



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753562 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201080063652. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 13

C07H 15/18 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07H 15/26 (2006. 01)

09179007. 1 2009. 12. 14 EP

A61K 31/7034 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/069436 2010. 12. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02011/073112 EN 2011. 06. 23

(71) 申请人 巴塞尔大学

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 B. 恩斯特 J. 黑罗尔德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 关立新 李进

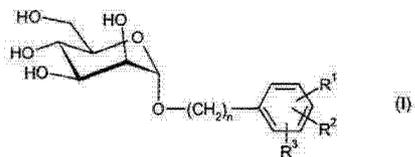
权利要求书 7 页 说明书 73 页 附图 1 页

(54) 发明名称

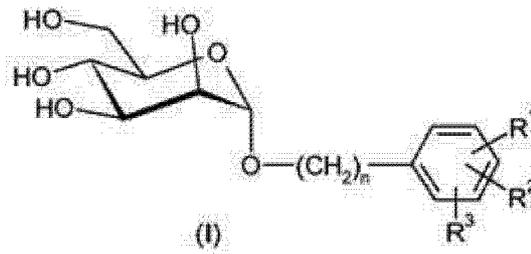
作为细菌粘附拮抗剂的甘露糖衍生物

(57) 摘要

其中 n 为 0、1 或 2, R¹ 为芳基、杂芳基或杂环基, 且 R² 和 R³ 为氢或为说明书中所述取代基的式 (I) 化合物, 有益于预防和治疗细菌性感染, 特别是由大肠杆菌引起的泌尿感染。



1. 式 (I) 化合物及其前药和盐：



其中

n 为 0、1 或 2；

R^1 为在间位或对位连接到式 (I) 苯环的苯基，且被一个、两个或三个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环己基、环丙基、芳基、杂芳基、杂环基；

对-羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷基氧基、羟基磺酰基氧基；

巯基、烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基，其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；

氨基，任选被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基和二-低级烷基氨基-低级烷基，或被一个取代的环烷基、任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、烷基羰基、任选取代的苯基羰基、任选取代的吡啶基羰基、烷氧羰基或氨基羰基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；

羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基，其在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一，氨基甲基羰基氨基，其在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一；

低级烷基羰基、卤代-低级烷基羰基、对-羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧基羰基；氨基羰基，其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；

氰基、卤素、和硝基；

和其中彼此邻位的两个取代基可以形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环，其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代；

或 R^1 为除任选取代的苯基外的芳基、杂芳基、具有 5 个或更多原子的杂环基、任选取代的苯基氨基、或任选取代的苯基-硫脲基；和

R^2 和 R^3 各自独立为氢、低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环烷基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基氧基；巯基、烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基-亚

磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基-磺酰基、氨基磺酰基、任选被一个或两个选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基的取代基取代的氨基；低级烷基羰基氨基、烷氧羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基，在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一，氨基甲基羰基氨基，在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一；羧基、低级烷基羰基、苯甲酰基、吡啶羰基、嘧啶羰基、低级烷氧基羰基、氨基羰基，其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基或低级烷氧基-低级烷基；四唑基、氰基、卤素、或硝基；或其中彼此邻位的两个取代基形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环，其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其前药和盐，其中 n 为 0 或 1。

3. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其前药和盐，其中 n 为 0。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 的式 (I) 化合物及其前药和盐，其中 R^1 为

间位或对位被下列取代基取代的苯基：低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、环丙基、对-羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、亚甲基二氧基、羟基磺酰基氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基氨基磺酰基、二-低级烷基氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基-羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基；对-羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉代羰基、吡咯烷基羰基、哌啶基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、卤素、氰基或硝基；

任选取代的 1- 萘基、任选取代的 2- 萘基、任选取代的茚满基、或任选取代的二氢- 或四氢萘基；

吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶并吡咯基、吡啶并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、或嘌呤基，所有基团均为任选取代的；

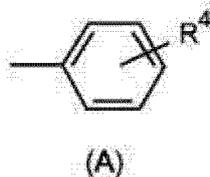
吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、二氧戊环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、苯并噁唑烷基、苯并噻唑烷基、四氢喹啉基、或苯并二氢呋喃基，所有基团均为任选取代的；

任选取代的苯基氨基、或任选取代的苯基硫脲基。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 任意一项的化合物及其前药和盐，其中 R^2 和 R^3 为氢、低级烷基、卤代-低级烷基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基；羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、卤素、氰基或硝基。

6. 根据权利要求 1 ~ 4 任意一项的化合物及其前药和盐,其中 R^2 和 R^3 为氢、低级烷氧基或卤素。

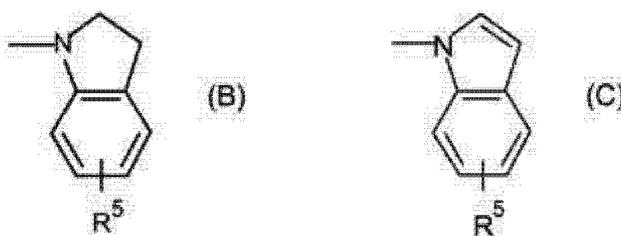
7. 根据权利要求 1 ~ 6 任意一项的式 (I) 化合物及其前药和药学上可接受的盐,其中 R^1 为在间位或对位连接到式 (I) 苯环的式 (A) 的残基,



其中 R^4 为三氟甲基、环丙基、对-羟基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基氨基磺酰基、二-低级烷基氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、对-羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉代羰基、吡咯烷子基羰基、哌啶子基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

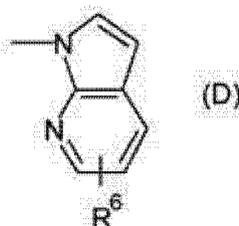
且其中式 (A) 的苯环可进一步被氯或氟取代；

或式 (B) 或 (C) 的残基,



其中 R^5 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

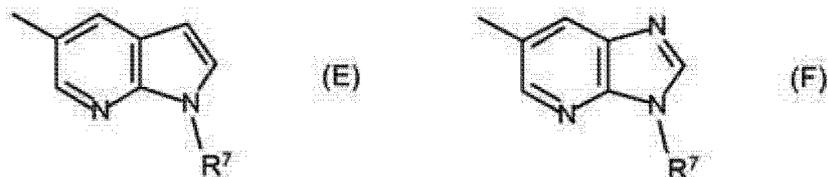
或式 (D) 的残基,



其中 R^6 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准

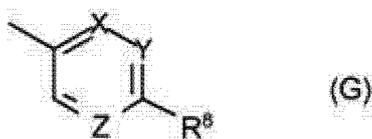
氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

或式 (E) 或 (F) 的残基，



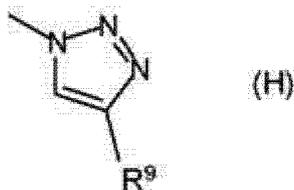
其中 R^7 为氢、低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基羰基、任选取代的苯基羰基、或在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基；

或式 (G) 的残基，



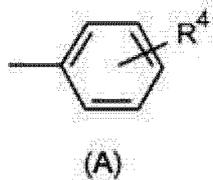
其中 R^8 为羧基或低级烷氧羰基；X 或 Y 或 Z、或 X 和 Z、或 Y 和 Z 为氮原子，且其它原子 X、Y 和 Z 为碳原子；

或式 (H) 的残基，



其中 R^9 为羧基或低级烷氧羰基。

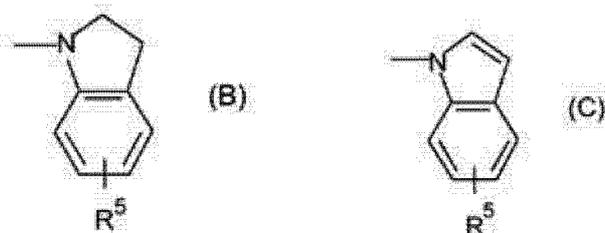
8. 根据权利要求 1 ~ 6 任意一项的式 (I) 化合物及其前药和药学上可接受的盐，其中 R^1 为在间位或对位连接到式 (I) 苯环的式 (A) 的残基，



其中 R^4 为对 - 羟基、氨基磺酰基、低级烷基氨基磺酰基、二 - 低级烷基氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、对 - 羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉代羰基、吡咯烷子基羰基、哌啶子基 - 羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

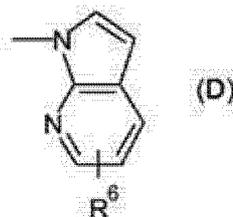
且其中式 (A) 的苯环可进一步被氯或氟取代；

或式 (B) 或 (C) 的残基，



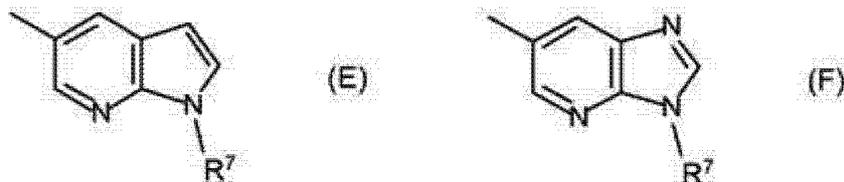
其中 R^5 为氢、三氟甲基、低级烷氧基诸如甲氧基或苄氧基、氨基、羧基、低级烷氧基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

或式 (D) 的残基，



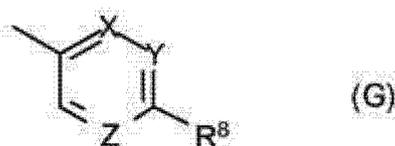
其中 R^6 为氢、三氟甲基、低级烷氧基诸如甲氧基、羧基、低级烷氧基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

或式 (E) 或 (F) 的残基，



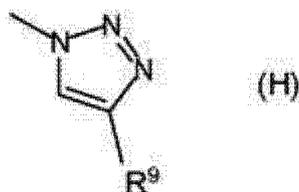
其中 R^7 为氢或低级烷基如甲基；

或式 (G) 的残基，



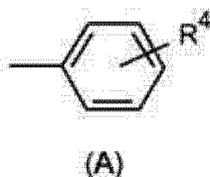
其中 R^8 为羧基或低级烷氧羰基；X 或 Y 或 Z、或 X 和 Z、或 Y 和 Z 为氮原子，且其它原子 X、Y 和 Z 为碳原子；

或式 (H) 的残基，



其中 R^9 为羧基或低级烷氧羰基。

9. 根据权利要求 1 ~ 6 任意一项的式 (I) 化合物及其前药和药学上可接受的盐，其中 R^1 为在间位或对位连接到式 (I) 苯环的式 (A) 的残基，

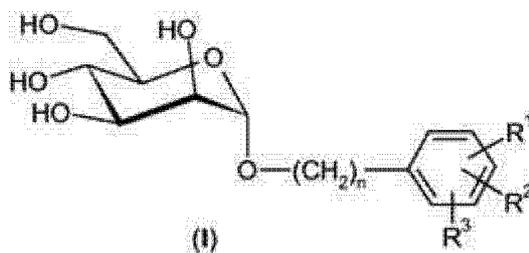


其中 R^4 为对-羟基、氨基磺酰基、低级烷基氨基磺酰基、二-低级烷基氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、对-羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉代羰基、吡咯烷子基羰基、哌啶子基-羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

且其中式 (A) 的苯环可进一步被氯或氟取代。

10. 根据权利要求 1 ~ 10 任意一项的化合物的前药, 其为四乙酸酯。

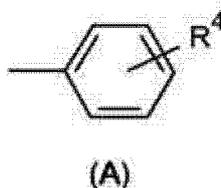
11. 式 (I) 化合物及其前药和盐:



其中

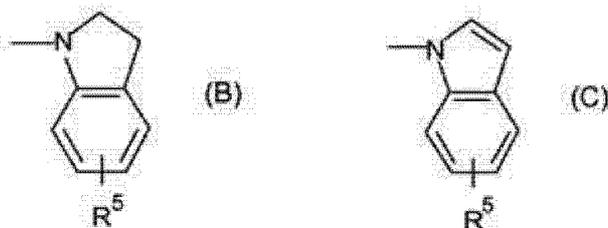
n 为 0、1 或 2；

R^1 为式 (A) 的残基,



其中 R^4 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基-氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

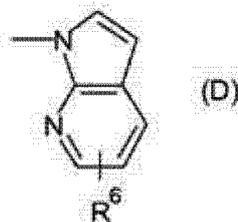
或式 (B) 或 (C) 的残基,



其中 R^5 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低

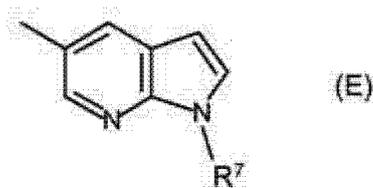
级烷氧羰基甲基-氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

或式 (D) 的残基，



其中 R^6 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基-氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

或式 (E) 的残基，



其中 R^7 为氢、低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基羰基、任选取代的苯基羰基、或在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基，

用于预防和治疗感染性疾病。

12. 根据权利要求 11 的化合物及其前药和药学上可接受的盐，用于预防和治疗由强毒株大肠杆菌引起的泌尿道感染。

13. 制备根据权利要求 1 ~ 12 任意一项的化合物的方法，其中经芳基、杂环基的杂芳基取代卤素，将其中 α -D-甘露-吡喃糖苷的羟基官能团为受保护的且其中 R^1 为卤素的式 (I) 化合物与反应物缩合，除去保护基团，和，如果需要，将得到的式 (I) 化合物转换成另一种式 (I) 化合物、将式 (I) 化合物转换成前药、将游离的式 (I) 化合物转换成盐，将得到的式 (I) 化合物的盐转换成游离的化合物或另一种盐、和 / 或将式 (I) 异构体化合物的混合物分离为个体异构体。

14. 药物组合物，其包含根据权利要求 1 ~ 12 任意一项的化合物。

15. 治疗患有细菌感染的哺乳动物的方法，包括给有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据权利要求 1 ~ 12 任意一项的化合物。

16. 预防哺乳动物中细菌感染的方法，包括给有需要的哺乳动物施用预防有效量的根据权利要求 1 ~ 12 任意一项的化合物。

作为细菌粘附拮抗剂的甘露糖衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及用作细菌粘附拮抗剂的 α -D-吡喃甘露糖苷衍生物,并涉及其在预防和治疗细菌性感染中的用途。

背景技术

[0002] 泌尿道感染 (UTI) 是一种发生在泌尿道任何部分的炎症性的、病原体引起的疾病。UTI 特征在于从轻度刺激性排尿 (排尿困难)、频繁排尿 (频尿 (polakisuria)) 或耻骨上压痛到细菌侵袭肾脏 (急性肾盂肾炎) 或伴有潜在的局部和远处的细菌播种 (脓肿) 的血液循环 (尿脓毒病)、多器官衰竭或甚至死亡的广泛症状范围 (B. Foxman, *Dis. Mon.* 2003, 49, 53-70)。

[0003] UTI 是全身性和任何器官系统中最流行的感染性疾病之一。其规模在美国可以通过访问医生的人数 (约 800 万人 / 年) 或出院诊断的人数 (约 150 万人 / 年) 估算。妇女特别受其侵袭,她们面临在其生命的某段时间经历症状性 UTI 的 40-50% 风险;其中超过一半将经历连续 6 个月内感染。在大约 3-5% 的妇女中,在接下来几年发展多次复发的 UTI。频繁性交、隔膜使用和缺乏性交后排尿是 UTI 的风险因素,进一步增加了 UTI 在此亚群中的流行。

[0004] UTI 中的主要病原体是尿道致病性大肠杆菌 (uropathogenic *Escherichia coli*) (UPEC), 其在具有正常泌尿道和无全身性诱病因素 (非并发的 UTI) 的原本健康人中导致大于 80% 的总感染。这些菌株表达许多已受到充分研究的 UTI 致病因素 (例如菌毛和毒素), 其确定至泌尿道和于泌尿道的趋向、细菌持久性和炎症程度。

[0005] UTI 可以描述为“生理炎症”的不平衡,此时宿主的免疫系统和抗微生物因素都不能再控制细菌生长。在健康的个体,大多数尿路病原体来源于直肠菌群并经尿道进入正常无菌的膀胱,在此它们可以触发感染 (膀胱炎)。如果细菌侵入没有受到免疫系统反应或及时治疗的控制,细菌可能上升到输尿管,到达肾脏并发生肾盂肾炎。对 UTI 不充足的或延迟的治疗可能会导致严重并发症,像危及生命的尿脓毒病、肾脏瘢痕形成或罕见的终末期肾脏疾病和高血压。

[0006] 一旦侵入泌尿道,病原体需要不断地避免宿主的防御机制。宿主防御主要包括以下三个要素:第一,尿液的单向流动,其支持泌尿道清除细菌。第二,上皮细胞,其形成物理屏障,和第三,炎症介质和抗微生物蛋白的局部生产量,以识别和捕获细菌或干扰它们的依附能力 (P. Chowdhury, S. H. Sacks, N. S. Sheerin, *Kidney Int.* 2004, 66, 1334-1344)。为了克服这些保护性要素,细菌经由菌毛粘附分子附着于泌尿道上皮细胞 (H. Connell, M. Hedlund, W. Agace, C. Svanborg, *Adv. Dent. Res.* 1997, 11, 50-58)。一旦被束缚,它们大概纳入一种类似吞噬作用的活动进程。

[0007] 所有症状性 UTI 应使用抗生素治疗,以防止潜在破坏性的并发症。非并发的 UTI 可以用口服抗生素如氟喹诺酮类药物 (例如环丙沙星或诺氟沙星)、复方新诺明 (cotrimoxazol) 或阿莫西林 / 克拉维酸盐 (clavanulate) 有效地治疗,这取决于目标病原

体的易感性。然而,伴有随后接触抗生素的反复性感染可导致抗微生物药耐药性出现,这往往导致治疗失败,并降低治疗选择的范围。

[0008] 因此,公共健康迫切需要开发高效的、有成本效益的和安全的非抗生素治疗,以预防和治疗 UTI,且未促进抗微生物药耐药性。抑制 1 型菌毛介导的细菌粘附于膀胱上皮细胞是一种非常有前途的实现这个方法。

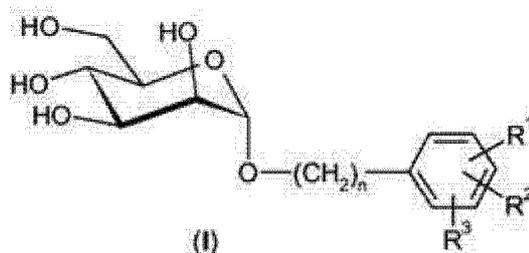
[0009] 在大肠杆菌 (*E. coli*) 1 型菌毛尖端上的外源凝集素 FimH 结合位于泌尿道上皮细胞的寡聚甘露糖苷 (oligomannosides)。这种特异性结合在 UTI 的发展中起着重要的作用。大肠杆菌在泌尿道上皮细胞表面上特异性粘附于尿溶蛋白 (urolakin) 受体的终端甘露糖部分。

[0010] 二十多年前,Sharon 和他的同事们研究过多种作为 1 型菌毛 - 介导的特异细菌粘附拮抗剂的甘露糖苷类和寡聚甘露糖苷 (I. Ofek, D.L. Hasty, N. Sharon, *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003, 38, 181-191)。然而,在 ELISA 形式中测试多种甘露糖苷类的结合亲和力和力时,只观察到 IC_{50} 值在毫至微摩尔范围的弱相互作用。试图改善亲和力遵循两种不同的方法:(i) 设计多价糖配体和 (ii) 通过 FimH 晶体结构获得的信息指导合理设计配体 (A. Imberty, Y. M. Chabre, R. Roy, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 7490-7499)。

[0011] 用于预防和治疗细菌性感染的抗粘附的 α -D-吡喃甘露糖苷衍生物描述于 WO 2005/089733 中。此外抗粘附的糖类衍生物如硫代- α -L-吡喃岩藻糖苷描述于 WO 98/21220 中。

[0012] 发明概述

本发明涉及式 (I) 化合物:



其中

n 为 0、1 或 2;

R^1 为在间位或对位连接到式 (I) 苯环的苯基,且被一个、两个或三个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基 (alkynyl)、环己基、环丙基、芳基、杂芳基、杂环基;

对-羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷基氧基、羟基磺酰基氧基;

巯基、烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基,其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基,或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基;

氨基,任选被一个或两个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、

羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基和二-低级烷基氨基-低级烷基,或任选被一个取代基取代,所述取代基选自环烷基、任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、烷基羰基、任选取代的苯基羰基、任选取代的吡啶基羰基、烷氧羰基或氨基羰基,或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基;

羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基,在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一,氨基甲基羰基氨基,在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一;

低级烷基羰基、卤代-低级烷基羰基、对-羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧羰基;氨基羰基,其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基,或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基;

氰基、卤素、和硝基;

和其中彼此邻位的两个取代基可以形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环,其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代;

或 R¹ 为除任选取代的苯基外的芳基、杂芳基、具有 5 个或更多原子的杂环基,和

R² 和 R³ 各自独立为氢、低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环烷基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基氧基;巯基、烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基-亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基-磺酰基、氨基磺酰基、任选被一个或两个选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基的取代基取代的氨基;低级烷基羰基氨基、烷氧羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基,在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一,氨基甲基羰基氨基,在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一;羧基、低级烷基羰基、苯甲酰基、吡啶羰基、嘧啶羰基、低级烷氧基羰基、氨基羰基,其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基或低级烷氧基-低级烷基;四唑基、氰基、卤素、或硝基;或其中彼此邻位的两个取代基形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环,其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代;及其前药和盐。

[0013] 进一步地,本发明涉及式 (I) 化合物:其中

n 为 0、1 或 2;

R¹ 为芳基、杂芳基或杂环基;和

R² 和 R³ 各自独立为氢、低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环烷基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基氧基;巯基、烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基-亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基-磺酰基、氨基磺酰基、任选被一个或两个选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基的取代基取代的氨基;低级烷基羰基氨基、烷氧羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、羧

基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基, 在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一, 氨基甲基羰基氨基, 在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一; 羧基、低级烷基羰基、苯甲酰基、吡啶羰基、嘧啶羰基、低级烷氧基羰基、氨基羰基, 其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代, 所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基或低级烷氧基-低级烷基; 四唑基、氰基、卤素、或硝基; 或其中彼此邻位的两个取代基形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环, 其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代; 及其前药和盐,

用于预防和治疗感染性疾病, 诸如由强毒株大肠杆菌引起的感染性疾病, 特别是泌尿道感染。

[0014] 进一步地, 本发明涉及包括这些化合物的药物组合物、制备这些化合物的方法、这些化合物用于预防和治疗细菌感染尤其是泌尿道感染的用途、和预防和治疗这样的细菌感染的方法。

[0015] 附图简述

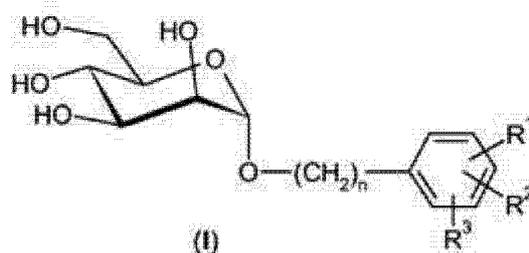
与 6 小时感染研究 ($n = 6$, 对照) 相比, 在感染 3 小时后, 参照化合物 (HM, 庚基 α -D-吡喃甘露糖苷) 和三个 FimH 拮抗剂 (8f、8a 和 7a, FimH = 菌毛尖端上粘附素的受体结合区域) 以 50 mg/kg 剂量在 UTI 小鼠模型中的治疗效能。HM、8f 和 8a 经静脉内注射应用到尾静脉, 而 7a 口服应用。作为基准线 (参照), 将测试拮抗剂和 6 小时对照组的结果减去 3 小时感染的平均计数。在所有受治疗的动物中, 在肾脏中的细菌计数只略微减少。这种对 FimH 拮抗剂治疗的较低响应可能是由于膀胱和肾脏中不同的细菌粘附机制。而在膀胱的粘附是由 I 型菌毛 (经由 FimH 的 CRD) 介导的, P 菌毛依赖的相互作用在肾脏粘附中是至关重要的。通过比较治疗组与 3 小时对照组, 计算了 P - 值。(*) $P < 0.05$, (**) $P < 0.01$, (***) $P < 0.001$, (-) 无显著意义 (由曼-惠特尼检验确定)。

[0016] C = 对照; U = 尿; B = 膀胱; K = 肾脏;

$\Delta \text{Log}_{10} \text{CFU} = \Delta \text{Log}_{10} \text{CFU/ml}$ (尿) 或 $\Delta \text{Log}_{10} \text{CFU/器官}$ (膀胱, 2 个肾脏)。

[0017] 发明详述

本发明涉及式 (I) 化合物:



其中

n 为 0、1 或 2;

R^1 为在间位或对位连接到式 (I) 苯环的苯基, 且被一个、两个或三个取代基取代, 所述取代基选自低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环己基、环丙基、芳基、杂芳基、杂环基;

对-羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷基氧基、羟

基磺酰基氧基；

巯基、烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基，其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；

氨基，任选被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基和二-低级烷基氨基-低级烷基，或任选被一个取代基取代，所述取代基选自环烷基、任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、烷基羰基、任选取代的苯基羰基、任选取代的吡啶基羰基、烷氧羰基或氨基羰基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；

羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基，其在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一，氨基甲基羰基氨基，其在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一；

低级烷基羰基、卤代-低级烷基羰基、对-羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧羰基；氨基羰基，其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；

氰基、卤素、和硝基；

和其中彼此邻位的两个取代基可以形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环，其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代；

或 R^1 为除任选取代的苯基外的芳基、杂芳基、具有 5 个或更多原子的杂环基，和

R^2 和 R^3 各自独立为氢、低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环烷基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基氧基；巯基、烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基-亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基-磺酰基、氨基磺酰基、任选被一个或两个选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基的取代基取代的氨基；低级烷基羰基氨基、烷氧羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基，其在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一，氨基甲基羰基氨基，其在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一；羧基、低级烷基羰基、苯甲酰基、吡啶羰基、嘧啶羰基、低级烷氧基羰基、氨基羰基，其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基或低级烷氧基-低级烷基；四唑基、氰基、卤素、或硝基；或其中彼此邻位的两个取代基形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环，其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代；及其前药和盐。

[0018] 进一步地，本发明涉及式 (I) 化合物：其中

n 为 0、1 或 2；

R¹ 为芳基、杂芳基或杂环基；和
R² 和 R³ 具有上述指定的意义，及
其前药和盐，

用于预防和治疗感染性疾病，诸如由强毒株大肠杆菌引起的感染性疾病，特别是泌尿道感染。

[0019] 甘露糖 - 特异的 (1 型) 菌毛是在肠道菌中最常见的凝集素。病原微生物通过该凝集素介导粘附至宿主组织被认为是细菌感染中的重要初始事件。由细菌表面凝集素识别的可溶性碳水化合物抑制互补性组织的粘附，导致缺乏启动感染的能力。本发明涉及特别活性类型的甘露糖苷衍生物，其可以成功地用作 FimH 拮抗剂 (FimH = 菌毛尖端上粘附素的受体结合区域)。本发明的化合物基本上显示出比目前已知的甘露糖苷更高的活性。

[0020] 本发明的另一个方面是本发明化合物作为药物的用途，用于预防和治疗感染性疾病，特别是泌尿道感染。本发明甘露糖苷衍生物超过现有技术抗生素的优势的事实是：就粘附宿主组织而论对碳水化合物形成抵抗可导致使它们自己无效的突变的外源凝集素。

[0021] 上文和下文使用的一般术语，除非另有注明，在此披露的上下文中优选具有以下含义：

前缀“低级”表示原子团具有至多且包括最大 7 个，尤其是至多且包括最大 4 个碳原子，所述的原子团为线性的或具有单个或多个分支的分支。

[0022] 在化合物和盐等应用复数形式时，这也意指单一的化合物或盐等。

[0023] 双键原则上可以有 E- 或 Z- 构型。因此，本发明的化合物可存在同分异构体混合物或单一同分异构体。如果没有指定，旨在包括两种同分异构体形式。

[0024] 任何不对称碳原子可存在 (R)-、(S)- 或 (R, S)- 构型，优选 (R)- 或 (S)- 构型。因此，化合物可存在同分异构体混合物或纯同分异构体，优选为对映体纯的非对映异构体。

[0025] 本发明还涉及式 (I) 化合物可能的互变异构体。

[0026] 烷基具有 1 ~ 12 个、优选 1 ~ 7 个碳原子，且为线性或分支的。烷基优选为低级烷基。

[0027] 低级烷基具有 1 ~ 7 个、优选 1 ~ 4 个碳原子，且为丁基，如正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基，丙基，如正丙基或异丙基，乙基或甲基。优选低级烷基为甲基或乙基。C₂-C₇- 烷基为具有至少有两个碳原子的低级烷基，例如乙基、丙基或丁基。

[0028] 环烷基优选具有 3 至 7 个环碳原子，且可为未取代的或例如由低级烷基或低级烷氧基取代的，环烷基例如为环己基、环戊基、甲基环戊基、或环丙基，特别是环丙基。

[0029] 芳基代表具有 5 ~ 10 个碳原子的单或双环稠合的环芳香族基团，其任选携带取代基，如苯基、1- 萘基或 2- 萘基，也可为部分饱和的双环稠合的环，包括苯基基团，如茛满基、二氢或四氢萘基，所有均可为任选取代的。优选地，芳基为苯基或茛满基或四氢萘基，特别是苯基。

[0030] 术语“携带取代基的芳基”代表至多被四个取代基取代的芳基，所述取代基独立地选自低级烷基、卤代 - 低级烷基、环烷基 - 低级烷基、羧基 - 低级烷基、低级烷氧羰基 - 低级烷基；芳基烷基或杂芳基烷基，其中芳基或杂芳基未被取代或被至多三个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环丙基、卤代 - 低级烷基、低级烷氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、四唑基、羧基、卤素、氨基、氰基和硝基；羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、芳基氧

基-低级烷基、杂芳基氧基-低级烷基、芳基-低级烷氧基-低级烷基、杂芳基-低级烷氧基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷氧基-低级烷基；氨基烷基，其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基、烷氧基-低级烷基和氨基-低级烷基，或被一个取代基取代，所述取代基选自烷基羰基、烷氧基羰基、氨基-低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧基羰基和氨基羰基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；任选取代的烯基、任选取代的炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷基-低级烷氧基、芳基氧基、芳基-低级烷氧基、芳基氧基-低级烷氧基、杂芳基氧基、杂芳基-低级烷氧基、杂芳基氧基-低级烷氧基、任选取代的烯基氧基、任选取代的炔基氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基磺酰基氧基；烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基；氨基磺酰基，其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、环烷基、任选取代的苯基、任选取代的苯基-低级烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳基-低级烷基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；氨基，任选取被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、二-低级烷基氨基-低级烷基、环烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基，或任选取被一个取代基取代，所述取代基选自任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、烷基羰基、任选取代的苯基羰基、任选取代的吡啶基羰基、烷氧基羰基或氨基羰基，且其中烷基或低级烷基在各自情形中可被卤素、低级烷氧基、芳基、杂芳基或任选取代的氨基取代，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧基羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基；低级烷基羰基、卤代-低级烷基羰基、任选取代的苯基羰基、任选取代的杂芳基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧基羰基；氨基羰基，其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、环烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；氰基、卤素、和硝基；和其中彼此邻位的两个取代基可形成 5-、6- 或 7- 元的碳环或杂环，其包含一个、两个或三个氧原子、一个或两个氮原子和 / 或一个硫原子，其中氮原子任选取被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代。

[0031] 特别地，取代基可独立地选自低级烷基、卤代-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环己基、环丙基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷基氧基、苯氧基、羟基磺酰基氧基；烷基巯基、羟基亚磺酰基、烷基亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基；氨基磺酰基，其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基和任选取代的苯基-低级烷基，或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基；氨基，任选取被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、二-低级烷基氨基-低级烷基、环烷基，或任选取被

一个取代基取代,所述取代基选自任选取代的苯基、任选取代的杂芳基、烷基羰基、任选取代的苯基羰基、任选取代的吡啶基羰基、烷氧羰基或氨基羰基,或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基;在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基;低级烷基羰基、卤代-低级烷基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧羰基;氨基羰基,其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、任选取代的苯基-低级烷基和任选取代的杂芳基-低级烷基,或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基;氰基、卤素、和硝基;和其中彼此邻位的两个取代基可形成 5- 或 6- 元的包含一个或两个氧原子和 / 或一个或两个氮原子的杂环,其中氮原子任选被低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或低级烷基羰基取代。

[0032] 在任选取代的苯基中,取代基优选为低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、环丙基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、亚甲基二氧基、羟基磺酰基氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、卤素、氰基或硝基,尤其为羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、或氨基磺酰基。

[0033] 杂芳基表示包含至少一个选自氮、氧和硫杂原子的芳香族基团,且为单或双环的,其任选携带取代基。单环杂芳基包括 5 或 6 元的杂芳基,其包含 1、2、3 或 4 个选自氮、硫和氧的杂原子。双环杂芳基包括 9 或 10 元稠环的杂芳基。杂芳基的实例包括吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、和这些单环杂芳基的苯并或吡啶偶氮(pyridazo) 稠合的衍生物,例如吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶、咪唑并吡啶、或嘌呤基,所有均可为任选取代的。优选地,杂芳基为吡啶基、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡啶基、吡咯并吡啶或咪唑并吡啶;尤其为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡啶基、吡咯并吡啶或咪唑并吡啶。

[0034] 术语“携带取代基的杂芳基”代表至多被 3 个取代基取代的杂芳基,所述取代基独立地选自低级烷基、卤代-低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、芳基氧基-低级烷基、杂芳基氧基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷氧基-低级烷基;氨基烷基,其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基、烷氧基-低级烷基、氨基-低级烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基-低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧羰基和氨基羰基;任选取代的烯基、任选取代的炔基、环烷基;芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中芳基或杂芳基未被取代或被至多三个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基、卤素、氨基、氰基和硝基;羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、环烷基氧基、环烷基-低级烷氧基、芳基氧基,芳基-低级烷氧基、杂芳基氧基,杂芳基-低级烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、烷基巯基、烷基亚磺酰基、卤代-低级烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基,其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代,所述取代

基选自低级烷基、环烷基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环烷基、任取代的苯基、任取代的苯基 - 低级烷基、任取代的杂芳基和任取代的杂芳基 - 低级烷基, 或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基; 氨基, 任选被一个或两个取代基取代, 所述取代基选自低级烷基、环烷基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、二 - 低级烷基氨基 - 低级烷基、环烷基、任取代的苯基、任取代的苯基 - 低级烷基、任取代的杂芳基、任取代的杂芳基 - 低级烷基、烷基羰基、烷氧羰基或氨基羰基, 且其中烷基或低级烷基在各自情形中可被卤素、低级烷氧基、芳基、杂芳基或任取代的氨基取代, 或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基; 低级烷基羰基、卤代 - 低级烷基羰基、任取代的苯基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基 - 低级烷氧羰基; 氨基羰基, 其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代, 所述取代基选自低级烷基、环烷基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环烷基、任取代的苯基、任取代的苯基 - 低级烷基、任取代的杂芳基和任取代的杂芳基 - 低级烷基, 或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基; 氰基、卤素、和硝基。

[0035] 特别地, 杂芳基上的取代基可独立地选自低级烷基、卤代 - 低级烷基、环烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷氧基 - 低级烷基、任取代的烯基、任取代的炔基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、低级烷氧基、环烷基氧基、烯基氧基、炔基氧基、烷基 - 巯基、烷基亚磺酰基、卤代 - 低级烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基, 其中氨基未被取代或被一个或两个取代基取代, 所述取代基选自低级烷基、环烷基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环烷基、任取代的苯基、任取代的苯基 - 低级烷基、任取代的杂芳基和任取代的杂芳基 - 低级烷基, 或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基; 氨基, 任选被一个或两个取代基取代, 所述取代基选自低级烷基、环烷基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、二 - 低级烷基氨基 - 低级烷基、环烷基、烷基羰基、烷氧羰基或氨基羰基, 且其中烷基或低级烷基在各自情形中可被低级烷氧基或任取代的氨基取代, 或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基; 低级烷基羰基、卤代 - 低级烷基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基 - 低级烷氧羰基; 氨基羰基, 其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代, 所述取代基选自低级烷基、环烷基 - 低级烷基、羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基或环烷基, 或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基; 氰基、卤素、和硝基。

[0036] 在任取代的杂芳基中, 取代基优选为低级烷基、卤代 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代 - 低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、亚甲基二氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、氨基磺酰基、卤素、氰基或硝基。

[0037] 烯基包含一个或多个例如两个或三个双键, 且优选为低级烯基, 例如 1- 或 2- 丁烯基、1- 丙烯基、烯丙基或乙烯基。

[0038] 炔基优选为低级炔基, 例如炔丙基或乙炔基。

[0039] 在任取代的烯基或炔基中, 取代基优选为低级烷基、低级烷氧基、卤素、任取代的芳基或任取代的杂芳基, 且与烯基或炔基的饱和或未饱和的碳原子连接。

[0040] 杂环优选指定为饱和的、部分饱和的或未饱和的单或双环, 其包含 4-10 个原子, 包括一个、两个或三个选自氮、氧和硫的杂原子, 除非另有指定, 其可为碳或氮连接的, 其中

环氮原子可任选被选自低级烷基、氨基 - 低级烷基、芳基、芳基 - 低级烷基和酰基的基团取代, 环碳原子可被低级烷基、氨基 - 低级烷基、芳基、芳基 - 低级烷基、杂芳基、低级烷氧基、羟基或氧代所取代, 或其可与任选取代的苯并环稠合。取代的苯并所考虑的取代基为上述任选取代的芳基所述的那些。杂环基的实例为吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、二氧戊环基、四氢 - 咪唑基和四氢吡喃基、和这些单环杂环基的任选取代的苯并稠合的衍生物, 例如二氢吲哚基、苯并噁唑烷基、苯并噻唑烷基、四氢喹啉基、和苯并二氢咪唑基。

[0041] 酰基指定为例如烷基羰基、环烷基羰基、芳基羰基、芳基 - 低级烷基羰基、或杂芳基羰基。低级酰基优选为低级烷基羰基, 尤其为丙酰基或乙酰基。

[0042] 羟基烷基尤其为羟基 - 低级烷基, 优选羟基甲基、2-羟基乙基或 2-羟基 - 2-丙基。

[0043] 氰基烷基优选指定为氰基甲基和氰基乙基。

[0044] 卤代烷基优选为氟烷基, 特别为三氟甲基、3, 3, 3-三氟乙基或五氟乙基。

[0045] 卤素为氟、氯、溴、或碘。

[0046] 低级烷氧基特别为甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、或叔丁基氧基。

[0047] 芳基烷基包括如上文定义的芳基和烷基, 例如苄基、1-苯乙基或 2-苯乙基。

[0048] 杂芳基烷基包括如上文定义的杂芳基和烷基, 例如 2-、3- 或 4-吡啶基甲基、1- 或 2-吡咯基甲基、1-吡唑基甲基、1-咪唑基甲基、2-(1-咪唑基)乙基或 3-(1-咪唑基)丙基。

[0049] 在取代的氨基中, 取代基优选为如上文取代基所述的那些。特别地, 取代的氨基为烷基氨基、二烷基氨基、任选取代的芳基氨基、任选取代的芳基烷基氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、低级烷氧羰基氨基或任选取代的氨基羰基氨基。

[0050] 前药特别为其中式 (I) 化合物的 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-P(O)(OH)_2$ 基团被衍生为线性或分支烷基酯、羟基烷基酯、甲氧基烷基酯、氨基烷基酯、烯基酯、炔基酯、苯基酯、苄基酯和苯乙基酯的化合物。最通常地, 烷基、羟基烷基、甲氧基烷基、氨基烷基、烯基和炔基包含 1 ~ 12 个碳原子, 优选 1 ~ 7 个更优选 1 ~ 4 个碳原子。

[0051] 根据本发明进一步的前药为其中甘露糖环的一个或多个例如一个、两个、三个或四个羟基和 / 或残基 R^1 、 R^2 或 R^3 之一的羟基通过转化成例如但不限于磷酸酯、乙酸酯、氟代乙酸酯、氯代乙酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯、或磷酰基氧基 - 甲氧羰基的基团而衍生的化合物。也包括羟基基团的氨基甲酸酯前药, 以及羟基基团的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。羟基基团被衍生为 (酰基氧基) 甲基和 (酰基氧基) 乙基醚, 其中酰基基团为任选被卤素、羟基、低级烷氧基、氨基和 / 或羧基取代的低级烷基羰基。更具体的实例包括羟基基团的氢原子被例如低级烷酰基 (alkanoyl) 氧基甲基、1-(低级烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-(低级烷酰基氧基)乙基、低级烷氧羰基氧基甲基、低级烷氧羰基氨基甲基、琥珀酰基 (succinoyl)、低级烷酰基、卤代 - 低级烷酰基、 α -氨基 - 低级烷酰基、芳基羰基、取代的 α -氨基乙酰基或 α -(α -氨基乙酰氨基)乙酰基的基团代替, 其中各个取代的 α -氨基乙酰基基团独立地衍生自天然存在的 L-氨基酸、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(低级烷氧基)_2$ 、或糖基 (由去除碳水化合物半缩醛形式的羟基基团所形成的原子团)。

[0052] 特定的前药为其中甘露糖环的所有四个羟基基团被乙酰化的式 (I) 化合物。

[0053] 式 (I) 化合物的药学上可接受的盐是特定的盐。

[0054] 根据式 (I) 化合物具有碱性氮原子, 优选与有机或无机酸形成这样的盐, 例如酸加成盐, 特别是药学上可接受的盐。合适的无机酸为例如卤酸如盐酸、硫酸、或磷酸。合适的有机酸为例如羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸, 例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、羟乙酸、乳酸、富马酸、丁二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、氨基酸如谷氨酸或天门冬氨酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、环己烷羧酸、金刚烷羧酸、苯甲酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、邻苯二甲酸、苯基乙酸、扁桃酸、肉桂酸、甲烷-或乙烷-磺酸、2-羟基乙烷磺酸、乙烷-1, 2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1, 5-萘-二磺酸、2-, 3-或 4-甲基-苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-, N-乙基或N-丙基-氨基磺酸, 或其他有机质子酸如抗坏血酸。

[0055] 根据式 (I) 化合物具有例如羧基取代的酸官能团, 与合适的阳离子尤其是与药学上可接受的阳离子一起可形成盐。合适的阳离子为例如钠、钾、钙、镁或铵阳离子, 或也可为由包括例如低级烷基、羟基-低级烷基或羟基-低级烷氧基-低级烷基的伯胺、仲胺或叔胺质子化衍生的阳离子, 例如 2-羟基乙基铵、2-(2-羟基乙氧基) 乙基二甲基-铵、二乙基铵、二(2-羟基乙基) 铵、三甲基铵、三乙基铵、2-羟基乙基二甲基铵、或二(2-羟基乙基) 甲基-铵, 也可为由相应取代的环仲胺和叔胺质子化衍生的阳离子, 例如 N-甲基吡咯烷正离子 (pyrrolidinium) 吡咯烷鎓盐、N-甲基哌啶正离子 (piperidinium)、N-甲基吗啉正离子 (morpholinium)、N-2-羟基-乙基吡咯烷正离子、N-2-羟基乙基哌啶正离子、或 N-2-羟基乙基吗啉正离子, 等等。

[0056] 为了分离或纯化的目的, 也有可能使用药学上不可接受的盐, 例如苦味酸盐或高氯酸盐。至于治疗应用, 仅可使用药学上可接受的盐或游离化合物 (适用于药物制剂的形式), 因此这些为优选的。

[0057] 鉴于游离形式的及其盐类形式的新化合物之间的密切关系, 包括那些可用作中间体的盐, 例如在新化合物的纯化或鉴定中的, 因此上文和下文中提及的任何游离化合物应当理解为在适当及有利时也指其相应的盐类。

[0058] 式 (I) 化合物具有宝贵的药理性质。本发明还涉及上文定义的式 (I) 化合物、其前药和盐, 用作药物。根据本发明的式 (I) 化合物显示出预防和治疗效果, 特别是抗细菌感染, 尤其是抗大肠杆菌 (*Escherichia coli*) (*E. coli*) 引起的感染性疾病, 大肠杆菌是通常在温血生物体肠道下部发现的革兰氏阴性菌。大多数 *E. coli* 菌株是无害的, 且为肠道正常菌群的一部分, 然而, 本发明化合物有用于治疗由强毒株 *E. coli* 引起的感染性疾病, 特别是在治疗由 *E. coli* 引起的肠胃炎、腹泻、食物中毒、泌尿道感染、肾盂肾炎和新生儿脑膜炎, 也用于治疗强毒株 *E. coli* 引起的非寻常的感染性疾病, 特别是在治疗由 *E. coli* 引起的溶血性-尿毒症综合征 (HUS)、腹膜炎、乳腺炎、败血症和肺炎。

[0059] 特别优选的是根据本发明的式 (I) 化合物、其前药或盐作为药物的用途, 用于预防和治疗 *E. coli* 引起的泌尿系感染。

[0060] 式 (I) 化合物可单独或与一种或多种其他治疗药物联合施用, 可能的组合疗法可采用固定组合的形式, 或本发明化合物和一种或多种其他治疗药物的施用为交错的或彼此独立的, 或固定组合的和一种或多种其他治疗药物的联合施用。

[0061] 可能组合的治疗药物特别是甲氧苄啶 / 磺胺甲基异噁唑 (复方新诺明)、氟喹诺酮类 (如环丙沙星、左氧氟沙星或诺氟沙星)、阿莫西林 / 克拉维酸、和呋喃妥因。

[0062] 对于在下文中提到的式 (I) 化合物的优选群体, 根据上文提到的一般定义, 可以合理地使用取代基的定义, 例如, 用更具体的定义或尤其用作为优选特征的定义代替更多的一般定义。

[0063] 特别地, 本发明涉及其中 n 为 0 或 1 优选为 0 的式 (I) 化合物。

[0064] 对于取代的间位 - 或对位 - 苯基意义的 R^1 优选的取代基为低级烷基、卤代 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环丙基、对 - 羟基、低级烷氧基、卤代 - 低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、亚甲基二氧基、羟基磺酰基 - 氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基氨基磺酰基、二 - 低级烷基氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基 - 氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基; 对 - 羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉代 - 羰基、吡咯烷子基 (pyrrolidino) 羰基、哌啶子基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、卤素、氰基或硝基。

[0065] 在另一个特别的实施方案中, 本发明涉及式 (I) 化合物, 其中 R^1 为除任选取代的苯基之外的芳基、杂芳基、5 个或更多个原子的杂环基。

[0066] 除任选取代的苯基之外的芳基优选为任选取代的 1- 萘基、任选取代的 2- 萘基、任选取代的茛满基、或任选取代的二氢 - 或四氢萘基。优选地, 对于除任选取代的苯基之外的芳基意义的 R^1 为任选取代的茛满基或任选取代的四氢 - 萘基。

[0067] 所述用于预防和治疗感染性疾病的式 (I) 化合物中的芳基 R^1 为任选取代的苯基、任选取代的 1- 萘基、任选取代的 2- 萘基、任选取代的茛满基、或任选取代的二氢 - 或四氢萘基。优选地, 这样的 R^1 为任选取代的苯基、任选取代的茛满基、或任选取代的四氢萘基。特别地, 这样的 R^1 为任选取代的苯基, 例如未被取代的苯基, 亦或在邻位连接到式 (I) 苯环的苯基、由邻位 - 或间位 - 羟基取代的苯基、由邻位 - 或间位 - 羧基取代的苯基。

[0068] 杂芳基 R^1 优选为吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡啶并吡咯基、吡啶并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、或嘌呤基, 所有基团均为任选取代的。该基团 R^1 通常为碳 - 连接的, 但在杂芳基氮携带氢的情形中, 也可为氮 - 连接的。优选地, R^1 为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶并吡咯基、或吡啶并咪唑基, 所有基团均为任选取代的, 尤其为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶并吡咯基、或吡啶并咪唑基, 所有基团均为任选取代的。特别优选为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、吡咯基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶并吡咯基、或吡啶并咪唑基, 所有基团均为任选取代的。

[0069] 对于所述杂芳基意义的 R^1 所考虑的优选取代基为烷基、卤代 - 低级烷基、环烷基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷氧基 - 低级烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、低级烷氧基、环烷基氧基、烯基氧基、炔基氧基、羟基磺酰基氧基、低级烷基巯基、羟基亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基、卤代 - 低级烷基亚磺酰基、羟基磺酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基; 氨基, 任选被一个或两个取代基取

代,所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基和二-低级烷基氨基-低级烷基;或任选被一个取代基取代,所述取代基选自环烷基、低级烷基羰基、苯基羰基、嘧啶基羰基、烷氧羰基或氨基羰基,且其中烷基或低级烷基在各自情形中可被低级烷氧基或任选取代的氨基取代;在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基-甲基羰基氨基;或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基;低级烷基羰基、卤代-低级烷基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基-低级烷氧基-羰基;氨基羰基,其中氨基未被取代或被一个羟基或氨基或一个或两个取代基取代,所述取代基选自低级烷基、环烷基-低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基或环烷基,或其中氮上的两个取代基与氮一起形成杂环基;氰基、卤素、和硝基。

[0070] 对于所述优选的杂芳基意义的 R^1 所考虑的优选取代基为低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、环丙基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、苯氧基、亚甲基-二氧基、羟基磺酰基氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基-甲基羰基氨基;羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、卤素、氰基或硝基。最优选的取代基为卤代-低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、四唑基、氰基和硝基。

[0071] 对于 5 个或更多个原子的杂环基 R^1 优选为吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、二氧戊环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并噁唑烷基、苯并噻唑烷基、四氢喹啉基、或苯并二氢呋喃基,其中该基团 R^1 可为碳-连接的,如果可能,也可为氮-连接的,其中环氮原子可任选被选自低级烷基、氨基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基和酰基的基团取代,和环碳原子可被低级烷基、氨基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、杂芳基、低级烷氧基、羟基或氧代所取代,或其中苯并环,如果存在,任选被低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、亚甲基二氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、氨基磺酰基、卤素、氰基或硝基所取代。

[0072] 更优选地, R^1 为吡咯烷基、噁唑烷基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢喹啉基、或苯并二氢呋喃基,尤其为二氢吲哚基,其中该基团 R^1 可为碳-连接的或,如果可能,可为氮-连接的,其中环氮原子可任选被选自低级烷基、芳基-低级烷基或酰基取代,和环碳原子可被低级烷基、氨基-低级烷基、芳基、芳基-低级烷基、杂芳基、低级烷氧基、羟基或氧代所取代,或其中苯并环,如果存在,任选被低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、亚甲基二氧基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、氨基磺酰基、卤素、氰基或硝基所取代,更优选被卤代-低级烷基、低级烷氧基、羧基、低级烷氧基羰基、四唑基、氰基或硝基所取代。

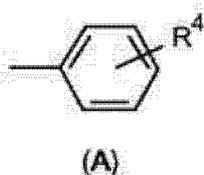
[0073] 优选地, R^2 和 R^3 各自独立为氢、低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基-低级烷

基、环丙基、羟基、低级烷氧基、卤代 - 低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基氧基、亚甲基二氧基、羟基亚磺酰基、羟基磺酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、氨基，任选被一个或两个取代基取代，所述取代基选自低级烷基、羟基 - 低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基；低级烷基羰基氨基、烷氧羰基氨基、苯甲酰基氨基、吡啶基羰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基；羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、氨基磺酰基、卤素、氰基或硝基。

[0074] 特别优选地，取代基 R^2 和 R^3 为氢、低级烷基、卤代 - 低级烷基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基 - 磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基；羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、卤素、氰基或硝基。

[0075] 最优选地，取代基 R^2 和 R^3 为氢、低级烷氧基如甲氧基、和卤素如氯和氟。

[0076] 优选地，本发明涉及式 (I) 化合物及其前药和盐，其中 R^1 为在间位或对位连接到式 (I) 苯环的式 (A) 的残基，

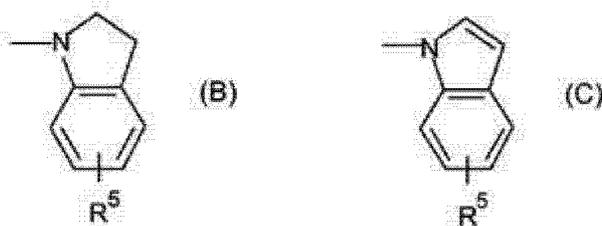


其中 R^4 为三氟甲基、环丙基、对 - 羟基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基氨基磺酰基、二 - 低级烷基氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、对 - 羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉代羰基、吡咯烷子基羰基、哌啶子基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

优选为对 - 羟基、氨基磺酰基、低级烷基氨基磺酰基、二 - 低级烷基氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、对 - 羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、吗啉代羰基、吡咯烷子基羰基、哌啶子基 - 羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

且其中式 (A) 的苯环可进一步被氯或氟取代；

或式 (B) 或 (C) 的残基，

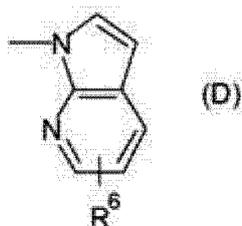


其中 R^5 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯基 - 低级

烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

优选为氢、三氟甲基、低级烷氧基如甲氧基、苄氧基、氨基、羧基、低级烷氧基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

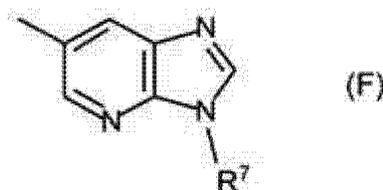
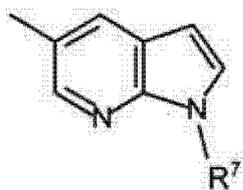
或式 (D) 的残基，



其中 R^6 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

优选为氢、三氟甲基、低级烷氧基如甲氧基、羧基、低级烷氧基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

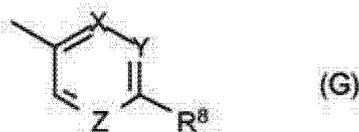
或式 (E) 的残基，



其中 R^7 为氢、低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基羰基、任选取代的苯基羰基、或在甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基；

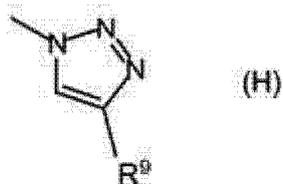
优选为氢或低级烷基如甲基；

或式 (G) 的残基，



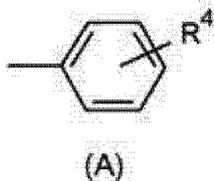
其中 R^8 为羧基或低级烷氧羰基；X 或 Y 或 Z、或 X 和 Z、或 Y 和 Z 为氮原子，且其它原子 X、Y 和 Z 为碳原子；

或式 (H) 的残基，



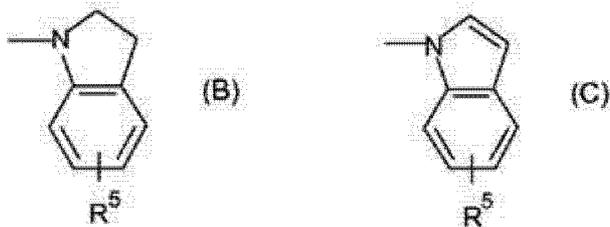
其中 R^9 为羧基或低级烷氧羰基。

[0077] 还优选为式 (I) 化合物及其前药和盐, 其中 R^1 为式 (A) 的残基,



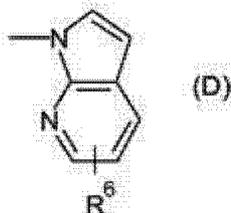
其中 R^4 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基 - 氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素;

或式 (B) 或 (C) 的残基,



其中 R^5 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基 - 氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素;

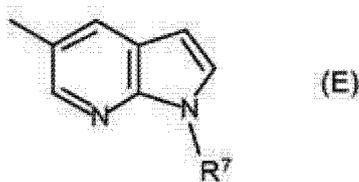
或式 (D) 的残基,



其中 R^6 为氢、三氟甲基、环丙基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷氧基、苯氧基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、氨基、低级烷基羰基氨基、苯甲酰基氨基、在其甲基团上取代以使形成的取代基相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的羧基甲基氨基或低级烷氧羰基甲基 - 氨基、在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标

准氨基酸之一的氨基甲基羰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、羟基氨基羰基、四唑基、硝基、氰基、或卤素；

或式 (E) 的残基，



其中 R^7 为氢、低级烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级烷基羰基、任选取代的苯基羰基、或在其甲基团上取代以使形成的酰基团相当于 20 种天然存在的标准氨基酸之一的氨基甲基羰基；

用于预防和治疗感染性疾病，例如由强毒株大肠杆菌引起的疗感染性疾病，尤其为泌尿道感染。

[0078] 优选的前药为四乙酸酯。

[0079] 最优选为实施例的化合物，尤其为实施例 1-71 的化合物。

[0080] 本发明的化合物可通过本来已知的方法（虽然迄今还未用于本发明的新化合物）制备，尤其为以下方法：经芳基、杂环基的杂芳基取代卤素，将其中 α -D-吡喃甘露糖苷的羟基官能团受保护的和其中 R^1 为卤素的式 (I) 化合物与反应物缩合，除去保护基团，和，如果需要，将得到的式 (I) 化合物转换成另一种式 (I) 化合物、将式 (I) 化合物转换成前药、将游离的式 (I) 化合物转换成盐，将得到的式 (I) 化合物的盐转换成游离的化合物或另一种盐、和 / 或将式 (I) 异构体化合物的混合物分离为个体异构体。

[0081] 经芳基、碳连接的杂芳基、碳连接的杂环基取代卤素 R^1 的适合试剂例如为在钯催化剂存在下的硼酸（在命名为铃木反应下的已知反应）。可用的其他试剂例如描述于 M. Rubens, S. L. Buchwald, *Accounts Chem. Res.* 2008, 41, 1461-1473。

[0082] 替代选择地，可经氰基取代卤素 R^1 和由对氰基官能团的加成反应开始，经加成及进一步的环加工构建杂芳基或杂环基，例如参见 N. A. Bokach, V. Y. Kukushkin, *Russ. Chem. Bull.* 2006, 55, 1869-1882。

[0083] 经氮连接的杂芳基、碳连接的杂环基取代卤素 R^1 的适合试剂例如为在强碱和选择性的催化剂存在下的相应杂芳基或杂环基的化合物，在此卤素 R^1 优选为碘。

[0084] 保护基团可已存在于母体中，且应保护有关的官能团避免不必要的继发反应，例如酰化、醚化、酯化、氧化、溶剂分解、和类似的反应。保护基团的特征在于一般通过溶剂分解、还原、光解或通过酶活性例如在类似生理条件的条件下容易使它们本身被除去，亦即没有不必要的继发反应，而且它们不存在于终产物中。专业人员知道或可以容易地确立适合所述反应的保护基团。

[0085] 这些保护基团的官能团的保护、保护基团本身、和它们的去除反应例如描述于肽合成的标准参考书和保护基团的特定书中，诸如 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 第 3 版, 1999 年。

[0086] 在额外的方法步骤中，如果需要进行，起始化合物的不应参与反应的官能团可为未保护的形式，或者为受例如上文“保护基团”所述的一种或多种保护基团保护的。保护基团然后按照描述的方法之一全部或部分被除去。

[0087] 在将获得的式 (I) 化合物转化为另一种式 (I) 化合物中,氨基基团可被烷基化或酰化,得到相应取代的化合物。烷基化可用卤代烷或活化的烷基酯进行。至于甲基化,可应用重氮甲烷。烷基化也可在还原条件下用醛进行。至于酰化,优选相应的酰氯。替代选择地,可以使用酸酐,或者酰化可在肽化学中本来已知的用于酰胺形成的条件下,例如用羧基活化剂如 1-羟基苯并三唑,任选在合适的催化剂或辅(助)-试剂存在下,用游离酸来实现。进一步地,在环化的一般反应条件下,胺可转化为杂芳基和杂环基。

[0088] 羟基基团可按照氨基基团所述相关方法被烷基化(醚化)或酰化(酯化),得到相应取代的化合物。烷基化可用卤代烷或活化的烷基酯进行。至于甲基化,可应用重氮甲烷。至于酰化,可使用相应的酰氯或酸酐,或者酰化可用游离酸和合适的活化剂来实现。

[0089] 为了得到相应的氨基基团,例如用铁粉在醇中或用其他还原剂将硝基-取代的芳基或杂芳基基团中硝基进行还原。

[0090] 在羧基-取代的芳基或杂芳基基团中的羧基于肽化学中本来已知的用于酰胺形成的条件下,例如用相应的胺和羧基活化剂如 1-羟基苯并三唑,任选在合适的催化剂或辅(助)-试剂存在下,可进行酰胺化。

[0091] 芳基或杂芳基基团中氯、溴或碘取代基通过在如上所述铃木反应中与合适的苯硼酸反应,可被苯基或苯基衍生物替换。

[0092] 式 (I) 化合物的前药以本来已知的方式,尤其为标准的酯化反应制得。四乙酸酯是在中间体阶段通常已形成的,因为乙酰基也是糖化学中习惯的保护基团。在这种情况下,苄基酯用于糖苷配基以允许其选择性脱保护。

[0093] 具有形成盐基团的式 (I) 化合物的盐可以以本来已知的方式制得。通过用酸或用合适的阴离子交换剂处理可因此获得式 (I) 化合物的酸加成盐。

[0094] 盐通常可以转化为游离的化合物,例如通过用合适的碱试剂例如用碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、或碱金属氢氧化物处理,通常用碳酸钾或氢氧化钠处理。

[0095] 应当强调,类似于本篇所述转化的反应也可以发生在适当的中间体水平。

[0096] 在已知的反应条件下,优选在那些特别提到的条件下,在没有或通常在优选使用对试剂惰性且能溶解试剂的溶剂或稀释剂存在下,在没有或有催化剂、缩合剂或中和剂存在下,所述中和剂例如离子交换剂,通常阳离子交换剂,例如 H⁺ 形式,在取决于反应和/或反应物的类型而降低、正常、或升高的温度,例如 -100°C ~ 约 190°C,优选约 -80°C ~ 约 150°C,例如 -80 ~ +60°C、-20 ~ +40°C、室温,或在所用溶剂的沸点温度,在大气压或在其中压力适当的密闭容器中,和/或在惰性气氛中,例如氩气下或氮气下,可以进行本文所述的所有方法步骤。

[0097] 盐可在所有起始化合物和暂态(transients)中存在,如果这些含有形成盐的基团。盐也在该化合物反应中存在,条件是该反应不因此而被扰乱。

[0098] 在所有的反应阶段,出现的异构体混合物可分离为其个体同分异构体,例如非对映体或对映体,或为异构体的任何混合物,如消旋体或非对映体混合物。

[0099] 本发明还涉及方法的那些形式,其方法中由任何阶段作为短暂(transient)可获得的化合物开始且进行缺少的步骤,或在任何阶段中断(break off)的方法,或在反应条件下形成原料,或以反应衍生物或盐的形式应用所述原料,或通过根据发明的方法和所述化合物在原位进一步的方法产生可获得的化合物。在优选的实施方案中,由那些起始原料

开始,其导致上文所述的优选的、尤其是特别优选的、主要优选的和 / 或尤其是优选的化合物。

[0100] 在优选的实施方案中,式 (I) 化合物根据或类似于实施例确定的方法和方法步骤制得。

[0101] 式 (I) 化合物,包括其盐,也可以以水合物的形式获得,或其晶体可包括例如结晶所用的溶剂,即作为溶剂化物存在。

[0102] 新的原料和 / 或中间体、以及其制备方法,同样是本发明的主题。在优选的实施方案中,应用这样的原料,且选择反应条件以使能够获得优选的化合物。

[0103] 式 (I) 的原料是已知的、商业上可买到的,或者可以以类似于或根据本领域已知的方法合成。特别地,在适当活化和保护的 α -D-吡喃甘露糖苷例如相应的三氯乙酰亚胺酯 (trichloroacetimidate) 或 1- 卤代糖苷或硫代糖苷分别与苯酚、苯甲醇或苯基乙醇的反应中,携带适当的取代基 R^2 和 R^3 并且 R^1 为卤素,得到其中 R^1 为卤素的式 (I) 化合物。

[0104] 本发明还涉及药物组合物,其包含式 (I) 化合物作为活性成分,并可特别用于治疗在开始就提到的感染性疾病。特别优选为对温血动物尤其人类肠内给药如鼻、颊、直肠、输尿管或尤其口服给药的,和肠胃外给药如静脉注射、肌肉注射或皮下给药的组合物。所述组合物包含单独的或优选地与药学上可接受的载体在一起的活性成分。活性成分的剂量取决于要治疗的疾病和种类、其年龄、体重、和个体条件、个体药代动力学数据和给药方式。

[0105] 本发明特别涉及药物组合物,其包含式 (I) 化合物、互变异构体、前药或药学上可接受的盐、或其水合物或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的载体。

[0106] 本发明还涉及药物组合物,其用于预防性或特别治疗性处理人体或动物体的方法中,尤其在治疗特别是上文提及的那些感染性疾病的方法中。

[0107] 本发明还涉及方法和涉及式 (I) 化合物用于制备包含式 (I) 化合物作为活性组分 (活性成分) 的药物制剂的用途。

[0108] 同样优选地,用于预防性或特别治疗性处理温血动物尤其人类感染性疾病的药物组合物,包含一定量的新的式 (I) 化合物作为活性成分,所述量在预防上或特别治疗上有效地对抗所述疾病。

[0109] 药物组合物包含约 1% ~ 约 95% 的活性成分,包括在优选实施方案中的单剂量给药形式含约 20% ~ 约 90% 的活性成分,和包括在优选实施方案中的非单剂量类型的形式含约 5% ~ 约 20% 的活性成分。单位剂量形式例如为包衣和未包衣的片剂、安瓿 (ampoules)、小瓶 (vials)、栓剂、或胶囊。进一步的剂型例如为软膏、乳膏剂、糊剂、泡沫剂、酞剂、唇膏、滴剂、喷雾剂、分散剂等。实例为包含约 0.05 g ~ 约 1.0 g 活性成分的胶囊。

[0110] 本发明的药物组合物以本来已知的方式例如通过常规的混合、制粒、包衣、溶解或冻干方法制得。

[0111] 优选地,约定使用活性成分的溶液,以及混悬液或分散液,特别是等渗水性的溶液、混悬液或分散液,其例如在冻干组合物情形中可以是使用前构成的,所述冻干组合物包含单独的或与载体例如甘露醇在一起的活性成分。药物组合物可为已灭菌的和 / 或可包含辅料,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和 / 或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐类和 / 或缓冲液,且以本来已知的方式例如通过常规的溶解或冻干方法制得。所述溶液或混悬液可包含增粘剂,通常为羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、或明胶,或者也可包

含增溶剂,如吐温 80[®] (聚氧乙烯(20)失水山梨醇单油酸酯)。

[0112] 油的混悬液包含作为油组分的植物油、合成或半合成的油,其为惯常用于注射目的的油。在此方面,特别提到的是可由液体脂肪酸酯制成的油,其含有作为酸性组分的具有 8 ~ 22 个、尤其 12 ~ 22 个碳原子的长链脂肪酸。这些脂肪酸酯的醇组分具有最大 6 个碳原子的,且为单价或多价的例如单价、双价或三价的醇,尤其是乙二醇和甘油。作为脂肪酸酯的混合物,植物油如棉籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、大豆油和花生油是特别有用的。

[0113] 可注射制剂的制造通常是在无菌条件下进行的,例如装入安瓿或小瓶和密封容器中。

[0114] 合适的载体尤其为填充剂如糖类,例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇,纤维素制品,和 / 或磷酸钙类例如磷酸三钙或磷酸氢钙,以及粘合剂如淀粉,例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、或马铃薯淀粉,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,和 / 或聚乙烯吡咯烷酮,和 / 或,如果需要的话,崩解剂,如上述的淀粉,和羧甲基淀粉,交联聚乙烯吡咯烷酮,海藻酸或其盐如海藻酸钠。其他辅料尤其为流动调节剂和润滑剂,例如硅酸,滑石,硬脂酸及其盐类如硬脂酸镁或钙,和 / 或聚乙二醇或其衍生物。

[0115] 可为片芯提供合适的任选肠溶的包衣,其通过尤其使用浓糖溶液,此溶液可包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和 / 或二氧化钛,或于合适有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液,或者,为制备肠溶包衣的适合纤维素制品如邻苯二甲酸醋酸纤维素或邻苯二甲酸羟丙基 - 甲基纤维素的溶液。例如为识别目的或指示不同剂量的活性成分,可将染料或颜料添加到药片或片剂包衣中。

[0116] 口服给药的药物组合物也包括由明胶组成的硬胶囊,和由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇组成的软密封胶囊。硬胶囊可含有颗粒形式的例如与填充剂如玉米淀粉、粘合剂、和 / 或助流剂如滑石或硬脂酸镁、和任选稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性成分优选溶于或悬浮于合适的液体辅料,如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇或乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯,也可以向其中加入稳定剂和洗涤剂 (detergents),例如聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯类。

[0117] 适合直肠给药的药物组合物例如为栓剂,其由活性成分和栓剂基质的结合组成。适合的栓剂基质例如为天然或合成的甘油三酯、链烷烃、聚乙二醇或高级链烷醇。

[0118] 至于胃肠外给药,以水溶性例如水溶性盐形式的活性成分的水性溶液,或包含增粘物质例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和 / 或葡聚糖,和,如果需要,稳定剂的水性注射混悬液,是特别适合的。活性成分,任选连同辅料,也可以为冷冻干产物形式,且可以在胃肠外给药前通过加入适当的溶剂制成溶液。

[0119] 例如用于胃肠外给药的溶液也可用作作为输液。

[0120] 优选的防腐剂例如为抗氧化剂,如抗坏血酸,或杀微生物剂,如山梨酸或苯甲酸。

[0121] 本发明进一步涉及预防和治疗感染性疾病的方法,其包含给需要此治疗的温血动物施用对所述疾病有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其中式 (I) 原子团和符号具有如上定义的含义。式 (I) 化合物可以照此或尤其以药物组合物的形式给温血动物例如人类预防或治疗地施用,优选以抗所述疾病的有效量施用。在体重约 70kg 的个体的情况下,施用的每日剂量为本发明化合物约 0.01 g ~ 约 1 g,优选约 0.05 g ~ 约 0.1 g。

[0122] 以下实施例用作举例说明本发明,而不限本发明在其范围内。

实施例

[0123] 一般方法

市售试剂均购自 Fluka、Aldrich、Merck、AKSci、ASDI 或 Alfa Aesar。甲醇经由甲醇钠蒸馏得到干燥。二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 通过 Al_2O_3 (Fluka, 碱性; 0.05–0.15 mm) 过滤得到干燥。甲苯经由钠 / 二苯甲酮蒸馏得到干燥。

[0124] 在 20°C 光程长 1 dm 的 Perkin Elmer 341 旋光计上测量了旋光度。浓度以 g/100 mL 给出。

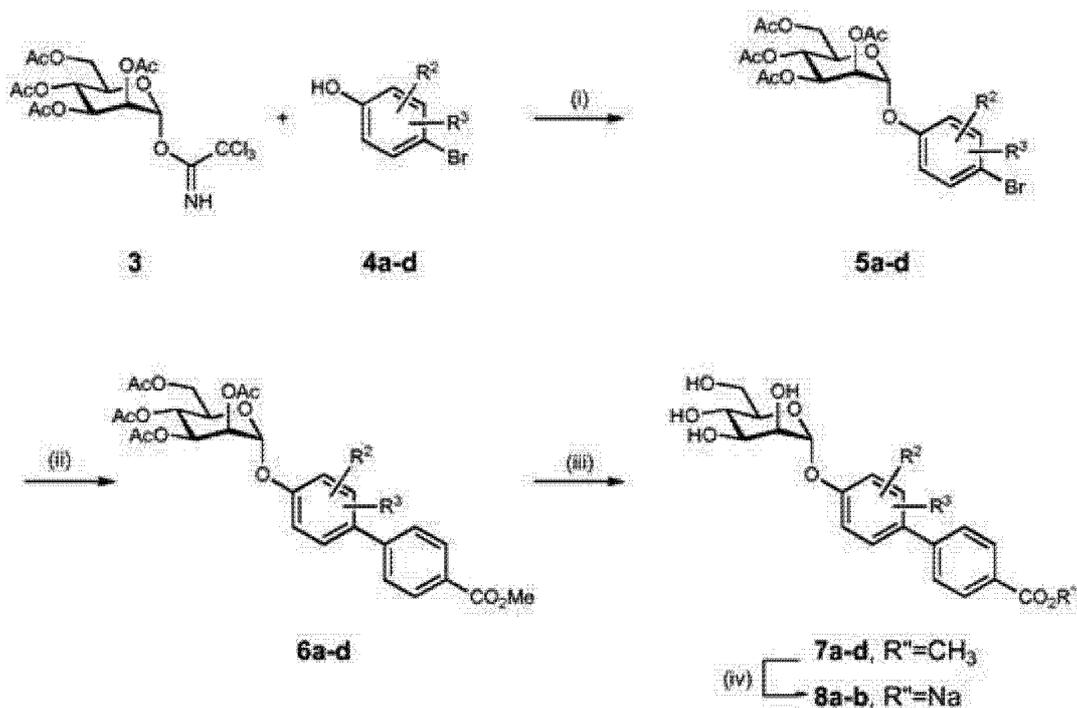
[0125] 以 500.13 MHz (^1H) 或 125.76 MHz (^{13}C) 在 Bruker Avance 500 UltraShield 光谱仪上获得了 NMR 波谱。化学位移以 ppm 给出,并以残留溶剂峰或四甲基硅烷为内标校正。多重态指定为 s (单峰 (singlet))、d (双重峰)、dd (双重双峰)、t (三重峰)、q (四重峰) 或 m (多重峰)。应用 2D 方法 (COSY, HSQC), 获得了 ^1H 和 ^{13}C NMR 波谱值排布。

[0126] 在瑞士巴塞尔大学化学系进行了微量分析。在 Waters micromass ZQ 仪器上记录了 ESI 质谱。在装备 TOF 六极检测器的 ESI Bruker Daltonics micrOTOF 光谱仪上获得了高分辨质谱。

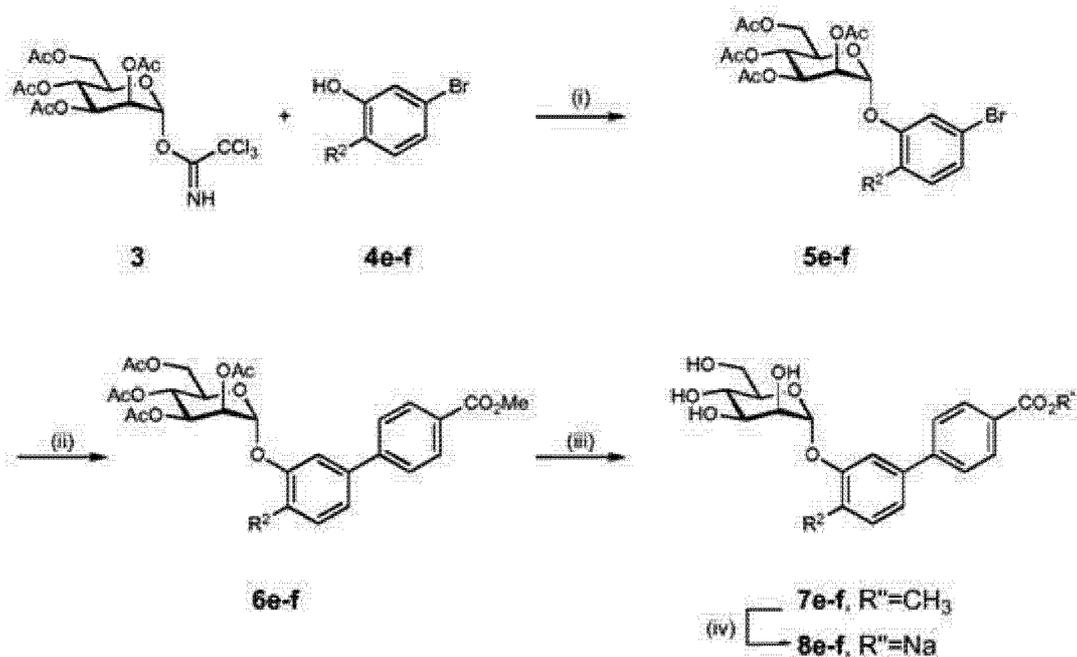
[0127] 用 CEM 显示和探查器 (Discover and Explorer) 进行了微波辅助反应。反应通过 TLC 监测,其应用涂有硅胶 60 F_{254} 的玻璃板和使用紫外光线和 / 或用钼酸盐溶液 (0.02 M 二水合硫酸铈铵和四水合钼酸铵于 10% H_2SO_4 水溶液中的溶液) 加热至 140°C 5 分钟炭化,进行可视化观察。

[0128] 在 CombiFlash Companion (ISCO, Inc.) 上使用 RediSep 正相一次性快速柱 (硅胶) 进行了柱色谱法。在 LiChroprep[®] RP-18 (Merck, 40–63 μm) 上进行了反相色谱。

[0129] 为了制备其中 R^1 为 4-甲氧羰基苯基或 4-羧基苯基的式 (I) 化合物 (实施例 1 ~ 21), 应用下列方法: 将不同卤化酚类 4a-f 与三氯乙酰亚胺酯 3 (其由乙酰化的 α -D-吡喃甘露糖苷 1 经选择性脱乙酰随后经 2 与三氯乙腈缩合获得) 在路易斯酸催化下糖基化, 得到甘露糖化苯基卤化物 5a-d (方案 1) 和 5e-f (方案 2)。在以下钨催化的铃木偶合中, 甘露糖化苯基卤化物 5a-f 和 4-甲氧羰基苯硼酸在微波条件下转化为对位-取代的联苯 6a-d (方案 1) 和间位-取代的联苯 6e-f (方案 2)。化合物 7a-d (方案 1) 和 7e-f (方案 2) 获自 Zemplen 脱保护。最后将甲基酯皂化得到其钠盐 8a-b (方案 1) 和 8e-f (方案 2)。



[0130] 方案 1. 对位系列的联苯甘露糖苷的合成。(i) TMSOTf, PhMe, 室温, 5 小时 ;(ii) 4- 甲氧羰基苯基硼酸, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 二噁烷, 120℃, 8.3 小时 ;(iii) NaOMe, MeOH, 室温, 24 小时 ;(iv) NaOH/H₂O, 室温, 24 小时。



[0131] 方案 2. 间位系列的联苯甘露糖苷的合成。(i) TMSOTf, PhMe, 室温, 5 小时 ;(ii) 4- 甲氧羰基苯基硼酸, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 二噁烷, 120℃, 8.3 小时 ;(iii) NaOMe, MeOH, 室温, 24 小时 ;(iv) NaOH/H₂O, 室温, 24 小时。

[0132] 实施例 1: 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖 (2)

将 1,2,3,4,6-五-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (1, 10 g, 25.6 mmol) 溶于 DMF (55 mL)。加入醋酸脒 (3.54 mg, 38.5 mmol), 并将混合物在室温氩气下搅拌 3 小时。随后, 将反

应混合物溶于乙酸乙酯 (80 mL)。有机层用水 (2 x 100 mL) 和盐水 (1 x 100 mL) 洗涤。水层用乙酸乙酯 (2 x 100 mL) 提取, 将合并后的有机层经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 并将形成的残留物在硅胶上用石油醚 /EtOAc (4:1 ~ 1:1) 洗脱经色谱法纯化得到 (2) (7.9 g, 89%)。

[0133] 实施例 2: 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基三氯乙酰亚胺酯 (3)

将 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖 (2, 7.80 g, 22.4 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (50 mL)。加入三氯乙腈 (11.25 mL) 和碳酸铯 (730 mg, 2.24 mmol), 并将反应用氩气冲洗。混合物在室温搅拌 3.5 小时。减压下蒸发除去溶剂, 得到残留物, 将其在硅胶上用石油醚 /EtOAc (19:1 ~ 1:1) 洗脱经色谱法纯化, 产生 3 (10.6 g, 96%)。

[0134] 实施例 3: 4-溴-2-氯苯基 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (5a)

在氩气下向搅拌的 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基 (mannopyranosyl) 三氯乙酰亚胺酯 (trichloroacetimidate) 3 (2.38 g, 4.84 mmol, 1.0 当量) 和 4-溴-2-氯苯酚 (4a, 1.20 g, 5.80 mmol, 1.2 当量) 于甲苯 (20 mL) 的溶液中, 经注射器滴加入 TMSOTf (107 mg, 0.484 mmol, 0.1 当量)。反应在室温搅拌 5 小时, 然后用甲苯 (15 mL) 稀释, 并用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (15 mL) 淬灭。分离相层, 水层用甲苯 (3 x 15 mL) 提取。合并后的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。残留物经快速色谱法 (石油醚 /EtOAc, 19:1 ~ 1.5:1) 纯化, 产生白色固体的 5a (538 mg, 85%)。

[0135] $[\alpha]_D^{20} +60.6$ ($c = 0.40, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 4.05 (dd, $J = 2.3$ Hz, 12.2 Hz, 1H, H-6a), 4.10 (ddd, $J = 2.7$ Hz, 5.3 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-5), 4.24 (dd, $J = 5.4$ Hz, 12.2 Hz, 1H, H-6b), 5.35 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.48 (m, 2H, H-1, H-2), 5.56 (dd, $J = 3.2$ Hz, 10.1 Hz, 1H, H-3), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.30 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H, C_6H_3), 7.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, C_6H_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9, 21.1 (4C, 40Ac), 62.3 (C-6), 65.9 (C-4), 68.9 (C3), 69.4 (C-2), 70.1 (C-5), 96.9 (C-1), 115.9 (Ar-Cⁱ), 118.4 (Ar-C), 125.7 (Ar-Cⁱ), 130.8 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 150.6 (Ar-Cⁱ), 169.9, 170.0, 170.1, 170.7 (4C=O); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 559.0; 实测值 559.0; 分析: 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClO}_{10}$: C 44.67, H 4.12; 实测值 C 45.08, H 4.14。

[0136] 实施例 4: 4-溴-3-氯苯基 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (5b)

按照实施例 3 的 5a 方法, 于甲苯 (9 mL) 中将化合物 3 (900 mg, 1.83 mmol) 用 4-溴-3-氯苯酚 (4b, 455 mg, 2.19 mmol) 和 TMSOTf (41 mg, 0.18 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚 /EtOAc, 19:1 ~ 1.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 5b (580 mg, 59%)。

[0137] $[\alpha]_D^{20} +76.9$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.17 (s, 3H, OAc), 4.01 (ddd, $J = 2.3$ Hz, 6.0 Hz, 9.8 Hz, 1H, H-5), 4.05 (dd, $J = 2.3$ Hz, 12.2 Hz, 1H, H-6a), 4.25 (dd, $J = 6.0$ Hz, 12.2 Hz, 1H, H-6b), 5.32 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.39 (dd, $J = 1.9$ Hz, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 5.48 (dd, $J = 3.5$ Hz, 10.0 Hz, 1H, H-3), 6.87 (dd, $J = 2.8$ Hz, 8.9 Hz, 1H, C_6H_3), 7.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, C_6H_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9, 21.1 (4C, 40Ac), 62.3 (C-6), 66.0 (C-4), 68.8 (C3), 69.2 (C-2), 69.7 (C-5), 96.2 (C-1), 116.0 (Ar-Cⁱ), 116.9 (Ar-C), 118.8 (Ar-C), 134.3 (Ar-C), 135.3 (Ar-Cⁱ),

155.3 (Ar-Cⁱ), 169.9, 170.1, 170.1, 170.7 (4C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₂BrClO₁₀[M+Na]⁺: 561.0; 实测值 561.0; 分析: 计算值 C₂₀H₂₂BrClO₁₀: C 44.67, H 4.12; 实测值 C 44.79, H 4.10。

[0138] 实施例 5: 4-溴-2,6-二氯苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (5c)

按照实施例 3 的 5a 方法, 于甲苯 (9 mL) 中将化合物 3 (900 mg, 1.83 mmol) 用 4-溴-2,6-二氯苯酚 (4c, 530 mg, 2.19 mmol) 和 TMSOTf (41 mg, 0.18 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 19:1 ~ 1.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 5c (438 mg, 42%)。

[0139] [a]_D²⁰ +58.2 (c = 1.07, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.16 (s, 3H, OAc), 4.15 (dd, J = 2.3 Hz, 12.4 Hz, 1H, H-6a), 4.27 (dd, J = 5.1 Hz, 12.4 Hz, 1H, H-6b), 4.67 (ddd, J = 2.2 Hz, 5.0 Hz, 10.2 Hz, 1H, H-5), 5.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.37 (t, J = 10.2 Hz, 1H, H-4), 5.56 (dd, J = 3.3 Hz, 10.1 Hz, 1H, H-3), 5.75 (dd, J = 2.0 Hz, 3.3 Hz, 1H, H-2), 7.46 (s, 2H, C₆H₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 21.1 (4C, 4OAc), 62.4 (C-6), 65.9 (C-4), 68.7 (C3), 69.4 (C-2), 71.0 (C-5), 101.3 (C-1), 117.9, 130.0, 132.1, 149.2 (6C, 6Ar-C), 169.9, 170.0, 170.1, 170.8 (4C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₁BrCl₂O₁₀ [M+Na]⁺: 595.0; 实测值 594.9; 分析: 计算值 C₂₀H₂₁BrCl₂O₁₀: C 41.98, H 3.70; 实测值 C 42.22, H 3.73。

[0140] 实施例 6: 4-溴-3,5-二氯苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (5d)

按照实施例 3 的 5a 方法, 于甲苯 (9 mL) 中将化合物 3 (907 mg, 1.84 mmol) 用 4-溴-3,5-二氯苯酚 (4d, 535 mg, 2.21 mmol) 和 TMSOTf (41 mg, 0.18 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 19:1 ~ 1.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 5d (807 mg, 77%)。

[0141] [a]_D²⁰ +76.3 (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.04 (2s, 6H, 2OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 3.99 (m, 1H, H-5), 4.05 (dd, J = 2.2 Hz, 12.2 Hz, 1H, H-6a), 4.25 (dd, J = 6.4 Hz, 12.3 Hz, 1H, H-6b), 5.31 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-4), 5.38 (dd, J = 1.9 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.45 (m, 2H, H-1, H-3), 7.19 (s, 2H, C₆H₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.8, 20.9, 21.0 (4C, 4OAc), 62.4 (C-6), 65.9 (C-4), 68.7 (C3), 69.1 (C-2), 69.8 (C-5), 96.3 (C-1), 117.3, 117.5, 137.0, 154.8 (6C, 6Ar-C), 170.0, 170.1, 170.7 (4C, 4C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₁BrCl₂O₁₀ [M+Na]⁺: 595.0; 实测值 595.0; 分析: 计算值 C₂₀H₂₁BrCl₂O₁₀: C 41.98, H 3.70; 实测值 C 41.64, H 3.69。

[0142] 实施例 7: 5-溴-2-氯苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (5e)

按照实施例 3 的 5a 方法, 于甲苯 (9 mL) 中将化合物 3 (900 mg, 1.83 mmol) 用 5-溴-2-氯苯酚 (4e, 455 mg, 2.19 mmol) 和 TMSOTf (41 mg, 0.18 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 19:1 ~ 1.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 5e (654 mg, 67%)。

[0143] [a]_D²⁰ +52.2 (c = 0.96, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 4.10 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.26 (dd, J = 6.2 Hz, 12.1 Hz, 1H, H-6b), 5.33 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-4), 5.49 (m, 2H, H-1, H-2), 5.56 (m, 1H, H-3), 7.14 (dd, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz, 1H, C₆H₃), 7.24 (m, 1H, C₆H₃), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C₆H₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 21.1 (4C, 4OAc), 62.4 (C-6), 66.0 (C-4), 68.8 (C3),

69.3 (C-2), 70.0 (C-5), 96.9 (C-1), 120.6 (Ar-Cⁱ), 120.7 (Ar-C), 123.6 (Ar-Cⁱ), 127.2 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 152.0 (Ar-Cⁱ), 170.0, 170.1, 170.8 (4C, 4C=0); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₂BrClO₁₀[M+Na]⁺: 561.0; 实测值 561.0; 分析: 计算值 C₂₀H₂₂BrClO₁₀: C 44.67, H 4.12; 实测值 C 45.18, H 4.21。

[0144] 实施例 8: 3-溴苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (5f)

按照实施例 3 的 5a 方法, 于甲苯 (9 mL) 中将化合物 3 (900 mg, 1.83 mmol) 用 3-溴苯酚 (4f, 379 mg, 2.19 mmol) 和 TMSOTf (41 mg, 0.18 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 19:1 ~ 1.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 5f (645 mg, 70%)。

[0145] [a]_D²⁰ +66.8 (c = 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H, OAc), 2.03 (2s, 6H, 2OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 4.05 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.25 (dd, J = 6.4 Hz, 12.6 Hz, 1H, H-6b), 5.32 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.40 (dd, J = 1.9 Hz, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.50 (dd, J = 3.5 Hz, 10.0 Hz, 1H, H-3), 7.00 (ddd, J = 1.3 Hz, 2.3 Hz, 7.9 Hz, 1H, C₆H₄), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H, C₆H₄), 7.18 (dt, J = 1.4 Hz, 7.9 Hz, 1H, C₆H₄), 7.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H, C₆H₄); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 21.1 (4C, 4OAc), 62.4 (C-6), 66.1 (C-4), 68.9 (C-3), 69.4 (C-2), 69.5 (C-5), 95.9 (C-1), 115.7 (Ar-C), 120.1 (Ar-C), 123.0 (Ar-Cⁱ), 126.4 (Ar-C), 130.9 (Ar-C), 156.4 (Ar-Cⁱ), 169.9, 170.1, 170.2, 170.8 (4C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₃BrO₁₀ [M+Na]⁺: 525.0; 实测值 525.1; 分析: 计算值 C₂₀H₂₃BrO₁₀: C 47.73, H 4.61; 实测值 C 47.81, H 4.56。

[0146] 实施例 9: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-3'-氯-联苯-4-羧酸甲酯 (6a)

将微波管中装入 5a (720 mg, 1.34 mmol, 1 当量)、4-甲氧羰基-苯硼酸 (289 mg, 1.61 mmol, 1.2 当量)、碳酸铯 (1.31 g, 4.02 mmol, 3 当量) 和 Pd(PPh₃)₄ (77.4 mg, 0.067 mmol, 0.05 当量)。将该管封闭, 通过穿刺针抽成真空, 并用氩气冲洗。加入已经脱气 30 分钟并再用氩气冲洗 20 分钟的二噁烷 (15 mL)。将封闭管超声波浴脱气 15 分钟, 再用氩气冲洗 20 分钟, 然后在受控温度 120°C 下暴露给微波辐射 500 分钟。在真空中蒸发溶剂。将残留物溶于 CH₂Cl₂ (10 mL), 用盐水 (2 x 10 mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 和在真空中浓缩。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 5:1 ~ 0.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 6a (333 mg, 42%)。

[0147] [a]_D²⁰ +66.3 (c = 1.06, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.03 (2s, 6H, 2OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.20 (s, 3H, OAc), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (dd, J = 2.4 Hz, 12.3 Hz, 1H, H-6a), 4.17 (m, 1H, H-5), 4.28 (dd, J = 5.4 Hz, 12.3 Hz, 1H, H-6b), 5.39 (t, J = 10.6 Hz, 1H, H-4), 5.54 (dd, J = 1.9 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.62 (dd, J = 3.5 Hz, 10.1 Hz, 1H, H-3), 7.24 (s, 1H, C₆H₃), 7.44 (dd, J = 2.2 Hz, 8.5 Hz, 1H, C₆H₃), 7.57 (AABB' 的 A, A', J = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H, C₆H₃), 8.08 (AA'BB' 的 B, B', J = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 21.1 (4C, 4OAc), 52.5 (OCH₃), 62.3 (C-6), 66.0 (C-4), 69.0 (C-3), 69.5 (C-2), 70.0 (C-5), 96.8 (C-1), 117.4, 126.7, 126.9, 129.5, 129.5, 130.5 (9C, 7Ar-C, 2Ar-Cⁱ), 136.4 (Ar-Cⁱ), 143.6 (Ar-Cⁱ), 151.3 (Ar-Cⁱ), 167.0, 169.9, 170.0, 170.2, 170.7 (5C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₂₉ClO₁₂ [M+Na]⁺: 615.1; 实测值 615.2; 分析: 计算值 C₂₈H₂₉ClO₁₂: C 56.71, H 4.93; 实测值 C 56.79, H 4.92。

[0148] 实施例 10: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-2'-氯-联苯-4-羧酸甲酯 (6b)

按照实施例 9 的 6a 方法,于二噁烷 (1 mL) 中将 5b (50 mg, 0.09 mmol) 用 4-甲氧羰基苯硼酸 (20 mg, 0.11 mmol)、碳酸铯 (91 mg, 0.28 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (5.4 mg, 0.006 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 5:1 ~ 0.5:1) 纯化,产生白色固体的 6b (41 mg, 74%)。

[0149] [a]_D²⁰ +78.1 (c = 0.98, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.98 (s, 3H, OAc), 2.00 (2s, 6H, 2OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.23 (dd, *J* = 6.2 Hz, 12.8 Hz, 1H, H-6b), 5.30 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.39 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.48 (m, 2H, H-1, H-3), 7.01 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.5 Hz, 1H, C₆H₃), 7.22 (m, 2H, C₆H₃), 7.41 (AA'BB' 的 A, A', *J* = 2.2 Hz, 2H, C₆H₄), 8.02 (AA'BB' 的 B, B', *J* = 2.2 Hz, 2H, C₆H₄); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 21.1 (4C, 4OAc), 52.4 (OCH₃), 62.2 (C-6), 66.1 (C-4), 68.9 (C-3), 69.4 (C-2), 69.6 (C-5), 96.2 (C-1), 115.7, 118.3, 129.4, 129.6, 129.8, 132.8 (8C, 7Ar-C, Ar-Cⁱ), 133.2 (Ar-Cⁱ), 134.6 (Ar-Cⁱ), 143.4 (Ar-Cⁱ), 155.8 (Ar-Cⁱ), 167.1, 169.9, 170.1, 170.2, 170.7 (5C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₂₉ClO₁₂ [M+Na]⁺: 615.1; 实测值 615.2; 分析: 计算值 C₂₈H₂₉ClO₁₂: C 56.71, H 4.93; 实测值 C 56.59, H 4.94。

[0150] 实施例 11: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-3',5'-二氯-联苯-4-羧酸甲酯 (6c)

按照实施例 9 的 6a 方法,于二噁烷 (1 mL) 中将 5c (50 mg, 0.09 mmol) 用 4-甲氧羰基苯硼酸 (19 mg, 0.10 mmol)、碳酸铯 (85 mg, 0.26 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (5.1 mg, 0.004 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 5:1 ~ 0.5:1) 纯化,产生白色泡沫的 6c (26 mg, 30%)。

[0151] [a]_D²⁰ +60.6 (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.03 (s, 3H, OAc), 2.07 (2s, 6H, 2OAc), 2.17 (s, 3H, OAc), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.19 (dd, *J* = 2.0 Hz, 12.4 Hz, 1H, H-6a), 4.29 (dd, *J* = 5.0 Hz, 12.4 Hz, 1H, H-6b), 4.75 (ddd, *J* = 2.0 Hz, 4.7 Hz, 10.1 Hz, 1H, H-5), 5.40 (m, 2H, H-1, H-4), 5.61 (dd, *J* = 3.3 Hz, 10.1 Hz, 1H, H-3), 5.80 (s, 1H, H-2), 7.55 (s, 2H, C₆H₂), 7.56 (AA'BB' 的 A, A', *J* = 9.5 Hz, 2H, C₆H₄), 8.09 (AABB' 的 B, B', *J* = 8.3 Hz, 2H, C₆H₄); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 21.0, 21.1 (4C, 4OAc), 52.4 (OCH₃), 62.5 (C-6), 65.9 (C-4), 68.9 (C-3), 69.5 (C-2), 71.0 (C-5), 101.4 (C-1), 127.1 (2C, 2Ar-C), 128.1 (2C, 2Ar-C), 129.6 (2C, 2Ar-Cⁱ), 130.2 (Ar-Cⁱ), 130.6 (2C, 2Ar-C), 138.6 (Ar-Cⁱ), 142.3 (Ar-Cⁱ), 149.4 (Ar-Cⁱ), 166.8, 169.9, 170.0, 170.1, 170.9 (5 C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₂₈Cl₂O₁₂ [M+Na]⁺: 649.1; 实测值 649.2; 分析: 计算值 C₂₈H₂₈Cl₂O₁₂: C 53.60, H 4.50; 实测值 C 52.90, H 4.53。

[0152] 实施例 12: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-2',6'-二氯-联苯-4-羧酸甲酯 (6d)

按照实施例 9 的 6a 方法,于二噁烷 (1 mL) 中将 5d (50 mg, 0.09 mmol) 用 4-甲氧羰基苯硼酸 (19 mg, 0.10 mmol)、碳酸铯 (85 mg, 0.26 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (5.0 mg, 0.004 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 5:1 ~ 0.5:1) 纯化,产生白色泡沫的 6d (24 mg, 28%)。

[0153] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.03 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.29 (dd, $J = 6.3$ Hz, 12.4 Hz, 1H, H-6b), 5.34 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.42 (dd, $J = 1.9$ Hz, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.50 (m, 2H, H-1, H-3), 7.21 (s, 2H, C_6H_2), 7.30, 8.10 (AA'BB' 的 A, A' 和 B, B', $J = 8.5$ Hz, 4H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9, 21.1 (4C, 4OAc), 52.5 (OCH_3), 62.4 (C-6), 65.9 (C-4), 68.7 (C-3), 69.2 (C-2), 69.7 (C-5), 96.3 (C-1), 116.9 (2C, 2Ar-C), 129.7 (2C, 2Ar-C), 130.1 (Ar-Cⁱ), 130.3 (2C, 2Ar-C), 133.7 (Ar-Cⁱ), 135.4 (2C, 2Ar-Cⁱ), 141.2 (Ar-Cⁱ), 155.5 (Ar-Cⁱ), 167.0, 169.9, 170.1, 170.2, 170.7 (5C=O); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 649.1; 实测值 649.1; 分析: 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{O}_{12}$: C 53.60, H 4.50; 实测值 C 53.74, H 4.52。

[0154] 实施例 13: 3'-(2,3,4,6-四-*o*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-4'-氯-联苯-4-羧酸甲酯 (6e)

按照实施例 9 的 6a 方法, 于二噁烷 (12 mL) 中将 5e (355 mg, 0.66 mmol) 用 4-甲氧羰基苯硼酸 (143 mg, 0.79 mmol)、碳酸铯 (645 mg, 1.98 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38.2 mg, 0.033 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 5:1 ~ 0.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 9e (179 mg, 46%)。

[0155] $[\alpha]_D^{20} +64.8$ ($c = 0.37$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.19 (s, 3H, OAc), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (m, 1H, H-6a), 4.19 (m, 1H, H-5), 4.26 (dd, $J = 5.8$ Hz, 12.1 Hz, 1H, H-6b), 5.37 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.55 (s, 1H, H-2), 5.62 (m, 2H, H-1, H-3), 7.26 (dd, $J = 1.4$ Hz, 8.2 Hz, 1H, C_6H_3), 7.42 (s, 1H, C_6H_3), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.59, 8.07 (AA'BB' 的 A, A' 和 B, B', $J = 8.2$ Hz, 4H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.7, 20.9, 21.1 (4C, 4OAc), 52.4 (OCH_3), 62.4 (C-6), 66.0 (C-4), 68.9 (C-3), 69.5 (C-2), 70.0 (C-5), 96.7 (C-1), 115.9 (Ar-C), 122.9 (Ar-C), 124.5 (Ar-Cⁱ), 127.1 (2C, 2Ar-C), 129.7 (Ar-Cⁱ), 130.4 (2C, 2Ar-C), 131.2 (Ar-C), 140.2 (Ar-Cⁱ), 144.0 (Ar-Cⁱ), 151.7 (Ar-Cⁱ), 166.9, 170.0, 170.0, 170.2, 170.7 (5 C=O); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClO}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 615.1; 实测值: 615.2。

[0156] 实施例 14: 3'-(2,3,4,6-四-*o*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯 (6f)

按照实施例 9 的 6a 方法, 于二噁烷 (1 mL) 中将 5f (48 mg, 0.10 mmol) 用 4-甲氧羰基苯硼酸 (21 mg, 0.11 mmol)、碳酸铯 (93 mg, 0.29 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.5 mg, 0.006 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 5:1 ~ 0.5:1) 纯化, 产生白色固体的 6f (29.6 mg, 56%)。

[0157] $[\alpha]_D^{20} +69.8$ ($c = 1.01$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02 (2s, 6H, 2OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.19 (s, 3H, OAc), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.26 (dd, $J = 5.5$ Hz, 12.2 Hz, 1H, H-6b), 5.36 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.46 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.57 (dd, $J = 3.5$ Hz, 10.1 Hz, 1H, H-3), 5.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 7.10 (dd, $J = 1.6$ Hz, 8.1 Hz, 1H, C_6H_4), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, C_6H_4), 7.35 (m, 1H, C_6H_4), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, C_6H_4), 7.63 (AA'BB' 的 A, A', $J = 8.5$ Hz, 2H, C_6H_4), 8.08 (AA'BB' 的 B, B', $J = 8.5$ Hz, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.8, 20.9, 21.1 (4C, 4OAc), 52.4 (OCH_3),

62.4 (C-6), 66.1 (C-4), 69.0 (C-3), 69.5 (C-5), 69.6 (C-2), 96.1 (C-1), 115.5, 116.3, 122.2, 127.3, 129.5, 130.3 (9C, 8Ar-C, Ar-Cⁱ), 141.9 (Ar-Cⁱ), 144.9 (Ar-Cⁱ), 156.2 (Ar-Cⁱ), 167.1, 170.0, 170.2, 170.2, 170.7 (5C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₃₀O₁₂ [M+Na]⁺: 581.2; 实测值: 581.1; 分析: 计算值 C₂₈H₃₀O₁₂: C 60.21, H 5.41; 实测值 C 59.78, H 5.48。

[0158] 实施例 15: 3'-氯-4'-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯 (7a)

向 6a (764 mg, 1.29 mmol) 于 MeOH (20 mL) 的溶液中, 加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (110 μL)。室温搅拌 24 小时后, 将混合物用 MeOH (40 mL) 稀释, 用 Dowex 50 x 8 (H⁺) 中和, 过滤并在真空中浓缩。残留物经反相色谱法 (水/MeOH, 1:0 ~ 1:1) 纯化, 产生白色固体的 7a (69 mg, 12%)。

[0159] [a]_D²⁰ +97.4 (c = 1.01, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD): δ 3.64 (m, 1H, H-5), 3.72 (m, 1H, H-6a), 3.78 (m, 2, H-4, H-6b), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (dd, J = 3.4 Hz, 9.5 Hz, 1H, H-3), 4.11 (dd, J = 1.8 Hz, 3.1 Hz, 1H, H-2), 5.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H-1), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C₆H₄), 7.58 (dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz, 1H, C₆H₃), 7.69 (AABB' 的 A, A', J = 8.4 Hz, 2H, C₆H₄), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H, C₆H₃), 8.08 (AABB' 的 B, B', J = 8.4 Hz, 2H, C₆H₄); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ 52.7 (OCH₃), 62.8 (C-6), 68.3 (C-4), 71.9 (C-2), 72.5 (C-3), 76.2 (C-5), 100.8 (C-1), 118.7 (Ar-C), 125.58 (Ar-Cⁱ), 127.8 (2C, 2Ar-C), 127.9 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 130.3 (Ar-Cⁱ), 131.3 (2C, 2Ar-C), 136.4 (Ar-Cⁱ), 145.3 (Ar-Cⁱ), 153.5 (Ar-Cⁱ), 168.4 (C=O); HR-MS 的计算值 C₂₀H₂₁ClO₈ [M+Na]⁺: 447.0823; 实测值 447.0820。

[0160] 实施例 16: 3'-氯-4'-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸钠 (8a)

向 6a (380 mg, 0.641 mmol) 于 MeOH (10 mL) 的溶液中, 加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (100 μL)。室温搅拌 24 小时后, 加入 0.5 M NaOH (18 mL) 并继续搅拌 24 小时。溶液在真空中浓缩, 残留物经反相色谱法 (水/MeOH, 1:0 ~ 1:1) 纯化, 产生白色固体的 8a (222 mg, 80%)。

[0161] [a]_D²⁰ +61.6 (c = 1.00, H₂O); ¹H NMR (D₂O): δ 3.66 (m, 1H, H-5), 3.73 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.79 (t, J = 9.8 Hz, 1H, H-4), 4.07 (dd, J = 3.4 Hz, 9.8 Hz, 1H, H-3), 4.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.47 (bs, 1H, H-1), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C₆H₃), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C₆H₃), 7.37 (AA' BB' 的 A, A', J = 8.1 Hz, 2H, C₆H₄), 7.41 (bs, 1H, C₆H₃), 7.86 (AABB' 的 B, B', J = 8.1 Hz, 2H, C₆H₄); ¹³C-NMR (D₂O): δ 60.6 (C-6), 66.5 (C-4), 69.0 (C-2), 70.5 (C-3), 73.9 (C-5), 98.6 (C-1), 117.5 (Ar-Cⁱ), 123.9 (Ar-Cⁱ), 126.2 (2C, 2Ar-C), 126.4 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 129.6 (2C, 2Ar-C), 135.2 (Ar-Cⁱ), 135.3 (Ar-Cⁱ), 141.0 (Ar-C), 150.4 (Ar-Cⁱ), 175.0 (C=O); HR-MS 的计算值 C₁₉H₁₈ClNaO₈ [M+H]⁺: 433.0666; 实测值 433.0670。

[0162] 实施例 17: 2'-氯-4'-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯 (7b) 和 2'-氯-4'-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸钠 (8b)

向 6b (240 mg, 0.404 mmol) 于 MeOH (10.5 mL) 的溶液中, 加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (35 μL)。室温搅拌 24 小时后, 将混合物拆分 (1:1)。将一部分用 MeOH (40 mL) 稀释, 用 Dowex 50 x 8 (H⁺) 中和, 过滤并在真空中浓缩。残留物经反相色谱法 (水/MeOH, 1:0 ~ 1:1) 纯化, 产生白色固体的 7b (74 mg, 86%)。

[0163] 将另一部分与 0.5 M NaOH 水溶液 (6 mL) 混合, 再搅拌 24 小时, 然后在真空中浓

缩。残留物经反相色谱法(水/MeOH, 1:0 ~ 1:1)纯化,产生白色固体的8b (82.2 mg, 94%)。

[0164] 2'-氯-4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯(7b)

$[a]_D^{20} +109.2$ ($c = 1.02, \text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 3.58 (ddd, $J = 2.4 \text{ Hz}, 5.4 \text{ Hz}, 9.8 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.73 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.79 (dd, $J = 2.4 \text{ Hz}, 12.0 \text{ Hz}$, 1H, H-6b), 3.90 (dd, $J = 3.4 \text{ Hz}, 9.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}, 3.4 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.55 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 7.17 (dd, $J = 2.5 \text{ Hz}, 8.5 \text{ Hz}$, 1H, C_6H_3), 7.32 (m, 2H, C_6H_3), 7.51 (AA'BB' 的 A, A', $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, C_6H_4), 8.06 (AABB' 的 B, B', $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 52.9 (OCH_3), 62.8 (C-6), 68.3 (C-4), 71.9 (C-2), 72.5 (C-3), 75.7 (C-5), 100.4 (C-1), 116.9, 119.3, 130.3, 131.0, 133.1 (9C, 7Ar-C, 2Ar-Cⁱ), 133.8 (Ar-Cⁱ), 134.8 (Ar-Cⁱ), 145.4 (Ar-Cⁱ), 158.2 (Ar-Cⁱ), 168.4 (C=O); HR-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 447.0823; 实测值 447.0823。

[0165] 2'-氯-4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸钠(8b)

$[a]_D^{20} +74.6$ ($c = 1.01, \text{H}_2\text{O}$); $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 3.65 (ddd, $J = 2.5 \text{ Hz}, 5.1 \text{ Hz}, 9.9 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.75 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 4.03 (dd, $J = 3.5 \text{ Hz}, 9.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.12 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}, 3.4 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.58 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 7.08 (dd, $J = 2.5 \text{ Hz}, 8.6 \text{ Hz}$, 1H, C_6H_3), 7.28 (m, 2H, C_6H_3), 7.44 (AA'BB' 的 A, A', $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, C_6H_4), 7.90 (AA'BB' 的 B, B', $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ 61.2 (C-6), 67.1 (C-4), 70.4 (C-2), 71.0 (C-3), 74.1 (C-5), 98.7 (C-1), 116.3, 118.8, 129.3, 130.0, 132.7 (7C, 7Ar-C), 132.8 (Ar-Cⁱ), 134.3 (Ar-Cⁱ), 135.9 (Ar-Cⁱ), 141.9 (Ar-Cⁱ), 155.9 (Ar-Cⁱ), 175.8 (C=O); HR-MS 的计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNaO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.0666; 实测值 433.0666。

[0166] 实施例 18: 3',5'-二氯-4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯(7c)

向 6c (208 mg, 0.131 mmol) 于 MeOH (10 mL) 的溶液中,加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (40 μL)。室温搅拌 24 小时后,将混合物用 MeOH (20 mL) 稀释,用 Dowex 50 x 8 (H⁺) 中和,过滤并在真空中浓缩。残留物经反相色谱法(水/MeOH, 1:0 ~ 1:1)纯化,产生白色固体的 7c (33 mg, 70%)。

[0167] $[a]_D^{20} +98.9$ ($c = 1.01, \text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 3.79 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 2H, H-6a, H-6b), 3.83 (t, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (dd, $J = 3.3 \text{ Hz}, 9.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.24 (dt, $J = 3.3 \text{ Hz}, 9.8 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.34 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}, 3.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.43 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 7.68 (AABB' 的 A, A', $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H, C_6H_4), 7.69 (s, 2H, C_6H_2), 8.05 (AABB' 的 B, B', $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD): δ 52.9 (OCH_3), 62.6 (C-6), 67.9 (C-4), 72.1 (C-2), 72.3 (C-3), 77.0 (C-5), 106.4 (C-1), 113.0 (Ar-Cⁱ), 128.2 (2C, 2Ar-C), 129.1 (2C, 2Ar-C), 130.9 (Ar-Cⁱ), 131.1 (Ar-Cⁱ), 131.4 (2C, 2Ar-C), 139.2 (Ar-Cⁱ), 143.6 (Ar-Cⁱ), 151.5 (Ar-Cⁱ), 168.2 (C=O); HR-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 481.0433; 实测值 481.0430。

[0168] 实施例 19: 2',6'-二氯-4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯(7d)

向 6d (51 mg, 0.065 mmol) 于 MeOH (10 mL) 的溶液中,加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (40 μL)。室温搅拌 24 小时后,将混合物用 MeOH (20 mL) 稀释,用 Dowex 50 x 8 (H⁺) 中和,过滤并在真空中浓缩。残留物经反相色谱法(水/MeOH, 1:0 ~ 1:1)纯化,产生白色固体的 7d (29 mg, 77%)。

[0169] $[\alpha]_D^{20} +96.7$ ($c = 1.01, \text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 3.54 (m, 1H, H-5), 3.70 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.78 (dd, $J = 2.3$ Hz, 12.1 Hz, 1H, H-6b), 3.85 (dd, $J = 3.4$ Hz, 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.2 Hz, 1H, H-2), 5.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 7.28 (s, 2H, C_6H_2), 7.31 (AABB' 的 A, A', $J = 8.3$ Hz, 2H, C_6H_4), 8.06 (AABB' 的 B, B', $J = 8.3$ Hz, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD): δ 52.9 (OCH_3), 62.7 (C-6), 68.3 (C-4), 71.8 (C-2), 72.4 (C-3), 76.1 (C-5), 100.6 (C-1), 118.0 (2C, Ar-C), 130.6 (2C, 2Ar-C), 131.1 (Ar-Cⁱ), 131.7 (2C, 2Ar-C), 133.8 (Ar-Cⁱ), 136.0 (2C, 2Ar-Cⁱ), 143.1 (Ar-Cⁱ), 158.0 (Ar-Cⁱ), 168.4 (C=O); HR-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 481.0433; 实测值 481.0432。

[0170] 实施例 20: 4'-氯-3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯 (7e) 和 4'-氯-3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸钠 (8e)

向 6e (167 mg, 0.282 mmol) 于 MeOH (10 mL) 的溶液中, 加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (35 μ L)。室温搅拌 24 小时后, 将混合物拆分 (1:1)。将一部分用 MeOH (20 mL) 稀释, 用 Dowex 50 x 8 (H⁺) 中和, 过滤并在真空中浓缩。残留物经反相色谱法 (水/MeOH, 1:0 ~ 1:1) 纯化, 产生白色固体的 7e (40 mg, 67%)。

[0171] 将另一部分与 0.5 M NaOH 水溶液 (2.8 mL) 混合, 再搅拌 24 小时, 然后在真空中浓缩。残留物经反相色谱法 (水/MeOH, 1:0 ~ 1:1) 纯化, 产生白色固体的 8e (58 mg, 95%)。

[0172] 4'-氯-3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯 (7e)

$[\alpha]_D^{20} +122.5$ ($c = 0.99, \text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 3.75 (m, 3H, H-4, H-5, H-6a), 3.84 (m, 1H, H-6b), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (dd, $J = 3.4$ Hz, 9.0 Hz, 1H, H-3), 4.16 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.2 Hz, 1H, H-2), 5.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 7.36 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz, 1H, C_6H_3), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.77 (AABB' 的 A, A', $J = 8.4$ Hz, 2H, C_6H_4), 8.10 (AABB' 的 B, B', $J = 8.4$ Hz, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 52.8 (OCH_3), 62.8 (C-6), 68.5 (C-4), 72.0 (C-2), 72.5 (C-3), 76.1 (C-5), 101.2 (C-1), 117.6 (Ar-C), 123.2 (Ar-C), 125.3 (Ar-Cⁱ), 128.4 (2C, 2Ar-C), 130.6 (Ar-Cⁱ), 131.3 (2C, 2Ar-C), 131.8 (Ar-C), 141.4 (Ar-Cⁱ), 145.8 (Ar-Cⁱ), 153.9 (Ar-Cⁱ), 168.4 (C=O); HR-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 447.0823; 实测值 447.0821。

[0173] 4'-氯-3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸钠 (8e)

$[\alpha]_D^{20} +108.3$ ($c = 1.00, \text{H}_2\text{O}$); $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 3.77 (m, 4H, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 4.11 (dd, $J = 3.2$ Hz, 8.5 Hz, 1H, H-3), 4.23 (bs, 1H, H-2), 5.59 (s, 1H, H-1), 7.24 (d, $J = 8.2$, 1H, C_6H_3), 7.40 (s, 1H, C_6H_3), 7.42 (d, $J = 4.6$, 1H, C_6H_3), 7.57 (AA'BB' 的 A, A', $J = 8.2$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.91 (AA'BB' 的 B, B', $J = 8.1$ Hz, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ 60.7 (C-4), 66.6 (C-6), 69.8 (C-2), 70.5 (C-3), 74.0 (C-5), 100.0 (C-1), 116.4 (Ar-C), 122.6 (Ar-C), 123.5 (Ar-Cⁱ), 126.6 (2C, 2Ar-C), 129.5 (2C, 2Ar-C), 130.6 (Ar-C), 135.6 (Ar-Cⁱ), 139.9 (Ar-C), 141.5 (Ar-Cⁱ), 151.0 (Ar-Cⁱ), 175.2 (C=O); HR-MS 的计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNaO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.0666; 实测值 433.0665。

[0174] 实施例 21: 3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯 (7f) 和 3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸钠 (8f)

向 6f (195 mg, 0.349 mmol) 于 MeOH (10 mL) 的溶液中, 加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (40 μ L)。室温搅拌 24 小时后, 将混合物拆分 (1:1)。将一部分用 MeOH (30 mL) 稀

释,用Dowex 50 x 8 (H⁺)中和,过滤并在真空中浓缩。残留物经LC-MS (水 + 0.2% HCOOH/MeCN + 0.2% HCOOH, 2.3:1 ~ 1:1) 纯化,产生白色固体的7f (35 mg, 52%)。

[0175] 将另一部分与0.5 M NaOH水溶液(3.5 mL)混合,再搅拌24小时,然后在真空中浓缩。残留物经反相色谱法(水/MeOH, 1:0 ~ 1:1)纯化,产生白色固体的8f (51.9 mg, 75%)。

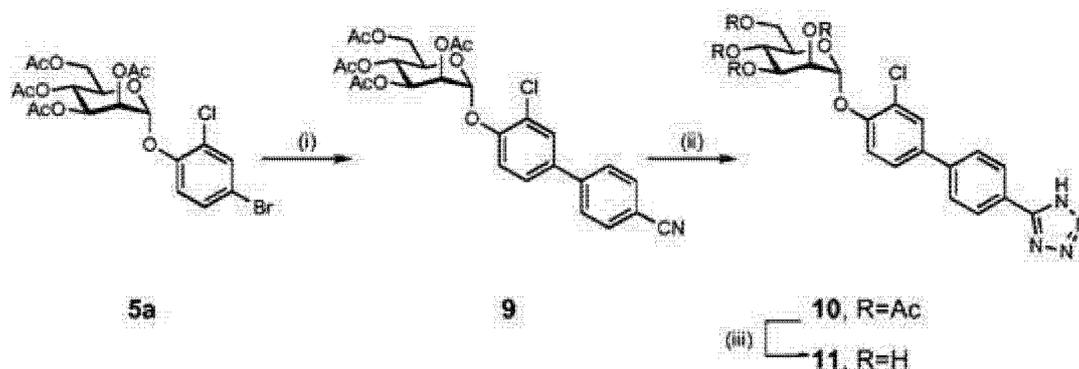
[0176] 3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸甲酯(7f)

[a]_D²⁰ +79.8 (c = 0.96, MeCN/H₂O, 4:1); ¹H NMR (DMSO-d⁶): δ 3.47 (m, 3H, H-4, H-5, H-6a), 3.61 (m, 1H, H-6b), 3.71 (bs, 1H, H-3), 3.87 (m, 4H, H-2, OCH₃), 4.51 (bs, 1H, OH-6), 4.79 (bs, 1H, OH-3), 4.86 (bs, 1H, OH-4), 5.05 (bs, 1H, OH-2), 5.47 (s, 1H, H-1), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H, C₆H₄), 7.41 (m, 3H, C₆H₄), 7.84 (AABB' 的 A, A', J = 8.1 Hz, 2H, C₆H₄), 8.02 (AA'BB' 的 B, B', J = 8.1 Hz, 2H, C₆H₄); ¹³C-NMR (DMSO-d⁶): δ 52.2 (OCH₃), 61.1 (C-6), 66.7 (C-4), 70.1 (C-2), 70.6 (C-3), 75.0 (C-5), 99.0 (C-1), 115.4 (Ar-C), 116.9 (Ar-C), 120.7 (Ar-C), 127.1 (2C, 2Ar-C), 128.5 (Ar-Cⁱ), 129.7 (2C, 2Ar-C), 130.2 (Ar-C), 140.2 (Ar-C), 144.4 (Ar-Cⁱ), 156.9 (Ar-Cⁱ), 166.0 (C=O); HR-MS 的计算值 C₂₀H₂₂O₈ [M+Na]⁺: 413.1212; 实测值 413.1217。

[0177] 3'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸钠(8f)

[a]_D²⁰ +76.0 (c = 1.00, H₂O); ¹H NMR (D₂O): δ 3.78 (m, 4H, H-4, H-5, H-6a, H-6b), 4.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3), 4.19 (s, 1H, H-2), 5.64 (s, 1H, H-1), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H, C₆H₄), 7.39 (bs, 2H, C₆H₄), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.67 (AA'BB' 的 A, A', J = 8.0 Hz, 2H, C₆H₄), 7.94 (AA'BB' 的 B, B', J = 8.0 Hz, 2H, C₆H₄); ¹³C-NMR (D₂O): δ 60.8 (C-4), 66.7 (C-6), 70.0 (C-2), 70.5 (C-3), 73.5 (C-5), 98.4 (C-1), 115.9 (Ar-C), 116.5 (Ar-C), 121.7 (Ar-C), 126.9 (2C, 2Ar-C), 129.6 (2C, 2Ar-C), 130.4 (Ar-C), 135.5 (Ar-Cⁱ), 141.7 (Ar-Cⁱ), 142.5 (Ar-C), 156.0 (Ar-Cⁱ), 175.4 (C=O); HR-MS 的计算值 C₁₉H₁₉NaO₈ [M+H]⁺: 399.1056; 实测值 399.1055。

[0178] 为了制备其中R¹为4-氰基苯基和4-四唑基苯基的式(I)化合物(实施例22-24), 应用下列方法:



方案3. 四唑11的合成。(i) 4-氰基苯基硼酸, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 二噁烷, 120°C, 8.3小时;(ii) TMSN₃, TBAF, THF, 85°C, 2天;(iii) NaOMe, MeOH, 室温, 24小时。

[0179] 实施例22: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-3'-氯-联苯-4-甲腈(9)

按照实施例9的6a方法,于二噁烷(2 mL)中将化合物5a(60 mg, 0.11 mmol)用4-氰

基苯硼酸 (20 mg, 0.13 mmol)、碳酸铯 (109 mg, 0.34 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.5 mg, 0.006 mmol) 处理。残留物经快速色谱法 (石油醚/EtOAc, 5:1 ~ 0.5:1) 纯化, 产生白色泡沫的 9 (22 mg, 35%)。

[0180] $[\alpha]_D^{20} +75.1$ ($c = 1.02, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.20 (s, 3H, OAc), 4.08 (dd, $J = 2.4$ Hz, 12.3 Hz, 1H, H-6a), 4.15 (ddd, $J = 2.2$ Hz, 5.1 Hz, 10.1 Hz, 1H, H-5), 4.27 (dd, $J = 5.1$ Hz, 12.3 Hz, 1H, H-6b), 5.39 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.53 (dd, $J = 1.9$ Hz, 3.3 Hz, 1H, H-2), 5.61 (m, 2H, H-1, H-3), 7.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.41 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.6 Hz, 1H, C_6H_3), 7.60 (AA' BB' 的 A, A', $J = 8.5$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.71 (AA' BB' 的 B, B', $J = 8.4$ Hz, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9, 21.1 (4C, 4OAc), 62.2 (C-6), 65.9 (C-4), 68.9 (C-3), 69.5 (C-2), 70.1 (C-5), 96.8 (C-1), 111.5 (Ar-Cⁱ), 117.4 (Ar-C), 118.9 (CN), 125.3 (Ar-Cⁱ), 126.7 (Ar-C), 127.6 (2C, 2Ar-C), 129.5 (Ar-C), 133.0 (2C, 2Ar-C), 135.4 (Ar-Cⁱ), 143.7 (Ar-Cⁱ), 151.8 (Ar-Cⁱ), 169.9, 170.0, 170.2, 170.7 (4C=O); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClNO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 582.1; 实测值 582.2; 分析: 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClNO}_{10}$: C 57.91, H 4.68, N 2.50; 实测值 C 58.47, H 4.96, N 2.32。

[0181] 实施例 23: 5-[4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-3'-氯-联苯-4-基]-1H-四唑 (10)

向装备磁力搅拌器的反应瓶中, 加入 9 (40 mg, 0.07 mmol, 1 当量)、叠氮化三甲基硅烷 (12 mg, 0.105 mmol, 1.5 当量) 和 1 M 于 THF 中的氟化四丁铵 (TBAF) (9.2 mg, 0.035 mmol, 0.5 当量)。将形成的混合物搅拌下 85°C 加热 3 天。将粗制的反应混合物溶于乙酸乙酯 (10 mL), 并用 1 M HCl 水溶液 (3 x 5 mL) 洗涤有机相, 除去 TBAF。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 和在真空中浓缩。残留物经硅胶色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 1:0 ~ 4:1) 纯化, 产生白色固体的 10 (28 mg, 67%)。

[0182] $[\alpha]_D^{20} +59.0$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.04 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.21 (s, 3H, OAc), 4.10 (dd, $J = 1.8$ Hz, 12.1 Hz, 1H, H-6a), 4.18 (ddd, $J = 1.9$ Hz, 4.7 Hz, 9.9 Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd, $J = 5.2$ Hz, 12.3 Hz, 1H, H-6b), 5.41 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.56 (m, 1H, H-2), 5.60 (s, 1H, H-1), 5.63 (dd, $J = 3.4$ Hz, 10.1 Hz, 1H, H-3), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.42 (dd, $J = 1.9$ Hz, 8.5 Hz, 1H, C_6H_3), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.64 (AABB' 的 A, A', $J = 8.3$ Hz, 2H, C_6H_4), 8.16 (AA' BB' 的 B, B', $J = 8.2$ Hz, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.0, 21.1 (4C, 4OAc), 62.3 (C-6), 65.9 (C-4), 69.3 (C-3), 69.5 (C-2), 70.0 (C-5), 96.7 (C-1), 117.4 (Ar-C), 123.5 (Ar-Cⁱ), 125.1 (Ar-Cⁱ), 126.6 (Ar-C), 127.8 (2C, 2Ar-C), 128.1 (2C, 2Ar-C), 129.3 (Ar-C), 136.1 (Ar-Cⁱ), 142.1 (Ar-Cⁱ), 151.2 (2C, 2Ar-Cⁱ), 170.1, 170.5, 170.9, 171.0 (4C=O); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 625.1; 实测值 625.2。

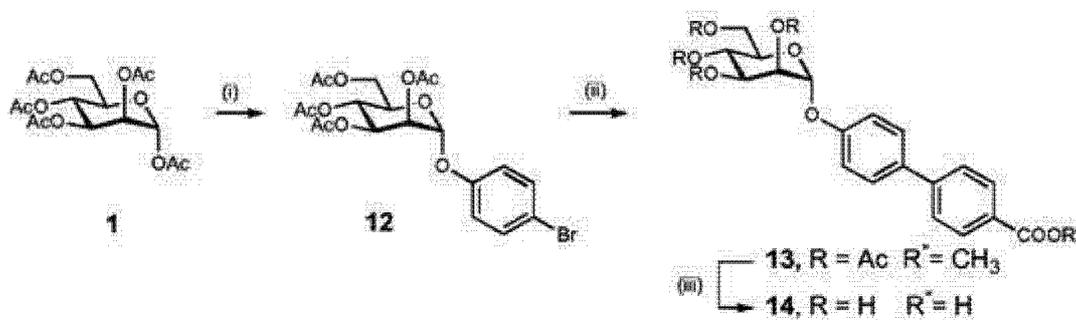
[0183] 实施例 24: 5-[3'-氯-4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-基]-1H-四唑 (11)

向 10 (22 mg, 0.036 mmol) 于 MeOH (2 mL) 的溶液中, 加入 3 M 于 MeOH 中的 NaOMe (100 μL)。室温搅拌 24 小时后, 将混合物用 MeOH (10 mL) 稀释, 用 Dowex 50 x 8 (H^+) 中和, 过滤并在真空中浓缩。残留物经硅胶色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 1:0 ~ 1:1) 纯化, 产

生白色固体的 11 (9 mg, 54%)。

[0184] $[\alpha]_D^{20} +59.0$ ($c = 1.42, \text{DMSO}$) ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3.45 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.54 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-4), 3.60 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-6b), 3.76 (dd, $J = 3.1$ Hz, 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.91 (bs, 1H, H-2), 4.54, 4.82, 4.86, 5.18 (4bs, 4H, 4 OH), 5.55 (s, 1H, H-1), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.69 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.6 Hz, 1H, C_6H_3), 7.83 (AA' BB' 的 A, A', $J = 8.3$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C_6H_3), 8.10 (AA' BB' 的 B, B', $J = 8.2$ Hz, 2H, C_6H_4) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 60.9 (C-6), 66.5 (C-4), 69.9 (C-3), 70.6 (C-2), 75.5 (C-5), 99.3 (C-1), 117.6 (Ar-C), 123.5 (2C, 2Ar-Cⁱ), 126.4 (Ar-C), 126.9 (2C, 2Ar-C), 127.0 (2C, 2Ar-C), 127.8 (Ar-C), 134.2 (Ar-Cⁱ), 139.0 (Ar-Cⁱ), 151.3 (Ar-Cⁱ), 157.2 (Ar-Cⁱ) ; ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.1 ; 实测值 457.3。

[0185] 在替代的合成方式中, 将 α -D-甘露糖五乙酸酯直接转换为 4-溴苯基衍生物, 然后将其反应, 得到更多的其中 R^1 为 4-甲氧羰基苯基和 4-羧基苯基的式 (I) 化合物 (实施例 25 ~ 27):



方案 4. (i) 4-溴苯酚 (4g), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 甲苯, 30°C , 30 小时 ; (ii) 4-甲氧羰基-苯基硼酸, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, S-Phos, 二噁烷 / 甲苯, 80°C , 14-134 小时 ; (iii) NaOMe, MeOH, LiOH, H_2O , 室温, 7 天。

[0186] 实施例 25: 4-溴苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (12)

将 1,2,3,4,6-五-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (α -D-甘露糖五乙酸酯 1,500 mg, 1.28 mmol, 1.0 当量) 溶于无水甲苯 (5 mL), 加入 4-溴苯酚 (4g, 266 mg, 1.53 mmol, 1.2 当量), 接着通过注射器加入 BF_3 乙醚配合物 (30 μL , 0.24 mmol, 0.2 当量)。混合物在 30°C 搅拌 30 小时。将反应混合物冷却, 并溶于甲苯 (20 mL)。有机层随后用饱和的 NaHCO_3 溶液 (20 mL) 和盐水 (2 x 30 mL) 洗涤。水层用甲苯 (2 x 40 mL) 提取。将有机层合并, 经 Na_2SO_4 干燥。减压下蒸发除去溶剂, 得到残留物, 将其在硅胶上经色谱法 (石油醚 / EtOAc, 10:0.5 ~ 0:10) 纯化, 获得白色固体的 12 (248 mg, 38.5%)。

[0187] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.06 (s, 9H, 3 OAc), 2.19 (s, 3H, OAc), 4.06 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.27 (dd, $J = 5.6$ Hz, 12.4 Hz, 1H, H-6b), 5.36 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-4), 5.43 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.48 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 5.53 (dd, $J = 3.5$ Hz, 10.1 Hz, 1H, H-3), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, C_6H_4) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.71, 20.73, 20.74, 20.91 (4 OAc), 62.10 (C-6), 65.85 (C-4), 68.77 (C-3), 69.26 (C-2), 69.32 (C-5), 95.88 (C-1), 115.59, 118.31, 132.56, 154.65 (6C, C_6H_4), 170.01 (4 C=O)。

[0188] 实施例 26: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧

酸甲酯 (13)

将 Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol) 加入无水 Schlenk 管中。在抽成真空接着用氩气冲洗后,向该管中加入 4'-溴苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-甘露-吡喃糖苷 (12,79 mg, 0.15 mmol, 1.0 当量) 和 4-甲氧羰基苯硼酸 (42.3 mg, 0.23 mmol, 1.5 当量)。注入二噁烷 (2 mL), 并将该管超声波浴下脱气 10 分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.6 mg, 0.0015 mmol, 0.01 当量) 和 S-Phos (3.2 mg, 0.0075 mmol, 0.05 当量), 颜色由红色变成橙色, 表示形成活化的催化剂。将反应混合物搅拌, 并在 80 °C 持续 14 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释, 用饱和的 NaHCO_3 溶液 (30 mL) 随后用盐水 (2 x 30 mL) 洗涤。分离后的水层用 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) 提取。合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中蒸发溶剂后, 将形成的粗产品在硅胶上用石油醚/EtOAc (10:2 to 10:4) 洗脱经色谱法纯化, 得到白色固体的 13 (60.7 mg, 69%)。

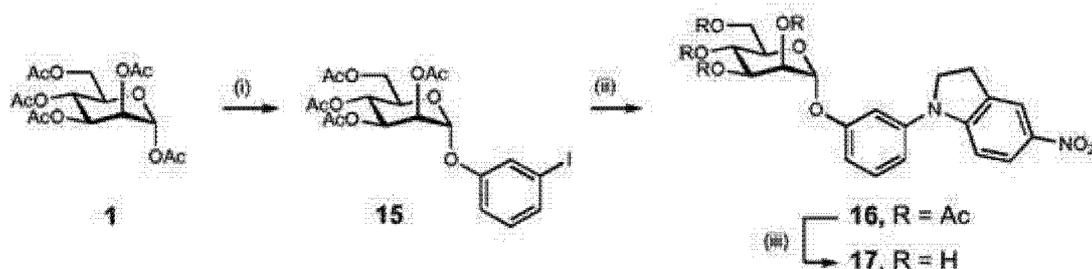
[0189] $[\alpha]_D^{20} +80.8$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.19 (s, 3H, OAc), 3.91 (s, 3H, CH_3), 4.08 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.27 (dd, $J = 5.2$ Hz, 12.2 Hz, 1H, H-5), 5.37 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 5.45 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.56 (m, 2H, H-1, H-2), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H ar), 7.57 (dd, $J = 8.6$ Hz, 18.0 Hz, 4H, H ar), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.74, 20.75, 20.77, 20.95 (4 OAc), 52.19 (CH_3), 62.11 (C-6), 65.90 (C-4) 68.87 (C-3), 69.29, 69.37 (C-2, C-5), 95.79 (C-1), 116.91, 126.70, 128.54, 128.69, 130.18, 134.84, 144.75, 155.70 (12C, C ar), 167.00, 169.78, 170.02, 170.05, 170.57 (5 C=O); MS (ESI) 的计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NaO}_{12}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 581.2; 实测值 581.0。

[0190] 实施例 27: 4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-羧酸 (14)

将化合物 13 (57 mg, 0.1 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL), 加入新鲜配制的甲醇钠溶液 (0.3 mL), 将反应混合物室温搅拌。95 小时后向反应中加入水 (10 mL)。加入 LiOH (100 mg)。开始反应 7 天后, 混合物经离子交换树脂 (Dowex 50 x 8) 中和, 过滤, 用 MeOH 洗涤。在真空中除去溶剂, 形成的残留物经反相色谱法 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 10:0 ~ 10:4) 纯化, 产生白色固体的 14 (14.3 mg, 37%)。

[0191] $[\alpha]_D^{20} +103$ ($c = 0.1, \text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): δ 3.60 (m, 1H, H-5), 3.72 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-4), 3.89 (dd, $J = 3.4$ Hz, 9.5 Hz, 1H, H-3), 4.00 (dd, $J = 1.8$ Hz, 3.3 Hz, 1H, H-2), 5.51 (s, 1H, H-1), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.60 (dd, $J = 8.6$ Hz, 11.8 Hz, 2H, C_6H_4), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, C_6H_4), 8.46 (s, 2H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD): δ 63.24 (C-6), 68.90 (C-4), 72.56 (C-2), 72.99 (C-3), 76.06 (C-5), 100.70 (C-1), 118.74, 128.00, 129.93, 131.83 (12C, C_6H_4); MS (ESI) 的计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8$ $[\text{M}]^-$: 376.12; 实测值 376.12。

[0192] 为了制备其中 R^1 为 3-(5-硝基二氢吡啶-1-基) 的式 (I) 化合物 (实施例 28-30), 应用下列方法:



方案 5. (i) 3-碘苯酚 (4h), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 甲苯, 40°C , 90 小时; (ii) 5-硝基二氢吡唑, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-Phos, 二噁烷, Ac_2O , 吡啶, 80°C , 53 小时; (iii) NaOMe, MeOH, 室温, 23 小时。

[0193] 实施例 28: 3-碘苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (15)

将热的抽成真空的烧瓶中装入 α -D-甘露糖五乙酸酯 (1, 2.00 g, 5.12 mmol, 1.0 当量) 和 3-碘苯酚 (4h, 1.36 g, 6.15 mmol, 1.2 当量)。在搅拌和氩气气氛下将反应物溶于无水甲苯。然后滴加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (125 μL , 1.02 mmol, 0.2 当量)。将反应混合物在 40°C 搅拌 90 小时。向反应混合物中加入冰冷的 NaOH 溶液 (1 M, 40 mL) 和甲苯 (50 mL), 分离相层。有机层用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤, 水层用甲苯 (2 x 50 mL) 提取。合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥。减压下蒸发除去溶剂, 得到残留物, 将其在硅胶上 (石油醚/EtOAc, 10:1.5 ~ 2:1) 经色谱法纯化, 获得 15 (1.57 g, 56%)。

[0194] $[\alpha]_D^{20} +110.1$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02, 2.16 (s, 12H, OAc), 4.04 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.25 (m, 1H, H-6b), 5.32 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.39 (dd, $J = 1.9$ Hz, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 5.50 (dd, $J = 3.5$ Hz, 10.0 Hz, 1H, H-3), 7.02 (m, 2H, C_6H_4), 7.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 7.3 Hz, 1H, C_6H_4), 7.47 (s, 1H, C_6H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.90, 20.99, 21.06 (4 OAc), 62.36 (C-6), 66.07 (C-4), 68.90 (C-3), 69.40, 69.51 (2C, C-2, C-5), 95.98 (C-1), 116.33, 125.80, 131.16, 132.44, 156.16 (6C, C_6H_4), 169.93, 170.11, 170.15, 170.77 (4 C=O); MS (ESI) 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{InaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 573.0; 实测值 572.9。

[0195] 实施例 29: 3-(5-硝基二氢吡唑-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (16)

将无水的 Schlenk 管中装入 Cs_2CO_3 (266 mg, 0.816 mmol, 3 当量)。将该管抽真空 30 分钟, 然后用氩气冲洗, 并向该管中加入 3-碘苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 15 (150 mg, 0.272 mmol, 1 当量), 随后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.8 mg, 0.0027 mmol, 0.01 当量) 和 X-Phos (6.5 mg, 0.0136 mmol, 0.05 当量)。混合物溶于无水二噁烷 (5 mL)。溶剂超声波浴下脱气 20 分钟。然后加入 5-硝基二氢吡唑 (67.3 mg, 0.41 mmol, 1.5 当量)。将混合物加热至 80°C 并搅拌 53 小时。用 TLC (石油醚/EtOAc 3:1) 和质谱法帮忙监测反应, 表明反应过程中形成部分脱乙酰化的甘露糖苷。因此, 反应开始 50 小时后, 加入无水吡啶 (2 mL) 和无水醋酸酐 (1 mL), 以完全恢复为受保护的甘露糖苷。然后向反应混合物中加入 EtOAc (30 mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (50 mL)。分离相层, 有机相用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤。水层用 EtOAc (3 x 30 mL) 提取。将合并后的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。残留物用硅胶色谱法 (石油醚/EtOAc, 梯度从 10:1 至 1:1) 纯化。获得橙色固体化合物 16 (128 mg, 80%)。

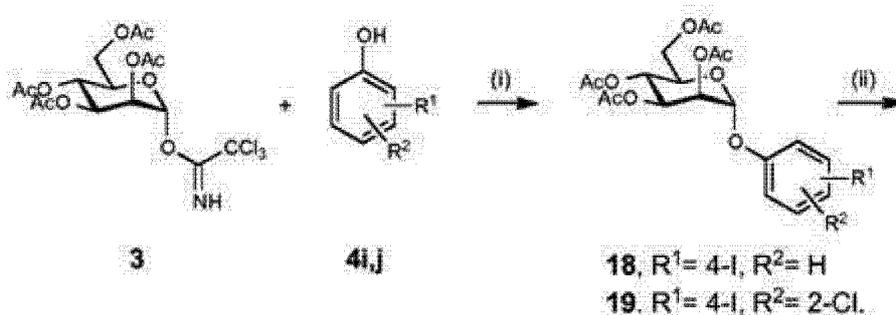
[0196] $[\alpha]_D^{20} + 59.3$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02 (m, 9H, OAc), 2.20 (s, 3H, OAc), 3.21 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.11 (m, 4H, CH_2 , H-6a, H-5), 4.26 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6b), 5.37 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4), 5.43 (s, 1H, H-2), 5.53 (m, 2H, H-1, H-3), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C_6H_4), 6.98 (m, 3H, C_6H_4 , C_6H_3), 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, C_6H_4), 8.00 (s, 1H, C_6H_3), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, C_6H_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.89, 20.92, 20.94, (3 OAc), 21.12 (OAc), 27.29 (CH_2), 53.36 (CH_2), 62.30 (C-6), 66.07 (C-4), 69.01 (C-3), 69.54, 69.56 (2C, C-2, C-5), 96.00 (C-1), 106.66, 107.96, 111.47, 114.09, 121.37, 126.13, 130.70 (8C, 芳香族的C), 143.38 (1 C, 芳香族的 C-O) 152.64, (1 C, 芳香族的C-N), 169.92, 170.23, 170.25, 170.71 (4 C=O); MS (ESI) 的计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 587.2; 实测值 587.2。

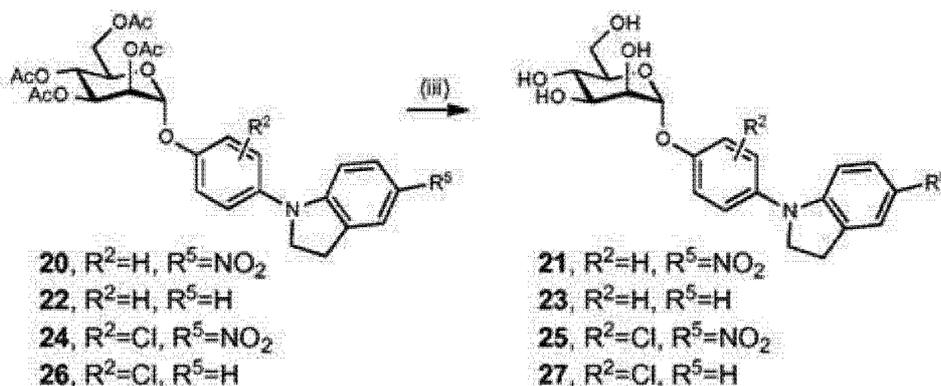
[0197] 实施例 30: 3-(5-硝基二氢吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (17)

将乙酰化的化合物 16 (127 mg, 0.21 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL), 加入新鲜配制的甲醇钠溶液 (0.2 mL), 并将反应混合物室温搅拌直至 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1) 显示原料消失 (23 小时)。用冰醋酸中和反应混合物。将混合物浓缩, 经反相色谱法 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 梯度从 100:0 至 60:40) 纯化, 产生未保护的甘露糖苷 17 (68 mg, 60%)。

[0198] $[\alpha]_D^{20} + 105.5$ ($c = 1, \text{MeOH}$); $^1\text{H NMR}$ (MeOD): δ 3.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.53 (m, 1H, H-5), 3.66 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-4), 3.81 (dd, $J = 3.3$ Hz, 9.4 Hz, 1H, H-3), 3.92 (dd, $J = 1.72$ Hz, 3.1 Hz, 1H, H-2), 4.00 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.40 (s, 1H, H-1), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C_6H_4), 6.88 (m, 2H, C_6H_4 , C_6H_3), 6.98 (s, 1H, C_6H_4), 7.22 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, C_6H_4), 7.85 (s, 1H, C_6H_3), 7.89 (d, 1H, C_6H_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD): δ 27.88 (1 C, CH_2), 54.34 (1 C, CH_2), 62.73 (C-6), 68.38 (C-4), 71.98 (C-2), 72.42 (C-3), 75.55 (C-5), 100.27 (C-1), 107.33, 109.34, 113.37 (3C, C_6H_4), 114.68, 121.91, 126.81 (3C, C_6H_3), 131.45 (1 C, C_6H_4), 133.70, 144.43 (2C, 芳香族的C-N), 154.32 (1 C, 芳香族的C-O), 158.89 (1 C, 芳香族的C-N); MS (ESI) 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441.1; 实测值 441.2。

[0199] 在替代的合成方式中, 制得其中 R^1 为 4-(5-硝基-二氢吡啶-1-基) 的式 (I) 化合物 (实施例 31 ~ 40):





方案 6: (i) TMSOTf, PhMe, 室温 ;(ii) Cs₂CO₃, 5-硝基二氢吡啶或二氢吡啶, x-Phos, Pd₂(dba)₃, PhMe, 80°C ;(iii) NaOMe, MeOH.

[0200] 实施例 31: 4-碘苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (18)

在氩气气氛下的无水烧瓶中,将 3 (1.0 g, 2.03 mmol) 和 4-碘苯酚 (4i, 536 mg, 2.44 mmol) 溶于无水甲苯 (6 mL)。加入 TMSOTf (45.1 mg, 0.203 mmol), 并将混合物室温搅拌 2.5 小时。反应混合物用 EtOAc (50 mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 稀释。水层用 EtOAc (2 x 100 mL) 提取。合并后的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 减压下蒸发除去溶剂。残留物经硅胶色谱法 (梯度为 5%-20% EtOAc/ 石油醚 (petrol ether)) 纯化, 产生白色固体的产品 18 (2.7 g, 100%)。

[0201] [a]_D²⁰ +72 (c = 1, CHCl₃) ;¹H NMR (CDCl₃): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 6H, 2OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 4.02 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.23 (dd, J = 5.6, 12.5 Hz, 1H, H-6b), 5.32 (t, J = 10.2 Hz, 1H, H-4), 5.39 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H, H-2), 5.45 (s, 1H, H-1), 5.49 (dd, J = 3.5, 10.1 Hz, 1H, H-3), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H, C₆H₄), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H, C₆H₄) ;¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.86, 20.88, 21.05, (4C, 4OAc), 62.24 (C-6), 66.00 (C-4), 68.92 (C-3), 69.41, 69.48 (C-2, C-5), 86.01 (C₆H₄-I), 95.91 (C-1), 118.95, 138.69, (4C, C₆H₄), 155.57 (C₆H₄-O), 169.89, 170.11, 170.13, 170.67 (4 C=O) ;ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₃IaO₁₀ [M+Na] : 573.02 ;实测值 573.02。

[0202] 实施例 32: 2-氯-4-碘苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (19)

按照实施例 31 合成 18 的方法, 在氩气气氛下将三氯乙酰亚胺酯 (trichloroacetimidate) 3 (500 mg, 1.01 mmol) 和 2-氯-4-碘苯酚 (4j, 309 mg, 1.22 mmol) 溶于无水 (无水的) 甲苯 (7 mL)。加入 TMSOTf (22.56 mg, 0.1 mmol), 并将混合物室温搅拌 2.5 小时。在后处理后, 残留物经硅胶色谱法 (梯度为 5-30% EtOAc/ 石油醚) 纯化, 产生白色固体的产品 19 (430 mg, 73%)。

[0203] [a]_D²⁰ +60.2 (c = 0.5, CH₂Cl₂) ;¹H NMR (CDCl₃): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 4.05 (dd, J = 2.3, 12.2 Hz 1H, H-6a), 4.09 (ddd, J = 2.3, 5.3, 10.2 Hz, 1H, H-5), 4.25 (dd, J = 5.3, 12.2 Hz, 1H, H-6b), 5.35 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-4), 5.48 (dd, J = 1.9, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.55 (dd, J = 3.4, 10.1 Hz, 1H, H-3), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H, C₆H₃), 7.48 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H, C₆H₃), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C₆H₃) ;¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.90, 20.92, 21.08 (4C, 4OAc), 62.24 (C-6), 65.90 (C-4), 68.85 (C-3), 69.38 (C-2), 70.04 (C-5), 85.77 (1

C, C₆H₃), 96.72 (C-1), 118.78, 125.80, 136.85, 138.96, 151.42 (5C, C₆H₃), 169.95, 169.97, 170.14, 170.66 (4 C=O)。ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₂ClI₁₀ [M+Na]⁺: 607.47; 实测值 606.94。

[0204] 实施例 33: 4-(5-硝基二氢吡啶-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷

在氩气下的 Schlenk 管中,向 4-碘苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (18,200 mg,0.37 mmol),Cs₂CO₃ (364 mg 1.12 mmol) 和 5-硝基二氢吡啶 (91.6 mg,0.56 mmol) 的混合物中,加入已在 40℃无水甲苯 (3.5 mL) 中预先搅拌 15 分钟的 x-Phos (9.1 mg,0.019 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (3.85 mg,0.0037 mmol)。将反应混合物超声波浴脱气,并在 80℃搅拌 140 小时。将反应混合物用 EtOAc (50 mL) 稀释,用饱和 NaHCO₃ 用水溶液 (2 x 50-100 mL) 和盐水 (50-100 mL) 洗涤。水层用 EtOAc (2 x 50-100 mL) 提取,将合并后的有机层经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,减压浓缩。在硅胶色谱法 (梯度为 5-40% EtOAc/石油醚) 后,获得橙色固体的 20 (163 mg,75%)。

[0205] [a]_D²⁰ +55 (c = 1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.02 (s,3H, OAc), 2.04 (s,6H, 2OAc), 2.18 (s,3H, OAc), 2.20 (s,3H, OAc), 3.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H, CH₂), 4.08 (m,4H, CH₂, H-6a, H-5), 4.28 (dd, J = 5.2, 12.5 Hz, 1H, H-6b), 5.38 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-4), 5.44 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.55 (dd, J = 3.5, 10.1 Hz, 1H, H-3), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H, C₆H₄, C₆H₃), 7.13 (m,3H, C₆H₄, C₆H₃), 7.21 (m,1H, C₆H₄, C₆H₃), 7.95 (s,1H, C₆H₃, C₆H₄), 7.98 (dd, J = 2.3 Hz, 8.9 Hz, 1H, C₆H₃, C₆H₄); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.90, 20.92, 21.09, 21.65 (4OAc), 27.27 (CH₂), 53.85 (CH₂), 62.28 (C-6), 66.03 (C-4), 68.98 (C-3), 69.40 (C-2), 69.53 (C-5), 96.36 (Cⁱ), 105.52 (C₆H₄), 117.81, 117.92 (C₆H₄, C₆H₃), 121.32 (C₆H₃), 122.03 (C₆H₄), 126.27 (C₆H₃), 128.40 (C₆H₃), 137.21 (Car-N), 169.90, 170.19, 170.23, 170.70 (C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₃₁N₂O₁₂ [M+H]⁺: 587.19; 实测值 587.29。

[0206] 实施例 34: 4-(5-硝基二氢吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (21)

将乙酰化的化合物 20 (218 mg,0.37 mmol) 溶于无水 MeOH (2 mL)。加入新鲜配制的甲醇钠溶液 (1 M, 1 mL), 并在室温搅拌反应, 直至经 TLC (CH₂Cl₂/MeOH 4:1) 观察时原料完全消耗。将反应混合物用乙酸中和, 浓缩, 残留物经反相色谱法 (H₂O/MeOH, 梯度从 100% 至 80% H₂O) 纯化, 产生未保护的甘露糖苷 21 (77.7 mg, 50%)。

[0207] [a]_D²⁰ +57 (c = 0.1, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD): δ 3.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H, CH₂), 3.62 (m, 1H, H-5), 3.75 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-4), 3.90 (dd, J = 3.4, 9.5 Hz, 1H, H-3), 4.01 (t, J = 4.8, 13.1 Hz, 2H, CH₂), 5.48 (m, 1H, H-1), 6.77 (m, 1H, C₆H₃), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H, C₆H₄), 7.3 (d, J = 9.0 Hz, 2H, C₆H₄), 7.99 (m, 2H, C₆H₃); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ 28.03, 55.07, (2CH₂), 62.86 (C-6), 68.50 (C-4), 72.13 (C-2), 72.54 (C-3), 75.62 (C-5), 100.69 (C-1), 106.41 (C₆H₃), 119.08 (2C, C₆H₄), 122.02 (C₆H₃), 123.52 (2C, C₆H₄), 127.14 (C₆H₃), 137.95 (Car-N), 154.98 (C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₃N₂O₈ [M+H]⁺: 419.14; 实测值 419.17。

[0208] 实施例 35: 4-(二氢吡啶-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (22)

按照实施例 33 的方法, 在 Schlenk 管中, 将化合物 18 (200 mg, 0.37 mmol) 与 Cs₂CO₃

(364 mg 1.12 mmol)、*x*-Phos (9.1 mg, 0.019 mmol)、Pd₂(dba)₃ (3.85 mg, 0.0037 mmol) 和二氢吡啶 (91.6 mg, 0.56 mmol) 于甲苯 (3.5 mL) 中反应 140 小时。在硅胶色谱法 (梯度为 5-20% EtOAc/ 石油醚) 后, 获得白色固体的化合物 22 (94.3 mg, 47%)。

[0209] [a]_D²⁰ +39.3 (c = 1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.02 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 3.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH₂), 3.87 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H, CH₂), 4.09 (dd, *J* = 2.2, 12.2 Hz, 1H, H-6a), 4.14 (dd, *J* = 5.3, 10.1 Hz, 1H, H-5), 4.28 (dd, *J* = 5.3, 12.2 Hz, 1H, H-6b), 5.36 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-4), 5.43 (dd, *J* = 1.8, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 5.55 (dd, *J* = 3.4, 10.0 Hz, 1H, H-3), 6.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C₆H₃, C₆H₄), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C₆H₃, C₆H₄), 7.00-7.08 (m, 3H, C₆H₃, C₆H₄), 7.11-7.17 (m, 3H, C₆H₃, C₆H₄); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.96, 21.14 (4C, OAc), 28.42 (CH₂), 52.90 (CH₂), 62.41 (C-6), 66.23 (C-4), 69.14 (C-5), 69.27 (C-3), 69.70 (C-2), 96.62 (C-1), 107.80, 108.70, 110.20, 117.69, 118.88, 119.82, 125.22, 127.32 (12C, C₆H₃, C₆H₄), 169.99, 170.19, 170.25, 170.3 (4 C=O); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₃₁NO₁₀ [M+Na]⁺: 564.55; 实测值 564.29。

[0210] 实施例 36: 4-(二氢吡啶-1-基)苯基 α-D-吡喃甘露糖苷 (23)

将化合物 22 溶于无水 MeOH (3 mL), 如实施例 34 所述用 NaOMe 处理, 并在室温搅拌过夜, 得到脱保护的化合物 23 (58 mg, 37%)。

[0211] [a]_D²⁰ +125.6 (c = 0.5, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD): δ 2.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH₂), 3.64 (ddd, *J* = 2.4, 5.1, 9.8 Hz, 1H, H-5), 3.68-3.82 (m, 5H, H-6a, H-6b, H-4, CH₂), 3.89 (dd, *J* = 3.4, 9.4 Hz, 1H, H-3), 3.99 (dd, *J* = 1.8, 3.3 Hz, 1H, H-2), 5.39 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1), 6.58-6.67, 6.78-6.87, 6.88-6.99, 7.01-7.17 (m, 7H, C₆H₃, C₆H₄); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 29.18 (CH₂), 54.02 (CH₂), 62.81 (C-6), 68.50 (C-4), 72.21 (C-2), 72.56 (C-3), 75.38 (C-5), 100.91 (C-1), 108.61, 118.96, 119.67, 121.13, 125.97, 126.80, 128.08, 132.24, 141.00, 149.39, 152.84 (12C, C₆H₃, C₆H₄); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₃NO₆ [M+Na]⁺: 396.4; 实测值 396.08。

[0212] 实施例 37: 2-氯-4-(5-硝基二氢吡啶-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-甘露-吡喃糖苷 (24)

按照实施例 33 的方法, 但应用微波辐射代替加热, 将 2-氯-4-碘苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃甘露糖苷 19 (60 mg, 0.1 mmol) 与 Cs₂CO₃ (100.2 mg 0.3 mmol)、*x*-Phos (4.9 mg, 0.01 mmol)、Pd₂(dba)₃ (2.21 mg, 0.002 mmol) 和 5-硝基二氢吡啶 (50.5 mg, 0.3 mmol) 于甲苯 (1 mL) 中一起进行微波辐射。在硅胶色谱法 (梯度为 0-35% EtOAc/ 石油醚) 后, 获得橙色固体化合物 24 (36 mg, 56%)。

[0213] ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.03 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.19 (s, 3H, OAc), 3.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH₂), 4.06 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH₂), 4.10 (dd, *J* = 2.2, 12.3 Hz, 1H, H-6a), 4.21 (m, 1H, H-5), 4.28 (dd, *J* = 5.1, 12.2 Hz, 1H, H-6b), 5.39 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-4), 5.46-5.54 (m, 2H, H-2, H-1), 5.59 (dd, *J* = 3.4, 10.1 Hz, 1H, H-3), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, C₆H₃), 7.08-7.26 (m, 2H, C₆H₃), 7.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C₆H₃), 7.99 (m, 1H, C₆H₃), 8.03 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H, C₆H₃); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.92, 20.94, 21.11 (4C, 4OAc), 27.31 (CH₂), 53.70 (CH₂), 62.31 (C-6), 65.99 (C-4), 68.90

(C-5), 69.53 (C-2), 70.00 (C-3), 97.42 (C-1), 106.00, 118.45, 119.52, 121.42, 122.33, 125.72, 128.43, 129.24, 131.61, 138.24, 147.91, 152.91 (12C, 2C₆H₃), 169.94, 170.04, 170.21, 170.69 (4 C=O)。

[0214] 实施例 38: 2-氯-4-(5-硝基二氢吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (25)

依照实施例 34, 将化合物 24 (36 mg, 0.058 mmol) 用 NaOMe (475 μ L)/MeOH (1 mL) 处理并搅拌过夜, 得到脱保护的化合物 25 (16.5 mg, 63%)。

[0215] ¹H NMR (CD₃OD): δ 3.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H, CH₂), 3.60 -3.82 (m, 6H, CH₂, H-4, H-5, H-6), 3.94 (dd, J = 3.3, 9.4 Hz, 1H, H-3), 4.08 (dd, J = 5.2, 13.5 Hz, 1H, H-2), 5.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 6.80 (m, 1H, C₆H₃), 7.21 (m, 1H, C₆H₃), 7.30 -7.43 (m, 2H, C₆H₃), 7.79 -8.05 (m, 2H, C₆H₃); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 27.93 (CH₂), 54.74 (CH₂), 62.73 (C-6), 68.27 (C-4), 71.88 (C-2), 72.40 (C-3), 76.04 (C-5), 101.25 (C-1), 106.72, 119.65, 121.31, 121.97, 123.31, 126.83, 129.03, 130.67, 132.87, 133.05, 134.69 (12C, 2C₆H₃); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₁ClN₂O₈ [M+Na]⁺: 475.8; 实测值 474.96。

[0216] 实施例 39: 2-氯-4-(二氢吡啶-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (26)

按照实施例 34 的方法, 将化合物 19 (60 mg, 0.1 mmol) 与 Cs₂CO₃ (100.2 mg 0.3 mmol)、x-Phos (4.9 mg, 0.01 mmol)、Pd₂(dba)₃ (2.21 mg, 0.002 mmol) 和二氢吡啶 (36.7 mg, 0.3 mmol) 于甲苯 (1 mL) 中一起进行微波辐射。在硅胶色谱法 (梯度为 0-25% EtOAc/石油醚) 后, 获得橙色固体化合物 26 (25.6 mg, 43.3%)。

[0217] [a]_D²⁰ +42.6 (c = 1, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.97 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 3.06 (t, J = 8.4 Hz, 2H, CH₂), 3.82 (t, J = 8.5 Hz, 2H, CH₂), 4.05 (dd, J = 6.6, 12.2 Hz, 1H, H-6a), 4.14 -4.28 (m, 2H, H-5, H-6b), 5.32 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H-4), 5.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.48 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.55 (dd, J = 3.4, 10.0 Hz, 1H, H-3), 6.67 -6.74, 6.94 -7.19 (m, 7H, C₆H₃, C₆H₄); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.93, 20.96, 20.96, 21.13 (4OAc), 28.31 (CH₂), 52.60 (CH₂), 62.44 (C-6), 66.16 (C-4), 69.03 (C-3), 69.64 (C-2), 69.84 (C-5), 97.73 (C-1), 108.14, 117.18, 118.87, 119.53, 119.78, 125.38, 125.49, 127.37, 131.30, 140.98, 145.58, 146.82 (12C, C₆H₃, C₆H₄), 170.01, 170.02, 170.19, 170.76 (4 C=O)。

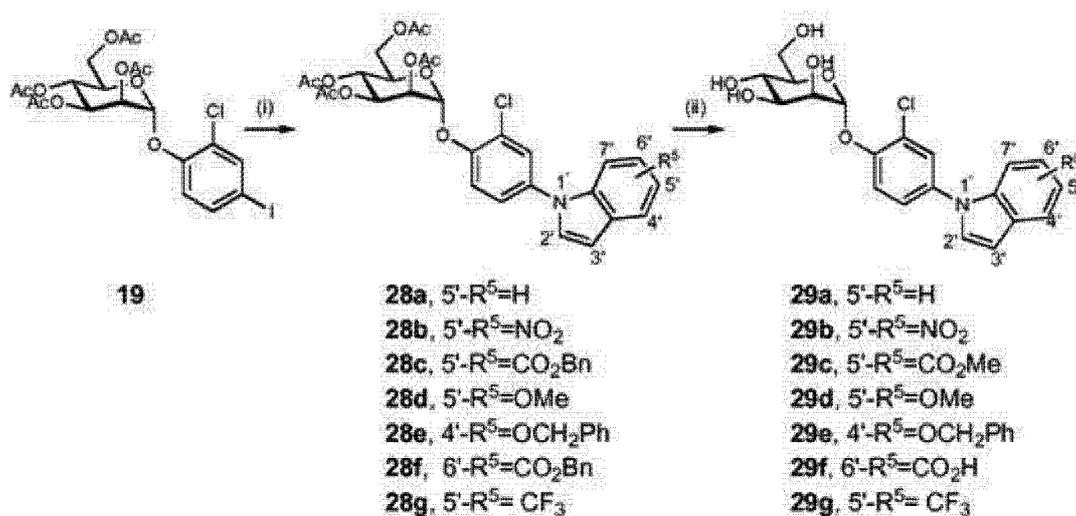
[0218] 实施例 40: 2-氯-4-(二氢吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (27)

按照实施例 34 的方法, 将化合物 26 (26 mg, 0.045 mmol) 用 NaOMe (370 μ L)/MeOH (1 mL) 处理并搅拌过夜, 得到脱保护的化合物 27 (14.1 mg, 77%)。

[0219] [a]_D²⁰ +87.8 (c = 0.55, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD): δ 3.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H, CH₂), 3.59 -3.88 (m, 6H, CH₂, H-4, H-5, H-6), 3.94 (dd, J = 3.9, 8.3 Hz, 1H, H-3), 4.08 (dd, J = 1.8, 3.2 Hz, 1H, H-2), 5.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-1), 6.68, 6.85-7.02, 7.05 -7.16, 7.19, 7.31 (m, 7H, C₆H₃, C₆H₄); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 29.29 (CH₂), 53.92 (CH₂), 63.02 (C-6), 68.60 (C-4), 72.26 (C-2), 72.70 (C-3), 76.16 (C-5), 101.97 (C-1), 109.11, 119.08, 120.50, 120.58, 120.87, 126.38, 128.35, 128.88, 130.59, 132.75, 142.02, 147.98. (12C, C₆H₃)

ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₂ClNO₆ [M+Na]⁺: 430.84; 实测值 430.74。

[0220] 为了制备其中 R¹ 为 4-(1-咪唑基) 的式 (I) 化合物 (实施例 41 ~ 58), 应用下列方法:



方案 7. (i) (a) CuI, K₂CO₃, L-脯氨酸, DMSO, 90°C, 过夜或 CuI, K₃PO₄, 反式-1,2-环己二胺, 二噁烷, 106°C, 过夜, (b) Ac₂O/吡啶, DMAP, 2-4 小时; (ii) 0.5 M CH₃ONa/1v1eOH, 室温

实施例 41: 2-氯-4-(咪唑-1-基)苯基-α-D-吡喃甘露糖苷 (29a)

依照实施例 32, 向可重新密封的 Schlenk 管中, 加入化合物 19 (146 mg, 0.25 mmol)、CuI (10 mg, 0.05 mmol)、咪唑 (35 mg, 0.3 mmol)、K₂CO₃ (86 mg, 0.625 mmol)、L-脯氨酸 (11.5 mmol, 0.1 mmol)、和搅拌棒, 反应容器配用橡胶隔膜。将容器两次抽真空并用氩气冲洗。然后在氩气气流下加入 DMSO。快速密封反应管, 并在 90°C 搅拌内含物过夜。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 经硅藻土填料过滤。浓缩滤液, 将形成的粗混合物用 Ac₂O/吡啶 (DMAP) 乙酰化。反应经加入甲醇淬灭, 浓缩混合物, 残留物经硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 4:1-1:1) 纯化, 得到 2-氯-4-(咪唑-1-基)苯基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃甘露糖苷 28a (40 mg, 28%)。

[0221] 将 28a (40 mg, 0.07 mmol) 溶于无水甲醇, 并在室温用 0.5 M CH₃ONa/MeOH (14 μL) 处理, 直至反应完全。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) 纯化, 得到期望的白色固体化合物 29a (20 mg, 70%)。

[0222] [α]_D²⁰ +171.6 (c = 0.18, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.62-7.54 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.61 (s, 1H, H-1), 4.14 (m, 1H, H-2), 4.01 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-3), 3.81-3.69 (m, 4H, H-6a, H-4, H-6b, H-5); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 151.81, 137.30, 136.22, 130.81, 128.98, 127.04, 125.58, 124.98, 123.49, 122.06, 121.42, 119.23, 111.00, 104.71 (Ar-C), 101.03 (C-1), 76.11 (C-5), 72.38 (C-3), 71.84 (C-2), 68.22 (C-4), 62.70 (C-6); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₀ClN₂O₆ [M+Na]⁺: 428.09, 实测值 428.04。

实施例 42: 2-氯-4-(5-硝基咪唑-1-基)苯基-α-D-吡喃甘露糖苷 (29b)

按照实施例 41 的方法, 由 19 (117 mg, 0.2 mmol) 开始, 但用 5-硝基咪唑替代咪唑, 获得黄色固体化合物 29b (54 mg, 60%)。

[0224] [α]_D²⁰ +85.7 (c = 0.25, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

8.11 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.65–7.55 (m, 4H), 7.48 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H, H-1), 4.14 (m, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 3.83–3.72 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.66 (m, 1H, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 152.73, 143.52, 140.14, 134.75, 132.99, 130.01, 127.65, 125.75, 125.57, 119.11, 118.95, 118.79, 111.51, 106.68 (Ar-C), 100.90 (C-1), 76.19 (C-5), 72.37 (C-3), 71.78 (C-2), 68.18 (C-4), 62.69 (C-6); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 473.07, 实测值 473.03。

[0225] 实施例 43: 1-[3-氯-4-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-1*H*-吡啶-5-羧酸甲酯 (29c)

向可重新密封的 Schlenk 管中, 加入化合物 19 (117 mg, 0.2 mmol)、CuI (3.05 mg, 0.016 mmol)、吡啶-5-羧酸苄酯 (55 mg, 0.22 mmol)、 K_3PO_4 (159 mg, 0.72 mmol), 反式-1,2-环己二胺 (6.85 mg, 0.06 mmol)、和搅拌棒, 反应容器配用橡胶隔膜。将容器两次抽真空并用氩气冲洗。然后在氩气流下加入 1,4-二噁烷。快速密封反应管, 并在 105°C 搅拌内含物过夜。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 经硅藻土填料过滤。浓缩滤液, 将形成的粗混合物用 Ac_2O /吡啶 (DMAP) 乙酰化。反应经加入甲醇淬灭, 浓缩混合物, 残留物经硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 4:1 ~ 1:1) 纯化, 得到 28c (57 mg, 40%)。

[0226] 将 28c (19 mg, 0.027 mmol) 溶于无水 MeOH, 并在室温用 0.5 M $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$ (0.15 mL) 处理, 直至反应完全。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 纯化, 得到期望的灰白色固体的甲酯 29c (10 mg, 80%)。

[0227] ^1H NMR (DMSO): δ 8.36 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H, H-1), 3.93 (m, 1H, H-2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.63 (m, 1H, H-6a), 3.54 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 3.50–3.44 (m, 2H, H-6b, H-5); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 486.09, 实测值 486.10。

[0228] 实施例 44: 2-氯-4-(5-甲氧基吡啶-1-基)苯基 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- α -D-甘露-吡喃糖苷 (28d)

依照实施例 43, 由 19 (100 mg, 0.17 mmol) 开始, 但用 5-甲氧基吡啶代替吡啶-5-羧酸苄酯, 获得白色固体的化合物 28d (56 mg, 53%)。

[0229] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 5.57 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, H-2), 5.42 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H, H-6a), 4.23 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.13 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6b), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 6H, 2OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.47, 169.97, 169.80, 169.74 (4C, CH_3CO), 154.68, 149.53, 135.79, 130.96, 129.78, 128.08, 126.07, 125.24, 123.20, 117.77, 112.74, 110.90, 103.73, 102.78 (Ar-C), 96.94 (C-1), 69.82 (C-3), 69.26 (C-2), 68.68 (C-4), 65.74 (C-6), 55.80 (OCH_3), 20.87, 20.70, 20.69, 20.68 (4C, CH_3CO)。

[0230] 实施例 45: 2-氯-4-(5-甲氧基吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (29d)

将乙酰化的糖苷 (glycoside) 28d (50 mg, 0.08 mmol) 溶于无水甲醇, 并在室温用 0.5 M $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$ (17 μL) 处理, 直至 TLC 控制表明反应完全。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 纯化, 得到白色固体的 29d (25 mg, 69%)。

[0231] ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.55-7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H, H-1), 4.14 (m, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.81-3.67 (m, 4H, H-6a, H-4, H-6b, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 156.06, 151.61, 136.41, 132.45, 131.45, 129.37, 126.65, 125.59, 124.59, 119.28, 113.47, 111.78, 104.55, 103.81 (ArC), 101.04 (C-1), 76.08 (C-5), 72.38 (C-3), 71.84 (C-2), 68.22 (C-4), 62.69 (C-6), 56.13 (OCH_3); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 458.10, 实测值 458.11。

[0232] 实施例 46: 2-氯-4-(4-苄氧基吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (29e)

依照实施例 43, 由 19 (72 mg, 0.122 mmol) 开始, 但用 4-苄氧基吡啶替代吡啶-5-羧酸苄酯, 获得灰白色固体的 29e (20 mg, 34%)。

[0233] ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.76-7.26 (m, 9H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H, H-1), 5.22 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.14 (s, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.83-3.67 (m, 4H, H-6a, H-4, H-6b, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 153.85, 151.82, 139.06, 138.75, 136.30, 129.49, 128.79, 128.48, 127.49, 127.05, 125.53, 124.99, 124.43, 121.52, 119.17, 104.69, 103.09, 102.06 (ArC), 101.01 (C-1), 76.08 (C-5), 72.38 (C-3), 71.83 (C-2), 71.01 (OCH_2OPh), 68.22 (C-4), 62.69 (C-6); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClNO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 534.13, 实测值 534.10。

[0234] 实施例 47: 1-[3-氯-4-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-1H-吡啶-6-羧酸 (29f)

按照实施例 43 的方法, 由 28f (23 mg, 0.033 mmol) 开始, 但用 2 N NaOH 水溶液代替甲醇钠脱酰基, 获得灰白色固体的 29f (10 mg, 68%)。

[0235] ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.16 (s, 1H, H-1), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.64 (s, 1H, H-1), 4.15 (s, 1H, H-2), 4.02 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.83-3.73 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.68 (m, 1H, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.12 (C=O), 152.27, 136.87, 135.55, 134.00, 132.23, 127.42, 125.71, 125.36, 122.69, 121.52, 119.21, 113.29, 104.84 (ArC), 101.02 (C-1), 76.14 (C-5), 72.39 (C-3), 71.82 (C-2), 68.22 (C-4), 62.70 (C-6); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 472.08, 实测值 472.04。

[0236] 实施例 48: 2-氯-4-(5-三氟甲基吡啶-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (28g)

按照实施例 43 的方法, 由 19 (146 mg, 0.25 mmol) 开始, 但用 5-三氟甲基吡啶替代 5-甲氧基吡啶, 获得灰白色泡沫的 28g (140 mg, 87%)。

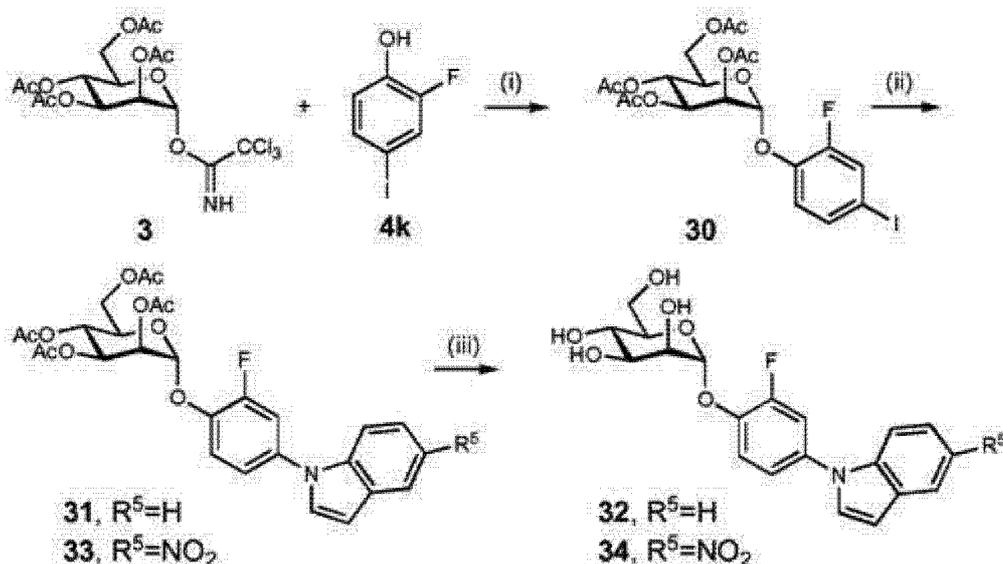
[0237] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.64

(dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.57 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 5.43 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H, H-6a), 4.23 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 4.15 (dd, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6b), 2.23 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 6H, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.42, 169.97, 169.79, 169.71 (4 CO), 150.37, 137.23, 134.86, 129.51, 128.50, 126.85, 125.49, 125.10 (q, $J = 269.87$ Hz), 123.20, 122.94, 119.42 (q, $J = 3.5$ Hz), 119.00 (q, $J = 4.4$ Hz,), 117.78, 110.41, 104.75, 96.97 (C-1), 69.95 (C-5), 69.28 (C-2), 68.66 (C-3), 65.76 (C-4), 62.10 (C-6), 20.85, 20.68, 20.67 (4C, CH_3CO).

[0238] 实施例 49: 2-氯-4-(5-三氟甲基咪唑-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (29g)

将乙酰化的糖苷 28g (110 mg, 0.17 mmol) 溶于无水甲醇, 并在室温用 0.5 M $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$ (34 μL , 0.017 mmol) 处理。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 纯化, 得到白色固体的 29g (70 mg, 87%)。

[0239] ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.97 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H, H-1), 4.15 (m, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 3.83-3.73 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.66 (m, 1H, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 152.41, 138.75, 135.32, 131.37, 130.14, 127.49, 126.75 (q, $J = 268.75$ Hz), 125.73, 125.41, 123.64, 120.03 (q, $J = 3.5$ Hz), 119.65 (q, $J = 4.13$ Hz), 119.20, 111.73, 105.43, 100.99 (C-1), 76.16 (C-5), 72.20 (C-3), 71.81 (C-2), 68.23 (C-4), 62.71 (C-6); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 496.08, 实测值 496.05。



[0240] 方案 8. (i) 4Å MS, TMSOTf, 甲苯, 2-氟-4-碘苯酚 (4k), 室温, 2 小时; (ii) (a) CuI , K_2CO_3 , L-脯氨酸, DMSO, 90°C, 过夜, (b) $(\text{Ac})_2\text{O}/\text{吡啶}$, DMAP, 2-4 小时; (iii) 0.5 M $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$, 室温

实施例 50: 2-氟-4-碘苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (30)

将亚胺酯 (imidate) 3 (4.05 g, 8.22 mmol)、2-氟-4-碘苯酚 (4k, 2.40 g, 10.08 mmol) 和 4Å 分子筛于无水甲苯中的混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后在室温加入 TMSOTf (160 μL , 0.84 mmol)。将混合物搅拌 2 小时, 然后过滤。滤液用 EtOAc 稀释, 用 5% NaHCO_3

水溶液、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂,残留物经硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc 4:1 ~ 2:1)纯化,得到白色固体的化合物 30 (4.44 g, 94%)。

[0241] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.46 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.49 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 5.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.35 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.25 (dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, 1H, H-6a), 4.15 (ddd, $J = 10.0, 5.5, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.07 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6b), 2.19 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.031 (s, 3H, OAc), 2.026 (s, 3H, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.46, 169.90, 169.77, 169.71 (4 CO), 153.12 (d, ArC-2, $^1J_{\text{CF}} = 252.12$ Hz), 143.37 (d, $^2J_{\text{CF}} = 10.75$ Hz, ArC-1), 133.59 (d, $J = 4.0$ Hz, ArC), 125.98 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.6$ Hz, ArC-3), 120.61 (ArC), 97.29 (C-1), 85.26 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.8$ Hz, ArC-4), 69.70 (C-5), 69.09 (C-2), 68.55 (C-3), 65.70 (C-4), 62.02 (C-6), 20.83, 20.67, 20.65 (4C, CH_3CO)。

[0242] 实施例 51: 2-氟-4-(吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (32)

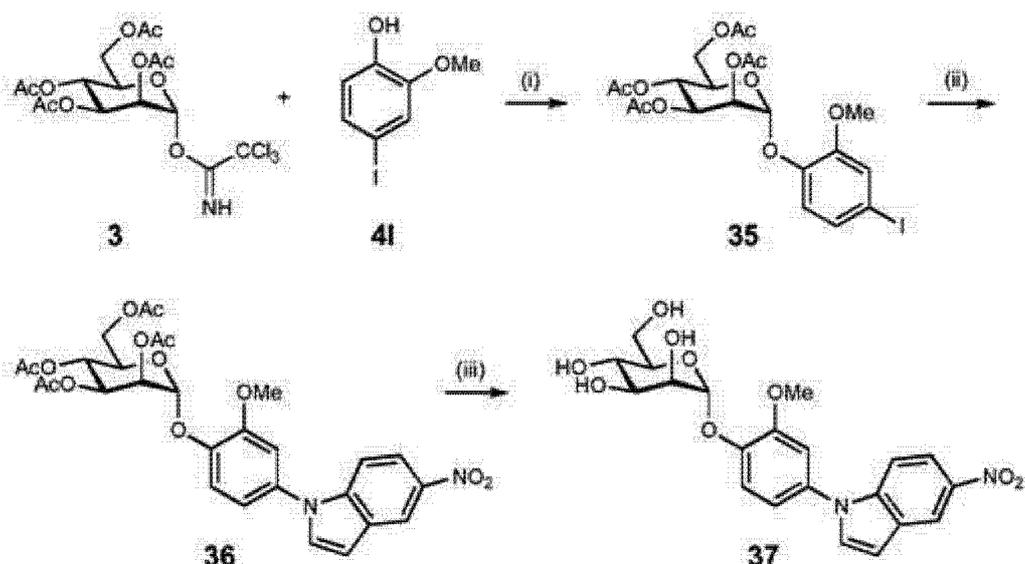
按照实施例 43 的方法,由 30 (142 mg, 0.25 mmol) 开始,其碘代基团被吡啶替换,将四乙酸酯 31 水解得到白色固体的化合物 32 (22.3 mg, 23%)。

[0243] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +125.7$ (c = 0.19, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.12 (dd, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.77-3.72 (m, 4H, H-6a, H-4, H-6b, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 154.70 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245.88$ Hz), 143.96 (d, $J = 10.88$ Hz), 137.22, 136.46 (d, $J = 8.88$ Hz), 130.87, 128.97, 123.51, 122.06, 121.44, 121.35 (d, $J = 3.38$ Hz), 121.00 (d, $J = 2.0$ Hz), 113.74 (d, $J = 21.3$ Hz), 11.08, 104.74 (ArC), 101.78 (C-1), 76.05 (C-5), 72.31 (C-3), 71.83 (C-2), 68.21 (C-4), 62.70 (C-6); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 412.12, 实测值 411.97。

[0244] 实施例 52: 2-氟-4-(5-硝基吡啶-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (34)

按照实施例 43 的方法,由 30 (114 mg, 0.2 mmol) 开始,其碘代基团被 5-硝基吡啶替换,将四乙酸酯 33 水解得到黄色固体化合物 34 (45 mg, 52%)。

[0245] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54.0$ (c 0.44, MeOH); ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H, H-1), 4.12 (m, 1H, H-2), 3.95 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 3.84-3.69 (m, 4H, H-6a, H-4, H-6b, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 154.62 (d, $^1J_{\text{CF}} = 252.12$ Hz), 145.01 (d, $J = 10.63$ Hz), 143.54, 140.08, 134.79 (d, $J = 8.88$ Hz), 132.98, 130.06, 122.03 (d, $J = 3.50$ Hz), 120.89 (d, $J = 1.88$ Hz), 118.95, 118.81, 114.42 (d, $J = 21.25$ Hz), 11.60, 106.71 (ArC), 101.61 (C-1), 76.13 (C-5), 72.30 (C-3), 71.77 (C-2), 68.18 (C-4), 62.70 (C-6); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.10, 实测值 457.15。



[0246] 方案 9. (i) 4Å MS, TMSOTf, DCM, 4-碘-2-甲氧基苯酚 (4I), 室温, 2 小时; (ii) (a) CuI, K₃PO₄, 反-1, 2-环己二胺, 二噁烷, 5-硝基吲哚, 106°C, 过夜, (b) (Ac)₂O/吡啶, DMAP, 2-4 小时; (iii) 0.5 M CH₃ONa/MeOH, 室温

实施例 53: 4-碘-2-甲氧基苯基 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃甘露糖苷 (35)

按照实施例 50 的方法, 让亚胺酯 3 (805 mg, 1.64 mmol) 与 4-碘-2-甲氧基苯酚 (4I)、4Å 分子筛、和 TMSOTf 于无水二氯甲烷 (代替甲苯) 中进行反应, 得到白色固体的化合物 35 (843 mg, 89%)。

[0247] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.21-7.17 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-3), 5.51 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H, H-2), 5.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 5.34 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.28-4.23 (m, 2H, H-6a, H-5), 4.07 (m, 1H, H-6b), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.54, 169.93, 169.84, 169.76 (4 CO), 151.54, 144.80, 129.81, 121.74, 120.81 (ArC), 97.42 (C-1), 69.46 (C-5), 69.37 (C-2), 68.81 (C-3), 66.08 (C-4), 62.27 (C-6), 56.06 (OCH₃), 20.88, 20.70, 20.68, 20.67 (COCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₁H₂₅IO₁₁ [M+Na]⁺: 603.03, 实测值 603.16。

[0248] 实施例 54: 2-甲氧基-4-(5-硝基吲哚-1-基)苯基 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-α-D-甘露-吡喃糖苷 (36)

依照实施例 43, 由化合物 35 (84 mg, 0.145 mmol) 开始, 并由 5-硝基吲哚代替吲哚-5-羧酸苄酯, 获得黄色固体化合物 36 (78 mg, 88%)。

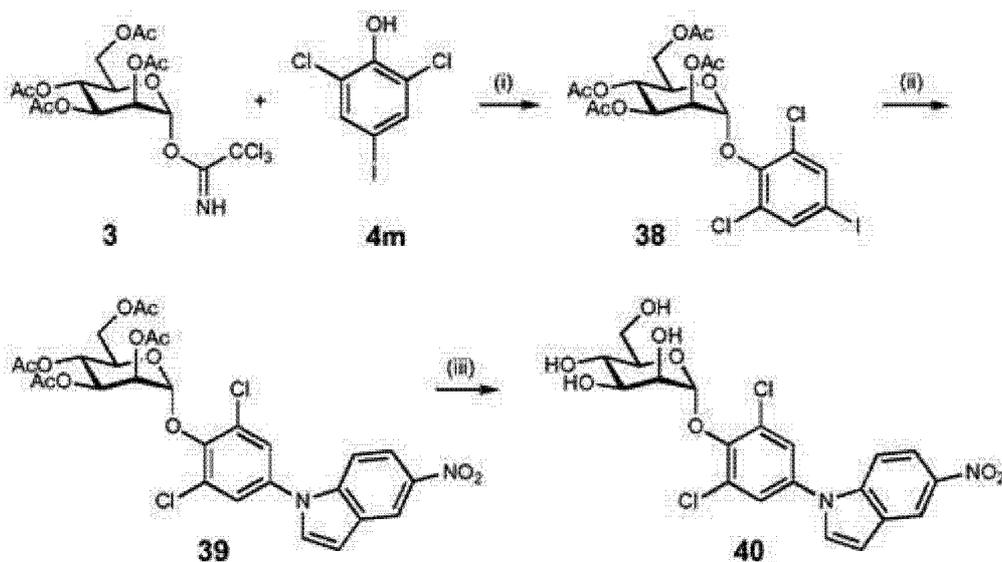
[0249] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 3.0, 0.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-3), 5.57 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-2), 5.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-1), 5.40 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.34 (m, 1H, H-5), 4.31 (m, 1H, H-6a), 4.15 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H, H-6b), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 2.21 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.48, 169.98, 169.89, 169.72 (4 CO), 151.72, 144.39, 142.18, 138.88, 134.80, 131.35, 128.27, 119.76, 118.29, 117.98, 116.95, 110.34, 109.58, 105.50 (ArC), 97.76 (C-1),

69.59 (C-5), 69.41 (C-2), 68.78 (C-3), 66.06 (C-4), 62.28 (C-6), 56.16 (OCH₃), 21.01, 20.88, 20.70, 20.68 (COCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₉H₃₀N₂O₁₃ [M+Na]⁺: 637.16, 实测值 637.15。

[0250] 实施例 55: 2-甲氧基-4-(5-硝基咪唑-1-基)苯基- α -D-吡喃甘露糖苷 (37)

将化合物 36 (67 mg, 0.109 mmol) 溶于无水甲醇, 并在室温用 0.5 M CH₃ONa/MeOH (33 μ L) 处理, 直至反应完全。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) 纯化, 得到黄色固体化合物 37 (42 mg, 86%)。

[0251] ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H, H-1), 4.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.83-3.73 (m, 4H, H-5, H-4, H-6a, H-6b); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 152.99, 146.56, 143.35, 140.30, 135.37, 133.22, 129.90, 120.56, 118.89, 118.58, 118.09, 111.70, 110.72, 106.26 (ArC), 101.74 (C-1), 75.82 (C-5), 72.41 (C-2), 71.97 (C-3), 68.37 (C-4), 62.77 (C-6), 56.76 (OCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₁H₂₂N₂O₉ [M+Na]⁺: 469.12, 实测值 469.19。



[0252] 方案 10. (i) 4Å MS, TMSOTf, DCM, 2, 6-二氯-4-碘苯酚 (4m), 室温, 2 小时; (ii) (a) CuI, K₃PO₄, 反-1, 2-环己二胺, 二噁烷, 5-硝基咪唑, 106°C, 过夜, (b) (Ac)₂O/吡啶, DMAP, 2 小时; (iii) 0.5 M CH₃ONa/MeOH, 室温

实施例 56: 2, 6-二氯-4-碘苯基 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (38)

按照实施例 50 的方法, 让亚胺酯 3 (1.37 g, 2.85 mmol) 与 2, 6-二氯-4-碘苯酚 (4m, 988 mg, 3.42 mmol)、4Å 分子筛、和 TMSOTf (77 μ L, 0.428 mmol) 于无水的 CH₂Cl₂ 中进行反应, 产生白色固体的化合物 38 (647 mg, 37%)。

[0253] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46 (s, 2H), 5.76 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H, H-2), 5.58 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H, H-3), 5.41-5.36 (m, 2H, H-4, H-1), 4.68 (ddd, J = 10.0, 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.28 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 1H, H-6a), 4.17 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 1H, H-6b), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 6H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ

170.60, 169.82, 169.71, 169.65 (4 CO), 149.64, 137.61, 129.84 (ArC), 101.04 (C-1), 70.84 (C-5), 69.20 (C-2), 68.60 (C-3), 65.68 (C-4), 62.25 (C-6), 20.82, 20.72, 20.71, 20.65 (COCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₂₁Cl₂I₁₀ [M+Na]⁺: 640.95, 实测值 641.06。

[0254] 实施例 57: 2,6-二氯-4-(5-硝基咪唑-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-甘露-吡喃糖苷 (39)

依照实施例 43, 由 38 (124 mg, 0.2 mmol) 开始, 并由 5-硝基咪唑代替咪唑-5-羧酸苄酯, 获得黄色固体 39 (74 mg, 57%)。

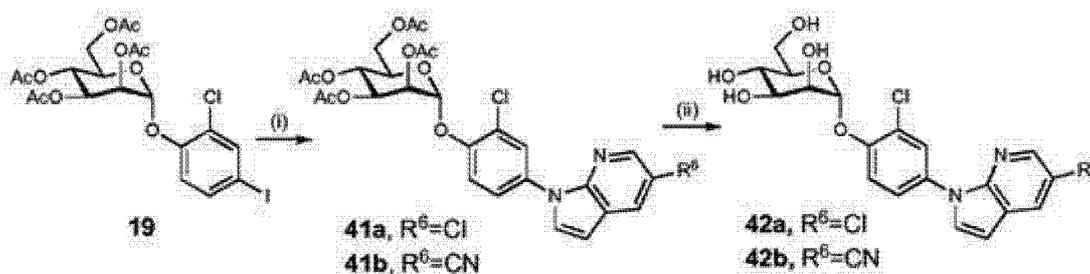
[0255] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 3.0, 0.5 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 1H, H-2), 5.64 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H, H-3), 5.47-5.42 (m, 2H, H-1, H-4), 4.76 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.32 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H, H-6a), 4.24 (dd, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 1H, H-6b), 2.21 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.59, 169.89, 169.72, 169.71 (4 CO), 148.95, 142.68, 138.38, 135.99, 130.60, 130.27, 128.68, 125.23, 118.60, 118.43, 110.16, 106.73 (ArC), 101.40 (C-1), 71.00 (C-5), 68.58 (C-2), 65.68 (C-3), 62.26 (C-4), 60.37 (C-6), 20.84, 20.74, 20.72, 20.66 (COCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₂₆Cl₂N₂O₁₂ [M+Na]⁺: 675.08, 实测值 675.13。

[0256] 实施例 58: 2,6-二氯-4-(5-硝基咪唑-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (40)

将化合物 39 (57.2 mg, 0.0875 mmol) 溶于无水甲醇 (4 mL), 并在室温用 K₂CO₃ (12 mg, 0.0875 mmol) 处理, 直至反应完全。将反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) 纯化, 得到黄色固体化合物 40 (21 mg, 50%)。

[0257] ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 4.39 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.27 (dt, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.99 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 3.83 (m, 2H, H-6a, H-6b); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 150.84, 143.85, 139.87, 136.99, 132.73, 131.30, 130.34, 126.57, 119.15, 118.98, 111.58, 107.35 (ArC), 106.48 (C-1), 77.06 (C-5), 72.22 (C-3), 71.93 (C-2), 67.79 (C-4), 62.58 (C-6); ESI-MS 的计算值 [M+Na]⁺: 507.03, 实测值 507.16。

[0258] 为了制备其中 R⁶ 为 4-(7-氮杂-5-氯咪唑-1-基) 和 4-(7-氮杂-5-氰基咪唑-1-基) 的式 (I) 化合物 (实施例 59-62), 应用下列方法:



方案 11. (i) (a) CuI, K₃PO₄, 反式-1,2-环己二胺, 二噁烷, 氮杂咪唑, 105°C, 18 小时, (b) (Ac)₂O/吡啶, DMAP, 2 小时; (ii) 0.5 M CH₃ONa/MeOH, 室温

实施例 59: 2-氯-4-(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)苯基 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (41a)

向可重新密封的 Schlenk 管中,加入化合物 19 (88 mg,0.15 mmol)、CuI (2.3 mg,0.012 mmol)、5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (27 mg,0.18 mmol)、K₃PO₄ (133 mg,0.6 mmol)、反-1,2-环己二胺 (7.0 mg,0.06 mmol)、和搅拌棒,反应容器配用橡胶隔膜。将容器两次抽真空并用氩气冲洗。然后在氩气气流下加入 1,4-二噁烷 (1.5 mL)。快速密封反应管,并在 105°C 搅拌内含物过夜。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,经硅藻土填料过滤,用另外的乙酸乙酯洗脱。浓缩滤液,将形成的粗混合物用 Ac₂O/吡啶 (DMAP) 乙酰化。反应经加入甲醇淬灭,浓缩,残留物经硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc 4:1 ~ 1:1) 纯化,得到白色固体的 41 a (74.5 mg,82%)。

[0259] ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-3), 5.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1H, H-2), 5.41 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 1H, H-6b), 4.21 (ddd, J = 10.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-5), 4.11 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H, H-6b), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 170.49, 169.94, 169.77, 169.73 (4 CO), 149.75, 145.60, 142.32, 133.84, 128.98, 128.37, 125.49, 125.02, 124.88, 123.09, 122.20, 117.46, 101.63, 96.88 (C-1), 69.85 (C-5), 69.29 (C-2), 68.73 (C-3), 65.77 (C-4), 62.06 (C-6), 20.85, 20.69, 20.68, 20.66 (COCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₇H₂₆Cl₂N₂O₁₀ [M+Na]⁺: 631.09, 实测值 631.32。

[0260] 实施例 60: 1-[4-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-3-氯苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (41b)

向可重新密封的 Schlenk 管中,加入 19 (146.2 mg,0.25 mmol)、CuI (3.81 mg,0.02 mmol)、1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (39 mg,0.0275 mmol)、K₃PO₄ (221 mg,1.0 mmol)、反式-1,2-环己二胺 (8.6 mg,0.075 mmol)、和搅拌棒,反应容器配用橡胶隔膜。将容器两次抽真空并用氩气冲洗。然后在氩气气流下加入 1,4-二噁烷 (2.0 mL)。快速密封反应管,并在 105°C 搅拌内含物过夜。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,经硅藻土填料过滤。浓缩滤液,将形成的粗混合物用 Ac₂O/吡啶 (DMAP) 乙酰化。反应经加入甲醇淬灭,浓缩混合物,残留物经硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc 2:1 ~ 3:2) 纯化,得到白色固体的 41 b (120 mg,80%)。

[0261] ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-3), 5.60 (s, 1H, H-1), 5.54 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1H, H-2), 5.41 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.29 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H, H-6b), 4.18 (ddd, J = 10.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-5), 4.10 (m, 1H, H-6b), 2.21 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 170.39, 169.88, 169.72, 169.64 (4 CO), 150.26, 147.74, 146.25, 133.19, 132.92, 130.19, 126.36, 125.06, 123.46, 120.64, 118.26, 117.32, 102.77, 102.28, 96.76 (C-1), 69.86 (C-5), 69.18 (C-2), 68.63

(C-3), 65.66 (C-4), 61.98 (C-6), 20.79, 20.63, 20.61, 20.60 (COCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₈H₂₆ClN₃O₁₀ [M+Na]⁺: 622.12, 实测值 622.10。

[0262] 实施例 61: 2-氯-4-(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)苯基 α-D-甘露-吡喃糖苷 (42a)

在室温向 41 a (74.5 mg, 0.122 mmol) 于无水甲醇 (2 mL) 的溶液中, 加入 0.5 M CH₃ONa/MeOH (24 μL), 然后搅拌 2 小时。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) 纯化, 得到白色固体的 42a (34 mg, 63%)。

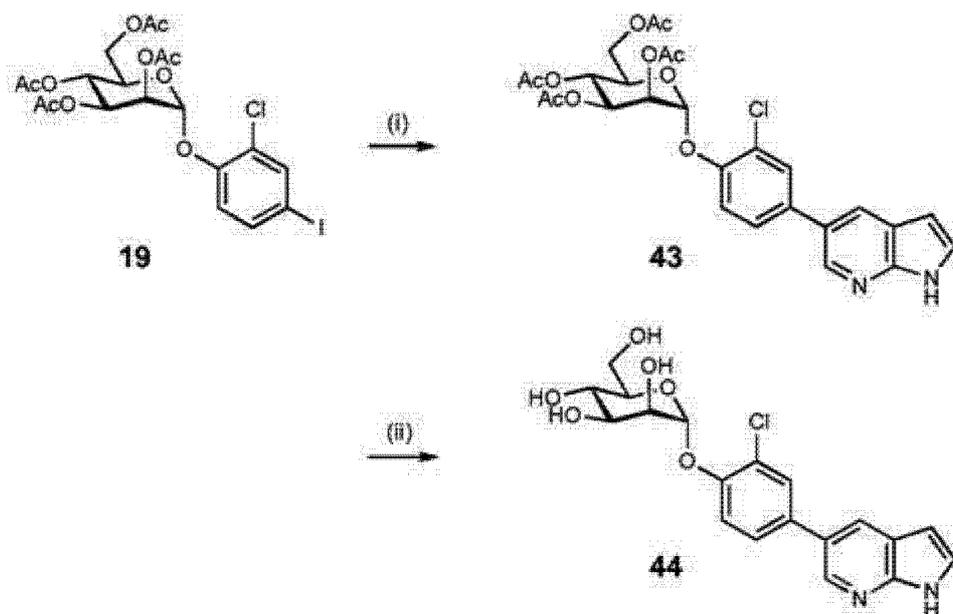
[0263] ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 4.14 (dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.82-3.72 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.68 (m, 1H, H-5); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 151.88, 146.85, 142.64, 134.37, 131.20, 129.67, 126.78, 125.81, 125.22, 124.44, 124.08, 118.82, 102.61, 101.02 (C-1), 76.06 (C-5), 72.40 (C-3), 71.84 (C-2), 68.22 (C-4), 62.67 (C-6); ESI-MS 的计算值 C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₆ [M+Na]⁺: 463.04, 实测值 463.02。

[0264] 实施例 62: 1-[3-氯-4-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲腈 (42b)

在室温向 41 b (112 mg, 0.187 mmol) 于无水甲醇 (4 mL) 的溶液中, 加入 0.5 M CH₃ONa/MeOH (40 μL), 然后搅拌 2 小时。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) 纯化, 得到白色固体的 42b (73 mg, 91%)。

[0265] ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 4.14 (dd, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.82-3.72 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.66 (ddd, *J* = 10.0, 5.5, 2.5 Hz, 1H, H-5); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 152.28, 149.09, 147.03, 134.69, 133.72, 132.29, 127.15, 125.23, 124.83, 122.49, 119.27, 118.72, 103.79, 103.20, 100.97 (C-1), 76.10 (C-5), 72.40 (C-3), 71.81 (C-2), 68.21 (C-4), 62.67 (C-6); ESI-MS 的计算值 C₂₀H₁₈ClN₃O₆ [M+Na]⁺: 454.08, 实测值 454.07。

[0266] 为了制备其中 R¹ 为 4-(7-氮杂-5-吡啶-5-基) 的式 (I) 化合物 (实施例 63-64), 应用下列方法:



方案 12. (i) K_3PO_4 , 二噁烷, 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, $Pd(Ph_3P)_4$, $100^\circ C$, 过夜; (ii) 0.5 M $CH_3ONa/MeOH$, 室温

实施例 63: 2-氯-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (43)

向可重新密封的 Schlenk 管中, 加入化合物 19 (88 mg, 0.15 mmol)、 $Pd(Ph_3P)$ (5.2 mg, 0.0045 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶 (40.3 mg, 0.165 mmol)、 K_3PO_4 (49.8 mg, 0.225 mmol) 和搅拌棒, 反应容器配用橡胶隔膜。将容器两次抽真空并用氩气冲洗。然后在氩气气流下加入 1,4-二噁烷 (1.5 mL)。快速密封反应管, 并在 $100^\circ C$ 搅拌内含物过夜。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 经硅藻土填料过滤。浓缩滤液, 残留物在硅胶上 (石油醚/EtOAc 3:1 ~ 1:1) 经色谱法纯化, 得到黄色固体 43 (48 mg, 56%)。

[0267] 1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.74 (s, 1H, NH), 8.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 3.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 3.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 5.57 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H, H-6b), 4.24 (ddd, $J = 12.0, 5.0, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.13 (m, 1H, H-6b), 3.08 (s, 3H, NHAc), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.49, 169.97, 169.78 (4 CO), 150.37, 148.15, 141.99, 128.54, 128.44, 127.85, 127.10, 126.51, 125.91, 124.86, 120.19, 117.51, 101.32, 96.77 (C-1), 69.77 (C-5), 69.36 (C-2), 68.79 (C-3), 65.86 (C-4), 62.13 (C-6), 21.03, 20.86, 20.70, 20.67 (COCH₃)。

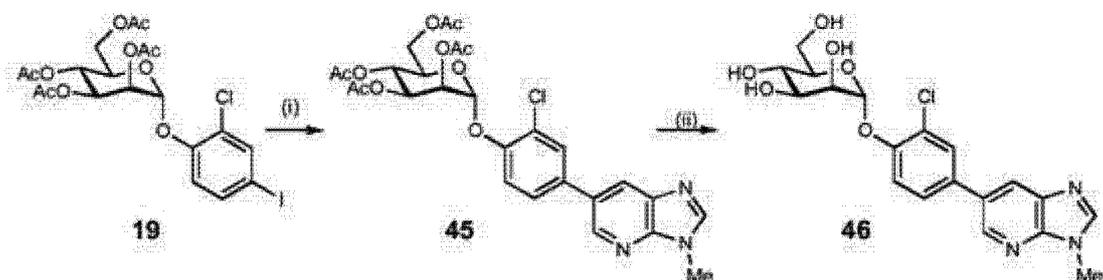
实施例 64: 2-氯-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (44)

在室温向 43 (50 mg, 0.087 mmol) 于无水甲醇 (2 mL 的溶液) 中, 加入 0.5 M $CH_3ONa/MeOH$ (0.18 mL), 然后再搅拌 2.5 小时。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤

液,残留物经硅胶柱色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1~7:1)纯化,得到白色固体的44 (14.8 mg, 42%)。

[0269] ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H, H-1), 4.13 (m, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 3.82-3.72 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.69 (m, 1H, H-5); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 152.52, 148.84, 142.00, 136.19, 129.73, 129.09, 128.33, 127.94, 127.76, 125.39, 122.32, 118.93, 101.79, 100.89 (C-1), 75.97 (C-5), 72.42 (C-3), 71.90 (C-2), 68.25 (C-4), 62.68 (C-6); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 429.08, 实测值 429.04, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值 407.10, 实测值 407.01。

[0270] 为了制备其中 R^1 为 4-(3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)的式(I)化合物(实施例 65-66),应用下列方法:



方案 13. (i) K_3PO_4 , DMF, 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 100°C , 过夜; (ii) 0.5 M $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$, 室温

实施例 65: 2-氯-4-(3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)苯基 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 45

向可重新密封的 Schlenk 管中,加入化合物 19 (88 mg, 0.15 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.67 mg, 0.0045 mmol)、3-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 (42.8 mg, 0.165 mmol)、 K_3PO_4 (49.8 mg, 0.225 mmol)、和搅拌棒,反应容器配用橡胶隔膜。将容器两次抽真空并用氩气冲洗。然后在氩气气流下加入 DMF (0.9 mL)。快速密封反应管,并在 100°C 搅拌内含物过夜。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,经硅藻土填料过滤,用另外的乙酸乙酯洗脱。浓缩滤液,残留物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1~15:1 经硅胶色谱法纯化,得到黄色固体 45 (85 mg, 96%)。

[0271] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.29 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H, H-6b), 4.21 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.11 (m, 1H, H-6b), 3.95 (s, 3H, NCH_3), 2.21 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.45, 169.94, 169.76, 169.75 (4 CO), 150.70, 147.11, 145.53, 143.32, 135.41, 135.03, 130.37, 129.47, 126.74, 126.01, 124.96, 117.51, 96.68

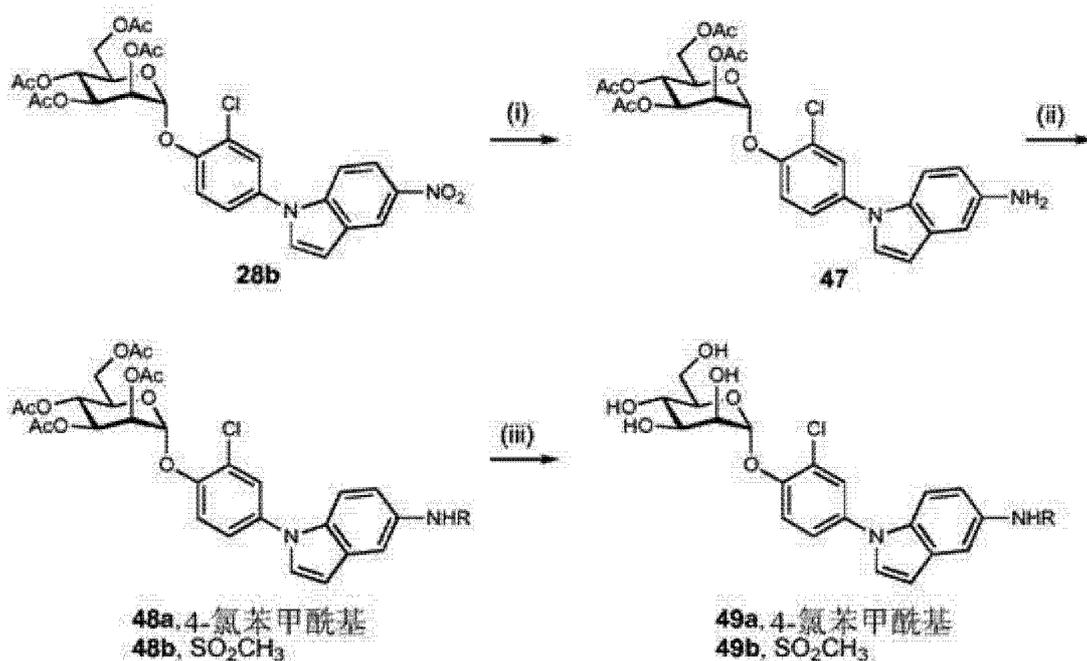
(C-1), 69.78 (C-5), 69.30 (C-2), 68.75 (C-3), 65.81 (C-4), 62.09 (C-6), 29.87 (NCH₃), 20.84, 20.68, 20.65, 20.64 (COCH₃); ESI-MS 的计算值 C₂₇H₂₈ClN₃O₁₀ [M+Na]⁺: 612.14, 实测值 612.20, [M+H]⁺ 的计算值 590.15, 实测值 590.15。

[0272] 实施例 66: 2-氯-4-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯基-α-D-甘露-吡喃糖苷 (46)

在室温向 45 (105 mg, 0.178 mmol) 于无水甲醇 (2 mL) 的溶液中, 加入 0.5 M CH₃ONa/MeOH (35 μL), 然后再搅拌 2 小时。将反应混合物用 amberlyst-15 中和, 过滤, 浓缩滤液, 残留物经硅胶柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1~6:1) 纯化, 得到白色固体的 46 (28 mg, 37%)。

[0273] ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1), 4.13 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.96 (s, 3H, NCH₃), 3.82-3.72 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.67 (m, 1H, H-5); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 152.96, 147.98, 144.37, 136.09, 134.95, 130.02, 128.14, 126.37, 125.43, 118.96, 100.83 (C-1), 76.12 (C-5), 72.39 (C-3), 71.81 (C-2), 68.20 (C-4), 62.64 (C-6), 30.29 (NCH₃); ESI-MS 的计算值 C₁₉H₂₀ClN₃O₆ [M+Na]⁺: 444.09, 实测值 444.04, [M+H]⁺ 的计算值 422.11, 实测值 422.08。

[0274] 为了制备其中 R¹ 为 4-(1-咪唑基) 的式 (I) 化合物 (实施例 67~71), 应用下列方法:



方案 14. (i) PtO₂/吗啉 (催化剂), MeOH/EtOAc, H₂, 1 atm, 定量;

(ii) 4-氯苯甲酰基氯或甲烷磺酰基氯, Et₃N, CH₂Cl₂, 室温, 1 小时;

(iii) CH₃ONa/MeOH, 室温, 2 小时。

[0275] 实施例 67: 4-(5-氨基咪唑-1-基)-2-氯苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃甘露糖苷 (47)

向 28b (166 mg, 0.268 mmol) 于甲醇/乙酸乙酯 (1:1, 4 mL) 的溶液中, 加入 PtO₂ (16 mg) 和吗啉 (12 μL, 0.136 mmol)。将反应混合物在 1 atm (大气压) 氢气下室温搅拌 1 小

时,然后经硅藻土填料过滤,再用乙酸乙酯洗涤。真空浓缩滤液,得到灰白色泡沫的化合物 47 (158 mg, 定量),将其未经进一步纯化用于下一步骤。

[0276] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H, H-6a), 4.23 (ddd, $J = 10.0, 5.5, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.13 (dd, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6b), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 6H, OAc); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 589.16, 实测值 589.15, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 的计算值: 611.14, 实测值 611.23。

[0277] 实施例 68: 2-氯-4-[5-(4-氯苯甲酰氨基)咪唑-1-基]苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (48a)

在室温向 47 (71 mg, 0.12 mmol) 于无水的 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 的溶液中,加入三乙胺 (33 μL , 0.24 mmol) 和 4-氯苯甲酰基氯 (17 μL , 0.13 mmol)。将反应混合物室温搅拌 1 小时。在用甲醇 (100 μL) 淬灭后,在真空下除去溶剂,残留物经色谱法 (石油醚/EtOAc 3:1 ~ 2:1) 纯化,得到白色泡沫的化合物 48a (82 mg, 94%)。

[0278] $[\alpha]_D^{20} +52.91$ ($c = 0.565$, CHCl_3)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.57 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 5.42 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, 1H, H-6a), 4.23 (ddd, $J = 10.0, 5.5, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.14 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6b), 3.70 (brs, 1H, NHCO), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 170.44, 169.96, 169.79, 169.72, 164.69 (5 CO), 149.82, 137.85, 135.47, 133.58, 133.40, 131.01, 129.52, 128.95, 128.85, 128.66, 128.63, 128.48, 126.35, 125.36, 123.42, 117.84, 116.99, 113.44, 110.43, 104.30, 96.99 (C-1), 69.89 (C-5), 69.29 (C-2), 68.70 (C-3), 65.78 (C-4), 62.11 (C-6), 20.85, 20.68, 20.66 (4C, CH_3CO); ESI-MS 的计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 727.15, 实测值 727.19。

[0279] 实施例 69: 2-氯-4-[5-(4-氯苯甲酰氨基)咪唑-1-基]苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (49a)

在室温向 48a (80 mg, 0.11 mmol) 于无水甲醇 (2 mL) 的溶液中,加入 0.5 M $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{MeOH}$ (22 μL)。搅拌 2 小时后,将反应混合物用 amberlyst-15 中和,过滤,浓缩滤液,残留物经硅胶柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 纯化,得到白色固体的 49a (52 mg, 85%)。

[0280] $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 6H), 7.35 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H, H-1), 4.16 (dd, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 4.02 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1H, H-2), 3.83-3.76 (m, 3H, H-6a, H-4, H-6b), 3.70 (ddd, $J = 9.5, 5.0, 2.0$ Hz, 1H, H-5); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): δ 167.40 (CO), 151.53, 138.55, 135.69, 134.65, 134.56, 132.20, 130.45, 129.96, 129.61, 129.48, 126.75, 125.43, 118.81, 118.57, 115.09, 110.99, 104.70, 100.62 (C-1), 75.45 (C-5), 72.07 (C-3), 71.45 (C-2), 67.85 (C-4), 62.33 (C-6);

ESI-MS 的计算值 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_7$ $[M+H]^+$: 559.10, 实测值 559.12。

[0281] 实施例 70: 2-氯-4-(5-甲基磺酰氨基咪唑-1-基)苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (48b)

以类似实施例 69 化合物 48a 的方法制备化合物 48b。由 47 (59 mg, 0.1 mmol) 开始, 获得白色固体的 48b (55 mg, 82%)。

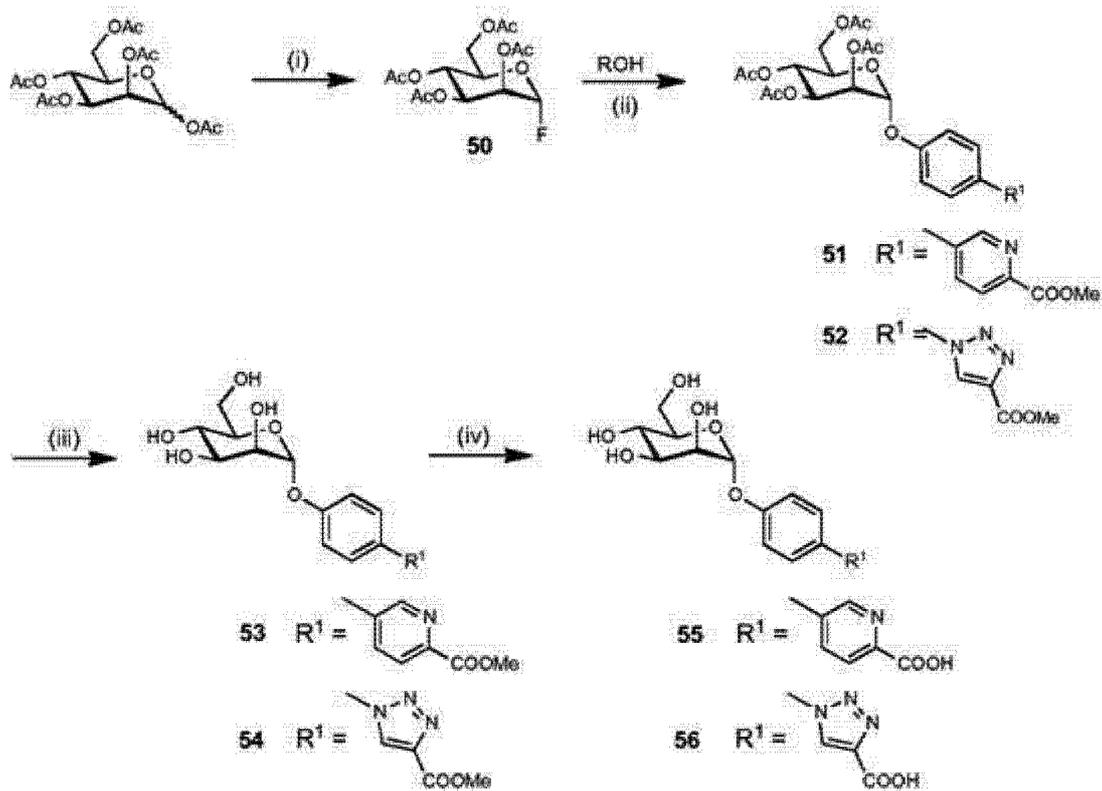
[0282] 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H, NH/SO_2Me , ArH), 7.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 5.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 5.43 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, 1H, H-6a), 4.23 (ddd, $J = 10.0, 5.5, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.14 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6b), 2.98 (s, 3H, CH_3SO_2NH), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.45, 170.00, 169.83, 169.73 (4 CO), 150.09, 135.16, 134.39, 129.77, 129.44, 129.19, 126.54, 125.42, 123.59, 119.04, 117.81, 115.92, 111.08, 104.11, 96.98 (C-1), 69.91 (C-5), 69.28 (C-2), 68.67 (C-3), 65.76 (C-4), 62.10 (C-6), 38.82 (CH_3SO_2NH), 20.85, 20.69, 20.67 (4C, CH_3CO); ESI-MS 的计算值 $C_{29}H_{31}ClN_2O_{12}S$ $[M+Na]^+$: 689.12, 实测值 689.18。

[0283] 实施例 71: 2-氯-4-(5-甲基磺酰氨基咪唑-1-基)苯基 α -D-吡喃甘露糖苷 (49b)

以类似化合物 49a (实施例 69) 的方法制备化合物 49b。由 48b (55 mg, 0.082 mmol), 获得白色泡沫的 49b (34 mg, 82%)。

[0284] 1H NMR (CD_3OD): δ 7.57-7.54 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 3.0, 0.5$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.14 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.82 (dd, $J = 12.0, 2.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.78 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 3.74 (dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, 1H, H-6b), 3.68 (ddd, $J = 10.0, 5.5, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 2.90 (s, 3H, CH_3SO_2NH); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 151.97, 135.90, 135.43, 132.01, 121.23, 130.36, 127.03, 125.67, 124.95, 119.76, 119.26, 116.29, 111.75, 104.73, 101.02 (C-1), 76.10 (C-5), 72.39 (C-3), 71.82 (C-2), 68.24 (C-4), 62.70 (C-6), 38.55 (CH_3SO_2NH); ESI-MS 的计算值 $C_{21}H_{23}ClN_2O_8S$ $[M+Na]^+$: 521.08, 实测值 521.12。

[0285] 为了制备其中 R^1 为 4-(吡啶基-2-羧化物 (Carboxylate)) 或 4-(1H-1,2,3-三唑基-4-羧化物) 的式 (I) 化合物 (实施例 72-78), 应用下列方法:



方案 15. (i) HF-吡啶, CH_2Cl_2 , 40°C , 过夜, 87%; (ii) 5-(4-羟基-苯基)-吡啶-2-羧酸甲酯或 1-(4-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 3 小时, 至于 51 为 40%, 至于 52 为 79%; (iii) MeONa , MeOH , 室温, 4 小时, 至于 53 为 36%, 至于 54 为 74%; (iv) 0.2 N aq. NaOH , MeOH , 室温, 过夜, $\text{amberlyst-15} (\text{H}^+)$, pH 3-4, 至于 55 为 31%, 至于 56 为 29%。

[0286] **实施例 72:** 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-氟化吡喃甘露糖 (mannopyranosyl fluoride) (50)

根据文献 [*Carbohydr. Res.* 1999, 317, 210-216] 制备化合物 50。

[0287] **实施例 73:** 5-[4-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-吡啶-2-甲酸甲酯 (51)

向冰冷的 5-(4-羟基苯基)-吡啶-2-羧酸甲酯 (100 mg, 0.44 mmol) 和 50 (304 mg, 0.87 mmol) 于无水的 DCM (5 mL) 的溶液中, 加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.33 mL, 2.62 mmol), 在 0°C 搅拌混合物 3 小时。反应用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (50 mL) 提取, 有机层用 0.5 N NaOH 水溶液 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤。收集有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 经色谱法 (石油醚/EtOAc 4:1 ~ 1:1) 纯化, 得到无色油的 51 (0.10 g, 40%)。

[0288] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.93 (dd, $J = 0.5, 2.2$ Hz, 1H, Ar), 8.20 (dd, $J = 0.6, 8.2$ Hz, 1H, Ar), 7.99 (dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 1H, Ar), 7.61-7.58 (m, 2H, Ar), 7.25-7.23 (m, 2H, Ar), 5.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 5.59 (dd, $J = 3.6, 10.1$ Hz, 1H, H-3), 5.48 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, $J = 5.0, 12.4$ Hz, 1H, H-6b), 4.11-4.08 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.04 (s, 3H, COOCH_3), 2.23 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc)。

[0289] **实施例 74:** 1-[4-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-

基]-1*H*-1, 2, 3-三唑-4-羧酸甲酯(52)

以类似实施例 73 中 51 的方法合成化合物 52。由 55 (400 mg, 1.14 mmol)、1-(4-羟基苯基)-1*H*-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯 (178 mg, 0.76 mmol)、BF₃·Et₂O (0.44 mL, 3.60 mmol) 于无水的二氯甲烷 (8 mL) 中开始, 获得无色油的化合物 52 (341 mg, 79%)。

[0290] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H, 三唑), 7.72-7.70 (m, 2H, Ar), 7.29-7.27 (m, 2H, Ar), 5.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd, *J* = 3.0, 10.0 Hz, 1H, H-3), 5.48 (dd, *J* = 1.9, 3.0 Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.47 (dd, *J* = 7.2, 14.2 Hz, 2H, CH₂), 4.29 (dd, *J* = 5.4, 12.4 Hz, 1H, H-6b), 4.11-4.07 (m, 2H, H-5, H-6a), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃)。

[0291] 实施例 75: 5-[4-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-吡啶-2-甲酸甲酯(53)

在室温向 51 (60 mg, 0.1 mmol) 于无水的 MeOH (5 mL) 的溶液中, 加入 0.5 M MeONa/MeOH (50 μL)。搅拌 3 小时后, 将反应混合物用 amberlyst-15 中和至 pH 6-7, 过滤, 浓缩。残留物经 MeOH 结晶纯化, 得到 53 (15 mg, 36%)。

[0292] ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar), 8.25 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H, Ar), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar), 7.80-7.78 (m, 2H, Ar), 7.26-7.24 (m, 2H, Ar), 5.47 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1), 5.09 (m, 1H, OH-2), 4.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH-4), 4.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH-3), 4.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH-6), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.86 (bs, 1H, H-2), 3.73-3.69 (m, 1H, H-3), 3.61 (dd, *J* = 6.1, 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.53-3.45 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.40 (m, 1H, H-5)。

[0293] 实施例 76: 1-[4-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-1*H*-1, 2, 3-三唑-4-羧酸甲酯(54)

以类似实施例 75 中所述的方法, 合成化合物 54。由 52 (55 mg, 0.09 mmol) 开始, 获得白色固体的化合物 54 (28 mg, 74%)。

[0294] ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.94 (s, 1H, Ar), 7.72-7.69 (m, 2H, Ar), 7.25-7.23 (m, 2H, Ar), 5.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 3.94 (dd, *J* = 1.9, 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 3.81 (dd, *J* = 3.5, 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.70-3.60 (m, 3H, H-4, H-6b, H-6a), 3.48 (ddd, *J* = 2.4, 5.5, 9.7 Hz, 1H, H-5)。

[0295] 实施例 77: 5-[4-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-吡啶甲酸(picolinic acid)(55)

在室温向 53 (10 mg, 0.026 mmol) 于 MeOH (2.5 mL) 的溶液中, 加入 0.2 N NaOH 水溶液 (0.25 mL)。将反应混合物搅拌 24 小时, 然后用 amberlyst-15 中和至 pH 3-4, 过滤, 浓缩。残留物经反相色谱法 (RP-18, H₂O/MeOH 3:1) 纯化, 产生白色固体的 55 (3 mg, 31%)。

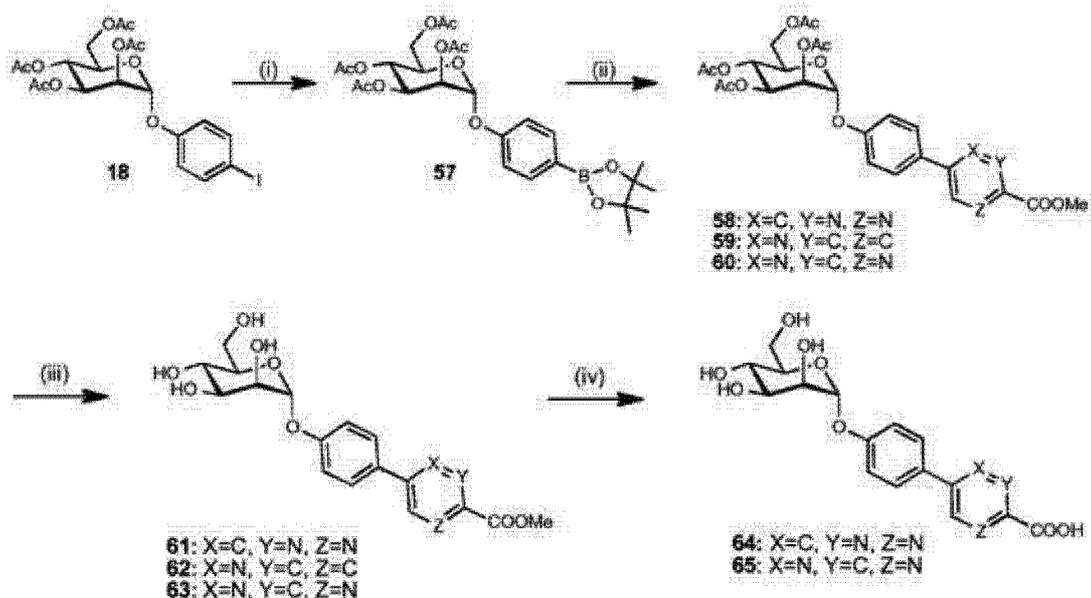
[0296] ¹H NMR (D₂O): δ 8.63 (s, 1H, Ar), 7.96-7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, Ar), 7.56-7.54 (m, 2H, Ar), 7.13-7.11 (m, 2H, Ar), 5.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1), 4.07 (s, 1H, H-2), 3.96 (dd, *J* = 3.5, 9.2 Hz, H-3), 3.70-3.58 (m, 4H, H-4, H-5, H-6a, H-6b)。

[0297] 实施例 78: 1-[4-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-1*H*-1, 2, 3-三唑-4-羧酸(56)

以类似实施例 77 中化合物 55 的方法, 合成化合物 56。由化合物 54 (18 mg, 0.05 mmol) 开始, 获得白色固体的化合物 56 (5 mg, 29%)。

[0298] $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 8.40 (s, 1H, Ar), 7.58–7.56 (m, 2H, Ar), 7.18–7.16 (m, 2H, Ar), 5.55 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.08 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.73–3.57 (m, 4H, H-4, H-5, H-6b, H-6a)。

[0299] 为了制备其中 R^1 为 4-(嘧啶基-2-羧化物)、4-(吡啶基-3-羧化物) 和 4-(咪唑基-2-羧化物) 的式 (I) 化合物 (实施例 79–88), 应用下列方法:



方案 16. (i) 双戊酰二硼 (bis(pinacolato)diboron), $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, KOAc, DMF, 120°C μW , 2 小时, 50%; (ii) 至于 58: 5-溴-2-嘧啶羧酸甲酯, $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , DMF, 80°C , 8 小时, 78%; 至于 59: 6-氯-3-吡啶羧酸甲酯, $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , DMF, 85°C , 6 小时, 80%; 至于 60: 5-氯-2-咪唑羧酸甲酯, $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , DMF, 80°C , 12 小时, 68%; (iii) MeONa, MeOH, 室温, 4 小时, 至于 61 为 86%, 至于 62 为 24%, 至于 63 为 36%; (iv) 0.2 N aq. NaOH, MeOH, 室温, 过夜, amberlyst-15, pH 3–4, 定量

实施例 79: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷 (57)

将微波管中装入化合物 18 (240 mg, 0.55 mmol)、KOAc (161 mg, 1.65 mmol)、双戊酰二硼 (152 mg, 0.60 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13 mg, 0.017 mmol)。然后将该管封闭, 抽真空, 并用氩气冲洗。在加入 DMF (1 mL) 后, 将溶液脱气, 用氩气冲洗 5 分钟。将该管经微波辐射加热至 120°C 保持 2 小时。将反应混合物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (50 mL/50 mL) 提取。有机层用 H_2O (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 经色谱法 (甲苯/EtOAc 4:1) 纯化, 得到无色油的化合物 57 (0.12 g, 50%)。

[0300] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 5.58–5.55 (m, 2H), 5.45 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 5.37 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.28 (dd, $J = 5.0, 12.0$ Hz, 1H, H-6b), 4.05–4.02 (m, 2H, H-6a, H-5), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 6H, OAc), 1.33 (s, 12H, 4 CH_3)。

[0301] **实施例 80:** 5-[4-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基) 苯基]-嘧

啶-2-羧酸甲酯 (58)

将双颈烧瓶中装入化合物 57 (55 mg, 0.1 mmol)、5-溴-啶-2-羧酸甲酯 (20 mg, 0.09 mmol)、Pd(Cl₂)dppf · CH₂Cl₂ (2 mg, 0.0027 mmol)、和 K₃PO₄ (29 mg, 0.135 mmol), 抽成真空, 并用氩气冲洗, 然后加入 DMF (1 mL)。将反应混合物加热至 80°C, 直至 5-溴啶-2-羧酸甲酯几乎耗尽 (TLC 监测)。将反应混合物用 EtOAc (50 mL) 稀释, 用 H₂O (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 残留物经色谱法 (石油醚/EtOAc 2:1 ~ 1:2) 纯化, 得到黄色油的化合物 58 (40 mg, 78%)。

[0302] ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.10 (s, 2H, Ar), 7.64-7.61 (m, 2H, Ar), 7.30-7.28 (m, 2H, Ar), 5.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.58 (dd, *J* = 3.5, 10.0 Hz, 1H, H-3), 5.49 (dd, *J* = 1.9, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.42 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, *J* = 5.6, 12.9 Hz, 1H, H-6b), 4.13-4.07 (m, 5H, H-5, H-6a, COOCH₃), 2.23 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc)。

[0303] 实施例 81 : 6-[4-(2,3,4,6-四-*o*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基) 苯基]-烟酸甲酯 (59)

根据实施例 80 中化合物 58 所述的方法, 合成化合物 59。由化合物 57 (50 mg, 0.09 mmol) 和 6-氯吡啶-3-羧酸甲酯 (14 mg, 0.08 mmol) 开始, 获得黄色油的化合物 59 (40 mg, 80%)。

[0304] ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.25 (dd, *J* = 0.7, 2.2 Hz, 1H, Ar), 8.33 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H, Ar), 8.06-8.03 (m, 2H, Ar), 7.77 (dd, *J* = 0.6, 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.23-7.20 (m, 2H, Ar), 5.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.59 (dd, *J* = 3.6, 10.1 Hz, 1H, H-3), 5.48 (dd, *J* = 1.8, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H, H-6b), 4.12-4.06 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.97 (s, 3H, COOCH₃), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0305] 实施例 82: 5-[4-(2,3,4,6-四-*o*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基) 苯基]-吡嗪-2-羧酸甲酯 (60)

根据实施例 80 中化合物 58 所述的方法, 合成化合物 60。由化合物 57 (70 mg, 0.13 mmol) 和 5-氯-吡嗪-3-羧酸甲酯 (28 mg, 0.12 mmol) 开始, 获得白色固体的化合物 60 (48 mg, 68%)。

[0306] ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ar), 9.09 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ar), 8.11-8.09 (m, 2H, Ar), 7.27-7.25 (m, 2H, Ar), 5.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.60 (dd, *J* = 3.6, 10.1 Hz, 1H, H-3), 5.49 (dd, *J* = 1.9, 3.5 Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H, H-6b), 4.13-4.07 (m, 5H, H-5, H-6a, COOCH₃), 2.23 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0307] 实施例 83: 5-[4-(α -D-吡喃甘露糖基氧基) 苯基]-啶-2-羧酸甲酯 (61)

以类似实施例 75 所述的方法, 合成化合物 61。由化合物 58 (30 mg, 0.05 mmol) 开始, 获得白色固体的化合物 61 (18 mg, 86%)。

[0308] ¹H NMR (CD₃OD): δ 9.10 (s, 2H, Ar), 7.69-7.68 (m, 2H, Ar), 7.24-7.22 (m, 2H, Ar), 5.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1), 4.52 (s, 1H, H-2), 3.94 (s, 3H, COOCH₃), 3.82 (dd, *J* = 3.5, 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.67-3.62 (m, 3H, H-4, H-6b, H-6a), 3.48 (ddd, *J* = 2.5, 5.2, 9.5

Hz, 1H, H-5)。

[0309] 实施例 84: 6-[4-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-烟酸甲酯 (62)

以类似实施例 75 所述的方法,合成化合物 62。由化合物 59 (36 mg, 0.06 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 62 (6 mg, 24%)。

[0310] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 9.04 (dd, $J = 0.7, 2.2$ Hz, 1H, Ar), 8.28 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.96-7.93 (m, 2H, Ar), 7.85 (dd, $J = 0.7, 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.18-7.16 (m, 2H, Ar), 5.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 3.93 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 3.86 (s, 3H, COOCH_3), 3.82 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.67-3.60 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 3.49 (ddd, $J = 2.7, 5.5, 9.5$ Hz, 1H, H-5)。

[0311] 实施例 85: 5-[4-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-吡嗪-2-羧酸甲酯 (63)

以类似实施例 75 所述的方法,合成化合物 63。由化合物 60 (20 mg, 0.03 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 63 (5 mg, 36%)。

[0312] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 9.14 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ar), 9.09 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ar), 8.10-8.08 (m, 2H, Ar), 7.21-7.20 (m, 2H, Ar), 5.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 3.94 (dd, $J = 1.9, 3.3$ Hz, 1H, H-2), 3.92 (s, 3H, COOCH_3), 3.81 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.66-3.60 (m, 3H, H-4, H-6b, H-6a), 3.47 (ddd, $J = 2.5, 5.2, 9.5$ Hz, 1H, H-5)。

[0313] 实施例 86: 5-[4-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-嘧啶-2-羧酸 (64)

以类似实施例 77 所述的方法,合成化合物 64。由化合物 61 (6 mg, 0.015 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 64 (6 mg, 定量)。

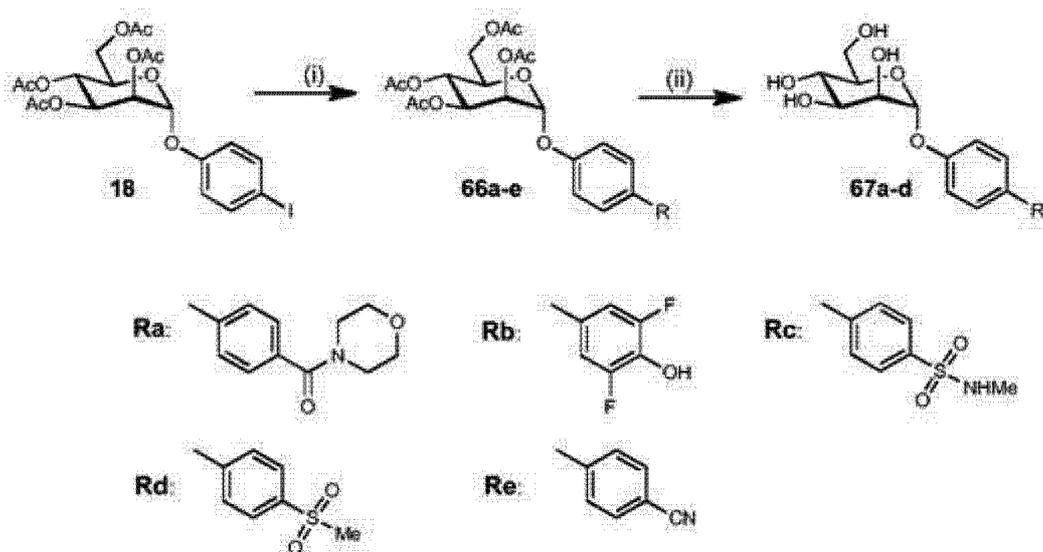
[0314] $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 8.91 (bs, 2H, Ar), 7.60-7.58 (m, 2H, Ar), 7.17-7.16 (m, 2H, Ar), 5.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.05 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.93 (dd, $J = 3.5, 9.1$ Hz, 1H, H-3), 3.66-3.55 (m, 4H, H-4, H-5, H-6a, H-6b)。

[0315] 实施例 87: 5-[4-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)苯基]-吡嗪-2-羧酸 (65)

以类似实施例 77 所述的方法,合成化合物 65。由化合物 63 (6 mg, 0.015 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 65 (6 mg, 定量)。

[0316] $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 8.94 (s, 1H, Ar), 8.89 (s, 1H, Ar), 7.85-7.83 (m, 2H, Ar), 7.19-7.17 (m, 2H, Ar), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.17 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 4.05 (dd, $J = 3.5, 9.4$ Hz, 1H, H-3), 3.78-3.67 (m, 4H, H-4, H-5, H-6a, H-6b)。

[0317] 为了制备其中 R^1 为 4-(吗啉-4-羰基)-苯基、3,5-二氟-4-羟基苯基、4-(N -甲基氨磺酰基)苯基、4-(甲基磺酰基)-苯基或 4-氰基苯基的式 (I) 化合物 (实施例 88-96), 应用下列方法:



方案 17. (i) 硼酸或硼酸酯, $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , DMF, 80°C , 4 小时, 52–99% ;
(ii) MeONa , MeOH , 室温, 4 小时, 至于 67a 为 75%, 至于 67b 为 78%, 至于 67c 为 76%, 至于 67d 为 86%。

[0318] 实施例 88: [4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-基]-(吗啉代)甲酮 (66a)

将双颈烧瓶中装入化合物 18 (110 mg, 0.2 mmol)、频哪醇 4-(吗啉-4-羰基)苯基硼酸酯 (70 mg, 0.22 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0.006 mmol) 和 K_3PO_4 (64 mg, 0.30 mmol)。将该容器抽成真空,并用氩气冲洗,然后加入 DMF (6 mL)。将反应混合物加热至 80°C ,直至化合物 18 几乎耗尽 (TLC 监测)。将反应混合物用 EtOAc (50 mL) 稀释,用 H_2O (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,残留物经色谱法 (石油醚/EtOAc 2:3 ~ 1:4) 纯化,得到黄色油的化合物 66a (139 mg, 定量)。

[0319] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.60–7.47 (m, 6H, Ar), 7.19–7.17 (m, 2H, Ar), 5.60–5.58 (m, 2H, H-1, H-3), 5.47 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, H-2), 5.40 (t, $J = 10.1$ Hz, H-4), 4.30 (dd, $J = 5.1, 12.2$ Hz, 1H, H-6b), 4.14–4.08 (m, 2H, H-6a, H-5), 3.78–3.45 (m, 8H, 4 CH_2), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0320] 实施例 89: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-3,5-二氟-联苯-4-醇 (66b)

根据实施例 88 中化合物 66a 所述的方法,合成化合物 66b。由化合物 18 (100 mg, 0.18 mmol)、频哪醇 (3,5-二氟-4-羟基苯基)硼酸酯 (51 mg, 0.20 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0.006 mmol), 和 K_3PO_4 (57 mg, 0.30 mmol) 开始,获得无色油的化合物 66b (57 mg, 52%)。

[0321] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.42–7.40 (m, 2H, Ar), 7.14–7.12 (m, 2H, Ar), 7.07–7.05 (m, 2H, Ar), 5.90 (bs, 1H, -OH), 5.59 (dd, $J = 3.6, 10.05$ Hz, H-3), 5.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 5.47 (dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, $J = 10.1$ Hz, H-4), 4.30 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H, H-6b), 4.14–4.08 (m, 2H, H-6a, H-5), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc)。

[0322] 实施例 90: 4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-N-甲基-联

苯-4-磺酰胺 (66c)

根据实施例 88 中化合物 66a 所述的方法,合成化合物 66c。由化合物 18 (116 mg, 0.21 mmol)、4-(*N*-甲基氨磺酰基)-苯硼酸 (50 mg, 0.23 mmol)、Pd(Cl₂)dppf • CH₂Cl₂ (5 mg, 0.006 mmol)、和 K₃PO₄ (67 mg, 0.32 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 66c (105 mg, 84%)。

[0323] ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92-7.90 (m, 2H, Ar), 7.70-7.68 (m, 2H, Ar), 7.57-7.55 (m, 2H, Ar), 7.21-7.19 (m, 2H, Ar), 5.60-5.57 (m, 2H, H-1, H-3), 5.48 (dd, *J* = 1.8, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd, *J* = 5.4, 10.8 Hz, 1H, -NH), 4.30 (dd, *J* = 4.9, 12.3 Hz, 1H, H-6b), 4.13-4.08 (m, 2H, H-5, H-6a), 2.72 (d, 3H, *J* = 5.4 Hz, NCH₃), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0324] 实施例 91: 4'-(2,3,4,6-四-*o*-乙酰基-α-D-吡喃甘露糖基氧基)-4-(甲基磺酰基)-联苯 (66d)

根据实施例 88 中化合物 66a 所述的方法,合成化合物 66d。由化合物 18 (50 mg, 0.09 mmol)、4-(甲基磺酰基)苯基-硼酸 (20 mg, 0.10 mmol)、Pd(Cl₂)dppf • CH₂Cl₂ (3 mg, 0.003 mmol)、和 K₃PO₄ (29 mg, 0.14 mmol) 开始,获得黄色固体化合物 66d (23 mg, 44%)。

[0325] ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.00-7.99 (m, 2H, Ar), 7.74-7.72 (m, 2H, Ar), 7.59-7.56 (m, 2H, Ar), 7.23-7.18 (m, 2H, Ar), 5.60-5.56 (m, 2H, H-1, H-3), 5.47 (dd, *J* = 1.8, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, *J* = 4.9, 12.0 Hz, 1H, H-6b), 4.13-4.08 (m, 2H, H-5, H-6a), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0326] 实施例 92: 4'-(2,3,4,6-四-*o*-乙酰基-α-D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-甲腈 (66e)

根据实施例 88 中化合物 66a 所述的方法,合成化合物 66e。由化合物 18 (330 mg, 0.60 mmol)、4-氰基苯基硼酸 (96 mg, 0.66 mmol)、Pd(Cl₂)dppf • CH₂Cl₂ (15 mg, 0.004 mmol)、和 K₃PO₄ (192 mg, 0.90 mmol) 开始,获得无色油的化合物 66e (187 mg, 59%)。

[0327] ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.73-7.71 (m, 2H, Ar), 7.65-7.64 (m, 2H, Ar), 7.57-7.53 (m, 2H, Ar), 7.21-7.19 (m, 2H, Ar), 5.60-5.57 (m, 2H, H-1, H-3), 5.47 (dd, *J* = 1.9, 3.4 Hz, H-2), 5.40 (t, *J* = 10.1 Hz, H-4), 4.30 (dd, *J* = 5.1, 12.2 Hz, 1H, H-6b), 4.14-4.08 (m, 2H, H-6a, H-5), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0328] 实施例 93: [4'-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-基](吗啉代)甲酮 (67a)

在室温向 66a (50 mg, 0.08 mmol) 于无水的 MeOH (5 mL) 的溶液中,加入 0.5 M MeONa/MeOH (50 μL)。搅拌 3 小时后,将反应混合物用 amberlyst-15 中和至 pH 6-7,过滤,浓缩。残留物经 MeOH 结晶纯化,得到白色固体的 67a (27 mg, 75%)。

[0329] ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.71-7.70 (m, 2H, Ar), 7.63-7.63 (m, 2H, Ar), 7.52-7.50 (m, 2H, Ar), 7.25-7.23 (m, 2H, Ar), 5.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.05 (dd, *J* = 1.8, 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, *J* = 3.5, 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.78-3.54 (m, 12H, H-4, H-5, H-6b, H-6a, 4CH₂)。

[0330] 实施例 94: 3,5-二氟-4'-(α-D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-醇 (67b)

以类似实施例 93 中所述的方法,合成化合物 67b。由化合物 66b (40 mg, 0.07 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 67b (21 mg, 78%)。

[0331] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.52-7.49 (m, 2H, Ar), 7.19-7.14 (m, 4H, Ar), 5.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.04 (dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 3.94 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.78-3.73 (m, 3H, H-4, H-6b, H-6a), 3.63 (ddd, $J = 2.5, 5.1, 9.8$ Hz, 1H, H-5)。

[0332] 实施例 95: 4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-N-甲基-联苯-4-磺酰胺 (67c)

以类似实施例 93 中所述的方法,合成化合物 67c。由化合物 66c (40 mg, 0.07 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 67c (22 mg, 76%)。

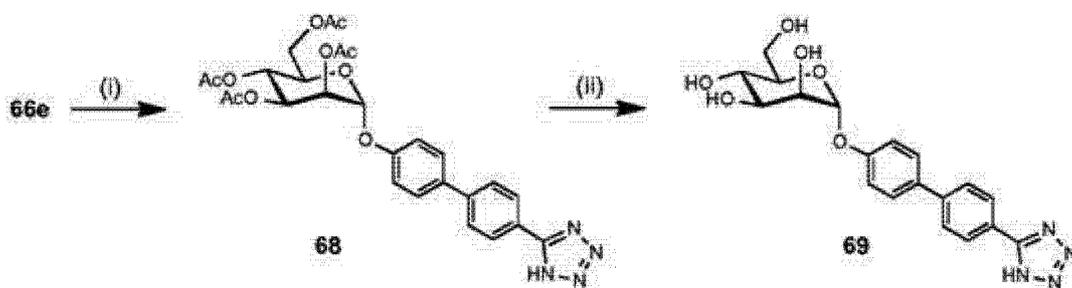
[0333] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.90-7.88 (m, 2H, Ar), 7.80-7.79 (m, 2H, Ar), 7.66-7.64 (m, 2H, Ar), 7.26-7.25 (m, 2H, Ar), 5.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.06 (dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, $J = 3.4, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.79-3.74 (m, 3H, H-4, H-6b, H-6a), 3.63 (ddd, $J = 2.5, 5.2, 9.7$ Hz, H-5), 2.57 (s, 3H, NCH_3)。

[0334] 实施例 96: 4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-4-(甲基磺酰基)-联苯 (67d)

以类似实施例 93 中所述的方法,合成化合物 67d。由化合物 66d (20 mg, 0.03 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 67d (12 mg, 86%)。

[0335] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.90-7.88 (m, 2H, Ar), 7.76-7.74 (m, 2H, Ar), 7.58-7.56 (m, 2H, Ar), 7.17-7.15 (m, 2H, Ar), 5.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 3.93 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.81 (dd, $J = 3.4, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.69-3.61 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 3.50 (ddd, $J = 2.5, 5.4, 9.7$ Hz, 1H, H-5), 3.05 (s, 3H, CH_3)。

[0336] 为了制备其中 R^1 为 4-(1H-四唑-5-基)苯基的式 (I) 化合物 (实施例 97-98), 应用下列方法:



方案 18. (i) $\text{TMSN}_3, \text{Bu}_2\text{Sn}(0), \text{DME}, 150^\circ\text{C}$ μW , 10 分钟, 81%; (ii) $\text{MeONa}, \text{MeOH}$, 室温, 4 小时, 80%。

[0337] 实施例 97: 5-[4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)联苯-4-基]-1H-四唑 (68)

将微波管中装入化合物 66e (30 mg, 0.06 mmol)、叠氮化三甲基硅烷 (16 μL , 0.12 mmol)、二丁基氧化锡 (2 mg, 0.006 mmol)、和 DME (1 mL)。将反应混合物经微波辐射加热至 150°C 保持 10 分钟, 浓缩残留物, 经色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 ~ 8:1) 纯化, 得到无色油的化合物 68 (26 mg, 81%)。

[0338] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.18-8.17 (m, 2H, Ar), 7.69-7.67 (m, 2H, Ar), 7.58-7.56 (m, 2H, Ar), 7.18-7.17 (m, 2H, Ar), 5.60-5.57 (m, 2H, H-1, H-3), 5.48 (s, 1H, H-2), 5.39 (t, $J = 10.0$ Hz, H-4), 4.29 (dd, $J = 5.4, 12.5$ Hz, H-6b), 4.10-4.08 (m, 2H, H-6a, H-5),

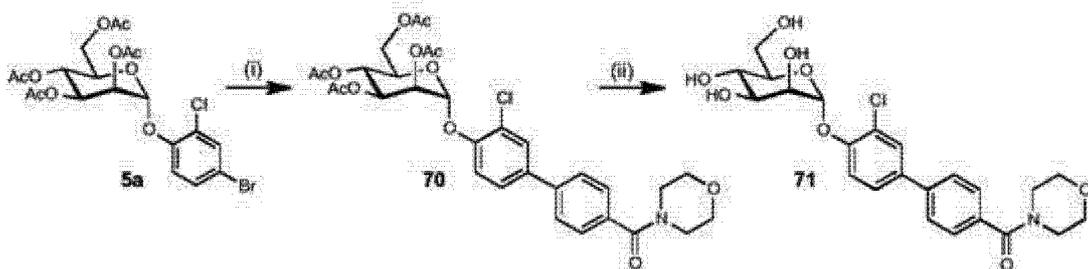
2.21 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0339] 实施例 98: 5-[4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)联苯-4-基]-1H-四唑 (69)

以类似实施例 93 中所述的方法,合成化合物 69。由化合物 68 (26 mg, 0.03 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 69 (18 mg, 定量)。

[0340] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.98-7.96 (m, 2H, Ar), 7.72-7.71 (m, 2H, Ar), 7.58-7.54 (m, 2H, Ar), 7.16-7.13 (m, 2H, Ar), 5.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 3.94 (dd, $J = 1.9, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.83 (dd, $J = 3.4, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.68-3.61 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 3.52 (ddd, $J = 2.5, 5.4, 9.7$ Hz, 1H, H-5)。

[0341] 为了制备其中 R^1 为 4-(吗啉代-4-羰基)-苯基的式 (I) 化合物 (实施例 99-100), 应用下列方法:



方案 19. (i) 4-(吗啉代-4-羰基)苯基硼酸, $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , DMF, 80°C , 4 小时, 95%; (ii) MeONa, MeOH, 室温, 4 小时, 80%。

[0342] 实施例 99: [4'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖基氧基)-3'-氯联苯-4-基](吗啉代)甲酮 (70)

根据实施例 88 中化合物 65 所述的方法,合成化合物 70。由化合物 5a (100 mg, 0.1 mmol)、频哪醇 4-(吗啉代-羰基)苯基硼酸酯 (60 mg, 0.19 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0.005 mmol)、和 K_3PO_4 (54 mg, 0.26 mmol) 开始,获得黄色油的化合物 70 (105mg, 95%)。

[0343] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar), 7.58-7.56 (m, 2H, Ar), 7.50-7.48 (m, 2H, Ar), 7.43 (dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz, 1H, Ar), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 5.64 (dd, $J = 3.5, 10.0$ Hz, 1H, H-3), 5.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 5.56 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, $J = 5.2, 12.3$ Hz, 1H, H-6b), 4.20 (m, H-5), 4.11 (m, 2H, H-6a, 吗啉), 3.79-3.51 (m, 7H, 吗啉), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc)。

[0344] 实施例 100: [3'-氯-4'-(α -D-吡喃甘露糖基氧基)-联苯-4-基](吗啉代)-甲酮 (71)

以类似实施例 93 中所述的方法,合成化合物 71。由化合物 70 (100 mg, 0.15 mmol) 开始,获得白色固体的化合物 71 (59 mg, 80%)。

[0345] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.58-7.55 (m, 3H, Ar), 7.45-7.33 (m, 4H, Ar), 5.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.01 (dd, $J = 1.9, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 3.90 (dd, $J = 3.4, 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.66-3.48 (m, 10H, H-4, H-6a, H-6b, H-5, 吗啉), 3.39 (bs, 2H, 吗啉)。

[0346] 实施例 101: 初步的凝集测定

通过将琼脂平板的菌落材料悬浮于 10 ml 胰蛋白酶大豆肉汤 (TSB) 中过夜,分别制得

白色念珠菌 (*C. albicans*) (菌株 ATCC 60193) 和大肠杆菌 (菌株 RS 218) 的培养基,并在 37°C 孵育 16-18 小时。大肠杆菌的培养基未经晃动,白色念珠菌的培养基在水平摇床上以 200 rpm 振摇。将 2 ml 各培养基的细胞经用 1 ml 磷酸盐缓冲液 (PBS) 离心 (10 分钟, 2500 x g), 弃除上清液并将细胞小片重新悬浮于新鲜的 PBS 中, 洗涤两次。在最后的洗涤步骤后, 在 600 nm 测量光密度, 并将白色念珠菌调整到 5.0 (相当于约 5×10^7 活细胞 / 毫升), 并将大肠杆菌调整到 3.0 (相当于约 5×10^9 活细胞 / 毫升)。在 PBS 中或必要时因为溶解度的原因在含 5% DMSO 的 PBS 中, 制备了测试抑制剂物质和 α -D-甘露糖苷的指定溶液。每个测试孔提供了 33 μ l PBS 或所需浓度的测试溶液, 并加入 33 μ l 大肠杆菌悬浮液, 通过轻轻拍打板进行混合。5 分钟后, 加入 33 μ l 白色念珠菌悬浮液, 得到每孔 100 μ l 的总容量。因为阴性对照, 一个孔没有加入大肠杆菌。将板在 37°C 水平摇床上 150 rpm 孵育 20 分钟, 允许细胞在室温沉积 10 分钟, 然后在放大镜帮助下检查这些孔在视觉上的凝块。对于每一种物质, 记录了防止白色念珠菌细胞凝集的最小浓度。一式三份进行每个实验。获得了以下结果:

表 1: FimH 拮抗剂在凝集测定中的活性

拮抗剂	防止凝集的平均浓度
HM(庚基 α -D-吡喃甘露糖苷)	42 μ M
29a	1.111 μ M
29b	0.556 μ M
32	5.556 μ M
34	0.833 μ M

实施例 102: 凝集测定

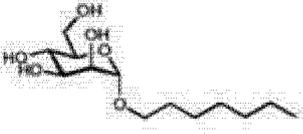
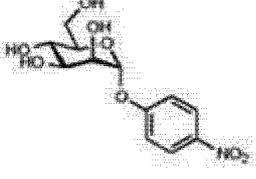
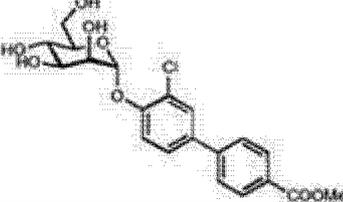
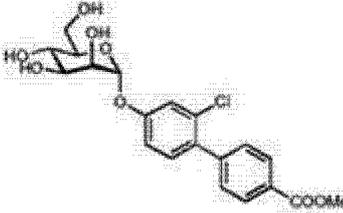
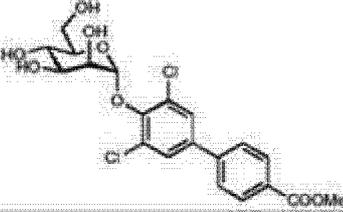
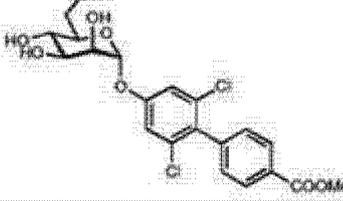
类似于 N. Firon, I. Ofek, N. Sharon, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1982, 105, 1426-1432, 进行以下检测: 将大肠杆菌菌株 UTI89 静态孵育于 LB 培养基 (Luria-Bertani broth) 中 24 小时, 洗涤两次, 在 600 nm (OD_{600}) 调整光密度至 4.0。在 37°C 1000 rpm 搅拌下, 使用 APACT 4004 凝集计 (Endotell AG, Allschwil, Switzerland) 在 740 nm 定量测量 UTI89 对豚鼠红细胞 (GPE) 的百分比聚集。为了校准, 首先用 PBS 1% 测量去蛋白血浆 (PPP), 并设定为 100% 聚集, 随后在 OD_{600} 用 GPE 测定富含蛋白质的血浆 (PRP) 为 4.0, 并设定为 0% 聚集。在校准后, 使用 250 μ l GPE 和 50 μ l 细菌悬液开始测量。在 600 秒聚集阶段后, 加入 25 μ l 不同浓度的拮抗剂, 经 1400 秒监测解聚。FimH 删除的突变株大肠杆菌 UTI89 用来证明 FimH 特异的 GPE 凝集。为了进行评估, 计算解聚曲线下面积 (AUC), 并与参照庚基 α -D-吡喃甘露糖苷比较 (见表 2)。以庚基 α -D-吡喃甘露糖苷作为参照化合物 ($rIC_{50} = 1$) 的相对 IC_{50} (rIC_{50}) 报道活性。FimH 删除的突变株没有显示出 GPE 的凝集。

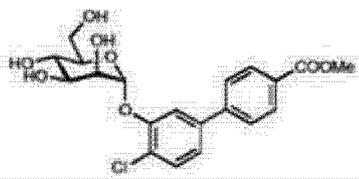
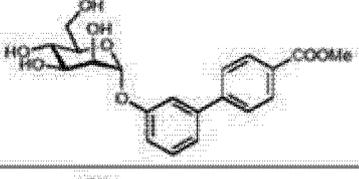
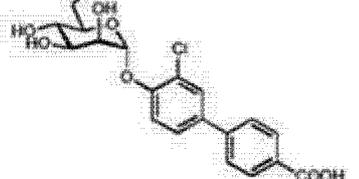
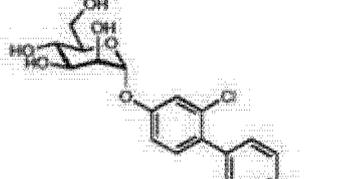
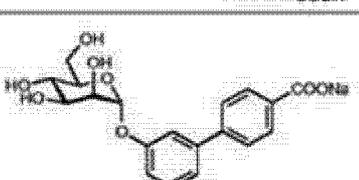
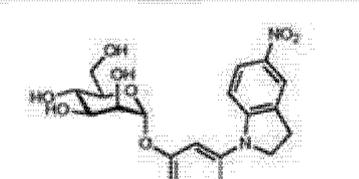
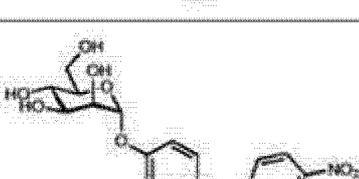
[0347] 实施例 103: 竞争性结合测定

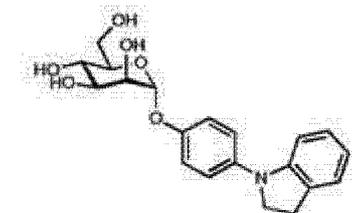
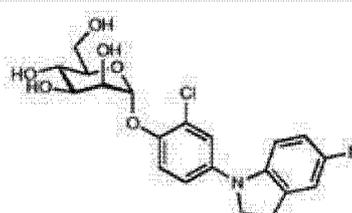
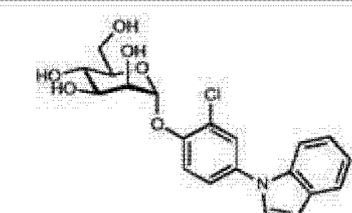
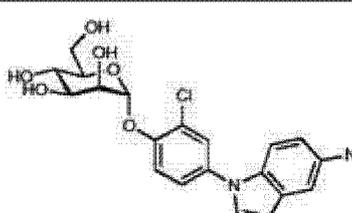
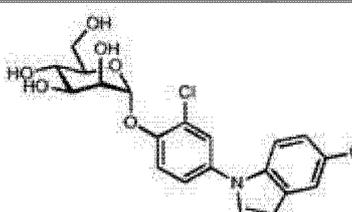
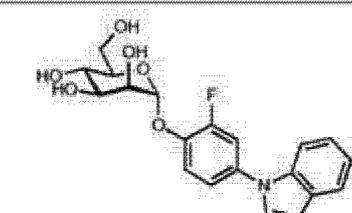
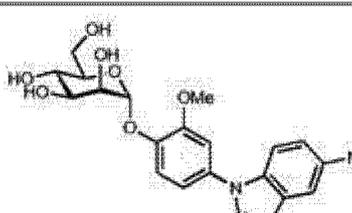
如 D. Stokmaier, B. Ernst 等, *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 77, 第 7254-7264 页中所述, 进行了以下竞争性结合测定: 在 4°C 将平底 96-孔微孔板涂上 100 μ l/孔的 10 μ g/mL FimH-CRD 于 20 mM HEPES、150 mM NaCl 和 1 mM $CaCl_2$, pH 7.4 (HBS-缓冲液) 中的溶液过夜。丢弃涂层溶液, 在 4°C 将这些孔用 150 μ l/孔的 3% BSA/HBS-缓冲液封固 2 小时。在用 150 μ l/孔的 HBS-缓冲液洗涤步骤后, 加入 50 μ l/孔的测试化合物溶液 (0.2 nM ~ 250 μ M, 于含 5% DMSO 的 HBS-缓冲液中) 和 50 μ l 的 0.5 μ g/mL 链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶偶合的三甘露糖苷 (trimannoside)-PAA 聚合物。将板在室温和 350 rpm 下孵育 3 小时。然后将板用 150 μ l/孔的 HBS-缓冲液仔细洗涤四次。在加入 100 μ l/孔的

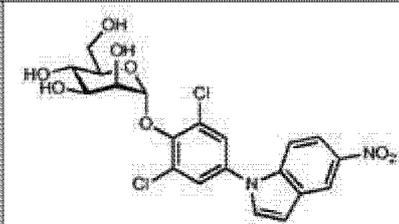
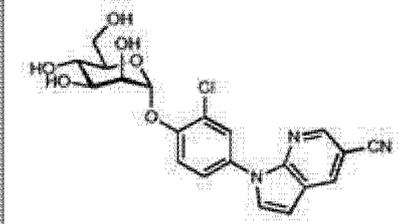
ABTS-底物后,让比色反应进行4分钟。通过加入2% 草酸水溶液停止反应,在415 nm处微孔板阅读器 (microplate-reader) 上测量光密度 (OD)。用 prism 软件 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, USA) 计算一式双份测试的化合物 IC_{50} 值。 IC_{50} 定义为测试化合物降低三甘露糖苷-PAA 聚合物最大特异性结合 FimH-CRD 50% 的摩尔浓度。至于庚基 α -D-吡喃甘露糖苷,其为 73.05 ± 7.9 nM (五次测量的平均值)。相对的 IC_{50} (rIC_{50}) 为测试化合物的 IC_{50} 与庚基 α -D-吡喃甘露糖苷的 IC_{50} 的比率。

[0348] 表 2: 凝集测定 (实施例 102) 和竞争性结合测定 (实施例 103) 中 FimH 拮抗剂的 rIC_{50}

化合物	结构	MW	rIC ₅₀ (于凝集剂测定中测量)	rIC ₅₀ (于聚合物结合测定中测量)
HM (庚基 α-D-吡喃甘露糖苷, 参照)		278.34	1	1
对-硝基-苯基 α-D-吡喃甘露糖苷 ¹⁾		301.25	-	1.6
7a		424.83	0.081	0.06
7b		424.83	0.649	0.30
7c		459.27	0.214	0.22
7d		459.27	-	0.07

7e		424.83	0.486	0.16
7f		390.38	0.512	0.27
8a		410.80	0.083	0.09
8b		410.80	0.262	0.38
8f		398.34	0.697	0.53
17		418.40	0.300	-
21		418.40	0.419	0.27

23		373.40	-	0.20
25		452.84	-	0.03
29a		405.83	-	0.10
29b		450.83	-	0.20
29c		463.86	-	0.11
32		389.37	-	0.50
37		446.41	-	0.25

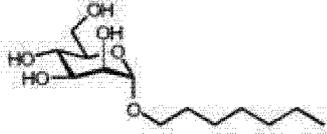
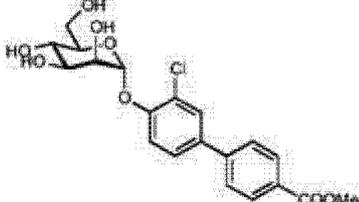
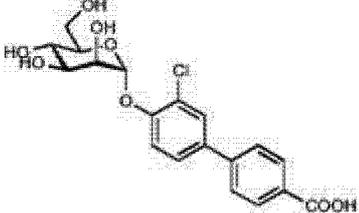
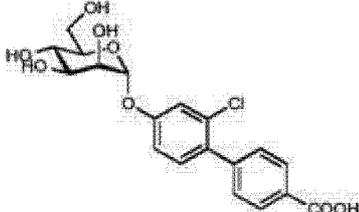
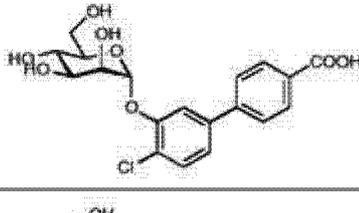
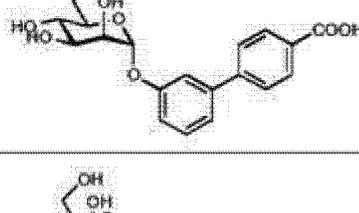
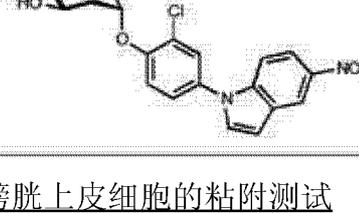
40		485.27	-	0.40
42b		431.83	-	0.17

¹⁾ 参照化合物对 - 硝基 - 苯基 α -D- 吡喃甘露糖苷参见 WO 2005/089733 (Berglund 等)。

[0349] 实施例 104: 流式细胞计量术抑制测定

将 GFP 标记的大肠杆菌菌株 UTI89 静态孵育于 LB 培养基 (Luria-Bertani broth) 中 24 小时, 洗涤两次, 在 600 nm (OD_{600}) 调整光密度至 2.0 ~ 3.0。在 37 °C, 5% CO_2 下, 人类上皮的膀胱癌细胞系 5637 在 24- 孔板 RPMI 1640 培养基中生长, 所述培养基补充有 10% 胎牛血清 (FCS)、100 U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素。细胞用 200 μ l 细菌悬液 (1:50 (细胞:细菌) 的多重感染) 感染, 所述细菌悬液预混有 25 μ l 不同浓度的拮抗剂。为了均匀感染, 将板在室温 600 g 离心 3 分钟。在 37°C 孵育 1.5 小时后, 受感染细胞用 RPMI 1640 培养基洗涤四次, 并混悬于冰冷的 PBS5-20 分钟。样品用 CyAn ADP 流式细胞仪 (Becton Dickinson, San Jose, CA) 进行了测量, 并用基于前向散射 (FSC) 和侧散射 (SSC) 门控的真核细胞进行了分析。每个样品测量了总数 10^4 细胞。对于 SSC 以线性模式和对于 FSC 以对数模式以及绿色荧光通道 FL1-H (例如 GFP), 获得了数据。将 FL1-H 的平均荧光强度 (MFI) 作为细菌粘附替代标记进行了计数。用 FlowJo 软件 9.0.1 (Tree Star, Inc., Ashland, OR, USA) 评估了粘附力的定量化。 IC_{50} 值通过拮抗剂对数模式的浓度对 MFI 绘图和通过用 prism 软件 (GraphPad, inhibition curve, variable slope) 拟合曲线得到了确定。相对的 IC_{50} (rIC_{50}) 为测试化合物的 IC_{50} 与参照化合物 HM (正庚基 α -D- 吡喃甘露糖苷的 IC_{50} 的比率。

[0350] 表 3: 流式细胞计量术抑制测定中 FimH 拮抗剂的 IC_{50} 和 rIC_{50}

化合物	结构	流式细胞计量术抑制测定	
		IC ₅₀ [μ M]	rIC ₅₀
HM(正庚基 α -D-吡喃甘露糖苷, 参照)		3.9 \pm 1.6	1
7a		0.24 \pm 0.043	0.06
8a		0.33 \pm 0.05	0.085
8b		0.53 \pm 0.06	0.135
8e		0.78 \pm 0.16	0.2
8f		4.45 \pm 1.9	1.14
29b		0.59 \pm 0.045	0.15

实施例 105: 对膀胱上皮细胞的粘附测试

将来自外科标本的人膀胱上皮细胞在体外培养 6 代并扩增。将尿道致病性大肠杆菌的菌株 HC14366 用于粘附测试,其基本上相当于 K. Gupta, M. Y. Chou, A. Howell, C. Wobbe, R. Grady, A. E. Stapleton, *J. Urol.* 2007, 177, 2357-2360 中公布的测试。

[0351] 实施例 106: 在体内的药动学和疾病模型

本目的是鉴别适合静脉注射 (i. v.) 或优选口服 (p. o.) 应用的 FimH 拮抗剂。在小鼠疾病模型的感染研究前应当进行, 体内的药动学参数 (C_{max} , AUC) 必须测定, 以确保拮抗剂在靶器官 (膀胱) 的可用性。以 50 mg/kg 的浓度经 i. v. 和 p. o. 应用 FimH 拮抗剂, 随后通过尿液和血浆取样, 进行了单剂量药代动力学研究。对于 i. v. 应用, 将拮抗剂 (HM, 8f, 8a) 稀释于 100 μ L PBS 中, 并注入尾静脉。对于 p. o. 应用, 将拮抗剂 HM 稀释于 200 μ L PBS, 拮抗剂 8a 和 7a 首先溶于 DMSO (20 x) 和然后慢慢于 1 % Tween-80/PBS 中稀释到最终浓度 (1 x), 以获得混悬液。拮抗剂通过 i. v 注射到尾静脉和 p. o. 管饲应用, 随后在 6 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时和 24 小时通过血液和尿液采样 (10 μ L)。在分析之前, 血液和尿液样本中的蛋白质用甲醇沉淀, 并在 13000 rpm 离心 11 分钟。将上清液转移到 96-孔板中并通过 LC-MS 进行了分析。

[0352] 表 4. 在单次 i. v. 和 p. o. 应用 50 mg/kg 的拮抗剂 7a、8a、8f 和 HM 后的拮抗剂在尿液和血浆中浓度的测定。

所用的拮抗剂	检测的拮抗剂	隔室	i.v.应用 AUC _{0-24h} (μ g x h/mL)	p.o.应用 AUC _{0-24p.o.} (μ g x h/mL)
HM	HM	血浆	34.3±33.3	-
		尿液	2469.3±636.4	-
8f	8f	血浆	19.3±6.2	-
		尿液	139.9±118.8	-
8a	8a	血浆	20.8±7.3	n.d.
		尿液	209.6±72.3	2.7±3.2
7a	7a	血浆	-	1.02±0.32
		尿液	-	1.89±0.37
	8a	血浆	-	2.1±0.61
		尿液		21.69±3.88

[0353] 口服应用 8a 的血药浓度低于检测水平, 且只有一小部分存在于尿液中。然而, 在 p. o. 应用前药 7a 后, 由于 7a 的快速代谢水解, 代谢产物 8a 是主要检测到的。然而, 少量 7a 依然存在血浆以及尿液中 ;n. d. 未检出 ;(-) 未测试。

[0354] 实施例 107: 泌尿道感染的小鼠模型

如前所述 (J. R. Johnson 等, *Infect. Immun.* 2005, 73, 965-971 ;W. J. Hopkins 等, *Infec. Dis.* 2003, 187, 418-23 和 C. K. Garofalo 等, *Infect. Immun.* 2007, 75, 52-60), 将小鼠感染。9 ~ 10 周龄的雌性 C3H/HeN 小鼠用 1.1vol% 的异氟醚 / 氧气混合物麻醉, 并将其背部躺放。将麻醉小鼠用 2 cm 的聚乙烯导管经尿道接种 UPEC 菌株 UTI89, 其位于注射器中 (Hamilton Gastight Syringe 50 μ L)。导管通过尿道轻轻插入, 直至达到膀胱顶

端,随后缓慢注入浓度约 $10^9 \sim 10^{10}$ CFU/mL 的 $50 \mu\text{L}$ 细菌悬液。

[0355] 为了治疗研究, FimH 拮抗剂在感染前 10 分钟 (7a、8a、8f) 或 1 小时 (HM) 于 $100 \mu\text{L}$ PBS 中 i. v. 应用到尾静脉, 或作为混悬液在管饲帮助下经 p. o. 应用。

[0356] 在感染发作 3 小时后, 通过轻轻压迫腹部收集尿液, 然后用 CO_2 处死小鼠。无菌摘除器官, 并在 1 mL PBS 中匀浆。将系列稀释的尿液、膀胱和肾脏置于莱文伊红美蓝琼脂 (Levine Eosin methylene Blue Agar) 平板上。在 37°C 孵育过夜, 测定了 CFU 计数, 并以 CFU/mL 表示尿液, CFU/膀胱和 CFU/2 个肾脏表示器官 (图)。

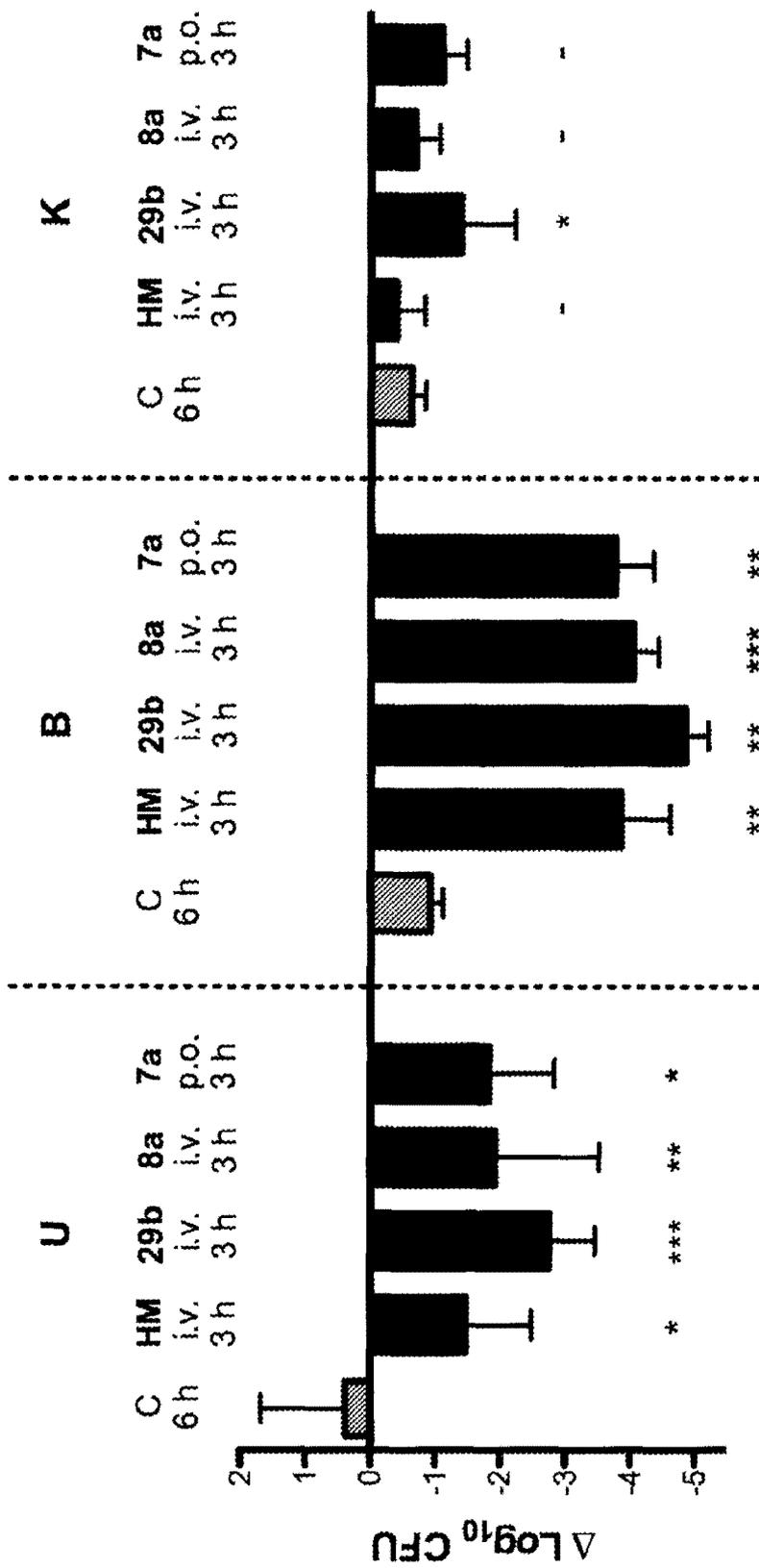


图 1