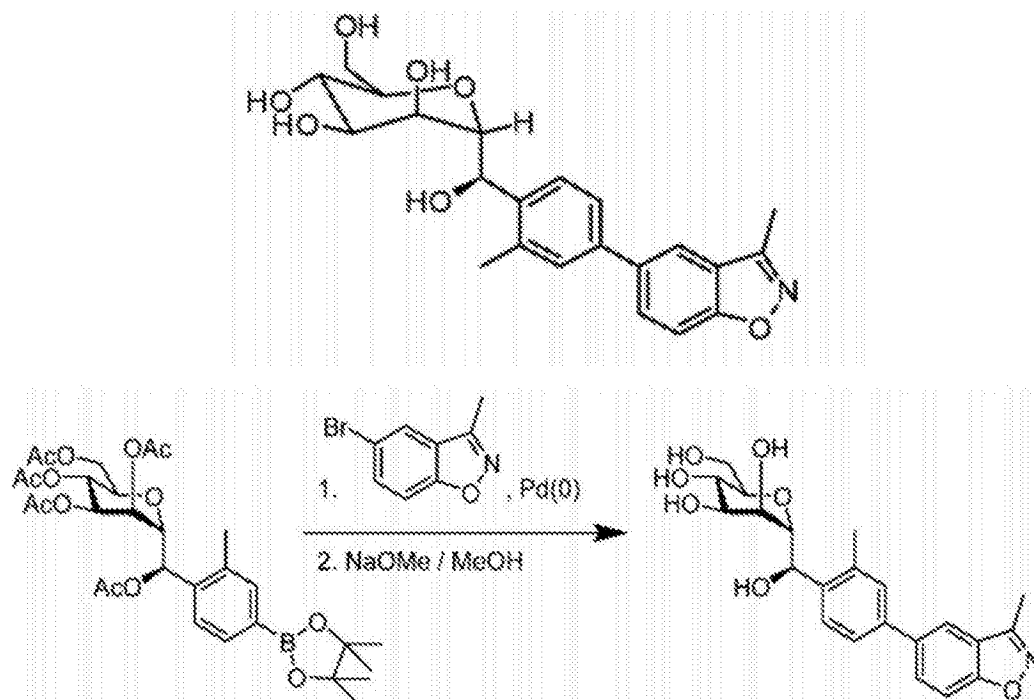
[0313] 按照方案A,中间体104R和市售6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱:XBridge Prep C180BD柱19 $\times$ 150mm,5 μ m;流动相A:具有0.05%NH₄HCO₃的水,流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:7min内5%B至35%B;254nm;Rt 5.08min,得到标题化合物(48.5mg,两步48%),为白色固体。

[0314] 式: $C_{22}H_{25}NO_7$ 精确质量:415.16分子量:415.44。

[0315] 分析数据:¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.01 (2s, 1H), 7.89 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.25 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.51 (2s, 2H), 4.25 (t, J=3.2Hz, 1H), 4.10 (dd, J=6.8Hz, 2.4Hz, 1H), 4.05 (dd, J=8.0Hz, 3.2Hz, 1H), 3.74–3.66 (m, 4H), 2.51 (2s, 3H)。ESI-MS [M+Na]⁺ (C₂₂H₂₅NO₇Na⁺) 计算值438.17,发现值438.20。

实例20

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



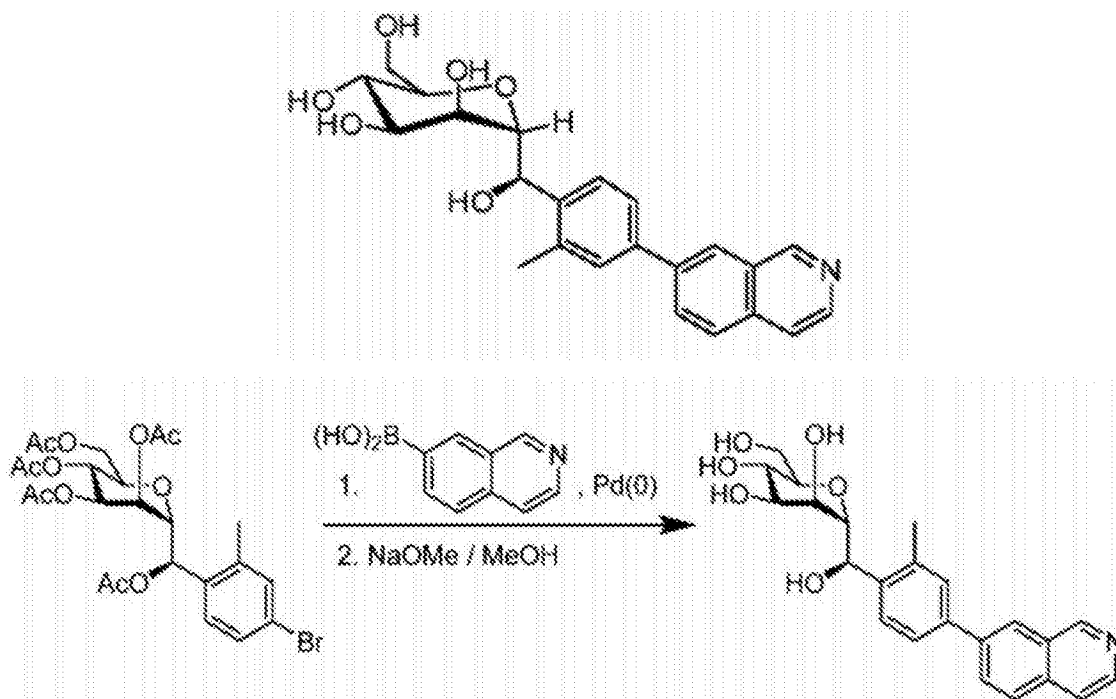
[0316] 按照方案C,中间体105R和市售5-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱:XBridge CSH Prep C180BD柱,5 μ m,19 $\times$ 150mm;流动相A:具有0.05%TFA的水,流动相B:乙醇;流速:20mL/min;梯度:7min内20%B至55%B;254nm;Rt:4.85min,得到标题化合物(13.8mg,两步14%),为白色固体。

[0317] 式:C₂₂H₂₅N₂O₇精确质量:415.16分子量:415.44。

[0318] 分析数据:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ :7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),7.40(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),7.36(s,1H),7.27(dd,J=8.4Hz,2.0Hz,1H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),5.22(d,J=6.8Hz,1H),4.24(t,J=2.8Hz,1H),4.09(dd,J=6.8Hz,2.4Hz,1H),4.05-4.02(m,1H),3.70-3.65(m,4H),2.47(s,3H),2.20(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₂H₂₅N₂O₇H⁺)计算值416.17,发现值416.10。

实例21

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(4-(异噁啉-7-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



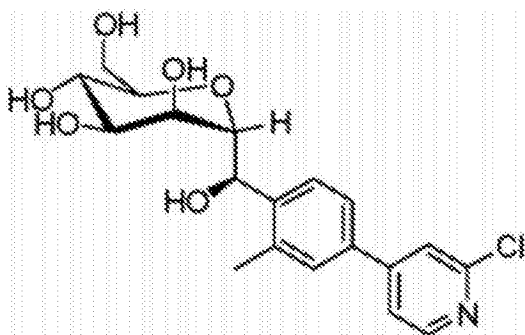
[0319] 按照方案A, 中间体104R和市售异喹啉-7-基硼酸通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应, 然后首先是去保护方案A(在室温下2h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱: XBridge Prep C180BD柱, 100Å, 19×250mm, 5μm; 流动相A: 具有0.05% NH₄HCO₃的水, 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 在15min内20%B至45%B; 254nm; Rt: 12.35min, 得到标题化合物(33.4mg, 两步31%), 为白色固体。

[0320] 式: C₂₃H₂₅N₀6 精确质量: 411.17 分子量: 411.45。

[0321] 分析数据: ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 9.30 (s, 1H), 8.42 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.69–7.61 (2m, 3H), 5.27 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.26 (t, J=2.8Hz, 1H), 4.13 (dd, J=6.4Hz, 2.8Hz, 1H), 4.07–4.04 (m, 1H), 3.72–3.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₂₅N₀6H⁺) 计算值 412.18, 发现值 412.10。

实例22

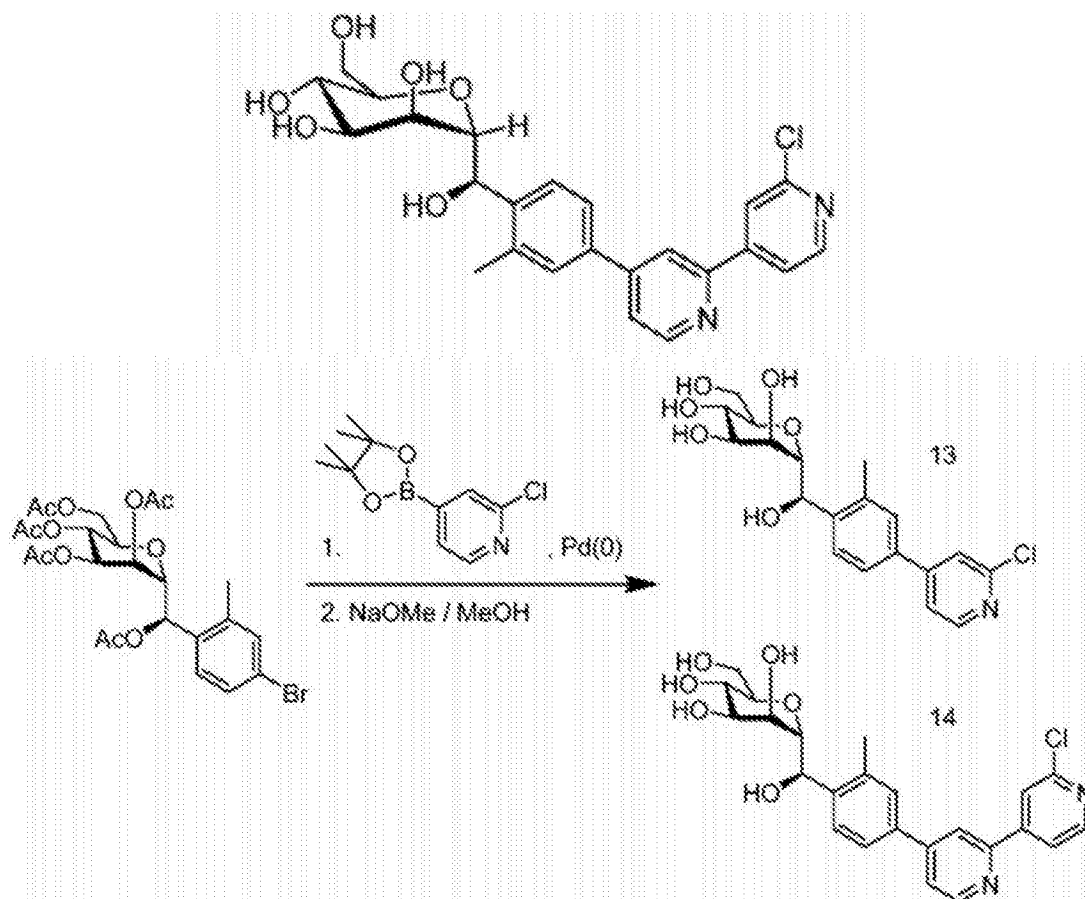
(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2-氯吡啶-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



实例23

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2'-氯-[2,4'-联吡啶]-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲

基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



[0322] 按照方案A,中间体104R和市售2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷-2-基)吡啶通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化和分离实例22和实例23,条件为:柱:Atlantis Prep T30BD柱,19*250mm 10um;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:36min内15%B至15%B;254/220nm;Rt:32.57min,得到实例22(保留时间:36min,16mg,两步13%)TFA盐,为白色盐,和实例23(保留时间32.57min,8mg,两步13%)TFA盐,为白色盐。

[0323] 实例22式:C₁₉H₂₂ClN₆精确质量:395.11分子量:395.83。

[0324] 实例22分析数据:¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄)δ8.38(d,J=5.1Hz,1H),7.75(d,J=0.9Hz,1H),7.69-7.57(m,4H),5.24(d,J=6.9Hz,1H),4.21(2t,J=3.0Hz,1H),4.09(dd,J=6.9Hz,2.7Hz,1H),4.05-4.01(2m,1H),3.70-3.65(m,4H),2.52(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₁₉H₂₂ClN₆H)计算值396.12,发现值396.10。

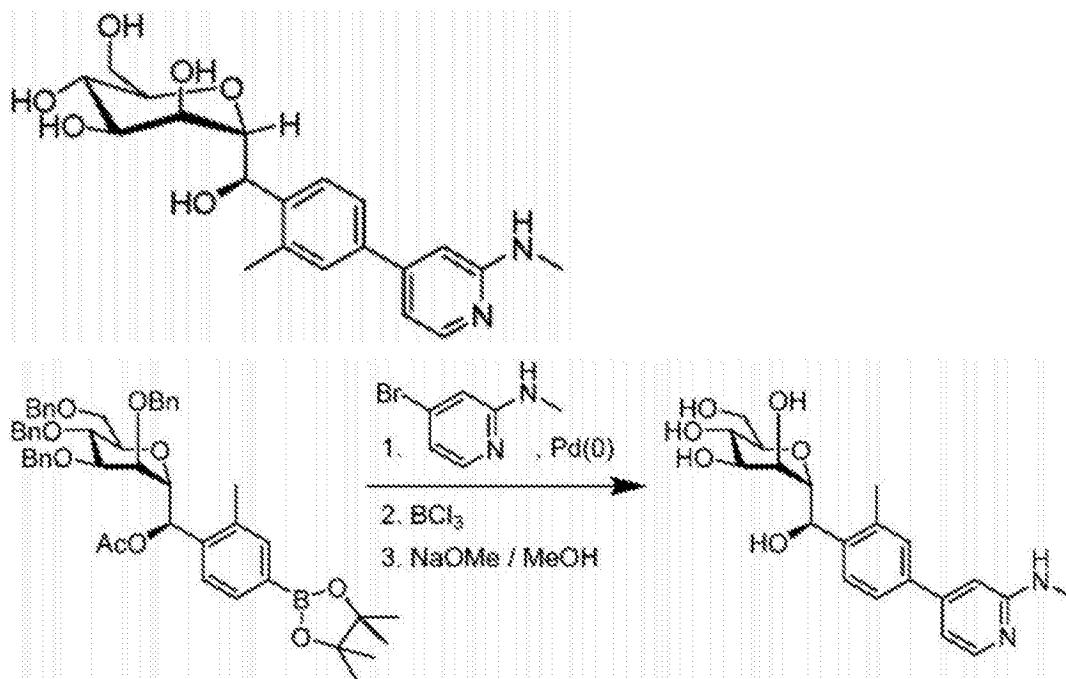
[0325] 实例23式:C₂₄H₂₅ClN₆精确质量:472.14分子量:472.92。

[0326] 实例23分析数据:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.75(d,J=5.2Hz,1H),8.51(2d,J=5.2Hz,1H),8.30(s,1H),8.20(s,1H),8.08(dd,J=5.2Hz,1.2Hz,1H),7.80(dd,J=5.2Hz,1.6Hz,1H),7.72-7.70(m,3H),5.27(d,J=6.4Hz,1H),4.23(t,J=2.8Hz,1H),4.11(2dd,J=6.4Hz,2.8Hz,1H),4.05-4.02(m,1H),3.71-3.66(m,4H),2.55(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₄H₂₅ClN₆H⁺)计算值473.15,发现值473.00。

实例24

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)苯基)甲基)-

6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



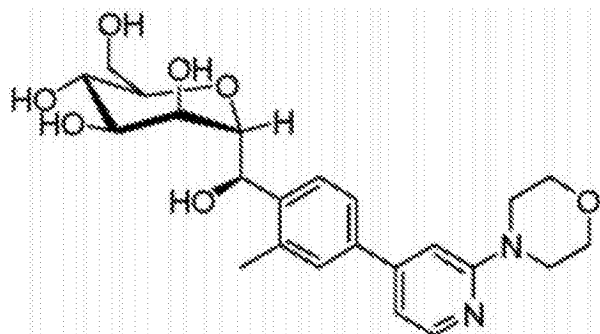
[0327] 按照方案D,中间体106R和商购4-溴-N-甲基吡啶-2-胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应,然后首先是去保护方案B(在-78℃下30min),然后是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱:Atlantis Prep T30BD柱,19*250mm 10u;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:5min内15%B至43.6%B;254nm;Rt:3.93min,得到标题化合物(40mg,41%产率),为白色固体。

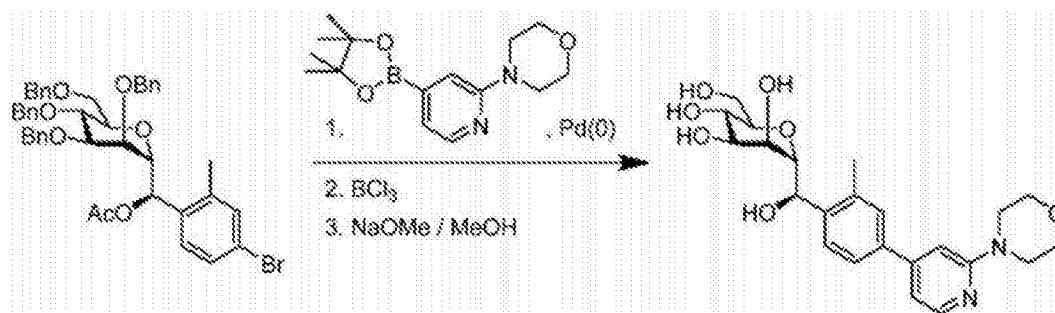
[0328] 式:C₂₀H₂₆N₂O₆精确质量:390.18分子量:390.43。

[0329] 分析数据:¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ7.87-7.85(m,1H),7.71(2d,J=8.1Hz,1H),7.64-7.559(m,2H),7.22-7.20(m,2H),5.24(d,J=6.6Hz,1H),4.19(t,J=3.3Hz,1H),4.08(dd,J=6.9Hz,3.0Hz,1H),4.02-3.98(m,1H),3.69-3.64(m,4H),3.07(s,3H),2.52(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₀H₂₆N₂O₆H⁺)计算值391.19,发现值391.15。

实例25

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(2-吗啉代吡啶-4-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇





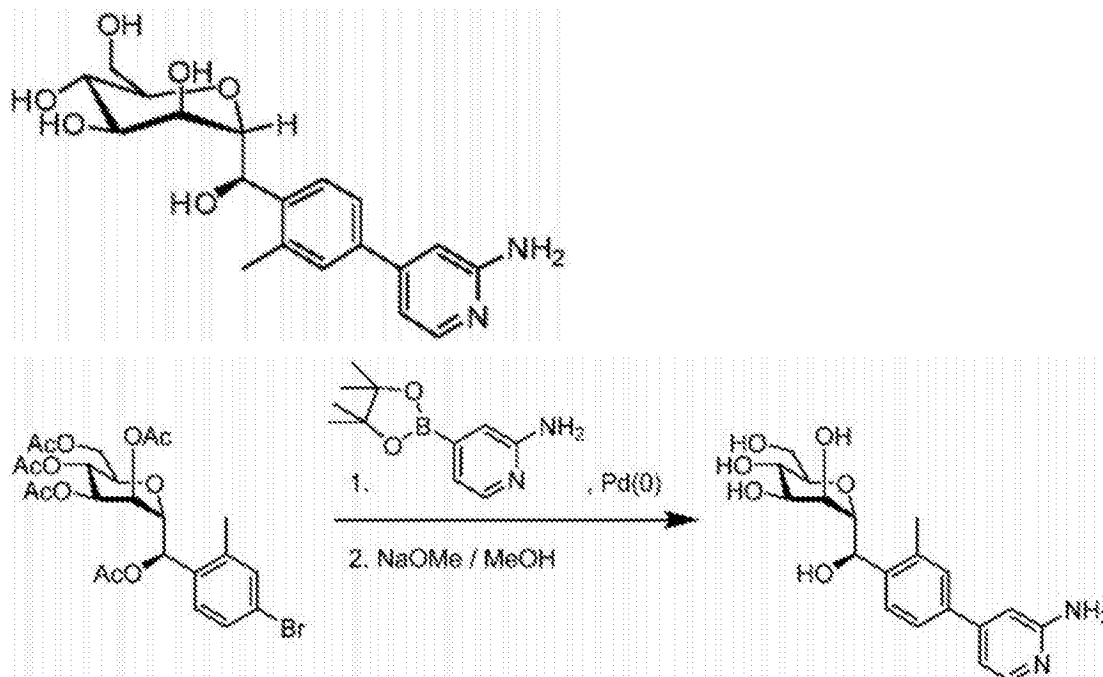
[0330] 按照方案B, 中间体103R和市售的4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉通过标准铃木偶联程序(在80℃下1.5h)反应, 然后首先是去保护方案B(在-78℃下30min), 然后是去保护方案A(在室温下1h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱XBridge Prep C180BD柱19×150mm 5um; 流动相A: 水(0.05% TFA), 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 5min内3%B至30%B; 254nm; Rt: 4.12min, 得到标题化合物(40mg, 34%产率), 为淡粉红色固体。

[0331] 式: C₂₃H₃₀N₂O₇ 精确质量: 446.21 分子量: 446.49。

[0332] 分析数据: ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.14 (d, J=5.1, Hz, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.23 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.23 (t, J=3.0, 1H), 4.09 (dd, J=6.6Hz, 2.7Hz, 1H), 4.05-4.01 (2m, 1H), 3.82 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.77-3.64 (m, 4H), 3.53 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.50 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₃₀N₂O₇H⁺) 计算值447.21, 发现值447.05

实例26

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



[0333] 按照方案A, 中间体104R和市售的4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺)通过标准铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应, 之后首先是去保护方案A(在室温下2h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱: XSelect CSH Prep C180BD柱, 5um, 19*

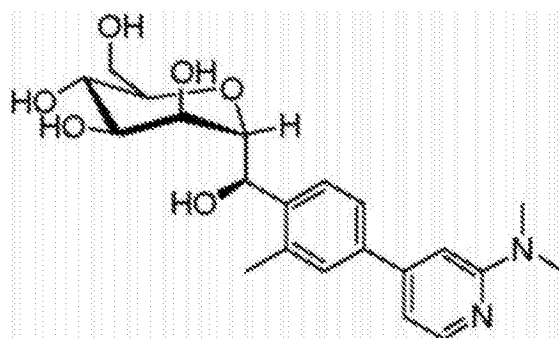
150mm;流动相A:水(0.05%TFA),柱XSelect CSH Prep C180BD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:7min内1%B至12.1%B;254/220nm;Rt:6.67min,得到标题化合物(40.9mg,两步29%),为白色固体。

[0334] 式: C₁₉H₂₄N₂O₆精确质量:376.16分子量:376.40。

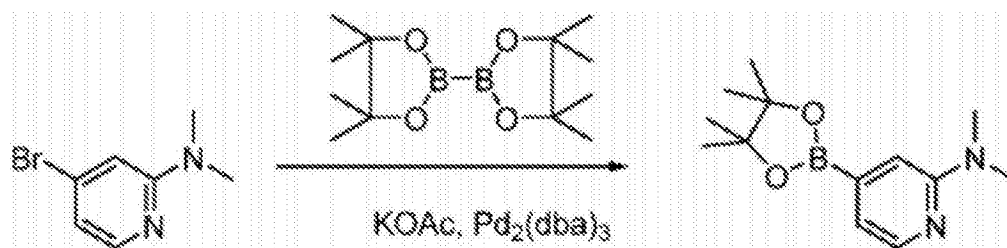
[0335] 分析数据:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.87(d,J=6.8Hz,1H),7.71(2d,J=8.0Hz,1H),7.62(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),7.58(d,J=1.6Hz,1H),7.23-7.22(m,2H),5.25(d,J=6.8Hz,1H),4.20(t,J=3.2Hz,1H),4.09(dd,J=6.8Hz,3.2Hz,1H),4.02-3.99(m,1H),3.69-3.65(m,4H),2.55(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₁₉H₂₄N₂O₆H⁺),计算值377.17,发现值377.15。

实例27

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



步骤1

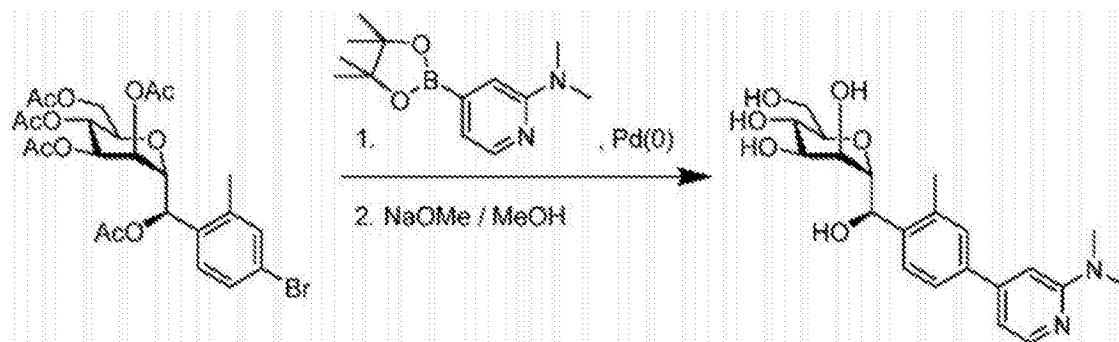


[0336] N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

在N₂下向3-溴-N,N-二甲基苯胺(320mg,1.60mmol),双(频哪醇合)二硼(445mg,1.75mmol)和KOAc(235mg,2.36mmol)的二噁烷(10.0mL)溶液中添加Pd₂(dba)₃(83mg,0.08mmol)和PCy₃(47mg,0.128mmol),将所得反应混合物加热至85℃,保持3h。完成后,将反应冷却至室温并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用PE中的EtOAc(0-60%)洗脱)残余物,得到粗制标题化合物(约90mg),为浅棕色固体。

[0337] ESI-MS(C₁₃H₂₁BN₂O₂H⁺) [M+H]⁺计算值249.17,发现值249.20。

步骤2



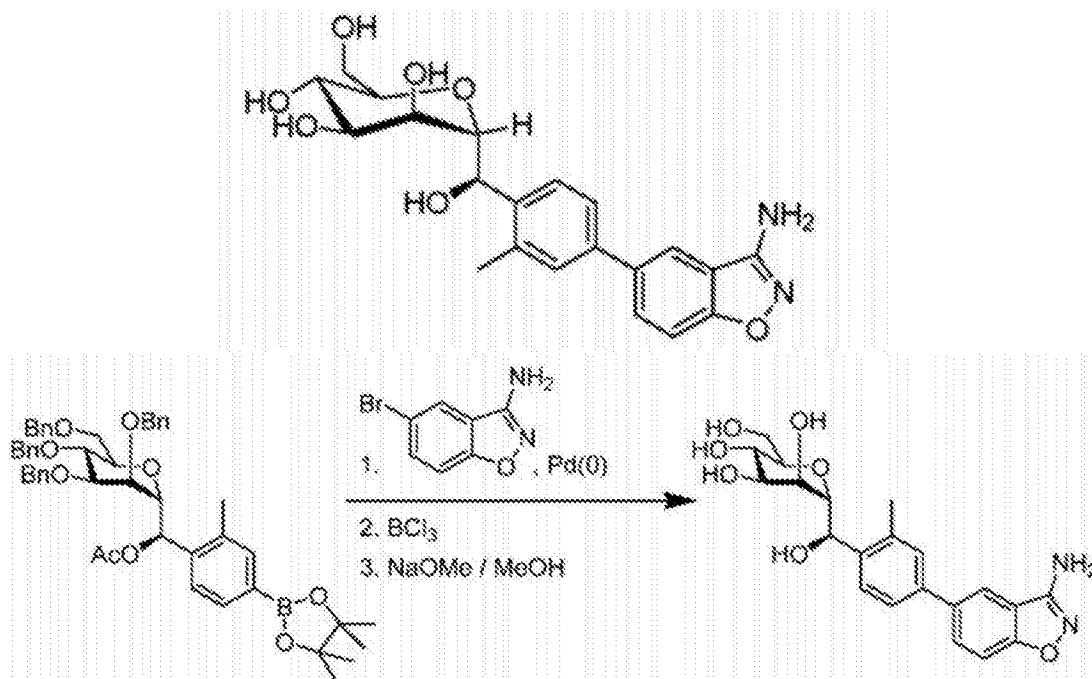
[0338] (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇按照方案A,中间体104R和前一步骤的产物通过标准铃木偶联方法(在80℃下1.5小时)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2小时),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: CH_3CN ;流速:60mL/min;梯度:7min内5%B至45%B;220nm; R_t :6min,得到标题化合物(16mg,两步产率11%),为白色固体。

[0339] 式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ 精确质量:404.19分子量:404.46。

[0340] 分析数据: ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 8.06 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.63–7.48 (m, 3H), 6.86–6.82 (m, 2H), 5.23 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.23 (t, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.09 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, 2.7Hz, 1H), 4.05–4.01 (2m, 1H), 3.70–3.58 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$) 计算值405.20,发现值405.10

实例28

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-(3-氨基苯丙[d]异噁唑-5-基)-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



[0341] 按照方案D,中间体106R和商业购买的5-溴苯并[d]异噁唑-3-胺和第二代预催化剂-Xphos通过标准铃木偶联方法(在80℃下1.5小时)反应,然后首先是去保护方案B(在-78℃下30min),然后是去保护方案A(在室温下1小时),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱

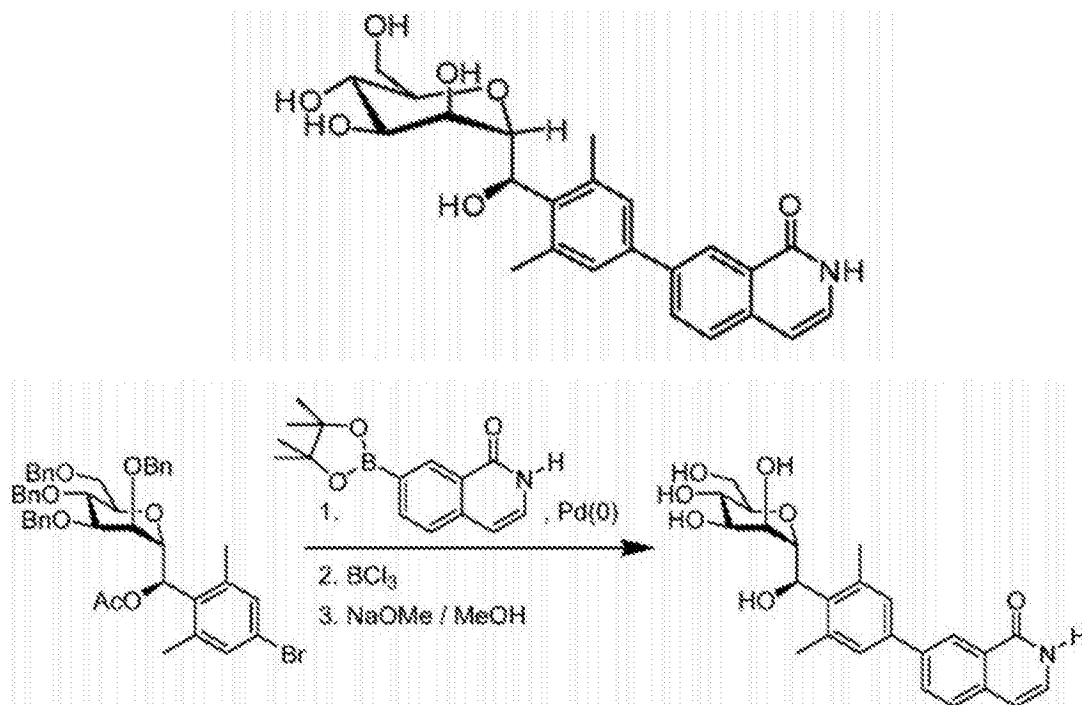
Atlantis Prep T3 OBD柱, 19*250mm 10um; 流动相A: 水 (0.05% TFA), 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 7min内 20%B至44%B; 254/220nm; Rt: 6.32min, 得到标题化合物 (11mg, 两步产率8%), 为黄色固体。

[0342] 式: C₂₁H₂₄N₂O₇ 精确质量: 416.16 分子量: 416.42。

[0343] 分析数据: ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.00 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.81 (2dd, J=8.7Hz, 1.8Hz, 1H), 7.61 (2d, J=8.1Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 5.23 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.25 (t, J=3.3Hz, 1H), 4.11 (2dd, J=6.9Hz, 2.7Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₁H₂₄N₂O₇H⁺) 计算值 417.17, 发现值 417.3。

实例29

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮



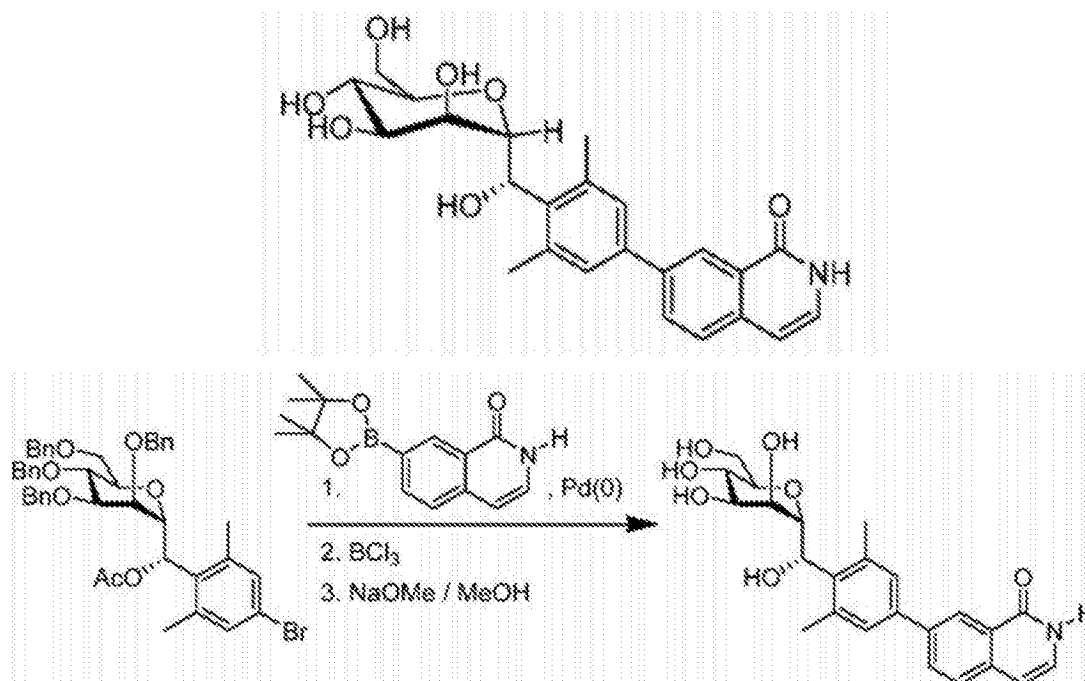
[0344] 按照方案B, 中间体115R和市售的7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮通过标准的铃木偶联方法(在80℃下0.5小时)反应, 然后首先是去保护方案B(在-78℃下30min), 然后是去保护方案A(在室温下1小时), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: XBridge Prep OBD C18柱 30×150mm 5um; 流动相A: 水 (0.05% TFA), 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 7min内 5%B至45%B; 254nm; Rt: 5.68min, 得到标题化合物 (R异构体, 假设的, 26.6mg, 两步产率为24%), 为白色固体。

[0345] 式: C₂₄H₂₇N₂O₇ 精确质量: 441.18 分子量: 441.47。

[0346] 分析数据: ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.18 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.71 (2d, J=6.9Hz, 1H), 5.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.73 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.59 (s, 6H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₄H₂₇N₂O₇H⁺) 计算值 442.19, 发现值 442.2。

实例30

7-(4-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3,5-二甲基苯基)异喹啉-1(2H)-酮



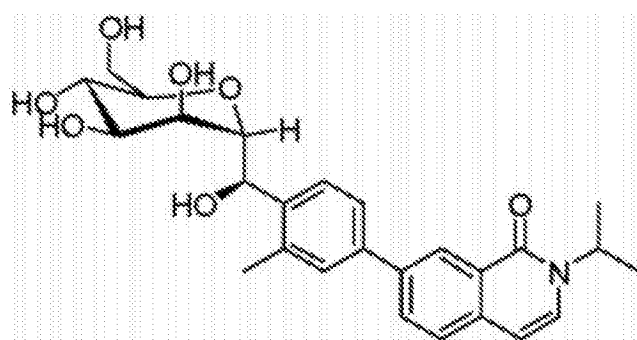
[0347] 按照方案B,中间体115S和市售的7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮通过标准的铃木偶联方法(在80℃下0.5小时)反应,然后首先是去保护方案B(在-78℃下30min),然后是去保护方案A(在室温下1小时),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XSelect CSH Prep C180BD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:10min内5%B至30%B;254nm;Rt:8.82min,得到标题化合物(假定的S异构体,25mg,两步产率23%),为白色固体。

[0348] 式:C₂₄H₂₇N₃O₇精确质量:441.18分子量:441.47。

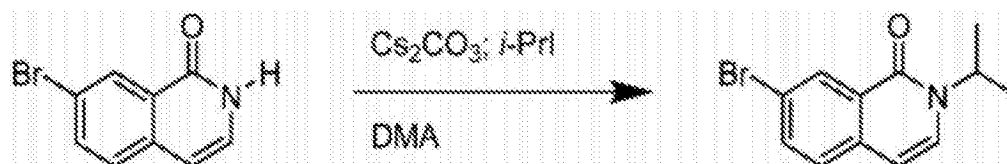
[0349] 分析数据:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.54(s,1H),8.01(2dt,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.43(s,2H),7.19(d,J=7.2Hz,1H),6.72(d,J=7.2Hz,1H),5.50(d,J=10.0Hz,1H),4.56(dd,J=10.0Hz,1.6Hz,1H),3.95(dd,J=11.2Hz,1.6Hz,1H),3.78-3.69(m,2H),3.66-3.63(m,2H),3.53-3.47(m,1H),2.61(2s,6H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₄H₂₇N₃O₇H⁺),计算值442.19,发现值442.15。

实例31

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-异丙基异喹啉-1(2H)-酮



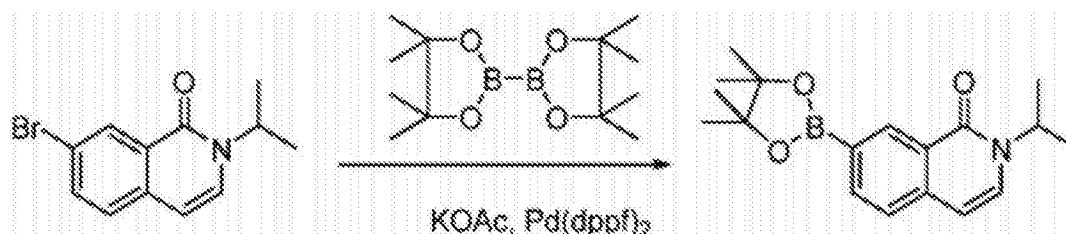
步骤1



[0350] 7-溴-2-异丙基异喹啉-1(2H)-酮(0.9g, 4.0mmol, 1当量)、2-碘丙烷(0.75g, 4.4mmol, 1.1当量)、 Cs_2CO_3 (1.43g, 4.4mmol)和DMA(18mL)的溶液。将所得混合物在50℃下搅拌3小时。完成后,将反应冷却至室温并倒入冰水(50mL)中。将该混合物用EtOAc萃取(3×50mL)。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-50%)洗脱)纯化,得到标题化合物(0.7g, 66%产率),为浅黄色固体。

[0351] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.59(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.70(dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.1Hz, 1H), 7.37(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.50(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.42-5.33(m, 1H), 1.39(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。ESI-MS($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值266.01,发现值266.0, 268.0。

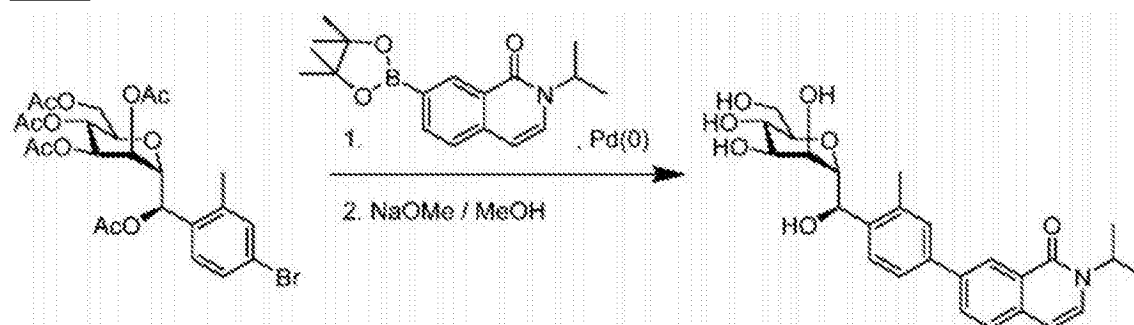
步骤2



[0352] 2-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异喹啉-1(2H)-酮将来自前一步骤的产物(0.65g, 2.44mmol, 1当量)、双(频哪醇合)二硼(0.68g, 2.7mmol, 1.1当量)、KOAc(0.72g, 7.32mmol, 0.1当量)和Pd(dppf) Cl_2 (0.2g, 0.24mmol, 3当量)的二噁烷(10mL)溶液在80℃下加热并搅拌3小时。完成后,将反应冷却至室温并真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法(用在PE中的EtOAc(0-50%)洗脱)纯化,得到标题化合物(0.75g, 85%产率),为浅黄色固体。

[0353] ESI-MS($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BN}_3\text{O}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值314.2,发现值314.0。

步骤3



[0354] 7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-异丙基异喹啉-1(2H)-酮

按照方案A,中间体104R和来自上一步骤的产物通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2小时),然后使用制备型HPLC纯化,条件

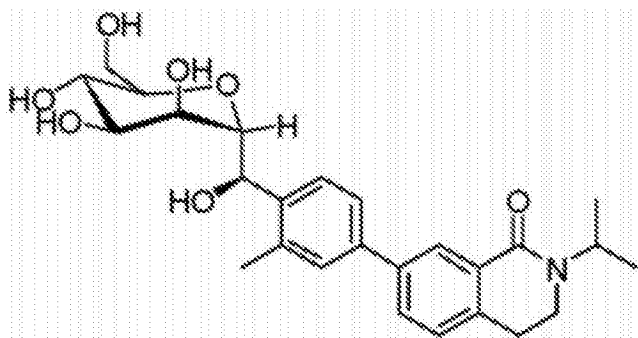
为:柱XBridge Shield Prep C18 OBD柱,19×150mm,5μm;流动相A:具有0.05%NH₄HCO₃的水,流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:20min内5%B至32%B;254nm,Rt:20.03min,得到标题化合物(33.4mg,两步产率30%),为白色固体。

[0355] 式:C26H31NO7精确质量:469.21分子量:469.53。

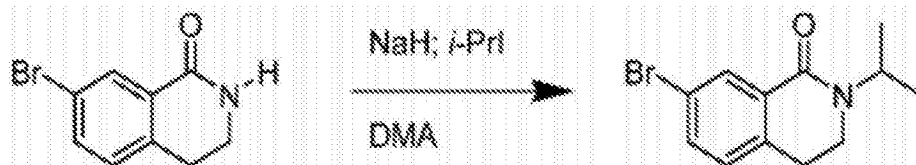
[0356] 分析数据:¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ:8.58 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.4Hz, 2.1Hz, 1H), 7.71-7.55 (m, 4H), 7.47 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.42-5.31 (2m, 1H), 5.26 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.26 (t, J=3.0Hz, 1H), 4.12 (dd, J=6.9Hz, 2.4Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.9Hz, 6H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C26H31NO7)⁺ 计算值470.22,发现值470.15。

实例32

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



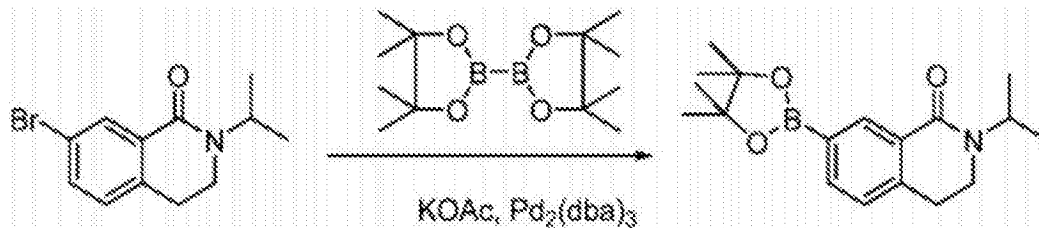
步骤1



[0357] 7-溴-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮在N₂下,向7-溴-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(1.0g,4.45mmol)在DMA(10mL)中的溶液中添加NaH(128mg,5.34mmol)。将反应搅拌1小时,此时添加2-碘丙烷(910mg,5.34mmol)。将反应搅拌过夜,然后用H₂O淬灭,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 30mL)洗涤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-25%)洗脱)纯化,得到标题化合物(560mg,46%产率),为白色固体。

[0358] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 3.44 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.91 (2t, J=6.4Hz, 2H), 1.22 (d, J=6.8Hz, 6H)。ESI-MS (C12H14BrNO) [M+H]⁺ 计算值268.03,发现值268.0,270.0。

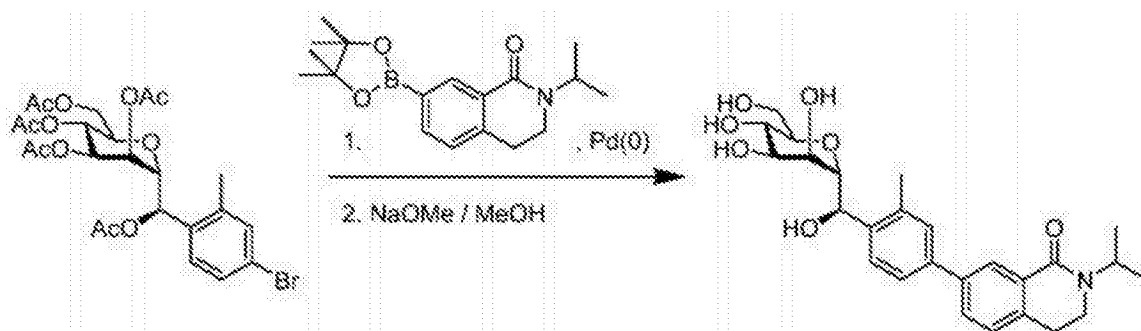
步骤2



[0359] 2-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮在N₂下向前一步骤的产物(430mg, 1.60mmol)、双(频哪醇合)二硼(445mg, 1.75mmol)和KOAc(235mg, 2.36mmol)的二噁烷(10.0mL)溶液中添加Pd₂(dba)₃(83g, 0.08mmol)。将所得混合物加热至85℃并保持3小时。完成后,将反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc (0-15%)洗脱)纯化,得到标题化合物(120mg, 34%产率)。

[0360] ESI-MS (C₁₈H₂₆BN₃O₃) [M+H]⁺计算值316.2,发现值316.15。

步骤3



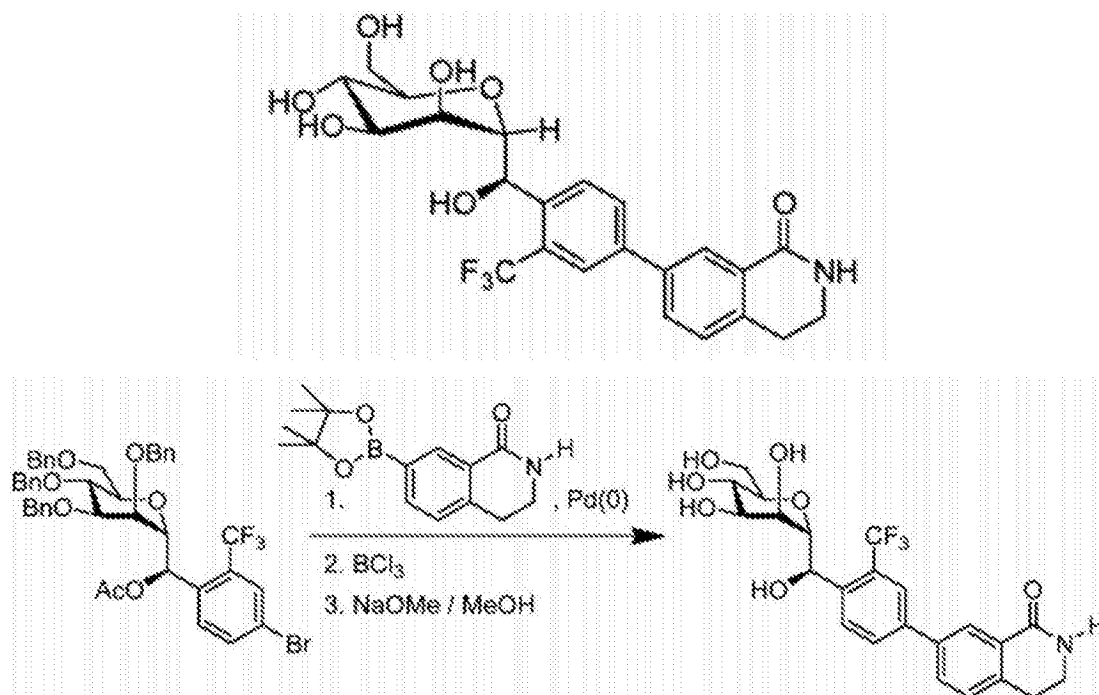
[0361] 7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮按照方案A,中间体104R和来自上一步骤的产物通过标准的铃木偶联方法(80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2小时),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XSelect CSH Prep C180BD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:3min内5%B至15%B;254nm;Rt:9.85min,得到标题化合物(16mg,两步产率13%),为白色固体。

[0362] 式:C₂₆H₃₃N₃O₇精确质量:471.23分子量:471.54。

[0363] 分析数据:¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ8.19(d, J=2.1Hz, 1H), 7.73(dd, J=7.8Hz, 1.8Hz, 1H), 7.60(d, J=8.1Hz, 1H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.34(d, J=7.8Hz, 1H), 5.23(d, J=6.6Hz, 1H), 5.05-4.96(m, 1H), 4.25-4.23(m, 1H), 4.10(dd, J=6.6Hz, 2.7Hz, 1H), 4.06-4.02(m, 1H), 3.71-3.65(m, 4H), 3.54(t, J=6.6Hz, 2H), 3.00(t, J=6.6Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 1.25(d, J=6.9Hz, 6H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₆H₃₃N₃O₇H⁺)计算值472.23,发现值472.4。

实例33

7-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-异丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



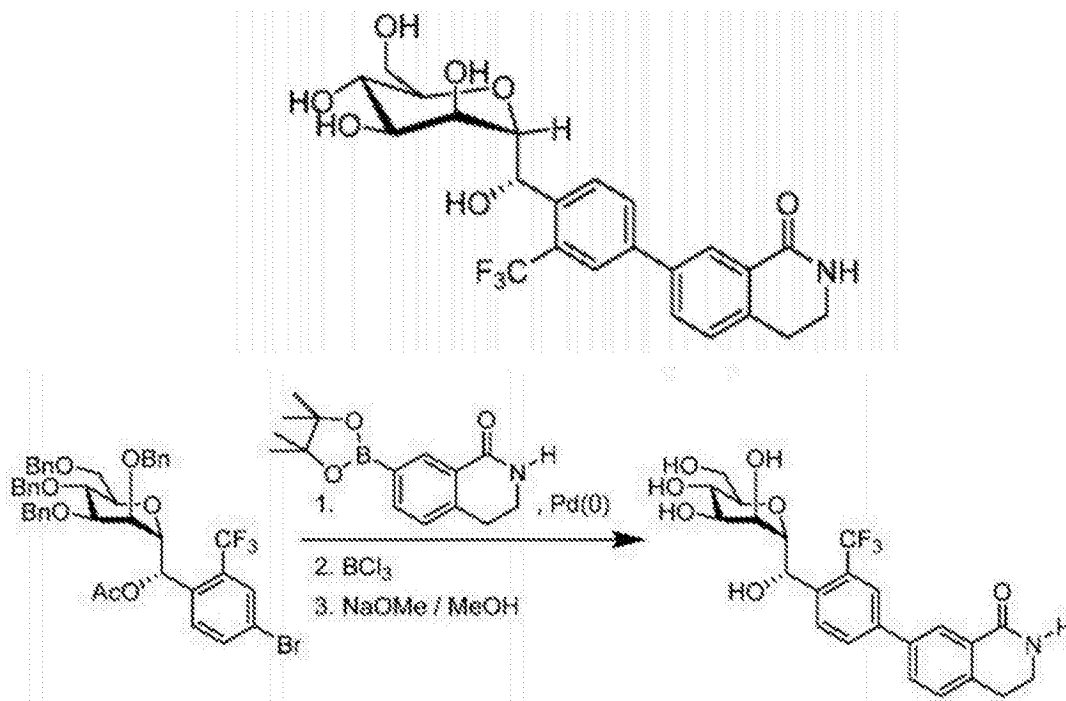
[0364] 按照方案B,中间体109R和市售7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮通过标准的铃木偶联方法(在80℃下30min)反应,然后首先是去保护方案B(BCl₃,在-78℃下30min)然后是去保护方案A(在室温下1小时),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱Atlantis Prep T30BD C18柱19×250mm 10um;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:8.5min内20%B至38.8%B;254nm/220nm;Rt:7.73min,得到标题化合物(110mg,两步产率50%),为白色固体。

[0365] 式:C₂₃H₂₄F₃N₇精确质量:483.15分子量:483.43。

[0366] 分析数据:¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄)δppm 8.24(s,1H),7.96-7.94(m,3H),7.83(dd,J₁=8.1Hz,J₂=2.1Hz,1H),7.44(d,J=8.1Hz,1H),5.36(d,J=6.9Hz,1H),4.31-4.29(m,1H),4.18(dd,J₁=6.9Hz,J₂=1.2Hz,1H),4.01(2dd,J₁=8.7Hz,J₂=3.3Hz,1H),3.73(t,J=8.7Hz,1H),3.67-3.59(m,3H),3.55(t,J=6.9Hz,2H),3.05(t,J=6.6Hz,2H)。ESI-MS[M+Na]⁺(C₂₃H₂₄F₃N₇Na⁺)计算值506.14,发现值507.15。

实例34

7-(4-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



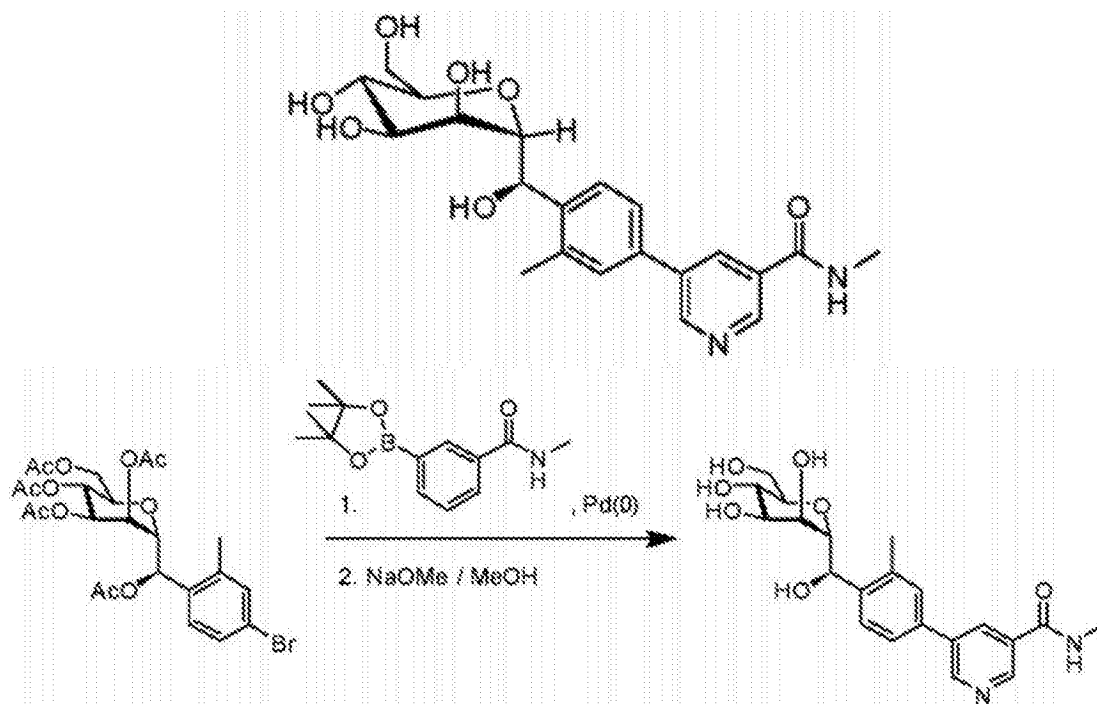
[0367] 按照方案B,中间体109S和市售7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮通过标准的铃木偶联方法(在80℃下30min)反应,然后首先是去保护方案B(BCl_3 ,在-78℃下30min)然后是去保护方案A(在室温下1h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XSelect CSH Prep C180BD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B: CH_3CN ;流速:20mL/min;梯度:3.5min内30%B至37.1%B;254/220nm;Rt:3.13min,得到标题化合物(80mg,两步产率42%),为白色固体。

[0368] 式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_7$ 精确质量:483.15分子量:483.43。

[0369] 分析数据: ^1H NMR(300MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.24(d, $J=1.8\text{Hz}$,1H),8.01-7.95(m,3H),7.83(dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=2.1\text{Hz}$,1H),7.45(d, $J=7.8\text{Hz}$,1H),5.36(d, $J_1=6.6\text{Hz}$,1H),4.07(dd, $J_1=6.6\text{Hz}$, $J_2=3.0\text{Hz}$,1H),3.90-3.83(m,3H),3.75-3.64(m,3H),3.55(t, $J_1=6.9\text{Hz}$,2H),3.05(t, $J=6.6\text{Hz}$,2H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_7\text{H}^+$)计算值484.16,发现值484.15。

实例35

5-(4-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲基苯基)-N-甲基烟酰胺



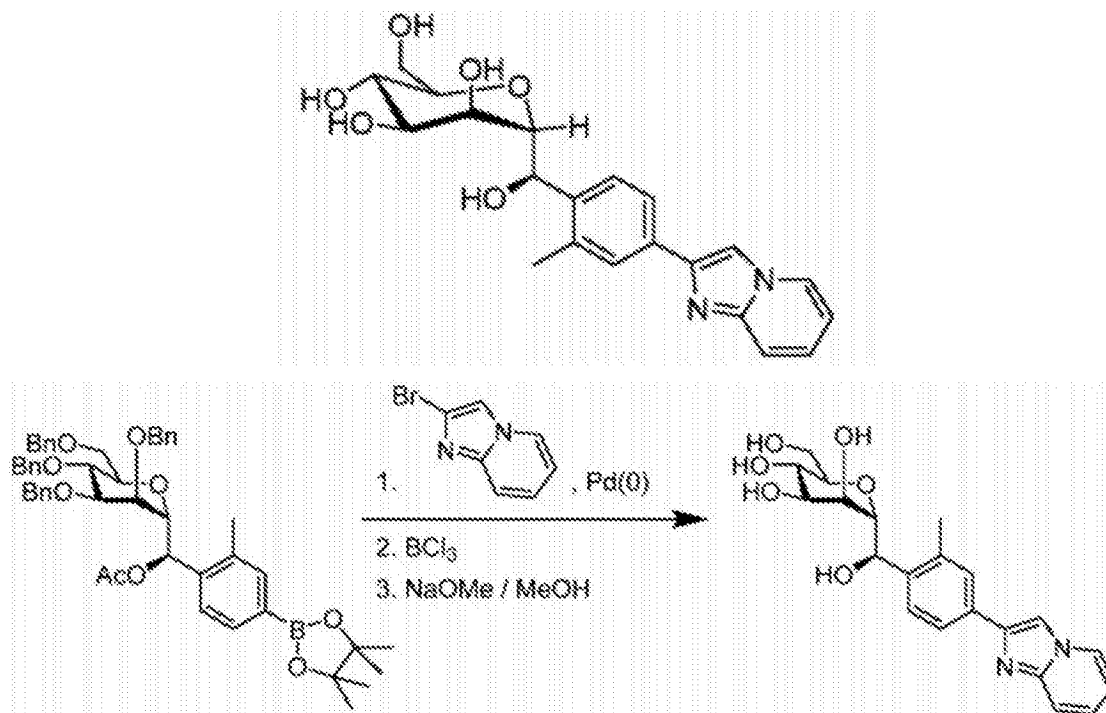
[0370] 按照方案A,中间体104R和市售N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)烟酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下1h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XSelect CSH Prep C180BD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:9min内10%B至60%B;254/220nm;Rt:8.65min,得到标题化合物(40mg,两步产率34%),为白色固体。

[0371] 式:C₂₁H₂₆N₂O₇精确质量:418.17分子量:418.44。

[0372] 分析数据:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.05(s,1H),8.99(s,1H),8.71-8.69(m,1H),7.70(d,J=8.0Hz,1H),7.63-7.59(m,2H),5.25(d,J=6.8Hz,1H),4.22(t,J=3.2Hz,1H),4.10(dd,J=6.8Hz,2.4Hz,1H),4.04-4.01(2m,1H),3.70-3.65(m,4H),2.98(s,3H),2.53(s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₁H₂₆N₂O₇H⁺)计算值419.18,发现值419.4

实例36

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-甲基苯基)甲基)-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



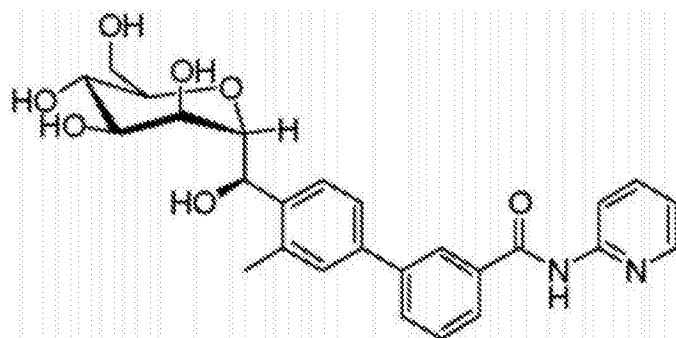
[0373] 按照方案D, 中间体106R和市售2-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.5h)反应, 然后首先是去保护方案B(BCl_3 , 在-78℃下30min), 然后是去保护方案A(在室温下1h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱XBridge Shield RP180BD柱, 5 μm , 19*150mm; 流动相A: 水(10mmol/L NH_4HCO_3), 流动相B: CH_3CN ; 流速: 20mL/min; 梯度: 7min内5%B至55%B; 254nm; Rt: 5.5min, 得到标题化合物(30.0mg, 两步产率17%), 为白色固体。

[0374] 式: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ 精确质量: 400.16 分子量: 400.43。

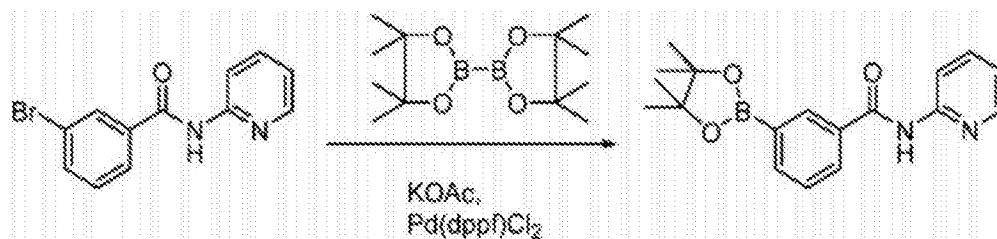
[0375] 分析数据: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.41 (2dt, $J=6.8\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (ddd, $J=9.2\text{Hz}$, 6.8Hz, 1.2Hz, 1H), 6.91 (2td, $J=6.8\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 5.23 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.25 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.11 (2dd, $J=6.8\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$) 计算值401.17, 发现值401.05。

实例37

4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5'-甲基-N-(吡啶-2-基)联苯-3-甲酰胺



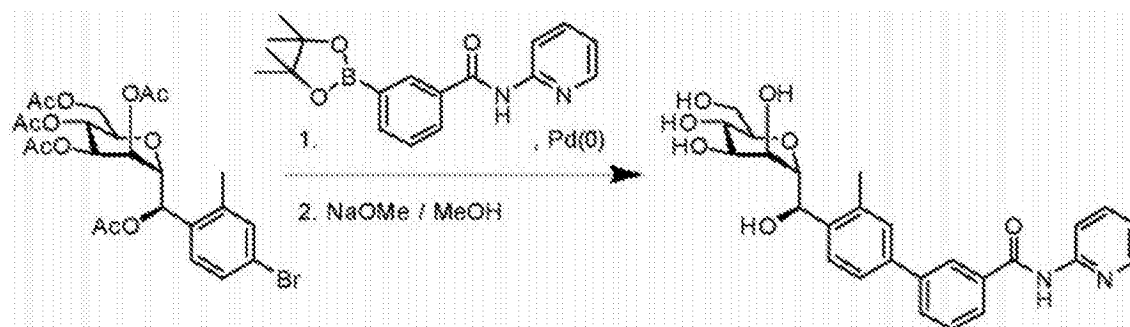
步骤1



[0376] N-(吡啶-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺在 N_2 下向3-溴-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.7273mmol,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]2005,15,1197)在二噁烷(3.0mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(214mg,2.1819mmol)、KOA(214mg,2.1819mmol)和Pd(dppf)Cl₂(60mg,0.073mmol)。将所得混合物加热至85℃并保持3小时。完成后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-60%)洗脱)纯化,得到标题化合物(235mg,93%产率)。

[0377] ESI-MS(C₁₈H₂₁BN₂O₃) [M+H]⁺计算值325.16,发现值325.05。

步骤2



[0378] 4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5'-甲基-N-(吡啶-2-基)联苯-3-甲酰胺

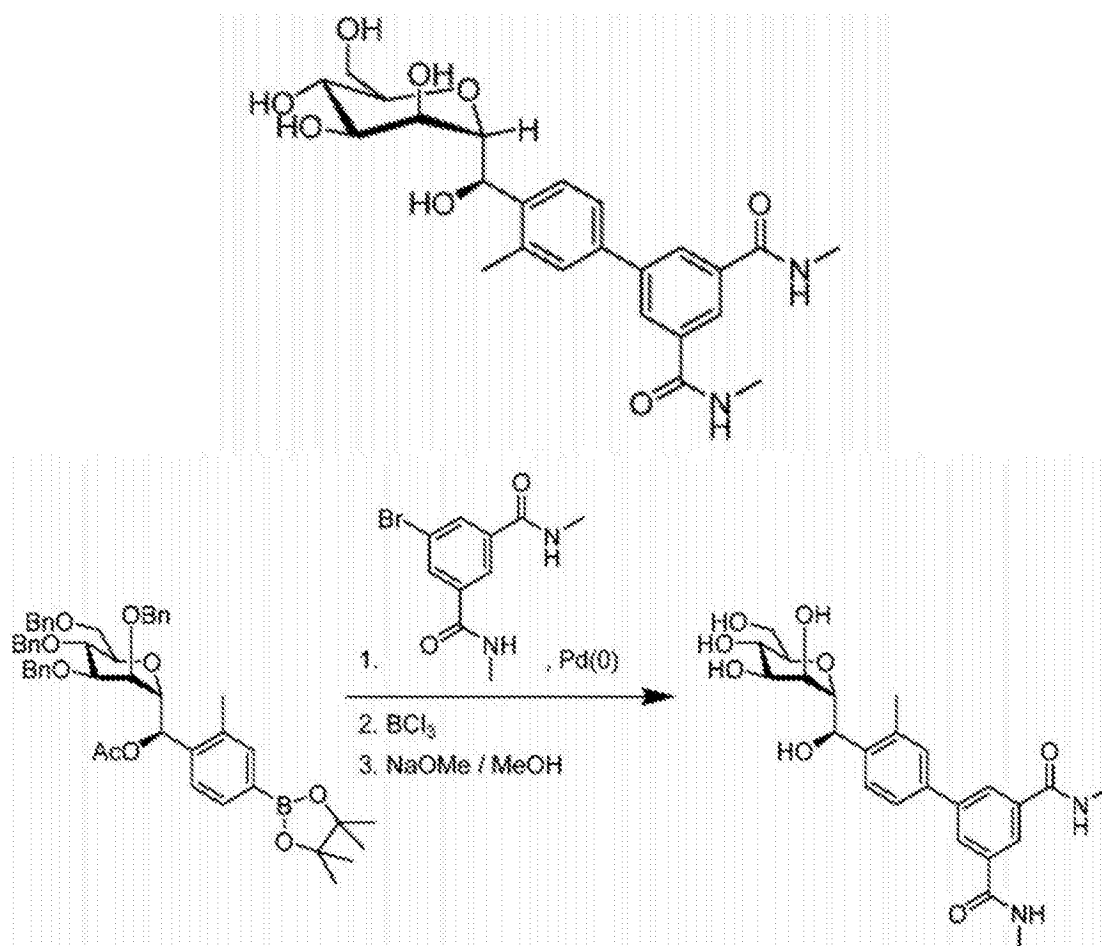
按照方案A,中间体104R和来自上一步骤的产物通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案A(在室温下2小时),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XBridge C180BD Prep柱100Å,10μm,19mm X 250mm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:15min内5%B至30%B;254/220nm;Rt:12.35min,得到标题化合物(45mg,34%产率),为白色固体。

[0379] 式:C₂₆H₂₈N₂O₇精确质量:480.19分子量:480.50。

[0380] 分析数据:¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.36-8.35(m,1H),8.26-8.22(m,2H),7.94-7.82(m,3H),7.65-7.53(m,4H),7.19-7.15(m,1H),5.25(d,J=6.8Hz,1H),4.25(t,J=3.2Hz,1H),4.11(2dd,J=6.8Hz,2.8Hz,1H),4.07-4.03(m,1H),3.74-3.62(m,4H),2.51(2s,3H)。ESI-MS[M+H]⁺(C₂₆H₂₈N₂O₇H⁺)计算值481.2,发现值481.4。

实例38

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N³,N⁵,3'-三甲基联苯-3,5-二甲酰胺



[0381] 按照方案D,中间体106R和5-溴- N^1,N^3 -二甲基异-邻苯二酰胺(J.Med.Chem.[医药化学杂志]2012,55,3945)通过标准的铃木偶联方法(在80℃下40min)反应,然后首先是去保护方案B(BCl_3 ,在-78℃下30min),然后是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XBridge Shield RP180BD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: CH_3CN ;流速:20mL/min;梯度:7min内25%B至75%B;254nm; R_t :6.32min,得到标题化合物(34mg,两步产率42%),为白色固体。

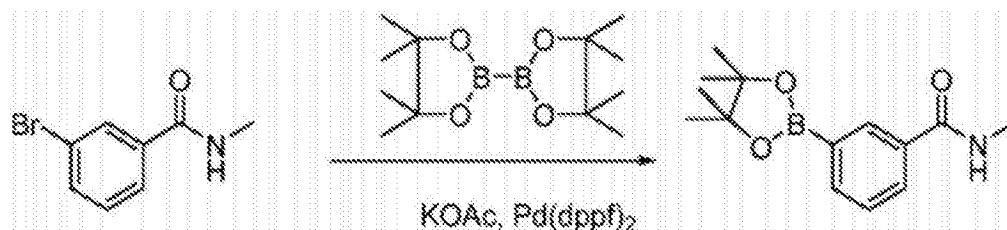
[0382] 式: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ 精确质量:474.20分子量:474.50。

[0383] 分析数据: ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.22-8.21(2m,3H),7.68-7.52(m,3H),5.24(d, $J=6.8\text{Hz}$,1H),4.24(t, $J=3.2\text{Hz}$,1H),4.10(dd, $J=6.8\text{Hz}$,2.4Hz,1H),4.05-4.02(m,1H),3.75-3.59(m,4H),2.96(s,6H),2.52(s,3H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{NH}_4^+$)计算值475.21,发现值475.05。

实例39

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基-5'-(三氟甲基)联苯-3-甲酰胺

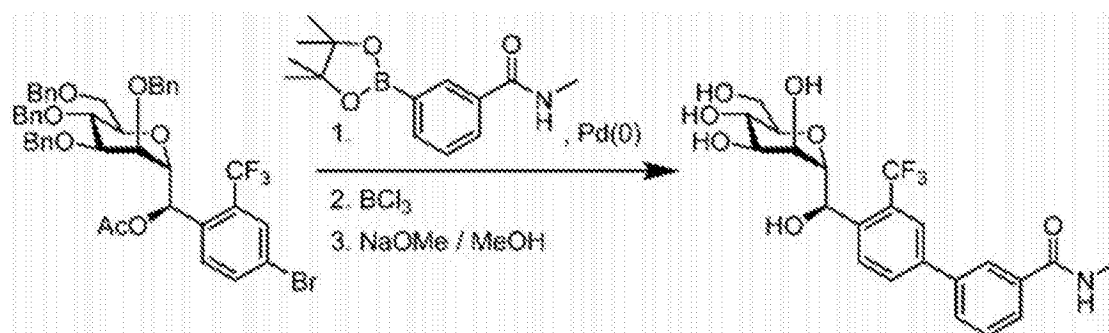
步骤1



[0384] N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺在室温下在N₂气氛下向市售的3-溴-N-甲基苯甲酰胺(2.0g,9.35mmol)的二噁烷(20mL)溶液中添加双(频哪醇合)二硼(2.65g,10.28mmol)、K₂OAc(2.75g,28.05mmol)和Pd(dppf)Cl₂(763mg,0.935mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时。完成后,将反应冷却至室温。将水(2mL)添加到反应中。用EtOAc(3x 5mL)对得到的混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-20%)洗脱)纯化,得到标题化合物(2.35g,96%产率),为白色固体。

[0385] ESI-MS(C₁₀H₈BrNO) [M+Na]⁺计算值284.1,发现值284.14。

步骤2



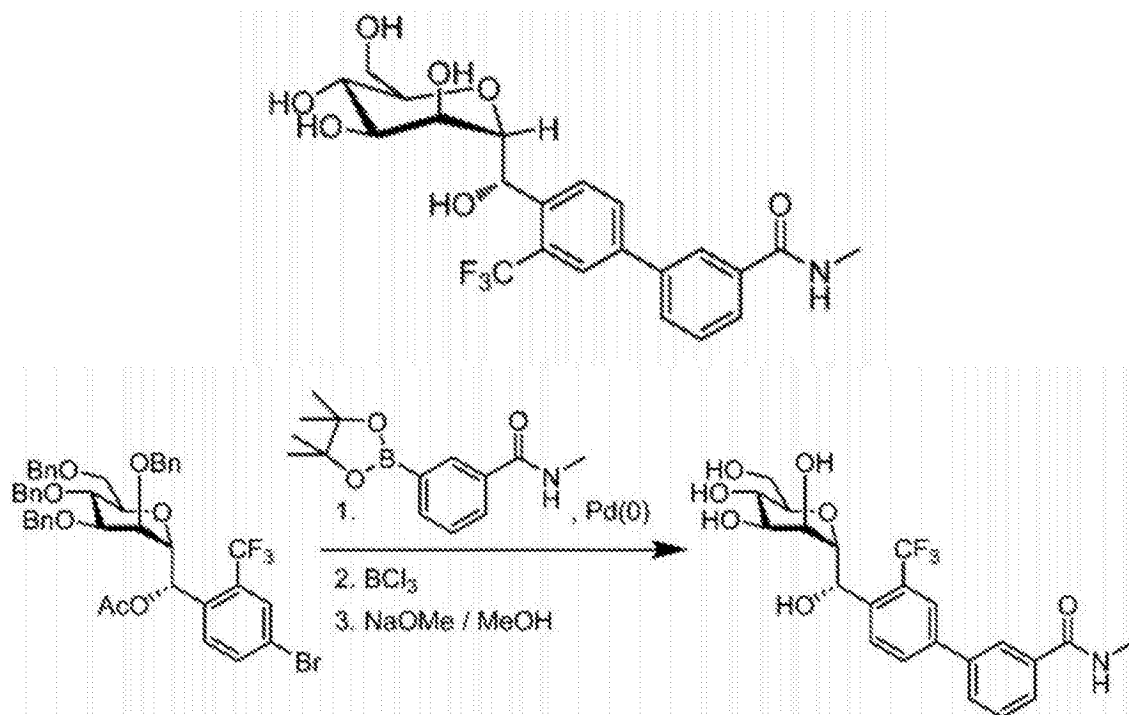
[0386] 4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基-5'-(三氟甲基)联苯-3-甲酰胺按照方案B,中间体109R和来自上一步骤的产物通过标准的铃木偶联方法(在80℃下30min)反应,然后首先是去保护方案B(BCl₃,在-78℃下30min),然后是去保护方案A(在室温下1h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:Xbridge Shield RP C180BD柱19×150mm 5μm;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:7min内5%B至45%B;254nm;Rt:5.8min,得到标题化合物(110mg,两步产率57%),为白色固体。

[0387] 式:C₂₂H₂₄F₃N₇精确质量:471.15分子量:471.42。

[0388] 分析数据:¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δppm 8.12(t,J=1.5Hz,1H),7.97(s,3H),7.84(dd,J₁=7.8Hz,J₂=1.2Hz,2H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),5.37(d,J₁=6.9Hz,1H),4.32-4.30(m,1H),4.18(dd,J₁=6.9Hz,J₂=1.5Hz,1H),4.01(2dd,J₁=8.7Hz,J₂=3.3Hz,1H),3.73(t,J=8.4Hz,1H),3.66-3.57(m,3H),2.95(s,3H)。ESI-MS[M+Na]⁺(C₂₂H₂₄F₃N₇Na⁺)计算值494.14,发现值494.05。

实例40

4'-((S)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基-3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



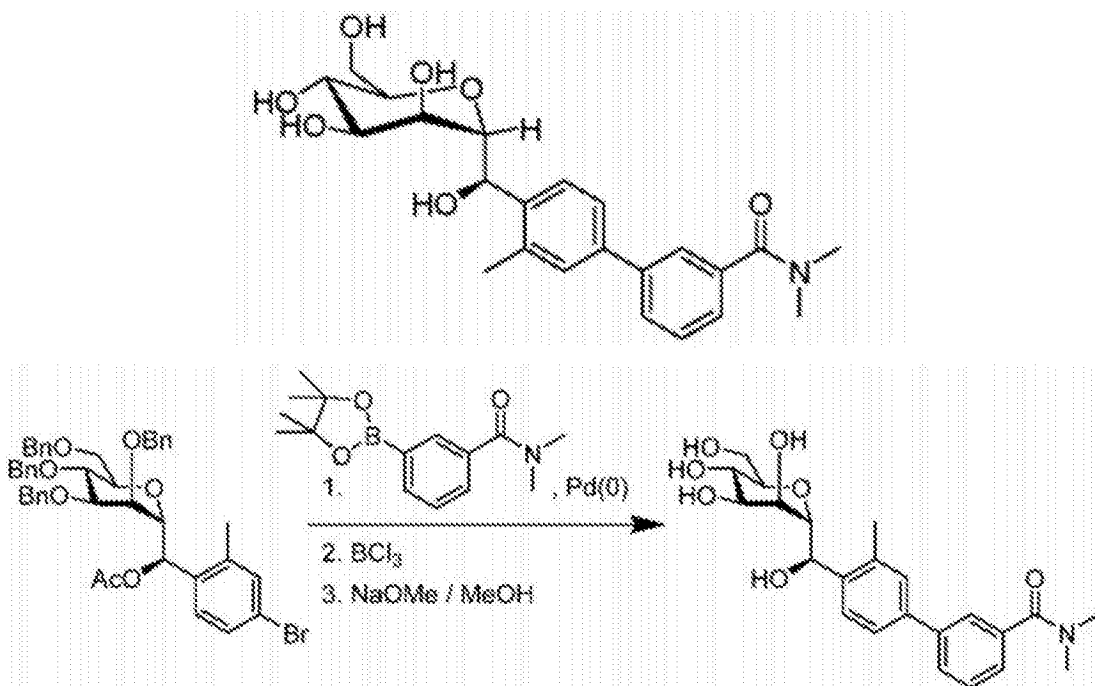
[0389] 按照方案B, 中间体109S和N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下30min) 反应, 然后首先是去保护方案B (BCl₃, 在-78℃下30min), 然后是去保护方案A(在室温下1h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱: Atlantis Prep T3 OBD柱, 19*250mm 10um; 流动相A: 水(0.05% TFA), 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 8min内15%B至45%B; 254/220nm; Rt: 5.92min, 得到标题化合物(假定的S异构体, 98mg, 两步产率54%), 为白色固体。

[0390] 式: C₂₂H₂₄F₃N₇O₇ 精确质量: 471.15 分子量: 471.42。

[0391] 分析数据: ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.12 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.99 (s, 3H), 7.85 (dd, J₁=7.8Hz, J₂=1.8Hz, 2H), 7.59 (t, J=7.5Hz, 1H), 5.37 (d, J₁=6.6Hz, 1H), 4.07 (dd, J₁=6.3Hz, J₂=3.3Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 3H), 3.76-3.65 (m, 3H), 2.95 (s, 3H)。ESI-MS [M+Na]⁺ (C₂₂H₂₄F₃N₇O₇Na⁺) 计算值494.15, 发现值494.10。

实例41

4'-(R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,N,5'-三甲基联苯-3-甲酰胺



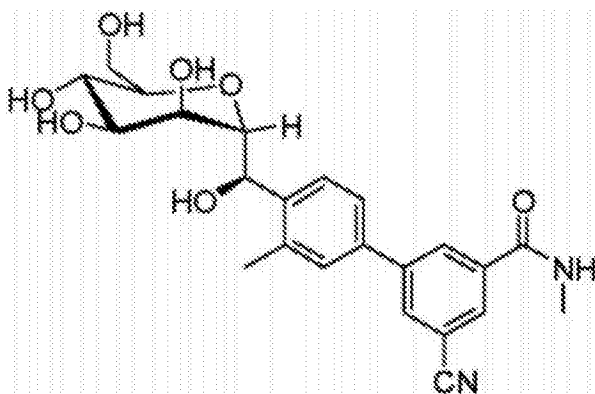
[0392] 按照方案B, 中间体103R和N,N-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酰胺 (Eur. J. Med. Chem. [欧洲医药化学杂志] 2015, 96, 382) 通过标准的铃木偶联方法 (在80℃下3h) 反应, 然后首先是去保护方案B (BCl₃, 在-78℃下30min), 然后是去保护方案A (在室温下1h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱XBridge Prep OBD C18柱, 30×150mm 5μm; 流动相A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃), 流动相B: CH₃CN; 流速: 60mL/min; 梯度: 7min内3%B至40%B; 220nm; RT1: 5.32min, 得到标题化合物 (35mg, 34%产率), 为白色固体。

[0393] 式: C₂₃H₂₉NO₇ 精确质量: 431.19 分子量: 431.48。

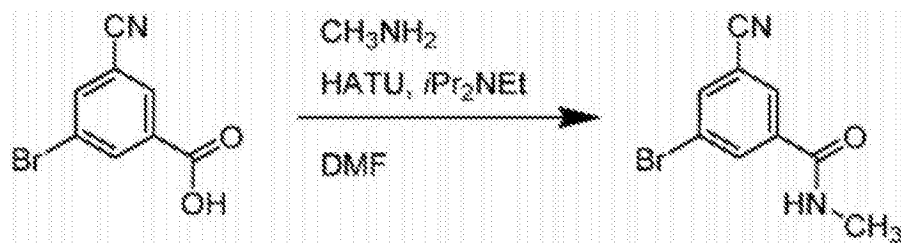
[0394] 分析数据: ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 7.74-7.70 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 1H), 5.23 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.24 (t, J=3.3Hz, 1H), 4.09 (dd, J=6.9Hz, 2.4Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₂₉NO₇H⁺) 计算值432.20, 发现值432.05。

实例42

5-氰基-4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,5'-二甲基联苯-3-甲酰胺



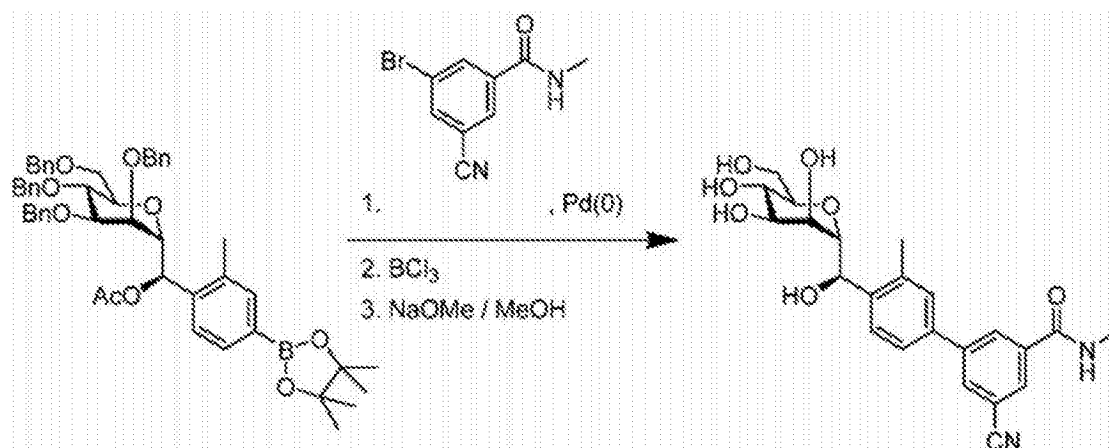
步骤1



[0395] 3-溴-5-氰基-N-甲基苯甲酰胺向3-溴-5-氰基苯甲酸(500mg, 2.2mmol)的DMF(5mL)溶液中添加HATU(1.67g, 4.4mmol)和*i*Pr₂NEt(851mg, 6.6mmol)。将混合物在室温下搅拌15min。然后逐滴添加MeNH₂(2M THF溶液, 5mL, 10mmol)并将所得混合物在室温下搅拌2小时。完成后, 将水(20mL)添加到反应中。用EtOAc(3x 50mL)对得到的混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-70%)洗脱)纯化, 得到标题化合物(450mg, 86%产率), 为黄色固体。

[0396] MS(ESI⁺) [M+H]⁺(C₉H₇BrN₂OH⁺) 计算值238.98, 发现值238.85, 240.85。

步骤2



[0397] 5-氰基-4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,5'-二甲基联苯-3-甲酰胺按照方案D, 中间体106R和3-溴-5-氰基-N-甲基苯甲酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下3h)反应, 然后首先是去保护方案B(BCl₃, 在-78℃下30min) 然后是去保护方案A(在室温下1h), 然后使用制备型HPLC纯化, 条件为: 柱XBridge Prep OBD C18柱19×150mm 5um C-0013; 流动相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃), 流动相B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 11min内3%B至27%B; 254nm; Rt: 9.83min, 得到标题化合物(50mg, 两步产率48%), 为白色固体。

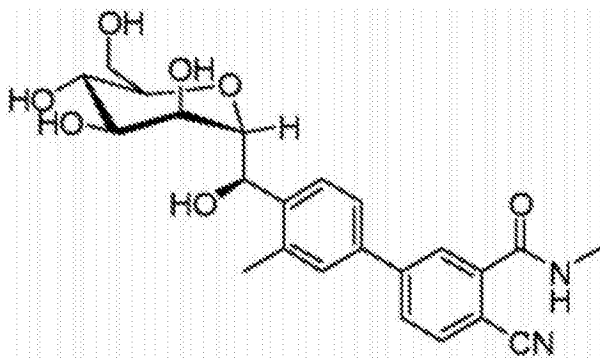
[0398] 式: C₂₃H₂₆N₂O₇ 精确质量: 442.17 分子量: 442.46。

[0399] 分析数据: ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.35(t, J=1.2Hz, 1H), 8.14(t, J=1.2Hz, 1H), 8.10(t, J=1.2Hz, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 5.24(d, J=6.8Hz, 1H), 4.23(t, J=2.8Hz, 1H), 4.10(dd, J=6.8Hz, 2.8Hz, 1H), 4.06-4.01(2m, 1H), 3.70-3.62(m, 4H), 2.96(s, 3H), 2.52(s, 3H)。ESI-MS[M+Na]⁺(C₂₃H₂₆N₂O₇Na⁺) 计算值465.16, 发现值465.10。

实例43

4-氰基-4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,5'-二甲基联苯-3-甲酰胺

喃-2-基) 甲基)-N,5'-二甲基联苯-3-甲酰胺

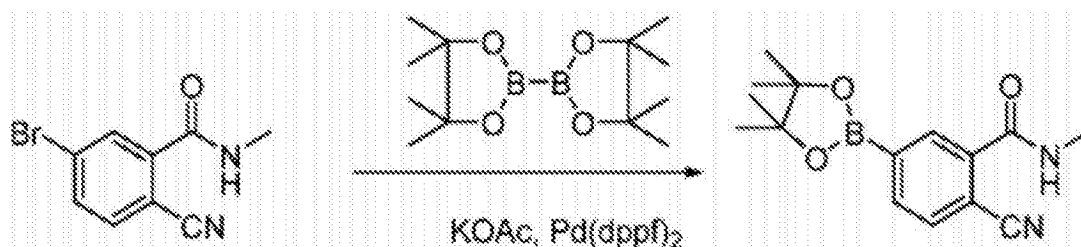


步骤1



[0400] 5-溴-2-氰基-N-甲基苯甲酰胺向5-溴-2-氰基苯甲酸(500mg, 2.2mmol)的DMF(5mL)溶液中添加HATU(1.672g, 4.4mmol)和*i*Pr₂NEt(851mg, 6.6mmol)。将混合物在室温下搅拌15min。然后滴加MeNH₂(2M THF溶液, 5ml, 10mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌2小时。完成后, 将水(20mL)添加到反应中。用EtOAc(3x 50mL)对得到的混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-70%))洗脱纯化, 得到标题化合物(400mg, 76%产率), 为浅黄色固体。MS (ESI⁺) [M+H]⁺ (C₉H₇BrN₂OH⁺) 计算值238.98, 发现值239.05, 241.05。

步骤2

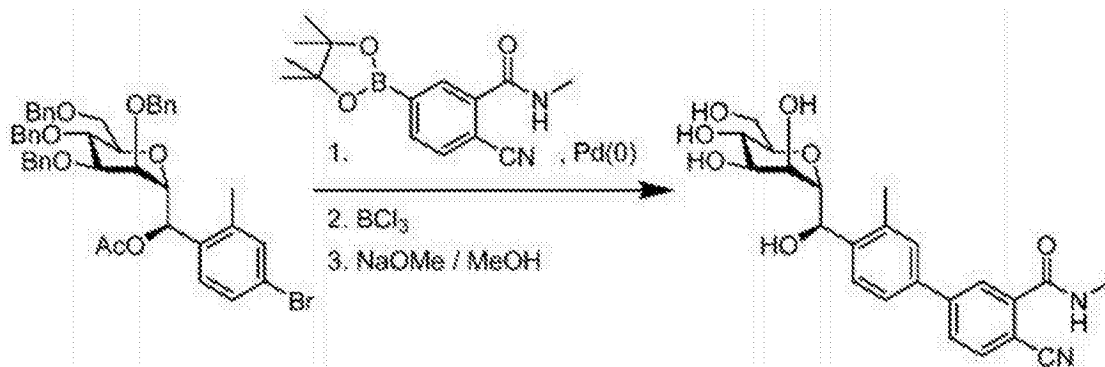


[0401] 2-氰基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺

在室温下在N₂气氛下向前一步骤的产物(200mg, 0.84mmol)的二噁烷(5mL)溶液中添加双(频哪醇合)二硼(234mg, 0.92mmol)、KOAc(247mg, 2.52mmol)和Pd(dppf)Cl₂(68mg, 0.084mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时。完成后, 将反应冷却至室温。将水(2mL)添加到反应中。用EtOAc(3x 5mL)对得到的混合物进行萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法(用PE中的EtOAc(0-75%))洗脱纯化, 得到标题化合物(120mg, 50%产率), 为灰白色固体。

[0402] MS (ESI⁺) [M+H]⁺ (C₁₅H₁₉BN₂O₃H⁺) 计算值287.14, 发现值287.05。

步骤3



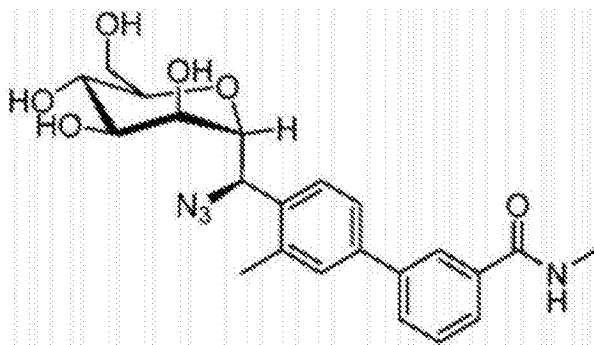
[0403] 4-氰基-4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)-四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,5'-二甲基联苯-3-甲酰胺按照方案B,中间体103R和来自上一步骤的产物通过标准的铃木偶联方法(在80℃下3小时)反应,然后首先是去保护方案B(BCl_3 ,在-78℃下30min),然后是去保护方案A(在室温下2h),然后使用制备型HPLC纯化,条件为:柱XBridge Prep OBD C18柱19×150mm 5um C-0013;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B: CH_3CN ;流速:20mL/min;梯度:7min内10%B至30%B;254nm;Rt:5.42min,得到标题化合物(18.0mg,两步产率20%),为白色固体。

[0404] 式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ 精确质量:442.17分子量:442.46。

[0405] 分析数据: ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.05-7.97(m,3H),7.66(d, J =8.1Hz,1H),7.57-7.51(2m,2H),5.25(d, J =6.6Hz,1H),4.24(t, J =3.0Hz,1H),4.10(dd, J =6.6,3.0Hz,1H),4.06-4.02(m,1H),3.72-3.65(m,4H),3.26(s,3H),2.51(2s,3H)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{H}^+$)计算值443.18,发现值443.3。

实例44

4'-((R)-叠氮基((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N,3'-二甲基联苯-3-甲酰胺



[0406] 按照方案B,中间体110R和市售N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下2小时)反应,然后是苄基去保护方案B(在-78℃下2小时)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到标题化合物,24%产率。

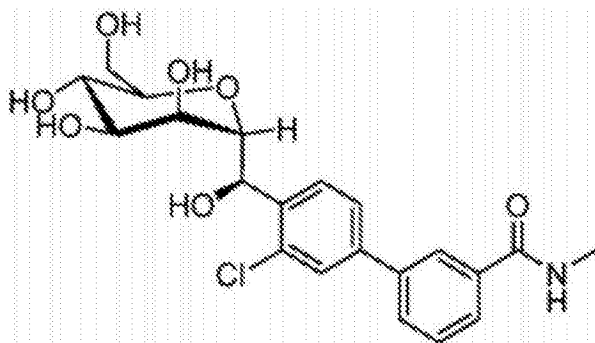
[0407] 式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ 精确质量:442.19分子量:442.47

[0408] ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.09(d, J =3.9Hz,1H),7.80(d, J =4.7Hz,2H),7.46-7.66(m,4H),5.19(dd, J =7.8,5.5Hz,1H),4.20-4.29(m,1H),4.11-4.20(m,1H),3.85-3.96(m,1H),3.70-3.79(m,1H),3.61-3.69(m,1H),3.53-3.61(m,1H),3.45(d, J =3.1Hz,1H),2.92-2.97(m,3H),2.52-2.57(m,3H);ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{H}^+$ 计算值443.19,

发现值443.3。

实例45

3'-氯-4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-N-甲基联苯-3-甲酰胺



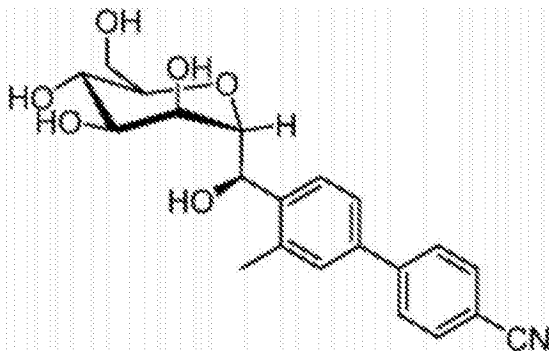
[0409] 按照方案B,中间体112R和市售N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲酰胺通过标准的铃木偶联方法(在80℃下2小时)反应,然后是苄基去保护方案D(其要求乙酰化),然后通过方案B(在-78℃下2h)去除苄基,以及乙酸酯去保护方案E(在室温下2h)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到标题化合物,51%产率。

[0410] 式: $C_{21}H_{24}ClNO_7$ 精确质量:437.12分子量:437.87

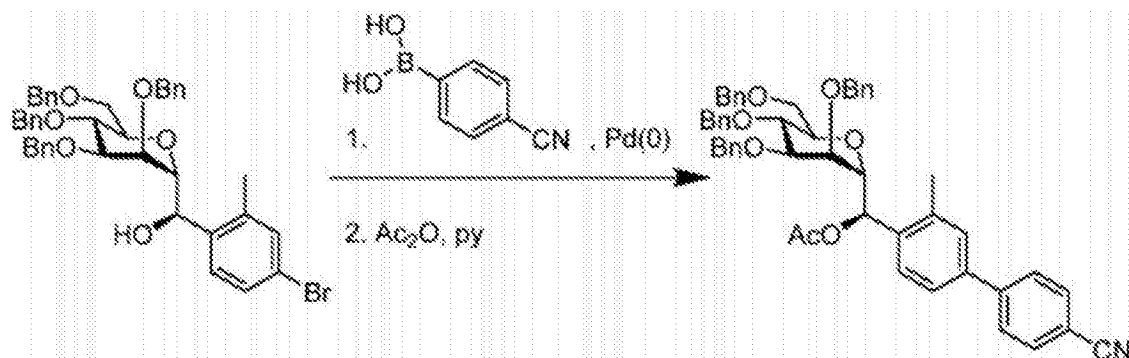
[0411] 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.70 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 1H), 5.36 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J=8.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.50-3.67 (m, 3H), 2.85 (s, 3H); ESI-MS $[M+Na]^+ C_{21}H_{24}ClNO_7Na^+$ 计算值460.11, 发现值460.2。

实例46

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3'-甲基联苯-4-甲腈



步骤1-2

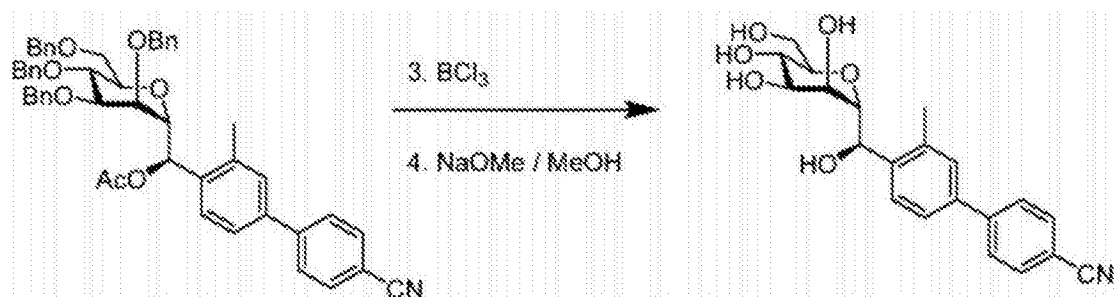


[0412] 按照方案B,中间体101R和市售4-氰基苯基硼酸通过标准的铃木偶联方法(在80℃下1.75h)反应,然后作为其乙酸酯保护苄醇(在室温下3小时)。通过硅胶柱色谱纯化,使用(EtOAc-己烷梯度洗脱),得到上述中间体,产率41%(2步)。

[0413] 式: $C_{51}H_{49}NO_7$ 精确质量:787.35分子量:787.95

[0414] 1H NMR (400MHz, 氯仿- d_3) δ ppm 7.60 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.11-7.25 (m, 23H), 6.11 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.42-4.57 (m, 5H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.82 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.51-3.63 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.81 (s, 3H); ESI-MS $[M+Na]^+$ $C_{51}H_{49}NO_7Na^+$ 计算值810.34, 发现值810.5。

步骤3-4



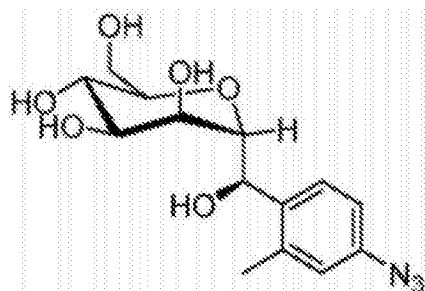
[0415] 接下来,在去保护方案B(在-78℃下30min)后除去苄基,然后进行乙酸酯去保护方案A(在室温下2小时)。通过HPLC (C18, 15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到标题化合物,99%产率(经4步产率40%)。

[0416] 式: $C_{21}H_{23}NO_6$ 精确质量:385.15分子量:385.42

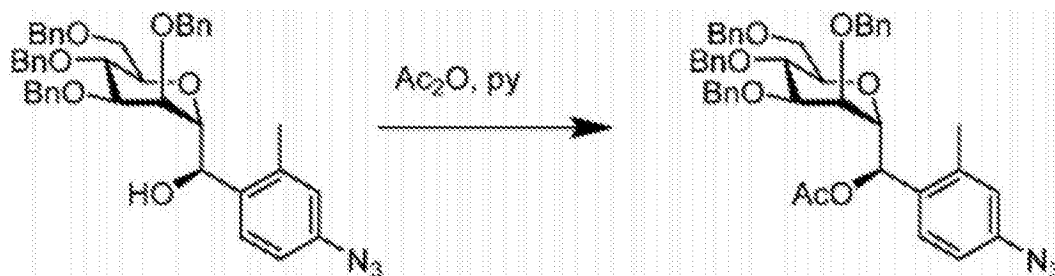
[0417] 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.64-7.72 (m, 4H), 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 2H), 5.14 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.90-4.04 (m, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); ESI-MS $[M+Na]^+$ $C_{21}H_{23}NO_6Na^+$ 计算值408.14, 发现值408.3。

实例47

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4-叠氮基-2-甲基苯基)(羟基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



步骤1

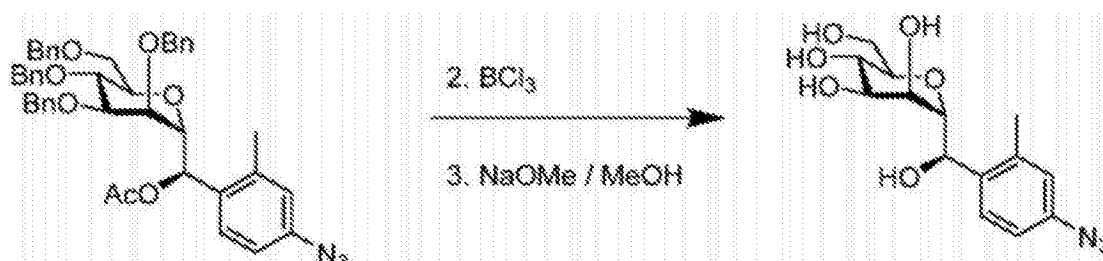


[0418] 在第一步中,中间体113R的苄基官能团作为其乙酸酯被保护(在室温下3h)。通过硅胶柱色谱纯化,使用(EtOAc-己烷梯度洗脱),得到上述乙酰化中间体,产率94%。

[0419] 式: $C_{44}H_{45}N_3O_7$ 精确质量:727.33分子量:727.86

[0420] 1H NMR (400MHz, 氯仿- d_3) δ ppm 7.11-7.29 (m, 20H), 6.60-6.72 (m, 2H), 6.04 (d, J =7.4Hz, 1H), 4.68 (d, J =11.0Hz, 1H), 4.32-4.57 (m, 7H), 4.19-4.31 (m, 2H), 3.77-3.89 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.78 (d, J =2.0Hz, 3H); ESI-MS $[M+Na]^+$ $C_{44}H_{45}N_3O_7Na^+$ 计算值750.32, 发现值750.5。

步骤2-3



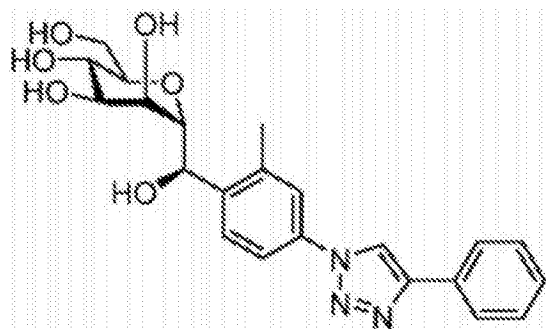
[0421] 在第二步中,用 BCl_3 除去苄基(在 $-78^\circ C$ 下1h),然后在第三步中是乙酸酯去保护方案A(在室温下2小时)。通过HPLC (C18, 15*150mm柱; 洗脱液: 乙腈/水 (0.05% TFA)) 纯化得到的残余物,得到标题化合物,56%产率(经4步产率53%)。

[0422] 式: $C_{14}H_{19}N_3O_6$ 精确质量:325.13分子量:325.32

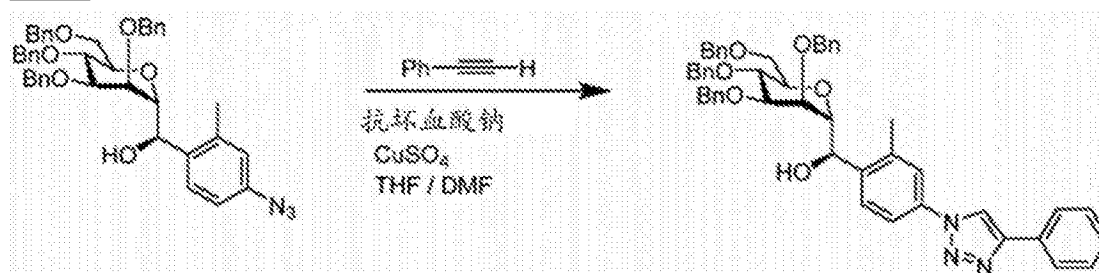
[0423] 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.42 (d, J =8.2Hz, 1H), 6.81 (d, J =8.2Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 4.09 (d, J =2.7Hz, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.88 (dd, J =8.4, 2.9Hz, 1H), 3.46-3.63 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); ESI-MS $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{19}N_3O_6Na^+$ 计算值348.12, 发现值348.3。

实例48

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



步骤1

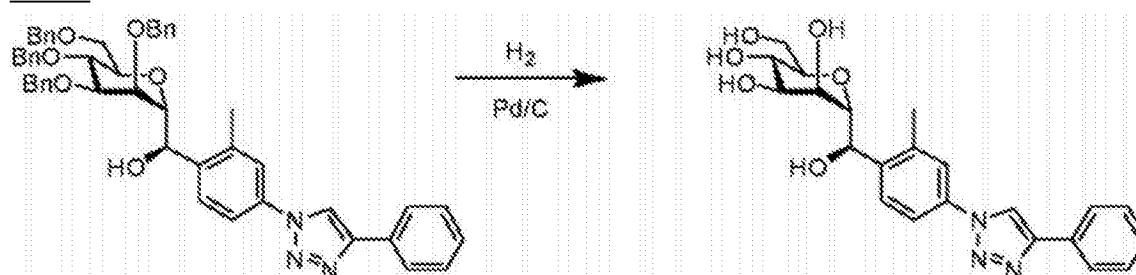


[0424] 在第一步中,在氮气氛下将中间体113R (51mg, 0.074mmol) 溶解于 (2:1, v/v) THF/DMF (3mL) 中,并逐滴添加苯乙炔 (32L, 0.30mmol)。逐滴添加溶解在H₂O (0.5mL) 中的抗坏血酸钠 (5.9mg, 0.030mmol), 然后逐滴添加溶解在H₂O (0.5mL) 中的CuSO₄·5H₂O (3.7mg, 0.015mmol) 并将反应在50℃搅拌20小时。完成后,将反应混合物用1N HCl (5mL) 稀释,并用 (1:1, v/v) Et₂O:EtOAc (3x 5mL) 萃取。合并有机层,再次用NH₄Cl (1x 5mL) 洗涤,然后用H₂O (1x 5mL) 洗涤。减压蒸发有机层,并通过硅胶柱色谱法 (EtOAc-己烷梯度洗脱) 纯化残余物,得到苄基化的中间产物,81%产率。

[0425] 式: C₅₀H₄₉N₃O₆ 精确质量: 787.36 分子量: 787.96

¹H NMR (400MHz, 氯仿-d₃) δppm 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12-7.51 (m, 25H), 5.12 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.51-4.58 (m, 4H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 3H), 4.12 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.01 (t, J=4.7Hz, 2H), 3.68-3.81 (m, 2H), 3.63 (dd, J=10.6, 4.3Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ESI-MS [M+H]⁺ C₅₀H₄₉N₃O₆H⁺ 计算值788.37, 发现值788.6。

步骤2



[0426] 在第二步中,通过去保护方案C (在室温下20小时) 完成苄基醚的去保护。通过HPLC (C18, 15*150mm柱; 洗脱液: 乙腈/水 (0.05% TFA)) 纯化得到的残余物, 得到标题化合物, 52%产率 (经2步产率42%)。

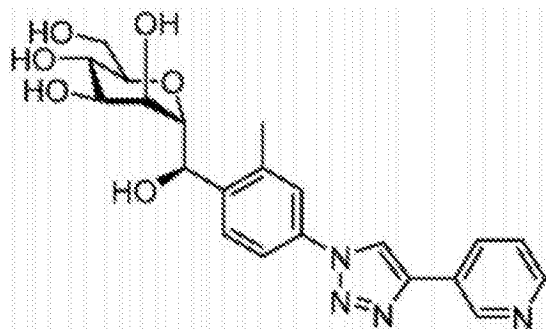
[0427] 式: C₂₂H₂₅N₃O₆ 精确质量: 427.17 分子量: 427.46

¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.77 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.59-7.69 (m,

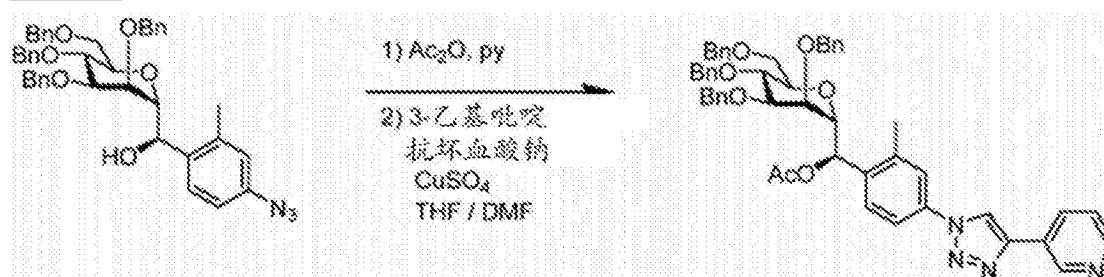
2H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 5.16 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.02 (dd, $J=6.5, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.51-3.65 (m, 3H), 2.45 (s, 2H); ESI-MS $[M+H]^+$ $C_{22}H_{25}N_3O_6H^+$ 计算值 428.18, 发现值 428.3。

实例49

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-羟基(2-甲基-4-(4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



步骤1-2

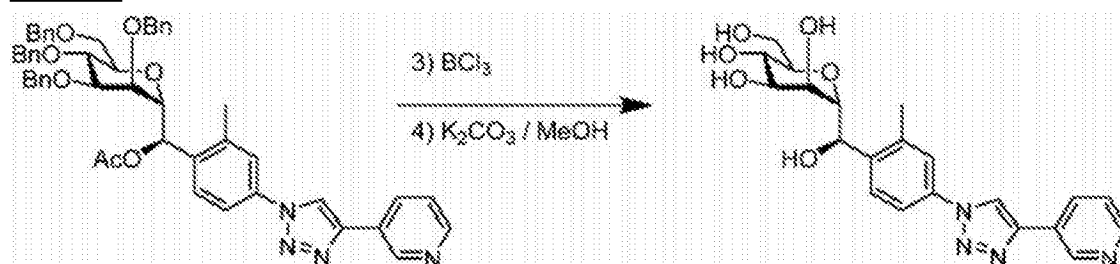


[0428] 首先将中间体113R乙酰化,得到与实例47的合成中第一步骤中报道的相同的中间体。然后按照实例48的合成中所述的点击程序,使该乙酰化叠氮化物中间体在第二步骤中与3-乙炔基吡啶反应。通过硅胶柱色谱纯化,使用(EtOAc-己烷梯度洗脱),得到保护的三唑中间体,产率58%。

[0429] 式: $C_{51}H_{50}N_4O_7$ 精确质量: 830.37 分子量: 830.98 1H NMR (400MHz, 氯仿- d_3) δ ppm 9.07 (br. s., 1H), 8.61 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.35 (m, 20H), 6.19 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.65 (m, 5H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.33

[0430] -4.39 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.87 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.81 (br. s., 2H), 3.60-3.73 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ESI-MS $[M+H]^+$ $C_{51}H_{50}N_4O_7H^+$ 计算值 831.38, 发现值 831.6。

步骤3-4



[0431] 在第三步骤中,用去保护方案B (80min, -78°C) 除去苄基醚。在第四步骤中,用去保

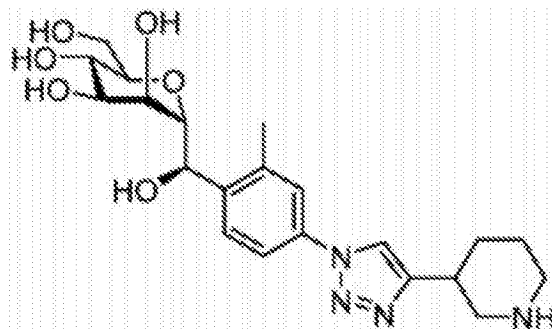
护方案E(在室温下4.5h)除去乙酸酯基团。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到标题化合物,51%产率(从乙酰化叠氮化物产率为30%)。

[0432] 式: $C_{21}H_{24}N_4O_6$ 精确质量:428.17分子量:428.45

[0433] 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.17(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.58-8.74(m, 2H), 7.79-7.88(m, 1H), 7.64(d, $J=8.2$ Hz, 3H), 5.17(d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.13(br. s., 1H), 4.02(d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.92(br. s., 1H), 3.59(d, $J=1.6$ Hz, 4H), 2.46(s, 3H); ESI-MS $[M+H]^+$ $C_{21}H_{24}N_4O_6H^+$ 计算值429.18, 发现值429.3。

实例50

(2R,3S,4S,5S,6R)-2-((1R)-羟基(2-甲基-4-(4-(哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-苯基)甲基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇



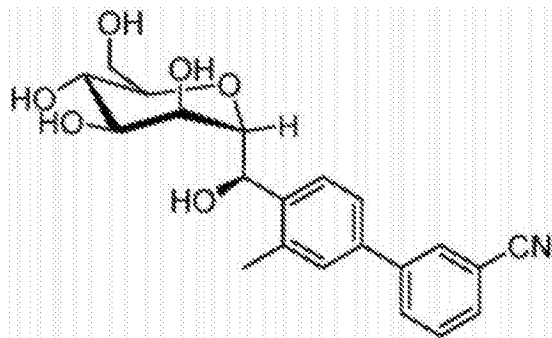
[0434] 按照实例48的方法,用3-乙炔基哌啶,然后用去保护方案C(在室温下16小时)。通过HPLC(C18,15*150mm柱;洗脱液:乙腈/水(0.05%TFA))纯化得到的残余物,得到42%产率的标题化合物。

[0435] 式: $C_{21}H_{30}N_4O_6$ 精确质量:434.22分子量:434.49

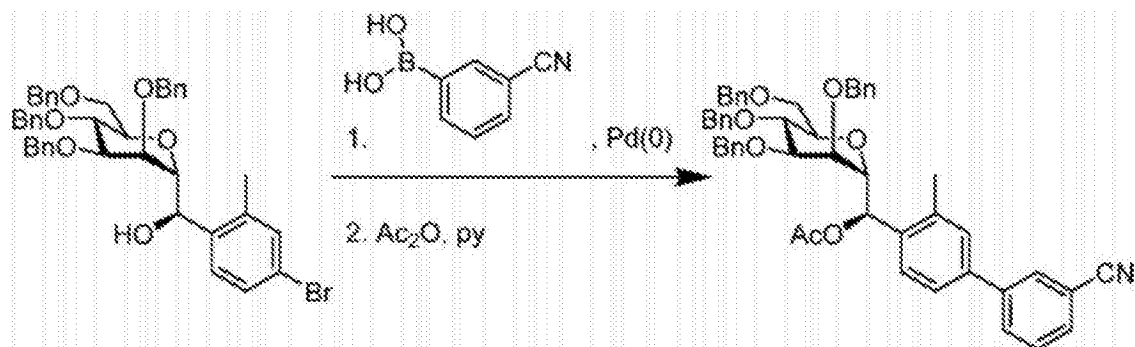
1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.46(s, 1H), 7.69-7.77(m, 1H), 7.61-7.69(m, 2H), 5.24(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.17-4.24(m, 1H), 4.10(dd, $J=6.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.01(dd, $J=7.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.60-3.74(m, 5H), 3.43(d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.32-3.36(m, 1H), 3.20-3.28(m, 1H), 3.03-3.14(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.26(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.00-2.14(m, 1H), 1.82-1.97(m, 2H); ESI-MS $[M+H]^+$ $C_{21}H_{30}N_4O_6H^+$ 计算值435.22, 发现值435.4。

实例51

4'-((R)-羟基((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3'-甲基联苯-3-甲腈



步骤1-2

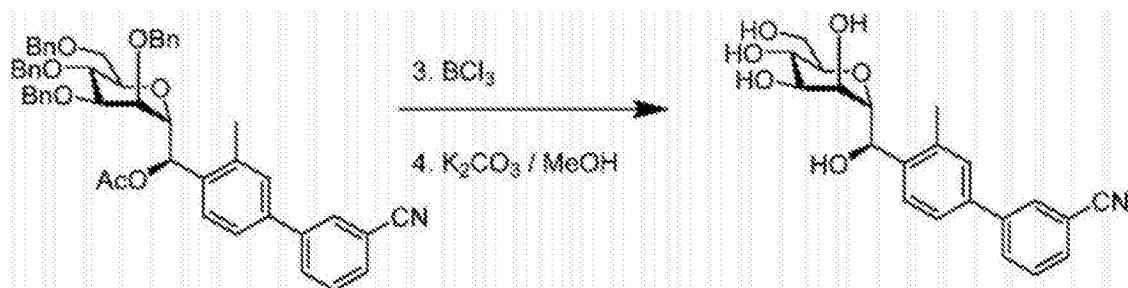


[0437] 按照实例46的第一步骤和第二步骤,使用市售的3-氰基苯基硼酸,得到上述中间体,产率46%。

[0438] 式: C₅₁H₄₉N₇O₇ 精确质量: 787.35 分子量: 787.95

[0439] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d₃) δppm 7.61-7.69 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 23H), 6.09-6.19 (m, 1H), 4.71 (dd, J=10.6, 5.9Hz, 1H), 4.42-4.56 (m, 5H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 2H), 3.90 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.70-3.86 (m, 3H), 3.52-3.66 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.82 (s, 3H); ESI-MS [M+Na]⁺ C₅₁H₄₉N₇O₇Na⁺ 计算值810.34, 发现值810.5。

步骤3-4

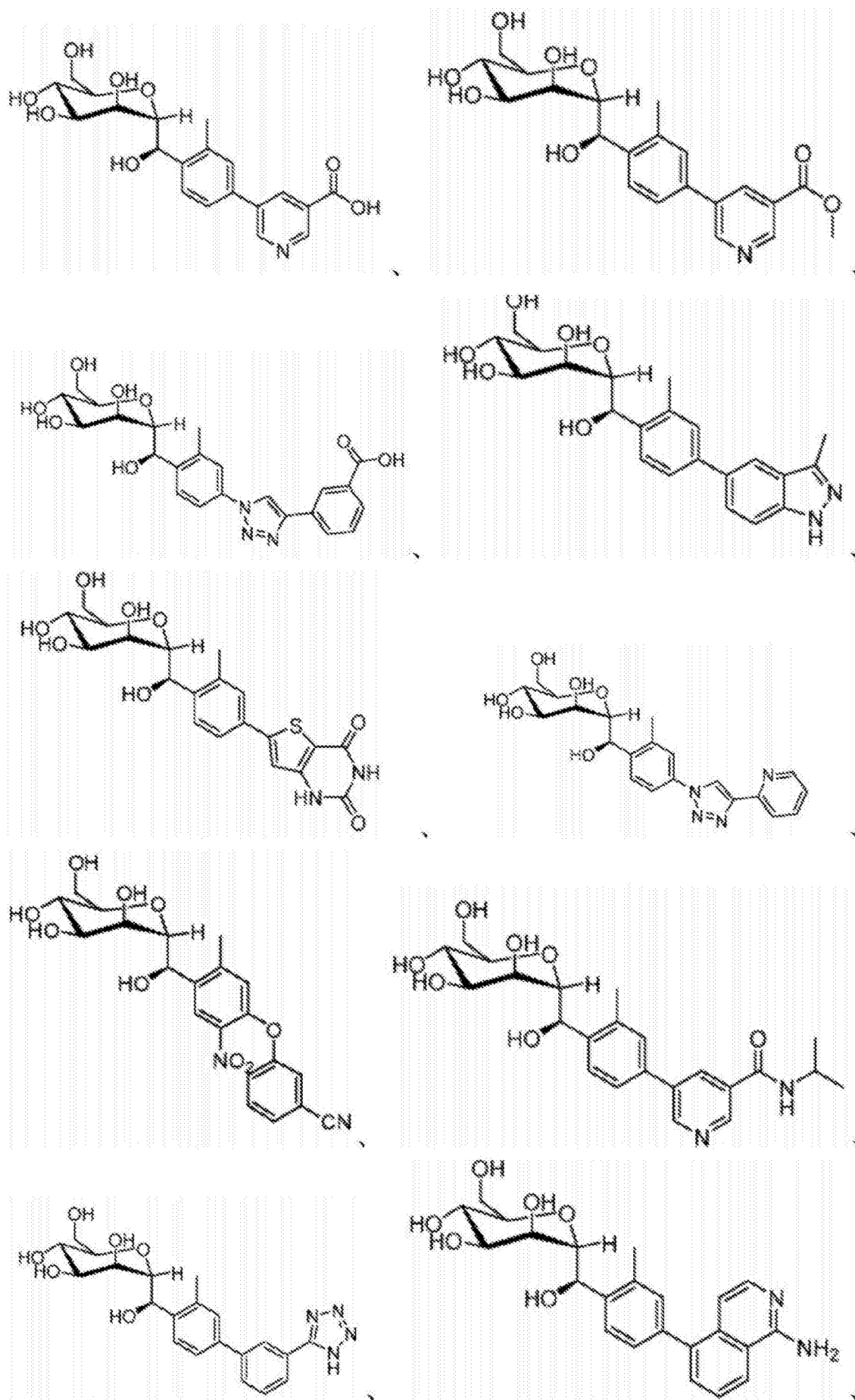


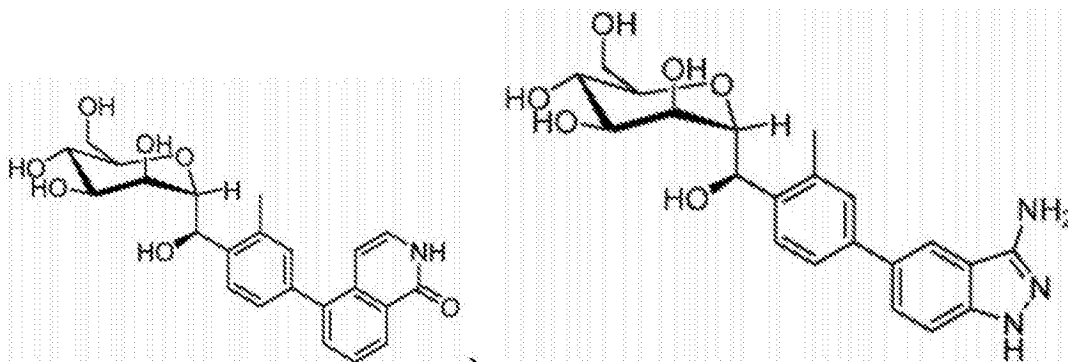
[0440] 在第三步骤中,用去保护方案B(在-78℃下3小时)除去苄基醚。在第四步骤中,用去保护方案E(在室温下2小时)除去乙酸酯基团,得到标题化合物,产率57% (4步产率26%)。

[0441] 式: C₂₁H₂₃N₆O₆ 精确质量: 385.15 分子量: 385.42

[0442] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.89-7.98 (m, 2H), 7.56-7.71 (m, 3H), 7.42-7.52 (m, 2H), 5.24 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.24 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.10 (dd, J=6.7, 2.0Hz, 1H), 4.04 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.63-3.75 (m, 4H), 2.50 (s, 3H); ESI-MS [M+Na]⁺ C₂₁H₂₃N₆O₆Na⁺ 计算值408.14, 发现值408.3。

[0443] 以下化合物通常可以使用上述方法来制备。据预计,制成的这些化合物将具有与已经制备的那些类似的活性。





生物学活性测定

[0444] 实例1-51中化合物作为FimH抑制剂/拮抗剂的活性在以下测定中说明。预计尚未制备和/或测试的上述其他化合物也在这些测定中具有活性。

血细胞凝集抑制

[0445] 如前所述,用UTI89细菌和豚鼠红细胞进行血细胞凝集抑制(HAI)测定(S.J.Hultgren,W.R.Schwan,A.J.Schaeffer,J.L.Duncan Infect.Immun.[感染免疫学] 1986,54,613-620)。结果显示在表1中。

表1

实例#	HAI 滴度
	EC _{>90} , (μM)
1	0.125
2	0.006
3	0.006
4	0.008
5	1
6	0.5
7	2
8	0.5
9	1.5
10	0.052
11	0.011

12	0.008
13	0.083
14	0.032
15	0.015
16	0.042
17	0.037
18	0.006
19	0.016
20	0.068
21	0.016
22	0.027
23	0.008
24	0.032
25	0.006
26	0.039
27	0.016
28	0.027
29	0.108
30	0.406
31	0.006
32	0.006
33	0.006
34	3
35	0.01
36	0.019
37	0.012
38	0.007
39	0.015
40	5
41	0.057
42	0.006

43	0.006
44	0.062
45	0.047
46	0.053
47	0.25
48	0.016
49	0.015
50	NA
51	0.026

生物膜测定

[0446] 如前所述,用UTI89细菌进行生物膜抑制测定(L.Cegelski,J.S.Pinkner,N.D.Hammer,C.K.Cusumano,C.S.Hung,E.Chorell,V.Aberg,J.N.Walker,P.C.Seed,F.Almqvist,M.R.Chapman,S.J.Hultgren Nature Chem.Biol.[自然化学生物学]2009,5,913-919)。结果显示在表2中。未列出的化合物未经测试。

表2.

实例 #	生物膜预防 IC ₅₀ (μM)
1	0.60
2	0.03
3	0.04
4	0.04

差示扫描荧光测定(DSF)

[0447] 在不存在或存在甘露糖苷(100μM)的情况下,将纯化的FimH(10μM)与5x SYPRO Orange在50μl缓冲在20mM HEPES pH 7.5、150mM NaCl(HBS)和0.4%DMSO中的反应混合物中混合。通过使反应混合物在23℃下孵育30min来建立结合平衡。然后将这些反应混合物置于96孔透明底部PCR板中,并以15秒0.5℃增量从20℃-90℃进行熔解曲线,每个随后在Bio-Rad CFX96热循环仪(伯乐公司,赫库斯,加利福尼亚州)中对“HEX”通道进行荧光读数。将熔解曲线拟合到玻尔兹曼方程($y = A2 + (A1 - A2) / (1 + \exp((x - x_0) / dx))$),其中 x_0 是 T_m),以使用GraphPad Prism 6(加利福尼亚州圣地亚哥)确定熔解温度(T_m)。熔解温度表示为两个生物重复的平均值和标准误差,每个生物重复由三个技术重复组成。结果显示在表3中。

未列出的化合物未经测试。

表3.

实例#	DSF熔解温度(℃)
1	74.6
2	77.5

3	77.7
4	76.06

[0448] 本申请中引用的所有参考文献、专利或申请(美国或外国)均通过引用结合到本文中,如同在此以其整体书写一样。在出现任何不一致的情况下,本文字面上公开的材料为准。

[0449] 通过以上的说明,本领域的技术人员可以很容易地确定本发明的实质特征并且在不偏离本发明的精神和范围的情况下可以对本发明作不同变化和变更,以使它适应不同用途和条件。