



(10) 申请公布号 CN 114450282 A

(43) 申请公布日 2022.05.06

(21) 申请号 202080062566.0

(22) 申请日 2020.07.03

(30) 优先权数据

19184577.5 2019.07.05 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/068834 2020.07.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/004940 EN 2021.01.14

(71) 申请人 格莱克特生物技术公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 F·塞特贝里

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

专利代理师 黄琳娟

(51) Int.Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(续)

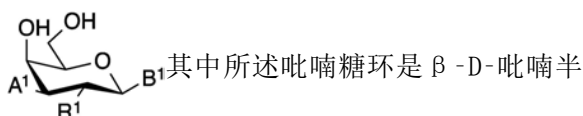
权利要求书6页 说明书83页

(54) 发明名称

半乳糖凝集素的新型半乳糖苷抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及式(1)的D-吡喃半乳糖化合物，



其中所述吡喃糖环是β-D-吡喃半乳糖，这些化合物是高亲和力的半乳糖凝集素-1和/或-3抑制剂，用于治疗炎症；炎症引发的血栓形成；特异性皮炎；急性冠脉综合征；纤维化，如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼部纤维化以及皮肤和心脏的纤维化；局部纤维化，如杜普伊特伦氏足病和佩罗尼病；其他疗法如冠状动脉支架、胆管支架、脑动脉支架、输尿管支架的纤维化并发症；硬皮病；瘢痕；瘢痕瘤形成；新冠肺炎-19；急性肺损伤；ARDS；病毒性肺炎；异常瘢痕形成；手术粘连；感染性休克；癌症，如结直肠癌，其他胃肠道癌如胰腺癌、胃癌、胆道癌，肺癌，间皮瘤，女性癌症如乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、子宫颈癌、输卵管癌，脑癌如髓母细胞瘤、神经胶质瘤、

脑膜瘤，骨骼和肌肉肉瘤以及其他肉瘤，白血病和淋巴瘤如T细胞淋巴瘤；移植排斥；转移性癌症；衰老；痴呆症；老年痴呆症；TGF-β驱动的骨病，如成骨不全；肺动脉高压；自身免疫性疾病，如银屑病、类风湿性关节炎、类风湿性肺病；克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮；病毒感染，如流感病毒、HIV、疱疹病毒、冠状病毒、丙型肝炎；代谢紊乱；心脏疾病；心脏衰竭；病理性血管生成，例如眼部血管生成或眼部血管生成相关的疾病或病症，例如癌症相关的新生血管形成；及眼部疾病，如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管形成；动脉粥样硬化；代谢性疾病；糖尿病；1型糖尿病；2型糖尿病；胰岛素抵抗；肥胖；马凡氏综合征；洛伊斯迪茨综合征；肾病；舒张性心力衰竭；aPD1和其他CPI疗法的纤维化肺并发症；哮喘和其他间质性肺病，包括赫曼斯基-普德拉克综合征，肝脏疾病，例如非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪性肝病；子宫疾病，如子宫肌瘤和子宫或宫颈纤维化。

[转续页]

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

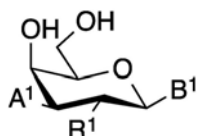
A61P 15/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

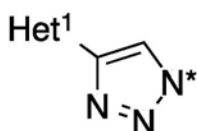
1. 一种式(1)的D-吡喃半乳糖化合物,



其中

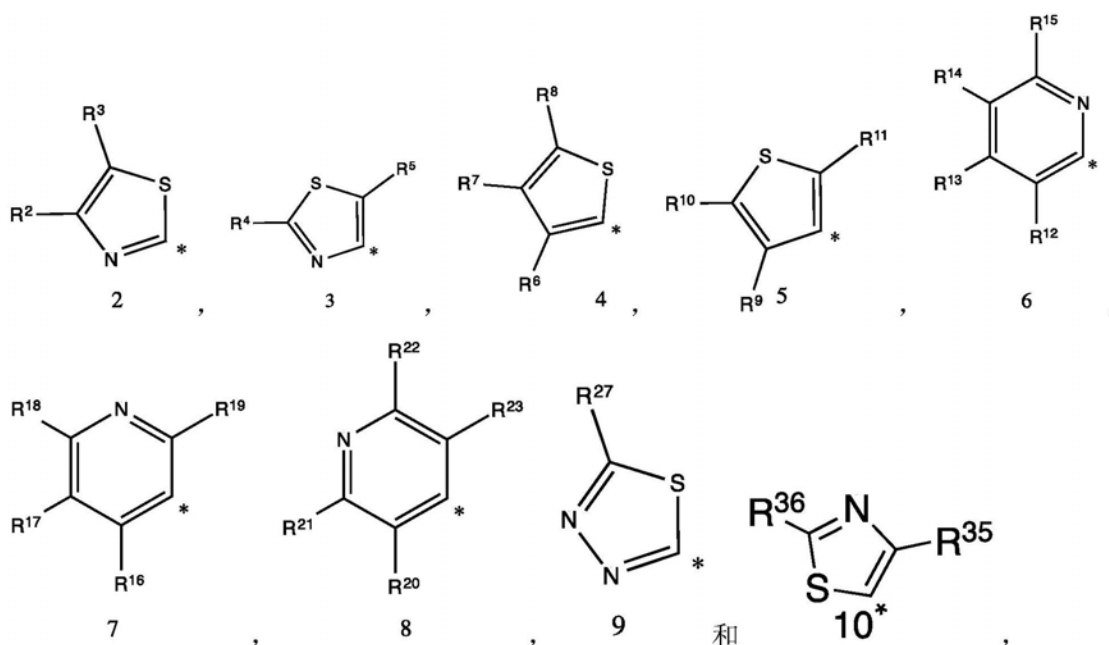
吡喃糖环是 β -D-吡喃半乳糖,

A1是



其中星号*表示与吡喃半乳糖共价连接的三唑环的氮原子;

其中Het¹是选自式2至式10的五元或六元杂芳环,其中星号*表示与式A¹中的三唑基共价连接的杂芳环碳原子:



其中R²至R²³、R²⁷、R³⁵和R³⁶独立地选自H;卤素;OH;CN;SH;S-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基,任选被F取代;环丙基,任选被F取代;异丙基,任选被F取代;O-环丙基,任选被F取代;O-异丙基,任选被F取代;OC₁₋₆烷基,任选被F取代;NR²⁴R²⁵,其中R²⁴选自H和C₁₋₆烷基,和R²⁵选自H、C₁₋₃烷基和COR²⁶,其中R²⁶选自H和C₁₋₆烷基;

其中B1选自杂芳基、芳基和杂环烷基,任选被一个或多个选自以下的基团取代:a) C₁₋₆烷基,任选被C₁₋₆烷基、氨基、CN、卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基、羧基、烷氧基羰基、H₂NCO中的一个或多个取代,b) R²⁸-C₁₋₆烷基,c) C₃₋₆环烷基,任选被C₁₋₆烷基、氨基、CN、卤素或羟基中的一个或多个取代,c) C₁₋₆烯基,d) C₁₋₆烷氧基,e) C₁₋₆烷硫基,f) C₁₋₆烷基磺酰基,g) 羰基,被羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基NH、(R²⁹) (R³⁰) N C₁₋₆烷基NH,或(吡啶基) C₁₋₆烷基NH中的任一个取代,h) (R³¹) (R³²) N,i) C₂-炔基,和j) R²⁸;

其中R²⁸选自以下基团中的任一个:a) 苯基、萘基、联苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑

基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二恶英基、二氢喹啉酮基、二氢苯并噻吩-2,2-二氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基或噻二唑基；任选被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、硝基、OH、C₂-炔基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、羧基、C₁₋₆烷氧羰基、CONH₂和(R³³)(R³⁴)N；或b)(C₁₋₆烷基-SO₂)苯基、(C₁₋₆烷基SO₂)(卤代)苯基、(氨基SO₂)苯基、(二-C₁₋₆烷氨基SO₂)苯基、((C₁₋₆烷基-NHSO₂)-C₁₋₆烷基)苯基、(吡咯基)苯基、(咪唑基)苯基、(恶唑基)苯基、(四唑基)苯基、((吡啶基)甲基)苯基、苯氧基苯基、(苄氧基)苯基、((甲基)噻唑基)-苯基、(噻唑基)-苯磺酰胺基、((甲基)噻二唑基)苯磺酰胺基、(甲基)-苯并噻唑酮基、或氟吡唑并嘧啶基；

其中

R²⁹是氢或C₁₋₆烷基；

R₃₀是氢或C₁₋₆烷基；或

(R²⁹)(R³⁰)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和羟基的取代基取代；

R³¹是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基或C₁₋₆烷基磺酰基；

R³²是氢或C₁₋₆烷基；或

(R³¹)(R³²)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

R³³是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基或C₁₋₆烷基磺酰基；

R³⁴是氢或C₁₋₆烷基；或

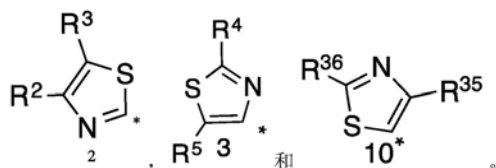
(R³³)(R³⁴)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

R¹选自a)H, b)OH, c)OC₁₋₆烷基，任选被卤素、苯基、取代苯基(被选自OH和卤素的一个或多个基团取代)、CN、OR¹⁷、NR¹⁸R¹⁹和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R¹⁷选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁰-CONH-，其中R²⁰选自C₁₋₃烷基和环丙基，R¹⁸选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²¹-CONH-，其中R²¹选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R¹⁹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²²-CONH-，其中R²²选自C₁₋₃烷基和环丙基，d)支链OC₃₋₆烷基，任选被卤素、CN、OR²³、NR²⁴R²⁵和CONH₂中的一个或多个取代基取代，其中R²³选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁶-CONH-，其中R²⁶选自C₁₋₃烷基和环丙基，R²⁴选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁷-CONH-，其中R²⁷选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R²⁵选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁸-CONH-，其中R²⁸选自C₁₋₃烷基和环丙基，e)环状OC₃₋₆烷基，任选被卤素、CN、OR²⁹、NR³⁰R³¹和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R²⁹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³²-CONH-，其中R³²选自C₁₋₃烷基和环丙基，R³⁰选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³³-CONH-，其中R³³选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R³¹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³⁴-CONH-，其中R³⁴选自C₁₋₃烷基

和环丙基,以及f) 氟(F);或

其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中Het1选自:



其中R²选自氢、甲基、OH和卤素;

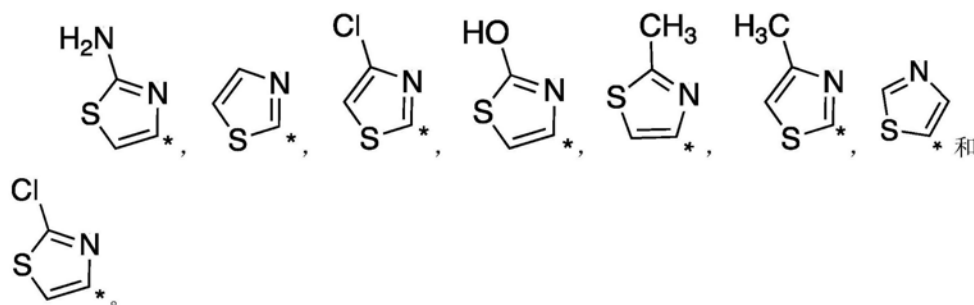
R³选自氢、C₁₋₆烷基和卤素;

R⁴选自OH、C₁₋₆烷基、卤素和氨基;

R⁵选自氢、C₁₋₆烷基和卤素;

R³⁵和R³⁶独立地选自氢、C₁₋₆烷基、氨基和卤素。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中Het1选自:



4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中B1选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基、噻二唑基、苯基或吡啶基,任选被选自以下的基团取代:a) C₁₋₆烷基,任选被C₁₋₆烷基、卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基、羧基、烷氧基羰基、H₂NCO中的一个或多个基团取代,b) R²⁸-C₁₋₆烷基,c) C₃₋₆环烷基,任选被C₁₋₆烷基、卤素或羟基中的一个或多个基团取代,c) C₁₋₆烯基,d) C₁₋₆烷氧基,e) C₁₋₆烷硫基,f) C₁₋₆烷基磺酰基,g) 羰基,被羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基NH、((R²⁹) (R³⁰) N) C₁₋₆烷基NH,或(吡啶基) C₁₋₆烷基NH中的任一个基团取代,h) (R³¹) (R³²) N,以及i) R²⁸;其中R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹和R³²如权利要求1中所定义。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中B1选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基、噻二唑基、苯基或吡啶基;任选被选自以下的基团取代:a) C₁₋₆烷基,任选被一个或多个卤素取代,及j) R²⁸;其中R²⁸选自苯基、萘基、联苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二恶英基、二氢喹啉酮基、二氢苯并噻吩-2,2-二氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基或噻二唑基;任选被一个或多个选自以下的取代基取代:氰基、硝基、OH、C₂-炔基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、羧基、C₁₋₆烷氧基羰基和CONH₂。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中B1选自吡唑基或三唑基;任选被选自甲基、CF₃和R²⁸的基团取代;其中R²⁸选自苯基、吡啶基、苯并咪唑基和苯并噻唑基,任选被一

个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物, 其中 R^1 选自H、OH、 OC_{1-4} 烷基, 例如O-甲基、O-乙基或O-异丙基, 或者被选自苯基和取代苯基(被一个或多个选自OH和卤素的基团取代)的至少一个基团取代的 OC_{1-4} 烷基。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物, 其中 R^1 选自OH和 OC_{1-3} 烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 选自:

6- {3- {3- [4- (4-氯噻唑-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基} -4H-1,2,4-三唑-4-基} -2-甲基苯并噻唑、

3-氯-1- {3- {3-脱氧-3- [4- (2-羟基噻唑-4-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -4H-1,2,4-三唑-4-基} 苯、

5-氯-1- {3- {3-脱氧-3- [4- (2-羟基噻唑-4-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -2-O-甲基- β -D-吡喃半乳糖基} -5-三氟甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基} -2-甲基苯、

2,5-二氯-1- {3- {3-脱氧-3- [4- (4-甲基噻唑-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -4H-1,2,4-三唑-4-基} 苯、

2-溴-5-氯-1- {3- {3-脱氧-3- [4- (2-噻唑基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基} 苯、

6- {3- {3- [4- (2-氨基噻唑-4-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基} -4H-1,2,4-三唑-4-基} -2-甲基苯并噻唑、

2-溴-5-氯-1- {3- {3-脱氧-3- [4- (4-噻唑基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基} 苯、

6- {3- {3-脱氧-3- [4- (2-羟基噻唑-4-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -4H-1,2,4-三唑-4-基} -2-甲基苯并噻唑、

1- {3- {3- [4- (4-氯噻唑-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基} -5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基} -5-氯-2- (三氟甲基) 苯、

6- {5- {3-脱氧-3- [4- (2-噻唑基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基} -2-甲基苯并噻唑、

5-氯-1- {3- {3-脱氧-3- [4- (4-甲基噻唑-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基} -2- (三氟甲基) 苯、

5-氯-1- {3- {3-脱氧-3- [4- (2-羟基噻唑-4-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基} -2- (三氟甲基) 苯、

6- {5- {3-脱氧-3- [4- (2-甲基噻唑-4-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基} -2-甲基苯并噻唑、

6- {5- {3-脱氧-3- [4- (5-噻唑基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] - β -D-吡喃半乳糖基} -3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基} -2-甲基苯并噻唑、

1- {3- {3- [4- (2-氨基噻唑-4-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基} -5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基} -5-氯-2- (三氟甲基) 苯、

1- {3- {3- [4- (4-氯噻唑-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基} -5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基} -5-氯-2- (三氟甲基) 苯、

1- {3- {3- [4- (4-氯噻唑-2-基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -3-脱氧-2-O-甲基- β -D-吡喃半

乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、

3-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-环丙基吡啶、

1-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、

5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯、

6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

6-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

6-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

6-{5-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

5-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-N-3-甲基苯并咪唑、

1-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-1H-1,2-吡唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯,和

6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-1H-1,2-吡唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述化合物作为药物的用途。

11. 一种药物组合物,其包含前述权利要求中任一项所述的化合物和任选地药学上可接受的添加剂。

12. 权利要求1-10中任一项所述化合物在治疗哺乳动物(如人类)的半乳糖凝集素-1和/或-3与配体结合相关疾病的方法中的用途。

13. 根据权利要求12所述的化合物用途,其中所述疾病选自炎症;炎症引发的血栓形成;特异性皮炎;急性冠脉综合征;纤维化,如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼部纤维化以及皮肤和心脏的纤维化;局部纤维化,如杜普伊特伦氏足病和佩罗尼病;其他疗法如冠状动脉支架、胆管支架、脑动脉支架、输尿管支架的纤维化并发症;硬皮病;瘢痕;瘢痕瘤形成;新冠肺炎-19;急性肺损伤;ARDS;病毒性肺炎;异常瘢痕形成;手术粘连;感染性休克;癌症,如结肠直肠癌,其他胃肠道癌如胰腺癌、胃癌、胆道癌,肺癌,间皮瘤,女性癌症如乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、子宫颈癌、输卵管癌,脑癌如髓母细胞瘤、神经胶质瘤、脑膜瘤,骨骼和肌肉肉瘤以及其他肉瘤,白血病和淋巴瘤如T细胞淋巴瘤;移植排斥;转移性癌症;衰老;痴呆症;老年痴呆症;TGF-β驱动骨病,如成骨不全;肺动脉高压;自身免疫性疾病,如银屑病、类风湿性

关节炎、类风湿性肺病；克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮；病毒感染，如流感病毒、HIV、疱疹病毒、冠状病毒、丙型肝炎；代谢紊乱；心脏疾病；心脏衰竭；病理性血管生成，例如眼部血管生成或眼部血管生成相关的疾病或病症，例如癌症相关的新生血管形成；及眼部疾病，如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管形成；动脉粥样硬化；代谢性疾病；糖尿病；I型糖尿病；2型糖尿病；胰岛素抵抗；肥胖；马凡氏综合征；洛伊斯迪茨综合征；肾病；舒张性心力衰竭；aPD1和其他CPI疗法的纤维化肺并发症；哮喘和其他间质性肺病，包括赫曼斯基-普德拉克综合征，肝脏疾病，例如非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪性肝病；子宫疾病，如子宫肌瘤和子宫或宫颈纤维化。

14. 一种治疗哺乳动物(如人类)的半乳糖凝集素-1和/或-3与配体结合相关疾病的方法，其中向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效剂量的至少一种权利要求1-9中任一项所述的化合物。

15. 根据权利要求14所述的方法，其中所述疾病选自炎症；炎症引发的血栓形成；特发性皮炎；急性冠脉综合征；纤维化，如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼部纤维化以及皮肤和心脏的纤维化；局部纤维化，如杜普伊特伦氏足病和佩罗尼病；其他疗法如冠状动脉支架、胆管支架、脑动脉支架、输尿管支架的纤维化并发症；硬皮病；瘢痕；瘢痕瘤形成；新冠肺炎-19；急性肺损伤；ARDS；病毒性肺炎；异常瘢痕形成；手术粘连；感染性休克；癌症，如结直肠癌，其他胃肠道癌如胰腺癌、胃癌、胆道癌，肺癌，间皮瘤，女性癌症如乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、子宫颈癌、输卵管癌，脑癌如髓母细胞瘤、神经胶质瘤、脑膜瘤，骨骼和肌肉肉瘤以及其他肉瘤，白血病和淋巴瘤如T细胞淋巴瘤；移植排斥；转移性癌症；衰老；痴呆症；老年痴呆症；TGF- β 驱动的骨病，如成骨不全；肺动脉高压；自身免疫性疾病，如银屑病、类风湿性关节炎、类风湿性肺病；克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮；病毒感染，如流感病毒、HIV、疱疹病毒、冠状病毒、丙型肝炎；代谢紊乱；心脏疾病；心脏衰竭；病理性血管生成，例如眼部血管生成或眼部血管生成相关的疾病或病症，例如癌症相关的新生血管形成；及眼部疾病，如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管形成；动脉粥样硬化；代谢性疾病；糖尿病；I型糖尿病；2型糖尿病；胰岛素抵抗；肥胖；马凡氏综合征；洛伊斯迪茨综合征；肾病；舒张性心力衰竭；aPD1和其他CPI疗法的纤维化肺并发症；哮喘和其他间质性肺病，包括赫曼斯基-普德拉克综合征，肝脏疾病，例如非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪性肝病；子宫疾病，如子宫肌瘤和子宫或宫颈纤维化。

半乳糖凝集素的新型半乳糖苷抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及新型化合物、所述化合物作为药物的用途以及用于制造治疗哺乳动物癌症；纤维症；疤痕；瘢痕瘤形成；异常瘢痕形成；手术粘连；病理性血管生成；眼部疾病；HIV-1疾病；炎症或移植排斥的药物的用途。本发明还涉及包含所述新型化合物的药物组合。

背景技术

[0002] 半乳糖凝集素 (Galectins) 是具有特征性糖识别结构域 (CRD) 的蛋白质 (Leffler et al., 2004)。这是一种具有如下两个定义特征、由约130个氨基酸 (约15kDa) 组成的紧密折叠的 β -夹心结构：1) β -半乳糖结合位点和2) 约7个氨基酸的序列基序具有足够相似性，其中大部分 (大约六个残基) 构成 β -半乳糖结合位点。但是，与 β -半乳糖位点相邻的位点是天然糖类紧密结合所必需的，且这些位点的不同偏好使半乳糖凝集素对各种天然糖类具有不同的精细特异性。

[0003] 最近完成的人类、小鼠和大鼠基因组测序显示，在一个哺乳动物基因组中有约15个半乳糖凝集素和半乳糖凝集素样蛋白，各物种间略有不同 (Leffler et al., 2004)。

[0004] 半乳糖凝集素亚基在单肽链中可以含有一个或两个CRD。第一类 (单-CRD半乳糖凝集素) 在脊椎动物中可以以单体或二聚体 (两种类型) 出现。迄今为止研究最充分的半乳糖凝集素是二聚半乳糖凝集素-1，和在溶液中为单体，但遇到配体时可以聚集并形成多聚体的半乳糖凝集素-3 (Leffler et al., 2012)。这些是最先发现的半乳糖凝集素，在许多组织中含量非常丰富。

[0005] 现在，PubMed中共有5700多篇关于半乳糖凝集素的文献，如上所述，其中大部分是关于半乳糖凝集素-1 (>1400) 和半乳糖凝集素-3 (>2800) 的。强有力的证据表明，半乳糖凝集素在诸如炎症、癌症和发育等方面发挥作用 (Blidner et al., 2015, Ebrahim et al., 2014)。

[0006] 半乳糖凝集素作为游离核糖体上没有信号肽的胞质蛋白而合成。它们的N-末端被乙酰化 (胞质蛋白的一种典型修饰)，并且它们在胞质溶胶中驻留很长一段时间 (非典型的分泌蛋白)。从此处，它们可以靶向细胞核、特异性胞质位点 (cytosolic site)，或者通过目前未知的非经典机制，非ER-高尔基体 (non-ER-Golgi) 途径分泌 (诱导或组成型) (如半乳糖凝集素-1的首次揭露 (Cooper and Barondes, 1991))，但是可能类似于例如IL-1的外运 (export) (Leffler et al., 2004; Arthur et al., 2015)。半乳糖凝集素还可以在所有这些区室中发挥功能；对于半乳糖凝集素-1，在重要杂志中刊登的确凿证据支持其在以下方面的作用：细胞核中的RNA剪接、胞质溶胶中H-RAS的活化、在破裂的囊泡周围聚集以及对细胞信号传导和粘附的多种胞外作用 (Elola et al., 2015, Aits et al., 2015, Blanchard et al., 2016)。其他半乳糖凝集素也可能通过促进细胞凋亡、调节某些细胞的细胞周期和分化而在胞质溶胶中发挥作用。大部分半乳糖凝集素也在细胞外通过使糖蛋白 (例如层粘连蛋白、整联蛋白和IgE受体) 交联，可能形成超分子有序排列 (Elola et al., 2015) 而起作用，

并且由此可能调节细胞粘附和诱导细胞内信号。与此相关,最近几年报道了这些半乳糖凝集素功能的分子机制,涉及在膜内形成微区(格子), (Elola et al., 2015), 进而影响细胞内运输和糖蛋白受体的细胞表面呈现。这一点已经在细胞培养、无效突变小鼠和用半乳糖凝集素或半乳糖凝集素抑制剂处理的动物中得到了证明。

[0007] 半乳糖凝集素-1 (Galectin-1) 是第一个发现的和第二研究最多的半乳糖凝集素, 在所有组织中都有一定的表达, 在某种程度上优先但并非仅在间充质来源细胞 (如成纤维细胞和淋巴细胞) 中表达。它参与调节细胞生长、粘附、信号传导、分化、发育、免疫系统和宿主-病原体相互作用 (Blanchard et al., 2016)。人们对半乳糖凝集素-1 在癌症进展各个阶段的表达谱及其在肿瘤微环境中的作用已充分进行了综述。

[0008] 半乳糖凝集素-1 与多种现象有关, 因此, 其抑制剂可能具有多种用途。这很容易被视为缺乏特异性或缺乏科学重点。因此, 根据阿司匹林和环氧合酶 (COX-I 和 II) 进行类推是有用的。COX 产生各种前列腺素的前体, 并因此参与多种生物机制。它们的抑制剂, 阿司匹林和其他 NSAID (非甾体抗炎药), 也具有广泛的和多样化的效果。尽管如此, 这些抑制剂在医学上非常有用, 并且它们具有若干不同的具体应用。

[0009] 所以, 如果半乳糖凝集素如同 COX 一样是一些基本的生物调控机制的一部分 (目前未知), 它们很可能被“自然使用”用于不同情况的不同用途。如同 NSAID 一样, 半乳糖凝集素抑制剂预期不会清除整个系统, 但预期会使平衡有所倾斜。

[0010] 半乳糖凝集素-1 在免疫和炎症中的作用

[0011] 人们已经发现半乳糖凝集素-1 主要具有免疫抑制和抗炎作用 (Elola et al., 2015), 尽管在某些情况下它也可能具有促炎作用。半乳糖凝集素-1 结合 T 辅助细胞上的特异性糖基化模式, 选择性地诱导活化 Th1 和 Th17 细胞凋亡。(Perillo et al., 1995) (Toscano, M.A. et al., 2007)。半乳糖凝集素-1 的免疫抑制作用表明, 半乳糖凝集素-1 本身可能可用于治疗自身免疫性疾病和其他炎症。相反, 如下文所述, 人们已经提出抑制其免疫抑制作用 (例如, 癌症中) 作为一种治疗方法。

[0012] 半乳糖凝集素-1 在血管生成中的作用。

[0013] 与半乳糖凝集素-3 类似, 半乳糖凝集素-1 在某些情况下 (Hockl et al., 2016) 以涉及其碳水化合物结合活性的方式促进血管生成。特别有趣的是观察到它可能通过与 VEGF 平行的通路促进肿瘤血管生成。因此, 当基于抗 VEGF 的抑制作用失败时, 抑制半乳糖凝集素-1 可能会抗血管生成。抗血管生成肽 Anginex (和相关化合物) 与半乳糖凝集素-1 结合的发现表明了半乳糖凝集素-1 在血管生成中的另一种机制, 但细节仍不清楚; 在一些报道中, Anginex 被描述为抑制半乳糖凝集素-1 活性, 但在另一些报道中被描述为增强其碳水化合物结合活性。

[0014] 半乳糖凝集素-1 在纤维化相关疾病中的作用

[0015] 半乳糖凝集素-3 在纤维化中可能发挥作用的设想来自于对巨噬细胞分化的细胞研究和体外研究 (Mackinnon et al., 2008) 以及来自于对巨噬细胞分化和肌成纤维细胞活化的体内研究 (Mackinnon et al., 2012)。简单地说, 假设如下: 已经表明, 半乳糖凝集素-3 延长了细胞表面停留时间, 并由此增加了 TGF- β 受体的响应性 (Partridge et al., 2004), 这反过来调节替代巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的分化以及肌成纤维细胞的活化。人们认为半乳糖凝集素-1 也在纤维化中发挥作用, 包括通过 TGF- β 相关机制, 但这方面的证据不如半乳糖

凝集素-3清楚。

[0016] 因此,由于半乳糖凝集素-1是TGF- β 信号转导和肌成纤维细胞活化的内源性增强子的美好候选物(Kathiriya et al),因此,半乳糖凝集素-1抑制剂在治疗纤维化和不良组织重塑中可能也很有用。

[0017] 半乳糖凝集素-1在癌症中的作用。

[0018] 大量的免疫组织化学研究表明,某些半乳糖凝集素在癌症中的表达发生改变(van den Brule et.al.and Bidon et al.in Leffler(editor),2004b),并且,例如半乳糖凝集素-3现在是公认的甲状腺癌组化标志物。半乳糖凝集素-3在癌症中作用的直接证据主要来自Raz et al,但也来自其他人(Leffler(editor),2004b)的小鼠模型。在配对的肿瘤细胞系(半乳糖凝集素-3的表达降低或增加)中,诱导半乳糖凝集素-3引发更多的肿瘤和转移,而抑制半乳糖凝集素-3引发较少的肿瘤和转移。人们已经提出,半乳糖凝集素-3通过抗细胞凋亡而增强肿瘤生长、促进血管生成,或者通过影响细胞粘附而促进转移。此外,最近的证据表明,半乳糖凝集素-3在肿瘤微环境中起着关键作用- (Ruvolo,2015)综述。人们认为,半乳糖凝集素-3还调节肿瘤细胞和免疫细胞,如T-淋巴细胞(T-细胞)之间的相互作用,并且已经表明,抑制半乳糖凝集素-3恢复了T-细胞的活性(Demotte et al.2010,Kouo et al.2015,Melero et al.2015)。由上可知,显然,半乳糖凝集素-3的抑制剂可能具有非常有价值的抗癌效果。实际上,根据报道,抑制半乳糖凝集素-3的糖类被声称具有抗癌效果,但并未得到证明。在我们自己的研究中,含有CRD的半乳糖凝集素-3片段作为显性负性抑制剂在小鼠模型中抑制了乳腺癌(John et al.,2003)。最近已经证明,在细胞试验和体外(Lin et al.,2009)以及在体内(Glinsky et al.,2009)试验中使用小分子抑制半乳糖凝集素-3确实极大地增强了肿瘤细胞对辐射和标准促凋亡药物的敏感性。

[0019] 此外,半乳糖凝集素-1常常在低分化的癌细胞中过表达,半乳糖凝集素-9或其相关的半乳糖凝集素-4和半乳糖凝集素-8可能在特定的癌症类型中被诱导(Huflejt and Leffler,2004;Leffler(editor),2004b)。半乳糖凝集素-1在活化的T-细胞中诱导细胞凋亡,并且在体内对自身免疫性疾病具有显著的免疫抑制作用(Rabinovich et al;and Pace et al.in Leffler(editor),2004b)。因此,这些半乳糖凝集素在癌症中的过表达可以协助肿瘤本身抵抗宿主产生的T-细胞响应。

[0020] 许多年前已经建立了半乳糖凝集素-1和半乳糖凝集素-3无效突变小鼠(Poirier,2002)。显然,这些小鼠在动物饲养条件下很健康,并且都正常繁殖。然而,最近的研究发现,半乳糖凝集素-3无效突变体在中性粒细胞和巨噬细胞的功能(如上所述)和骨形成方面具有微妙的表型,半乳糖凝集素-1无效突变体在神经和肌肉细胞再生/分化方面具有微妙的表型(Leffler et al.,2004;Poirier,2002;Watt in Leffler(editor),2004b)。最近已经生成了半乳糖凝集素-7和半乳糖凝集素-9无效突变小鼠,并且其在动物饲养条件下也非常健康,但是还没有详细地进行分析。表达部位、特异性和其他性质的差异使得不同的半乳糖凝集素在功能上不太可能彼此替换。正如在动物饲养条件下可以观察到的,无效突变小鼠中观察到的情况将表明半乳糖凝集素对于基本的生命支持功能并非是必需的。相反,它们可能是正常功能的优化剂和/或在动物饲养条件下未出现的应激条件下是必需的。半乳糖凝集素抑制剂在无效突变小鼠中不存在强烈的影响,可能使其作为药物更有利。如果如上文所述,半乳糖凝集素活性对病理状况有用而对正常状况作用较小,那么抑制它们引发的

副作用将更小。

[0021] 因此,针对癌症中半乳糖凝集素-1活性(例如抑制免疫力或增强血管生成)的药物,可能会成为有用的抗癌治疗方法。

[0022] 已知的抑制剂

[0023] 天然配体

[0024] 固相结合试验和抑制试验已经鉴定出许多具有结合半乳糖凝集素能力的糖类和结合糖(Leffler,2001,Leffler et al.,2004进行了综述)。所有半乳糖凝集素与乳糖结合的 K_d 是大约0.1-1mM。D-半乳糖的亲合力低50-100倍。与N-乙酰乳糖胺及相关二糖的结合与乳糖大致相同,但是对于某些半乳糖凝集素来说,它们的结合可能更差,或者更好10倍。半乳糖(10mM)(Tejler et.al.2009)和乳糖(190 μ M)(van Hattum,2013)对半乳糖凝集素-1的亲合力都很低。

[0025] 已经鉴定为半乳糖凝集素-1配体的上述天然糖类并不适合作为药物组合物的活性组分,因为它们对胃中的酸水解和对酶促降解敏感。另外,天然糖类在本质上是亲水性的,口服后不容易经胃肠道吸收。

[0026] 半乳糖凝集素特异性

[0027] 使用上述天然小分子糖类抑制半乳糖凝集素的特异性研究表明,所有半乳糖凝集素都与乳糖、LacNAc和相关二糖结合,但是半乳糖凝集素-3与某些更长糖类结合得好很多(Leffler and Barondes,1986)。这些更长糖类的特征在于在半乳糖C-3位增加了与延伸的结合沟结合的其它糖残基(例如乳糖或LacNAc中)。这种结合沟的形状因半乳糖凝集素不同而不同,表明相同的延伸不会与不同的半乳糖凝集素同等地结合。

[0028] 合成抑制剂

[0029] 最近公开了一篇关于半乳糖凝集素-1抑制剂及其治疗潜力的专利综述(Blanchard 2016)。据报道,该综述中涵盖的小分子单糖对半乳糖凝集素-1的亲合力至多与乳糖类似。另一方面,据报道,二糖,特别是硫代双半乳糖苷(TDG),对半乳糖凝集素-1具有较高亲合力。(T.Delaine,2016,ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)

[0030] 与氨基酸偶联、具有抗癌活性的糖类首先在血清中作为天然化合物被识别出来,但后来制备了合成类似物(Glinsky et al.,1996)。其中,那些具有与氨基酸偶联的乳糖或半乳糖的糖类合成类似物,但其效力仅与对应的未衍生化糖类大致相同。据报道,如Elisa分析所测定,氯偶联乳糖具有较高的亲合力(0.54 μ M)。(Pandey et.al.2002,EP1256586(A1)中)。抑制半乳糖凝集素-3的化学修饰形式的柑橘果胶(Platt and Raz,1992)显示出体内抗肿瘤活性(Pienta et al.,1995;Nangia-Makker et al.,2002)。具有高达四个乳糖单元的簇分子与半乳糖凝集素-3结合时显示出强烈的多价效应,但与半乳糖凝集素-1和半乳糖凝集素-5结合时则未显示出这种效应(Vrasidas et al.,2003)。具有7个半乳糖、乳糖或N-乙酰基乳糖胺残基的环糊精类糖簇分子也显示出对半乳糖凝集素-3强烈的多价效应,但对半乳糖凝集素-1和半乳糖凝集素-7的效应较弱(Andréet al.,2004)。乳糖残基多价的星射状树形聚合物(Andréet al.,1999)和糖聚合物(Pohl et al.,1999;David et al.,2004)已经被描述为半乳糖凝集素-3抑制剂,与乳糖相比,其效力略有提高。已经证明,多价乳糖衍生物对半乳糖凝集素-1具有明显的簇效应(Tejler et.al.,2006)。此外,这些化合物对其他半乳糖凝集素具有选择性。据报道,基于肽的化合物(例如Anginex)和非肽拓扑拟

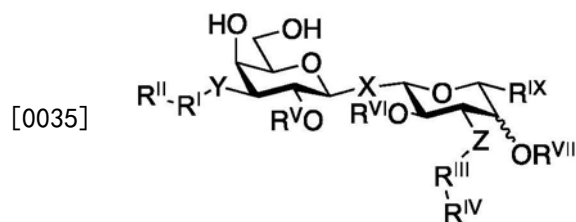
似物(topomimetics) (Dings et.al.2012) 是变构半乳糖凝集素-1抑制剂。已经被确定为半乳糖凝集素-1配体的前述合成化合物不适合作为药物组合物的活性组分,因为它们本质上是亲水性的,口服后不容易从胃肠道吸收。此外,上述化合物的亲和性和选择性中等。

[0031] 上述天然寡糖、糖簇分子、糖树状聚合物、肽、非肽拓扑拟似物和糖聚合物极性过高且太大,以致于不能被吸收,并且在一些情况下大到足以在患者中产生免疫应答。另外,它们对胃内的酸水解和酶促水解敏感。因此,需要小的合成分子。

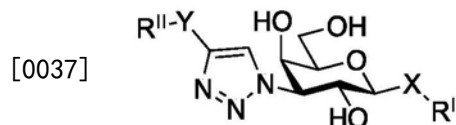
[0032] 据了解,硫代二半乳糖苷是合成的且水解稳定的极性抑制剂,与N-乙酰基乳糖胺几乎一样有效(Leffler and Barondes,1986)。已经证明,在C-3'携带有芳香酰胺或取代苄基醚的N-乙酰基乳糖胺衍生物是半乳糖凝集素-3的高效抑制剂,其IC₅₀值前所未有地低至4.8μM,与天然N-乙酰基乳糖胺二糖相比,改进了20倍(Sörme et al.,2002; Sörme et al.,2003b,2005)。由于存在芳香酰胺基单元,这些衍生物的极性整体上更弱,并由此更加适合作为体内抑制半乳糖凝集素的试剂。另外,已经证明,C3-三唑基半乳糖苷是与一些半乳糖凝集素的相应C3-酰胺一样有效的抑制剂。因此,任何适当构造的半乳糖C3-取代基可以赋予增强的半乳糖凝集素亲和力。

[0033] 然而,由于在半乳糖和N-乙酰基乳糖胺的糖基单元中存在糖苷键,C3-酰氨基-衍生化合物和C3-三唑基-衍生化合物仍然对体内水解降解敏感,并且,虽然它们是半乳糖凝集素-3有效的小分子抑制剂,但是仍需要进一步提高其亲和力和稳定性。因此,已经开发出不存在水解和酶促不稳定的O-糖苷键的基于硫代二半乳糖苷的3,3'-二酰胺基或3,3'-二三唑基衍生化的抑制剂,(Cumpstey et al.,2005b;Cumpstey et al.,2008;Salameh et al.,2010;WO/2005/113569和US2007185041;WO/2005/113568,US7,638,623 B2;T.Delaine,2016,ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)。这些抑制剂对于多种半乳糖凝集素也表现出优异的亲和力(K_d降至较低nM范围)。然而,虽然对半乳糖凝集素表现出较高亲和力,但是3,3'-衍生硫代二半乳糖苷在其涉及双反转反应以得到3-N-衍生半乳糖结构单元的多步骤合成中存在一些缺点。另外,已经证明,环己烷取代硫代二半乳糖苷中的一个半乳糖环,以模仿半乳糖环,从而提供了效率接近二酰胺基-和二三唑基-硫代二半乳糖苷衍生物的半乳糖凝集素-1和-3抑制剂(WO/2010/126435)。用取代环己烷替换D-吡喃半乳糖单元降低了极性,并极有可能还降低了代谢敏感性,从而改善了药物性质。

[0034] 一些早先描述的化合物具有下述通式:



[0036] 如WO/2005/113568中所述,以及

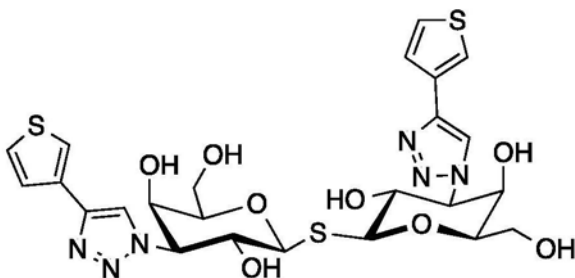


[0038] 如WO/2005/113569中所述,其中R^I可以是D-半乳糖。

[0039] 在最近公开的(T.Delaine,2016,ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)中,公

开了

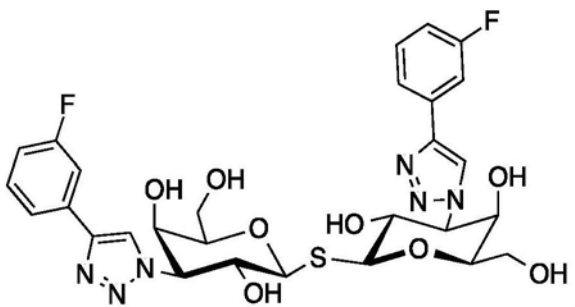
[0040]



[0041] 在C3和C3'位置被噻吩三唑取代基取代的TDG,其对半乳糖凝集素-1具有高亲和力(<10nM)。

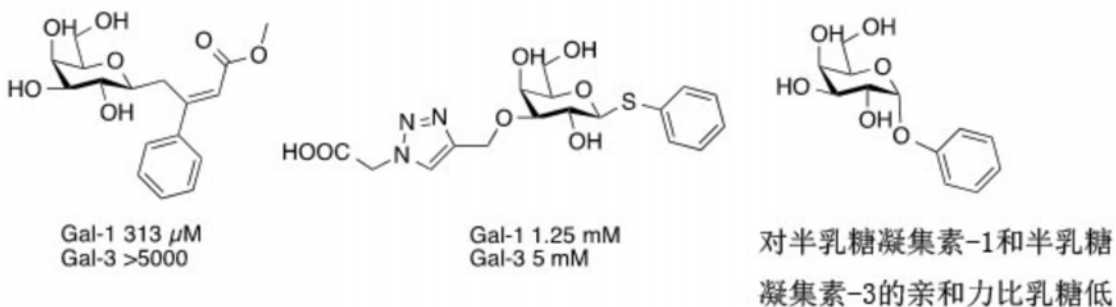
[0042] 在最近公开的US20140099319、W02014067986和T.Delaine,2016,ChemBioChem10.1002/cbic.201600285中公开了以下化合物,

[0043]



[0044] 在两个苯环相对于三唑环的间位上都含有氟(F)。已经表明,这种化合物是颇有前景的肺纤维化候选药物,特别是对半乳糖凝集素-3具有非常高的选择性,并且具有较高亲和力。已经公开了一系列小的C1或C1和C3取代的吡喃半乳糖苷,它们对半乳糖凝集素-3和-1具有亲和力。据报道, β -D-吡喃半乳糖苷具有与乳糖相同或更低的亲和力,乳糖对半乳糖凝集素3的Kd约为91uM,对半乳糖凝集素-1的Kd约为190uM。(Giguere,D et.al.2011,2008,2006)

[0045]



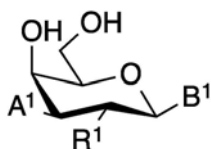
[0046] 未有公开或提到对半乳糖凝集素-1或半乳糖凝集素-3的亲和力优于乳糖的相应的 α -端基异构体。

发明内容

[0047] 本发明的化合物是新型 β -D-吡喃半乳糖化合物,已经表明,所述化合物意外地对半乳糖凝集素-1和/或-3具有较高的亲和力,并被视为是有效的候选新药。

[0048] 在广义的第一方面,本发明涉及式(1)的 β -D-吡喃半乳糖化合物:

[0049]

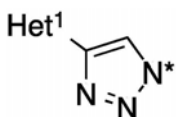


[0050] 其中

[0051] 吡喃糖环是 β -D-吡喃半乳糖,

[0052] A1是

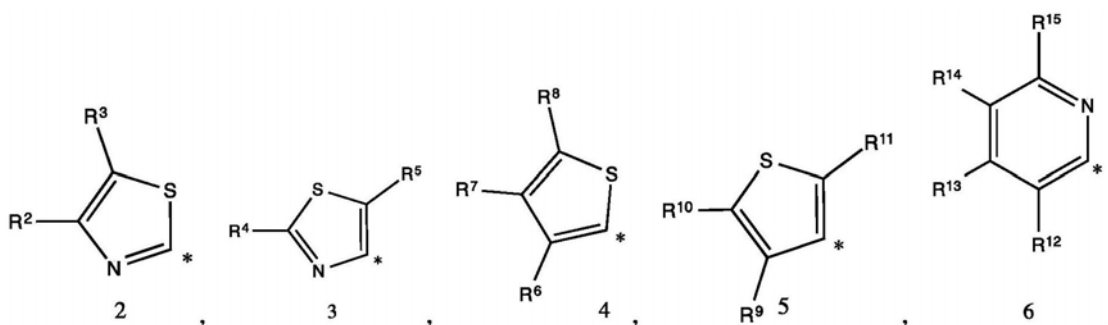
[0053]



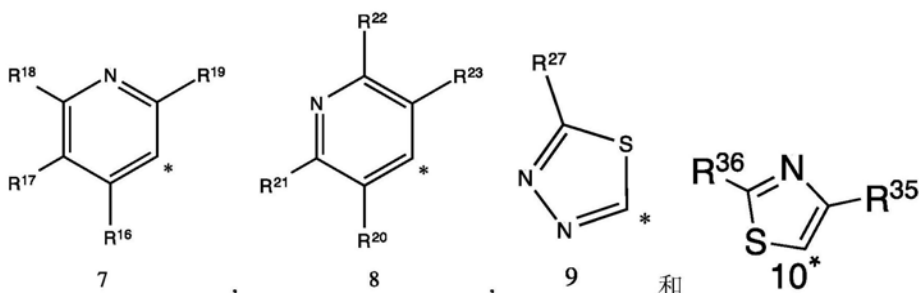
[0054] 其中星号*表示与吡喃半乳糖共价连接的三唑环的氮原子;

[0055] 其中Het¹是选自式2至式10的五元或六元杂芳环,其中星号*表示与式A¹中的三唑基共价连接的杂芳环碳原子:

[0056]



[0057]

[0058] 其中R²至R²³、R²⁷、R³⁵和R³⁶独立地选自H;卤素;OH;CN;SH;S-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基,任选被F取代;环丙基,任选被F取代;异丙基,任选被F取代;O-环丙基,任选被F取代;O-异丙基,任选被F取代;OC₁₋₆烷基,任选被F取代;NR²⁴R²⁵,其中R²⁴选自H和C₁₋₆烷基,和R²⁵选自H、C₁₋₃烷基和COR²⁶,其中R²⁶选自H和C₁₋₆烷基;[0059] 其中B1选自杂芳基、芳基和杂环烷基,任选被一个或多个选自以下的基团取代:a) C₁₋₆烷基,任选被C₁₋₆烷基、氨基、CN、卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基、羧基、烷氧基羰基、H₂NCO中的一个或多个取代,b) R²⁸-C₁₋₆烷基,c) C₃₋₆环烷基,任选被C₁₋₆烷基、氨基、CN、卤素或羟基中的一个或多个取代,c) C₁₋₆烯基,d) C₁₋₆烷氧基,e) C₁₋₆烷硫基,f) C₁₋₆烷基磺酰基,g) 羰基,被羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基NH、((R²⁹) (R³⁰) N) C₁₋₆烷基NH,或(吡啶基) C₁₋₆烷基NH中的任一个取代,h) (R³¹) (R³²) N,i) C₂-炔基,和j) R²⁸;[0060] 其中R²⁸选自以下基团中的任一个:a) 苯基、萘基、联苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、二氢苯并二恶英

基、二氢喹啉酮基、二氢苯并噻吩-2,2-二氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基或噻二唑基；任选被一个或多个选自以下的基团取代：氰基、硝基、OH、C₂-炔基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、羧基、C₁₋₆烷氧羰基、CONH₂和(R³³)(R³⁴)N；或b)(C₁₋₆烷基-SO₂)苯基、(C₁₋₆烷基SO₂)(卤代)苯基、(氨基SO₂)苯基、(二-C₁₋₆烷氨基SO₂)苯基、((C₁₋₆烷基-NHSO₂)-C₁₋₆烷基)苯基、(吡咯基)苯基、(咪唑基)苯基、(恶唑基)苯基、(四唑基)苯基、((吡啶基)甲基)苯基、苯氧基苯基、(苄氧基)苯基、((甲基)噻唑基)-苯基、(噻唑基)-苯磺酰胺基、((甲基)噻二唑基)苯磺酰胺基、(甲基)-苯并噻唑酮基或氟吡唑并嘧啶基(fluoropyrazolopyrimidinyl)；

[0061] 其中

[0062] R²⁹是氢或C₁₋₆烷基；

[0063] R³⁰是氢或C₁₋₆烷基；或

[0064] (R²⁹)(R³⁰)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和羟基的取代基取代；

[0065] R³¹是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基或C₁₋₆烷基磺酰基；

[0066] R³²是氢或C₁₋₆烷基；或

[0067] (R³¹)(R³²)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

[0068] R³³是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基或C₁₋₆烷基磺酰基；

[0069] R³⁴是氢或C₁₋₆烷基；或

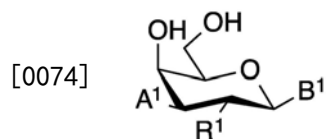
[0070] (R³³)(R³⁴)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

[0071] R¹选自a)H, b)OH, c)OC₁₋₆烷基，任选被卤素、苯基、取代苯基(被选自OH和卤素的一个或多个基团取代)、CN、OR¹⁷、NR¹⁸R¹⁹和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R¹⁷选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁰-CONH-，其中R²⁰选自C₁₋₃烷基和环丙基，R¹⁸选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²¹-CONH-，其中R²¹选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R¹⁹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²²-CONH-，其中R²²选自C₁₋₃烷基和环丙基，d)支链OC₃₋₆烷基，任选被卤素、CN、OR²³、NR²⁴R²⁵和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R²³选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁶-CONH-，其中R²⁶选自C₁₋₃烷基和环丙基，R²⁴选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁷-CONH-，其中R²⁷选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R²⁵选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁸-CONH-，其中R²⁸选自C₁₋₃烷基和环丙基，e)环状OC₃₋₆烷基，任选被卤素、CN、OR²⁹、NR³⁰R³¹和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R²⁹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³²-CONH-，其中R³²选自C₁₋₃烷基和环丙基，R³⁰选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³³-CONH-，其中R³³选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R³¹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³⁴-CONH-，其中R³⁴选自C₁₋₃烷基

和环丙基,以及f) 氟(F);或

[0072] 其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

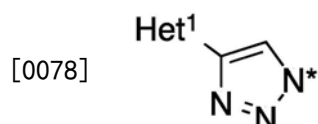
[0073] 在另一方面,本发明涉及式(1)的 β -D-吡喃半乳糖化合物:



[0075] 其中

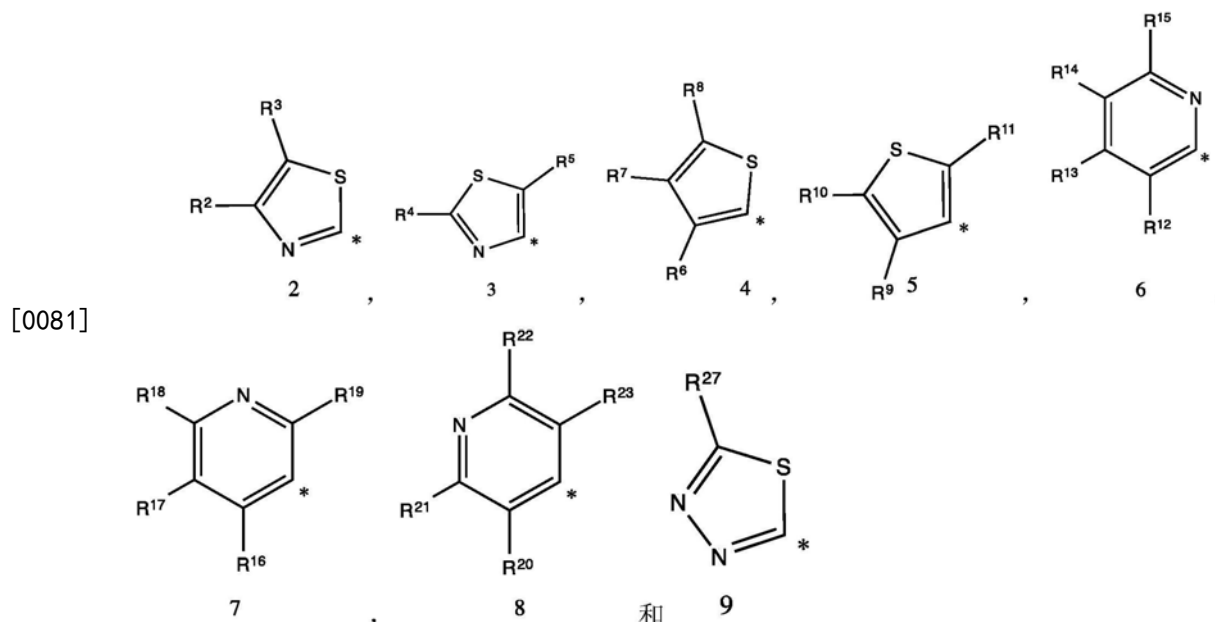
[0076] 吡喃糖环是 β -D-吡喃半乳糖,

[0077] A1是



[0079] 其中星号*表示与吡喃半乳糖共价连接的三唑环的氮原子;

[0080] 其中Het¹是选自式2至式9的五元或六元杂芳环,其中星号*表示与式A¹中的三唑基共价连接的杂芳环碳原子:



[0082] 其中R²至R²³和R²⁷独立地选自H;卤素;OH;CN;SH;S-C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷基,任选被F取代;环丙基,任选被F取代;异丙基,任选被F取代;O-环丙基,任选被F取代;O-异丙基,任选被F取代;OC₁₋₆烷基,任选被F取代;NR²⁴R²⁵,其中R²⁴选自H和C₁₋₆烷基,和R²⁵选自H、C₁₋₃烷基和COR²⁶,其中R²⁶选自H和C₁₋₆烷基;

[0083] 其中B1选自杂芳基、芳基和杂环烷基,任选被一个或多个选自以下的基团取代:a) C₁₋₆烷基,任选被C₁₋₆烷基、氨基、CN、卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基、羧基、烷氧基羰基、H₂NCO中的一个或多个取代,b) R²⁸-C₁₋₆烷基,c) C₃₋₆环烷基,任选被C₁₋₆烷基、氨基、CN、卤素或羟基中的一个或多个取代,c) C₁₋₆烯基,d) C₁₋₆烷氧基,e) C₁₋₆烷硫基,f) C₁₋₆烷基磺酰基,g) 羰基,被羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基NH、((R²⁹) (R³⁰) N) C₁₋₆烷基NH,或(吡啶基) C₁₋₆烷基NH中的任一个取代,h) (R³¹) (R³²) N,i) C₂-炔基,和j) R²⁸;

[0084] 其中R²⁸选自以下基团中的任一个:a) 苯基、萘基、联苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、

吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二恶英基、二氢喹啉酮基、二氢苯并噻吩-2,2-二氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基或噻二唑基；任选被一个或多个选自以下的基团取代：氰基、硝基、OH、C₂-炔基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、羧基、C₁₋₆烷氧羰基、CONH₂和(R³³)(R³⁴)N；或b)(C₁₋₆烷基-SO₂)苯基、(C₁₋₆烷基SO₂)(卤代)苯基、(氨基SO₂)苯基、(二-C₁₋₆烷基氨基SO₂)苯基、((C₁₋₆烷基-NHSO₂)-C₁₋₆烷基)苯基、(吡咯基)苯基、(咪唑基)苯基、(恶唑基)苯基、(四唑基)苯基、((吡啶基)甲基)苯基、苯氧基苯基、(苄氧基)苯基、((甲基)噻唑基)-苯基、(噻唑基)-苯磺酰胺基、((甲基)噻二唑基)苯磺酰胺基、(甲基)-苯并噻唑酮基或氟吡唑并嘧啶基；

[0085] 其中

[0086] R²⁹是氢或C₁₋₆烷基；

[0087] R₃₀是氢或C₁₋₆烷基；或

[0088] (R²⁹)(R³⁰)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和羟基的取代基取代；

[0089] R³¹是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基或C₁₋₆烷基磺酰基；

[0090] R³²是氢或C₁₋₆烷基；或

[0091] (R³¹)(R³²)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

[0092] R³³是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基或C₁₋₆烷基磺酰基；

[0093] R³⁴是氢或C₁₋₆烷基；或

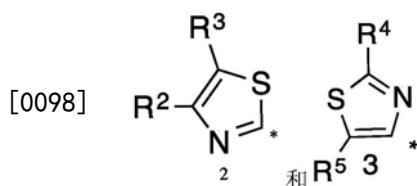
[0094] (R³³)(R³⁴)N合起来是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基中的任一种，任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基羰基的取代基取代；

[0095] R¹选自a)H, b)OH, c)OC₁₋₆烷基，任选被卤素、苯基、取代苯基(被选自OH和卤素的一个或多个基团取代)、CN、OR¹⁷、NR¹⁸R¹⁹和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R¹⁷选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁰-CONH-，其中R²⁰选自C₁₋₃烷基和环丙基，R¹⁸选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²¹-CONH-，其中R²¹选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R¹⁹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²²-CONH-，其中R²²选自C₁₋₃烷基和环丙基，d)支链OC₃₋₆烷基，任选被卤素、CN、OR²³、NR²⁴R²⁵和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R²³选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁶-CONH-，其中R²⁶选自C₁₋₃烷基和环丙基，R²⁴选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁷-CONH-，其中R²⁷选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R²⁵选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R²⁸-CONH-，其中R²⁸选自C₁₋₃烷基和环丙基，e)环状OC₃₋₆烷基，任选被卤素、CN、OR²⁹、NR³⁰R³¹和CONH₂中的一个或多个基团取代，其中R²⁹选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³²-CONH-，其中R³²选自C₁₋₃烷基和环丙基，R³⁰选自H、CN、卤素、任选被F取代的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³³-CONH-，其中R³³选自C₁₋₃烷基和环丙基，和R³¹选自H、CN、卤素、任选被F取代

的甲基、任选被F取代的OCH₃、任选被F取代的OCH₂CH₃、OH和R³⁴-CONH-,其中R³⁴选自C₁₋₃烷基和环丙基,以及f) 氟(F);或

[0096] 其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

[0097] 在一个实施例中,Het1选自:



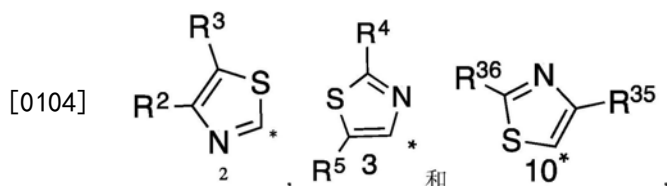
[0099] 其中R²选自氢、C₁₋₃烷基、OH和卤素;

[0100] R³选自氢、C₁₋₃烷基和卤素;

[0101] R⁴选自OH、卤素和氨基;

[0102] R⁵选自氢、C₁₋₃烷基和卤素。

[0103] 在另一个实施例中,Het1选自



[0105] 其中R²选自氢、甲基、OH和卤素;

[0106] R³选自氢、C₁₋₆烷基和卤素;

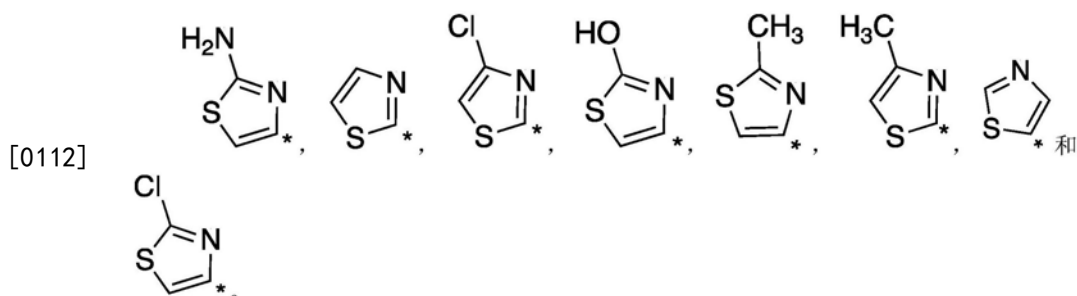
[0107] R⁴选自OH、C₁₋₆烷基、卤素和氨基;

[0108] R⁵选自氢、C₁₋₆烷基和卤素;

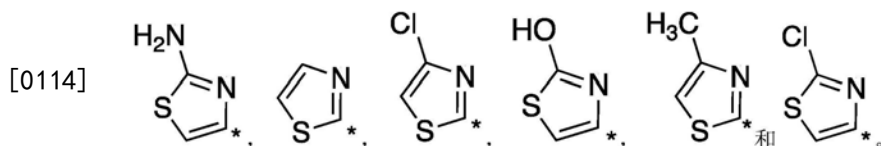
[0109] R³⁵选自氢、OH、C₁₋₆烷基、卤素和氨基;

[0110] R³⁶选自氢、OH、C₁₋₆烷基、卤素和氨基。

[0111] 优选Het1选自



[0113] 在另一个实施例中,Het1选自:



[0115] 在另一个实施例中,B¹选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基、噻二唑基、苯基或吲哚基,任选被选自以下的基团取代:a) C₁₋₆烷基,任选被C₁₋₆烷基、卤素、羟基、C₁₋₆烷氧基、羧基、烷氧基羰基、H₂NCO中的一个或多个基团取代,b) R²⁸-C₁₋₆烷基,c) C₃₋₆环烷基,任选被C₁₋₆烷基、卤素或羟基中的一个

或多个基团取代, c) C_{1-6} 烯基, d) C_{1-6} 烷氧基, e) C_{1-6} 烷硫基, f) C_{1-6} 烷基磺酰基, g) 羰基, 被羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基NH、 $(R^{29})(R^{30})N$ C_{1-6} 烷基NH, 或(吡啶基) C_{1-6} 烷基NH中的任一个基团取代, h) $(R^{31})(R^{32})N$, 及i) R^{28} ; 其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 如上述第一方面中所定义。

[0116] 在另一个实施例中, B^1 选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基、噻二唑基、苯基或吡啶基; 任选被选自以下的基团取代: a) C_{1-6} 烷基, 任选被一个或多个卤素取代, 及j) R^{28} ; 其中 R^{28} 选自苯基、萘基、联苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二恶英基、二氢喹啉酮基、二氢苯并噻吩-2,2-二氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基或噻二唑基; 任选被一个或多个选自以下的基团取代: 氰基、硝基、OH、 C_2 -炔基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基和CONH₂。

[0117] 在另一个实施例中, B^1 选自吡唑基或三唑基; 任选被选自甲基、CF₃和 R^{28} 的基团取代; 其中 R^{28} 选自苯基、苯并咪唑基和苯并噻唑基, 任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

[0118] 在另一个实施例中, B^1 选自吡唑基或三唑基; 任选被选自甲基、CF₃和 R^{28} 的基团取代; 其中 R^{28} 选自苯基、吡啶基、苯并咪唑基和苯并噻唑基, 任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代。

[0119] 在另一个实施例中, R^1 选自H、OH、OC₁₋₄ 烷基(例如O-甲基、O-乙基或O-异丙基)或被选自苯基和取代苯基(被一个或多个选自OH和卤素的基团取代)的至少一个基团取代的OC₁₋₄ 烷基。通常, R^1 选自H、OH、OC₁₋₄ 烷基, 例如OH和O-甲基。

[0120] 在另一个实施例中, 式(1)化合物选自以下中的任一个化合物:

[0121] 3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1,3-二脱氧-1-[4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0122] 1-[4-(3-氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0123] 1-[4-(5-氯-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0124] 1-[4-(2,5-二氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0125] 1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0126] 3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1,3-二脱氧-1-[4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-β-D-吡喃半乳糖苷, 和

[0127] 1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,2,3-三脱氧-3-[4-(噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷; 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0128] 在另一个实施例中, 式(1)化合物选自以下中的任一个化合物:

[0129] 6-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

- [0130] 3-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}苯、
- [0131] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-三氟甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯、
- [0132] 2,5-二氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}苯、
- [0133] 2-溴-5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}苯、
- [0134] 6-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、
- [0135] 2-溴-5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}苯、
- [0136] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、
- [0137] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、
- [0138] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、
- [0139] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯、
- [0140] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯、
- [0141] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、
- [0142] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(5-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、
- [0143] 1-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、
- [0144] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、
- [0145] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、
- [0146] 3-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-环丙基吡啶、
- [0147] 1-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、
- [0148] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯、
- [0149] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-

4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0150] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0151] 6-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0152] 6-{5-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0153] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0154] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0155] 5-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-N-3-甲基苯并咪唑、

[0156] 1-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-1H-1,2-吡唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯,和

[0157] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-1H-1,2-吡唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0158] 另一方面,本发明涉及式(1)化合物作为药物的用途。

[0159] 另一方面,本发明涉及包含前面所述任一种化合物及任选药学上可接受的添加剂,如载体和/或赋形剂的药物组合物。

[0160] 另一方面,本发明涉及本发明式(1)化合物在治疗哺乳动物(如人类)中半乳糖凝集素-1和/或-3与配体结合相关疾病的方法中的用途。在另一个实施例中,所述疾病选自炎症;炎症引发的血栓形成;特异性皮炎;急性冠脉综合征;纤维化(如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼部纤维化以及皮肤和心脏的纤维化);局部纤维化(如杜普伊特伦氏足病和佩罗尼病);其他疗法(如冠状动脉支架、胆管支架、脑动脉支架、输尿管支架)的纤维化并发症;硬皮病;瘢痕;瘢痕瘤形成;新冠肺炎-19(covid-19);急性肺损伤;ARDS;病毒性肺炎;异常瘢痕形成;手术粘连;感染性休克;癌症(如结直肠癌,其他胃肠道癌,如胰腺癌、胃癌、胆道癌、肺癌、间皮瘤,女性癌症如乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、子宫颈癌、输卵管癌,脑癌如髓母细胞瘤、神经胶质瘤、脑膜瘤,骨骼和肌肉肉瘤以及其他肉瘤,白血病和淋巴瘤如T细胞淋巴瘤;移植排斥;转移性癌症;衰老;痴呆症;老年痴呆症;TGF-β驱动的骨病,如成骨不全;肺动脉高压;自身免疫性疾病,如银屑病、类风湿性关节炎、类风湿性肺病;克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮;病毒感染,如流感病毒、HIV、疱疹病毒、冠状病毒、丙型肝炎;代谢紊乱;心脏疾病;心脏衰竭;病理性血管生成,例如眼部血管生成或与眼部血管生成相关的疾病或病症,例如与癌症相关的新生血管形成;及眼部疾病,如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管形成;动脉粥样硬化;代谢性疾病;糖尿病;1型糖尿病;2型糖尿病;胰岛素抵抗;肥胖;马凡氏综合征;洛伊斯迪茨综合征(Loeys-Dietz);肾病;舒张性心力衰竭;aPD1和其他CPI疗法的纤维化肺并发症;哮喘和其他间质性肺病,包括赫曼斯基-普德拉克综合征(Hermansky-Pudlak),肝脏疾病,例如非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪性肝病;子宫疾病,如子宫肌瘤和子宫或宫颈纤维化。

[0161] 另一方面,本发明涉及一种治疗哺乳动物(如人类)中半乳糖凝集素-1和/或-3与配体结合相关疾病的方法,其中向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效剂量的本发明的至少一种式(1)化合物。在另一个实施例中,所述疾病选自炎症;炎症引发的血栓形成;特异性皮炎;急性冠脉综合征;纤维化(如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼部纤维化以及皮肤和心脏的纤维化);局部纤维化(如杜普伊特伦氏足病和佩罗尼病);其他疗法(如冠状动脉支架、胆管支架、脑动脉支架、输尿管支架)的纤维化并发症;硬皮病;瘢痕;瘢痕瘤形成;新冠肺炎-19(covid-19);急性肺损伤;ARDS;病毒性肺炎;异常瘢痕形成;手术粘连;感染性休克;癌症(如结直肠癌,其他胃肠道癌,如胰腺癌、胃癌、胆道癌、肺癌、间皮瘤,女性癌症如乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、子宫颈癌、输卵管癌,脑癌如髓母细胞瘤、神经胶质瘤、脑膜瘤,骨骼和肌肉肉瘤以及其他肉瘤,白血病和淋巴瘤如T细胞淋巴瘤;移植排斥;转移性癌症;衰老;痴呆症;老年痴呆症;TGF- β 驱动的骨病,如成骨不全;肺动脉高压;自身免疫性疾病,如银屑病、类风湿性关节炎、类风湿性肺病;克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮;病毒感染,如流感病毒、HIV、疱疹病毒、冠状病毒、丙型肝炎;代谢紊乱;心脏疾病;心脏衰竭;病理性血管生成,例如眼部血管生成或与眼部血管生成相关的疾病或病症,例如与癌症相关的新生血管形成;及眼部疾病,如年龄相关性黄斑变性和角膜新生血管形成;动脉粥样硬化;代谢性疾病;糖尿病;1型糖尿病;2型糖尿病;胰岛素抵抗;肥胖;马凡氏综合征;洛伊斯迪茨综合征(Loeys-Dietz);肾病;舒张性心力衰竭;aPD1和其他CPI疗法的纤维化肺并发症;哮喘和其他间质性肺病,包括赫曼斯基-普德拉克综合征(Hermansky-Pudlak),肝脏疾病,例如非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪性肝病;子宫疾病,如子宫肌瘤和子宫或宫颈纤维化。

[0162] 本发明的另一方面涉及将本发明式(1)化合物及与式(1)不同的治疗活性化合物(与“不同的治疗活性化合物”互换使用)一起施用的组合疗法。本发明的一个实施例涉及一种式(1)化合物与不同的治疗活性化合物组合用于治疗哺乳动物的半乳糖凝集素-1和/或-3与配体结合相关疾病的用途。这些疾病披露如下。

[0163] 在本发明的一个实施例中,将治疗有效剂量的至少一种本发明的式I化合物与不同的治疗活性化合物组合向有需要的哺乳动物施用。在另一个实施例中,将式(I)化合物与不同的治疗活性化合物组合向患有以下疾病的哺乳动物施用:炎症;纤维症(如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、眼部纤维化及皮肤和心脏纤维化);瘢痕;瘢痕瘤形成;异常瘢痕形成;手术粘连;脓毒性休克;癌症(如癌、恶性肿瘤、白血病和淋巴瘤,如T-细胞淋巴瘤);转移性癌症;自身免疫性疾病(如银屑病、类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮);代谢紊乱;心脏病;心力衰竭;病理性血管生成(如眼部血管生成或与眼部血管生成相关的疾病或症状,如与癌症有关的新血管生成);及眼部疾病,如与年龄有关的黄斑变性和角膜新生血管形成;动脉粥样硬化;代谢性疾病(如糖尿病);2型糖尿病;胰岛素抵抗;肥胖;舒张性心力衰竭;哮喘及其它间质性肺病,包括赫曼斯基-普德拉克综合征,间皮瘤;肝病(如非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪性肝病)。

[0164] 通过施用本发明式(I)化合物与不同的治疗活性化合物组合可以治疗、管理与/或预防的非限制性癌症实例包括:结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴肉瘤、淋巴管内皮瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺

癌、汗腺瘤、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、成胶质细胞瘤、神经鞘瘤、颅咽管瘤、许旺氏细胞瘤、胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、白血病和淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞真性红细胞增多、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、重链病、急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、何杰金氏病、非何杰金淋巴瘤、直肠癌、肾盂癌、子宫癌、口腔癌、皮肤癌、胃癌、脑瘤、肝癌、喉癌、食管癌、乳腺肿瘤、儿童非急性淋巴性白血病(ALL)、胸腺ALL、B-细胞ALL、急性髓性白血病、髓单核细胞白血病、急性巨核细胞白血病、伯基特淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、T细胞白血病、小和大非小细胞肺癌、急性粒细胞性白血病、生殖细胞瘤、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病和甲状腺癌。

[0165] 在本发明的一些方面,施用至少一种本发明式(I)化合物和至少一种其它治疗剂证明具有治疗协同效果。在本发明方法的一些方面,与单独施用至少一种本发明式(I)化合物或至少一种其它治疗剂相比,组合施用至少一种本发明式(I)化合物和至少一种其它治疗剂后观察到的治疗效果指标得到改善。

[0166] 本发明的另一方面涉及将本发明式(I)化合物及与式(I)化合物不同的抗纤维化化合物一起向有需要的哺乳动物施用的组合疗法。在另一个实施例中,所述抗纤维化化合物选自下述非限制性抗纤维化化合物:吡非尼酮、尼达尼布、辛妥珠单抗(GS-6624、AB0024)、BG00011(STX100)、PRM-151、PRM-167、PEG-FGF21、BMS-986020、FG-3019、MN-001、IW001、SAR156597、GSK2126458、PAT-1251和PBI-4050。

[0167] 本发明的另一个方面涉及向有需要的哺乳动物施用式(I)化合物及联合其它传统癌症治疗方法的联合疗法,如化学疗法或放射疗法,或免疫刺激性物质治疗、基因疗法、抗体治疗及树突状细胞治疗,或基于mRNA的疗法,包括基于mRNA的癌症疫苗,和/或基于病毒的癌症疫苗。

[0168] 在一个实施例中,式(I)的化合物与至少一种选自抗肿瘤化疗剂的其它治疗剂联合施用。在另一个实施例中,所述抗肿瘤化疗剂选自:全反式维甲酸、辅酶B12(Actimide)、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、博来霉素、卡铂、卡培他滨、顺铂、瘤可宁、环磷酰胺、阿糖胞苷、道诺霉素、多烯紫杉醇、去氧氟尿苷、阿霉素、表阿霉素、依托泊苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、伊立替康、来那度胺、亚叶酸、氮芥、马法兰、巯嘌呤、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、雷利度胺、替莫唑胺、替尼泊苷、硫鸟嘌呤、戊柔比星、长春花碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。在一个实施例中,与本发明制剂联合使用的化疗剂本身可以是不同化疗剂的组合。合适的组合包括FOLFOX和IFL。FOLFOX是包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、亚叶酸和奥沙利铂的组合。IFL治疗包括伊立替康、5-FU和亚叶酸。

[0169] 在本发明的另一个实施例中,其它传统癌症治疗方法包括放射疗法。在一些实施例中,放射疗法包括肿瘤局部放射治疗。在一些实施例中,放射疗法包括全身放射治疗。

[0170] 在本发明的其它实施例中,其它癌症治疗方法选自免疫刺激性物质,如细胞因子和抗体。所述细胞因子可从下述群组中选取,但并不限于这些:GM-CSF、I型干扰素、白细胞介素21、白细胞介素2、白细胞介素12和白细胞介素15。抗体优选是免疫刺激性抗体,如抗-

CD40或抗-CTLA-4抗体。所述免疫刺激性物质还可以是能够清除免疫抑制性细胞(如调节性T-细胞)或因子的物质,所述物质可以,例如是E3泛素连接酶。E3泛素连接酶(HECT、RING和U-box蛋白)是免疫细胞功能的重要分子调节剂,它们中的每一个在感染期间通过靶向特异性抑制性分子进行蛋白水解破坏而参与调节免疫应答。目前,几种HECT和RING E3蛋白也与免疫自身耐受性的诱导和维护相关:c-Cbl、Cbl-b、GRAIL、Itch和Nedd4,它们中的每一种都负向调节T细胞生长因子产生和增殖。

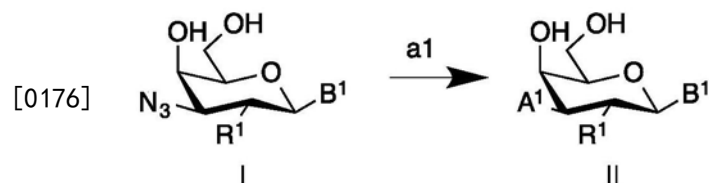
[0171] 在本发明的一个实施例中,式(I)化合物与至少一种选自检查点抑制剂的其它治疗剂联合施用。在本发明的一些实施例中,检查点抑制剂在下述一个或多个非限制性靶点上作用:CEACAM1、半乳糖凝集素-9、TIM3、CD80、CTLA4、PD-1、PD-L1、HVEM、BTLA、CD160、VISTA、B7-H4、B7-2、CD155、CD226、TIGIT、CD96、LAG3、GITR、OX40、CD137、CD40、IDO、TDO、犬尿氨酸拮抗剂。这些都是人们熟悉的靶点,其中一些靶点在Melero et al., Nature Reviews Cancer (2015) 中进行了描述。与式(I)化合物一起施用的检查点抑制剂的实例有抗PD-1:纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗。抗-PD-L1:阿特朱单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗和一种抗-CTLA-4:伊匹单抗。这些检查点抑制剂中的每一种都可以与式(I)化合物中的任一种组合成为实施例的主题。

[0172] 在本发明的一些实施例中,式(I)化合物与至少一种选自吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂的其它治疗剂联合施用。

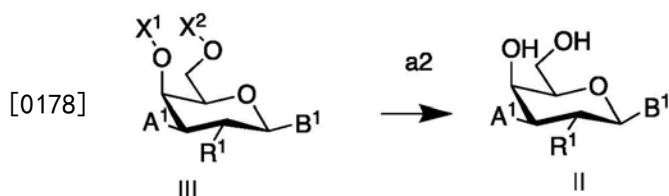
[0173] 在本发明的一些实施例中,式(I)化合物与至少一种选自一种或多种CTLA4通路抑制剂的其它治疗剂联合施用。在一些实施例中,CTLA4通路抑制剂选自一种或多种CTLA4抗体。

[0174] 在本发明的一些实施例中,式(I)的化合物与至少一种选自一种或多种PD-1/PD-L通路抑制剂的其它治疗剂联合施用。在一些实施例中,一种或多种PD-1/PD-L通路抑制剂选自一种或多种针对PD-1、PD-L1和/或PD-L2的抗体或抗体片段,或通过其他方式可以诱导抗PD1抗体,例如基于mRNA的遗传物质引入,其在体内产生抗-PD1抗体或抗-PDL1抗体或此类抗体的片段。

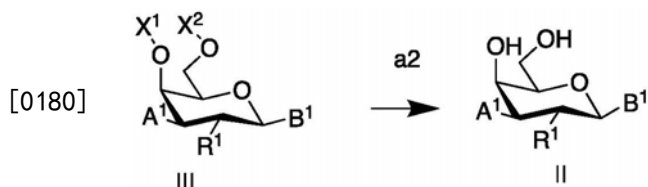
[0175] 另一方面,本发明涉及制备式II化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a1,其中B¹和R¹如上式I中所定义;



[0177] a1) 采用碱(例如二异丙基乙胺或L-抗坏血酸钠盐),并由铜盐,例如CuI或硫酸铜(II)催化,任选使用试剂例如CsF,使式I化合物与式Het¹-CC-H或Het¹-CC-TMS化合物在惰性溶剂(例如DMF或乙腈)中反应,以提供式II化合物。式I化合物可以通过W02019067702A1中描述的合成方法制备。

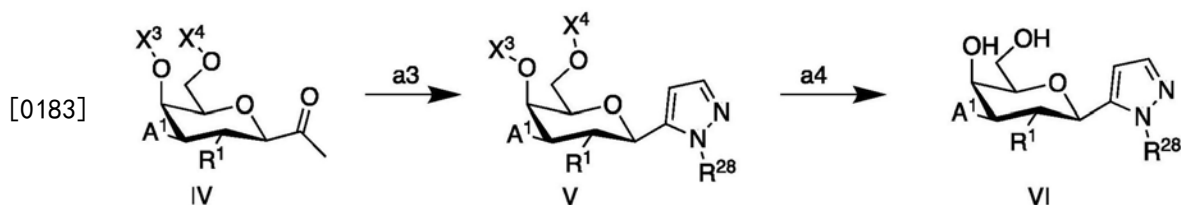


[0179] 另一方面,本发明涉及制备式II化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a2,其中A¹、B¹和R¹如上式1中所定义;



[0181] a2) 任选在低于室温的温度下,在酸(例如TFA或HCl)的存在下,在惰性有机溶剂(例如DCM)中,使其中X¹和X²一起形成保护基团(例如亚苄基)的式III化合物反应,然后用碱(例如三乙胺)中和,得到式II化合物。

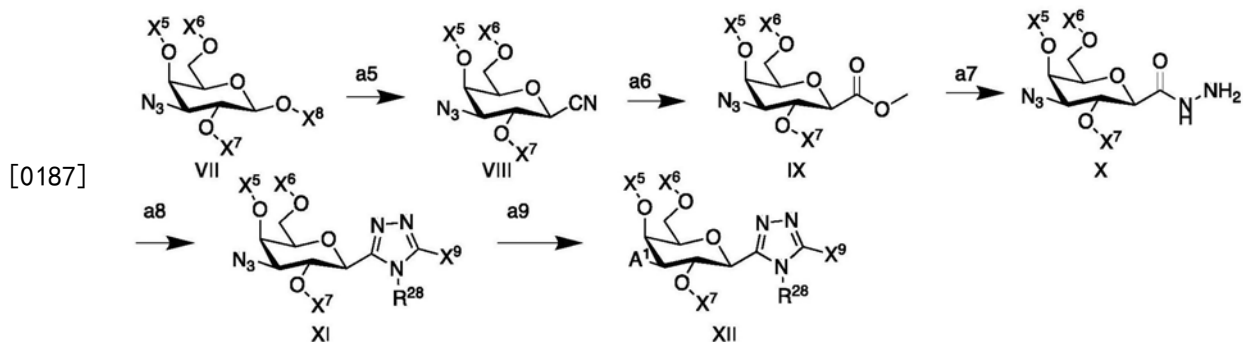
[0182] 另一方面,本发明涉及制备式VI化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a3和a4,其中A¹、B¹、R¹和R²⁸如上式1中所定义;



[0184] a3) 在高温下使式IV化合物与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应,然后脱除溶剂。残留物可在溶剂(如乙醇)中,在酸(如HCl)的存在下进一步与R²⁸-NHNH₂反应,得到式V的产物。

[0185] a4) 任选在低于室温的温度下,在酸(例如TFA或HCl)的存在下,在惰性有机溶剂(例如DCM)中,使其中X¹和X²一起形成保护基团(例如亚苄基)的式IV化合物反应,然后用碱(例如三乙胺)中和,得到式VI化合物。

[0186] 另一方面,本发明涉及制备式XII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a5-a9,其中A¹、R²⁸如上式1中所定义,X⁹选自式1中B¹所述的取代基。

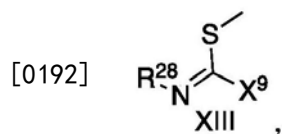


[0188] a5) 在0℃下,在惰性溶剂(如硝基甲烷)中,在试剂如三氟化硼乙醚的存在下,使其中X⁵-X⁸是保护基团(例如乙酸酯)的式VII化合物与氰化物试剂(例如氰化三甲基硅烷)反应,得到式VIII化合物。

[0189] a6) 将其中X⁵-X⁷是保护基团(如乙酸酯)的式VIII化合物与乙酰氯在甲醇中反应,得到一种产物,该产物在D(+)-10-樟脑磺酸存在下进一步与苯甲醛二甲基缩醛反应,得到式IX化合物,其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(例如亚苄基),并且X⁷是氢。任选在碱(如碳酸铯)存在下,在溶剂(如DMF)中,使其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(例如亚苄基)且X⁷是氢的式IX化合物可以进一步与烷基卤化物(例如碘甲烷)反应,得到式IX化合物,其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(例如亚苄基),且X⁷是烷基,例如甲基。

[0190] a7) 在高温下,在溶剂(例如乙醇)中,使其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(例如亚苄基)且X⁷是烷基(例如甲基)或氢的式IX化合物与肼反应,得到式X化合物。

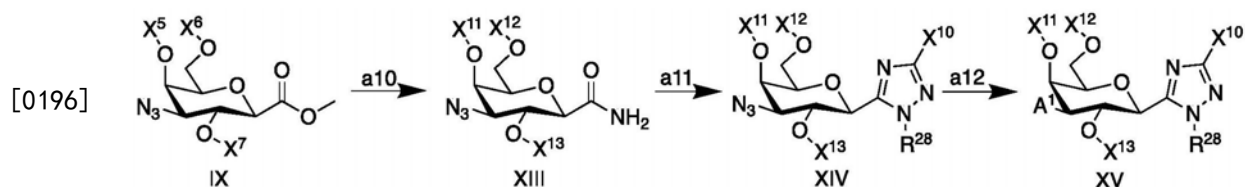
[0191] a8) 使其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(如亚苄基)且X⁷是烷基(如甲基)或氢的式X化合物与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应,得到一种产物,该产物进一步与R²⁸-NH₂和乙酸反应,得到式XI化合物;任选在对甲苯磺酸的存在下,在溶剂(如DMF)中,使其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(如亚苄基)且X⁷是烷基(如甲基)或氢的式X化合物与XIII反应,其中



[0193] 得到式XI化合物。

[0194] a9) 在惰性溶剂(如DMF或乙腈)中,采用碱(例如二异丙基乙胺或L-抗坏血酸钠盐),并由铜盐,例如CuI或硫酸铜(II)催化,任选使用试剂例如CsF,使其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(如亚苄基)且X⁷是烷基(如甲基)或氢的式XI化合物与式A¹-CC-H或A¹-CC-TMS化合物反应,以提供式XII化合物。

[0195] 另一方面,本发明涉及制备式XV化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a10-a12,其中A¹和Het¹如式1所定义,X¹¹和X¹²一起形成保护基团(例如亚苄基)和X¹³是烷基(例如甲基)或氢,R²⁸如上述式1所定义,X¹⁰选自式1中B¹所定义的取代基;

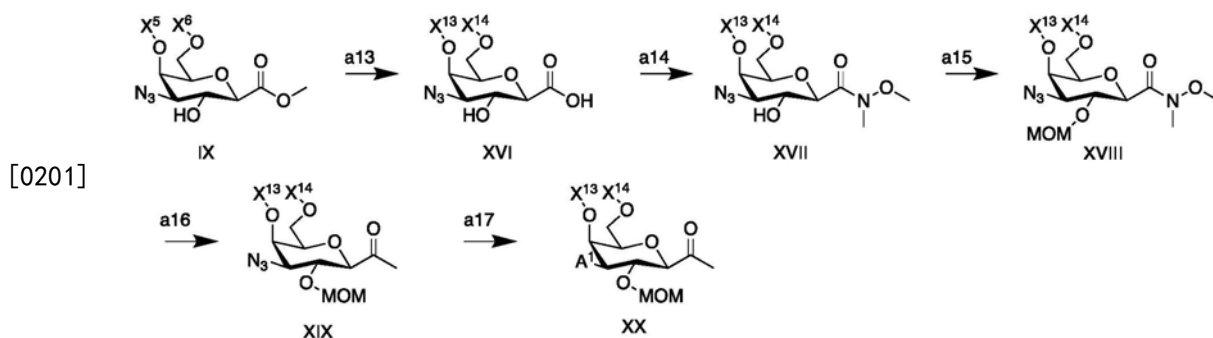


[0197] a10) 在溶剂(如甲醇)中,使其中X⁵和X⁶一起形成保护基团(如亚苄基)且X⁷是烷基(如甲基)或氢的式IX化合物与NH₃反应,得到式XIII化合物。

[0198] a11) 在溶剂(如二恶烷)中,使式XIII化合物与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应,得到一种产物,该产物在高温下在溶剂(如乙腈)中进一步与乙酸和R²⁸-NHNH₂反应,得到式XIV化合物。

[0199] a12) 采用碱(例如二异丙基乙胺或L-抗坏血酸钠盐),并由铜盐,例如CuI或硫酸铜(II)催化,任选使用试剂例如CsF,使式XIV化合物与式Het¹-CC-H或Het¹-CC-TMS化合物在惰性溶剂(例如DMF或乙腈)中反应,以提供式XV化合物。

[0200] 另一方面,本发明涉及制备式XX化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a13-a17,其中A¹和Het¹如式1所定义,X¹³和X¹⁴一起形成保护基团(例如亚苄基)和X¹⁵是烷基(例如甲基)或氢;



[0202] a13) 在溶剂混合物(如水/THF)中,使其中 X^5 和 X^6 一起形成保护基团(如亚苄基)且 X^7 是烷基(如甲基)或氢的式IX化合物与碱,如氢氧化锂反应,得到式XVI化合物。

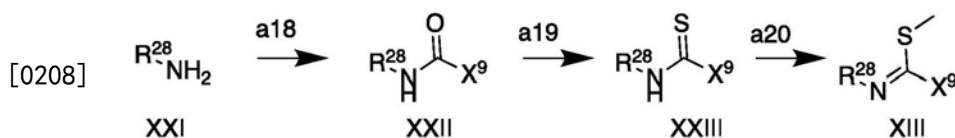
[0203] a14) 在偶联剂(如HATU)和有机碱(如DIPEA)的存在下,在溶剂(如DMF)中,使式XVI化合物与N,O-二甲基羟胺反应,得到式XVII化合物。

[0204] a15) 在溶剂(如DMF)中,在氧化银(I)和碘化钠的存在下,使式XVII的化合物与溴(甲氧基)甲烷反应,得到式XVIII化合物。

[0205] a16) 在溶剂(如THF)中,使式XVIII化合物与甲基溴化镁反应,得到式XIX化合物。

[0206] a17) 采用碱(例如二异丙基乙胺或L-抗坏血酸钠盐),并由铜盐,例如CuI或硫酸铜(II)催化,任选使用试剂例如CsF,使式XIX化合物与式 $\text{Het}^1\text{-CC-H}$ 或 $\text{Het}^1\text{-CC-TMS}$ 化合物在惰性溶剂(例如DMF或乙腈)中反应,以提供式XX化合物。

[0207] 另一方面,本发明涉及制备式XIII化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a18-a20,其中 R^{28} 如上式1中所定义, X^9 选自式1中 B^1 所述的取代基;

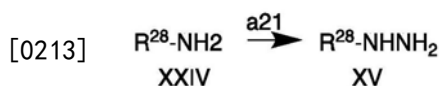


[0209] a18) 在吡啶存在下,在溶剂(如DCM)中,使式XXI化合物与式 $(X^9\text{CO})_2\text{O}$ 的活化酯(如酸酐)反应,得到式XXII化合物。

[0210] a19) 在溶剂(如甲苯)中,使式XXII化合物与劳森试剂(Lawesson's reagent)反应,得到式XXIII化合物。

[0211] a20) 在碱(如碳酸钾)存在下,在溶剂(如乙腈)中,使式XXIII化合物与碘甲烷反应,得到式XIII化合物。

[0212] 另一方面,本发明涉及制备式XV化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,包括步骤a21,其中 R^{28} 如式1中所定义;



[0214] a21) 在HCl和乙酸的存在下,使式XXIV化合物与亚硝酸钠在水溶液中反应,得到一种产物,该产物与氯化锡(II)反应,得到式XV化合物。

[0215] 另一方面,本发明涉及制备式 $\text{Het}^1\text{-CC-H}$ 或 $\text{Het}^1\text{-CC-TMS}$ 化合物的方法,包括步骤a22,其中 Het^1 如上述式(1)中所定义;

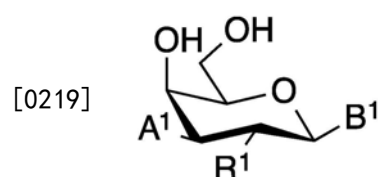
[0216] a22) 采用钯催化剂(如双(三苯基膦)二氯化钯(II))、碘化铜和碱(如二异丙基乙胺),在惰性溶剂(如THF)中,使式 $\text{Het}^1\text{-L}^1$ (其中 L^1 定义为离去基团,如氯或溴)化合物与三甲

基硅烷-乙炔反应,得到式Het¹-CC-H或Het¹-CC-TMS化合物。

具体实施方式

[0217] 本发明式(1)化合物与现有技术的化合物不同,特别是其吡喃糖环是β-D-吡喃半乳糖。α端基异构体和β端基异构体是非常不同的两种异构体,对于本领域的技术人员来说,预期这两种异构体具有相同或类似的活性绝对不是显而易见的,强调这一点非常重要。因此,α端基异构体和β端基异构体通常并不具有相同的活性,对本领域的技术人员来说,这是一种常识。本发明的化合物是新型β-D-吡喃半乳糖化合物,意外地表明对半乳糖凝集素-1具有非常高的亲和力和特异性,被视为是有效的候选新药。一些新型β-D-吡喃半乳糖化合物对半乳糖凝集素-1和半乳糖凝集素-3都具有亲和力,因此与选择性半乳糖凝集素-1抑制剂相比具有更广泛的疾病治疗范围。

[0218] 从广义上来说,本发明涉及式(1)的β-D-吡喃半乳糖化合物,



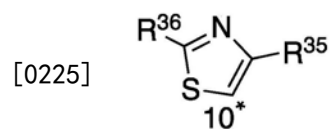
[0220] 其中

[0221] 吡喃糖环为β-D-吡喃半乳糖,A1、B1和R1定义同上;及其药学上可接受的盐或溶剂化物。

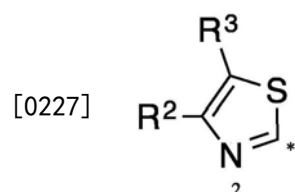
[0222] 优选Het1选自



[0224] 在另一个实施例中,Het1是



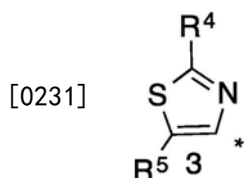
[0226] 当Het1是式2时,



[0228] R²选自氢、甲基、OH、Cl、Br和F;

[0229] R³是氢。

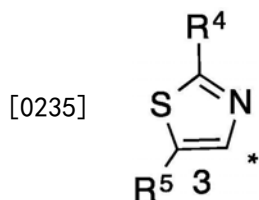
[0230] 当Het1是式3时,



[0232] R^4 选自OH、Cl、Br、F和氨基；

[0233] R^5 是氢。

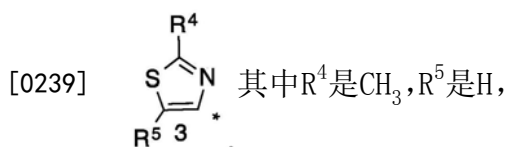
[0234] 在另一个实施例中，Het1是式3，



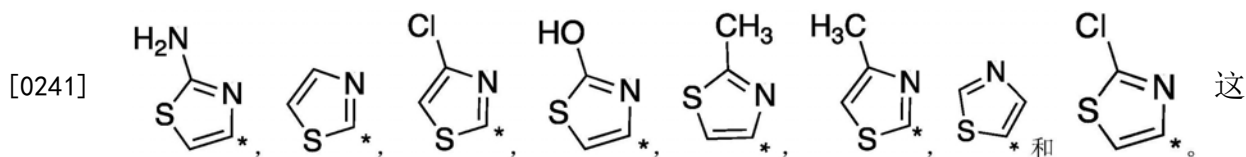
[0236] 其中 R^4 选自OH、Cl、 CH_3 、Br、F和氨基；

[0237] R^5 是氢。

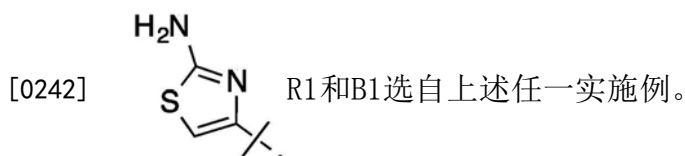
[0238] 在另一个实施例中，Het1是



[0240] 通常，Het1选自



些Het1基团中的每一个都是单独的实施例，并且可以与R1和/或B1中的任何一个组合形成权利要求。例如，Het1是



[0243] 优选 B^1 是三唑基；任选被一个或多个选自以下的基团取代：a) C_{1-6} 烷基，任选被 C_{1-6} 烷基、氨基、CN、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、烷氧基羰基、 H_2NCO 中的一个或多个基团取代，b) $R^{28}-C_{1-6}$ 烷基，c) C_{3-6} 环烷基，任选被 C_{1-6} 烷基、氨基、CN、卤素或羟基中的一个或多个基团取代，c) C_{1-6} 烯基，d) C_{1-6} 烷氧基，e) C_{1-6} 烷硫基，f) C_{1-6} 烷基磺酰基，g) 羰基，被羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基NH、(R^{29}) (R^{30}) N C_{1-6} 烷基NH或(吡啶基) C_{1-6} 烷基NH中的任一个基团取代，h) (R^{31}) (R^{32}) N，i) C_2 -炔基，和j) R^{28} ；

[0244] 其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 如上述第一方面所定义。

[0245] 通常，B1是三唑基，被选自以下基团中的任一个基团取代：a) 苯基、萘基、联苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二恶英基、二氢喹啉酮基、二氢苯并噻吩-2,2-二氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑

基、异恶唑基、异噻唑基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、恶二唑基或噻二唑基；任选被一个或多个选自以下的基团取代：氰基、硝基、OH、C₂-炔基、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、羧基、C₁₋₆烷氧羰基、CONH₂和(R³³) (R³⁴)N；或b) (C₁₋₆烷基-SO₂) 苯基、(C₁₋₆烷基SO₂) (卤代) 苯基、(氨基SO₂) 苯基、(二-C₁₋₆烷氨基SO₂) 苯基、((C₁₋₆烷基-NHSO₂) -C₁₋₆烷基) 苯基、(吡咯基) 苯基、(咪唑基) 苯基、(恶唑基) 苯基、(四唑基) 苯基、((吡啶基) 甲基) 苯基、苯氧基苯基、(苄氧基) 苯基、((甲基) 噻唑基) -苯基、(噻唑基) -苯磺酰胺基、((甲基) 噻二唑基) 苯磺酰胺基、(甲基) -苯并噻唑酮基或氟吡唑并嘧啶基；

[0246] 在一个具体实施例中，B1选自吡唑基或三唑基；任选被选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、苯基、苯并咪唑基和苯并噻唑基的基团取代，这些基团任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代。

[0247] 在更具体的实施例中，B1选自吡唑基（例如1,2-吡唑基），其被选自苯基和苯并噻唑基的基团取代，这些基团任选被一个或两个选自卤素、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基的取代基取代。

[0248] 在另一个具体实施例中，B1选自三唑基（例如1,2,4-三唑基），被选自甲基、CF₃、苯基、吡啶基、苯并咪唑基和苯并噻唑基的基团取代，这些基团任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代。

[0249] 在一个具体实施例中，B1是1,2,4-三唑基，被CF₃、甲基、任选被卤素或C₁₋₄烷基（例如1至3个Br、Cl或甲基）取代的苯基中的一个或两个基团取代。在另一个具体实施例中，B1是1,2,4-三唑基，被甲基、苯并噻唑（例如苯并[d]噻唑）中的一个或两个基团取代，这些基团任选被C₁₋₄烷基（例如甲基）取代。在另一个具体实施例中，B1是1,2,4-三唑基，被甲基、苯并咪唑基中的一个或两个基团取代，这些基团任选被1个或多个C₁₋₆烷基（例如甲基）取代。在另一个具体实施例中，B1是1,2,4-三唑基，被甲基、吡啶基中的一个或两个基团取代，这些基团任选被一个或多个卤素或C₃₋₆环烷基（例如环丙基）取代。

[0250] 优选R¹选自H、OH、O-甲基、O-乙基和O-异丙基，通常选自H、OH或甲氧基。在另一个实施例中，R¹选自OH或甲氧基。

[0251] 通常，式(1)化合物选自以下中的任一个化合物：

[0252] 3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1,3-二脱氧-1-[4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0253] 1-[4-(3-氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0254] 1-[4-(5-氯-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0255] 1-[4-(2,5-二氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0256] 1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷、

[0257] 3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-1,3-二脱氧-1-[4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-β-D-吡喃半乳糖苷，和

[0258] 1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,2,3-三脱氧-3-[4-(噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷。

[0259] 优选式(1)化合物选自以下中的任一个化合物:

[0260] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0261] 3-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}苯、

[0262] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-三氟甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯、

[0263] 2,5-二氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}苯、

[0264] 2-溴-5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}苯、

[0265] 6-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0266] 2-溴-5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}苯、

[0267] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0268] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、

[0269] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0270] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯、

[0271] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯、

[0272] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0273] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(5-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0274] 1-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、

[0275] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、

[0276] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、

[0277] 3-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-环丙基吡啶、

[0278] 1-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯、

[0279] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯、

[0280] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0281] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0282] 6-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0283] 6-{5-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0284] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0285] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑、

[0286] 5-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-N-3-甲基苯并咪唑、

[0287] 1-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-1H-1,2-吡唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯,和

[0288] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-1H-1,2-吡唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑。

[0289] 本领域的技术人员将理解的是,可能必须调整或改变方法a1-a22中步骤的顺序,这种顺序的改变包含在上述反应方案方法的各方面及所附方法步骤的描述中。

[0290] 此外,本领域的技术人员将理解的是,上述方法及后面中间化合物的官能团可能需要采用保护基团保护。

[0291] 需要保护的官能团包括羟基、氨基和羧酸。合适的羟基保护基团包括任选取代的与/或不饱和的烷基(如甲基、烯丙基、苄基或叔丁基)、三烷基硅基或二芳基烷基硅基(如叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或三甲基硅基)、AcO(乙酰氧基)、TBS(叔丁基二甲基硅基)、TMS(三甲基硅基)、PMB(对甲氧基苄基)及四氢吡喃基。合适的羧酸保护基团包括(C₁₋₆)-烷基酯或苄基酯。合适的氨基保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、2-(三甲基硅基)-乙氧基-甲基或2-三甲基硅基乙氧基羰基(Teoc)。合适的S保护基团包括S-C(=N)NH₂,TIPS。

[0292] 官能团的保护和去保护可在上述方法提到的任何反应之前或之后进行。

[0293] 此外,本领域的技术人员应该理解的是,为了以替代方式,某些情况下,以更方便的方式获得本发明的化合物,前面提到的各方法步骤可以采用不同的顺序执行,与/或各反应可以在总体路线的不同阶段执行(即结合特定的反应,取代基可以被添加到与上述中间体不同的中间体上和/或对其进行化学转化)。这样可能不再需要保护基团或可能必须采用保护基团。

[0294] 在另一个实施例中,化合物(1)是游离形式。此处所述“游离形式”指的是式(1)化合物,根据取代基,可以是酸的形式或碱的形式,或是中性化合物。此外,游离形式并不另外包含任何酸性盐或碱性盐。在一个实施例中,游离形式是无水物。在另一个实施例中,游离形式是溶剂化物,如水合物。

[0295] 在另一个实施例中,化合物(1)是结晶形式。本领域的技术人员可以开展试验,从而发现多晶型,此处这些多晶型为术语“晶型”所包含。

[0296] 当将此处公开的化合物和药物组合物用于上述治疗时,将治疗有效剂量的至少一种化合物施用于需要所述治疗的哺乳动物。

[0297] 此处所述术语“C_{1-x}烷基”指的是包含1-x个碳原子的烷基,如C₁₋₅或C₁₋₆,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。

[0298] 此处所述术语“支链C₃₋₆烷基”指的是包含3-6个碳原子的支链烷基,如异丙基、异丁基、叔丁基、异戊基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正-己基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基。

[0299] 此处所述术语“C_{3-x}环烷基”指的是包含3-x个碳原子的环烷基,如C₃₋₆或C₃₋₇例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及1-甲基环丙基。

[0300] 此处所述术语“C₅₋₇环烷基”指的是包含5-7个碳原子的环烷基,例如环戊基、环己基或环庚基。

[0301] 此处所述术语“氧代”指的是双键氧原子,还表示为=O。

[0302] 此处所述术语“CN”指的是氰基。

[0303] 此处所述术语“卤素”指的是Cl、F、Br或I。

[0304] 此处所述术语“卤代C₁₋₆烷基”指的是与一个或多个卤素连接的C₁₋₆烷基,如CF₃、CH(C1)CHF₂。

[0305] 此处所述术语“C₁₋₆烷氧基”指的是与氧连接的C₁₋₆烷基,如甲氧基或乙氧基。

[0306] 此处所述术语“C₁₋₆烷硫基”指的是与硫连接的C₁₋₆烷基,如硫代甲氧基或硫代乙氧基。

[0307] 此处所述术语“卤代C₁₋₆烷氧基”指的是与一个或多个卤素连接的C₁₋₆烷氧基,例如CH(F₂)CH(Br)O-。

[0308] 此处所述术语“C₁₋₆烷氧基羰基”指的是与C₁₋₆烷氧基连接的羰基,例如甲氧基羰基(CH₃OC(=O))。

[0309] 此处所述“五元或六元杂芳环”指的是一个五元杂芳环或一个六元杂芳环。五元杂芳环包含5个环原子,其中1至4个环原子是选自N、O和S的杂原子。六元杂芳环包含6个环原子,其中1至5个环原子是选自N、O和S的杂原子。实例包括噻吩、呋喃、吡喃、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异恶唑、吡啶、吡嗪、嘧啶和哒嗪。当所述杂芳环是取代基时,它们被称为噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异恶唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。还包括恶唑基、噻唑基、噻二唑基、恶二唑基和吡啶酮基。

[0310] 此处所述术语“杂环,如杂芳基或杂环烷基”指的是由一个或多个3-7元环体系组成的杂环,其中环体系包含一个或多个杂原子,其中所述环体系任选是芳烃。此处所述术语“杂芳基”指的是包含选自O、S和N的一个或多个(例如1-10个,如1-6个)杂原子的单环或双环芳环体系,包括但不限于恶唑基、恶二唑基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、

吡啶酮基、嘧啶酮基、喹啉基、氮杂喹啉基、异喹啉基、氮杂异喹啉基、喹唑啉基、氮杂喹唑啉基、苯并恶唑基、氮杂苯并恶唑基、苯并噻唑基或氮杂苯并噻唑基。此处所述术语“杂环烷基”指的是包含选自O、S和N的一个或多个(例如1-7个,如1-5个)杂原子的单环或双环3-7元脂肪族杂环,包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基或哌啶酮基。

[0311] 此处所述术语“治疗方法”和“治疗”指的是管理和护理患者,与病症,如疾病或失调做斗争。该术语旨在包括针对患者给定病症提供的所有治疗,如施用活性化合物,缓解症状或并发症,延缓疾病、症状或状况的发展,缓解或减轻症状和并发症,与/或治愈或消除疾病、症状或状况,以及预防疾病,其中预防应理解为管理和护理患者,与疾病、状况或症状做斗争,包括施用活性化合物,防止出现症状或并发症。治疗可以按急性或慢性方式执行。治疗的患者优选是哺乳动物;特别是人类,但是还可以包括动物,如狗、猫、牛、羊和猪。

[0312] 此处所述本发明式(1)化合物的“治疗有效剂量”指的是足够治愈、缓解或部分抑制给定疾病和其并发症的临床表现所需的量。足够实现这一点的量被定义为“治疗有效剂量”。每种用途的有效剂量将取决于疾病或伤害的严重程度及患者的体重和基本情况。应该理解的是,可以通过常规实验,构建数值矩阵并测试矩阵中的不同点来确定合适的剂量,这些方法是接受过训练的医生或兽医的普通技能。

[0313] 另一方面,本发明涉及包含式(1)化合物及任选药学上可接受的添加剂,如载体或赋形剂的药物组合物。

[0314] 此处所述“药学上可接受的添加剂”旨在包括载体、赋形剂、稀释剂、佐剂、颜料、香料、防腐剂等,但不限于这些,这些添加剂是熟悉本领域的技术人员配制本发明化合物,从而制备药物组合物时考虑使用的添加剂。

[0315] 本发明组合物中可以使用的佐剂、稀释剂、赋形剂与/或载体从其与式(1)化合物及药物组合物其它成分相容,并且不会对接受者有害这方面意义来说是药学上可接受的。优选所述组合物应不包含可能带来不良反应,如过敏反应的任何材料。本发明药物组合物可以使用的佐剂、稀释剂、赋形剂和载体是本领域的人员熟知的。

[0316] 如上所述,除此处公开的化合物之外,此处公开的组合物,特别是药物组合物可以进一步包含至少一种药学上可接受的佐剂、稀释剂、赋形剂与/或载体。在一些实施例中,所述药物组合物包括1-99wt%所述至少一种药学上可接受的佐剂、稀释剂、赋形剂与/或载体和1-99wt%此处公开的化合物。活性成分及药学上可接受的佐剂、稀释剂、赋形剂与/或载体的总含量并不占组合物,特别是药物组合物重量的100%以上。

[0317] 在一些实施例中,仅采用此处公开的一种化合物用于上述用途。

[0318] 在一些实施例中,联合使用此处公开的两种或多种化合物用于上述用途。

[0319] 包括此处所述化合物的组合物,特别是药物组合物可适用于口服、静脉内、局部、腹膜内、经鼻、口腔、舌下或皮下施用,或者适用于采用例如气雾剂或空气悬浮细粉的形式经呼吸道施用。因此,本发明的药物组合物可以是例如片剂、胶囊剂、粉剂、纳米颗粒、晶体、无定形物质、溶液、透皮贴剂或栓剂的形式。

[0320] 方法的其它实施例在此处的实验部分进行说明,每种方法及每种起始材料构成的实施例可能是实施例的一部分。

[0321] 除非指定一个实施例涉及本发明的某些方面,否则,上述实施例应视为涉及此处描述的其中任何一个方面(如“治疗方法”、“药物组合物”、“化合物作为药物的用途”、“化合

物在方法中的用途”)以及此处描述的任何一个实施例。

[0322] 此处引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利,通过引用而并入本申请中,正如每个参考文献都独立地且特定地通过引用而整体纳入本申请中一样。

[0323] 此处使用的所有标题和副标题仅仅是为了方便,都不应视为以任何方式限制本发明。

[0324] 除非此处明确指出或上下文明确否定,上述要素各种可能变化的任何组合都包括在本发明内。

[0325] 除非此处另外指出或上下文清楚否定,在描述本发明的上下文中,词语“一”和“这”及类似的指代应视为包括单数和复数。

[0326] 此处数值范围的列举仅作为单独谈到每个落在范围内的每个独立值的速记方法,除非另外指明,每个独立值均包括在本说明书中,正如其在此处单独引用一样。除非特别声明,此处提供的所有准确数值都是对应近似值的代表(例如,所有准确示范值都是相对一个特定因子或指标提供,可以视为也提供对应的近似指标,通过“大约”修饰,若合适的话)。

[0327] 除非本发明另外指出或根据上下文清楚地否定,否则此处描述的所有方法可以按任何合适的顺序执行。

[0328] 除非另外声明,任何实例及所有实例,或示例性语言(例如“如”)的使用仅仅是为了更好地阐述本发明,并不限制本发明的范围。除非明确声明,说明书中的任何文字都不应视为表明任何要素是实践本发明必不可少的。

[0329] 此处专利文件的引用和引入只是为了方便,并不反映这些专利文件的任何有效性、专利性与/或实施性。

[0330] 此处所述术语“和/或”旨在表示两种备选方案以及单独的每个备选方案。例如,表述“xxx和/或yyy”的意思是“xxx和yyy”;“xxx”;或“yyy”,所有三种替代方案均属于单个实施例。

[0331] 谈到一个要素或多个要素时采用词语,如“包括”、“具有”、或“包含”描述本发明任何方面或实施例,旨在支持本发明的类似方面或实施例,“组成”、“基本上组成”或“大体上包括”该特定要素或多个要素,除非另外声明或上下文清楚否定(例如,此处将组合物描述为包括某一特定要素应理解为还描述了由该要素组成的组合物,除非另外声明或上下文清楚否定)。根据适用法律允许的最大限度,本发明包括此处各方面或权利要求提出的主题物质的所有修改和相当形式。

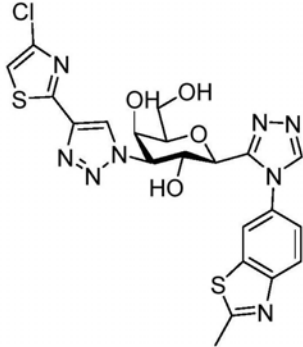
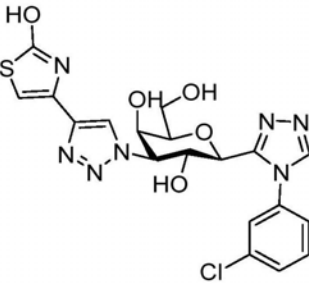
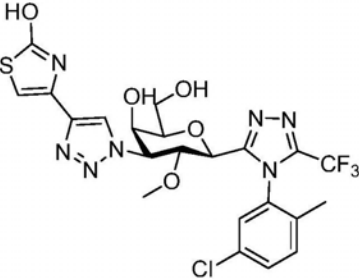
[0332] 本发明将通过下述实例进一步阐明,但是,这些实例不应视为限制本发明的保护范围。前面说明和下述实例公开的特征,独立的特征和这些特征的任何组合,都是实现本发明各种形式的材料。

[0333] 实验程序(Kd值的评估)

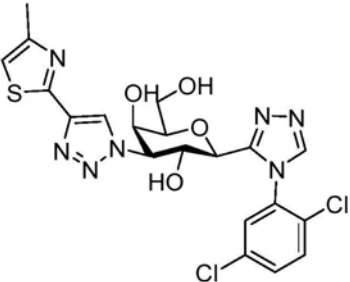
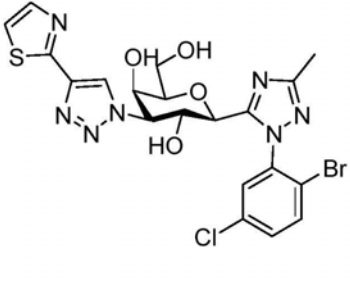
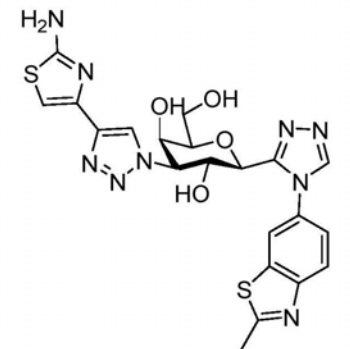
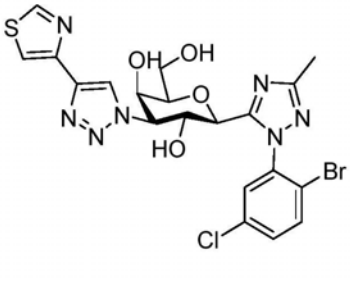
[0334] 采用荧光各向异性试验测定实例1-29对半乳糖凝集素的亲和力,其中所述化合物作为半乳糖凝集素和荧光素标记糖探针之间相互反应的抑制剂,如 Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. Anal. Biochem. 334:36-47, (Sörme et al., 2004) and Monovalent interactions of Galectin-1 By Salomonsson, Emma; Larumbe, Amaia; Tejler, Johan;

Tullberg, Erik; Rydberg, Hanna; Sundin, Anders; Khabut, Areej; Frejd, Torbjorn; Lobsanov, Yuri D.; Rini, James M.; et al, From Biochemistry (2010), 49 (44), 9518-9532, (Salomonsson et al., 2010) 所述。

[0335]

实例	名称	结构	Gal-1 Kd (μ M)	Gal-3 Kd (μ M)
1	6-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基]-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑		0.75	0.15
2	3-氯-1-{3-[3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}苯			
3	5-氯-1-{3-[3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-2-O-甲基-beta-D-吡喃半乳糖基]-5-三氟甲基-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-甲基苯			

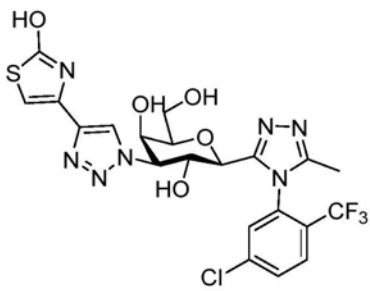
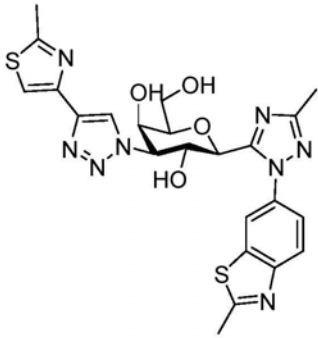
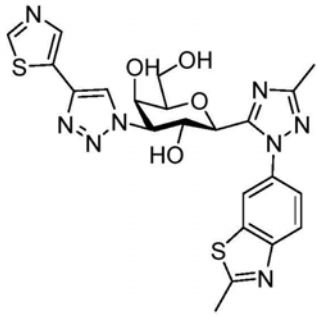
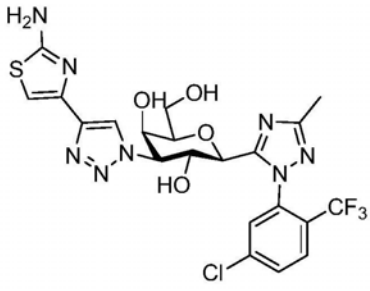
[0336]

4	2, 5-二氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-4 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基}苯			
5	2-溴-5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-1 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基}苯			
6	6-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基]-4 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑		1.6	1.9
7	2-溴-5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-噻唑基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-1 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基}苯			

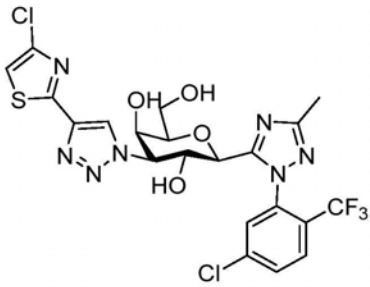
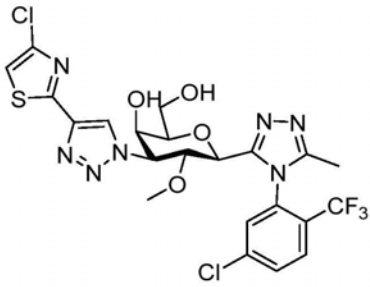
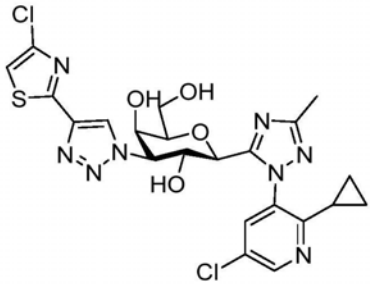
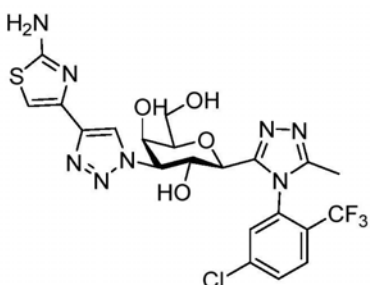
[0337]

8	6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑		0.32	1.9
9	1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯		0.29	0.041
10	6-{5-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑		5.2	2.3
11	5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯		2.1	0.7

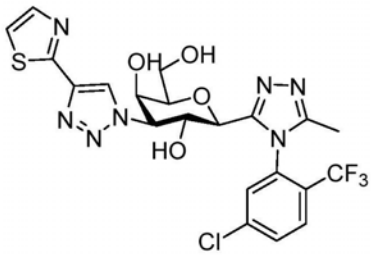
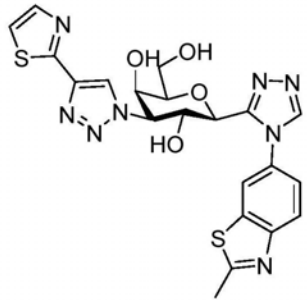
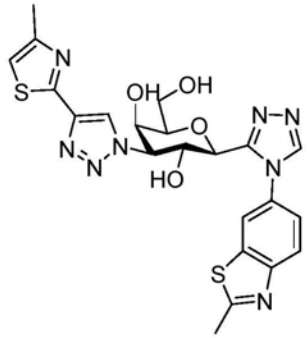
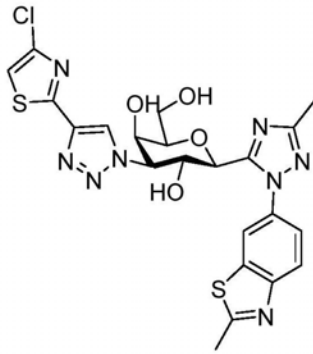
[0338]

12	5-氯-1-{3-[3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯		0.19	0.52
13	6-{5-[3-脱氧-3-[4-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑		9	1.8
14	6-{5-[3-脱氧-3-[4-(5-噻唑基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑		19.5	2.3
15	1-{3-[3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯		1.5	1.3

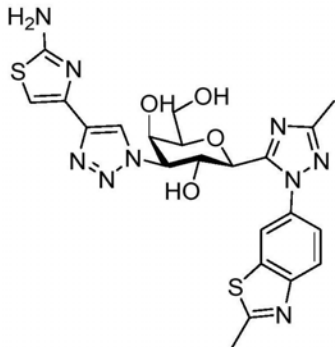
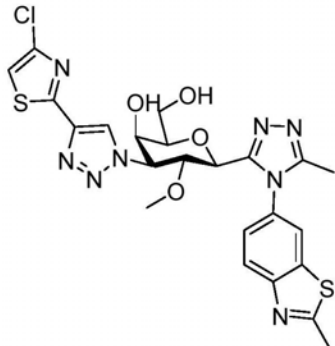
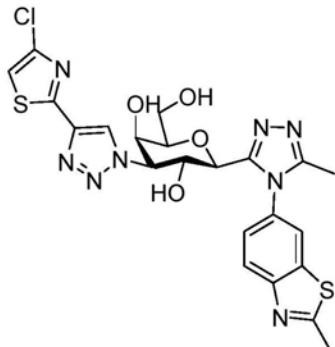
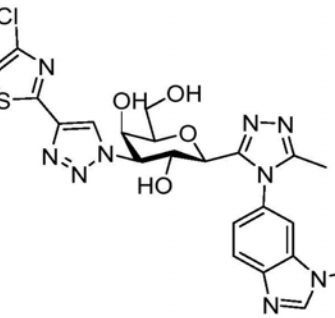
[0339]

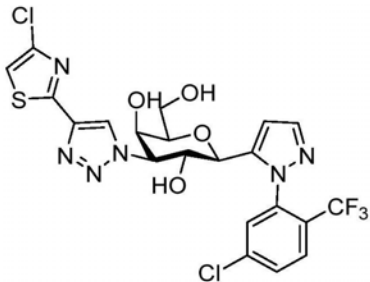
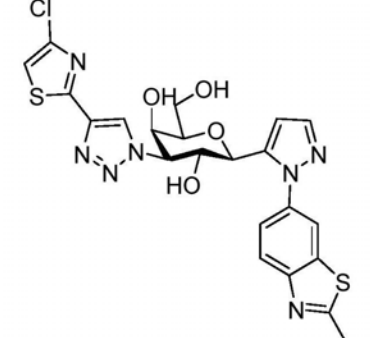
16	1-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-1 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯		0.9	0.039
17	1-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-2- <i>O</i> -甲基-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯		0.52	0.026
18	3-{5-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-1-基}-5-氯-2-环丙基吡啶		0.66	0.13
19	1-{3-[3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯		0.73	0.82

[0340]

20	5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯		0.69	0.15
21	6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑		3	1.2
22	6-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1, 2, 4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑		2.4	1.8
23	6-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑		2.1	0.14

[0341]

24	6-{5-[3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑		3.2	2.6
25	6-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-2- <i>O</i> -甲基-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑		0.34	0.070
26	6-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑		0.59	0.065
27	5-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4 <i>H</i> -1, 2, 4-三唑-4-基]- <i>N</i> -3-甲基苯并咪唑		2.6	0.036

	28 1-{5-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1<i>H</i>-1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-1<i>H</i>-1, 2-吡唑-1-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯		0.048	0.43
[0342]	29 6-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1<i>H</i>-1, 2, 3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-1<i>H</i>-1, 2-吡唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑		0.033	0.6

[0343] 实例化合物和中间体的合成

[0344] 一般实验:

[0345] 采用400MHz Bruker AVANCE III 500仪器或Varian仪器记录25℃、400MHz条件下的核磁共振(NMR)谱。

[0346] 采用残余溶剂作为内标物,以ppm(d)报告化学位移。峰的多重性表示如下:s,单峰;d,双峰;dd,双重双峰;t,三重峰;dt,双重三峰;q,四重峰;m,多重峰;br s,宽单峰。

[0347] 采用Agilent 1200 HPLC,并与Agilent MSD质谱仪连接,质谱仪操作模式采用ES(+)离子化模式,获得LC-MS。柱:XBridge C18(4.6x50mm,3.5μm)或SunFire C18(4.6x50mm,3.5μm)。溶剂A水+0.1%TFA,溶剂B乙腈+0.1%TFA或溶剂A水(10mM碳酸氢铵)和溶剂B乙腈。波长:254nm。或者,采用Agilent 1100HPLC,并与Agilent MSD质谱仪连接,质谱仪操作模式采用ES(+)离子化模式,获得LC-MS。柱:Waters symmetry 2.1x30mm C18或Chromolith RP-18 2x50mm。溶剂A水+0.1%TFA,溶剂B乙腈0.1%TFA。波长254nm。

[0348] 制备型HPLC在Gilson 215上执行。流速:25mL/min。柱:XBrige prep C18 10μm OBD(19x250mm)柱。波长:254nm。溶剂A水(10mM碳酸氢铵)和溶剂B乙腈。或者制备型HPLC在Gilson系统上执行。流速:15ml/min。柱:kromasil 100-5-C18柱。波长:220nm。溶剂A水+0.1%TFA,溶剂B乙腈+0.1%TFA。

[0349] 采用下述缩略语:

[0350] Aq:水

[0351] Calcd:计算值

[0352] MeCN:乙腈

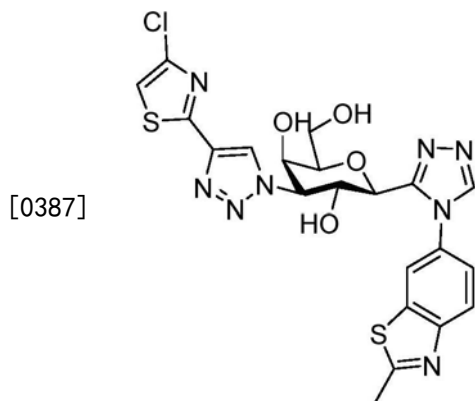
[0353] CuI:碘化亚铜

[0354] DCM:二氯甲烷

[0355] DIPEA:二异丙基乙胺

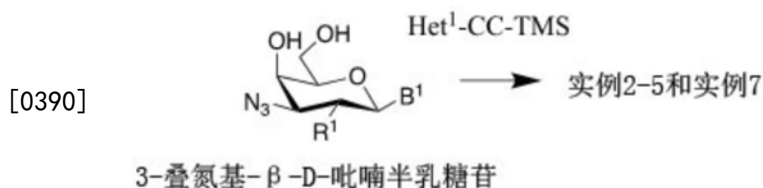
[0356] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

- [0357] ESI-MS:电喷雾电离质谱法
- [0358] EtOAc或EA:乙酸乙酯
- [0359] Et₃N:三乙胺
- [0360] h:小时
- [0361] HATU:1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑丙[4,5-b]吡啶盐3-氧化物六氟磷酸酯
- [0362] HPLC:高效液相色谱
- [0363] LC:液相色谱
- [0364] MeCN:乙腈
- [0365] mL:毫升
- [0366] MeOH:甲醇
- [0367] MeOD:氘代甲醇
- [0368] mm:毫米
- [0369] mM:毫摩尔
- [0370] MS:质谱
- [0371] nm:纳米
- [0372] NaOMe:甲醇钠
- [0373] N₂:氮气
- [0374] NMR:核磁共振
- [0375] PE:石油醚
- [0376] pH:酸度
- [0377] Prep:制备型
- [0378] rt:室温
- [0379] TFA:三氟乙酸
- [0380] THF:四氢呋喃
- [0381] TMS:三甲基硅基
- [0382] UV:紫外
- [0383] Å:埃
- [0384] 在命名具有与半乳糖单元的C1直接连接的芳基的实例和中间体时,采用以下方法。无论IUPAC规则如何,最优先考虑离半乳糖C1最远的芳基。
- [0385] 实例1
- [0386] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑



[0388] 在室温下,将6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑(93.0mg, 0.15mmol)的DCM/TFA(4mL, 19:1)溶液搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV254)纯化,得到标题化合物(24.7mg, 31%)。[C₂₁H₁₉ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:547.1;实测值:547.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.95(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.34(d, J=8.4Hz, 1H), 5.62(d, J=5.2Hz, 1H), 5.36(d, J=6.4Hz, 1H), 4.99-4.92(m, 3H), 4.42(d, J=7.6Hz, 1H), 3.98(d, J=6.4Hz, 1H), 3.78-3.77(m, 1H), 3.57-3.450(m, 2H), 2.87(s, 3H)。

[0389] 实例2-5和实例7采用下面的一般实验1由它们各自的叠氮化物aa2-aa5和aa7制备。



[0391] 一般实验1:

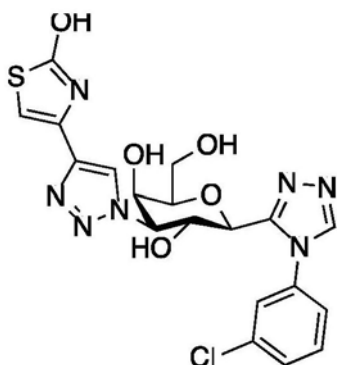
[0392] 将1当量的3-叠氮基-β-D-吡喃半乳糖苷和1-3当量的Het¹-CC-TMS溶液溶解在10-40体积的DMF中,并加入到1-3当量的L-抗坏血酸钠盐和0.1-2当量的五水硫酸铜中。将该反应混合物在室温搅拌至所有起始材料消耗完或搅拌过夜。真空脱除溶剂,残余物通过色谱法(如制备型HPLC)纯化,得到标题化合物。

[0393] 一般实验1中用作起始材料的3-叠氮基-β-D-吡喃半乳糖苷化合物可以通过W02019067702A1中描述的合成制备。

[0394] 实例2

[0395] 1-[4-(3-氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷

[0396]

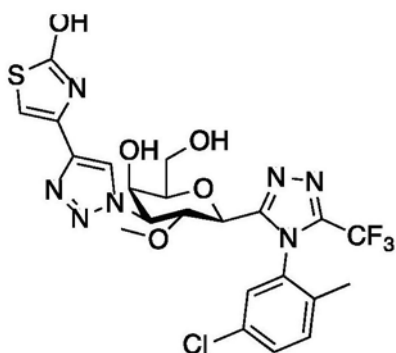


[0397] 在这个实例中,3-叠氮基-β-D-吡喃半乳糖苷是3-叠氮基-1-[4-(3-氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷,Het¹-CC-TMS是4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-醇,它们按照一般实验1反应,得到标题化合物。

[0398] 实例3

[0399] 1-[4-(5-氯-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷

[0400]

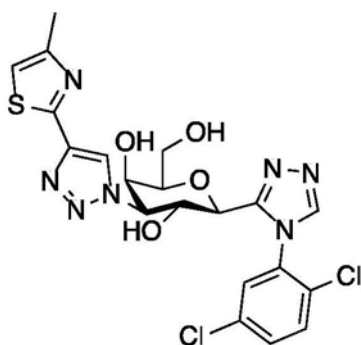


[0401] 在这个实例中,3-叠氮基-β-D-吡喃半乳糖苷是3-叠氮基-1-[4-(5-氯-2-甲基苯基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷,Het¹-CC-TMS是4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-醇,它们按照一般实验1反应,得到标题化合物。

[0402] 实例4

[0403] 1-[4-(2,5-二氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷

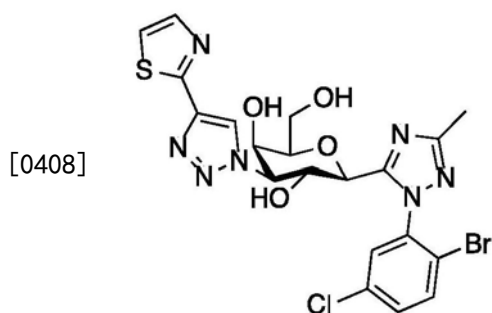
[0404]



[0405] 在这个实例中,3-叠氮基-β-D-吡喃半乳糖苷是3-叠氮基-1-[4-(2,5-二氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1,3-二脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷,Het¹-CC-TMS是4-甲基-2-((三甲基硅基)乙炔基)噻唑,它们按照一般实验1反应,得到标题化合物。

[0406] 实例5

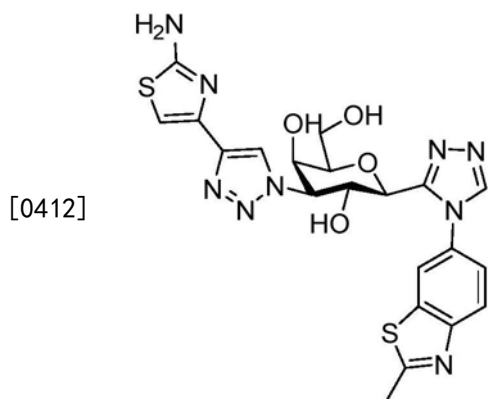
[0407] 1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,3-二脱氧-3-[4-(噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷



[0409] 在这个实例中,3-叠氮基-β-D-吡喃半乳糖苷是3-叠氮基-1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,3-二脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷, Het¹-CC-TMS是2-((三甲基硅基)乙炔基)噻唑,它们按照一般实验1反应,得到标题化合物。

[0410] 实例6

[0411] 6-{3-[3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑

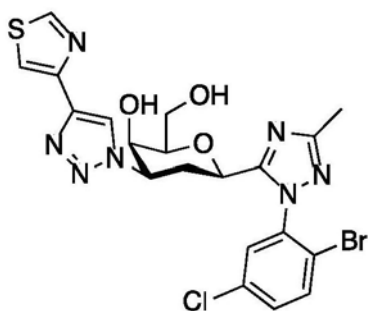


[0413] 在室温下,将6-{3-[4,6-O-亚苄基-3-{4-[2-(二叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑(100mg,0.11mmol)的DCM/TFA(20mL,19:1)溶液搅拌6小时。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(28mg,50%)。[C₂₁H₂₁N₉O₄S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z 计算值:528.1;实测值:528.2。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.75(s,1H),8.26(d,J=2.0Hz,1H),8.12(s,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.64(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),6.83(s,1H),4.88-4.83(m,2H),4.43(d,J=9.2Hz,1H),3.99(d,J=2.8Hz,1H),3.73-3.67(m,2H),3.62-3.56(m,1H),2.80(s,3H)。

[0414] 实例7

[0415] 1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,2,3-三脱氧-3-[4-(噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖苷

[0416]

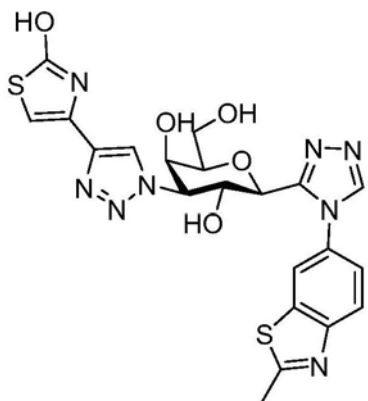


[0417] 在这个实例中,3-叠氮基-β-D-吡喃半乳糖苷是3-叠氮基-1-[1-(2-溴-5-氯苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1,2,3-三脱氧-β-D-吡喃半乳糖苷,Het¹-CC-TMS是4-((三甲基硅基)乙炔基)噻唑,它们按照一般实验1反应,得到标题化合物。

[0418] 实例8

[0419] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑

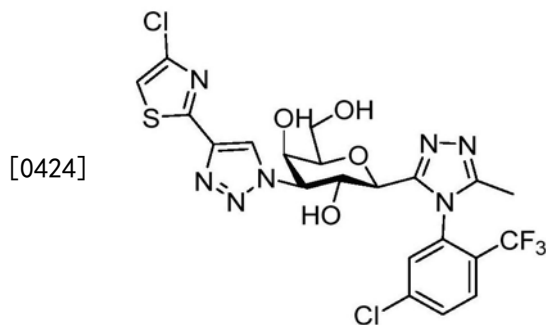
[0420]



[0421] 在室温下,将6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑(50mg, 0.07mmol)的DCM/TFA(6mL, 19:1)溶液搅拌6小时。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到标题化合物(19mg, 52%)。[C₂₁H₂₀N₈O₅S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:529.1;实测值:529.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.87(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.41(d, J=2.0Hz, 2H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 5.45(d, J=5.6Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 4.90-4.81(m, 3H), 4.35(d, J=8.8Hz, 1H), 3.90(d, J=4.4Hz, 1H), 3.73(t, J=6.0Hz, 1H), 3.57-3.46(m, 2H), 2.85(s, 3H)。

[0422] 实例9

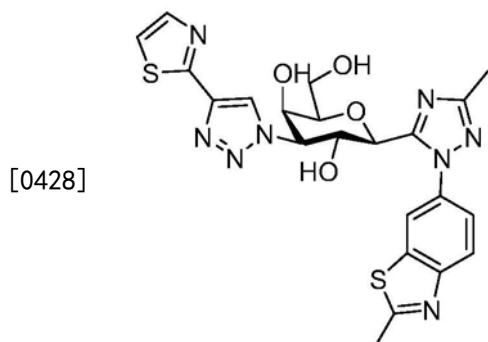
[0423] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0425] 在室温下,将1--{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯嘧啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(45.0mg,0.066mmol)的DCM/TFA(10mL,19:1)溶液搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(23.9mg,61%)。[C₂₁H₁₈Cl₂F₃N₇O₄S]⁺[M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:592.0;实测值:592.0。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.62(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.90(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.46(s,1H),5.03(dd,J=10.8,9.6Hz,1H),4.93-4.89(m,1H),4.27(d,J=9.2Hz,1H),4.08(d,J=2.8Hz,1H),3.58-3.51(m,3H),2.27(s,3H)。

[0426] 实例10

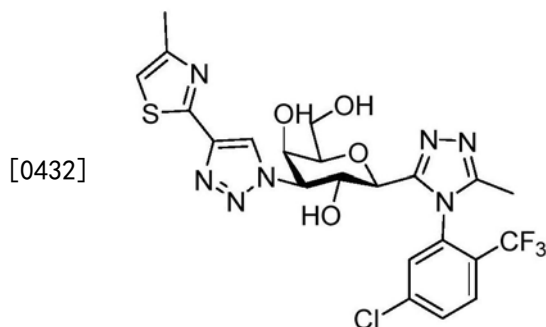
[0427] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0429] 在0℃下,向6-{5-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑(87.0mg,0.13mmol)的DCM(6mL)溶液中加入TFA(0.3mL),将混合物在室温搅拌3小时。在0℃加入Et₃N(2mL)中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(46.0mg,36%)。[C₂₂H₂₂N₈O₄S₂]⁺[M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:527.1;实测值:527.0。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.59(s,1H),8.36(d,J=2.0Hz,1H),8.06(d,J=8.8Hz,1H),7.88(d,J=3.2Hz,1H),7.79(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.63(d,J=3.2Hz,1H),4.99-4.91(m,2H),4.58(d,J=8.4Hz,1H),4.13(d,J=2.0Hz,1H),4.00-3.69(m,3H),2.88(s,3H),2.46(s,3H)。

[0430] 实例11

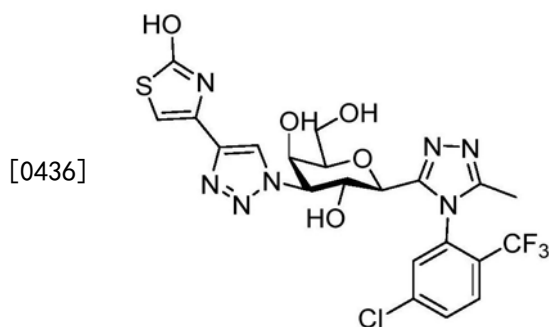
[0431] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯



[0433] 在室温下,将1-{{3-{{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(42.0mg,0.064mmol)的DCM/TFA(2mL,19:1)溶液搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10 μ m 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(6mg,17%)。[C₂₂H₂₁ClF₃N₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:572.1;实测值:572.2。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ 8.58(s,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.86(d,J=2.0Hz,1H),7.16(s,1H),5.03(dd,J=10.8,9.2Hz,1H),4.91-4.88(m,1H),4.27(d,J=9.6Hz,1H),4.07(d,J=2.8Hz,1H),3.56-3.53(m,3H),2.47(s,3H),2.26(s,3H)。

[0434] 实例12

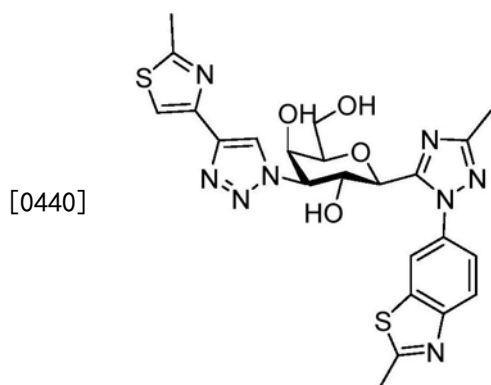
[0435] 5-氯-1-{{3-{{3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯



[0437] 向1-{{3-{{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(30.0mg,0.045mmol)的DCM(6mL)溶液中加入TFA(0.17mL),将所得混合物室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N(0.5mL)中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10 μ m 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(13.0mg,50%)。[C₂₁H₁₉ClF₃N₇O₅S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:574.1;实测值:574.0。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ 8.38(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,1H),7.95-7.87(m,1H),7.84(d,J=1.6Hz,1H),6.69(s,1H),5.09-4.92(m,1H),4.84-4.81(m,1H),4.21(d,J=9.2Hz,1H),4.04(d,J=2.8Hz,1H),3.60-3.48(m,3H),2.26(s,3H)。

[0438] 实例13

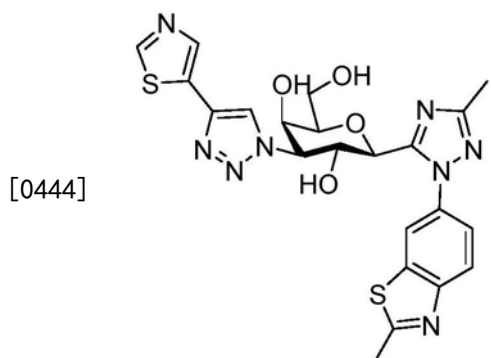
[0439] 6-{{5-{{3-脱氧-3-[4-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0441] 将6-{5-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑(160mg, 0.25mmol)的DCM/TFA(10.0mL, 19:1)溶液室温搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μ m 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到标题化合物(99.7mg, 73%)。[C₂₃H₂₄N₈O₄S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 541.1;实测值: 541.2。¹H NMR(400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.42(s, 1H), 8.37-8.34(m, 1H), 8.06(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.72(d, J=1.6Hz, 1H), 4.95-4.91(m, 2H), 4.60-4.55(m, 1H), 4.12(s, 1H), 3.91-3.78(m, 2H), 3.71(dd, J=11.2, 4.0Hz, 1H), 2.89(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.46(s, 3H)。

[0442] 实例14

[0443] 6-{5-{3-脱氧-3-[4-(5-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑

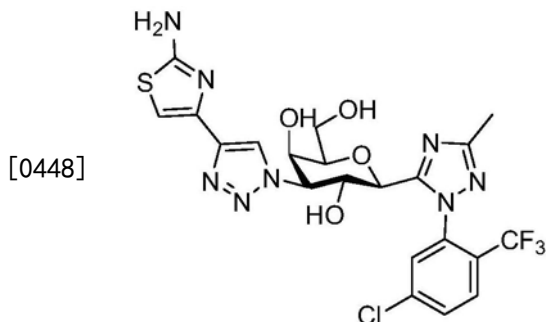


[0445] 将6-{5-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(5-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑(130mg, 0.21mmol)的DCM/TFA(5.5mL, 10:1)溶液室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μ m 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到标题化合物(54.4mg, 49%)。[C₂₂H₂₂N₈O₄S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 527.1;实测值: 527.2。¹H NMR(400Mhz, 甲醇-d₄) δ 9.01(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.36(d, J=2.0Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 5.01-4.90(m, 2H), 4.55(d, J=8.8Hz, 1H), 4.12(d, J=2.0Hz, 1H), 3.91-3.78(m, 2H), 3.74-3.66(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.47(s, 3H)。

[0446] 实例15

[0447] 1-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧- β -D-吡喃半乳

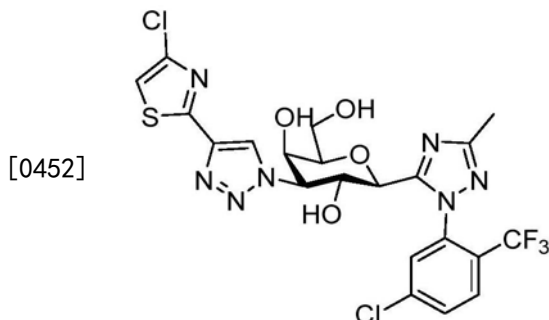
糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0449] 将1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(72mg,0.084mmol)的DCM/TFA(6mL,19:1)溶液室温搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(18.5mg,39%)。[C₂₁H₂₀ClF₃N₈O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:573.1;实测值:573.2。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.24(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.76(s,1H),6.94(s,1H),4.88-4.82(m,2H),4.35-4.33(m,1H),4.09-4.08(m,1H),3.73-3.65(m,3H),2.44(s,3H)。

[0450] 实例16

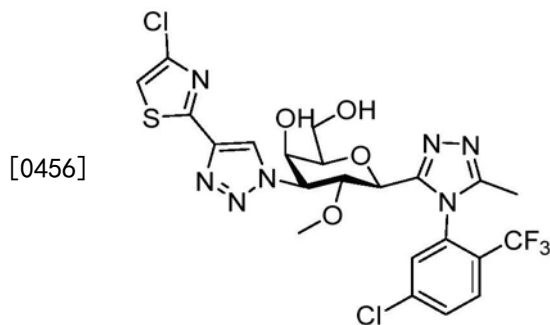
[0451] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0453] 将1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(77mg,0.11mmol)的DCM/TFA(6mL,19:1)溶液室温搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(31mg,46%)。[C₂₁H₁₈Cl₂F₃N₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:592.0;实测值:592.2。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.60(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.76(s,1H),7.46(s,1H),4.93-4.91(m,2H),4.37(d,J=9.2Hz,1H),4.10(d,J=1.6Hz,1H),3.75-3.64(m,3H),2.44(s,3H)。

[0454] 实例17

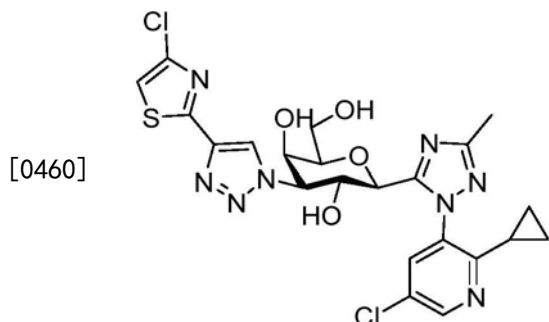
[0455] 1-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0457] 向1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(100mg, 0.14mmol)的DCM(6mL)溶液中加入TFA(0.321mL, 4.32mmol),将混合物在室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到标题化合物(44.0mg, 50%)。[C₂₂H₂₀Cl₂F₃N₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:606.1;实测值:606.1。¹H NMR(400Mhz, 甲醇-d₄) δ8.79(s, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 7.93-7.88(m, 2H), 7.47(d, J=2.0Hz, 1H), 4.96-4.79(m, 2H), 4.20(d, J=9.2Hz, 1H), 4.02(d, J=2.8Hz, 1H), 3.65-3.51(m, 3H), 3.14(s, 3H), 2.28(s, 3H)。

[0458] 实例18

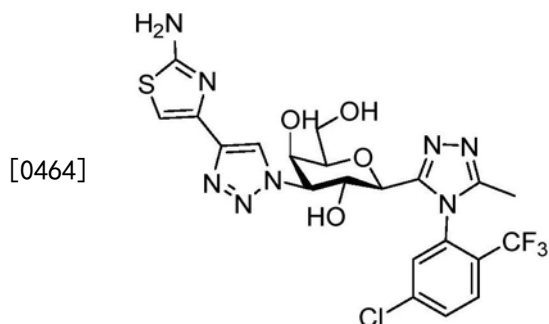
[0459] 3-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-环丙基吡啶



[0461] 将3-{5-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-环丙基吡啶(115mg, 0.18mmol)的DCM/TFA(4mL, 19:1)溶液室温搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到标题化合物(49.9mg, 50%)。[C₂₂H₂₂Cl₂N₈O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:653.1;实测值:653.1。¹H NMR(400Mhz, 甲醇-d₄) δ8.59(d, J=2.4Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.46(s, 1H), 4.95-4.91(m, 1H), 4.77-4.72(m, 1H), 4.45(d, J=9.2Hz, 1H), 4.09(d, J=2.4Hz, 1H), 3.82-3.63(m, 3H), 2.46(s, 3H), 1.67-1.62(m, 1H), 1.13-0.93(m, 4H)。

[0462] 实例19

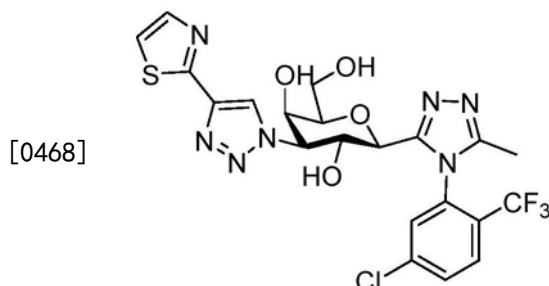
[0463] 1-{3-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0465] 向1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-{4-[2-(二叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(60.0mg,0.070mmol)的DCM(6mL)溶液中加入TFA(0.26mL),将所得混合物室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N(0.5mL)中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(19.0mg,48%)。[C₂₁H₂₀ClF₃N₈O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:573.1;实测值:573.2。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄)δ8.27(s,1H),8.02-7.97(m,1H),7.93-7.83(m,2H),6.94(s,1H),5.04-4.97(m,1H),4.84-4.79(m,1H),4.24(d,J=9.2Hz,1H),4.05(d,J=2.8Hz,1H),3.58-3.51(m,3H),2.26(s,3H)。

[0466] 实例20

[0467] 5-氯-1-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-(三氟甲基)苯

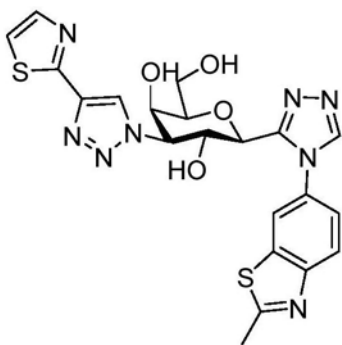


[0469] 将1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯(65.0mg,0.10mmol)的DCM/TFA(10mL,19:1)溶液室温搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(24.4mg,44%)。[C₂₁H₁₉ClF₃N₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:558.1;实测值:558.1。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄)δ8.61(s,1H),8.00(d,J=8.5Hz,1H),7.96-7.77(m,3H),7.63(d,J=2.4Hz,1H),5.04(m,1H),4.94-4.90(m,1H),4.27(d,J=9.6Hz,1H),4.08(s,1H),3.62-3.49(m,3H),2.27(s,3H)。

[0470] 实例21

[0471] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑

[0472]

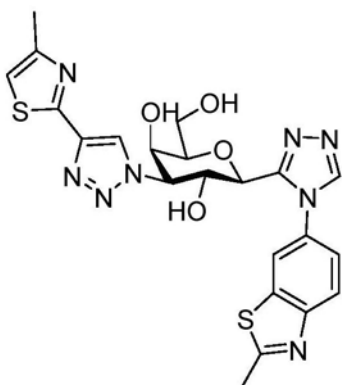


[0473] 将6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑(87.0mg,0.13mmol)的DCM/TFA(4mL,19:1)溶液室温搅拌过夜。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(17.1mg,23%)。[C₂₁H₂₀N₈O₄S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:513.1;实测值:513.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.95(s,1H),8.47(d,J=10.4Hz,2H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),7.94(d,J=2.4Hz,1H),7.78-7.72(m,2H),5.64-5.62(m,1H),5.40-5.38(m,1H),4.97-4.93(m,3H),4.43(d,J=7.6Hz,1H),3.97-3.96(m,1H),3.78-3.77(m,1H),3.60-3.48(m,2H),2.87(s,3H)。

[0474] 实例22

[0475] 6-{3-{3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑

[0476]

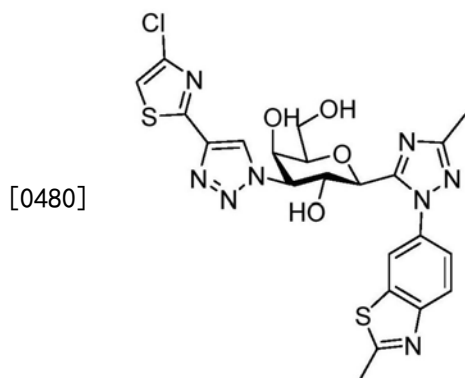


[0477] 将6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑(70mg,0.10mmol)的DCM/TFA(10mL,19:1)溶液室温搅拌6小时。加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到标题化合物(35mg,65%)。[C₂₂H₂₂N₈O₄S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:527.1;实测值:527.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.93(s,1H),8.42(d,J=2.4Hz,1H),8.40(s,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.70(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.28(d,J=0.8Hz,1H),5.51(s,3H),4.96-4.89(m,2H),4.41(d,J=8.8Hz,1H),3.94(d,J=1.2Hz,1H),3.76(dd,J=6.8,5.2Hz,1H),3.58-3.46(m,2H),2.85(s,3H),2.40(d,J=0.4Hz,3H)。

[0478] 实例23

[0479] 6-{5-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖

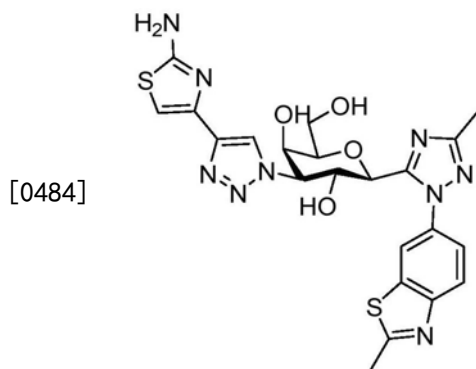
基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0481] 在0℃下,向6-{5-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑 (95mg, 0.15mmol) 的DCM (12mL) 溶液中加入TFA (0.54mL), 将混合物在室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N (2mL) 中和TFA。将混合物蒸发, 并通过制备型HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到标题化合物 (35mg, 43%)。[C₂₂H₂₁ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 561.1; 实测值: 561.2。¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.99-4.91 (m, 2H), 4.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.89-3.69 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

[0482] 实例24

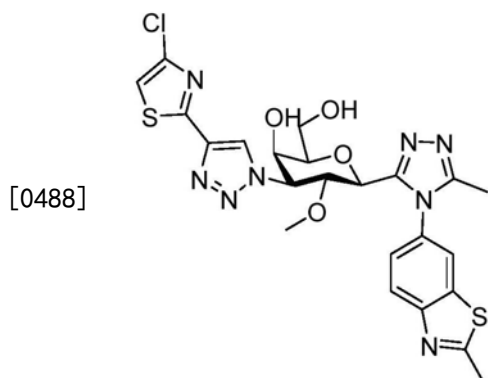
[0483] 6-{5-{3-[4-(2-氨基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0485] 在0℃下,向6-{5-{4,6-O-亚苄基-3-[4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑 (220mg, 0.27mmol) 的DCM (6mL) 溶液中加入TFA (0.3mL), 将所得混合物室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N (2mL) 中和TFA。将混合物蒸发, 并通过制备型HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到标题化合物 (64mg, 45%)。[C₂₂H₂₃N₉O₄S₂] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 542.1; 实测值: 542.2。¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.36 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 2H), 4.56 (dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.88-3.68 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

[0486] 实例25

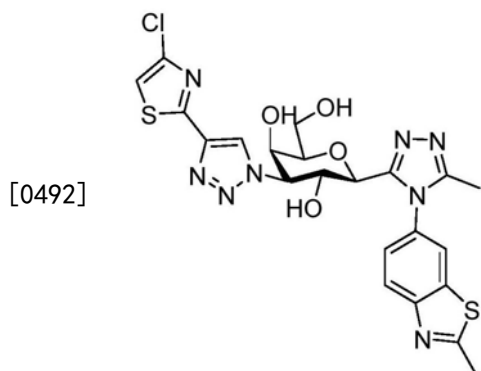
[0487] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑



[0489] 向6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑 (150mg, 0.23mmol) 的DCM (10mL) 溶液中加入TFA (0.50mL), 将混合物在室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发, 并通过制备型HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到标题化合物 (78mg, 60%)。[C₂₃H₂₃ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 575.1; 实测值: 575.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 5.41 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.06 (dd, J=10.4, 2.8Hz, 1H), 4.85 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.74 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.22 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.86 (dd, J=9.6, 3.2Hz, 1H), 3.61-3.42 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

[0490] 实例26

[0491] 6-{3-{3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑

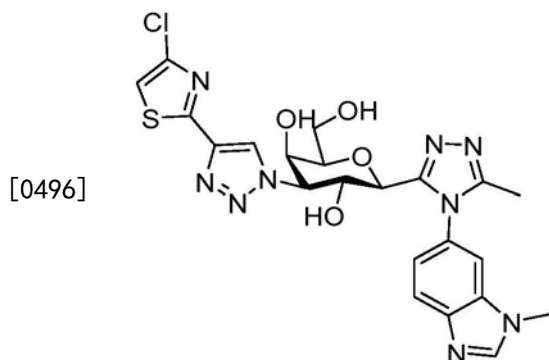


[0493] 向6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑 (170mg, 0.26mmol) 的DCM (12mL) 溶液中加入TFA (0.58mL), 将混合物在室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发, 并通过制备型HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到标题化合物 (85mg, 58%)。[C₂₂H₂₁ClN₈O₄S₂] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 561.1; 实测值: 561.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.28 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.94-4.80 (m, 3H), 4.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.91 (t, J=3.2Hz, 1H), 3.62-

3.59 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0494] 实例27

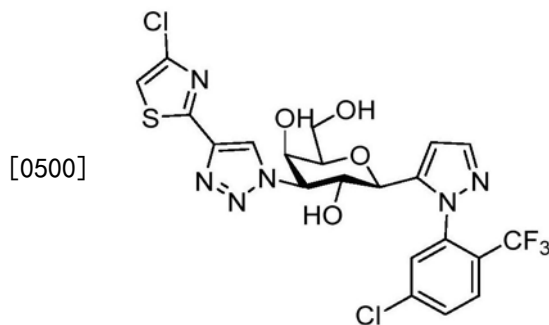
[0495] 5-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-N-3-甲基苯并咪唑



[0497] 向5-{3-[4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-N-3-甲基苯并咪唑 (65mg, 0.10mmol) 的DCM (8mL) 溶液中加入TFA (0.38mL), 将混合物在室温搅拌过夜。在0℃加入Et₃N中和TFA。将混合物蒸发, 并通过制备型HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到标题化合物 (38.5mg, 69%)。[C₂₂H₂₂ClN₉O₄S] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 544.1; 实测值: 544.2。¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.86-4.83 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.04 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77-3.62 (m, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0498] 实例28

[0499] 1-{5-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-1H-1,2-吡唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯

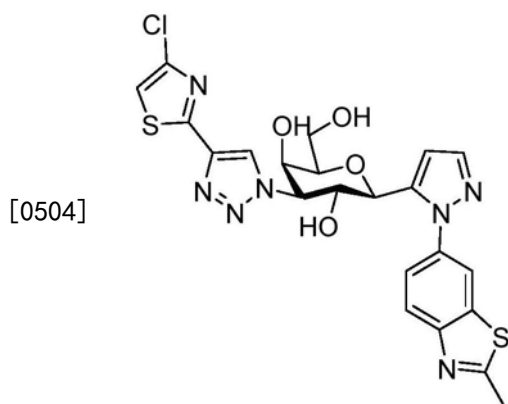


[0501] 将3,7-脱水-6,8-O-亚苄基-5-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-脱氧-4-O-甲氧基甲基-D-甘油基-L-甘露-2-辛酮糖 (100mg, 0.20mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (3.0mL) 溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物浓缩至干, 并将残余物与[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]肼 (82.4mg, 0.39mmol) 一起溶解在EtOH (5.0mL) 中。加入浓HCl (0.5mL), 然后将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物蒸发, 并通过制备型HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到标题化合物 (22.8mg, 20%)。[C₂₁H₁₇Cl₂F₃N₆O₄S] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 577.0; 实测值: 577.2。¹H NMR (500Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 6.78 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.12

(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.64 (s, 3H)。

[0502] 实例29

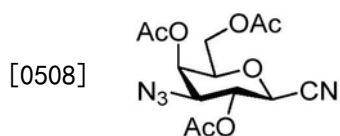
[0503] 6-{3-[3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基]-1H-1,2-吡唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0505] 将3,7-脱水-6,8-O-亚苄基-5-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-脱氧-4-O-甲氧基甲基-D-甘油基-L-甘露-2-辛酮糖(100mg, 0.20mmol)的N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(3.0mL)溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物浓缩至干,并将残余物与(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)肼(63.8mg, 0.36mmol)一起溶解在EtOH(5.0mL)中。加入浓HCl(0.5mL),将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10 μ m 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到标题化合物(5.9mg, 5%)。[C₂₂H₂₀ClN₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:546.1;实测值:546.2。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.82 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.41 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.13 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.88 (s, 3H)。

[0506] 中间体1

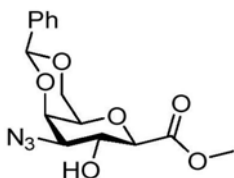
[0507] 2,4,6-三-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基氰化物



[0509] 在氩气下、0℃条件下,向1,2,4,6-四-O-乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖苷(10.0g, 26.8mmol)和氰化三甲基硅烷(6.70mL, 53.6mmol)的硝基甲烷溶液(100mL)中加入三氟化硼乙醚(3.31mL, 26.8mmol),并将混合物在室温搅拌5小时。将混合物浓缩,并通过柱色谱法(PE/EA=5/1~2/1, Silica-CS 80g, 30mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(7.40g, 81%)。[C₁₃H₁₆N₄O₇][M+NH₄]⁺的ESI-MS m/z计算值:358.1;实测值:358.1。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.52-5.41 (m, 2H), 4.25 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.59 (dd, $J=10.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.06 (s, 3H)。

[0510] 2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯

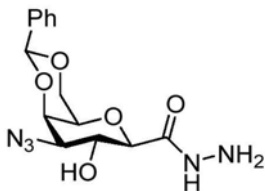
[0511]



[0512] 在0℃下,向2,4,6-三-O乙酰基-3-叠氮基-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基氰化物(7.40g,21.7mmol)的MeOH(100mL)溶液中加入乙酰氯(8.535g,109mmol),并将混合物在65℃下搅拌过夜。浓缩混合物,并将残余物溶解在DMF(10mL)中。加入苯甲醛二甲基缩醛(9.918g,65.2mmol),然后加入D(+)-10-樟脑磺酸(1.009g,4.34mmol),并将混合物在50℃减压搅拌3小时。将混合物倒入水(30mL)中,并用EA(3x30mL)萃取。将汇合的有机层采用盐水洗涤,浓缩,并通过柱色谱法(PE/EA=5/1~1/1,Silica-CS 40g,30mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(4.00g,55%)。 $[C_{15}H_{17}N_3O_6][M+NH_4]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:353.1;实测值:353.1。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.45(m,2H),7.42-7.30(m,3H),5.58(s,1H),4.45-4.34(m,2H),4.26(d, $J=2.8$ Hz,1H),4.06(dd, $J=12.8,2.0$ Hz,1H),3.89(d, $J=9.6$ Hz,1H),3.84(s,3H),3.52(d, $J=1.2$ Hz,1H),3.50-3.46(m,1H),3.41(dd, $J=10.4,3.6$ Hz,1H)。

[0513] 2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼

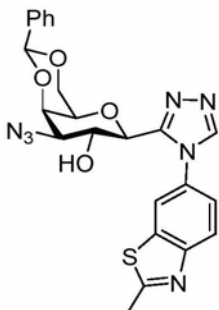
[0514]



[0515] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(800mg,2.39mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入水合肼(0.514mL,10.6mmol),将混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,并通过制备型HPLC(MeCN/ H_2O (10mmol/L NH_4HCO_3),X-Select 10 μ m 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,从而得到产物(705mg,88%)。 $[C_{14}H_{17}N_5O_5][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:336.1;实测值:336.3。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.33(s,1H),7.43-7.34(m,5H),5.66-5.61(m,2H),4.31-4.28(m,3H),4.03-3.98(m,3H),3.58(d, $J=9.2$ Hz,1H),3.51(s,1H),3.47-3.44(m,1H)。

[0516] 6-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑

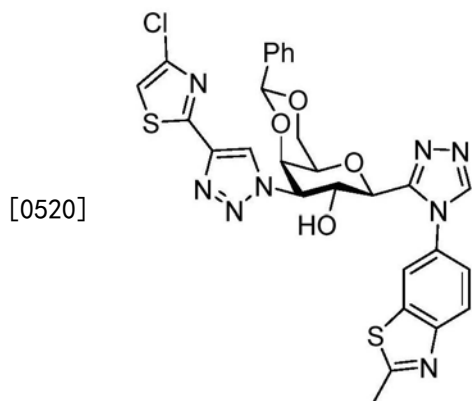
[0517]



[0518] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼(705mg,2.10mmol)的MeCN(20mL)溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(251mg,2.10mmol),并将混合物在50℃下搅拌30分钟。加入6-氨基-2-甲基苯并噻唑(345mg,2.10mmol)的MeCN(10.0mL)溶液,随后加入乙酸(2mL),并将混合物在120℃下搅拌3小时。将混合物浓缩,并通

过柱色谱法(EA:MeOH=20:1,Silica-CS 40g,30mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(760mg,74%)。 $[C_{23}H_{21}N_7O_4S][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:492.1;实测值:492.1。 1H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.28 (s,1H), 7.97-7.93 (m,2H), 7.50 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.40-7.30 (m,5H), 5.50 (s,1H), 4.78 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.12-3.95 (m,2H), 3.48-3.44 (m,1H), 3.31 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 2.83 (s,3H)。

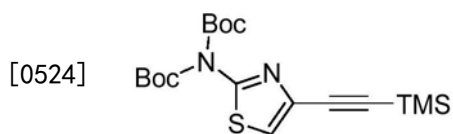
[0519] 6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基]-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑



[0521] 向6-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧- β -D-半乳糖吡喃基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑(100mg,0.20mmol)的DMF(3mL)溶液中加入2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基-三甲基硅烷(61.5mg,0.29mmol)、五水合硫酸铜(II)(25.4mg,0.10mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(40.3mg,0.20mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发,并通过柱色谱法(EA/MeOH=50/1~20/1,Silica-CS 12g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(93.0mg,72%)。 $[C_{28}H_{23}ClN_8O_4S_2][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:635.1;实测值:635.1。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 8.90 (s,1H), 8.48 (s,1H), 8.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (s,1H), 7.66 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m,5H), 5.74 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.54 (s,1H), 5.25 (dd, $J=10.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.70-4.69 (m,1H), 4.51 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.34-4.33 (m,1H), 4.16-3.91 (m,3H), 2.71 (s,3H)。

[0522] 中间体6

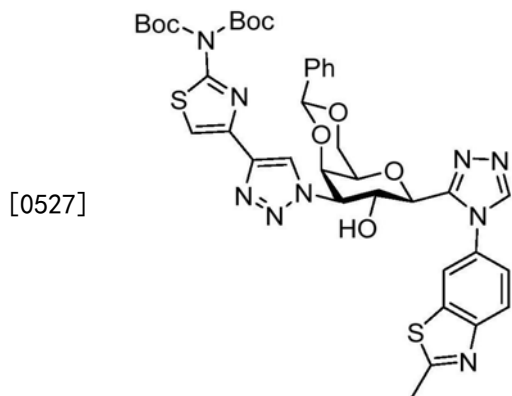
[0523] N-叔丁氧羰基-N-[4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯



[0525] 向4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-胺(2.00g,10.2mmol)的DCM(50mL)溶液中加入二碳酸二-叔丁酯(4.45g,20.4mmol)、Et₃N(5.68mL,40.8mmol)和4-(二甲氨基)吡啶(12.4mg,1.02mmol),并将混合物在室温搅拌5小时。加入水(100mL),混合物用乙醚(3x100mL)萃取。汇合的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=1/0~10/1,Silica-CS 40g,40mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(3.60g,89%)。 $[C_{18}H_{28}N_2O_4SSi][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:397.2;实测值:397.3。 1H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.25-7.18 (m,1H), 1.45 (d, $J=2.8$ Hz, 18H), 0.18 (d, $J=2.8$ Hz, 9H)。

[0526] 6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-

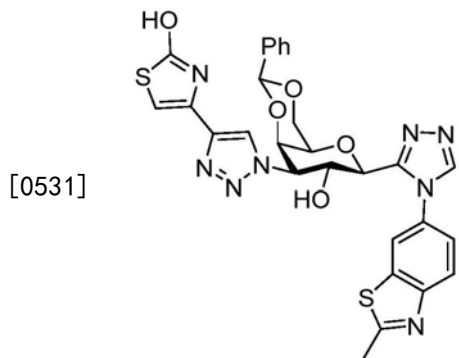
三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑



[0528] 向6-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑 (120mg, 0.24mmol) 的DMF (6mL) 溶液中加入N-叔丁氧基羰基-N-[4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (145mg, 0.37mmol)、五水合硫酸铜(II) (30mg, 0.12mmol) 和 (+)-L-抗坏血酸钠 (24mg, 0.12mmol), 并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发, 并通过柱色谱法 (EA/MeOH=50/1~20/1, Silica-CS 20g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (100mg, 44%)。[C₃₈H₄₁N₉O₈S₂] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 816.3; 实测值: 816.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.96 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 5.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.24 (dd, J=10.0, 2.8Hz, 1H), 4.82-4.71 (m, 2H), 4.48 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.46 (s, 18H)。

[0529] 中间体8

[0530] 6-{3-[4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基]-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑

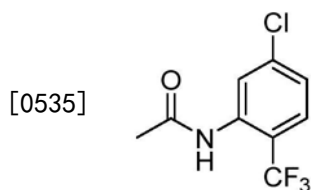


[0532] 向6-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑 (120mg, 0.24mmol) 的DMF (6mL) 溶液中加入4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-醇 (145mg, 0.37mmol)、五水合硫酸铜(II) (30mg, 0.12mmol) 和 (+)-L-抗坏血酸钠 (24mg, 0.12mmol), 并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发, 并通过柱色谱法 (EA/MeOH=50/1~20/1, Silica-CS 20g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (50mg, 29%)。[C₂₈H₂₄N₈O₅S₂] [M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 617.1; 实测值: 617.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 6H), 5.69 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.22

(dd, $J=10.8, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.65 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.86 (s, 3H)。

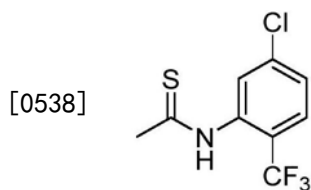
[0533] 中间体9

[0534] N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺



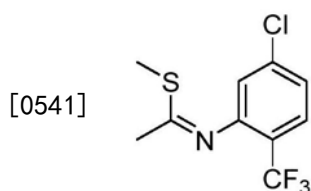
[0536] 向5-氯-2-(三氟甲基)苯胺(5.00g, 25.6mmol)和吡啶(3.03g, 38.3mmol)的DCM(50mL)溶液中加入乙酸酐(2.90mL, 30.7mmol),并将混合物在室温和氮气气氛下搅拌过夜。将混合物倒入水(100mL)中,并用DCM(2x100mL)萃取。将汇合的有机层采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/1, Silica-CS 40g, 50mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(2.50g, 41%)。[$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NO}$] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:238.0;实测值:238.2。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.22 (s, 3H)。

[0537] N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]硫代乙酰胺



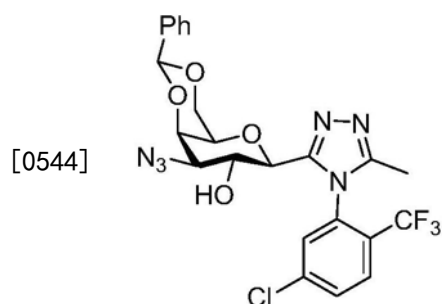
[0539] 向N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(2.50g, 10.5mmol)的甲苯(20mL)溶液中加入劳森试剂(2.34g, 5.79mmol),并将混合物在110℃搅拌2小时。将混合物蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~4/1, Silica-CS 40g, 50mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(2.1g, 79%)。[$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NS}$] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:254.0;实测值:254.0。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.76 (s, 3H)。

[0540] N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]硫代乙酰亚胺甲酯



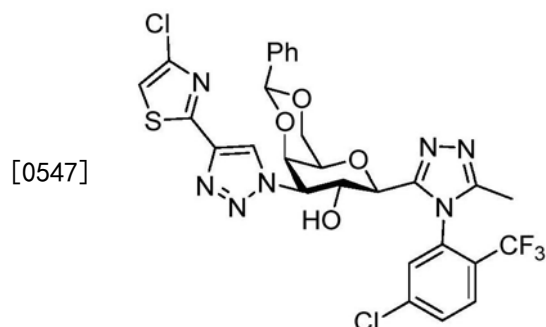
[0542] 向N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]硫代乙酰胺(2.10g, 8.28mmol)的MeCN(40mL)溶液中加入 K_2CO_3 (1.70g, 12.3mmol)和碘甲烷(1.03mL, 16.6mmol),将混合物在室温、在氮气气氛下搅拌2小时。将混合物浓缩,溶于EtOAc中,并用水和盐水洗涤。将有机相采用 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过柱色谱法(PE/EA=100/1~50/1, Silica-CS 40g, 50mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(1.80g, 81%)。[$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NS}$] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:268.0;实测值:268.1。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.06-1.91 (m, 3H)。

[0543] 1-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0545] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼(335mg, 1.00mmol)的DMF(8mL)溶液中加入N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]硫代乙酰亚胺甲酯(321mg, 1.20mmol)和对甲苯磺酸一水合物(38.0mg, 0.20mmol),将混合物在160℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,并通过反相柱(MeCN/水(10mM NH_4HCO_3) = 0~45%, C18 40g, 50mL/min, UV 254)纯化,得到产物(161mg, 30%)。 $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4]$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:537.1;实测值:537.2。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.36(m, 4H), 7.31-7.23(m, 2H), 5.95-5.63(m, 1H), 5.51(s, 1H), 4.39-4.14(m, 3H), 3.96(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.78(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.43(m, 2H), 2.11(s, 3H)。

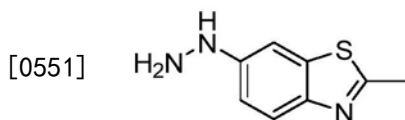
[0546] 1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0548] 向1-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯(70.0mg, 0.13mmol)和2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基-三甲基-硅烷(33.8mg, 0.16mmol)的DMF(4.0mL)溶液中加入五水合硫酸铜(II)(16.3mg, 0.065mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(38.7mg, 0.16mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/ H_2O (10mmol/L NH_4HCO_3), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到产物(45mg, 51%)。 $[\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:680.1;实测值:680.0。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.92(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79(s, 1H), 7.56(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.34(m, 3H), 7.27-7.18(m, 2H), 5.72(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.45(s, 1H), 5.23(dd, $J=10.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.72(m, 1H), 4.55(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.43(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.01(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.83(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 1H), 2.15(s, 3H)。

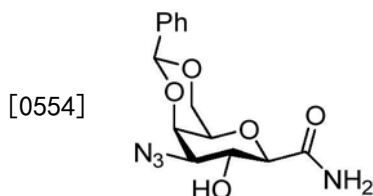
[0549] 中间体10

[0550] (2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)肼



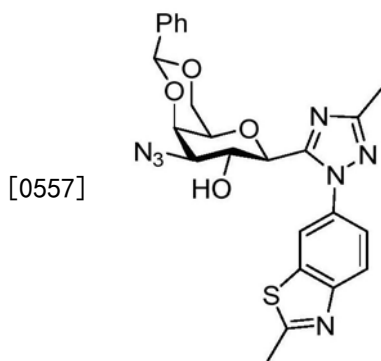
[0552] 向2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-胺(3.0g, 18.3mmol)的水(50mL)溶液中加入盐酸(50mL, 33%w/w)和AcOH(15mL)。在-10℃下逐滴加入NaNO₂(1.51g, 21.9mmol)的水(50mL)溶液,并将所得混合物在-10℃、氮气气氛下搅拌2小时。在-10℃下分小批加入氯化锡(II)二水合物(8.24g, 36.5mmol)。将所得混合物在-10℃在氮气气氛下搅拌2小时。然后在0℃下加入NaHCO₃(300mL, 5%w/w)。加入水(200mL)和DCM(100mL),并分离各相。水相用DCM(2x100mL)萃取,汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,采用Na₂SO₄干燥,并蒸发得到产物(2.30g, 70%)。[C₈H₉N₃S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:180.1;实测值:180.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.66(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35(d, J=2.0Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.93(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 2.75(s, 3H)。

[0553] 2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰胺



[0555] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(4.8g, 14.3mmol)的MeOH(50mL)溶液中加入NH₃(30mL, 7M MeOH溶液),并将混合物在50℃氮气气氛下搅拌3小时。将混合物蒸发,得到产物(4.0g, 87%)。[C₁₄H₁₆N₄O₅][M+NH₄]⁺的ESI-MS m/z计算值:338.1;实测值:338.2。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.53-7.50(m, 2H), 7.40-7.34(m, 3H), 5.68(s, 1H), 4.38(d, J=2.4Hz, 1H), 4.28-4.25(m, 2H), 4.08-4.03(m, 1H), 3.79(d, J=7.2Hz, 1H), 3.65(d, J=1.2Hz, 1H), 3.45(dd, J=10.4, 3.6Hz, 1H), 1.93(s, 2H)。

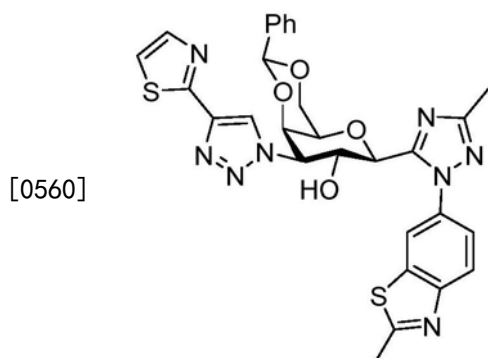
[0556] 6-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑



[0558] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰胺(3.20g, 9.99mmol)的1,4-二恶烷(50mL)溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(1.25g, 10.5mmol),并将混合物在50℃氮气气氛下搅拌3小时。将混合物蒸发,并溶解在乙腈(15mL)和乙酸(15mL)中。加入(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)肼(1.79g, 9.99mmol),并将混合物在80℃下在氮气气氛下搅拌3小时。将混合物蒸发,并在水(100mL)和DCM(100mL)之间分配。水相采用DCM(2x50mL)萃取,汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(3x50mL)洗涤,采用Na₂SO₄干

干燥,并蒸发。残余物通过柱色谱法(PE/EA=10/1~0/1,Silica-CS 40g,40mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(1.50g,30%)。 $[C_{24}H_{23}N_7O_4S]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:506.2;实测值:506.3。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=5.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 4.84 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

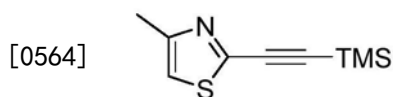
[0559] 6-{5-[4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0561] 向6-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧- β -D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑(180mg,0.36mmol)的DMF(3mL)溶液中加入三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(96.8mg,0.53mmol)、五水合硫酸铜(II)(44.5mg,0.18mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(35.3mg,0.18mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,蒸发并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/1,Silica-CS20g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(150mg,69%)。 $[C_{29}H_{26}N_8O_4S_2]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:615.2;实测值:614.8。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=11.2, 1.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.6 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 6H), 5.47 (s, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.67 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

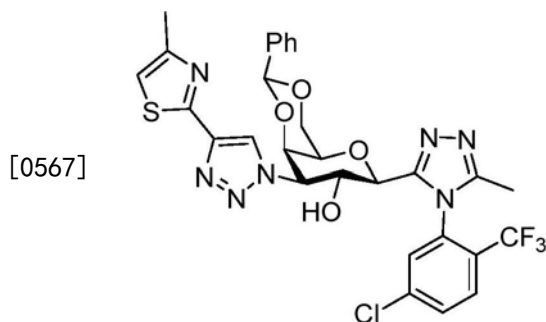
[0562] 中间体11

[0563] 4-甲基-2-((三甲基硅基)乙炔基)噻唑



[0565] 向2-溴-4-甲基噻唑(300mg,1.68mmol)的THF(5mL)溶液中加入乙炔基(三甲基)硅烷(248mg,2.53mmol)、CuI(16mg,0.084mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(59.1mg,0.084mmol)和 Et_3N (0.47mL,3.37mmol),并将混合物在60℃和氮气气氛下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用EA(3×20mL)萃取。将有机相用盐水洗涤,采用 $MgSO_4$ 干燥,浓缩,并通过柱色谱法(PE/EA=20/1~10/1,Silica-CS 40g,50mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(225mg,68%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.26 (s, 9H)。

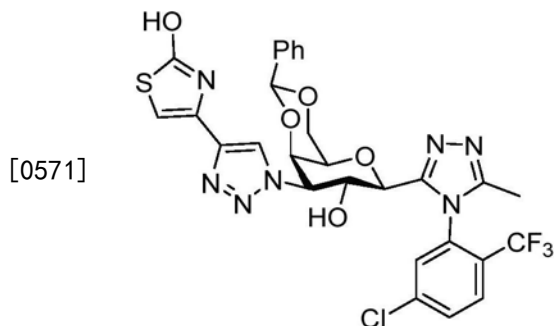
[0566] 1-{3-[4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0568] 向1-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯(88mg,0.16mmol)和4-甲基-2-((三甲基硅基)乙炔基)噻唑(38.2mg,0.20mmol)的DMF(3.0mL)溶液中加入五水合硫酸铜(II)(16.3mg,0.065mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(25.8mg,0.13mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x20 mL)萃取。将汇合的有机相采用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,蒸发,并通过柱色谱法(EA/MeOH=100/1~50/1,Silica-CS 20g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(42mg,49%)。[C₂₉H₂₅ClF₃N₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:660.1;实测值:660.1。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(s,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.57(s,1H),7.27-7.22(m,5H),6.81(s,1H),6.32(s,1H),5.08-4.98(m,2H),4.42(s,1H),4.37(d,J=8.0Hz,1H),3.90-3.74(m,2H),3.37-3.35(m,1H),2.42(s,3H),2.20(s,3H)。

[0569] 中间体12

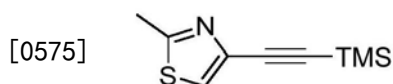
[0570] 1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-羟基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0572] 向1-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯(88mg,0.16mmol)的DMF(4.0mL)溶液中加入4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-醇(97.5mg,0.49mmol)、五水合硫酸铜(II)(13.6mg,0.055mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(32.5mg,0.16mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x20 mL)萃取。将汇合的有机相用盐水洗涤,采用Na₂SO₄干燥,蒸发,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到产物(30mg,28%)。[C₂₈H₂₃ClF₃N₇O₅S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:662.1;实测值:662.0。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.22(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.86(d,J=2.0Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.42-7.29(m,5H),6.63(s,1H),5.46(s,1H),5.13-5.07(m,1H),4.97-4.91(m,1H),4.51(d,J=9.2Hz,1H),4.44(d,J=3.2Hz,1H),4.09-3.99(m,2H),3.65(s,1H),2.26(s,3H)。

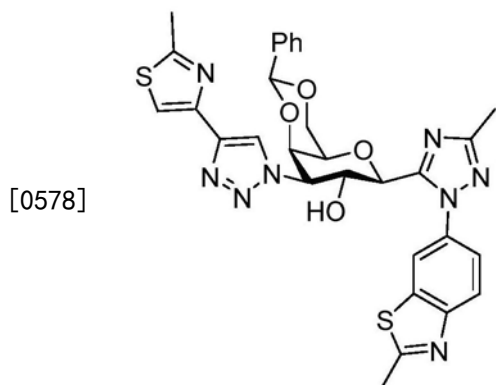
[0573] 中间体13

[0574] 三甲基[2-(2-甲基噻唑-4-基)乙炔基]硅烷



[0576] 将4-溴-2-甲基噻唑(200mg, 1.12mmol)和三甲基硅基乙炔(331mg, 3.37mmol)的THF(10.0mL)溶液中加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(39.4mg, 0.056mmol)、(氧二-2,1-亚苄基)双(二苯基膦)(30.2mg, 0.056mmol)、CuI(10.7mg, 0.056mmol)和DIPEA(0.961mL, 5.62mmol),并将混合物在50℃、氮气气氛下搅拌过夜。将混合物蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~5/1, Silica-CS 12g, 20mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(120mg, 55%)。 $[C_9H_{13}NSSi][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:196.1;实测值:196.1。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.25(s, 1H), 2.63(s, 3H), 0.18(s, 9H)。

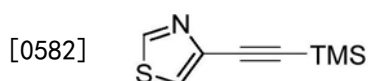
[0577] 6-{5-[4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0579] 向6-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧- β -D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑(150mg, 0.30mmol)和三甲基-[2-(2-甲基噻唑-4-基)乙炔基]硅烷(96.0mg, 0.49mmol)的DMF(4.0mL)溶液中加入五水合硫酸铜(II)(37.0mg, 0.15mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(88.2mg, 0.45mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤,并通过制备型HPLC(MeCN/ H_2O (10mmol/L NH_4HCO_3), X-Select 10 μ m 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到产物(160mg, 86%)。 $[C_{30}H_{28}N_8O_4S_2][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:629.2;实测值:629.2。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22(s, 1H), 7.98(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.92(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58(dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.34-7.22(m, 5H), 5.38(s, 1H), 5.17-5.00(m, 2H), 4.60(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.45(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.08(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.97(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.62(s, 1H), 2.80(s, 3H), 2.65(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

[0580] 中间体14

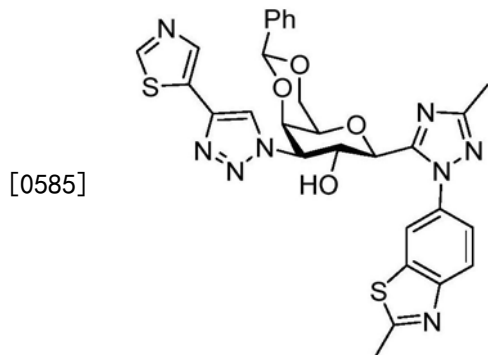
[0581] 三甲基(2-噻唑-5-基乙炔基)硅烷



[0583] 在0℃下,向5-溴噻唑(328mg, 2.00mmol)的THF(10mL)溶液中加入乙炔基(三甲基)硅烷(393mg, 4.00mmol)、 Et_3N (0.836mL, 6.00mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(73.0mg, 0.10mmol)和CuI(38.1mg, 0.20mmol),并将混合物在室温、氮气气氛下搅拌过夜。将混合物

倒入水 (20mL) 中,并用EtOAc (2x20mL) 萃取。将有机层采用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过柱色谱法 (PE/EA=20/1~10/1, Silica-CS12g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化,得到产物 (200mg, 55%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 0.26 (s, 9H)。

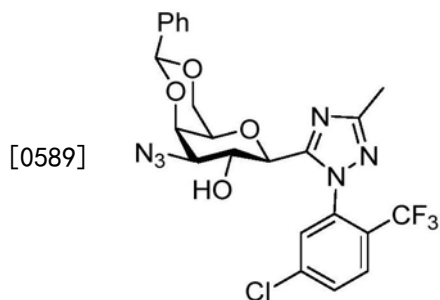
[0584] 6-{5-[4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(5-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基]-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0586] 向6-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧- β -D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑 (173mg, 0.34mmol) 的DMF (4.0mL) 溶液中加入三甲基(2-噻唑-5-基乙炔基)硅烷 (200mg, 1.10mmol)、五水合硫酸铜(II) (23.5mg, 0.084mmol) 和 (+)-L-抗坏血酸钠 (55.9mg, 0.28mmol), 并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用水 (20mL) 稀释,并用EtOAc (3x10 mL) 萃取。将汇合的有机相采用盐水 (50mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,并通过柱色谱法 (PE/EA=10/1~1/1, Silica-CS 4g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化,得到产物 (130mg, 75%)。[$\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值: 615.2; 实测值: 615.2。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.24-7.91 (m, 4H), 7.65 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.21-4.02 (m, 2H), 3.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

[0587] 中间体15

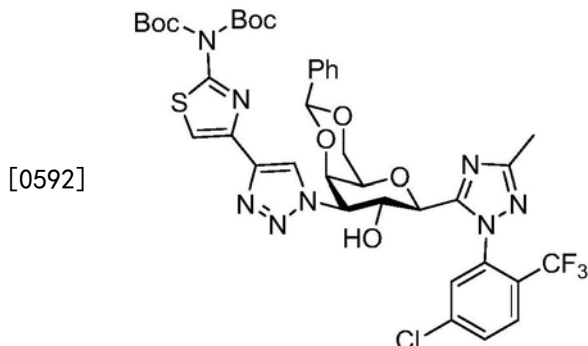
[0588] 1-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0590] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰胺 (400mg, 1.25mmol) 的1,4-二恶烷 (10mL) 溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (156mg, 1.31mmol), 并将混合物在50℃搅拌3小时。将混合物蒸发,并将残余物溶解在MeCN (10.0mL) 和乙酸 (4.0mL) 中。向溶液中加入[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]肼 (333mg, 1.58mmol), 并将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,并在水 (20mL) 和DCM (20mL) 之间分配。水相采用 DCM (2x20mL) 萃取。将汇合的有机相采用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,

并通过柱色谱法 (PE/EA=3/1~1/2, Silica-CS 12g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (400mg, 30%, 纯度50%)。[C₂₃H₂₀ClF₃N₆O₄][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 537.1; 实测值: 536.8。

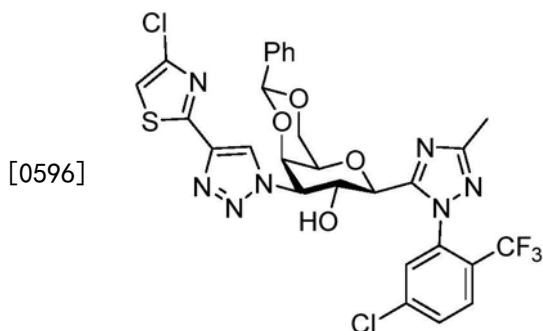
[0591] 1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-{4-[2-(二-叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0593] 向1-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯 (200mg, 50%纯度, 0.19mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入 N-叔丁氧基羰基-N-[4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (96mg, 0.24mmol)、五水合硫酸铜(II) (37mg, 0.19mmol) 和 (+)-L-抗坏血酸钠 (46.6mg, 0.19mmol), 并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发, 并通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1, Silica-CS12g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (72mg, 44%)。[C₃₈H₄₀ClF₃N₈O₈S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值: 861.2; 实测值: 861.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 5.05 (dd, J=10.8, 7.2Hz, 1H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.38 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 18H)。

[0594] 中间体16

[0595] 1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯

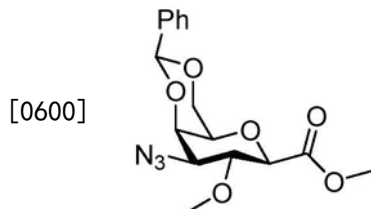


[0597] 向1-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯 (200mg, 50%纯度, 0.19mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入 2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基-三甲基硅烷 (60.3mg, 0.28mmol)、五水合硫酸铜(II) (37mg, 0.19mmol) 和 (+)-L-抗坏血酸钠 (46.6mg, 0.19mmol), 并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发, 并通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1, Silica-CS 12g, 20mL/min, 硅胶, UV254) 纯

化,得到产物(77mg,61%)。 $[C_{28}H_{22}Cl_2F_3N_7O_4S][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:680.1;实测值:680.0。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.03 (dd, $J=10.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 2H), 4.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.88-3.64 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)。

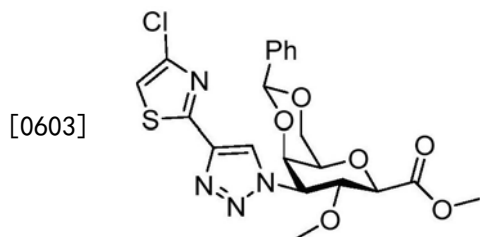
[0598] 中间体17

[0599] 2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-3-0-甲基-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯



[0601] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(1.0g, 2.98mmol)的DMF (20mL)溶液中加入碘甲烷(1.27g, 8.95mmol)和碳酸铯(1.94g, 5.96mmol),并将混合物在室温、氮气气氛下搅拌3小时。将混合物在水(100mL)和DCM(100mL)之间分配,水相采用DCM (2×100mL)萃取。将汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/3, Silica-CS 40g, 40mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(800mg, 77%)。 $[C_{16}H_{19}N_3O_6][M+NH_4]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:367.1;实测值:367.2。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.45 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=9.6, 3.2$ Hz, 1H)。

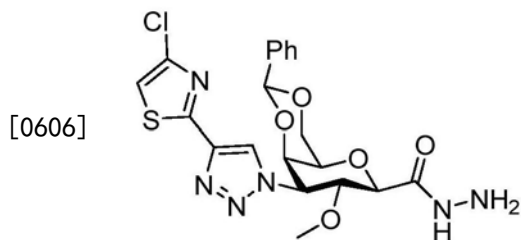
[0602] 2,6-脱水-5,7-0-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-3-0-甲基-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯



[0604] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-3-0-甲基-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(800mg, 2.29mmol)的DMF (10mL)溶液中加入2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基-三甲基硅烷(741mg, 3.44mmol)、五水合硫酸铜(II) (286mg, 1.12mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(46.6mg, 1.12mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM (2×50mL)萃取。将汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(3×50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/1, Silica-CS 20g, 20mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(900mg, 80%)。 $[C_{21}H_{21}ClN_4O_6S][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:493.1;实测值:493.1。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.99 (dd, $J=9.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.22 (dd, $J=10.4, 9.2$ Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H)。

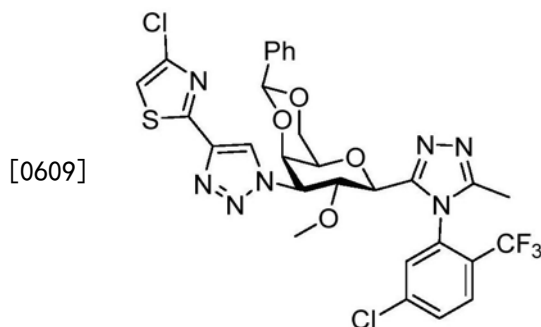
[0605] 2,6-脱水-5,7-0-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱

氧-3-O-甲基-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼



[0607] 向2,6-脱水-5,7-O-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-3-O-甲基-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(900mg,1.83mmol)的EtOH(50mL)溶液中加入水合肼(0.44mL,9.13mmol),将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254))纯化,得到产物(800mg,89%)。[C₂₀H₂₁ClN₆O₅S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:493.1;实测值:493.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.57(s,1H),8.91(s,1H),7.80(s,1H),7.42-7.37(m,5H),5.57(s,1H),5.28(dd,J=10.8,3.2Hz,1H),4.52-4.44(m,4H),4.14-4.05(m,2H),3.84-3.81(m,2H),3.06(s,3H)。

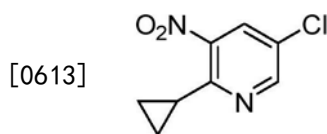
[0608] 1-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0610] 向2,6-脱水-5,7-O-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-3-O-甲基-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼(400mg,0.81mmol)的DMF(5mL)溶液中加入N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]硫代乙酰亚胺甲酯(239mg,0.89mmol)和对甲苯磺酸一水合物(15.4mg,0.089mmol),将混合物在125℃下搅拌90分钟。将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃),X-Select 10μm 19*250mm,20mL/min,UV 254))纯化,得到产物(100mg,18%)。[C₂₉H₂₄Cl₂F₃N₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:694.1;实测值:694.0。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.37(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.53(d,J=10.4Hz,1H),7.45(s,1H),7.35(s,5H),7.03(s,1H),5.36(s,1H),4.92(dd,J=10.4,3.2Hz,1H),4.76(t,J=9.6Hz,1H),4.26(d,J=2.8Hz,1H),4.13-3.91(m,3H),3.33(s,1H),3.12(s,3H),2.20(s,3H)。

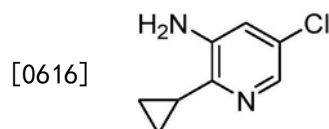
[0611] 中间体18

[0612] 5-氯-2-环丙基-3-硝基吡啶



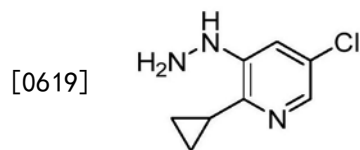
[0614] 向2,5-二氯-3-硝基吡啶(6.0g,31.1mmol)的1,4-二恶烷(120mL)和H₂O(24mL)的溶液中加入环丙基三氟硼酸钾(7.36g,46.6mmol)、K₂CO₃(12.9g,93.3mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.14g,1.55mmol),将混合物在100℃和氮气气氛下搅拌16小时。将混合物在水(100mL)和DCM(100mL)之间分配,水相采用DCM(2×100mL)萃取。将汇合的有机相采用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~2/1,Silica-CS 80g,40mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(3.3g,53%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.50(d,J=2.0Hz,1H),8.06(d,J=2.4Hz,1H),2.67-2.60(m,1H),1.19-1.06(m,4H)。

[0615] 5-氯-2-环丙基吡啶-3-胺



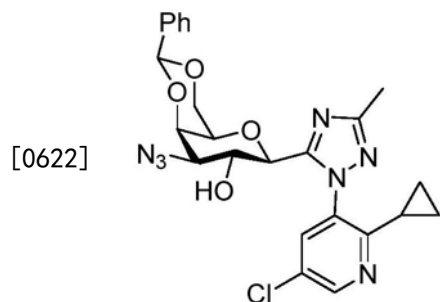
[0617] 向5-氯-2-环丙基-3-硝基吡啶(3.3g,16.6mmol)的EtOH(100mL)溶液中加入铁(4.64g,8.31mmol)和NH₄Cl(4.44g,8.31mmol),将混合物在室温、在氢气气氛下搅拌16小时。将混合物过滤并蒸发,得到产物(2.00g,71%)。[C₈H₉ClN₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:169.0;实测值:169.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.57(d,J=2.0Hz,1H),6.91(d,J=2.4Hz,1H),2.06-1.99(m,1H),0.85-0.77(m,4H)。

[0618] (5-氯-2-环丙基-3-吡啶基)肼



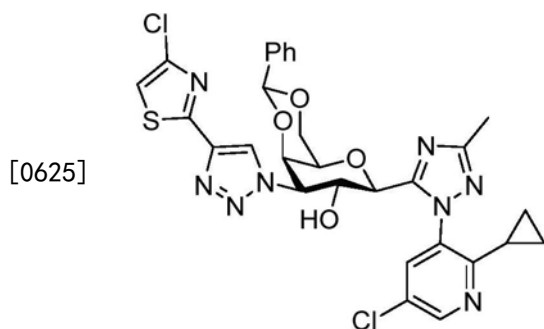
[0620] 向5-氯-2-环丙基吡啶-3-胺(450mg,2.67mmol)的水(7mL)溶液中加入H₂SO₄(7mL,98%w/w)。在-15℃下逐滴加入NaNO₂(552mg,8.01mmol)的水(2mL)溶液,并将所得混合物在-15℃在氮气气氛下搅拌2小时。在-15℃下分小批加入氯化锡(II)二水合物(3.61g,1.60mmol),将所得混合物在-15℃在氮气气氛下搅拌2小时。然后在-15℃下加入NaOH(50mL,5M),接着加入水(50mL)和DCM(50mL)。开展相分离,水相用DCM(2x50mL)萃取。将汇合的有机相用盐水(50mL)洗涤,采用Na₂SO₄干燥,并蒸发,得到产物(230mg,47%)。[C₈H₁₀ClN₃][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:184.1;实测值:184.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.61(d,J=2.4Hz,1H),7.29(d,J=2.0Hz,1H),7.19(s,1H),4.27(s,2H),2.05-1.98(m,1H),0.85-0.81(m,4H)。

[0621] 3-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氯-2-环丙基吡啶



[0623] 向2,6-脱水-4-叠氨基-5,7-0-亚苈基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰胺(200mg, 0.62mmol)的1,4-二恶烷(5mL)溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(78.1mg, 0.66mmol),并将混合物在50℃在氮气气氛下搅拌3小时。将混合物蒸发,并溶解在MeCN(10mL)和乙酸(4mL)中。加入(5-氯-2-环丙基-3-吡啶基)胍(141mg,0.77mmol),并将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物蒸发,并在水(20mL)和DCM(20mL)之间分配。水相采用DCM(2x20mL)萃取,汇合的有机相采用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,采用Na₂SO₄干燥,并蒸发。残余物通过柱色谱法(PE/EA=3/1~1/2,Silica-CS 4g,40mL/min,硅胶,UV254)纯化,得到产物(130mg,41%)。[C₂₄H₂₄ClN₇O₄][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:510.2;实测值:510.2。¹H NMR (400Mhz,氯仿-d) δ8.44 (d,J=2.0Hz,1H),7.66 (d,J=2.0Hz,1H),7.47-7.45 (m,2H),7.36-7.34 (m,3H),5.53 (s,1H),4.86 (t,J=9.6Hz,1H),4.35 (d,J=9.2Hz,1H),4.24 (d,J=2.8Hz,1H),3.95-3.80 (m,2H),3.42 (dd,J=10.4,3.2Hz,1H),3.30 (d,J=1.2Hz,1H),2.05 (s,3H),1.60-1.54 (m,1H),1.09-0.93 (m,4H)。

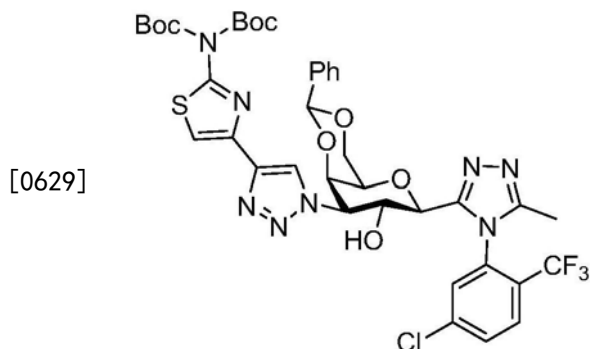
[0624] 3-{5-{4,6-0-亚苈基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氯-2-环丙基吡啶



[0626] 向3-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苈基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-5-氯-2-环丙基吡啶(130mg,0.26mmol)的DMF(3mL)溶液中加入2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基-三甲基硅烷(71.5mg,0.33mmol)、五水合硫酸铜(II)(50.5mg,0.26mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(63.7mg,0.26mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物蒸发,并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1,Silica-CS 12g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(115mg,69%)。 $[C_{29}H_{26}Cl_2N_8O_4S][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:653.1;实测值:653.1。 1H NMR(400Mhz,氯仿-d) δ 8.50(d,J=2.0Hz,1H),8.44(s,1H),7.01(s,1H),7.38-7.35(m,5H),7.10(s,1H),5.41(s,1H),5.11-4.95(m,2H),4.56-4.52(m,2H),4.39(s,1H),3.99-3.87(m,2H),3.55(s,1H),2.46(s,3H),1.63-0.85(m,5H)。

[0627] 中间体19

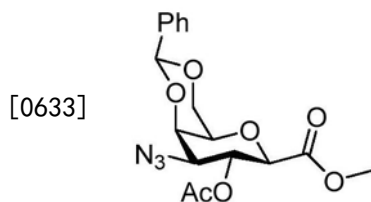
[0628] 1-{3-[4,6-O-亚苈基-3-{4-[2-(二叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯



[0630] 向1-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基]-5-氯-2-(三氟甲基)苯(88mg,0.16mmol)和N-叔丁氧基羰基-N-[4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯(97.5mg,0.24mmol)的DMF(4.0mL)溶液中加入五水合硫酸铜(II)(13.6mg,0.055mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(32.5mg,0.16mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x20 mL)萃取。将汇合的有机相采用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=2/1~0/1,Silica-CS 12g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(56mg,43%)。[C₃₈H₄₀ClF₃N₈O₈S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:861.2;实测值:861.1。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.03(s,1H),7.81-7.70(m,1H),7.67-7.50(m,3H),7.31-7.22(m,5H),5.31(s,1H),5.12-4.90(m,2H),4.51-4.29(m,2H),3.94-3.68(m,2H),3.43-3.28(m,1H),2.29-2.12(m,3H),1.42(s,18H)。

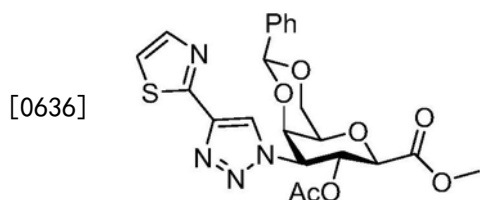
[0631] 中间体20

[0632] 3-O-乙酰基-2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯



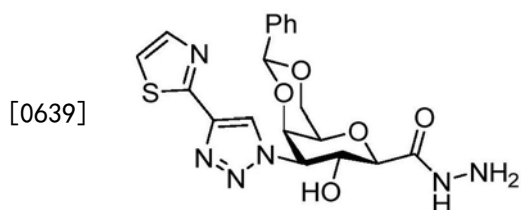
[0634] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(316mg,0.94mmol)的吡啶(5mL)溶液中加入乙酸酐(2mL),将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水(10mL)中,并采用EA(2x10mL)萃取。有机相用水(20mL)、HCl(20mL,1M)、盐水(20mL)洗涤,采用Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/1,Silica-CS4g,10mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(320mg,95%)。[C₁₇H₁₉N₃O₇][M+NH₄]⁺的ESI-MS m/z计算值:395.1;实测值:395.1。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.54-7.52(m,2H),7.39-7.35(m,3H),5.60-5.54(m,2H),4.40-4.36(m,2H),4.09-4.05(m,1H),4.00(d,J=9.6Hz,1H),3.33(s,3H),3.52(d,J=1.2Hz,1H),3.41(dd,J=10.8,3.2Hz,1H),2.10(s,3H)。

[0635] 3-O-乙酰基-2,6-脱水-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-4-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯



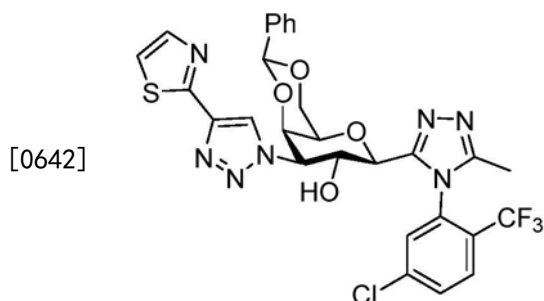
[0637] 向3-0-乙酰基-2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(300mg,0.80mmol)和三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(173mg,0.95mmol)的DMF(8mL)溶液中加入五水合硫酸铜(II)(99.3mg,0.40mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(236mg,1.19mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=5/1~1/2,Silica-CS 20g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(350mg,91%)。 $[C_{22}H_{22}N_4O_7S]$ $[M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:487.1;实测值:487.1。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.42(s,1H), 7.91(d, $J=3.2$ Hz,1H), 7.78(d, $J=3.2$ Hz,1H), 7.40(s,5H), 5.72-5.62(m,3H), 4.70(s,1H), 4.57-4.51(m,1H), 4.22-4.12(m,2H), 4.02(s,1H), 3.68(s,3H), 1.84(s,3H)。

[0638] 2,6-脱水-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-4-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼



[0640] 向3-0-乙酰基-2,6-脱水-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-4-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(350mg,0.72mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入水合肼(0.349mL,7.19mmol),将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并通过反相色谱法(MeCN/H₂O=1/20~1/1,C-18柱20g,20mL/min,UV 254)纯化,得到产物(300mg,94%)。 $[C_{19}H_{20}N_6O_5S]$ $[M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:445.1;实测值:445.1。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.46(s,1H), 8.44(s,1H), 7.91(d, $J=3.2$ Hz,1H), 7.76(d, $J=3.2$ Hz,1H), 7.45-7.29(m,5H), 5.60(d, $J=6.4$ Hz,1H), 5.57(s,1H), 5.16(dd, $J=10.8,3.6$ Hz,1H), 4.63-4.53(m,1H), 4.49(d, $J=3.2$ Hz,1H), 4.38(s,2H), 4.16-4.01(m,2H), 3.91-3.78(m,2H)。

[0641] 1-{3-{4,6-0-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]- β -D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-5-氯-2-(三氟甲基)苯

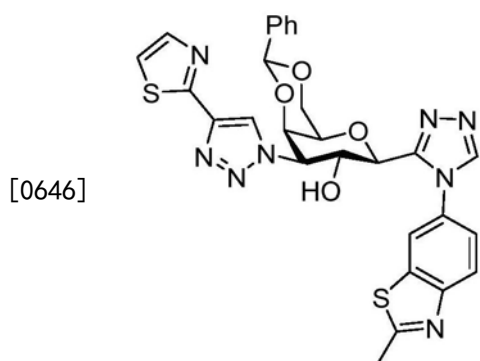


[0643] 向2,6-脱水-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-4-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼(300mg,0.68mmol)和N-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]硫代乙酰亚胺甲酯(217mg,0.81mmol)的DMF(5mL)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(23.2mg,0.14mmol),将

混合物在160℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温,并通过柱色谱法(PE/EA=1/1~0/1, Silica-CS 12g, 20mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(65mg, 15%)。[C₂₈H₂₃ClF₃N₇O₄S][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:646.1;实测值:646.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.34 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.78 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 5.73 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.23 (dd, J=10.4, 3.2Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.57 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.43 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.01 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.83 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.15 (s, 3H)。

[0644] 中间体21

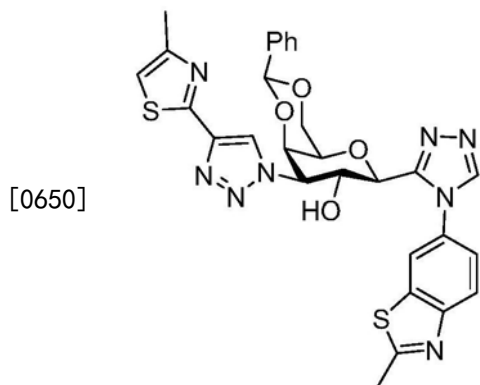
[0645] 6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑



[0647] 向6-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑(100mg, 0.20mmol)的DMF(3mL)溶液中加入三甲基(2-噻唑-2-基乙炔基)硅烷(69.7mg, 0.38mmol)、五水合硫酸铜(II)(25.4mg, 0.10mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(40.3mg, 0.20mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发,并通过柱色谱法(EA/MeOH=50/1~20/1, Silica-CS 4g, 20mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(87mg, 71%)。[C₂₈H₂₄N₈O₄S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:600.1;实测值:600.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 5.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.70 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.50 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.23-3.92 (m, 3H), 2.83 (s, 3H)。

[0648] 中间体22

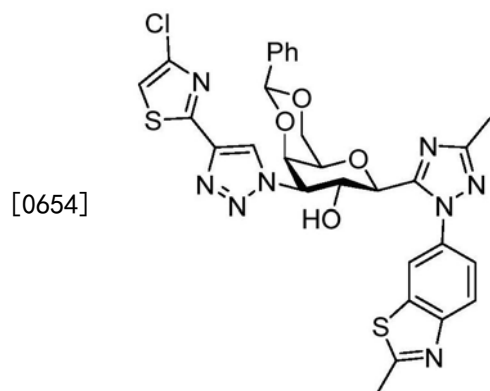
[0649] 6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-脱氧-3-[4-(2-噻唑基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-β-D-吡喃半乳糖基}-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑



[0651] 向6-[3-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯并噻唑(120mg,0.24mmol)的DMF(6mL)溶液中加入三甲基-[2-(4-甲基噻唑-2-基)乙炔基]硅烷(102mg,0.37mmol)、五水合硫酸铜(II)(30mg,0.12mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(24mg,0.12mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物蒸发,并通过柱色谱法(EA/MeOH=50/1~20/1,Silica-CS 20g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(70mg,42%)。 $[C_{29}H_{26}N_8O_4S_2][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:615.2;实测值:615.1。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.90(s,1H),8.32(s,1H),8.27(d, $J=2.0$ Hz,1H),8.01(d, $J=8.8$ Hz,1H),7.66(dd, $J=8.4,2.0$ Hz,1H),7.38-7.27(m,6H),5.74(d, $J=6.4$ Hz,1H),5.55(s,1H),5.23(dd, $J=10.4,3.2$ Hz,1H),4.90-4.84(m,1H),4.70(d, $J=9.6$ Hz,1H),4.50(d, $J=2.8$ Hz,1H),4.17-4.06(m,2H),3.92(s,1H),2.83(s,3H),2.37(d, $J=1.2$ Hz,3H)。

[0652] 中间体23

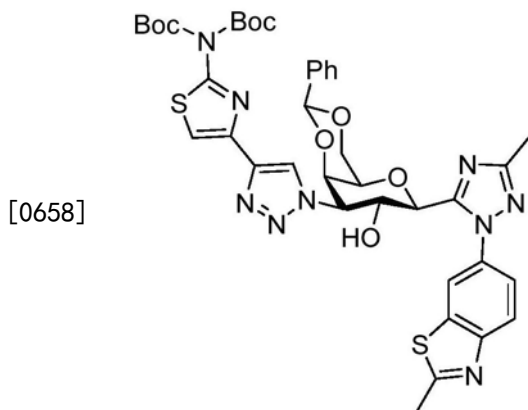
[0653] 6-{5-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0655] 向6-[5-(3-叠氮基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑(150mg,0.30mmol)的DMF(8mL)溶液中加入2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基三甲基硅烷(96mg,0.45mmol)、五水合硫酸铜(II)(37.0mg,0.18mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(29.4mg,0.18mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/1,Silica-CS 20g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(95mg,49%)。 $[C_{29}H_{25}ClN_8O_4S_2][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:649.1;实测值:649.2。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.40(s,1H),7.95(dd, $J=7.2,2.0$ Hz,2H),7.56(dd, $J=8.8,2.4$ Hz,1H),7.30-7.25(m,5H),7.01(s,1H),5.38(s,1H),5.06(t, $J=2.4$ Hz,2H),4.59(d, $J=8.4$ Hz,1H),4.47(s,1H),4.06-3.93(m,2H),3.61(s,1H),2.81(s,3H),2.37(s,3H)。

[0656] 中间体24

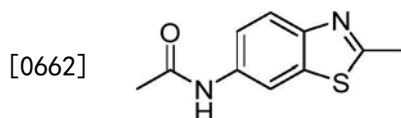
[0657] 6-{5-{4,6-O-亚苄基-3-{4-[2-(二叔丁氧基羰基氨基)噻唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基}-2-甲基苯并噻唑



[0659] 向6-[5-(3-叠氨基-4,6-O-亚苄基-3-脱氧-β-D-半乳糖吡喃基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基苯并噻唑(200mg,0.40mmol)的DMF(8mL)溶液中加入N-叔丁氧基羰基-N-[4-(2-三甲基硅基乙炔基)噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯(188mg,0.48mmol)、五水合硫酸铜(II)(49.4mg,0.20mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(39.2mg,0.20mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,蒸发,并通过柱色谱法(EA/MeOH=50/1~20/1,Silica-CS 20g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(220mg,67%)。[C₃₉H₄₃N₉O₈S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:830.3;实测值:830.7。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.10-7.92(m,3H),7.62-7.57(m,2H),7.28-7.22(m,5H),5.39(s,1H),5.06(s,2H),4.55-4.45(m,2H),4.08-3.94(m,2H),3.78-3.74(m,1H),3.60(s,1H),2.81(s,3H),2.39(s,3H),1.41(s,18H)。

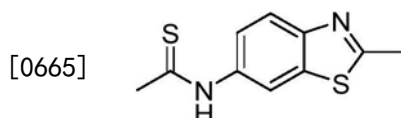
[0660] 中间体25

[0661] N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)乙酰胺



[0663] 向2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-胺(1.0g,6.09mmol)的DCM(50mL)溶液中加入乙酰氯(526mg,6.70mmol)和吡啶(1.48mL),并将混合物在0℃、氮气气氛下搅拌5小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(3×50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/2,Silica-CS 40g,40mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(750mg,60%)。[C₁₀H₁₀N₂OS][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:207.1;实测值:207.1。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.33(d,J=1.6Hz,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.48(s,1H),7.20-7.15(m,1H),2.75(s,3H),2.15(s,3H)。

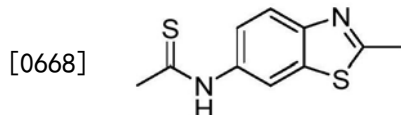
[0664] N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫代乙酰胺



[0666] 向N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)乙酰胺(640mg,3.1mmol)的THF(30mL)溶液中加入劳森试剂(690mg,1.71mmol),并将混合物在65℃、氮气气氛下搅拌2小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机相采用水

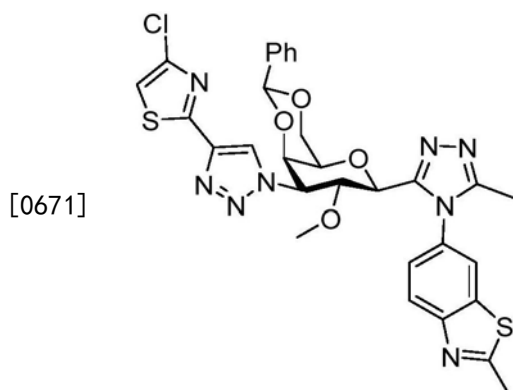
(50mL) 和盐水 (3x50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 并通过柱色谱法 (PE/EA=10/1~1/2, Silica-CS 40g, 40mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (400mg, 58%)。[$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值: 223.0; 实测值: 223.1。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。

[0667] N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基) 硫代乙酰亚胺甲酯



[0669] 向N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基) 硫代乙酰胺 (400mg, 1.80mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入碘甲烷 (766mg, 5.4mmol) 和碳酸铯 (1170mg, 3.6mmol), 将混合物在室温、在氮气气氛下搅拌3小时。将混合物在水 (50mL) 和DCM (50mL) 之间分配, 水相采用DCM (2x50mL) 萃取。将汇合的有机相采用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 并通过柱色谱法 (PE/EA=10/1~1/3, Silica-CS 40g, 40mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (300mg, 71%)。[$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值: 237.0; 实测值: 237.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

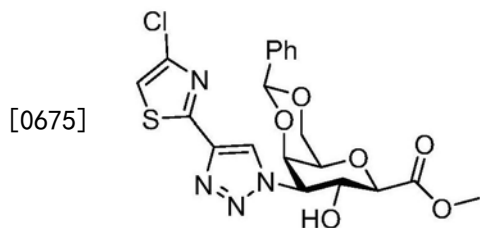
[0670] 6-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-2-O-甲基- β -D-吡喃半乳糖基]-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑



[0672] 向2,6-脱水-5,7-O-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-3-O-甲基-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼 (210mg, 0.43mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基) 硫代乙酰亚胺甲酯 (101mg, 0.43mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (8.1mg, 0.043mmol), 将混合物在120℃下搅拌90分钟。将混合物冷却至室温, 并通过制备型HPLC (MeCN/ H_2O (10mmol/L NH_4HCO_3), X-Select 10 μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到产物 (150mg, 53%)。[$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}_2$] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值: 663.1; 实测值: 663.1。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 5.21 (dd, $J=10.0$, 3.2Hz, 1H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.45 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

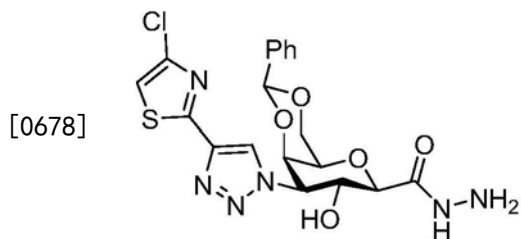
[0673] 中间体26

[0674] 2,6-脱水-5,7-O-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯



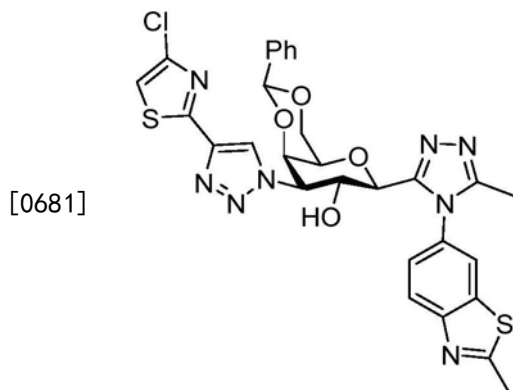
[0676] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(500mg,1.49mmol)的DMF(10mL)溶液中加入五水合硫酸铜(II)(186mg,0.75mmol)、2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基三甲基硅烷(483mg,2.24mmol)和(+)-L-抗坏血酸钠(148mg,0.75mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机相采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=10/1~1/1,Silica-CS 20g,20mL/min,硅胶,UV 254)纯化,得到产物(650mg,91%)。 $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}][\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:479.1;实测值:479.0。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.31(s,1H),7.33-7.28(m,5H),7.03(s,1H),5.41(s,1H),4.98(dd, $J=10.8,2.4\text{Hz}$,1H),4.64(t, $J=10.0\text{Hz}$,1H),4.47(d, $J=2.8\text{Hz}$,1H),4.39(d, $J=13.6\text{Hz}$,1H),4.06-4.02(m,2H),3.81(s,3H),3.72(s,1H)。

[0677] 2,6-脱水-5,7-0-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼



[0679] 向2,6-脱水-5,7-0-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(650mg,1.36mmol)的EtOH(30mL)溶液中加入水合肼(0.33mL,6.79mmol),将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,并通过制备型HPLC($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (10mmol/L NH_4HCO_3),X-Select 10 μm 19*250mm,20mL/min,UV 254)纯化,得到产物(500mg,77%)。 $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}][\text{M}+\text{H}]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:479.1;实测值:479.1。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45(s,1H),8.58(s,1H),7.78(s,1H),7.38-7.34(m,5H),5.59-5.56(m,2H),5.17(dd, $J=10.8,3.2\text{Hz}$,1H),4.63-4.57(m,1H),4.49(d, $J=3.2\text{Hz}$,1H),4.37(s,2H),4.15-4.06(m,2H),3.87-3.84(m,2H)。

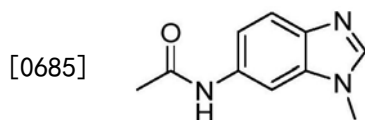
[0680] 6-{3-{4,6-0-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-2-甲基苯并噻唑



[0682] 向2,6-脱水-5,7-O-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼(200mg, 0.42mmol)的DMF(5mL)溶液中加入N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)硫代乙酰亚胺甲酯(98.7mg, 0.42mmol)和对甲苯磺酸一水合物(7.9mg, 0.042mmol),将混合物在125℃下搅拌90分钟。将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC(MeCN/H₂O(10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254)纯化,得到产物(170mg, 63%)。[C₂₉H₂₅ClN₈O₄S₂][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:649.1;实测值:649.2。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.38(s, 1H), 8.12(d, J=1.6Hz, 1H), 8.06-8.03(m, 1H), 7.60(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36-7.24(m, 5H), 5.46(s, 1H), 5.13(dd, J=10.4, 3.2Hz, 1H), 4.79(t, J=9.6Hz, 1H), 4.62(d, J=10.0Hz, 1H), 4.46(d, J=2.8Hz, 1H), 4.22-4.07(m, 2H), 3.76(s, 1H), 2.85(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

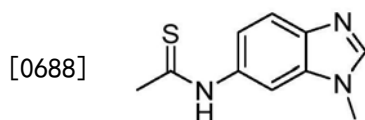
[0683] 中间体27

[0684] N-(3-甲基苯并咪唑-5-基)乙酰胺



[0686] 在0℃下向3-甲基苯并咪唑-5-胺(750g, 5.1mmol)的DCM(50mL)和吡啶(5mL)溶液中加入乙酰氯(800mg, 10.0mmol),将混合物在室温、在氮气气氛下搅拌12小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机层采用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过柱色谱法(DCM/MeOH=1/0~0/1, Silica-CS 40g, 40mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(400mg, 41%)。[C₁₀H₁₁N₃O][M+H]⁺的ESI-MS m/z计算值:190.1;实测值:190.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.01(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.03(d, J=1.6Hz, 1H), 7.54(d, J=4.8Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.07(s, 3H)。

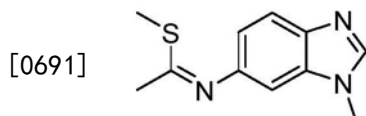
[0687] N-(3-甲基苯并咪唑-5-基)硫代乙酰胺



[0689] 向N-(3-甲基苯并咪唑-5-基)乙酰胺(320mg, 1.7mmol)的THF(30mL)溶液中加入劳森试剂(1.37g, 3.40mmol),将混合物在65℃下搅拌12小时。将混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配,水相采用DCM(2×50mL)萃取。将汇合的有机层采用水(50mL)和盐水(3×50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过柱色谱法(DCM/MeOH=1/0~1/1, Silica-CS

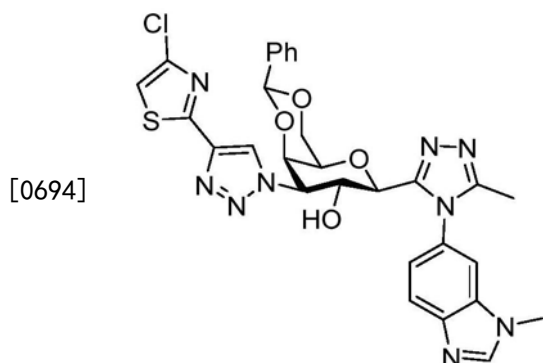
20g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (200mg, 58%)。[C₁₀H₁₁N₃S] [M+H]⁺ 的 ESI-MS m/z 计算值: 206.1; 实测值: 206.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

[0690] N-(3-甲基苯并咪唑-5-基) 硫代乙酰亚胺甲酯



[0692] 向 N-(3-甲基苯并咪唑-5-基) 硫代乙酰胺 (65mg, 0.32mmol) 的 MeCN (5mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (88mg, 0.63mmol) 和碘甲烷 (0.06mL, 0.95mmol), 将混合物在室温、在氮气气氛下搅拌 3 小时。将混合物在水 (50mL) 和 DCM (50mL) 之间分配, 水相采用 DCM (2×50mL) 萃取。将汇合的有机层采用水 (50mL) 和盐水 (3×50mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1~1/1, Silica-CS 20g, 20mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物 (48mg, 69%)。[C₁₁H₁₃N₃S] [M+H]⁺ 的 ESI-MS m/z 计算值: 220.1; 实测值: 220.1。¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.04 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[0693] 5-{3-{4,6-O-亚苄基-3-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-3-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基}-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基}-N-3-甲基苯并咪唑

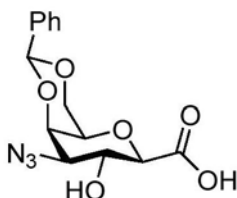


[0695] 向 2,6-脱水-5,7-O-亚苄基-4-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酰肼 (100mg, 0.21mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 N-(3-甲基苯并咪唑-5-基) 硫代乙酰亚胺甲酯 (48mg, 0.22mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (4.0mg, 0.021mmol), 将混合物在 125℃ 下搅拌 90 分钟。将混合物冷却至室温, 并通过制备型 HPLC (MeCN/H₂O (10mmol/L NH₄HCO₃), X-Select 10μm 19*250mm, 20mL/min, UV 254) 纯化, 得到产物 (65mg, 49%)。[C₂₉H₂₆ClN₉O₄S] [M+H]⁺ 的 ESI-MS m/z 计算值: 632.2; 实测值: 632.2。¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.01-7.00 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.12 (dd, J=10.4, 3.6Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.60-4.44 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.13 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0696] 中间体 28

[0697] 2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-O-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸

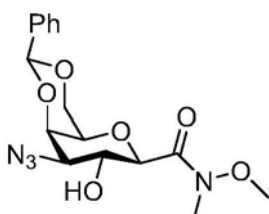
[0698]



[0699] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸甲酯(1.10g, 3.28mmol)的THF(50mL)和水(10mL)的溶液中加入一水氢氧化锂(688mg, 16.4mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,残余物用水(50mL)稀释。使用HCl(1M)将pH值调节至2-3,滤出固体,用水洗涤并干燥,得到产物(880mg, 84%)。 $[C_{14}H_{15}N_3O_6][M+NH_4]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:339.1;实测值:339.3。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.93(s, 1H), 7.68-7.20(m, 5H), 5.65(s, 1H), 4.34(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.14-4.01(m, 2H), 3.94(t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.76(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.62(s, 1H), 3.51(dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H)。

[0700] 2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-1-C-(N-甲氧基-N-甲基)-醛基-D-甘油基-L-甘露-庚糖

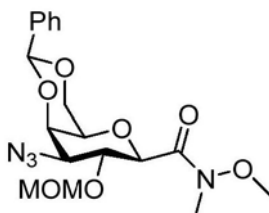
[0701]



[0702] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-D-甘油基-L-甘露-庚酸(880mg, 2.74mmol)的DMF(15.0mL)搅拌溶液中依次加入N,O-二甲基羟胺盐酸盐(321mg, 3.29mmol)、HATU(1562mg, 4.11mmol)和DIPEA(1.41mL, 8.22mmol),将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用EA(2x100mL)萃取,并用盐水(50mL)洗涤。将有机相蒸发,并通过柱色谱法(PE/EA=0~100%, Silica-CS 20g, 30mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(990mg, 99%)。 $[C_{16}H_{20}N_4O_6][M+H]^+$ 的ESI-MS m/z 计算值:365.1;实测值:365.3。 1H NMR(400Mhz, 氯仿-d) δ 7.48-7.40(m, 2H), 7.34-7.26(m, 3H), 5.53(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.39(t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.27-4.17(m, 3H), 4.11-4.02(m, 1H), 3.72(d, $J=1.6$ Hz, 3H), 3.52(s, 1H), 3.43-3.36(m, 1H), 2.81-2.67(m, 3H)。

[0703] 2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-3-0-甲氧基甲基-1-C-(N-甲氧基-N-甲基)-醛基-D-甘油基-L-甘露-庚糖

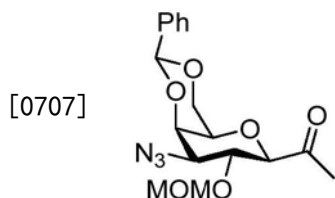
[0704]



[0705] 向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-1-C-(N-甲氧基-N-甲基)-醛基-D-甘油-L-甘露-庚糖(790mg, 2.17mmol)和溴(甲氧基)甲烷(2.71g, 21.7mmol)的DMF(10.0mL)溶液中加入氧化银(I)(1005mg, 4.34mmol)和碘化钠(650mg, 4.34mmol),将混合物在室温和氮气气氛下搅拌60小时。将混合物浓缩,并通过柱色谱法(PE/EA=0~100%, Silica-CS20g, 30mL/min, 硅胶, UV 254)纯化,得到产物(400mg, 45%)。 $[C_{18}H_{24}N_4O_7][M+H]^+$ 的ESI-MS

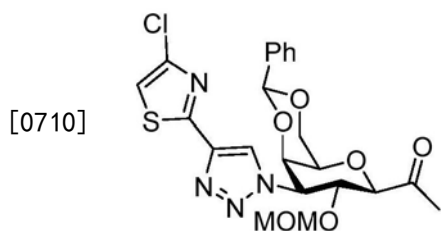
m/z 计算值:409.2;实测值:409.3。¹H NMR (400Mhz, 氯仿-d) δ 7.49-7.43 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.49 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.31-4.15 (m, 3H), 4.00 (dd, J=12.4, 1.6Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 3.16 (s, 3H)。

[0706] 3,7-脱水-5-叠氮基-6,8-0-亚苄基-5-脱氧-4-0-甲氧基甲基-D-甘油基-L-甘露-辛酮糖



[0708] 在0℃、氩气条件下向2,6-脱水-4-叠氮基-5,7-0-亚苄基-4-脱氧-3-0-甲氧基甲基-1-C-(N-甲氧基-N-甲基)-醛基-D-甘油-L-甘露-庚糖(400mg, 0.98mmol)的THF (5.0mL) 搅拌溶液中逐滴加入甲基溴化镁溶液(0.65mL, 3M乙醚溶液, 1.96mmol), 并将混合物搅拌30分钟。反应采用饱和NH₄Cl淬灭, 并用EtOAc (30mL) 萃取。将有机相蒸发, 并通过柱色谱法(PE/EA=0~60%, Silica-CS 20g, 30mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物(310mg, 87%)。[C₁₇H₂₁N₃O₆][M+NH₄]⁺的ESI-MS m/z 计算值:381.1;实测值:381.3。¹H NMR (400Mhz, 氯仿-d) δ 7.51-7.42 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.71 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.57 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.67 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.42 (d, J=1.2Hz, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0709] 3,7-脱水-6,8-0-亚苄基-5-[4-(4-氯噻唑-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-脱氧-4-0-甲氧基甲基-D-甘油基-L-甘露-辛酮糖



[0711] 向3,7-脱水-5-叠氮基-6,8-0-亚苄基-5-脱氧-4-0-甲氧基甲基-D-甘油基-L-甘露-辛酮糖(310mg, 0.85mmol) 和2-(4-氯噻唑-2-基)乙炔基-三甲基硅烷(221mg, 1.02mmol) 的DMF (4.0mL) 溶液中加入(+)-L-抗坏血酸钠(254mg, 1.28mmol) 和五水合硫酸铜(II) (107mg, 0.43mmol), 并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物蒸发, 并通过柱色谱法(PE/EA=2/1~1/2, Silica-CS 20g, 30mL/min, 硅胶, UV 254) 纯化, 得到产物(330mg, 76%)。[C₂₂H₂₃ClN₄O₆S][M+H]⁺的ESI-MS m/z 计算值:507.1;实测值:507.1。¹H NMR (400Mhz, 氯仿-d) δ 8.32 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.06 (dd, J=10.4, 3.2Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 4H), 4.12 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[0712] 参考文献

[0713] Aits S, Krickner J, Liu B, Ellegaard AM, Hämälistö S, Tvingsholm S, Corcelle-Termeau E, Høgh S, Farkas T, Holm Jonassen A, Gromova I, Mortensen M, Jäätelä M.

(2015) Sensitive detection of lysosomal membrane permeabilization by lysosomal galectin puncta assay *Autophagy*. 2015;11(8):1408-24.

[0714] Almkvist, J., Fäldt, J., Dahlgren, C., Leffler, H., and Karlsson, A. (2001) Lipopolysaccharide-induced gelatinase granule mobilization primes neutrophils for activation by galectin-3 and f-Met-Leu-Phe. *Infect. Immun.* Vol. 69:832-837.

[0715] Arthur CM, Baruffi MD, Cummings RD, Stowell SR. (2015) Evolving mechanistic insights into galectin functions. *Methods Mol Biol.* 1207:1-35.

[0716] Helen Blanchard, Khuchtumur Bum-Erdene, Mohammad Hussaini Bohari & Xing Yu (2016) Galectin-1 inhibitors and their potential therapeutic applications: a patent review, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26:5, 537-554, DOI:10.1517/13543776.2016.1163338

[0717] Blidner AG, Méndez-Huergo SP, Cagnoni AJ, Rabinovich GA. (2015) Re-wiring regulatory cell networks in immunity by galectin-glycan interactions. *FEBS Lett.* 2015 Sep 6. pii: S0014-5793(15)00807-8.

[0718] Chen, W.-S., Leffler H., Nilsson, U. J., Panjwani, N. (2012). Targeting Galectin-1 and Galectin-3 Attenuates VEGF-A-induced Angiogenesis; *Mol. Biol. Cell* (suppl), Abstract No. 2695.

[0719] Cooper, D. N.; Massa, S. M.; Barondes, S. H. (1991) Endogenous muscle lectin inhibits myoblast adhesion to laminin. *The Journal of Cell Biology* 115, 1437-1448.

[0720] Cumpstey, I., Carlsson, S., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) Synthesis of a phenyl thio- β -D-galactopyranoside library from 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene: discovery of efficient and selective monosaccharide inhibitors of galectin-7. *Org. Biomol. Chem.* 3:1922-1932.

[0721] Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) C_2 -Symmetrical thiodigalactoside bis-benzamido derivatives as high-affinity inhibitors of galectin-3: Efficient lectin inhibition through double arginine-arene interactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44:5110-5112.

[0722] Cumpstey, I., Salomonsson, E., Sundin, A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2008) Double affinity amplification of galectin-ligand interactions through arginine-arene interactions: Synthetic, thermodynamic, and computational studies with aromatic diamido-thiodigalactosides. *Chem. Eur. J.* 14:4233-4245.

[0723] Delaine, T., Cumpstey, I., Ingrassia, L., Le Mercier, M., Okechukwu, P., Leffler, H., Kiss, R., and Nilsson, U. J. (2008). Galectin-Inhibitory Thiodigalactoside Ester Derivatives Have Anti-Migratory Effects in Cultured Lung and Prostate Cancer Cells. *J Med Chem* 51:8109-8114.

[0724] Demotte, N., Wieers, G., van der Smissen, P., Moser, M., Schmidt, C., Thielemans, K., et al., (2010). *Cancer Res.* 70:7476-7488.

[0725] Dings, R. P. M.; Miller, M. C.; Nesmelova, I.; Astorgues-Xerri, L.; Kumar, N.;

Serova, M.; Chen, X.; Raymond, E.; Hoyer, T.R.; Mayo, K.H. *Journal of medicinal...* 2012, 55, 5121-5129.

[0726] Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, Jenkins M, Grizzi F, Cobos E, Figueroa JA, Chiriva-Internati M (2014) Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med.* 2014 Sep; 2(9):88.

[0727] Elola MT, Blidner AG, Ferragut F, Bracalente C, Rabinovich GA. (2015) Assembly, organization and regulation of cell-surface receptors by lectin-glycan complexes. *Biochem J.* 2015 Jul 1; 469(1):1-16.

[0728] Farkas, I.; Szabó, I.F.; Bognár, R.; Anderle, D. *Carbohydr. Res.* 1976, 48, 136-138.

[0729] Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 7811-7823.

[0730] Giguère, D.; André, S.; Bonin, M.-A.; Bellefleur, M.-A.; Provencal, A.; Cloutier, P.; Pucci, B.; Roy, R.; Gabius, H.-J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, 19, 3280-3287.

[0731] Giguere, D., Patnam, R., Bellefleur, M.-A., St.-Pierre, C., Sato, S., and Roy, R. (2006). Carbohydrate triazoles and isoxazoles as inhibitors of galectins-1 and -3. *Chem Commun*:2379-2381.

[0732] Glinsky, G.V., Price, J.E., Glinsky, V.V., Mossine, V.V., Kiriakova, G., and Metcalf, J.B. (1996). *Cancer Res* 56:5319-5324.

[0733] Glinsky, V.V., Kiriakova, G., Glinskii, O.V., Mossine, V.V., Mawhinney, T.P., Turk, J.R., Glinskii, A.B., Huxley, V.H., Price, J.E., and Glinsky, G.V. (2009). Synthetic Galectin-3 Inhibitor Increases Metastatic Cancer Cell Sensitivity to Taxol-Induced Apoptosis In Vitro and In Vivo. *Neoplasia* 11;901-909.

[0734] van Hattum, H.; Branderhorst, H.M.; Moret, E.E.; Nilsson, U.J.; Leffler, H.; Pieters, R.J.J. *Med. Chem.* 2013, 56, 1350-1354. Huflejt, M.E. and Leffler, H. (2004) Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconj. J.* 20:247-255.

[0735] Hockl PF, Wolosiuk A, Pérez-Sáez JM1, Bordoni AV2, Croci D03, Tournerrones Y2, Soler-Illia GJ4, Rabinovich GA5. *Glyco-nano-oncology: Novel therapeutic opportunities by combining small and sweet. Treatment of cancer Pharmacol Res.* 2016 Feb 4. pii: S1043-6618(16)00042-6. doi:10.1016/j.phrs.2016.02.005. [Epub ahead of print]

[0736] Ingrassia et al. (2006) ALactosylated Steroid Contributes in Vivo Therapeutic Benefits in Experimental Models of Mouse Lymphoma and Human Glioblastoma. *J. Med. Chem.* 49:1800-1807.

[0737] John, C.M., Leffler, H., Kahl-Knutsson, B., Svensson, I., and Jarvis, G.A. (2003) Truncated Galectin-3 Inhibits Tumor Growth and Metastasis in Orthotopic Nude Mouse Model of Human Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 9:2374-2383.

[0738] Kathiriya, J.J. et al. Galectin-1 inhibition attenuates profibrotic

signaling in hypoxia-induced pulmonary fibrosis. *Cell Death Discovery* 3,17010-13 (2017) .

[0739] Kouo, T., Huang, L., Pucsek, A.B., Cao, M., Solt, S., Armstrong, T., Jaffee, E. (2015) *Cancer Immunol. Res.* 3:412-23

[0740] Leffler, H. and Barondes, S.H. (1986) Specificity of binding of three soluble rat lung lectins to substituted and unsubstituted mammalian beta-galactosides. *J. Biol. Chem.* 261:10119-10126.

[0741] Leffler, H. *Galectins Structure and Function--A Synopsis in Mammalian Carbohydrate Recognition Systems* (Crocker, P. ed.) Springer Verlag, Heidelberg, 2001 pp.57-83.

[0742] Leffler, H., Carlsson, S., Hedlund, M., Qian, Y. and Poirier, F. (2004) Introduction to galectins. *Glycoconj. J.* 19:433-440.

[0743] Leffler, H., editor, (2004b) Special Issue on Galectins. *Glycoconj. J.* 19: 433-638.

[0744] Lepur A, Salomonsson E, Nilsson UJ, Leffler H. (2012) Ligand induced galectin-3 protein self-association. *J Biol Chem.* 2012 Jun 22;287(26):21751-6.

[0745] Lin, C.-I., Whang, E.E., Donner, D.B., Jiang, X., Price, B.D., Carothers, A.M., Delaine, T., Leffler, H., Nilsson, U.J., Nose, V., et al. (2009) .Galectin-3 Targeted Therapy with a Small Molecule Inhibitor Activates Apoptosis and Enhances Both Chemosensitivity and Radiosensitivity in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Cancer Res* 7:1655-1662.

[0746] MacKinnon, A.C., Farnworth, S.L., Henderson, N.C., Hodgkinson, P.S., Kipari, T., Leffler, H., Nilsson, U.J., Haslett, C., Hughes, J., and Sethi T. (2008) .Regulation of alternative macrophage activation by Galectin-3. *J. Immun.* 180;2650-2658.

[0747] Mackinnon, A., Gibbons, M., Farnworth, S., Leffler, H., Nilsson, U.J., Delaine, T., Simpson, A., Forbes, S., Hirani, N., Gauldie, J., and Sethi T. (2012) .Regulation of TGF- β 1 driven lung fibrosis by Galectin-3. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, in press.

[0748] Massa, S.M., Cooper, D.N.W., Leffler, H., Barondes, S.H. (1993) L-29, an endogenous lectin, binds to glycoconjugate ligands with positive cooperativity. *Biochemistry* 32:260-267.

[0749] Melero, I., Berman, D.M., Aznar, M.A., Korman, A.J., Gracia, J.L.P., Haanen, J. (2015) *Nature Reviews Cancer*, 15:457-472

[0750] Partridge, E.A., Le Roy, C., Di Guglielmo, G.M., Pawling, J., Cheung, P., Granovsky, M., Nabi, I.R., Wrana, J.L., and Dennis, J.W. (2004) .Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. *Science* 306: 120-124.

[0751] Perillo, N.L.; Pace, K.E.; Seilhamer, J.J.; Baum, L.G. *Nature* 1995, 378, 736-739.

[0752] Pienta, K.J., Naik, H., Akhtar, A., Yamazaki, K., Reploge, T.S., Lehr, J., Donat,

T.L., Tait, L., Hogan, V., and Raz, A. (1995). Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 87, 348-353.

[0753] Poirier, F. Roles of galectins in vivo. *Biochem. Soc. Symp.* 2002: 95-103.

[0754] Ramos-Soriano, J.; Niss, U.; Angulo, J.; Angulo, M.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Ohlson, S.; Robina, I. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 17989-18003.

[0755] Ruvolo, P. P. *Biochim. Biophys. Acta. Molecular cell research* (2015) E-pub ahead of print, title: Galectin-3 as a guardian of the tumor microenvironment, published on-line 8 April 2015: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488915002700>),

[0756] Salameh, B. A., Leffler, H. and Nilsson, U. J. (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 3344-3346.

[0757] Salameh, B. A., Cumpstey, I., Sundin, A., Leffler, H., and Nilsson, U. J. (2010). 1H-1,2,3-Triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors. *Bioorg Med Chem* 18: 5367-5378.

[0758] Salomonsson, E., Larumbe, A., Tejler, J., Tullberg, E., Rydberg, H., Sundin, A., Khabut, A., Frejd, T., Lobsanov, Y. D., Rini, J. M., Nilsson, U. J., and Leffler, H. (2010). Monovalent interactions of galectin-1. *Biochemistry* 49: 9518-9532.

[0759] Sörme, P., Qian, Y., Nyholm, P.-G., Leffler, H., Nilsson, U. J. (2002) Low micromolar inhibitors of galectin-3 based on 3'-derivatization of N-acetyllactosamine. *ChemBioChem* 3: 183-189.

[0760] Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2003a) Fluorescence polarization to study galectin-ligand interactions. *Meth. Enzymol.* 362: 504-512.

[0761] Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Wellmar, U., Magnusson, B.-G., Leffler H., and Nilsson, U. J. (2003b) Design and synthesis of galectin inhibitors. *Meth. Enzymol.* 363: 157-169.

[0762] Sörme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. *Anal. Biochem.* 334: 36-47.

[0763] Tejler, J.; Tullberg, E.; Frejd, T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Carbohydrate Research* 2006, 341, 1353-1362.

[0764] Tejler, J.; Salameh, B.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3982. Thijssen, V. L., Poirer, F., Baum, L. G., and Griffioen, A. W. (2007). Galectins in the tumor endothelium: opportunities for combined cancer therapy. *Blood* 110: 2819-2827.

[0765] Toscano, M. A., Bianco, G. A., Ilarregui, J. M., Croci, D. O., Correale, J., Hernandez, J. D., Zwirner, N. W., Poirier, F., Riley, E. M., Baum, L. G., et al. (2007)

.Differential glycosylation of TH1,TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death.Nat Immunol 8:825-834.