



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101111492 B

(45) 授权公告日 2010.09.22

(21) 申请号 200680003481.5

C07D 409/14 (2006.01)

(22) 申请日 2006.01.31

C07D 405/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 401/14 (2006.01)

023728/2005 2005.01.31 JP

A61K 31/404 (2006.01)

11/045,446 2005.01.31 US

A61P 3/10 (2006.01)

60/726,653 2005.10.17 US

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

WO 01/27128 A1, 2001.04.19, 权利要求 1-17.

2007.07.30

CN 1418219 A, 2003.05.14, 权利要求 1-13.

(86) PCT申请的申请数据

WO 2005/012326 A1, 2005.02.10, 权利要求 1-27.

PCT/JP2006/301921 2006.01.31

(87) PCT申请的公布数据

CN 1377363 A, 2002.10.30, 权利要求 1-9.

W02006/080577 EN 2006.08.03

US 2005/0233988 A1, 2005.10.20, 说明书

(73) 专利权人 田边三菱制药株式会社

第 88 页实施例 262, 第 15 页 [0151] 节至第 16 页 [0154] 节, 第 60 页左栏、权利要求 1-20.

地址 日本大阪府

审查员 徐文亮

(72) 发明人 野村纯宏 山元康王

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

C07D 405/04 (2006.01)

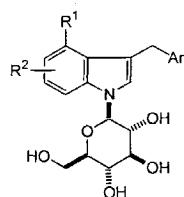
权利要求书 2 页 说明书 50 页

(54) 发明名称

吡啶衍生物

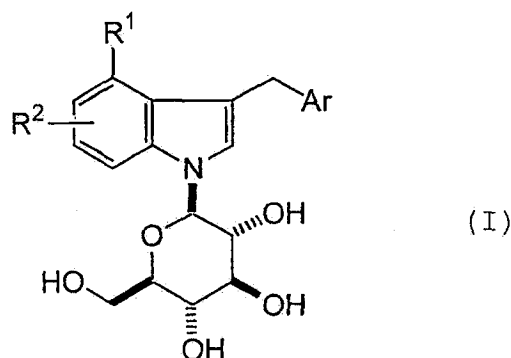
(57) 摘要

具下式 (I) 的新颖的吡啶衍生物或其医药上可接受的盐, 式中 R^1 为卤素、或烷基, R^2 为氢、或卤素, Ar 为苯基、或噻吩基, 其可用卤素、烷基、烷氧基、烷硫基等取代。

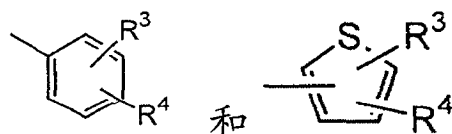


(I)

1. 一种式 (I) 的化合物, 或其医药上可接受的盐:



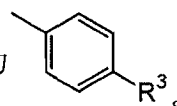
其中, R^1 为卤素, R^2 为氢, 及 Ar 为下述基团之一:



其中 R^3 与 R^4 独立地为氢、卤素、烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、烷硫基、苯基、卤苯基、氰苯基、吡啶基或卤基吡啶基, 其中, 所述烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、烷硫基各自具有含 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和和单价烃链, 或 R^3 及 R^4 和与其连接的碳原子一起形成稠合苯、呋喃或二氢呋喃环。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^3 与 R^4 独立地为氢、卤素、烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基, 或 R^3 与 R^4 和与其连接的碳原子一起形成稠合呋喃或二氢呋喃环。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, Ar 为



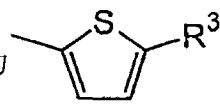
4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中, R^3 为卤素、烷基、卤烷基、烷氧基、或卤烷氧基。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中, R^1 为氯。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中, R^3 为卤素、卤烷基或卤烷氧基。

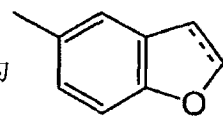
7. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中, R^1 为氟及 R^3 为烷基、烷氧基、卤烷基或卤烷氧基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, Ar 为



9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中, R^1 为卤素, 及 R^3 为卤素或烷基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, Ar 为



式中 代表单键或双键。

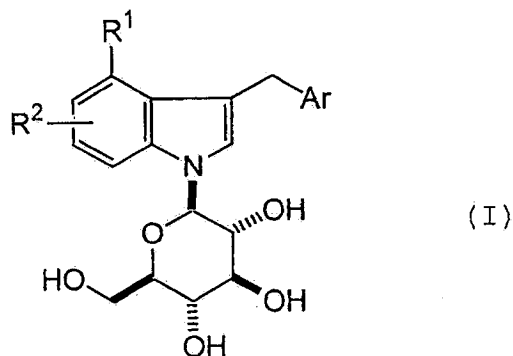
11. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, 该化合物选自以下所组成的组或其医药上可接受的盐: 4-氯-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶; 4-氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶; 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-氯-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶和 3-(4-乙基苯基甲基)-4-氟-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。

12. 一种医药组合物,其包括根据权利要求 1 所述的化合物及医药上可接受的载体或稀释剂。

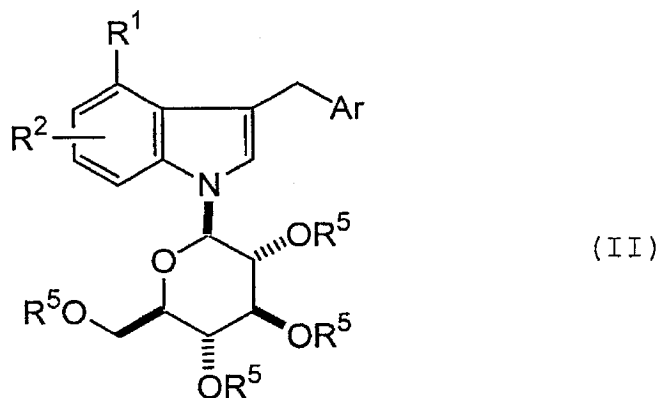
13. 根据权利要求 12 所述的医药组合物,其还包括另一种抗糖尿病剂。

14. 一种根据权利要求 1 所述的化合物的用途,是用以制造用于治疗选自在下列疾病的药剂:糖尿病、伤口延迟愈合、胰岛素抵抗、高血糖、高胰岛素血症、血中脂肪酸浓度升高、血中甘油浓度升高、高脂血症、肥胖症、高三酸甘油酯血症、X 综合症、糖尿病并发症、动脉粥样硬化、及高血压。

15. 一种制备下式的化合物或其医药上可接受的盐的方法:

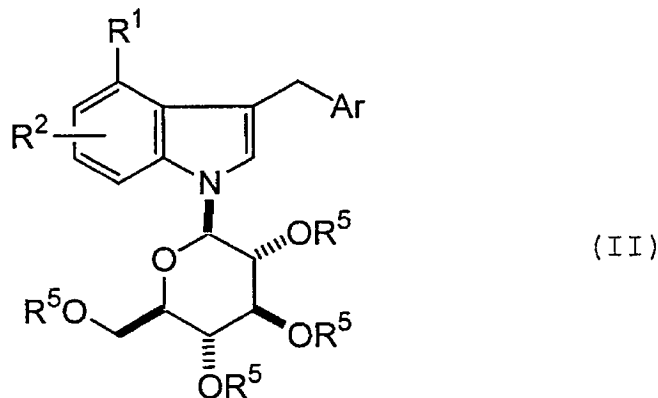


式中符号如权利要求 1 中所定义,该方法包括使式 (II) 化合物去保护:



式中, R^5 为羟基的保护基, R^1 、 R^2 与 Ar 如权利要求 1 中所定义;如果需要,则随后将所得化合物转化为其医药上可接受的盐。

16. 一种下式 (II) 的化合物,或其盐:



式中, R^5 为羟基的保护基, R^1 、 R^2 与 Ar 如权利要求 1 中所定义。

吲哚衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的吲哚衍生物,其具有作为在肠或肾脏发现的钠依赖性葡萄糖转运子 (SGLT) 抑制剂的活性。

背景技术

[0002] 在糖尿病的治疗上,膳食疗法与运动疗法十分必要。当这些疗法不足以控制患者症状时,则使用胰岛素或抗糖尿病剂。目前,使用双胍类 (biguanides)、磺酰脲类 (sulfonylureas)、胰岛素增敏剂及 α -葡萄糖苷酶抑制剂作为抗糖尿病剂。然而,这些抗糖尿病剂具有各种副作用。例如,双胍类导致乳酸中毒;磺酰脲类导致明显的血糖过低;胰岛素增敏剂导致水肿及心脏衰竭;而 α -葡萄糖苷酶抑制剂则导致腹部胀气及腹泻。在此情况下,期望消除这些副作用的新颖抗糖尿病药物的出现。

[0003] 近来,有报告指出,高血糖参与糖尿病的发作及进展。此理论称为葡萄糖毒性理论。也即,慢性高血糖导致胰岛素分泌及胰岛素敏感性降低,血糖值上升,结果,糖尿病本身更加恶化 (参照, Diabetologia, vol. 28, p. 119 (1985); Diabetes Care, vol. 13, p. 610 (1990) 等)。根据此理论,预期血糖值的正常化将阻碍前述自身恶化循环,而达到糖尿病的预防或治疗。

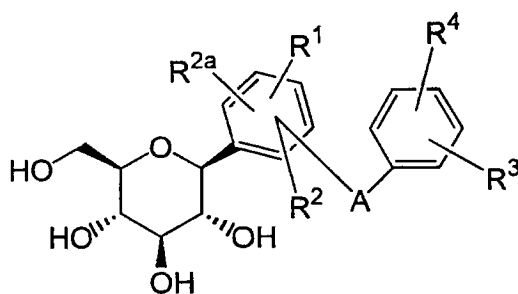
[0004] 一般认为,治疗高血糖的一种方法为直接排泄过量葡萄糖至尿液中,而使血糖浓度正常化。例如,利用抑制存在肾脏近曲小管中的钠依赖性葡萄糖转运子,即可抑制肾脏中葡萄糖的再吸收,因而促使葡萄糖排入尿液中,及可降低血糖值。事实上,已证实借助持续经皮下给予 SGLT 抑制剂,根皮苷 (phlorizin),至糖尿病动物模型中,可使其血糖值正常化;及通过长久保持正常血糖值,可改善胰岛素分泌及胰岛素抵抗性 (参照 Journal of Clinical Investigation, vol. 79, p. 1510 (1987); 文献同前, vol. 80, p. 1037 (1987); 文献同前, vol. 87, p. 561 (1991) 等)。

[0005] 此外,长期使用 SGLT 抑制剂治疗糖尿病动物模型,可改善该动物模型的胰岛素分泌反应及胰岛素敏感性,而不会带来对肾脏的任何不利影响或血中电解质浓度不平衡,因而防止糖尿病肾病变及糖尿病神经病变的发作与进展 (参照 Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, P. 5311 (1999); British Journal of Pharmacology, vol. 132, p. 578 (2001) 等)。

[0006] 鉴于上述,预期 SGLT 抑制剂能通过降低糖尿病患者的血糖值而改善胰岛素分泌及胰岛素抵抗性,及防止糖尿病及糖尿病并发症的发作与进展。

[0007] W001/27128 揭示具有下述结构的芳基 C-糖苷类:

[0008]

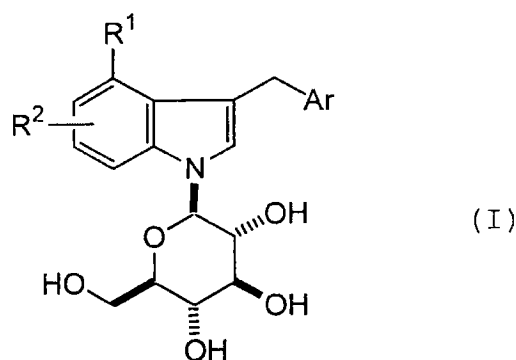


[0009] 这些化合物被揭示为 SGLT 抑制剂,可用于预防或治疗糖尿病及相关疾病。

发明内容

[0010] 本发明涉及新颖的式 (I) 吡啶衍生物,或其医药上可接受的盐:

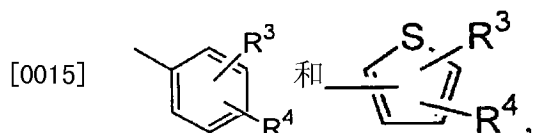
[0011]



[0012] 式中, R¹ 为卤素、或烷基,

[0013] R² 为氢、或卤素, 及

[0014] Ar 为下述基团之一:



[0016] 式中, R³ 与 R⁴ 独立地为氢、卤素、烷基、环烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、烷硫基、羟基、苯基、卤苯基、氰苯基、吡啶基、卤基吡啶基、噻吩基、或卤基噻吩基, 或 R³ 及 R⁴ 和与其连接的碳原子一起形成稠合苯、呋喃或二氢呋喃环。

[0017] 式 (I) 化合物具有作为在动物的肠和肾脏发现的 SGLT 抑制剂的活性, 可用于治疗或预防糖尿病及糖尿病并发症, 例如糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、伤口延迟愈合、及相关疾病。

具体实施方式

[0018] 术语“卤素”或“卤基”意指氯、溴、氟及碘, 且优选氯与氟。

[0019] 术语“烷基”意指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和单价烃链。其实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、及其各种支链异构体。优选具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链碳链。最优选, 其意指具有一个或两个碳原子的直链碳链。

[0020] 术语“烷氧基”包括连接至氧原子的上述烷基。

[0021] 术语“烷硫基”包括连接至硫原子的上述烷基。

[0022] 术语“烷酰基”包括连接至羰基的上述烷基。

[0023] 再者,“卤烷基”、“卤烷氧基”、“卤苯基”、“卤基吡啶基”及“卤基噻吩基”分别指经一个或多个卤素原子,优选 Cl 或 F,取代的烷基、烷氧基、苯基、吡啶基及噻吩基。“卤烷基”、“卤烷氧基”、“卤苯基”、“卤基吡啶基”及“卤基噻吩基”的实例包括 CHF_2 、 CF_3 、 CHF_2O 、 CF_3O 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 FC_6H_4 、 ClC_6H_4 、 BrC_6H_4 、 IC_6H_4 、 $\text{FC}_5\text{H}_3\text{N}$ 、 $\text{ClC}_5\text{H}_3\text{N}$ 、 $\text{BrC}_5\text{H}_3\text{N}$ 、 $\text{FC}_4\text{H}_2\text{S}$ 、 $\text{ClC}_4\text{H}_2\text{S}$ 、及 $\text{BrC}_4\text{H}_2\text{S}$ 。

[0024] 同样地,术语“氰苯基”指经一个或多个氰基取代的苯基。

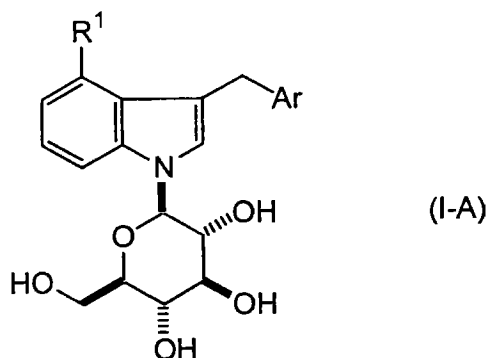
[0025] 式 (I) 化合物的医药上可接受的盐包括,例如与碱金属,例如锂、钠、钾等形成的盐;与碱土金属例如钙、镁等形成的盐;与锌或铝形成的盐;与有机碱例如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸、1,2-乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N-甲基-葡萄糖胺、三乙醇胺及脱氢松香胺(dehydroabietylamine)形成的盐;与无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的盐;或与有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸等形成的盐;或与酸性氨基酸例如天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0026] 本发明化合物可任选在任何取代基中含有一个或多个不对称碳原子,且式 (I) 化合物可以对映异构体或非对映异构体形式,或其混合物存在。本发明化合物包括立体异构体的混合物、或各个纯异构体或基本上纯异构体。假若式 (I) 化合物是以非对映异构体或对映异构体的形式获得,则可利用本领域众所周知的常规方法例如层析法或分级结晶法将其分离。

[0027] 此外,式 (I) 化合物包括其分子内盐、水合物、溶剂合物或同质多晶体(polymorphism)。

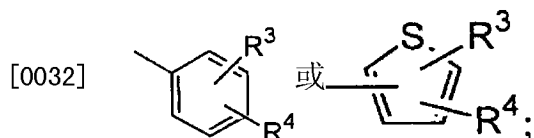
[0028] 在本发明的优选实施方案中,本发明化合物以下式表示:

[0029]



[0030] 式中,符号与上文定义的相同。在这些实施方案中, R^1 优选卤素。

[0031] 在本发明的另一优选实施方案中, R^1 为卤素, R^2 为氢, Ar 为



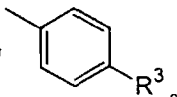
[0033] R^3 与 R^4 独立地为氢、卤素、烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、烷硫基、苯基、卤苯基、氰苯基、吡啶基或卤基吡啶基,或 R^3 及 R^4 和与其连接的碳原子一起形成稠合苯、呋喃或二氢呋喃环。

[0034] 优选 R^3 与 R^4 独立地为氢、卤素、烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、或烷硫基,或 R^3 与

R⁴ 和与其连接的碳原子一起形成稠合呋喃或二氢呋喃环。

[0035] 更优选 R³ 与 R⁴ 独立地为氢、卤素、烷基、卤烷基、烷氧基、或卤烷氧基，或 R³ 与 R⁴ 和与其连接的碳原子一起形成稠合呋喃或二氢呋喃环。

[0036] 在本发明的另一优选实施方案中，R¹ 为氟、氯、或溴，优选氟或氯。

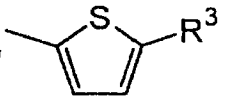
[0037] 在本发明的又一优选实施方案中，Ar 为 .

[0038] 在此实施方案中，R³ 优选卤素、烷基、烷氧基、卤烷氧基或烷硫基，及 R¹ 优选氯。更优选 R³ 是卤素、烷基、或烷氧基。最优选 R³ 是氯、乙基、或乙氧基。

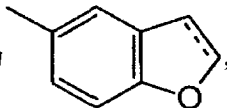
[0039] 在可选择的实施方案中，R³ 优选卤素、烷基、卤烷基、烷氧基、或卤烷氧基，及 R¹ 优选氯。更优选 R³ 是氯、溴、碘、乙基、二氟甲基、乙氧基或二氟甲氧基。

[0040] 在可选择的实施方案中，R³ 为卤素、卤烷基、或卤烷氧基。

[0041] 在可选择的实施方案中，优选 R¹ 是氟，及 R³ 是烷基、烷氧基、卤烷基或卤烷氧基。更优选 R³ 是乙基、乙氧基、或氯乙氧基。

[0042] 在本发明另一优选实施方案中，Ar 为 .

[0043] 在此实施方案中，优选 R¹ 是卤素，及 R³ 是卤素、或烷基。更优选 R¹ 是氯，及 R³ 是卤素。

[0044] 在本发明的另一优选实施方案中，Ar 为 , 其中  代表单键或双键。

[0045] 本发明的优选化合物可选自下述组：4-氯-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；4-氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-氯-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；3-(4-乙基苯基甲基)-4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；及其医药上可接受的盐。

[0046] 在本发明的可选择的实施方案中，优选化合物可选自下述组：4-氯-3-(4-氯苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；3-(4-乙氧基苯基甲基)-4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；3-(4-溴苯基甲基)-4-氯-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；3-(苯并[b]呋喃-5-基-甲基)-4-氯-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；4-氯-3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；4-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；4-氯-3-(4-碘苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；4-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吲哚；及其医药上可接受的盐。

[0047] 本发明化合物的特征是在吲哚环的位置 4 引入卤素（特别是氟、氯、或溴）或烷基（特别是甲基）。此特征在先前公布中并未具体叙述。

[0048] 本发明化合物具有作为钠依赖性葡萄糖转运子抑制剂的活性，及具有极佳的降低血糖效果。

[0049] 本发明化合物被预期可用于治疗、预防下列疾病或延缓其进展或发作：糖尿病（1 型及 2 型糖尿病等）、糖尿病并发症（例如糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病

变)、饭后高血糖、伤口延迟愈合、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、血中脂肪酸浓度升高、血中甘油浓度升高、高脂血症、肥胖症、高三酸甘油酯血症、X 综合症 (Syndrome X)、动脉粥样硬化、或高血压。

[0050] 本发明化合物或其医药上可接受的盐可经口或非经肠给药,及可以适当医药制剂形式使用。用于经口给药的适当医药制剂包括,例如,固体制剂如片剂、粒剂、胶囊、及粉剂,或溶液制剂、悬浮液制剂、乳液制剂等。用于非经肠给药的适当医药制剂包括,例如,栓剂;使用注射用蒸馏水、生理盐水溶液或葡萄糖水溶液的注射制剂或静脉内滴剂;及吸入剂制剂。

[0051] 本文的医药组合物每剂量单位,例如,片剂、胶囊、粉剂、注射剂、栓剂、匙量等含有约 0.01 毫克/千克至约 100 毫克/千克体重(优选约 0.01 毫克/千克至约 50 毫克/千克;更优选约 0.01 毫克/千克至约 30 毫克/千克)的活性成分,及可以约 0.01 毫克/千克/天至约 100 毫克/千克/天(优选约 0.01 毫克/千克/天至约 50 毫克/千克/天,更优选为约 0.01 毫克/千克/天至约 30 毫克/千克/天)的剂量给予。本发明叙述的治疗疾病的方法也可使用包括本文定义的任何化合物及医药上可接受载体的医药组合物来实现。此剂量型含有约 0.01 毫克/千克至约 100 毫克/千克(优选约 0.01 毫克/千克至约 50 毫克/千克;更优选约 0.01 毫克/千克至约 30 毫克/千克)的活性成分,且可组成适用于选定给药方式的任何形式。然而,其剂量可取决于给药途径、患者需求、所治疗症状严重性及所使用的化合物而可能不同。每日给药或定期用药均可使用。

[0052] 如果需要,则式 (I) 化合物可与一种或多种其他抗糖尿病剂、抗高血糖剂及/或其他疾病治疗剂组合使用。本发明化合物及这些其他药剂可在同一剂量型中给药,或以分别口服剂量型或利用注射给药。

[0053] 其他抗糖尿病剂及抗高血糖剂的实例包括胰岛素、胰岛素分泌促进剂、胰岛素增敏剂、或具有与 SGLT 抑制作用不同的作用机制的其他抗糖尿病剂。具体而言,这些药剂的实例为双胍类、磺酰脲类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 促效剂(例如,噻唑烷二酮化合物)、PPAR α/γ 双促效剂、PPARpan 促效剂、二肽基肽酶 IV (DPP4) 抑制剂、密帝利耐 (mitiglinide)、那替利耐 (nateglinide)、瑞帕利耐 (repaglinide)、胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 及其受体促效剂、PTP1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、RXR 调节剂、葡萄糖 6-磷酸酶抑制剂、GPR40 促效剂/拮抗剂、GPR119 促效剂、GPR120 促效剂、葡萄糖激酶 (GK) 活化剂、及果糖 1,6-双磷酸酶 (FBPase) 抑制剂。

[0054] 其他疾病治疗剂的实例包括抗肥胖剂、抗高血压剂、抗血小板剂、抗动脉粥样硬化剂及降血脂剂。

[0055] 可任选与本发明化合物组合使用的抗肥胖剂包括 β_3 肾上腺素促效剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺(与多巴胺)再摄取抑制剂、甲状腺激素受体 β 药物、降食欲剂、NPY 拮抗剂、瘦素类似物 MC4 促效剂及 CB1 拮抗剂。

[0056] 可任选与本发明化合物组合使用的抗血小板剂包括阿昔单抗 (abciximab)、噻氯匹定 (ticlopidine)、伊替巴泰 (eptifibatide)、双嘧达莫 (dipyridamole)、阿斯匹林 (aspirin)、阿那格雷 (anagrelide)、替罗非班 (tirofiban) 及氢氯吡多雷 (clopidogrel)。

[0057] 可任选与本发明化合物组合使用的抗高血压剂包括 ACE 抑制剂、钙拮抗剂、 α -封阻剂、利尿剂、中枢作用剂、血管收缩素-II 拮抗剂、 β -封阻剂及血管肽酶

(vasopeptidase) 抑制剂。

[0058] 可任选与本发明化合物组合使用的降血脂剂包括 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、纤维酸 (fibric acid) 衍生物、ACAT 抑制剂、脂肪氧化酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na^+ /胆汁酸共转运子抑制剂、LDL 受体活性向上调节剂、胆汁酸螯合剂、烟碱酸及其衍生物、CETP 抑制剂、及 ABC A1 向上调节剂。

[0059] 如果需要,则式 (I) 化合物可与糖尿病并发症的治疗剂组合使用。这些药剂包括,例如,PKC 抑制剂及 / 或 ACE 抑制剂。

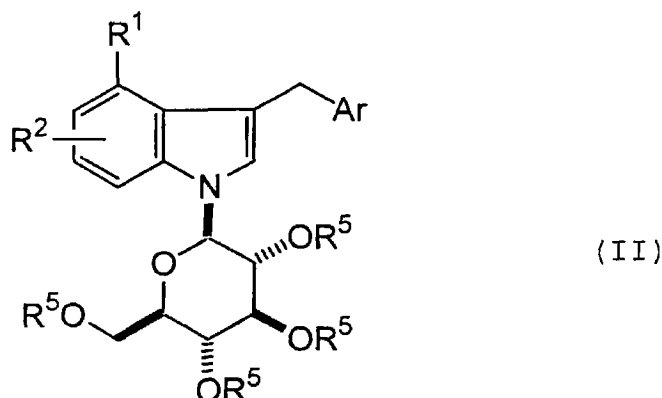
[0060] 上述各种药剂可以与式 (I) 化合物相同的剂量型或不同的剂量型使用,其剂量及疗法如本领域通常所知。

[0061] 这些药剂的剂量可根据例如,年龄、体重、患者症状、给药途径、及剂量型而不同。

[0062] 这些医药组合物可以以例如口服的片剂、胶囊、粒剂或粉剂的剂量型,或以非经肠的注射制剂,或经鼻内,或以皮肤贴片形式,给予哺乳类 (包括人类、猿猴、与狗)。

[0063] 本发明式 (I) 化合物或其医药上可接受的盐可通过将式 (II) 化合物去保护而制备:

[0064]



[0065] 式中, R^5 为羟基的保护基,其他符号与上文定义的相同;如果需要,则随后将所得化合物转化为医药上可接受的盐。

[0066] 认为式 (II) 化合物是新颖化合物而成为本发明的另一方面。

[0067] 在式 (II) 化合物中,羟基的保护基可选自常规的羟基保护基,此等保护基的实例包括苄基、烷酰基 (例如乙酰基),及烷基甲硅烷基 (例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基与叔丁基二甲基甲硅烷基)。再者,该羟基保护基可与邻接的羟基一起形成缩醛或甲硅烷基缩醛。此等保护基的实例包括亚烷基 (例如亚异丙基与仲亚丁基)、亚苄基、及二烷基亚甲硅烷基 (例如二-叔丁基亚甲硅烷基)。优选, R^5 是烷酰基,例如乙酰基。

[0068] 去保护反应可根据欲除去的保护基种类进行;可使用常规方法,例如还原、水解、酸处理、及氟化物处理进行去保护。

[0069] 例如,欲除去苄基时,其去保护反应可通过以下方式进行:(1) 在氢气气氛下,在适当惰性溶剂 (例如,甲醇、乙醇、与乙酸乙酯) 中,使用钯催化剂 (例如,钯碳与氢氧化钯) 的催化还原反应;(2) 在惰性溶剂 (例如,二氯甲烷) 中,以脱烷基化剂 (例如三溴化硼、三氯化硼、三氯化硼·二甲基硫化物复合物、或碘三甲基硅烷) 处理;或(3) 在适当惰性溶剂 (例如,二氯甲烷) 中,路易氏 (Lewis) 酸 (例如,三氟化硼·乙醚复合物) 存在下,以烷基硫醇 (例如乙硫醇) 处理。

[0070] 利用水解反应除去保护基时,该水解反应可通过在适当惰性溶剂(例如,四氢呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇、与水)中,以碱(例如,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、甲醇钠、与乙醇钠)处理式(II)化合物而进行。

[0071] 酸处理可通过在适当溶剂（例如，甲醇、与乙醇）中，以酸（例如，盐酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、与三氟乙酸）处理式(II)化合物而进行。

[0072] 若使用氟化物处理,则可通过在适当惰性溶剂(例如,乙酸、醇类(甲醇、乙醇等)、乙腈、与四氢呋喃)中,以氟化物(例如,氟化氢、氟化氢-吡啶、氟化四丁铵等)处理式(II)化合物而进行。

[0073] 去保护反应优选在低温、室温或高温下进行,例如从 0℃至 50℃,更优选为从 0℃至室温。

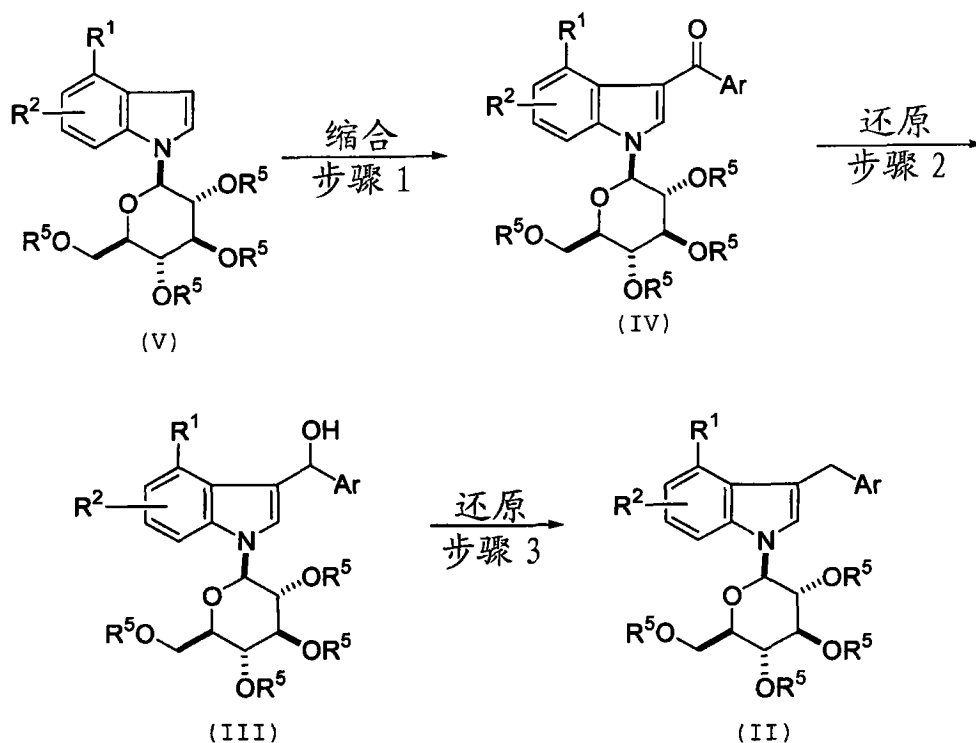
[0074] 如此获得的本发明化合物可利用有机合成化学上熟知的常规方法,例如重结晶、柱层析法、薄层层析法等,而分离及纯化。

[0075] 式 (II) 化合物可根据路径 1 至 3 叙述的步骤制备。

[0076] 在本发明化合物的任何制备过程的期间,可能需要及/或期望保护任何相关分子上的敏感性或反应性基团。此可通过使用常规保护基而达到。关于保护基的概述及其使用方法,参见 T.W.Greene et al.,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,JohnWiley & Sons, New York,1999。在接下来的步骤中,使用熟知本领域的技术人员已知的方法将保护基除去。

[0077] 路径 1:

[0078]



[0079] (上述路径中,符号与上文定义的相同。)

[0080] 化合物(II)可利用下述步骤制备:

[0081] 步骤1:

[0082] 式 (IV) 化合物可利用将式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物缩合而制备:

[0083] Ar-COCl (VI)

[0084] 式中 Ar 与上文定义的相同。

[0085] 该缩合反应可在适当溶剂中, 路易氏酸存在下, 根据本领域中熟知的 Friedel-Crafts 酰化反应进行。

[0086] 路易氏酸的实例包括氯化铝、三氟化硼·乙醚复合物、氯化锡 (IV)、与四氯化钛。

[0087] 该溶剂可选自不妨碍 Friedel-Crafts 反应的任何一种, 该溶剂的实例包括卤化烷类, 例如二氯甲烷、氯仿、与二氯乙烷。

[0088] 此反应可在低温、室温或高温下进行, 例如, 从 -30°C 至 60°C 。

[0089] 步骤 2 :

[0090] 式 (III) 化合物可利用将式 (IV) 化合物还原而制备。

[0091] 该还原反应可在适当溶剂中, 利用以还原剂处理化合物 (IV) 而进行。

[0092] 还原剂的实例包括硼氢化物 (例如, 含或不含氯化铈 (III) 七水合物的硼氢化钠、三乙酰氧硼氢化钠) 及氢化铝类 (例如, 氢化锂铝、与氢化二异丁基铝)。

[0093] 该溶剂可选自不妨碍反应的任何一种, 其实例包括醚类 (例如, 四氢呋喃、乙醚、二甲氧基乙烷、与二噁烷)、醇类 (例如, 甲醇、乙醇与 2-丙醇) 及这些溶剂的混合物。

[0094] 该还原反应可在低温、或室温下进行, 例如, 从 -30°C 至 25°C 。

[0095] 步骤 3 :

[0096] 式 (II) 化合物可利用将式 (III) 化合物还原而制备。

[0097] 化合物 (III) 的还原可通过在适当溶剂中或无溶剂, 在酸存在下, 以硅烷试剂或硼氢化物处理而进行。

[0098] 该酸的实例包括路易氏酸 (例如三氟化硼·乙醚复合物与四氯化钛), 及强有机酸 (例如三氟乙酸、与甲磺酸)。

[0099] 硅烷试剂的实例包括三烷基硅烷类, 例如三乙基硅烷、三异丙基硅烷。

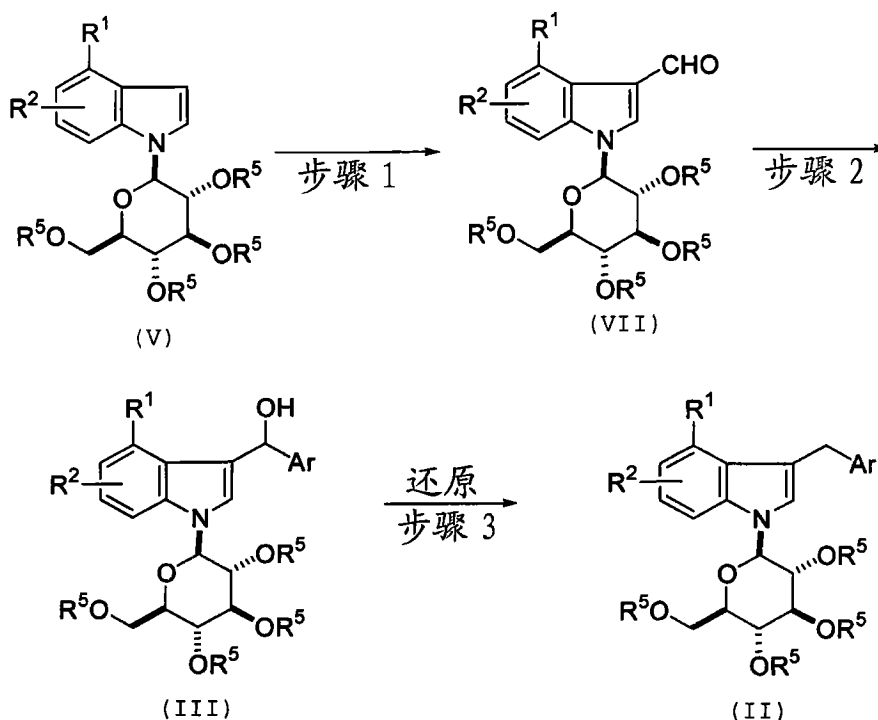
[0100] 硼氢化物的实例包括硼氢化钠与三乙酰氧基硼氢化钠。

[0101] 该溶剂可选自不妨碍反应的任何一种, 该溶剂的实例包括乙腈、卤化烷类 (例如, 二氯甲烷、氯仿与二氯乙烷)、及这些溶剂的混合物。

[0102] 该还原反应可在低温、或室温下进行, 例如, 从 -30°C 至 25°C 。

[0103] 路径 2 :

[0104]



[0105] (上述路径中,符号与上文定义的相同。)

[0106] 化合物 (II) 可利用下述步骤制备:

[0107] 步骤 1:

[0108] 式 (VII) 化合物可通过使用 Vilsmeier 试剂或 α, α -二氯甲基甲醚 / 四氯化钛形成式 (V) 化合物而制备。

[0109] Vilsmeier 试剂可以本领域中熟知的常规方法,例如,由二甲基甲酰胺或 N-甲基甲酰苯胺 / 三氯化磷、亚硫酸氯或草酰氯来制备。

[0110] 此反应典型地在适当溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯乙烷)中,在室温或高温下进行,例如,从 25℃ 至 80℃。

[0111] 步骤 2:

[0112] 式 (III) 化合物可通过使式 (VII) 化合物与 ArLi、ArMgBr、ArZnBr、Ar(Me)₂LiZn 或 ArB(OH)₂ 偶合而制备,其中 Ar 如上文所定义。

[0113] 化合物 (VII) 与 ArLi、ArMgBr、ArZnBr 或 Ar(Me)₂LiZn 的偶合反应典型地可在适当惰性有机溶剂(例如乙醚、四氢呋喃、或 1,4-二噁烷)中,在室温或低温(例如,-78℃ 至 25℃)下进行。

[0114] 化合物 (VII) 与 ArB(OH)₂ 的偶合反应典型地可在适当惰性有机溶剂例如四氢呋喃、二甲氧基乙烷与 1,4-二噁烷中,在催化剂例如(乙酰基丙酮基)二羰基铈(I)或羟基-(1,5-环辛二烯)铈(I)二聚体及配体例如 1,1'-双(二苯膦)二茂铁或三-叔丁基膦存在下,在室温或高温(例如,25℃ 至 100℃)下进行。

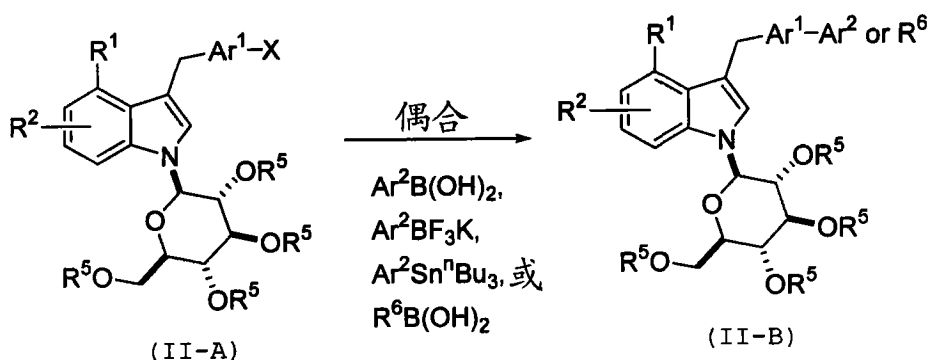
[0115] 步骤 3:

[0116] 式 (II) 化合物可通过使式 (III) 化合物还原而制备。

[0117] 此还原反应可根据路径 1,步骤 3 叙述的方法进行。

[0118] 路径 3:

[0119]



[0120] (上述路径中, Ar^1 为苯基、或噻吩基, X 为溴或碘, Ar^2 为苯基、卤苯基、氰苯基、吡啶基、卤基吡啶基、噻吩基或卤基噻吩基, R^6 为环烷基, ^nBu 为正丁基, 其他符号与上文定义的相同。)

[0121] 化合物 (II-B) 可通过使式 (II-A) 化合物与 $\text{Ar}^2\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Ar}^2\text{BF}_3\text{K}$ 、 $\text{Ar}^2\text{Sn}^n\text{Bu}_3$ 或 $\text{R}^6\text{B}(\text{OH})_2$ 偶合而制备, 其中 Ar^2 、 R^6 与 ^nBu 如上文所定义。

[0122] 该偶合反应可利用常规的芳基偶合方法进行, 例如, Suzuki 偶合法 (参照: Suzuki et al., Synth. Commun. 11:513(1981); Suzuki, Pure and Appl. Chem. 57:1749-1758(1985); Suzuki et al., Chem. Rev. 95:2457-2483(1995); Shieh et al., J. Org. Chem. 57:379-381(1992); Martin et al., Acta Chemica Scandinavica 47:221-230 (1993); Wallace et al., Tetrahedron Lett. 43:6987-6990(2002) 与 Molander et al., J. Org. Chem. 68:4302-4314(2003) 及 Stille 偶合法 (参照: Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25:508-524(1986) 与 Liebeskind et al., J. Org. Chem. 59:5905-5911(1994)。

[0123] 偶合反应可在适当溶剂中, 在 Pd 催化剂及碱存在下, 含或不含配体及添加剂而进行。

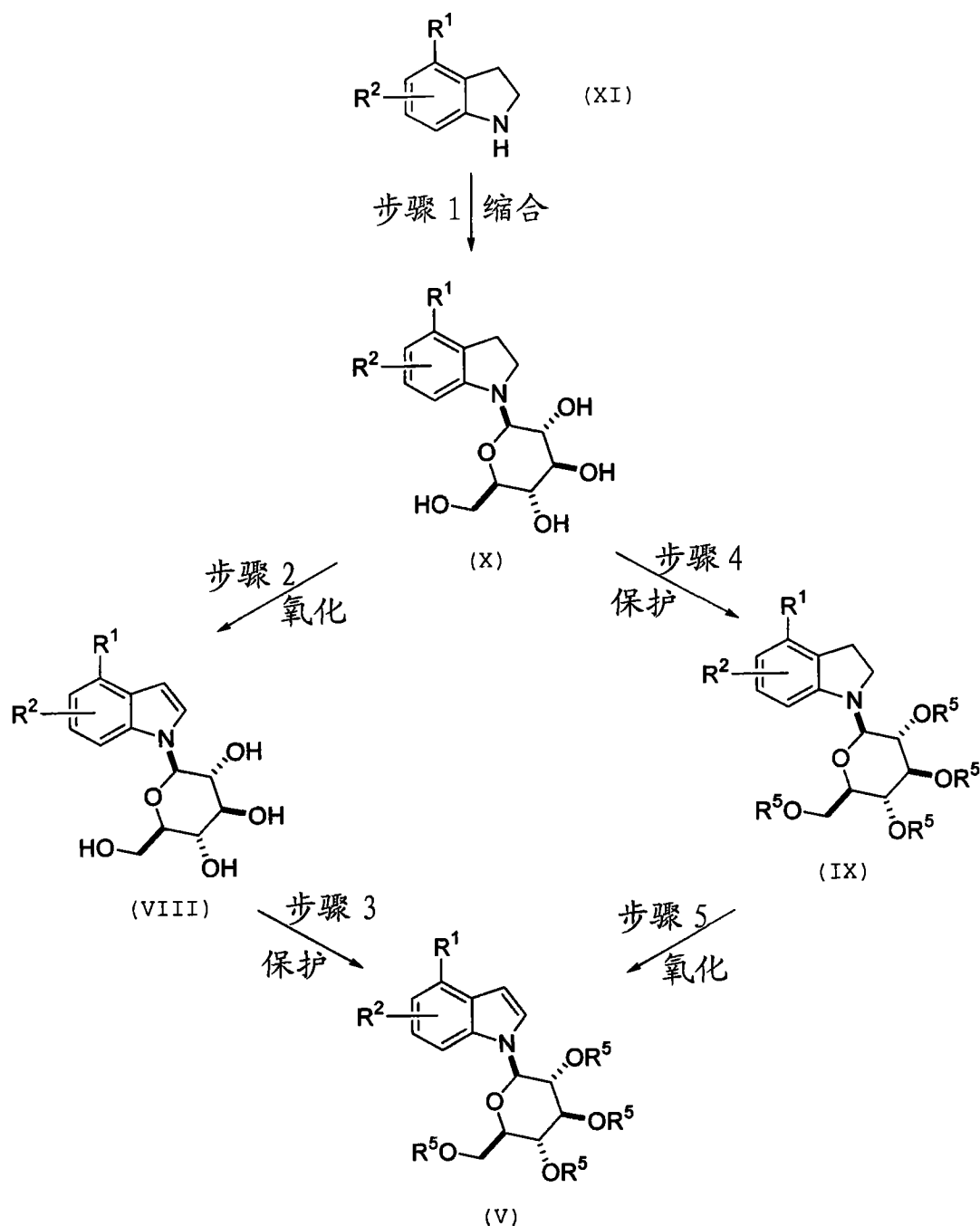
[0124] Pd 催化剂的实例为四(三苯膦)钯(0)、乙酸钯(II)、双(乙腈)二氯钯(II)、二氯双(三苯膦)钯(II)、[1,1'-双(二苯膦)-二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的复合物、三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)-氯仿加合物及氯化钯(II)。碱的实例包括碱金属碳酸盐(例如, 碳酸钾、碳酸钠与碳酸氢钠)、碱金属磷酸盐(例如, 磷酸三钾、磷酸钠与磷酸氢钠)、有机碱(例如, N, N'-二异丙基乙胺)及碱金属氟化物(例如, 氟化铯与氟化钾)。配体的实例包括三环己基膦与三(邻甲苯基)膦。添加剂的实例包括碘化铜(I)。

[0125] 该溶剂可选自不妨碍偶合反应的任何一种, 其实例为芳族烃(例如, 苯、与甲苯)、醚类(例如, 四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、与1,4-二噁烷)、酰胺类(例如, 二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮与N-甲基吡咯烷酮)、醇类(甲醇、乙醇、与2-丙醇)、水、及这些溶剂的混合物。

[0126] 该偶合反应可在室温或高温下进行, 例如, 从25℃至150℃, 优选从80℃至150℃。

[0127] 式(V)的起始化合物可根据下述路径制备:

[0128]



[0129] (上述路径中,符号与上文定义的相同。)

[0130] 步骤 1:

[0131] 式 (X) 化合物可通过使式 (XI) 化合物与 D-葡萄糖缩合而制备。此缩合反应典型地在适当溶剂例如乙腈、水及醇类(例如,甲醇、乙醇与 1-丙醇)中,有或无催化剂例如氯化铵与乙酸下,在室温或高温下进行。

[0132] 步骤 2:

[0133] 式 (VIII) 化合物可通过氧化式 (X) 化合物而制备。此氧化反应典型地可在适当溶剂例如醚类(例如,乙醚、四氢呋喃、与 1,4-二噁烷)、卤化烷类(例如,二氯甲烷、氯仿、与 1,2-二氯乙烷)、水及这些溶剂的混合物中,在氧化剂例如载在炭上的钨、四氯-1,4-苯醌(氯醌(chloranil))、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)或 1,2-乙基双(水杨亚胺)钴(II)盐存在下,在室温或低温下进行。

[0134] 步骤 3 :

[0135] 式 (V) 化合物可通过保护式 (VIII) 化合物的羟基而制备。该羟基的保护基可选自常规用作羟基保护基的那些。该羟基保护基的实例包括烷酰基 (例如, 乙酰基)、芳基烷基 (例如, 苄基、甲苯基、与甲氧基苄基)、烷基甲硅烷基 (例如, 三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、与三乙基甲硅烷基)。此保护反应可利用熟知本领域的技术人员熟知的常规方法进行。关于保护基的概述及其使用, 参见 T.W.Greene et al., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1999。

[0136] 步骤 4 :

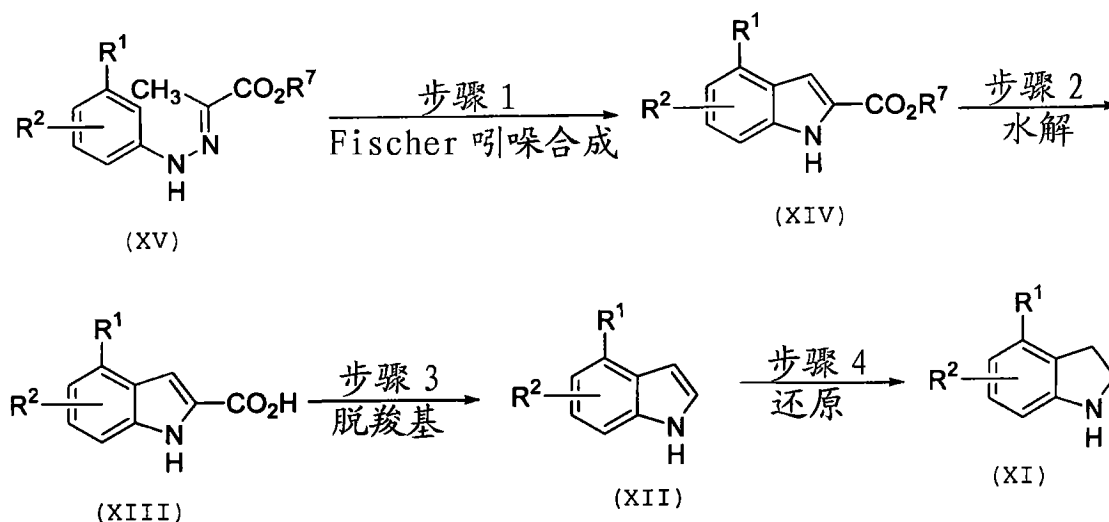
[0137] 式 (IX) 化合物可根据步骤 3, 通过保护化合物 (X) 的羟基而制备。

[0138] 步骤 5 :

[0139] 式 (V) 化合物也可根据步骤 2, 通过氧化化合物 (IX) 而制备。

[0140] 式 (XI) 化合物可根据下述路径制备 :

[0141]



[0142] (上述路径中, R^7 为烷基, 其他符号与上文定义的相同。)

[0143] 步骤 1 :

[0144] 式 (XIV) 化合物可通过环化式 (XV) 化合物而制备。此环化反应可根据本领域中熟知的 Fischer 吡啶合成反应 (参照: Chem. Rev., 63, 373, 1963) 进行。此反应典型地在适当溶剂例如醇类 (如, 甲醇与乙醇) 及烃类 (例如, 甲苯、硝基苯) 中, 或无溶剂下, 使用酸例如路易氏酸 (例如, 氯化锌)、无机酸 (例如, 盐酸与多磷酸) 及有机酸 (例如, 乙酸与三氟乙酸), 在高温下进行。

[0145] 步骤 2 :

[0146] 式 (XIII) 化合物可通过水解式 (XIV) 化合物而制备。此水解反应典型地可在适当溶剂例如水、醇类 (例如, 甲醇与乙醇) 及醚类 (例如, 二噁烷与四氢呋喃) 中, 与碱例如碱金属氢氧化物 (例如, 氢氧化锂、氢氧化钾与氢氧化钠), 在低温、室温或高温下进行。

[0147] 步骤 3 :

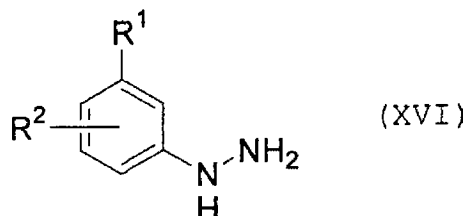
[0148] 式 (XII) 化合物可通过使式 (XIII) 化合物脱羧基化而制备。此脱羧基可典型地在适当溶剂例如喹啉中, 使用催化剂例如铜, 在高温下进行。

[0149] 步骤 4 :

[0150] 式 (XI) 化合物可通过还原式 (XII) 化合物而制备。此还原反应典型地可在适当溶剂例如乙腈、卤化烷类 (例如, 二氯甲烷与二氯乙烷) 与醚类 (例如, 乙醚与四氢呋喃) 中, 使用还原剂例如三乙基硅烷、硼氢化锌, 在包括路易氏酸的酸例如三氟乙酸、三氟化硼·乙醚复合物存在下, 在室温或高温下进行。

[0151] 式 (XV) 化合物可通过使式 (XVI) 化合物与 $\text{CH}_3\text{COCOR}^7$ 缩合而制备, 式中 R^7 如上文所定义:

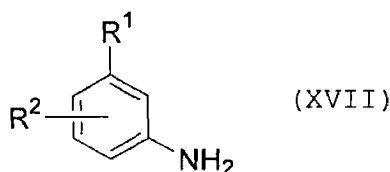
[0152]



[0153] 式中符号与上文定义的相同。此缩合反应可典型地在适当溶剂例如乙腈、水与醇类 (例如, 甲醇、乙醇与 1-丙醇) 中, 含或不含碱 (例如, 乙酸钠与乙酸钾)、酸 (例如, 盐酸与乙酸) 下, 在室温或高温下进行。

[0154] 可选择地, 式 (XV) 化合物可通过 (1) 在酸 (例如盐酸) 存在下, 在适当溶剂例如水及醇类 (例如, 甲醇与乙醇) 中, 使式 (XVII) 化合物:

[0155]



[0156] 式中符号如上文所定义, 与亚硝酸钠在室温或低温下反应, 得到对应的芳基重氮盐; 及 (2) 在碱例如乙酸钠、氢氧化钾存在下, 在适当溶剂例如水及醇类 (例如, 甲醇与乙醇) 中, 在低温或室温下, 使芳基重氮盐与 $\text{CH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COR}^7$ (式中 R^7 如上文所定义) 缩合而制备。

[0157] 其他起始化合物是市售可得或可通过熟习本领域的技术人员熟知的常规方法容易地制备。

[0158] 下文通过实施例与参考例说明本发明, 但不应认为本发明限于此。

[0159] 实施例

[0160] 实施例 1:

[0161] 4-氯-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚

[0162] (1) 氩气气氛下, 过夜回流 4-氯二氢吲哚 (2.88 克) 与 D-葡萄糖 (3.38 克) 在乙醇 (150 毫升)-H₂O (10 毫升) 中的混合物。减压蒸发溶剂, 残留物利用硅胶柱层析法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 88:12) 纯化, 得到呈无色泡沫的 4-氯-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚 (3.35 克)。APCI-Mass m/z 316/318 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.87-3.02 (m, 2H), 3.07-3.12 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H)。

[0163] (2) 使上述化合物 (3.3 克) 溶在 1,4-二噁烷 (150 毫升) 中,在其内添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (2.85 克)。在室温搅拌此混合物 12 小时。在反应混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液 (300 毫升),此混合物以乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机层以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 86:14) 纯化,得到呈淡褐色结晶的 4-氯-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (2.01 克)。APCI-Mass m/z 314/316 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.24-3.50 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 2H), 4.54 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.57-7.58 (m, 2H)。

[0164] (3) 使上述化合物 (2.01 克) 悬浮在二氯甲烷 (100 毫升) 中,在其内相继添加乙酸酐 (4.24 毫升)、N,N-二异丙基乙胺 (7.8 毫升) 与 4-(二甲基氨基) 吡啶 (78 毫克)。在室温搅拌 30 分钟后,此混合物相继以柠檬酸水溶液、水与饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。其有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物以乙醚-己烷重结晶而纯化,得到呈无色结晶的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (2.94 克)。APCI-Mass m/z 499/501 (M+NH₄)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.65 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 1H), 5.26 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。

[0165] (4) 在 0°C,在上述化合物 (800 毫克) 与 4-乙基苯甲酰氯 (0.317 毫升) 的二氯甲烷 (30 毫升) 搅拌溶液中,添加氯化铝 (1.11 克)。相同温度下搅拌 1 小时后,将所得混合物倾入冰水中,以氯仿萃取。其有机层以水与饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 90:10 至 55:45) 纯化,得到呈无色泡沫的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-乙基苯基酮 (970 毫克)。APCI-Mass m/z 614/616 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.72 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 5.29 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H)。

[0166] (5) 使上述化合物 (960 毫克) 溶在四氢呋喃 (12 毫升)-乙醇 (6 毫升) 中,在其内添加硼氢化钠 (592 毫克)。在室温搅拌 1.5 小时后,将反应混合物倾入冷的 0.5N 盐酸水溶液 (60 毫升) 中,以乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液,得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-乙基苯基甲醇,不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0167] (6) 氩气气氛下,0°C 下,在上述化合物的乙腈 (10 毫升)-二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中,添加三乙基硅烷 (1.25 毫升) 与三氟化硼·乙醚复合物 (0.99 毫升)。相同温度下搅拌 15 分钟后,在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液,减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯萃

取两次,合并的有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液,得到部分脱乙酰基化的粗 4-氯-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。使此粗化合物溶在氯仿(30 毫升)中,在其内相继添加乙酸酐(0.673 毫升)、三乙胺(0.871 毫升)与 4-(二甲基氨基)吡啶(催化用量)。在室温搅拌 30 分钟后,相继以柠檬酸水溶液、盐水与饱和碳酸氢钠水溶液洗涤反应混合物,并以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=85:15 至 60:40)纯化,得到呈无色结晶的 4-氯-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(514 毫克)。APCI-Mass m/z 617/619($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.15(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.65(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.55(q, J = 7.7Hz, 2H), 4.08-4.15(m, 2H), 4.19(d, J = 3.1Hz, 2H), 4.26-4.30(m, 1H), 5.24(t, J = 9.6Hz, 1H), 5.50(t, J = 9.4Hz, 1H), 5.55(t, J = 9.2Hz, 1H), 6.17(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.04-7.10(m, 5H), 7.16(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.64(d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0168] (7) 使上述化合物(510 毫克)溶在四氢呋喃(10 毫升)-甲醇(5 毫升)中,在其内添加甲醇钠(28%甲醇溶液,3 滴)。在室温搅拌 30 分钟后,减压蒸发溶剂。残留物利用硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=100:0 至 90:10)纯化,得到标题化合物,呈无色泡沫的 4-氯-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(337 毫克)。APCI-Mass m/z 432/434($M+H$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.15(t, J = 7.5Hz, 3H), 2.55(q, J = 7.7Hz, 2H), 3.21-3.47(m, 4H), 3.62-3.70(m, 2H), 4.23(s, 2H), 4.53(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.16(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.20(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.02(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.08-7.15(m, 5H), 7.24(s, 1H), 7.53(d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0169] 实施例 2:

[0170] 3-(4-乙基苯基甲基)-4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0171] (1) 氩气气氛下,回流 4-氟二氢吡啶(185 毫克)与 D-葡萄糖(267 毫克)在 H_2O (0.74 毫升)-乙醇(9 毫升)中的混合物 24 小时。减压蒸发溶剂,得到粗 4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)二氢吡啶,不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0172] (2) 使上述化合物悬浮在氯仿(8 毫升)中,在其内相继添加吡啶(0.873 毫升)、乙酸酐(1.02 毫升)与 4-(二甲基氨基)吡啶(催化用量)。在室温搅拌 21 小时后,减压蒸发反应溶剂。使残留物溶在乙酸乙酯中,此溶液以 10%硫酸铜(II)水溶液洗涤两次,以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=90:10 至 60:40)纯化,得到呈无色非晶的 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)二氢吡啶(365 毫克)。APCI-Mass m/z 468($M+H$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.93(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.97(s, 3H), 2.00(s, 3H), 2.83(ddd, J = 15.5, 10.5, 10.3Hz, 1H), 2.99-3.05(m, 1H), 3.49-3.57(m, 2H), 3.95-3.99(m, 1H), 4.07-4.11(m, 2H), 4.95(t, J = 9.5Hz, 1H), 5.15(t, J = 9.4Hz, 1H), 5.42(t, J = 9.6Hz, 1H), 5.49(d, J = 9.3Hz, 1H), 6.48(t, J = 8.6Hz, 1H), 6.60(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.05-7.10(m, 1H)。

[0173] (3) 使上述化合物(348 毫克)溶在 1,4-二噁烷(14 毫升)中,在其内添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(306mg)。在室温搅拌 33 小时后,在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液(20 毫升),减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯萃取两次,合并的有机层

以盐水洗涤,以硫酸镁干燥,并以活性炭处理。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=90:10至60:40)纯化,以乙醇重结晶,得到呈无色结晶的4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(313毫克)。熔点132至135℃。APCI-Massm/Z483(M+NH₄)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.64(s,3H),1.97(s,3H),1.99(s,3H),2.04(s,3H),4.10(ABX, J = 12.4,2.7Hz,1H),4.14(ABX, J = 12.4,5.2Hz,1H),4.31(ddd, J = 10.0,5.2,2.7Hz,1H),5.25(t, J = 9.7Hz,1H),5.53(t, J = 9.5Hz,1H),5.61(t, J = 9.3Hz,1H),6.22(d, J = 9.0Hz,1H),6.58(d, J = 3.4Hz,1H),6.88(dd, J = 10.8,7.9Hz,1H),7.19(td, J = 8.1,5.3Hz,1H),7.51(d, J = 8.5Hz,1H),7.53(d, J = 3.4Hz,1H)。

[0174] (4) 在0℃,在上述化合物(301毫克)与4-乙基苯甲酰氯(0.124毫升)的二氯甲烷(12毫升)搅拌溶液中,添加氯化铝(431毫克)。相同温度下搅拌1小时后,将所得混合物倾入冰水中(15毫升),以氯仿萃取两次。合并的有机层以水与饱和碳酸氢钠水溶液(15毫升)洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=90:10至55:45)纯化,得到呈无色泡沫的4-乙基苯基4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基酮(378毫克)。APCI-Mass m/Z598(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.25(t, J = 7.5Hz,3H),1.69(s,3H),1.97(s,3H),1.98(s,3H),2.04(s,3H),2.73(q, J = 7.5Hz,2H),4.07-4.12(m,2H),4.27-4.30(m,1H),5.31(t, J = 9.8Hz,1H),5.53(t, J = 9.6Hz,1H),5.77(t, J = 9.3Hz,1H),6.34(d, J = 9.0Hz,1H),7.03(dd, J = 10.8,8.0Hz,1H),7.38(td, J = 8.2,5.1Hz,1H),7.41(d, J = 7.9Hz,2H),7.63(d, J = 8.3Hz,1H),7.77(d, J = 8.2Hz,2H),8.16(s,1H)。

[0175] (5) 在0℃,在上述化合物(375毫克)的乙醇(4毫升)-四氢呋喃(8毫升)搅拌溶液中,添加氯化铈(III)七水合物(701毫克)与硼氢化钠(71.2毫克)。相同温度下搅拌1小时后,在其内添加0.5N盐酸水溶液,此混合物以乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液,得到粗4-乙基苯基4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基甲醇,不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0176] (6) 氩气气氛下,在-10℃,在上述化合物的乙腈(8毫升)-二氯甲烷(4毫升)搅拌溶液中,添加三乙基硅烷(0.501毫升)与三氟化硼·乙醚复合物(0.398毫升)。相同温度下搅拌10分钟后,在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液,减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯萃取两次,合并的有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液,得到部分脱乙酰基化的粗3-(4-乙基苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。使此粗化合物溶在氯仿(11毫升)中,在其内相继添加吡啶(0.152毫升)、乙酸酐(0.178毫升)与4-(二甲基氨基)吡啶(7.7毫克)。在室温搅拌1小时后,减压蒸发溶剂。使残留物溶在乙酸乙酯(40毫升)中,此混合物以10%硫酸铜(II)水溶液洗涤两次,再以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留的固体在加热下以乙醇研制,得到呈无色结晶的3-(4-乙基苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(335毫克)。熔点188至189℃。APCI-Massm/Z601(M+NH₄)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.14(t, J = 7.6Hz,3H),1.63(s,3H),1.96(s,3H),1.99(s,3H),2.04(s,3H),2.54(q, J = 7.5Hz,2H),4.02(s,2H),

4.09 (ABX, $J = 12.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.13 (ABX, $J = 12.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.29 (ddd, $J = 9.9, 5.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.23 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.49–5.56 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J = 10.9, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 4H), 7.14 (td, $J = 8.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H)。

[0177] (7) 使上述化合物 (321 毫克) 溶在甲醇 (3 毫升)–四氢呋喃 (6 毫升) 中, 在其内添加甲醇钠 (28% 甲醇溶液, 1 滴)。在室温搅拌 3 小时后, 减压蒸发反应溶剂。残留物利用硅胶柱层析法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 90:10) 纯化, 得到标题化合物, 呈无色泡沫的 3-(4-乙氧基苯基甲基)-4-氟-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (226 毫克)。APCI-Mass m/Z 433 ($M+NH_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.14 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.54 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.21–3.27 (m, 1H), 3.35–3.48 (m, 3H), 3.62–3.70 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.18 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 5.37 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J = 11.3, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.03–7.08 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)。

[0178] 实施例 3:

[0179] 4-氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0180] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-乙氧基苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-乙氧基苯基酮。APCI-Mass m/Z 630/632 ($M+H$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.37 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 4.11–4.12 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 4.28–4.32 (m, 1H), 5.29 (t, $J = 9.7\text{Hz}$, 1H), 5.54 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.71 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 8.07 (s, 1H)。

[0181] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-乙氧基苯基酮 (500 毫克), 得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-乙氧基苯基甲醇, 不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0182] (3) 氩气气氛下, 在 -10°C , 在上述化合物的乙腈 (10 毫升)–二氯甲烷 (5 毫升) 搅拌溶液中, 添加三乙基硅烷 (0.634 毫升) 与三氟化硼·乙醚复合物 (0.503 毫升)。相同温度下搅拌 40 分钟后, 在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液 (20 毫升), 减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯 (30 毫升) 萃取两次, 合并的有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留的结晶以乙醇 (8 毫升) 重结晶, 得到呈无色针晶的 4-氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (430 毫克)。熔点 166 至 169°C 。APCI-Mass m/Z 633/635 ($M+NH_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.30 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.96 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.09 (ABX 的 A 部分, $J = 12.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 4.13 (ABX 的 B 部分, $J = 12.5, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.14 和 4.16 (ABq, $J = 16.0\text{Hz}$, 2H), 4.28 (ddd, $J = 9.9, 5.3$ 和 2.8 , 1H), 5.23 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.50 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 5.54 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.04–7.06 (m, 3H), 7.16 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H)。

[0183] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 4-氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 465/467 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.30 (t, J = 6.9Hz, 3H), 3.23 (td, J = 8.9, 5.5Hz, 1H), 3.39 (td, J = 8.8, 5.1Hz, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.97 (q, J = 6.9Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.5Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.8Hz, 1H), 5.39 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0184] 实施例 4:

[0185] 4-氯-3-(4-(甲硫基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0186] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-(甲硫基) 苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/z 450/452 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 2.43 (s, 3H), 3.24 (td, J = 9.0, 5.6Hz, 1H), 3.39 (td, J = 8.7, 5.2Hz, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.4Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.1Hz, 1H), 5.16 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.6Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.17 (s, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0187] 实施例 5:

[0188] 4-氯-3-(4-甲氧基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0189] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-甲氧基苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/z 434/436 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.20-3.27 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 3H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.6Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.1Hz, 1H), 5.16 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.6Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0190] 实施例 6:

[0191] 4-氯-3-(4-氯苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0192] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-氯苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-氯苯基酮。APCI-Mass m/z 620/622 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.69 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.11 (br-d, J = 4.2Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.28 (t, J = 9.8Hz, 1H), 5.53 (t, J = 9.6Hz, 1H), 5.73 (t, J = 9.4Hz, 1H), 6.34 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。

[0193] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-氯苯基酮, 得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙

酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-氯苯基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0194] (3) 以类似实施例 3-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈无色结晶的 4-氯-3-(4-氯苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 214 至 216 $^{\circ}$ C。APCI-Mass m/z 623/625 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.65 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.10 (dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.51 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

[0195] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 4-氯-3-(4-氯苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(4-氯苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 438/440 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.25 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 3H), 3.63-3.72 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)。

[0196] 实施例 7:

[0197] 3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0198] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 5-溴噻吩-2-羰基氯, 得到呈黄色粉末的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 5-溴-2-噻吩基酮。APCI-Mass m/z 670/672 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.67 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.30 (ddd, $J = 9.8, 4.2$ and 3.9 Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)。

[0199] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 5-溴-2-噻吩基酮, 得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 5-溴-2-噻吩基甲醇, 不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0200] (3) 以类似实施例 3-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈淡黄色结晶的 3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 185 至 187 $^{\circ}$ C。APCI-Mass m/z 673/675 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.66 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.10 (ABX 的 A 部分, $J = 12.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.14 (ABX 的 B 部分, $J = 12.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 9.9, 5.3$ 和 2.7 Hz, 1H), 4.33 和 4.39 (ABq, $J = 16.5$ Hz, 2H), 5.25 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.51 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

[0201] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈淡黄色粉末的 3-(5-溴-2-噻吩基甲基)-4-氯-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 505/507 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 3.26(td, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.40(td, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.45-3.49(m, 2H), 3.64-3.70(m, 2H), 4.39(s, 2H), 4.54(t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.11(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.18(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.22(d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.42(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.08(d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.01(d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.06(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12(t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.56(d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

[0202] 实施例 8:

[0203] 3-(4-乙氧基苯基甲基)-4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0204] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 2-(3) 获得的

[0205] 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-乙氧基苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的 4-乙氧基苯基 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基酮。APCI-Mass m/z 614 ($M+H$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.38(t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.68(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.98(s, 3H), 2.04(s, 3H), 4.11(d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.16(q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.28-4.31(m, 1H), 5.30(t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.54(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.76(t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.34(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.01(dd, $J = 10.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.07(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.36(td, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 7.62(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.14(s, 1H)。

[0206] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述 4-乙氧基苯基 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基酮, 得到粗 4-乙氧基苯基 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0207] (3) 以类似实施例 3-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈无色针晶的 3-(4-乙氧基苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 146 至 148°C。APCI-Mass m/z 617 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.29(t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.64(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.04(s, 3H), 3.96(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 4.09(ABX, $J = 12.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.13(ABX, $J = 12.4, 5.4$ Hz, 1H), 4.28(ddd, $J = 9.9, 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 5.22(t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.48-5.56(m, 2H), 6.14(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.77(dd, $J = 10.8, 7.7$ Hz, 1H), 6.80(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14(td, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.46(d, $J = 8.2$ Hz, 1H)。

[0208] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 3-(4-乙氧基苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 3-(4-乙氧基苯基甲基)-4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 449 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.29(t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.21-3.27(m, 1H), 3.35-3.48(m, 3H), 3.65(td, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 2H), 3.96(q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 4.53(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.10(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.17(d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.21(d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.36(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.74(dd, $J = 11.2, 7.7$ Hz, 1H), 6.81(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06(td, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 7.15(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 7.35(d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

[0209] 实施例 9 :

[0210] 4- 氟 -3-(4- 甲氧基苯基甲基)-1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0211] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 2-(3) 获得的 4- 氟 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4- 甲氧基苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 435 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 3.21-3.26(m, 1H), 3.37-3.46(m, 3H), 3.63-3.68(m, 2H), 3.70(s, 3H), 4.02(s, 2H), 4.53(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.15(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.20(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.37(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.74(dd, J = 11.2, 7.9Hz, 1H), 6.83(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.07(td, J = 8.0, 5.2Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 7.35(d, J = 8.4Hz, 1H)。

[0212] 实施例 10 :

[0213] 4- 氟 -3-(4-(甲硫基) 苯基甲基)-1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0214] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 2-(3) 获得的 4- 氟 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-(甲硫基) 苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 451 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 2.42(s, 3H), 3.23-3.31(m, 1H), 3.37-3.48(m, 3H), 3.62-3.70(m, 2H), 4.04(s, 2H), 4.54(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.10(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.21(d, J = 5.7Hz, 1H), 5.37(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.74(dd, J = 11.3, 8.0Hz, 1H), 7.07(td, J = 8.0, 5.2Hz, 1H), 7.15-7.22(m, 4H), 7.24(s, 1H), 7.36(d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0215] 实施例 11 :

[0216] 4- 氯 -3-(4- 甲基苯基甲基)-1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0217] 以类似实施例 2-(4)、(5)、(6) 与 (7) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4- 甲基苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 418/420 ($M+H$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 2.25(s, 3H), 3.21-3.25(m, 1H), 3.32-3.39(m, 1H), 3.43-3.47(m, 2H), 3.61-3.69(m, 2H), 4.22(s, 2H), 4.53(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.01(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.15(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.20(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.39(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.06-7.12(m, 5H), 7.21(s, 1H), 7.53(d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0218] 实施例 12 :

[0219] 4- 氟 -3-(4-(2- 氟乙氧基) 苯基甲基)-1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0220] 以类似实施例 2-(4)、(5)、(6) 与 (7) 的方式处理实施例 2-(3) 获得的 4- 氟 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-(2- 氟乙氧基) 苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 467 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 3.15-3.41(m, 4H), 3.65(m, 2H), 4.01(s, 2H), 4.12(m, 1H), 4.22(dd, J = 4.7, 3.2Hz, 1H), 4.53(t, J = 5.5Hz, 1H), 4.63(m, 1H), 4.78(m, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.16(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.21(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.36(d, J = 9.1Hz, 1H), 6.74(dd, J = 11.4, 7.8Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.06(dt, J = 8.1, 5.2Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 7.35(d, J = 8.4Hz, 1H)。

[0221] 实施例 13 :

[0222] 3-(4-(2- 氯乙氧基) 苯基甲基)-4- 氟 -1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0223] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 2-(3) 获得的 4- 氟 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰

基-1- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-(2-氯乙氧基) 苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 483/485 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.20-3.50 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.20 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 11.2, 7.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

[0224] 实施例 14:

[0225] 3-(4-溴苯基甲基)-4-氯-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0226] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-溴苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的 4-溴苯基 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基酮。APCI-Mass m/Z 664/666 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.69 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.30 (ddd, $J = 10.0, 4.3$ and 4.2 Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.93 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73-7.77 (m, 4H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H)。

[0227] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述 4-溴苯基 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基酮, 得到粗 4-溴苯基 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0228] (3) 以类似实施例 3-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈无色结晶的 3-(4-溴苯基甲基)-4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 223 至 225 $^{\circ}C$ 。APCI-Mass m/Z 667/669 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.65 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.10 (ABX 的 A 部分, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.14 (ABX 的 B 部分, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.18 和 4.24 (ABq, $J = 16.3$ Hz, 2H), 4.28 (ddd, $J = 10.1, 5.3$ and 2.7 Hz, 1H), 5.24 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.51 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

[0229] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 3-(4-溴苯基甲基)-4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 3-(4-溴苯基甲基)-4-氯-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/Z 482/484 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.22-3.26 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)。

[0230] 实施例 15:

[0231] 3-(苯并 [b] 呋喃-5-基-甲基)-4-氯-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0232] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及苯并 [b] 呋喃-5-羰基氯, 得到呈无色粉末的苯并 [b] 呋喃-5-基 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基

酮。APCI-Mass m/z 626/628 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.74 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.10-4.11 (m, 2H), 4.30 (dt, $J = 9.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 5.27 (t, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.54 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.74 (t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s, 2H)。

[0233] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述苯并 [b] 呋喃 -5- 基 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 -3- 基酮, 得到粗苯并 [b] 呋喃 -5- 基 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 -3- 基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0234] (3) 以类似实施例 3-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈无色结晶的 3-(苯并 [b] 呋喃 -5- 基 - 甲基)-4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 186 至 188 $^{\circ}\text{C}$ 。APCI-Mass m/z 629/631 (M+NH $_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.66 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.09 (ABX 的 A 部分, $J = 12.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (ABX 的 B 部分, $J = 12.4, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.28 (ddd, $J = 9.9, 5.0$ 和 3.0Hz , 1H), 4.31 和 4.35 (ABq, $J = 14.2\text{Hz}$, 2H), 5.23 (t, $J = 9.7\text{Hz}$, 1H), 5.50 (t, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 5.55 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)。

[0235] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 3-(苯并 [b] 呋喃 -5- 基 - 甲基)-4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 3-(苯并 [b] 呋喃 -5- 基 - 甲基)-4- 氯 -1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 444/446 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.23 (td, $J = 9.1, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.39 (td, $J = 8.9, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.22 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 5.40 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)。

[0236] 实施例 16:

[0237] 4- 氯 -3-(5- 乙基噻吩 -2- 基 - 甲基)-1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0238] 以类似实施例 2-(4)、(5)、(6) 与 (7) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 5- 乙基噻吩 -2- 羰基氯, 得到呈粉红色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/z 455/457 (M+NH $_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.17 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 2.71 (q, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.15-3.43 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 5.40 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 6.62 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H)。

[0239] 实施例 17:

[0240] 4- 氯 -3-(4-(2- 氟乙氧基) 苯基甲基)-1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0241] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙

酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚及 4-(2-氟乙氧基) 苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 466/468 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.24 (td, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, 3H), 3.62-3.69 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.20-4.22 (m, 1H), 4.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.66-4.67 (m, 1H), 4.76-4.77 (m, 1H), 5.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。

[0242] 实施例 18:

[0243] 3-(5-乙基噻吩-2-基-甲基)-4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚

[0244] 以类似实施例 2-(4)、(5)、(6) 与 (7) 的方式处理实施例 2-(3) 获得的 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚及 5-乙基噻吩-2-羰基氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 439 (M+NH₄)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.69 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20-3.48 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.53 (br, 1H), 5.08 (br, 1H), 5.20 (br, 2H), 5.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 11.1, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H)。

[0245] 实施例 19:

[0246] 4-氯-3-(4-(2-氯乙氧基) 苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚

[0247] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚及 4-(2-氯乙氧基) 苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z 499/501 (M+NH₄)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.24 (td, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 4.19-4.21 (m, 4H), 4.53 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。

[0248] 实施例 20:

[0249] 3-(苯并 [b] 呋喃-5-基-甲基)-4-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚

[0250] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 2-(3) 获得的 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚及苯并 [b] 呋喃-5-羰基氯, 得到呈无色粉末的苯并 [b] 呋喃-5-基-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚-3-基酮。APCI-Mass m/Z 627 (M+NH₄), 610 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.10 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.28-4.31 (m, 1H), 5.28 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.14-8.15 (m, 2H), 8.17 (s, 1H)。

[0251] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述苯并 [b] 呋喃-5-基-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚-3-基酮, 得到粗苯并 [b] 呋喃-5-基-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吲哚-3-基甲醇, 不需进一步纯

化直接用于后续步骤。

[0252] (3) 以类似实施例 3-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈无色针晶的 3-(苯并 [b] 呋喃 -5- 基 - 甲基)-4- 氟 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 184 至 185 $^{\circ}\text{C}$ 。APCI-Mass m/z 613 ($M+\text{NH}_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.63 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.09 (ABX 的 A 部分, $J = 12.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.29 (ddd, $J = 9.8, 5.3$ 和 2.9Hz , 1H), 5.22 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.51 (t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 5.55 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.16 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J = 11.1, 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)。

[0253] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 3-(苯并 [b] 呋喃 -5- 基 - 甲基)-4- 氟 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 3-(苯并 [b] 呋喃 -5- 基 - 甲基)-4- 氟 -1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 445 ($M+\text{NH}_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.24 (td, $J = 8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.37 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J = 11.1, 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.07 (td, $J = 8.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)。

[0254] 实施例 21:

[0255] 4- 氯 -3-(2,3- 二氢苯并 [b] 呋喃 -5- 基 - 甲基)-1-(β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0256] (1) 在 0 $^{\circ}\text{C}$, 使实施例 1-(3) 获得的 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (300 毫克) 与 2,3- 二氢 - 苯并 [b] 呋喃 -5- 羰基氯 (171 毫克) 溶在二氯甲烷 (9 毫升) 中, 在其内添加氯化铝 (166 毫克)。相同温度下搅拌 2.5 小时后, 将混合物倾入冰水 (50 毫升) 中, 以氯仿 (30 毫升) 萃取两次。合并的有机层以饱和碳酸氢钠水溶液 (10 毫升) 洗涤, 以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液, 得到部分脱乙酰基化的粗 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 -3- 基 2,3- 二氢苯并 [b] 呋喃 -5- 基酮 (477 毫克)。使此粗化合物溶在氯仿 (9 毫升) 中, 在其内相继添加吡啶 (0.151 毫升)、乙酸酐 (0.177 毫升) 与 4-(二甲基氨基) 吡啶 (7.6 毫克)。在室温搅拌 16 小时后, 减压蒸发溶剂。使残留物溶在乙酸乙酯 (100 毫升) 中, 此混合物以 10% 硫酸铜 (II) 水溶液 (10 毫升) 洗涤两次, 再以饱和碳酸氢钠水溶液 (10 毫升) 洗涤, 以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷 : 乙酸乙酯 = 90:10 至 60:40) 纯化, 得到呈无色粉末的 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙酰基 - β -D- 葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 -3- 基 2,3- 二氢苯并 [b] 呋喃 -5- 基酮 (346 毫克)。APCI-Mass m/z 628/630 ($M+\text{H}$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.71 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.25 (td, $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.30 (ddd, $J = 9.9, 5.3$ 和 3.0Hz , 1H), 4.66 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.28 (t, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 5.54 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.72 (t, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H)。

[0257] (2) 以类似实施例 2-(5)、(6) 与 (7) 的方式处理上述 4- 氯 -1-(2,3,4,6- 四 -O- 乙

酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 2,3-二氢苯并[b] 呋喃-5-基酮, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(2,3-二氢苯并[b] 呋喃-5-基-甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 463/465 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 3.11(t, J = 8.6Hz, 2H), 3.22-3.26(m, 1H), 3.36-3.41(m, 1H), 3.43-3.47(m, 2H), 3.63-3.68(m, 2H), 4.18(s, 2H), 4.47(t, J = 8.8Hz, 2H), 4.53(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.16(d, J = 4.8Hz, 1H), 5.21(d, J = 5.5Hz, 1H), 5.39(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.65(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.94(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.03(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.08-7.11(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.53(d, J = 8.0Hz, 1H)。

[0258] 实施例 22:

[0259] 4-溴-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0260] (1) 以类似实施例 2-(1)、(2) 与 (3) 的方式, 由 4-溴二氢吡啶制得呈无色针晶的 4-溴-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 166 至 167 $^{\circ}C$ 。APCI-Mass m/z 543/545 ($M+NH_4$), 526/528 ($M+H$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.65(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.45(s, 3H), 4.09(ABX 的 A 部分, J = 12.4, 2.5Hz, 1H), 4.13(ABX 的 B 部分, J = 12.4, 5.4Hz, 1H), 4.30(ddd, J = 10.0, 5.3 and 2.5Hz, 1H), 5.26(t, J = 9.7Hz, 1H), 5.53(t, J = 9.5Hz, 1H), 5.62(t, J = 9.3Hz, 1H), 6.22(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.48(d, J = 3.4Hz, 1H), 7.16(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.32(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.62(d, J = 3.4Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0261] (2) 以类似实施例 3 的方式处理上述 4-溴-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-乙基苯甲酰氯, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-溴-3-(4-乙基苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 476/478 ($M+H$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.15(t, J = 7.6Hz, 3H), 2.56(q, J = 7.5Hz, 2H), 3.23(td, J = 9.0, 5.5Hz, 1H), 3.39(td, J = 8.8, 5.1Hz, 1H), 3.43-3.47(m, 2H), 3.61-3.69(m, 2H), 4.26(s, 2H), 4.53(t, J = 5.3Hz, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.16(d, J = 5.1Hz, 1H), 5.20(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.03(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.09-7.14(m, 4H), 7.21(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.59(d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0262] 实施例 23:

[0263] 3-(4-乙基苯基甲基)-4-甲基-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0264] (1) 以类似实施例 2-(1)、(2) 与 (3) 的方式, 由 4-甲基二氢吡啶制得呈无色针晶的 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 156 至 157 $^{\circ}C$ 。APCI-Mass m/z 479 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.64(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.98(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.45(s, 3H), 4.07(ABX 的 A 部分, J = 12.4, 2.4Hz, 1H), 4.12(ABX 的 B 部分, J = 12.4, 5.4Hz, 1H), 4.30(ddd, J = 10.0, 5.4 和 2.4Hz, 1H), 5.21(t, J = 9.7Hz, 1H), 5.54(t, J = 9.5Hz, 1H), 5.61(t, J = 9.3Hz, 1H), 6.19(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.53(d, J = 3.4Hz, 1H), 6.88(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.09(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.43(d, J = 3.4Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0265] (2) 以类似实施例 3 的方式处理上述 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-乙基苯甲酰氯, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 3-(4-乙基苯基甲基)-4-甲基-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 412 ($M+H$)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.15 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.56 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.23 (td, $J = 8.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.47 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.15 (m, 2H), 5.34 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.12 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H)。

[0266] 实施例 24:

[0267] 4-氟-3-(4-甲基苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0268] 以类似实施例 2-(4)、(5)、(6) 与 (7) 的方式处理实施例 2-(3) 获得的 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-甲基苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Massm/Z419 ($M+\text{NH}_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.37 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J = 11.1, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.07 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H)。

[0269] 实施例 25:

[0270] 3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-4-氟-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0271] (1) 使实施例 2-(3) 获得的 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶 (3.50 克) 与 N,N-二甲基甲酰胺 (3.49 毫升) 溶在 1,2-二氯乙烷 (70 毫升) 中, 在其内逐滴添加三氯化磷 (III) (2.10 毫升)。此混合物在 70°C 搅拌 1 小时, 在 0°C , 在其内添加水 (100 毫升)。所得混合物以乙酸乙酯 (200 毫升) 萃取两次, 合并的有机层以盐水 (40 毫升) 洗涤, 以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 90:10 至 50:50) 纯化, 随后以乙醇 (20 毫升) 重结晶, 得到呈无色结晶的 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-甲醛 (2.93 克)。熔点 190 至 192°C 。APCI-Mass m/z 511 ($M+\text{NH}_4$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.64 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.12 (ABX 的 A 部分, $J = 12.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.17 (ABX 的 B 部分, $J = 12.4, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (ddd, $J = 10.0, 5.5$ 和 2.5Hz , 1H), 5.32 (t, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 5.56 (t, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.66 (t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J = 10.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (td, $J = 8.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.0 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H)。

[0272] (2) 激烈搅拌下, 在含镁屑 (71 毫克) 的四氢呋喃 (2 毫升) 混合物中, 逐滴添加 1-溴-4-二氟甲基苯 (587 毫克) 的四氢呋喃 (1.5 毫升) 溶液。此混合物以烘干机加温, 在其内添加 1,2-二溴乙烷 (4 滴)。在室温激烈搅拌所得混合物至镁屑消失, 然后, 氩气气氛下, 在 -78°C , 以 10 分钟将其逐滴添加至上述 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-甲醛 (350 毫克) 的四氢呋喃 (4 毫升) 溶液中。相同温度下搅拌此混合物 1 小时, 在其内添加饱和氯化铵水溶液 (20 毫升)。所得混合物以乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取 3 次, 合并的有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液, 得到粗 4-(二氟甲基)苯基 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0273] (3) 氩气气氛下, 在 -10°C , 在上述化合物与三乙基硅烷 (0.57 毫升) 的二氯甲烷 (4 毫升)-乙腈 (8 毫升) 搅拌悬浮液中, 添加三氟化硼·乙醚复合物 (0.50 毫升)。相同

温度下搅拌此混合物 30 分钟,在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液(40 毫升)。减压蒸发有机溶剂,残留物以乙酸乙酯(40 毫升)萃取两次。合并的有机层以硫酸镁干燥,随后通过经氨基硅烷处理的硅胶垫而过滤,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=95:5 至 60:40)纯化,得到呈淡黄色固体的 3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(183 毫克)。APCI-Mass m/z 623($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.63(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.04(s, 3H), 4.08-4.16(m, 4H), 4.29(ddd, $J = 10.0, 5.2$ and 2.7 Hz, 1H), 5.23(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.50-5.57(m, 2H), 6.16(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78(dd, $J = 11.0, 7.9$ Hz, 1H), 6.97(t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.15(td, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H), 7.31-7.32(m, 3H), 7.45-7.48(m, 3H)。

[0274] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶,得到标题化合物,呈无色粉末的 3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-4-氟-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/z 455($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 3.20-3.28(m, 1H), 3.36-3.49(m, 3H), 3.64-3.71(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.54(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.11(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.19(d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.23(d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.38(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.74(dd, $J = 11.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.97(t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.08(td, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H), 7.31-7.48(m, 6H)。

[0275] 实施例 26:

[0276] 3-(4-(二氟甲氧基)苯基甲基)-4-氟-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0277] (1) 氩气气氛下,在 80°C,搅拌实施例 25-(1) 获得的 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-甲醛(350 毫克)、4-(二氟甲氧基)苯硼酸(399 毫克)、(乙酰基丙酮基)二羰基铑(I)(37 毫克)与 1,1'-双(二苯膦)二茂铁(79 毫克)在 H_2O (3.6 毫升)-1,2-二甲氧基乙烷(3.6 毫升)中的混合物溶液 18 小时。冷却反应混合物至室温,在其内添加水(10 毫升)。此混合物以乙酸乙酯(20 毫升)萃取 3 次,合并的有机层以硫酸镁干燥,随后通过经氨基硅烷处理的硅胶垫而过滤。减压蒸发滤液,得到粗 4-(二氟甲氧基)苯基 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基甲醇,其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0278] (2) 以类似实施例 25-(3) 的方式处理上述化合物,得到呈无色固体的 3-(4-(二氟甲氧基)苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(40 毫克)。APCI-Mass m/z 639($M+NH_4$)。

[0279] (3) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 3-(4-(二氟甲氧基)苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶,得到标题化合物,呈无色粉末的 3-(4-(二氟甲氧基)苯基甲基)-4-氟-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/z 471($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 3.24(td, $J = 8.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.40(td, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.43-3.47(m, 2H), 3.65-3.69(m, 2H), 4.08(s, 2H), 4.53(t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.09(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.17(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.21(d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.38(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.75(dd, $J = 11.2, 7.9$ Hz, 1H), 7.06-7.10(m, 3H), 7.15(t, $J = 74.5$ Hz, 1H), 7.28-7.30(m, 3H), 7.37(d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

[0280] 实施例 27:

[0281] 4-氯-3-(4-氟苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0282] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-氟苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-氟苯基酮。APCI-Mass m/z 604/606 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.69 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.11 (d, J = 3.9Hz, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.29 (t, J = 9.8Hz, 1H), 5.54 (t, J = 9.6Hz, 1H), 5.72 (t, J = 9.4Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 5.7Hz, 2H), 8.16 (s, 1H)。

[0283] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述化合物 (520 毫克), 得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-氟苯基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0284] (3) 氩气气氛下, 在 -10℃, 使上述化合物溶在二氯甲烷 (10 毫升)-乙腈 (20 毫升) 中, 在其内相继添加三乙基硅烷 (0.688 毫升) 与三氟化硼·乙醚复合物 (0.546 毫升)。相同温度下搅拌 30 分钟, 在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液。以乙酸乙酯萃取此混合物, 其有机层以盐水洗涤, 并以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1 至 3:2) 纯化, 得到呈无色结晶的 4-氯-3-(4-氟苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (454 毫克)。APCI-Mass m/z 607/609 (M+NH₄)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.65 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.07-4.32 (m, 5H), 5.23 (t, J = 9.6Hz, 1H), 5.51 (t, J = 9.5Hz, 1H), 5.55 (t, J = 9.5Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0285] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述化合物, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(4-氟苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 422/424 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.22-3.50 (m, 4H), 3.63-3.72 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.3Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.16 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.9Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.1, 5.9Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0286] 实施例 28:

[0287] 4,6-二氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0288] (1) 回流 4,6-二氯二氢吡啶 (6.57 克) 与 D-葡萄糖 (10.70 克) 在 H₂O (25 毫升)-乙醇 (160 毫升) 中的混合物 3 天。减压蒸发有机溶剂, 在其内添加盐水与硫酸铵。以乙酸乙酯萃取此混合物 5 次, 合并的有机层以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液, 得到粗 4,6-二氯-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 二氢吡啶, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0289] (2) 使上述化合物悬浮在氯仿 (150 毫升) 中, 在其内相继添加吡啶 (27.57 毫升)、乙酸酐 (32.23 毫升) 与 4-(二甲基氨基) 吡啶 (催化用量)。在室温搅拌隔夜后, 减压蒸发反应溶剂。使残留物溶在乙酸乙酯中, 此溶液以 10% 硫酸铜 (II) 水溶液洗涤 3 次, 再以饱和碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤, 以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物以乙醇结晶化而纯化, 得到呈无色结晶的 4,6-二氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 二氢吡啶 (5.362 克)。APCI-Mass m/z 518/520 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.96 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.96 (t, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 5.14 (t, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 5.36 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.50 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (s, 1H)。

[0290] (3) 使上述化合物 (5.36 克) 溶在 1,4-二噁烷 (70 毫升)-H₂O (4 毫升) 中,在其内添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (5.19 克)。在室温搅拌 5 天后,在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液,减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯萃取两次,合并的有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用经氨基硅烷处理的硅胶柱层析法 (己烷:乙酸乙酯 = 3:1 至 3:2) 纯化,得到呈无色固体的 4,6-二氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (4.08 克)。APCI-Mass m/Z 533/535 ($M+NH_4$)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.67 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.31 (t, $J = 9.7\text{Hz}$, 1H), 5.48 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.62 (t, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H)。

[0291] (4) 以类似实施例 3 的方式处理上述 4,6-二氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-乙氧基苯甲酰氯,得到标题化合物,呈无色粉末的 4,6-二氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/Z 499/501 ($M+NH_4$)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.29 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.15-3.52 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.97 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 5.45 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H)。

[0292] 实施例 29:

[0293] 4-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯基甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0294] (1) 以类似实施例 25-(1) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶,得到呈无色粉末的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-甲醛。APCI-Mass m/Z 527/529 ($M+NH_4$)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.64 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.34 (t, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 5.54 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.70 (t, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

[0295] (2) 以类似实施例 25-(2) 的方式处理上述 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-甲醛及 1-溴-4-(三氟甲氧基) 苯,得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-(三氟甲氧基) 苯基甲醇,其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0296] (3) 以类似实施例 25-(3) 的方式处理上述化合物,得到呈无色针晶的 4-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。熔点 193 至 194℃。APCI-Mass m/Z 673/675 ($M+NH_4$)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.64 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.10 (ABX 的 A 部分, $J = 12.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.14 (ABX 的 B 部分, $J = 12.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.31 (m, 3H), 5.24 (t, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.51 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 5.56 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H),

7.18(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.25(s, 4H), 7.37(s, 1H), 7.65(d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0297] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 4-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(4-(三氟甲氧基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/Z 488/490 (M+NH₄)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.23-3.27(m, 1H), 3.40(td, J = 8.8, 5.2Hz, 1H), 3.44-3.49(m, 2H), 3.65-3.70(m, 2H), 4.30(s, 2H), 4.53(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.10(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.22(d, J = .8Hz, 1H), 5.41(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.03(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.11(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.55(d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0298] 实施例 30:

[0299] 4-氯-3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0300] (1) 以类似实施例 25-(2) 的方式处理实施例 29-(1) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-甲醛及 1-溴-4-(二氟甲基)苯, 得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基 4-(二氟甲基)苯基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0301] (2) 以类似实施例 25-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈淡黄色固体的 4-氯-3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/Z 639/641 (M+NH₄)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.65(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.04(s, 3H), 4.10(ABX 的 A 部分, J = 12.3, 2.5Hz, 1H), 4.14(ABX 的 B 部分, J = 12.5, 5.3Hz, 1H), 4.26-4.34(m, 3H), 5.24(t, J = 9.6Hz, 1H), 5.51(t, J = 9.3Hz, 1H), 5.56(t, J = 9.2Hz, 1H), 6.19(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.97(t, J = 56.0Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.18(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.27(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.46(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.65(d, J = 8.4Hz, 1H)。

[0302] (3) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 4-氯-3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(4-(二氟甲基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/Z 454/456 (M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.25(td, J = 9.0, 5.5Hz, 1H), 3.40(td, J = 8.8, 5.2Hz, 1H), 3.44-3.49(m, 2H), 3.64-3.70(m, 2H), 4.33(s, 2H), 4.54(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.10(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.18(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.23(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.41(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.98(t, J = 56.5Hz, 1H), 7.02(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.11(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.35(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.47(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.56(d, J = 8.0Hz, 1H)。

[0303] 实施例 31:

[0304] 4-氯-3-(4-(二氟甲氧基)苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0305] (1) 氩气气氛下, 在 80℃, 搅拌实施例 29-(1) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-甲醛 (50 毫克)、4-(二氟甲氧基)苯硼酸 (55 毫克)、羟基 (1,5-环辛二烯) 铯 (I) 二聚体 (1.3 毫克) 与三-叔丁基膦 (0.6 毫克) 的 H₂O (1.0 毫升)-1,2-二甲氧基乙烷 (2.0 毫升) 混合物溶液 19 小时。冷却反应混合物至室温, 以乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取。其有机层通过经氨基硅烷处理的硅胶垫而过滤, 减压蒸发滤液, 得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基 4-(二氟甲氧基)

基) 苯基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0306] (2) 以类似实施例 25-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈无色固体的 4-氯-3-(4-(二氟甲氧基) 苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (28 毫克)。APCI-Mass m/z 655/657 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.65 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.51 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)。

[0307] (3) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 4-氯-3-(4-(二氟甲氧基) 苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(4-(二氟甲氧基) 苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 470/472 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.24 (td, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.40 (td, $J = 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

[0308] 实施例 32:

[0309] 3-(苯并 [b] 呋喃-5-基-甲基)-4,6-二氯-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0310] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 28-(3) 获得的 4,6-二氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及苯并 [b] 呋喃-5-羰基氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/z 478/480 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.20-3.50 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)。

[0311] 实施例 33:

[0312] 4-氯-3-(4-碘苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0313] (1) 以类似实施例 2-(4) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-碘苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-碘苯基酮。APCI-Mass m/z 711/713 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.69 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 5.28 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.73 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.17 (s, 1H)。

[0314] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-碘苯基酮, 得到粗 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶-3-基 4-碘苯基甲醇, 其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0315] (3) 以类似实施例 27-(3) 的方式处理上述化合物, 得到呈无色固体的 4-氯-3-(4-碘苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 715/717 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.65 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.17 (d, J = 16.2Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.4Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.24 (t, J = 9.6Hz, 1H), 5.51 (t, J = 9.4Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.2Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8Hz, 1H)。

[0316] (4) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述 4-氯-3-(4-碘苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 4-氯-3-(4-碘苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/z 530/532 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.23-3.49 (m, 4H), 3.64-3.71 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.5Hz, 1H), 5.11 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.18 (d, J = 5.0Hz, 1H), 5.23 (d, J = 5.8Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2Hz, 2H)。

[0317] 实施例 34:

[0318] 3-(苯并 [b] 呋喃-5-基-甲基)-4-氯-5-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0319] (1) 回流 4-氯-5-氟二氢吡啶 (584 毫克) 与 D-葡萄糖 (1.04 克) 在乙醇 (20 毫升)- H_2O (3 毫升) 中的混合物 1.5 天。减压蒸发溶剂, 残留物利用硅胶柱层析法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 85:15) 纯化, 得到呈无色泡沫的 4-氯-5-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 二氢吡啶 (1.07 克)。APCI-Mass m/z 334/336 ($M+H$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 3.02 (m, 3H), 3.20-3.45 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.35 (t, J = 5.8Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.1Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.0Hz, 1H), 5.07 (d, J = 4.3Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.6, 3.6Hz, 1H), 7.00 (t, J = 9.1Hz, 1H)。

[0320] (2) 使上述化合物 (1.06 克) 溶在 1,4-二噁烷 (40 毫升) 中, 在其内添加 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌 (865 毫克)。在室温搅拌此混合物 6 小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液至反应混合物中, 减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯萃取, 其有机层以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液, 得到粗 4-氯-5-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶, 不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0321] (3) 使上述化合物悬浮在二氯甲烷 (50 毫升) 中, 在其内相继添加乙酸酐 (2.99 毫升)、吡啶 (2.57 毫升) 与 4-(二甲基氨基) 吡啶 (催化用量)。在室温搅拌隔夜后, 减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯稀释, 此混合物相继以 10% 柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤。其有机层以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1 至 1:1) 纯化, 得到呈无色固体的 4-氯-5-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶 (1.24 克)。APCI-Mass m/z 517/519 ($M+NH_4$)。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.66 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 5.28 (t, J = 9.8Hz, 1H), 5.51 (t, J = 9.5Hz, 1H), 5.60 (t, J = 9.3Hz, 1H), 6.21 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.4Hz, 1H), 7.26 (t, J = 9.4Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.4Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 3.7Hz, 1H)。

[0322] (4) 以类似实施例 27 的方式处理上述 4-氯-5-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰

基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及苯并 [b] 呋喃-5-羧基氯, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 3-(苯并 [b] 呋喃-5-基-甲基)-4-氯-5-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶。APCI-Mass m/Z462/464(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.15-3.45(m, 4H), 3.65(m, 2H), 4.35(s, 2H), 4.54(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.11(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.24(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.87(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.16(t, J = 9.2Hz, 1H), 7.21(dd, J = 8.4, 1.0Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.49(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.57(dd, J = 9.0, 4.0Hz, 1H), 7.93(d, J = 1.9Hz, 1H)。

[0323] 实施例 35:

[0324] 4-氯-3-(4-乙氧基苯基甲基)-5-氟-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0325] 以类似实施例 27 的方式处理实施例 34-(3) 获得的 4-氯-5-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-乙氧基苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z483/485(M+NH₄)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.30(t, J = 6.9Hz, 3H), 3.15-3.50(m, 4H), 3.64(m, 2H), 3.96(q, J = 6.9Hz, 2H), 4.18(s, 2H), 4.54(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.11(t, J = 5.3Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.23(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.39(d, J = 9.1Hz, 1H), 6.82(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.16(t, J = 9.4Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.56(dd, J = 8.9, 3.9Hz, 1H)。

[0326] 实施例 36:

[0327] 4,6-二氯-3-(4-碘苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0328] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 28-(3) 获得的 4,6-二氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-碘苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z564/566(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.20-3.54(m, 4H), 3.57-3.71(m, 2H), 4.20(s, 2H), 4.53-4.63(br, 1H), 5.10-5.16(br, 1H), 5.18-5.30(br, 2H), 5.46(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.01(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.11(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.61(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.73(d, J = 1.4Hz, 1H)。

[0329] 实施例 37:

[0330] 4-氯-5-氟-3-(4-碘苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0331] 以类似实施例 3 的方式处理实施例 34-(3) 获得的 4-氯-5-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-碘苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z548/550(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.15-3.45(m, 4H), 3.62(m, 2H), 4.21(s, 2H), 4.52-4.58(br, 1H), 5.10-5.17(br, 1H), 5.18-5.30(br, 2H), 5.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.16(t, J = 9.3Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.57(dd, J = 9.0, 4.0Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.3Hz, 2H)。

[0332] 实施例 38:

[0333] 3-(4-溴苯基甲基)-4-甲基-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶

[0334] 以类似实施例 27 的方式处理实施例 23-(1) 获得的 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基) 吡啶及 4-溴苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z462/464(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.38(s, 3H), 3.24(m, 1H), 3.30-3.47(m, 4H), 3.68(m, 1H), 4.18(s, 2H), 4.52(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.08(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.15(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.34(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.71(d, J

= 7.1Hz, 1H), 6.98(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.13(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 7.35(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.3Hz, 2H)。

[0335] 实施例 39:

[0336] 3-(4-碘苯基甲基)-4-甲基-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0337] 以类似实施例 27 的方式处理实施例 23-(1) 获得的 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-碘苯甲酰氯, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z510(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.38(s, 3H), 3.24(m, 1H), 3.30-3.47(m, 4H), 3.68(m, 1H), 4.16(s, 2H), 4.52(t, J = 5.6Hz, 1H), 5.08(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.14(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.16(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.34(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.71(d, J = 7.1Hz, 1H), 6.98(dd, J = 8.3, 6.9Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 7.35(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.2Hz, 2H)。

[0338] 实施例 40:

[0339] 3-(苯并[b]呋喃-5-基-甲基)-4-甲基-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0340] 以类似实施例 3 的方式, 由实施例 23-(1) 获得的 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及苯并[b]呋喃-5-羰基氯制得呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z424(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.40(s, 3H), 3.23(td, J = 8.9, 5.5Hz, 1H), 3.39(td, J = 8.8, 5.1Hz, 1H), 3.42-3.47(m, 2H), 3.65-3.70(m, 2H), 4.30(s, 2H), 4.52(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.07(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.13(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.35(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.70(d, J = 7.1Hz, 1H), 6.87(d, J = 1.4Hz, 1H), 6.98(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.17(dd, J = 8.6, 1.4Hz, 1H), 7.35(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.50(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.93(d, J = 2.1Hz, 1H)。

[0341] 实施例 41:

[0342] 4-溴-3-(4-溴苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0343] 以类似实施例 3 的方式, 由实施例 22-(1) 获得的 4-溴-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-溴苯甲酰氯制得呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z526/528/530(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.20-3.48(m, 4H), 3.66(m, 2H), 4.27(s, 2H), 4.54(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.10(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.23(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.41(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.04(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.21(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.45(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.60(d, J = 8.2Hz, 1H)。

[0344] 实施例 42:

[0345] 4-溴-3-(4-碘苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0346] 以类似实施例 27 的方式, 由实施例 22-(1) 获得的 4-溴-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-碘苯甲酰氯制得呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z574/576(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.20-3.50(m, 4H), 3.62-3.71(m, 2H), 4.25(s, 2H), 4.54(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.10(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.22(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.41(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.04(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.21(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.60(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.2Hz, 2H)。

[0347] 实施例 43:

[0348] 3-(苯并[b]呋喃-5-基-甲基)-4-溴-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0349] 以类似实施例 27 的方式,由实施例 22-(1) 获得的 4-溴-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及苯并[b]呋喃-5-羧基氯制得呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z488/490(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.23(td, J = 9.1, 5.5Hz, 1H), 3.37-3.47(m, 3H), 3.61-3.69(m, 2H), 4.39(s, 2H), 4.53(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.15(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.22(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.40(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.87(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.04(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.21(m, 2H), 7.25(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.49(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.93(d, J = 2.1Hz, 1H)。

[0350] 实施例 44:

[0351] 4-溴-3-(4-氯苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0352] 以类似实施例 27 的方式,由实施例 22-(1) 获得的 4-溴-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-氯苯甲酰氯制得呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/Z482/484(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.21-3.28(m, 1H), 3.33-3.39(m, 3H), 3.62-3.71(m, 2H), 4.28(s, 2H), 4.54(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.11(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.17(d, J = 5.1Hz, 1H), 5.23(d, J = 5.8Hz, 1H), 5.41(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.04(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 3H), 7.30-7.35(m, 2H), 7.33(brs, 1H), 7.60(d, J = 8.3Hz, 1H)。

[0353] 实施例 45:

[0354] 3-(5-(3-氰苯基)噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0355] (1) 以类似实施例 21-(1) 的方式处理实施例 23-(1) 获得的 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 5-溴噻吩-2-羧基氯,得到呈黄色粉末的 5-溴-2-噻吩基 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基酮。APCI-Mass m/Z650/652(M+H)。

[0356] (2) 以类似实施例 2-(5) 的方式处理上述化合物(978 毫克),得到粗 5-溴-2-噻吩基 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶-3-基甲醇,其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0357] (3) 氩气气氛下,在 0℃,在上述化合物的乙腈(20 毫升)-二氯甲烷(10 毫升)搅拌溶液中,添加三乙基硅烷(1.20 毫升)与三氟化硼·乙醚复合物(0.953 毫升)。相同温度下搅拌 40 分钟后,在其内添加饱和碳酸氢钠水溶液(30 毫升),减压蒸发有机溶剂。残留物以乙酸乙酯萃取(100 毫升)两次,合并的有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液,得到部分脱乙酰基化的粗 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。使此粗化合物溶在氯仿(30 毫升)中,在其内相继添加吡啶(0.365 毫升)、乙酸酐(0.426 毫升)与 4-(二甲基氨基)吡啶(18.4 毫克)。在室温搅拌 4 小时后,减压蒸发溶剂。使残留物溶在乙酸乙酯(250 毫升)中,此混合物以 10%硫酸铜(II)水溶液(20 毫升)洗涤两次,再以 H₂O(20 毫升)与饱和碳酸氢钠水溶液(20 毫升)洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=90:10 至 60:40)纯化,以乙醇重结晶,得到呈淡黄色结晶的 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(347 毫克)。APCI-Mass m/Z636/638(M+H)。

[0358] (4) 氩气气氛下,在 100℃,搅拌上述化合物(150 毫克)、3-氰基苯硼酸(52 毫克)、氟化铯(215 毫克)与四-(三苯膦)钯(0)(27.2 毫克)在 1,2-二甲氧基乙烷(5 毫

升)中的混合物 2 小时。以乙酸乙酯稀释反应混合物,所得混合物通过经氨基硅烷处理的硅胶垫而过滤。减压蒸发滤液,残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=80:20 至 50:50)纯化,得到呈无色粉末的 3-(5-(3-氰苯基)噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(120 毫克)。APCI-Mass m/Z676(M+NH₄)。

[0359] (5) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述化合物,得到标题化合物,呈无色粉末的 3-(5-(3-氰苯基)噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/Z491(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.50(s, 3H), 3.23-3.48(m, 4H), 3.69(m, 2H), 4.40(s, 2H), 4.54(m, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.16(d, J = 5.0Hz, 1H), 5.18(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.37(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.75(d, J = 7.1Hz, 1H), 6.87(d, J = 3.5Hz, 1H), 7.00(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.37(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.53(d, J = 3.7Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.68(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.87(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.07(s, 1H)。

[0360] 实施例 46:

[0361] 4-氯-3-(4-羟基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0362] (1) 以类似实施例 2-(4)、(5) 与 27-(3) 的方式处理实施例 1-(3) 获得的 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-三甲基乙酰氧基苯甲酰氯,得到呈无色粉末的 4-氯-3-(4-三甲基乙酰氧基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/Z689/691(M+NH₄)。

[0363] (2) 使上述化合物(915 毫克)溶在四氢呋喃(5 毫升)-甲醇(5 毫升)中,冷却此混合物至冰-水温度。在其内添加 10M 氢氧化钠水溶液(1.09 毫升),在室温搅拌此混合物 4 小时。再冷却所得混合物至冰-水温度,以 2N 盐酸水溶液酸化。此混合物以乙酸乙酯萃取两次,合并的有机层以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(氯仿:甲醇=9:1 至 5:1)纯化,得到标题化合物,呈无色粉末的 4-氯-3-(4-羟基苯基甲基)-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶(568 毫克)。APCI-Mass m/Z420/422(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.23(m, 1H), 3.33-3.47(m, 3H), 3.60-3.70(m, 2H), 4.15(s, 1H), 4.53(t, J = 5.5Hz, 1H), 5.09(d, J = 5.3Hz, 1H), 5.19(d, J = 5.1Hz, 1H), 5.20(d, J = 5.9Hz, 1H), 5.38(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.66(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.02(d, J = 8.2Hz, 3H), 7.09(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.52(d, J = 8.2Hz, 1H), 9.12(s, 1H)。

[0364] 实施例 47:

[0365] 3-(4-(环丙基苯基甲基)-4-甲基-1-(β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0366] (1) 以类似实施例 2-(4)、(5) 与 3-(3) 的方式处理实施例 23-(1) 获得的 4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-溴苯甲酰氯,得到呈淡粉红色结晶的 3-(4-溴苯基甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。熔点 190-192°C。APCI-Mass m/Z630/632(M+H)。

[0367] (2) 氩气气氛下,在 90°C,搅拌上述化合物(300 毫克)、环丙基硼酸(123 毫克)、乙酸钡(II)(5.3 毫克)、磷酸三钾(354 毫克)与三环己基膦(13 毫克)在甲苯(15 毫升)-H₂O(0.75 毫升)中的混合物过夜。以乙酸乙酯稀释反应混合物,所得混合物以 H₂O 与盐水洗涤,以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法(己烷:乙酸乙酯=80:20 至 50:50)纯化,得到呈无色固体的 3-(4-环丙基苯基甲基)-4-甲

基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶 (214 毫克)。APCI-Mass m/z 592 (M+H)。

[0368] (3) 使上述化合物 (182 毫克) 溶在四氢呋喃 (5 毫升)-甲醇 (10 毫升) 中, 在其内添加甲醇钠 (28% 甲醇溶液, 一滴)。在室温搅拌 2 小时后, 减压蒸发有机溶剂。残留物利用硅胶柱层析法 (氯仿: 甲醇 = 100:0 至 85:15) 及 HPLC (DAICEL CHIRALPAK IA, 己烷: 乙醇 = 90:10) 纯化, 得到标题化合物, 呈无色粉末的 3-(4-环丙基苯基甲基)-4-甲基-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶 (73 毫克)。APCI-Mass m/z 424 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.59-0.63 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 5H), 3.66 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H)。

[0369] 实施例 48:

[0370] 3-(5-(4-氟苯基)噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0371] 以类似实施例 45-(4) 及 2-(7) 的方式处理实施例 45-(3) 获得的 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 4-氟苯硼酸, 得到呈黄色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/z 484 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 3H), 3.25 (td, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.67-3.71 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H)。

[0372] 实施例 49:

[0373] 3-(5-(6-氟-3-吡啶基)噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0374] 以类似实施例 45-(4) 及 2-(7) 的方式处理实施例 45-(3) 获得的 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及 6-氟吡啶-3-硼酸, 得到呈无色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/z 485 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 3H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.16 (dt, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

[0375] 实施例 50:

[0376] 4-甲基-3-(5-苯基噻吩-2-基-甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0377] 以类似实施例 45-(4) 及 2-(7) 的方式处理实施例 45-(3) 获得的 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶及苯硼酸, 得到呈淡黄色粉末的标题化合物。APCI-Mass m/z 466 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.50 (s,

3H), 3.25 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 5.37 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H)。

[0378] 实施例 51:

[0379] 4-甲基-3-(5-(2-噻吩基)噻吩-2-基-甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0380] (1) 氩气气氛下,回流实施例 45-(3) 获得的 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶 (190 毫克)、噻吩-2-硼酸 (229 毫克)、氟化铯 (272 毫克) 与四(三苯膦)钯 (0) (34.5 毫克) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (6 毫升) 中的混合物 6 小时。以乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,其有机层通过经氨基硅烷处理的硅胶垫而过滤。减压蒸发滤液,得到部分脱乙酰基化的粗 4-甲基-3-(5-(2-噻吩基)噻吩-2-基-甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。使此粗化合物溶在氯仿 (6 毫升) 中,在其内相继添加吡啶 (0.121 毫升)、乙酸酐 (0.141 毫升) 与 4-(二甲基氨基)吡啶 (3.7 毫克)。在室温搅拌 4 小时后,减压蒸发溶剂。使残留物溶在乙酸乙酯 (80 毫升) 中,此混合物以 10%硫酸铜 (II) 水溶液 (5 毫升) 洗涤两次,再以饱和碳酸氢钠水溶液 (5 毫升) 洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷:乙酸乙酯 = 90:10 至 50:50) 纯化,得到呈黄色粉末的 4-甲基-3-(5-(2-噻吩基)噻吩-2-基-甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶 (134 毫克)。APCT-Mass m/z 657 ($M+NH_4$)。

[0381] (2) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述化合物,得到标题化合物,呈淡黄色粉末的 4-甲基-3-(5-(2-噻吩基)-噻吩-2-基-甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。APCI-Mass m/z 489 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 3H), 3.25 (td, $J = 8.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.40 (td, $J = 8.9, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 5.36 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.76 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J = 3.5, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J = 5.0, 0.8\text{Hz}$, 1H)。

[0382] 实施例 52:

[0383] 4-甲基-3-(5-(2-吡啶基)噻吩-2-基-甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶

[0384] (1) 氩气气氛下,回流实施例 45-(3) 获得的 3-(5-溴噻吩-2-基-甲基)-4-甲基-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶 (345 毫克)、2-(三-正丁基锡烷基)吡啶 (997 毫克)、碘化铜 (I) (20 毫克) 与四(三苯膦)钯 (0) (63 毫克) 在甲苯 (10 毫升) 中的混合物 3 小时。以乙酸乙酯稀释反应混合物,在其内添加 10%氟化钾水溶液。激烈搅拌所得混合物,过滤去除不溶物质。分离滤液,其有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷:乙酸乙酯 = 90:10 至 50:50) 纯化,得到呈淡黄色固体的 4-甲基-3-(5-(2-吡啶基)噻吩-2-基-甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶 (122 毫克)。APCI-Mass m/z 635 ($M+H$)。

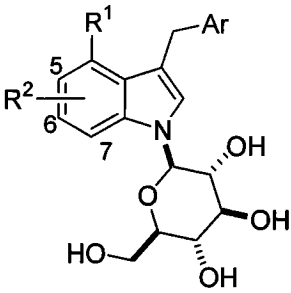
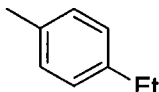
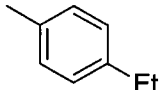
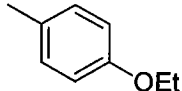
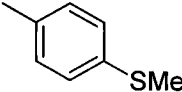
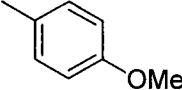
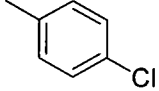
[0385] (2) 以类似实施例 2-(7) 的方式处理上述化合物,得到标题化合物,呈无色固体

的 4-甲基-3-(5-(2-吡啶基)-噻吩-2-基-甲基)-1-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)吡啶。熔点 195 至 200 °C。APCI-Massm/Z467 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.50 (s, 3H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.56 (t, J = 5.5Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.3Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.1Hz, 1H), 5.17 (d, J = 5.9Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.19 (td, J = 6.1, 0.7Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.7Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.42 (d, J = 4.6Hz, 1H)。

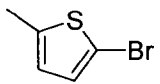
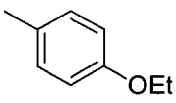
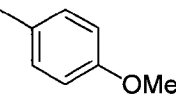
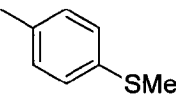
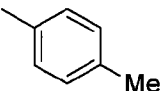
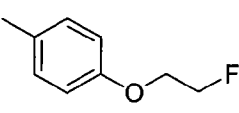
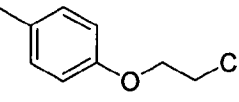
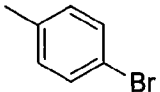
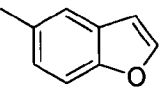
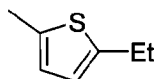
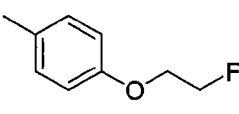
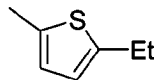
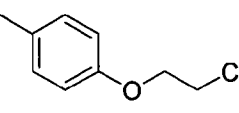
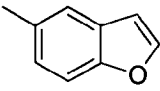
[0386] 上述实例的化学结构式如下表 1 所示：

[0387] 表 1

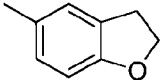
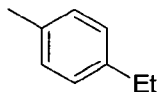
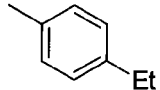
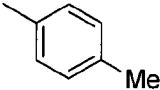
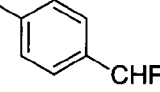
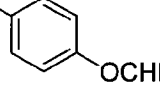
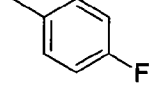
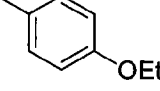
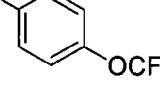
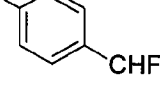
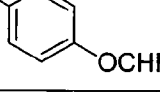
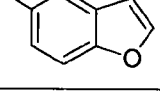
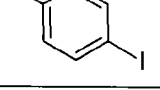
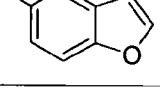
[0388]

			
实施例编号	R ¹	R ²	Ar
1	Cl	H	
2	F	H	
3	Cl	H	
4	Cl	H	
5	Cl	H	
6	Cl	H	

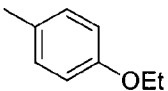
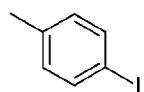
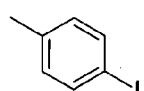
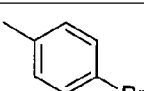
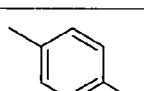
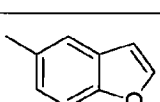
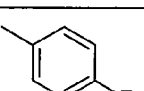
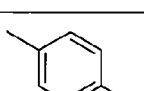
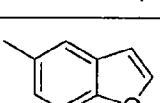
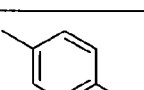
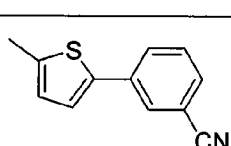
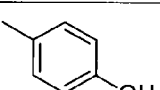
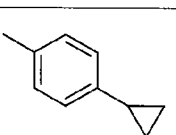
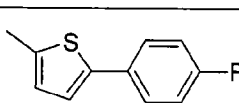
[0389]

7	Cl	H	
8	F	H	
9	F	H	
10	F	H	
11	Cl	H	
12	F	H	
13	F	H	
14	Cl	H	
15	Cl	H	
16	Cl	H	
17	Cl	H	
18	F	H	
19	Cl	H	
20	F	H	

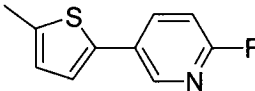
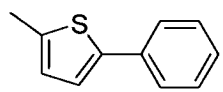
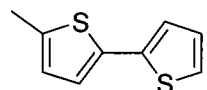
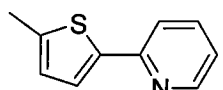
[0390]

21	Cl	H	
22	Br	H	
23	Me	H	
24	F	H	
25	F	H	
26	F	H	
27	Cl	H	
28	Cl	6-Cl	
29	Cl	H	
30	Cl	H	
31	Cl	H	
32	Cl	6-Cl	
33	Cl	H	
34	Cl	5-F	

[0391]

35	Cl	5-F	
36	Cl	6-Cl	
37	Cl	5-F	
38	Me	H	
39	Me	H	
40	Me	H	
41	Br	H	
42	Br	H	
43	Br	H	
44	Br	H	
45	Me	H	
46	Cl	H	
47	Me	H	
48	Me	H	

[0392]

49	Me	H	
50	Me	H	
51	Me	H	
52	Me	H	

[0393] 在上表中, Me 为甲基, Et 为乙基。

[0394] 参考例 1 :4- 氯二氢吡啶

[0395] 在 50℃, 搅拌 4- 氯吡啶 (3.15 克) 与三乙基硅烷 (8.30 毫升) 的三氟乙酸 (32 毫升) 溶液 30 分钟。减压蒸发溶剂, 残留物以饱和碳酸氢钠水溶液碱化。此混合物以乙酸乙酯萃取两次, 合并的有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 100:0 至 80:20) 纯化, 得到呈无色油状的标题化合物 (2.89 克)。APCI-Mass m/z 154/156 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.94 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 3.46 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.83 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H)。

[0396] 参考例 2 :4- 氟二氢吡啶

[0397] 在硼氢化钠 (560 毫克) 的乙醚 (6 毫升) 搅拌悬浮液中, 逐滴添加氯化锌 (1.0M 乙醚溶液, 7.4 毫升)。氩气气氛下, 在室温搅拌此混合物 1 天。在所得混合物中, 逐滴添加 4- 氟吡啶 (500 毫克) 的乙醚 (5 毫升) 溶液。氩气气氛下, 在室温搅拌 12 天后, 在 0℃, 添加冷的 0.5N 盐酸水溶液 (30 毫升) 至其内。然后, 在 0℃, 以冷的 2N 氢氧化钠水溶液碱化该混合物, 并以乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机层以硫酸镁干燥, 过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 100:0 至 80:20) 纯化, 得到呈淡黄色油状的标题化合物 (351 毫克)。APCI-Mass m/z 138 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.93 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 3.46 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.78 (br-s, 1H), 6.24-6.31 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 1H)。

[0398] 参考例 3 :5- 溴噻吩 -2- 羧基氯

[0399] 在 0℃, 在 5- 溴噻吩 -2- 甲酸 (875 毫克) 的二氯甲烷 (9 毫升) 搅拌悬浮液中, 添加草酰氯 (0.567 毫升) 与 N, N- 二甲基甲酰胺 (一滴), 接着加温此混合物至室温。相同温度下搅拌 2 小时后, 减压蒸发所得溶剂, 得到标题化合物, 不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0400] 参考例 4 :4-(2- 氟乙氧基) 苯甲酰氯

[0401] (1) 在 70℃, 搅拌 4- 羟苯甲酸甲酯 (4.03 克)、1- 溴 -2- 氟乙烷 (5.05 克) 与碳酸钾 (10.98 克) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (68 毫升) 中的混合物 1 小时。冷却反应混合物至室温, 在其内添加水。以乙酸乙酯萃取此混合物, 其有机层相继以水与盐水洗涤, 然后以硫

酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液,得到 4-(2- 氟乙氧基) 苯甲酸甲酯,其不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0402] (2) 使上述化合物溶在甲醇 (50 毫升)-四氢呋喃 (20 毫升) 中,在其内添加 2N 氢氧化钠水溶液 (20 毫升)。在室温搅拌此混合物 1 小时,然后回流 2 小时。减压蒸发反应溶剂,使残留物溶在 H₂O 中。在 0℃,以乙醚洗涤此水溶液,并以 36% 盐酸水溶液酸化。以乙酸乙酯萃取此混合物,其有机层以盐水洗涤,以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留的固体以己烷研制,得到呈无色细微针晶的 4-(2- 氟乙氧基) 苯甲酸 (4.8 克)。熔点 202 至 203℃。ESI-Mass m/Z183(M-H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 4.31(dt, J = 30.1, 3.7Hz, 2H), 4.76(dt, J = 47.8, 3.8Hz, 2H), 7.05(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.90(d, J = 8.8Hz, 2H)。

[0403] (3) 以类似参考例 3 所揭示方法的方式,由上述化合物制得标题化合物。

[0404] 参考例 5 :4-(2- 氯乙氧基) 苯甲酰氯

[0405] 以类似参考例 4 所揭示方法的方式,由 4- 羟苯甲酸甲酯与 1- 溴 -2- 氯乙烷制得标题化合物。

[0406] 参考例 6 :5- 乙基噻吩 -2- 羧基氯

[0407] 以类似参考例 3 所揭示方法的方式,由 5- 乙基 - 噻吩 -2- 甲酸制得标题化合物。

[0408] 参考例 7 :4- 溴二氢吡啶

[0409] 氩气气氛下,冷却 4- 溴吡啶 (881 毫克) 的乙腈 (18 毫升) 溶液至 0℃,在其内相继地逐滴添加三乙基硅烷 (2.15 毫升)、及三氟化硼·乙醚复合物 (1.71 毫升)。此混合物在相同温度搅拌 4 小时,接着进一步在室温搅拌 1.5 小时。在所得混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液,减压蒸发有机溶剂。残留的混合物以乙酸乙酯 (60 毫升) 萃取两次,合并的有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (氯仿 : 乙酸乙酯 = 100:0 至 90:10) 纯化,得到呈黄色油状的标题化合物 (463 毫克)。APCI-Mass m/Z198/200(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.90(t, J = 8.6Hz, 2H), 3.45(td, J = 8.7, 1.4Hz, 2H), 5.86(br-s, 1H), 6.43(d, J = 7.7Hz, 1H), 6.63(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.83(t, J = 7.9Hz, 1H)。

[0410] 参考例 8 :4- 甲基二氢吡啶

[0411] 以类似参考例 7 所揭示方法的方式,由 4- 甲基吡啶制得标题化合物。APCI-Mass m/Z134(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.11(s, 3H), 2.81(t, J = 8.5Hz, 2H), 3.39(td, J = 8.6, 1.9Hz, 2H), 5.37(br-t, 1H), 6.30(d, J = 7.7Hz, 1H), 6.33(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.78(t, J = 7.6Hz, 1H)。

[0412] 参考例 9 :4-(二氟甲氧基) 苯硼酸

[0413] 氩气气氛下,在 -78℃,以 10 分钟在 1- 溴 -4-(二氟甲氧基) 苯 (1.18 克) 与硼酸三异丙酯 (1.34 毫升) 的四氢呋喃 (6 毫升) 搅拌溶液中,逐滴添加正丁基锂 (1.58M 己烷溶液, 3.68 毫升),然后使反应混合物回升至室温。在室温搅拌 3 小时后,冷却混合物至 0℃,在其内添加 6N 盐酸水溶液及水。所得混合物以乙酸乙酯 (30 毫升) 萃取两次,合并的有机层以盐水 (10 毫升) 洗涤,以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质,减压蒸发滤液。残留固体以冷己烷研制,得到呈无色固体的标题化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.12(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.27(t, J = 74.1Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.6Hz, 2H), 8.08(br-s, 2H)。

[0414] 参考例 10 :4,6- 二氯二氢吡啶

[0415] (1) 回流 3,5-二氯苯基胍盐酸盐 (5.07 克) 与丙酮酸乙酯 (3.96 毫升) 在乙醇 (30 毫升) 中的混合物 2 小时, 减压蒸发溶剂。残留固体以己烷研制, 得到 2-(3,5-二氯苯基胍基) 丙酸乙酯 (5.60 克)。APCI-Mass m/Z 275/277 (M+H)。

[0416] (2) 在 120℃, 搅拌上述化合物 (8.16 克) 与多磷酸 (140 克) 的混合物 2 小时。在其内添加水, 以乙酸乙酯萃取此混合物。其有机层以饱和碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤, 以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (只有氯仿) 纯化, 得到呈无色固体的 4,6-二氯吡啶-2-甲酸乙酯 (6.22 克)。APCI-Mass m/Z 258/260 (M+H)。

[0417] (3) 回流上述化合物 (7.20 克) 与氢氧化钾 (4.70 克) 的乙醇 (100 毫升)-H₂O (100 毫升) 混合物 2 小时, 减压蒸发有机溶剂。在其内添加水, 此混合物以乙醚洗涤, 随后以 6N 盐酸水溶液酸化。所得混合物以乙酸乙酯萃取, 其有机层以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液, 得到粗 4,6-二氯吡啶-2-甲酸, 不需进一步纯化直接用于后续步骤。

[0418] (4) 氩气气氛下, 在 190℃, 搅拌上述化合物与铜粉 (800 毫克) 的喹啉 (100 毫升) 悬浮液 2.5 小时。冷却反应混合物至室温, 以乙醚稀释。过滤去除不溶物质, 滤液相继以 6N 盐酸水溶液洗涤 3 次, 再以饱和碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤, 随后以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留的油利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 至 3:1) 纯化, 得到呈褐色油状的 4,6-二氯吡啶 (5.36 克)。ESI-Mass m/Z 184/186 (M-H)。

[0419] (5) 以类似参考例 1 的方式处理上述化合物, 得到标题化合物, 呈淡褐色油状的 4,6-二氯二氢吡啶。ESI-Mass m/Z 186/188 (M-H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.92 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.51 (t, J = 8.7Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.39 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.4Hz, 1H)。

[0420] 参考例 11: 4-氯-5-氟二氢吡啶

[0421] (1) 冷却 3-氯-4-氟苯胺 (10.0 克) 在 6N 盐酸水溶液 (35 毫升) 中的混合物至 0℃, 在其内逐滴添加亚硝酸钠 (4.80 克) 的 H₂O (6.3 毫升) 溶液。相同温度下搅拌 25 分钟后, 在 0℃, 一次添加此混合物至 2-甲基乙酰乙酸乙酯 (11.0 克)、氢氧化钾 (21.2 克) 与乙酸钠 (21.2 克) 的乙醇 (80 毫升)-H₂O (100 毫升) 溶液中。所得混合物在相同温度搅拌 2 小时, 以乙醚萃取。其有机层以水洗涤两次, 再以盐水洗涤, 随后以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 5:1 至 3:1) 纯化, 得到呈淡红色固体的 2-(3-氯-4-氟-苯基胍基) 丙酸乙酯 (6.16 克)。APCI-Mass m/Z 259/261 (M+H)。

[0422] (2) 使上述化合物 (4.66 克) 溶在三氟乙酸 (150 毫升) 中, 回流此混合物 4 小时。减压蒸发溶剂, 使残留物溶在乙酸乙酯中。此溶液以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 再以盐水洗涤, 随后以硫酸钠干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1) 纯化, 得到呈固体的 4-氯-5-氟吡啶-2-甲酸乙酯 (1.28 克)。熔点 180 至 182℃。ESI-Mass m/Z 240/242 (M-H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H), 4.36 (q, J = 7.1Hz, 2H), 7.14 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.4Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 3.9Hz, 1H), 12.39 (s, 1H)。

[0423] (3) 以类似参考例 10-(3)、(4) 与 1 的方式处理上述 4-氯-5-氟吡啶-2-甲酸乙酯, 得到标题化合物, 呈褐色油状的 4-氯-5-氟二氢吡啶。APCI-Mass m/Z 172/174 (M+H)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.97 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.48 (td, J = 8.7, 1.9Hz, 2H), 5.67 (s, 1H),

6.37(dd, $J = 8.5, 3.7\text{Hz}$, 1H), 6.90(t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H)。

[0424] 参考例 12: 4-三甲基乙酰氧基苯甲酰氯

[0425] (1) 冷却 4-羟基苯甲酸 (6.91 克) 与吡啶 (12.1 毫升) 的二氯甲烷 (100 毫升) 溶液至冰-水温度, 在其内逐滴添加三甲基乙酰氯 (13.26 克)。相同温度下搅拌此混合物 1.5 小时, 在其内添加 10% 盐酸水溶液 (50 毫升)。其有机层以 H_2O (100 毫升) 与盐水洗涤, 以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。使残留物溶在四氢呋喃 (100 毫升)- H_2O (15 毫升) 中, 在 50°C 搅拌此混合物 17.5 小时。冷却至冰-水温度后, 以饱和碳酸氢钠水溶液 (约 100 毫升) 碱化混合物。在室温搅拌 4 小时后, 混合物在冰-水温度以 36% 盐酸水溶液酸化。所得混合物以乙酸乙酯萃取 (100 毫升), 其有机层以硫酸镁干燥。过滤去除不溶物质, 减压蒸发滤液。残留物利用硅胶柱层析法 (氯仿: 甲醇 = 50:1 至 9:1) 纯化, 以异丙醚研制, 得到呈无色固体的 4-三甲基乙酰氧基苯甲酸 (7.10 克)。ESI-Mass m/z 221 (M-H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.31(s, 9H), 7.23(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.99(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 10.03(brs, 1H)。

[0426] (2) 以类似参考例 3 的方式处理上述化合物, 得到标题化合物, 4-三甲基乙酰氧基苯甲酰氯。

[0427] 药理实验

[0428] 1. SGLT2 抑制作用的测定法

[0429] 测试化合物:

[0430] 上文实施例中叙述的化合物用于 SGLT2 抑制作用测定法。

[0431] 方法:

[0432] 以每孔 400,000 个细胞的密度, 将表达人类 SGLT2 的 CHO-K1 细胞接种在 24 孔板, 孔中含有 10% 胎牛血清、400 微克/毫升遗传霉素 (Geneticin)、50 单位/毫升青霉素 G 钠 (sodium penicillin G) (Gibco-BRL) 与 50 微克/毫升硫酸链霉素 (streptomycin sulfate) 的 F-12 营养混合物 (Ham's F-12)。在 37°C , 在含有 5% CO_2 的潮湿气氛中培养 2 天后, 以测定用缓冲液 (137mM NaCl、5mM KCl、1mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、50mM Hepes、及 20mM Tris, pH7.4) 洗涤细胞一次, 与含有测试化合物的 250 微升缓冲液在 37°C 一起培养 10 分钟。使测试化合物溶在 DMSO 中。DMSO 的最终浓度为 0.5%。利用添加 50 微升 [^{14}C]-甲基- α -D-葡萄糖吡喃糖苷 (^{14}C -AMG) 溶液 (最终浓度 0.5mM) 引发转运反应 (transport reaction)。在 37°C 培养 2 小时后, 利用抽吸该培养混合物而终止摄入, 以冰冷的 PBS 洗涤细胞三次。然后, 以 0.3N NaOH 使细胞溶解, 取等份试样以利用液相闪烁计数器测定放射性。非专一性 AMG 摄入定义为在 100 μM 根皮苷, 钠依赖性葡萄糖共转运子的专一抑制剂存在下所发生的。专一性摄入利用 Bradford 的方法测得的蛋白质浓度标准化。使用最小平方法, 由剂量反应曲线计算 50% 抑制浓度 (IC_{50}) 值。

[0433] 结果:

[0434] 结果示在下表中:

[0435] 表 2

[0436]

测试化合物 (实施例编号)	IC ₅₀ (nM)
1	2.9
2	5.2
3	3.5
4	1.7
5	1.8
6	9.8
7	5.0
8	4.8
9	3.3
10	2.4
11	2.4
12	4.1
13	6.0
14	8.1
15	3.3
16	2.1
17	2.5
18	4.1
19	3.9
20	5.7
21	1.8
22	3.7
23	1.1

[0437]

24	6.3
25	11
26	11
27	16
28	3.2
29	9.6
30	3.2
31	2.6
32	7.5
33	4.1
34	11
35	9.1
36	14
37	14
38	12
39	3.6
40	6.2
41	12
42	6.1
43	8.4
44	20
45	2.5
46	2.4

24	6.3
47	1.6
48	19
49	8.8
50	11
51	6.1
52	2.8

[0438] 2. 大鼠尿中葡萄糖排泄试验

[0439] 测试化合物：

[0440] 上文实施例中叙述的化合物用于大鼠尿中葡萄糖排泄试验。

[0441] 方法：

[0442] 实验 2 天前, 将 6 周龄的 Sprague-Dawley (SD) 公大鼠在各自代谢笼喂饲, 并自由接近饲料与水。进行实验当天早上, 以 10 毫升 / 千克的体积, 经口强饲给予大鼠载体 (含 0.2% Tween80 的 0.2% 羧甲基纤维素溶液) 或测试化合物 (30 毫克 / 千克)。然后, 收集鼠尿 24 小时, 测量尿量。接着, 使用酶测定试剂盒定量尿中的葡萄糖浓度, 计算每只动物每日在尿中排泄的葡萄糖量。

[0443] 结果：

[0444] 尿糖量范围以 A 与 B 描述。这些范围如下 : $A \geq 2400$ 毫克 ; $2400 \text{ 毫克} > B \geq 2000$ 毫克。

[0445] 表 3

[0446]

测试化合物 (实施例编号)	尿糖
2	A
3	B
6	A
7	B
8	A
13	B
14	A
15	A
18	B
19	A
20	A
25	B
26	A
27	B
28	B
29	B
30	A
31	A
32	B
33	A
34	B
35	A
36	B

测试化合物 (实施例编号)	尿糖
37	B
38	B
39	B
40	B
41	B
42	A
43	A
44	B
46	A
47	A