

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07H 3/06

A61K 31/70 C07H 13/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197077.7

[43]公开日 1999 年 9 月 1 日

[11]公开号 CN 1227563A

[22]申请日 97.8.6 [21]申请号 97197077.7

[30]优先权

[32]96.8.8 [33]EP [31]96810526.2

[32]96.8.8 [33]EP [31]96810527.0

[32]96.9.26 [33]EP [31]96810636.9

[86]国际申请 PCT/EP97/04279 97.8.6

[87]国际公布 WO98/06730 英 98.2.19

[85]进入国家阶段日期 99.2.5

[71]申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 G·托马 R·班特里

W·金茨

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 刘金辉

权利要求书 5 页 说明书 53 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 改性低聚糖

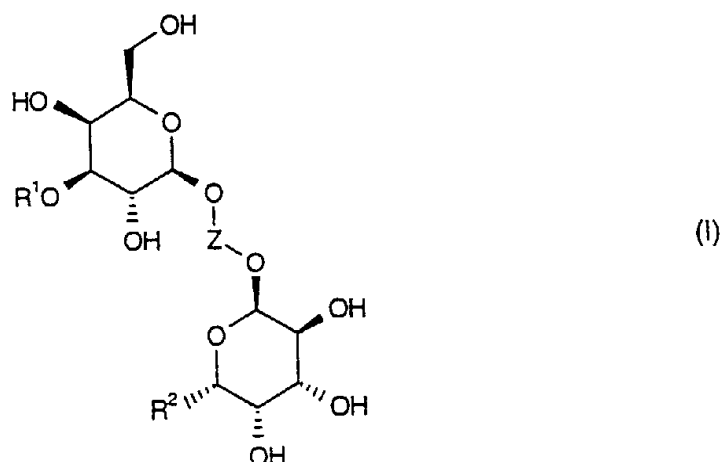
[57]摘要

本发明涉及唾液酰基-LewisX 与 A 衍生物,其中天然神经氨酸糖酸残基和天然 N-乙酰葡萄糖胺单体被替代。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种游离形式或盐形式的式 I 化合物

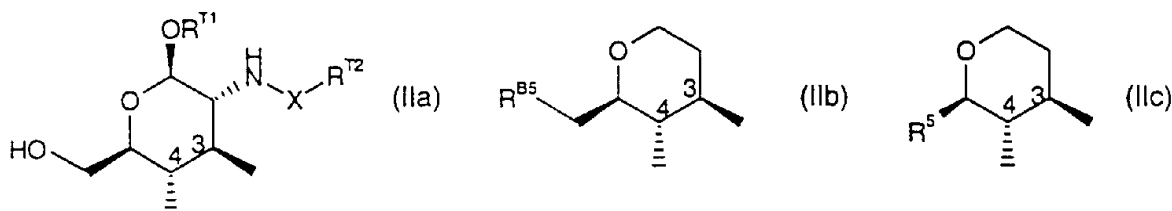


其中

R^1 为一个 S 构型的甲基, 被一个羧基和另外一个取代基取代;

R^2 为氢、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_6 芳基; 其中该烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个取代基取代; 以及

Z 为一个式 IIa、IIb 或 IIc 的基团



其中

X 为 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)Q-$ 或 $-C(S)Q-$, 其中 Q 为 NH、O、S、 $S-C_1-C_6$ 亚烷基、 $NH-C_1-C_6$ 亚烷基或 $O-C_1-C_6$ 亚烷基;

R^{T1} 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环烯基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳氧基、 C_5 - C_9 杂芳基、 C_5 - C_9 杂芳氧基、 C_7 - C_{11} 芳烷基、 C_7 - C_{11} 芳烷氧基、 C_6 - C_{10} 杂芳烷基、 C_8 - C_{11} 芳烯基或 C_7 - C_{10} 杂芳烯基, 它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代; 以及

R^{T2} 为 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环烯基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳氧基、 C_5 - C_9 杂芳基、 C_5 - C_9 杂芳氧基、 C_7 - C_{11} 芳烷基、 C_7 - C_{11} 芳烷氧基、 C_6 - C_{10} 杂芳烷基、 C_8 - C_{11} 芳烯基

基或 C₇-C₁₀ 杂芳烯基, 它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代;

R^{B5} 为 NH₂、伯氨基、仲氨基或酰氨基;

R⁵ 为 X'-R^{T1C}、C(O)NR^{T2C}R^{T3C}、C(O)R^{T4C} 或 C(O)OR^{T5C}, 其中 X' 为 C₁-C₄ 亚烷基, R^{T1C} 为氢、卤素、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₁ 杂烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆、C₁₀ 或 C₁₄ 芳基、C₂-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₉-C₁₁ 芳烯基、C₈-C₁₀ 杂芳烯基、OR^{T6C}、OC(O)R^{T4C}、SR^{T4C}、SO₂R^{T9C} 或 SO₃R^{T5C};

每个 R^{T2C}、R^{T3C} 和 R^{T4C} 独立地为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₁ 杂烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆、C₁₀ 或 C₁₄ 芳基、C₂-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₉-C₁₁ 芳烯基或 C₈-C₁₀ 杂芳烯基;

每个 R^{T5C}、R^{T7C} 和 R^{T8C} 独立地为氢、M_y、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₁ 杂烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆、C₁₀ 或 C₁₄ 芳基、C₂-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₉-C₁₁ 芳烯基或 C₈-C₁₀ 杂芳烯基;

R^{T6C} 为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₁ 杂烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆、C₁₀ 或 C₁₄ 芳基、C₂-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₉-C₁₁ 芳烯基、C₈-C₁₀ 杂芳烯基、SO₃R^{T5C}、PO₃R^{T7C}R^{T8C}、C(O)OR^{T9C}、C(S)NR^{T2C}R^{T3C} 或 C(O)NR^{T2C}R^{T3C}; 和

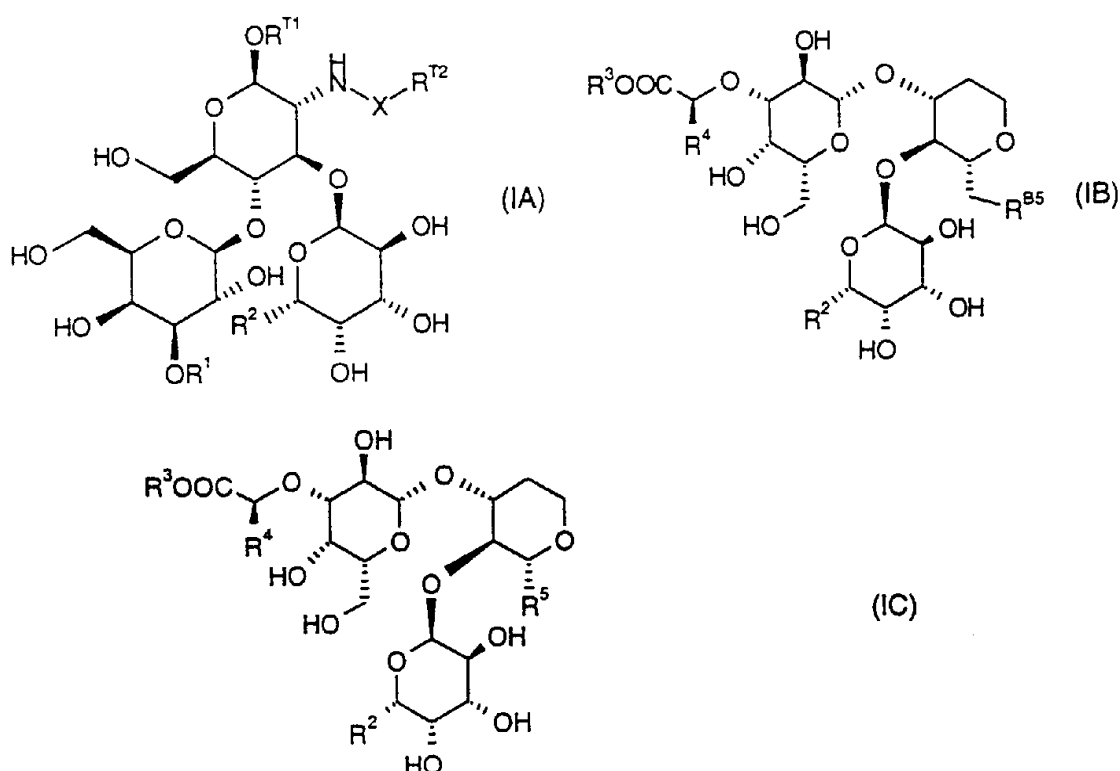
R^{T9C} 为 C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₁ 杂烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆、C₁₀ 或 C₁₄ 芳基、C₂-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₉-C₁₁ 芳烯基或 C₈-C₁₀ 杂芳烯基;

其中该取代基选自 OH、卤素、NH₂、C(O)R^{s2}、C(O)OR^{s1}、OC(O)R^{s4}、硝基、氰基、SO₃H、OSO₃H、SO₃M_y、OSO₃M_y、NR²⁰SO₃M_y、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₁-C₁₂ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆-C₁₀

芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₅-C₉杂芳基、C₅-C₉杂芳氧基、C₇-C₁₁芳烷基、C₇-C₁₁芳烷氧基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₈-C₁₁芳烯基、C₇-C₁₀杂芳烯基、伯氨基、仲氨基、磺酰基、磺酰氨基、脲基、氨基甲酸酯、磺酰肼基、碳酸肼基、羧基异羟肟酸和氨基碳酸氨基，其中R^{s1}为氢、M_y、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基或C₆-C₁₀杂芳烷基，R^{s4}为氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基或C₆-C₁₀杂芳烷基，R^{s2}和R²⁰为氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₂-C₁₁杂环烯基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₈-C₁₁芳烯基或C₇-C₁₀杂芳烯基，且烷基、链烯基、烷氧基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷基、芳烯基和杂芳烯基依次是未取代的或者被上述取代基之一取代；y为1且M为一个一价金属，或者y为1/2且M为一个二价金属；及其衍生物，其中至少一个OH被SO₃R^{T5C}、PO₃R^{T7C}R^{T8C}、C(O)R^{T9C}、C(O)OR^{T9C}、C(S)NR^{T2C}R^{T3C}、C(O)NR^{T2C}R^{T3C}、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₁-C₁₁杂烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₂-C₁₁杂环烯基、C₆、C₁₀或C₁₄芳基、C₂-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₉-C₁₁芳烯基或C₈-C₁₀杂芳烯基取代。

2. 根据权利要求1的化合物，其中R²为氢、未取代或取代的C₁-C₆烷基，其中的取代基选自C(O)OH、-C(O)ONa、-C(O)OK、-OH、-C(O)-NR^{8''}R^{9''}和-SO₂-NR^{8''}R^{9''}，其中R^{8''}为H、C₁-C₄烷基、C₂-C₄羟基烷基、苯基或苄基，R^{9''}独立地具有R^{8''}的含义，或者R^{8''}和R^{9''}共同为四亚甲基、五亚甲基或-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-。

3. 根据权利要求1的化合物，该化合物具有式IA、IB或IC



其中 X、R¹、R²、R^{T1}、R^{T2}、R^{B5} 和 R⁵ 如权利要求 1 所定义，R³ 为氢或 M_y；R⁴ 为 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₉-C₁₁ 芳烯基或 C₈-C₁₀ 杂芳烯基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自根据权利要求 1 的取代基组。

4 · 一种制备根据权利要求 1 的化合物的方法，其中使相应的半乳糖-GlcNAc-二糖或半乳糖-四氢吡喃二聚物与相应的岩藻糖衍生物连接，或者使相应的岩藻糖-GlcNAc-二糖或岩藻糖-四氢吡喃二聚物与相应的半乳糖连接，其中在生成二聚物或三聚物之前或之后可选地引入基团 R¹、R^{T1}、X-R^{T2}、R^{B5} 和/或 R⁵。

5 · 作为一种药物使用的根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

6 · 一种在患者需要接受治疗时预防或治疗疾病的方法，该方法包括对所述患者给以有效量的根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

7 · 一种药物组合物，该组合物含有药学上有效量的根据权利要求

1 的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种药学上可接受的稀释剂或载体。

8 · 用于药物制备的根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，该药物用于根据权利要求 6 的方法。

改性低聚糖

本发明涉及唾液酰基(sialyl)-Lewis X 与 A 模拟物、这些化合物的制备方法、它们作为药物的用途和含有它们的药物组合物，其中在天然四糖中，神经氨糖酸残基被一个 S 构型甲基替代，该甲基又被一个羧基残基和另外一个取代基取代，N-乙酰葡萄糖胺单体中的天然 N-乙酰基被各种不同的脂族与芳族取代基替代，或者 N-乙酰葡萄糖胺残基被一种四氢吡喃衍生物替代。

发生在若干阶段中的复杂的炎症过程是机体对损伤的自然反应，其中例如也有由传染剂引起的侵入。在细胞因子的影响下，衬于血管上的内皮在其表面表达为粘着蛋白。通过与白细胞膜上的糖脂和糖蛋白之间的蛋白质-糖相互作用，P 与 E 选择蛋白引起所谓的白细胞“翻滚”。后者被该过程放慢，并有某些蛋白质（整合蛋白）在其表面活化，这些蛋白质确保白细胞牢固地粘着在内皮上。其后，白细胞迁移至受损的组织。

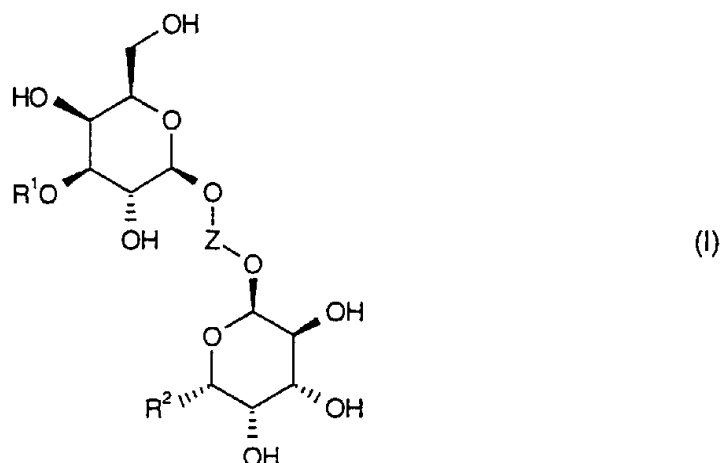
白细胞被粘着作用募集到内皮细胞有很多情况都是异常和过度的，导致组织损害而不是修复。对疾病如心源性休克、心肌梗塞、血栓形成、风湿病、牛皮癣、关节炎、皮炎、急性呼吸窘迫综合征、转移癌和移植来说情况就是这样。

作为 E 选择蛋白的配体，最小的天然碳水化合物抗原决定部位之一是唾液酰基-Lewis X（神经氨糖酸- $\alpha(2\rightarrow3)$ -D-半乳糖- $\beta(1\rightarrow4)$ -L-(岩藻糖- $\alpha(1\rightarrow3)$ -N-乙酰基-D-葡萄糖胺(sLe^X))。作为抗炎剂，它被认为是可能有用的，尽管如此，由于口服无活性，它只能以可注射的形式使用，而且血液中的半衰期短。因此需要这样的化合物，它们防止 P 与 E 选择蛋白与其受体之间在白细胞膜上的相互作用，防止最初的细胞粘着过程。

现已令人惊奇地发现，神经氨糖酸残基被一个 S 构型甲基替代，该

甲基又被一个羧基残基和另外一个取代基取代,与此同时, GlcNAc 单体中的天然 N-乙酰基被各种不同的脂族与芳族取代基替代或者 GlcNAc 残基被一种四氢吡喃衍生物替代,导致了具有令人感兴趣的粘合亲和性质的 SLe^x 模拟物。

按照本发明,提供了一种游离形式或盐形式的式 I 化合物

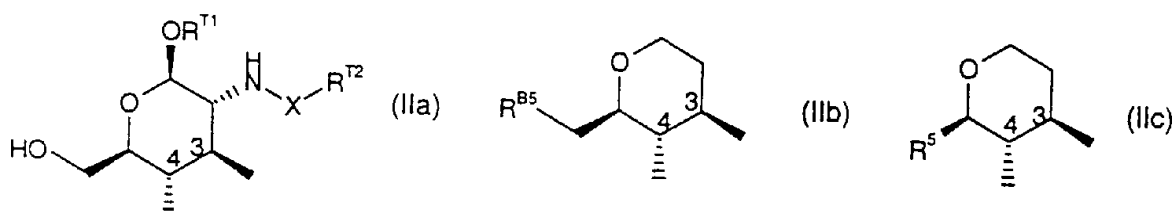


其中

R¹ 为一个 S 构型的甲基, 被一个羧基和另外一个取代基取代;

R² 为氢、C₁-C₁₂ 烷基或 C₆ 芳基; 其中该烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个取代基取代; 以及

Z 为一个式 IIa、IIb 或 IIc 的基团



其中

X 为 -C(O)-、-C(S)-、-S(O)₂-、-C(O)Q- 或 -C(S)Q-, 其中 Q 为 NH、O、S、S-C₁-C₆ 亚烷基、NH-C₁-C₆ 亚烷基或 O-C₁-C₆ 亚烷基;

R^{T1} 为 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₁-C₁₂ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳氧基、C₅-C₉ 杂芳基、C₅-C₉ 杂芳氧基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₇-C₁₁ 芳烷氧基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₈-C₁₁ 芳烯基或 C₇-C₁₀ 杂芳烯基, 它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代; 以及

R^{T2} 为 C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁

杂环烯基、C₆-C₁₀芳基、C₆-C₁₀芳氧基、C₅-C₉杂芳基、C₅-C₉杂芳氧基、C₇-C₁₁芳烷基、C₇-C₁₁芳烷氧基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₈-C₁₁芳烯基或C₇-C₁₀杂芳烯基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代；

R^{B5}为NH₂、伯氨基、仲氨基或酰氨基；

R⁵为X'-R^{T1C}、C(O)NR^{T2C}R^{T3C}、C(O)R^{T4C}或C(O)OR^{T5C}，其中X'为C₁-C₄亚烷基，R^{T1C}为氢、卤素、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₁杂烷基、C₃-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₂-C₁₁杂环烯基、C₆、C₁₀或C₁₄芳基、C₂-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₉-C₁₁芳烯基、C₈-C₁₀杂芳烯基、OR^{T6C}、OC(O)R^{T4C}、SR^{T4C}、SO₂R^{T9C}或SO₃R^{T5C}；

每个R^{T2C}、R^{T3C}和R^{T4C}独立地为氢、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₁杂烷基、C₃-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₂-C₁₁杂环烯基、C₆、C₁₀或C₁₄芳基、C₂-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₉-C₁₁芳烯基或C₈-C₁₀杂芳烯基；

每个R^{T5C}、R^{T7C}和R^{T8C}独立地为氢、M_y、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₁杂烷基、C₃-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₂-C₁₁杂环烯基、C₆、C₁₀或C₁₄芳基、C₂-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₉-C₁₁芳烯基或C₈-C₁₀杂芳烯基；

R^{T6C}为氢、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₁杂烷基、C₃-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₂-C₁₁杂环烯基、C₆、C₁₀或C₁₄芳基、C₂-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₉-C₁₁芳烯基、C₈-C₁₀杂芳烯基、SO₃R^{T5C}、PO₃R^{T7C}R^{T8C}、C(O)OR^{T9C}、C(S)NR^{T2C}R^{T3C}或C(O)NR^{T2C}R^{T3C}；和

R^{T9C}为C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₁杂烷基、C₃-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₂-C₁₁杂环烯基、C₆、C₁₀或C₁₄芳基、C₂-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₉-C₁₁芳烯基或C₈-C₁₀杂芳烯基；

其中该取代基选自OH、卤素、NH₂、C(O)R^{s2}、C(O)OR^{s1}、OC(O)R^{s4}、硝基、氰基、SO₃H、OSO₃H、SO₃M_y、OSO₃M_y、

$\text{NR}^{20}\text{SO}_3\text{M}_y$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳氧基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_8\text{-C}_{11}$ 芳烯基、 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基、伯氨基、仲氨基、磺酰基、磺酰氨基、脲基、氨基甲酸酯、磺酰胍基、碳酰胍基、羧基异羟肟酸和氨基碳酰氨基，其中 R^{s1} 为氢、 M_y 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基， R^{s4} 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基， R^{s2} 和 R^{20} 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_8\text{-C}_{11}$ 芳烯基或 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基，且烷基、链烯基、烷氧基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷基、芳烯基和杂芳烯基依次是未取代的或者被上述取代基之一取代； y 为 1 且 M 为一个一价金属，或者 y 为 $1/2$ 且 M 为一个二价金属；及其衍生物，其中至少一个 OH 被 $\text{SO}_3\text{R}^{\text{T5C}}$ 、 $\text{PO}_3\text{R}^{\text{T7C}}\text{R}^{\text{T8C}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{T9C}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{T9C}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{T2C}}\text{R}^{\text{T3C}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{T2C}}\text{R}^{\text{T3C}}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ 杂烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烯基、 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ 芳烯基或 $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基取代。

优选地，在式 IIa 的情况下， Z 通过碳原子 4 键合在半乳糖部分上，在式 IIb 和 IIc 的情况下， Z 通过碳原子 3 键合在半乳糖部分上。

M 优选为一种碱金属（例如锂、钠、钾、铷和铯）、一种碱土金属（例如镁、钙和锶）或锰、铁、锌或银。

卤素为氟、氯、溴或碘，优选为氟、氯或溴，尤其是氟或氯。

烷基可以是直链或支链的，优选在 α 位支化一次或两次。烷基实例

例如包括甲基、乙基以及丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基与十二烷基的异构体，优选为甲基、乙基、正丙基与异丙基、正丁基、异丁基与叔丁基。链烯基的实例为烯丙基、丁-1-烯-3-基或-4-基、戊-3-或-4-烯-1-基或-2-基、己-3-或-4-或-5-烯-1-基或-2-基和(C₁-C₄烷基)CH=CH-CH₂-。亚烷基的实例为亚乙基、1,2-亚丙基、1,2-或2,3-亚丁基、1,2-或2,3-亚戊基、1,2-、2,3-或3,4-亚己基。

环烷基和环烯基可以含有5至8、优选为5或6个碳原子。环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，优选为环己基。环烯基的实例为环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基，优选为环己烯基。亚环烷基的实例为1,2-亚环丙基、1,2-亚环丁基、1,2-亚环戊基、1,2-亚环己基、1,2-亚环庚基和1,2-亚环辛基。亚杂环烷基的实例为亚吡咯烷基、亚哌啶基、亚四氢呋喃基、亚二与四氢吡喃基。杂环烷基的实例来源于吡咯烷、咪唑烷、噁唑烷、吡唑烷、哌啶、哌嗪和吗啉。杂环烯基的实例来源于2-与3-吡咯啉、噁唑啉、2-与4-咪唑啉和2-与3-吡唑啉。

芳基或杂芳基是一个五元或六元环，或一个由两个稠合的六元或五元环、或一个六元环与一个五元环组成的二环，在杂芳基的情况下，一个或多个C原子可以彼此独立地被一个选自氧、氮和硫的原子替代。实例来源于苯、萘、茚、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、异噁唑、噁唑、呋咱、噻二唑、噻吩、噻唑、噁二唑、三唑、引哚、引唑、嘌呤、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、吡喃、吡啶、哒嗪、三嗪、嘧啶、吡嗪、异喹啉、噌啉、2,3-二氮杂萘、喹啉、喹唑啉、蝶啶、苯并三嗪或喹喔啉。芳基优选为萘基和苯基，特别是苯基。杂芳基优选为呋喃基、吡啶基和嘧啶基。

芳烷基优选具有7至12个C原子，可以是苯基-C_nH_{2n}-，其中n等于一个1至6的数字。实例为苄基、苯乙基或苯丙基。苄基和2-苯乙基是优选的。芳烯基优选为未取代的肉桂基或被环取代的肉桂基，取代基选自OH、卤素、COOH、C(O)OM_y、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₆烷氧基、C₆-C₁₀芳基、SO₃M_y、OSO₃M_y、NR²⁰SO₃M_y，其中R²⁰定义同上。

杂芳烷基和杂芳烯基优选为具有一个或两个选自 O 和 N 的杂原子的 C₄-C₅ 杂芳基甲基和 C₄-C₅ 杂芳基乙烯基, 杂芳基可以包含上述杂芳基残基。

烷氧基可以是直链或支链的, 优选在 α 位支化一次或两次。烷氧基的实例例如包括甲氧基、乙氧基以及丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、癸氧基、十一烷氧基与十二烷氧基的异构体, 优选为甲氧基和乙氧基。芳氧基和芳烷氧基的实例为苯氧基和苄氧基。杂芳氧基优选为呋喃氧基、吡啶氧基和嘧啶氧基。

伯氨基优选含有 1 至 12 个、特别优选为 1 至 6 个 C 原子, 例如可以是甲基-、乙基-、羟乙基-、正或异丙基-、正、异或叔丁基-、戊基-、己基-、环戊基-、环己基-、苯基-、甲基苯基-、苄基-和甲基苄基氨基。仲氨基优选含有 2 至 14 个、特别优选为 2 至 8 个 C 原子, 例如可以是二甲基-、二乙基-、甲基乙基-、二正丙基-、二异丙基-、二正丁基-、二苯基-、二苄基氨基、吗啉代、哌啶子基和 N-吡咯烷基(pyrrolidino)。

伯氨基和仲氨基优选对应为 R⁸R⁹N, 其中每个 R⁸和 R⁹独立地为氢、OH、SO₃M_y、OSO₃M_y、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、具有 C₂-C₆亚链烯基与 C₆-C₁₀芳基的 C₈-C₁₆芳烯基、或二 C₆-C₁₀芳基-C₁-C₆烷基, 它们是未取代的或者被一个或多个上述取代基取代; 或者 R⁸和 R⁹共同为四亚甲基、五亚甲基、-(CH₂)₂O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂S(CH₂)₂-或-(CH₂)₂NR⁷(CH₂)₂-, 其中 R⁷为 H、C₁-C₆烷基、C₇-C₁₁芳烷基、C(O)R^{s2}或磺酰基。

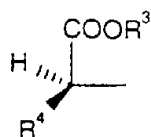
脲基、氨基甲酸酯、碳酰肼基、磺酰氨基、磺酰肼基和氨基碳酰氨基优选对应为一个基团 R⁸C(O)(NH)_pN(R⁹)-、-C(O)(NH)_pNR⁸R⁹、R⁸OC(O)(NH)_pN(R⁹)-、R⁸R⁴⁰NC(O)(NH)_pN(R⁹)-、-OC(O)(NH)_pNR⁸R⁹、-N(R⁴⁰)C(O)(NH)_pNR⁸R⁹、R⁸S(O)₂(NH)_pN(R⁹)-; -S(O)₂(NH)_pNR⁸R⁹; R⁸R⁴⁰NS(O)₂N(R⁹)-、-NR⁴⁰S(O)₂NR⁸R⁹或 -N(R⁴⁰)C(O)C(O)NR⁸R⁹, 其中每个 R⁸、R⁹和 R⁴⁰独立地为氢、OH、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂链烯基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂环烯基、C₂-C₁₁

杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₆ 芳烷基、具有 C₂-C₆ 亚链烯基与 C₆-C₁₀ 芳基的 C₈-C₁₆ 芳烯基、C₆-C₁₅ 杂芳烷基、C₆-C₁₅ 杂芳烯基、或二 C₆-C₁₀ 芳基-C₁-C₆ 烷基；或者在-NR⁸R⁹ 或 R⁸R⁴⁰N-的情况下，R⁸ 与 R⁹ 或 R⁸ 与 R⁴⁰ 共同为四亚甲基、五亚甲基、-(CH₂)₂O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂S(CH₂)₂-或-(CH₂)₂NR⁷(CH₂)₂-，其中 R⁷ 为 H、C₁-C₆ 烷基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C(O)R^{s2} 或磺酰基。

磺酰基取代基例如对应为式 R¹⁰-SO₂-，其中 R¹⁰ 为 C₁-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基或 C₆-C₁₀ 杂芳烷基。

R¹ 中的另外一个取代基优选具有 1 至 20 个、优选为 1 至 16 个、特别优选为 1 至 12 个、尤其优选为 1 至 8 个 C 原子。该另外一个取代基优选选自未取代或取代的 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₈-C₁₁ 芳烯基和 C₇-C₁₀ 杂芳烯基。该另外一个取代基特别是取代的甲基、或 2-取代的乙基或未取代的环己基。适当的取代基实例为上述对 R² 的定义中的取代基，尤其是 OH、卤素（F、Cl 或 Br）、羧基、-SO₃H、C(O)OM_y、SO₃M_y、OSO₃M_y、NR²⁰SO₃M_y，其中 R²⁰ 定义同上，或 C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 烷氧基、硝基、-NH₂、具有 1 至 20 个 C 原子的伯氨基、具有 2 至 30 个 C 原子的仲氨基、氰基、C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₆ 杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₆ 杂芳烷基，其中杂原子选自 O、S 和 N 原子，和脲、氨基甲酸酯、碳酰肼、磺酰胺、磺酰肼或氨基碳酰肼，其 N 原子是未取代的或者被一个具有 1 至 20 个 C 原子的烃基或羟基烃基取代。烃基和杂烃基依次是未取代的或取代的，例如被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羧基、卤素（F、Cl 或 Br）、-OH、-CN 或 -NO₂ 取代。

在式 I 化合物的一个具体实施方案中，R¹ 对应一个式 II 基团，



(II),

其中 R^3 为氢或 M_y ; R^4 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 环烯基、 C_2 - C_{11} 杂环烷基、 C_2 - C_{11} 杂环烯基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_9 杂芳基、 C_7 - C_{11} 芳烷基、 C_6 - C_{10} 杂芳烷基、 C_8 - C_{11} 芳烯基或 C_7 - C_{10} 杂芳烯基, 它们是未取代的或者被一个或多个选自上述取代基组的取代基取代。

优选的式 I 化合物是其中 R^1 对应一个式 II 基团的化合物, 其中 R^3 为氢或 M_y , R^4 为

(a) 未取代的 C_1 - C_{12} 烷基; 被一个或多个取代基取代的 C_1 - C_{12} 烷基, 取代基选自 $-NH_2$ 、伯氨基、仲氨基、 C_1 - C_{12} 磺酰基、脲、氨基甲酸酯、碳酰肼、磺酰胺、磺酰肼、氨基碳酰氨基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、苯氧基和苄氧基; 未取代的 C_3 - C_{12} 环烷基; 被一个或多个取代基取代的 C_3 - C_{12} 环烷基, 取代基选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_{12} 磺酰基、苯氧基和苄氧基; C_6 - C_{10} 芳基; 具有 1 或 2 个选自氧和氮的杂原子的 C_3 - C_9 杂芳基; 具有 C_1 - C_6 烷基与 C_6 - C_{10} 芳基的 C_7 - C_{16} 芳烷基; 具有 C_1 - C_6 烷基与 C_3 - C_{10} 杂芳基的 C_4 - C_{16} 杂芳烷基, 该杂芳基具有 1 或 2 个选自氧和氮的杂原子, 和总计 3 至 5 个碳原子; 或者是被一个或多个取代基取代的 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 杂芳基、 C_7 - C_{16} 芳烷基和 C_3 - C_{16} 杂芳烷基, 取代基选自 OH 、卤素、 C_1 - C_{12} 磺酰基、羧基、 $C(O)OM_y$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、 SO_3M_y 、 OSO_3M_y 、 $NR^{20}SO_3M_y$, 其中 R^{20} 、 y 和 M 定义同上; 或者

(b) C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_7 - C_{11} 芳烷基, 特别是 $CH_2-C_6H_5$ 和 $(CH_2)_2-C_6H_5$, 它们是未取代的或者被一个或多个选自上述取代基组的取代基取代。

更优选的化合物是这样的化合物, 其中 R^4 的取代基选自 NH_2 、 C_3 - C_{12} 环烷基、伯氨基、仲氨基、磺酰氨基、脲基和氨基碳酰氨基。特别优选的 C_1 - C_{12} 烷基的取代基是 NH_2 、环己基、 C_6 - C_{10} 芳基、 R^8R^9N -、 $R^8C(O)N(R^9)$ -、 $R^8S(O)_2N(R^9)$ -、 $R^8NHC(O)NR^9$ - 和 $NR^9C(O)NHR^8$, 其中 R^8 、 R^9 、 R^8 和 R^9 定义同上。

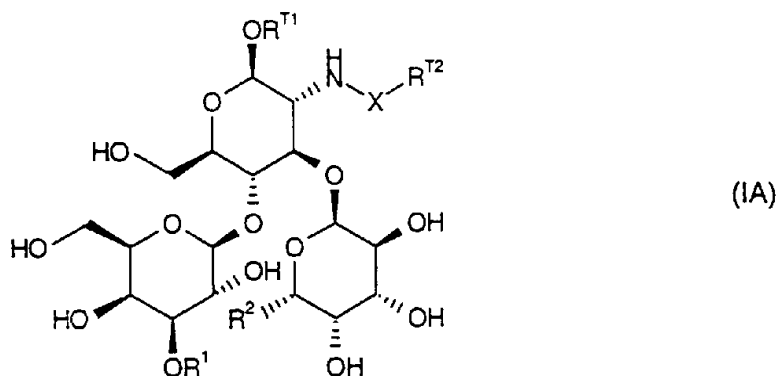
这组中特别优选的化合物是这样的化合物, 其中 R^4 为 R'^4 , R'^4 为

CH₂-C₆H₅、(CH₂)₂-C₆H₅、环己基、甲基、乙基或异丙基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自 NH₂、环己基、C₆-C₁₀芳基、R⁸C(O)N(R⁹)-、R⁸S(O)₂N(R⁹)-、R⁸NHC(O)NR⁹-、NR⁹C(O)NHR⁸和 R^{8'}R^{9'}N-，其中每个 R⁸、R⁹、R^{8'}和 R^{9'}独立地为氢、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₀芳基或 C₇-C₁₁芳烷基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自 OH、卤素、C(O)OM_y、硝基、氰基、SO₃M_y、OSO₃M_y、NH₂SO₃M_y、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烷氧基和 C₆-C₁₀芳基，其中 y 和 M 定义同上。特别优选的化合物是这样的化合物，其中每个 R⁸、R⁹、R^{8'}和 R^{9'}独立地为氢、C₁-C₁₂烷基、环己基、苯基、萘基或 C₇-C₁₁芳烷基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自 OH、F、Cl、C(O)ONa、硝基、氰基、SO₃Na、C₁-C₆烷基、甲氧基和苯基。

在优选的一组式 I 化合物中，R¹ 对应为式 II，其中 R⁴ 为 R^{''4}，R^{''4} 为 C₆H₁₁、CH(CH₃)₂、CH₂-苯基、(CH₂)₂-苯基、CH₂NHC(O)-苯基、CH₂NHC(O)(CH₂)₃-苯基、CH₂NHC(O)(CH₂)₃OH、CH₂NHC(O)CF₃、CH₂NHC(O)C₆H₁₁、CH₂NHC(O)C₁₁H₂₃、CH₂NHC(O)CH(C₆H₅)₂、CH₂NHC(O)NHC₆H₅、CH₂NHC(O)C₂H₄CO₂Na、CH₂NHC(O)C₆[(1,3,4,5)OH]₄H₇、CH₂NHC(O)C₆H₄-p-SO₃Na、CH₂NHC(O)C₆H₄Cl、CH₂C₆H₁₁、(CH₂)₂C₆H₁₁、CH₂NH₂、CH₂NHC(O)C₆H₄NO₂、CH₂NHC(O)C₆H₄OCH₃、CH₂NHC(O)C₁₀H₇、CH₂NHC(O)C₆H₄(3,4)Cl₂、CH₂NHC(O)C₆H₄CH₃、CH₂NHC(O)C₆H₄C₆H₅、CH₂NHC(O)C₆H₄CN、CH₂NHC(O)C₆H₄COONa、CH₂NHC(O)(CHOH)₂COONa、CH₂N[CH₂CH(CH₃)₂][C(O)-苯基]、CH₂N(CH₂CH=CH-苯基)[C(O)-苯基]、CH₂N[C(O)C₆H₅]CH₂C₆H₅、CH₂NHCH₂-苯基、CH₂N[C(O)C₆H₅](CH₂)₃C₆H₅、CH₂NHCH₂CH=CH-苯基、CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂、CH₂N(CH₂-苯基)₂、CH₂N[CH₂CH(CH₃)₂]₂、CH₂NHSO₂-对硝基苯基、CH₂NHSO₂-对甲苯基、CH₂NHSO₂CF₃、CH₂NHC(O)NHC₆H₅或 CH₂N[SO₂-对硝基苯基][CH₂CH(CH₃)₂]₂。

优选的一组式 I 化合物是这样的化合物，其中 R^2 为氢、未取代或取代的 C_1 - C_6 烷基，优选为 C_1 - C_4 烷基，尤其是甲基或乙基，其中的取代基选自 $C(O)OH$ 、 $-C(O)ONa$ 、 $-C(O)OK$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-NR^{8''}R^{9''}$ 和 $-SO_2-NR^{8''}R^{9''}$ ，其中 $R^{8''}$ 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 羟基烷基、苯基或苄基， $R^{9''}$ 独立地具有 $R^{8''}$ 的含义，或者 $R^{8''}$ 和 $R^{9''}$ 共同为四亚甲基、五亚甲基或 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 。特别优选的化合物是这样的化合物，其中 R^2 为氢、甲基、乙基、 $HO(O)CCH_2CH_2-$ 、 $NaOC(O)CH_2CH_2-$ 或 $R^{8''}R^{9''}NC(O)CH_2CH_2-$ ， $R^{8''}$ 和 $R^{9''}$ 彼此独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_4 羟基烷基、苯基、苄基或共同为吗啉代。

本发明第一种优选的实施方案包含式 IA 化合物



其中 X、 R^1 、 R^2 、 R^{T1} 和 R^{T2} 具有如上含义。

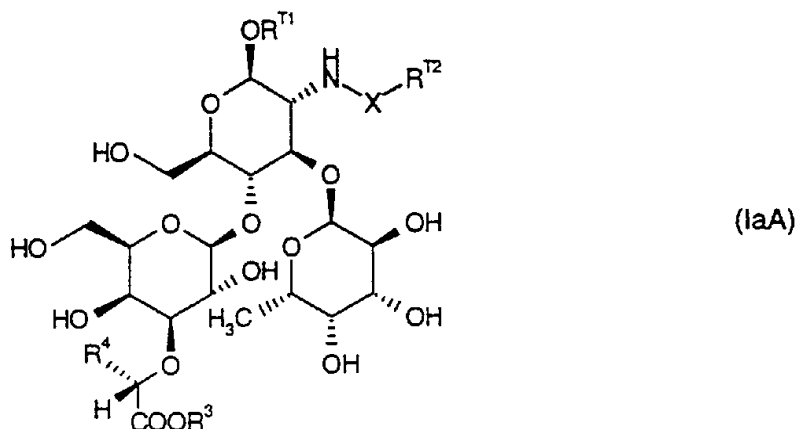
X 中的 Q 优选为 NH、O 或 S。X 优选为 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(S)O-$ ，更优选为 $-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

本发明一个优选的实施方案是这样的式 IA 化合物，其中 R^{T1} 为 C_1 - C_{12} 烷基，它是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自 OH、卤素、 $C(O)OR^{s1}$ 、 $OC(O)R^{s4}$ 、 $C(O)R^{s2}$ 、硝基、 NH_2 、氰基、 SO_3M_y 、 OSO_3M_y 、 $NR^{20}SO_3M_y$ ，其中 R^{s1} 、 R^{s4} 、 R^{s2} 、 R^{20} 、y 和 M 定义同上。本发明更优选的一个实施方案是这样的式 IA 化合物，其中 R^{T1} 为 C_1 - C_{12} 烷基，它是未取代的或者被一个或多个、优选为一个 $C(O)OR^{s1}$ 取代，其中 R^{s1} 定义同上。最优选地， R^{T1} 为被 $C(O)OC_1$ - C_{12} 烷基或 $C(O)ONa$ 取代的 C_1 - C_{12} 烷基。 R^{T1} 的一个具体优选的含义为 $(CH_2)_8C(O)OCH_3$ 或 $(CH_2)_8C(O)ONa$ 。

本发明的一个优选的实施方案是这样的式 IA 化合物，其中 R^{T2} 为

C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 C₅-C₉ 杂芳基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自 OH、卤素、硝基、NH₂、氰基、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₁-C₁₂ 烷氧基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 环烯基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烯基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳氧基、C₅-C₉ 杂芳基、C₅-C₉ 杂芳氧基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₇-C₁₁ 芳烷氧基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C₈-C₁₁ 芳烯基、C₇-C₁₀ 杂芳烯基。更优选的式 Ia 化合物是这样的化合物，其中 R^{T2} 为 C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 C₅-C₉ 杂芳基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自 OH、C₁-C₁₂ 烷基、C₆-C₁₀ 芳基或 C₅-C₉ 杂芳基。R^{T2} 的最优选含义为 -3,5-(OH)₂C₆H₃、-3,4-(OH)₂C₆H₃、-3,4-(OCH₃)₂C₆H₃、-2-(OH)C₆H₄ 和胸腺嘧啶基，尤其优选的是 -3,4-(OH)₂C₆H₃ 和 -3,4-(OCH₃)₂C₆H₃。

本发明的一个特别优选的实施方案包含式 IaA 化合物



其中 X、R³、R⁴、R^{T1} 和 R^{T2} 定义同上。

优选的式 IaA 化合物是这样的化合物，其中 X 为 -C(O)-、-C(S)-、-S(O)₂-、-C(O)Q-或-C(S)Q-，其中 Q 为 NH、O 或 S；R³ 为氢或 M_y；R⁴ 为 C₇-C₁₁ 芳烷基、C₃-C₁₂ 环烷基或 C₁-C₁₂ 烷基，它们是未取代的或被一个或多个取代基取代，取代基选自 NH₂、C₃-C₁₂ 环烷基、伯氨基、仲氨基、磺酰氨基、脲基和氨基碳酸氨基；R^{T1} 为 C₁-C₁₂ 烷基，它是未取代的或者被一个或多个取代基取代，取代基选自 OH、卤素、C(O)OR^{s1}、OC(O)R^{s4}、C(O)R^{s2}、硝基、NH₂、氰基、SO₃M_y、OSO₃M_y、NR²⁰SO₃M_y，其中 R^{s1}、R^{s4}、R^{s2}、R²⁰、y 和

M 定义同上; R^{T2} 为 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_5-C_9 杂芳基, 它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代, 取代基选自 OH、卤素、硝基、 NH_2 、氰基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 C_5-C_9 杂芳基、 C_5-C_9 杂芳氧基、 C_7-C_{11} 芳烷基、 C_7-C_{11} 芳烷氧基、 C_6-C_{10} 杂芳烷基、 C_8-C_{11} 芳烯基和 C_7-C_{10} 杂芳烯基。

更优选的式 IaA 化合物是这样的化合物, 其中 X 为 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(S)O-$; R^3 为氢或 M_y , 其中 y 和 M 定义同上; R^4 为 $CH_2-C_6H_5$ 、 $(CH_2)_2-C_6H_5$ 、环己基、甲基、乙基或异丙基, 它们是未取代的或被一个或多个取代基取代, 取代基选自 NH_2 、 C_3-C_{12} 环烷基、伯氨基、仲氨基、磺酰氨基、脲基和氨基碳酰氨基; R^{T1} 为 C_1-C_{12} 烷基, 它是未取代的或者被一个或多个 $C(O)OR^{s1}$ 取代, 其中 R^{s1} 定义同上; R^{T2} 为 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_5-C_9 杂芳基, 它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代, 取代基选自 OH、 C_1-C_{12} 烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_5-C_9 杂芳基。

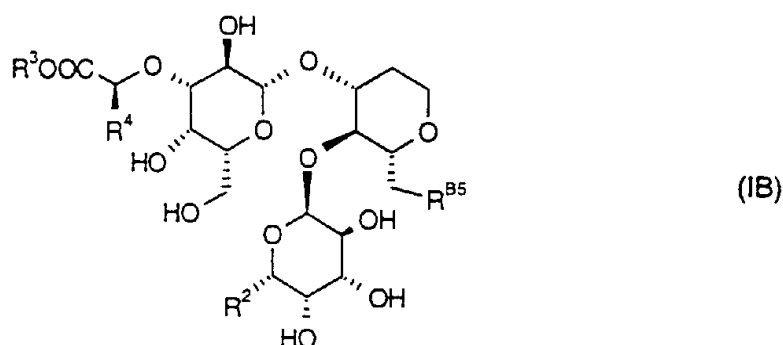
最优选的式 IaA 化合物是这样的化合物, 其中 X 为 $-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$; R^3 为氢或 M_y , 其中 y 和 M 定义同上; R^4 为 R'^4 ; R^{T1} 为被 $C(O)OR^{s1}$ 取代的 C_1-C_{12} 烷基, 其中 R^{s1} 定义同上; R^{T2} 为 $-3,5-(OH)_2C_6H_3$ 、 $-3,4-(OH)_2C_6H_3$ 、 $-3,4-(OCH_3)_2C_6H_3$ 、 $-2-(OH)C_6H_4$ 或胸腺嘧啶基。

尤其优选的式 IaA 化合物是这样的化合物, 其中 X 为 $-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$; R^3 为氢或 M_y ; R^4 为 $CH_2-C_6H_5$ 、 $(CH_2)_2-C_6H_5$ 、环己基、甲基、乙基或异丙基, 它们是未取代的或被一个或多个取代基取代, 取代基选自 NH_2 、环己基、 C_6-C_{10} 芳基、 $R^8C(O)N(R^9)-$ 、 $R^8S(O)_2N(R^9)-$ 、 $R^8NHC(O)NR^9-$ 、 $NR^9C(O)NHR^8$ 和 R^8R^9N- , 其中 R^8 、 R^9 、 R^8' 和 R^9' 彼此独立为氢、 C_1-C_{12} 烷基、环己基、苯基、萘基或 C_7-C_{11} 芳烷基, 它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代, 取代基选自 OH、F、Cl、 $C(O)ONa$ 、硝基、氰基、 SO_3Na 、 C_1-C_6

烷基、甲氧基和苯基； R^{T1} 为被 $C(O)OC_1-C_{12}$ 烷基取代的 C_1-C_{12} 烷基； R^{T2} 为 $-3,4-(OH)_2C_6H_3$ 和 $-3,4-(OCH_3)_2C_6H_3$ 。

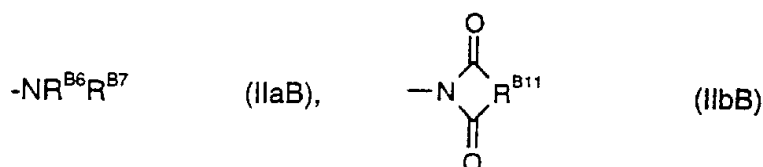
在这些式 IaA 化合物中，优选的是其中 X 为 $-C(O)-$ 或 $-C(O)O-$ ； R^3 为氢、K 或 Na； R^4 为 R^{T4} ； R^{T1} 为 CH_3 ； R^{T2} 为 $-3,4-(OH)_2C_6H_3$ 或 $-3,4-(OCH_3)_2C_6H_3$ 的化合物。

本发明第二种优选的实施方案涉及式 IB 化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{B5} 具有如上含义。

在式 IB 化合物的一个具体实施方案中， R^{B5} 对应为式 IIaB 或 IIbB 的一个基团



其中

R^{B6} 为氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_5-C_9 杂芳基、 C_7-C_{11} 芳烷基、 C_6-C_{10} 杂芳烷基、 C_9-C_{11} 芳烯基或 C_8-C_{10} 杂芳烯基；

R^{B7} 为 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_5-C_9 杂芳基、 C_7-C_{11} 芳烷基、 C_6-C_{10} 杂芳烷基、 C_9-C_{11} 芳烯基、 C_8-C_{10} 杂芳烯基、 $C(O)OR^{S1}$ 、 $C(O)R^{B8}$ 、 SO_2R^{10} 或 SO_3M_y ，其中 R^{B8} 为氢、 $C(O)OR^{S1}$ 、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_5-C_9 杂

芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C₉-C₁₁芳烯基、C₈-C₁₀杂芳烯基、伯氨基或仲氨基；R^{s1}、R¹⁰、y和M定义同上；

R^{B11}为C₂-C₄亚烷基、C₂-C₄亚链烯基、1,2-C₃-C₁₂亚环烷基、1,2-C₃-C₁₂亚环烯基、1,2-C₂-C₁₁亚杂环烷基、1,2-C₂-C₁₁亚杂环烯基、1,2-C₆或C₁₀亚芳基、1,2-C₅-C₉亚杂芳基、1,2-C₈-C₁₁亚芳烷基或1,2-C₆-C₁₀亚杂芳烷基；且烷基、链烯基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳烯基和杂芳烯基是未取代的或者被一个或多个选自上述取代基组的取代基取代。

优选的式IB化合物是其中R³为H、K或Na的化合物。

优选的式IB化合物是这样的化合物，其中R⁴为R^{4b}，R^{4b}为C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基或C₂-C₁₁杂环烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基是未取代的或者被一个或多个如上定义的取代基取代，优选地R⁴为未取代或取代的C₁-C₆烷基，更优选为被C₃-C₁₂环烷基取代的甲基。特别优选的式IB化合物是其中R⁴为环己基-甲基的那些化合物。

在本发明的一个具体实施方案中，R^{B5}为伯氨基或酰氨基，优选为酰氨基。

优选地，R^{B5}对应为式IIaB或IIbB的一个基团，其中R^{B6}为氢、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₆或C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基或C₆-C₁₀杂芳烷基；R^{B7}为C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₆或C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、C(O)OR^{s1}、C(O)R^{B8}、SO₂R¹⁰或SO₃M_y，其中R¹⁰、y和M定义同上，R^{s1}为M_y、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₆或C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基或C₆-C₁₀杂芳烷基；R^{B8}为氢、C(O)OR^{s1}、C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₂-C₁₁杂环烷基、C₆或C₁₀芳基、C₅-C₉杂芳基、C₇-C₁₁芳烷基、C₆-C₁₀杂芳烷基、伯氨基或仲氨基；R^{B11}为C₂-C₄亚烷基、1,2-C₃-C₁₂亚环烷基或1,2-C₆或C₁₀亚芳基；且烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基是未取代的或者被一个或多个如上定义的取代基取代。优选地，R^{B5}对应为式IIaB或IIbB的一个基

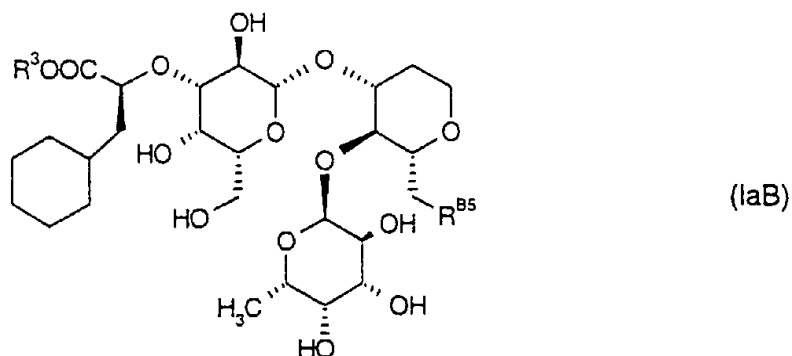
团, 其中 R^{B6} 为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基; R^{B7} 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $C(O)OR'^{s1}$ 、 $C(O)R'^{B8}$ 、 $SO_2R'^{10}$ 或 SO_3M_y , 其中 R'^{s1} 为 M_y 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基; R'^{B8} 为氢、 $C(O)OR'^{s1}$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、伯氨基或仲氨基; R'^{10} 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基; R^{B11} 为 1,2- C_6 或 C_{10} 亚芳基; 且烷基、环烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、硝基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基; M_y 为 K 或 Na。更优选地, R^{B5} 对应为式 IIaB 的一个基团, 其中 R^{B6} 为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基; R^{B7} 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $C(O)OR'^{s1}$ 、 $C(O)R'^{B8}$ 、 $SO_2R'^{10}$ 或 SO_3M_y , 其中 R'^{s1} 、 R'^{B8} 、 R'^{10} 、 y 和 M 定义同上; 且烷基、环烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、硝基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基。最优选地, R^{B5} 对应为式 IIaB 的一个基团, 其中 R^{B6} 为氢或 C_1 - C_{12} 烷基; R^{B7} 为 C_1 - C_{12} 烷基、 $C(O)OC_1$ - C_{12} 烷基、 $C(O)R^{B8}$ 、 SO_2C_6 或 C_{10} 芳基或 SO_3M_y ; R^{B8} 为 $C(O)OM_y$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基或伯氨基; 且烷基、环烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、硝基、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基或 C_6 或 C_{10} 芳基。尤其优选的化合物是这样的化合物, 其中 R^{B5} 对应为式 IIaB 的一个基团, 其中 R^{B6} 为氢、甲基或苄基; R^{B7} 为甲基、苄基、 $C(O)OR^{s1a}$ 、 $C(O)R^{B8a}$ 、 SO_2R^{10a} 或 SO_3Na , 其中 R^{s1a} 为甲基或被一个或多个取代基取代的甲基, 取代基选自苯基、被一个或多个选自甲氧基和硝基的取代基取代的苯基、和萘基; R^{B8a} 为 $C(O)ONa$ 、被一个或多个苯基取代的甲基、被苯基取代的乙基、环己基、苯基、被一个或多个选自甲氧基、氯、硝基、苯基和三氟甲基的取代基取代的苯基、萘基、 $NH(CH_2)_2COONa$ 、 NHC_6H_5 或 $NHCH_2CH_3$; R^{10a} 为甲苯基。

最优选地, R^{B5} 为 R'^{B5} , R'^{B5} 为 $-NHC(O)CH_2C_6H_5$ 、 $-NHC(O)$

CH(C₆H₅)₂、-NHSO₃Na、-NHC(O)(CH₂)₂C₆H₅、-NHC(O)C₆H₁₁、-NHC(O)C₆H₅、-NHC(O)C₆H₄(4-OCH₃)、-NHCH₂C₆H₅、-NHC(O)C₆H₃(3,4-OCH₃)₂、-NHC(O)C₆H₄(4-Cl)、-NHC(O)C₆H₄(4-NO₂)、-NHC(O)C₆H₄(4-C₆H₅)、-NHC(O)C₆H₄(4-CF₃)、-NHC(O)COONa、-NHC(O)-2-萘基、-NHC(O)-1-萘基、-NHC(O)NH(CH₂)₂COONa、-NHC(O)NHC₆H₅、-NHC(O)NHCH₂CH₃、-NHC(O)OCH₂C₆H₅、-NHC(O)OCH₂C₆H₂(4,5-OCH₃)₂(2-NO₂)、-NHC(O)OCH₂C₆H₄(4-NO₂)、-NHSO₂C₆H₄(4-CH₃)、-NHC(O)OCH₂-2-萘基、-NHCH₃、-N(CH₂C₆H₅)₂、-N(CH₃)C(O)C₆H₅、-N(CH₂C₆H₅)C(O)C₆H₅或-苯二甲酰亚氨基。

作为 R^{B5}，尤其优选的是-NHC(O)CH(C₆H₅)₂、-NHC(O)C₆H₁₁、-NHC(O)C₆H₄(4-C₆H₅)、-NHC(O)C₆H₅、-NHC(O)C₆H₄(4-OCH₃)、-NHC(O)C₆H₃(3,4-OCH₃)₂、-NHC(O)C₆H₄(4-Cl)、-NHC(O)C₆H₄(4-NO₂)、-NHC(O)-2-萘基、-NHC(O)NHC₆H₅、-NHC(O)OCH₂C₆H₅、-NHSO₃Na、-NHCH₂C₆H₅或-N(CH₂C₆H₅)₂。

本发明一个特别优选的实施方案包含式 IaB 化合物



其中 R³ 为氢或 M_y，R^{B5} 为一个如上定义的式 IIaB 或 IIbB 基团。

优选的式 IaB 化合物是这样的化合物，其中 R³ 为 H、K 或 Na；R^{B6} 为氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₆ 或 C₁₀ 芳基、C₅-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基或 C₆-C₁₀ 杂芳烷基；R^{B7} 为 C₁-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₂-C₁₁ 杂环烷基、C₆ 或 C₁₀ 芳基、C₅-C₉ 杂芳基、C₇-C₁₁ 芳烷基、C₆-C₁₀ 杂芳烷基、C(O)OR^{s1}、C(O)R^{B8}、SO₂R¹⁰ 或 SO₃M_y，其中 R^{s1}、R¹⁰、y 和 M 定义同上；R^{B8} 为氢、

$C(O)OR'^{s1}$ 、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_5-C_9 杂芳基、 C_7-C_{11} 芳烷基、 C_6-C_{10} 杂芳烷基、伯氨基或仲氨基； R^{B11} 为 C_2-C_4 亚烷基、 $1,2-C_3-C_{12}$ 亚环烷基或 $1,2-C_6$ 或 C_{10} 亚芳基；且烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基是未取代的或者被一个或多个如上定义的取代基取代。

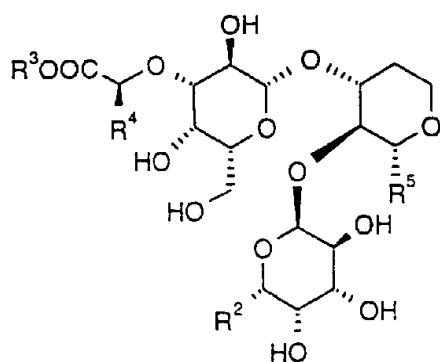
更优选的式 IaB 化合物是这样的化合物，其中 R^3 为 H、K 或 Na； R^{B6} 为氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基； R^{B7} 为 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $C(O)OR''^{s1}$ 、 $C(O)R'^{B8}$ 、 $SO_2R'^{10}$ 或 SO_3M_y ，其中 R''^{s1} 、 R'^{B8} 、 R'^{10} 、 y 和 M 定义同上； R^{B11} 为 $1,2-C_6$ 或 C_{10} 亚芳基；且烷基、环烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、硝基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基。

最优选的式 IaB 化合物是这样的化合物，其中 R^3 为 H、K 或 Na； R^{B6} 为氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基； R^{B7} 为 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $C(O)OR''^{s1}$ 、 $C(O)R'^{B8}$ 、 $SO_2R'^{10}$ 或 SO_3M_y ，其中 R''^{s1} 、 R'^{B8} 、 R'^{10} 、 y 和 M 定义同上；且烷基、环烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、硝基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基或 C_6 或 C_{10} 芳基。

尤其优选的式 IaB 化合物是这样的化合物，其中 R^3 为 H、K 或 Na； R^{B6} 为氢或 C_1-C_{12} 烷基； R^{B7} 为 C_1-C_{12} 烷基、 $C(O)OC_1-C_{12}$ 烷基、 $C(O)R^{B8}$ 、 SO_2C_6 或 C_{10} 芳基或 SO_3M_y ，其中 R^{B8} 为 $C(O)OM_y$ 、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基或伯氨基；且烷基、环烷基和芳基是未取代的或者被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、硝基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_6 或 C_{10} 芳基。

尤其优选的式 IaB 化合物是这样的化合物，其中 R^3 为 H、K 或 Na； R^{B6} 为氢、甲基或苄基； R^{B7} 为甲基、苄基、 $C(O)OR^{s1a}$ 、 $C(O)R^{B8a}$ 、 SO_2R^{10a} 或 SO_3Na ，其中 R^{s1a} 、 R^{B8a} 和 R^{10a} 定义同上。

本发明第三种优选的实施方案涉及式 IC 化合物



(IC)

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有如上含义。

优选的式 IC 化合物是其中 R^3 为 H、K 或 Na 的化合物。

优选的式 IC 化合物是其中 R^4 为如上定义的 R^{4a} 的化合物。

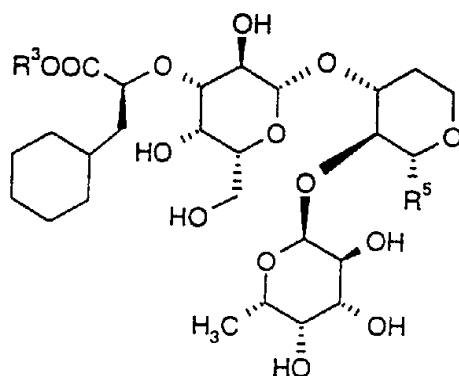
在本发明的一个具体实施方案中， R^5 为 $X'-R^{T1C}$ 、 $C(O)NR^{T2C}R^{T3C}$ 或 $C(O)OR^{T5C}$ ，其中 X' 为 C_1 - C_4 亚烷基， R^{T1C} 、 R^{T2C} 、 R^{T3C} 和 R^{T5C} 定义同上。

优选地， R^5 为 $X'-R^{T1C}$ 或 $C(O)OR^{T5C}$ ，其中 X' 、 R^{T1C} 和 R^{T5C} 定义同上。

更优选这样的式 IC 化合物，其中 R^5 为 $X'-R^{T1Ca}$ 或 $C(O)OR^{T5C}$ ，其中 X' 和 R^{T5C} 定义同上， R^{T1Ca} 为氢或 OR^{T6C} ，其中 R^{T6C} 定义同上。

最优选这样的式 IC 化合物，其中 R^5 为 $X'-R^{T1C}$ 或 $C(O)OR^{T5C}$ ，其中 X' 为 C_1 - C_4 亚烷基， R^{T1C} 为氢或 OH， R^{T5C} 为氢或 M_y 。优选地， R^5 为 CH_2OH 、 CH_3 或 $C(O)ONa$ 。

特别优选的式 IC 化合物是式 IaC 化合物



(IaC)

其中 R^3 为氢、K 或 Na； R^5 为 $X'-R^{T1C}$ 、 $C(O)NR^{T2C}R^{T3C}$ 或 $C(O)OR^{T5C}$ ，其中 X' 、 R^{T1C} 、 R^{T2C} 、 R^{T3C} 和 R^{T5C} 定义同上。

更优选的是这样的式 IaC 化合物，其中 R^3 为氢、K 或 Na； R^5 为

$X'-R^{T1Ca}$ 或 $C(O)OR^{T5Ca}$, 其中 X' 、 R^{T1Ca} 和 R^{T5Ca} 定义同上。

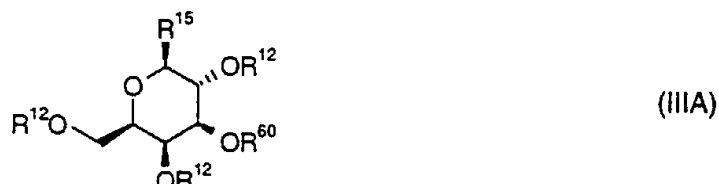
最优选的是这样的式 IaC 化合物, 其中 R^3 为氢、K 或 Na; R^5 为 $X'-R^{T1C}$ 或 $C(O)OR^{T5C}$, 其中 X' 为 C_1-C_4 亚烷基, R^{T1C} 为氢或 OH; R^{T5C} 为氢或 M_y 。更优选地, R^5 为 CH_2OH 、 CH_3 或 $C(O)ONa$ 。

本发明也包含式 I 化合物的制备方法, 其中使相应的半乳糖-GlcNAc-二糖或半乳糖-四氢吡喃二聚物与相应的岩藻糖衍生物连接, 或者使相应的岩藻糖-GlcNAc-二糖或岩藻糖-四氢吡喃二聚物与相应的半乳糖连接, 其中在生成二聚物或三聚物之前或之后可选地引入基团 R^1 、 R^{T1} 、 $X-R^{T2}$ 、 R^{B5} 和/或 R^5 。如果需要的话, 除去一个或多个保护基团, 并将如此得到的化合物转化成盐。

在式 IA 化合物的一种优选制备方法中, 使相应的半乳糖-GlcNAc-二糖与相应的岩藻糖衍生物连接, 或者使相应的岩藻糖-GlcNAc-二糖与相应的半乳糖连接, 其中在生成二聚物或三聚物之前或之后可选地引入基团 R^1 、 R^{T1} 和 $X-R^{T2}$ 。

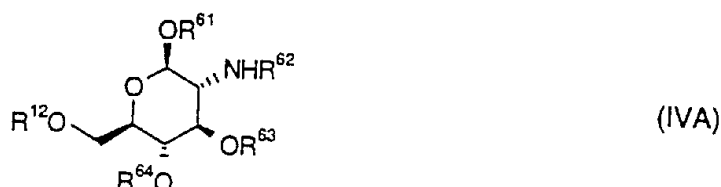
式 IA 化合物的代表性制备方法包括

(A1)使一种式 IIIA 化合物



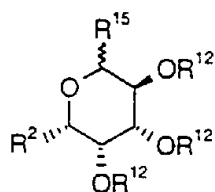
其中每个 R^{12} 独立地为氢或一个保护基团, R^{60} 为 R^1 或一个保护基团, R^{15} 为一个离去基团,

与一种式 IVA 化合物反应,



其中 R^{12} 定义同上, R^{61} 为 R^{T1} 或一个保护基团, 或者 OR^{61} 为 R^{15} , R^{62} 为氢、一个保护基团或 $X-R^{T2}$, R^{63} 为氢或一个保护基团, R^{64} 为氢或一个保护基团, 或者 R^{12} 与 R^{64} 共同构成一个保护基团, 以及

(A2)使所得二糖与一种式 VA 化合物反应,



(VA)

其中 R^2 、 R^{12} 和 R^{15} 定义同上；其中在步骤(A1)或步骤(A2)之前或之后可选地引入基团 R^1 、 R^{T1} 和 $X-R^{T2}$ ；如果需要的话，除去保护基团；或者

(B1)使一种式 VA 化合物与一种式 IVA 化合物反应，以及

(B2)使所得二糖与一种式 IIIA 化合物反应；其中在步骤(B1)或步骤(B2)之前或之后可选地引入基团 R^1 、 R^{T1} 和 $X-R^{T2}$ ；如果需要的话，除去保护基团。

例如，使一种式 IVA 化合物与 $R^{T1}-OH$ 反应，然后与一种式 VA 化合物反应，藉此可制得式 Ia 化合物。使所得化合物与 $R^{T2}-X-R^{14}$ 反应，其中 R^{14} 为一个离去基团，然后与一种式 IIIA 化合物反应，最后与 R^1-R^{13} 反应，其中 R^{13} 为一个离去基团。如果需要的话，除去保护基团，使式 IA 化合物转化成盐。

正如将被意识到的那样，该反应方案是一个例子，可以以不同的顺序进行反应，以制备式 IA 化合物。

式 IIIA、IVA 和 VA 化合物是已知的，或者可以按照本领域已知并付诸实践的方法获得。

羟基保护基团在糖与核苷酸化学中一般是已知的，例如如 Greene 和 Wuts 所述（《有机合成中的保护基团》Wiley，纽约(1991)）。这样的保护基团实例为：直链与支链的 C_1-C_8 烷基、特别是 C_1-C_4 烷基，例如甲基、乙基、正与异丙基、正、异与叔丁基；苄基、甲基苄基、二甲苯基、甲氧基苄基、二甲氧基苄基、溴苄基、2,4-二氯苄基；二苯基甲基、二(甲基苯基)甲基、二(二甲苯基)甲基、二(甲氧基苄基)甲基、二(二甲氧基苄基)甲基、三苯基甲基、三-4,4',4''-叔丁基苯基甲基、二对茴香基苯基甲基、三(甲基苯基)甲基、三(二甲苯基)甲基、甲氧基苄基(二苯基)甲基、二(甲氧基苄基)苯基甲基、三(甲氧基苄基)甲基、三(二甲氧基苄基)甲基；三苯基甲硅烷基、烷基二苯基甲硅烷基、二烷基苯基甲硅烷基和三烷基甲硅烷基，其中烷基具有 1 至 20 个、优选为 1 至 12

优选地， R^{12} 与 R^{64} 共同构成一个优选具有1至12个、更优选为1至8个C原子的亚烷基。这些保护基团可以在中性或弱酸性条件下除去。 R^{12} 与 R^{64} 共同构成的具体的亚烷基例如未取代的、或者烷基或烷氧基取代的亚苄基。

(IVB)

(a) 当 R^{B6} 为氢, 并且

与一种式 VB 的醛反应,



其中 $R^{B7'}$ 为氢、 C_1-C_{11} 烷基、 C_2-C_{11} 链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_7-C_{10} 芳烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_6-C_9 杂芳烷基、 C_5-C_9 杂芳基、 C_8-C_{10} 芳烯基或 C_7-C_9 杂芳烯基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代；或者

(a2) R^{B7} 为 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_7-C_{11} 芳烷基、 C_6-C_{10} 杂芳烷基、 C_9-C_{11} 芳烯基、 C_8-C_{10} 杂芳烯基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代时，

与一种式 VIaB 或 VIbB 的酮反应，



其中每个 $R^{B7'}$ 和 $R^{B7''}$ 独立地为 C_1-C_{11} 烷基、 C_2-C_{11} 链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_7-C_{10} 芳烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_6-C_9 杂芳烷基、 C_5-C_9 杂芳基、 C_8-C_{10} 芳烯基、 C_7-C_9 杂芳烯基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代； R^{B12} 为 C_3-C_{10} 亚烷基或 C_3-C_{10} 亚链烯基，例如环丁烷酮、环癸烷酮、环丁烯酮和环癸烯酮，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代；或者

(a3) R^{B7} 为 $C(O)OR^{s1}$ 、 $C(O)R^{B8}$ 或 SO_2R^{10} ，其中 R^{s1} 和 R^{10} 定义同上， R^{B8} 为氢、 $C(O)OR^{s1}$ 、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 环烯基、 C_2-C_{11} 杂环烷基、 C_2-C_{11} 杂环烯基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 C_5-C_9 杂芳基、 C_7-C_{11} 芳烷基、 C_6-C_{10} 杂芳烷基、 C_9-C_{11} 芳烯基或 C_8-C_{10} 杂芳烯基；且烷基、链烯基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳烯基和杂芳烯基是未取代的或者被一个或多个取代基取代时，

与一种式 VIIB 化合物反应，



其中 $R^{B7''}$ 为 $C(O)OR^{s1}$ 、 $C(O)R^{B8}$ 或 SO_2R^{10} ，其中 R^{s1} 、 R^{B8} 和 R^{10} 定义同上， R^{13} 为一个离去基团；或者

(a4) R^{B7} 为 $C(O)R^{B8}$ ，其中 R^{B8} 为伯氨基或仲氨基时，

与一种异氰酸酯反应，



其中 $\text{R}^{8'}$ 为氢、 SO_2R^{10} 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_8\text{-C}_{16}$ 芳烯基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代；

(a5) $\text{R}^{\text{B}7}$ 为 SO_3M_y ，其中 M_y 具有上述含义时，
与一种式 IXB 配合物反应，



(b) 当 $\text{R}^{\text{B}6}$ 为 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ 芳烯基或 $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基，并且

(b1) $\text{R}^{\text{B}7}$ 为 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烯基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ 芳烯基或 $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代时，

随后与一种式 VB 的醛或式 VIaB 或 VIbB 的酮反应；

(b2) $\text{R}^{\text{B}7}$ 为 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{s}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}8}$ 或 SO_2R^{10} ，其中 $\text{R}^{\text{s}1}$ 为氢、 M_y 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基； $\text{R}^{\text{B}8}$ 为氢、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{s}1}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烯基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ 芳烯基或 $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基； R^{10} 为 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 C_6 或 C_{10} 芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基，它们是未取代的或者被一个或多个取代基取代时，

随后与一种式 VB 的醛和一种式 VIIIB 化合物反应；或者

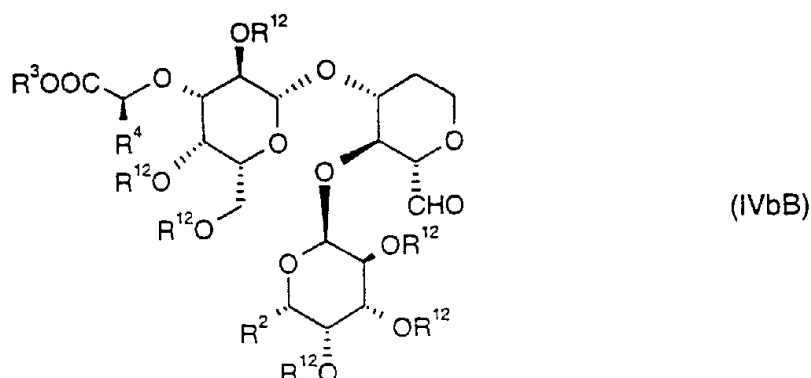
(b3) $\text{R}^{\text{B}7}$ 为 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}8}$ ，其中 $\text{R}^{\text{B}8}$ 为伯氨基或仲氨基时，

随后与一种式 VB 的醛和一种式 VIIIB 化合物反应；

(b4) $\text{R}^{\text{B}7}$ 为 SO_3M_y 时，

随后与一种式 VB 的醛和一种式 IXB 化合物反应。

通过用一种芳族胺还原性胺化式 IVbB 化合物，



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 定义同上， R^{12} 为氢或一个保护基团，再可选地除去保护基团，进一步使所得化合物进行如上(b)所述反应，可制得式 IB 化合物，其中 R^{B5} 为一种式 IIaB 基团，其中 R^{B7} 为 C_6 -或 C_{10} -芳基或 C_5 - C_9 杂芳基。

通过使其中 R^2 、 R^3 和 R^4 定义同上的式 IVB 化合物与一种式 VIIbB 化合物反应，



其中 R^{B11} 具有上述含义；每个 R^{13} 独立地为一个离去基团，可制得其中 R^{B5} 为一种式 IIbB 基团的式 IB 化合物。

离去基团可以是：卤化物，例如氯化物、溴化物和碘化物，和酸盐 (oates)，例如式 $R^{B7''}-O^-$ （在这种情况下，式 VIIB 是一种 $R^{B7''}-O-R^{B7''}$ 酸酐）或醇盐（烷基- O^- ）。

式 VB 至式 IXB 化合物是已知的或者可以通过已知方法得到。

式 IVB 与式 IVbB 化合物是新颖的，构成本发明的一部分。它们可以从商业上可得到的 3,4,6-三乙酰氧基葡萄糖制得，通过

(a)去保护所述化合物，将其 6-位保护起来，与一种适当保护和活化的半乳糖偶合，用一个离去基团置换 6-保护基团，用一种 N-亲核试剂取代，与一种适当保护和活化的 L-岩藻糖偶合，向前面去保护的半乳糖残基上引入 $-CH(COOR^{B8})R^4$ 基团，其中 R^{B8} 为一种羧酸酯保护基团， R^4 具有上述含义，还原葡萄糖残基，除去岩藻糖保护基团，可选地还原 R^4 残基；或者

(b)还原所述化合物，将 6-位去保护，并使之转化为一种离去基团，与一种适当保护和活化的半乳糖偶合，与一种适当保护和活化的 L-岩藻糖偶合，用一种 N-亲核试剂取代 6-位，向前面去保护的半乳糖残基上引入-CH(COOR^{B8})R⁴基团，除去保护基团；或者

(c)还原所述化合物，去保护和保护其 4-位和 6-位，与一种适当保护和活化的半乳糖偶合，除去 4-和 6-保护基团，将 6-位转化为一种离去基团，用一种 N-亲核试剂取代，与一种适当保护和活化的 L-岩藻糖偶合，向前面去保护的半乳糖残基上引入-CH(COOR^{B8})R⁴基团，还原葡萄糖烯糖残基，除去岩藻糖保护基团；或者

(d)去保护所述化合物，将 6-位转化为一种离去基团，用一种 N-亲核试剂取代，与一种适当保护和活化的半乳糖偶合，与一种适当保护和活化的 L-岩藻糖偶合，向前面去保护的半乳糖残基上引入-CH(COOR^{B8})R⁴基团，还原葡萄糖烯糖残基，除去岩藻糖保护基团，可选地还原 R⁴残基；或者

(e)去保护所述化合物，将其 6-位保护起来，与一种适当保护和活化的半乳糖偶合，还原葡萄糖烯糖双键，使 6-位转化为一种离去基团，用一种 N-亲核试剂取代，与一种适当保护和活化的 L-岩藻糖偶合，向前面去保护的半乳糖残基上引入-CH(COOR^{B8})R⁴基团，还原葡萄糖烯糖残基，除去岩藻糖保护基团；或者

(f)去保护所述化合物，将其 6-位保护起来，与一种适当保护和活化的半乳糖偶合，随后与一种适当保护和活化的 L-岩藻糖偶合，向前面去保护的半乳糖残基上引入-CH(COOR^{B8})R⁴基团，保护其余的半乳糖羟基，去保护葡萄糖烯糖的 6-保护基团，氧化所述位置。

上述方法(a)至(e)例如可以使用一种适当保护和活化的半乳糖来进行，该半乳糖已经含有-CH(COOR^{B8})R⁴基团。该化合物例如可以从一种活化的半乳糖制得，通过在异头位置引入一种保护基团，去保护所述化合物，引入-CH(COOR^{B8})R⁴基团以保护残留羟基，去保护和活化异头位置。

适用于糖和糖基化作用的活化基团是本领域技术人员所已知的，例

如如 Toshima 与 Tatsuta (《化学评论》 93:1503(1993))、Paulsen (《应用化学国际英文版》 21:155(1982)) 和 Schmidt 与 Kinzy (《碳水化合物化学与生物化学进展》 50:21(1994)) 所述。

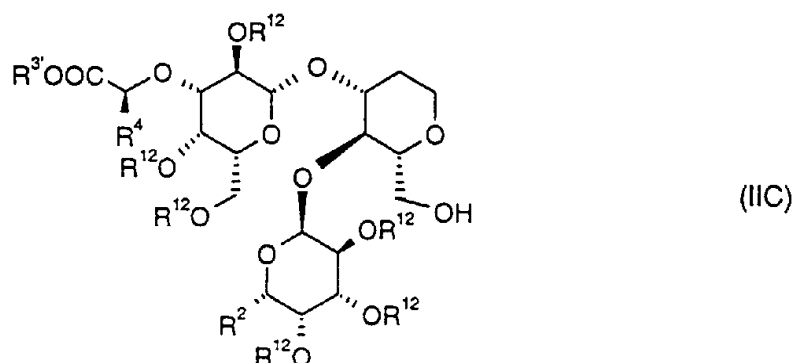
N-亲核试剂的实例为 NaN_3 、 NH_3 、伯胺和仲胺, 优选地, N-亲核试剂为 NaN_3 。

适用的还原条件为例如 H_2 , Pd/C 10%, MeOH; H_2 , Pd(OH) $_2$ /C 10%, 二噁烷/水 2/1; 或 H_2 , Rh/ Al_2O_3 5%, 二噁烷/水 2/1。

式 IVB、IVbB 化合物和式 VB、VIB、VIIB、VIII B 与 IXB 化合物分别可以使用等摩尔量, 或者过量使用更为有利, 例如用量至多 5 倍于、优选为 2 倍于式 IVB 或 IVbB 化合物的量。

羧酸酯保护基团的实例为酯, 优选为甲基酯和苄基酯。甲基酯优选在上述碱性条件下断裂, 苄基酯优选在上述还原条件下断裂。

通过转化一种式 IIC 化合物可以制得式 IC 化合物,



其中 R^2 和 R^4 具有上述含义, $\text{R}^{3'}$ 含义同 R^3 , 或者是一种保护基团, R^{12} 为一种应用本领域已知方法的保护基团。

该转化反应实例为例如

(A) 当 R^5 为 $\text{X}'\text{-R}^{\text{TIC}}$, 其中 X' 为亚甲基, R^{TIC} 为

(a) 氢时: 除去醇官能度;

(b) 卤素时: 将醇官能团转化为卤化物官能团;

(c) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ 杂烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烯基、 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ 芳烯基或 $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基时: 氧化该醇, 使所得醛与一种适当的 C-亲核试剂反应, 除去所得仲醇官能度;

(d) OR^{T6C} , 其中 R^{T6C} 为

(α) 氢时: 除去保护基团;

(β) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ 杂烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{11}$ 杂环烯基、 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ 芳烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 杂芳烷基、 $\text{C}_9\text{-C}_{11}$ 芳烯基或 $\text{C}_8\text{-C}_{10}$ 杂芳烯基时: 生成相应的醚;

(γ) $\text{SO}_3\text{R}^{\text{T5C}}$ 或 $\text{PO}_3\text{R}^{\text{T7C}}\text{R}^{\text{T8C}}$ 时: 用一种适当的 SO_3 或 PO_3 供体 (例如 $\text{SO}_3 \cdot$ 吡啶) 引入 SO_4 或 PO_4 官能团;

(δ) $\text{C(O)OR}^{\text{T9C}}$ 时: 与一种式 $\text{Hal-C(O)-OR}^{\text{T9C}}$ 化合物反应;

(ϵ) $\text{C(S)NR}^{\text{T2C}}\text{R}^{\text{T3C}}$ 或 $\text{C(O)NR}^{\text{T2C}}\text{R}^{\text{T3C}}$ 时: 例如与光气 $[\text{C(O)Cl}_2]$ 或硫光气 $[\text{C(S)Cl}_2]$ 反应, 用 $\text{HNR}^{\text{T2C}}\text{R}^{\text{T3C}}$ 取代所得碳酰氯/硫代碳酰氯;

(e) $\text{OC(O)R}^{\text{T4C}}$ 时: 生成相应的酯;

(f) SR^{T4C} 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{T9C}}$ 或 $\text{SO}_3\text{R}^{\text{T5C}}$ 时: 使醇基团转化为一种离去基团, 与一种适当的 S-亲核试剂反应, 可选地氧化所得 SR 基团;

(B) 当 R^5 为 $\text{X}'\text{-R}^{\text{T1C}}$, 其中 X' 为 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 亚烷基时: 进行(A(c)), 然后进行程序上的变体 A(a) 至 A(f) 之一;

(C) 当 R^5 为 $\text{C(O)NR}^{\text{T2C}}\text{R}^{\text{T3C}}$ 时: 氧化该醇, 使所得羧酸反应生成相应的酰胺;

(D) 当 R^5 为 $\text{C(O)R}^{\text{T4C}}$ 时: 氧化该醇, 可选地使所得醛与一种适当的 C-亲核试剂反应, 将所得仲醇官能度氧化为相应的酮;

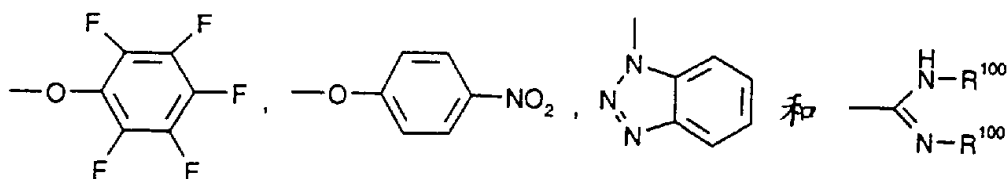
(E) 当 R^5 为 $\text{C(O)OR}^{\text{T5C}}$ 时: 氧化该醇, 可选地使所得羧酸反应生成相应的酯;

其中上述每个变体 ($[\text{A(d)}(\alpha)]$ 除外) 之后是除去保护基团。

式 IIC 化合物是新颖的, 构成本发明的一部分。它们可通过使相应的半乳糖-1,2-二脱氧葡萄糖-二糖与相应的岩藻糖衍生物连接, 或者使相应的岩藻糖-1,2-二脱氧葡萄糖-二糖与相应的半乳糖连接, 其中可选地在生成二聚体或三聚体之前或之后引入 $-\text{CH}(\text{COOR}^{3'})\text{R}^4$ 基团而制得。通过如上式 IA 化合物所公开的方法可以制得式 IIC 化合物, $-\text{CH}(\text{COOR}^{3'})\text{R}^4$ 基团是通过与 $\text{R}^{13}\text{-CH}(\text{COOR}^{3'})\text{R}^4$ 反应而引入的。

离去基团如 R^{13} 可以是一种卤化物或未取代的或卤代的 $R-SO_2-$ ，其中 R 为 C_1-C_{12} 烷基 - 特别是 C_1-C_6 烷基 - 和一、二或三氟甲基、 C_5-C_6 环烷基、苯基、苄基、 C_1-C_{12} 烷基苯基 - 特别是 C_1-C_4 烷基苯基、硝基苯基或 C_1-C_{12} 烷基苄基 - 特别是 C_1-C_4 烷基苄基，例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、苯、苄基和对甲苯磺酰基。优选的离去基团为 Cl 、 Br 、 I 、 $-SO_2CF_3$ （三氟甲磺酰基）和对硝基苯磺酰基， $-SO_2CF_3$ 是更优选的。

在 R^{14} 的含义中，离去基团例如为卤化物，如优选的氯化物和溴化物，尤其当 X 为 $-C(O)-$ 羧酸酯和例如下式基团时，



其中 R^{100} 例如为异丙基或环己基。

尤其可用于糖基化反应中，也就是在 R^{15} 的含义中的离去基团实例为 $-S-CH_3$ 、 $-S-CH_2-CH_3$ 、 $-S-Ph$ 、 $-O-C(=NH)-CCl_3$ 、 $-O-C(-O)-CH_3$ 、 $OP(OR)_2$ 和卤素，例如 Cl 、 Br 和 I 。这些离去基团可以是轴向位置或平伏位置。

在醚化反应之前通过甲锡烷基化作用对半乳糖残基的 $3-OH$ 基进行活化已被证明是有利的。特别适用于此目的是二烷基锡氧化物、二烷基锡烷氧化物和双(三烷基)锡氧化物。一些实例为氧化二丁基锡、二丁基锡(O -甲基)₂ 和(三丁基锡)₂O。优选使用化学计算量的活化剂。在这种情况下，反应分两步进行，也就是 a) 活化反应和 b) 例如与 $R^{T1}-OH$ 偶合。

实施例 1 中更详细描述了式 IA、IB 和 IC 化合物的制备方法。

如试验所示，式 I 化合物显示出重要的药理学性质，因此可用于治疗。特别是式 I 化合物抑制 E-选择蛋白对 SLe^a 的结合和 E-选择蛋白与其天然配体之间的相互作用，前者公开在实施例 C1 中，后者公开在实施例 C2 中。

因此该化合物可用于预防或治疗以选择蛋白在细胞粘附中的结合介导的症状或疾病，例如急性或慢性炎症或自体免疫疾病，如类风湿性

关节炎、哮喘、过敏性症状、牛皮癣、接触性皮炎、成人呼吸窘迫综合征、炎症性肠疾病和眼科炎症，传染病，如脓毒性休克、外伤性休克、血栓形成和不适当的血小板聚集，心血管疾病，如心脏病发作、再灌注损伤、多发性硬化和瘤性疾病，包括转移病势、中风和急性或慢性器官或组织移植排斥反应。

急性与慢性排斥反应在从供体到同种受体或不同种受体的器官或组织移植（同种移植或异种移植）中起一定作用。这类移植的器官或组织例如有心、肺、心肺联合、气管、肝、肾、脾、胰腺（完整或部分的，例如胰岛）、皮肤、肠或角膜，或任意上述的组合。

对上述用途来说，所需剂量当然要因给药方式、所治疗的特定疾病和所需效果而异。不过一般来说，获得满意结果的剂量率为 0.1 至约 100mg/kg/天，分 1、2、3 或 4 次/天给药，或以缓释方式给药。对大型哺乳动物、例如人的口服每日剂量一般适宜为约 50 至 1500mg，优选大约为 200 至 800mg。单位剂型适宜含有约 25mg 至 0.750g 的本发明化合物，以及一种药学上可接受的稀释剂或载体。

式 I 化合物可以通过任意常规的给药途径给药，例如肠内途径，优选为口服，例如以片剂或胶囊剂的方式，或者为胃肠外途径，例如以可注射溶液或悬浮液的方式。

药学上可接受的盐具体理解为碱金属盐和碱土金属盐，例如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐。钠与钾离子及其盐是优选的。

按照上文，本发明进一步提供了：

(a)作为一种药物使用的式 I 化合物或其药学上可接受的盐；

(b)在患者需要接受治疗时预防或治疗如上所示疾病的方法，该方法包括对所述患者给以有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐；

(c)药物组合物，含有药学上有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，以及一种药学上可接受的稀释剂或载体；

(d)用于制备药物的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，该药物用于如上(b)的方法。

该化合物可以单独给药，或者结合一种或多种其他抗炎剂或免疫抑

制剂给药, 例如结合环孢菌素 A 及其类似物、FK-506 及其类似物、雷帕霉素及其类似物、霉酚酸、mofetil 霉酚酸盐、咪唑立宾、15-脱氧精脒菌素、来氟米物、类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤 (AZA) 或抗淋巴细胞抗体或免疫毒素, 例如白细胞受体的单克隆抗体, 如 MHC、CD2、CD3、CD4 或 CD25; 尤其是与 T 细胞抑制剂结合, 例如环孢菌素 A 或 FK-506。该结合疗法进一步包含在本发明范围内, 例如按照上述 1 的方法进一步包括同时或顺序给以治疗或协同有效量的该第二免疫抑制剂或抗炎剂。

提供下列实施例以举例说明本发明, 但不限制本发明。

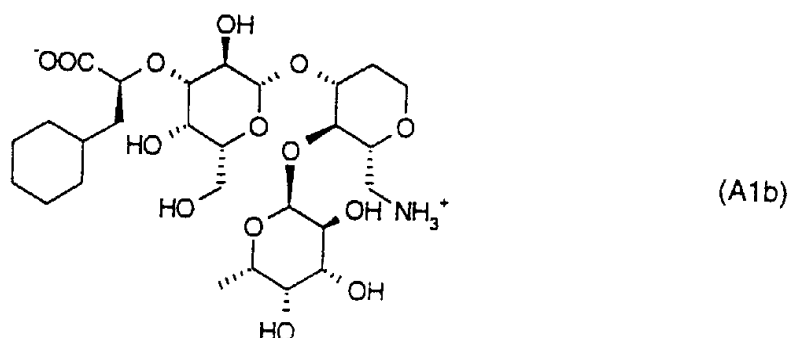
所用缩写为:

Ac: 乙酰基; Bz: 苯甲酰基; Bn: 苄基; Ph: 苯基; SEt: C_2H_5S ; HRP: 辣根过氧化物酶; BSA: 牛血清白蛋白; DMTST: 三氟甲磺酸二甲基(甲硫基)铈; OTf: 三氟甲磺酸盐; THG: 硫甘油; THF: 四氢呋喃; NBA: 间硝基苯甲醇; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DME: 1,2-二甲氧基乙烷; MeOH: 甲醇; PAA: 聚丙烯酰胺; SA: 抗生物素蛋白链菌素; TBDMS: 叔丁基二甲基甲硅烷基; PTSA: 对甲苯磺酸; RT: 室温; MW: 分子量; MS: 质谱; FAB: 快速原子轰击质谱。

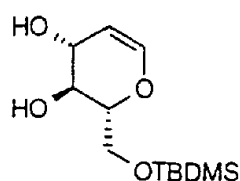
结构式中没有连接的连字符意为甲基。

A: 原料化合物的制备

实施例 A1b: 第 A1b 号化合物的制备

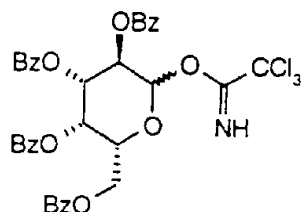


a) 在氩气、0 °C 下, 将按照 Kinzy 与 Schmidt 《四面体通讯》28:1981-1984(1987)制得的 2 (3.74g, 14mmol)



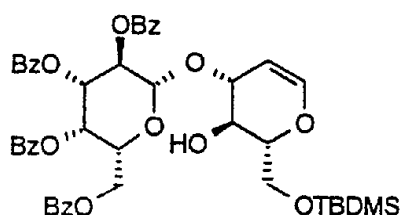
(2)

和亚胺酸酯 3



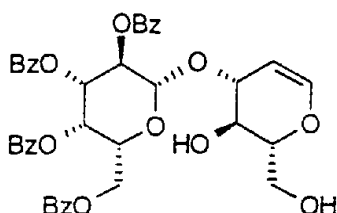
(3)

(Rio 等《碳水化合物研究》 219:71-90(1991)) (12.76g, 17mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (100ml)。加入 100 μl (1.8mmol)三氯甲磺酸三乙基甲硅烷基酯溶液 (117 μl , 在 2ml CH_2Cl_2 中)。4 小时后, 反应混合物用 NEt_3 (0.5ml)处理, 并蒸发。反复用硅胶闪式色谱法 (乙酸乙酯/己烷 = 1/3) 精制, 得到 4, 为一白色固体。



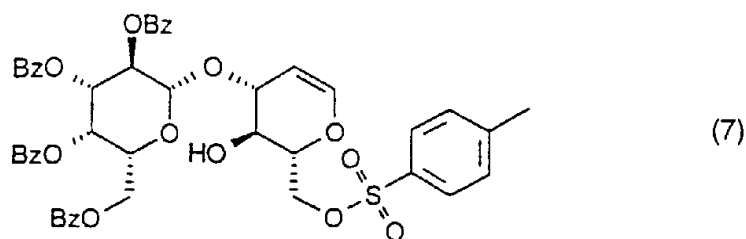
(4)

b)在一塑料容器中, 将 4 (740mg, 0.88mmol)溶于 120ml THF/吡啶 1/1。在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入 HF-吡啶配合物 70/30 (20ml)。2 小时后, 加入饱和 NaHCO_3 溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和 NH_4Cl 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并蒸发。通过硅胶闪式色谱法 (乙酸乙酯/己烷 = 1/1) 精制, 得到 6, 直接用在下一个步骤中。

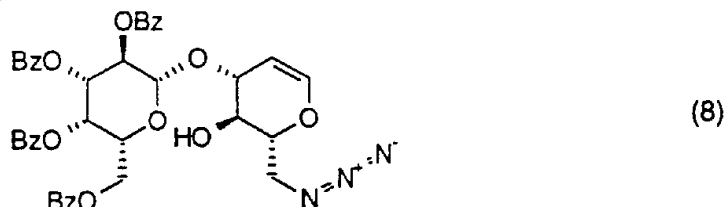


(6)

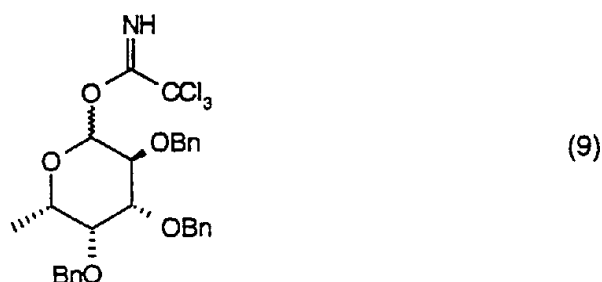
c)将 6 (1.145mg, 1.15mmol)、对甲苯磺酰氯(361mg, 1.89mmol)和无水吡啶(10ml)的无水 CH_2Cl_2 (100ml)溶液在回流下加热 7 天。反应混合物蒸发, 通过硅胶闪式色谱法 (乙酸乙酯/己烷 = 2/3) 精制, 按洗脱顺序得到 7 和回收的原料。



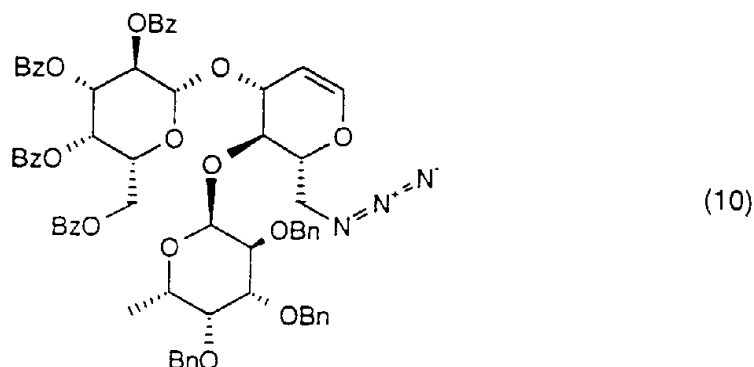
d) 将 7 (855mg, 0.97mmol) 和 NaN_3 (253mg, 3.89mmol) 的无水 DMF (10ml) 溶液搅拌 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取，有机层用水洗涤，用 MgSO_4 干燥，蒸发并通过硅胶闪式色谱法（乙酸乙酯/石油醚 = 1/2）精制，得到 8。



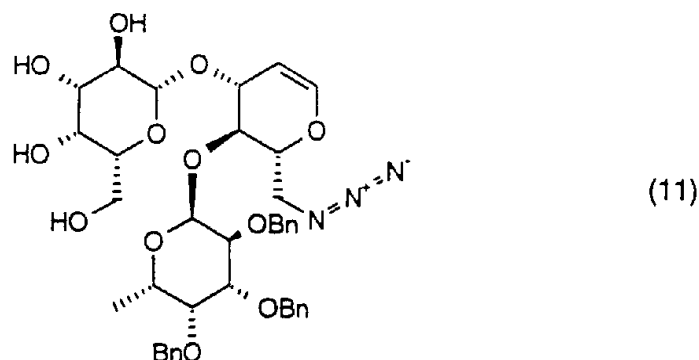
e) 在氩气下，将 8 (50mg, 0.066mmol) 和亚胺酸酯 9



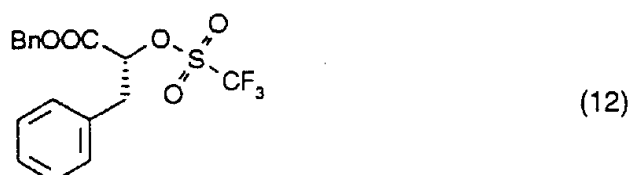
(Wegmann 和 Schmidt, 《碳水化合物研究》 184:254-261 (1988)) (58mg, 0.100mmol) 溶于乙醚(5ml)。加入 50 μl (0.05 当量) 三氟甲磺酸三乙基甲硅烷基酯溶液 (60 μl , 在 4ml 乙醚中)。15 分钟后，反应混合物用 NEt_3 处理，蒸发并反复通过硅胶闪式色谱法（乙酸乙酯/己烷 = 1/2）精制，随后用交联葡聚糖凝胶 LH20 进行凝胶过滤，用 MeOH 洗脱，得到 10。



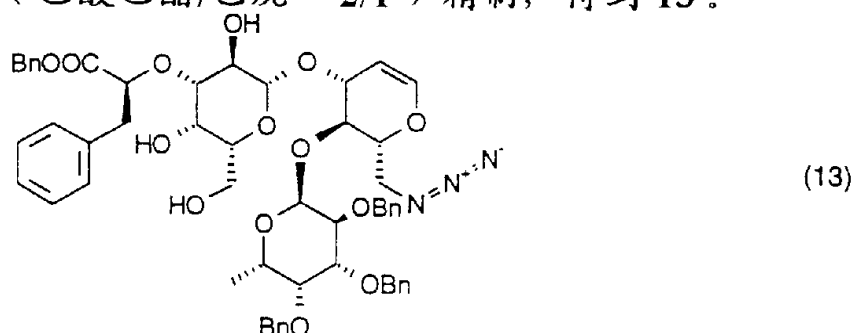
f)将 10 (160mg, 0.137mmol)的脱气 MeOH (10ml)溶液用催化量的 NaOMe 溶液处理。3 小时后, 反应混合物用粉碎的大孔树脂 15 中和, 经 hyflo 过滤, 蒸发并通过硅胶闪式色谱法 (氯仿/异丙醇 = 8/1) 精制, 得到 11。



g)在氩气下, 将 11 (1.17g, 1.56mmol)和二丁基氧化锡(Bu_2SnO) (388mg, 1.56mmol)悬浮在 MeOH 中, 回流 2 小时。蒸发所得澄清溶液。用氩气而不是空气冲洗旋转蒸发器, 以解除其真空。残余物用苯蒸发一次, 在高真空下干燥。在氩气下, 向所得残余物中加入干燥 CsF (1.18g, 7.8mmol), 随后加入(R)- 3-苯基-2-三氟甲磺酰氧基丙酸苄基酯 12

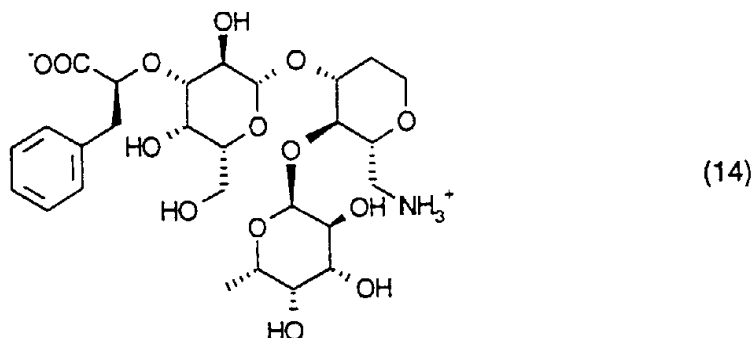


(Degerbeck 等《英国化学会志》 Perkin Trans. 1:11-14 (1993)) (3.0g, 7.8mmol)的 DME (50ml)溶液。在室温下搅拌 18 小时后, 混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和 KH_2PO_4 和水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 通过硅胶闪式色谱法 (乙酸乙酯/己烷 = 2/1) 精制, 得到 13。



h)在 H_2 (气罐) 下, 将溶于 MeOH/ H_2O /AcOH 50/50/1 (30.3ml) 的 13 (902mg, 0.91mmol)和 Pd/C 10% (1g)的混合物搅拌 50 小时。加入几 ml CH_2Cl_2 。混合物经 hyflo 过滤, 蒸发, 溶于水后冷冻干燥。所

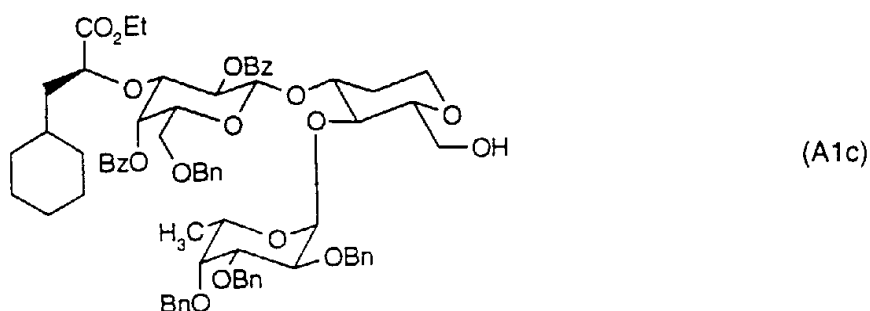
得残余物(527mg)通过 P2 凝胶过滤法精制，用水洗脱，得到 14。



i) 在 H_2 (气罐) 下，将溶于 H_2O /二噁烷 3/2 (45ml) 的 14 (361mg, 0.60mmol) 和 Rh 5%/Al₂O₃ (180mg) 的混合物搅拌 2 天。混合物经 hyflo 过滤，蒸发，溶于水，通过 P2 凝胶过滤法精制，用水洗脱，冷冻干燥后得到纯的 A1b 和 A1b 的不纯样品，为白色泡沫。C₂₇H₄₇NO₁₄

(MW=609.67): MS (FAB 正模式, THG) 632 (M+Na), 610 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.85 (d, 1H, Fuc1), 4.62 (q, 1H, Fuc5), 4.46 (d, 1H, Gal1), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.85 (d, 1H, Gal4), 3.82 (dd, 1H, Fuc3), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.34 (dd, 1H, Gal3), 3.14 (dd, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.68-1.44 (m, 8H), 1.22-1.08 (m, 6H, 包括 1.15 (d, Fuc6)), 0.94-0.80 (m, 2H).

实施例 A1c: 第 A1c 号化合物的制备

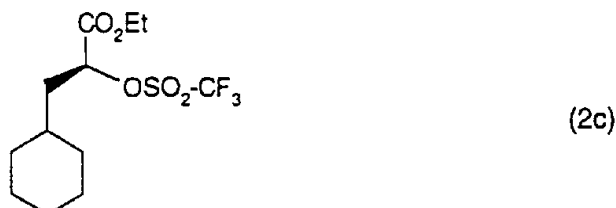


a) 在氩气气氛下，将 1c (1.00g, 3.18mmol)

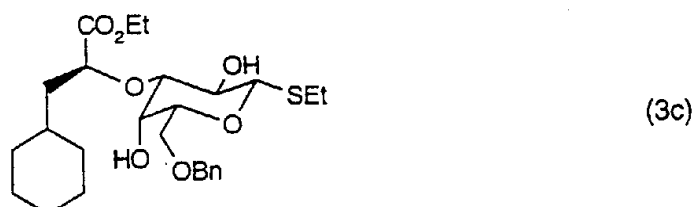


和二丁基氧化锡(1.38g, 5.57mmol, 1.75 当量)在 50ml 无水甲醇中的混合物加热回流 2 小时。除去溶剂，残余物在高真空中干燥 16 小时。将该无色油状物溶于 50ml 无水二甲氧基乙烷。在氩气下，加入 2c (2.82g,

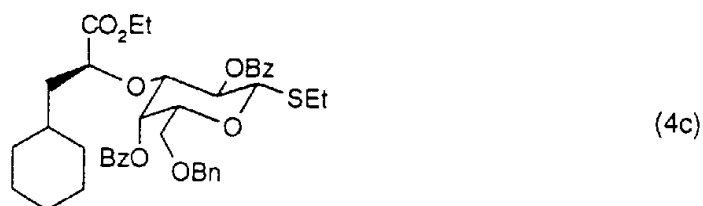
9.54mmol, 3.0 当量)



和无水氟化铯(1.21g, 7.95mmol, 2.5 当量), 所得悬浮液在 RT 下搅拌 6 小时。然后, 加入 200ml 含有 2g 氯化钾的 1N KH_2PO_4 溶液, 然后用氯仿萃取(3 x 175ml)。合并的有机层用盐水洗涤(2 x 200ml), 除去溶剂。硅胶闪式色谱法(甲苯/乙酸乙酯 5:1)精制得到 3c, 为一无色油状物。



b)在 0 °C 下, 向 3c (2.00g, 4.03mmol)的 18ml 无水吡啶溶液中加入苯甲酰氯(2.8ml, 24.1mmol, 3.0 当量)和 4-(二甲氨基)-吡啶(0.147g, 1.2mmol, 0.3 当量)。混合物在 RT 下搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(300ml), 然后用 0.1N HCl (5 x 100ml)、饱和 NaHCO_3 溶液(5 x 100ml)和盐水(2 x 100ml)萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 使残余物进行硅胶闪式色谱法(己烷/乙酸乙酯 4:1→2:1)。所分离的化合物 4c 为一无色固体。



c)将 5c (4.00g, 27.0mmol)、



6c (9.12ml, 53.6mmol)

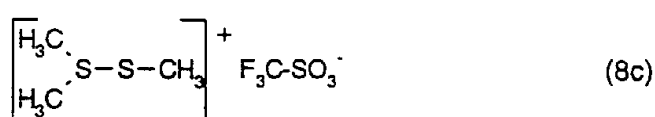


和 PTSA (0.60g)在 150ml 无水乙腈中的悬浮液在 RT 下搅拌 2 小时。加

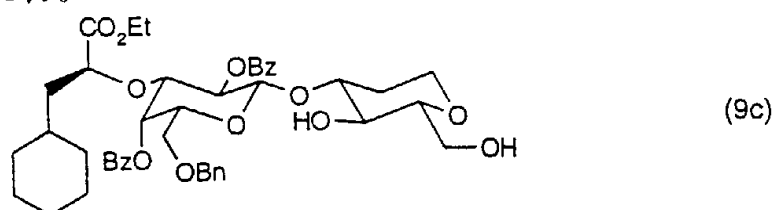
入 1.5g 固体 NaHCO_3 后，除去溶剂，使残余物进行硅胶闪式色谱分离（甲苯/乙酸乙酯 2:1→1:1）。所分离的化合物 7c 为一无色泡沫。



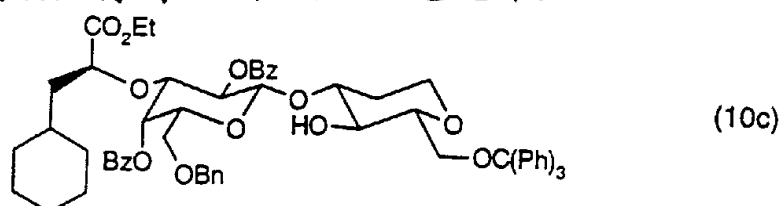
d) 在氩气下，将 4c (1.00g, 1.42mmol)、7c (0.756g, 2.84mmol, 2.0 当量) 和分子筛 (3Å, 1.0g) 在无水 CH_2Cl_2 (5ml) 中的悬浮液搅拌 2 小时。在 1 小时内，在 RT 下，滴加 8c (0.55g, 2.13mmol, 1.5 当量)



(Garegg, P. E., 《碳水化合物研究》 149:69 (1986)) 的无水 CH_2Cl_2 (4ml) 溶液，混合物搅拌 1 小时。然后，加入 50ml 饱和 NaHCO_3 溶液，发生分层，含水层用 CH_2Cl_2 (2 x 25ml) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，除去溶剂，将残余物溶于 CH_2Cl_2 (50ml) 和甲醇 (10ml) 的混合物。加入樟脑磺酸 (50mg)，混合物在 RT 下搅拌 2 小时。除去溶剂，使残余物进行硅胶闪式色谱分离（甲苯/乙酸乙酯 2:1）。所分离的化合物 9c 为一无色油状物。



e) 在氩气、70 °C 下，将 9c (847mg, 0.821mmol) 和三苯甲基氯 (343mg, 1.23mmol, 1.5 当量) 的无水吡啶 (18ml) 溶液搅拌 24 小时。然后，另加入三苯甲基氯 (171mg, 0.615mmol, 0.75 当量)，继续搅拌 24 小时。在真空中除去溶剂，残余物通过硅胶闪式色谱法（甲苯/乙酸乙酯 8:1→5:1）精制，得到 10c，为一无色泡沫。



f) 在氩气、RT 下，将 10c (1000mg, 0.969mmol)、四乙基溴化铵 (405mg, 1.94mmol, 2.0 当量) 和分子筛 (3Å, 1.2g) 的无水 CH_2Cl_2 (4.5ml)

和无水 DMF (4.5ml) 悬浮液搅拌 2 小时 (悬浮液 A)。

在一个单独的反应烧瓶中, 在 0 °C 下, 在 15 分钟内, 向 11c (926mg, 1.94mmol, 2.0 当量)



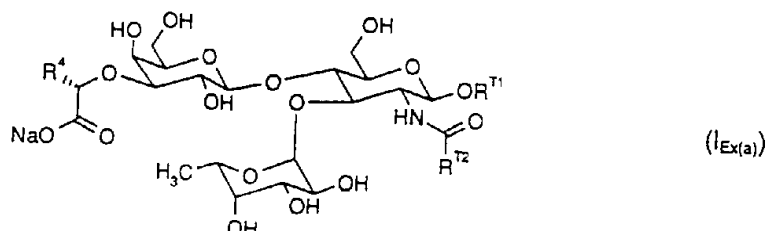
的无水 CH_2Cl_2 (1.5ml) 溶液中加入溴 (357mg, 2.23mmol, 2.3 当量) 的无水 CH_2Cl_2 溶液。搅拌 30 分钟后, 加入环己烯 (0.2ml), 使混合物温热至 RT (溶液 B)。

在 1 小时内, 向悬浮液 A 滴加该澄清溶液 B。在 RT 下搅拌 2 小时后, 混合物用乙酸乙酯 (200ml) 稀释, 并通过 Hyflo Super Cel 过滤。该溶液用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (100ml)、水 (2 x 100ml) 和盐水 (100ml) 萃取。有机层浓缩, 将残余物溶于二乙醚 (25ml) 和甲酸 (5ml)。搅拌 3 小时后, 除去溶剂, 残余物通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯/己烷 2:1) 精制, 得到 A1c, 为一无色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.50-1.42 (14 H, m, $-\text{CH}_2-\text{cC}_6\text{H}_{11}$, H-2_{ax}), 1.17 (3

H, t, 7.0 Hz, $\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.34 (3 H, d, 6.5 Hz, H-6 Fuc), 1.94 (1 H, dd, 13.0/5.0 Hz, H-2_{eq}), 2.24 (1 H, t, 6.5 Hz, C_6-OH), 3.16 (1 H, dt, 9.5/3.5 Hz, H-5), 3.29 (1 H, t (br), 12.0 Hz, H-1_{ax}), 3.52 (1 H, d (br), 2.5 Hz, H-4 Fuc), 3.56 (1 H, dd, 10.0/6.5 Hz, H-6 Gal), 3.57 (1 H, t, 9.5 Hz, H-4), 3.66 (1 H, dd, 10.0/5.5 Hz, H-6' Gal), 3.74 (2 H, m, H-6, H-6'), 3.79 (1 H, dd, 12.0/5.0 Hz, H-1_{eq}), 3.84-3.89 (3 H, m, H-3, H-3 Gal, H-5 Gal), 3.92 (1 H, dd, 10.0/2.5 Hz, H-3 Fuc), 4.05 (1 H, dd, 10.0/3.5 Hz, H-2 Fuc), 4.07-4.15 (3 H, m, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{cC}_6\text{H}_{11}$), 4.38 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 4.43 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 4.47 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 4.48 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 4.57 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 4.61 (1 H, q (br), 6.5 Hz, H-5 Fuc), 4.65 (1 H, d, 8.0 Hz, H-1 Gal), 4.68 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 4.79 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 4.81 (1 H, d, 11.5 Hz, $-\text{OCH}_2-\text{Ph}$), 5.07 (1 H, d, 3.5 Hz, H-1 Fuc), 5.38 (1 H, dd, 10.0/8.0 Hz, H-2 Gal), 5.89 (1 H, d, 3.5 Hz, H-4 Gal), 7.16-8.12 (30 H, m, Ar-H); MS (FAB/El) 1229 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

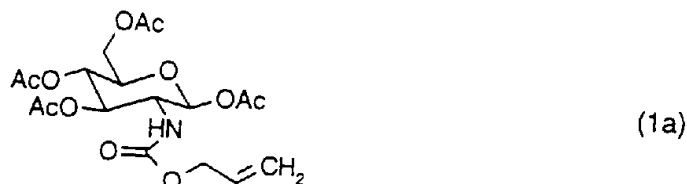
B: 模拟物的制备

实施例 B(a): 式 I_{EX(a)} 化合物的制备

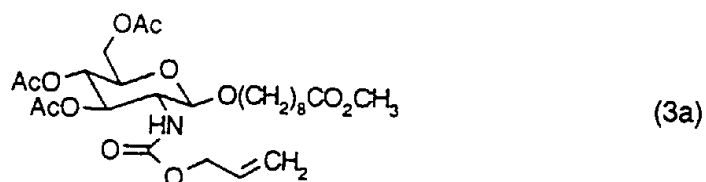


(1)第 B1a 号化合物[R⁴: CH₂C₆H₁₁; R^{T1}: (CH₂)₈CO₂CH₃; R^{T2}: 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃]的制备

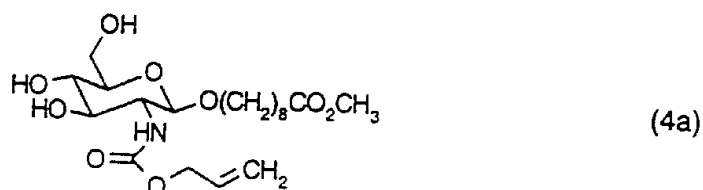
a)在氩气、-35 ℃下，在 1 小时内，向四乙酸酯 1a (12.00g, 27.81mmol)



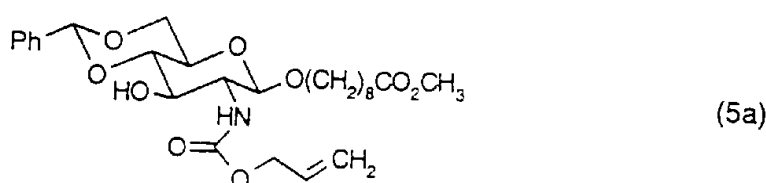
和 2a [HO(CH₂)₈CO₂CH₃] (7.84g, 41.70mmol)的无水二氯甲烷(150ml)溶液中滴加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(15.40g, 69.50mmol)。使混合物温度在 2 小时内升至 RT，加入三乙胺(15ml)。混合物连续用 0.1n HCl、0.1n NaOH、水和饱和 NaOH 溶液（每种 250ml）萃取。过滤有机相后，通过硅胶色谱法（乙醚/己烷 3:1）得到糖苷 3a。



b)将三乙酸酯 3a (10.40g, 18.60mmol)溶于无水甲醇(150ml)，与 Amberlite IRA 910 的甲醇(15ml)溶液混合，在 RT 下搅拌 16 小时。混合物通过 Hyflo Super Cel®过滤，除去溶剂，残余物在真空中干燥，得到氨基葡萄糖衍生物 4a。



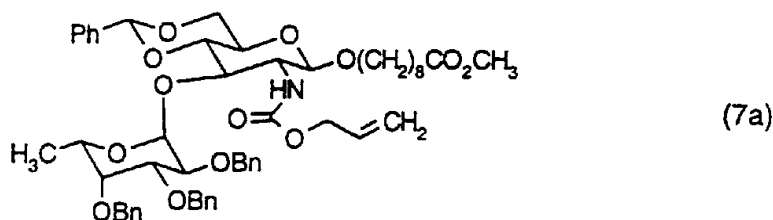
c)将氨基葡萄糖衍生物 4a (3.20g, 7.39mmol)悬浮在无水乙腈(70ml)中。加入苯甲醛缩二甲醇(2.21ml, 14.71mmol)。然后加入对甲苯磺酸一水合物(160mg)，混合物在 Rt 下搅拌 16 小时，用 NaHCO₃ (400mg)中和。在真空中除去溶剂。硅胶色谱分离（氯仿/丙酮 10:1）得到部分保护的碳水化合物 5a。



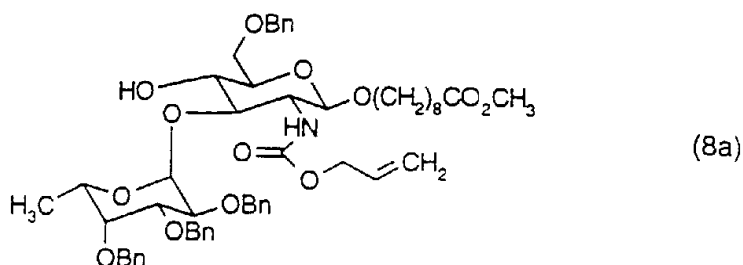
d)将氨基葡萄糖衍生物 5a (452mg, 0.870mmol)、四乙基溴化铵 (400mg, 1.90mmol)和 1.0g 活化的分子筛(4Å)悬浮在无水二氯甲烷 (6.0ml)和无水 N,N-二甲基甲酰胺(4.3ml)的混合物中, 在氩气、RT 下搅拌 1 小时 (悬浮液 A)。

在一个单独的反应容器中, 在 15 分钟内, 向岩藻糖衍生物 11c (830mg, 1.74mmol)的无水二氯甲烷(2.5ml)溶液中加入溴(0.10ml)的无水二氯甲烷(0.5ml)溶液。搅拌 30 分钟后, 加入环己烯(0.25ml), 使混合物温热至 RT (溶液 B)。

在 1 小时内, 向悬浮液 A 中滴加该澄清溶液 B。搅拌 16 小时后, 混合物用乙酸乙酯(50ml)稀释, 并通过 Hyflo Super Cel®过滤。该溶液连续用硫代硫酸钠溶液(50ml)、水(2 x 50ml)和饱和 NaCl 溶液(2 x 50ml)萃取。有机层经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。硅胶色谱分离 (己烷/乙酸乙酯 2:1) 得到二糖 7a。

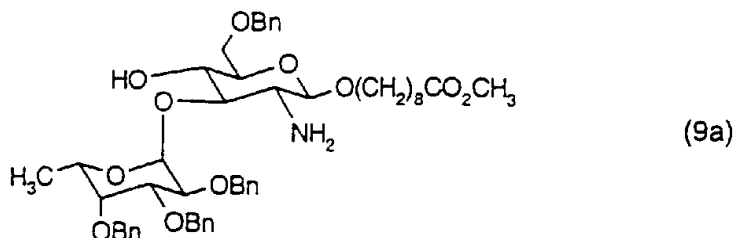


e)将二糖 7a (1.00g, 1.07mmol)、氟基硼氢化钠(670mg, 10.70mmol)和 2.0g 活化的分子筛(3Å)悬浮在无水 THF (20ml)中。在 0 °C 下滴加 HCl 气在无水乙醚中的饱和溶液。在 7a 被完全消耗之前, 加入乙酸乙酯 (50ml), 将溶液通过 Hyflo Super Cel®过滤。溶液连续用 NaHCO₃ 溶液(2 x 50ml)、水(2 x 50ml)和饱和 NaCl 溶液(2 x 50ml)萃取。有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中浓缩。硅胶色谱分离 (己烷/乙酸乙酯 2:1) 得到二糖 8a。

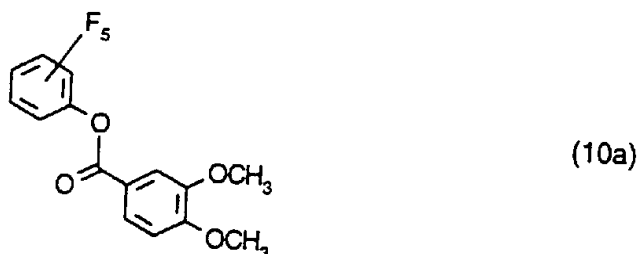


f)将二糖 8a (460mg, 490mmol)和吗啉(1400mg, 16.0mmol)溶于无

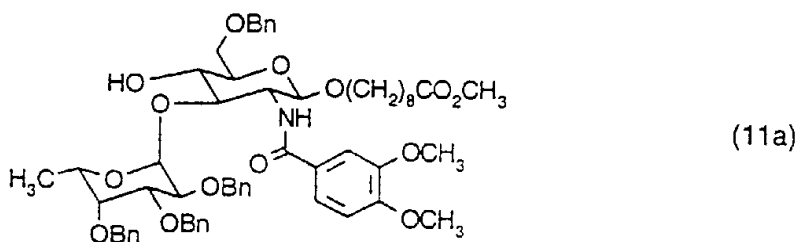
水 THF (10ml) (RT; 氩气)。加入 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (58mg, 0.050mmol), 溶液在 RT 下搅拌 15 分钟。在真空中除去挥发性成分。硅胶色谱分离 (乙酸乙酯/己烷 1:1 $\rightarrow$ 2:1) 得到氨基糖 9a。



g)将氨基糖 9a (370mg, 0.433mmol)和活性酯 10a (206mg, 0.591 mmol)



溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(3.5ml) (氩气)。加入 2,6-二甲基吡啶 (0.7ml), 将溶液温热至 70 ℃ 并保温 4 小时。另加入 50mg (0.143mmol) 10a, 溶液在 70 ℃ 下搅拌 16 小时。然后另加入 30mg (0.086mmol) 10a, 溶液温热至 70 ℃ 并保温 3 小时。加入乙酸乙酯(50ml), 溶液连续用硫酸铵溶液(2 x 50ml)、 NaHCO_3 溶液(2 x 50ml)和饱和 NaCl 溶液(2 x 50ml)萃取。经过棉绒过滤后, 在真空中蒸发溶剂。残余物的硅胶色谱分离 (氯仿/乙酸乙酯 3:1) 得到酰胺 11a。



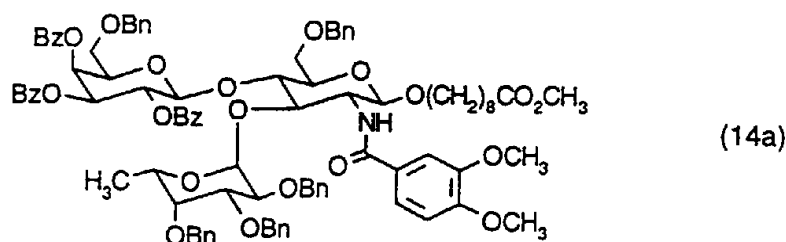
h)将二糖 11a (190mg, 0.186mmol)、硫代糖苷(thioglycoside)12a (175mg, 0.279mmol)



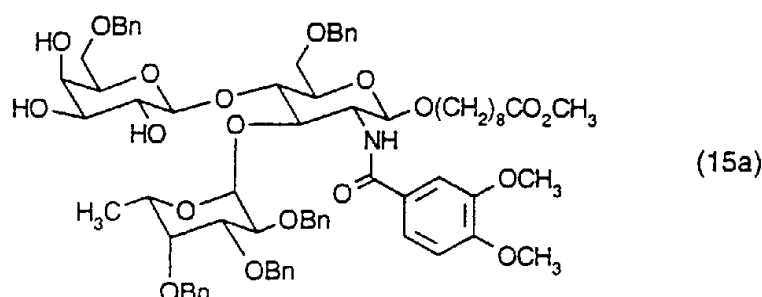
和活化的分子筛(4Å)(500mg)悬浮在 1.5ml 无水二氯甲烷, 在氩气、 RT 下搅拌 1 小时 (溶液 A)。

在一个单独的反应容器中，向三氟甲磺酸二甲基(甲硫基)铈 8c (144mg, 0.558mmol)的无水二氯甲烷(1.5ml)溶液中加入活化的分子筛 (3Å)(500mg)，混合物在 RT、氩气下搅拌 1 小时 (溶液 B)。

在 4 小时内，向溶液 A 中滴加溶液 B。然后混合物用乙酸乙酯(50ml)稀释，通过 Hyflo Super Cel®过滤，并连续用 NaHCO₃ 溶液(1 x 50ml)和饱和 NaCl 溶液(2 x 25ml)萃取。有机层经硫酸钠干燥，浓缩。硅胶色谱分离 (氯仿/乙酸乙酯 6:1) 得到三糖 14a。



i)在氩气下，将三糖 14a (205mg, 0.129mmol)溶于无水甲醇(5ml)。然后加入 0.065ml 甲醇钠(0.13mmol)的 2.0M 无水甲醇溶液，将溶液在 RT 下搅拌 3 小时。溶液通过加入乙酸(0.01ml)进行中和，在真空中除去溶剂。硅胶色谱分离 (氯仿/丙酮 2:1) 得到部分去保护的三糖 15a。

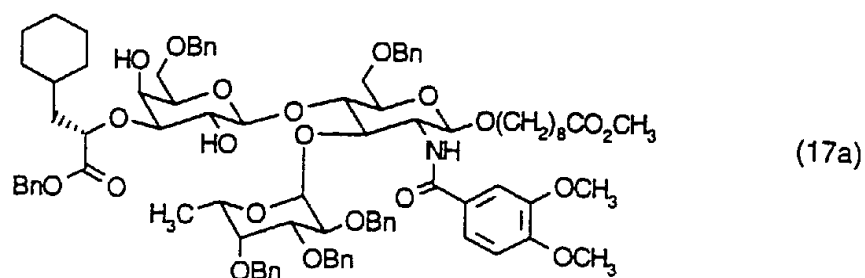


j)在氩气下，将三糖 15a (80mg, 0.063mmol)溶于无水苯(2ml)，加入二丁基氧化锡(28mg, 0.110mmol)，混合物加热回流 16 小时。除去溶剂，残余物在 40 °C、高真空中干燥 1 小时，再溶于无水二甲氧基乙烷 (1.6ml)。加入三氟甲磺酸酯 16a (125mg, 0.315mmol)



的无水二甲氧基乙烷(1ml)溶液，混合物在 40 °C 下搅拌 6 小时。然后加入 25ml KH₂PO₄/氟化钾溶液，溶液用氯仿萃取两次(每次 25ml)。溶液用硫酸钠干燥，除去溶剂。硅胶色谱法分离 (氯仿/丙酮 15:1) 得到三

糖 17a .



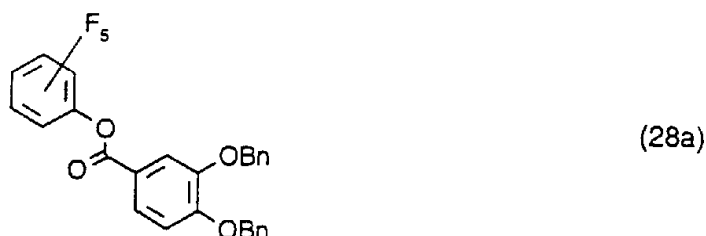
k)将三糖 17a (44mg, 29 μ mol)溶于二噁烷(4ml)、水(1.5ml)和乙酸(0.25ml)的混合物。加入彻底脱气的炭(100mg)上的氢氧化钡(20%)。悬浮液在氩气中搅拌 15 分钟。然后将混合物在 RT 下氢化 16 小时。通过 HPLC 滤器滤出催化剂，除去溶剂，将残余物溶于水/甲醇(2:1)，使其通过钠离子交换柱(水)。合并含有产物的级分，浓缩。将残余物溶于水，冷冻干燥，得到化合物 B1a。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 0.50-1.70 (25 H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{c}-$

C_6H_{11}), 1.07 (3 H, d, 6.5 Hz, 3 x $H-6$ Fuc), 2.06 (2 H, t, 7.5 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.30 (1 H, dd, 9.5/3.0 Hz), 3.42-4.15 (17 H, m), 3.54 (3 H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.77 (3 H, s, Ar- OCH_3), 3.78 (3 H, s, Ar- OCH_3), 4.37 (1 H, d, 8.0 Hz, $H-1$ Gal), 4.55 (1 H, s (br), $H-1$ Glc), 4.71 (1 H, q, 6.5 Hz, $H-5$ Fuc), 5.02 (1 H, d, 3.5 Hz, $H-1$ Fuc), 7.01 (1 H, d, 8.5 Hz, ArH), 7.32 (1 H, d, 2.0 Hz, ArH), 7.38 (1 H, dd, 8.5/2.0 Hz, ArH); MS (FAB/ESI) 974 (M - Na).

(2)第 B2a 号化合物[R^4 : $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$; R^{T1} : $(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{CH}_3$; R^{T2} : 3,4-(OH) $_2\text{C}_6\text{H}_3$]的制备

按照实施例 B(a)(1), 从氨基糖 9a (150mg, 0.175mmol)和活性酯 28a (175mg, 0.351mmol)



制备第 B2a 号化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ

0.60-1.73 (25 H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11}$), 1.07 (3 H, d, 6.5 Hz, 3 x $H-6$ Fuc), 2.13 (2 H, t, 7.5 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.32 (1 H, dd, 9.5/3.0 Hz), 3.44-3.95 (17 H, m), 3.57 (3 H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.39 (1 H, d, 8.0 Hz, $H-1$ Gal), 4.56 (1 H, s (br), $H-1$ Glc), 4.71 (1 H,

q, 6.5 Hz, *H*-5 Fuc), 5.02 (1 H, d, 3.5 Hz, *H*-1 Fuc), 6.87 (1 H, d, 8.5 Hz, *ArH*), 7.21 (1 H, dd, 8.5/2.0 Hz, *ArH*), 7.24 (1 H, d, 2.0 Hz, *ArH*); MS (FAB/ESI) 946 (M - H)⁻.

(3)第 B3a 号化合物[R⁴: C₆H₁₁; R^{T1}: (CH₂)₈CO₂CH₃; R^{T2}: 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃]的制备

a)按照实施例 B(a)(1), 从三糖 15a (77mg, 0.061mmol)和三氟甲磺酸酯 23a (120mg, 0.303mmol)



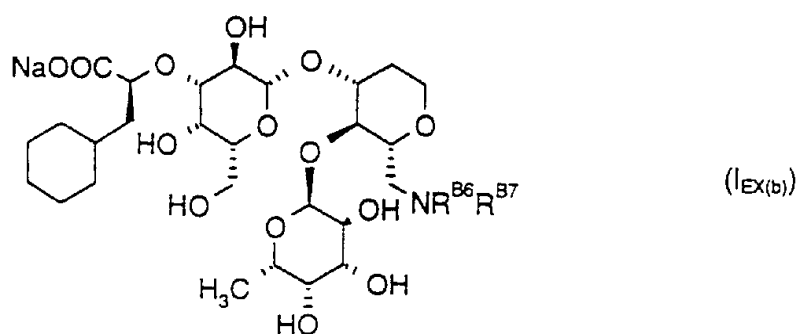
制备第 B3a 号化合物。¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ

0.50-1.63 (23 H, m, -O-CH₂(CH₂)₆CH₂CO₂CH₃, *c*-C₆H₁₁), 1.06 (3 H, d, 6.5 Hz, 3 x *H*-6 Fuc), 2.04 (2 H, t, 7.5 Hz, -CH₂CH₂CO₂Me), 3.26 (1 H, dd, 9.5/3.0 Hz), 3.39-3.92 (17 H, m), 3.54 (3 H, s, -CO₂CH₃), 3.77 (3 H, s, *Ar*-OCH₃), 3.78 (3 H, s, *Ar*-OCH₃), 4.36 (1 H, d, 8.0 Hz, *H*-1 Gal), 4.55 (1 H, s (br), *H*-1 Glc), 4.71 (1 H, q, 6.5 Hz, *H*-5 Fuc), 5.00 (1 H, d, 3.5 Hz, *H*-1 Fuc), 6.98 (1 H, d, 8.5 Hz, *ArH*), 7.31 (1 H, d, 2.0 Hz, *ArH*), 7.37 (1 H, dd, 8.5/2.0 Hz, *ArH*); MS (FAB/ESI) 960 (M - Na)⁻.

(4)第 B4a 号化合物[R⁴: CH₂C₆H₁₁; R^{T1}: (CH₂)₈CO₂Na; R^{T2}: 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃]的制备

将甲基酯 B1a (10mg, 0.010mmol)溶于水(1ml), 与 2N NaOH (20μl)混合, 在 RT 下搅拌 16 小时。在 RP18 上的反相色谱分离 (水→水/甲醇 3:1) 得到羧酸酯 B4a。¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.49-1.70 (25 H, m, -O-CH₂(CH₂)₆CH₂CO₂CH₃, -CH₂-*c*-C₆H₁₁), 1.06 (3 H, d, 6.5 Hz, 3 x *H*-6 Fuc), 1.92 (2 H, t (br), 7.5 Hz, -CH₂CH₂CO₂Me), 3.28 (1 H, dd, 9.5/3.0 Hz), 3.42-4.15 (17 H, m), 3.77 (3 H, s, *Ar*-OCH₃), 3.78 (3 H, s, *Ar*-OCH₃), 4.36 (1 H, d, 8.0 Hz, *H*-1 Gal), 4.53 (1 H, s (br), *H*-1 Glc), 4.71 (1 H, q, 6.5 Hz, *H*-5 Fuc), 5.02 (1 H, d, 3.5 Hz, *H*-1 Fuc), 7.00 (1 H, d, 8.5 Hz, *ArH*), 7.31 (1 H, d, 2.0 Hz, *ArH*), 7.37 (1 H, dd, 8.5/2.0 Hz, *ArH*); MS (FAB/ESI) 1004 (M - H)⁻.

实施例 B(b): 式 I_{EX(b)}化合物的制备



(1)第 B1b 号化合物[R^{B6} : H, R^{B7} : C(O)CH(C₆H₅)₂]的制备

在 0℃下, 向 A1b (20mg, 0.033mmol)的 THF/H₂O 1/1 (2ml)溶液中加入商业上可得到的二苯乙酰氯(11.3mg, 0.049mmol, 1.5 当量)的 THF (0.5ml)溶液。加入 1N NaOH 溶液调反应混合物的 pH 为 8-10, 并在整个反应中保持 8-10。18 小时后, 另加入二苯乙酰氯(3.7mg, 0.016mmol, 0.5 当量), 总计 42 小时后部分蒸发反应混合物, 以除去 THF。当前的水溶液通过 RP C18 (柱尺寸 1 x 10cm)精制, 用乙腈/水 30/70、再用乙腈/水 40/60 分段洗脱。所得产物进一步通过硅胶闪式色谱法(乙酸乙酯/异丙醇/水 = 4/2/1)精制, 冷冻干燥后得到 B1b, 为一白色泡沫。

C₄₁H₅₆NO₁₅Na (MW=825.88): MS (FAB 正模式, THG) 826 (M+H), 804 (M-Na+H). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.42-7.22 (m, 20H), 5.16 (s, 1H, CHPh₂), 4.78 (d, 1H, Fuc1), 4.64 (q, 1H, Fuc5), 4.46 (d, 1H, Gal1), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.87 (d, 1H, Gal4), 3.82 (dd, 1H, Fuc3), 3.78-3.65 (m, 5H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.68-1.46 (m, 8H), 1.22-1.08 (m, 6H, 包括 1.15 (d, Fuc6)), 0.96-0.82 (m, 2H).

以类似于上一实施例的方式制备下列化合物, 不过对精制法来说, 以任意所需顺序利用了一至三个下列精制步骤, 以得到分析纯的化合物:

a)反相 C18 柱色谱法(柱尺寸 1 x 10cm), 用乙腈/水分段洗脱, 以低乙腈含量开始, 以高乙腈含量结束。

b)硅胶闪式色谱法(乙酸乙酯/异丙醇/水 = 4/2/1)。

c)P2 凝胶过滤法, 用水作为洗脱液。

(2)第 B2b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)C₆H₁₁]的制备

C₃₄H₅₆NO₁₅Na (MW=741.80): MS (FAB 正模式, THG) 742 (M+H), 720 (M-Na+H). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.86 (d, 1H, Fuc1), 4.67 (q, 1H, Fuc5), 4.48 (d, 1H, Gal1), 4.05-3.91 (m, 3H), 3.87 (d, 1H, Gal4), 3.83 (dd, 1H, Fuc3), 3.77 (d, 1H, Fuc4), 3.74 (dd, 1H, Fuc2), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.36 (dd, 1H, Gal3), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 5H), 1.68-1.47 (m, 9H), 1.37-1.08 (m, 11H, 包括 1.17 (d, Fuc6)), 0.97-0.83 (m, 2H).

(3)第 B3b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)C₆H₅]的制备

C₃₄H₅₀NO₁₅Na (MW=735.76): MS (FAB 负模式, THG) 712 (M-Na). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.66 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 4.93 (d, 1H, Fuc1), 4.64 (q, 1H, Fuc5), 4.42 (d, 1H, Gal1), 4.04-3.90 (m, 3H), 3.88-3.75 (m, 3H, 包括: 3.85 (d, 1H, Gal4), 3.80 (dd, 1H, Fuc3)), 3.75-3.68 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.69-3.36 (m, 8H), 3.32 (dd, 1H, Gal3), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 8H), 1.21-1.00 (m, 6H, 包括 1.13 (d, Fuc6)), 0.92-0.73 (m, 2H).

(4)第 B4b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)C₆H₄(4-OCH₃)]的制备

C₃₅H₅₂NO₁₆Na (MW=765.78): MS (FAB 负模式, THG) 742 (M-Na). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.66 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 4.92 (d, 1H, Fuc1), 4.63 (q, 1H, Fuc5), 4.42 (d, 1H, Gal1), 4.04-3.85 (m, 3H), 3.83-3.75 (m, 6H, 包括: 3.81 (d, 1H, Gal4), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (dd, 1H, Fuc3)), 3.73-3.68 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.68-3.35 (m, 8H), 3.30 (dd, 1H, Gal3), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 8H), 1.21-1.00 (m, 6H, 包括: 1.10 (d, Fuc6)), 0.92-0.75 (m, 2H).

(5)第 B5b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)C₆H₃(3,4-OCH₃)₂]的制备

C₃₆H₅₄NO₁₇Na (MW=795.81): MS (FAB 负模式, THG) 794 (M-H), 772 (M-Na). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.40 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.98 (d, 1H, Fuc1), 4.69 (q, 1H, Fuc5), 4.49 (d, 1H, Gal1), 4.05 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 9H, 包括: 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (dd, 1H, Fuc3)), 3.80-3.75 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.74-3.54 (m, 6H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.36 (dd, 1H, Gal3), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.69-1.45 (m, 8H), 1.24-1.08 (m, 6H, 包括: 1.17 (d, Fuc6)), 0.96-0.82 (m, 2H).

(6)第 B6b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)C₆H₄(4-Cl)]的制备

C₃₄H₄₉NO₁₅NaCl (MW=770.20): MS (FAB 负模式, THG) 768 (M-H), 746 (M-Na). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.62 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.92 (d, 1H, Fuc1), 4.63 (q, 1H, Fuc5), 4.42 (d, 1H, Gal1), 4.04-3.84 (m, 3H), 3.83-3.75 (m, 3H, 包括: 3.81 (d, 1H, Gal4), 3.78 (dd, 1H, Fuc3)), 3.73-3.68 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.68-3.35 (m, 8H), 3.30 (dd, 1H, Gal3), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.65-1.37 (m, 8H), 1.21-1.00 (m, 6H, 包括: 1.10 (d, Fuc6)), 0.92-0.72 (m, 2H).

(7)第 B7b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)C₆H₄(4-NO₂)]的制备

C₃₄H₄₉N₂O₁₇Na (MW=780.75): MS (FAB 负模式, THG) 779 (M-H), 757 (M-Na). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.25 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 4.92 (d, 1H, Fuc1), 4.63 (q, 1H, Fuc5), 4.42 (d, 1H, Gal1), 4.04-3.84 (m, 4H), 3.83-3.76 (m, 2H, Gal4, Fuc3), 3.74-3.58 (m, 5H), 3.68-3.35 (m, 5H), 3.29 (dd, 1H, Gal3), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.64-1.36 (m, 8H), 1.21-0.96 (m, 6H, 包括: 1.10 (d, Fuc6)), 0.90-0.75 (m, 2H).

(8)第 B8b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)C₆H₄(4-C₆H₅)]的制备

C₄₀H₅₅NO₁₅Na (MW=812.86): MS (FAB 正模式, THG) 790 (M-Na+H). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.78 (d, 2H), 7.75-7.65 (m, 4H), 7.48 (t, 2H), 7.42 (m, 1H), 4.97 (d, 1H, Fuc1), 4.66 (q, 1H, Fuc5), 4.45 (d, 1H, Gal1), 4.08-3.80 (m, 6H), 3.80-3.72 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.72-3.62 (m, 3H), 3.62-3.38 (m, 5H), 3.32 (dd, 1H, Gal3), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.68-1.40 (m, 8H), 1.22-1.00 (m, 6H, 包括: 1.13 (d, Fuc6)), 0.95-0.78 (m, 2H).

(9)第 B9b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)-2-萘基]的制备

C₃₈H₅₂NO₁₅Na (MW=785.82): MS (FAB 负模式, THG) 762 (M-Na). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 8.28 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 5.01 (d, 1H, Fuc1), 4.70 (q, 1H, Fuc5), 4.49 (d, 1H, Gal1), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 4H, 包括 Gal4, Fuc3), 3.81-3.76 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.76-3.68 (m, 3H), 3.65-3.45 (m, 5H), 3.36 (dd, 1H, Gal3), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 8H), 1.24-1.06 (m, 6H, 包括: 1.10 (d, Fuc6)), 1.00-0.81 (m, 2H).

(10)第 B10b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)OCH₂C₆H₅]的制备

C₃₅H₅₂NO₁₆Na (MW=765.82): MS (FAB 负模式, THG) 742 (M-Na). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.42-7.33 (m, 5H), 5.06 (d, 2H, CH₂Ph), 4.86 (d, 1H, Fuc1), 4.66 (q, 1H, Fuc5), 4.45 (d, 1H, Gal1), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.85 (d, 1H, Gal4), 3.81 (dd, 1H, Fuc3), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 3H), 3.44-3.31 (m, 5H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.76-

1.71 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 8H), 1.21-1.03 (m, 6H, 包括 : 1.13 (d, Fuc6)), 0.94-0.80 (m, 2H).

(11)第 B11b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: C(O)NHC₆H₅]的制备

在 0 °C 下, 向 A1b (17mg, 0.027mmol)的 0.5N NaOH (1ml)溶液中加入异氰酸苯基酯(4mg, 0.033mmol, 1.2 当量)的 0.5N NaOH 溶液。继续加入异氰酸苯基酯, 直至 11 天后加入总量为 6 当量时为止。产物通过硅胶闪式色谱法(乙酸乙酯/异丙醇/水 = 4/2/1)精制, 在 Na⁺型 Dowex 离子交换树脂上过滤, 用水洗脱, 进一步通过 P2 凝胶过滤法精制, 用水作为洗脱液, 再次在 Na⁺型 Dowex 柱上过滤, 冷冻干燥后得到 B11b, 为一白色泡沫。

C₃₄H₅₁N₂O₁₅Na (MW=750.77): ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.27 (m, 2H),

7.18 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 4.86 (d, 1H, Fuc1), 4.64 (q, 1H, Fuc5), 4.39 (d, 1H, Gal1), 4.08-3.85 (m, 3H), 3.84 (s, 1H, Gal4), 3.76 (dd, 1H, Fuc3), 3.72-3.64 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.63-3.46 (m, 6H), 3.46-3.28 (m, 4H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.72-1.38 (m, 8H), 1.20-0.97 (m, 6H, 包括 : 1.09 (d, Fuc6)), 0.92-0.72 (m, 2H).

(12)第 B12b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: SO₃Na]的制备

向 A1b (20mg, 0.033mmol)的 H₂O (2ml)溶液中加入商业上可得到的三氧化硫吡啶配合物(7.8mg, 0.049mmol, 1.5 当量), 并加入足量 2N NaOH, 使所得 pH 大于 11。16 小时后, 加入另一部分三氧化硫吡啶配合物(7.8mg, 0.049mmol, 1.5 当量)。40 小时后蒸发反应混合物, 通过 P2 凝胶过滤法精制, 用水洗脱, 产物随后通过 C18 反相色谱法(用 SepPac 注射器接头)精制, 用乙腈/水 10/90→90/10 分段洗脱, 蒸发和冷冻干燥后得到 B12b, 为一白色泡沫。

C₂₇H₄₅NO₁₇SN₂ (MW=733.70): MS (FAB 负模式, THG) 710 (M-Na),

688 (M-2Na+H). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.98 (d, 1H, Fuc1), 4.68 (q, 1H, Fuc5), 4.42 (d, 1H, Gal1), 3.99-3.86 (m, 3H), 3.82 (d, 1H, Gal4), 3.78 (dd, 1H, Fuc3), 3.73-3.67 (m, 2H, Fuc4, Fuc2), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.30 (dd, 1H, Gal3), 3.12 (dd, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.63-1.39 (m, 8H), 1.21-1.00 (m, 6H, 包括 : 1.12 (d, Fuc6)), 0.92-0.75 (m, 2H).

(13)第 B13b 号化合物[R^{B6}: H, R^{B7}: CH₂C₆H₅]和第 B14b 号化合物 [R^{B6}: CH₂C₆H₅, R^{B7}: CH₂C₆H₅]的制备

向 A1b (40mg, 0.066mmol)、苯甲醛(0.033ml, 0.328mmol)和新近干燥的 4A 分子筛(约 500mg)在无水 MeOH (0.5ml)中的混合物中加入甲硼烷吡啶配合物(BH₃ · C₅H₅N, 0.013ml, 0.131mmol)。20 小时后, 生成两种新产物, 反应混合物过滤, 蒸发, 通过硅胶闪式色谱法(乙酸乙酯/异丙醇/水 = 4/2/1)分离这两种产物, 按洗脱顺序得到级分 1 和 2。级分 1 进一步通过 P2 凝胶过滤法精制, 用水洗脱, 然后在 Na⁺型 Dowex 离子交换树脂上过滤, 用水洗脱, 冷冻干燥后得到 B14b, 为一白色泡沫。级分 2 也进一步通过 P2 凝胶过滤法精制, 用水洗脱, 然后在 Na⁺型 Dowex 离子交换树脂上过滤, 用水洗脱, 冷冻干燥后得到 B13b, 为一白色泡沫。

B14b: C₄₁H₅₈NO₁₄Na (MW=811.91): MS (FAB 负模式, THG) 788 (M-Na). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.41 (m, 10H), 4.64 (d, 1H, Fuc1), 4.43 (q, 1H, Fuc5), 4.37 (d, 1H, Gal1), 4.46-4.12 (m, 3H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.81 (s, 1H Gal4), 3.78-3.58 (m, 7H), 3.58-3.37 (m, 3H), 3.37-3.19 (m, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.73-1.38 (m, 8H), 1.22-0.97 (m, 6H, 包括 : 1.08 (d, Fuc6)), 0.92-0.75 (m, 2H).

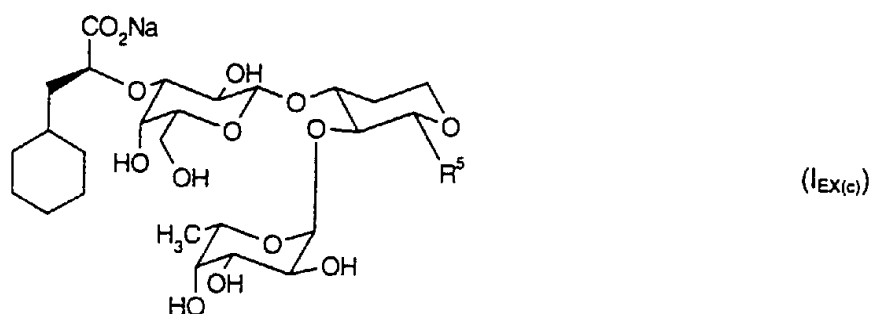
B13b: C₃₄H₅₂NO₁₄Na (MW=721.77): MS (FAB 负模式, THG) 698 (M-Na). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.38 (m, 5H), 4.72 (d, 1H, Fuc1), 4.52 (q, 1H, Fuc5), 4.41 (d, 1H, Gal1), 4.19 (d, 1H, CH₂Ph), 4.14 (d, 1H, CH₂Ph), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.81 (s, 1H, Gal4), 3.73 (dd, 1H, Fuc3), 3.69 (d, 1H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.29 (dd, 1H, Gal3), 3.18 (dd, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.72-1.38 (m, 8H), 1.21-0.95 (m, 6H, 包括 : 1.09 (d, Fuc6)), 0.92-0.72 (m, 2H).

以类似于上述实施例的方式制备下列化合物:

化合物号	R ^{B6}	R ^{B7}
B15b	H	C(O)CH ₂ C ₆ H ₅
B16b	H	C(O)(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅
B17b	H	C(O)C ₆ H ₄ (4-CF ₃)
B18b	H	C(O)COONa
B19b	H	C(O)-1- 萘基
B20b	H	C(O)NHCH ₂ CH ₃

化合物号	R ^{B6}	R ^{B7}
B21b	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ COONa
B22	H	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₄ (4-NO ₂)
B23b	H	C(O)OCH ₂ C ₆ H ₂ (2-NO ₂)(4,5-OCH ₃) ₂
B24b	H	C(O)OCH ₂ -2-萘基
B25b	H	CH ₃
B26b	H	SO ₂ C ₆ H ₄ (4-CH ₃)
B27b	CH ₃	C(O)C ₆ H ₅
B28b	CH ₂ C ₆ H ₅	C(O)C ₆ H ₅

实施例 B(c): 式 I_{EX(c)}化合物的制备

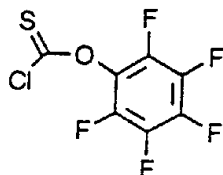


(1)第 B1c 号化合物[R⁵: CH₂OH]的制备

向 A1c (75mg, 0.062mmol)的二噁烷(1ml)溶液中加入 0.5ml 的 0.5N NaOH, 混合物在 RT 下搅拌 1 小时。然后加入 0.05ml 乙酸, 在真空中除去溶剂。将残余物溶于无水甲醇(1ml), 在 RT 下, 在炭(75mg)上的 Pd (10%)的存在下氢化 16 小时。滤出催化剂, 除去溶剂, 残余物通过反相色谱法 (RP18 , 水/甲醇 3:1→1:2) 精制。通过钠离子交换柱后冷冻干燥, 得到 B1c, 为一无色粉末。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.75-1.72 (13 H, m, -CH₂-cC₆H₁₁, H-2_{ax}), 1.09 (3 H, d, 6.5 Hz, H-6 Fuc), 2.12 (1 H, dd, 13.0/5.0 Hz, H-2_{eq}), 3.28 (2 H, m, H-5, H-3 Gal), 3.38 (1 H, t (br), 12.5 Hz, H-1_{ax}), 3.47 (1 H, t, 9.5 Hz, H-4), 3.50 (1 H, m, H-5 Gal), 3.52 (1 H, t, 8.5 Hz, H-2 Gal), 3.62 (2 H, m, H-6 Gal, H-6' Gal), 3.67 (1 H, dd, 10.5/4.0 Hz, H-2 Fuc), 3.69 (1 H, d (br), 3.0 Hz, H-4 Fuc), 3.74 (1 H, dd, 7.0/4.0 Hz, H-6), 3.78 (1 H, dd, 10.0/3.0 Hz, H-3 Fuc), 3.80 (1 H, d (br), 3.0 Hz, H-4 Gal), 3.84 (1 H, dd, 7.0/2.0 Hz, H-6'), 3.88 (2 H, m, H-1_{eq}, -CH-CH₂-cC₆H₁₁), 3.94 (1 H, td, 9.5/5.0 Hz, H-3), 4.41 (1 H, d, 8.5 Hz, H-1 Gal), 4.71 (1 H, q (br), 6.5 Hz, H-5 Fuc), 4.86 (1 H, d, 3.5 Hz, H-1 Fuc); MS (FAB/El) 632 (M+H)⁺.

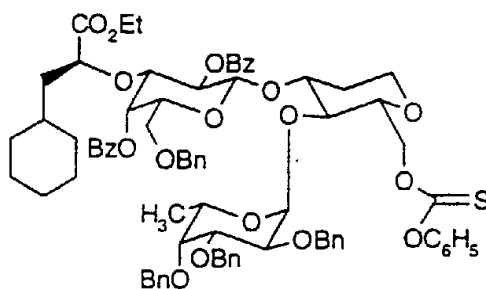
(2)第 B2c 号化合物[R⁵: CH₃]的制备

a)将 A1c (120mg, 0.10mmol)、 13c (53mg, 0.20mmol, 2 当量)、



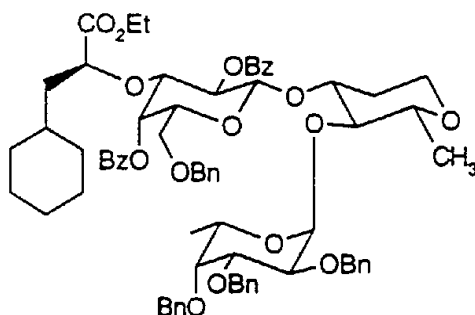
(13c)

N-羟基琥珀酰亚胺(2.3mg, 0.02mmol, 0.2 当量)和无水吡啶(31.6mg, 0.40mmol, 4 当量)的无水苯(1ml)溶液加热回流 2 小时。该澄清溶液用乙酸乙酯(20ml)稀释, 用 HCl (0.5n, 2 x 20ml)、 NaHCO₃ (20ml)和盐水(20ml)萃取。除去溶剂, 对残余物进行色谱分析(硅胶, 甲苯/乙酸乙酯 5:1)。所分离的化合物 14c 为一无色泡沫。



(14c)

b)将 14c (105mg, 0.073mmol)、 Bu₃SnH (32mg, 0.110mmol, 1.5 当量)、 N,N'-偶氮二异丁腈(2mg)的 3ml 无水苯溶液加热回流 1 小时。然后另加入 Bu₃SnH (32mg)和 N,N'-偶氮二异丁腈(2mg), 继续加热 1 小时。除去溶剂, 对残余物进行色谱分析(甲苯/乙酸乙酯 4:1)。所分离的化合物 15c 为一无色油状物。



(15c)

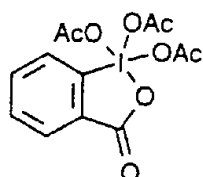
c)将 15c (15.0mg, 0.013mmol)在二噁烷(1ml)、 甲醇(0.3ml)和 2N NaOH (0.2ml)中的溶液在 RT 下搅拌 24 小时。然后, 加入 0.1ml 乙酸, 除去溶剂, 使残余物通过短柱(硅胶, 异丙醇/乙酸乙酯/水 10:10:1)。蒸发溶剂后, 将粗物料溶于甲醇(1.5ml)与乙酸(0.1ml)的混合物中。加

入碳(20mg)上的氢氧化钡(20%)，混合物在环境压力、RT 下氢化 16 小时。除去溶剂，残余物通过反相色谱法 (RP18, 水/甲醇 5:1→2:1) 精制。合并含有产物的各级分，除去溶剂，将残余物溶于水，使其通过钠离子交换柱。冷冻干燥后，所分离的化合物 B2c 为一无色粉末。¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 0.77-1.72 (14 H, m, -CH₂-cC₆H₁₁, H-2_{ax}), 1.10 (3 H, d, 6.5 Hz, H-6 Fuc), 1.22 (3 H, d, 6.5 Hz, H-6), 2.13 (1 H, dd (br), 13.0/5.0 Hz, H-2_{eq}), 3.19 (1 H, t, 9.0 Hz, H-4), 3.30 (1 H, dd, 9.5/3.0 Hz, H-3 Gal), 3.36 (1 H, dq, 9.0/6.5 Hz, H-5), 3.41 (1 H, t (br), 12.0 Hz, H-1_{ax}), 3.51 (1 H, t, 6.0 Hz, H-5 Gal), 3.53 (1 H, dd, 9.5/8.0 Hz, H-2 Gal), 3.63 (2 H, d, 6.0 Hz, H-6 Gal, H-6' Gal), 3.68 (1 H, dd, 10.5/4.0 Hz, H-2 Fuc), 3.72 (1 H, d (br), 3.5 Hz, H-4 Fuc), 3.78 (1 H, dd, 10.5/3.5 Hz, H-3 Fuc), 3.82 (1 H, d (br), 3.0 Hz, H-4 Gal), 3.83 - 3.97 (3 H, m, -CH-CH₂-cC₆H₁₁, H-1_{eq}, H-3), 4.41 (1 H, d, 8.0 Hz, H-1 Gal), 4.69 (1 H, q, 6.5 Hz, H-5 Fuc), 4.95 (1 H, d, 4.0 Hz, H-1 Fuc); MS (FAB/ESI) 617 (M+H)⁺.

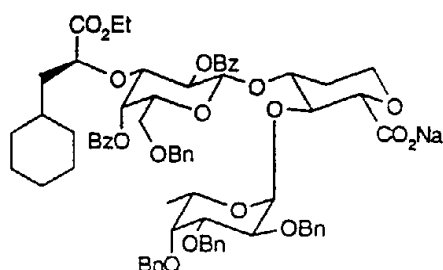
(3)第 B3c 号化合物[R⁵: CO₂Na]的制备

a)向 A1c (150mg, 0.124mmol)的无水 CH₂Cl₂ (5ml)溶液中加入 16c (158mg, 0.373mmol)



(16c)

并在 RT 下搅拌 1 小时。然后加入 Na₂S₂O₃ (400mg)和 NaHCO₃ (200mg)的水溶液(20ml)。混合物用 CH₂Cl₂ (2 x 15ml)萃取，合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥，除去溶剂。将残余物溶于 2-甲基-2-丁烯(3ml)和叔丁醇(4ml)的混合物中。加入 NaClO₂ (250mg)和 NaH₂PO₄ (200mg)的水溶液(3ml)，将该多相混合物剧烈搅拌 1 小时。然后加入水(20ml)和 CH₂Cl₂ (20ml)，发生分层，含水层用 CH₂Cl₂ (2 x 20ml)萃取。合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥，除去溶剂，对残余物进行闪式色谱法分析 (硅胶，异丙醇/乙酸乙酯/水 25:25:5)。所分离的化合物 17c 为一无色泡沫。



(17c)

b)将 17c (30.0mg, 0.025mmol)在二噁烷(1.5ml)、甲醇(0.5ml)和 2N NaOH (0.3ml)中的溶液在 RT 下搅拌 24 小时。然后, 加入 0.1ml 乙酸, 除去溶剂, 使残余物通过短柱(硅胶, 异丙醇/乙酸乙酯/水 10:10:1)。蒸发溶剂后, 将粗物料溶于甲醇(1.5ml)与乙酸(0.3ml)的混合物中。加入碳(60mg)上的氢氧化钡(20%), 混合物在环境压力、RT 下氢化 16 小时。除去溶剂, 残余物通过反相色谱法(RP18, 水/甲醇 5:1→2:1)精制。合并含有产物的各级分, 除去溶剂, 将残余物溶于水, 使其通过钠离子交换柱。冷冻干燥后, 所分离的化合物 B3c 为一无色粉末。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.75-1.72 (14 H, m, -CH₂-cC₆H₁₁, H-1ax), 1.09 (3 H, d, 6.5 Hz, H-6 Fuc), 2.07 (1 H, m, H-2_{eq}), 3.27 (1 H, dd, 9.5/3.0 Hz, H-3 Gal), 3.42 (1 H, ddd, 12.0/10.0/3.0 Hz, 3.50 (1 H, dd, 9.5/8.0 Hz, H-2 Gal), 3.52 (1 H, dt, 0.5/7.5 Hz, H-5 Gal), 3.59-3.71 (6 H, m, H-4, H-5, H-2 Fuc, H-4 Fuc, H-6 Gal, H-6' Gal), 3.77 (1 H, dd, 10.5/3.5 Hz, H-3 Fuc), 3.82 (1 H, dd, 3.0/0.5 Hz, H-4 Gal), 3.87 (1 H, dd, 10.0/3.5 Hz, -CH-CH₂-cC₆H₁₁), 3.93-4.02 (2 H, m, H-1_{eq}, H-3), 4.37 (1 H, d, 8.0 Hz, H-1 Gal), 4.47 (1 H, q, 6.5 Hz, H-5 Fuc), 4.89 (1 H, d, 4.0 Hz, H-1 Fuc); MS (FAB/El) 617 (M+H)⁺.

C: 模拟物的生物学活性

实施例 C1: 用于测定 IC₅₀ 值的配体结合试验 - 保存使用(conserved use)阳性对照物

本试验如 WO 97/19105 的实施例 D1 所公开的方法进行, 其有关该试验的内容结合在此, 其中将 E-选择蛋白/人 IgG 嵌合体进行克隆, 并根据下述文献进行表达: Kolbinger, F., Patton, J. T., Geisenhoff, G., Aenis, A., Li, X., Katopodis, A., 《生物化学》 35:6385-6392 (1996)。

本试验中, 式 I 化合物具有 0.01 至 1.0 的 RIC₅₀ 值。

化合物号	RIC ₅₀ *	化合物号	RIC ₅₀ *
B1a	0.013	B11b	0.019
B1b	0.017	B1c	0.024

* RIC₅₀ 指 IC₅₀ (供试化合物) / IC₅₀ (对照化合物 A)

实施例 C2: 流动条件下的细胞粘附

本试验如 WO 97/19105 的实施例 D3 所公开的方法进行, 其有关该试验的内容结合在此。

式 I 化合物在 50 μ M 下, 使相互作用的细胞数减少了 40 % 至 90 %。

化合物号	50 μ M 下相互作用细胞数的减少	化合物号	50 μ M 下相互作用细胞数的减少
B1a	61%	B1c	67%
B1b	70%	B11b	68%