

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480037536.5

[51] Int. Cl.

C07J 7/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年7月22日

[11] 授权公告号 CN 100516083C

[22] 申请日 2004.12.17

[21] 申请号 200480037536.5

[30] 优先权

[32] 2003.12.18 [33] EP [31] PCT/EP03/14567

[32] 2004.6.16 [33] EP [31] PCT/EP2004/006486

[86] 国际申请 PCT/EP2004/014408 2004.12.17

[87] 国际公布 WO2005/058934 英 2005.6.30

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.16

[73] 专利权人 优尼拜尔斯金股份有限公司

地址 比利时布鲁塞尔

共同专利权人 布鲁塞尔私立大学

[72] 发明人 J·-C·布拉克曼

L·因格拉西亚 P·恩施缪姆基扎

E·范夸克比克 J·德维勒

L·范登霍夫 R·基斯 F·达罗

[56] 参考文献

JP2001-2698A 2001.1.9

JP9-40690A 1997.2.10

审查员 李跃然

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

权利要求书9页 说明书65页

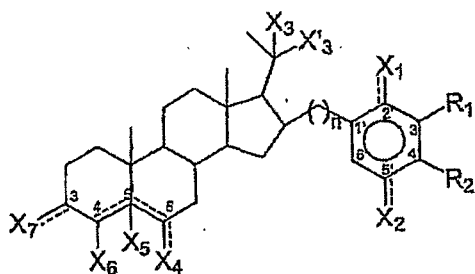
[54] 发明名称

具有抗迁移活性的糖基化类固醇衍生物

[57] 摘要

本发明涉及具有抗迁移活性的新颖的糖基化类固醇化合物。本发明还涉及制备所述糖基化类固醇衍生物的方法。本发明还涉及含有有效量的所述糖基化类固醇衍生物的药物组合物。此外，本发明涉及所述糖基化类固醇衍生物作为药物的应用和所述糖基化类固醇衍生物在制备用于与细胞迁移相关的疾病的治疗，特别是癌症的治疗的药物中的应用。本发明还涉及糖基化类固醇化合物或含有本发明所述的糖基化类固醇衍生物的药物组合物在与细胞迁移相关的疾病的治疗、特别是癌症的治疗中的应用。

1. 一种具有结构式I的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，



式 I

其特征在于， $X_1$ 、 $X_2$ 独立地为-OMe；

$R_1$ 和 $R_2$ 独立地为氢，

$X_6$ 是氢，

$n$ 是0；

$X_3$ 与 $X'_3$ 一起形成一个氧代官能团，或者

$X'_3$ 是氢， $X_3$ 是选自以下的糖基：葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、以及它们的L或D异构体；

$X_4$ 是氢， $X_7$ 独立地选自氢、氧代、羟基、或选自以下的糖基：葡萄糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡萄糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、以及它们的L或D异构体；

$X_5$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中。

2.如权利要求1所述的化合物，其特征在于， $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe； $R_1$ 和 $R_2$ 为-H， $n$ 是0， $X_6$ 是-H，

$X_3$ 选自葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、以及它们的L或D异构体； $X'_3$ 是H；其中 $X_4$ 是氢， $X_5$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中， $X_7$ 选自氢、羟基或氧代。

3.如权利要求1所述的化合物，其特征在于， $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe； $R_1$ 和 $R_2$ 为-H，

$n$ 是0,  $X_6$ 是-H,

$X_3$ 与 $X'_3$ 一起形成一个氧代官能团,  $X_4$ 为氢,  $X_5$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_7$ 选自葡糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、以及它们的L或D异构体。

4.如权利要求1所述的化合物,其特征在于,  $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe;  $R_1$ 和 $R_2$ 为-H,  $n$ 是0,  $X_6$ 是-H,  $X'_3$ 是氢,  $X_3$ 选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、以及它们的L或D异构体,  $X_4$ 为氢,  $X_5$ 和 $X_6$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_7$ 选自葡糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基, 以及它们的L或D异构体。

5. 如权利要求1所述的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物;其特征在于,  $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe,  $R_1$ 和 $R_2$ 为-H,  $X_3$ 选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、以及它们的L或D异构体,  $X'_3$ 是氢,  $X_4$ 为氢,  $X_5$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_6$ 为-H,  $X_7$ 选自氢、羟基或氧代,  $n$ 为0。

6. 如权利要求1或2所述的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物;其特征在于,  $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe,  $R_1$ 和 $R_2$ 为-H,  $X_3$ 与 $X'_3$ 一起形成一个氧代官能团,  $X_4$ 为氢,  $X_5$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_6$ 为-H,  $X_7$ 选自葡糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基以及它们的L或D异构体;  $n$ 为0。

7. 如权利要求1或2所述的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物;其特征在于,  $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe,  $R_1$ 和 $R_2$ 为-H,  $X'_3$ 是氢,  $X_3$ 选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、以及它们的L或D异构体,  $X_4$ 为氢,  $X_5$ 和 $X_6$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_6$ 为-H,  $X_7$ 选自葡糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻

糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基，以及它们的L或D异构体，且n为0。

8. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，其特征在于， $X_1$  和  $X_2$  是-OMe， $R_1$  和  $R_2$  是-H， $X_3$  与  $X'_3$  一起形成一个氧代官能团， $X_4$  和  $X_6$  是-H，n 是 0， $X_5$  参与到 5 位与 6 位碳原子之间的双键中，和  $X_7$  选自 D-葡糖基，D-甘露糖基，D-半乳糖基，D-纤维二糖基，D-异麦芽糖基，L-岩藻糖基，D-乳糖基，D-龙胆二糖基，D-麦芽糖基，2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡糖基或 2-乙酰氨基-2-脱氧-D-半乳糖基。

9. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，其中  $X_1$  和  $X_2$  是-OMe， $R_1$  和  $R_2$  是-H， $X'_3$  是H， $X_6$  是-H，和n是0， $X_5$  参与到5位与6位碳原子之间的双键中， $X_4$  是-H， $X_3$  和  $X_7$  是相同的并且选自L-岩藻糖基，D-纤维二糖基，D-异麦芽糖基，D-龙胆二糖基，D-麦芽糖基或D-乳糖基。

10. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，其中  $X_1$  和  $X_2$  是-OMe， $R_1$  和  $R_2$  是-H， $X_3$  是L-岩藻糖基， $X'_3$  是H， $X_6$  是-H，n是0， $X_5$  参与到5位与6位碳原子之间的双键中， $X_4$  是H， $X_7$  选自L-岩藻糖基，D-纤维二糖基，D-异麦芽糖基，D-龙胆二糖基或D-麦芽糖基。

11. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，其中  $X_1$  和  $X_2$  是-OMe， $R_1$  和  $R_2$  是-H， $X_3$  是D-纤维二糖基， $X'_3$  是H， $X_6$  是-H，和n是0， $X_5$  参与到5位与6位碳原子之间的双键中， $X_4$  是H， $X_7$  选自D-纤维二糖基，D-乳糖基，D-异麦芽糖基，L-岩藻糖基，D-龙胆二糖基或D-麦芽糖基。

12. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，其中  $X_1$  和  $X_2$  是-OMe， $R_1$  和  $R_2$  是-H， $X_3$  是D-龙胆二糖基， $X'_3$  是H， $X_6$  是-H，n是0， $X_5$  参与到5位与6位碳原子之间的双键中， $X_4$  是H， $X_7$  选自D-龙胆二糖基，D-乳糖基，D-纤维二糖基，D-异麦芽糖基，L-岩藻糖基，或D-麦芽糖基。

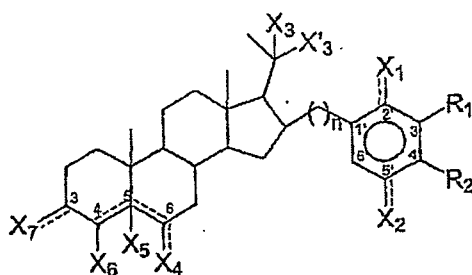
13. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，其中  $X_1$  和  $X_2$  是-OMe， $R_1$  和  $R_2$  是-H， $X_3$  是D-乳糖基， $X'_3$  是H， $X_6$  是-H，n是0， $X_5$  参与到5位与6位碳原子之间的双键中， $X_4$  是H， $X_7$  选自羟基，D-乳糖基，D-纤维二糖基，D-异麦芽糖基，L-岩藻糖基，D-龙胆二糖基或D-麦芽糖基。

14. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物, 其中 $X_1$ 和 $X_2$ 是 $-OMe$ ,  $R_1$ 和 $R_2$ 是 $-H$ ,  $X_3$ 是D-异麦芽糖基,  $X'_3$ 是 $H$ ,  $X_6$ 是 $-H$ ,  $n$ 是0,  $X_5$ 参与与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_4$ 是 $H$ ,  $X_7$ 选自D-异麦芽糖基, D-乳糖基, D-纤维二糖基, L-岩藻糖基, D-龙胆二糖基或D-麦芽糖基。

15. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物, 其中 $X_1$ 和 $X_2$ 是 $-OMe$ ,  $R_1$ 和 $R_2$ 是 $-H$ ,  $X_3$ 是D-麦芽糖基,  $X'_3$ 是 $H$ ,  $X_6$ 是 $-H$ ,  $n$ 是0,  $X_5$ 参与与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_4$ 是 $H$ ,  $X_7$ 选自D-麦芽糖基, D-乳糖基, D-纤维二糖基, D-异麦芽糖基, L-岩藻糖基或D-龙胆二糖基。

16. 一种式 I 的化合物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物, 其中 $X_1$ 和 $X_2$ 是 $-OMe$ ,  $R_1$ 和 $R_2$ 是 $-H$ ,  $X_3$ 是D-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基,  $X'_3$ 是 $H$ ,  $X_6$ 是 $-H$ ,  $n$ 是0,  $X_5$ 参与与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_4$ 是 $H$ ,  $X_7$ 选自D-麦芽糖基, D-乳糖基, D-纤维二糖基, D-异麦芽糖基, L-岩藻糖基或D-龙胆二糖基。

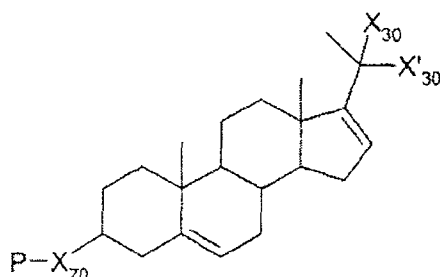
17. 一种合成具有结构式 I 的化合物的方法,



式 I

式中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自权利要求1~16中任一项所示的组, 所述方法包括以下步骤:

a) 提供具有结构式IV的起始物质,

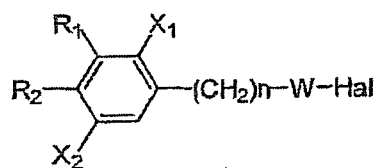


式IV

$X_{30}$ 与 $X'_{30}$ 一起形成一个氧代官能团;

$X_{70}$ 是氧; P为保护基;

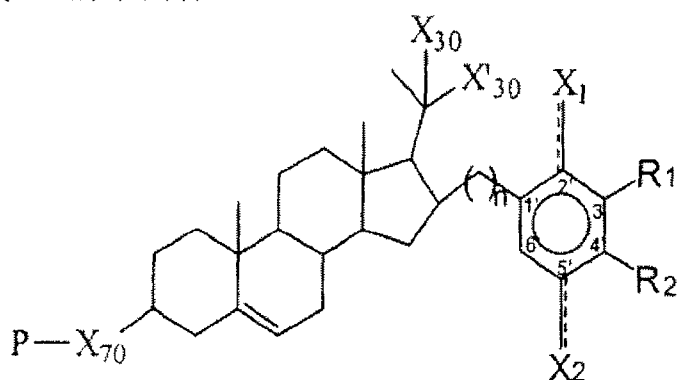
b) 进行步骤a)的化合物与具有结构式V的有机金属化合物之间的反应,



式 V

其中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自权利要求1~16中任一项所示的组,  $W$ 为镁和铜的组合,  $Hal$ 为卤素原子,

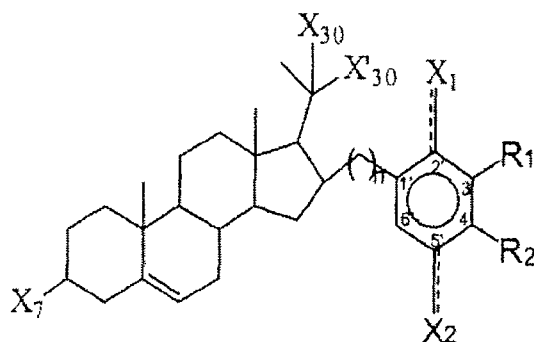
生成具有结构式III'的中间体,



式III'

其中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自权利要求1~16中任一项所示的组,  $X_{30}$ 与 $X'_{30}$ 一起形成一个氧代官能团、 $X_{70}$ 是氧,  $P$ 为保护基;

d) 将步骤b)中得到的化合物的 $X_{70}$ 基团脱保护, 形成具有结构式II的化合物,



式 II

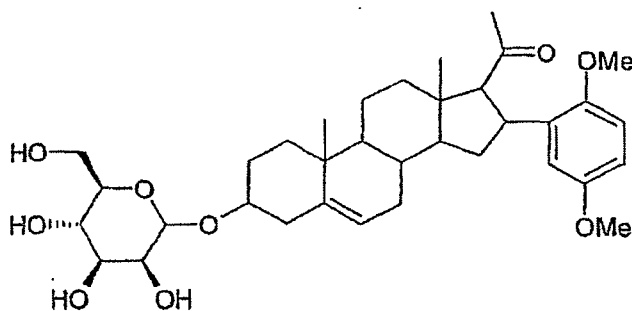
其中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自权利要求1~16中任一项所示的组,  $X_{30}$ 与 $X'_{30}$ 一起形成一个氧代官能团,  $X_7$ 是羟基;

e) 偶联O-保护的糖基或未保护的糖基, 形成式I的化合物, 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、

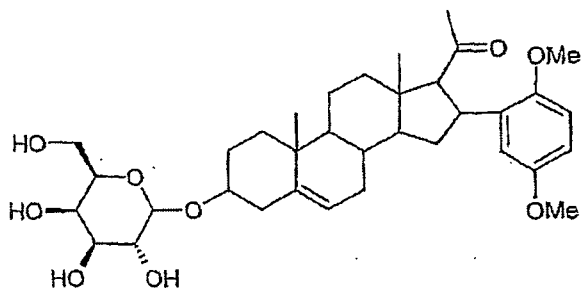
$R_2$ 和 $n$ 独立地选自权利要求1~16中任一项所示的组,  $X_3$ 与 $X'_3$ 一起形成一个氧代官能团, 或 $X'_3$ 是氢,  $X_3$ 是O-保护的糖基或未保护的糖基,  $X_7$ 为O-保护的糖基或未保护的糖基;

f) 将糖基的O-保护基团脱保护, 形成具有式I的化合物, 其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自权利要求1~16中任一项所示的组,  $X_3$ 与 $X'_3$ 一起形成一个氧代官能团, 或 $X'_3$ 是氢,  $X_3$ 是未保护的糖基,  $X_7$ 选自以下基团: 葡糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基, 以及它们的L或D异构体。

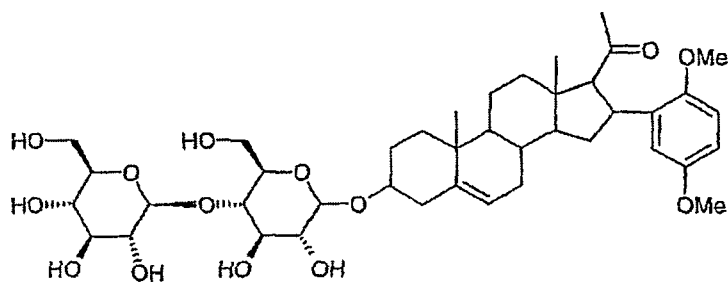
18. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物, 其具有以下结构:



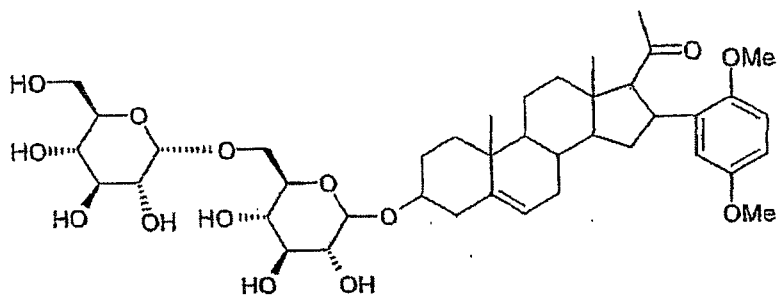
19. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物, 其具有以下结构:



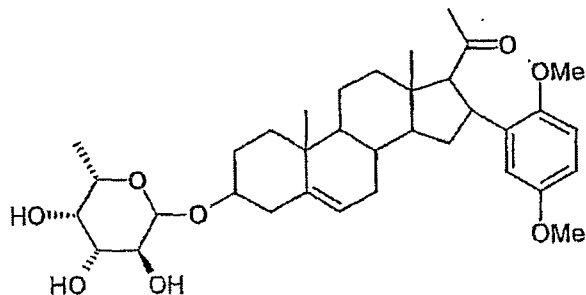
20. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物, 其具有以下结构:



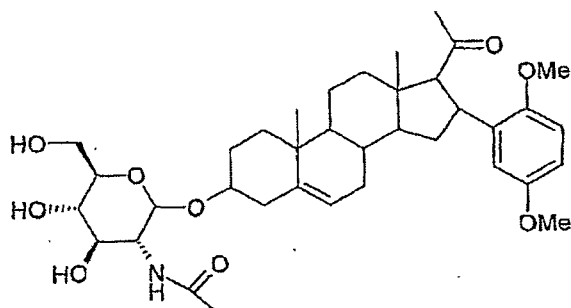
21. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物, 其具有以下结构:



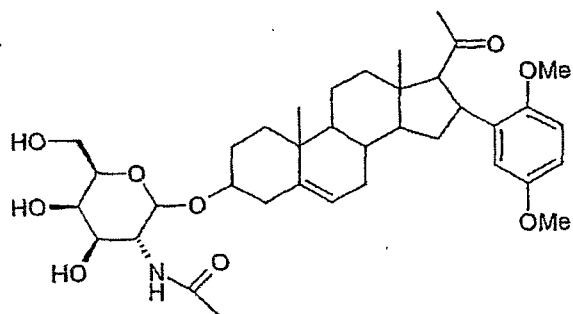
22. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



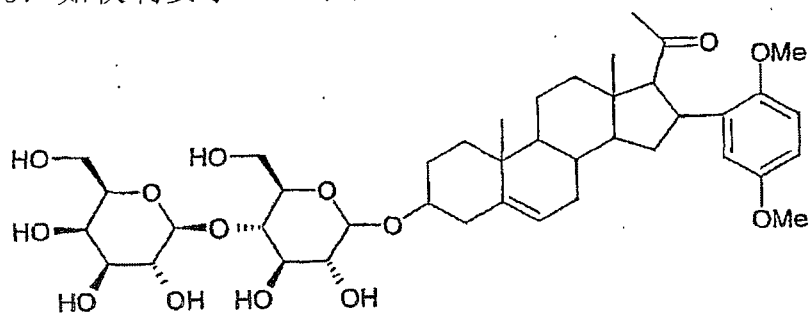
23. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



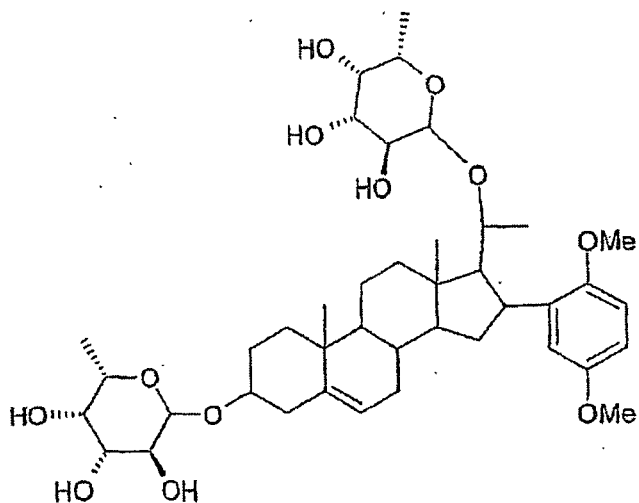
24. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



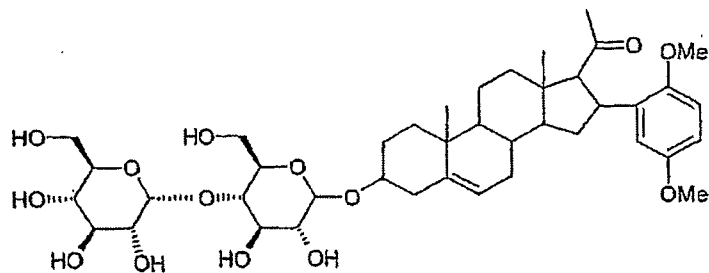
25. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



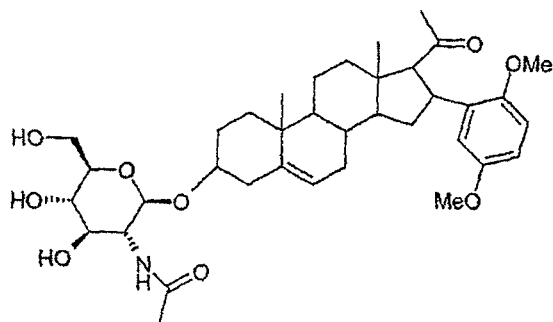
26. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



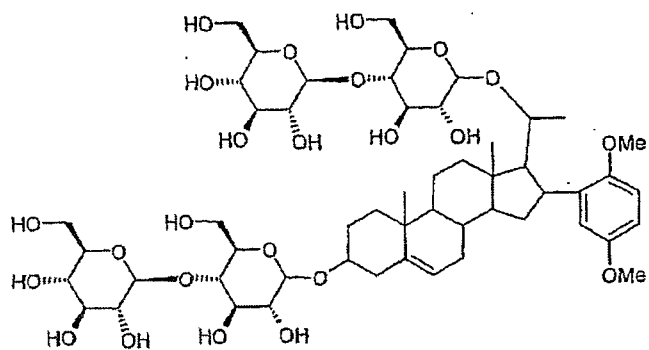
27. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



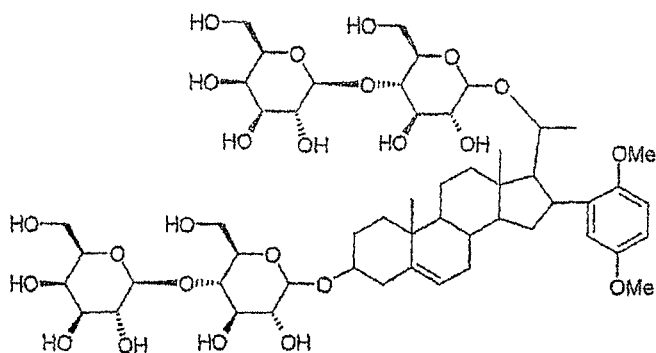
28. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



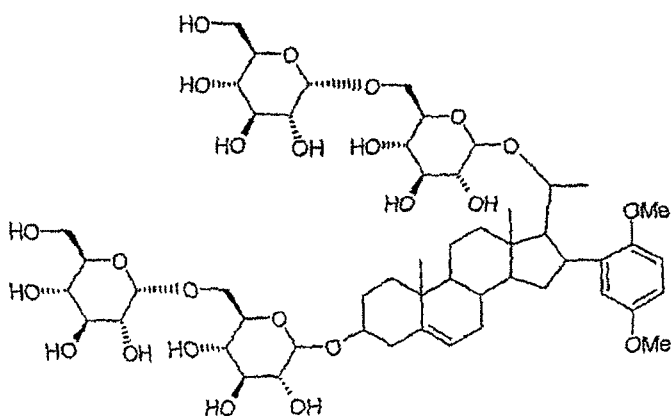
29. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



30. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



31. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其具有以下结构：



32. 如权利要求1~16和18~31中任一项所述的化合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

33. 一种药物组合物，包含药理学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求1~16和18~31中任一项所述的化合物。

## 具有抗迁移活性的糖基化类固醇衍生物

### 技术领域

本发明涉及医学领域。第一方面，本发明涉及具有药理学活性，特别是抗迁移活性的新颖的糖基化类固醇化合物。第二方面，本发明涉及制备所述糖基化类固醇衍生物的方法。第三方面，本发明还涉及含有有效量的所述糖基化类固醇衍生物的药物组合物。第四方面，本发明涉及所述糖基化类固醇衍生物作为药物的应用和所述糖基化类固醇化合物在制备用于与细胞迁移相关的疾病的治疗，尤其特别是癌症的治疗药物中的应用。第五方面，本发明涉及糖基化类固醇化合物或含有本发明所述的糖基化类固醇化合物的药物组合物在与细胞迁移相关的疾病的治疗、特别是癌症的治疗中的应用。

### 背景技术

在一定的组织中当某一基因突变通过促进细胞增殖和/或减低细胞死亡干扰到细胞周期动力学过程时，则该组织中会生成癌。该干扰导致基因被转化了的细胞群体不受限制的生长。来自该被转化了的细胞群体的一些细胞转变为血管生长表型，使它们从健康组织募集内皮细胞，导致发展中的赘生肿瘤组织持续生长。然后，一些细胞利用血管或淋巴管作为迁移的主要路径，从赘生肿瘤组织迁移并侵袭新的组织。该过程也被称为转移过程。

实际上，医院目前采用的大多数用于治疗癌症患者的手段是药物，它或多或少直接针对细胞动力学过程，即所要对抗的癌症的细胞增殖。这样的抗癌药物的作用机理主要涉及通过作用于细胞动力学，来破坏恶性肿瘤细胞发展。这些药物包括烷基化剂、插入试剂、抗代谢物等，它们大多以调控DNA复制和延伸过程的DNA或酶为靶标。这些药物攻击DNA。

这样药物主要的弊端包括这些药物不能以选择方式发挥作用，即它们不会在正常细胞和肿瘤细胞之间进行选择。使用它们所依据的事实是，迅速增殖的细胞即癌细胞的DNA对这一类型的药剂比增殖不那么迅速的细胞即正常细胞更敏感。然而，迅速生长的肿瘤并不总是表现出高水平的细胞增殖。迅速生长的

肿瘤也包括比产生这些肿瘤的正常细胞群体表现出更低水平的细胞死亡的肿瘤。对于这些迅速生长的肿瘤，上述的非选择性抗癌药物是没有效果的。

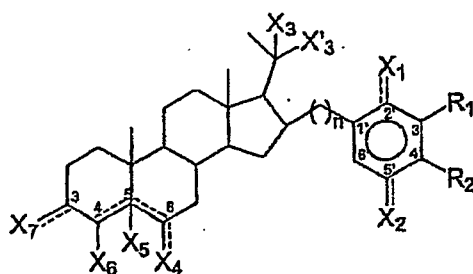
另外，使用细胞动力学方法的标准癌症治疗中所使用的绝大多数药物的弊端是具有毒性，或甚至是巨毒，即对健康细胞、组织和器官具有许多有害的副作用，这将这些药物的临床应用对每个患者限制在较低的给药量。另外，其中一些化合物必需组合在综合化学疗法中，以获得任何可检测的抗癌效果。事实证明，这样的抗癌药物的组合负面地增加了治疗的毒性，而且限制了可以使用的给药量。

已经提出了一些天然的抗癌药物，例如抗微管蛋白化合物，它们使用与细胞动力学方法不同的治疗方法。所述药物的目的是防止从原发瘤组织中迁出的癌细胞的迁移，这些细胞先侵害邻近组织，从而形成转移。然而，目前已知的这一类型的化合物也大多具有毒副作用，这限制了它们在长期治疗中的应用。

因此，本领域中急需找到可以克服至少某些上述缺陷的改进的抗癌药物。因此，本发明的总目的是提供改进的抗癌药物。具体来说，本发明的一个目的是提供新的抗癌药物及它们的合成方法。本发明的另一个目的是提供由上述合成方法产生的中间化合物，它们具有药用价值，例如癌症的治疗。

## 发明概述

第一方面，本发明涉及式 I 的糖基化类固醇衍生物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，



式 I

其中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 和 $R_2$ 独立地选自氧代、氢、羟基、氧代烷基(oxyalkyl)、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基硫代羰基、环烷基烷氧羰基、环烷基烷氧基硫代羰基、环烷基硫代烷基、烷基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰

基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳基烷硫基羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、烯基羰基、炔基羰基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>氧代烷基、Het<sup>1</sup>芳基、Het<sup>1</sup>芳烷基、Het<sup>1</sup>环烷基、Het<sup>1</sup>烷氧羰基、Het<sup>1</sup>烷硫基羰基、Het<sup>1</sup>氧代羰基(oxy carbonyl)、Het<sup>1</sup>硫代羰基、Het<sup>1</sup>烷酰基、Het<sup>1</sup>芳烷酰基、Het<sup>1</sup>芳氧基烷基、Het<sup>1</sup>烷氧基烷基、Het<sup>1</sup>芳硫基烷基、Het<sup>1</sup>芳氧基羰基、Het<sup>1</sup>芳烷氧基羰基、Het<sup>1</sup>芳酰基、Het<sup>1</sup>烷氧基羰基、Het<sup>1</sup>烷氧基烷基羰基、Het<sup>1</sup>芳氧基烷基羰基、Het<sup>1</sup>羰氧基烷基、Het<sup>1</sup>烷基羰氧基烷基、Het<sup>1</sup>芳烷基羰氧基烷基、Het<sup>2</sup>烷基、Het<sup>2</sup>氧代烷基、Het<sup>2</sup>烷氧基烷基、Het<sup>2</sup>芳烷基、Het<sup>2</sup>羰基、Het<sup>2</sup>氧代羰基、Het<sup>2</sup>硫代羰基、Het<sup>2</sup>烷酰基、Het<sup>2</sup>烷硫基羰基、Het<sup>2</sup>烷氧基羰基、Het<sup>2</sup>芳烷酰基、Het<sup>2</sup>芳烷氧基羰基、Het<sup>2</sup>芳氧基羰基、Het<sup>2</sup>芳酰基、Het<sup>2</sup>芳氧基烷基、Het<sup>2</sup>芳硫基烷基、Het<sup>2</sup>烷氧基羰基、Het<sup>2</sup>烷氧基烷基羰基、Het<sup>2</sup>芳氧基烷基羰基、Het<sup>2</sup>羰氧基烷基、Het<sup>2</sup>烷基羰氧基烷基、Het<sup>2</sup>芳烷基羰氧基烷基、氰基、CR<sup>3</sup>=NR<sup>4</sup>、CR<sup>3</sup>=N(OR<sup>4</sup>)、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基，它们可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基独立地选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、一或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>t</sub>、羟基、氰基、卤素、或者单取代或二取代的氨基，所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳基硫代烷氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基、环烷基烷基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>2</sup>烷基、Het<sup>1</sup>氨基、Het<sup>2</sup>氨基、Het<sup>1</sup>烷氨基、Het<sup>2</sup>烷氨基、Het<sup>1</sup>硫基、Het<sup>2</sup>硫基、Het<sup>1</sup>烷硫基、Het<sup>2</sup>烷硫基、Het<sup>1</sup>氧代和Het<sup>2</sup>氧代、OR<sup>3</sup>、SR<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、SO<sub>2</sub>N(OH)R<sup>3</sup>、CN、CR<sup>3</sup>=NR<sup>4</sup>、S(O)R<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、CR<sup>3</sup>=N(OR<sup>4</sup>)、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、N(OH)R<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、C(S)R<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、C(O)SR<sup>3</sup>、C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、C(S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、C(O)N(OH)R<sup>4</sup>、C(S)N(OH)R<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(S)R<sup>4</sup>、N(OH)C(O)R<sup>4</sup>、N(OH)C(S)R<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>和NR<sup>3</sup>C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、N(OH)CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)SR<sup>4</sup>、N(OH)C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、N(OH)C(S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)N(OH)R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(S)N(OH)R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHSO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>、P(O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)，其中t为1-2间的整数，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地选自氢、羟基、烷基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

$X_3$ 与 $X_3'$ 一起参与到一个氧代官能团,或者 $X_3$ 和 $X_3'$ 独立地选自氢、羟基、硫、氧代烷基、羰基、烷基、Het<sup>1</sup>烷基、烷氧羰基、烯基、炔基、氨基烷基、氨酰基、烷基羰基氨基、烷硫基羰基氨基、Het<sup>1</sup>、糖基以及其硫代衍生物、其羧基衍生物、其氨基衍生物、其酰氨基衍生物、其羟基保护的衍生物,它们可以任意地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基;单或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>t</sub>、羟基、氰基、卤素、或者单取代或二取代的氨基,所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基、环烷基烷基;

$X_4$ 和 $X_7$ 独立地选自氢、氧、卤素、氧代、羰基、硫代羰基、羟基、烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>芳基、烯基、炔基、羟烷基、羟基羰基、羟基羰基烷基、羟基羰基芳基、羟基羰基氧基烷基、糖基以及其硫代衍生物、其氨基衍生物、其羧基衍生物、其酰氨基衍生物、其羟基保护的衍生物,它们可以任意地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>t</sub>、羟基、氰基、卤素、或者单取代或二取代的氨基,所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基和环烷基烷基;

$X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_4$ 和 $X_7$ 中至少一个为糖基部分;或其脱氧衍生物、其羧基衍生物、其羟基保护的衍生物、其氨基衍生物、其酰氨基衍生物、其硫代衍生物,它们可以任意地被一个或多个取代基取代,

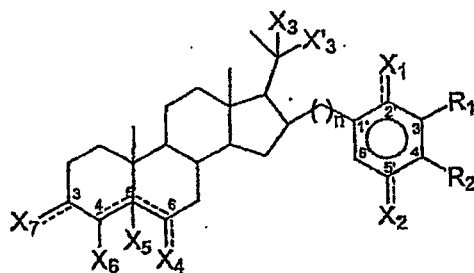
$X_5$ 参与到4位与5位碳原子之间或5位与6位碳原子之间的双键, $X_6$ 选自氢、羟基、羟烷基,

或者, $X_5$ 和 $X_6$ 独立地选自卤素、氢、羟基、羟烷基、氨基烷基、氨基芳基,它们可以任意地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自烷基、芳烷基、芳

基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基，

n为0~10的整数。

在一种实施方式中，本发明具体地涉及式 I 的糖基化类固醇衍生物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，



式 I

其中，X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>独立地选自氧代、氢、羟基、氧代烷基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基硫代羰基、环烷基烷氧羰基、环烷基烷氧基硫代羰基、环烷基硫代烷基、烷基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳烷基硫代羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、烯基羰基、炔基羰基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>氧代烷基、Het<sup>1</sup>芳基、Het<sup>1</sup>芳烷基、Het<sup>1</sup>环烷基、Het<sup>1</sup>烷氧羰基、Het<sup>1</sup>烷硫基羰基、Het<sup>1</sup>氧代羰基、Het<sup>1</sup>硫代羰基、Het<sup>1</sup>烷酰基、Het<sup>1</sup>芳烷酰基、Het<sup>1</sup>芳氧基烷基、Het<sup>1</sup>烷氧基烷基、Het<sup>1</sup>芳硫基烷基、Het<sup>1</sup>芳氧基羰基、Het<sup>1</sup>芳烷氧基羰基、Het<sup>1</sup>芳酰基、Het<sup>1</sup>氧代烷基羰基、Het<sup>1</sup>烷氧基烷基羰基、Het<sup>1</sup>芳氧基烷基羰基、Het<sup>1</sup>羰氧基烷基、Het<sup>1</sup>烷基羰氧基烷基、Het<sup>1</sup>芳烷基羰氧基烷基、Het<sup>2</sup>烷基、Het<sup>2</sup>氧代烷基、Het<sup>2</sup>烷氧基烷基、Het<sup>2</sup>芳烷基、Het<sup>2</sup>羰基、Het<sup>2</sup>氧代羰基、Het<sup>2</sup>硫代羰基、Het<sup>2</sup>烷酰基、Het<sup>2</sup>烷硫基羰基、Het<sup>2</sup>烷氧基羰基、Het<sup>2</sup>芳烷酰基、Het<sup>2</sup>芳烷氧基羰基、Het<sup>2</sup>芳氧基羰基、Het<sup>2</sup>芳酰基、Het<sup>2</sup>芳氧基烷基、Het<sup>2</sup>芳硫基烷基、Het<sup>2</sup>氧代烷基羰基、Het<sup>2</sup>烷氧基烷基羰基、Het<sup>2</sup>芳氧基烷基羰基、Het<sup>2</sup>羰氧基烷基、Het<sup>2</sup>烷基羰氧基烷基、Het<sup>2</sup>芳烷基羰氧基烷基、氰基、CR<sup>3</sup>=NR<sup>4</sup>、CR<sup>3</sup>=N(OR<sup>4</sup>)、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基，它们可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(烷基)

氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>t</sub>、羟基、氰基、卤素、或者单取代或二取代的氨基，所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基、环烷基烷基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>2</sup>烷基、Het<sup>1</sup>氨基、Het<sup>2</sup>氨基、Het<sup>1</sup>烷氨基、Het<sup>2</sup>烷氨基、Het<sup>1</sup>硫基、Het<sup>2</sup>硫基、Het<sup>1</sup>烷硫基、Het<sup>2</sup>烷硫基、Het<sup>1</sup>氧代和Het<sup>2</sup>氧代、OR<sup>3</sup>、SR<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、SO<sub>2</sub>N(OH)R<sup>3</sup>、CN、CR<sup>3</sup>=NR<sup>4</sup>、S(O)R<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、CR<sup>3</sup>=N(OR<sup>4</sup>)、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、N(OH)R<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、C(S)R<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、C(O)SR<sup>3</sup>、C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、C(S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、C(O)N(OH)R<sup>4</sup>、C(S)N(OH)R<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(S)R<sup>4</sup>、N(OH)C(O)R<sup>4</sup>、N(OH)C(S)R<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>和NR<sup>3</sup>C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、N(OH)CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)SR<sup>4</sup>、N(OH)C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、N(OH)C(S)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(O)N(OH)R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>C(S)N(OH)R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHSO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>、P(O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)，其中t为1-2间的整数，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地选自氢、羟基、烷基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

X<sub>3</sub>与X<sub>3</sub>'一起参与到一个氧代官能团，或者X<sub>3</sub>和X<sub>3</sub>'独立地选自氢、羟基、硫、氧代烷基、氧代羰基、烷基、Het<sup>1</sup>烷基、烷氧羰基、烯基、炔基、氨基烷基、氨酰基、烷基羰基氨基、烷硫基羰基氨基、Het<sup>1</sup>、葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基(mannosyl)、核糖基、核酮糖基、木酮糖基、赤藓糖基、赤藓酮糖基、鼠李糖基、苏糖基、山梨糖基、阿洛酮糖基、塔格糖基、岩藻糖基、阿糖基、呋喃木糖基、来苏糖基、塔罗糖基、艾杜糖基、古罗糖基、阿卓糖基、阿洛糖基、甘露庚酮糖基、景天庚糖基、阿比可糖基、异麦芽糖基、曲二糖基、昆布二糖基、黑曲霉二糖基、樱草糖基、芸香糖基、泰威糖基、麦芽糖基、乳糖基、蔗糖基、纤维二糖基、海藻糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基(melibiosyl)、松二糖基、槐糖基、异蔗糖基、棉子糖基、帕拉金糖基(palatinosyl)、乳果糖基、龙胆三糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、异麦芽三糖基、麦芽五糖基、麦芽六糖基、麦芽七糖基、西科糖基(sicosyl)、6-α-葡糖基麦芽糖基、异葡糖基麦芽糖基、肌糖基、N-乙酰氨基半乳糖基、甘露三糖基、红细胞三糖基(globotriosyl)、吡喃葡糖基蔗糖基、新海藻糖基、壳二糖基、壳二糖甘露糖基、氨基葡糖基、N-乙酰氨基葡糖基、辛基吡喃葡糖基、辛基呋喃核糖基、环己基吡喃葡糖基、环己

基呋喃木糖基、苜基吡喃葡萄糖基、苜基呋喃阿糖基、N-乙酰氨基乳糖基、氨基阿可糖基(acosaminyI)、阿米瑟糖基(amicetosyl)、直链淀粉基、芹菜糖基、阿坎糖基(arcanosyl)、蛔糖基、氨基杆菌糖基(bacillosaminyI)、波伊文糖基、纤维三糖基、马铃薯三糖基、查耳糖基、克拉定糖基、可立糖基、磁麻糖基、六碳氨糖基、脱氧二甲氨基糖基、D-甘油-L-古罗-庚糖基、2-脱氧毛地黄糖基、洋地黄糖基、洋地黄毒糖基、伊娃糖基(evalosyl)、扁枝衣霉硝基糖基(evernitrosyl)、螺旋霉氨基糖基(forosaminyI)、氨基岩藻糖基、加尔氨糖基(garosaminyI)、氨基金缕梅糖基、异左旋葡烯糖基、卡那霉素氨基糖基(kanosaminyI)、氨基坎索糖基(kansosaminyI)、氨基乳糖基、二氨基乳糖基、岩藻糖醇基、麦芽酮糖基、氨基甘露糖基、松三糖基、碳霉糖基、霉菌糖基、霉菌素糖基(mycinosyl)、氨基海藻糖基、诺维糖基、夹竹桃霉素糖基(oleandrosyl)、泊雷糖、布鲁氏菌氨糖基(perosaminyI)、车前糖基、肺炎球菌氨糖基(pneumosaminyI)、绛红霉素氨糖基(purpurosaminyI)、氨基奎诺糖基、奎诺糖基、鼠李糖醇基、氨基鼠李糖基、香草糖基(rhodinosyl)、紫红霉胺基、沙门糖基、茄三糖基、水苏糖基、链霉糖基、伞形糖基、氨基海藻糖基、1,6-脱水-D-吡喃葡萄糖基、1-羟基- $\alpha$ -D-吡喃阿洛糖基、2,3:5,6-二-O-异亚丙基-D-呋喃甘露糖基、2-氨基-2-脱氧-D-半乳糖醇基、2-脱氧核糖基、2-脱氧葡萄糖基、5-氨基-5-脱氧-D-吡喃葡萄糖基、6-脱氧-D-半乳糖醇基、2-氨基-2-脱氧葡萄糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-氨基-2-脱氧甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、6'-N-乙酰氨基葡萄糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡萄糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡萄糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式(pyranuronic or furanuronic form)、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羟基-保护的乙酸盐或苯甲酰衍生物、它们的氨基衍生物、它们的酰氨基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖，它们可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基选自烷基、芳烷基、芳

基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>n</sub>、羟基、氰基、卤素、或者单取代或二取代的氨基，所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基和环烷基烷基；

X<sub>4</sub>和X<sub>7</sub>独立地选自氢、氧、卤素、氧代、羰基、硫代羰基、羟基、烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>芳基、烯基、炔基、羟烷基、羟基羰基、羟基羰基烷基、羟基羰基芳基、羟基羰基氧基烷基、葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、核糖基、核酮糖基、木酮糖基、赤藓糖基、赤藓酮糖基、鼠李糖基、蔗糖基、山梨糖基、阿洛酮糖基、塔格糖基、岩藻糖基、阿糖基、呋喃木糖基、来苏糖基、塔罗糖基、阿洛酮糖基、艾杜糖基、古罗糖基、阿卓糖基、阿洛糖基、甘露庚酮糖、景天庚糖基、阿比可糖基、异麦芽糖基、曲二糖基、昆布二糖基、黑曲霉二糖基、樱草糖基、芸香糖基、泰威糖基、麦芽糖基、乳糖基、蔗糖基、纤维二糖基、海藻糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、松二糖基、槐糖基、异蔗糖基、棉子糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、龙胆三糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、异麦芽三糖基、麦芽五糖基、麦芽六糖基、麦芽七糖基、西科糖基、6- $\alpha$ -葡糖基麦芽糖基、异葡糖基麦芽糖基、肌糖基、N-乙酰氨基半乳糖基、甘露三糖基、红细胞三糖基、吡喃葡糖基蔗糖基、新海藻糖基、壳二糖基、壳二糖甘露糖基、氨基葡糖基、N-乙酰氨基葡糖基、辛基吡喃葡糖基、辛基呋喃核糖基、环己基吡喃葡糖基、环己基呋喃木糖基、苄基吡喃葡糖基、苄基呋喃阿糖基、N-乙酰氨基乳糖基、氨基阿可糖基、阿米瑟糖基、直链淀粉基、芹菜糖基、阿坎糖基、蛔糖基、氨基杆菌糖基、波伊文糖基、纤维三糖基、马铃薯三糖基、查耳糖基、克拉定糖基、可立糖基、磁麻糖基、六碳氨糖基、脱氧二甲氨基糖基、D-甘油-L-古罗-庚糖基、2-脱氧毛地黄糖基、洋地黄糖基、洋地黄毒糖基、伊娃糖基、扁枝衣霉硝基糖基、螺旋霉氨基糖基、氨基岩藻糖基、加尔氨糖基、氨基金缕梅糖基、异左旋葡糖基、卡那霉素氨基糖基、氨基坎索糖基、氨基乳糖基、二氨基乳糖基、岩藻糖醇基、麦芽酮糖基、氨基甘露糖基、松三糖基、碳霉糖基、霉菌糖基、霉菌素糖基、氨基海藻糖基、诺维糖基、夹竹桃霉素糖基、泊

雷糖、布鲁氏菌氨糖基、车前糖基、肺炎球菌氨糖基、绛红霉素氨糖基、氨基奎诺糖基、奎诺糖基、鼠李糖醇基、氨基鼠李糖基、香草糖基、紫红霉胺基、沙门糖基、茄三糖基、水苏糖基、链霉糖基、伞形糖基、氨基海藻糖基、1,6-脱水-D-吡喃葡糖基、1-羟基- $\alpha$ -D-吡喃阿洛糖基、2,3:5,6-二-O-异亚丙基-D-呋喃甘露糖基、2-氨基-2-脱氧-D-半乳糖醇基、2-脱氧核糖基、2-脱氧葡糖基、5-氨基-5-脱氧-D-吡喃葡糖基、6-脱氧-D-半乳糖醇基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-氨基-2-脱氧甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羟基-保护的乙酸盐或苯甲酰衍生物、它们的氨基衍生物、它们的酰氨基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖，它们可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>t</sub>、羟基、氰基、卤素、或氨基，它们任意被单取代或二取代，所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基和环烷基烷基；

X<sub>3</sub>、X<sub>3</sub>'、X<sub>4</sub>和X<sub>7</sub>中至少一个为糖基部分，选自但不限于以下糖基：葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、核糖基、核酮糖基、木酮糖基、赤藓糖基、赤藓酮糖基、鼠李糖基、苏糖基、山梨糖基、阿洛酮糖基、塔格糖基、岩藻糖基、阿糖基、呋喃木糖基、来苏糖基、塔罗糖基、阿洛酮糖基、艾杜糖基、古罗糖基、阿卓糖基、阿洛糖基、甘露庚酮糖、景天庚糖基、阿比可糖基、异麦芽糖基、曲二糖基、昆布二糖基、黑曲霉二糖基、樱草糖基、芸香糖基、泰威糖基、

麦芽糖基、乳糖基、蔗糖基、纤维二糖基、海藻糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、松二糖基、槐糖基、异蔗糖基、棉子糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、龙胆三糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、异麦芽三糖基、麦芽五糖基、麦芽六糖基、麦芽七糖基、西科糖基、6- $\alpha$ -葡糖基麦芽糖基、异葡糖基麦芽糖基、肌糖基、N-乙酰氨基半乳糖基、甘露三糖基、红细胞三糖基、吡喃葡糖基蔗糖基、新海藻糖基、壳二糖基、壳二糖甘露糖基、氨基葡糖基、N-乙酰氨基葡糖基、辛基吡喃葡糖基、辛基呋喃核糖基、环己基吡喃葡糖基、环己基呋喃木糖基、苜蓿基吡喃葡糖基、苜蓿基呋喃阿糖基、N-乙酰氨基乳糖基、氨基阿可糖基、阿米瑟糖基、直链淀粉基、芹菜糖基、阿坎糖基、蛔糖基、氨基杆菌糖基、波伊文糖基、纤维三糖基、马铃薯三糖基、查耳糖基、克拉定糖基、可立糖基、磁麻糖基、六碳氨糖基、脱氧二甲氨基糖基、D-甘油-L-古罗-庚糖基、2-脱氧毛地黄糖基、洋地黄糖基、洋地黄毒糖基、伊娃糖基、扁枝衣霉硝基糖基、螺旋霉氨基糖基、氨基岩藻糖基、加尔氨基糖基、氨基金缕梅糖基、异左旋葡烯糖基、卡那霉素氨基糖基、氨基坎索糖基、氨基乳糖基、二氨基乳糖基、岩藻糖醇基、麦芽酮糖基、氨基甘露糖基、松三糖基、碳霉糖基、霉菌糖基、霉菌素糖基、氨基海藻糖基、诺维糖基、夹竹桃霉素糖基、泊雷糖、布鲁氏菌氨基糖基、车前糖基、肺炎球菌氨基糖基、绛红霉素氨基糖基、氨基奎诺糖基、奎诺糖基、鼠李糖醇基、氨基鼠李糖基、香草糖基、紫红霉胺基、沙门糖基、茄三糖基、水苏糖基、链霉糖基、伞形糖基、氨基海藻糖基、1,6-脱水-D-吡喃葡糖基、1-羟基- $\alpha$ -D-吡喃阿洛糖基、2,3:5,6-二-O-异亚丙基-D-呋喃甘露糖基、2-氨基-2-脱氧-D-半乳糖醇基、2-脱氧核糖基、2-脱氧葡糖基、5-氨基-5-脱氧-D-吡喃葡糖基、6-脱氧-D-半乳糖醇基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-氨基-2-脱氧甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它

们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羟基-保护乙酸盐或苯甲酰衍生物、它们的氨基衍生物、它们的酰胺基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖，它们可以任意地被如前所述那样取代；

$X_5$ 参与到4位与5位碳原子之间或5位与6位碳原子之间的双键， $X_6$ 选自氢、羟基、羟烷基，

或者， $X_5$ 和 $X_6$ 独立地选自卤素、氢、羟基、羟烷基、氨基烷基、氨基芳基，它们可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基，

$n$ 为0~10的整数。

本发明提供具有抗迁移活性的新颖的糖基化类固醇化合物，而且它们非常适合用于如下所述的所有治疗应用。

在第二方面，本发明涉及合成所述糖基化类固醇化合物的方法。

另外，本发明进一步涉及含有上述化合物的药物组合物。此外，本发明还涉及糖基化类固醇衍生物作为药物的应用和在制备用于与细胞迁移相关的疾病，特别是癌症的治疗药物中的应用。本发明进一步涉及上述化合物或含有所述化合物的药物组合物在癌症的治疗中的应用。

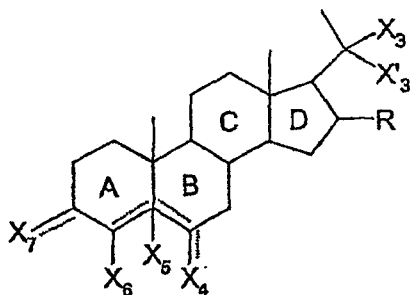
## 发明详述

### 本发明的糖基化类固醇化合物

在文献中记述了许多类固醇化合物。这些化合物具有不同的生物活性。例如，W0 96/10031和W0 98/14194记述了类固醇衍生物作为特异性神经上皮受体的神经化学刺激物能减轻焦虑症状。

本发明涉及表现出抗迁移活性的新颖的糖基化类固醇化合物。迁移是指细胞利用血管或淋巴管作为迁移的主要路径，从新生肿瘤组织迁移并侵害新的组织的过程。该过程也被称作转移过程。根据本发明，术语“抗迁移”是指本发明化合物阻止细胞从新生肿瘤组织迁移出来并因此降低这些细胞对新组织的侵害的能力。

本说明书中所用的术语“类固醇”是指具有全氢化的环戊菲(cyclopentanophenanthrene)核的化合物及它们的立体化学异构形式。由下面给出的通式表示的本发明的化合物具有4个环，用字母A~D表示。



通式

本说明书中所用的术语“立体化学异构形式”或“立体异构形式”定义为由同样的原子通过同样次序的键结合构成、但具有不可互换的三维结构的所有可能的化合物，本发明的化合物可具有这些形式。除非另有说明或指出，在此本发明的化合物的化学名称包括所述化合物可能具有的所有立体化学异构形式的混合物。所述混合物可包含所述化合物的基本分子结构的所有非对映异构体和/或对映异构体。本发明的化合物的所有立体化学异构体形式的纯的形式或相互的混合物都包含在本发明的范围内。

本说明书中所用的术语“取代的”是指用“取代的”表述中指出的原子上一个或多个氢原子被选自所示组中的基团取代，其前提是没有超过所示原子的正常化合价，而且该取代产生化学上稳定的化合物，即化合物足够稳定，可以耐受从反应混合物中得到可用程度的纯度的分离和治疗剂的配制。

本说明书中所用的术语“糖基化”或“糖基”是指糖基部分，例如单糖、双糖、寡聚糖或多聚糖部分，羟基取代的环己基部分，它们的氨基衍生物、它们的酰氨基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的例如乙酸盐或苯甲酰衍生物的羟基-保护衍生物、或它们的羧基衍生物，它们可以任意地被一个或多个取代基取代。本说明书中所用的术语“糖基”包括所述糖基部分的立体异构体、旋光异构体、反构体和差向异构体。因此，例如己糖部分可以是醛糖或酮糖部分，可以是D-或L-构型，可以呈现 $\alpha$ 或 $\beta$ 构象，可以是对于平面偏振光的右旋体或左旋体。

本说明书中所用的术语“糖类基(saccharyl)”是指糖部分，它包括单糖、双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖。例如，单糖部分的例子包括但不限于：戊糖、己糖和庚糖部分。糖基部分也可以被各种基团取代。这些取代可以包括低级烷基、低级烷氧基、酰基、羧基、羧基氨基、氨基、乙酰氨基、卤代、硫代、硝基、酮基和磷酸基基团，其中可以在糖类的一个或多个位置上进行取代。另外，

糖基还可以呈脱氧糖基存在。羟基取代的环己基部分包括但不限于，例如2-、3-或4-羟基环己基的单羟基环己基基团，例如2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二羟基环己基基团的二羟基环己基基团，例如2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、3,4,5-或3,4,6-三羟基环己基基团的三羟基环己基基团，或者例如2,3,4,5-、2,3,4,6-或2,3,5,6-四羟基环己基基团的四羟基环己基基团，它们的羟基-保护衍生物，它们的硫代衍生物，它们的酰氨基衍生物或它们的氨基衍生物。

在一种实施方式中，所述糖基为糖类基部分、羟基取代的环己基部分，包括单糖、它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羧基衍生物、它们的例如羟基保护的乙酸盐或苯甲酰衍生物的羟基-保护衍生物、它们的任意取代的氨基衍生物、它们的酰氨基衍生物、它们的硫代衍生物，它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖，这些糖可以任意地被一个或多个取代基取代。

本说明书中所用的“卤代”或“卤素”作为基团或基团的一部分，包括氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”单独或在组合中表示含有1~10个碳原子，较好是1~8个碳原子，更好是1~6个碳原子的直链或支链的饱和的烃基。这样的基团的例子有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基丁基、戊基、异戊基、己基、3-甲基戊基、辛基等。

术语“烯基”单独或在组合中定义为含有2~18个碳原子，较好是2~8个碳原子，更好是2~6个碳原子的直链或支链且至少含有一个双键的烃基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

术语“炔基”单独或在组合中定义为含有2~10个碳原子，较好是2~6个碳原子的直链或支链的且至少含有一个三键的烃基。炔基的例子有乙炔基、丙炔基、(炔丙基)、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

术语“环烷基”单独或在组合中表示含有3~8个碳原子，较好是3~7个碳原子的饱和或部分饱和的单环、二环或多环烷基。单环环烷基的例子有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。多环环烷基的例子有十氢萘基、二环[5.4.0]十一烷基、金刚烷基等。

术语“环烷基烷基”表示按本文定义的烷基，但其中至少一个氢原子被本文所定义的环境基取代。这样的环烷基烷基的例子有环丙基甲基、环丁基甲基、

环戊基甲基、环己基甲基、1-环戊基乙基、1-环己基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、环丁基丙基、环戊基丙基、3-环戊基丁基、环己基丁基等。

术语“芳基”单独或在组合中表示包括苯基和萘基，它们都可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧羰基、环烷基、Het<sup>1</sup>、酰氨基、任意单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基、甲磺酰基和苯基，它们可任意地被一个或多个选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤素、羟基的取代基取代，任意单取代或二取代的氨基、氨基、硝基、氰基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>3-7</sub>环烷基、Het<sup>1</sup>、任意单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基和甲磺酰基；使任何氨基官能团上的任选取代基独立地选自烷基、烷氧基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>氧代、Het<sup>1</sup>氧代烷基、苯基、苯氧基、苯氧基烷基、苯基烷基、烷氧羰基氨基、氨基和氨基烷基，使每个氨基都可以任意地被烷基单取代或在可能的情况下二取代。芳基的例子有苯基、对甲苯基、4-甲氧基苯基、4-(叔丁氧基)苯基、3-甲基-4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基、3-乙酰氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、2-甲基-3-乙酰氨基苯基、2-甲基-3-氨基苯基、3-甲基-4-氨基苯基、2-氨基-3-甲基苯基、2,4-二甲基-3-氨基苯基、4-羟基苯基、3-甲基-4-羟基苯基、1-萘基、2-萘基、3-氨基-1-萘基、2-甲基-3-氨基-1-萘基、6-氨基-2-萘基、4,6-二甲氧基-2-萘基等。

术语“芳烷基”单独或在组合中表示按本文定义但其中一个烷基氢原子被本文定义的芳基取代的烷基。芳烷基的例子有苄基、苯乙基、二苄基甲基、甲基苄基、3-(2-萘基)-丁基等。

本说明书中所用的术语“氧代”或“=O”与它连接的碳原子一起形成羰基。本说明书中所用的术语“羧基”或“-COOH”是酸的部分，使碳原子与所述部分连接的碳原子结合。

术语“卤代烷基”单独或在组合中表示按照上面定义但其中一个或多个氢原子被卤素的烷基，较好是氯原子或氟原子、更好是氟原子取代。这样的卤代烷基的例子有氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基等。

术语“Het<sup>1</sup>”单独或在组合中定义为饱和或部分饱和的单环、二环或多环的杂环，所述环具有较好3~12个、更好5~10个、最好5~6个环原子，其中包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子，杂环上的一个或多个碳原子可任意地

被取代，取代基选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、氧代、任意单取代或二取代的氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧羰基、环烷基、任意单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基、甲磺酰基、芳基，以及有3~12个环原子的饱和或部分饱和的单环、二环或三环的杂环，其中包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子，并使任意氨基官能团上的任选取代基独立地选自烷基、烷氧基、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup>烷基、Het<sup>2</sup>氧代、Het<sup>2</sup>氧代烷基、芳基、芳氧基、芳氧基烷基、芳烷基、烷氧羰基氨基、氨基和氨基烷基，其中每个氨基基团都可以任意地被烷基单取代或在可能的情况下二取代。

术语“Het<sup>2</sup>”作为一个基团或基团的一部分定义为芳族的单环、二环或三环的杂环，所述环具有较好3~12个、更好5~10个、最好5~6个环原子，其中包含一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子，杂环上的一个或多个碳原子可任意地取代，所述取代基选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、任意单取代或二取代的氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧羰基、环烷基、任意单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基、甲磺酰基、芳基、Het<sup>1</sup>，以及有3~12个环原子的芳族单环、二环或三环的杂环；使任何氨基官能团上的任选取代基独立地选自烷基、烷氧基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>氧代、Het<sup>1</sup>氧代烷基、芳基、芳氧基、芳氧基烷基、芳烷基、烷氧羰基氨基、氨基和氨基烷基，使每个氨基可以任意地被烷基单取代或在可能的情况下二取代。

术语“烷氧基”单独或在组合中表示烷基醚基团，其中烷基如上面定义。适合的烷基醚基团的例子有甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、己氧基等。

术语“芳硫基烷氧基”表示按照本文定义的但其中烷基氢原子被本文所定义的芳硫基取代的烷氧基。(芳硫基)烷氧基的例子有2-(苯硫基)-乙氧基等。

术语“烷酰基”或“烷基羰基”单独或在组合中表示来自于链烷羧酸的酰基基团，其例子有乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基等。

术语“烷氨基”表示烷基胺基团，其中术语“烷基”如上面定义。烷氨基的例子有甲氨基(NHCH<sub>3</sub>)、乙氨基(NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、正己氨基等。

术语“烷硫基”表示烷基硫醚基团，其中术语“烷基”如上面定义。烷硫基的例子有甲硫基(SCH<sub>3</sub>)、乙硫基(SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正己硫基等。

术语“氨基烷酰基”表示来自于氨基取代的烷基羧酸的酰基基团，其中氨基可以是含有选自烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等取代基的伯氨基、仲氨基或叔氨基。

术语“氨基羰基”单独或在组合中表示氨基取代的羰基(氨基甲酰基)，其中氨基可以是含有选自烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等取代基的伯氨基、仲氨基或叔氨基。

术语“芳烷酰基”表示来自于芳基取代的链烷羧酸的酰基基团，例如苯乙酰基、3-苯丙酰基(氢化肉桂酰基)、4-苯丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯苯丙酰基、4-氨基苯丙酰基、4-甲氧基苯丙酰基等。

术语“芳烷氧基”表示按照本文定义但其烷基氢原子被本文定义的芳基取代的烷氧基。芳烷氧基的例子包括2-苯基乙氧基、2-苯基-1-丙氧基等。

术语“芳烷氧羰基”单独或在组合中表示通式芳烷基-O-C(O)-的基团，其中术语“芳烷基”如上所述。芳烷氧羰基的例子为苄氧羰基和4-甲氧基苯基甲氧羰基。

术语“芳烷基氨基”表示按照本文定义但其中烷基氢原子被本文定义的芳基取代的烷氨基。芳烷基氨基的例子有2-苯乙基氨基、4-苯基-正丁基氨基等。

术语“芳烷硫基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳基取代的烷硫基。芳烷硫基的例子有3-苯基-2-丙硫基、2-(2-萘基)-乙硫基等。

术语“芳酰基”表示来自于芳基羧酸的酰基基团，芳基具有以上面给出的含义。这样的芳基羧酸基团的例子有取代或未取代的苯甲酸或萘甲酸，例如苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-羧基苯甲酰基、4-(苄氧羰基)苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、6-羧基-2-萘甲酰基、6-(苄氧羰基)-2-萘甲酰基、3-苄氧基-2-萘甲酰基、3-羟基-2-萘甲酰基、3-(苄氧基甲酰氨基)-2-萘甲酰基等。

术语“芳氨基烷氧基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳氨基取代的烷氧基。(芳氨基)烷氧基的例子有2-(苯氨基)乙氧基、2-(2-萘氨基)-1-丁氧基等。

术语“芳氨基烷基”表示按照本文定义但其中烷基氢原子被本文定义的芳氨基取代的烷基。芳氨基烷基的例子有苯氨基乙基、4-(3-甲氧基苯氨基)-1-丁基等。

术语“芳氨基烷氨基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳氨基取代的烷氨基。(芳氨基)烷氨基的例子有3-(萘氨基)-丙氨基、4-(苯

氨基)-1-丁氨基等。

术语“芳氨基烷硫基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳氨基取代的烷硫基。(芳氨基)烷硫基的例子有2-(苯氨基)-乙硫基、3-(2-萘氨基)-正丙硫基等。

术语“芳氧基”表示式芳基-O-的基团，其中术语芳基如上所述。

术语“芳氧基烷酰基”表示式芳基-O-烷酰基的酰基基团，其中芳基和酰基具有以上给出的意义。

术语“芳氧基烷氧基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳氧基取代的烷氧基。(芳氧基)烷氧基的例子有2-苯氧基乙氧基、4-(3-氨基苯氧基)-1-丁氧基等。

术语“芳氧基烷基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳氧基取代的烷基。芳氧基烷基的例子有苯氧基乙基、4-(3-氨基苯氧基)-1-丁基等。

术语“芳氧基烷氨基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳氧基取代的烷氨基。(芳氧基)烷氨基的例子有3-苯氧基正丙氨基、4-苯氧基丁氨基等。

术语“芳氧基烷硫基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳氧基取代的烷硫基。(芳氧基)烷硫基的例子有3-苯氧基丙硫基、4-(2-氟苯氧基)-丁硫基等。

术语“芳硫基烷氨基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳硫基取代的烷氨基。(芳硫基)烷氨基的例子有2-(苯硫基)-乙氨基等。

术语“芳硫基烷硫基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的芳硫基取代的烷硫基。(芳硫基)烷硫基的例子有2-(萘硫基)-乙硫基、3-(苯硫基)-丙硫基等。

术语“环烷基烷氧羰基”表示来自于式环烷基烷基-O-COOH的环烷基烷氧羰基羧酸的酰基基团，其中环烷基烷基具有以上给出的含义。

术语“环烷基羰基”表示来自于单环或桥连的环烷羧酸的酰基基团，例如环丙基羰基、环己基羰基、金刚烷基羰基等，或者来自于任意被一个或多个取代基取代的苯并-稠合单环的环烷羧酸，所述取代基选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧羰基、环烷基、杂环烷基、烷酰氨基、酰氨基、单烷基取代和二烷基取代的氨基、单烷基取代和二烷基取

代的酰氨基等，这样的基团有例如1, 2, 3, 4-四氢-2-萘甲酰基、2-乙酰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘甲酰基。

术语“Het<sup>2</sup>烷氧基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的Het<sup>2</sup>取代的烷氧基。Het<sup>2</sup>烷氧基的例子有2-吡啶基甲氧基、4-(1-咪唑基)-丁氧基等。

术语“Het<sup>2</sup>烷基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的Het<sup>2</sup>取代的烷基。Het<sup>2</sup>烷基的例子有2-吡啶基甲基、3-(4-噻唑基)-丙基等。

术语“Het<sup>2</sup>烷氨基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的Het<sup>2</sup>取代的烷氨基。Het<sup>2</sup>烷氨基的例子有4-吡啶基甲氨基、3-(2-咪喃基)-丙氨基等。

术语“Het<sup>2</sup>烷硫基”表示按照本文定义但其中的烷基氢原子被本文定义的Het<sup>2</sup>取代的烷硫基。Het<sup>2</sup>烷硫基的例子有3-吡啶基甲硫基、3-(4-噻唑基)-丙硫基等。

术语“Het<sup>2</sup>氨基”表示按照本文定义但Het<sup>2</sup>环上的氢原子被氮取代的Het<sup>2</sup>。Het<sup>2</sup>氨基包括例如4-噻唑基氨基、4-吡啶基氨基等。

术语“Het<sup>2</sup>氧代”表示按照本文定义但Het<sup>2</sup>环上的氢原子被氧取代的Het<sup>2</sup>。Het<sup>2</sup>氧基包括例如4-吡啶氧基、5-喹啉氧基等。

术语“Het<sup>2</sup>氧代羰基”表示来自于以Het<sup>2</sup>-O-COOH表示的羧酸的酰基基团，其中Het<sup>2</sup>具有以上给出的意义。

术语“Het<sup>2</sup>硫代”表示按照本文定义但Het<sup>2</sup>环上的氢原子被硫取代的Het<sup>2</sup>。Het<sup>2</sup>硫代基团包括例如3-吡啶基硫基、3-喹啉基硫基、4-咪唑基硫基等。

术语“Het<sup>1</sup>烷酰基”是来自于Het<sup>1</sup>取代的烷羧酸的酰基基团，其中Het<sup>1</sup>具有以上给出的意义。

术语“Het<sup>1</sup>烷氧羰基”表示来自于Het<sup>1</sup>-O-COOH的酰基基团，其中Het<sup>1</sup>如上定义。

如前面本文中所用，术语“一个或多个”包括适当被取代的所有可得的C原子，较好是1个、2个或3个。当任何变量，例如卤素或烷基，在任一成分中出现多于一次，则每个定义都是独立的。

本说明书中所使用的术语“本发明的化合物”或“糖基化类固醇化合物”或者类似的术语都表示涵盖通式 I 的化合物及它们的任何亚组。该术语还表示在表A和B中列出的化合物及它们的衍生物、N-氧化物、盐、溶剂化物、水合物、

立体异构形式、消旋混合物、互变异构形式、旋光异构体、同型物、前药、酯和代谢物，以及它们的季铵化的氮相似物。所述化合物的N-氧化物形式是指化合物中的一个或多个氮原子被氧化的所谓N-氧化物。

本文中所用的数词“一种”是指一个或一个以上，即至少一个，数词语法的修饰对象。例如，“一种化合物”是指一个化合物或多于一个的化合物。

本文所用的术语“与细胞迁移相关的疾病”是指任何类型的癌症或涉及细胞迁移的症状，包括例如慢性炎症和心血管疾病中的再狭窄，但并不限于此。

本文所用的术语“前药”是指药理学上可接受的衍生物，例如酯、酰胺和磷酸盐，使得该衍生物在体内生物转化产生的产物为活性药物。Goodman和Gilman概括描述前药的文献(治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)，第8版，McGraw-Hill, Int. Ed. 1992，“药物的生物转化(Biotransformation of Drugs)”，13-15页)参考结合于本文。本发明的化合物的前药可以通过按照下面方式对所述组分中的官能团进行改性来制备，即，使得改性在常规操作或在体内裂解，得到母体组分。前药的典型例子在例如WO 99/33795、WO 99/33815、WO 99/33793和WO 99/33792中记述，这些文献的全部参考结合于本文。前药的特征在于增加的生物有效性，而且在体内容易被代谢为活性抑制剂。

本发明所述的化合物还可以其互变异构体形式存在。虽然在此所述的化合物中没有明确指出这样的形式，但也包含在本发明的范围内。

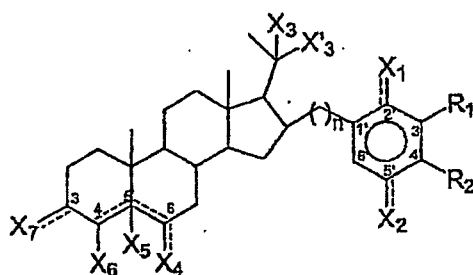
为了治疗用途，本发明的化合物的盐是相反离子为药理学或生理学上可接受的盐。

如在本文中所用的，除非另有说明，术语“溶剂化物”包括由本发明的化合物与适当的无机溶剂(例如水合物)或有机溶剂形成的任何组合，有机溶剂例如有醇、酮、酯等，但并不限于这些。

本发明的化合物的药理学上可接受的盐，即水溶、油溶或可分散产物的形式，包括常规无毒性的盐或季铵盐，它们由例如无机或有机的酸或碱形成。这样的酸加成盐的例子包括：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、

双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。碱盐包括铵盐、例如钠盐和钾盐的碱金属盐、例如钙盐和镁盐的碱土金属盐、与有机碱的盐例如二环己胺盐、N-甲基-D-还原葡萄糖胺、与氨基酸例如血清精氨酸(sarginine)、赖氨酸等形成的盐等。另外，碱性含氮基团可以通过以下这些试剂季铵化，这样的试剂例如有低级烷基卤，例如有氯代、溴代和碘代的甲烷、乙烷、丙烷和丁烷；二烷基硫酸酯，例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯；长链卤代物，例如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物；卤代芳烷，例如苄基溴和苯乙基溴等。其它药理学上可接受的盐包括硫酸盐乙醇盐和硫酸盐。

在第一种实施方式中，本发明涉及式 I 的糖基化类固醇衍生物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，



式 I

其中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 和 $X_7$ 按照上文中广义地定义。

在一种优选的实施方式中，本发明涉及上述的式 I 的糖基化类固醇衍生物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，

其中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 和 $R_2$ 独立地选自氢、羟基、氧代烷基、氧代、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基硫代羰基、环烷基烷氧羰基、环烷基烷氧基硫代羰基、环烷基硫代烷基、烷基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳烷基硫代羰基、芳氧基烷基、芳基硫代烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、烯基羰基和炔基羰基；

$X_3$ 与 $X_3'$ 一起参与到一个氧代官能团,或者 $X_3$ 和 $X_3'$ 独立地选自氢、羟基、硫、氧代烷基、氧代羰基、烷基、Het<sup>1</sup>烷基、烷氧羰基、烯基、炔基、氨基烷基、氨酰基、烷基羰基氨基、烷硫基羰基氨基、Het<sup>1</sup>、葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、核糖基、核酮糖基、木酮糖基、赤藓糖基、赤藓酮糖基、鼠李糖基、蔗糖基、山梨糖基、阿洛酮糖基、塔格糖基、岩藻糖基、阿糖基、呋喃木糖基、来苏糖基、塔罗糖基、阿洛酮糖基、艾杜糖基、古罗糖基、阿卓糖基、阿洛糖基、甘露庚酮糖、景天庚糖基、阿比可糖基、异麦芽糖基、曲二糖基、昆布二糖基、黑曲霉二糖基、樱草糖基、芸香糖基、泰威糖基、麦芽糖基、乳糖基、蔗糖基、纤维二糖基、海藻糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、松二糖基、槐糖基、异蔗糖基、棉子糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、龙胆三糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-氨基-2-脱氧甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基,以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羟基-保护乙酸盐或苯甲酰衍生物、它们的氨基衍生物、它们的酰氨基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖,它们可以任意地被一个或多个取代基取代,这些取代基独立选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基和氨基羰基;

$X_4$ 和 $X_7$ 独立地选自氢、氧、卤素、氧代、羰基、硫代羰基、羟基、烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>芳基、烯基、炔基、羟烷基、羟基羰基、羟基羰基烷基、羟基羰基芳基、羟基羰基氧基烷基、葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、核糖基、核酮糖基、木酮糖基、赤藓糖基、赤藓酮糖基、鼠李糖基、蔗糖基、山梨糖基、阿洛酮糖基、塔格糖基、岩藻糖基、阿糖基、呋喃木糖基、来苏糖基、塔罗糖基、阿洛酮糖基、艾杜糖基、古罗糖基、阿卓糖基、阿洛糖基、

甘露庚酮糖、景天庚糖基、阿比可糖基、异麦芽糖基、曲二糖基、昆布二糖基、黑曲霉二糖基、樱草糖基、芸香糖基、泰威糖基、麦芽糖基、乳糖基、蔗糖基、纤维二糖基、海藻糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、松二糖基、槐糖基、异蔗糖基、棉子糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、龙胆三糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-氨基-2-脱氧甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O-α-L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O-β-D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的α或β形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羟基-保护乙酸盐或苯甲酰衍生物、它们的氨基衍生物、它们的酰氨基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖，它们可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基独立选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基和氨基羰基；

$X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_4$ 和 $X_7$ 中至少一个为选自前述组中的糖基部分；

$X_5$ 参与到4位与5位碳原子之间或5位与6位碳原子之间的双键中， $X_6$ 选自氢、羟基、羟烷基，且 $X_6$ 选自氢、羟基和羟烷基，或者， $X_5$ 和 $X_6$ 独立地选自氢、羟基、羟烷基、氨基烷基、氨基芳基，它们可以任意地被一个或多个取代基取代，这些取代基选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基，

$n$ 为0~5的整数。

在一种更优选的实施方式中，本发明涉及上述的式I的糖基化类固醇衍生物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物，

其中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 和 $R_2$ 独立地选自氢、羟基、烷氧基、氧代和氧代烷基，

$X_3$ 与 $X_3'$ 一起参与到一个氧代官能团，或者 $X_3$ 和 $X_3'$ 独立地选自氢、羟基、氧

代烷基、氧代羰基、葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、核糖基、核酮糖基、木酮糖基、赤藓糖基、赤藓酮糖基、鼠李糖基、蔗糖基、山梨糖基、阿洛酮糖基、塔格糖基、岩藻糖基、阿糖基、阿卓糖基、昆布二糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-氨基-2-脱氧甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羟基-保护乙酸盐衍生物、它们的氨基衍生物、它们的酰氨基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖；

$X_4$ 和 $X_7$ 独立地选自氢、氧、氧代、羟基、葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、核糖基、核酮糖基、木酮糖基、赤藓糖基、赤藓酮糖基、鼠李糖基、蔗糖基、山梨糖基、阿洛酮糖基、塔格糖基、岩藻糖基、阿糖基、阿卓糖基、昆布二糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、乳糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-氨基-2-脱氧甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-甘露糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$

形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的组合、它们的脱氧衍生物、它们的羟基-保护乙酸盐或苯甲酰衍生物、它们的氨基衍生物、它们的酰胺氨基衍生物、它们的硫代衍生物、它们的双糖、三糖、寡聚糖和多聚糖；

$X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_4$ 和 $X_7$ 中至少一个为选自前述组中的糖基部分；

$X_4$ 或 $X_6$ 为氢， $X_5$ 参与到4位与5位碳原子之间或5位与6位碳原子之间的双键中，

$n$ 为0~2的整数。

在一种优选的实施方式中，本发明涉及具有上述的式 I 结构的化合物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物；其中， $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe， $R_1$ 和 $R_2$ 为-H， $X_3$ 选自葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡萄糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、6'-N-乙酰氨基葡萄糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡萄糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡萄糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡萄糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖，其中 $X_3'$ 选自氢、烷基或芳烷基， $X_4$ 为氢， $X_5$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中， $X_6$ 为-H， $X_7$ 选自氢、氧、羟基或氧代， $n$ 为0。

本发明的另一种特别优选的化合物为具有上述式 I 结构的化合物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物；其中， $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe， $R_1$ 和 $R_2$ 为-H， $X_3$ 选自氢、羟基、氧代烷基或氧代羰基， $X_3'$ 选自葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三

糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0-α-L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0-β-D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的α或β形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖，X<sub>4</sub>为氢，X<sub>5</sub>参与到5位与6位碳原子之间的双键中，X<sub>6</sub>为-H，X<sub>7</sub>选自氢、氧、羟基或氧代，n为0。

本发明的另一种特别优选的化合物为具有上述的式 I 结构的化合物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物；其中，X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>为-OMe，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>为-H，X<sub>3</sub>与X<sub>3</sub>'一起参与一个氧代官能团，X<sub>4</sub>选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0-α-L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0-β-D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0-β-D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的α或β形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖，X<sub>5</sub>参与到4位与5位碳原子之间的双键中，X<sub>6</sub>为-H，X<sub>7</sub>选自氢、氧、羟基、烷氧基或氧代，n为0。

本发明的另一种特别优选的化合物为具有上述的式 I 结构的化合物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物；其中，X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>为-OMe，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>为-H，X<sub>3</sub>与X<sub>3</sub>'一起参与到一个氧

代官能团,  $X_4$ 为氢,  $X_5$ 参与到5位与6位碳原子之间的双键中,  $X_6$ 为-H,  $X_7$ 选自葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡萄糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、6'-N-乙酰氨基葡萄糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡萄糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡萄糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基, 以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖;  $n$ 为0。

本发明的另一种特别优选的化合物为具有上述的式 I 结构的化合物, 它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物; 其中,  $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe,  $R_1$ 和 $R_2$ 为-H,  $X_3$ 或 $X_3'$ 独立地选自氢或葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡萄糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、6'-N-乙酰氨基葡萄糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡萄糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡萄糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基, 以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖,  $X_4$ 选自氢或葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡

糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖为氢， $X_5$ 和 $X_6$ 参与4位与5位碳原子之间的双键中， $X_6$ 为-H， $X_7$ 选自氢、氧、羟基、烷氧基或氧代， $X_3$ 和 $X_3'$ 中至少一个为选自前述组的糖基部分，且n为0。

本发明的另一种特别优选的化合物为具有上述的式I结构的化合物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物；其中， $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe， $R_1$ 和 $R_2$ 为-H， $X_3$ 或 $X_3'$ 独立地选自氢或葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖， $X_4$ 为氢， $X_5$ 和 $X_6$ 参与5位与6位碳原子之间的双键中， $X_6$ 为-H， $X_7$ 选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙

酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖， $X_3$ 和 $X_3'$ 中至少一个为选自前述组的糖基部分，且n为0。

本发明的另一种特别优选的化合物为具有上述的式I结构的化合物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物；其中， $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe， $R_1$ 和 $R_2$ 为-H， $X_3$ 与 $X_3'$ 一起参与到一个氧代官能团或者它们独立地选自氢、羟基、烷氧基， $X_4$ 选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖， $X_5$ 和 $X_6$ 参与到4位与5位碳原子之间的双键中， $X_6$ 为-H， $X_7$ 选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-

葡糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖，且n为0。

本发明的另一种特别优选的化合物为具有上述的式 I 结构的化合物，它的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或者其药理学上可接受的盐和/或溶剂化物；其中， $X_1$ 和 $X_2$ 为-OMe， $R_1$ 和 $R_2$ 为-H， $X_3$ 或 $X_3'$ 独立地选自氢、葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖， $X_4$ 选自葡糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2-氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、6'-N-乙酰氨基葡糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡糖基、6-O(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-O- $\beta$ -D-葡糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡糖基，以及它们的L或

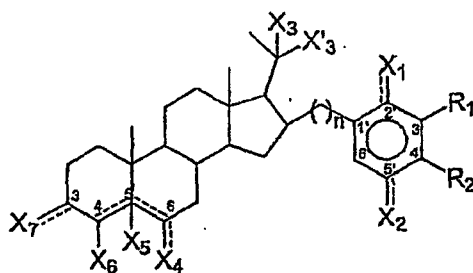
D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖， $X_5$ 和 $X_6$ 参与到4位与5位碳原子之间的双键中， $X_6$ 为-H， $X_7$ 选自葡萄糖基、果糖基、半乳糖基、甘露糖基、岩藻糖基、异麦芽糖基、麦芽糖基、纤维二糖基、龙胆二糖基、蜜二糖基、帕拉金糖基、乳果糖基、3-甘露二糖基、6-甘露二糖基、3-半乳二糖基、4-半乳二糖基、麦芽三糖基、麦芽四糖基、2-氨基-2-脱氧葡萄糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2-氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、6'-N-乙酰氨基葡萄糖基乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\alpha$ -L-岩藻糖基-D-葡萄糖基、6-0(2-乙酰氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡萄糖基)-D-半乳糖基、2-乙酰氨基-2-脱氧-3-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基、2'-乙酰氨基-2'-脱氧-3-0- $\beta$ -D-葡萄糖基-D-半乳糖基、3-岩藻糖基-D-乳糖基、3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-0- $\beta$ -D-半乳糖基-D-葡萄糖基，以及它们的L或D异构体、它们的 $\alpha$ 或 $\beta$ 形式、它们的吡喃酮糖或呋喃酮糖形式、它们的吡喃糖或呋喃糖形式、它们的双糖或三糖， $X_3$ 和 $X_3'$ 中至少一个为选自前述组的糖基部分，且n为0。

本发明的化合物还表现出抗迁移效果。本发明的化合物具有阻止细胞从新生肿瘤组织迁移出来并因而降低这些细胞对新组织的侵害的能力。

另外，本发明的化合物显示出低毒性水平。本说明书所用的术语“毒性”或“毒效”是指化合物对健康细胞、组织或器官可能产生的有害作用。本发明的化合物的毒性水平惊人地低。本发明的化合物结合了良好的抗迁移活性和低毒性水平的基本特征。因此，本发明的化合物可以用于各种疾病的治疗用药物组合物。另外，因为它们具有低毒性水平，本发明化合物可以在较长的治疗时间内使用。

### 制备方法

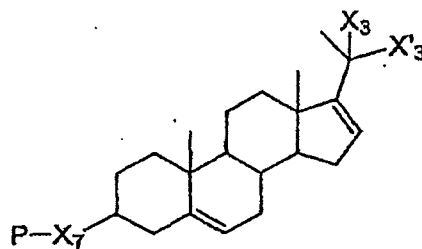
在另一种实施方式中，本发明涉及制备具有本发明具有结构式 I 的化合物的方法，



式 I

其中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组, 所述方法包括以下步骤:

a) 提供具有结构式IV的起始物质,



式 IV

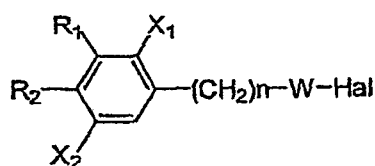
其中,  $X_3$ 与 $X_3'$ 一起参与一个氧代官能团, 或者 $X_3$ 和 $X_3'$ 独立地选自氢、羟基、硫、氧代烷基、氧代羰基、烷基、Het<sup>1</sup>烷基、烷氧羰基、烯基、炔基、氨基烷基、氨酰基、烷基羰基氨基、烷硫基羰基氨基、Het<sup>1</sup>, 它们任选被一个或多个取代基取代, 这些取代基选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>t</sub>、羟基、氰基、卤素、或单取代或二取代的氨基, 所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷基氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷氨基、芳烷基硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基、环烷基烷基;

$X_7$ 选自氢、氧、卤素、氧代、羰基、硫代羰基、羟基、烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>烷基、Het<sup>1</sup>芳基、烯基、炔基、羟烷基、羟基羰基、羟基羰基烷基、羟基羰基芳基、羟基羰基氧基烷基, 它们可以任意地被一个或多个取代基取代, 这些取代基独立地选自烷基、芳烷基、芳基、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基-S(=O)<sub>t</sub>、

羟基、氰基、卤素、或者单取代或二取代的氨基，所述取代基独立地选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷氨基、芳氨基烷氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷氨基、环烷基、环烷基烷基， $X_3$ 和 $X_3'$ 较好形成氧代，

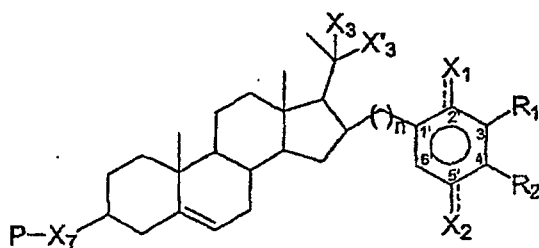
其中，P为选自烷基芳基硅烷、烷基硅烷和羰基烷基芳基的保护基，P较好是叔丁基二苯基硅烷；

b) 进行步骤a)的化合物与具有结构式V的有机金属化合物之间的反应，



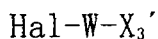
其中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自上述的组，W为金属或选自包括镁的组的金属组合，较好是铜，Hal为卤原子，较好是选自溴、氯和碘，

生成具有结构式III'的中间体，



其中， $X_1$ 、 $X_7$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组， $X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_7$ 独立地选自步骤a)中所示的组，较好是 $X_3$ 与 $X_3'$ 一起参与到一个氧代官能团，P是如前所述的保护基；

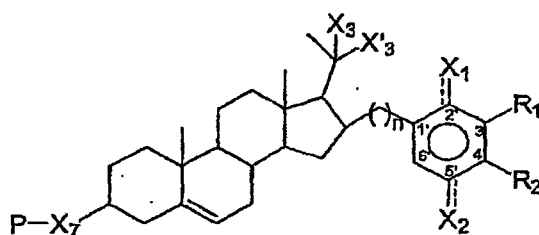
c) 进行步骤b)的化合物与具有结构式VI的有机金属化合物之间的反应，



式 VI

其中， $X_3'$ 选自步骤a)中所示的组，W为金属或选自包括镁的组的金属组合，

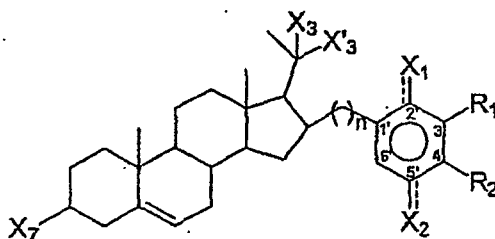
较好是铜，Hal为卤原子，较好是选自溴、氯和碘，  
生成具有结构式III的中间体，



式 III

其中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组， $X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_7$ 独立地选自步骤a)中所示的组，P是如前述的保护基；

d) 将步骤c)中得到的化合物的 $X_7$ 基团脱保护，形成具有结构式II的化合物，



式 II

其中， $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组， $X_3$ 、 $X_3'$ 、 $X_7$ 独立地选自步骤a)中所示的组；

e) 偶联O-保护的糖基或未保护的糖基，形成式I的化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组， $X_3$ 、 $X_3'$ 独立地选自步骤a)中所示的组， $X_7$ 为O-保护的糖基或未保护的糖基；

f) 使糖基的O-保护基团脱保护，形成具有式I的化合物，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组， $X_3$ 、 $X_3'$ 独立地选自步骤a)中所示的组， $X_7$ 选自糖基、其硫代衍生物、其酰胺衍生物、其氨基衍生物、其羟基-保护的衍生物。

在本发明的另一种实施方式中，其中，步骤c)包括使步骤b)的化合物与O-保护的糖基或未保护的糖基反应，生成具有结构式III的中间体，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组， $X_3$ 、 $X_7$ 独立地选自所述方法的步骤a)中所示的组，P是如前述的保护基， $X_3$ 或 $X_3'$ 是O-保护的糖基或未保护的糖基，并按照所述方法进行步骤d)、e)和f)的反应，从而形成结构式I的糖基化类固醇化合物。

在本发明的另一种实施方式中，其中，步骤e)包括使步骤d)的化合物与氧

化剂反应生成中间体，并用还原剂对所述中间体还原，从而得到另一个具有结构式 I 的中间体，其中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $n$ 独立地选自前述的组， $X_3$ 或 $X_3'$ 、 $X_4$ 和 $X_7$ 为羟基，并按照所述方法进行步骤e)和f)的反应，从而形成结构式 I 的糖基化类固醇化合物。

本发明的化合物的被保护形式也包含在本发明的范围内。各种保护基揭示于例如T. H. Greene和P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第三版, John Wiley & Sons, 纽约(1999), 该文献全部内容被参考结合于本文。例如, 本发明化合物的羟基保护的形式是至少有一个羟基保护基保护了一个羟基基团的那些化合物。示例的羟基保护基包括但不限于四氢吡喃基; 苄基; 甲硫基甲基; 乙硫基甲基; 戊酰基; 苯磺酰基; 三苯基甲基; 三取代的甲硅烷基, 例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三丁基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三叔丁基甲硅烷基、甲基二苯基甲硅烷基、乙基二苯基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基等; 酰基或芳酰基, 例如乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、4-甲氧基苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基, 以及脂族酰基芳基等。本发明化合物的酮基也可以类似的被保护。

本发明的糖基化类固醇化合物使用烯酮作为起始化合物来制备。这些烯酮具有通式IV, 可以按照Tetrahedron, 1993, 49(23), 5079-5090中所记述的过程合成, 或者使用16-脱氢孕烯醇酮乙酸酯等可购得的烯酮来制备。例如后者在脱乙酰化后, 16-脱氢孕烯醇酮用上述定义的保护基保护。式V或式VI所表示的衍生物通过相应可购得的卤化物制备, 或者通过例如在Tetrahedron, 1982, 3555-3561中所述的已知方法制备。下面所给出的实施例2说明了若干不同的本发明的糖基化类固醇化合物的制备。

在另一种实施方式中, 本发明还涉及按照合成式 I 化合物的上述方法的任何步骤得到的化合物。还发现本文中确定为中间体的许多这些化合物有作为药物试剂的用途。上述合成方法中的任何步骤得到的特定中间体化合物可能在疾病、特别是癌症的治疗中是有用的。

### 本发明化合物的用途

本发明的化合物的一个重要特征是它们广泛的应用可能性。本发明的化合物表现出对癌症细胞的抗迁移活性, 如下述的实施例3和4中所示。因此, 特别适合作为抗迁移剂。

当恶性肿瘤达到一定的大小，肿瘤细胞离开最初的肿瘤位置开始迁移。肌动蛋白骨架、微管蛋白和连接细胞外基质部分与细胞内肌动蛋白骨架的粘附分子是运动的中央。细胞外基质蛋白，例如纤连蛋白、层粘连蛋白和胶原蛋白被内源凝集素识别，内源凝集素特异性地结合所述蛋白质中存在的各种糖部分( $\beta$ -半乳糖苷、岩藻糖、甘露糖等)。例如，选择蛋白和它们的配体(岩藻糖相关的路易斯抗原)在各种类型的癌症(包括胃癌、肺癌和黑色素瘤)对肝脏的侵袭中起到关键的作用。各种路易斯抗原类型还在新生血管形成过程中发挥重要作用。因此，该选择蛋白/路易斯抗原系统在癌症领域代表新的潜在治疗靶。例如，唾液酸路易斯抗原的增量表达与结肠直肠癌患者的低存活相关(Nakamori等, 1993)，路易斯<sup>x</sup>抗原的增量表达与胃癌患者的转移潜力和低预后性症状相关(Mayer等, 1996)。本发明的一些化合物被认为结合到肿瘤细胞的选择蛋白，并借此防止所述细胞迁移至含有路易斯抗原的位置。本发明的其它一些化合物被认为结合到其它的凝集素，包括例如半乳凝集素或甘露糖结合蛋白。

由于这些有价值的性质，特别是抗迁移活性和低毒性水平，本发明的糖基化类固醇化合物特别适合在与细胞迁移相关的疾病治疗，特别是癌症治疗中用作药物。因此，在另一种实施方式中，本发明涉及用作药物的本发明化合物。在另一种实施方式中，本发明提供用于制备治疗癌症的药物的化合物。

本发明的化合物尤其可以用于治疗癌症，例如白血病、非小细胞型肺癌、小细胞型肺癌、CNS癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、膀胱癌、肉瘤、胰腺癌、结肠直肠癌、头部和颈部癌、肝癌、骨癌、骨髓癌、胃癌、十二指肠癌、食道癌、血癌和淋巴瘤，但并不限于这些。

另外，本发明的化合物还非常适合于疤痕组织和创伤的治疗。本发明的大多数或全部的化合物可以在治疗疤痕组织和促进创伤愈合及组织再生中作为活性成分。在另一种实施方式中，本发明提供用于制备治疗疤痕组织的药物的化合物。

#### 含有糖基化类固醇化合物的药物组合物

在另一种实施方式中，本发明涉及含有药剂学上可接受的赋形剂和治疗量的本发明化合物的药物组合物。

本文所用的术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医生或其它医务人

员所要求的活性化合物、组分或药剂在组织、系统、动物或人类中可以得到生物或药物反应的量，所述反应包括所治疗的疾病症状的减轻。

药物组合物可以通过本领域的技术人员已知的方法制备。为此，将至少一种具有式 I 的化合物、一种或多种固体或液体的药物赋形剂和需要时的其它药物活性化合物组合，制成合适的给药形式或剂型，然后制得的给药形式或剂型可被用作人或动物的药物。

药物组合物的特定形式可以是例如溶液、悬浮液、乳剂、乳膏、片剂、胶囊、鼻腔喷雾剂、脂质体或微贮囊剂，特别是可口服摄取或无菌注射形式的组合物，例如作为无菌可注射的水性或油性的悬浮液或栓剂。设想的组合物的优选形式为干燥固体形式，包括胶囊、颗粒、片剂、丸剂、大丸剂和粉剂。固体载体可以包括一种或多种赋形剂，例如乳糖，充填剂，崩解剂，粘结剂，例如纤维素、羧甲基纤维素或淀粉，或例如硬脂酸镁等抗粘剂，防止片剂粘附在制片设备上。将片剂、丸剂和大丸剂成形，以迅速崩裂，或者使活性成分缓慢释放。

为了提高本发明的药物组合物的化合物的溶解性和/或稳定性，较好是使用  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精或其衍生物。另外，例如醇等助溶剂可以提高化合物的溶解性和/或稳定性。水性组合物的制备中，添加本发明的化合物的盐显然更合适，因为它们的水溶性增加。

合适的环糊精是  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精(CD)或者醚和其混合醚，其中环糊精的脱氢葡萄糖单元的一个或多个羟基被以下基团取代：烷基，具体是甲基、乙基或异丙基，例如无规甲基化的  $\beta$ -CD；羟烷基，具体是羟乙基、羟丙基或羟丁基；羧基烷基，具体是羧甲基或羧乙基；烷基羰基，具体是乙酰基；烷氧羰基烷基或羧基烷氧基烷基，具体是羧基甲氧基丙基或羧基乙氧基丙基；烷基羰氧基烷基，具体是2-乙酰氧丙基。作为配位剂和/或增溶剂特别显著的为  $\beta$ -CD、无规甲基化的  $\beta$ -CD、2,6-二甲基- $\beta$ -CD、2-羟乙基- $\beta$ -CD、2-羟乙基- $\gamma$ -CD、2-羟丙基- $\gamma$ -CD和(2-羧基甲氧基)丙基- $\beta$ -CD，特别是2-羟丙基- $\beta$ -CD(2-HP- $\beta$ -CD)。术语混合醚表示环糊精衍生物，其中至少2个环糊精羟基与不同的基团例如羟丙基和羟乙基进行醚化。在EP-A-721331中记述了一种配制与环糊精或其衍生物组合的类似物的有价值的方法。虽然所述的配剂是具有抗真菌活性成分，但它们对配制类似物是同样有用的。所述配剂还可以通过加入药理学上可接受的甜味剂和/或调味剂使口味更好。

更具体地，组合物可以以含有治疗有效量的由本发明化合物的固态分散体构成的颗粒和一种或多种药理学上可接受的水溶性聚合物的配方配制。

术语“固态分散体”定义为包含至少2种组分的固体状态(不同于液体或气体状态)的体系，其中一种组分大致均一地分散整个其它组分中。当所述组分的分散体是达到体系整体在物理和化学上均一或均质或者按照热力学定义的单一相构成时，则这样的固态分散体被称为“固溶体”。固溶体是优选的物理体系，因为其中的组分通常容易被给予了药物的有机体吸收。术语“固态分散体”也包括整体上不如固溶体均质的分散体。这样的分散体不是物理和化学上整体均一的或者包含多于一个的相。

水溶性聚合物通常是在20℃溶解为2%水溶液时表观粘度为1~100mPa·s的聚合物。优选的水溶性聚合物为羟丙基甲基纤维素或HPMC。具有约0.8~2.5的取代甲氧基度和0.05~3.0的羟丙基摩尔取代值的HPMC通常是水溶性的。取代甲氧基度是指纤维素分子的每个脱氢葡萄糖单元中的甲醚基团的平均数。羟丙基摩尔取代值是指与纤维素分子的每个脱氢葡萄糖单元反应的环氧丙烷的平均摩尔数。

以纳米粒子的形式可以更方便地配制类似物，纳米粒子具有吸附在其表面上的表面改性剂，其量足以保持有效平均粒径小于1000nm。合适的表面改性剂较好选自己知的有机或无机的药物赋形剂。这样的赋形剂包括各种聚合物、低分子量寡聚物、天然产物和表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子型和阴离子型表面活性剂。

另一种有价值的配制本发明化合物的方法涉及药物组合物，其中，所述化合物结合在亲水聚合物中，并将该混合物施涂在许多小珠上作为包衣膜，从而得到具有好的生物有效性的组合物，它可以方便地生产，而且适合用于制备口服给药的药物剂型。所述珠包含(a)中央的圆形或球形的芯、(b)亲水聚合物和抗反转录病毒剂的包衣膜以及(c)密封包衣的聚合物层。适合用作珠芯的材料是多样的，只要所述材料是药理学上可接受的，且具有合适的尺寸和坚固性。这样的材料的例子有聚合物、无机物质、有机物质和糖类及其衍生物。

### 治疗方法

本发明的化合物表现出对癌症细胞的抗迁移活性。

如上所述，由于有利的抗迁移性质和低毒性水平，本发明化合物特别适合

用于与细胞迁移相关的疾病的治疗，例如患有癌症的个体的治疗。因此，在另一种实施方式中，本发明还涉及本发明的糖基化类固醇化合物或含有所述糖基化类固醇化合物的药物组合物在癌症治疗中的应用。治疗癌症的方法包括给予需要这样治疗的个体一种包含本发明的糖基化类固醇化合物的药物组合物。

本发明的化合物特别是可用于治疗癌症，例如白血病、非小细胞型肺癌、小细胞型肺癌、CNS癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾脏癌、前列腺癌、乳腺癌、神经胶质瘤、结肠癌、膀胱癌、肉瘤、胰腺癌、结肠直肠癌、头部和颈部癌、肝癌、骨癌、骨髓癌、胃癌、十二指肠癌、食道癌、血癌和淋巴瘤，但并不限于这些。

另外，本发明的化合物还非常适合于疤痕组织和创伤的治疗。本发明的大多数或全部的化合物可以在治疗疤痕组织和促进创伤愈合及组织再生中作为活性成分。因此，在另一种实施方式中，本发明还涉及本发明的糖基化类固醇化合物或含有所述糖基化类固醇化合物的药物组合物在制备治疗疤痕组织中的应用。治疗疤痕组织的方法包括给予需要这样的治疗的个体一种包含本发明的糖基化类固醇化合物的药物组合物。

在另一种实施方式中，本发明还涉及本发明的糖基化类固醇化合物或含有所述糖基化类固醇化合物的药物组合物在处理创伤和促进创伤愈合及组织再生中的应用。处理创伤的方法包括给予需要这样的治疗的个体一种包含本发明的糖基化类固醇化合物的药物组合物。

为了这些目的，本发明的药物组合物可以通过口服，肠胃外的，即包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸内注射或输液技术，通过吸入喷雾，或者经直肠，以含有常用无毒的药理学可接受的载体、佐剂和赋形剂的剂量单位配方给药。

根据本发明的方法，所述药物组合物可以在治疗过程中于不同时间分别给药，或者同时以分开或单一的组合形式给药。因此，应理解本发明包括所有这些同步或选择性治疗的疗法，术语“给药”应作相应的解释。

本质上，实体瘤癌症治疗的主要方式包括手术、放射疗法和化疗，它们可以单独或组合采用。本发明的化合物适合与这些医疗手段组合使用。本发明的化合物可以用于增加肿瘤细胞对放射疗法中的辐射的敏感性，还可以加强或提高化疗试剂对肿瘤的破坏。这些化合物及它们药理学上可接受的盐和/或溶剂化物还可以用于敏化多药物抗性的肿瘤细胞。本发明的化合物是可以配合其

它DNA破坏型细胞毒性药物或放射疗法中所用的辐射给药来加强它们的效果的治疗化合物。

在本发明的方法的另一种实施方式中，给药可以与食物，例如高脂肪食物一起进行。术语“与食物”是指在本发明的药物组合物的给药时或其前后1小时内用餐。

对于口服给药形式，本发明的组合物可以与例如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂等适当的添加剂混合，并通过常规的方法制成适当的给药形式，例如片剂、包衣片剂、硬胶囊、水溶液、醇溶液或油溶液。合适的惰性载体的例子有阿拉伯树胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉，特别是玉米淀粉。这种情况下，制备能够以干颗粒或湿颗粒进行。合适的油类赋形剂或溶剂为植物油或动物油，例如葵花油或鱼肝油。适合水溶液或醇溶液的溶剂为水、乙醇、糖溶液或它们的混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可以用作其它给药形式的进一步的辅助剂。作为立即释放的片剂，这些组合物可以含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁以及乳糖和/或其它本领域已知的赋形剂、粘结剂、增量剂、崩解剂、稀释剂以及润滑剂。

包含本发明的糖基化类固醇化合物或者其药理学上可接受的盐或酯和/或溶剂化物的药物组合物的口服给药形式可以通过下面方式适当地进行，将适当量的粉剂形式的糖基化类固醇化合物和任选包含细分的固体载体均一和细密地混合在一起，并将该混合物包封在例如硬明胶胶囊中。固体载体可以包含一种或多种物质，它们作为粘结剂、润滑剂、崩解剂、着色剂等。合适的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、低熔蜡和离子交换树脂。

含有本发明的糖基化类固醇化合物或者其药理学上可接受的盐或酯和/或溶剂化物的药物组合物的口服给药形式还可以通过下面方式进行，制备含有所需量的糖基化类固醇化合物并任选与如上所述的固体载体混合的胶囊或片剂。含有本发明的药物组合物的压制片剂的制备法可以是，均一和细密地混合活性成分与如上所述的固体载体，形成具有所需压制特性的混合物，然后在适合的机器中将混合物挤压成所需的形状和大小。模制片剂可以在合适的机器中，将用惰性液体稀释剂湿润的粉状糖基化类固醇化合物的混合物成形。

如果用鼻腔气雾剂或吸入法给药时，这些组合物可以按照药物制剂领域公知的技术制备，可以制成盐水中的溶液，使用本领域已知的苯甲醇或其它合适

的防腐剂、用于提高生物有效性的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它增溶剂或分散剂。适合以气雾剂或喷雾形式给药的药物制剂为例如本发明化合物或它们生理学上可耐受的盐在药理学上可接受的溶剂中的溶液、悬浮液或乳液，合适的溶剂例如是乙醇或水、或者这些溶剂的混合物。如果需要，制剂还可以含有其它药理学的辅助剂，例如表面活性剂、乳化剂和稳定剂，以及推进剂。

对于皮下或静脉给药，活性类似物，需要时与配制所常用的物质例如增溶剂、乳化剂或进一步的辅助剂制成溶液、悬浮液或乳剂。本发明的化合物也可以被冷冻干燥，得到的冷冻干燥物被用于例如制备注射或输液的制剂。合适的溶剂例如是水、生理盐水溶液或醇类，例如乙醇、丙醇、甘油，另外还有糖溶液，例如葡萄糖或甘露糖溶液，或者上述各种溶剂的混合物。可注射的溶液或悬浮液可以按照已知的方法，使用下列物质制备：合适无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂，例如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液，或者合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂，例如无菌无味的固定油，包括合成的单或二甘油酯，以及脂肪酸，包括油酸。

当以栓剂的形式经直肠给药时，这些制剂可以通过将本发明的化合物与适当的非刺激性赋形剂混合来制备，这种赋形剂有例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇，它们在常温下为固体，但在直肠腔中液化和/溶解而释放出药物。

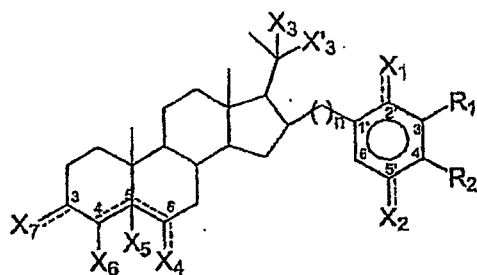
本发明的药物组合物能够以对包含在所述组合物中的每一种类似物特定的剂量范围对人给药。所述组合物中包含的化合物可以同时或分开给药。

然而，应理解，对于任一特定患者的特定剂量水平和给药频率可以变化，并依赖于各种因素，包括所使用的特定类似物的活性、化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、整体健康状况、性别、饮食、给药的方式和时间、排出率、药物组合、具体病症的严重程度以及主要采用的疗法。

以下的实施例用以说明本发明。这些实施例用于示例说明本发明，不应认为是对发明范围的限制。实施例1提供本发明化合物例子的非限定的表。实施例2说明了本发明的不同化合物的制备。实施例3说明本发明的一些化合物的体外抗肿瘤效果。实施例4说明本发明的2种化合物的体内抗肿瘤效果。

## 实施例

除非另有说明，本发明的实践中采用在本领域技术人员了解范围内的常规有机合成化学技术、生物学测试等。这些技术在文献中有详尽的说明。




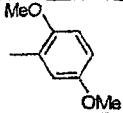
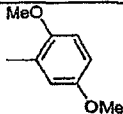
式 I

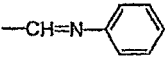

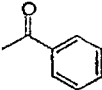
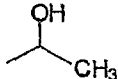
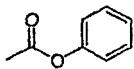
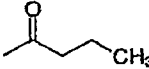
实施例1 具有通式 I 的本发明化合物的非限定例子列表示于下表A

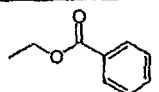
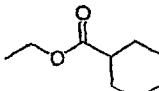
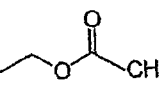
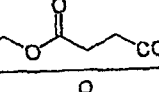
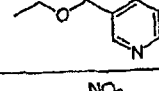
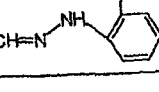
本发明包括表A中所列的化合物的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或药理学上可接受的盐和/或溶剂化物。

表A






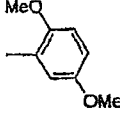
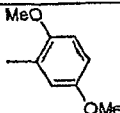
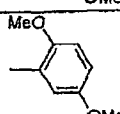
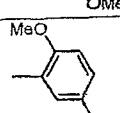
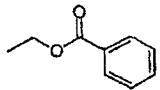
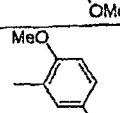
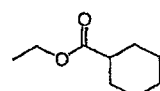
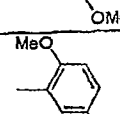
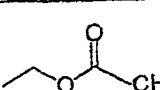
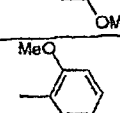
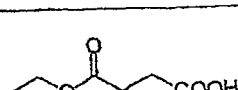
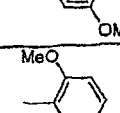
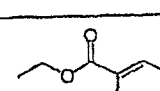
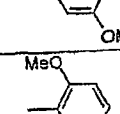
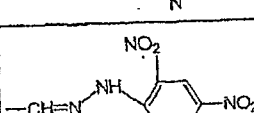
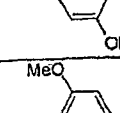
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub> '	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-O-CH <sub>3</sub>	=O	-OH-	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OH-	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-COOH	-OH-	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>	-OH-	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	2-乙酰氨基-2-	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
							脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基			
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>		=O	-H	-*	-H	帕拉金糖基	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-纤维二糖基	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	乳果糖基	-H	-H	0
=O	-CHO	-OH		=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-OH		=O	-*	-H	3-甘露二糖基	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH		=O	-*	-H	麦芽三糖基	-H	-H	1

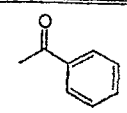
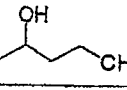
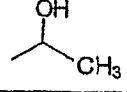
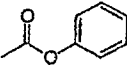
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	4-半乳二糖基	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	乳糖基	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-OH	(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	=O	-*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	3
-OMe	-OMe		=O	-H	-**	-H	麦芽糖基	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	-H	-**	-H	吡喃木糖基	H	H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-COOH	H	β-D-葡萄糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>	H	β-D-岩藻糖基	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	H	β-D-甘露糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	β-D-乳糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	0
=O	-CHO	H	β-D-蜜二糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	0
=O	-CH <sub>2</sub> OH	H	D-半乳糖基 - D-葡萄糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	1
=O	-CHOHCH <sub>3</sub>	H	曲二糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	H	松二糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	1
-OMe	-OMe	H	β-D-乳糖基	-H	-**	-H	-OH	-H	-H	0
-OMe	-OMe	H	龙胆三糖基	=O	-*	-H	=O	-H	-H	1

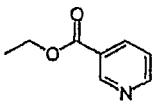
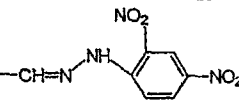
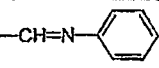

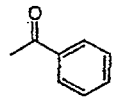
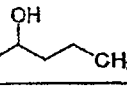
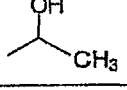
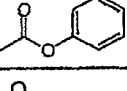
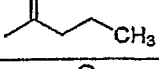
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-O-CH <sub>3</sub>	=O	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-COOH	β-D-岩藻糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>	β-D-乳糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	曲二糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	麦芽三糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
=O	-CHO	β-D-纤维二糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	0
=O	-CH <sub>2</sub> OH	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
=O	-CHOHCH <sub>3</sub>	4-半乳二糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	麦芽三糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-COOH	-COOCH <sub>3</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	曲二糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-CH <sub>3</sub>	-CH=N-OH	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-CH <sub>3</sub>		β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	1
-CH <sub>3</sub>		L-岩藻糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	2
-CH <sub>3</sub>		β-D-岩藻糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	2
-CH <sub>3</sub>		β-D-乳糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		曲二糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		β-D-吡喃葡萄糖基	-H	=O	-*	-H	-OH	-H	-H	2

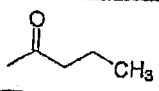
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-O-CH <sub>3</sub>	=O	-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-葡萄糖基	-*	-H	=O	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-岩藻糖基	-*	-H	=O	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-COOH	-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-甘露糖基	-*	-H	=O	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>	-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-乳糖基	-*	-H	=O	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-蜜二糖基	-*	-H	=O	-H	-H	0

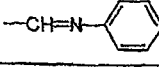

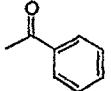
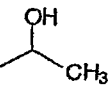
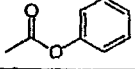
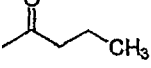
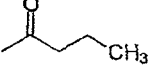
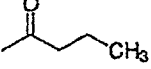
X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
=O	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	$-(\text{CH}_2)\text{-CH-}$ $(\text{CH}_3)_2$	D- 半乳糖基 -D- 葡糖基	.*	-H	=O	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OH	$-(\text{CH}_2)\text{-CH-}$ $(\text{CH}_3)_2$	曲二糖基	.*	-H	=O	-H	-H	0
=O	-CHO	-OH		松二糖基	.*	-H	=O	-H	-H	0
=O	-CH <sub>2</sub> OH	-OH		β-D- 乳糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
=O	-CHOHCH <sub>3</sub>	-OH		龙胆三糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-OH		β-D- 葡糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-COOH	-COOCH <sub>3</sub>	-OH		β-D- 岩藻糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-OH		β-D- 甘露糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH		β-D- 乳糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-COOH	-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	-OH		β-D- 蜜二糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-CH <sub>3</sub>	-CH=N-OH	-OH		D- 半乳糖基 -D- 葡糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-CH <sub>3</sub>		-OH		β-D- 吡喃葡糖基	.*	-H	=O	-H	-H	1
-CH <sub>3</sub>		-OH		β-D- 吡喃葡糖基	.*	-H	=O	-H	-H	2
-CH <sub>3</sub>		-OH		β-D- 乳糖基	.*	-H	=O	-H	-H	2
-CH <sub>3</sub>		-OH		β-D- 岩藻糖基	.*	-H	=O	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH		β-D- 吡喃葡糖基	.*	-H	=O	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH		L- 岩藻糖基	.*	-H	=O	-H	-H	2

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	曲二糖基	*	-H	=O	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-蜜二糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-乳糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-OH	-(CH <sub>2</sub> )-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-OMe	-OMe		=O	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	=O	H	0
-OMe	-OMe		=O	吡喃半乳糖基	*	-H	=O	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	吡喃甘露糖基	*	-H	=O	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	吡喃木糖基	*	-H	=O	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	纤维二糖基	*	-H	=O	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	乳糖基	*	-H	=O	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	呋喃葡萄糖基	*	-H	=O	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	麦芽糖基	*	-H	=O	H	H	0
-OMe	-OMe		=O	龙胆二糖基	*	-H	=O	H	H	0
-CH <sub>3</sub>		-H	纤维二糖基	纤维二糖基	*	-H	-OH	H	H	0
-CH <sub>3</sub>		-H	乳糖基	乳糖基	*	-H	=O	H	H	0
-O-CH <sub>3</sub>	=O	-H	半乳糖基	纤维二糖基	*	-H	-OH	H	H	0
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	纤维二糖基	麦芽糖基	*	-H	=O	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	乳糖基	龙胆二糖基	*	-H	=O	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	乳糖基	半乳糖基	*	-H	=O	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	半乳糖基	纤维二糖基	*	-H	=O	-H	-H	2

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	β-D-吡喃葡萄糖基	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	麦芽糖基	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	龙胆二糖基	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	L-岩藻糖基	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	=O	-H	-H	3

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	纤维二糖基	-H	**	-H	麦芽糖基	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	乳糖基	-H	**	-H	龙胆二糖基	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	半乳糖基	-H	**	-H	纤维二糖基	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	纤维二糖基	-H	**	-H	乳糖基	-H	-H	2
-CH=CH <sub>2</sub>		-H	乳糖基	-H	**	-H	纤维二糖基	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	乳糖基	-H	**	-H	麦芽糖基	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	半乳糖基	-H	**	-H	龙胆二糖基	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	**	-H	半乳糖基	-H	-H	3
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	纤维二糖基	-H	**	-H	纤维二糖基	-H	-H	3
-O-CH <sub>3</sub>	=O	-H	纤维二糖基	-H	**	-H	纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	麦芽糖基	-H	**	-H	麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-COOH	-H	乳糖基	-H	**	-H	4-半乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>	-H	麦芽三糖基	-H	**	-H	麦芽三糖基	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	β-D-纤维二糖基	-H	**	-H	β-D-纤维二糖基	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	4-半乳糖基	-H	**	-H	4-半乳糖基	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
=O	-CHO	-H	麦芽三糖基	-H	-**	-H	麦芽三糖基	-H	-H	0
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	乳糖基	-H	-**	-H	4-半乳二糖基	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-CH=CH <sub>2</sub>		=O		β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	0
-CH=CH <sub>2</sub>				β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	0
-CH=CH <sub>2</sub>				2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	0
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>				帕拉金糖基	*	-H	4-半乳二糖基	-H	-H	0
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>				β-D-纤维二糖基	*	-H	乳糖基	-H	-H	1
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>				乳果糖基	*	-H	β-D-吡喃葡萄糖基	-H	-H	1
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	-OH	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	=O	-H	-OH	L-岩藻糖基	*	-H	纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-OH	β-D-岩藻糖基	*	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-COOH	-H	-OH	β-D-乳糖基	*	-H	4-半乳二糖基	-H	-H	1
-O-CH <sub>3</sub>	-CH=CH <sub>2</sub>	-H	-OH	曲二糖基	*	-H	麦芽三糖基	-H	-H	1
=O	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-OH	β-D-吡喃葡萄糖基	*	-H	β-D-纤维二糖基	-H	-H	0
=O	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-OH	麦芽三糖基	*	-H	4-半乳二糖基	-H	-H	0
=O	-CHO	-H	-OH	β-D-纤维二糖基	*	-H	麦芽三糖基	-H	-H	0
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>		-H	-OH	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	*	-H	4-半乳二糖基	-H	-H	1
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-葡萄糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-甘露糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-半乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖基	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-D-半乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	N-乙酰-氨基乳糖基	-H	-H	**	-H	N-乙酰-氨基乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	**	-H	3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	3-岩藻糖基-D-乳糖基	-H	-H	**	-H	3-岩藻糖基-D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-蜜二糖基	-H	-H	**	-H	D-蜜二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽三糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽三糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳果糖基	-H	-H	**	-H	D-乳果糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-帕拉金糖基	-H	-H	**	-H	D-帕拉金糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	-H	**	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	**	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	**	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡糖基	-H	-H	**	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-	-H	-H	**	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
		脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基								
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	-H	**	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	-H	**	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	L-岩藻糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	D-纤维二糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	D-异麦芽糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	D-龙胆二糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	D-麦芽糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	D-乳糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	N-乙酰-氨基乳糖基	-H	N-乙酰-氨基乳糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	3-岩藻糖基-D-乳糖基	-H	3-岩藻糖基-D-乳糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-蜜二糖基	-H	D-蜜二糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽三糖基	-H	D-麦芽三糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳果糖基	-H	D-乳果糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-帕拉金糖基	-H	D-帕拉金糖基	*	-H	-OH	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	L-岩藻糖基	-H	L-岩藻糖基	*	-H	L-岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-纤维二糖基	-H	D-纤维二糖基	*	-H	D-纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-异麦芽糖基	-H	D-异麦芽糖基	*	-H	D-异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-龙胆二糖基	-H	D-龙胆二糖基	*	-H	D-龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-麦芽糖基	-H	D-麦芽糖基	*	-H	D-麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-乳糖基	-H	D-乳糖基	*	-H	D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	N-乙酰-氨基乳糖基	-H	N-乙酰-氨基乳糖基	*	-H	N-乙酰-氨基乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	*	-H	2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	*	-H	3-岩藻糖基-2-乙酰氨基-2-脱氧-4-O-β-D-半乳糖基-D-葡萄糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	3-岩藻糖基-D-乳糖基	-H	3-岩藻糖基-D-乳糖基	*	-H	3-岩藻糖基-D-乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D-蜜二糖基	-H	D-蜜二糖基	*	-H	D-蜜二糖基	-H	-H	0

X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub> '	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D- 麦芽三糖基	-H	D- 麦芽三糖基	*	-H	D- 麦芽三糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D- 乳果糖基	-H	D- 乳果糖基	*	-H	D- 乳果糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	D- 帕拉金糖基	-H	D- 帕拉金糖基	*	-H	D- 帕拉金糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		L- 岩藻糖基	*	-H	L- 岩藻糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 纤维二糖基	*	-H	D- 纤维二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 异麦芽糖基	*	-H	D- 异麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 龙胆二糖基	*	-H	D- 龙胆二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 麦芽糖基	*	-H	D- 麦芽糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 乳糖基	*	-H	D- 乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		N- 乙酰 - 氨基乳糖基	*	-H	N- 乙酰 - 氨基乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		2- 乙酰氨基 - 2- 脱氧 - 4-O-β-D- 半乳糖基 - D- 葡糖基	*	-H	2- 乙酰氨基 - 2- 脱氧 - 4-O-β-D- 半乳糖基 - D- 葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		3- 岩藻糖基 - 2- 乙酰氨基 - 2- 脱氧 - 4-O-β-D- 半乳糖基 - D- 葡糖基	*	-H	3- 岩藻糖基 - 2- 乙酰氨基 - 2- 脱氧 - 4-O-β-D- 半乳糖基 - D- 葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		3- 岩藻糖基 - D- 乳糖基	*	-H	3- 岩藻糖基 - D- 乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 蜜二糖基	*	-H	D- 蜜二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 麦芽三糖基	*	-H	D- 麦芽三糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 乳果糖基	*	-H	D- 乳果糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		D- 帕拉金糖基	*	-H	D- 帕拉金糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	N- 乙酰 - 氨基乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	2- 乙酰氨基 - 2- 脱氧 - 4-O-β-D- 半乳糖基 - D- 葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	3- 岩藻糖基 - 2- 乙酰氨基 - 2- 脱氧 - 4-O-β-D- 半乳糖基 - D- 葡糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	3- 岩藻糖基 - D- 乳糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D- 蜜二糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D- 麦芽三糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D- 乳果糖基	-H	-H	0
-O-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	=O		-H	**	-H	D- 帕拉金糖基	-H	-H	0

\* 指X<sub>5</sub>参与4位与5位碳原子之间的双键中

\*\*指 X<sub>5</sub>参与5位与6位碳原子之间的双键中

实施例2 本发明的糖基化类固醇化合物的制备

本实施例提供制备本发明13种不同化合物的证据, 包括UBS3268、UBS3270、

UBS3285、UBS3327、UBS3328、UBS3501、UBS3585、UBS3597、UBS3976、UBS4066、UBS4067、UBS4095、UBS4104、UBS4109、UBS4209和UBS4373。制备的化合物及它们的中间体示于表B。本发明包含表B中的化合物的立体异构体、互变异构体、外消旋体、前药、代谢物或药理学上可接受的盐和/溶剂化物。

首先，式IV的化合物可以通过例如以下方法制备：在16-脱氢孕烯醇酮乙酸酯(100mg;0.28mmol)的甲醇溶液(8ml)中加入 $K_2CO_3$ (640mg;4.6mmol)的蒸馏水溶液(10ml)。在室温下搅拌2小时后，将溶剂蒸发，用 $CH_2Cl_2$ (3×50ml)和水(50ml)萃取残余物。将合并的萃取液用 $Na_2SO_4$ 干燥，并且浓缩至干。然后，将粗产物溶解在DMF(2ml)中，再加入咪唑(95mg;1.4mmol)和叔丁基二苯基甲硅烷基氯(154mg;0.56mmol)。溶液在室温下搅拌17小时。将产物用己烷(3×50ml)萃取并真空浓缩后，通过硅胶快速层析法(环己烷/丙酮 99:1)得到具有式IV的白色产物(143mg, 0.26mmol, 90%)。

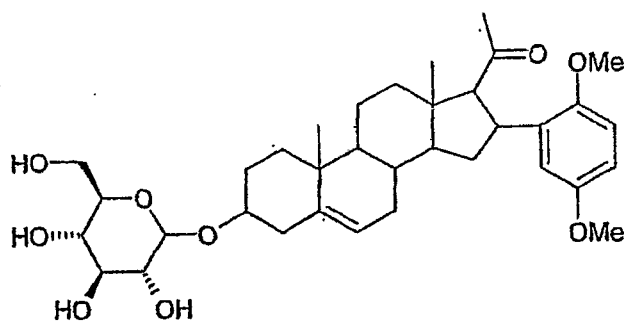
### 1. 化合物UBS3268的制备

在0℃的 $N_2$ 气氛下，将1-溴-2,5-二甲氧基苯(3.3g,  $15.3 \times 10^{-3}$ mol)和1,2-二溴乙烷(2.9g,  $15.3 \times 10^{-3}$ mol)的无水 $Et_2O$ (4ml)的溶液逐滴加入到放入了Mg屑(1.1g,  $45.6 \times 10^{-3}$ mol)和2块 $I_2$ 结晶的无水 $Et_2O$ (5ml)中。30分钟后，加入碘化亚铜(0.36g,  $2 \times 10^{-3}$ mol)。15分钟后，加入式IV的化合物(2.12g,  $3.8 \times 10^{-3}$ mol)的无水 $Et_2O$ 溶液。30分钟后，混合物用 $NH_4Cl$ 水溶液处理并用 $Et_2O$ (3×50ml)萃取。通过硅胶快速层析法(环己烷/丙酮 98:2)纯化粗产物，得到化合物UBS1513(1.57g,  $2.3 \times 10^{-3}$ mol)。该制备的产率为59%。

然后，将UBS1513(150mg, 0.22mmol)的THF溶液加入到n-Bu<sub>4</sub>NF(650μl, 0.65mmol)的THF溶液中，混合物在室温下搅拌2天。蒸发溶剂。通过硅胶快速层析法(环己烷/乙酸乙酯 2:1)纯化粗产物，得到化合物UBS1634(86mg, 0.2mmol)。该制备的产率为88%。

在-20℃下，将化合物UBS1634(50mg,  $0.11 \times 10^{-3}$ mol)在8ml二氯甲烷、2ml甲苯与溴化四苯甲酰葡萄糖苷(131mg,  $0.20 \times 10^{-3}$ mol)在三氟甲磺酸银(52mg,  $0.20 \times 10^{-3}$ mol)和烯丙基三甲基硅烷(72mg,  $0.62 \times 10^{-3}$ mol)的存在下进行偶联，制备USB3267。溴化四苯甲酰葡萄糖苷和其它碳水化合物的衍生物按照Steroids 63:44-49, 1998中所述的过程进行制备。混合物在室温下搅拌过夜。通过硅胶层析法(环己烷/AcOEt 8:2)纯化粗产物，得到14mg化合物UBS3267。该制备过程的产率为91%。

然后，在室温下将33重量%的甲醇钠(0.084ml,  $0.46 \times 10^{-3}$  mol)的甲醇溶液加入到UBS3267(80mg,  $7.76 \times 10^{-5}$  mol)的甲醇/二氯甲烷(4/2 v/v)的搅拌溶液中。反应混合物在室温下搅拌30分钟。中和并蒸发后，残余物通过硅胶柱层析



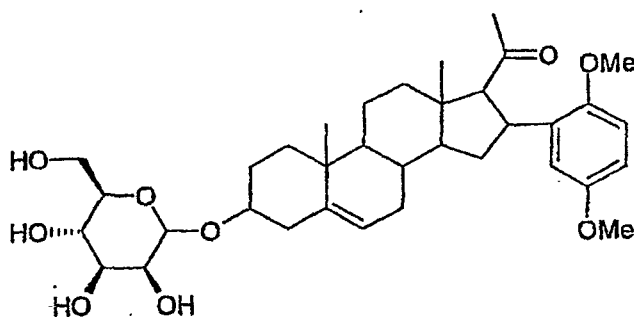
**UBS3268**

法( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5)纯化，得到43mg化合物**3268**。该制备的产率为90%。

## 2. 化合物UBS3270的制备

按照与制备UBS3267类似的方式，将化合物UBS1634(60mg,  $0.13 \times 10^{-3}$  mol)用溴化四苯甲酰葡萄糖苷(158mg,  $0.24 \times 10^{-3}$  mol)在三氟甲磺酸银(62mg,  $0.24 \times 10^{-3}$  mol)和烯丙基三甲基硅烷( $120 \mu\text{l}$ , 86mg,  $0.74 \times 10^{-3}$  mol)的存在下进行处理，得到112mg化合物USB3269。该制备的产率为82%。

按照与制备UBS3268类似的方式，在室温下将化合物3269(80mg,  $7.76 \times 10^{-5}$  mol)用33重量%的甲醇钠(0.084ml,  $0.46 \times 10^{-3}$  mol)的甲醇溶液处理30分钟，得到28mg化合物**UBS3270**。该制备过程的产率为58%。



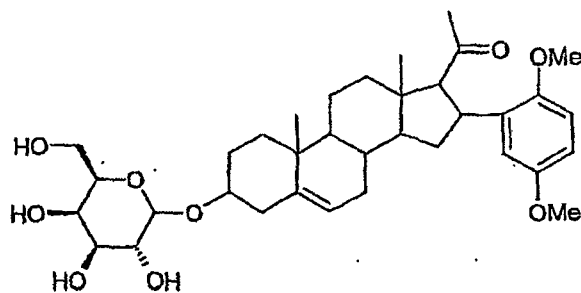
**UBS3270**

## 3. 化合物UBS3285的制备

室温下，搅拌四苄基吡喃半乳糖(50mg,  $9.2 \times 10^{-5}$  mol)、对甲苯磺酰氯(20mg,  $1 \times 10^{-4}$  mol)、碘化四丁铵(20mg,  $5 \times 10^{-5}$  mol)和化合物UBS1634(150mg,  $3 \times 10^{-4}$  mol)在10ml二氯甲烷的溶液与40%NaOH水溶液(5ml)。48小时后，分离有机层，用水清洗并干燥( $\text{MgSO}_4$ )。蒸发溶剂，用(环己烷/AcOEt 9:1)的硅胶层析

该粗产物，得到25mg化合物。该制备过程的产率为56%。

然后，在后一化合物(20mg,  $2 \times 10^{-5}$  mol)的5ml乙醇和5ml AcOEt溶液中加入Pd/C(20mg)和环己烯(1ml)，再将混合物回流加热2小时。滤去钯并在减压下蒸去溶剂，得到12mg化合物**UBS3285**。该制备的产率为99%。

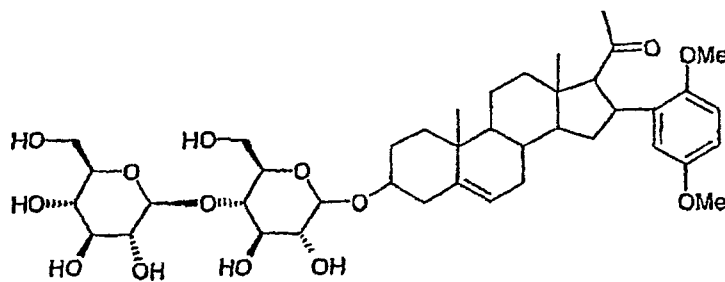


**UBS3285**

#### 4. 化合物**UBS3227**的制备

按照与制备**UBS3267**类似的方式，将化合物**UBS1634**(50mg,  $0.11 \times 10^{-3}$  mol)用溴化七苯甲酰纤维二糖苷(188mg,  $0.16 \times 10^{-3}$  mol)在三氟甲磺酸银(44mg,  $0.15 \times 10^{-3}$  mol)和烯丙基三甲基硅烷(100  $\mu$  l, 72mg,  $0.62 \times 10^{-3}$  mol)的存在下进行处理，得到126mg化合物。该制备的产率为75%。

按照与制备**UBS3268**类似的方式，在室温下将上述化合物(120mg,  $7.9 \times 10^{-5}$  mol)用33重量%的甲醇钠(0.143ml,  $7.9 \times 10^{-4}$  mol)的甲醇溶液处理30分钟，得到73mg化合物**UBS3227**。该制备过程的产率为69%。



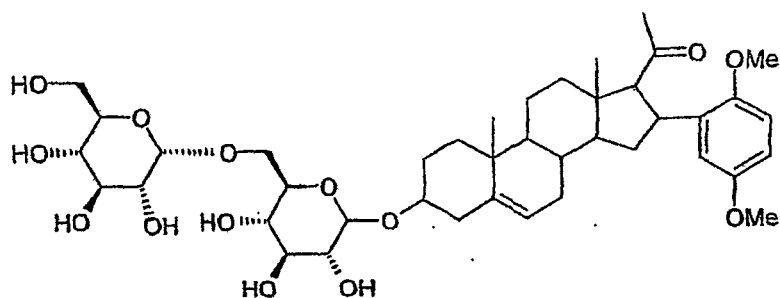
**UBS3327**

#### 5. 化合物**UBS3228**的制备

按照与制备**UBS3267**类似的方式，将化合物**UBS1634**(50mg,  $0.11 \times 10^{-3}$  mol)用溴化七苯甲酰异麦芽糖苷(188mg,  $0.16 \times 10^{-3}$  mol)在三氟甲磺酸银(44mg,  $0.15 \times 10^{-3}$  mol)和烯丙基三甲基硅烷(100  $\mu$  l, 72mg,  $0.62 \times 10^{-3}$  mol)的存在下进行处理，得到57mg化合物。该制备过程的产率为34%。

按照与制备**UBS3268**类似的方式，在室温下将后一化合物(45mg,  $3.0 \times$

$10^{-5}$ mol)用33重量%的甲醇钠( $54\ \mu\text{l}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ mol)的甲醇溶液处理30分钟,得到20mg化合物**UBS3228**。该制备过程的产率为86%。

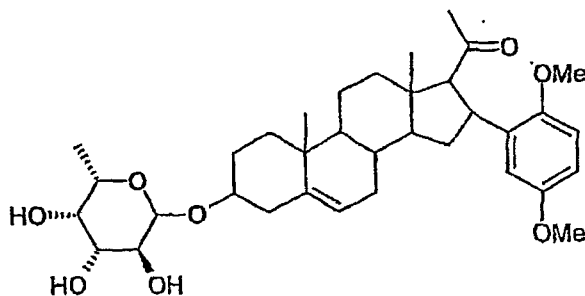


**UBS3228**

### 6. 化合物**UBS3501**的制备

按照与制备**UBS3267**类似的方式,将化合物**UBS1634**(50mg, 0.11mmol)用溴化三苯甲酰岩藻糖苷(119mg, 0.22mmol)在三氟甲磺酸银(57mg, 0.22mmol)和烯丙基三甲基硅烷( $100\ \mu\text{l}$ , 72mg, 0.624mmol)的存在下进行处理,得到82mg化合物。该制备过程的产率为81%。

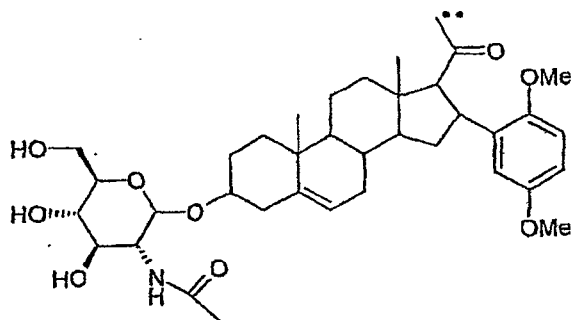
按照与制备**UBS3268**类似的方式,在室温下将前一化合物(70mg, 0.0768mmol)用33重量%的甲醇钠( $62\ \mu\text{l}$ , 0.346mmol)的甲醇溶液处理30分钟,得到42mg化合物**UBS3501**。该制备过程的产率为92%。



**UBS3501**

### 7. 化合物**UBS3585**的制备

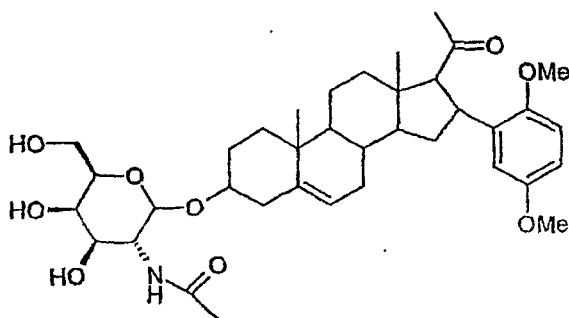
Ar气氛下,在2-乙酰氨基-2-脱氧-D-葡萄糖(0.196g, 0.886mmol)和**UBS1634**(0.98g, 2.17mmol)的无水乙腈(30ml)悬浮液中加入三氟化硼二乙醚配合物( $22.5\ \mu\text{l}$ , 0.177mmol),回流下搅拌反应18小时。冷却后,在减压下蒸去溶剂。用柱层析法( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)纯化残余物,得到142mg呈白色固体的**UBS3585**( $\alpha$ 和 $\beta$ 形式的混合物)。该制备的产率为24%。



UBS3585

### 8. 化合物UBS3597的制备

按照与制备UBS3585类似的方式，将化合物UBS1634(0.99g, 2.19mmol)用2-乙酰氨基-2-脱氧-D-半乳糖(0.196g, 0.886mmol)和三氟化硼(22 $\mu$ l, 0.177mmol)处理，在硅胶层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1)后，得到50mg化合物**UBS3597**( $\alpha$ 和 $\beta$ 形式的混合物)。该制备过程的产率为9%。

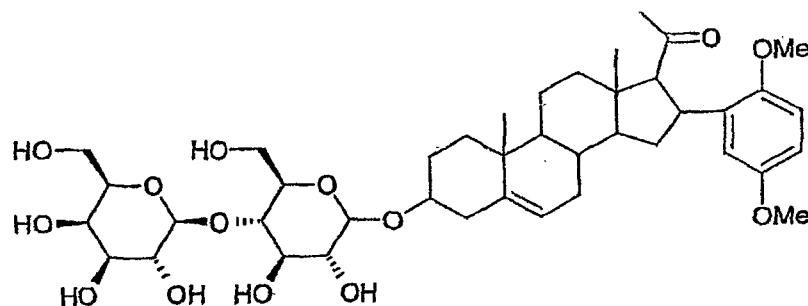


UBS3597

### 9. 化合物UBS3976的制备

按照与制备UBS3267类似的方式，将化合物UBS1634(100mg, 0.22mmol)用溴化七苯甲酰乳糖苷(502mg, 0.44mmol)在三氟甲磺酸银(115mg, 0.44mmol)和烯丙基三甲基硅烷(200 $\mu$ l, 1.25mmol)的存在下进行处理，得到330mg化合物。该制备过程的产率为99%。

按照与制备UBS3268类似的方式，在室温下将前一化合物(230mg, 0.1528mmol)用33重量%的甲醇钠(250 $\mu$ l, 1.528mmol)的甲醇溶液处理30分钟，硅胶层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85/15)后，得到72mg化合物**UBS3976**。该制备过程的产率为61%。



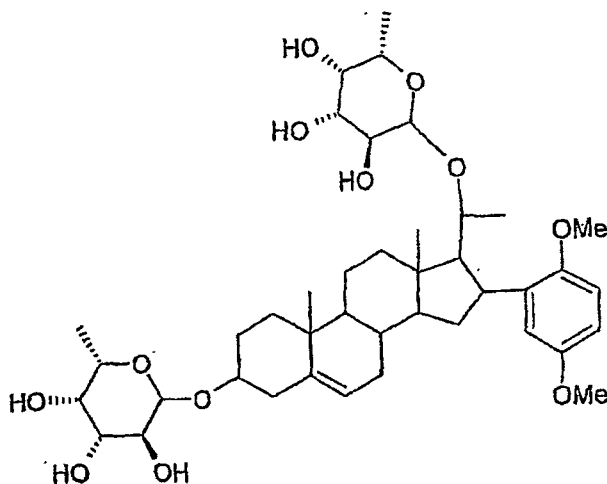
UBS3976

### 10. 化合物UBS4066的制备

室温搅拌UBS1634(200mg, 0.442mmol)和硼氢化钠(102mg, 1.654mmol)的5ml甲醇溶液。24小时后,蒸发溶剂,用(环己烷/AcOEt 7:3)对粗产物进行硅胶层析,得到195mg化合物。该制备过程的产率为95%。

按照与制备UBS3267类似的方式,将以上得到的化合物(50mg, 0.11mmol)用溴化三苯甲酰岩藻糖苷(238mg, 0.44mmol)在三氟甲磺酸银(115mg, 0.44mmol)和烯丙基三甲基硅烷(200  $\mu$  l, 1.25mmol)的存在下进行处理,得到82mg化合物。该制备过程的产率为54%。

按照与制备UBS3268类似的方式,在室温下,将前一化合物(65mg, 0.047mmol)用33重量%的甲醇钠(70  $\mu$  l, 0.426mmol)的甲醇溶液处理30分钟,快速层析( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)后,得到20mg化合物**UBS4066**。该制备过程的产率为56%。



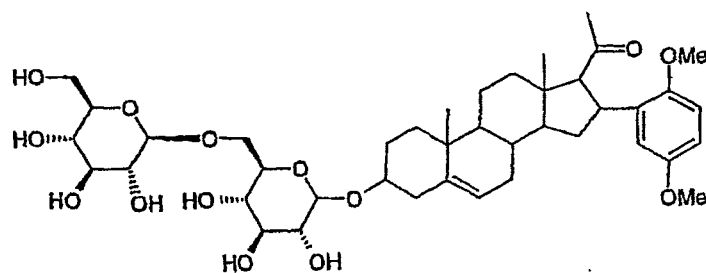
UBS4066

### 11. 化合物UBS4067的制备

按照与制备UBS3267类似的方式,将化合物UBS1634(150mg, 0.33mmol)用溴化七苯甲酰龙胆二糖苷(752mg, 0.66mmol)在三氟甲磺酸银(172mg, 0.66mmol)和烯丙基三甲基硅烷(300  $\mu$  l, 1.89mmol)的存在下进行处理,得到366mg化合

物。该制备过程的产率为73%。

按照与制备UBS3268类似的方式，在室温下，将前一化合物(340mg, 0.226mmol)用33重量%的甲醇钠(370  $\mu$  l, 2.26mmol)的甲醇溶液处理30分钟，快速层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8/2)后，得到126mg化合物**UBS4067**。该制备过程的产率为72%。

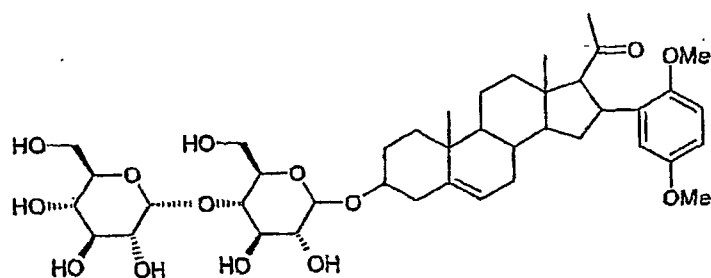


**UBS4067**

## 12. 化合物UBS4095的制备

按照与制备UBS3267类似的方式，将化合物UBS1634(150mg, 0.33mmol)用溴化七苯甲酰麦芽糖苷(752mg, 0.66mmol)在三氟甲磺酸银(172mg, 0.66mmol)和烯丙基三甲基硅烷(300  $\mu$  l, 1.89mmol)的存在下进行处理，得到400mg化合物。该制备过程的产率为80%。

按照与制备UBS3268类似的方式，在室温下，将前一化合物(350mg, 0.232mmol)用33重量%的甲醇钠(780  $\mu$  l, 4.75mmol)的甲醇溶液处理30分钟，快速层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1)后，得到150mg化合物**UBS4095**。该制备过程的产率为83%。



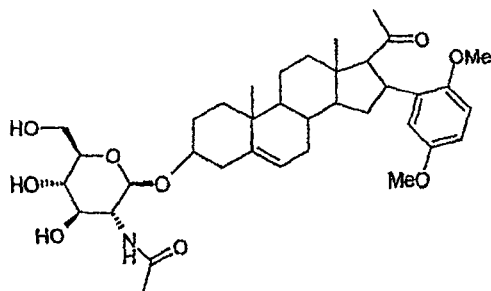
**UBS4095**

## 13. 化合物UBS4104的制备

室温，搅拌2-乙酰氨基-3,4,6-三-O-乙酰-2-脱氧- $\alpha$ -D-氯化吡喃葡萄糖(1.62g,  $4.42 \times 10^{-3}$ mol)、硫酸钙(0.904g,  $6.64 \times 10^{-3}$ mol)和化合物UBS1634(1g,  $2.21 \times 10^{-3}$ mol)的15ml二氯甲烷溶液。15分钟后，加入氰化汞(II)(1.70g,  $6.64 \times 10^{-3}$ mol)，混合物在室温下保持搅拌24小时，然后用二氯甲烷稀释，用碳酸氢钠、10%碘化钾和水清洗。用硫酸钠干燥有机相，过滤后浓缩。用(环己烷

/AcOEt 3:7), 将粗产物在硅胶上进行层析, 得到1.38g化合物。该制备过程的产率为80%。

按照由制备UBS3268类似的方式, 在室温下将前一化合物(1.3g, 1.66mmol)用33重量%的甲醇钠(1.23ml, 7.49mmol)的甲醇溶液处理30分钟, 快速层析( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  85/15)后, 得到926mg化合物UBS4104( $\beta$ 形式)。该制备过程的产率为85%。



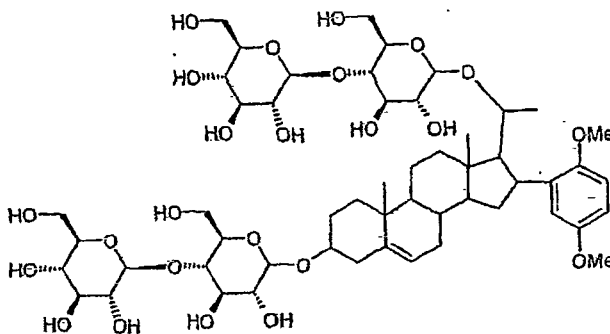
UBS4104

#### 14. 化合物UBS4109的制备

室温, 搅拌UBS1634(200mg, 0.442mmol)和硼氢化钠(102mg, 1.654mmol)的5ml甲醇溶液。24小时后, 蒸发溶剂, 用(环己烷/AcOEt 7:3), 粗产物在硅胶上进行层析, 得到195mg化合物。该制备过程的产率为95%。

按照与制备UBS3267类似的方式, 将以上得到的化合物(160mg, 0.352mmol)用溴化七苯甲酰纤维二糖苷(996mg, 0.878mmol)在三氟甲磺酸银(228mg, 0.878mmol)和烯丙基三甲基硅烷( $200\ \mu\text{l}$ , 1.25mmol)的存在下进行处理, 得到456mg化合物。该制备过程的产率为51%。

按照与制备UBS3268类似的方式, 在室温下, 将前一化合物(420mg, 0.164mmol)用33重量%的甲醇钠( $563\ \mu\text{l}$ , 3.44mmol)的甲醇溶液处理30分钟, 快速层析( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  7/3)后, 得到80mg化合物UBS4109。该制备过程的产率为44%。



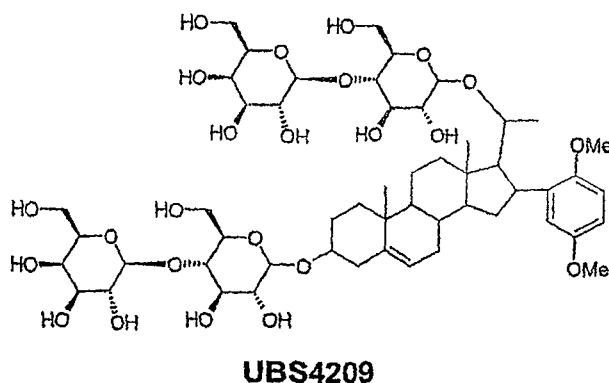
UBS4109

### 15. 化合物UBS4209的制备

室温，搅拌UBS1634(200mg, 0.442mmol)和硼氢化钠(102mg, 1.654mmol)的5ml甲醇溶液。24小时后，蒸发溶剂，用(环己烷/AcOEt 7:3)，粗产物在硅胶上进行层析，得到195mg化合物。该制备过程的产率为95%。

按照与制备UBS3267类似的方式，将以上得到的化合物(160mg, 0.352mmol)用溴化七苯甲酰乳糖苷(996mg, 0.878mmol)在三氟甲磺酸银(228mg, 0.878mmol)和烯丙基三甲基硅烷(200  $\mu$  l, 1.25mmol)的存在下进行处理，得到550mg化合物。该制备过程的产率为61%。

按照与制备UBS3268类似的方式，在室温下，将前一化合物(550mg, 0.215mmol)用33重量%的甲醇钠(1126  $\mu$  l, 6.88mmol)的甲醇溶液处理30分钟，快速层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 7/3)后，得到150mg化合物**UBS4209**。该制备过程的产率为64%。

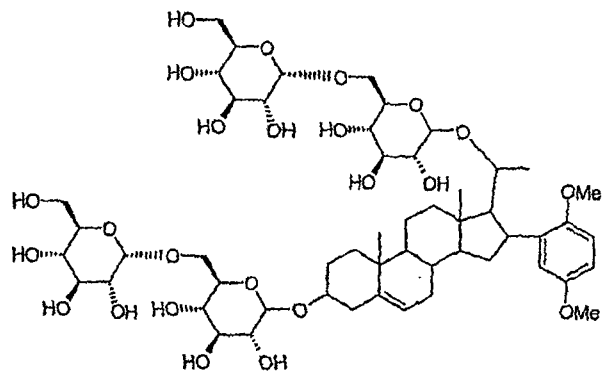


### 16. 化合物UBS4373的制备

室温，搅拌UBS1634(200mg, 0.442mmol)和硼氢化钠(102mg, 1.654mmol)的5ml甲醇溶液。24小时后，蒸发溶剂，用(环己烷/AcOEt 7:3)，粗产物在硅胶上进行层析，得到195mg化合物。该制备过程的产率为95%。

按照与制备UBS3267类似的方式，将以上得到的化合物(160mg, 0.352mmol)用溴化七苯甲酰异麦芽糖苷(996mg, 0.878mmol)在三氟甲磺酸银(228mg, 0.878mmol)和烯丙基三甲基硅烷(200  $\mu$  l, 1.25mmol)的存在下进行处理，得到280mg化合物。该制备过程的产率为31%。

按照与制备UBS3268类似的方式，在室温下，将前一化合物(280mg, 0.110mmol)用33重量%的甲醇钠(1126  $\mu$  l, 6.88mmol)的甲醇溶液处理30分钟，快速层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 6/4)后，得到93mg化合物**UBS4373**。该制备过程的产率为78%。

**UBS4373**

表B 本发明的化合物及它们的中间体

	P	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X' <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n
UBS1513	tBuPh <sub>2</sub> Si	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	-O-	H	H	0
UBS1634	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	-OH	H	H	0
UBS3267	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	四苯甲酰 D-葡萄糖基	H	H	0
UBS3268	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-葡萄糖基	H	H	0
UBS3269	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	四苯甲酰 D-甘露糖基	H	H	0
UBS3270	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-甘露糖基	H	H	0
UBS3285	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-半乳糖基	H	H	0
UBS3327	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-纤维二糖基	H	H	0
UBS3328	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-异麦芽糖基	H	H	0
UBS3501	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	L-岩藻糖基	H	H	0
UBS3585	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	2-乙酰氨基-2- 脱氧-D- 葡萄糖基	H	H	0
UBS3597	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	2-乙酰氨基-2- 脱氧-D- 半乳糖基	H	H	0
UBS3976	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-乳糖基	H	H	0
UBS4066	-	-OMe	-OMe	L-岩藻糖基	-H	-H	-**	-H	L-岩藻糖基	H	H	0
UBS4067	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-龙胆二糖基	H	H	0
UBS4095	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	D-麦芽糖基	H	H	0
UBS4104	-	-OMe	-OMe	=O		-H	-**	-H	2-乙酰氨基-2- 脱氧-D- 葡萄糖基	H	H	0
UBS4109	-	-OMe	-OMe	D- 纤维二糖基	-H	-H	-**	-H	D-纤维二糖基	H	H	0
UBS4209	-	-OMe	-OMe	D-乳糖基	-H	-H	-**	-H	D-乳糖基	H	H	0
UBS4373	-	-OMe	-OMe	D- 异麦芽糖基	-H	-H	-**	-H	D-异麦芽糖基	H	H	0

\* 指X<sub>5</sub>参与到4位与5位碳原子之间的双键中

\*\* 指X<sub>5</sub>参与到5位与6位碳原子之间的双键中

### 实施例3 本发明化合物对细胞迁移的作用

本实施例说明本发明的化合物UBS3270、UBS3285、UBS3327、UBS3328、UBS3501、UBS3585、UBS3597、UBS3976、UBS4066、UBS4095、UBS4104、UBS4109、UBS4209和UBS4373对癌症细胞迁移的作用。

不同类型癌症的细胞,即U-373 MG(神经胶质瘤)、Hs578T(乳腺癌)、PC-3(前列腺癌)和A549(肺癌)在迁移试验之前接种在培养瓶中48小时。在试验当天,在含有缓冲培养基的封闭Falcon皿中于受控的温度( $37.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ )下,细胞分别使用或不使用以下化合物处理12或24小时:UBS3270、UBS3285、UBS3327、UBS3328、UBS3501、UBS3585、UBS3597、UBS3976、UBS4066、UBS4095、UBS4104、UBS4109、UBS4209和UBS4373。化合物以4种浓度( $10^{-7}\text{M}$ ~ $10^{-10}\text{M}$ )给药。通过固定在位相显微镜上的CCD相机观察细胞的迁移。对于化合物UBS3270、UBS3285、UBS3327、UBS3328、UBS3501、UBS3585、UBS3597、UBS3976、UBS4066、UBS4095、UBS4104、UBS4109、UBS4209和UBS4373,用非参数的曼-惠特尼试验对25%-50%的最具运动性的细胞以及对整个细胞群体进行迁移的统计分析。以下的表C表示本发明化合物的抗迁移效果。

表C 化合物UBS3270、UBS3285、UBS3327、UBS3328、UBS3501、UBS3585、UBS3597、UBS3976和UBS4066对人癌细胞系的抗迁移效果

化合物	细胞系	最大效果	条件
UBS3270	Hs578T	-27% / $p < 0.001$	对最具运动性的细胞的50%, 于 $10^{-7}\text{M}$ , 进行24小时
UBS3285	U-373 MG	-22% / $p < 0.001$	对最具运动性的细胞的50%, 于 $10^{-8}\text{M}$ , 进行24小时
UBS3327	A549	-34% / $p < 0.001$	对最具运动性的细胞的25%, 于 $10^{-8}\text{M}$ , 进行24小时
	Hs578T	-21% / $p < 0.001$	对最具运动性的细胞的25%, 于 $10^{-7}\text{M}$ , 进行24小时
UBS3328	A549	-40% / $p < 0.001$	对最具运动性的细胞的25%, 于 $10^{-7}\text{M}$ , 进行24小时
	U-373 MG	-27% / $p < 0.001$	对整个细胞群体, 于 $10^{-10}\text{M}$ , 进行12小时
UBS3501	U-373 MG	-38% / $p = 0.01$	对最具运动性的细胞的25%, 于 $10^{-8}\text{M}$ , 进行24小时

	PC-3	-23% / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-7}$ M ， 进行12小时
UBS3585	Hs578T	-27% / p < 0.001	对整个细胞群体， 于 $10^{-7}$ M ， 进行24小时
UBS3597	PC-3	-31% / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-9}$ M ， 进行24小时
UBS3976	PC-3	-51% / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-8}$ M ， 进行12小时
	U-373 MG	-46% / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-10}$ M ， 进行24小时
UBS4066	Hs578T	-29% / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-9}$ M ， 进行12小时
	PC-3	-45% / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-9}$ M ， 进行24小时
UBS4095	U-373 MG	-27% / p < 0.001	对整个细胞群体， 于 $10^{-9}$ M ， 进行24小时
UBS4104	A549	-46 % / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-10}$ M ， 进行24小时
	U-373 MG	-23 % / p < 0.001	对最具运动性的细胞的50%， 于 $10^{-10}$ M ， 进行12小时
UBS4109	PC-3	-34 % / p < 0.001	对整个细胞群体， 于 $10^{-9}$ M ， 进行12小时
UBS4209	A549	-26 % / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-8}$ M ， 进行12小时
	Hs578T	-26 % / p < 0.001	对最具运动性的细胞的25%， 于 $10^{-7}$ M ， 进行24小时
UBS4373	U-373 MG	-24 % / p < 0.001	对整个细胞群体， 于 $10^{-9}$ M ， 进行12小时

综上所述，化合物UBS3270、UBS3285、UBS3327、UBS3328、UBS3501、UBS3585、UBS3597、UBS3976、UBS4066、UBS4095、UBS4104、UBS4109、UBS4209和UBS4373在所研究的浓度、群体和时间诱导了U-373 MG、Hs578T、PC-3和/或A549的迁移水平的下降。

#### 实施例4 本发明化合物对患P388小鼠的存活的作用

在侵袭性P388淋巴瘤模型上对化合物UBS3328和UBS3501进行评价。将淋巴瘤母细胞来源的白血病P388细胞(Pihl A. UICC的人肿瘤的化学敏感性测试的研究

小组，问题—应用—未来前景，Int J Cancer. 1986, 1, 15;37(1):1-5)进行皮下移植时，这些细胞发展成为具有强生物侵袭性的退行发育淋巴瘤，其特点是首先向肝脏转移，然后是肺，有时会到肾脏。罹患P388淋巴瘤的小鼠一般在细胞注射后约2周死亡。因此，P388淋巴瘤被用作临床晚期癌症的代表模型。

该模型采用每组5只小鼠，以40mg/kg皮下注射化合物UBS3328和UBS3501四天，对于移植后的前两周每天进行给药，每天2次，对于移植后第三周每天给药1次。

化合物UBS3328和UBS3501对罹患P388癌症小鼠的存活的作用按照T/C指标分析进行评价。T/C指标通过将治疗组T的存活天数的中值除以对照组C的存活天数的中值来计算求得。130%或以上的T/C值(即30%或以上的小鼠存活延长)表示显著延长了存活。

化合物UBS3328和UBS3501的T/C指标分别为135%和141%。综上所述，所测试的化合物表现出对罹患P388癌症小鼠的存活的显著延长作用。