(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115551850 A
(43)申请公布日 2022.12.30

(21)申请号 202180034243.5
(22)申请日 2021.05.10
(30)优先权数据
63/022,627 2020.05.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/031479 2021.05.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/231243 EN 2021.11.18
(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 P·R·雅拉加姆 S·J·奈良 M·潘达 M·纳特桑 P·德瓦斯塔尔
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 张朔 黄革生
(51)Int.Cl.
C07D 405/04(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/4192(2006.01)

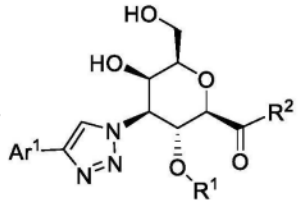
权利要求书3页 说明书51页

(54)发明名称

半乳凝素-3的小分子抑制剂

(57)摘要

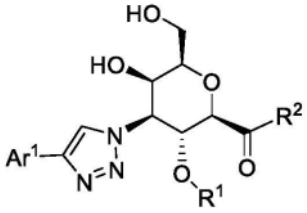
本公开内容涉及抑制Gal-3的式(I)化合物，并且包括可药用盐、包含这类化合物的组合物以及使用和制备这类化合物和组合物的方法(式(I))。



(I)

CN 115551850 A

1.式(I)化合物：

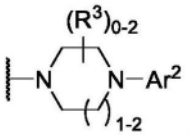
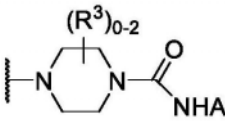
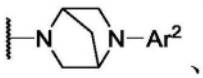
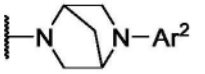
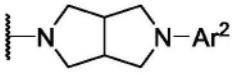


(I)

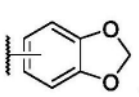
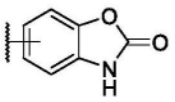
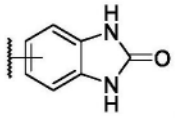
或其可药用盐，其中：

Ar^1独立地是苯基或萘基；和其中各个环部分被1至5个选自如下的取代基取代：氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基和C_{1-4}卤代烷氧基；

R^1独立地选自H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

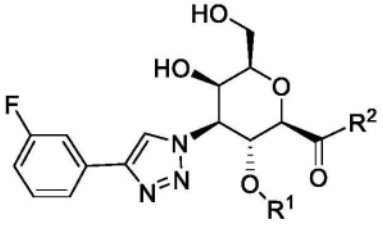
R^2独立地选自：、、、、和；

R^3独立地选自：-CH_2OH、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基和C_{1-4}卤代烷氧基；

Ar^2独立地选自苯基、、、和包括5至10个环原子的杂芳基，其中1至4个环原子各自独立地选自N、N(R^4)、O和S；和其中各个环部分被0-4个选自如下的取代基取代：OH、氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、N(C_{1-4}烷基)$_2$、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-$NHSO_2$(C_{1-4}烷基)、-OPh、-OBn、C_{3-6}环烷基，和被0-1个选自氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)和-N(C_{1-4}烷基)$_2$的取代基取代的苯基；和

R^4独立地是H或C_{1-4}烷基。

2.根据权利要求1的化合物，其中所述化合物具有式(Ia)：

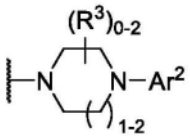
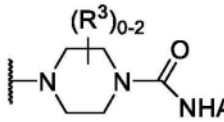


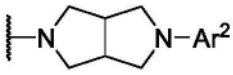
(Ia)

或其可药用盐。

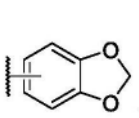
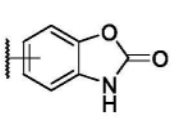
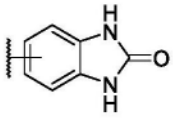
3.权利要求1或权利要求2的化合物，其中：

R^1独立地是H或C_{1-4}烷基；

R^2独立地选自：、、、、

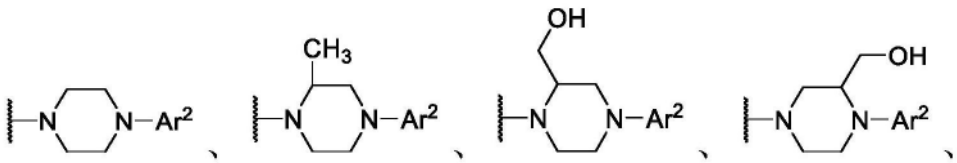
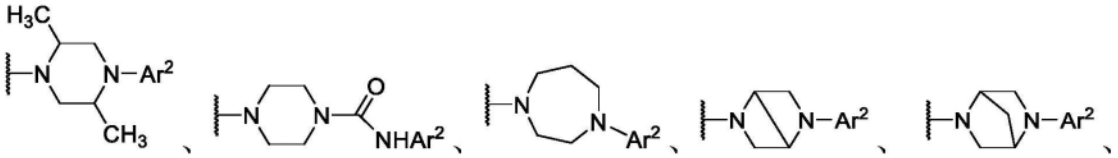

和

；

R^3独立地是-CH_2OH或C_{1-4}烷基；

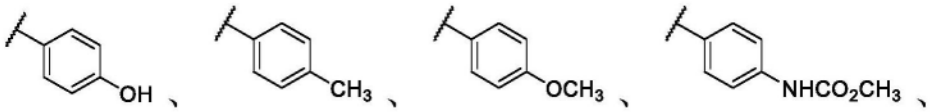
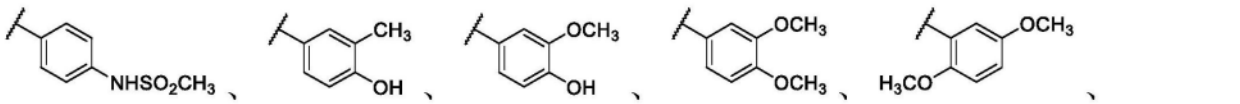
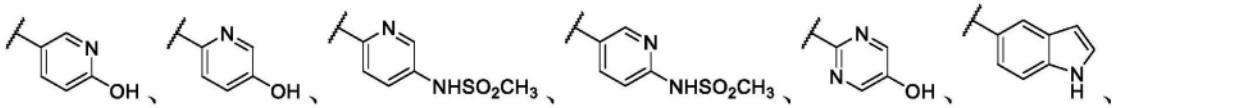
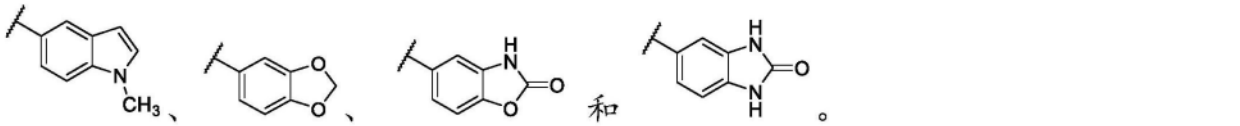
Ar^2独立地选自苯基、、、、和包括5至10个环原子的杂芳基，其中1至4个环原子各自独立地选自N、N(R^4)、O和S；和其中各个环部分被0-4个选自如下的取代基取代：OH、氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、N(C_{1-4}烷基)$_2$、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)和-$NHSO_2$(C_{1-4}烷基)；和

R^4独立地是H或C_{1-4}烷基。

4.权利要求1至3任一项的化合物，其中：

R^2独立地选自：、、和。

5.权利要求1至4任一项的化合物，其中：

Ar^2独立地选自：、、、和。

6.权利要求1至5任一项的化合物，其中：

R^1独立地是H或CH_3。

7.权利要求1的化合物，其中所述化合物选自所示例的实施例，或其可药用盐。

8.组合物，包含治疗有效量的权利要求1至7任一项的化合物或其可药用盐以及一种或多种可药用载体。

9.权利要求1至7任一项的化合物或其可药用盐或者权利要求8的组合物，用作药剂。

10.用于治疗器官(包括肝、肾脏、肺、心脏和皮肤)纤维化、肝脏疾病和病症(包括急性

肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、门静脉高压、再生衰竭、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝功能减退和肝血流疾病)、细胞增殖性疾病、癌症和病症(包括实体瘤、实体瘤转移、血管纤维瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、白血病、慢性淋巴细胞白细胞(CLL))和癌细胞侵袭性转移)、炎性疾病和病症(包括银屑病、肾病和肺炎)、胃肠道疾病和病症(包括肠易激惹综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)和胰腺分泌异常)、肾脏疾病和病症、泌尿道相关性疾病和病症(包括良性前列腺增生症或与神经性膀胱疾病、脊髓肿瘤、椎间盘突出、脊椎管狭窄相关的症状和衍生自糖尿病的症状)、下泌尿道疾病和病症(包括下泌尿道阻塞)、下泌尿道炎性疾病和病症(包括排尿困难和尿频)、胰腺疾病和病症、异常血管发生相关性疾病和病症(包括动脉阻塞)、硬皮病、脑相关疾病和病症(包括脑梗死和脑出血)、神经性疼痛和周围神经病、眼部疾病和病症(包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病(PVR)、瘢痕性类天疱疮和青光眼滤过术瘢痕)的用途,包括给患者施用治疗有效量的权利要求1至7任一项的化合物或其可药用盐。

11.权利要求10的用途,其中所述疾病或病症是肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、动脉纤维化或系统性硬化病。

半乳凝素-3的小分子抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于2020年5月11日提交的美国临时申请No.63/022,627的优先权权益；该临时申请的内容通过引用整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 半乳凝素-3(Gal-3)是一种约30KDa的β-半乳糖苷结合凝集素(Cell 76:597-598),其参与调节炎性和纤维化过程。(Immunological Reviews 230:160-171)。在不受控的炎症和促纤维化情况中,Gal-3促进成纤维细胞增殖和转化并介导胶原蛋白的产生(Circulation 110:3121-3128)。

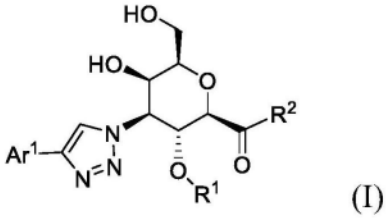
[0005] Gal-3定位于多种细胞部位,例如细胞质、细胞核和细胞表面。Gal-3也由各种细胞类型、主要是巨噬细胞和单核细胞分泌进入血流(J Pharmacol Exp Ther351:336-343)。文献中有多条证据支持Gal-3参与多个器官的纤维化过程的发展,例如肺(Am J.Respir.Crit.Care Med.185:537-546)、肝脏(PNAS 103:5060-5065)和肾脏(Am.J.Pathol.172:288-298)。Gal-3还已经被确定为心力衰竭的生物标志物,表明Gal-3的调节在治疗心力衰竭方面具有潜在用途(Curr.Heart Fail.Rep.7:1-8)。Gal-3的调节可用于治疗癌症,因为Gal-3参与在血管生成、细胞凋亡和转移途径中起关键作用的细胞生长和分化(Galectin-3C:Human Lectin for Treatment of Cancer.ACS Symposium Series, Vol.1115.第12章,195-23)。最近,Gal-3抑制剂已经被证明在联合免疫疗法中使用时具有积极作用(Galectin Therapeutics.Press Release,2017年2月7日)。

[0006] 一些公开和专利申请记载了Gal-3的合成抑制剂,它们被探索用作抗纤维化剂。这些途径的最近实例有WO2005113568、WO2005113569、WO2014067986、WO2017080973、WO2016120403、US20140099319和WO2018209255。

[0007] 发明描述

[0008] 本公开内容涉及抑制Gal-3的本发明的化合物,并且包括可药用盐、包含这类化合物的组合物以及使用和制备这类化合物和组合物的方法。

[0009] 在第一方面,本发明特别提供了式(I)化合物：

[0010] 

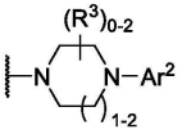
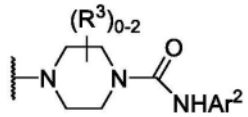
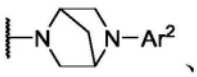
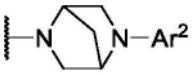
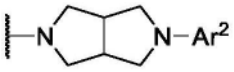
(I)

[0011] 或其可药用盐,其中：

[0012] Ar^1独立地是苯基或萘基;和其中各个环部分被1至5个选自如下的取代基取代：

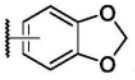
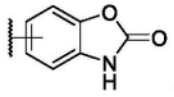
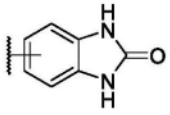
[0013] 氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基和C_{1-4}卤代烷氧基；

[0014] R^1独立地选自H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}卤代烷基；

[0015] R^2独立地选自：、、、、和；

[0016] R^3独立地选自：-CH_2OH、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基和C_{1-4}卤

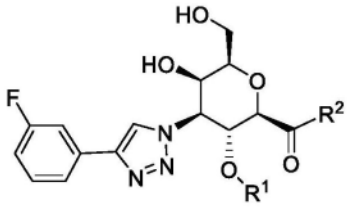
[0017] 代烷氧基；

[0018] Ar^2独立地选自苯基、、、和包括5至10个环原

[0019] 子的杂芳基，其中1至4个环原子各自独立地选自N、N(R^4)、O和S；和其中各个环部分被0至4个选自如下的取代基取代：OH、氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、N(C_{1-4}烷基)$_2$、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-$NHSO_2$(C_{1-4}烷基)、-OPh、-OBn、C_{3-6}环烷基、和被0-1个选自氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤

[0020] 代烷氧基、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)和-N(C_{1-4}烷基)$_2$的取代基取代的苯基；和R^4独立地是H或C_{1-4}烷基。

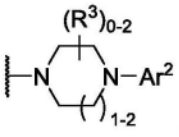
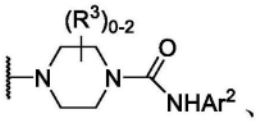
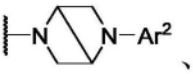
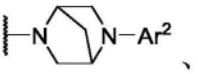
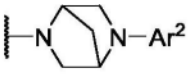
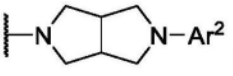
[0021] 在第二方面，在第一方面的范围内，其中所述化合物具有式(Ia)：

[0022] (Ia)

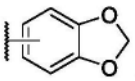
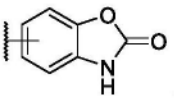
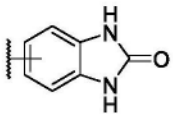
[0023] 或其可药用盐。

[0024] 在第三方面，在第一或第二方面的范围内，其中所述化合物具有式(I)或(Ia)，或其可药用盐，其中：

[0025] R^1独立地是H或C_{1-4}烷基；

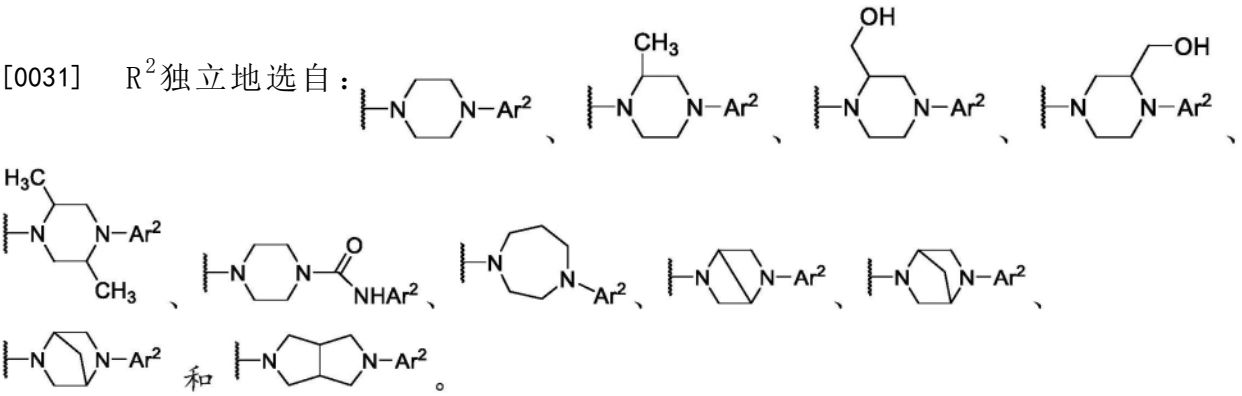
[0026] R^2独立地选自：、、、、和；

[0027] R^3独立地是-CH_2OH或C_{1-4}烷基；

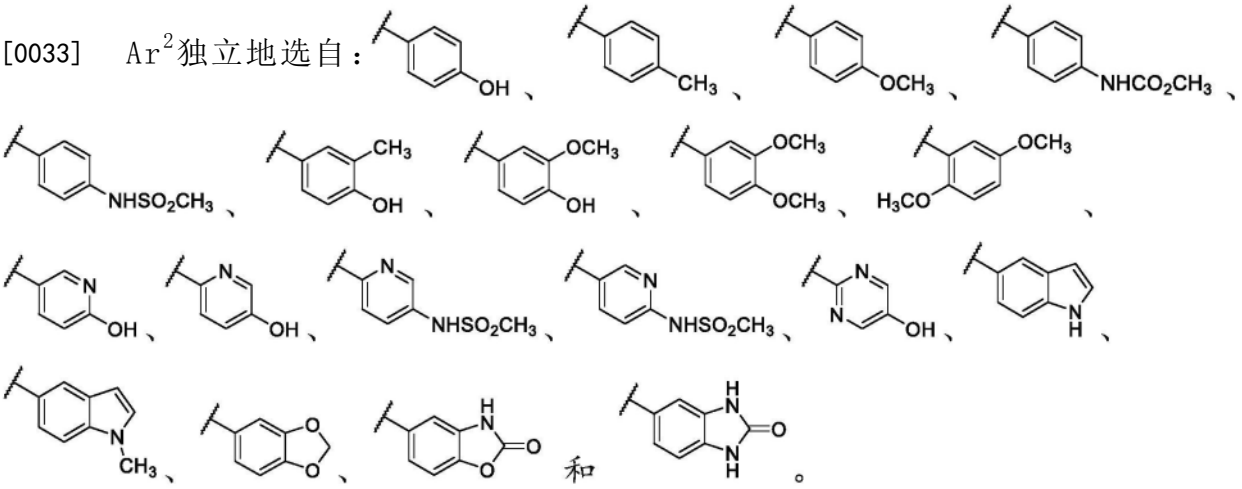
[0028] Ar^2独立地选自苯基、、、和包括5至10个环原子的杂芳基，其中1至4个环原子各自独立地选自N、N(R^4)、O和S；和其中各个环部分被0至4个选自如下的取代基取代：OH、氰基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、N(C_{1-4}烷基)$_2$、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)和-$NHSO_2$(C_{1-4}烷基)；和

[0029] R^4独立地是H或C_{1-4}烷基。

[0030] 在第四方面，在第一至第三方面的范围内，其中：

[0031] R^2独立地选自：

[0032] 在第五方面，在第一至第四方面的范围内，其中：

[0033] Ar^2独立地选自：

[0034] 在第六方面，在第一至第五方面的范围内，其中R^1独立地是H或CH_3。

[0035] 在另一方面，在第一至第六方面任一者的范围内，其中R^1是H。

[0036] 在另一方面，在第一至第六方面任一者的范围内，其中R^1是CH_3。

[0037] 在另一方面，本发明提供了选自所示例的实施例的化合物或其可药用盐。

[0038] 在另一方面，本发明提供了选自实施例1-42的化合物或其可药用盐。

[0039] 除非另有指出，否者这些术语具有如下含义。“烷基”指由1至6个碳组成的直链或支链烷基基团。“环烷基”指由3至7个碳组成的单环环系。具有烃部分的术语(例如烷氧基)包括由1至6个碳组成的对该烃部分而言的直链或支链异构体。“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤代到全卤代的所有卤素化异构体。“芳基”指具有5至12个碳原子的单环或双环芳香族环系，其中一个或两个环是芳香性的。芳基的代表性实例包括但不限于茚满基、茚基、萘基、苯基和四氢萘基。“杂芳基”指具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至7元单环或8至11元双环芳香族环系。当未指明键合链接位置时，键合可以链接在任意适当的位置，如本领域实践人员所理解的那样。取代基和键合方式的组合仅仅是产生稳定化合物的那些，如本领域实践人员所理解的那样。附加说明和多个附加说明的术语意欲向本领域技术人员澄清键合关系。例如，诸如((R)烷基)的术语指进一步被取代基R取代的烷基取代基。

[0040] 本发明包括化合物的所有可药用盐形式。可药用盐是其中抗衡离子对化合物的生理活性或毒性没有显著贡献并且照此发挥药理学等效物作用的那些盐。这些盐可以根据普

通有机技术、使用市售试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐(acistrate)、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖醛酸盐(glucouronate)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofoate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苄星盐(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0041] 一些本发明的化合物以立体异构形式存在。本发明包括化合物的所有立体异构形式,包括对映异构体和非对映体。制备和分离立体异构体的方法是本领域已知的。本发明包括化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

[0042] 本发明旨在包括在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的原子。作为一般示例而非限制,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述那些类似的方法、使用适当的同位素标记的试剂代替其它使用的未标记的试剂来制备。这类化合物可具有多种潜在用途,例如作为测定生物活性的标准品和试剂。在稳定的同位素的情况下,这类化合物可具有有利地改变生物学、药理学或药代动力学性质的潜力。

[0043] 生物学方法

[0044] Gal-3 ELISA分析

[0045] 材料:

[0046] 1.包涂缓冲液:磷酸盐缓冲盐水(1x)-PBS

[0047] 通过将从Sigma Aldrich获得的1袋PBS包(目录号:P3813-5x10Pak)溶解在1升Milli-Q水中,制备了溶液。

[0048] 2.来自胎牛血清的Asialofetuin,II-型.Sigma Aldrich(目录号:A1908-50MG)。

[0049] 3.胎牛血清.Invitrogen(目录号:26400-044-500mL)。

[0050] 4.吐温-20.Sigma Aldrich(目录号:P1379-250mL)。

[0051] 5.BD OptEIA酶试剂链霉抗生物素-HRP(目录号:554066)。

[0052] 6.硫酸.Sigma Aldrich(目录号:25,810-5)。

[0053] 7.低聚甲醛.Sigma Aldrich(目录号:P6148-500G)。

[0054] 8.TMB底物.BD Biosciences(目录号:555214)。

[0055] 9.生物素标记的h半乳凝素-3-将通过蛋白质组学小组内部合成的生物素标记的hGal-3的0.82mg/mL贮备液(28.6kDa,28.6713uM)用于滴定。

[0056] 10.TD-139(EXT-001109-01-001):内部合成的小分子,在h半乳凝素-3中和结合分析中用作内标用于小分子筛选。

[0057] A.方案

[0058] a.板的包涂:在1x PBS中制备15nM浓度的ASF,根据板地图铺在96孔平底nunc板(Nunc immuno plate,Maxisorp,目录号:439454)中,用顶密封盖密封板后于4℃孵育过夜。

[0059] b.板的固定和封闭:在分析当天,倒出包涂溶液,通过加入100μL 2%低聚甲醛溶液并于37℃孵育30分钟使板固定,用300μL洗涤缓冲液(含0.05%吐温-20的PBS)洗涤3次,自旋干燥,用于封闭。

[0060] 稍后将板用10％ FBS封闭，于室温孵育1小时。稍后将板用300μL洗涤缓冲液(含0.05％吐温-20的PBS)洗涤3次。

[0061] B.孵育：将来自上述洗涤的板自旋干燥后，根据板地图在板上加入在板地图中指明的各种浓度的100μL测试化合物(与15nM浓度的h半乳凝素-3或m半乳凝素-3于室温-RT预孵育1小时)。板一式两份进行，用于数据重复和可重现性。

[0062] 将这些板于RT孵育1小时，用洗涤缓冲液洗涤5次，自旋干燥，加入100μL链霉抗生物素HRP(1:1000稀释)，于室温孵育1小时，用洗涤缓冲液洗涤7次。

[0063] C.检测：将来自前述洗涤的板自旋干燥后，向各孔加入100μL TMB底物，于室温孵育15分钟。稍后用2N硫酸终止反应，将板在spectramax中于450nm读数。

[0064] 结果：在用平均对照标准化后，将所得读数(OD)相对于对照孔作图，分析程序化合物的Log半数抑制浓度(Log IC_{50})值。

[0065] 总结：在报告中给出了程序化合物的IC_{50}值(以来自Curve master compilation的Excel模式附上)。板对照TD-139对于人和鼠半乳凝素-3分别具有10.3nM和108.12nM的IC_{50}值。同样在半-log图中进行了描绘。

[0066] 药物组合物和使用方法

[0067] 本发明的化合物抑制Gal-3。因此，本发明的另一方面是包含治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐和可药用载体的药物组合物。

[0068] 本发明的另一方面是用本发明的化合物治疗罹患选自如下的疾病或病症的患者的方法：器官(包括肝脏、肾脏、肺、心脏和皮肤)纤维化、肝脏疾病和病症(包括急性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、门静脉高压、再生衰竭、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝功能减退和肝血流疾病)、细胞增殖性疾病、癌症和病症(包括实体瘤、实体瘤转移、血管纤维瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、白血病、慢性淋巴细胞白细胞(CLL))和癌细胞侵袭性转移)、炎性疾病和病症(包括银屑病、肾病和肺炎)、胃肠道疾病和病症(包括肠易激惹综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)和胰腺分泌异常)、肾脏疾病和病症、泌尿道相关性疾病和病症(包括良性前列腺增生症或与神经性膀胱疾病、脊髓肿瘤、椎间盘突出、脊椎管狭窄相关的症状和衍生自糖尿病的症状)、下泌尿道疾病和病症(包括下泌尿道阻塞)、下泌尿道炎性疾病和病症(包括排尿困难和尿频)、胰腺疾病和病症、异常血管发生相关性疾病和病症(包括动脉阻塞)、硬皮病、脑相关疾病和病症(包括脑梗死和脑出血)、神经性疼痛和周围神经病、眼部疾病和病症(包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病(PVR)、瘢痕性类天疱疮和青光眼滤过术瘢痕)。

[0069] 本发明的另一方面是用于治疗肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、动脉纤维化和系统性硬化病的方法，该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0070] 本发明的另一方面是用于治疗器官(包括肝脏、肾脏、肺、心脏和皮肤)纤维化的方法，该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0071] 本发明的另一方面是用于治疗肝脏疾病和病症(包括急性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、门静脉高压、再生衰竭、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝功能减退和肝血流疾病)的方法，该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0072] 本发明的另一方面是用于治疗细胞增殖性疾病、癌症和病症(包括实体瘤、实体瘤转移、血管纤维瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、白血病、慢性淋巴细胞白细胞

(CLL))和癌细胞侵袭性转移)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0073] 本发明的另一方面是用于治疗炎性疾病和病症(包括银屑病、肾病和肺炎)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0074] 本发明的另一方面是用于治疗胃肠道疾病和病症(包括肠易激惹综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)和胰腺分泌异常)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0075] 本发明的另一方面是用于治疗肾脏疾病和病症的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0076] 本发明的另一方面是用于治疗泌尿道相关性疾病和病症(包括良性前列腺增生症或与神经性膀胱疾病、脊髓肿瘤、椎间盘突出、脊椎管狭窄相关的症状和衍生自糖尿病的症状)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0077] 本发明的另一方面是用于治疗下泌尿道疾病和病症(包括下泌尿道阻塞)、下泌尿道炎性疾病和病症(包括排尿困难和尿频)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0078] 本发明的另一方面是用于治疗胰腺疾病和病症的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0079] 本发明的另一方面是用于治疗异常血管发生相关性疾病和病症(包括动脉阻塞)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0080] 本发明的另一方面是用于治疗脑相关疾病和病症(包括脑梗死和脑出血)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0081] 本发明的另一方面是用于治疗神经性疼痛和周围神经病的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0082] 本发明的另一方面是用于治疗眼部疾病和病症(包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病(PVR)、瘢痕性类天疱疮和青光眼滤过术瘢痕)的方法,该方法包括给患者施用本发明的化合物。

[0083] 本发明的化合物可用于治疗和/或预防Gal-3在其中起作用的病症。

[0084] 本发明的化合物可用于制备药剂,所述药剂用于治疗和/或预防其中抑制Gal-3的生理活性是有用的病症,例如其中Gal-3受体参与、牵涉在疾病的病因学或病理学中或者与疾病的至少一种症状相关的疾病。

[0085] 本发明的化合物可以单独使用,与其它本发明的化合物组合使用,或者与一种或多种、优选一种至两种其它活性剂组合使用。

[0086] “治疗有效”指提供有意义的患者益处所需的活性剂的量,如病患领域的实践人员所理解的那样。

[0087] “患者”指遭受病患和适于疗法的人,如本领域实践人员所理解的那样。

[0088] “治疗”、“疗法”、“方案”和相关术语如本领域实践人员所理解的那样进行使用。

[0089] 本发明的化合物通常作为包含治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐和可药用载体的药物组合物给出,其可以含有常规的赋形剂。治疗有效量是提供有意义的患者益处所需的量。可药用载体是常规已知的具有可接受的安全性的那些。组合物涵盖所有常规的固体和液体形式,包括胶囊、片剂、锭剂(losenges)和粉末以及液体混悬剂、糖浆剂、酏剂(elixers)和溶液剂。组合物采用常规配制技术制备,通常使用用于组合物的常规赋形剂

(例如粘合剂和湿润剂)和载体(例如水和醇)。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack出版公司,伊斯顿,PA(1985)。

[0090] 固体组合物通常以剂量单位配制,优选每个剂量提供约1至1000mg活性成分的组合物。剂量的一些实例有1mg、10mg、100mg、250mg、500mg和1000mg。通常,其它抗逆转录病毒药物将存在于与临床使用的该类药物相似的单位范围内。通常,这是0.25-1000mg/单位。

[0091] 液体组合物经常是剂量单位范围。通常,液体组合物的单位剂量范围为1-100mg/mL。剂量的一些实例有1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL和100mg/mL。

[0092] 本发明涵盖所有常规施用方式;优选口服和胃肠外方法。通常,给药方案与临床使用的其它药物相似。通常,每日剂量为每天1-100mg/kg体重。通常,更多的化合物是需要口服,较少是胃肠外。然而,具体的给药方案将由医生根据合理的医学判断来确定。

[0093] 化学方法

[0094] 对本领域技术人员来说显而易见的是,本公开不限于上述说明性实(施)例,并且可以以其它具体形式体现而不背离其基本属性。因此,实(施)例应在所有方面考虑为说明性和非限制性的,对所附权利要求、而不是前述实(施)例进行参考,因此所有在权利要求的含义和范围内的变化旨在被包含在内。

[0095] A部分

[0096] LCMS分析在偶联有Waters TUV和SQ质量检测器的Waters Acquity UPLC系统上进行(柱:BEH C18 2.1x50mm;流动相A:含0.05% TFA的水;流动相B:含0.05% TFA的乙腈;梯度:2-98% B,历经1.6分钟;流速:0.8mL/min);HPLC分析在偶联有SPD-10AV UV检测器的Shimadzu LC10-AT HPLC系统上进行(柱YMC S5 Combiscreen ODS 4.6x50mm;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1% TFA;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1% TFA;梯度:历经40分钟0-100% B,然后1分钟保持在100% B;流速:1mL/min);制备型HPLC纯化在偶联有SPD 20UV检测器的Shimadzu LC-8制备型HPLC系统上进行。详细条件在实验操作中记载。

[0097] 制备方法

[0098] 对各个实施例和中间体报道的分析型LC-MS/HPLC保留时间使用以下通用分析型LC-MS/HPLC条件之一:

[0099] LCMS条件:

[0100] 方法A:柱:Ascentis Express C18(50x2.1mm),2.7μm;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM NH_4OAc;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM NH_4OAc;温度:50℃;梯度:历经3分钟0-100% B。

[0101] 方法B:柱:Ascentis Express C18(50x2.1mm),2.7μm;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1% TFA;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1% TFA;温度:50℃;梯度:历经3分钟0-100% B;流速:1.1ml/min。

[0102] 方法C:柱-KINETEX-XB-C18(75X 3mm-2.6μm);流动相A:10mM NH_4COOH的水溶液:ACN(98:02);流动相B:10mM NH_4COOH的水溶液:ACN(02:98);梯度=历经4分钟20-100% B;流速:1.1mL/min;检测:UV 254nm。

[0103] 方法D:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1x50mm),1.7μ;流动相A:0.1% TFA的水溶液;流动相B:0.1% TFA的乙腈溶液;梯度=历经1.1分钟20-90%B,然后0.6分钟保持在90% B;温度:50℃;流速:0.7mL/min;检测:UV 220nm。

[0104] 方法E:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1x50mm)1.7μ,流动相A:5mM NH_4OAc,乙腈(95:5);流动相B:5mM NH_4OAc:乙腈(5:95),梯度=历经1.1分钟20-90% B,然后0.6分钟保持在90% B;温度:50℃;流速:0.7mL/min;检测:UV 220nm

[0105] 方法F:柱-ZORBAX SB-C18(50X 4.6mm-5.0μm);流动相A:10mM NH_4COOH的水溶液:ACN(98:02);流动相B:10mM NH_4COOH的水溶液:ACN(02:98);梯度=历经4分钟30-100% B;流速:1.5mL/min;检测:UV 254nm。

[0106] 方法G:柱-Gemini nx-C18(50X 4.6mm-5μm);流动相A:10mM NH_4COOH的水溶液:ACN(98:02);流动相B:10mM NH_4COOH的水溶液:ACN(02:98);梯度=历经4分钟30-100% B;流速:1.5mL/min;检测:UV 254nm。

[0107] 制备型HPLC条件:

[0108] 方法A:柱:Waters XBridge C18,19x150mm,5-μm粒子;流动相A:10-mM乙酸铵;流动相B:乙腈;梯度:历经20分钟15-50% B,然后5分钟保持在100% B;流速:15mL/min。

[0109] 方法B:柱:X-Bridge Phenly,50x19mm ID,5μ;流动相A:10mM NH_4OAc的水溶液;流动相B:乙腈;梯度:历经18分钟0-100% B,然后5分钟保持在100% B;流速:17mL/min。

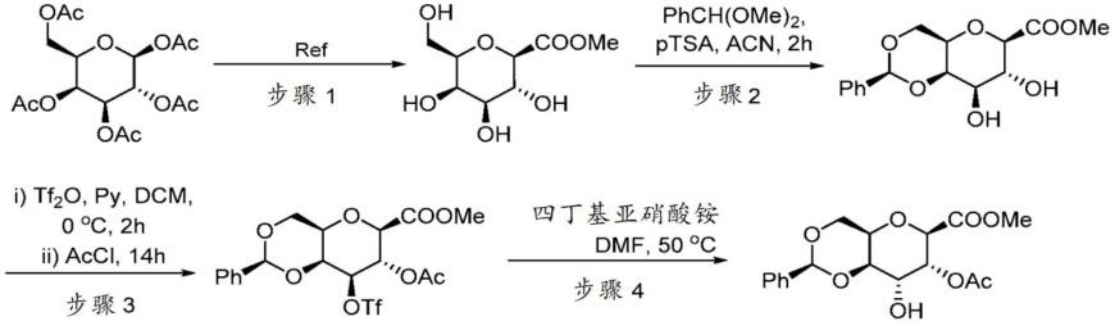
[0110] 方法C:柱:Sunfire C18,150x19mm ID,5μ;流动相A:10mM NH_4OAc的水溶液;流动相B:乙腈;梯度:历经18分钟0-100% B,然后5分钟保持在100%B;流速:17mL/min。

[0111] 方法D:Waters XBridge C18,19x150mm,5-μm粒子;流动相A:0.1%三氟乙酸;流动相B:乙腈;梯度:历经25分钟8-32% B,然后5分钟保持在100%B;流速:15mL/min.

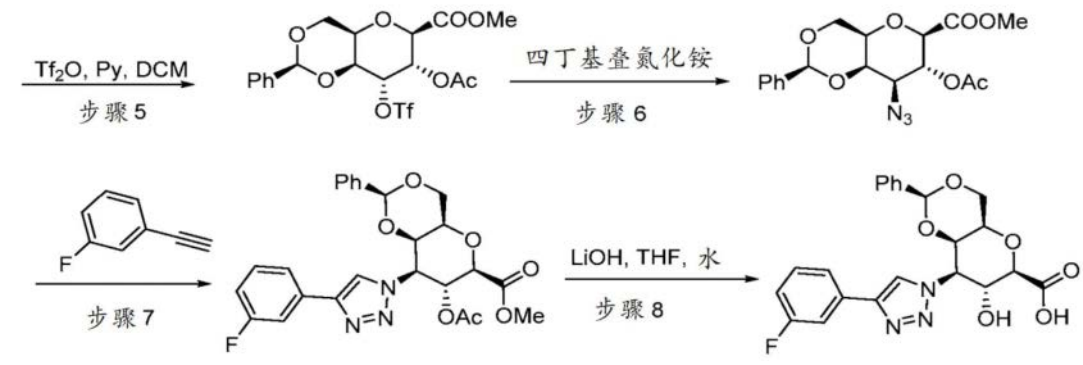
[0112] 方法E:柱:Inertsil ODS,150x4.6mm,5μ;流动相A:10mM NH_4OAc的水溶液;流动相B:乙腈;梯度:历经18分钟0-100% B,然后5分钟保持在100% B;流速:17mL/min。

[0113] 方法F:柱:Kinetex C18(250*21.2ID)5微米;流动相A:10mM NH_4OAc的水溶液;流动相B:乙腈;梯度:历经13分钟0-100% B,然后5分钟保持在100% B;流速:17mL/min。

[0114] 羧酸中间体的合成:



[0115]



[0116] 步骤1.合成(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲基酯:由β-D-半乳糖五乙酸酯按照文献方法合成(参考:Synthesis,2007,6,845-852和其中引用的文献)。

[0117] 步骤2.合成(2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-7,8-二羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:于室温在Ar氛围下将对甲苯磺酸一水合物(1.199g,6.30mmol)加至(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸甲基酯(29g,90mmol)和苯甲醛二甲基缩醛(33.8mL,225mmol)在乙腈(563mL)中的搅拌混悬液中。混合物用Ar脱气三次,超声2分钟。然后,将反应混合物于室温搅拌4小时,用TEA(5.77mL,41.4mmol)淬灭,搅拌10分钟。混合物过滤,滤液在减压下浓缩,得到粗产物,将其经硅胶色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的50-100%溶液),得到标题化合物(16.3g,52.5mmol,58%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d):δppm 7.53-7.49(m,2H),7.40-7.36(m,3H),5.57(s,1H),4.39(dd,J=12.5,1.5Hz,1H),4.28(dd,J=4.0,1.0Hz,1H),4.15-4.05(m,2H),3.87-3.84(m,4H),3.73(td,J=9.0,4.0Hz,1H),3.56(q,J=1.5Hz,1H),3.24(d,J=2.5Hz,1H),2.63(d,J=8.5Hz,1H)。

[0118] 步骤3.合成(2S,4aR,6R,7S,8S,8aS)-7-乙酰氧基-2-苯基-8-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:于-15℃向(2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-7,8-二羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(17.3g,55.8mmol)在DCM(180mL)中的溶液中加入吡啶(18.04mL,223mmol),混合物搅拌10分钟。在氩气下历经15分钟滴加三氟甲磺酸酐(8.48mL,50.2mmol),混合物于-15℃搅拌1小时。使反应混合物历经2小时达到室温。于0℃加入乙酰氯(4.76mL,66.9mmol),混合物温热至室温,搅拌10小时。加入DCM(300mL),溶液用0.7N HCl(150mL)、饱和碳酸氢钠(2x100mL)和盐水溶液洗涤。分离有机层,经硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,经硅胶色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的30-80%溶液),得到标题化合物(14g,28.9mmol,52%),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d):δppm 7.53(dd,J=7.4,2.1Hz,2H),7.44-7.36(m,3H),5.64(d,J=9.9Hz,1H),5.60(s,1H),5.00(dd,J=9.9,3.6Hz,1H),4.53(d,J=3.6Hz,1H),4.42(dd,J=12.8,1.5Hz,1H),4.08(dd,J=12.8,1.5Hz,1H),4.03(d,J=9.9Hz,1H),3.77(s,3H),3.59(d,J=1.0Hz,1H),2.10(s,3H)。

[0119] 步骤4.合成(2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-乙酰氧基-8-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:向(2S,4aR,6R,7S,8S,8aS)-7-乙酰氧基-2-苯基-8-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(32g,66.1mmol)在DMF(320mL)中的溶液中加入四丁基硝酸铵(50.3g,165mmol),用氩气脱气两次,混合物于50℃加热6小时。然后,将反应混合物用EtOAc(500mL)稀释,用水洗涤(4x200mL),经硫酸钠干燥,在减压下浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的60-100%溶液),得到标题化合物(15g,42.6mmol,64%),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d):δppm 7.55-7.51(m,2H),7.42-7.36(m,3H),5.55(s,1H),5.39(dd,J=10.3,2.8Hz,1H),4.45(d,J=10.3Hz,1H),4.37(dd,J=12.8,1.5Hz,1H),4.23(t,J=3.1Hz,1H),4.16-4.13(m,1H),4.05(dd,J=12.8,2.0Hz,1H),3.79(d,J=1.5Hz,1H),3.75(s,3H),2.10(s,3H)。

[0120] 步骤5.合成(2S,4aR,6R,7S,8R,8aS)-7-乙酰氧基-2-苯基-8-(((三氟甲基)磺酰

基)氧基)六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:向(2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-7-乙酰氧基-8-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(2.3g,6.53mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入吡啶(2.112mL,26.1mmol),混合物冷却至-15℃,然后在氩气下滴加三氟甲磺酸酐(1.654mL,9.79mmol),于-15℃搅拌1小时。使反应混合物温热至室温,搅拌2小时。然后,反应混合物用DCM(200mL)稀释,用0.7N HCl水溶液(50mL)、$NaHCO_3$水溶液(2x50mL)、盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,残余物经硅胶色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的30-80%溶液),得到标题化合物(1.2g,2.477mmol,38%),为固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d):δppm 7.54-7.49(m,2H),7.43-7.38(m,3H),5.60(s,1H),5.54(dd,J=10.5,3.0Hz,1H),5.28(t,J=3.3Hz,1H),4.43-4.37(m,2H),4.30(dd,J=3.5,1.0Hz,1H),4.11(dd,J=12.8,1.5Hz,1H),3.80(s,3H),3.78(d,J=1.5Hz,1H),2.10(s,3H)。

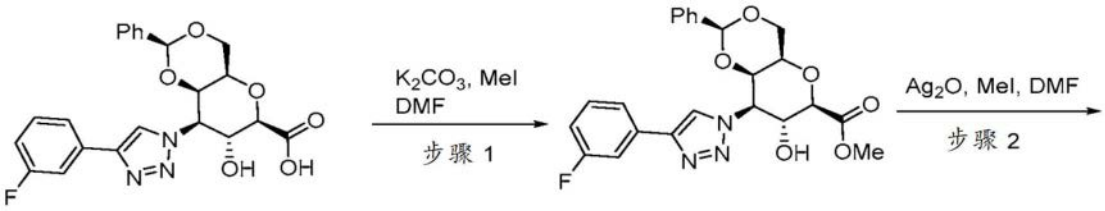
[0121] 步骤6.合成(2S,4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙酰氧基-8-叠氮基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:向(2S,4aR,6R,7S,8R,8aS)-7-乙酰氧基-2-苯基-8-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(1.8g,41.3mmol)在DMF(18mL)中的溶液中一次性加入四丁基叠氮化铵(3.17g,11.15mmol)。混合物用Ar脱气,于50℃加热5小时。反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水洗涤(3x100mL),经硫酸钠干燥和浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的50-90%溶液),得到标题化合物(1.2g,3.18mmol,86%),为灰白色固体。LC-MS,$[M+18]^+$=395.2,(方法C:t_R=2.37min)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d):δppm 7.53(dd,J=7.2,2.3Hz,2H),7.42-7.33(m,3H),5.60(s,1H),5.58-5.51(m,1H),4.40-4.33(m,2H),4.06(dd,J=12.7,1.7Hz,1H),3.99(d,J=9.8Hz,1H),3.76(s,3H),3.50(s,1H),3.41(dd,J=10.4,3.2Hz,1H),2.11(s,3H)。

[0122] 步骤7.合成(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙酰氧基-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:向(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙酰氧基-8-叠氮基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(1.2g,3.18mmol)在DMF(50mL)和水(10.00mL)中的溶液中依次加入1-乙炔基-3-氟苯(1.146g,9.54mmol)、抗坏血酸钠(0.693g,3.50mmol)和硫酸铜(II)五水合物(0.715g,2.86mmol)。反应混合物用氮气脱气10分钟,加热至80℃达1小时。反应混合物冷却至室温,用水(60mL)和DCM(50mL)稀释,搅拌1小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用DCM(100mL)洗涤,滤液用于进一步后处理。分离出有机层,水层用DCM(2x100mL)反萃取,将合并的有机层用水(400mL)、盐水(100mL)洗涤,有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩。向粗残余物中加入二乙醚,经布氏漏斗过滤出固体,干燥1小时,得到标题化合物(1.1g,2.211mmol,69.5%产率),为白色固体。LC-MS,$[M+H]^+$=498.2,(方法C:t_R=2.71min)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δppm 8.07(s,1H),7.54-7.50(m,2H),7.48-7.35(m,6H),7.05-6.99(m,1H),5.90(dd,J=11.1,9.6Hz,1H),5.52(s,1H),5.21(dd,J=11.1,3.4Hz,1H),4.51-4.47(m,2H),4.23(d,J=9.5Hz,1H),4.12(dd,J=12.8,1.8Hz,1H),3.81(s,3H),3.80-3.78(m,1H),1.87(s,3H)。

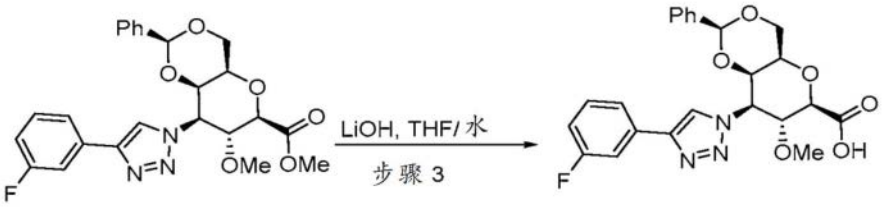
[0123] 步骤-8.合成(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸:向(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙酰氧基-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(2g,4.02mmol)在四氢呋喃(20mL)和水(10mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂

(0.48g,20.10mmol),混合物于室温搅拌2小时。用LCMS确认反应完全后,在减压下除去四氢呋喃。残余物用水(100mL)稀释,用1.5N HCl溶液调节pH至约2-3。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,在减压下干燥,得到标题化合物(1.8g,定量)。LC-MS,$[M+H]^+$=442.2,(方法C:t_R=3.31min)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.46(s,1H),7.56(dt,J=10.2,2.2Hz,2H),7.49-7.40(m,3H),7.37-7.30(m,3H),7.09(td,J=8.4,2.3Hz,1H),5.56(s,1H),5.12(dd,J=10.5,3.5Hz,1H),4.62(t,J=10.0Hz,1H),4.54(d,J=3.5Hz,1H),4.37(d,J=12.5Hz,1H),4.18(dd,J=12.5,1.5Hz,1H),4.06(d,J=9.5Hz,1H),3.89(s,1H)。

[0124] C2-甲氧基羧酸中间体的合成:



[0125]



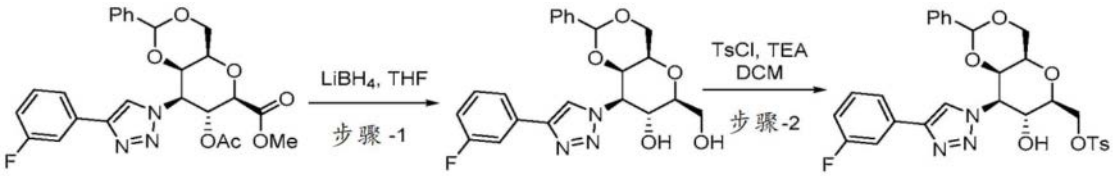
[0126] 步骤-1.合成(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:向(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸(1.55g,3.51mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中加入K_2CO_3(4.85g,35.1mmol),然后加入MeI(1.976mL,31.6mmol),于室温搅拌16小时。通过LCMS确认反应完全后,将反应物质在冰水(100mL)中淬灭,搅拌10分钟。过滤固体,用水洗涤,在减压下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(1.45g,91%).LC-MS,$[M+H]^+$=456.2,(方法F:t_R=1.95min)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.41(s,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.55-7.50(m,1H),7.47-7.40(m,3H),7.37-7.32(m,3H),7.07(td,J=8.3,2.5Hz,1H),5.56(s,1H),5.11(dd,J=11.0,3.5Hz,1H),4.68-4.61(m,1H),4.53(d,J=2.5Hz,1H),4.32-4.26(m,1H),4.20-4.13(m,2H),3.89(s,1H),3.82(s,3H)。

[0127] 步骤-2.合成(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯:向(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(1.45g,3.18mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液中加入4A MS(1g),于室温搅拌10分钟。然后,依次加入氧化银(3.69g,15.92mmol)和MeI(0.1mL,15.92mmol),于室温搅拌16小时。经硅藻土垫过滤反应物质,用过量DCM(20mL)洗涤,滤液在减压下浓缩,得到(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯,为灰白色固体(1.3g,87%),将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC-MS,$[M+H]^+$=470.2,(方法F:t_R=2.15min)。^{1}HNMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.59(s,1H),7.62-7.58(m,1H),7.55(dt,J=10.0,2.0Hz,1H),7.50-7.42(m,3H),

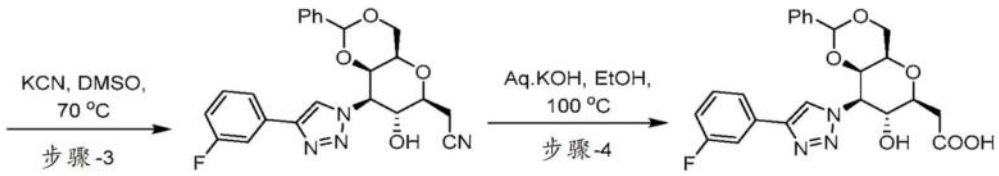
7.40-7.35(m,3H),7.08(td,J=8.4,2.3Hz,1H),5.58(s,1H),5.19(dd,J=10.5,3.5Hz,1H),4.50(d,J=2.5Hz,1H),4.47-4.43(m,1H),4.29(dd,J=12.8,1.8Hz,1H),4.19-4.13(m,2H),3.87(s,1H),3.84(s,3H),3.12(s,3H)。

[0128] 步骤-3.合成(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸:向(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(1.3g,2.8mmol)在四氢呋喃(50mL)和水(50mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化锂(0.33g,13.85mmol),于室温搅拌1小时。用LCMS确认反应完全后,在减压下除去溶剂。然后,残余物用水(100mL)稀释,用1.5N HCl水溶液调节pH至约2-3。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,在减压下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(1.1g,85%)。LC-MS,$[M+H]^+$=456.2,(方法F:t_R=0.64min)。1H NMR(400MHz,MEOH-d4)δppm 8.58(s,1H),7.61(d,J=6.5Hz,1H),7.55(dd,J=10.0,2.5Hz,1H),7.50-7.41(m,3H),7.36(d,J=3.5Hz,3H),7.11-7.04(m,1H),5.58(s,1H),5.16(dd,J=11.0,3.5Hz,1H),4.50(d,J=3.0Hz,1H),4.42-4.35(m,1H),4.34-4.29(m,1H),4.16(dd,J=12.8,1.8Hz,1H),4.06(d,J=9.0Hz,1H),3.84(s,1H),3.18(s,3H)。

[0129] 合成经认可的羧酸:2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)乙酸



[0130]



[0131] 步骤-1.合成(4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-7-醇:在Ar下于0℃向(4aR,6R,7R,8S,8aR)-7-乙酰氧基-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸甲基酯(2g,4.02mmol)在四氢呋喃(100mL)中的搅拌混悬液中滴加$LiBH_4$(6.03mL,12.06mmol,2M THF溶液)。使反应混合物温热至室温,搅拌过夜。反应混合物冷却至0℃,用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭,用EtOAc(3X200mL)萃取。合并的有机萃取物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下除去溶剂,得到粗产物,将其经快速色谱法纯化(10-20% MeOH的$CHCl_3$溶液),得到(4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-7-醇(1.5g,3.51mmol,87%产率),为灰白色固体。LC/MS$[M+H]^+$=428.2,(方法C:t_R=2.665min)。

[0132] 步骤-2.合成((4aR,6S,7R,8R,8aR)-4-甲基苯磺酸8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)甲基酯:于0℃在N_2下向(4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-(羟基甲基)-2-苯基

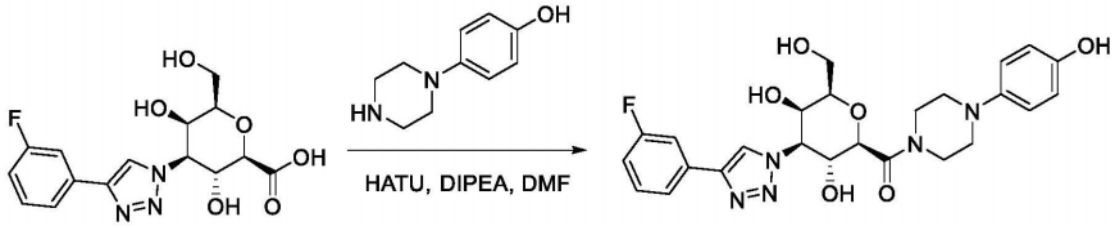
六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-7-醇(1.0g,2.340mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中依次加入TEA(1.0mL,7.02mmol)、甲苯磺酰氯(0.491g,2.57mmol)和催化量的DMAP(～15mg)。反应混合物温热至室温,搅拌过夜。然后,反应混合物用DCM(3X100mL)萃取,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,得到粗产物,将其经快速色谱法纯化(40-65% EtOAc/己烷),得到((4aR,6S,7R,8R,8aR)-4-甲基苯磺酸8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)甲基酯(1.05g,1.805mmol,77%产率),为灰白色固体。LC/MS[M+H]$^+$=582.1,(方法C:t_R=3.35min)。1H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 8.02(s,1H),7.85(d,J=8.7Hz,2H),7.54-7.30(m,10H),7.07-6.97(m,1H),5.50(s,1H),5.00(dd,J=10.6,3.4Hz,1H),4.54-4.39(m,3H),4.32(dd,J=12.7,1.3Hz,1H),4.09-4.01(m,1H),3.80-3.72(m,1H),3.69(d,J=1.1Hz,1H),3.32(d,J=5.3Hz,1H),2.44(s,3H)。

[0133] 步骤-3.2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)乙腈:向((4aR,6S,7R,8R,8aR)-4-甲基苯磺酸8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)甲基酯(0.9g,1.547mmol)在DMSO(20mL)中的搅拌溶液中加入KCN(1.00g,15.47mmol),于70℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,用EtOAc(3X150mL)萃取,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,得到粗产物,将其经快速色谱法纯化(60-80% EtOAc的己烷溶液),得到2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)乙腈(0.49g,1.123mmol,73%产率),为灰白色固体。LC/MS[M+H]$^+$=437.1,(方法C:t_R=2.675min)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 8.02(s,1H),7.52-7.31(m,8H),7.09-6.97(m,1H),5.53(s,1H),5.01(dd,J=10.2,3.0Hz,1H),4.50-4.42(m,2H),4.38-4.29(m,1H),4.12(dd,J=12.5,1.5Hz,1H),3.93(d,J=4.9Hz,1H),3.90-3.78(m,2H),3.09(dd,J=17.0,3.4Hz,1H),2.88(dd,J=17.0,7.6Hz,1H)。

[0134] 步骤-4.合成2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)乙酸:向10mL密封试管中加入2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)乙腈(0.24g,0.550mmol)、EtOH(4mL)、6N KOH(Aq)(2.75mL,16.50mmol),将小瓶密封。然后,反应混合物于100℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物用1.5N HCl水溶液(5mL)中和,用EtOAc萃取(3X75mL)。合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下除去溶剂,得到2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)乙酸(0.21g,0.461mmol,84%产率),为浅黄色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS[M+H]$^+$=456.3,(方法D:t_R=1.05min)。1H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.41(s,1H),7.71-7.41(m,3H),7.39-7.32(m,5H),7.18-7.00(m,1H),5.56(s,1H),5.06(dd,J=10.5,3.5Hz,1H),4.52(d,J=3.0Hz,1H),4.32-4.12(m,3H),4.00(td,J=9.2,2.8Hz,1H),3.82(d,J=1.5Hz,1H),3.00(dd,J=15.8,2.8Hz,1H),2.61(dd,J=16.1,9.0Hz,1H)。

[0135] 实施例1.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,

5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮

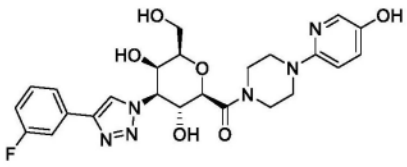
[0136] 

[0137] 于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(50mg,0.142mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中依次加入4-(哌嗪-1-基)苯酚(63.1mg,0.354mmol)、DIPEA(0.25mL,1.42mmol)和HATU(81mg,2.12mol),搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩,得到粗残余物。粗产物通过制备型HPLC纯化[方法B],得到实施例1,为灰白色固体(5mg,0.068mmol,48.2%产率)。LC-MS,$[M+H]^+$=514.2,[t_R=1.054min,方法B]和&[t_R=1.688min,方法B]。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.54(s,1H),7.73-7.67(m,1H),7.63(ddd,J=10.0,2.5,1.5Hz,1H),7.48-7.46(m,1H),7.14-7.05(m,1H),6.96-6.86(m,2H),6.79-6.70(m,2H),4.94(dd,J=11.0,3.0Hz,1H),4.73(dd,J=10.8,9.3Hz,1H),4.43(d,J=9.0Hz,1H),4.16(d,J=3.0Hz,1H),3.95-3.86(m,3H),3.84-3.70(m,4H),3.18-3.05(m,4H)。hGal3 IC_{50}=0.35μM。

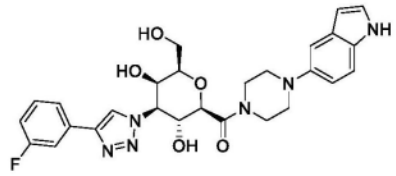
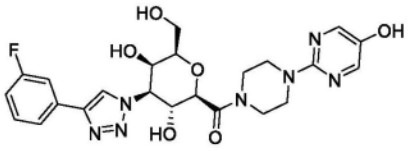
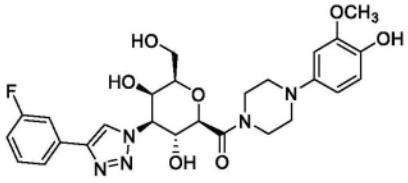
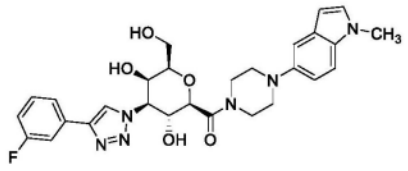
[0138] 以与实施例1a和1b类似的方式,在合成序列中用适当的乙炔替换4-(哌嗪-1-基)苯酚,制备了表1中的实施例。

[0139] 表1

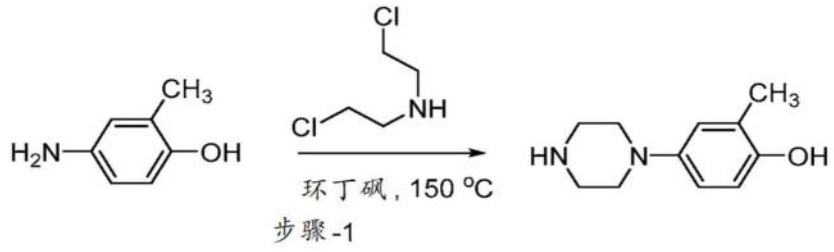
[0140]

EX #	结构(LCMS 方法 A)	LCMS / t_R (min); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)	hGal-3 IC_{50} (μM)
2		$(M+H)^+$ = 515.2 / 1.13; δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.78 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.63 (dt, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.10 (td, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J=10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=10.5, 9.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.70 (m, 7H), 3.54 - 3.37 (m, 4H).	0.395

[0141]

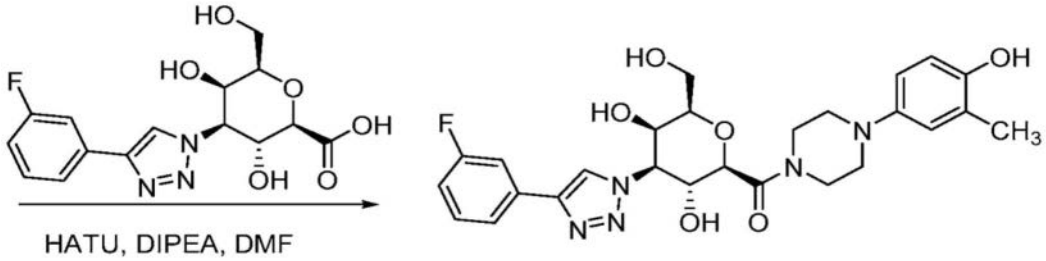
3		$(M + H)^+$ = 537.2/ 1.38 δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 1H), 4.95 (dd, J=10.9, 2.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=10.8, 9.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.20 – 3.90 (m, 6H), 3.84 - 3.63 (m, 6H).	0.48
4		$(M + H)^+$ = 516.3 / 0.90; δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 4.93 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J*=10.8, 9.3 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 10H).	0.85
5		$(M+H)^+$ = 544.2 / 1.26; δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 6.47 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.71 (dd, *J*=11.0, 9.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 3.15 - 3.04 (m, 4H).	0.36
6		$(M+H)^+$ = 551.2 / 1.61; δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.40 - 6.35 (m, 1H), 4.97 (dd, *J*=2.8, 10.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J*=9.0, 10.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.18 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 5H), 3.86 - 3.74 (m, 5H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H).	0.42

[0142] 实施例-7.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基-3-甲基苯基)哌嗪-1-基)甲酮



步骤-1

[0143]

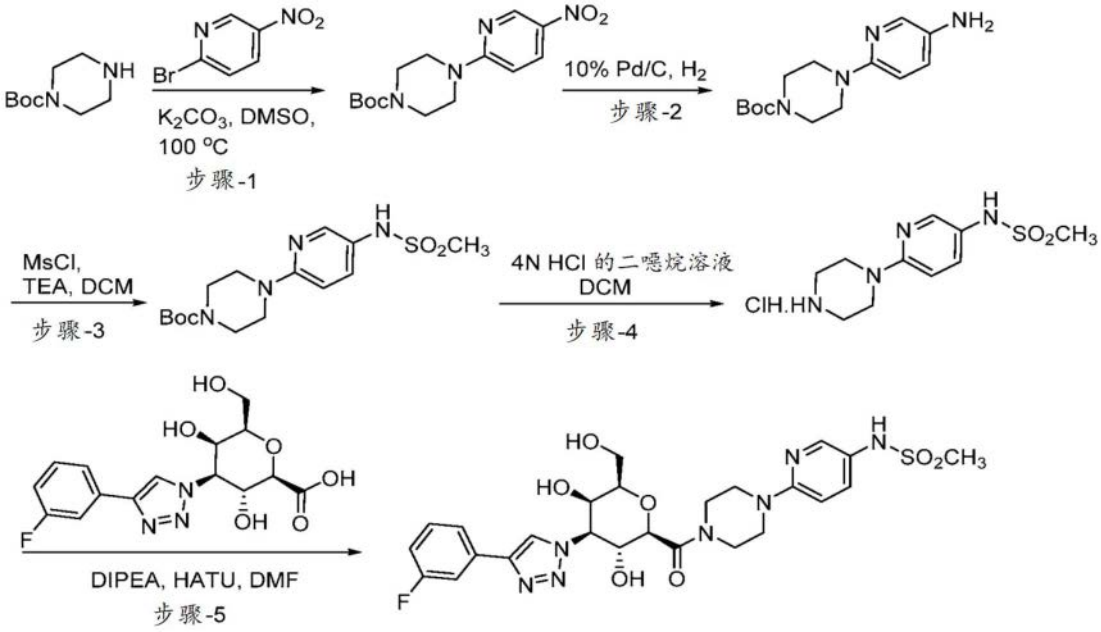


步骤-2

[0144] 步骤-1.合成2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯酚:向4-氨基-2-甲基苯酚(0.5g,4.06mmol)在环丁砜(5mL)中的搅拌溶液中加入双(2-氯乙基)胺(0.634g,4.47mmol),于150℃加热16小时。然后,反应混合物冷却至室温,用丙酮(35mL)稀释,搅拌1小时。反应混合物过滤,残余物在真空下干燥,得到2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯酚(500mg,64.1%),为黑色固体。LC-MS,$[M+H]^+$=193.2,[方法C,t_R=0.546min]。

[0145] 步骤-2.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基-3-甲基苯基)哌嗪-1-基)甲酮:以类似于实施例1中所述的方式,通过使用2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯酚(10.88mg,0.057mmol)和(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)制得。粗物质通过制备型HPLC纯化(方法B),得到实施例2(6.6mg,0.013mmol,22.10%产率).LC-MS,$[M+H]^+$=528.3,[方法C,t_R=1.085min]。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm8.55(s,1H),7.73-7.60(m,2H),7.48-7.42(m,1H),7.15-7.05(m,1H),6.82(s,1H),6.75-6.66(m,2H),4.92(dd,J=10.8,2.8Hz,1H),4.72(dd,J=10.8,9.2Hz,1H,1H),4.43(d,J=9.2Hz,1H),4.16(d,J=2.8Hz,1H),3.96-3.71(m,7H),3.08-3.00(m,4H),2.19(s,3H)。hGal3 IC_{50}=0.27μM。

[0146] 实施例-8.合成N-(6-(4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

[0147] 

[0148] 步骤-1.合成4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:于室温向2-溴-5-硝基吡啶(1.0g,4.93mmol)在DMSO(10mL)中的搅拌溶液中依次加入碳酸钾(1.362g,9.85mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.376g,7.39mmol)和TBAI(0.182g,0.493mmol)。然后将反应混合物于70℃加热12小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,用EtOAc(30mL)洗涤。然后,滤液用水、盐水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到粗化合物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在石油醚中的0-50%溶液),得到4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.2g,3.89mmol,79%产率),为灰白色固体。LC/MS$[M+H]^+$=309.1,t_R=2.66分钟(方法C)。

[0149] 步骤-2.合成4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:在N_2下向4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.5g,1.622mmol)在MeOH/EtOAc(8mL,1:1)中的脱气搅拌溶液中加入Pd/C(0.863g,0.811mmol)。然后,反应混合物在H_2 atm下于环境温度搅拌5小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用MeOH(20mL)洗涤,滤液在减压下蒸发,得到4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.4g,1.437mmol,89%产率),为无色液体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=279.2,(方法C:t_R=1.66min)。

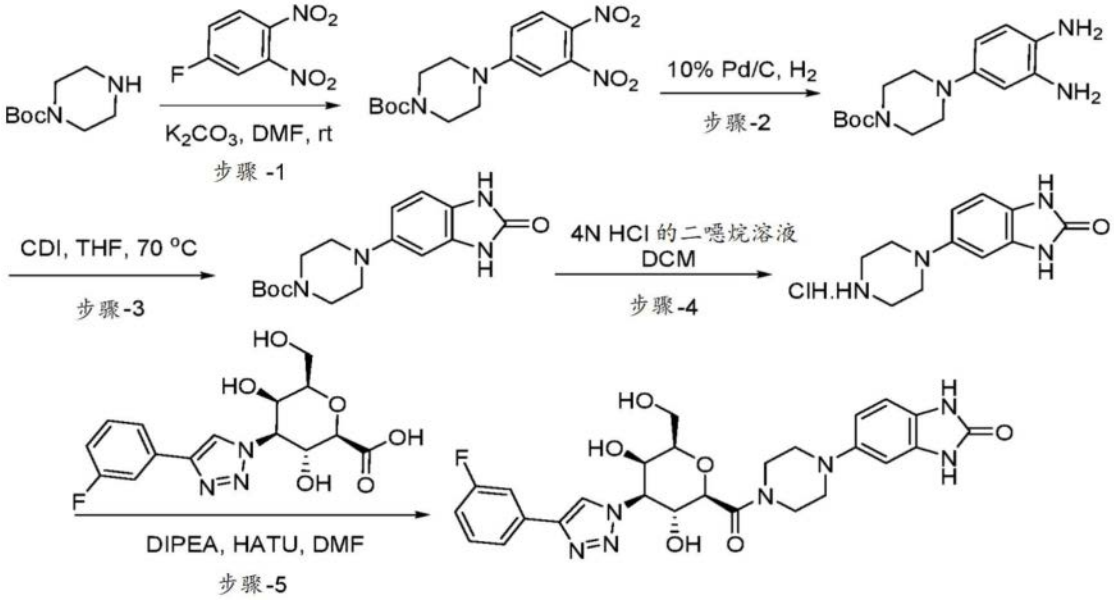
[0150] 步骤-3.合成4-(5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:在氮气下向4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.2g,0.719mmol)在DCM(5mL)中的冰冷的搅拌溶液中依次加入DIPEA(0.251mL,1.437mmol)和甲磺酰氯(0.056mL,0.719mmol)。使反应混合物温热至室温,搅拌2小时。反应混合物用DCM萃取(2X 30mL),用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下除去溶剂,得到4-(5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.2g,0.561mmol,78%产率),为无色液体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=357.4,(方法E:t_R=1.05min)。

[0151] 步骤-4.合成N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺:于0℃向4-(5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.15g,0.421mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入4N HCl的二噁烷溶液(0.526mL,2.104mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。然后,在减压下除去溶剂,用戊烷研磨,得到N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(80mg,

0.312mmol,74.2%产率),为灰白色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS[M+H]$^+$=257.3,(方法E:t_R=0.45min)。

[0152] 步骤-5.合成N-(6-(4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺:以类似于实施例1中所述的方式,通过使用N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(29.0mg,0.113mmol)和(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(20mg,0.057mmol)制得。粗产物通过制备型HPLC纯化[方法B],得到实施例8(0.6mg,1.014μmol1.8%产率).LC-MS,[M+H]$^+$=592.0,[方法A,t_R=1.19min]。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)d=8.53(s,1H),8.08(d,J=2.8Hz,1H),7.72-7.65(m,1H),7.64-7.59(m,1H),7.58-7.51(m,1H),7.50-7.41(m,1H),7.11-7.03(m,1H),6.91-6.84(m,1H),4.96(dd,J=10.8,2.8Hz,1H),4.76-4.74(m,1H),4.45(d,J=9.2Hz,1H),4.17(d,J=2.8Hz,1H),3.93-3.61(m,11H),2.93(s,3H)。hGal3 IC_{50}=0.76μM。

[0153] 实施例9.合成5-(4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[0154] 

[0155] 步骤-1.合成4-(3,4-二硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向4-氟-1,2-二硝基苯(1g,5.37mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.0g,5.37mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(0.89g,6.45mmol),反应混合物于室温搅拌30分钟。反应混合物倒入冰冷的水中,搅拌15分钟。沉淀的固体过滤,用过量水洗涤,在减压下干燥,得到4-(3,4-二硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯,为黄色固体(1.85g,93%产率)。LC/MS[M+18]$^+$=369.9,(方法C:t_R=3.54min)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 8.03(d,J=9.0Hz,1H),6.92(d,J=3.0Hz,1H),6.88(dd,J=9.5,3.0Hz,1H),3.66-3.60(m,4H),3.50-3.44(m,4H),1.49(s,9H)。

[0156] 步骤-2.合成4-(3,4-二氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:将4-(3,4-二硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.85g,2.41mmol)在MeOH(100mL)中的溶液加入可密封的氢气烧瓶中。将溶液依次抽真空和充入氮气。在氮气氛围下向其中加入10%Pd/碳(1.3g,1.206mmol)。反应混合物在氢气氛围下于环境大气压搅拌16小时。反应混合物经硅藻土垫

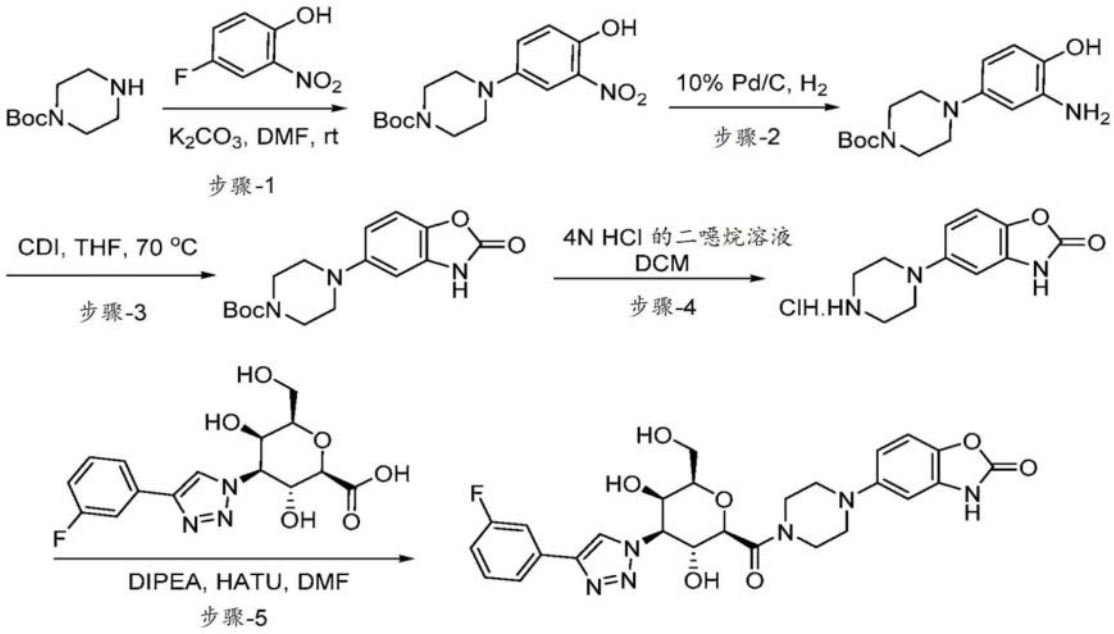
过滤,将硅藻土垫上的残余物用MeOH充分冲洗(3x30mL)。合并的滤液在减压下浓缩,得到4-(3,4-二氨基苯基)哌嗪-1-甲酸酯叔丁基(471mg,61%),将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS[M+H]$^+$=292.5,(方法C:t_R=2.022min)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 6.40(d,J=8.0Hz,1H),6.23(d,J=2.5Hz,1H),6.04(dd,J=8.0,2.5Hz,1H),4.39(s,2H),4.04(s,2H),3.44-3.38(m,4H),2.83-2.78(m,4H),1.42(s,9H)。

[0157] 步骤-3.合成4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向4-(3,4-二氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(100mg,0.34mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入CDI(58.2mg,0.36mmol),反应混合物于60℃加热16小时。反应混合物冷却至室温,在减压下除去溶剂,用二乙醚研磨,得到4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯,为深棕色固体(45mg,40%产率),将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS[M+H]$^+$=319.2,(方法C:t_R=2.13min)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.43(s,1H),10.30(s,1H),6.78(d,J=8.5Hz,1H),6.59-6.52(m,2H),3.48-3.39(m,4H),2.83-2.78(m,4H),1.42(s,9H)。

[0158] 步骤-4.合成5-(哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮盐酸盐:以类似于实施例8,步骤-4中所述的方式,使用4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(30mg,0.09mmol)制得。将残余物用戊烷重结晶,得到5-(哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮盐酸盐(24mg,70%),为灰白色固体。LC/MS[M+H]$^+$=219.1,(方法C:t_R=0.40min)。

[0159] 步骤-5.合成5-(4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮:以类似于实施例1中所述的方式,使用5-(哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮盐酸盐(28mg,0.11mmol)和(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(20mg,0.06mmol)制得。粗产物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例9,为棕色固体(11.5mg,36%产率)。LC-MS,[M+H]$^+$=554.2。LCMS条件-方法A,t_R=1.085分钟。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.54(s,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.63(d,J=9.8Hz,1H),7.51-7.44(m,1H),7.12-7.07(m,1H),6.99-6.93(m,1H),6.82-6.76(m,2H),4.95(dd,J=10.8,2.9Hz,1H),4.77-4.70(m,1H),4.44(d,J=9.0Hz,1H),4.17(d,J=2.8Hz,1H),3.94-3.88(m,3H),3.87-3.82(m,2H),3.81-3.71(m,2H),3.18-3.09(m,4H)。hGal3 IC_{50}=0.39μM。

[0160] 实施例10.合成6-(4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0161] 

[0162] 步骤-1.合成4-(3-羟基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:于室温向5-氟-2-硝基苯酚(0.5g,3.18mmol)在DMF(5mL)中的溶液中依次加入哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.186g,6.37mmol)和K_2CO_3(0.880g,6.37mmol),反应混合物于80℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,用冰冷的水淬灭,用EtOAc萃取(3X50mL)。合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法(24g,硅胶)用EtOAc在正己烷中的60-80%溶液洗脱纯化,得到4-(3-羟基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.8g,2.474mmol,78%产率),为黄色固体。LC/MS[M+18]$^+$=346.4,(方法E:t_R=1.39min)。

[0163] 步骤-2.合成4-(4-氨基-3-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:在氮气下向4-(3-羟基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(200mg,0.62mmol)在EtOAc(20mL)中的脱气搅拌溶液中加入10% Pd/C(132mg,0.12mmol)。然后,反应混合物在H_2 atm下于环境温度搅拌2小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用EtOAc(40mL)洗涤,滤液在减压下蒸发,得到4-(4-氨基-3-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯,为酒红色固体(170mg,94%),将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 6.49(d,J=8.3Hz,1H),6.35(d,J=2.6Hz,1H),6.21(dd,J=8.3,2.6Hz,1H),3.39(d,J=4.5Hz,4H),2.83-2.75(m,4H),1.41-1.35(s,9H).

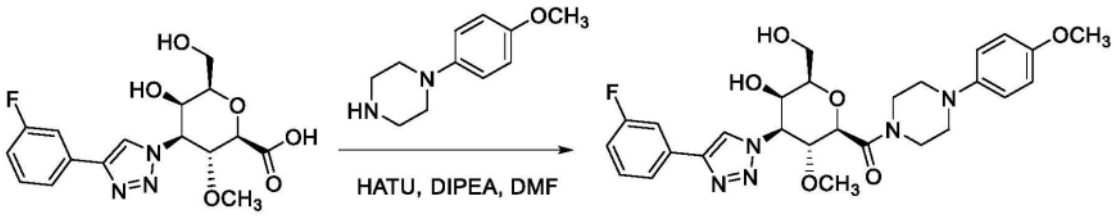
[0164] 步骤-3.合成4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:以类似于实施例9,步骤-3中所述的方式,采用4-(4-氨基-3-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(80mg,0.27mmol)制备,粗产物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的0-60%溶液),得到4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(60mg,42%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=320.2,(方法C:t_R=2.113min)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 11.34(s,1H),6.99(s,1H),6.94(d,J=8.3Hz,1H),6.74(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),3.49-3.40(m,4H),3.06-2.96(m,4H),1.41(s,9H)。

[0165] 步骤-4.合成6-(哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮TFA盐:向4-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(20mg,0.06mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1mL,12.98mmol),于室温搅拌1小时。然后在减压下除去溶剂,用戊烷研磨,得到

6-(哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮TFA盐(18mg,86%产率),为酒红色固体。LC/MS[M+H]$^+$=220,(方法F:t_R=2.020min,ELSD检测器)。

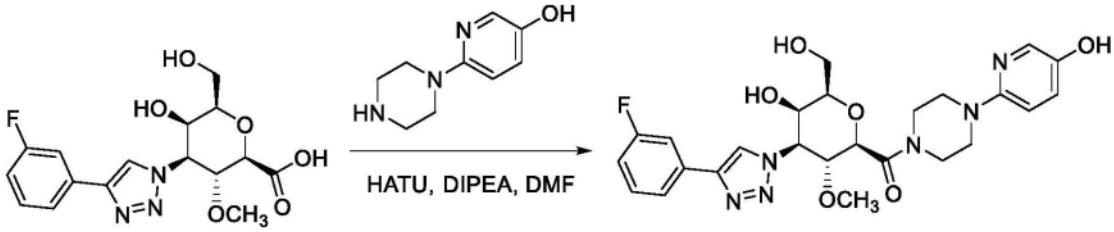
[0166] 步骤-5.合成6-(4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮:以类似于实施例1中所述的方式,用6-(哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮TFA盐(16.9mg,0.05mmol)和(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(15mg,0.04mmol)制备。粗产物通过制备型HPLC纯化(方法F),得到实施例10,为灰白色固体(1.5mg,6%产率)。LC-MS,[M+H]$^+$=555.2。LCMS条件-方法F,t_R=0.892分钟。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.54(s,1H),7.72-7.67(m,1H),7.66-7.61(m,1H),7.48(m,1H),7.13-7.06(m,1H),7.02-6.98(m,2H),6.87(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),4.95(dd,J=11.0,3.0Hz,1H),4.73(dd,J=10.8,9.3Hz,1H),4.43(d,J=9.0Hz,1H),4.17(d,J=3.0Hz,1H),3.94-3.88(m,3H),3.87-3.82(m,2H),3.81-3.71(m,2H),3.24-3.12(m,4H)。hGal3 IC_{50}=0.49μM。

[0167] 实施例11.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)甲酮

[0168] 

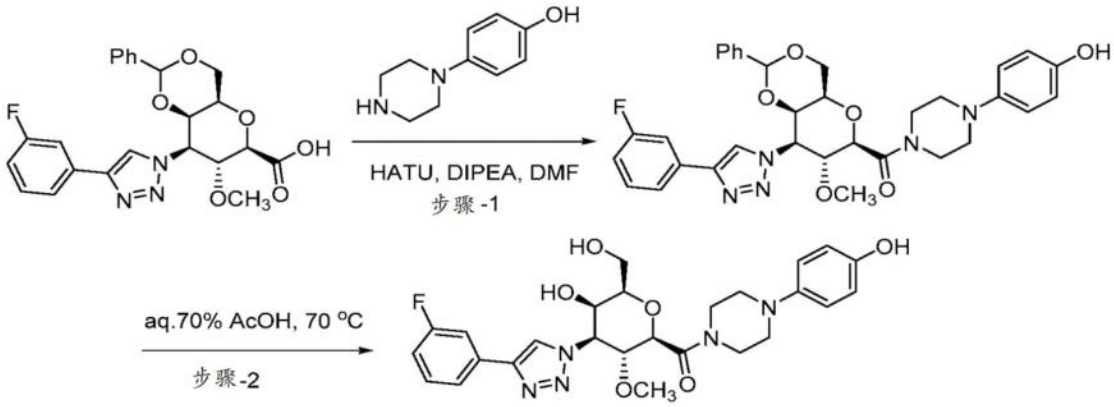
[0169] 于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(20mg,0.054mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中依次加入DIPEA(0.1mL,0.544mmol)、HATU(51.8mg,0.136mmol)和1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(10.47mg,0.054mmol),搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗物质通过制备型HPLC纯化[方法A],得到((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)甲酮(8.3mg,0.015mmol,28.1%产率)。LC-MS,[M+H]$^+$=542.1,[t_R=1.710min,方法A]。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.70(s,1H),7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.63(d,J=10.3Hz,1H),7.46(d,J=6.1Hz,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),7.02-6.94(m,2H),6.88-6.82(m,2H),4.96(dd,J=10.4,2.4Hz,1H),4.47-4.35(m,2H),4.10(d,J=2.7Hz,1H),3.93-3.82(m,4H),3.80-3.66(m,6H),3.17-3.06(m,7H)。hGal3 IC_{50}=0.30μM。

[0170] 实施例12.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(5-羟基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮

[0171] 

[0172] 以类似于实施例11中所述的方式，通过使用6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-醇(9.76mg，0.054mmol)和(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-甲酸(20mg,0.054mmol)制备。粗产物通过制备型HPLC纯化[方法-B]，得到实施例12(14.5mg,0.027mmol,50.4％产率)，为灰白色固体。)。LC-MS，$[M+H]^+$＝529.1，[t_R＝1.326min,方法A]。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.71(s,1H)，7.79(d,J＝2.8Hz,1H)，7.70(d,J＝7.6Hz,1H)，7.64(d,J＝10.3Hz,1H)，7.51-7.45(m,1H)，7.20-7.09(m,2H)，6.82(d,J＝8.8Hz,1H)，5.00-4.94(m,1H,obscured with水峰)，4.47-4.38(m,2H)，4.11(d,J＝2.7Hz,1H)，3.93-3.67(m,7H)，3.50-3.30(m,4H)，3.12(s,3H)。hGal3 IC_{50}＝0.47μM。

[0173] 实施例13.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮

[0174] 

[0175] 步骤-1.合成((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮：向(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸(60mg,0.132mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中加入DIPEA(0.069mL,0.395mmol)和HATU(75mg,0.198mmol)，搅拌5分钟。然后，加入4-(哌嗪-1-基)苯酚(23.48mg,0.132mmol)，于室温搅拌2小时。反应混合物用冰冷的水(20mL)淬灭，搅拌15分钟。所得固体过滤，残余物用过量水洗涤，干燥，得到((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮(73mg,0.11mmol,80％产率)，为灰白色固体。LC-MS，$[M+H]^+$＝616.2，[t_R＝1.970min,方法F]。

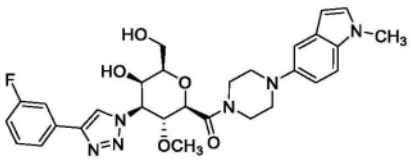
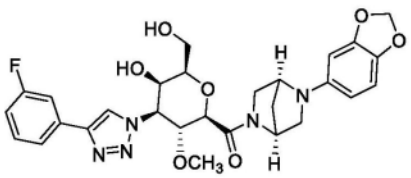
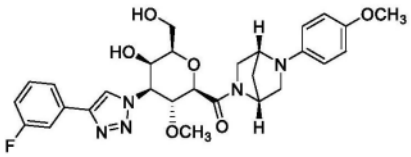
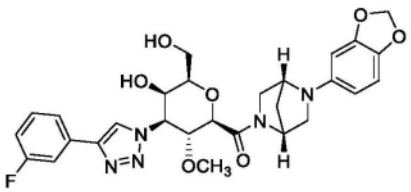
[0176] 步骤-2.((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮：将((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-甲氧基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮(73mg,0.119mmol)混悬于乙酸(70％水溶液)(5mL)中，于70℃加热16小时。反应混合物冷却至室温，在减压下除去溶剂，得到粗残余物。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法B]，得到((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-羟基-6-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮(26mg,0.049mmol,41％产率)。LC-MS,$[M+H]^+$＝528.2，[t_R＝1.092min,方法F]。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.73(s,1H)，7.75-7.70(m,1H)，7.69-

7.63(m,1H),7.48(td,J＝8.2,5.8Hz,1H),7.14-7.07(m,1H),6.95-6.89(m,2H),6.78-6.72(m,2H),5.03-4.94(m,1H),4.49-4.40(m,2H),4.12(d,J＝2.0Hz,1H),3.94-3.84(m,4H),3.83-3.69(m,3H),3.17-3.09(m,5H),3.08-3.03(m,2H)。hGal3 IC_{50}＝0.15μM。

[0177] 以与实施例13类似的方法,在合成序列中用适当的哌嗪片段替代4-(哌嗪-1-基)苯酚,制备了表2中的实施例。

[0178] 表2

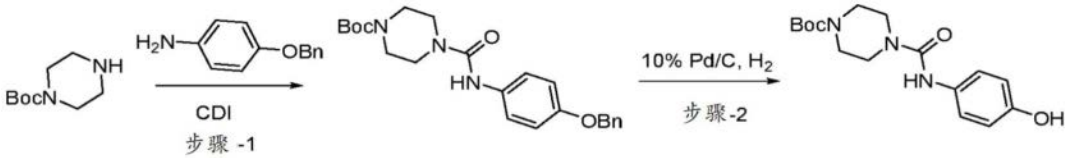
[0179]

EX #	结构(合成方法 A)	LCMS / t_R (min); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)	hGal-3 IC_{50} (μM)
14		$(M+H)^+$ = 565.3 / 1.79; δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 4.13 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 3H), 3.91 - 3.71 (m, 7H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), [1H 可能被掩盖水峰]	0.41
15		$(M+H)^+$ = 568.2 / 1.71; δ ppm 8.78 - 8.58 (m, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 1H), 6.39 - 6.27 (m, 1H), 6.13 - 6.03 (m, 1H), 5.86 - 5.80 (m, 2H), 5.09 - 4.92 (m, 2H), 4.60 - 4.28 (m, 3H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.22 - 2.97 (m, 6H), 2.23 - 1.95 (m, 2H).	0.20
16		$(M+H)^+$ = 554.2 / 1.684; δ ppm 8.71 - 8.60 (m, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.67 - 6.52 (m, 2H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 4.03 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 3H), 3.82 - 3.62 (m, 6H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.11 - 2.57 (m, 1H), 2.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.01 (br. s., 1H), 1.40 - 1.27 (m, 2H).	0.530
17		$(M+H)^+$ = 568.2 / 1.679; δ ppm 8.70 - 8.62 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*=19.7, 8.4 Hz, 1H), 6.35 - 6.27 (m, 1H), 6.10 - 6.00 (m, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 4.48 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (dd, *J*=19.6, 2.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.61 (m, 4H), 3.58 (d, *J*=11.0 Hz,	

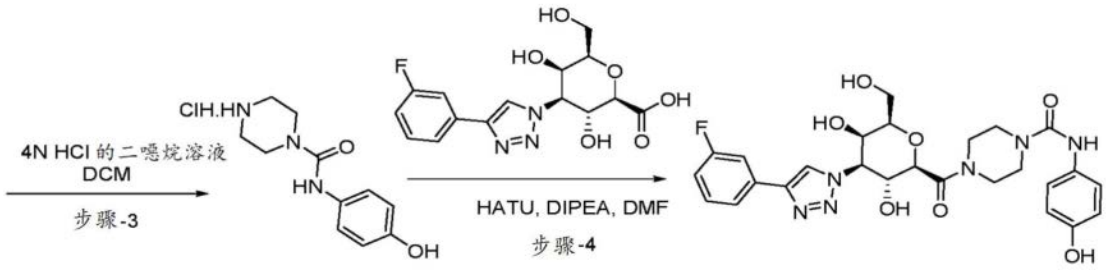
[0180]

		1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.16 - 2.66 (s, 3H), 2.17 - 1.96 (m, 2H).	

[0181] 实施例18.合成4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-N-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺



[0182]



[0183] 步骤-1.合成4-((4-(苄基氧基)苯基)氨甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向4-(苄基氧基)苯胺(0.8g,4.02mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(1.107g,6.83mmol),于室温搅拌14小时。然后,加入哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.271g,6.83mmol),搅拌另外14小时。反应混合物用DCM(20mL)稀释,经硅藻土垫过滤,用过量DCM洗涤。滤液用水(2X 50mL)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下除去溶剂,得到粗产物。粗产物经快速色谱法纯化(20-60% EtOAc和己烷),得到4-((4-(苄基氧基)苯基)氨甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.24g,0.560mmol,14%产率),为浅棕色固体。LC/MS[M+H]$^+$=412.2,(方法C:t_R=2.88min)。1HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δppm 7.45-7.30(m,5H),7.27-7.21(m,2H),6.95-6.89(m,2H),6.21(s,1H),5.04(s,2H),3.53-3.44(m,8H),1.48(s,9H)。

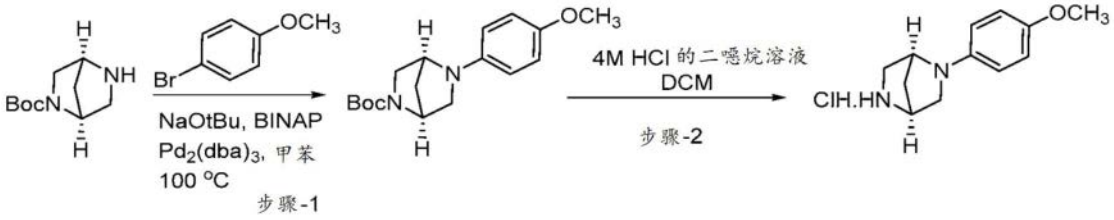
[0184] 步骤-2.合成4-((4-羟基苯基)氨甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向4-((4-(苄基氧基)苯基)氨甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.15g,0.365mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中加入Pd/C(10%在炭上)(0.039g,0.036mmol),在氢气大气压(~1atm)下搅拌2小时。反应物质经硅藻土垫过滤,用过量MeOH洗涤,滤液在减压下浓缩,得到4-((4-羟基苯基)氨甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.07g,0.213mmol,58.6%产率),为白色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS[M+H]$^+$=322.2,(方法C:t_R=1.99min)。

[0185] 步骤-3.合成N-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺,HCl:向4-((4-羟基苯基)氨甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.07g,0.218mmol)在DCM(1mL)中的冰冷的搅拌溶液加入4N HCl的二噁烷溶液(0.5mL,2.000mmol),搅拌2小时。在减压下除去溶剂和干燥,得到N-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺,HCl(0.04g,0.155mmol,71.3%产率),为浅黄色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS[M+H]$^+$=222.2,(方法C:t_R=0.38min)。

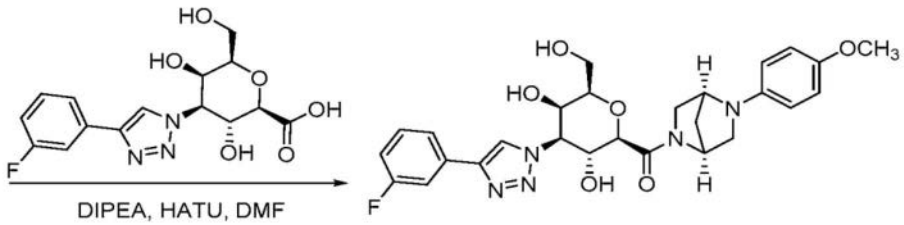
[0186] 步骤-4:合成4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-N-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺:于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中依次加入DIPEA(0.5mL,2.86mmol)、HATU(0.054g,0.142mmol)和N-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酰胺,HCl(0.029g,0.113mmol),搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗物质通过制备型HPLC纯化[方法B],得到实施例18(8.3mg,0.015mmol,28.1%产率)。LC-MS,[M+H]$^+$=557.0,[t_R=1.12min,方法A]。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d4)δppm 8.54(s,1H),7.70-7.62(m,2H),7.50-7.45(m,1H),7.16-7.08(m,3H),6.72(d,J=8.8Hz,2H),4.93(dd,J=10.8,2.7Hz,1H),4.72(dd,J=

10.4,9.6Hz,1H),4.39(d,J=9.2Hz,1H),4.14(d,J=2.9Hz,1H),3.92-3.87(m,1H),3.83-3.69(m,6H),3.62-3.51(m,4H)。hGal3 IC_{50}=0.25μM。

[0187] 实施例19.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮



[0188]



[0189] 步骤-1.合成(1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:向干燥小瓶中加入(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.2g,1.009mmol)、1-溴-4-甲氧基苯(0.283g,1.513mmol)、叔丁醇钠(0.291g,3.03mmol)、BINAP(0.126g,0.202mmol)、甲苯(5mL),反应混合物用氮气脱气10分钟。然后加入$Pd_2(dba)_3$(0.092g,0.101mmol),将小瓶密封,于100℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,过量洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的45-65%溶液),得到(1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.12g,0.394mmol,39.1%产率)。LC/MS$[M+H]^+$=305.1,t_R=0.97分钟(方法D)。

[0190] 步骤-2.合成(1S,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷,HCl:向(1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.11g,0.361mmol)在DCM(2mL)中的冰冷的搅拌溶液中加入4M HCl的二噁烷溶液(0.903mL,3.61mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。在减压下除去溶剂,用10mL二乙醚+1mL MeOH洗涤,干燥,得到(1S,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷,HCl(0.075g,0.312mmol,86%产率),为棕色胶状固体。LC/MS$[M+H]^+$=205.5,t_R=0.64分钟(方法E)。

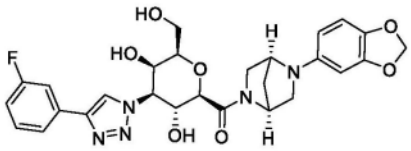
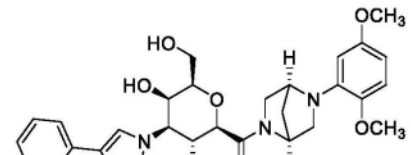
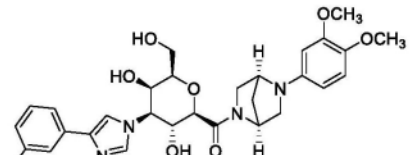
[0191] 步骤-3.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮:于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.015g,0.042mmol)在DMF(1.0mL)中的搅拌溶液中依次加入(1S,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(0.020g,0.085mmol)、DIPEA(0.074mL,0.425mmol)和HATU(0.040g,0.106mmol),搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例19

(0.075g,0.312mmol,86%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=540.2,t_R=1.81分钟(方法C)。^{1}H NMR (400MHz,MEOH-d4)δppm 8.65-8.31(m,1H),7.72-7.54(m,2H),7.51-7.41(m,1H),7.13-7.01(m,1H),6.88-6.76(m,2H),6.68-6.53(m,2H),5.10-4.87(m,2H),4.66-4.45(m,2H),4.32-4.03(m,2H),3.93-3.46(m,9H),3.19-3.07(m,1H),2.21-1.89(m,2H)。$hGal_3$ IC_{50}=0.25μM。

[0192] 以与实施例19类似的方法,在合成序列中用适当的芳基溴替代1-溴-4-甲氧基苯,制备了表3中的实施例。

[0193] 表3

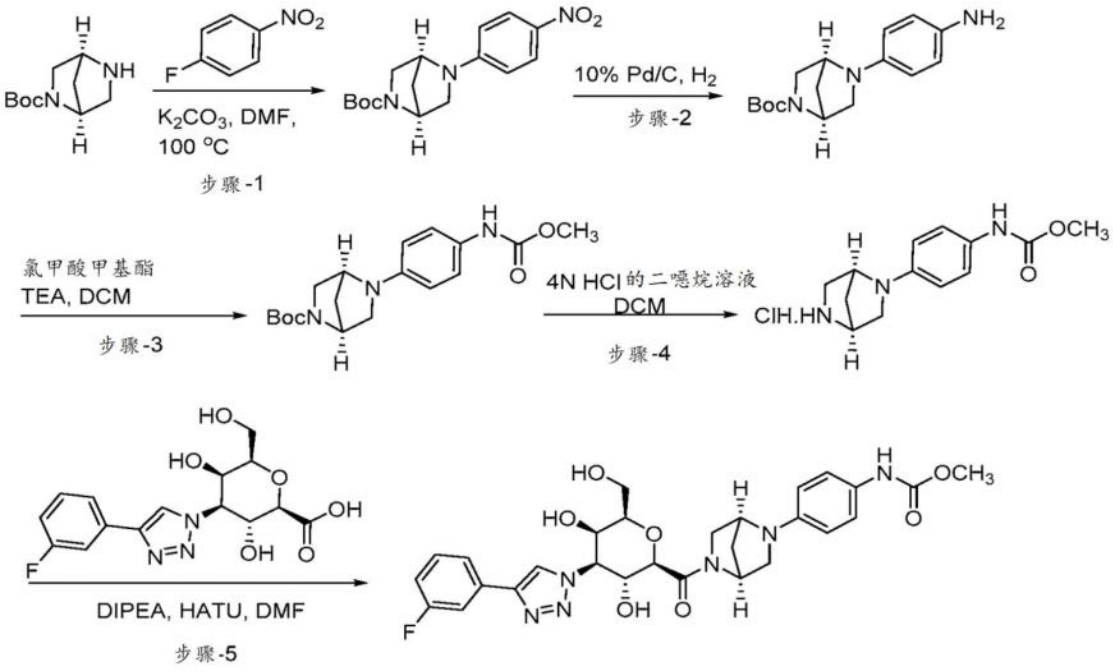
[0194]

EX #	结构(合成方法)	LCMS / t_R (min); ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)	hGal-3 IC_{50} (μM)
20	 (方法 A)	$(M+H)^+$ = 554.3 / 1.23; δ ppm (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 7.62 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H) 7.47 (tdd, *J*=8.03, 8.03, 6.02, 2.01 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J*=8.53 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J*=19.07, 8.53 Hz, 1 H) 6.32 (dd, *J*=10.79, 2.26 Hz, 1 H) 6.06 (td, *J*=8.41, 2.26 Hz, 1 H) 5.84 (s, 1 H) 5.76 - 5.82 (m, 1 H) 4.91 - 4.95 (m, 2 H) 4.44 - 4.68 (m, 3 H) 4.32 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 4.04 - 4.18 (m, 2 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 3.70 - 3.83 (m, 2 H) 3.51 - 3.70 (m, 5 H) 2.12 - 2.20 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H).	0.249
21	 (方法 B)	$(M+H)^+$ = 570.3/ 1.225; δ ppm 8.49 (d, *J*=14.05 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.62 (dt, *J*=10.04, 2.01 Hz, 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 1 H) 7.03 - 7.16 (m, 1 H) 6.83 (dd, *J*=16.56, 8.53 Hz, 1 H) 6.25 - 6.42 (m, 2 H) 5.03 (s, 1 H) 4.89 - 4.95 (m, 2 H) 4.56 - 4.68 (m, 3 H) 4.33 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 4.07 - 4.19 (m, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 3.60 - 3.84 (m, 11 H) 3.23 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 2.07 - 2.15 (m, 1 H) 2.04 (br. s., 1 H).	0.962
22	 (方法 B)	$(M+H)^+$ = 570.1 / 1.348; δ ppm 8.44 - 8.54 (m, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 7.62 (dt, *J*=9.79, 2.13 Hz, 1 H) 7.47 (tdd, *J*=8.16, 8.16, 5.77, 3.01 Hz, 1 H) 7.03 - 7.14 (m, 1 H) 6.79 - 6.92 (m, 1 H) 6.31 (dd, *J*=12.55, 2.51 Hz, 1 H) 6.18 (td, *J*=8.66, 2.76 Hz, 1 H) 5.09 (s, 1 H) 4.96 (s, 1 H) 4.87 - 4.94 (m, 1 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 4.51 - 4.58 (m, 1 H) 4.34 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 4.16 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 3.89 - 3.96 (m, 1 H) 3.86 (s, 1 H) 3.79 - 3.84 (m, 3 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 2 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.13 - 3.17 (m, 1 H) 2.15 - 2.22 (m, 1 H) 2.10 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H).	0.522

[0195] 实施例23.合成(4-((1S,4S)-5-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,

3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)氨甲酸甲基酯

[0196]



[0197] 步骤-1.合成(1S,4S)-5-(4-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:于室温向(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(1.405g,7.09mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中依次加入K_2CO_3(0.98g,7.09mmol)和1-氟-4-硝基苯(0.5g,3.54mmol)。然后,反应混合物于80℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,用EtOAc萃取(3X50mL),用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的45-65%溶液),得到(1S,4S)-5-(4-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.8g,2.505mmol,70.7%产率),为黄色固体。LC/MS$[M+H]^+$=320.1,t_R=1.28分钟(方法E)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 8.15(d,J=9.1Hz,2H),6.51(d,J=9.1Hz,2H),4.50-4.80(m,2H),3.61(br d,J=9.1Hz,1H),3.27-3.54(m,3H),2.03(br s,2H),1.46,1.48*(s,9H)(*外消旋混合物)。

[0198] 步骤-2.合成(1S,4S)-5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:向(1S,4S)-5-(4-硝基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.5g,1.566mmol)在THF/EtOH(1:1,20mL)中的脱气溶液中加入披钯碳(10%w/w,50%湿)(0.17g,0.157mmol),混合物于室温在氢气压力(~1atm)下搅拌12小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量EtOAc/MeOH(1:1,30mL)洗涤,滤液在减压下浓缩,得到(1S,4S)-5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.4g,1.382mmol,88%产率),为灰白色固体。LC/MS$[M+H]^+$=290.1,(方法E:t_R=1.04min)。

[0199] 步骤-3.合成(1S,4S)-5-(4-((甲氧基羰基)氨基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:在氮气下向(1S,4S)-5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.1g,0.346mmol)在DCM(3mL)中的冰冷的搅拌溶液中依次加入DIPEA(0.181mL,1.037mmol)和氯甲酸甲基酯(0.028mL,0.363mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。然后,反应混合物用DCM萃取(3X30mL),用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化

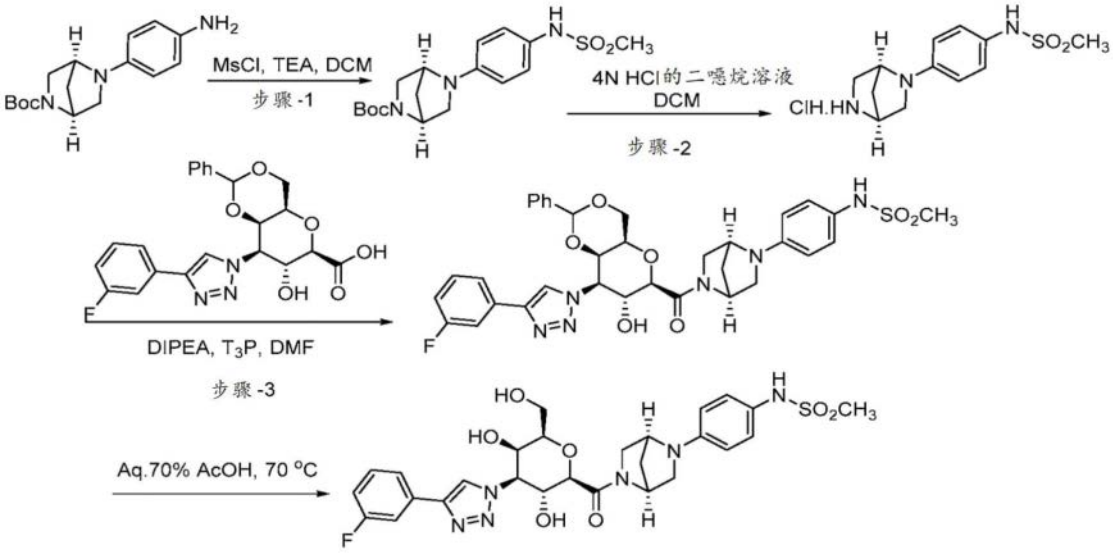
(EtOAc在正己烷中的45-65%溶液),得到(1S,4S)-5-(4-((甲氧基羰基)氨基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.08g,0.230mmol,66.6%产率),为灰白色固体。LC/MS[M+H]$^+$=348.2,(方法C:t_R=2.465min)。

[0200] 步骤-4.合成(4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)氨甲酸甲基酯盐酸盐:向(1S,4S)-5-(4-((甲氧基羰基)氨基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.05g,0.144mmol)在DCM(2mL)中的冰冷的搅拌溶液中加入4MHCl的二噁烷溶液(0.36mL,1.44mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。在减压下除去溶剂和干燥,得到(4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)氨甲酸甲基酯盐酸盐(0.035g,0.123mmol,86%产率),为灰白色固体。LC/MS[M+H]$^+$=248.1,(方法E:t_R=0.46min)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm9.18-9.55(m,2H),8.68-9.00(m,1H),7.24-7.33(m,2H),6.58-6.62(m,2H),4.54(s,1H),4.38-4.42(m,1H),3.62(s,3H),3.56-3.58(m,1H),3.21(br d,J=10.5Hz,2H),3.08-3.16(m,1H),2.11(br d,J=10.0Hz,1H),1.92(br d,J=11.0Hz,1H)。

[0201] 步骤-5.合成(4-((1S,4S)-5-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)氨甲酸甲基酯:于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)在DMF(1.0mL)中的搅拌溶液中依次加入(4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)氨甲酸甲基酯盐酸盐(0.032g,0.113mmol)、DIPEA(0.099mL,0.566mmol)和HATU(0.054g,0.142mmol),搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例23(0.012g,0.02mmol,36%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=583.4,t_R=1.14分钟(方法A)。1H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.59-8.44(m,1H),7.78-7.58(m,2H),7.55-7.41(m,1H),7.35-7.06(m,3H),6.75-6.54(m,2H),4.78-4.49(m,3H),4.42-4.04(m,3H),4.01-3.44(m,10H),2.26-1.95(m,2H)(旋转异构体的混合物)。hGal$_3$ IC_{50}=0.59μM。

[0202] 实施例24.合成N-(4-((1S,4S)-5-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺

[0203]



[0204] 步骤-1:合成(1S,4S)-5-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:于0℃向(1S,4S)-5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(120mg,0.42mmol)和三乙胺(0.07mL,0.5mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入Ms-Cl(0.03mL,0.42mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。反应混合物用DCM(20mL)萃取,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的0-50%溶液),得到(1S,4S)-5-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯,为棕色固体(68mg,43%产率).LC/MS$[M+H]^+$=368.2,(方法F:t_R=1.788min)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.05(s,1H),7.06-7.03(d,J=8.8Hz,2H),6.62-6.55(d,J=9.2Hz,2H),4.48-4.37(m,2H),3.57-3.48(m,1H),3.29-3.15(m,2H),2.94(m,1H),2.84(s,3H),1.91(m,2H),1.39,1.33(s,9H)(外消旋混合物)。

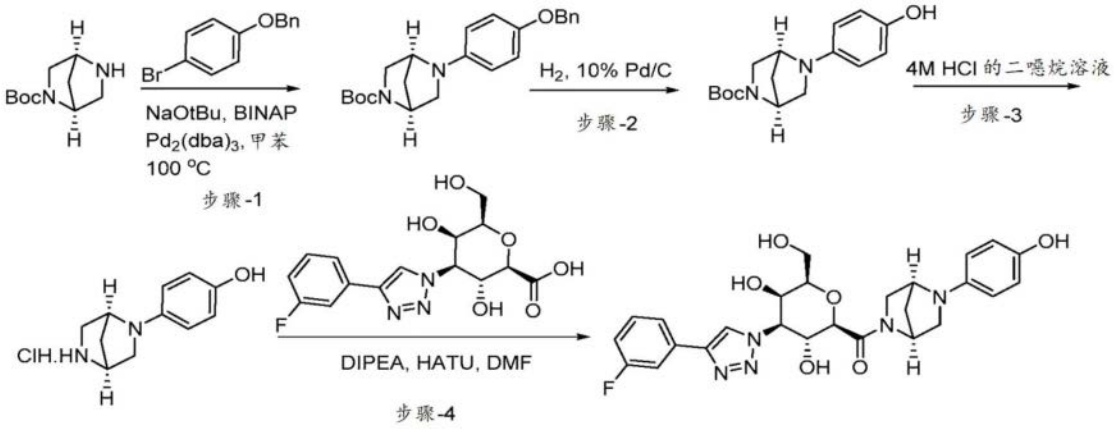
[0205] 步骤-2:合成N-(4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺盐酸盐:以类似于实施例20,步骤-4中所述的方式,用(1S,4S)-5-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(65mg,0.18mmol)制备,得到N-(4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺盐酸盐(53.5mg,定量),为灰白色固体,其未经纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=268.2,(方法C:t_R=0.396min)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 9.14(s,1H),7.10(d,J=9.0Hz,2H),6.66-6.61(m,2H),4.59-4.41(m,2H),3.27-3.09(m,4H),2.85(s,3H),2.12(d,J=10.5Hz,1H),1.92(d,J=10.5Hz,1H)。

[0206] 步骤-3.合成N-(4-((1S,4S)-5-((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺:向N-(4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺盐酸盐(37.9mg,0.125mmol)在DMF(3.0mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(0.2mL,1.133mmol),搅拌10分钟。然后依次加入(2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸(50mg,0.113mmol)和丙基膦酸酐(在EtOAc中的50%溶液)(0.44mL,0.680mmol),于室温搅拌2小时。反应混合物用冰冷的水淬灭,用10% MeOH的DCM溶液(4X20mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(0-5%MeOH的DCM溶液),得到N-(4-((1S,4S)-5-((2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺(63mg,71%产率)。LC-MS,$[M-H]^+$=691.2,(方法F:t_R=1.862min)。

[0207] 步骤-4.合成N-(4-((1S,4S)-5-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺:将N-(4-((1S,4S)-5-((2S,4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)甲磺酰胺(75mg,0.109mmol)混悬于70% AcOH水溶液(7mL,122mmol)中,于70℃加热16小时。反应混合物冷却至室温,在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法C],得到实施例24(25mg,38%产

率),为灰白色固体。LC/MS[M+H]$^+$=603.2,t_R=1.41分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4) δppm 8.51,8.49(s,1H),7.67(m,1H),7.62-7.57(m,1H),7.49-7.41(m,1H),7.18-7.04(m,3H),6.66-6.60(m,2H),5.12,4.91(s,1H),4.93-4.86(m,1H,obscured with水峰),4.66-4.53(m,2H),4.33-4.05(m,2H),3.95-3.63(m,4H),3.59-3.51(m,2H),3.19-3.11(m,1H),2.89-2.82(m,3H),2.21-2.06(m,2H)(旋转异构体的混合物)。hGal$_3$ IC_{50}=0.68μM。

[0208] 实施例25:合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((1S,4S)-5-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮

[0209] 

[0210] 步骤-1.合成(1S,4S)-5-(4-(苄基氧基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:向干燥小瓶中加入(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.5g,2.52mmol)、1-(苄基氧基)-4-溴苯(0.995g,3.78mmol)、叔丁醇钠(0.727g,7.57mmol)、BINAP(0.314g,0.504mmol)、甲苯(15mL),反应混合物用氮气脱气10分钟。然后加入$Pd_2(dba)_3$(0.231g,0.252mmol),将小瓶密封,于100℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,过量洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的20-40%溶液),得到(1S,4S)-5-(4-(苄基氧基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.42g,1.104mmol,43.8%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=381.4,t_R=1.58分钟(方法E)。

[0211] 步骤-2.合成(1S,4S)-5-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:向(1S,4S)-5-(4-(苄基氧基)苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.15g,0.394mmol)在EtOAc(5mL)中的脱气溶液中加入披钯碳(0.126g,0.118mmol)、炭载氢氧化钯(0.083g,0.118mmol),混合物于室温在氢气压力(~1atm)下搅拌12小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量EtOAc/MeOH(1:1,30mL)洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的50%-70%溶液),得到(((1S,4S)-5-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.06g,0.207mmol,52.4%产率)),为浅黄色固体。LC/MS[M+H]$^+$=291.2,t_R=2.10分钟(方法C)。

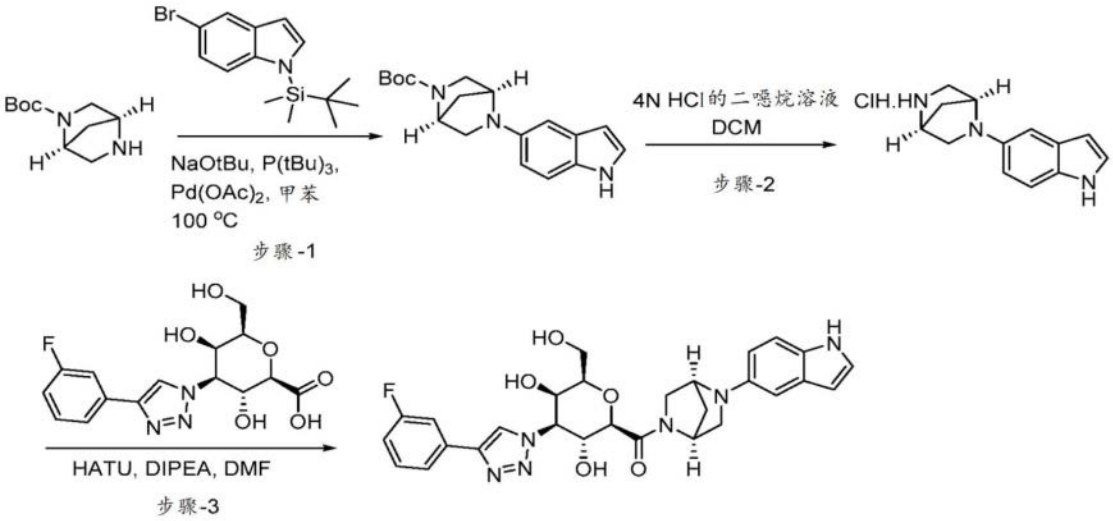
[0212] 步骤-3.合成4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯酚盐酸盐:向(1S,4S)-5-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.05g,0.172mmol)在DCM(5mL)中的冰冷的搅拌溶液中加入HCl(在二噁烷中)(0.431mL,1.722mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。在减压下除去溶剂和干燥,得到4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯酚盐酸盐(30mg,80%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=

191.1,t_R=0.49分钟(方法C,ELSD检测器)。

[0213] 步骤-4.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((1S,4S)-5-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮:于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)在DMF(1.0mL)中的搅拌溶液中依次加入4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯酚盐酸盐(0.026g,0.113mmol)、DIPEA(0.099mL,0.566mmol)和HATU(0.054g,0.142mmol),搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例25(3.8mg,12%)。LC/MS$[M+H]^+$=526.2,t_R=0.96分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.56-8.40(m,1H),7.74-7.54(m,2H),7.52-7.39(m,1H),7.16-7.00(m,1H),6.79-6.53(m,4H),5.13-4.85(m,2H),4.73-4.45(m,2H),4.36-4.04(m,2H),3.96-3.44(m,6H),3.22-3.07(m,1H),2.29-1.88(m,2H).(旋转异构体的混合物)。$hGal_3$ IC_{50}=0.90μM。

[0214] 实施例26:合成((1S,4S)-5-(1H-吲哚-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲酮

[0215]



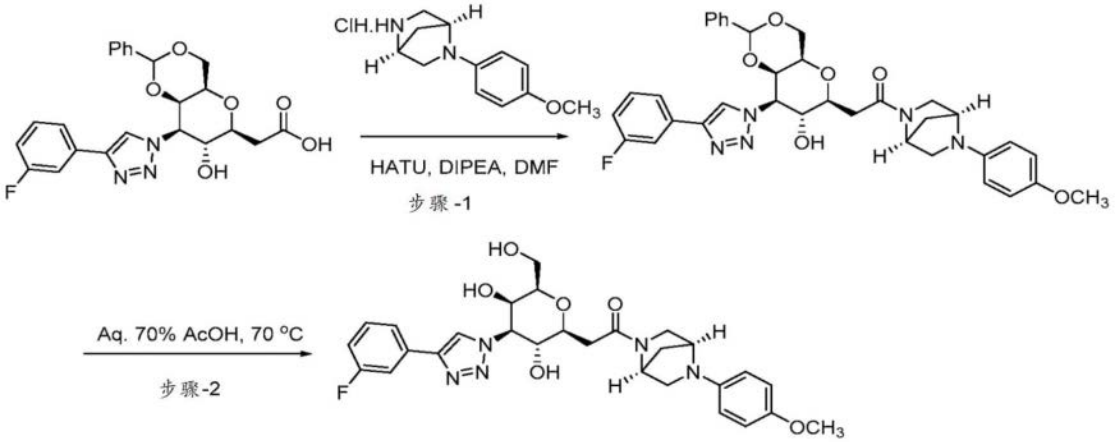
[0216] 步骤-1.合成(1S,4S)-5-(1H-吲哚-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:向(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(141mg,0.709mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中依次加入三叔丁基膦(6.52mg,0.032mmol)、叔丁醇钠(93mg,0.967mmol)和5-溴-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1H-吲哚(200mg,0.645mmol)。反应混合物用Ar脱气10分钟,加入$Pd(OAc)_2$(7.24mg,0.032mmol),反应混合物于110℃加热14小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,用EtOAc(20mL)洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在石油醚中的50-80%溶液),得到(1S,4S)-5-(1H-吲哚-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(50mg,0.16mmol,25%产率)。LC/MS$[M+H]^+$=314.2,(方法E:t_R=1.23min)。

[0217] 步骤-2.合成4-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯酚盐酸盐:向(1S,4S)-5-(1H-吲哚-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(50mg,0.160mmol)在DCM(5mL)中的冰冷的搅拌溶液中加入HCl(4M二噁烷溶液)(0.05mL,1.595mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。在减压下除去溶剂和干燥,得到5-((1S,

4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吲哚.HCl(30mg,0.141mmol,90%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=214.1,t_R=0.57分钟(方法D)。

[0218] 步骤-3:合成((1S,4S)-5-(1H-吲哚-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲酮:于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(25mg,0.071mmol)在DMF(1.0mL)中的搅拌溶液中依次加入5-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吲哚(23mg,0.106mmol)、DIPEA(0.12mL,0.71mmol)和HATU(0.041g,0.106mmol),搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法D],得到实施例26(1.9mg,3.43μmol,5%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=549.1,t_R=1.37分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.54-8.42(m,1H),7.70-7.56(m,3H),7.49-7.33(m,3H),7.21-7.07(m,2H),6.91-6.76(m,1H),5.23-4.88(m,1H),4.71-4.53(m,2H),4.36-4.33(m,1H),4.38-4.01(m,3H),3.96-3.66(m,4H),3.60-3.54(m,2H),2.40-2.03(m,2H).(旋转异构体的混合物)。hGal$_3$ IC_{50}=0.30μM。

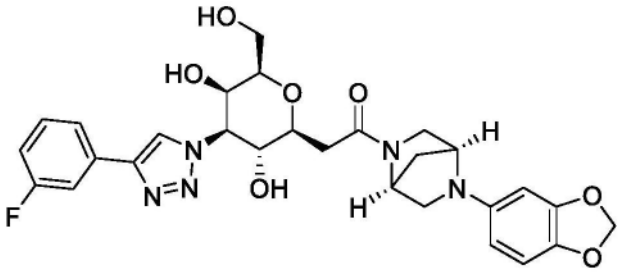
[0219] 实施例27:合成2-((2S,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-1-((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酮

[0220] 

[0221] 步骤-1.合成2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)-1-((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酮:以类似于实施例1中所述的方式,用(1S,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(21.2mg,0.09mmol)和2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)乙酸(20mg,0.044mmol)制备。在减压下除去溶剂,用冰水(~20mL)稀释,用EtOAc萃取(3x10mL)。合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(MeOH在DCM中的5-10%溶液),得到2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)-1-((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酮,为灰白色固体(30mg,59%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=641.2,(方法C:t_R=2.83min)。

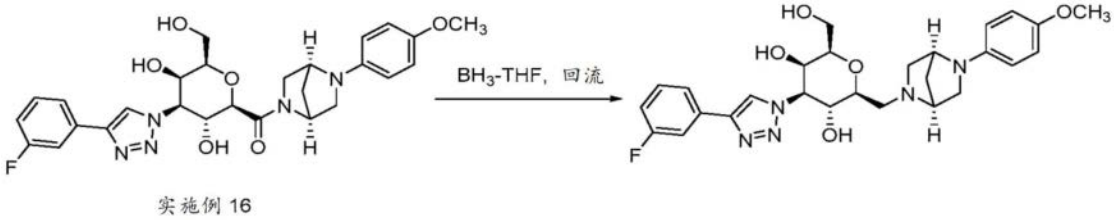
[0222] 步骤-2.合成2-((2S,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-1-((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酮:将2-((4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)-1-((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酮(25mg,0.04mmol)混悬于乙酸(70%水溶液)(3mL,52.4mmol)中,于70℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法B],得到实施例27(3.4mg,16%产率),为棕色固体。LC/MS[M+H]$^+$=554.2,t_R=1.499分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.47,8.43(two s,1H),7.71-7.53(m,2H),7.51-7.39(m,1H),7.15-7.02(m,1H),6.83(d,J=8.8Hz,2H),6.60(dd,J=9.0,3.2Hz,2H),4.98-4.67(m,2H),4.57-4.41(m,1H),4.24-4.06(m,2H),3.92-3.49(m,9H),3.47-3.18(m,1H),3.10-2.90(m,1H),2.83-2.66(m,1H),2.57-2.48(m,1H),2.17-1.91(m,2H)(旋转异构体的混合物)。$hGal_3$ IC_{50}=0.35μM。

[0223] 以与实施例27类似的方式,在合成序列中用适当的哌嗪片段代替(1S,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐,制得实施例28。

[0224] 

[0225] LC/MS[M+H]$^+$=568.2,t_R=1.49分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.44(m,1H),7.55-7.71(m,2H),7.40-7.50(m,1H),7.03-7.14(m,1H),6.64-6.72(m,1H),6.27-6.36(m,1H),6.00-6.09(m,1H),5.78-5.85(m,2H),4.69-4.79(m,1H),4.39-4.51(m,1H),4.08-4.24(m,2H),3.76-3.91(m,1H),3.38-3.74(m,6H),2.90-3.25(m,1H),2.48-2.83(m,1H),1.98-2.18(m,2H),(2H可能被水峰掩盖)。$hGal_3$ IC_{50}=0.58μM。

[0226] 实施例29.合成(2R,3R,4R,5R,6S)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-6-(((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇

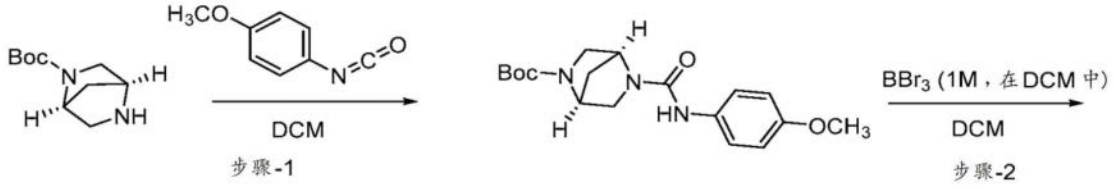
[0227] 

实施例 16

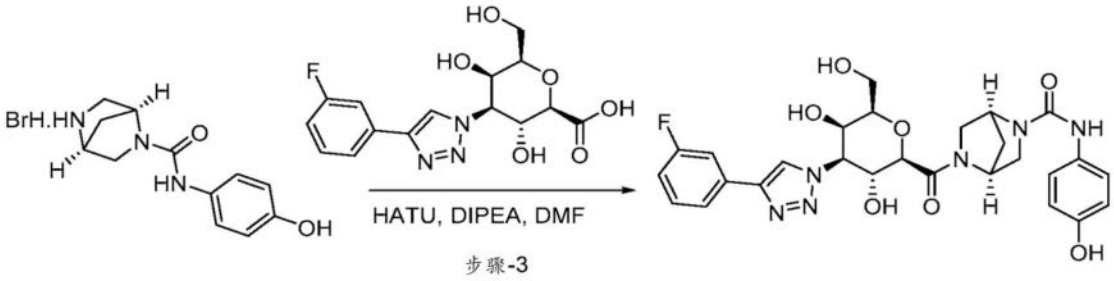
[0228] 将((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮(30mg,0.056mmol)混悬于硼烷四氢呋喃复合物(5mL,0.056mmol)中,于70℃回流过夜。反应混合物冷却至0℃,用MeOH(10mL)淬灭,在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法D],得到实施例29。LC/MS[M+H]$^+$=526.2,t_R=1.430分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.44(s,1H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),7.62-7.56

(m,1H),7.45(td,J＝8.0,6.0Hz,1H),7.07(td,J＝8.5,2.0Hz,1H),6.86-6.79(m,2H),6.64-6.57(m,2H),4.79(dd,J＝10.5,3.0Hz,1H),4.30(s,1H),4.17-4.10(m,1H),4.08(d,J＝3.0Hz,1H),3.94(br.s.,1H),3.78-3.74(m,2H),3.72(s,3H),3.69-3.53(m,2H),3.52-3.46(m,1H),3.34(s,1H),3.22-3.12(m,2H),3.06-2.90(m,2H),2.09-2.00(m,2H)。$hGal_3IC_{50}$＝0.25μM。

[0229] 实施例30.合成(1S,4S)-5-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-N-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺



[0230]



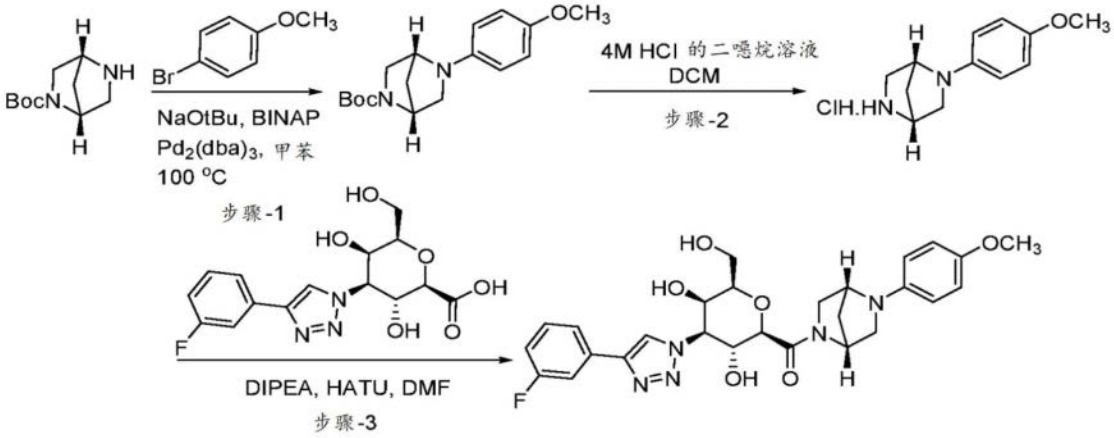
[0231] 步骤-1.合成(1S,4S)-5-((4-甲氧基苯基)氨甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:向(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.2g,1.009mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入1-异氰酰基-4-甲氧基苯(0.133mL,1.059mmol),于室温搅拌2小时。反应混合物用DCM(20mL)稀释,用1N HCl水溶液(20mL)、10% $NaHCO_3$水溶液、水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物用EtOAc(5mL)洗涤,然后用正己烷(10mL)洗涤,将所得固体过滤,干燥,得到(1S,4S)-5-((4-甲氧基苯基)氨甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.2g,0.570mmol,56.5%产率),为白色固体。LC/MS$[M+H]^+$＝348.2,(方法F:t_R＝1.33min)。

[0232] 步骤-2.合成(1S,4S)-N-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺:将(1S,4S)-5-((4-甲氧基苯基)氨甲酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.05g,0.144mmol)在DCM(2mL)中的溶液冷却至-78℃,在N_2下滴加BBr_3(1M,在DCM中)(0.720mL,0.720mmol)。使反应混合物温热至室温,搅拌16小时。反应混合物冷却至0℃,用MeOH淬灭,在减压下除去溶剂,得到(1S,4S)-N-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺.HBr(0.03g,0.129mmol,89%产率),为白色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤.LC/MS$[M+H]^+$＝234.2,(方法F:t_R＝1.33min)。

[0233] 步骤-3.合成(1S,4S)-5-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-N-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺:以类似于实施例1中所述的方式,通过使用(1S,4S)-N-(4-羟基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺氢溴酸盐(0.027g,0.085mmol)和(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-

吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)制备。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法E],得到实施例30(1.7mg,2.99μmol5.28%产率),为灰白色固体。LC/MS[M+H]$^+$=569.2,t_R=1.06分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.51(s,1H),7.69-7.64(m,1H),7.61(d,J=9.8Hz,1H),7.49-7.42(m,1H),7.20-7.05(m,3H),6.71(dd,J=10.5,8.8Hz,2H),5.17-4.87(m,2H),4.78-4.59(m,2H),4.34-4.11(m,2H),3.96-3.67(m,4H),3.64-3.46(m,3H),2.11-1.96(m,2H).(旋转异构体的混合物).hGal$_3$ IC_{50}=0.50μM。

[0234] 实施例31.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮

[0235] 

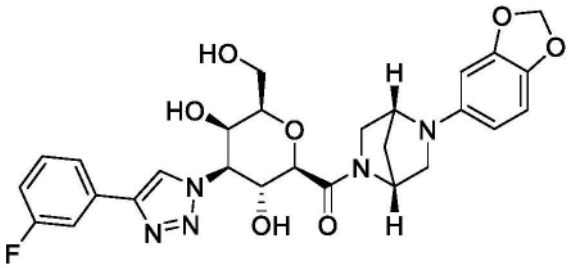
[0236] 步骤-1.合成(1R,4R)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:向干燥小瓶中加入(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.085g,0.428mmol)、1-溴-4-甲氧基苯(0.08g,0.428mmol)、叔丁醇钠(0.06g,0.584mmol)、BINAP(0.027g,0.043mmol)、甲苯(2mL),反应混合物用氮气脱气10分钟。然后加入$Pd_2(dba)_3$(0.02g,0.021mmol),将小瓶密封,于100℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,过量洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的45-65%溶液),得到(1R,4R)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.04g,0.093mmol,22%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=305.5,t_R=1.40分钟(方法E)。

[0237] 步骤-2.合成(1R,4R)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷,HCl:向(1R,4R)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.04g,0.131mmol)在DCM(2mL)中的冰冷的搅拌溶液中加入4M HCl的二噁烷溶液(0.5mL,2.0mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。在减压下除去溶剂,用10mL二乙醚+1mL MeOH洗涤,干燥,得到(1R,4R)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷,HCl(0.03g,0.122mmol,93%产率),为棕色胶状固体。LC/MS[M+H]$^+$=205.2,t_R=0.99分钟(方法F)。

[0238] 步骤-3.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((1S,4S)-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮:于室温向(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.015g,0.042mmol)在DMF

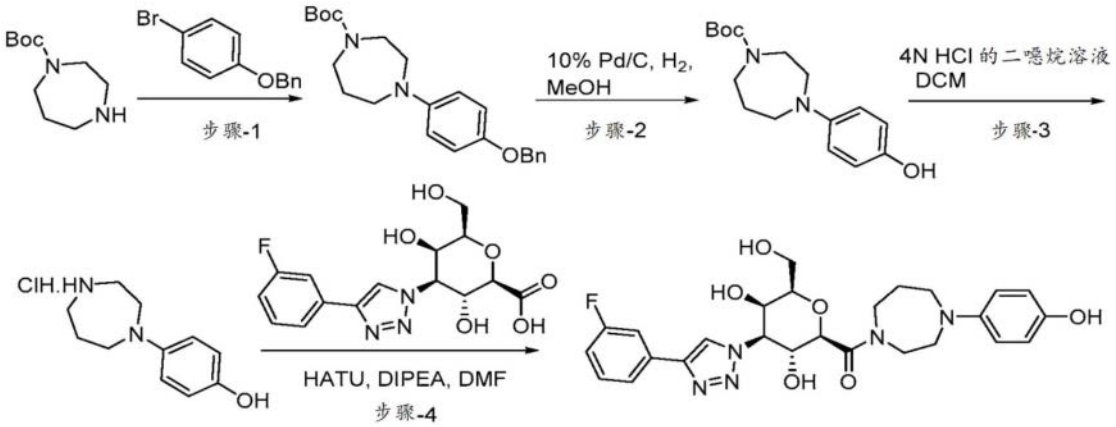
(1.0mL)中的搅拌溶液中依次加入(1R,4R)-2-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷,HCl(0.015g,0.064mmol)、DIPEA(0.074mL,0.425mmol)和HATU(0.040g,0.106mmol),搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例31(5.5mg,9.79μmol,23%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=540.2,t_R=1.44分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.66-8.60(m,1H),7.78-7.66(m,2H),7.53-7.45(m,1H),7.18-7.11(m,1H),6.84-6.75(m,2H),6.60-6.53(m,2H),5.25-5.01(m,2H),4.88-4.64(m,3H),4.57-4.40(m,2H),4.23(d,J=9.0Hz,1H),4.08(q,J=5.4Hz,1H),4.01-3.94(m,2H),3.90(dd,J=6.0,3.3Hz,1H),3.83(t,J=6.2Hz,1H),3.71-3.63(m,2H),3.63-3.45(m,1H),3.41-3.36(m,1H),3.18-3.13(m,1H),2.93(d,J=8.6Hz,1H),2.06-1.83(m,2H)(外消旋混合物)。hGal$_3$ IC_{50}=0.22μM。

[0239] 以与实施例27类似的方式,在合成序列中用适当的芳基溴替代1-溴-4-甲氧基苯,制备了实施例32。

[0240] 

[0241] LC/MS[M+H]$^+$=554.2,t_R=1.48分钟(方法A)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.54-8.43(m,1H),7.70-7.55(m,2H),7.49-7.40(m,1H),7.08(d,J=7.3Hz,1H),6.71-6.61(m,1H),6.35-6.25(m,1H),6.10-5.99(m,1H),5.85-5.75(m,2H),5.01-4.90(m,2H),4.66-4.43(m,3H),4.35(d,J=9.3Hz,1H),4.16-4.06(m,1H),3.96-3.89(m,1H),3.85-3.47(m,3H),3.23(d,J=9.3Hz,1H),3.08(d,J=8.3Hz,1H),2.14-1.93(m,2H)。hGal$_3$ IC_{50}=0.18μM。

[0242] 实施例33.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮

[0243] 

[0244] 步骤-1.合成4-(4-(苄基氧基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯:向1-(苄基氧基)-4-溴苯(0.2g,0.760mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中依次加入BINAP(0.095g,0.152mmol)、叔丁醇钠(0.219g,2.280mmol)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基

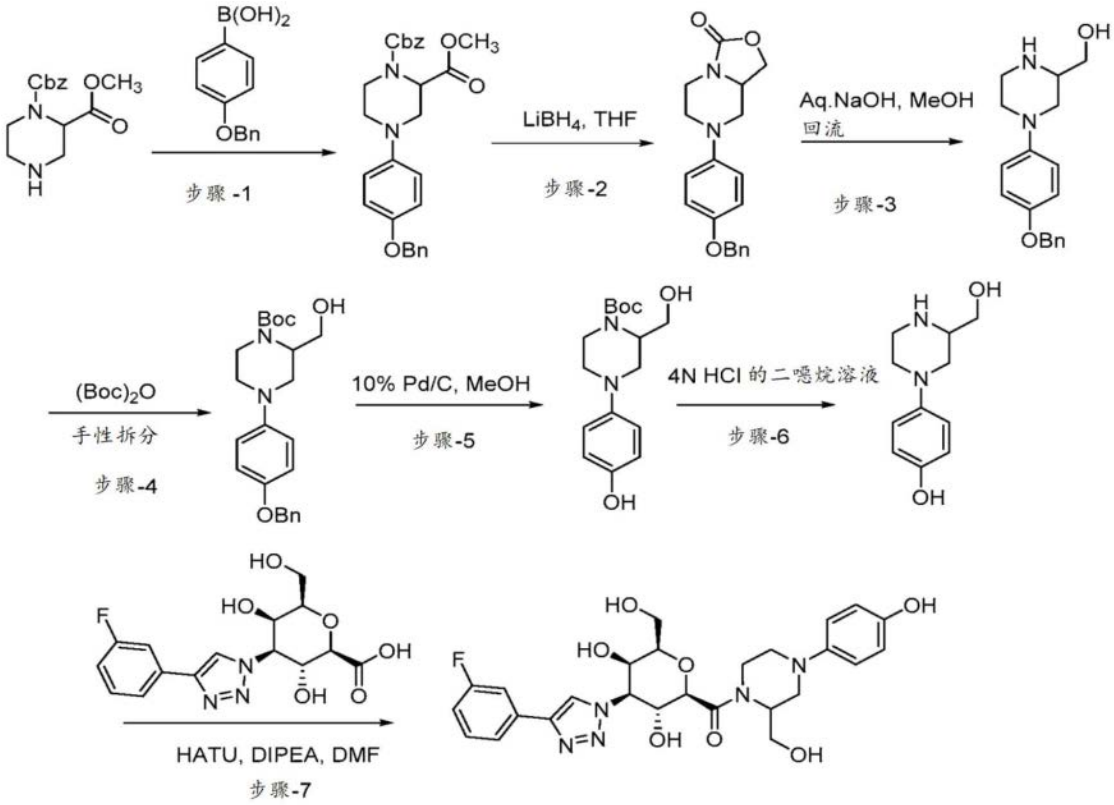
酯(0.228g,1.140mmol)。反应混合物用Ar脱气10分钟,加入$Pd_2(dba)_3$(0.070g,0.076mmol),反应混合物于80℃加热14小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在石油醚中的0-30%溶液),得到4-(4-(苄基氧基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(0.2g,0.523mmol,68.8%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=383.2,(方法C)。

[0245] 步骤-2.合成4-(4-羟基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯:在氮气下向4-(4-(苄基氧基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(0.2g,0.523mmol)在MeOH(4mL)和EtOAc(1mL)中的搅拌溶液中加入10% Pd/C(0.11g,0.105mmol)。反应混合物在H_2氛围下于环境温度搅拌12小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量MeOH(20mL)洗涤,滤液在减压下浓缩,得到4-(4-羟基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(120mg,0.410mmol,78%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=293.2,(方法C)。

[0246] 步骤-3.合成4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯酚:于0℃向4-(4-羟基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁基酯(120mg,0.410mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中加入4N HCl的二噁烷溶液(0.513mL,2.052mmol)2小时。使反应混合物温热至室温,搅拌2小时。在减压下除去溶剂,用正戊烷研磨,得到4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯酚.HCl(65mg,0.338mmol,82%产率)。LC/MS[M+H]$^+$=193.2,(方法C)。

[0247] 步骤-4.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲酮:以类似于实施例1中所述的方式,通过使用4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯酚.HCl(22mg,0.113mmol)和(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(20mg,0.057mmol)制得。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例33(0.5mg,0.900μmol,1.6%产率)。LC/MS[M+H]+=528.1,(方法B)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.51(s,1H),7.68-7.66(d,J=9.4Hz,1H),7.62-7.60(m,1H),7.48-7.43(m,1H),7.10-7.06(m,1H),6.78(m,2H),6.75(m 1H),6.31(m,1H),4.88(d,J=9.0Hz,1H),4.39(br.s.,1H),4.13(br.s.,1H),3.92(d,J=6.6Hz,3H),3.74(dd,J=11.7,6.4Hz,4H),3.62-3.51(m,3H),2.03(m 2H).1.37-1.31(m 2H).(旋转异构体的混合物).hGal3IC50=0.48μM。

[0248] 实施例34a和实施例34b.(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸

[0249] 

[0250] 步骤-1.合成4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯:向哌嗪-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(2g,7.19mmol)、(4-(苄基氧基)苯基)硼酸(3.3g,14.37mmol)和乙酸铜(II)(1.30g,7.19mmol)在二氯甲烷(60mL)中的混合物中加入吡啶(1.2mL,14.37mmol)和2g 4A分子筛。反应混合物于室温在氧气氛围下搅拌48小时。将所得混悬液经硅藻土垫过滤,用50mL二氯甲烷洗涤,滤液在减压下蒸发,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在石油醚中的0-10%溶液),得到4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(2.2g,8.90mmol,40%产率),为灰白色固体。LC-MS,$[M+H]^+$=461.1,(方法F,t_R=3.37min)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 7.48-7.29(m,10H),6.97-6.84(m,4H),5.27-5.16(m,2H),5.07-5.00(m,2H),4.96-4.77(m,1H),4.16-3.93(m,2H),3.77(s,3H),3.51-3.23(m,2H),2.93-2.65(m,2H).(旋转异构体的混合物)。

[0251] 步骤-2.合成7-(4-(苄基氧基)苯基)四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-酮:于0℃在氮气下向4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-1,2-二甲酸1-苄基酯2-甲基酯(500mg,1.086mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加硼氢化锂(2M THF溶液)(1.6mL,3.26mmol)。使反应混合物温热至室温,搅拌16小时。反应混合物冷却至0℃,滴加饱和NH_4Cl水溶液(15mL)进行淬灭,用EtOAc萃取(3X 20mL)。合并的有机萃取物用水(30mL)、盐水溶液(2x10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下除去溶剂,得到粗产物,将其经快速色谱法纯化(25% EtOAc:己烷),得到7-(4-(苄基氧基)苯基)四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-酮(0.25g,1.086mmol,72%产率).LC-MS,$[M+H]^+$=325.2,(方法E,t_R=1.23min)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 7.47-7.29(m,5H),6.98-6.84(m,4H),5.04(s,2H),4.54-4.40(m,1H),4.09-3.86(m,3H),3.51-3.18(m,3H),2.80-2.55(m,2H)。

[0252] 步骤-3.合成(4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-2-基)MeOH:向7-(4-(苄基氧基)苯基)四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-酮(0.8g,2.466mmol)在EtOH(16mL)中的搅拌溶液中

加入在水(8mL)中的NaOH(0.691g,17.26mmol),于70℃加热16小时。反应混合物冷却至室温,在减压下除去溶剂,得到粗残余物,将其混悬于10mL水中,于室温搅拌10分钟。所得固体过滤,干燥,得到(4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-2-基)MeOH(0.66g,2.466mmol,82%产率),为灰白色固体。LC-MS,$[M+H]^+$=299.2,(方法E,t_R=0.95min)。

[0253] 步骤-4.合成4-(4-(苄基氧基)苯基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向(4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-2-基)MeOH(0.2g,0.670mmol)在DCM(5mL)中的冰冷的搅拌溶液中加入在DCM(2mL)中的二碳酸二叔丁基酯(0.17mL,0.737mmol)。使反应混合物温热至室温,搅拌过夜。在减压下除去溶剂,得到粗残余物,将其用石油醚(10mL)研磨,得到4-(4-(苄基氧基)苯基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(220mg,0.552mmol,82%产率),为灰白色固体。LC-MS,$[M+H]^+$=399.2,(方法E,t_R=1.44min)。采用以下条件完成两种对映异构体的分离:

[0254] 制备型SFC方法信息:

[0255] 柱/尺寸:Lux Amylose-2(250X 21)mm,5u

[0256] %CO_2:65%

[0257] %共溶剂:35%的0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0258] 总流速:70.0g/min

[0259] 背压:100巴

[0260] 温度:30℃

[0261] UV:244nm

[0262] 分析型手性SFC条件:

[0263] 分析柱:Lux Amylose-2(250x4.6)mm;5u

[0264] BPR压力:100巴

[0265] 温度:30℃

[0266] 流速:3g/min

[0267] 流动相:0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0268] 检测波长:UV 200-400nm

[0269] 对映体1:(80mg,0.201mmol,30%产率);手性SFC t_R=3.07min;LC-MS,$[M+H]^+$=399.2,(方法C:t_R=3.095min);

[0270] 对映体2:(80mg,0.201mmol,30%产率);手性SFC t_R=5.1min;LC-MS,$[M+H]^+$=399.2,(方法F:t_R=3.09min)。

[0271] 步骤-5.合成2-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向4-(4-(苄基氧基)苯基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(80mg,0.201mmol,对映异构体-1)在MeOH(2mL)中的溶液中加入Pd/C(10%在碳上(10.68mg,0.100mmol),通过使用氢气囊在H_2大气压(1atm压力)下搅拌3小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量MeOH(10mL)洗涤,滤液在减压下蒸发,得到2-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(55mg,0.201mm,89%),为棕色胶状液体。LC-MS,$[M+H]^+$=309.2,(方法E:t_R=0.93min)。

[0272] 步骤-6.合成4-(3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯酚:向2-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(50mg,0.162mmol,异构体-1)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中加入HCl(4M二噁烷溶液)(0.05mL,1.621mmol),于室温搅拌4小时。在减压下除去溶剂,用$NaHCO_3$

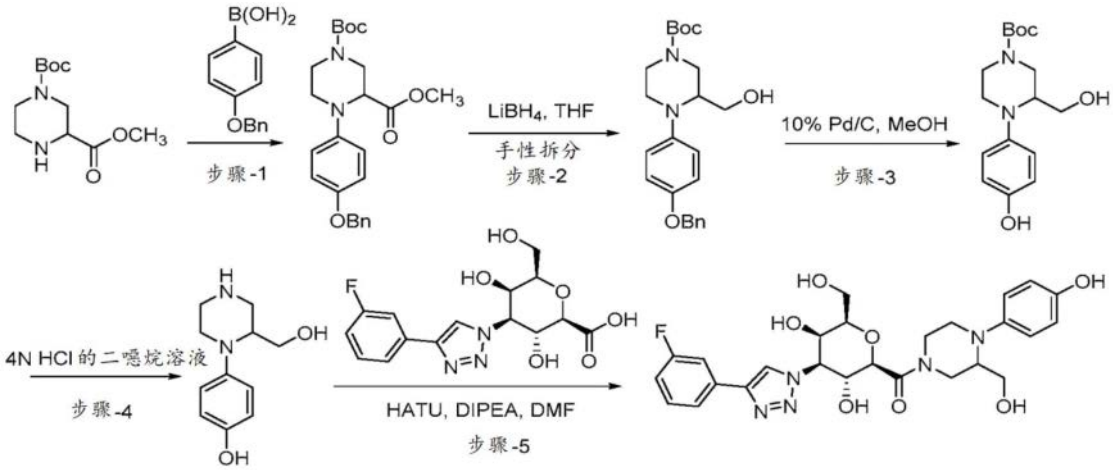
水溶液(10%)碱化,用EtOAc萃取(3X 20mL)。合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,在减压下除去溶剂,得到4-(3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯酚(13mg,0.062mmol,38%产率),为灰白色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC-MS,$[M+H]^+$=209.2,(方法C:t_R=0.38min)。

[0273] 步骤-7.合成(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸:以类似于实施例1中所述的方式,用(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(25mg,0.071mmol)和4-(3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯酚(17mg,0.085mmol)制备,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例34a((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(2-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮,异构体-1(1.5mg,4%产率)。LC-MS,$[M+H]^+$=544.1,(方法A:t_R=1.15)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.56-8.51(m,1H),7.73-7.58(m,2H),7.51-7.43(m,1H),7.09(t,J=8.2Hz,1H),6.93-6.85(m,2H),6.77-6.65(m,2H),4.98-4.91(m,1H),4.79-4.66(m,2H),4.57-4.47(m,1H),4.38-4.27(m,1H),4.21-4.12(m,1H),4.08-3.69(m,4H),3.65-3.36(m,3H),3.16-3.05(m,1H),2.85-2.60(m,2H)(外消旋混合物);hGal3 IC_{50}=1.3μM。

[0274] 实施例34b:以类似于对实施例34a所述的方式,通过在步骤-4中使用对映体2作为起始原料制备。LC-MS,[M+H]+=544.1,(方法A:t_R=1.14min)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.87(d,J=7.6Hz,1H),8.67(s,1H),7.79-7.66(m,2H),7.54-7.45(m,1H),7.15(t,J=8.6Hz,1H),6.82(d,J=8.8Hz,2H),6.72-6.62(m,2H),5.29-5.17(m,1H),4.98-4.78(m,3H),4.72-4.49(m,2H),4.42-4.18(m,2H),4.16-3.93(m,3H),3.85-3.59(m,4H),3.37-3.20(m.,1H),3.03-2.90(m,1H)。hGal3 IC_{50}=0.45μM.

[0275] 实施例35a和实施例35b.((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮

[0276]



[0277] 步骤-1.合成4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯:向哌嗪-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯(2g,8.19mmol)、(4-(苄基氧基)苯基)硼酸(3.73g,16.37mmol)和乙酸铜(II)(1.5g,8.19mmol)在DCM(60mL)中的混合物中加入吡啶(1.3mL,16.37mmol)和2g 4A分子筛。反应混合物在氧气氛围下于室温搅拌48小时。将所得混悬液经硅藻土垫过滤,用DCM(50mL)洗涤,滤液在减压下蒸发,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱

法纯化(EtOAc在石油醚中的0-10%溶液),得到4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯(700mg,1.641mmol,20%产率)。LC-MS,$[M+H]^+$=427.2,(方法C,t_R=3.41min)。

[0278] 步骤-2.合成4-(4-(苄基氧基)苯基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:于0℃在N_2下向4-(4-(苄基氧基)苯基)哌嗪-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯(600mg,1.41mmol)在THF(12mL)中的搅拌溶液中滴加Li BH_4(2M,在THF中)(2.1mL,4.22mmol)。反应混合物温热至室温,搅拌16小时。反应混合物冷却至0℃,滴加饱和NH_4Cl水溶液(15mL)进行淬灭,用EtOAc萃取(3X 20mL)。合并的有机萃取物用水(30mL)、盐水溶液(2x10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下除去溶剂,得到粗产物,将其经快速色谱法纯化(30% EtOAc:己烷),得到4-(4-(苄基氧基)苯基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(380mg,0.954mmol,58%产率)),为外消旋物。LC-MS,$[M+H]^+$=399.2,(方法C,t_R=3.12min)。采用以下条件完成两种对映异构体的分离:

[0279] 制备型SFC方法信息:

[0280] 柱/尺寸:Lux cellulose-2(250X 21)mm,5u

[0281] %CO_2:60%

[0282] %共溶剂:40%的0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0283] 总流速:70.0g/min

[0284] 背压:100巴

[0285] 温度:30℃

[0286] UV:244nm

[0287] 分析型手性SFC条件:

[0288] 分析柱:Lux cellulose-2(250x4.6)mm;5u

[0289] BPR压力:100巴

[0290] 温度:30℃

[0291] 流速:3g/min

[0292] 流动相:0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0293] 检测波长:UV 200-400nm

[0294] 对映体1:(120mg,0.301mmol,21%产率);手性SFC t_R=2.87min;LC-MS,$[M+H]^+$=399.2,(方法G:t_R=2.89min);

[0295] 对映体2:(120mg,0.301mmol,21%产率);手性SFC t_R=4.62min;LC-MS,$[M+H]^+$=399.2,(方法G:t_R=2.89min);

[0296] 步骤-3.合成3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向4-(4-(苄基氧基)苯基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(80mg,0.201mmol,对映异构体-1)在MeOH(2mL)中的溶液中加入Pd/C(10%在碳上(11mg,0.100mmol),通过使用氢气囊在H_2大气压(1atm压力)下搅拌3小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量MeOH洗涤(10mL),滤液在减压下蒸发,得到3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(55mg,0.134mmol,67%产率)。LC-MS,$[M+H]^+$=309.2,(方法E:t_R=0.91min)。

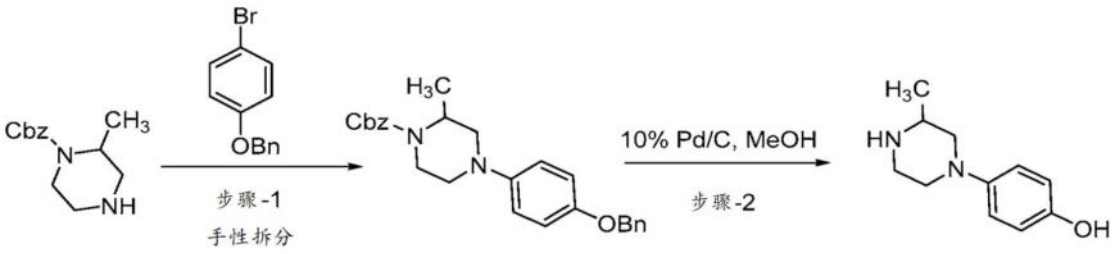
[0297] 步骤-4.合成4-(2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯酚:向3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(20mg,0.065mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液中加入HCl(4M二噁

烷溶液)(0.02mL,0.65mmol),于室温搅拌4小时。在减压下除去溶剂,用$NaHCO_3$水溶液(10%)碱化,用EtOAc萃取(3X 20mL)。合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,在减压下除去溶剂,得到4-(2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯酚(13mg,0.062mmol,96%产率),为灰白色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC-MS,$[M+H]^+$=209.2,(方法C:t_R=0.36min)。

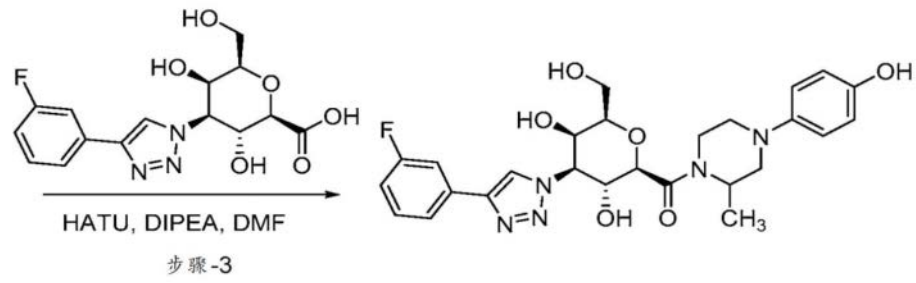
[0298] 步骤-5.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮:以类似于实施例1中所述的方式,用((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(25mg,0.071mmol)和4-(2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯酚(22mg,0.106mmol)制备,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例35a((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮,异构体-1(21mg,0.039mmol,55%产率)。LC-MS,$[M+H]^+$=544.1,{方法A:t_R=1.12}。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d4)δppm 8.54(d,J=4.6Hz,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.62(d,J=9.8Hz,1H),7.50-7.41(m,1H),7.08(t,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),6.74(dd,J=8.9,2.6Hz,2H),5.00-4.92(m,1H),4.81-4.68(m,1H),4.60(br.s.,1H),4.41(t,J=8.2Hz,1H),4.15(br.s.,1H),4.03-3.69(m,6H),3.50-3.37(m,3H),3.11(br.s.,1H),3.06-2.99(m,1H)(外消旋混合物);hGal3 IC_{50}=1.1μM。

[0299] 实施例35b:以类似于对实施例35a所述的方式,通过在步骤3中使用4-(4-(苄基氧基)苯基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯对映体2作为起始原料制备。LC-MS,$[M+H]^+$=544.1,(方法A:t_R=1.12min)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.94-8.82(m,1H),8.72-8.63(m,1H),7.80-7.67(m,2H),7.54-7.44(m,1H),7.23-7.05(m,1H),6.88-6.77(m,2H),6.90-6.67(m,2H),5.29-5.20(m,2H),5.08-4.82(m,2H),4.72-4.44(m,2H),4.34-4.21(m,1H),4.15-4.11(m,1H),4.10-3.95(m,1H),3.83-3.72(m,2H),3.67-3.47(m,5H),3.24-3.06(m,3H),3.05-2.89(m,1H)。hGal3 IC_{50}=0.14μM.

[0300] 实施例36.((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲酮(Dia 1)



[0301]



[0302] 步骤-1.合成4-(4-(苄基氧基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄基酯:向干燥小瓶中加入2-甲基哌嗪-1-甲酸苄基酯(0.7g,2.99mmol)、1-(苄基氧基)-4-溴苯(0.94g,3.59mmol)、碳酸铯(1.36g,4.18mmol)、三叔丁基鏻四氟硼酸盐(0.10g,0.36mmol)、甲苯(11mL),反应混合物用氮气脱气10分钟。然后加入$Pd(OAc)_2$(0.07g,0.299mmol),将小瓶密封,于100℃加热过夜。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,过量洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的20-40%溶液),得到4-(4-(苄基氧基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄基酯(1g,80%),为外消旋物。LC/MS$[M+H]^+$=417.4,t_R=1.72分钟(方法E)。1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 7.46-7.30(m,10H),6.95-6.84(m,4H),5.17(s,2H),5.03(s,2H),4.43(br.s.,1H),4.04(d,J=13.2Hz,1H),3.40-3.27(m,2H),3.23(d,J=11.7Hz,1H),2.85(dd,J=11.7,3.8Hz,1H),2.73-2.61(m,1H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。采用以下条件完成两种对映异构体的分离:

[0303] 制备型SFC方法信息:

[0304] 柱/尺寸:Chiralpak AD-H(250X 30)mm,5u

[0305] %CO_2:60%

[0306] %共溶剂:40%的0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0307] 总流速:120.0g/min

[0308] 背压:100巴

[0309] 温度:30℃

[0310] UV:244nm

[0311] 分析型手性SFC条件:

[0312] 分析柱:Chiralpak AD-H(250x4.6)mm;5u

[0313] BPR压力:100巴

[0314] 温度:30℃

[0315] 流速:4g/min

[0316] 流动相:0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0317] 检测波长:UV 200-400nm

[0318] 对映体1:(300mg,0.706mmol,24%产率);手性SFC t_R=7.91min;LC-MS,$[M+H]^+$=417.1,(方法C:t_R=4.14min);

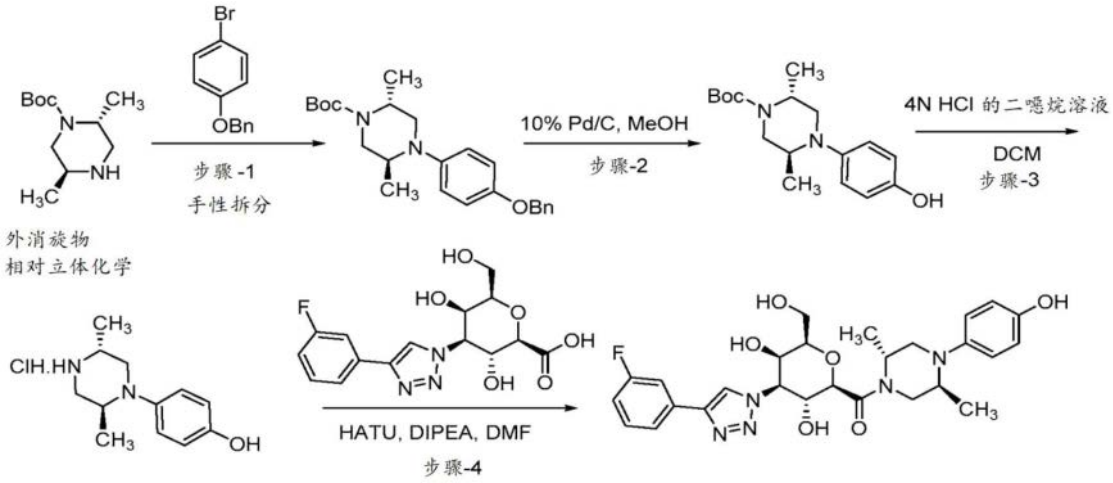
[0319] 对映体2:(300mg,0.706mmol,24%产率);手性SFC t_R=11.1min;LC-MS,$[M+H]^+$=417.2,(方法C:t_R=3.96min);

[0320] 步骤-2.合成4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯酚:向4-(4-(苄基氧基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸苄基酯(0.2g,0.480mmol,对映异构体-1)在MeOH(5mL)中的脱气溶液中加入10% Pd/C(0.05g,0.470mmol)、AcOH(2.5mL,43.7mmol),混合物于室温在氢气压力(~1atm)下搅拌12小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量MeOH(20mL)洗涤,滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物用10% $NaHCO_3$水溶液碱化,用DCM萃取(4X 40mL)。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,在减压下浓缩,得到4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯酚(0.05g,0.229mmol,48%产率),为棕色半固体。LC/MS$[M+H]^+$=193.2,t_R=0.60分钟(方法F)。

[0321] 步骤-3.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲酮:以

类似于实施例1中所述的方式，通过使用(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)和4-(3-甲基哌嗪-1-基)苯酚，异构体-1(0.027g,0.142mmol)制备，得到粗产物，将其通过制备型HPLC纯化[方法A]，得到实施例36((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(4-(4-羟基苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲酮(3.2mg,5.94μmol,11％产率)。LC-MS,$[M+H]^+$＝528.1,(方法A:t_R＝1.10)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δppm 8.52(s,1H),7.68(d,J＝8.1Hz,1H),7.62(d,J＝9.5Hz,1H),7.51-7.41(m,1H),7.08(t,J＝8.4Hz,1H),6.86(dd,J＝8.3,6.1Hz,2H),6.75-6.68(m,2H),4.98-4.89(m,1H),4.58-4.46(m,1H),4.33(d,J＝8.8Hz,1H),4.17-4.09(m,2H),3.94-3.87(m,2H),3.82-3.69(m,4H),3.64-3.54(m,1H),3.41-3.39(m,1H),2.87-2.72(m,1H),1.57-1.36(m,3H).(外消旋混合物)$hGal_3$ IC_{50}＝0.34μM。

[0322] 实施例37.((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((2R,5S)-4-(4-羟基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0323] 

[0324] 步骤-1.合成(2R,5S)-4-(4-(苄基氧基)苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯:向干燥小瓶中加入反式-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.5g,2.333mmol)、1-(苄基氧基)-4-溴苯(0.921g,3.50mmol)、叔丁醇钾(0.39g,3.50mmol)、三叔丁基膦(0.024g,0.117mmol)、甲苯(5mL)，反应混合物用氮气脱气10分钟。然后，加入$Pd_2(dba)_3$(0.107g,0.117mmol)，将小瓶密封，于110℃加热过夜。反应混合物冷却至室温，经硅藻土垫过滤，过量洗涤，滤液在减压下浓缩，得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在正己烷中的10-30％溶液)，得到(2R,5S)-4-(4-(苄基氧基)苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(300mg)，为外消旋物。LC/MS$[M+H]^+$＝397.2,t_R＝4.15分钟(方法C)。1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 7.46-7.30(m,10H),6.95-6.84(m,4H),5.17(s,2H),5.03(s,2H),4.43(br.s.,1H),4.04(d,J＝13.2Hz,1H),3.40-3.27(m,2H),3.23(d,J＝11.7Hz,1H),2.85(dd,J＝11.7,3.8Hz,1H),2.73-2.61(m,1H),1.36(d,J＝6.8Hz,3H)。采用以下条件完成两种对映异构体的分离：

[0325] 制备型SFC方法信息：

[0326] 柱/尺寸:Chiralcel OJ-H(250X 30)mm,5u

[0327] ％CO_2:60％

[0328] %共溶剂:40%的0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0329] 总流速:110.0g/min

[0330] 背压:100巴

[0331] 温度:30℃

[0332] UV:250nm

[0333] 分析型手性SFC条件:

[0334] 分析柱:Chiralcel OJ-H(250X 30)mm,5u

[0335] BPR压力:100巴

[0336] 温度:30℃

[0337] 流速:3g/min

[0338] 流动相:0.2% DEA在MeOH中的溶液

[0339] 检测波长:UV 200-400nm

[0340] 对映体1:(0.13g,0.328mmol,14%产率);手性SFC t_R=2.97min;LC-MS,$[M+H]^+$=397.4,(方法C:t_R=4.02min);

[0341] 对映体2:(0.13g,0.328mmol,14%产率);手性SFC t_R=3.61min;LC-MS,$[M+H]^+$=397.2,(方法C:t_R=4.16min);

[0342] 步骤-2.合成(2R,5S)-4-(4-羟基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(相对立体化学,纯手性):向(2R,5S)-4-(4-(苄基氧基)苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.09g,0.227mmol,对映异构体-1)在MeOH(5mL)中的脱气溶液中加入10%Pd/C(0.024g,0.023mmol)),混合物于室温在氢气压力(~1atm)下搅拌12小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用过量MeOH(20mL)洗涤,滤液在减压下浓缩,得到(2R,5S)-4-(4-羟基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.04g,0.131mmol,57%产率),为浅粉色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=307.2,t_R=1.90分钟(方法F)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 6.77(s,4H),4.39(br.s.,1H),3.80-3.75(m,2H),3.45(d,J=13.5Hz,1H),3.25-3.24(m,1H),2.89(d,J=11.4Hz,1H),1.49(s,9H),1.27(d,J=6.8Hz,3H),0.95(d,J=6.8Hz,3H)。

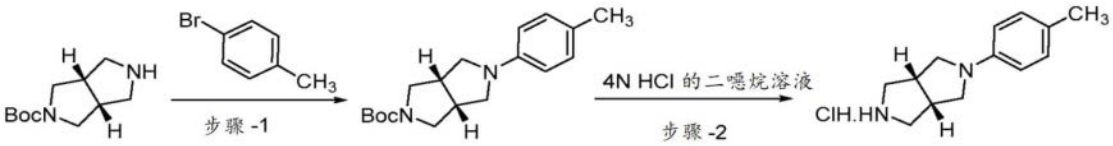
[0343] 步骤-3.合成4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯酚,HCl(相对立体化学,纯手性):向(2R,5S)-4-(4-羟基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.04g,0.131mmol)在DCM(1mL)中的冰冷的搅拌溶液中加入HCl(4M二噁烷溶液)(0.5mL,2.000mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。在减压下除去溶剂,干燥,得到4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯酚,HCl(0.03g,0.124mmol,95%产率),为白色固体。LC/MS$[M+H]^+$=207.2,t_R=0.65分钟(方法F)。

[0344] 步骤-4.以类似于实施例1中所述的方式,通过使用(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)和4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯酚,HCl(0.03g,0.124mmol,异构体-1)制备,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例37a((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((2R,5S)-4-(4-羟基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮,异构体1(1mg,1.846μmol,3%产率)。LC-MS,$[M+H]^+$=542.1,(方法A:t_R=1.36)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δppm 8.53(s,1H),

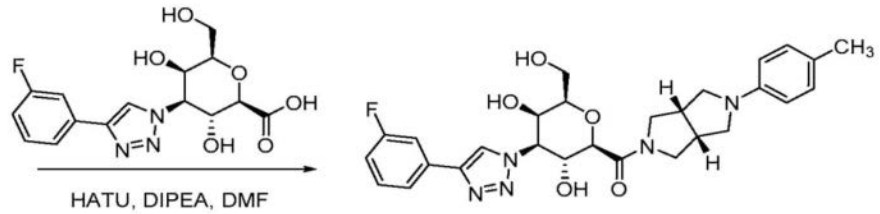
7.70-7.59(m,2H),7.50-7.42(m,1H),7.11-7.05(m,1H),6.84-6.67(m,4H),4.99-4.89(m,1H),4.78-4.64(m,1H),4.61-4.53(m,1H),4.38-4.31(m,1H),4.17-4.15(m,1H),3.99-3.70(m,6H),3.50-3.39(m,1H),2.99(d,J=12.2Hz,1H),1.51-1.27(m,3H),1.03-0.85(m,3H)。$hGal_3$ IC_{50}=0.35μM.

[0345] 实施例37b:以类似于对实施例37a所述的方式,通过在步骤2中使用(2R,5S)-4-(4-(苄基氧基)苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁基酯对映体2作为起始原料制备。LC-MS,[M+H]+=542.1,{方法A:t_R=1.36min}。^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δppm 8.53(s,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.62(d,J=10.8Hz,1H),7.50-7.42(m,1H),7.12-7.04(m,1H),6.81(d,J=6.8Hz,2H),6.71(d,J=9.0Hz,2H),4.91(d,J=12.0Hz,1H),4.55(br.s.,1H),4.38-4.24(m,2H),4.15(d,J=3.9Hz,1H),3.90(d,J=15.9Hz,3H),3.83-3.67(m,3H),3.47-3.35(m,1H),3.03-2.94(m,1H),1.50-1.34(m,3H),1.02-0.85(m,3H)。hGal3 IC_{50}=0.31μM.

[0346] 实施例38.((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((3aR,6aS)-5-(对甲苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



[0347]



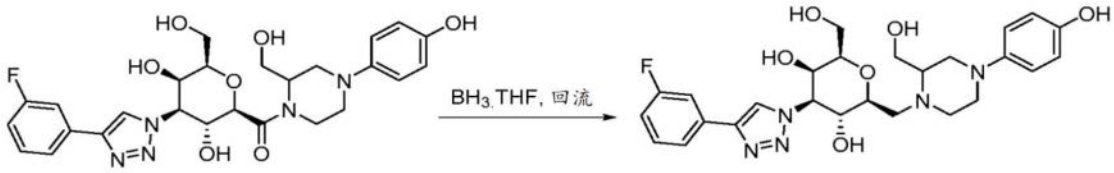
[0348] 步骤-1.合成(3aR,6aS)-5-(对甲苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯:向顺式-2-boc-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(250mg,1.178mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中依次加入BINAP(147mg,0.236mmol)、叔丁醇钠(340mg,3.53mmol)和1-溴-4-甲基苯(242mg,1.413mmol)。反应混合物用Ar脱气10分钟,加入三(双苯亚甲基丙酮)二钯(0)(108mg,0.118mmol),反应混合物于80℃加热14小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤(20mL),滤液在减压下浓缩,得到粗残余物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在石油醚中的20-25%溶液),得到(3aR,6aS)-5-(对甲苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯(110mg,0.36mmol,30%产率)。LC/MS$[M+H]^+$=303.2,(方法F:t_R=2.46min)。

[0349] 步骤-2.合成(3aR,6aS)-2-(对甲苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯盐酸盐:向(3aR,6aS)-5-(对甲苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯(105mg,0.347mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中加入HCl(4M二噁烷溶液)(2mL,8.00mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。反应物质在减压下浓缩,粗残余物用正戊烷研磨,在减压下干燥,得到(3aR,6aS)-2-(对甲苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯盐酸盐。LC/MS$[M+H]^+$=203.2,t_R=2.17分钟(方法F)。

[0350] 步骤-3.合成((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-

二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((3aR,6aS)-5-(对甲苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮:以类似于实施例1中所述的方式,通过使用(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(0.02g,0.057mmol)和(3aR,6aS)-2-(对甲苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯盐酸(0.02g,0.84mmol)制备,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例38((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)((3aR,6aS)-5-(对甲苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(1.8mg,6%产率)。LC-MS,$[M+H]^+$=538.1,(方法B:t_R=1.61)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD):δppm 8.52,8.50*(s,1H),7.65-7.73(m,1H),7.55-7.65(m,1H),7.49-7.42(m,1H),7.05-7.15(m,1H),7.02-6.96(m,2H),6.45-6.61(m,2H),4.90-4.96(m,1H),4.66-4.63(m,1H),4.31(dd,J=9.3,3.8Hz,1H),4.03-4.17(m,2H),3.67-3.94(m,6H),3.45-3.57(m,3H),3.05-3.30(m,3H),2.23,2.21*(s,3H)。$hGal_3$ IC_{50}=0.40μM.

[0351] 实施例39a和实施例39b.(2R,3R,4R,5R,6S)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-6-((2-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇

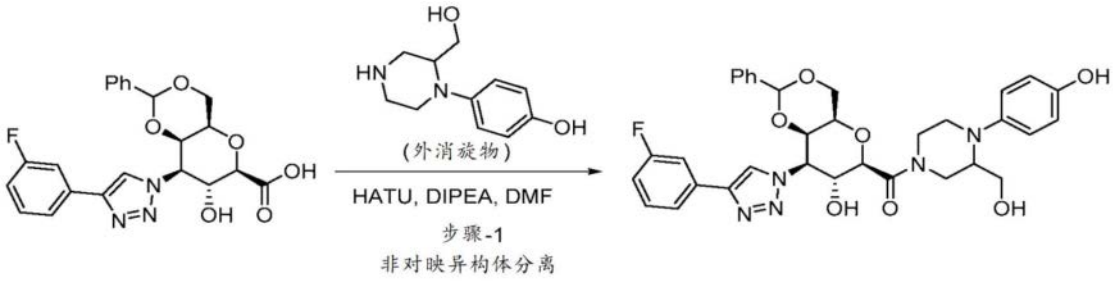
[0352] 

[0353] 将((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)(2-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮,实施例34a(10mg,0.018mmol)混悬于硼烷四氢呋喃复合物(5.5mL,5.52mmol,1MTHF溶液)中,于70℃回流过夜。反应混合物冷却至0℃,用MeOH淬灭(10mL),在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例39a(2R,3R,4R,5R,6S)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-6-((2-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇,异构体1(0.4mg,0.755μmol,4%产率)。LC/MS$[M+H]^+$=530.2,t_R=1.10分钟(方法A)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 8.47(s,1H),7.58-7.69(m,2H),7.46(td,J=8.01,5.99Hz,1H),7.08(td,J=8.62,2.32Hz,1H),6.86-6.92(m,2H),6.69-6.75(m,2H),4.81(d,J=2.93Hz,1H),4.20-4.28(m,1H),4.12(d,J=2.93Hz,1H),3.62-3.85(m,5H),3.34-3.39(m,2H),3.10-3.26(m,3H),2.67-2.98(m,5H)。$hGal_3$ IC_{50}=0.31μM。

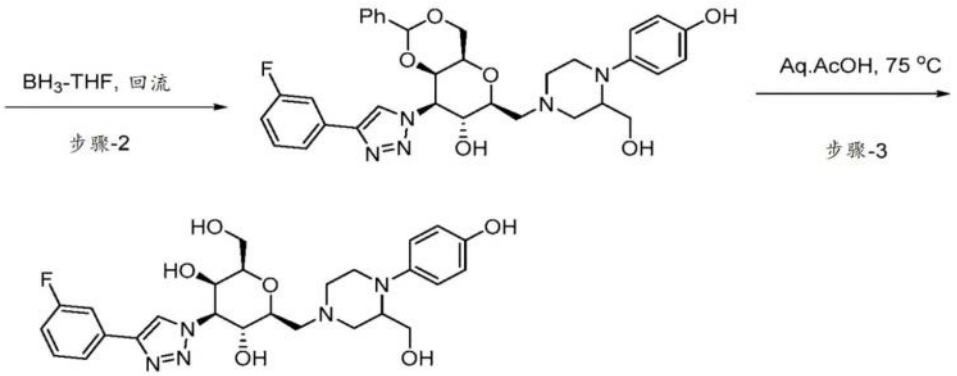
[0354] 实施例39b:以类似于对实施例39a所述的方式,通过使用实施例34b作为起始原料制备。LC-MS,$[M+H]^+$=530.2,(方法A:t_R=1.13min)。^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δppm 8.47(s,1H),7.58-7.69(m,2H),7.46(td,J=8.01,5.99Hz,1H),7.08(td,J=8.62,2.32Hz,1H),6.86-6.92(m,2H),6.69-6.75(m,2H),4.81(d,J=2.9Hz,1H),4.20-4.28(m,1H),4.12(d,J=2.9Hz,1H),3.62-3.85(m,5H),3.34-3.39(m,2H),3.10-3.26,(m,3H),2.67-2.98(m,5H)。hGal3 IC_{50}=0.39μM.

[0355] 实施例40a和实施例40b.(2R,3R,4R,5R,6S)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-6-((3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)四氢-2H-吡

喃-3,5-二醇



[0356]



[0357] 步骤-1.合成((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)(3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮:于室温向(4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-甲酸(75mg,0.170mmol)和4-(2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯酚(53.1mg,0.255mmol)在DMF(0.6mL)中的搅拌溶液中加入DIPEA(0.297mL,1.699mmol)和HATU(129mg,0.340mmol),搅拌16小时。反应混合物用冰冷的水淬灭(20mL),搅拌10分钟。将所得固体过滤,用过量水洗涤,干燥,得到((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)(3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮的非对映异构体混合物(80mg,0.127mmol,74.5%产率),为灰白色固体。LC/MS $[M+H]^+$ = 632.3, t_R = 1.00分钟(方法D)。采用以下条件完成两种非对映体的分离:

[0358] 制备型SFC条件

[0359] 柱/尺寸:Chiralpak AS-H(250X 21)mm,5u

[0360] %CO_2:60%

[0361] %共溶剂:40%(0.2% DEA的甲醇溶液)

[0362] 总流速:60.0g/min

[0363] 背压:100bar

[0364] 温度:30℃

[0365] UV:245nm

[0366] 分析型手性SFC条件:

[0367] 柱/尺寸:Chiralpak AS-H(250X 4.6)mm,5u

[0368] %CO_2:70%

[0369] %共溶剂:30%(0.2% DEA的甲醇溶液)

[0370] 总流速:3.0g/min

[0371] 背压:100bar

[0372] 温度:30℃

[0373] UV:245nm

[0374] 非对映体1:(20mg,0.032mmol,19%产率);手性SFC t_R=3.53min;LC-MS,$[M+H]^+$=632.2,(方法C:t_R=1.60min);

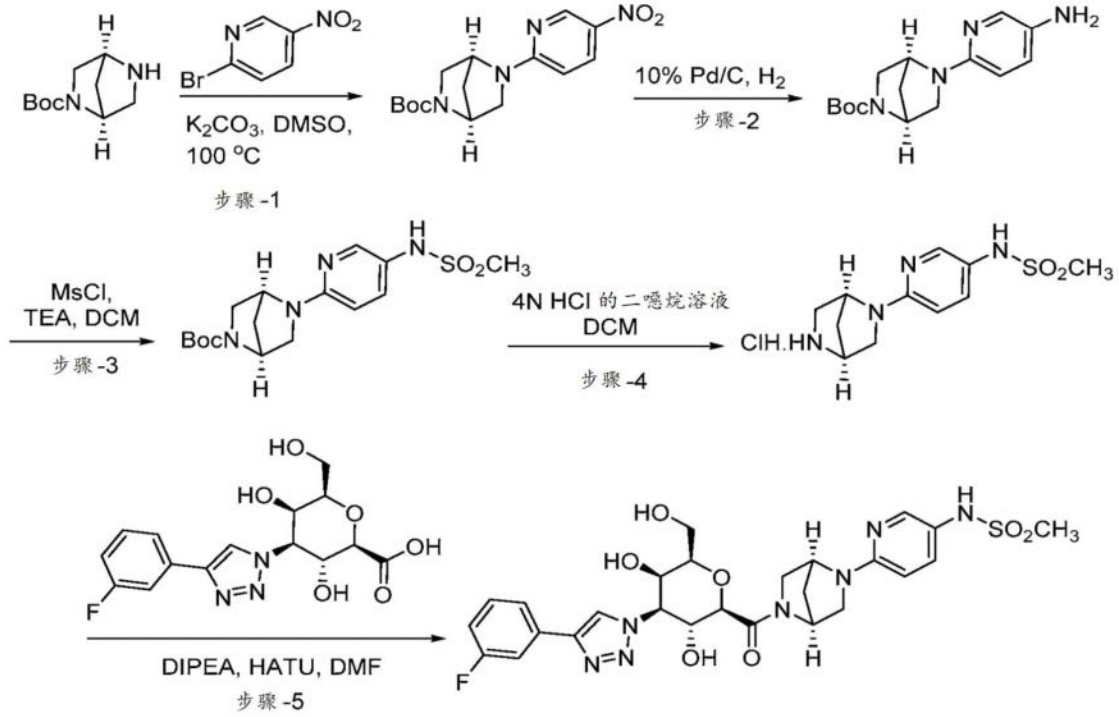
[0375] 非对映体2:(20mg,0.032mmol,19%产率);手性SFC t_R=6.37min;LC-MS,$[M+H]^+$=632.2,(方法C:t_R=2.20min);

[0376] 步骤-2.合成(4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-7-醇:将((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)(3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮(20mg,0.032mmol,非对映体-1)和硼烷四氢呋喃复合物(9.5mL,9.50mmol,1M THF溶液)的混合物于75℃回流16小时。反应混合物冷却至0℃,用MeOH淬灭(10mL),在减压下除去溶剂,得到(4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-7-醇(定量,粗品),其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=618.2,t_R=0.99分钟(方法D)。

[0377] 步骤-3.将(4aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-6-((3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-7-醇(20mg,0.032mmol)和乙酸(70%的水溶液)(10mL)的混合物于75℃加热16小时。反应混合物冷却至室温,在减压下除去溶剂,得到粗残余物。粗残余物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例40a(2R,3R,4R,5R,6S)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(羟基甲基)-6-((3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲基)四氢-2H-吡喃-3,5-二醇,异构体1(2.4mg,4.44μmol,14%产率),为纯产物。LC/MS$[M+H]^+$=530.3,t_R=1.09分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,MEOH-d4)δppm 8.48(s,1H),7.71-7.56(m,2H),7.50-7.35(m,1H),7.08(td,J=8.6,2.2Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,2H),6.74(d,J=8.8Hz,2H),4.27(t,J=9.8Hz,1H),4.13(d,J=2.7Hz,1H),3.88-3.62(m,4H),3.60-3.37(m,3H),3.20-2.81(m,8H),(1H可能被溶剂水峰掩盖)。$hGal_3$ IC_{50}=0.94μM。

[0378] 实施例40b:以类似于对实施例40a所述的方式,通过在步骤2中使用((4aR,6R,7R,8R,8aR)-8-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-7-羟基-2-苯基六氢吡喃并[3,2-d][1,3]二噁烯-6-基)(3-(羟基甲基)-4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)甲酮异构体-2作为起始原料制备。LC-MS,$[M+H]^+$=530.2,(方法A:t_R=1.09min)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δppm 8.49(s,1H),7.71-7.58(m,2H),7.52-7.38(m,1H),7.15 -6.95(m,3H),6.76(d,J=8.8Hz,2H),4.56(s,1H),4.31-4.09(m,2H),3.87-3.66(m,4H),3.55-3.37(m,2H),3.25-2.87(m,8H),(1H可能被溶剂峰掩盖)hGal3 IC_{50}=1.6μM.

[0379] 实施例-41.合成N-(6-((1S,4S)-5-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

[0380] 

[0381] 步骤-1.合成(1S,4S)-5-(5-硝基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:于室温向2-溴-5-硝基吡啶(0.6g,2.96mmol)在DMSO(10mL)中的搅拌溶液中依次加入碳酸钾(0.82g,5.91mmol)、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.88g,4.43mmol)和TBAI(0.11g,0.296mmol)。然后,反应混合物于70℃加热12小时。反应混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤(30mL)。然后,滤液用水、盐水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到粗化合物。粗残余物经快速色谱法纯化(EtOAc在石油醚中的0-50%溶液),得到(1S,4S)-5-(5-硝基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.8g,2.497mmol,84%产率)。LC/MS$[M+H]^+$=321.1,t_R=2.56分钟(方法F)。

[0382] 步骤-2.合成(1S,4S)-5-(5-氨基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:在N_2下向(1S,4S)-5-(5-硝基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.2g,0.624mmol)在MeOH(4mL)中的脱气搅拌溶液中加入10%Pd/C(0.332g,0.312mmol)。然后,反应混合物在H_2大气压下于环境温度搅拌12小时。反应混合物经硅藻土垫过滤,用MeOH洗涤(20mL),滤液在减压下蒸发,得到(1S,4S)-5-(5-氨基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.17g,0.585mmol,94%产率),为无色液体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=291.3,(方法F:t_R=1.36min)。

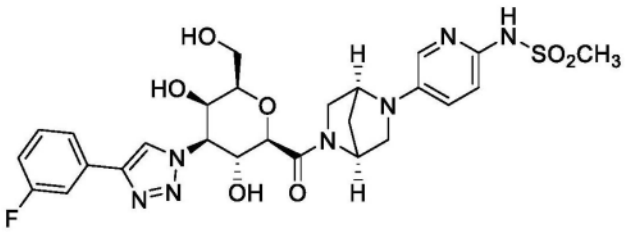
[0383] 步骤-3.合成(1S,4S)-5-(5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯:在氮气下向(1S,4S)-5-(5-氨基吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(160mg,0.551mmol)在DCM(3mL)中的冰冷的搅拌溶液中依次加入DIPEA(0.19mL,1.10mmol)和甲磺酰氯(0.04mL,0.551mmol)。使反应混合物温热至室温,搅拌2小时。反应混合物用DCM萃取(2X 30mL),用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下除去溶剂,得到(1S,4S)-5-(5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(150mg,0.407mmol,74%产率),将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=369.1,(方法E:t_R=0.99min_。

[0384] 步骤-4.合成N-(6-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-3-基)甲

磺酰胺:于0℃向(1S,4S)-5-(5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(0.1g,0.271mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入4N HCl的二噁烷溶液(0.35mL,1.36mmol)。使反应混合物达到室温,搅拌2小时。然后,在减压下除去溶剂,用Et_2O研磨(2X5mL),得到N-(6-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(60mg,0.224mmol,82%产率),为灰白色固体,将其未经进一步纯化原样用于下一步骤。LC/MS$[M+H]^+$=269.2,(方法E:t_R=0.39min)。

[0385] 步骤-5.合成N-(6-(4-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺:以类似于实施例24中所述的方式,通过使用(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酸(20mg,0.057mmol)和N-(6-((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺(30.4mg,0.113mmol)制备。粗产物通过制备型HPLC纯化[方法A],得到实施例41(5.1mg,8.36μmol,15%产率).LC-MS,$[M+H]^+$=604.2,(方法A,t_R=1.07min)。^1H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm=8.40,8.38*(s,1H),7.90-7.86(m,1H),7.57-7.48(m,2H),7.44-7.32(m,2H),6.99-6.95(m,1H),6.49-6.45(m,1H),5.07-4.73(m,2H),4.69-4.53(m,1H),4.23-4.00(m,2H),3.75-3.38(m,8H),2.81,2.78*(s,3H),2.05-1.93(m,2H),(*外消旋混合物)。hGal3 IC_{50}=0.72μM。

[0386] 以与实施例41类似的方式,在合成序列中用5-溴-2-硝基吡啶替换2-溴-5-硝基吡啶,制备了实施例42。

[0387] 

[0388] LC/MS$[M+H]^+$=604.2,t_R=1.14分钟(方法B)。^1H NMR(400MHz,MEOH-d_4)δppm 8.50,8.47*(s,1H),7.75-7.58(m,3H),7.46-7.42(m,1H),7.20-7.10(m,1H),7.09-7.04(m,2H),5.15-4.83(m,2H),4.65-4.60(m,2H),4.32-4.08(m,2H),3.90-3.40(m,7H),3.13,3.10*(s,3H),2.17-1.90(m,2H)。$hGal_3$ IC_{50}=0.42μM。