

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03807375.7

[51] Int. Cl.

C07D 307/20 (2006.01)

C07D 307/22 (2006.01)

C07D 307/24 (2006.01)

C07D 309/08 (2006.01)

C07D 309/10 (2006.01)

C07D 309/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100537556C

[51] Int. Cl. (续)

C07H 5/04 (2006.01)

C07H 7/02 (2006.01)

C07H 7/04 (2006.01)

[22] 申请日 2003.3.28 [21] 申请号 03807375.7

[30] 优先权

[32] 2002.3.28 [33] AU [31] PS1434

[86] 国际申请 PCT/AU2003/000384 2003.3.28

[87] 国际公布 WO2003/082846 英 2003.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.28

[73] 专利权人 阿尔卡米亚有限公司

地址 澳大利亚昆士兰

[72] 发明人 维姆·莫特曼斯

迈克尔·利奥·韦斯特 江·青丽

乔治·亚当森 卡尔·谢弗

乔瓦尼·阿贝南特

[56] 参考文献

WO9808799A1 1998.3.5

Carbohydrate based mimetics in drug design: sugar aminoacids and carbohydrate scaffolds: GRUNER S. A. W. ET AL. CHEM. REVIEWS, Vol. 102. 2002

Synthesis of oligomers of tetrahydrofuran amino acids: Furanose carbopeptides: SMITH ET AL. CHEM. COMMUN. 1998

审查员 彭晓琦

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 7 页 说明书 69 页

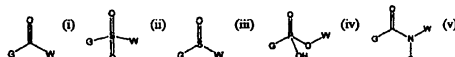
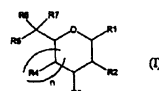
[54] 发明名称

单糖的端基异构衍生物

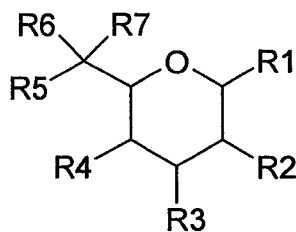
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物, 其中 n 是 0 或 1; R6 和 R7 是氢, 或者一起形成羰基氧; R1 选自氢、-N(Z)Y 和 -C(Z)Y, 其中, 当 R1 是 -N(Z)Y 时, 那么: Y 选自氢或以下基团, 其中 G 表示与 N(Y)Z(i-v)中氮原子的连接点; Z 选自氢或 X1; Q 选自氢或 W; 基团 W 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基, 基团 X1 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基; 当 R1 是 -C(Z)Y 时, 那么: Y 选自两个氢原子、形成羰基的双键氧(=O)和形成腈的三键氮, Z 不存在, 或者选自氢或 U, 其中 U 选自 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、氨基烷基、氨基芳基、芳氧基、烷氧基、杂芳氧基、氨基芳基、氨基杂芳基、硫烷基、硫芳基或硫杂芳基、酰基、

芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基; 当 R1 是 H 时, 基团 R2、R3、R4 和 R5 中至少两个选自 -OX2 或 -N(T)Y, 并且其它基团独立地选自氢、-OH、-OX2、-N(T)Y, 其中 Y 如上定义, T 选自氢或 X2; 并且 X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 当 R1 是 N(Z)Y 或 C(Z)Y 时, 基团 R2、R3、R4 和 R5 中至少一个选自 -OX2 或 -N(T)Y, 并且其它基团独立地选自氢、-OH、-OX2、-N(T)Y, 其中 Y 如上定义, T 选自氢或 X2; 并且 X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。



1、式 I 的化合物



式 I

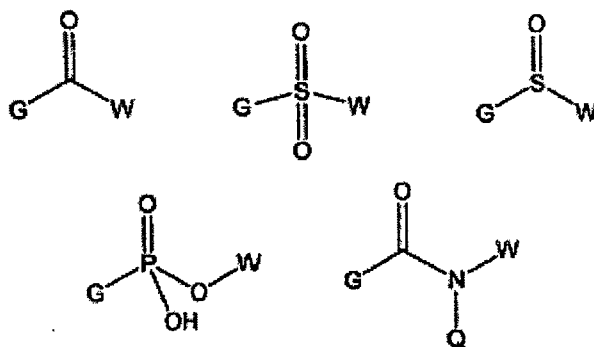
其中,

R1 选自氢或-N(Z)Y, 其中,

(i) 当 R1 是-N(Z)Y 时, 那么:

R6 和 R7 是氢;

Y 选自氢或以下基团, 其中 G 表示与 N(Y)Z 中氮原子的连接点;



Z 选自氢或 X1;

Q 选自氢或 W;

基团 W 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基,

基团 X1 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基,

基团 R2、R3、R4 和 R5 中至少一个选自-OX2 或-N(T)Y, 并且基团 R2、R3、R4 和 R5 中的其它基团独立地选自氢、-OH、-OX2、

-N(T)Y, 其中 Y 如上定义, T 选自氢或 X2; 并且 X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基,

条件是:

- a. X2 不能是另一个糖环、环多醇环, 也不能含有另一个糖环,
- b. 全部 X2 取代基不能相同, 且
- c. N(Z)Y 或 N(T)Y 不代表 NH₂;

(ii) 当 R1 是 H 时,

R6 和 R7 是氢, 或者一起形成羰基氧;

基团 R2、R3、R4 和 R5 中至少两个选自 -OX2 或 -N(T)Y, 并且其它基团独立地选自氢、-OH、-OX2、-N(T)Y, 其中 Y 如上定义, T 选自氢或 X2; 并且 X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基,

任选地基团 Z 和 Y 组合形成 4 至 10 个原子的单环或双环结构;

条件是:

- d. X2 不能是另一个糖环、环多醇环, 也不能含有另一个糖环,
- e. 全部 X2 取代基不能相同, 且
- c. N(Z)Y 或 N(T)Y 不代表 NH₂。

2、权利要求 1 的化合物, 其中端基异构中心选自 α 或 β 构型。

3、权利要求 1 的化合物, 其中基团 Z 和 Y 组合形成 4 至 10 个原子的单环或双环结构。

4、权利要求 3 的化合物, 其中环结构进一步由 X1 基团取代。

5、权利要求 1 的化合物, 其中 W 由选自以下的基团取代: OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脒、胍鎓、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、亚胺、硫酸酯、氨磺酰、磷酸酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸酯和异羟肟

酸。

6、权利要求 1 的化合物，其中 Y 是氢。

7、权利要求 1 的化合物，其中 X2 由选自以下的基团取代：羧酸、羧酸酯和芳基。

8、权利要求 1 的化合物，其中基团 R2、R3、R4 和 R5 中至少三个选自-OX2 或-N(T)Y。

9、权利要求 1 的化合物，其中 R1 是氢。

10、权利要求 9 的化合物，其中 R2、R3、R4 或 R5 中至少一个独立地是-N(T)Y，并且至少一个是-OX2。

11、权利要求 9 的化合物，其中 R2、R3、R4 或 R5 中至少两个独立地是-OX2。

12、权利要求 9 的化合物，其中 R2、R3、R4 或 R5 中至少两个是-N(T)Y。

13、权利要求 1 的化合物，其中 R1 是-N(Z)Y。

14、权利要求 13 的化合物，其中 R2、R3、R4 或 R5 中至少一个是-N(T)Y。

15、权利要求 13 的化合物，其中 R2、R3、R4 或 R5 中至少两个是-N(T)Y。

16、权利要求 13 的化合物，其中 R2、R3、R4 或 R5 中至少两个是-OX2。

17、权利要求 9 的化合物的合成方法，所述方法包括还原式 III 的合成中间体的步骤，其中

V 是溴或氯，

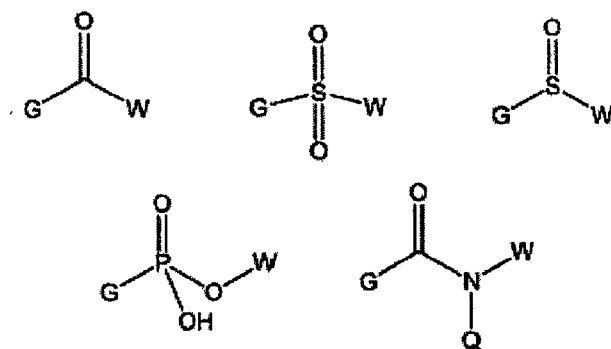
R6 和 R7 是氢，或者一起形成羰基氧，

R5、R4、R3 和 R2 选自 OH、O-酰基、叠氮化物、NH-1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)乙基、NH-(1,3-二甲基-2,4,6(1H,3H,5H)-三氧代亚嘧啶-5-基)甲基、NH-苄氧羰基、NH-叔丁氧羰基、邻苯二甲酰亚胺、OX2、N(T)Y 和 O-保护基，

X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，

T 是氢或 X2，

Y 选自氢或以下基团，其中 G 表示与 N(T)Y 中氮原子的连接点；

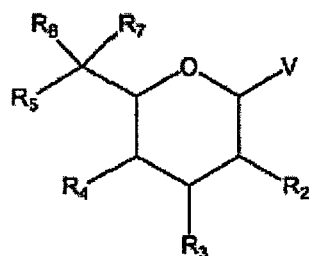


Z 选自氢或 X1；

Q 选自氢或 W；

基团 W 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基，

基团 X1 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基，



通式 III

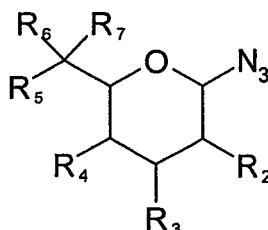
。

18、权利要求 17 的方法，其中 R6 和 R7 一起形成羰基氧，并且

R5 是 O-烷基、O-芳烷基或 O-芳基。

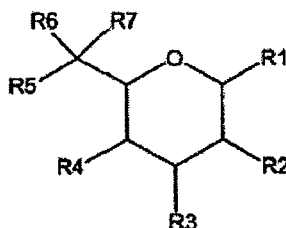
19、权利要求 17 的方法，其中 O-保护基包括保护两个相邻氧的缩醛和缩酮。

20、形成权利要求 13 的化合物的合成方法，所述方法包括还原式 IIIa 的化合物的步骤：



通式 IIIa

21、权利要求 1 的化合物的组合合成方法，所述方法包括在载体上固定式 IV 的化合物的步骤，



通式 IV

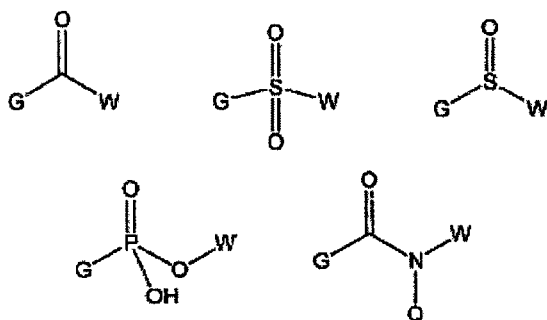
其中，

R6 和 R7 是氢，或者一起形成羰基氧；

R1 选自氢和-N(Z)Y，其中，

当 R1 是-N(Z)Y 时，那么：

Y 选自氢或以下基团，其中 G 表示与 N(Y)Z 中氮原子的连接点；



Z 选自氢或 X1;

Q 选自氢或 W;

基团 W 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基,

基团 X1 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基,

R5、R4、R3 和 R2 选自 OH、O-酰基、叠氮化物、NH-1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)乙基、NH-(1,3-二甲基-2,4,6(1H,3H,5H)-三氧代亚嘧啶-5-基)甲基、NH-苄氧羰基、NH-叔丁氧羰基、邻苯二甲酰亚胺、OX2、N(T)Y 和 O-保护基, 并且式 IV 的化合物和载体之间通过 R1、R2、R3、R4 或 R5 位任何之一连接,

X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基;

且

T 是氢或 X2。

22、权利要求 21 的方法, 其中所述载体选自衍生化的聚苯乙烯、Tentagel、王氏树脂、甲基二苯甲胺共聚(苯乙烯-1 或 2%-二乙烯基苯)树脂、Rink 酰胺树脂、双二氧基二乙醚-聚乙二醇 ω -一甲基醚和聚乙二醇。

23、权利要求 22 的方法, 其中所述衍生化的聚苯乙烯是氨甲基聚苯乙烯。

24、权利要求 1 的化合物的溶液相组合合成方法, 所述方法包括

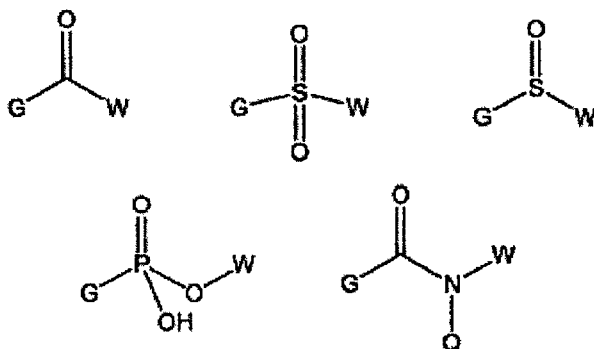
烷基化根据权利要求 21 的式 IV 的化合物上的自由羟基的步骤,其中,

R6 和 R7 是氢, 或者一起形成羰基氧;

R1 选自氢和-N(Z)Y, 其中,

当 R1 是-N(Z)Y 时, 那么:

Y 选自氢或以下基团, 其中 G 表示与 N(Y)Z 中氮原子的连接点;



Z 选自氢或 X1;

Q 选自氢或 W;

基团 W 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基,

基团 X1 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基,

R5、R4、R3 和 R2 选自 OH、O-酰基、叠氮化物、NH-1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)乙基、NH-(1,3-二甲基-2,4,6(1H,3H,5H)-三氧代亚嘧啶-5-基)甲基、NH-苄氧羰基、NH-叔丁氧羰基、邻苯二甲酰亚胺、OX2、N(T)Y 和 O-保护基,

X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基,

T 是氢或 X2。

单糖的端基异构衍生物

技术领域

本发明涉及潜在生物活性的主要单糖化合物组合库 (combinatorial libraries) 的制备方法。考虑到改变的脂质溶解度、大小、功能和其它性质, 对这些化合物进行各种官能化, 特定目的是发现新的药物或类药物化合物, 或者具有有用性质的化合物。本发明提供单糖液相或固相合成的中间体、方法和合成策略, 对所述单糖的糖环进行各种官能化, 包括芳香性和电荷的增加, 以及氨基酸和肽侧链单元或它们的电子等排物的键接。

背景技术

从药物发现观点来看, 糖类吡喃糖和呋喃糖环及它们的衍生物很适于作为模板。每种糖具有三维骨架, 多种取代基通常可以借助骨架羟基而连接于所述三维骨架上, 尽管有时存在用于取代的骨架羰基或氨基。通过改变取代基、它们在糖骨架上的相对位置, 以及与取代基连接的糖的类型, 可以获得大量高度多样性的结构。糖类的重要特征是不仅在取代基的类型, 而且在三维表现上实现分子多样性。天然存在的糖类的不同立体异构体(例如包括葡萄糖、半乳糖、甘露糖等, 图 1)提供了提供可选取代基表现的固有结构优点。

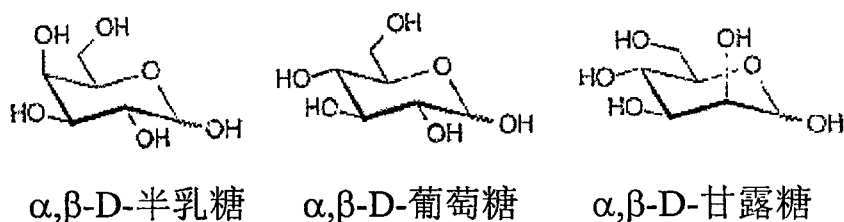


图 1

采用糖化学的组合途径的第一个实例是在二十世纪九十年代早

期对使用葡萄糖骨架设计和合成肽模拟物(peptidomimetic)的专题报告¹。结果表明,设计作为有力的促生长素抑制素(SRIF)激动剂的模拟物的葡萄糖基结构在低浓度下起激动剂的作用,而在高浓度下成为第一个已知的 SRIF 拮抗剂。尽管几乎不能产生文库(library),但结果是独特的。

部分继续二十世纪九十年代早期开始的工作, Nicolaou 及合作者开始开发糖基肽模拟物靶向整联蛋白。许多整联蛋白识别配体,如纤连蛋白、玻连蛋白、血纤蛋白原中的 Arg-Gly-Asp (RGD)序列,各自以不同的亲和力与单个整联蛋白受体结合。通过合理设计方法,合成了多种糖基 RGD 模拟物。由该小组用极少共同中间体化学合成九种不同的化合物需要大量的化学努力。从这些结果明显看出,为了以容易的方式产生多种不同结构,需要开发新的化学方法来简化并实现在此阶段不幸地是长时间和费力的方法。

自 1998 年, Kunz² 小组的研究人员已经开发了多种糖结构单元用于相似目的。通常,他们已经开发的结构单元连接于固体载体上,从而实现所需的化学转化。像 Hirschmann 及合作者³的工作一样,可以采用所开发的化学过程实现向糖骨架中引入肽模拟物侧链,从而努力产生葡萄糖基环肽模拟物。公认地,用他们已经开发的化学过程,在它们能够引入的官能团类型和它们能够采用的立体异构结构单元的范围方面具有固有的限制。

本领域中目前正在合理地建立涉及固相生产组合糖基库的技术,糖骨架上的五个保护基之一是作为连接基修饰的保护基,从而使结构单元连接到固体载体上。接下来的策略是简单除去保护基,并用肽模拟物或其它试剂在释放的官能团上实现连接。除去另一保护基并与下一试剂连接,等等。

根据这种普遍接受的原理,已经开发了一种能够从天然和非天然源化学合成结构上和功能上高度多样性的衍生糖和四氢吡喃的系统。

这种可达到的多样性通过并置分子的结构和功能两方面而得到格外地增加。为了获取多种不同的结构，需要立体中心反转化学过程，从而实现非天然存在的并难于以简单的方式得到的糖。其它化学过程还需要提供赋予类似药物的靶分子以更大结构稳定性的非天然脱氧或脱氧氨基衍生物。用能够实现如广泛的功能多样性、高度守恒的中间体、有限数目的所需共同结构单元的一组试剂在固体载体上实现适当范围的化学过程，并用适当的化学过程得到不寻常的糖立体表现，包括得到脱氧和脱氧氨基类似物，则建立了能够产生已知靶的集中的库，或者用于随机筛选的未知靶的多样性库的方法。

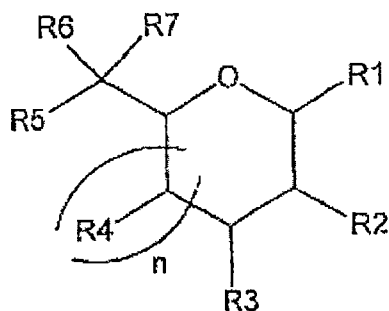
已经证明许多糖合成的常规方法不适于组合途径，特别是因为现代高产量合成系统需要容易自动化的程序。本文描述的化合物和方法特别适合于糖基库的固相和液相组合合成，并且可以自动化。本发明的方法产生经适当官能化，从而在这样产生的化合物的结构方面提供多样性的共同中间体。这样，所描述的技术能够围绕图 1 所示的基本结构产生许多不同的化合物。使用该方法，能够引入各种官能团，从而调节所产生的化合物的生物活性和药理学性质。

因此，本文公开的化合物和方法以工业上实用的方式为发现其它新的药物或类似药物的化合物，或具有其它有用性质的化合物提供产生随机或集中组合型库的能力。

应当清楚地理解，尽管本文引用了大量现有技术出版物，但这种引用在澳大利亚或任何国家都不是认可任何这些文献形成本领域的常识的一部分。

发明内容

在第一方面，本发明提供式 I 的化合物



式 I

其中,

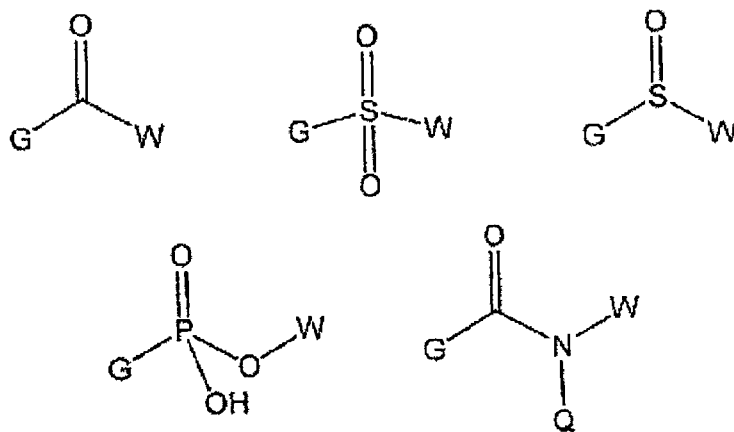
n 是 0 或 1; 环可以是任何构型, 并且端基异构中心可以是 α 或 β 构型;

R_6 和 R_7 是氢, 或者一起形成羰基氧;

R_1 选自氢、 $-N(Z)Y$ 和 $-C(Z)Y$, 其中,

当 R_1 是 $-N(Z)Y$ 时, 那么:

Y 选自氢或以下基团, 其中 G 表示与 $N(Y)Z$ 中氮原子的连接点;



Z 选自氢或 X_1 ;

Q 选自氢或 W ;

基团 W 独立地选自被任选地取代、支链和/或直链的具有 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。典型的取代基包括但不限于 OH 、 NO 、 NO_2 、 NH_2 、 N_3 、卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、腈、烷氧基、芳氧基、脒、胍鎓、羧酸、羧

酸酯、羧酸酰胺、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代或未取代的亚胺、硫酸酯、氨磺酰、磷酸酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸酯(hydroxamate)、异羟肟酸；

基团 X1 独立地选自被任选地取代、支链和/或直链的具有 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。典型的取代基包括但不限于 OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍鎓、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代或未取代的亚胺、硫酸酯、氨磺酰、磷酸酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸酯、异羟肟酸；

当 R1 是 -C(Z)Y 时，那么：

Y 选自氢、形成羰基的双键氧(=O)和形成腈的三键氮。

Z 可以任选地不存在，或者选自氢或 U，

其中 U 独立地选自被任选地取代、支链和/或直链的具有 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、氨基烷基、氨基芳基、芳氧基、烷氧基、杂芳氧基、氨基芳基、氨基杂芳基、硫烷基、硫芳基或硫杂芳基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。典型的取代基包括但不限于 OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脞、胍鎓、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代或未取代的亚胺、硫酸酯、氨磺酰、磷酸酯、磷酰胺、酰肼、异羟肟酸酯、异羟肟酸、可以被任选地进一步取代的杂芳氧基、氨基烷基、氨基芳基、氨基杂芳基、硫烷基、硫芳基或硫杂芳基。

适当地，当 R1 是 H 时，基团 R2、R3、R4 和 R5 中至少两个选

自-OX2 或-N(T)Y, 并且其它基团独立地选自氢、-OH、-OX2、-N(T)Y, 其中 Y 如上定义, T 选自氢或 X2; 并且 X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基;

当 R1 是 N(Z)Y 或 C(Z)Y 时, 基团 R2、R3、R4 和 R5 中至少一个选自-OX2 或-N(T)Y, 并且其它基团独立地选自氢、-OH、-OX2、-N(T)Y, 其中 Y 如上定义, T 选自氢或 X2; 并且 X2 独立地选自 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

应当理解, 分子化学计量规则由默认添加所需氢原子来维持。

基团 Z 和 Y 可以组合形成 4 至 10 个原子的单环或双环结构。该环结构可以进一步用 X1 基团取代;

基团 R2、R3、R4 和 R5 独立地选自氢、OH、NHDde、NHDTPM 和其它插烯(vinylogous)胺、N(Z)Y, 其中 N(Z)Y 如上定义, OX 和 X 独立地选自被任选地取代、支链和/或直链的具有 1 至 20 个原子的烷基、链烯基、炔基、杂烷基、氨基烷基、氨基芳基、芳氧基、烷氧基、杂芳氧基、氨基芳基、氨基杂芳基、硫烷基、硫芳基或硫杂芳基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。典型的取代基包括但不限于 OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、卤素、CF₃、CHF₂、CH₂F、腈、烷氧基、芳氧基、脒、胍鎓、羧酸、羧酸酯、羧酸酰胺、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基、氨基烷基、氨基二烷基、氨基三烷基、氨基酰基、羰基、取代或未取代的亚胺、硫酸酯、氨基磺酰、磷酸酯、磷酸胺、酰肼、异羟肟酸酯、异羟肟酸;

在 R2 是 N(Z)Y, R6 和 R7 是氢, 并且 R4 和 R5 是 OH, 或者一起形成亚苄基或取代的亚苄基的条件下, 那么 R1 不能是 N(Z)Y。

第一方面的优选实施方案提供式 I 的化合物, 其中 R1 是 H, 并且 R4 是 N(Z)Y;

在特别优选的实施方案中，R1 是 H，并且 R4 是 N(Z)Y，其中 Z 是氢；

第一方面的另一个实施方案提供式 I 的化合物，其中 R1 和 R4 独立地是 N(Z)Y；

另一个实施方案提供式 I 的化合物，其中 R1 是 H，并且 R2 和 R4 都是 N(Z)Y；

在优选的实施方案中，提供了式 I 的化合物，其中环是葡萄糖、半乳糖或同分异构构型(allo configuration)；

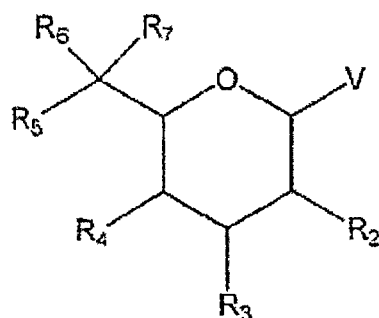
另一个实施方案提供式 I 的化合物，其中 R1 是 N(Z)Y，并且 R2 是 N(Z)Y；

另一个实施方案提供式 I 的化合物，其中 R1 是 P(Z)Y，并且 R2 是 N(Z)Y，其中 P 是碳并且 Y 是氢。

另一个实施方案提供式 I 的化合物，其中 R1 是 P(Z)Y，并且 R4 是 N(Z)Y，其中 P 是碳并且 Y 是氢。

另一个实施方案提供式 I 的化合物，其中 R1 是 N(Z)Y，R5 是 N(Z)Y，并且环是呋喃形式。

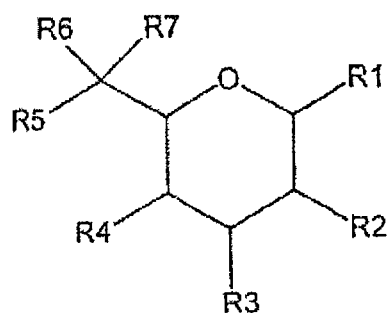
在第二方面，本发明提供式 I 的化合物的合成方法，其中 R1 是氢，所述方法包括还原式 II 的合成中间体的步骤，其中取代基 V 是溴或氯；R6 和 R7 如在第一方面中定义；R5、R4、R3 和 R2 独立地选自 OH、O-酰基、N₃、NHDde、NHDTM、NHZ、NHBOC、邻苯二甲酰亚胺、O-保护基，或者当 R6 和 R7 一起形成羰基氧时，R5 可以另外为任选取代的 O-烷基、O-芳烷基或 O-芳基。其中保护基可以选自本领域公知的任何适当的氧保护基，包括保护两个相邻氧的缩醛和缩酮。



式 II

在第三方面，本发明提供式 I 的化合物的合成方法，其中 R1 是 N(Z)Y，所述方法包括使式 II 的化合物与叠氮化物亲核试剂反应的步骤，其中式 II 的取代基如在第二方面中所述。

在第四方面，本发明提供式 I 的化合物的组合合成方法，所述方法包括在载体上固定式 III 的化合物的步骤。所述载体可以是可溶或不溶的。不溶性载体的非限制性实例包括衍生化的聚苯乙烯、tentagel、王氏树脂(wang resin)、MBHA 树脂、氨基甲基聚苯乙烯、rink 酰胺树脂等。可溶性载体的非限制性实例包括 DOX-mpeg、聚乙二醇等。

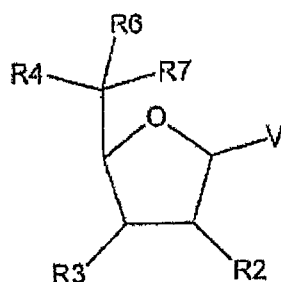


式 III

其中 R1 如在第一方面中定义；R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 如在第二方面中定义，并且式 III 的化合物和载体之间通过任何 R2、R3、R4 或 R5 位连接。

在第五方面，本发明提供式 I 的化合物的合成方法，其中 R1 是 N(Z)Y，所述方法包括使式 IV 的化合物在路易斯酸的存在下与叠氮

化物源反应的步骤。

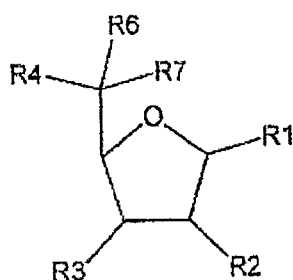


式 IV

其中取代基 V 是-O 酰基；R6 和 R7 如在第一方面中定义；R4、R3 和 R2 独立地选自 OH、O-酰基、N₃、NHDde、NHDTPM、NHZ、NHBOC、邻苯二甲酰亚胺、O-保护基，或者当 R6 和 R7 一起形成羰基氧时，R4 可以另外为任选取代的 O-烷基、O-芳烷基或 O-芳基。其中保护基可以选自本领域公知的任何适当的氧保护基，包括保护两个相邻氧的缩醛和缩酮。

在第六方面，本发明提供式 I 的化合物的合成方法，其中 R1 是氢，所述方法包括还原式 IV 的化合物的步骤，其中式 II 的取代基如在第五方面中所述。

在第七方面，本发明提供式 I 的化合物的组合合成方法，所述方法包括在载体上固定式 V 的化合物的步骤。所述载体可以是可溶或不溶的。不溶性载体的非限制性实例包括衍生化的聚苯乙烯、tentagel、王氏树脂、MBHA 树脂、氨基甲基聚苯乙烯、rink 酰胺树脂等。可溶性载体的非限制性实例包括 DOX-mpeg、聚乙二醇等。



式 V

其中 R1 如在第一方面中定义；R2、R3、R4、R6 和 R7 如在第五方面中定义，并且式 V 的化合物和载体之间通过任何 R2、R3 或 R4 位连接。

在第八方面，本发明提供式 I 的化合物的溶液相组合合成方法，所述方法包括烷基化式 III 的化合物上的自由羟基的步骤，其中 R1 如在第一方面中定义；R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 如在第二方面中定义，并且可以在烷基化之前除去任何一个保护取代基。

本发明的化合物在生物活性筛选中 useful。

对于本说明书的目的而言，将清楚地理解，词语“包括”意指“包括但不限于”，并且词语“包含”具有相应的含义。

用于实施例 1-21 的一般溶液和固相方法

一般方法 1：形成糖基溴化物

在 0℃ 下向端基异构乙酸酯化合物(100 毫摩尔)的二氯甲烷(250 毫升)溶液中加入 33% 的 HBr 乙酸(100 毫升)溶液。然后，在室温下搅拌溶液 2 小时。此时向悬浮液中加入氯仿，并且将所得溶液倾入冰/水中。然后收集氯仿层并用冷水、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，并且除去溶剂，留下泡沫。用乙醚(50 毫升)研磨该泡沫 30 分钟，并且过滤所得固体，得到糖基溴化物白色固体。收率通常大于 95%。

一般方法 2：还原端基异构中心，形成糖醇

向糖基溴化物(100 毫摩尔)的无水甲苯(200 毫升)悬浮液中加入氢化三丁基锡(110 毫摩尔)，并且整个在氮气下回流 3 小时。浓缩悬浮液至干，并且将残余物再溶解在 2:1 的二氯甲烷/氯仿(250 毫升)混合物中。然后，向残余物中加入氟化钾(20 克)水溶液(100 毫升)，并且将异相溶液剧烈搅拌 45 分钟。将所得悬浮液过滤通过 C 盐(celite)垫，

并用二氯甲烷洗涤几次。然后，用水、盐水洗涤合并的滤液，干燥(MgSO_4)，并且真空除去溶剂，留下通常定量收率的固体。

一般方法 3: 溶液相 Zemplen

在 0°C 下向乙酰化化合物(100 毫摩尔)的无水甲醇(125 毫升)悬浮液中加入甲醇钠(0.33 毫摩尔)的无水甲醇(125 毫升)溶液，并且将混合物在氮气下搅拌 2 小时。添加 Amberlite IR 120 H^+ ，直至达到 pH 5，过滤溶液并且用 2 : 1 的甲醇/二氯甲烷混合物洗涤树脂几次。然后，浓缩合并的滤液至干，留下固体。通常定量收率。

一般方法 4: 溶液相亚苄基保护

向三醇(~100 毫摩尔)的无水 N,N -二甲基甲酰胺(325 毫升)/乙腈(200 毫升)溶液中加入 4-甲氧基苯甲醛二甲基缩醛(180 毫摩尔)和对甲苯磺酸(2.5 毫摩尔)。然后，将该溶液在旋转蒸发仪上于 300 mmHg、 60°C 下加热 30 分钟，然后在 4 小时内使压力降至 80 mmHg，并且收集到大约 200 毫升的溶剂。之后，加入第二批试剂(70 毫摩尔)和乙腈(125 毫升)，并且重复蒸发过程 2 小时。然后，减压除去所有溶剂，并且将残余物再溶解在 8 : 1 的氯仿/三乙胺混合物中，用稀碳酸氢钠洗涤，干燥(MgSO_4)，并且减压除去溶剂，留下油状物。通常将油状物装载到二氧化硅垫上，并且用含~10%乙酸乙酯的石油醚洗脱，得到白色固体。

一般方法 5: 溶液相苯甲酰化

将糖(100 毫摩尔)部分悬浮在吡啶(400 毫升)中，并且在 0°C 下逐滴加入对氯苯甲酰氯(46 毫升，120 毫摩尔)，将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。之后，加入冷水(30 毫升)，并且将溶液在室温下再搅拌 1 小时。然后，减压除去所有溶剂，并且用甲苯共沸除去任何痕量的吡啶。然后，将残留固体再溶解在氯仿中，并且用水、10%柠檬

酸、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤，干燥(MgSO_4)，并且减压浓缩，留下泡沫。用乙醚研磨该泡沫，并且过滤所得固体，得到苯甲酰化的化合物固体，通常收率为~85%。

一般方法 6：碳中心的溶液相亲核反转

向冷却至 -20°C 的糖(100.0 毫摩尔)的无水氯仿(300 毫升)溶液中加入吡啶(180.0 毫摩尔)和三氟甲磺酸酐(115 毫摩尔)，并且整个在该温度下搅拌 1 小时。然后，用氯仿稀释反应物，并且用冷水、冷 10% 盐酸、冷水洗涤所得溶液，干燥(MgSO_4)，并且真空除去溶剂。然后将所得残余物再溶解在 N,N -二甲基甲酰胺(600 毫升)中，并且在 0°C 下分批加入叠氮化钠(500 毫摩尔)。将悬浮液在室温下搅拌过夜。用氯仿稀释反应物，然后用水、10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤所得溶液，干燥(MgSO_4)，并且真空除去溶剂，接着用甲苯共沸，留下产物，通常收率为 95%。

一般方法 7：溶液相烷基化

在氮气、 0°C 下向氢化钠(100 毫摩尔)的无水 N,N -二甲基甲酰胺(360 毫升)悬浮液中加入糖(63.2 毫摩尔)的无水 N,N -二甲基甲酰胺(30 毫升)溶液。将混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟，然后暖至室温，并且再搅拌 30 分钟。将悬浮液再次冷却至 0°C ，在 5 分钟内逐滴加入烷基化试剂(85 毫摩尔)，然后使悬浮液暖至室温，并且搅拌 16 小时。然后将悬浮液冷却至 0°C ，并且用氯化铵溶液终止反应，加入氯仿，并且用饱和碳酸氢钠、水洗涤有机层，干燥(MgSO_4)，并且除去所有溶剂，留下油状物。粗产物用柱色谱(通常：二氧化硅，含 50%乙酸乙酯的石油醚($40-60^\circ\text{C}$))纯化，得到所需产物固体，收率为 55-95%。

一般方法 8：溶液相 DTPM 脱除

向 DTPM 衍生化糖(100 毫摩尔)的 3 : 1 的无水甲醇/ N,N -二甲基

甲酰胺混合物(500 毫升)溶液中加入一水合肼(1350 毫摩尔), 并且将混合物搅拌 3 小时。之后, 过滤混合物, 然后减压浓缩滤液。将残余物再溶解在二氯甲烷中, 用饱和氯化钠洗涤, 干燥(MgSO_4), 并且减压除去所有溶剂, 留下固体, 通常为定量收率。

一般方法 9: 溶液相 HBTU 偶合

向酰化试剂(10 毫摩尔)和 HBTU(12 毫摩尔)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(60 毫升)溶液中加入二异丙基乙胺(25 毫摩尔), 并且将混合物搅拌 10 分钟。然后加入糖结构单元(9.4 毫摩尔)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(8 毫升)溶液, 并且再将混合物搅拌 16 小时。然后加入氯仿并且用水、10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤反应混合物, 干燥(MgSO_4), 并且减压除去溶剂, 留下油状物。产物用柱色谱(通常: 二氧化硅, 含 50%乙酸乙酯的石油醚(40-60°C))纯化, 或者用乙醚研磨, 得到清洁的产物, 通常收率为 55-85%。

一般方法 10: 与异氰酸酯的溶液相反应

向糖衍生物(10 毫摩尔)的无水二氯甲烷(100 毫升)溶液中逐滴加入异氰酸乙酸乙酯(10.7 毫摩尔)。将所得溶液搅拌 3 小时。在发生沉淀的情况下, 3 小时后过滤固体, 并且用二氯甲烷洗涤, 得到白色固体。或者, 如果不形成沉淀, 则加入氯仿, 用水洗涤反应混合物, 干燥(MgSO_4), 并真空除去溶剂, 通常留下油状物。用柱色谱纯化油状物。通常以 65-90%的收率形成产物。

一般方法 11: 与酐的溶液相反应

向糖衍生物(10 毫摩尔)的无水二氯甲烷(90 毫升)溶液中逐滴加入乙酸酐(11 毫摩尔)。将所得溶液搅拌 16 小时。在发生沉淀的情况下, 过滤固体, 并且用二氯甲烷洗涤, 得到白色固体。或者, 如果不形成沉淀, 则加入氯仿, 用水、10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤反

应混合物，干燥(MgSO_4)，并减压除去溶剂，留下油状物。用柱色谱纯化油状物。通常以 50-99%的收率形成产物。

一般方法 12：与酰基氯的溶液相反应

向糖衍生物(10 毫摩尔)的无水二氯甲烷(100 毫升)溶液中加入二异丙基乙胺(12 毫摩尔)和酰基氯(11.6 毫摩尔)，然后将溶液搅拌 16 小时。然后加入氯仿，并且用水、10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤反应混合物，干燥(MgSO_4)，并减压除去溶剂，得到油状物。用柱色谱(通常：二氧化硅，含 50%乙酸乙酯的石油醚(40-60°C))，或者用乙醚研磨纯化。通常以 70-80%的收率形成产物。

一般方法 13：叠氮化物的溶液相还原

向搅拌的糖衍生物(10 毫摩尔)的甲醇(90 毫升)溶液中加入氯化铵(50 毫摩尔)的水溶液(18 毫升)。向反应混合物中加入锌粉(300 毫摩尔)，并将所得悬浮液搅拌 3 小时。然后使反应混合物过滤通过 C 盐垫，并用乙酸乙酯洗涤。然后收集有机层，用饱和碳酸氢钠洗涤，干燥(MgSO_4)，并减压除去所有溶剂，留下白色固体。通常以 60-75%的收率形成产物。

一般方法 14：溶液相除去对甲氧苄基

将糖衍生物(~2 毫摩尔)溶解在 70%氯仿、20%三氟乙酸、5%苯甲醚、5%水的溶液中，并且将所得反应混合物搅拌 6 小时。然后减压除去所有溶剂，留下黑色油状物。产物用 HPLC-MS 纯化。

一般方法 15：溶液相碱催化水解

将糖衍生物(~2 毫摩尔)溶解在甲醇(~1.5 毫升)中。向该溶液中加入 1 M 的氢氧化钠(0.42 毫升)，并且将所得反应混合物搅拌 16 小时。加入 Amberlite 树脂(400 毫克)，然后将悬浮液搅拌 30 秒，过滤，并

且用甲醇洗涤树脂。收集所得溶液并冷冻干燥，然后用 HPLC-MS 纯化残余物。

一般方法 16: 同时除去苯甲酸酯和 DTPM

室温下在 1 摩尔 NaOH/甲醇(6 毫升, 1.5 毫摩尔)的 DMF 溶液中搅拌糖衍生物(1 毫摩尔), 直至完全消耗(12 小时)。加入一水合肼(0.3 毫升)并继续搅拌 2 小时。真空除去挥发性溶剂, 并且将残余物置于 EtOAc 中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 蒸发至干。通常以 85-90% 的收率形成产物。

一般方法 17: 溶液相重氮基转移

向糖衍生物(1 毫摩尔)和 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.02 毫摩尔)的甲醇/水(5 : 1, 10 mL)溶液中逐滴加入 TfN_3 溶液(~4.5 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时, 并且加入更多 TfN_3 (~1.4 毫摩尔)。再过 16 小时后, 加入浓 NH_4OH 溶液从而消除(quench)过量的 TfN_3 , 并且继续搅拌 72 小时。分离各相, 并且用二氯甲烷萃取水相。用饱和碳酸氢盐溶液洗涤合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥, 并且蒸发至干。蒸发残余物, 以定量收率得到所需产物。

一般方法 18: 溶液相除去亚苄基

向糖衍生物(1 毫摩尔)的乙腈/甲醇/水(1 : 1 : 0.1)溶液中加入 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (~100 毫摩尔)。将所得反应混合物在 50°C 下搅拌 1.5 小时。然后真空除去挥发性溶剂, 并且用闪蒸色谱纯化残余物。通常以 70-80% 的收率获得所需产物。

一般方法 19: 溶液相甲硅烷基保护

向糖衍生物(1 毫摩尔)的吡啶(1 毫升)溶液中加入 DMAP (1 毫摩尔)和 TBDPSCl (1.5 毫摩尔)。将所得反应混合物在 120°C 下搅拌 45

分钟，然后真空除去溶剂。将残余物置于二氯甲烷中，并用 1 N HCl 溶液洗涤，用 MgSO_4 干燥，并且蒸发至干。用色谱纯化残余物，通常以 85-95% 的收率获得所需产物。

一般方法 20：将结构单元偶联到树脂上

称重三氯乙酰亚胺化物(trichloroacetimidate)衍生化树脂(IRORI 王氏树脂~1 毫摩尔)，加入反应容器中，并且用 THF 洗涤。将衍生化的结构单元(1.86 毫摩尔)溶解在无水 DCM (1.2 毫摩尔)中，并加入树脂中，振荡 3 分钟。加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (~100 微升)，并且将反应容器继续振荡 10 分钟。真空下过滤反应混合物，并且用 THF、DCM 洗涤树脂，并干燥。

一般方法 21：固相脱苯甲酰基

将键合糖的树脂在 THF/MeOH (5 : 1)和 NaOMe (0.02 摩尔)溶液中振荡过夜。排出反应物，用无水 THF 洗涤，并如上述重复。排出反应溶剂，并用 THF、THF : CH_3COOH : MeOH 8 : 1 : 1 的溶液、THF 和 DCM 洗涤树脂。将树脂干燥过夜。

一般方法 22：固相烷基化

使树脂与 0.25 摩尔叔丁醇化物的 DMF 溶液反应(5 分钟)，然后使烷基化试剂，(0.25 摩尔的 DMF 溶液，20 分钟)与树脂反应。用 DMF 洗涤树脂，并再次用该两溶液处理，该程序再重复四次。树脂的最后洗涤如上述用 DMF、THF/MeOH/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (8 : 1 : 1)、THF、DCM 和 MeOH 进行。然后将树脂干燥过夜。

一般方法 23：固相甲硅烷基脱保护

准备 PSHF (氟化氢质子海绵) (0.5 摩尔的 DMF/乙酸溶液，95 : 5) 溶液。向溶液中加入树脂，并且将反应物在 65°C 下搅拌 24 小时。然

后用 DMF、MeOH/CH₃CO₂H/THF (1 : 1 : 8)、THF 和 DCM 洗涤树脂，并在高真空下干燥。

一般方法 24：固相叠氮化物还原

将树脂放在圆底烧瓶中。准备叔丁醇化物(0.2 摩尔)的无水 DMF 溶液。向叔丁醇化物溶液中加入 DTT (0.2 摩尔)并且继续搅拌至所有 DTT 溶解。将溶液倾入含有 Kans 的布氏玻璃瓶(Buchner flask)中。通过施以真空(15 毫巴)而使反应器脱气，并填充氮气。该技术重复两次，并在室温下将反应器振荡 6 小时，使释出的 N₂ 排出。从瓶中除去反应溶剂，并且用 DMF、THF 和 MeOH 洗涤 Kans，然后在高真空下干燥 12 小时。

一般方法 25：固相 N-酰化

方法 1

将酸称重加入圆底烧瓶中，并且加入 DIC (二异丙基碳二亚胺)(0.25 摩尔)的 DMF 溶液，制备 0.5 摩尔该酸的溶液。将所得溶液在室温下搅拌 1 小时，并且加入 DMAP (至 0.05 摩尔)。将该溶液倾入含有 Kans 的反应器中并剧烈振荡。通过施以真空(15 毫巴)而使反应器脱气，并填充氮气。该技术重复两次，并在室温下将反应器振荡过夜。从瓶中除去反应溶剂，并且用 DMF、MeOH、THF、MeOH、DCM 和 MeOH 洗涤 Kans。

方法 2

将酸称重加入圆底烧瓶中，并且加入 DMF，制备 0.5 M 的溶液，接着加入 DIPEA (制成 0.5 M)。搅拌该溶液至均匀，并且加入 HBTU (制成 0.5 M)。继续再搅拌 30 分钟，并且将该溶液倾入含有 Kans 的反应器中并剧烈振荡。通过施以真空(15 毫巴)而使反应器脱气，并填充氮气。该技术重复两次，并在室温下将反应器振荡过夜。从瓶中除

去反应溶剂，并且用 DMF、MeOH、THF、MeOH、DCM 和 MeOH 洗涤 Kans。

一般方法 26: 固相硝基还原

准备氯化锡(II) (1 摩尔)的 DMF 和水混合物溶液，过滤，并将该溶液倾入含有 Kans 的反应器中，剧烈振荡。通过施以真空(15 毫巴)而使反应器脱气，并填充氮气。该技术重复两次，并在室温下将反应器振荡 24 小时。用 DMF、THF、DCM、MeOH 和 DCM 洗涤 Kans，并在高真空下干燥。

一般方法 27: 固相 Fmoc 除去

准备 20% v/v 哌啶的 DMF 溶液，并将该溶液倾入含有 Kans 的反应器中，剧烈振荡。通过施以真空(15 毫巴)而使反应器脱气，然后填充氮气。该技术重复两次，并在室温下将反应器振荡 1 小时。1 小时后除去溶剂，用 DMF 洗涤 Kans，并如上述重复脱保护。除去反应溶剂，用 DMF、MeOH、THF、MeOH、DCM 和 MeOH 洗涤 Kans，并在高真空下干燥。

一般方法 28: 固相脒基化

准备 3,5-二甲基吡唑基硝酸甲脒鎓 (3,5-dimethylpyrazolyl formamidium nitrate) (0.2 摩尔)的无水 DMF 溶液，并加入 DIPEA (至 1 摩尔)。合并 Kans 中的树脂，加入该溶液中，并且将反应物在 65°C 下搅拌 24 小时。通过真空线从瓶中除去溶剂，并且振荡烧瓶，进一步从 Kans 中释放溶剂。用 DMF、THF 和 DCM 洗涤 Kans，并在高真空下干燥。

一般方法 29: 从树脂上裂解

从 DCM (60%)、三乙基硅烷(20%)、TFA (20%)制备裂解溶液。

打开 Kans, 将树脂倾入 MiniBlock 中的反应器中, 向每个反应器中加入 0.7 毫升上述裂解溶液, 并且在室温下将反应器振荡 3 小时。将溶液收集入试管(12×75 毫米)中。用 DCM 洗涤树脂。将洗涤液与试管中的裂解液合并, 并且由 β -RVC 除去挥发性溶剂。将残余物在真空炉中干燥 48 小时。通过用乙腈(0.5 毫升)洗涤残余树脂来获得分析样品, 收集在 96 孔板上, 并且在 α -RVC 中蒸发。将样品再溶解在乙腈中并分析。

一般方法 30: 胺的 DTPM 保护

在室温下向溶解在 MeOH (150 毫升)中的氨基化合物(20 毫摩尔)的搅拌的溶液中加入 DTPM 试剂(20 毫摩尔)的 MeOH (50 毫升)溶液。10 分钟后, 产物开始结晶, 并且 40 分钟后过滤反应混合物。用乙醚洗涤结晶残余物, 并真空干燥, 通常以 90%的收率得到 DTPM 保护的产物。

一般方法 31: 使用二异丙基碳二亚胺的 N-酰基形成

向酸(0.76 毫摩尔)和 DIC (0.76 毫摩尔)的 DCM (5 毫升)溶液中加入原料(0.62 毫摩尔)的无水 DCM 溶液。将反应物搅拌 3 小时, 然后用 DCM 稀释反应混合物。用 10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液洗涤反应混合物, 用棉花过滤, 蒸发溶剂。对所得残余物进行柱色谱, 通常以 90%至接近定量收率得到产物。

一般方法 32: DTPM 保护基的固相裂解

制备 5%的一水合肼 DMF 溶液。向反应器中的树脂中加入裂解溶液(每 100 毫克树脂约 1 毫升), 并且反应 4 小时。过滤树脂, 并用 DMF、MeOH、THF、MeOH、DCM 和 MeOH 洗涤, 然后在高真空中干燥。

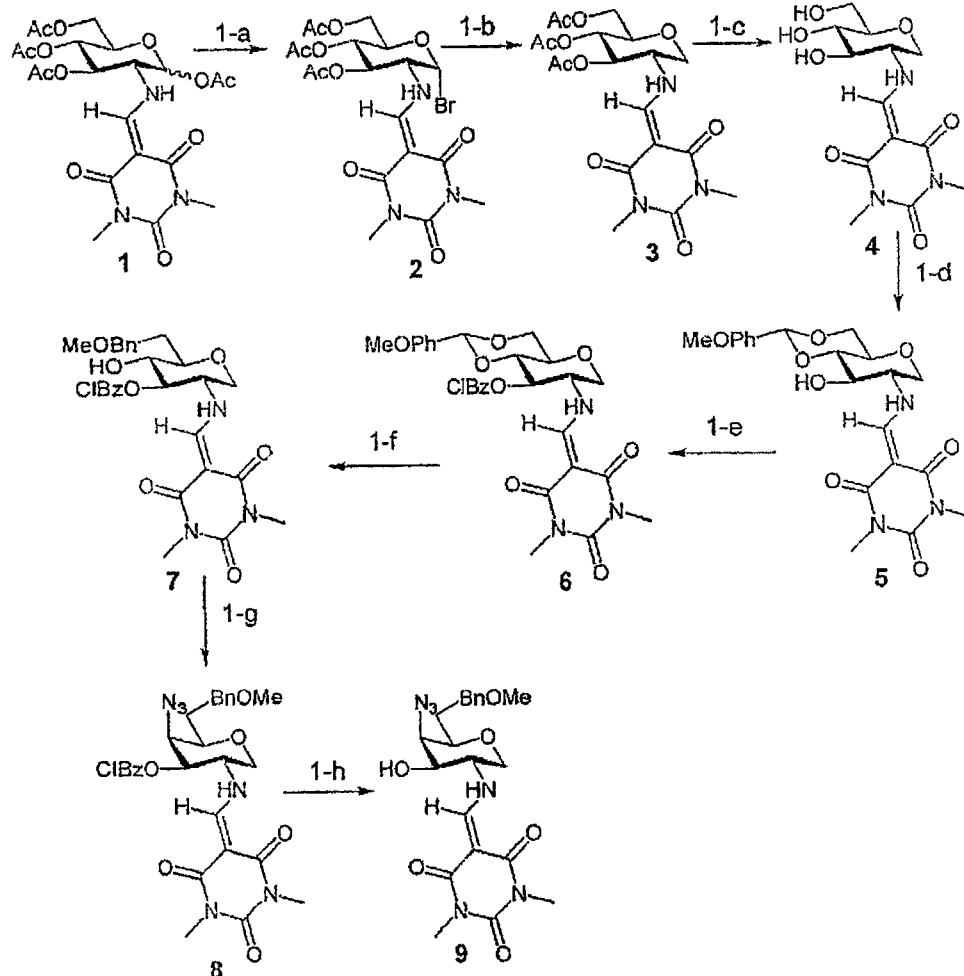
一般方法 33：选择性亚苄基 6 位开环

将亚苄基保护的化合物(50 毫摩尔)溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺(400 毫升)中, 并加入含有预先活化的 3A 分子筛(120 克)的烧瓶中。向该悬浮液中加入氰基硼氢化钠(300 毫摩尔), 并将所得反应混合物在氮气下搅拌 30 分钟。然后将悬浮液冷却至 0°C, 并且分批加入 TFA (650 毫摩尔)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(80 毫升)溶液, 然后在 55°C 下将悬浮液加热 16 小时。然后将悬浮液过滤通过 C 盐垫, 并且用氯仿洗涤几次。然后用水、10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤这些合并的洗涤液, 干燥(MgSO₄), 并真空除去溶剂, 留下黄色泡沫, 所述泡沫用甲苯共沸干燥。通常收率为 85-95%的量级。

一般方法 34：形成糖基叠氮化物

如一般方法 1 所述, 从端基异构乙酸酯衍生物制备糖基溴化物。向溴代糖(50 毫摩尔)的乙腈(200 毫升)溶液中加入 TMS-叠氮化物(100 毫摩尔), 接着加入 TBAF (100 毫摩尔)。将反应混合物搅拌 2 小时, 此时真空除去溶剂, 将残余物置于氯仿中, 并且用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤所得溶液, 干燥(MgSO₄), 并且真空除去溶剂, 留下固体, 通常收率为 85-95%。

实施例 1：1,5-脱水-4-叠氮基-3-O-(4-氯苯甲酰)-2,4-二脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-6-O-(4-甲氧苄基)-D-半乳糖醇的合成



1-a. 2-脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-3,4,6-O-三乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基溴化物(2)的合成

根据一般方法 1 中所述的程序合成化合物 2。化合物 2 (96%), 白色固体, 在乙酸乙酯中 R_f (产物) ≈ 0.75 ; δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.78 (1H, dt, J 9.9 Hz 和 J 3.6 Hz), 4.13 (1H, dd, J 13.4 Hz 和 J 3.0 Hz), 4.35 (2H, m), 5.19 (1H, t, J 9.8 Hz), 5.46 (1H, t, J 9.8 Hz), 6.50 (1H, d, J 4.0 Hz), 8.13 (1H, d, J 13.6 Hz) 及 10.30 (1H, br t, J 11.6 Hz); LCMS $[M+H]^+=534$ 。

1-b. 1,5-脱水-2-脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-3,4,6-O-三乙酰基-D-葡萄糖醇(3)的合成

根据一般方法 2 中所述的程序合成化合物 3。化合物 3，定量收率，在乙酸乙酯中 R_f (产物) ≈ 0.65 ; δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.53 (1H, t, J 11.2 Hz), 3.68 (2H, m), 4.14 (2H, m), 4.25 (1H, dd, J 12.6 Hz 和 J 5.0 Hz), 5.04 (1H, t, J 9.4 Hz), 5.16 (1H, t, J 9.6 Hz), 8.13 (1H, d, J 13.6 Hz) 和 10.10 (1H, br t, J 11.4 Hz); δ_C (400 MHz; $CDCl_3$) 21.04 ($CH_3 \times 2$), 21.17 (CH_3), 27.63 (CH_3), 28.33 (CH_3), 60.36 (CH), 62.32 (CH_3), 68.29 (CH), 68.62 (CH_2), 73.98 (CH), 76.97 (CH), 92.65 (C), 151.97 (C), 158.84 (CH), 162.65 (C), 164.91 (C), 169.57 (C), 170.36 (C) 和 170.65 (C); LCMS $[M+H]^+ = 456$ 。

1-c. 1,5-脱水-2-脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-D-葡萄糖醇(4)的合成

如一般方法 3 所述处理化合物 3，得到 4；在 1 : 1 乙酸乙酯/石油醚(40-60°C)中 R_f (产物) ≈ 0.65 , (S.M ≈ 0.4)。当系统变成 9 : 1 乙腈/甲醇时， R_f (产物) ≈ 0.4 , (S.M ≈ 1.0); δ_H (400 MHz; DMSO) 3.13 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.47 (3H, m), 3.65 (3H, dd), 3.85 (1H, d, J 6.0 Hz), 4.52 (1H, t, J 5.8 Hz), 5.11 (1H, d, J 4.8 Hz), 5.28 (1H, d, J 5.6 Hz), 8.18 (1H, d, J 14.4 Hz) 和 10.03 (1H, br t, J 8.4 Hz); δ_C (400 MHz; DMSO) 27.63 (CH_3), 28.29 (CH_3), 62.00 (CH_2), 62.90 (CH), 67.68 (CH_2), 71.37 (CH), 75.42 (CH), 82.22 (CH), 152.18 (C $\times 2$), 160.18 (CH), 162.71 (C) 和 164.37 (C); LCMS $[M+H]^+ = 330$ 。

1-d. 1,5-脱水-2-脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-4,6-O-(4-甲氧基亚苄基)-D-葡萄糖醇(5)的合成

如一般方法 4 所述处理化合物 4，得到所需产物 5 固体(86%)，在 1 : 1 乙酸乙酯/石油醚(40-60°C)中 R_f (产物) ≈ 0.1 ; δ_H (400 MHz;

CDCl₃) 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.48 (5H, m), 3.70 (1H, t, *J* 10.2 Hz), 3.81 (3H, s), 3.83 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.32 (1H, dd, *J* 10.4 Hz 和 *J* 4.8 Hz), 5.51 (1H, s), 6.90 (2H, d, *J* 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, *J* 8.4 Hz), 8.24 (1H, d, *J* 13.6 Hz) 和 10.20 (1H, br t, *J* 11.5 Hz); LCMS [M+H]⁺=448。

1-e. 1,5-脱水-3-O-(4-氯苯甲酰)-2-脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-4,6-O-(4-甲氧基苄基)-D-葡萄糖醇(6)的合成

根据一般方法 5 处理化合物 5, 得到产物 6 米色固体(83%), 在 1 : 1 乙酸乙酯/石油醚(40-60℃)中 *R_f* (产物)≈0.33 (*S.M*≈0.17); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.24 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.72 (8H, m), 4.14 (1H, t, *J* 5.5 Hz), 4.35 (1H, t, *J* 5.4 Hz), 5.50 (1H, s), 5.57 (1H, t, *J* 9.6 Hz), 6.82 (2H, dd, *J* 6.6 Hz 和 *J* 2.2 Hz), 7.30 (2H, dd, *J* 6.8 Hz 和 *J* 2.0 Hz), 7.38 (2H, dd, *J* 6.8 Hz 和 *J* 2.0 Hz), 7.93 (2H, dd, *J* 6.6 Hz 和 *J* 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, *J* 13.6 Hz) 和 10.20 (1H, br t, *J* 11.6 Hz); LCMS [M+H]⁺=586。

1-f. 1,5-脱水-3-O-(4-氯苯甲酰)-2-脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-6-O-(4-甲氧基苄基)-D-葡萄糖醇(7)的合成

根据一般方法 33 中所述的程序处理化合物 6, 得到产物 7 米色泡沫(93%), 在 1 : 1 乙酸乙酯/石油醚(40-60℃)中 *R_f* (产物)≈0.26 (*S.M*≈0.33); δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.23 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.51 (2H, m), 3.80 (8H, m), 4.13 (1H, dd, *J* 11.4 Hz 和 *J* 5.4 Hz), 4.52 (2H, q, *J* 11.2 Hz), 5.27 (1H, t, *J* 9.6 Hz), 6.87 (2H, d, *J* 8.8 Hz), 7.26 (2H, m), 7.40 (2H, d, *J* 8.8 Hz), 7.93 (2H, d, *J* 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, *J* 13.6 Hz) 和 10.30 (1H, br t, *J* 11.5 Hz); LCMS [M+H]⁺=588。

1-g 1,5-脱水-4-叠氮基-3-O-(4-氯苯甲酰)-2,4-二脱氧-2-[(1,3-二甲基

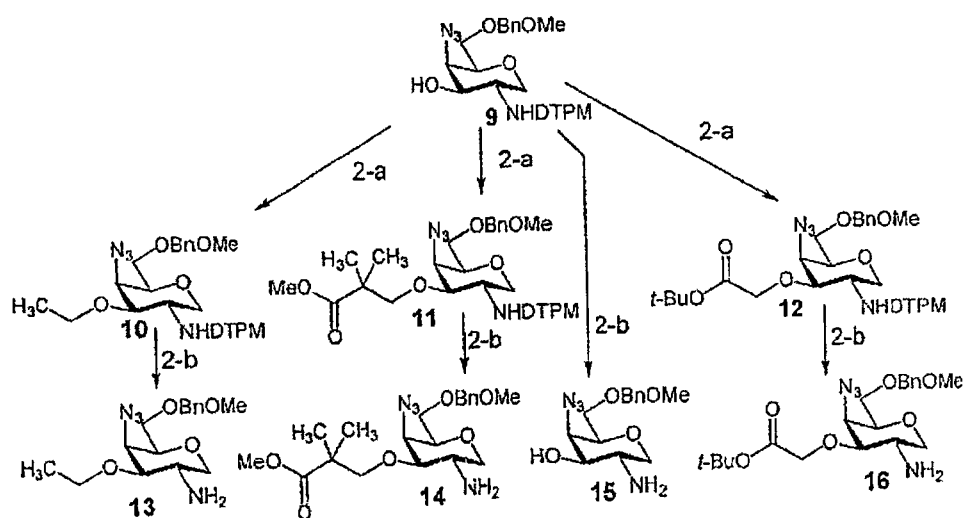
-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-6-O-(4-甲氧基苄基)-D-半乳糖醇(8)的合成

根据一般方法 6 中所述的程序处理化合物 7, 得到化合物 8 (93%), 在 1:1 乙酸乙酯/石油醚中 R_f (产物) ≈ 0.62 。产物从异丙醇重结晶; LCMS $[M+H]^+=613$ 。

1-h. 1,5-脱水-4-叠氨基-3-O-(4-氯苯甲酰)-2,4-二脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-D-半乳糖醇(9)的合成

根据一般方法 3 反应化合物 8, 得到所需产物 9 白色泡沫(70%); δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 3.25 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.65 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.09 (3H, m), 4.50 (2H, q, J 9.5 Hz 和 J 3.6 Hz), 6.89 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J 13.6 Hz) 和 10.15 (1H, br t, J 11.4 Hz); LCMS $[M+H]^+=475$ 。

实施例 2: 半乳糖醇库的合成-中间体的制备; C-3 位烷基化和 DTPM 基团除去的一般程序



2-a. C-3 位烷基化: 化合物 10、11 和 12 的制备

根据一般方法 7 制备化合物 10、11 和 12。

分析数据

化合物号	10	11	12
$[M+H]^+$	503	589	589

2-b. C-2 位 DTPM 基团除去：化合物 13、14、15 和 16 的制备。

根据一般方法 8 制备化合物 13、14、15 和 16。

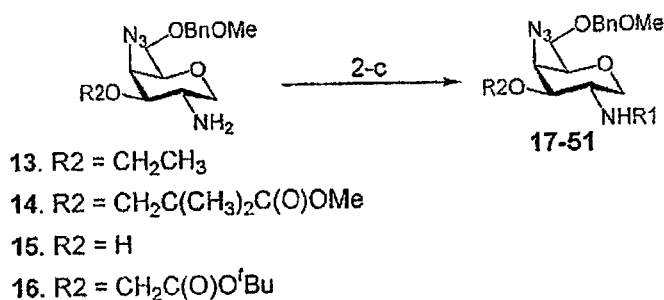
分析数据

化合物	13	14	15	16
$[M+H]^+$	337	423	309	423

5-叠氮基-4-乙氧基-6-(4-甲氧基苄氧甲基)-四氢吡喃-3-胺(13)的数据
黄色油状物, 收率(100%), δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 1.27 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.50 (2H, br s), 3.06 (1H, t, J 11.0 Hz), 3.21 (2H, m), 3.52 (4H, m), 3.78 (4H, m), 3.93 (1H, dd, J 10.8 Hz 和 J 4.6 Hz), 4.04 (1H, d, J 3.2 Hz), 4.48 (2H, q, J 14.8 Hz 和 J 11.6 Hz), 6.88 (2H, d, J 8.4 Hz)和 7.26 (2H, d, J 8.8 Hz); LCMS $[M+H]^+=337$ 。

2-c. 中间体的制备：来自 C-2 位衍生物制备的一般程序

根据一般方法 9、10、11 和 12 之一单独制备化合物 17 至 51。



分析数据：一般方法 9 的产物的实例：[3-叠氮基-5-(3-叔丁氧羰基氨基丙酰氨基)-2-(4-甲氧基苄氧甲基)-四氢吡喃-4-氧基]-乙酸叔丁酯 (33)

将糖(16) (3.1 毫摩尔)与 Boc- β -丙氨酸(3.2 毫摩尔)偶联, 柱色谱(二氧化硅; 含 50%乙酸乙酯的石油醚(40-60 $^{\circ}C$))后以 69%的收率得到标题化合物(33)米色固体, δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 1.42 (9H, s), 1.49 (9H,

s), 2.43 (2H, t, J 6.4 Hz), 2.95 (1H, t, J 10.2 Hz), 3.48 (6H, m), 3.81 (3H, s), 4.07 (4H, m), 4.47 (3H, q, J 11.4 Hz 和 J 6.8 Hz), 5.24 (1H, br. s.), 6.89 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J 8.4 Hz)和 7.51 (1H, br. d, J 5.2 Hz); LCMS $[M+H]^+=594$ 。

一般方法 9 的产物的实例: 乙酸[5-叠氮基-4-羟基-6-(4-甲氧基苄氧甲基)-四氢吡喃-3-基氨基甲酰基]-甲酯(45)

将糖(15) (4.2 毫摩尔)与乙酰氧基乙酸(4.3 毫摩尔)偶联, 用乙醚研磨后以 64%的收率得到标题化合物(45)白色固体, δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 2.17 (3H, s), 3.19 (1H, t, J 10.8 Hz), 3.44 (1H, d, J 7.2 Hz), 3.60 (3H, m), 3.76 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.06 (3H, m), 4.49 (2H, q, J 10.2 Hz 和 J 2.4 Hz), 4.56 (2H, s), 6.04 (1H, d, J 6.8 Hz), 6.89 (2H, d, J 6.8 Hz)和 7.26 (2H, d, J 8.8 Hz); LCMS $[M+H+Na]^+=431$ 。

一般方法 9 的产物的实例: N-[5-叠氮基-4-羟基-6-(4-甲氧基苄氧甲基)-四氢吡喃-3-基]-琥珀酸甲酯(18)

将糖(15) (4.5 毫摩尔)与琥珀酸单甲酯(4.8 毫摩尔)偶联, 用乙醚研磨后得到标题化合物(18)白色固体(63%); δ_H (400 MHz; DMSO) 2.35 (2H, dt, J 6.9 Hz 和 J 2.4 Hz), 2.47 (2H, t, J 6.8 Hz), 2.89 (1H, t, J 10.8 Hz), 3.43 (2H, dd, J 5.8 Hz 和 2.6 Hz), 3.56 (3H, s), 3.64 (2H, dd, J 11.0 Hz 和 J 5.0 Hz), 3.73 (3H, s), 3.80 (3H, m), 4.39 (2H, q, J 10.9 Hz), 5.48 (1H, d, J 4.4 Hz), 6.89 (2H, dd, J 6.4 Hz 和 J 2.8 Hz), 7.23 (2H, d, J 8.8 Hz)和 7.73 (1H, d, J 8.0 Hz); δ_C (400 MHz; DMSO) 29.65 (CH₃), 30.80 (CH₃), 48.62 (CH₂), 52.12 (CH₂), 55.86 (CH₂), 63.92 (CH₂), 68.56 (CH), 69.85 (CH), 72.18 (CH), 72.76 (CH), 76.20 (CH₂), 114.30 (CH $\times$ 2), 129.03 (CH $\times$ 2), 130.68 (C), 159.32 (C), 171.73 (C) 和 173.35 (C); LCMS $[M+H+Na]^+=423$ 。

一般方法 10 的产物的实例: {3-[5-叠氮基-4-羟基-6-(4-甲氧基苄氧甲基)-四氢吡喃-3-基]-脲基}-乙酸乙酯(41)

化合物(41), 白色固体, 收率 66%; δ_{H} (400 MHz; DMSO) 1.17 (3H, t, J 6.8 Hz), 2.88 (1H, t, J 10.6 Hz), 3.31 (2H, s), 3.42 (2H, m), 3.67 (9H, m), 3.85 (1H, dd, J 3.2 Hz 和 J 1.2 Hz), 4.06 (2H, q, J 7.0 Hz), 4.39 (2H, q, J 10.7 Hz), 5.56 (1H, d, J 4.4 Hz), 6.09 (1H, d, J 6.8 Hz), 6.28 (1H, t, J 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J 6.8 Hz) 和 7.22 (1H, d, J 6.8 Hz); δ_{C} (400 MHz; DMSO) 15.03 (CH₃), 42.28 (CH₂×2), 49.30 (CH₃), 55.88 (CH), 61.00 (CH₂), 64.13 (CH), 69.47 (CH₂), 69.84 (CH₂), 72.74 (CH), 76.06 (CH), 114.30 (CH×2), 129.03 (CH×2), 130.68 (C), 158.56 (C), 159.32 (C) 和 171.57 (C); LCMS $[M+H]^+=438$ 。

一般方法 11 的产物的实例: [5-乙酰氨基-3-叠氮基-2-(4-甲氧基苄氧甲基)-四氢吡喃-4-氧基]-乙酸叔丁酯(36)

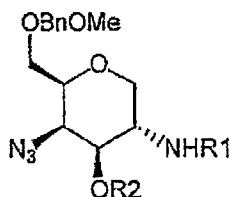
衍生化叔丁基糖(16) (3.1 毫摩尔), 得到标题化合物 36 黄色油状物, 89%, δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.94 (3H, s), 2.88 (1H, t, J 10.0 Hz), 3.45 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.04 (4H, m), 4.40 (3H, m), 6.82 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J 8.8 Hz) 和 7.41 (1H, br d, J 5.2 Hz); LCMS $[M+H]^+=465$ 。

一般方法 12 的产物的实例: 3-[3-叠氮基-2-(4-甲氧基苄氧甲基)-5-(2-甲氧羰基乙酰氨基)-四氢吡喃-4-氧基]-2,2-二甲基丙酸甲酯(51)

衍生化新戊酸酯(pivolate)糖(14) (3.6 毫摩尔), 得到标题化合物 (51) 棕色油状物, 75%; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 1.16 (3H, s), 1.24 (3H, s), 3.35 (3H, m), 3.57 (6H, m), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.28 (3H, m), 4.46 (2H, q, J 12.0 Hz 和 J 11.6 Hz), 6.89 (2H, d, J 6.4 Hz) 和 7.26 (2H, d, J 6.0 Hz); LCMS $[M+H]^+=523$ 。

下表示出用 2 位衍生物制备的所有化合物。

表 1: 合成半乳糖醇库的中间体



序号	R1*	R2*	分子离子	序号	R1	R2	分子离子
17	R1a	R2d	$[M+H]^+=537$	35	R1f	R2a	$[M+H]^+=508$
18	R1a	R2c	$[M+Na]^+=423$	36	R1g	R2d	$[M+H]^+=465$
19	R1a	R2a	$[M+H]^+=451$	37	R1g	R2c	$[M+H]^+=351$
20	R1a	R2b	$[M+H]^+=537$	38	R1g	R2a	$[M+H]^+=379$
21	R1b	R2d	$[M+H]^+=565$	39	R1g	R2b	$[M+H]^+=465$
22	R1b	R2c	$[M+H]^+=451$	40	R1h	R2d	$[M+H]^+=552$
23	R1b	R2a	$[M+H]^+=479$	41	R1h	R2c	$[M+H]^+=438$
24	R1c	R2d	$[M+H]^+=656$	42	R1h	R2a	$[M+H]^+=466$
25	R1c	R2c	$[M+H]^+=542$	43	R1h	R2b	$[M+H]^+=552$
26	R1c	R2a	$[M+H]^+=570$	44	R1i	R2d	$[M+H]^+=523$
26	R1d	R2d	$[M+H]^+=656$	45	R1i	R2c	$[M+Na]^+=431$
28	R1d	R2c	$[M+H]^+=542$	46	R1i	R2a	$[M+H]^+=437$
29	R1d	R2a	$[M+H]^+=570$	47	R1i	R2b	$[M+H]^+=523$
30	R1e	R2d	$[M+H]^+=613$	48	R1j	R2d	$[M+H]^+=523$
31	R1e	R2c	$[M+H]^+=499$	49	R1j	R2c	$[M+H]^+=409$
32	R1e	R2a	$[M+H]^+=527$	50	R1j	R2a	$[M+H]^+=437$
33	R1f	R2d	$[M+H]^+=594$	51	R1j	R2b	$[M+H]^+=523$
34	R1f	R2c	$[M+H]^+=480$				

*表 1 和 2 的侧臂可以在表 2 后发现。

2-d. 制备 C-4 位还原的衍生物

根据一般方法 13 制备化合物 52 至 86。

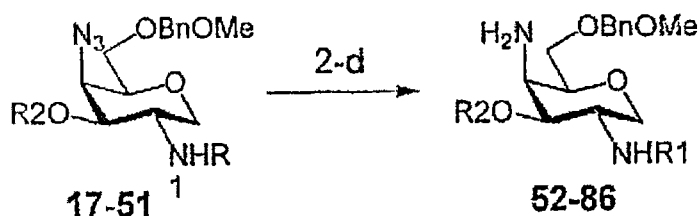
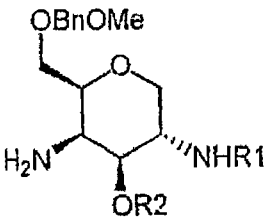
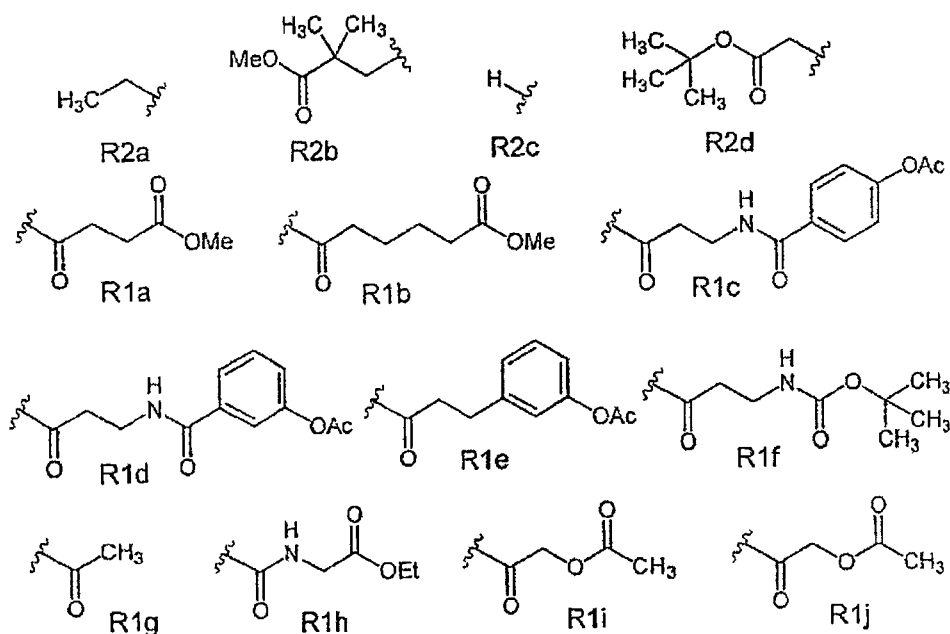


表 2：观测到的还原叠氮化物的分子离子



序号	R1	R2	分子离子	序号	R1	R2	分子离子
52	R1a	R2d	$[M+H]^+=511$	70	R1f	R2a	$[M+H]^+=482$
53	R1a	R2c	$[M+H]^+=397$	71	R1g	R2d	$[M+H]^+=439$
54	R1a	R2a	$[M+H]^+=425$	72	R1g	R2c	无数据
55	R1a	R2b	无数据	73	R1g	R2a	$[M+H]^+=353$
56	R1b	R2d	$[M+H]^+=539$	74	R1g	R2b	$[M+H]^+=439$
57	R1b	R2c	$[M+H]^+=425$	75	R1h	R2d	$[M+H]^+=526$
58	R1b	R2a	$[M+H]^+=453$	76	R1h	R2c	$[M+H]^+=412$
59	R1c	R2d	$[M+H]^+=588$	77	R1h	R2a	$[M+H]^+=440$
60	R1c	R2c	$[M+H]^+=474$ (失去乙酸根)	78	R1h	R2b	$[M+H]^+=526$
61	R1c	R2a	$[M+H]^+=502$ (失去乙酸根)	79	R1i	R2d	$[M+H]^+=497$
62	R1d	R2d	$[M+H]^+=588$	80	R1i	R2c	$[M+H]^+=383$
63	R1d	R2c	$[M+H]^+=474$ (失去乙酸根)	81	R1i	R2a	$[M+H]^+=411$
64	R1d	R2a	$[M+H]^+=544$	82	R1i	R2b	$[M+H]^+=497$
65	R1e	R2d	$[M+H]^+=587$	83	R1j	R2d	$[M+H]^+=497$
66	R1e	R2c	$[M+H]^+=431$ (失去乙酸根)	84	R1j	R2c	$[M+H]^+=383$
67	R1e	R2a	$[M+H]^+=501$	85	R1j	R2a	$[M+H]^+=411$
68	R1f	R2d	$[M+H]^+=568$	86	R1j	R2b	$[M+H]^+=497$
69	R1f	R2c	$[M+H]^+=454$				

实施例 2 的侧臂：表 1 和 2



2-e. 半乳糖醇衍生物在 C-4 位的最终 N-酰化

使用根据一般方法 9 的化学过程以自动方式制备化合物 87 至 416。如果需要，使用一般方法 14 或 15，以碱或酸催化方式水解裂解侧臂上或环上的保护基。

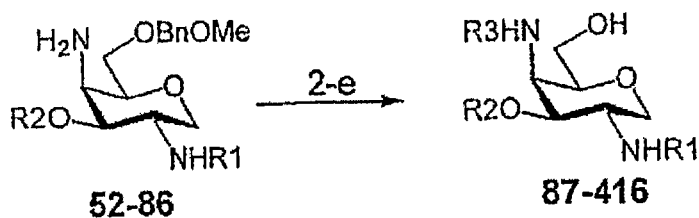
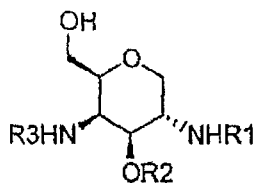


表 3: 1,5-脱水-半乳糖醇化合物库



化合物序号	R1	R2	R3	收率	保留时间 (分钟)	HPLC 方法
87	R1a	R2a	R3a	70	4.72	A
88	R1a	R2a	R3b	83	4.28	A
89	R1a	R2a	R3c	74	4.90	A
90	R1a	R2a	R3d	38	4.44	A
91	R1a	R2a	R3e	10	4.73	A
92	R1a	R2a	R3f	44	4.53	A
92	R1b	R2a	R3b	64	4.73	A
94	R1b	R2a	R3g	77	4.35	A
95	R1c	R2a	R3h	82	5.33	A
96	R1c	R2a	R3a	50	4.28	A
97	R1c	R2a	R3c	42	4.00	A
98	R1c	R2a	R3d	85	4.46	A
99	R1c	R2a	R3f	21	4.62	A
100	R1d	R2a	R3h	84	4.55	A
101	R1d	R2a	R3a	100	4.56	A
102	R1d	R2a	R3b	91	4.72	A
103	R1d	R2a	R3c	70	4.64	A
104	R1d	R2a	R3d	92	5.27	A
105	R1d	R2a	R3f	50	4.73	A
106	R1e	R2a	R3i	100	3.54	A
107	R1e	R2a	R3l	61	4.53	A
108	R1e	R2a	R3b	97	5.74	A
109	R1e	R2a	R3d	93	6.02	A
110	R1e	R2a	R3e	10	6.18	A
111	R1e	R2a	R3f	62	5.74	A
112	R1f	R2a	R3b	80	4.55	A
113	R1f	R2a	R3d	36	5.17	A
114	R1g	R2a	R3j	100	4.55	A
115	R1g	R2a	R3k	96	5.36	A
116	R1g	R2a	R3l	100	6.66	A
117	R1g	R2a	R3m	100	7.01	A
118	R1g	R2a	R3n	100	6.39	A
119	R1g	R2a	R3o	97	4.44	A
120	R1g	R2a	R3o	95	4.37	A
121	R1g	R2a	R3p	90	5.40	A
122	R1f	R2a	R3j	90	4.92	A
123	R1f	R2a	R3k	93	5.14	A
124	R1f	R2a	R3n	96	6.84	A
125	R1f	R2a	R3n	95	7.19	A
126	R1f	R2a	R3o	72	6.48	A

127	R1f	R2a	R3q	63	2.60	A
128	R1h	R2a	R3l	79	4.07	A
129	R1h	R2a	R3m	77	3.52	A
130	R1h	R2a	R3n	100	4.09	A
131	R1h	R2a	R3o	54	5.36	A
132	R1h	R2a	R3g	74	5.50	A
133	R1h	R2a	R3p	91	3.78	A
134	R1i	R2a	R3m	79	4.05	A
135	R1i	R2a	R3r	77.5	1.50	A
136	R1i	R2a	R3s	69	3.77	A
137	R1i	R2a	R3t	100	5.26	A
138	R1i	R2a	R3n	93	5.38	A
139	R1i	R2a	R3v	71	3.83	A
140	R1j	R2a	R3m	87	4.79	A
141	R1j	R2a	R3n	95	5.65	A
142	R1j	R2a	R3r	78	5.08	A
143	R1j	R2a	R3s	81	5.65	A
144	R1j	R2a	R3t	98	5.27	A
145	R1j	R2a	R3n	93	5.08	A
146	R1j	R2a	R3v	99	4.92	A
147	R1b	R2a	R3m	90	4.92	A
148	R1b	R2a	R3n	45	5.10	A
149	R1b	R2a	R3r	97	5.17	A
150	R1b	R2a	R3s	89	5.19	A
151	R1b	R2a	R3t	82	5.54	A
152	R1b	R2a	R3n	95	5.63	A
153	R1b	R2a	R3v	62	6.39	A
154	R1a	R2b	R3b	95	6.73	A
155	R1a	R2b	R3d	100	7.49	A
156	R1b	R2b	R3b	97	6.37	A
157	R1b	R2b	R3d	97	5.00	A
158	R1c	R2b	R3w	16.5	7.47	A
159	R1c	R2b	R3b	98.5	5.27	A
160	R1c	R2b	R3d	99	5.01	A
161	R1c	R2b	R3g	40	4.09	A
162	R1d	R2b	R3b	70.5	4.72	A
163	R1d	R2b	R3d	69	5.74	A
164	R1d	R2b	R3g	95	5.19	A
165	R1e	R2b	R3w	80	4.62	A
166	R1e	R2b	R3b	100	4.28	A
167	R1e	R2b	R3d	100	4.62	A
168	R1e	R2b	R3g	63	4.28	A
169	R1f	R2b	R3d	97	4.44	A
170	R1f	R2b	R3j	100	4.37	A
171	R1f	R2b	R3k	91	4.62	A
172	R1f	R2b	R3l	97	4.18	A
173	R1f	R2b	R3m	65	4.07	A
174	R1f	R2b	R3x	91	4.64	A
175	R1f	R2b	R3q	54	4.99	A
176	R1h	R2b	R3j	85	6.94	A
177	R1h	R2b	R3k	100	6.09	A
178	R1h	R2b	R3l	100	4.92	A
179	R1h	R2b	R3m	92	4.53	A
180	R1h	R2b	R3x	90	5.19	A
181	R1i	R2b	R3m	83	4.61	A

182	R1i	R2b	R3p	15	1.69	A
183	R1i	R2b	R3r	100	4.09	A
184	R1i	R2b	R3s	100	1.69	A
185	R1i	R2b	R3t	96	4.18	A
186	R1i	R2b	R3u	100	4.46	A
187	R1i	R2b	R3v	100	4.94	A
188	R1j	R2b	R3m	97	1.71	A
189	R1j	R2b	R3p	98	1.69	A
190	R1j	R2b	R3r	84	2.07	A
191	R1j	R2b	R3s	100	2.26	A
192	R1j	R2b	R3t	100	1.69	A
193	R1j	R2b	R3u	70	2.26	A
194	R1j	R2b	R3v	100	1.6	A
195	R1j	R2b	R3g	100	3.00	A
196	R1a	R2c	R3w	100	4.41	A
197	R1a	R2c	R3a	50	0.55	A
198	R1a	R2c	R3b	96	1.78	A
199	R1a	R2c	R3c	58	1.69	A
200	R1a	R2c	R3d	95	2.35	A
201	R1a	R2c	R3f	32	2.26	A
202	R1a	R2c	R3g	6	4.14	A
203	R1b	R2c	R3b	100	3.94	A
204	R1b	R2c	R3d	100	4.75	A
205	R1b	R2c	R3f	32	4.9	A
206	R1b	R2c	R3i	83	1.8	A
207	R1c	R2c	R3w	77	1.69	A
208	R1c	R2c	R3a	44	2.17	A
209	R1c	R2c	R3b	99	4.33	A
210	R1c	R2c	R3c	43	2.26	A
211	R1c	R2c	R3d	93	3.34	A
212	R1d	R2c	R3c	94	4.18	A
213	R1d	R2c	R3d	90	5.36	A
214	R1d	R2c	R3e	15	2.17	A
215	R1d	R2c	R3f	91	1.89	A
216	R1e	R2c	R3i	100	1.78	A
217	R1e	R2c	R3w	97	4.55	A
218	R1e	R2c	R3a	80	6.20	A
219	R1e	R2c	R3b	94	3.25	A
220	R1e	R2c	R3c	62	4.09	A
221	R1e	R2c	R3d	91	4.35	A
222	R1e	R2c	R3f	37	4.48	A
223	R1f	R2c	R3b	100	4.83	A
224	R1f	R2c	R3d	96	5.28	A
225	R1g	R2c	R3j	100	1.78	A
226	R1g	R2c	R3k	100	4.00	A
227	R1g	R2c	R3l	100	4.00	A
228	R1g	R2c	R3m	100	5.74	A
229	R1g	R2c	R3x	100	3.73	A
230	R1g	R2c	R3o	100	5.10	A
231	R1g	R2c	R3q	100	4.09	A
232	R1g	R2c	R3p	98	5.56	A
233	R1g	R2c	R3r	95	6.55	A
234	R1f	R2c	R3j	88	6.39	A
235	R1f	R2c	R3k	85	5.13	A
236	R1f	R2c	R3l	89	4.78	A

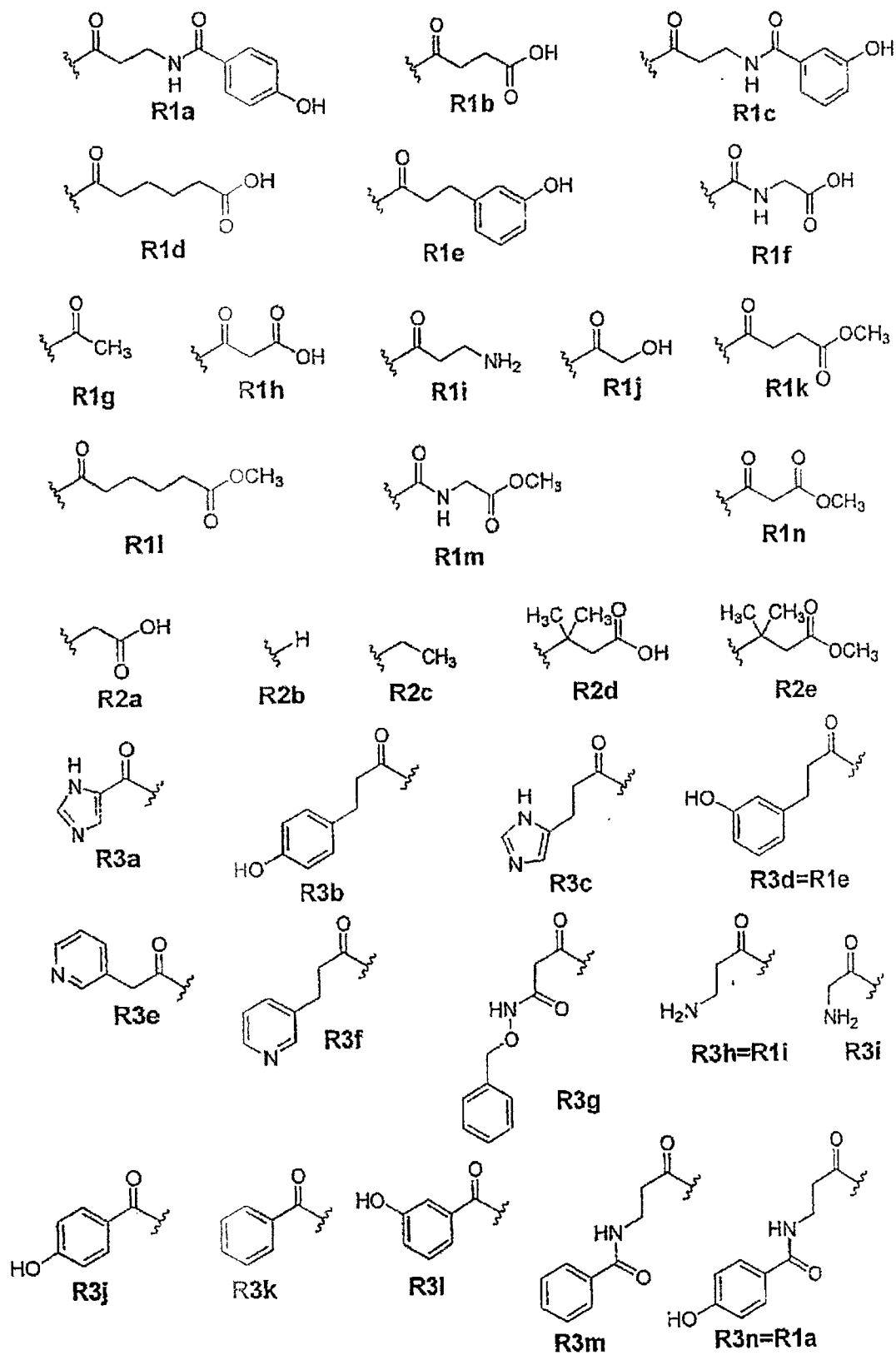
237	R1f	R2c	R3m	94	3.82	A
238	R1f	R2c	R3x	84	4.09	A
239	R1f	R2c	R3o	98	3.08	A
240	R1f	R2c	R3q	98	3.54	A
241	R1f	R2c	R3p	94	3.73	A
242	R1h	R2c	R3j	100	3.91	A
243	R1h	R2c	R3k	86	5.36	A
244	R1h	R2c	R3l	98	4.83	A
245	R1h	R2c	R3m	96	2.35	A
246	R1h	R2c	R3x	100	5.28	A
247	R1f	R2c	R3r	88	5.13	A
248	R1h	R2c	R3o	97	4.78	A
249	R1h	R2c	R3q	98	4.88	A
250	R1h	R2c	R3p	98	4.53	A
251	R1h	R2c	R3q	100	4.68	A
252	R1i	R2c	R3m	91	4.73	A
253	R1i	R2c	R3p	100	4.88	A
254	R1i	R2c	R3s	98	4.73	A
255	R1i	R2c	R3t	82	5.37	A
256	R1i	R2c	R3u	100	6.50	A
257	R1i	R2c	R3v	52	5.18	A
258	R1j	R2c	R3m	92	5.23	A
259	R1j	R2c	R3p	98	5.03	A
260	R1j	R2c	R3r	4	5.18	A
261	R1j	R2c	R3s	100	5.28	A
262	R1j	R2c	R3t	94	5.13	A
263	R1j	R2c	R3u	100	5.00	A
264	R1j	R2c	R3v	100	6.39	A
265	R1j	R2c	R3g	71	4.99	A
266	R1b	R2c	R3m	100	4.83	A
267	R1b	R2c	R3p	98	6.50	A
268	R1b	R2c	R3r	100	4.92	A
269	R1b	R2c	R3s	63	5.14	A
270	R1b	R2c	R3t	95	6.84	A
271	R1b	R2c	R3u	91	7.19	A
272	R1b	R2c	R3v	95	6.48	A
273	R1b	R2d	R3i	55	2.60	A
274	R1b	R2d	R3w	11	3.52	A
275	R1b	R2d	R3a	48	3.75	A
276	R1b	R2d	R3b	48	5.36	A
277	R1b	R2d	R3d	85	5.50	A
278	R1b	R2d	R3e	11	3.78	A
279	R1b	R2d	R3f	46	4.05	A
280	R1f	R2d	R3i	73	1.50	A
281	R1f	R2d	R3w	21	3.77	A
282	R1f	R2d	R3b	81	5.26	A
283	R1f	R2d	R3d	91	5.38	A
284	R1f	R2d	R3f	78	3.83	A
285	R1g	R2d	R3j	100	4.79	A
286	R1g	R2d	R3k	100	5.65	A
287	R1g	R2d	R3l	100	5.08	A
288	R1g	R2d	R3m	100	5.65	A
289	R1g	R2d	R3o	100	5.27	A
290	R1g	R2d	R3r	100	5.08	A
291	R1f	R2d	R3j	72	4.92	A

292	R1f	R2d	R3l	100	5.08	A
293	R1f	R2d	R3x	28	5.10	A
294	R1f	R2d	R3o	25	5.17	A
295	R1f	R2d	R3r	100	5.19	A
296	R1h	R2d	R3k	72	5.54	A
297	R1j	R2d	R3p	56	5.63	A
298	R1j	R2d	R3r	66	5.10	A
299	R1j	R2d	R3l	42	6.73	A
300	R1j	R2d	R3u	100	7.49	A
301	R1j	R2d	R3v	100	6.37	A
302	R1b	R2d	R3r	5	5.00	A
303	R1b	R2d	R3u	100	7.47	A
304	R1c	R2a	R3b	100	5.27	A
305	R1e	R2a	R3w	88	4.72	A
306	R1a	R2a	R3y	64	4.61	A
307	R1b	R2a	R3h	95	1.69	A
308	R1b	R2a	R3w	13	4.09	A
309	R1b	R2a	R3a	76	1.69	A
310	R1b	R2a	R3f	59	4.18	A
311	R1c	R2a	R3y	90	4.46	A
312	R1e	R2a	R3z	84	4.94	A
313	R1f	R2a	R3l	100	1.71	A
314	R1f	R2a	R3w	72	1.69	A
315	R1f	R2a	R3a	64	2.07	A
316	R1f	R2a	R3e	82	2.26	A
317	R1f	R2a	R3f	98	1.69	A
318	R1i	R2a	R3l	42	2.26	B
319	R1i	R2a	R32	78	1.60	B
320	R1j	R2a	R32	56	3.00	B
321	R1a	R2b	R33	70	4.41	A
322	R1a	R2b	R3f	90	0.55	A
323	R1b	R2b	R3w	94	1.78	B
324	R1b	R2b	R3c	69	1.69	B
325	R1b	R2b	R3e	12	2.35	B
326	R1d	R2b	R3i	98	2.26	B
327	R1d	R2b	R3z	78	4.14	A
328	R1d	R2b	R3w	82	2.33	B
329	R1e	R2b	R3z	66	4.75	A
330	R1e	R2b	R3c	81	4.9	B
331	R1f	R2b	R3l	100	1.8	B
332	R1f	R2b	R3w	91	1.69	B
333	R1f	R2b	R3c	93	2.17	B
334	R1a	R2c	R3z	52	4.33	A
335	R1b	R2c	R3l	98	2.26	B
336	R1b	R2c	R3a	28	3.34	B
337	R1d	R2c	R3z	60	4.18	A
338	R1e	R2c	R3z	23	4.73	A
339	R1f	R2c	R3l	100	2.17	B
340	R1f	R2c	R3z	87	1.89	A
341	R1f	R2c	R3c	100	2.35	B
342	R1f	R2c	R3f	48	4.55	B
343	R1b	R2d	R3s	50	6.20	A
344	R1a	R2b	R3l	22	3.25	A
345	R1a	R2b	R3w	100	4.09	A
346	R1a	R2c	R3e	34	4.35	A

347	R1b	R2a	R3e	53	4.48	A
348	R1f	R2a	R3c	76	1.78	A
349	R1b	R2b	R3i	85	1.48	B
350	R1b	R2b	R3a	19	1.78	B
351	R1c	R2a	R3g	41	5.74	A
352	R1d	R2a	R3w	80	3.73	A
353	R1h	R2d	R3x	46	5.13	A
354	R1b	R2a	R3d	62	5.00	A
355	R1j	R2b	R32	53	1.41	B
356	R1j	R2b	R32	75	1.67	B
357	R1b	R2b	R32	41	1.72	B
358	R1b	R2b	R3m	52	4.88	A
359	R1b	R2b	R3r	84	4.49	A
360	R1b	R2b	R3s	64	5.57	A
361	R1b	R2b	R3t	63	6.87	A
362	R1b	R2b	R3u	100	7.13	A
363	R1b	R2b	R3v	51	6.44	A
364	R1i	R2c	R32	100	59	B
365	R1j	R2c	R32	42	3.36	B
366	R1b	R2c	R32	60	4.1	A
367	R1j	R2d	R32	7	4.14	A
368	R1b	R2d	R32	25	4.53	A
369	R1a	R2e	R3c	87	4.26	A
370	R1c	R2e	R3a	85	4.46	A
371	R1h	R2e	R3o	53	4.73	A
372	R1i	R2e	R3v	100	5.57	A
373	R1k	R2b	R3b	25	5.19	A
374	R1l	R2b	R3b	95	5.28	A
375	R1l	R2b	R3d	100	5.38	A
376	R1m	R2b	R3d	50	4.73	A
377	R1n	R2b	R3k	53	4.55	A
378	R1k	R2c	R3b	72	5.36	A
379	R1k	R2c	R3d	54	5.56	A
380	R1k	R2c	R3u	74	7.68	A
381	R1b	R2f	R3i	47	4.48	A
382	R1b	R2f	R3b	90	5.68	A
383	R1b	R2f	R3d	84	5.78	A
384	R1f	R2f	R3i	69	4.28	A
385	R1f	R2f	R3b	83	5.58	A
386	R1f	R2f	R3d	89	5.68	A
387	R1g	R2f	R3m	45	5.68	A
388	R1f	R2f	R3o	66	5.48	A
389	R1f	R2f	R3p	32	5.27	A
390	R1h	R2f	R3k	59	6.28	A
391	R1h	R2f	R3l	91	5.65	A
392	R1h	R2f	R3p	97	5.82	A
393	R1h	R2f	R3r	97	5.01	A
394	R1j	R2f	R3m	81	5.28	A
395	R1j	R2f	R3p	91	5.78	A
396	R1j	R2f	R3t	92	6.78	A
397	R1j	R2f	R3u	99	7.33	A
398	R1j	R2f	R3v	100	6.63	A
399	R1b	R2f	R3p	89	5.91	A
400	R1b	R2f	R3s	82	6.18	A
401	R1b	R2f	R3t	100	7.03	A

402	R1b	R2f	R3u	88	7.83	A
403	R1f	R2b	R3i	54	4.4	A
404	R1c	R2e	R3i	70	3.82	A
405	R1f	R2a	R3c	39	4.46	B
406	R1f	R2c	R3z	69	4.18	A
407	R1f	R2f	R33	21	10.48	A
408	R1h	R2f	R3m	58	5.58	A
409	R1h	R2f	R3x	92	5.60	A
410	R1j	R2f	R3g	73	6.2	A
411	R1b	R2f	R3m	46	5.68	A
412	R1k	R2b	R3r	50	5.14	A
413	R1k	R2b	R3s	54	6.05	A
414	R1k	R2b	R3t	88.5	7.15	A
415	R1k	R2b	R3u	100	7.35	A
416	R1k	R2b	R3v	100	6.79	A

表 3 半乳糖醇库的官能团



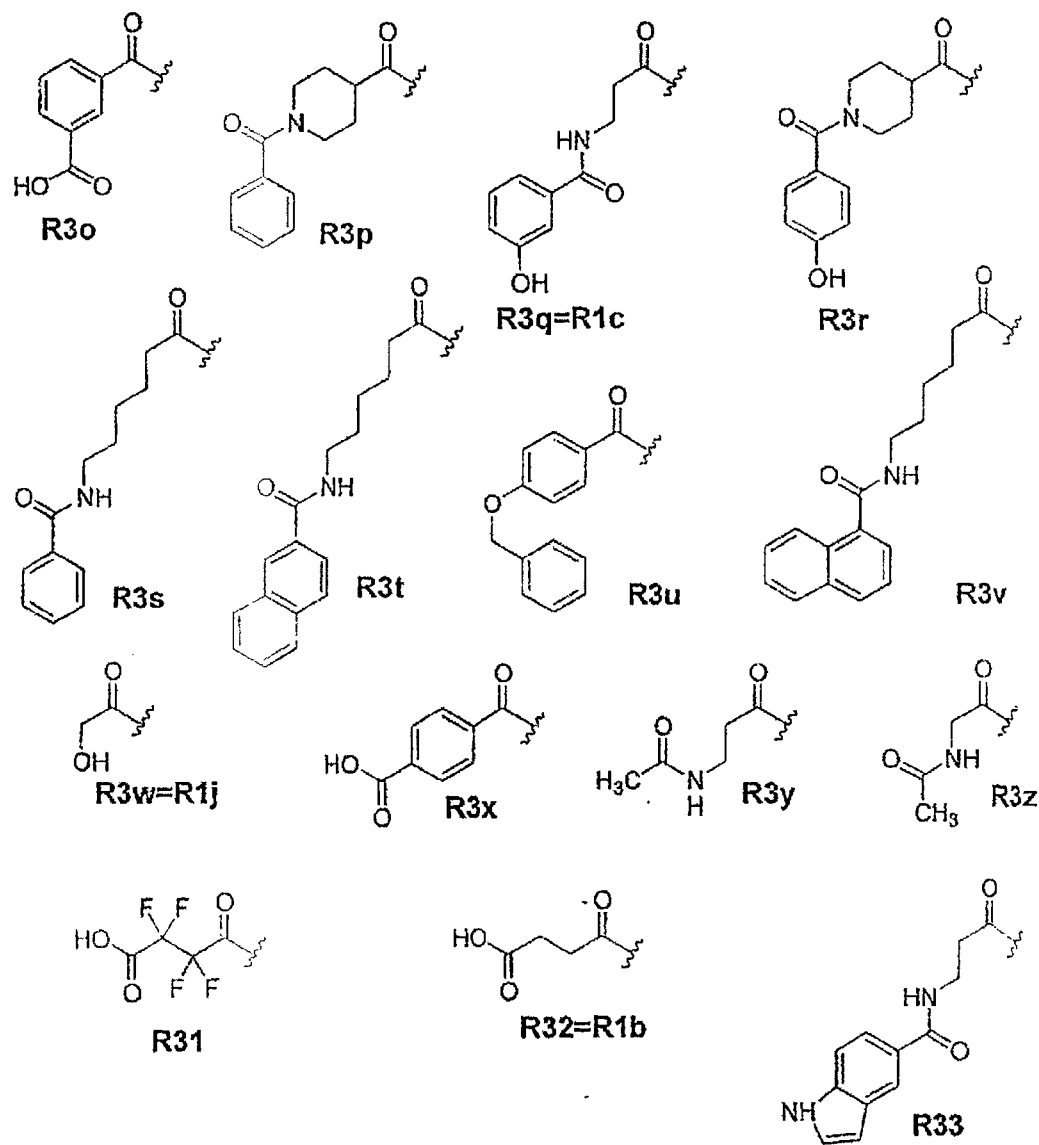


表 3 中化合物的 HPLC 方法

方法 A

时间	H ₂ O%	MeCN%	流速 ml/min
0	100	0	2
2	100	0	2
10	40	60	2
12	0	100	2

Agilent SB Zorbax C18 4.6×50 毫米(5 微米, 80Å)

LC 流动相: 乙腈 : 水 0.1%甲酸

方法 B

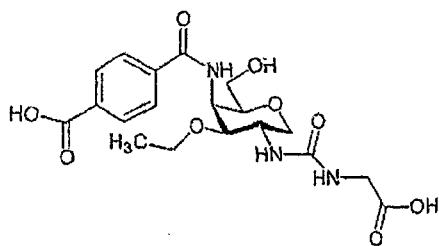
时间	H ₂ O%	MeCN%	流速 ml/min
0	100	0	2
1	100	0	2
7	65	35	2
8	0	100	2
9	0	100	2

Agilent SB Zorbax Phenyl 4.6×150 毫米(5 微米)

LC 流动相：乙腈：水 0.1%甲酸

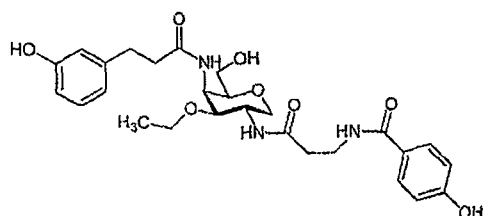
最终库的三种化合物的 ¹H-NMR 数据

化合物(238)



δ_H (400 MHz; CDCl₃) 1.01 (3H, t, J 7.0 Hz), 2.49 (2H 预期), 2.95 (1H, t, J 10.9 Hz), 3.30-3.80 (6H 预期), 3.90 (1H, m), 4.00 (1H, dd, J 10.6 Hz 和 J 5.4 Hz), 4.63 (1H, br. s), 4.75 (1H, dd, J 9.4 Hz 和 J 3.4 Hz), 6.00 (1H, d, J 6.4 Hz), 6.16 (1H, t, J 5.8 Hz), 7.55 (1H, t, J 7.8 Hz), 8.02 (2H, t, J 6.4 Hz), 8.25 (1H, d, J 10.0 Hz)和 8.33 (1H, d, J 1.2 Hz)。

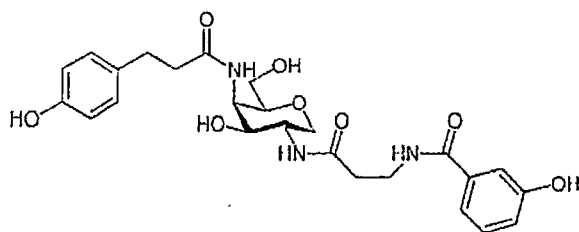
化合物 200



δ_H (400 MHz; CDCl₃) 0.94 (3H, t, J 7.0 Hz), 1.07 (2H, t, J 6.8 Hz), 2.30-2.40 (4H 预期), 2.49 (2H 预期), 2.60-3.00 (4H 预期), 3.30-3.85

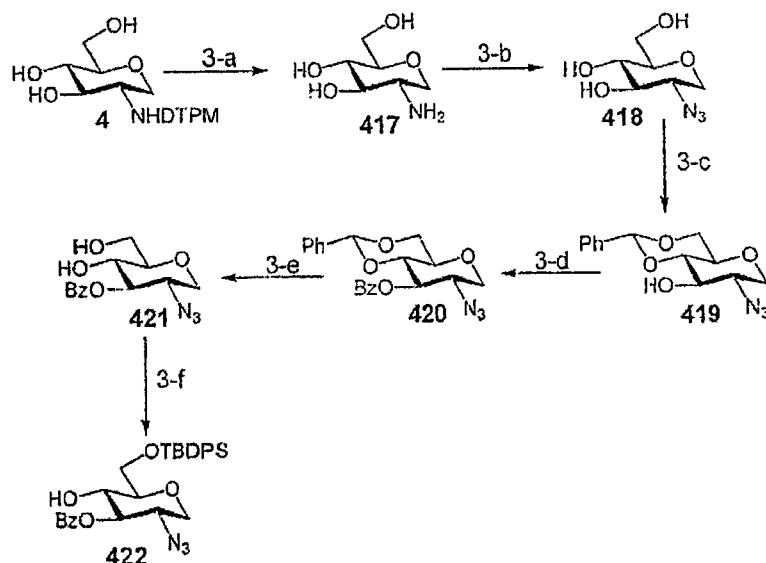
(4H 预期), 3.91-4.10 (2H, m), 4.44 (1H, dd, J 9.8 Hz 和 J 4.2 Hz), 4.49 (1H, br. s), 6.57 (2H, m), 6.75 (2H, dd, J 8.6 Hz 和 J 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.66 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.78 (2H, dd, J 14.8 Hz 和 J 8.4 Hz), 8.22 (1H, q, J 11.6 Hz 和 J 5.6 Hz), 9.2 (1H, s) 和 9.94 (1H, d, J 9.2 Hz)。

化合物 159



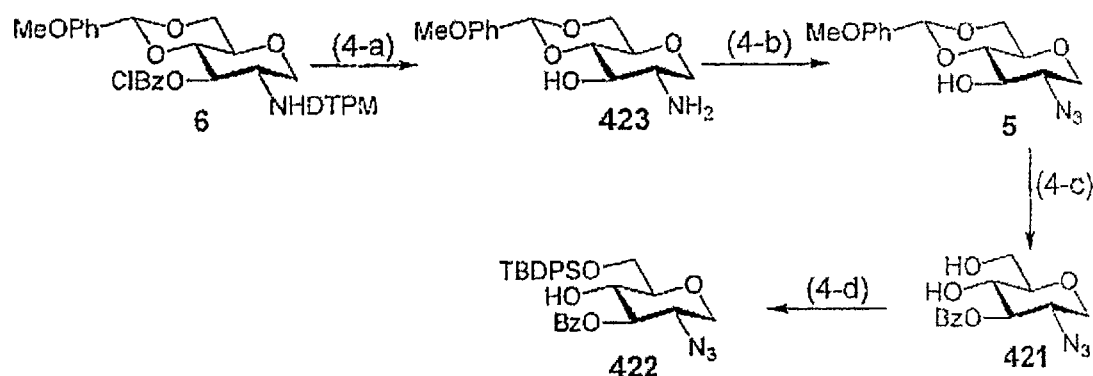
δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 2.30-2.90 (6H 预期), 3.05-3.46 (7H 预期), 3.59 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.93 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J 8.8 Hz 和 J 4.4 Hz), 4.49 (1H, t, J 6.0 Hz), 4.77 (1H, d, J 4.8 Hz), 6.64 (1H, dd, J 6.4 Hz 和 J 2.0 Hz), 6.87 (1H, m), 6.98 (2H, dd, J 8.6 Hz 和 J 2.6 Hz), 7.20 (2H, dt, J 5.4 Hz 和 J 2.2 Hz), 7.74 (1H, dd, J 20.4 Hz 和 J 9.2 Hz), 8.34 (1H, t, J 5.6 Hz), 9.11 (1H, d, J 11.6 Hz) 和 9.60 (1H, br. s)。

实施例 3: 1,5-脱水-2-叠氨基-3-O-苯甲酰基-6-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2-脱氧-D-葡萄糖醇的合成



3-a. 一般方法 8; 3-b. 一般方法 17; 3-c. 一般方法 4; 3-d. 一般方法 5; 3-e. 一般方法 18; 3-f. 一般方法 19。

实施例 4: 1,5-脱水-2-叠氮基-3-O-苯甲酰基-6-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2-脱氧-D-葡萄糖醇的合成



4-a. 葡萄糖醇结构单元 6 的 O-和 N-脱保护, 形成葡萄糖醇 423

根据一般方法 16 合成化合物 423, 87.2%收率(0.837 克)。[M+H]⁺ = 282.30; 经 ELSD 98%纯度。

4-b. 从结构单元 423 形成 2-脱氧-2-叠氮基葡萄糖醇结构单元 5

根据一般方法 17 中所述的程序形成结构单元 5; [M+H]⁺ = 308.1; 经 ELSD 98%纯度。

R_t = 4.62 分钟(Agilent SB Zorbax C18 4.6×50 毫米(5 微米, 80Å);
LC 流动相: 乙腈 : 水 0.1%甲酸) 梯度如下:

时间(分钟)	水%	CH ₃ CN%	流速 ml/min
0.00	90.0	10.0	1.500
1.00	90.0	10.0	1.500
7.00	0.0	100.0	1.500
12.00	0.0	100.0	1.500
20.00	0.0	100.0	1.500

4-c. 从结构单元 5 三步制备结构单元 421

使化合物 421 经历一般方法 18 中所述的条件。然后使该反应的

产物直接经历一般方法 3 中所述的条件。最后使该物质经历一般方法 19 中所述的条件，得到白色固体 5，纯化后收率为 69%； $[M+H]^+ = 294.6$ 。

$R_t = 3.52$ 分钟(Agilent SB Zorbax C18 4.6×50 毫米(5 微米, 80Å)；

LC 流动相：乙腈：水 0.1%甲酸) 梯度如下：

时间(分钟)	水%	CH ₃ CN%	流速 ml/min
0.00	90.0	10.0	2.00
1.00	90.0	10.0	2.00
7.00	0.0	100.0	2.00
12.00	0.0	100.0	2.00
13.00	90.0	10.0	2.00
15.00	90.0	10.0	2.00

4-d. 结构单元 421 的甲硅烷基保护，形成结构单元 422

根据一般方法 19 中所述的程序形成化合物 422，收率 87%， $[M+H]^+ = 532.3$ ；经 ELSD 纯度为 100%。

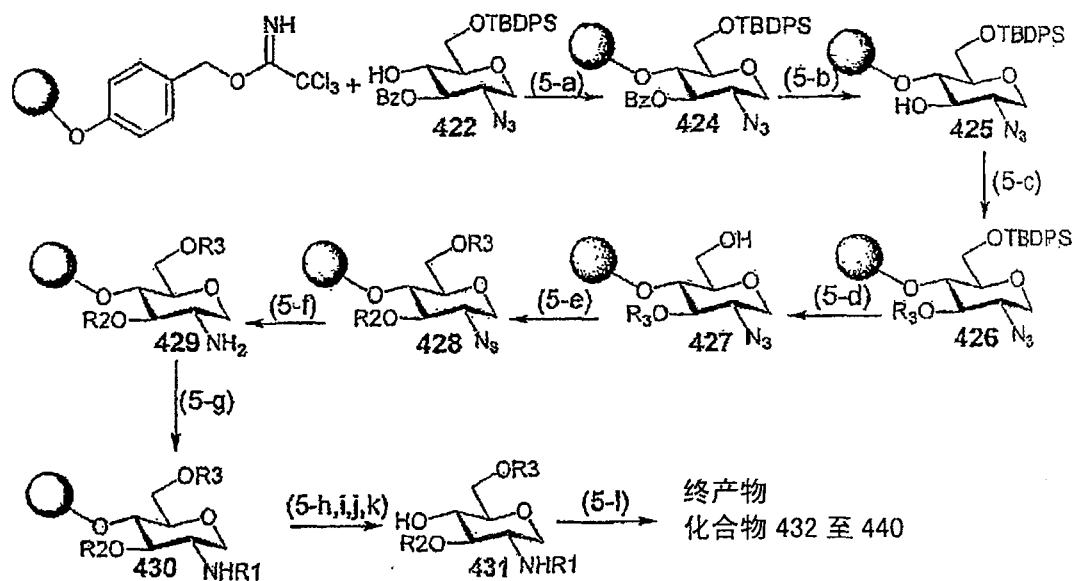
$R_t = 6.84$ 分钟(Agilent SB Zorbax C18 4.6×50 毫米(5 微米, 80Å)；

LC 流动相：乙腈：水 0.1%甲酸) 梯度如下：

时间(分钟)	水%	CH ₃ CN%	流速 ml/min
0.00	90.0	10.0	2.00
1.00	90.0	10.0	2.00
7.00	0.0	100.0	2.00
14.00	0.0	100.0	2.00
15.00	90.0	10.0	2.00

化合物 422 的光谱分析：¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 0.99 (s, 9H), 2.99 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 11.1, 11.5$ Hz, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 2H), 4.02 (dd, $J = 5.4, 11.5$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 9.2, 9.7$ Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 8H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H)。

实施例 5: 制备葡萄糖醇肽模拟物库的一般合成途径



5-a. 将葡萄糖醇结构单元 422 与三氯乙酰亚胺酯衍生化的王氏树脂偶联, 得到 424

根据一般方法 20 中概括的程序制备结构单元树脂缀合物

5-b. 除去苯甲酰基形成 425

根据一般方法 21 制备由 424 号表示的化合物。

5-c. 在 3 位烷基化缀合物 425, 得到树脂结构单元 426

使由 425 号代表的化合物经历一般方法 22 中所述的条件, 得到化合物 426。

5-d. 除去 TBDPS 基团

使由 426 表示的树脂经历一般方法 23 中所述的条件。

5-e. 在 6 位烷基化提供

如一般方法 22 所述烷基化由 427 表示的树脂键合化合物。

5-f. 还原叠氮基提供

使由 428 表示的树脂键合化合物经历如一般方法 24 所述的条件。

5-g. N-酰化

使由 429 表示的树脂经历一般方法 25 中所述的条件：方法 1，或者经历一般方法 22 中所述的条件：方法 2。

5-h. 硝基的还原

如果需要，根据一般方法 26 中所述的程序，将侧臂上的取代基硝基还原成胺。

5-i. Fmoc 保护基的脱保护

如果需要，根据一般方法 27 中所述的程序，将侧臂上的保护基脱保护。

5-j. 氨基的脒基化

如果需要，根据一般方法 28 中所述的程序，将侧臂上的氨基取代基脒基化。

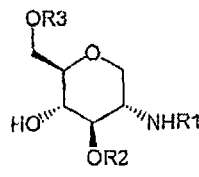
5-k. 从树脂上裂解终产物

根据一般方法 29 中所述的程序，从树脂上裂解终产物。终产物用 HPLC-MS 纯化(参见表 4)。

5-l. Me 酯的水解

如果需要，单独用 LiOH (0.5 摩尔)的 MeOH/水(1/1) (pH ~14)溶液将由 431 表示的裂解混合物处理一周。真空除去溶剂，并且用 HPLC 纯化残余物。

表 4：葡萄糖醇化合物库



化合物号	R1	R2	R3	M+H	纯度 (%)	Rt	产量 mg	收率 ² %
432	R1a	R2a	R3a	509.1	85.8 ELSD	3.71	14.1	53.9
433	R1c	R2b	R3b	507.2	63.6 UV	3.38	4.9	18.7
434	R1d	R2b	R3c	555.2	77.9UV	4.04		14.1
435	R1d	R2b	R3d	541.1		3.62	8.6	30.9
436	R1a	R2c	R3a	369.1	73.2 ELSD	0.86	9.6	50.5
437	R1b	R2c	R3c	453.2	80-UV	3.18		
438	R1b	R2c	R3d	439.1		2.52	1.6	7.1
439	R1e	R3b	R3a	487.1	63.8-UV	2.55	12.9	51.6
440	R1f	R3b	R3a	446.1	65-UV	2.39	3.6	15.7

¹UV 表示紫外检测的纯度，ELSD 表示由电子光散射检测的纯度。

²从整个固相工序计算的收率；使用 140 毫克树脂制备每种化合物；
换算是 0.368 毫摩尔/克，因此原料的量是 0.0515 摩尔。

表 4 的侧臂：

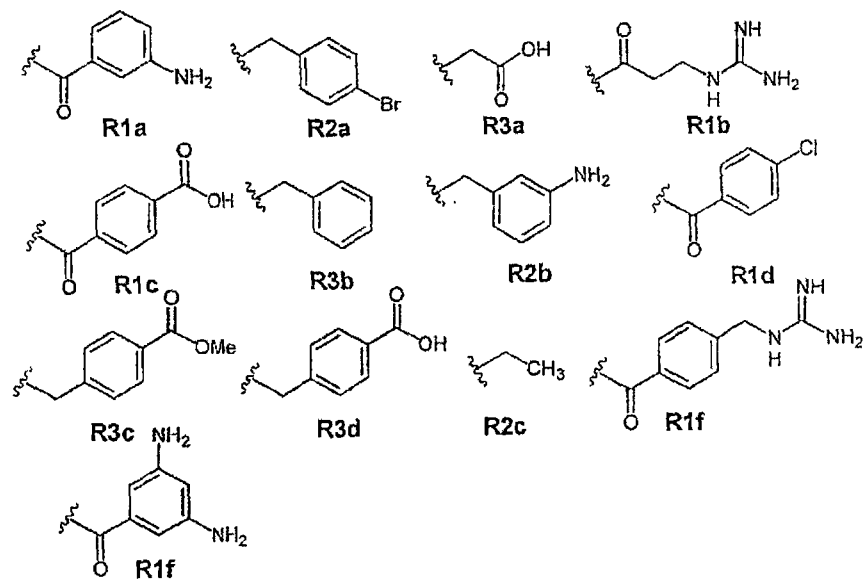
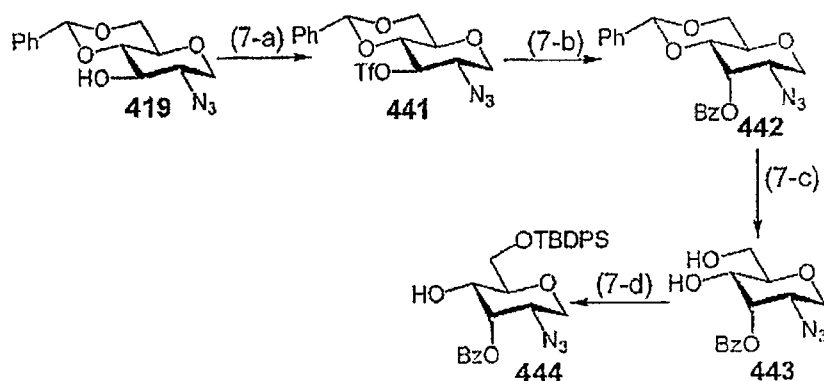


表 4 中化合物的 HPLC 方法:

(Agilent SB Zorbax C18 4.6×50 毫米(5 微米, 80Å) LC 流动相: 乙腈 : 水 0.1%甲酸) 梯度如下:

时间(分钟)	水%	CH ₃ CN%	流速 ml/min
0.00	95.0	5.0	2.00
1.00	95.0	5.0	2.00
7.00	0.0	100.0	2.00
12.00	0.0	100.0	2.00
13.00	95.0	5.0	2.00
15.00	95.0	5.0	2.00

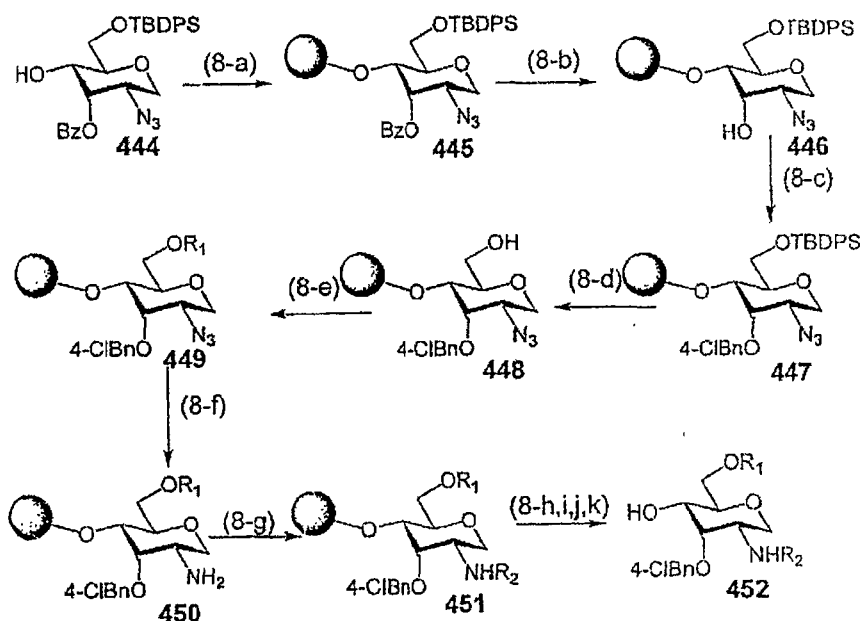
实施例 7: 蒜糖醇结构单元合成7-a. 3-O-三氟甲磺酸葡糖醇(3-O-Triflate Glucitol) 441 的合成

在无水 DCM (7.0 毫升)中溶解化合物 419 (300 毫克, 1.08 毫摩尔) 和对称的可力丁(0.22 毫升, 1.65 毫摩尔), 然后将溶液冷却至-25℃。向该溶液中注入三氟甲磺酸酐(0.27 毫升, 1.65 毫摩尔)的 DCM (2.77 毫升)溶液, 并且使反应进行过夜。将溶液浓缩至干, 将残余物溶解在 DCM (15 毫升)中, 然后用 0.5 摩尔 HCl 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机相, 过滤, 并且真空除去溶剂, 得到产物 441 (339 毫克, 90.3%)。

7-b. 在 C-3 位反转葡糖醇单元, 形成蒜糖醇单元 442

向化合物 441 (4.089 毫摩尔)的 DMF (7 毫升)溶液中加入 LiOBz (1.794 毫摩尔)的 DMF (7 毫升)溶液。使反应在室温下进行过夜。真

实施例 8: 使用 H-阿洛糖结构单元的原型库



8-a. 使蒜糖醇结构单元 444 与三氯乙酰亚胺酯衍生化的王氏树脂偶联, 得到 445

根据一般方法 20 中概括的程序制备结构单元-树脂缀合物。

8-b. 除去苯甲酰基, 形成 446

根据一般方法 21 从前体 445 制备化合物 446。

8-c. 在 3 位烷基化缀合物 446, 得到树脂-结构单元 447

使由 446 表示的化合物经历如一般方法 22 所述的条件, 得到化合物 447。

8-d. 除去 TBDPS 基团

使由 447 表示的化合物经历如一般方法 23 所述的条件。

8-e. 在 6 位烷基化

如一般方法 22 所述烷基化由 448 表示的树脂键合化合物。

8-f. 叠氮基的还原

使由 449 表示的树脂键合化合物经历如一般方法 24 所述的条件。

8-g. N-酰化

使由 450 表示的树脂经历一般方法 25 中所述的条件：方法 1，或者经历一般方法 25 中所述的条件：方法 2。

8-h. 硝基的还原

如果需要，根据一般方法 26 中所述的程序，将侧臂上的取代基硝基还原成胺。

8-i. Fmoc 保护基的脱保护

如果需要，根据一般方法 27 中所述的程序，将侧臂上的 Fmoc 保护基脱保护。

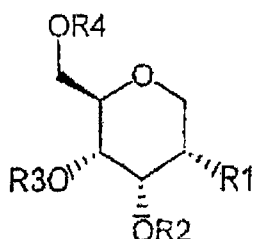
8-j. 氨基的脒基化

如果需要，根据一般方法 28 中所述的程序，将侧臂上的氨基取代基脒基化。

8-k. 从树脂上裂解终产物(14-终产物)

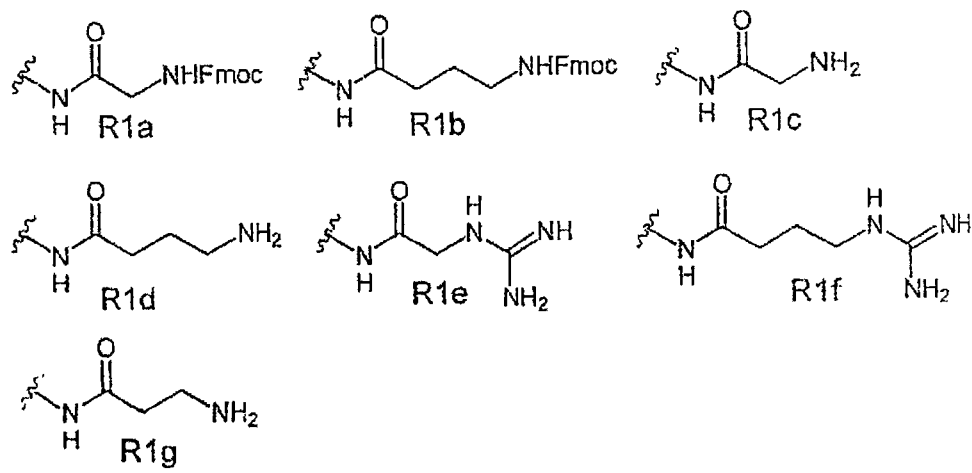
根据一般方法 29 中所述的程序从树脂上裂解终产物，得到由 452 表示的化合物。用 HPLC-MS 纯化终产物。

表 6: 蒜糖醇基结构单元中间体和终产物的结构和分析数据

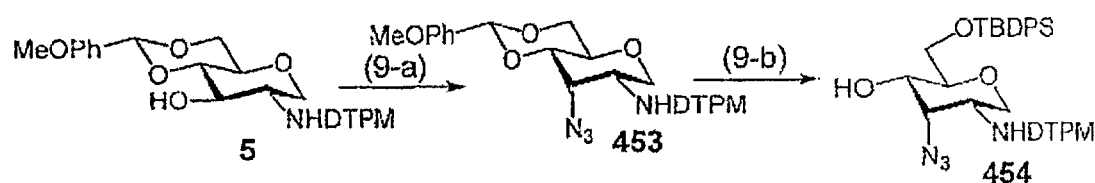


化合物	R1	R2	R3	R4	Exp. Mol. M+H
453	N ₃	Bz	H	TBDPS	532.27
454	N ₃	H	H	TBDPS	428.20
455	N ₃	对氯苄基	H	TBDPS	552.25
456	N ₃	对氯苄基	H	H	314.1
457	N ₃	对氯苄基	H	对氯苄基	无数据
458	N ₃	对氯苄基	H	2-萘基	454.27
459	NH ₂	对氯苄基	H	p-ClBn	412.20
460	NH ₂	对氯苄基	H	2-萘基	428.20
461	R1a	对氯苄基	H	p-ClBn	691.40
462	R1a	对氯苄基	H	2-萘基	707.40
463	R1a	对氯苄基	H	4-甲基联苯基	733.42
464	R1b	对氯苄基	H	p-ClBn	719.40
465	R1b	对氯苄基	H	2-萘基	735.50
466	R1b	对氯苄基	H	4-甲基联苯基	747.44
452a	R1c	对氯苄基	H	p-ClBn	469.26
452b	R1c	对氯苄基	H	2-萘基	485.32
452c	R1d	对氯苄基	H	p-ClBn	497.26
452d	R1d	对氯苄基	H	2-萘基	513.37
452f	R1e	对氯苄基	H	p-ClBn	511.28
452g	R1e	对氯苄基	H	2-萘基	527.33
452h	R1f	对氯苄基	H	p-ClBn	539.31
452i	R1f	对氯苄基	H	2-萘基	555.38
452j	R1g	对氯苄基	H	4-甲基联苯基	525.30
452k	R1c	对氯苄基	H	4-甲基联苯基	511.20

表 6 的侧臂



实施例 9: 1,5-脱水-3-叠氮基-6-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-2,3-二脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-D-蒜糖醇的合成



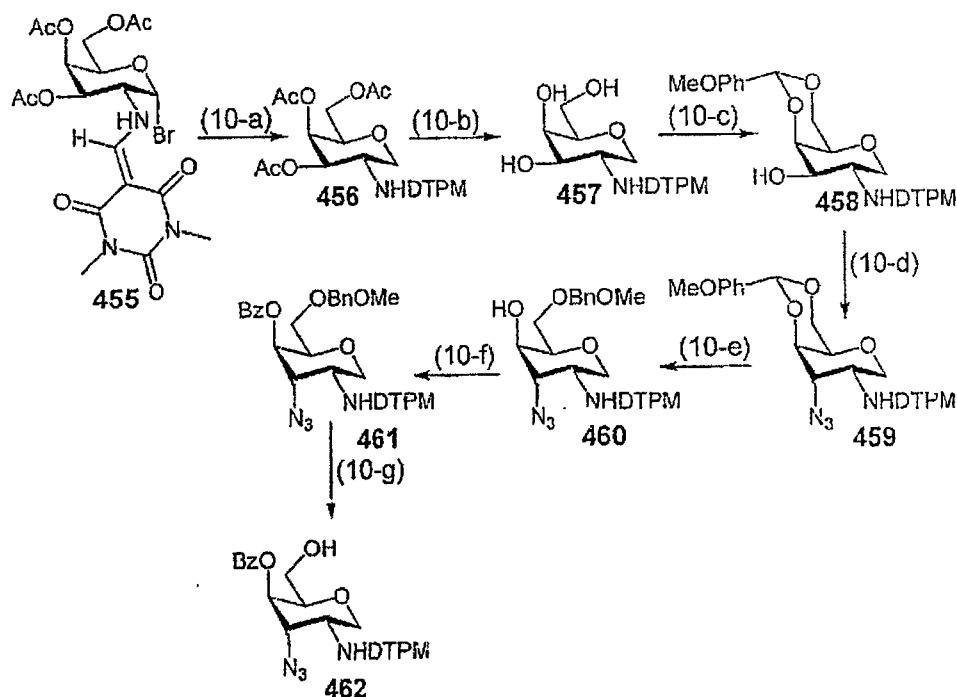
9-a. 从葡萄糖醇前体形成氨基蒜糖醇结构单元

根据一般方法 6 中所述的程序反应化合物 5。

9-b. 形成甲硅烷基保护的结构单元

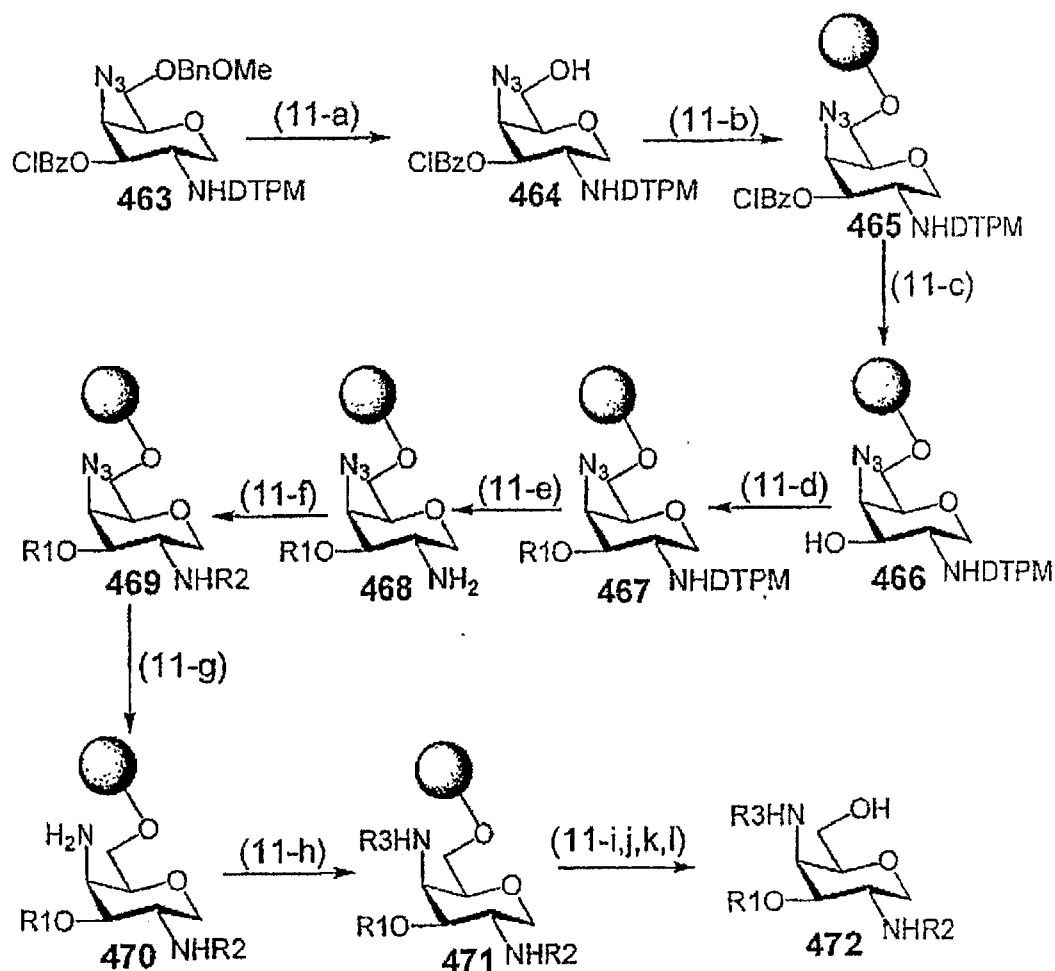
根据一般方法 18 中所述的程序反应化合物 453。根据一般方法 19 中所述的程序反应该反应的产物，得到化合物 454。

实施例 10: 1,5-脱水-3-叠氮基-4-O-苯甲酰基-2,3-二脱氧-2-[(1,3-二甲基-2,4,6-(1H,3H,5H)-三氧嘧啶-5-亚基)甲氨基]-6-O-(4-甲氧基苄基)-D-葡萄糖醇的合成



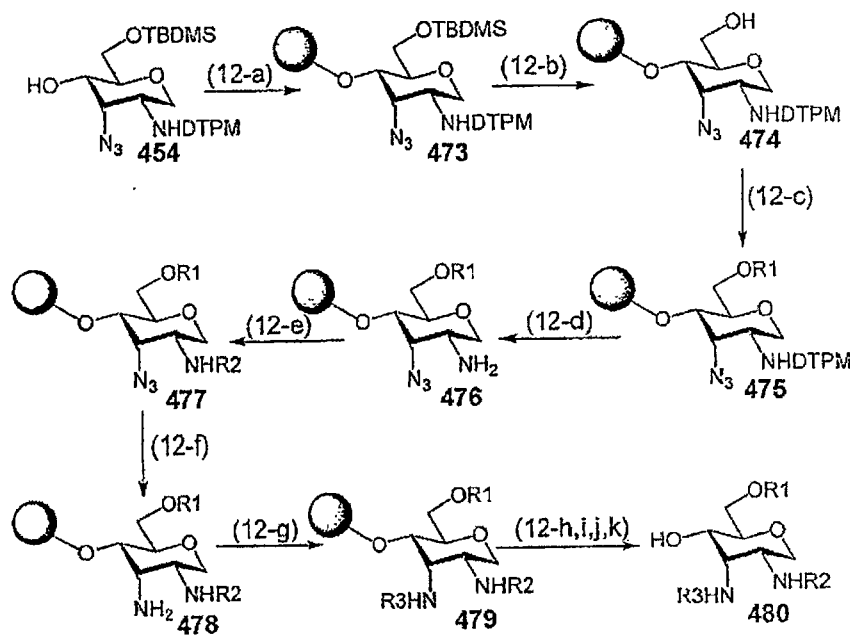
10-a. 一般方法 2; 10-b. 一般方法 3; 10-c. 一般方法 4; 10-d. 一般方法 6; 10-e. 一般方法 33; 10-f. 一般方法 5; 10-g. 一般方法 14。

实施例 11: 使用半乳糖醇结构单元通过固相技术合成化合物库



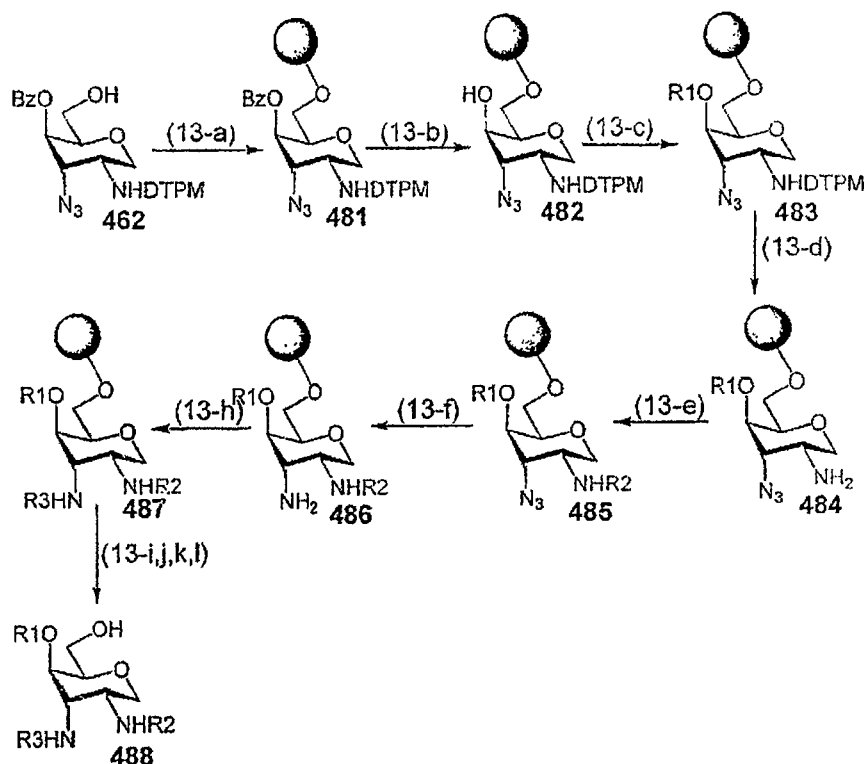
11-a. 一般方法 14; 11-b. 一般方法 20; 11-c. 一般方法 21; 11-d. 一般方法 22; 11-e. 一般方法 32; 11-f. 一般方法 25; 11-g. 一般方法 24; 11-h. 一般方法 25; 11-i 至 l 从一般方法 26-29 中(适当)选择。

实施例 12：2,5-二氨基-蒜糖醇库的固相合成



12-a. 一般方法 20；12-b. 一般方法 23；12-c. 一般方法 22；12-d. 一般方法 32；12-e. 一般方法 25；12-f. 一般方法 24；12-g. 一般方法 25；12-h 至 k 从一般方法 26-29 中(适当)选择。

实施例 13: 使用二氨基葡萄糖醇基结构单元通过固相技术合成化合物库



13-a. 一般方法 20; 13-b. 一般方法 21; 13-c. 一般方法 22; 13-d. 一般方法 31; 13-e. 一般方法 25; 13-f. 一般方法 24; 13-g. 一般方法 25; 13-h 至 k 从一般方法 26-29 中(适当)选择。

实施例 14: 示例库 1 的合成

第一部分: 在本实施例中, 三种不同肽残基的三种不同模拟物(即 Phe 模拟物 1、2 和 3, Lys 模拟物 1、2 和 3, 及 Trp 模拟物 1、2 和 3[§]) 维持它们在骨架上的位置(Phe=R¹, Lys=R², Trp=R³), 但不同的模拟物彼此不同。

第二部分: 另外在本实施例中, 三种不同肽残基的三种不同模拟物(即 Phe 模拟物 1、2 和 3, Lys 模拟物 1、2 和 3, 及 Trp 模拟物 1、2 和 3[§])骨架周围的取代点不同, 即 Phe 模拟物从 R¹ 移至 R² 至 R³, 以此

类推。

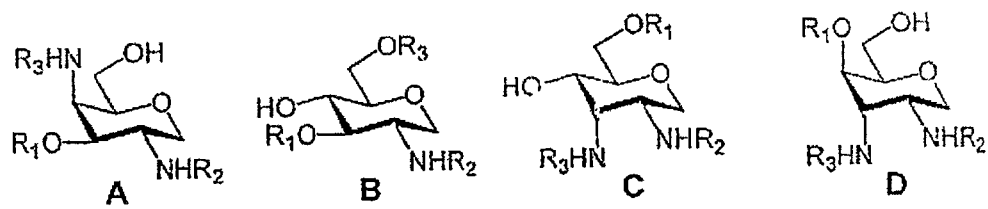


表 8

R1	R2	R3
第一部分		
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 1
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 2
Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 3
Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 3

第二部分		
Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 1	Phe 模拟物 1
Trp 模拟物 1	Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 1
Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 1	Phe 模拟物 1
Trp 模拟物 1	Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 2
Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 1	Phe 模拟物 1
Trp 模拟物 1	Phe 模拟物 1	Lys 模拟物 3
Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 2	Phe 模拟物 2
Trp 模拟物 2	Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 1
Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 2	Phe 模拟物 2
Trp 模拟物 2	Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 2
Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 2	Phe 模拟物 2
Trp 模拟物 2	Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 3
Lys 模拟物 1	Trp 模拟物 3	Phe 模拟物 3
Trp 模拟物 3	Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 1
Lys 模拟物 2	Trp 模拟物 3	Phe 模拟物 3
Trp 模拟物 3	Phe 模拟物 2	Lys 模拟物 2
Lys 模拟物 3	Trp 模拟物 3	Phe 模拟物 3
Trp 模拟物 3	Phe 模拟物 3	Lys 模拟物 3

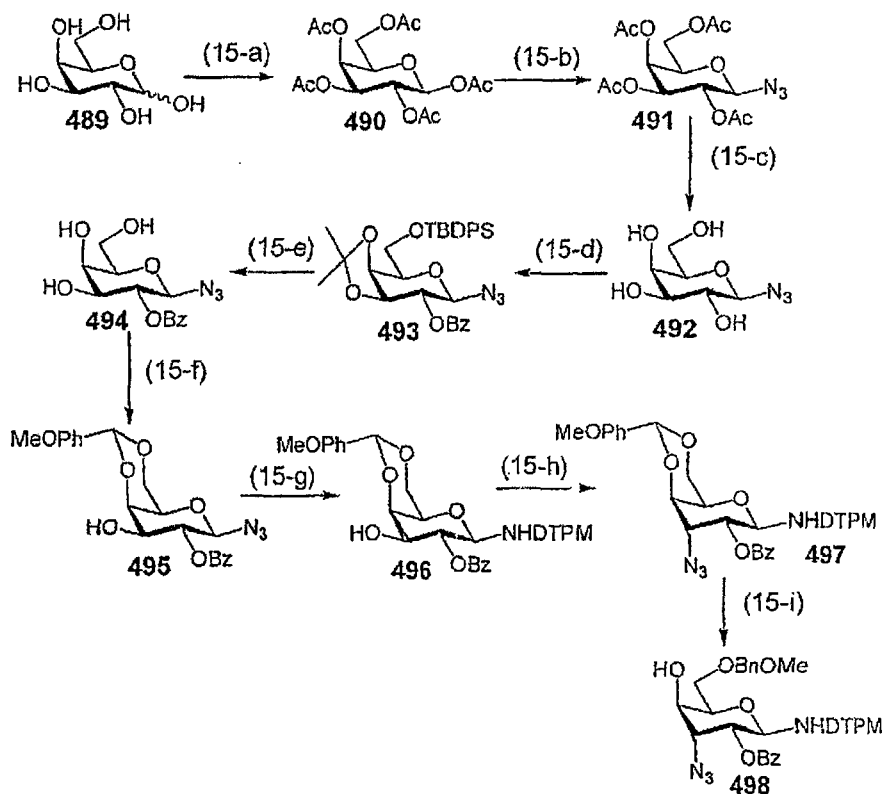
§ 各种骨架取代基 Lys、Phe 和 Trp 模拟物 1、2 和 3 列在以下表 3 中。注意到在某些情况中，需要胺保护，这通常通过 Boc 保护实现。还注意到在某些情况中，需要 O-连接的模拟物，并且在其它情况中需要 N-连接的模拟物。在 O-连接的 Lys 模拟物的情况中，模拟物作为对位、邻位或间位硝基苄基衍生物得到偶联，并且随后被还原成胺。

表 9

	模拟物1	模拟物2	模拟物3
Lys (N- 连接)			
Lys (O- 连接)			
Phe (N- 连接)			

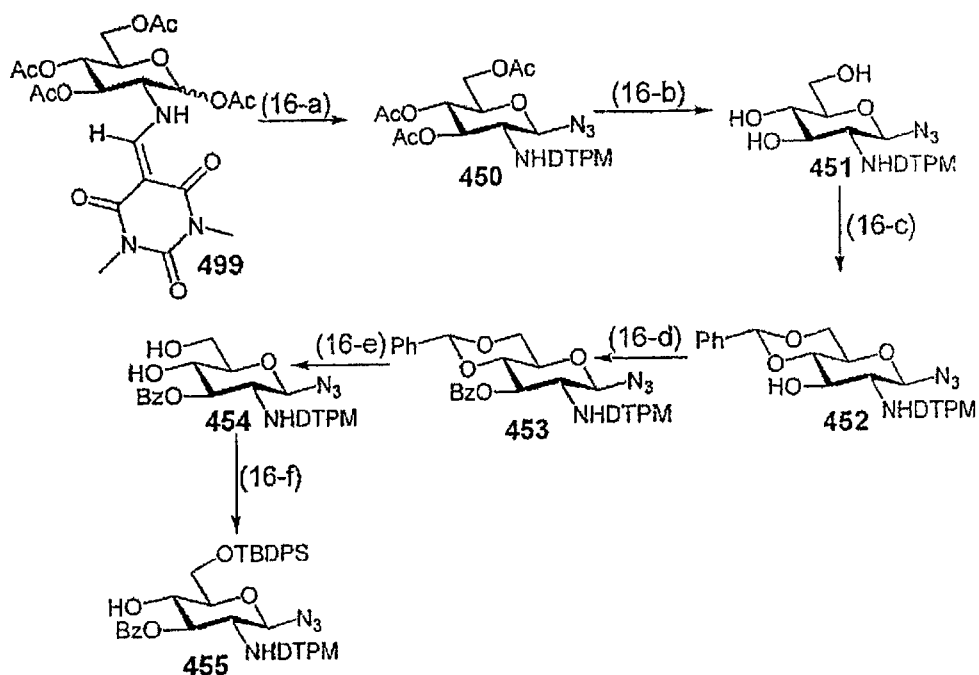
Phe (O- 连接)			
Trp (N- 连接)			
Trp (O- 连接)			

实施例 15: 葡萄糖醇 N-糖苷结构单元



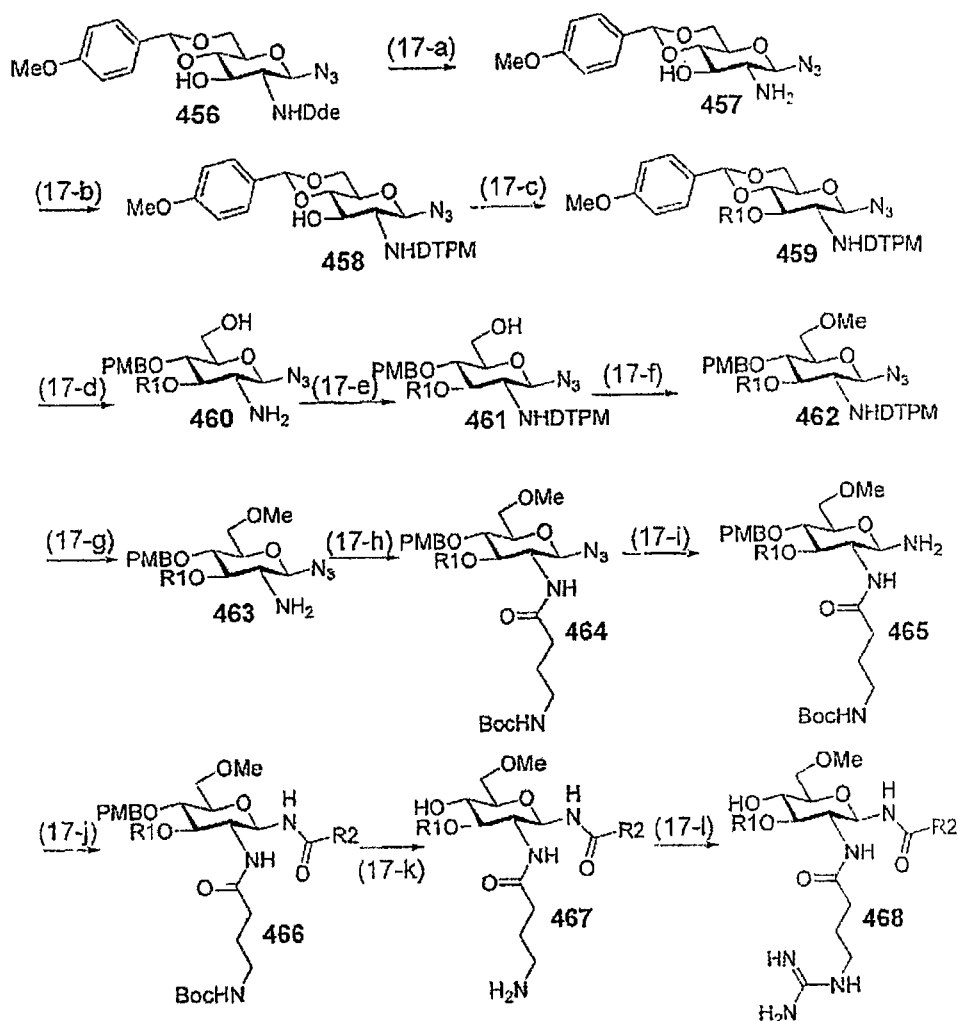
15-a. Ac_2O , NaOAc ; 15-b. 一般方法 34; 15-c. 一般方法 3; 15-d. (a) TBDPS-Cl , 1,2-DCE, 咪唑; (b) 2,2-二甲氧基丙烷, TsOH , MeCN ; 15-e. (a) 苯甲酰氯, 吡啶, 1,2-DCE, DMAP; (b) MeOH , TsOH , MeCN ; 15-f. 一般方法 4; 15-g. 一般方法 13 和 20; 一般方法 33。

实施例 16: 葡萄糖基 N-糖苷结构单元的合成



16-a. 一般方法 34; 16-b. 一般方法 3; 16-c. 一般方法 4; 16-d. 一般方法 5; 16-e. 一般方法 18; 16-f. 一般方法 19。

实施例 17: 葡糖基氨基 2-脱氧-2-氨基基的合成



17-a. 2-脱氧-2-氨基葡糖胺的合成

向原料(20.51 毫摩尔)的 MeOH/DMF (4 : 1, 150 毫升)溶液中加入一水合肼(92.2 毫摩尔), 并且将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。用~400 毫升氯仿稀释溶液, 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发溶剂。将粗产物 457 直接用于下一步骤。

17-b. 2-脱氧-2-NHDTPM 保护的葡糖胺的合成

根据一般方法 30 中所述的程序从 457 反应物形成化合物 458。

17-c. 在 3 位烷基化的 2-脱氧-2-NHDTPM 保护的葡糖胺的合成

根据一般方法 7 中所述的程序形成化合物 459。

17-d. 2-脱氧-2-NHDTM 3-O-烷基葡萄糖胺的还原开环

将由 460 表示的衍生物(4.37 毫摩尔)的无水 DCM (30 毫升)溶液冷却至 0℃, 并且加入 44 毫升 1 摩尔 BH_3 的 THF (44 毫摩尔)溶液和 0.43 毫升 1 摩尔二丁基三氟甲磺酸硼(dibutylboron triflate)的 DCM (0.43 毫摩尔)溶液。在 0℃下搅拌反应混合物, 并且以 1 小时的间隔重复加入 0.1 当量 Bu_2BOTf , 直至 t.l.c. (甲苯/EtOAc 1 : 1)显示完全转化(总共 0.5 当量 Bu_2BOTf)。通过在 0℃下加入 8 毫升 Et_3N 和 15 毫升 MeOH 终止反应。在蒸发溶剂后, 将残余物置于 350 毫升 DCM 中, 用半饱和盐水洗涤溶液, 在棉花上过滤, 并且蒸发溶剂, 得到含有产物的残余物, 将其直接用于下一步骤。

17-e. 3-O-烷基葡萄糖胺的再次氨基保护

根据一般方法 30 中所述的程序形成化合物 461; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.92 (dd, 1H, NH, $J_{\text{NH},2}=9.7$ Hz, $J_{\text{NH},=\text{CH}}=13.8$ Hz), 7.88 (d, 1H, =CH), 7.75-7.68 (m, 4H, Ar), 7.35-7.22 (m, 5H, Ar), 6.95-6.86 (m, 2H, Ar), 5.08 (d, 1H, NapCH₂, $J_{\text{gem}}=12.1$ Hz), 4.86 (d, 1H, PMPCH₂, $J_{\text{gem}}=10.5$ Hz), 4.72 (d, 1H, PMPCH₂), 4.71 (d, 1H, H-1b, $J_{1,2}=9.2$ Hz), 4.69 (d, 1H, NapCH₂), 3.95 (dd, 1H, H-6a, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{5,6a}=1.7$ Hz), 3.85-3.76 (m, 1H, H-6b), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.74 (dd, 1H, H-4, $J_{3,4}=8.9$ Hz, $J_{4,5}=9.4$ Hz), 3.64 (dd, 1H, H-3, $J_{2,3}=9.3$ Hz), 3.49 (ddd, 1H, H-5), 3.22 (s, 3H, NMe), 3.11 (dd, 1H, H-2), 3.05 (s, 3H, NMe)。

17-f. 葡萄糖胺的 6 位甲基化

根据一般方法 7 中所述的程序形成化合物 462; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.92 (dd, 1H, NH, $J_{\text{NH}2}=9.7$ Hz, $J_{\text{NH}=\text{CH}}=13.8$ Hz), 7.88 (d, 1H, =CH), 7.75-7.68 (m, 4H, Ar), 7.35-7.22 (m, 5H, Ar), 6.95-6.86 (m, 2H, Ar),

5.08 (d, 1H, NapCH₂, J_{gem}=12.1 Hz), 4.86 (d, 1H, PMPCH₂, J_{gem}=10.5 Hz), 4.72-4.68 (m, 3H, NapCH₂, PMPCH₂, H-1), 3.80-3.74 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-4), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.64 (dd, 1H, H-3, J_{2,3}=9.3 Hz), 3.49 (ddd, 1H, H-5), 3.22 (s, 3H, NMe), 3.11 (dd, 1H, H-2), 3.05 (s, 3H, NMe)。

17-g. 2-脱氧-2-氨基葡糖胺化合物 DTPM 的除去

根据一般方法 8 中所述的程序形成化合物 463; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.78-7.66 (m, 4H, Ar), 7.43-7.32 (m, 5H, Ar), 6.86-6.69 (m, 2H, Ar), 5.48 (s, 1H, CH-PMP), 5.05 (d, 1H, NapCH₂, J_{gem}=11.3 Hz), 4.77 (d, 1H, NapCH₂), 4.47 (d, 1H, H-1b, J_{1,2}=89 Hz), 4.28 (dd, 1H, H-6a, J_{gem}=10.3 Hz, J_{5,6a}=5.5 Hz), 3.76-3.65 (m, 2H, H-6b, H-4), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.49 (dd, 1H, H-3, J_{2,3}=9.0 Hz, J_{3,4}=9.0 Hz), 3.46 (ddd, 1H, H-5), 2.75 (dd, 1H, H-2)。

17-h. 2-脱氧-2-N-酰基葡糖胺的合成

根据一般方法 31 中所述的程序合成化合物 464。

17-i. 端基异构叠氮化物的溶液相还原

根据一般方法 13 中所述的程序合成化合物 465。

17-j. 葡糖氨基衍生物的 1-N-酰基衍生物的形成

根据一般方法 31 中所述的程序合成化合物 466。

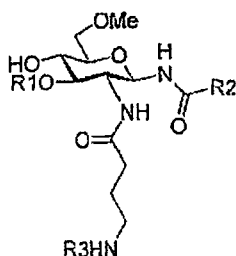
17-k. 从 2-脱氧-2-N-酰基葡糖胺衍生物除去 Boc 保护基

在 10 毫升含 20% TFA 的 DCM 中溶解粗 467 (~0.21 毫摩尔), 并且在室温下搅拌 10 分钟。蒸发溶剂并且在高真空下干燥残余的浆液。在 DCM 中再溶解, 并用 1 M KOH 洗涤, 在棉花上过滤, 蒸发并通过柱色谱(洗脱剂: DCM/MeOH 10 : 1, 1% Et₃N)纯化, 得到产物(用

于形成化合物 469、470、471)。两步收率通常为 35%。

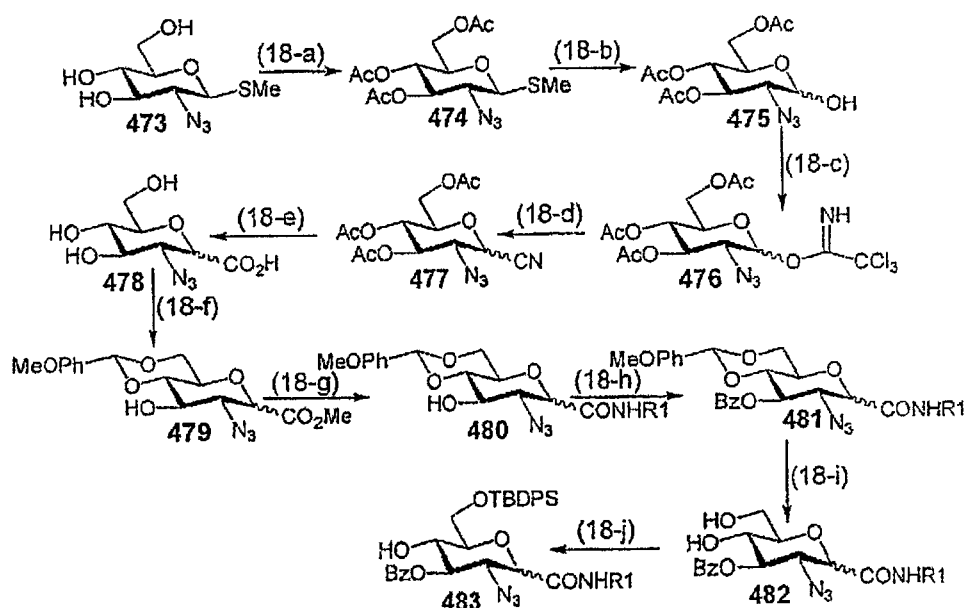
17-1. 溶液相脒基化(仅用于形成化合物 472)

向粗 467 (最多 0.22 毫摩尔)的无水 DMF 溶液中加入 89 毫克(0.44 毫摩尔) 3,5-二甲基吡唑-1-羧脒硝酸盐(carboxamidine nitrate)和 84 微升(0.48 毫摩尔) DIPEA, 并且将反应混合物搅拌 3 小时。蒸发溶剂并且在高真空下干燥残余物, 得到 280 毫克含有所需产物的混合物。使用制备 HPLC 纯化, 得到 8 毫克纯产物 472。



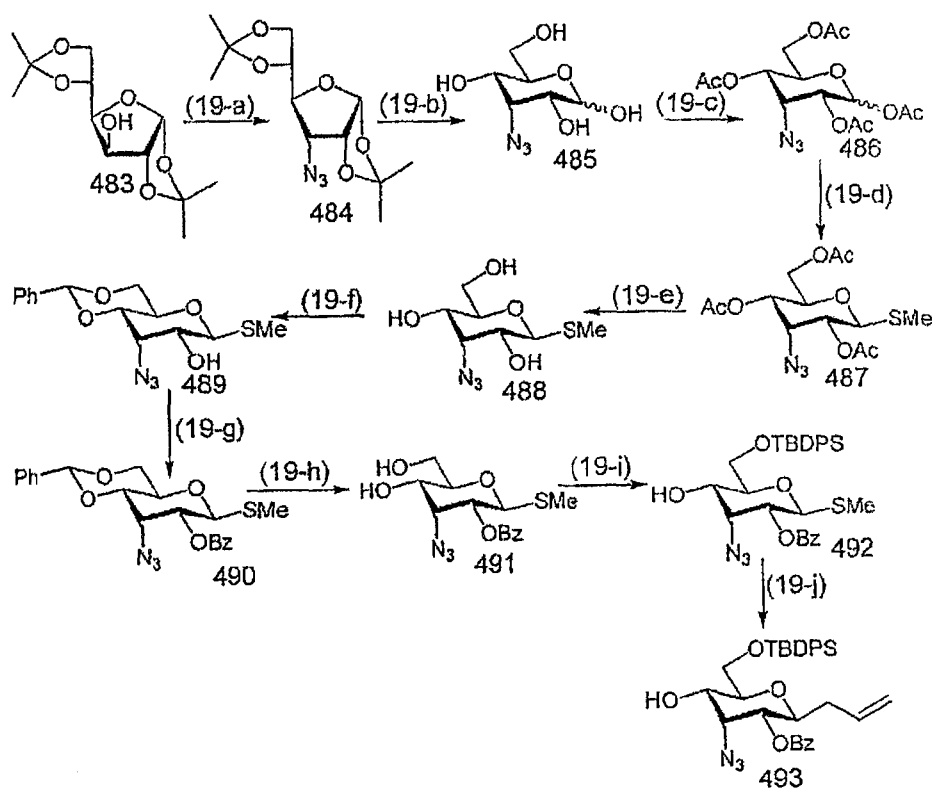
化合物	R1	R2	R3	分子离子
469	萘基	苯基	H	$[M+H]^+=522.33$
470	萘基	4-氯苯基	H	$[M+H]^+=556.1$
471	萘基	苄基	H	$[M+H]^+=536.36$
472	4-氯苄基	α -萘基	$C(NH)NH_2$	$[M+H]^+=598.39$

实施例 18: 酰胺 C-糖苷 1 的合成



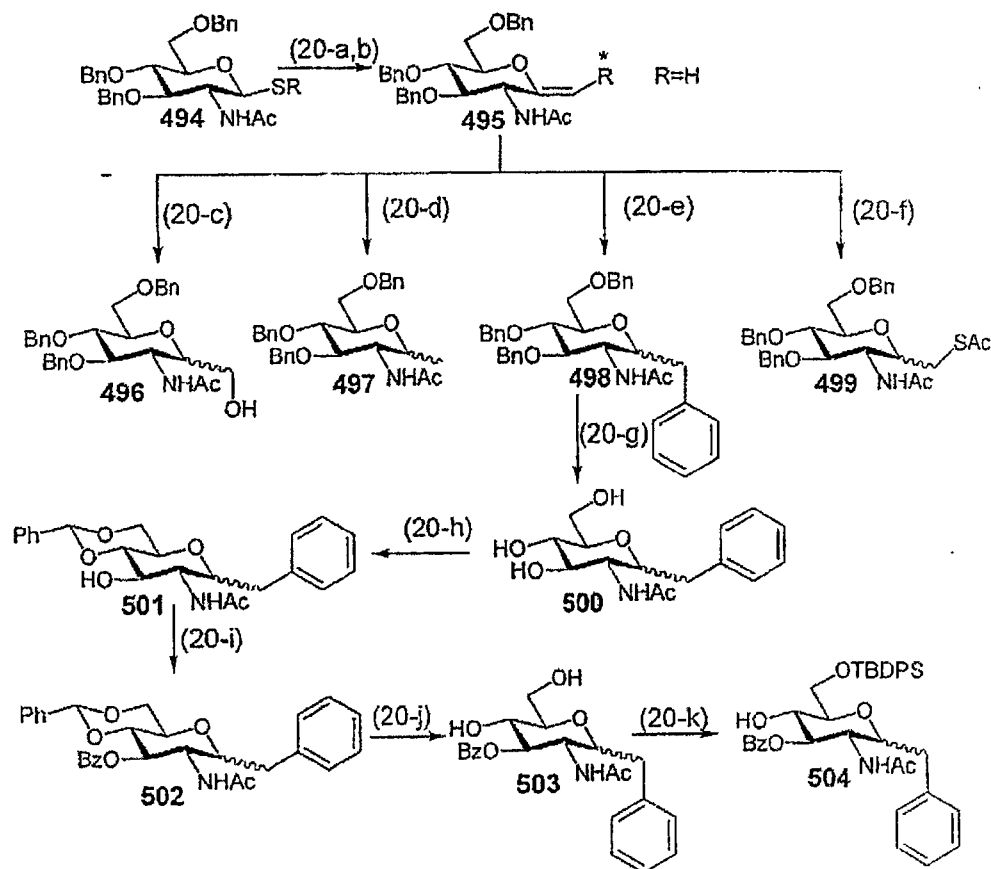
条件: (i) NaOMe/MeOH; (ii) 丙酮, NBS; (iii) 三氯乙腈, 碳酸钾, DCM; (iv) TMS-CN, TMS-OTf, DCM; (v) NaOH/H₂O₂; (vi) (a) TMS-CH₂N₂; (b) 对甲氧基苯甲醛二甲基缩醛 CSA, MeCN, DMF; (vii) (a) LiOH, H₂O, THF; (b) HBTU, DIPEA, DMF, R¹-NH₂; (viii) 苯甲酰氯, 吡啶, 1,2-DCE, DMAP; (TsOH, MeOH, MeCN, H₂O; (x) TBDPS-Cl, 咪唑, 1,2-DCE。

实施例 19: 烯丙基 C-糖苷的合成



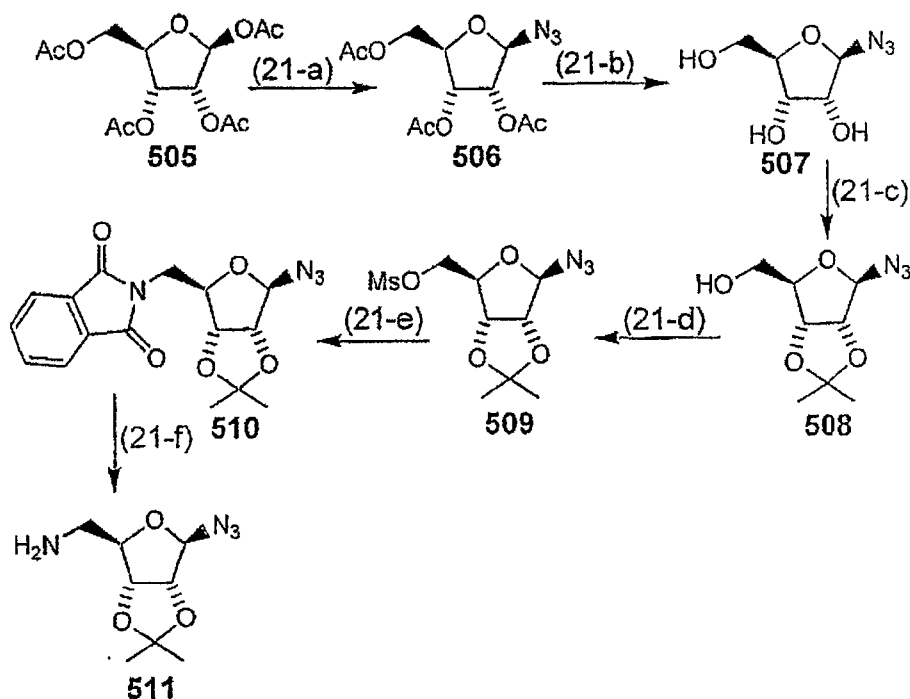
条件: (i) Tf₂O, 吡啶, DCM; (b) NaN₃, DMF; (ii) 丙酮, H⁺; (iii) Ac₂O, 吡啶; (iv) 六甲基二硅氮烷, I₂, CH₃-S-S-CH₃; (v) NaOMe/MeOH; (vi) TsOH, α,α-二甲氧基甲苯, MeCN; (vii) 苯甲酰氯, 1,2-DCE, 吡啶, DMAP; (viii) TsOH, MeOH, H₂O, MeCN; (ix) TBDPS-Cl, 咪唑, 1,2-DCE; (x) TMS-烯丙基, TMS-OTf, DCM。

实施例 20: 多种 C-糖苷的合成



*苯二酰亚氨基硫代糖苷 I 的 Ramburg-Backlund 重排得到外型亚甲基化合物 II。然后将产物转化成多种 C-糖苷，糖苷可以进一步加工成 28 例示的结构单元。该反应途径提供在端基异构位置具有多个烷基或芳香侧链的 C-糖苷。条件: (i) 臭氧, (ii) KOH, CCl_4 , (iii) BH_3 , HOOH , H_2/Pd ; (iv) H_2/Pd ; (v) ArX , $\text{Pd}(0)$, H_2/Pd ; (vi) AcSH , AIBN, H_2/Pd ; (vii) (a) KOH, (b) TfN_3 , RT, CH_2Cl_2 , MeOH, $\text{H}_2\text{O}/\text{cat. CuSO}_4$, 90%; (viii) α,α -二甲氧基甲苯, TsOH, MeCN/MeOH; (ix) BzCl, 吡啶, (x) MeOH/MeCN/ H_2O , TsOH; (xi) TBDPS-Cl, 吡啶。

实施例 21：呋喃核糖基叠氮化物结构单元的合成



21-a. 1-叠氮基-2,3,5-三乙酰基核糖 506

在室温下向 1,2,3,5-四乙酰基核糖 505 (0.189 摩尔)的无水 DCM (480 毫升)溶液中加入三甲基甲硅烷基叠氮化物(0.211 摩尔),接着加入无水 SnCl_4 (9.40 毫摩尔)的无水 DCM (60 毫升)溶液。将所得无色溶液在室温下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠洗涤溶液。干燥(MgSO_4)合并的有机萃取液,并真空除去溶剂,得到无色油状物,100%。

21-b. 1-叠氮基核糖 507

根据一般方法 1 中所述的程序合成该化合物(直接用于下一步骤)。

21-c. 1-叠氮基-2,3-亚异丙基核糖 508

在室温和氮气下用浓硫酸(16.9 毫摩尔)处理 1-叠氮基核糖 507 (0.2 摩尔)的无水丙酮(120 毫升)和 2,2-二甲氧基丙烷(488 毫摩尔)溶液。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。用吡啶终止反应,并且真空

除去溶剂。将残余物溶解在 DCM (500 毫升)中, 用 10%柠檬酸和饱和碳酸氢钠洗涤, 干燥(MgSO_4), 并且真空除去溶剂, 得到黄色油状物, 用 squat 柱在硅胶上纯化(20-40% EtOAc/石油醚), 从四乙酸酯 505 得到黄色油状物 508, 69%。 δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 2.31 (dd, J 8.0, 5.2 Hz, 1H, OH), 3.67 (ddd, J 12.4, 7.6, 4.8 Hz, 1H, H5a), 3.77 (ddd, J 12.4, 6.2, 4.0 Hz, 1H, H5b), 4.41 (dd, J 5.2, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.52 (d, J 6.0 Hz, 1H, H3), 4.77 (d, J 6.0 Hz, 1H, H2), 5.54 (s, 1H, H 1)。

21-d. 1-叠氮基-2,3-亚异丙基-5'-甲磺酸酯核糖 509

在 0°C 和 N_2 下, 于 1 分钟内向 2,3-亚异丙基核糖 508 (16.5 毫摩尔)的无水吡啶(11 毫升)悬浮液中加入甲磺酰氯(18.1 毫摩尔)。将所得悬浮液在 0°C 下搅拌 2.5 小时, 然后用水(20 毫升)终止, 并且用乙酸乙酯(2×20 毫升)萃取。用 10%柠檬酸和饱和 NaHCO_3 洗涤合并的有机萃取液, 干燥(MgSO_4), 并且真空除去溶剂, 得到淡黄色油状物, 用 squat 柱在硅胶(20-40% EtOAc/石油醚)上纯化, 得到白色固体, 88%。经 ELSD, LCMS: > 90%, $(\text{M}-\text{N}_3)^+$ 251。 δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 3.09 (s, 3H, SO_2CH_3), 4.28 (dd, J 10.6, 6.8 Hz, 1H, H5a), 4.30 (dd, J 10.6, 6.0 Hz, 1H, H5b), 4.50 (td, J 6.1, 1.2 Hz, 2H, H3, H4), 4.72 (dd, J 6.0, 1.3 Hz, 1H, H2), 5.56 (s, 1H, H1)。

21-e. 1-叠氮基-2,3-亚异丙基-5'-苯二酰亚氨基核糖 510

在 100°C 下将糖衍生物 509 (14.3 毫摩尔)、邻苯二甲酰亚胺钾(18.8 毫摩尔)和碘化钠(2.86 毫摩尔)的 DMF(105 毫升)悬浮液加热 30 分钟, 然后冷却至室温, 并用水(500 毫升)稀释, 在冰水浴中冷却。真空过滤收集所得产物, 用水洗涤, 并在干燥器中用 P_2O_5 干燥过夜, 得到白色晶体, 51%。经 ELSD, LCMS: > 95%, $(2\text{M} + \text{H})^+$ 711。 δ_{H} (400

MHz; CDCl₃) 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 3.91 (dd, *J* 13.9, 8.4 Hz, 1H, H5a), 3.95 (dd, *J* 13.9, 6.5 Hz, 1H, H5b), 4.57 (t, *J* 6.4 Hz, 2H, H3, H4), 4.78 (d, *J* 5.8 Hz, 1H, H2), 5.57 (s, 1H, H1), 7.73 (d, *J* 3.2 Hz, 1H, ArH), 7.74 (d, *J* 3.2 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* 3.2 Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, *J* 3.2 Hz, 1H, ArH)。

21-f. 1-叠氮基-2,3-亚异丙基-5'-氨基核糖 511

用一水合肼(12.0 毫摩尔)处理糖衍生物 510 (8.13 毫摩尔)的甲醇(21 毫升)溶液, 得到淡黄色溶液, 将其加热回流 2 小时。从所得悬浮液中真空除去甲醇, 并将残余物溶解在水(40 毫升)中, 用浓盐酸酸化(至 pH 1)。真空过滤所得沉淀, 并用水洗涤。向滤液中加入固体氢氧化钠(至 pH 10), 并且用 CHCl₃ 萃取产物并干燥(MgSO₄)。真空除去溶剂, 得到黄色油状物, 93%。LCMS: (M-N₃)⁺=172; δ_H (400 MHz; CDCl₃) 1.32 (bs, 5H, CH₃, NH₂), 1.50 (s, 3H, CH₃), 2.84 (dd, *J* 13.1, 6.0 Hz, 1H, H5_a), 2.90 (dd, *J* 13.0, 8.1 Hz, 1H, H5_b), 4.24 (t, *J* 7.0 Hz, 1H, H4), 4.48 (d, *J* 5.8 Hz, 1H, H3), 4.61 (d, *J* 4.8 Hz, 1H, H2), 5.53 (s, 1H, H1)。

参考文献

1. K. C. Nicolaou; J. M. Salvino, K. Raynor; S. Pietranico; T. Reisine; R. M. Freidinger, R. Hirschmann, *Pept.: Chem., Struct. Biol., Proc. Am. Pept. Symp.*, 11th, **1990**
2. (a) H. Kunz, T. Wundberg, C. Kallus, T. Opatz, S. Henke, W. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, No. 18, (b) K. Kallus, T. Wundberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Tet. Lett.*, 40, **1999**, 7783-7786, (c) U. Hüniger, T. Maidhof, O. Knöll, H. Kunz, *Poster Presentation*, 20th *International Carbohydrate Symposium, Hamburg-Germany*, (d) T. Opatz, C. Kallus, T. Wundberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Poster Presentation*, 20th *International Carbohydrate Symposium, Hamburg-Germany*
3. R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietramico, J. Salvino, E. M. Lealy, W. C. Shakepeare, P. S. Spengler, P. Hamley, A. B. Smith, T. Reisine, K. Raynor, C. Donaldson, W. Vale, L. Maechler, R. M. Freidinger, C. D. Strader, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 12550.