

基于 *D*-半乳糖衍生的小分子半乳糖凝集素抑制剂的合成及活性研究进展

雍 灿 李 芸 毕 涛 陈国凤

郑东霞 王周玉* 张园园*

(西华大学理学院化学系 成都 610039)

摘要 半乳糖凝集素是一类能够特异性识别 β -半乳糖苷结构的可溶性蛋白, 广泛分布于正常组织和病变组织中, 在细胞黏附、细胞凋亡、炎症反应和肿瘤转移等过程具有重要作用, 是治疗肿瘤、炎症及神经性疾病等多种疾病的潜在靶点. 根据衍生位点的差异, 按照半乳糖单取代、双取代和多取代衍生物的顺序对近十多年来基于 *D*-半乳糖衍生的小分子半乳糖凝集素抑制剂进行分类, 总结了这些抑制剂的化学合成方法及活性研究进展, 期望能为高活性和高选择性的半乳糖凝集素抑制剂的设计提供思路, 为靶向半乳糖凝集素的新型药物开发提供参考.

关键词 半乳糖凝集素; 抑制剂; 合成; 生物活性; 研究进展

Research Progress on the Synthesis and Activity of *D*-Galactose Derived Small Galectin Inhibitors

Yong, Can Li, Yun Bi, Tao Chen, Guofeng Zheng, Dongxia

Wang, Zhouyu* Zhang, Yuanyuan*

(Department of Chemistry, School of Science, Xihua University, Chengdu 610039)

Abstract Galectins are a family of soluble proteins which can specifically recognize the structure of β -galactoside. It is widely distributed in normal and diseased tissues, and plays an important role in cell adhesion, cell apoptosis, inflammatory response, tumor metastasis and other related processes. Galectin is a promising target for the treatment of many diseases, such as tumor, inflammation and neurological diseases. Herein, the synthesis and biological activities of small galectin inhibitors derived from *D*-galactose are reviewed according to the difference of derivatization sites, which are expected to provide research thought for designing galectin inhibitors with high affinity and high selectivity, and afford reference for development of new drug candidates targeting galectins.

Keywords galectin; inhibitor; synthesis; biological activity; research progress

半乳糖凝集素(Galectin)存在于脊椎动物、原脊索动物、无脊椎动物、蘑菇(例如灰杆菌、灰粉鬼伞)和病毒中^[1], 自1975年发现以来, 有15种半乳糖凝集素相继被发现存在于哺乳动物体内, 并以阿拉伯数字顺序依次命名为 Galectin-1~Galectin-15. 这些家族成员具有特征性的氨基酸序列, 其中, 糖识别结构域(CRD)由约135个氨基酸序列组成^[2], 能够识别细胞或细胞外基质表面不同的 β -半乳糖苷^[3], 从而发挥不同的生物学功能.

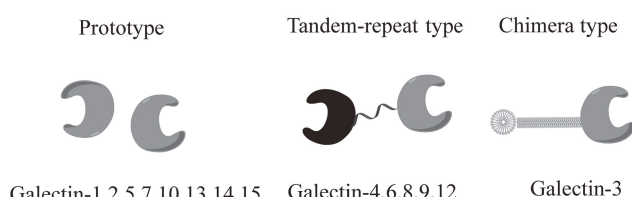


图1 三类不同的半乳糖凝集素结构

Figure 1 Three different structures of Galectins

根据 CRD 的结构和数目不同, 可将半乳糖凝集素

* Corresponding authors. E-mail: zhouyuwang@mail.xhu.edu.cn; yuanyuan.zhang@mail.xhu.edu.cn

Received October 25, 2021; revised January 10, 2022; published online January 27, 2022.

Project supported by the Chunhui Project of Ministry of Education (No. Z2016164).

教育部春晖(No. Z2016164)资助项目.

分子结构分为三类: 一是原型, 即含有一个 CRD, 以单体或二聚体形式存在, 包括 Galectin-1, Galectin-2, Galectin-5, Galectin-7, Galectin-10, Galectin-11, Galectin-13, Galectin-14, Galectin-15; 二是串联重复型, 由两个 CRD 串联融合而成, 包括 Galectin-4, Galectin-6, Galectin-8, Galectin-9, Galectin-12; 三是嵌合型, 是 Galectin-3 所具有的特殊结构^[4]。

Galectin 家族成员广泛分布于正常组织和病变组织中, 如脑、乳腺、甲状腺、咽喉和血管等部位的正常细胞和肿瘤细胞中^[5], 参与细胞生长凋亡、增殖分化、迁移和粘附^[6]等过程, 在肿瘤、心脏病、病毒感染和骨质流失等多种疾病中呈现高表达(表 1)。

近十多年来, 科研人员以半乳糖凝集素为靶标进行了多种抑制剂的开发研究, 这些抑制剂按照结构可分为天然多糖类^[13]、核酸类^[14]、抗体类^[15]及人工合成小分子糖类等。天然多糖类及其他几类大分子抑制剂大多由于提取分离难度大、稳定性较差、生物利用度较低和干扰半乳糖凝集素蛋白的表达等缺点而应用受限^[16], 人工合成小分子糖类抑制剂由于可化学合成、稳定性高、易被机体吸收等优点成为了最有前景的半乳糖凝集素抑制剂。目前, TD-139(图 2)作为靶向 Galectin-3 的小分子半乳糖凝集素抑制剂已经进入 2/3 期临床试验, 主要用于治疗特发性肺纤维化。此外, TD-139 还可抑制冠状病

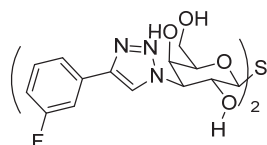


图 2 TD-139 结构式
Figure 2 Structures of TD-139

毒 SARS-CoV-2, 这也为治疗新型冠状病毒感染提供了参考^[17]。

通过分析乳糖与 Galectin-3 的 CRD 的结合模式(图 3)可知: 乳糖中半乳糖部分的 4-OH 与临近氨基酸残基 Asn160 和 Arg162 相互作用, 6-OH 与临近氨基酸残基 Arg162, Glu184 及 Asn174 形成氢键相互作用^[18], 他们对活性具有至关重要的作用。科研人员通过对半乳糖的 C(1), C(2), C(3)位点进行衍生, 主要通过对 C(1), C(3)位引入苯(杂)环、羧基、卤素原子等基团, 以增加化合物与半乳糖凝集素之间的氢键、阳离子- π 、S- π 等相互作用的数量, 实现其与半乳糖凝集素的 A-B, D-E 子结合域进一步发生相互作用, 达到改善抑制剂选择性和亲和性的目的。本综述从半乳糖的衍生位点出发, 对半乳糖凝集素小分子抑制剂的合成与活性研究进展进行综述。

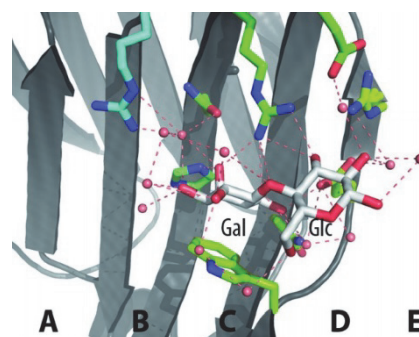


图 3 乳糖与 Galectin-3 的结合示意图^[18a]
Figure 3 Diagram of binding mode between lactose and Galectin-3

1 单取代半乳糖衍生物

目前, 乳糖是半乳糖凝集素的天然糖配体, 但由于其具有高度的水解敏感性和高极性, 难以成药。相

表 1 半乳糖凝集素及其生物学功能
Table 1 Physiological functions of Galectin

Galectin	Related physiological process	Related disease	Ref.
Galectin-1	参与细胞生长、迁移、粘附、运动等过程; 诱导 T 细胞死亡, 促进 T 细胞介导的肿瘤免疫逃逸。	胰腺癌、肺癌、甲状腺癌、胶质瘤、结肠癌、淋巴瘤等	[7]
Galectin-3	参与细胞的增殖、凋亡, 以及免疫系统的调节。	心脏病、脑炎、乳腺癌、结肠癌、甲状腺癌、前列腺癌膀胱癌、黑色素瘤等	[7a, 8]
Galectin-4	诱导 CD ⁺ T 细胞产生炎症细胞因子白介素-6(IL-6), 同时抑制 CD ⁺ T 细胞凋亡。	肠炎、结肠癌等	[8c, 9]
Galectin-7	参与角质形成以及细胞存活、生长、分化的调控过程。	皮肤癌、头颈部鳞状细胞癌等	[10]
Galectin-8	调节细胞黏附、生长等过程, 促使调节 T 细胞分泌白介素-10(IL-10), 以限制免疫反应; 增加骨骼吸收因子的表达。	骨质流失、肾炎、乳腺癌、骨髓瘤等	[8c, 11]
Galectin-9	参与耐受巨噬细胞编程和适应性免疫抑制、细胞因子产生以及 T 细胞信号转导和凋亡。	病毒感染(如艾滋病病毒、登革热病毒、基孔肯雅热病毒、新型冠状病毒), 疟疾, 胰腺癌等	[12]

比之下, β -D-半乳糖甲苷等单糖小分子更具优势, 且对半乳糖凝集素具有良好的结合能力, 其对 Galectin-1, Galectin-3, Galectin-7, Galectin-8N 和 Galectin-9N 的 K_d 值分别达到 10000, 4400, 4800, 5300 和 3300 $\mu\text{mol/L}$ [19].

2005 年, Cumpstey 等 [19] 合成了一系列 β -半乳糖苯基硫苷化合物作为 Galectin 的潜在抑制剂(图 4). 1,5-二氟-2,4-二硝基苯的两个氟原子, 被硫代半乳糖中的巯基连续取代, 随后水解得到双取代产物 **12**; 倘若使用过量的 1,5-二氟-2,4-二硝基苯, 则可减少该双取代产物的生成, 得到单取代产物 2,3,4,6-四乙酰基- β -(5-氟-2,4-二硝基)苯基硫代半乳糖 **4**. 随后, 取代氟苯经亲核取代或硝基还原反应后, 脱保护得到 β -半乳糖苯基硫苷目标物 **13**~**19**. 荧光偏振实验结果显示, 化合物 **19** 比天然配体 β -D-乳糖甲苷($K_d=4800$ $\mu\text{mol/L}$)对 Galectin-7 表现出了更强的亲和力, 其 K_d 值为 140 $\mu\text{mol/L}$.

2005 年, Tejler 等 [20] 利用 β -D-半乳糖羟胺与取代醛

在氯化氢的作用下在水/四氢呋喃混合溶剂中反应合成 β -半乳糖的端基胍衍生物(图 5), 这些化合物可用作 Galectin-3 的抑制剂 [21], K_d 值达到 330~1800 $\mu\text{mol/L}$. 该类端基胍衍生物具有更好的抗酶水解稳定性, 在生理 pH 下相对稳定, 并且可能改善细胞膜的通透性. 最好的两种抑制剂均包含双环芳族部分, 例如萘衍生物 **26** 以及吲哚衍生物 **28**, 其 K_d 值分别为 370, 330 $\mu\text{mol/L}$.

2006 年, Sébastien 等 [22] 以保护的半乳糖硫苷为原料, 在 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)、AgOTf 的作用下发生糖苷化反应、脱 Troc 保护基得到二糖中间体 **32**, 随后发生酰化反应得到二糖酰胺衍生物(图 6). 前沿亲和色谱-质谱联用法(FAC/MS)测试结果表明, *N*-萘甲酰基衍生物 **34** 活性最佳, K_d 可达 10.6 $\mu\text{mol/L}$. 由此可见, 在二糖结构上进行衍生, 有可能得到活性更好的半乳糖凝集素抑制剂.

2008 年 Giguere 等 [23] 在前述衍生的启发下, 采用半

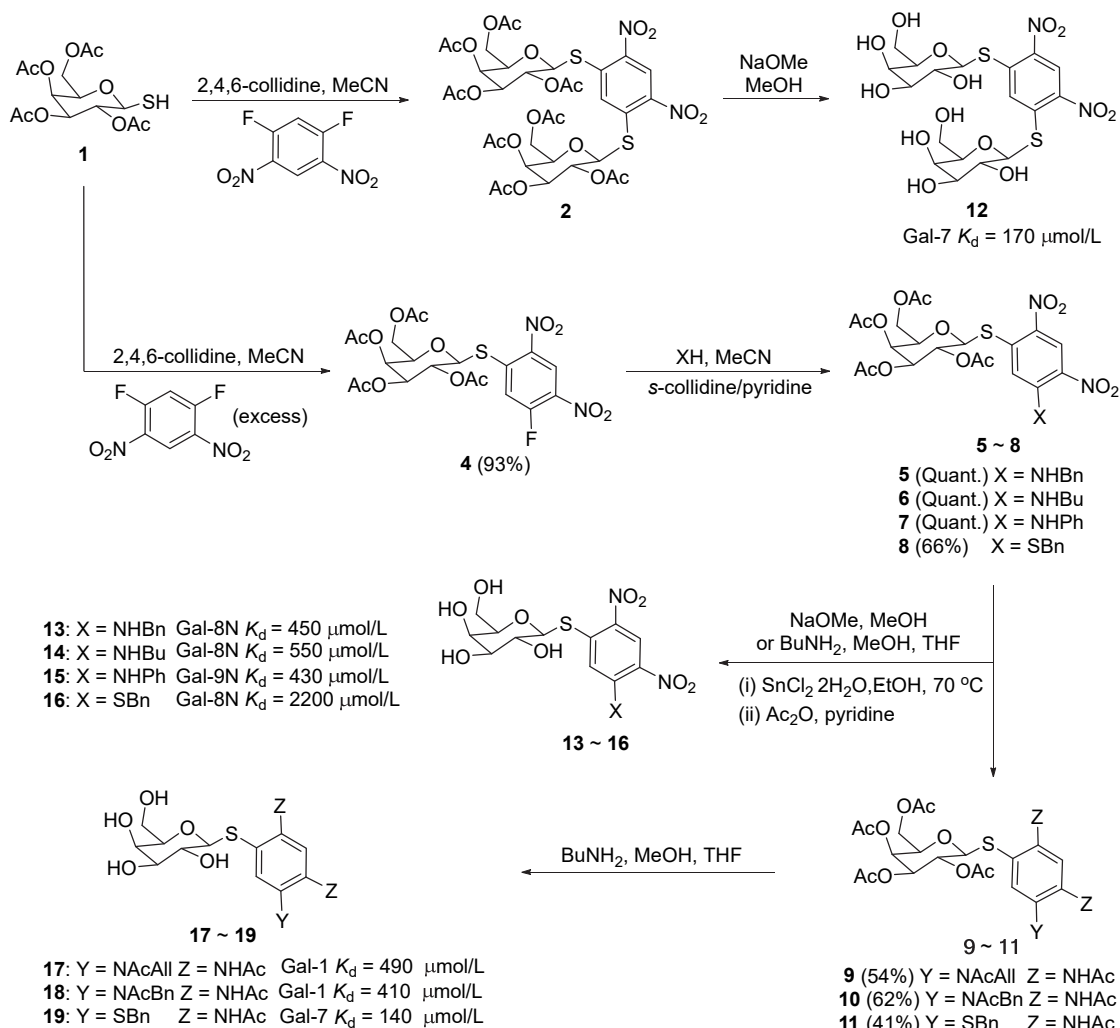


图 4 β -硫代苯基半乳糖苷衍生物的合成

Figure 4 Synthesis of β -thiophenylgalactoside derivatives

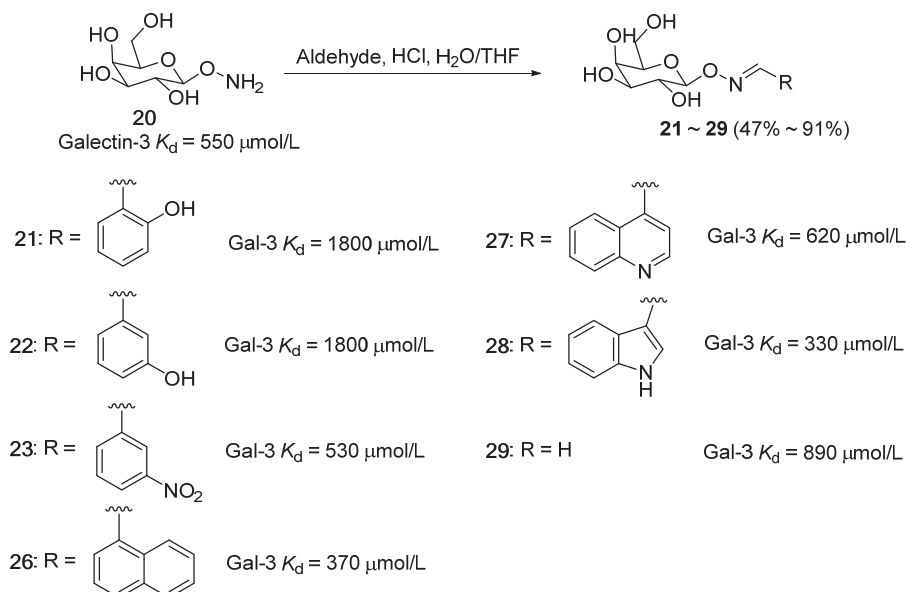


图5 端基肟醚半乳糖衍生物的合成

Figure 5 Synthesis of oxime ether galactose derivatives

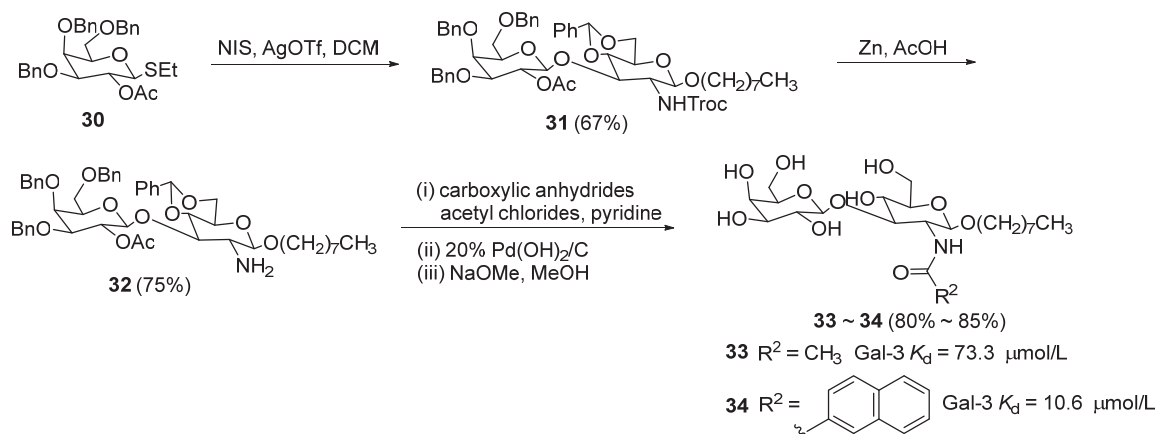


图6 C(2')-酰胺二糖衍生物的合成

Figure 6 Synthesis of C(2')-amide disaccharide derivatives

乳糖烯丙基碳苷 **35** 为起始原料, 设计并合成了多个半乳糖碳苷衍生物(图 7). 分别为: (1)在铱(I)催化剂存在下进行立体选择性异构化反应得到(*E*)-乙烯基半乳糖, 后经水解得产物 **37**; (2)在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下与苯基碘化物发生 Heck 偶联反应得到(*E*)-苯乙烯衍生物, 后经水解得产物 **39**; (3)与丙烯酸甲酯通过烯炔交叉复分解反应合成不饱和酯基衍生物 **40**, 化合物 **40** 在钨的作用下进行交叉偶联反应, 后经水解得 **43**; (4)与二碘代苯也可通过 Heck 反应制备二聚体, 后经水解得 **45**. 通过血凝抑制实验测定化合物对半乳糖凝集素的抑制活性, 结果表明该类化合物对 Galectin-1 和 Galectin-3 具有明显的抑制作用, 其中化合物 **37**, **39**, **41**, **43** 和 **45** 均对 Galectin-1, Galectin-3 表现出比半乳糖高近 10 倍的抑制作用. 化合物 **43** 对 Galectin-1 具有选择性抑制性, 其 IC_{50} 可达 313

$\mu\text{mol/L}$, 活性约为 *D*-半乳糖的 160 倍.

此外, 该课题组还得到了若干端基由噻唑取代的半乳糖衍生物(图 8). 首先, 戊二酮与 *D*-半乳糖在含水条件下进行 Knoevenagel 缩合反应, 继而通过溴代反应制备溴代酮衍生物 **49**, 再与硫脲作用得氨基噻唑的半乳糖衍生物 **50**, 最后与酰氯作用得到半乳糖衍生物 **51**~**57**, 脱保护得化合物 **58**~**64**. 通过血凝抑制实验测定化合物对半乳糖凝集素的抑制活性, 结果表明该类化合物对 Galectin-1 和 Galectin-3 具有明显的抑制作用, 端基噻唑类衍生物 **58**~**64** 对 Galectin-3 都具有较好的抑制作用, IC_{50} 为 $2500 \mu\text{mol/L}$, 约为 *D*-半乳糖的 20 倍.

2019 年, Dahlqvist 等^[24]合成了一系列 C(1)位为杂环取代的半乳糖衍生物(图 9), 以 2,3,4,6-四-*O*-苄基-*D*-半乳糖为起始物料, 通过 Dess-Martin 高碘烷氧化得到

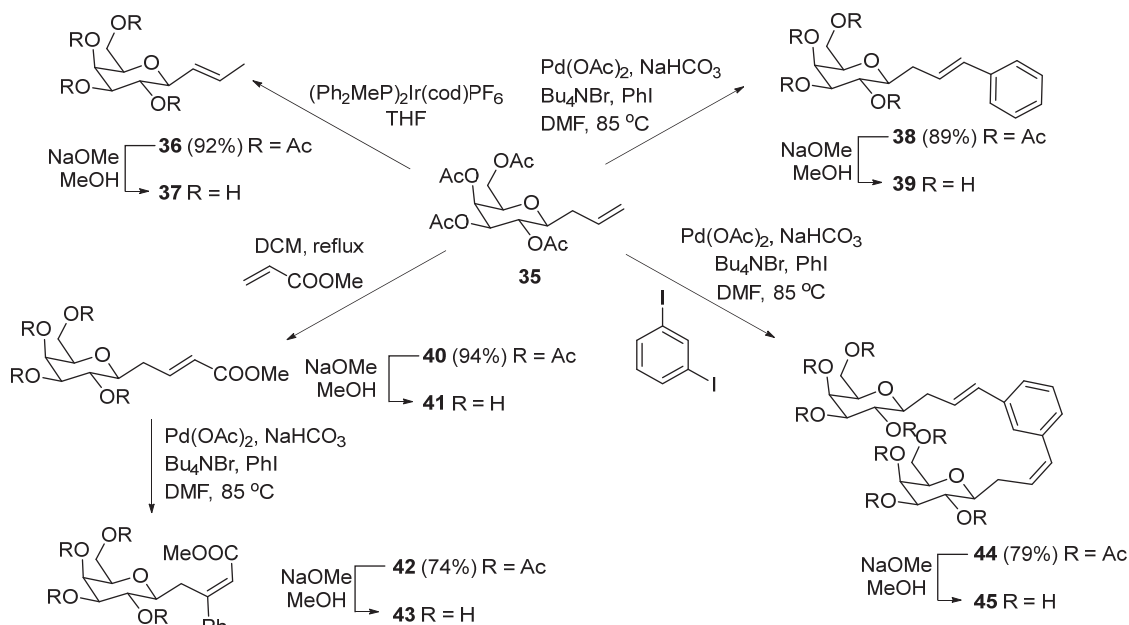


图7 端基半乳糖苷衍生物的合成

Figure 7 Synthesis of terminal galactose derivatives

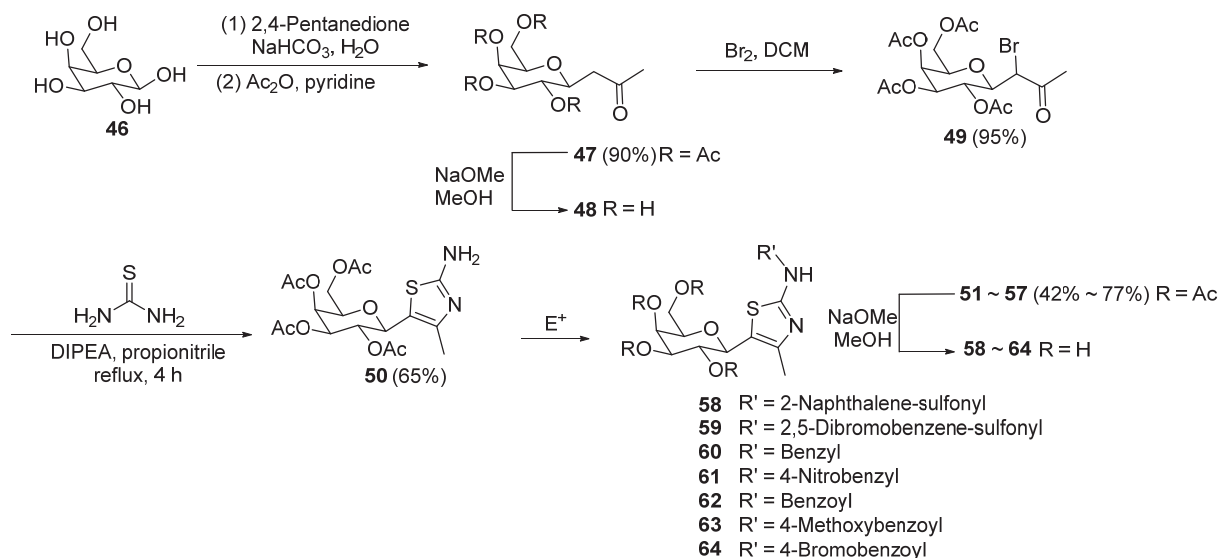


图8 噻唑类半乳糖苷衍生物的合成

Figure 8 Synthesis of thiazole galactoside derivatives

66, 在有机铈试剂作用下引入炔基得到 67, 随后发生 Click 反应一步制备半乳糖三唑衍生物 69; 还可将化合物 67 经保护基变换, 在金催化下以 8-甲基吗啉-*N*-氧化物为氧源、芳基腈为加成物合成噻唑类衍生物, 最后脱保护得到 70; 此外, 中间体 68 经 Sonogashira 偶联得到炔酮衍生物 71, 分别通过羟胺环合得到异噻唑衍生物、肼环合得到吡唑衍生物, 脱保护分别得 72 和 73. 通过荧光偏振法评估化合物对 Galectin-1, Galectin-3 的亲合力, 发现三唑衍生物 69 能选择性抑制 Galectin-1, 其 K_d 值为 170 $\mu\text{mol/L}$, 噻唑类衍生物 70 能选择性抑制

Galectin-3, 其 K_d 值为 90 $\mu\text{mol/L}$. 该化合物也是目前报道的对 Galectin-3 亲和性最优的单糖化合物, 其中噻唑环的引入可选择性抑制 Galectin-3, 这为设计合成高亲和性、高选择性的 Galectin-3 抑制剂提供了有效途径.

2019 年, Dahlqvist 等^[25]合成了一系列半乳糖 C(1) 位为芳基三唑取代的衍生物(图 10), 以烯醇醚 74 为原料, 经硼氢化反应、氧化反应获得 75, 继而通过甲磺酰化和叠氮化得到 77, 随后发生铜催化下的 Click 反应得到半乳糖 C(1)位取代的芳基三唑衍生物, 脱保护得 81~83. 通过竞争性荧光偏振法评估了化合物对

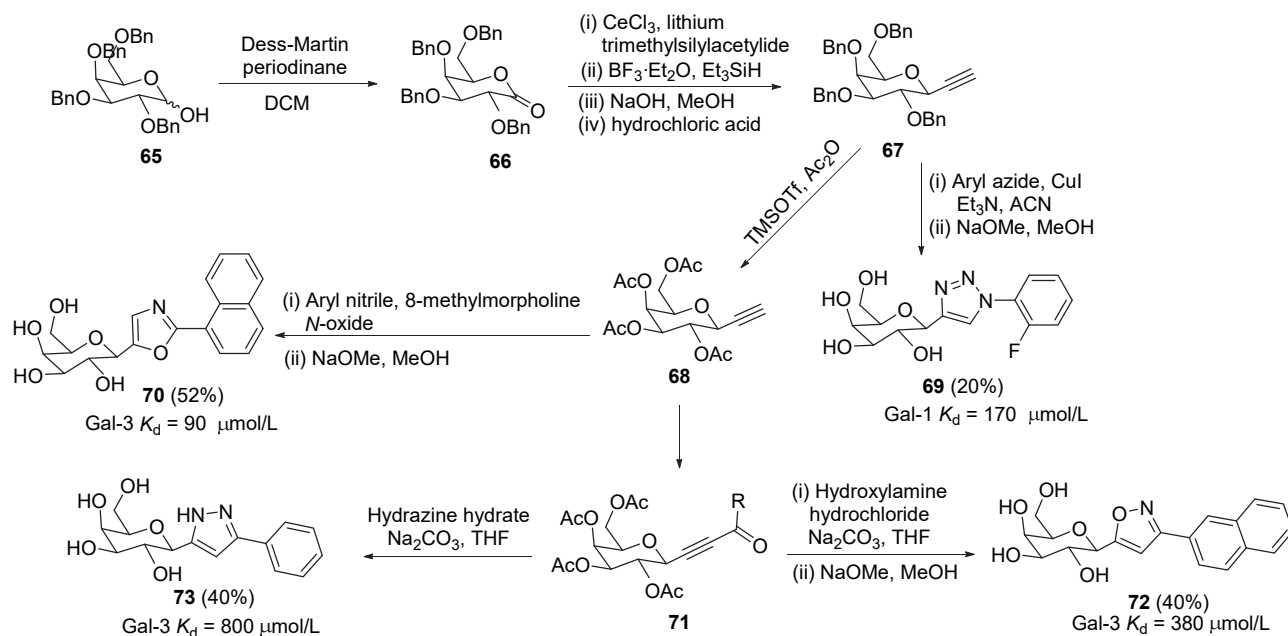


图9 杂环类半乳糖苷衍生物的合成
Figure 9 Synthesis of heterocycle galactoside derivatives

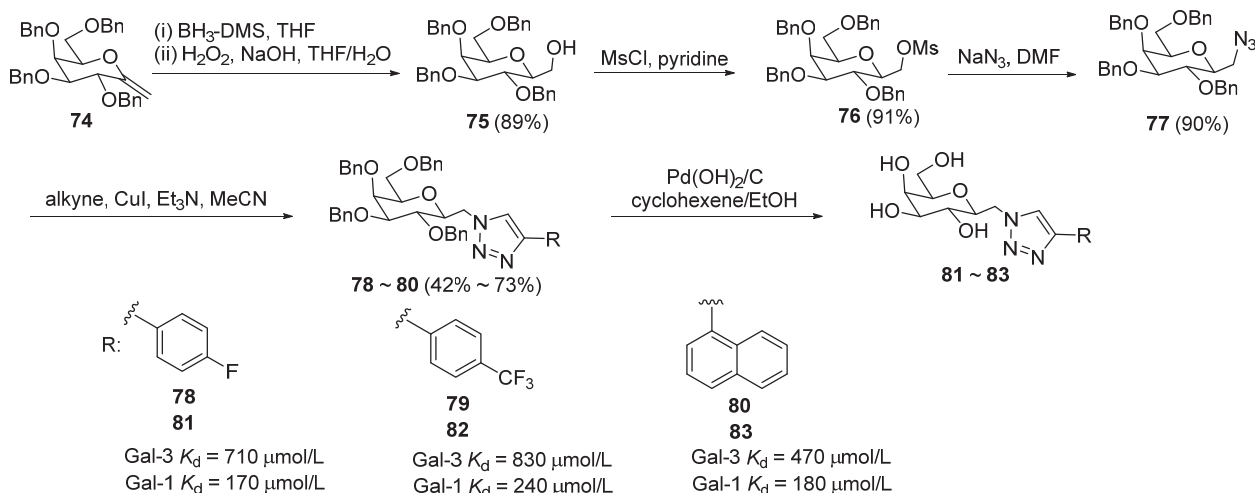


图10 芳基三唑半乳糖苷衍生物的合成
Figure 10 Synthesis of aryl triazole galactoside derivatives

Galectin-1 和 Galectin-3 的亲合力, 结果表明芳基三唑有利于提高对 Galectin-1 的亲合力, 且都展现出优于 β -D-半乳糖甲苷的亲合力, 其中 4-氟苯基取代的 **81** 活性最优, 其对 Galectin-1 的 K_d 值为 $170 \mu\text{mol/L}$, 是对 Galectin-3 亲和力的 4.2 倍。

2 半乳糖双取代衍生物

2.1 C(3)-氮杂环修饰的半乳糖衍生物

2009 年, Tejler 等^[26]在进一步研究中发现, 端基胍醚中醛基的结构极大地影响了化合物与 Galectin 的亲

和力, 基于此合成了一系列对 Galectin-3 具有高亲和性的胍醚半乳糖衍生物(图 11)。具体步骤是: C(3)-叠氮半乳糖 **84** 通过催化氢化与酰化反应, 得到 3,5-二甲氧基苯甲酰胺半乳糖衍生物 **85**, 再通过溴化、取代和脱保护得到羟胺半乳糖衍生物 **87**, 最后引入咪唑结构, 得到 C(1)-咪唑胍醚半乳糖衍生物 **88**。采用荧光偏振法对化合物与 Galectin-3 进行亲和性测试, 结果表明, 该化合物对 Galectin-3 的 K_d 值为 $46 \mu\text{mol/L}$, 同时, 保留 C(1) 位的胍醚组分, 进一步对 C(3) 进行修饰改造, 采用类似的方法得到 C(3)-叠氮半乳糖咪唑胍醚化合物 **91**, 随后

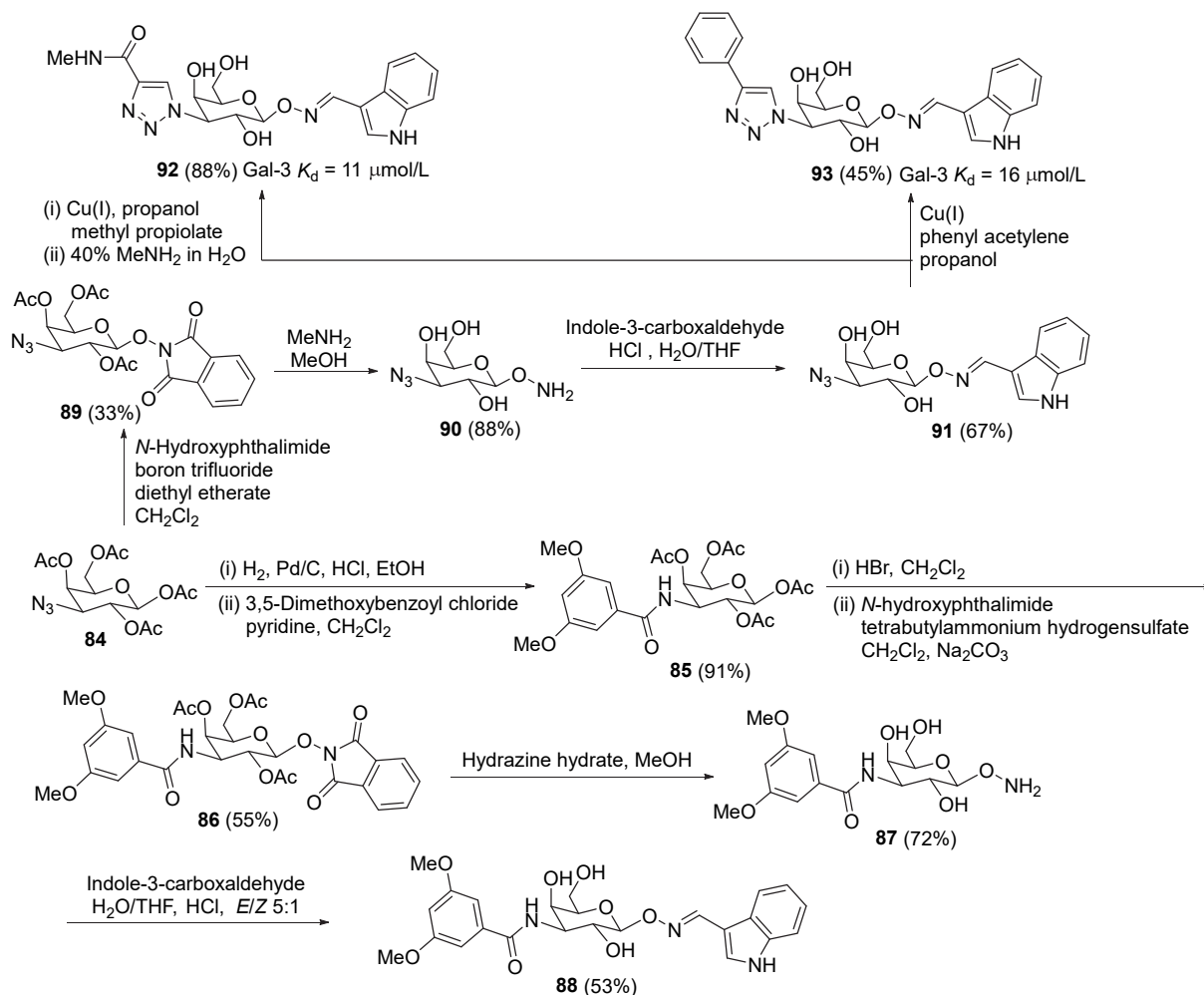


图 11 脎醚半乳糖衍生物的合成
Figure 11 Synthesis of oxime ether galactose derivatives

发生 Cu(I) 催化的 Click 反应得到两个三氮唑半乳糖衍生物 **92** 和 **93**。荧光偏振结果表明, 化合物 **92** 和 **93** 对 Galectin-3 的亲合力显著提高, K_d 值分别为 11 和 16 $\mu\text{mol/L}$, 同时对 Galectin-7, Galectin-8N, Galectin-9N 表现出几乎无或者极弱的结合活性。说明 **92** 和 **93** 对 Galectin-3 具有较高的选择性。该结果向着特异性靶向 Galectin-3 的药物开发又迈进了一大步。

2010 年, Salameh 等^[27]以乳糖为起始原料, 通过发生 CuI 催化的 Click 反应, 合成了一系列具有三氮唑的乳糖衍生物(图 12)。荧光偏振结果表明, 化合物 **96** 选择性地与 Galectin-3 结合, K_d 值为 0.66 $\mu\text{mol/L}$, 结合活性相比甲基- β -乳糖胺提高了 100 倍。

2017 年 Marchiori 等^[28]以乙酰基保护的 3-*O*-炔丙基半乳糖和叠氮芳基磺胺为原料, 合成了 7 个 3-*O*-三氮唑半乳糖芳基磺酰胺衍生物(图 13)。具体方法为: 以芳基磺酰胺类药物为原料, 通过 Click 反应构筑 1,2,3-三氮唑结构, 脱保护后得 3-*O*-三氮唑半乳糖基芳基磺酰胺衍生物 **100** 和 **101**。采用免标记实验检测化合物与人重组半

乳糖凝集素-3 之间的亲和力, 结果表明该系列化合物与 Galectin-3 具有较好的亲和性, **100**, **101** 的 EC_{50} 分别为 17.2, 18.3 $\mu\text{mol/L}$, 这些化合物可能通过与 Galectin-3 结合阻断锥虫入侵, 该研究为具有抗锥虫活性的半乳糖凝集素小分子抑制剂研发提供了理论依据。

2018 年, Pal 研究小组^[29]将生物活性单元喹啉和氮茛引入到半乳糖苷结构上(图 14)。一方面, 将半乳糖苷 **102** 与喹啉的溴代衍生物在 Bu_2SnO , ArCH_2Br 和 Bu_4NBr 等作用下进行区域选择性烷基化反应, 以较高产率得到 C(3)-喹啉半乳糖衍生物 **103**~**105**, 及水解产物 **106** 和 **107**。另一方面, 将已知化合物 **108** 与丙酸在 *N,N'*-二异丙基碳二亚胺(DIC)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作用下生成 3-*O*-炔丙酸酯半乳糖苷 **109**, 在室温下与由吡啶溴鎓盐形成的中间体反应, 脱保护基后得到 C(3)-中茛氮半乳糖衍生物 **110**。活性结果表明: 化合物 **106** 对 Galectin-8N (Galectin-8 N 端 CRD) 的亲合力大大提高, K_d 值可达 110 $\mu\text{mol/L}$ 。相比于 β -D-半乳糖甲苷强约 50 倍, 约为其甲酯衍生物 **104** 的 6 倍。同时, 通过

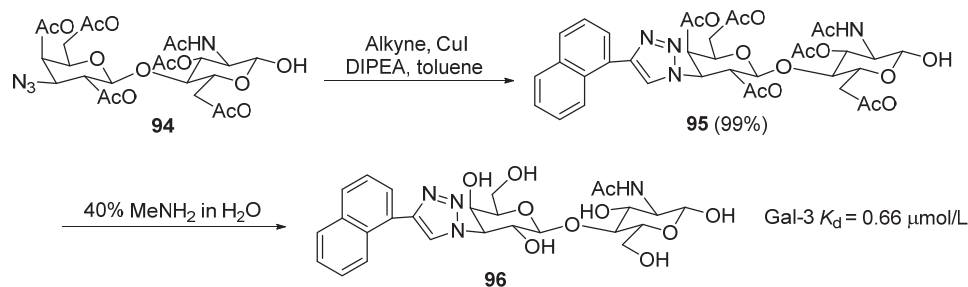


图 12 C(3)三唑基乳糖胺衍生物的合成

Figure 12 Synthesis of triazole lactosamine derivatives

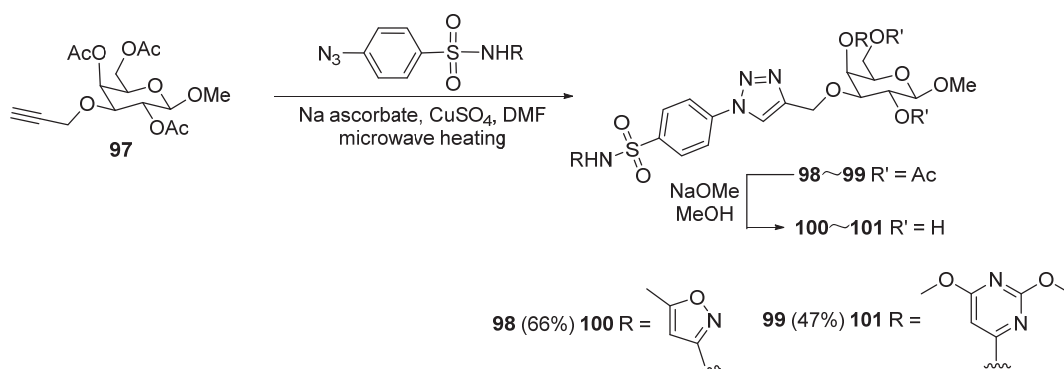


图 13 C(3)-三唑半乳糖基芳基磺酰胺衍生物的合成

Figure 13 Synthesis of C(3)-triazole galactose aryl sulfonamide derivatives

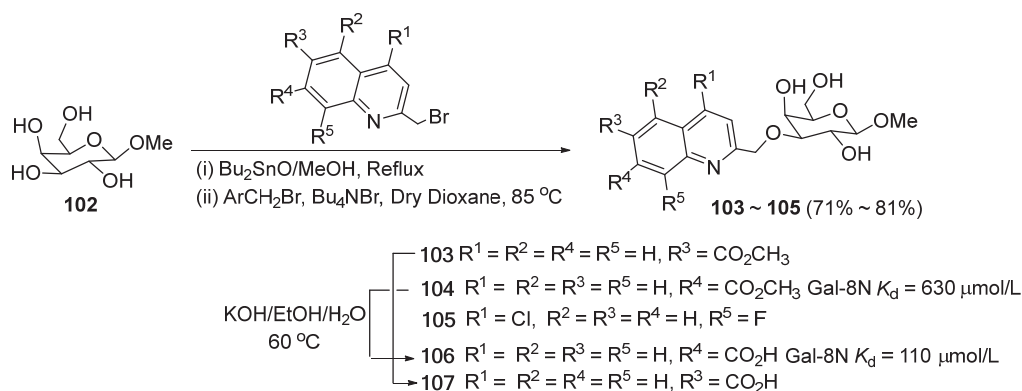


图 14 C(3)-喹啉/中氮茚半乳糖衍生物的合成

Figure 14 Synthesis of C(3)-quinoline/indolizine galactose derivatives

噻唑蓝(MTT)法测定化合物对癌细胞 JIMT-1, MCF-7 以及正常细胞 MCF-10A 的毒性, 实验结果表明 102~107、

110 等化合物均对测试细胞株表现出较低的细胞毒性。

2019 年, Dahlqvist 等^[30]合成一系列氨基嘧啶半乳糖

甲基苷衍生物(图 15), 以 3-*O*-炔丙基半乳糖苷 **97** 为起始物料, 经 Sonogashira 偶联得到炔酮衍生物 **111**~**113**, 随后在盐酸胍和脱乙酰化的条件下通过一锅法环化得到芳基氨基嘧啶 **114**~**116**. 荧光偏振实验表明, **114**~**116** 对 Galectin-3 的 K_d 值分别为 260, 83, 260 $\mu\text{mol/L}$, 其中萘基取代的化合物活性最优.

上述双取代的 C(3)位置由氮杂环修饰的半乳糖氧苷衍生物大多对 Galectin-3 表现出较好的亲和性, 且优于单取代半乳糖衍生物, 这也是近年来靶向 Galectin-3 的药物研发主要的设计方向.

2.2 C(3)-其他基团修饰的半乳糖氧苷衍生物

2006 年, Bergh 等^[31]报道了采用固相合成法制备不饱和半乳糖衍生物(图 16), 具体步骤是: 先将 β -*D*-半乳糖甲苷 **102** 在 Bu_2SnO 作用下转化为 3,4-*O*-亚锡醚中间体, 然后用 3-碘苄基溴作为亲电试剂对其进行选择性苄基化得到化合物 **117**. 继而在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI 和 $\text{THF}/\text{Et}_3\text{N}$ 作用下将其与炔丙基修饰的氯甲基聚苯乙烯发生 Sono-

gashira 反应, 得到化合物 **118**. 用过量的 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 处理化合物 **118** 得到炔烃-钴配合物 **119**, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作用下硅烷还原解离, 然后用碘催化裂解钴-炔烃复合物得到化合物 **120**. 通过荧光偏振法测表明, **120** 对 Galectin-7 具有良好的结合能力, 其 K_d 值为 390 $\mu\text{mol/L}$.

2018 年 Bohari 等^[32]从 Galectin-8N 的 CRD 出发, 设计并合成了 3-*O*-异丙基- β -*D*-半乳糖甲苷化合物 **126**(图 17)作为靶向 Galectin-8N 的抑制剂. 具体合成方法是以 β -*D*-半乳糖甲苷为原料, 先后进行 4,6-苄叉基保护、3 位乙酰化保护和 2 位 MOM 保护, 随后在金属钠的甲醇溶液中对 3 位定量脱乙酰化, 继而与 2-氯丙酸发生偶联反应, 最后脱保护得到外消旋体 **126**. 通过等温滴定量热法(ITC)测定该化合物对 Galectin-8N 的亲和性较好, 其 K_d 值可达 32.8 $\mu\text{mol/L}$, 同时却对 Galectin-8C 无显著的亲和力.

2020 年, Patel 等^[33]设计并合成了一系列丙二酸酯半乳糖衍生物(图 18). 具体合成方法如下: 以苄叉基保

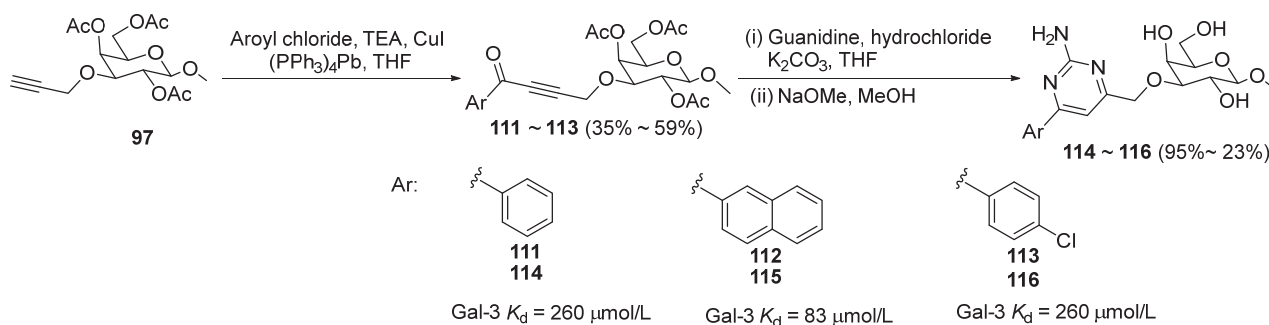


图 15 氨基嘧啶半乳糖甲基苷衍生物的合成

Figure 15 Synthesis of aminopyrimidine methyl galactose derivatives

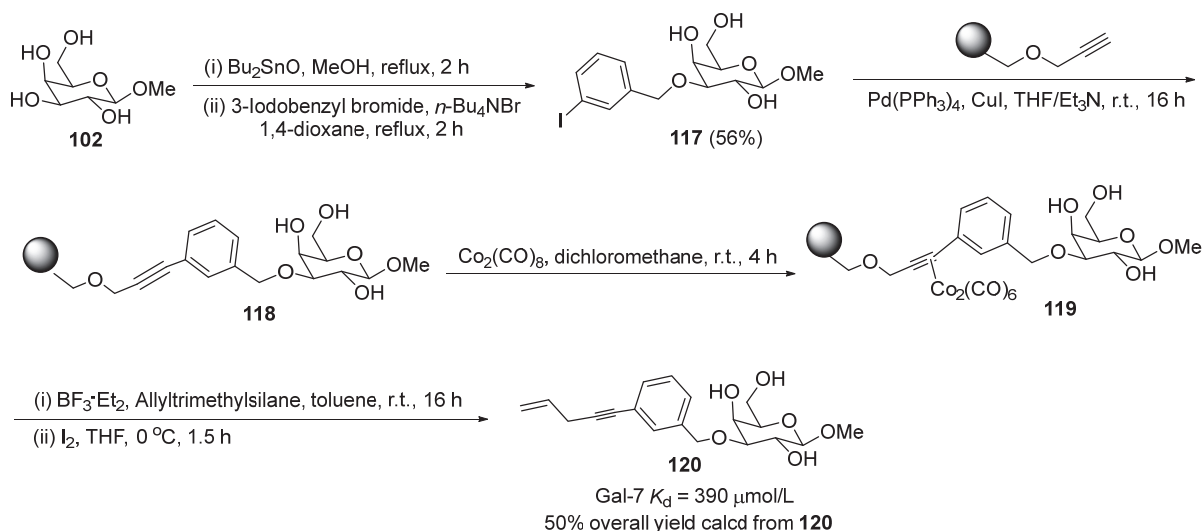
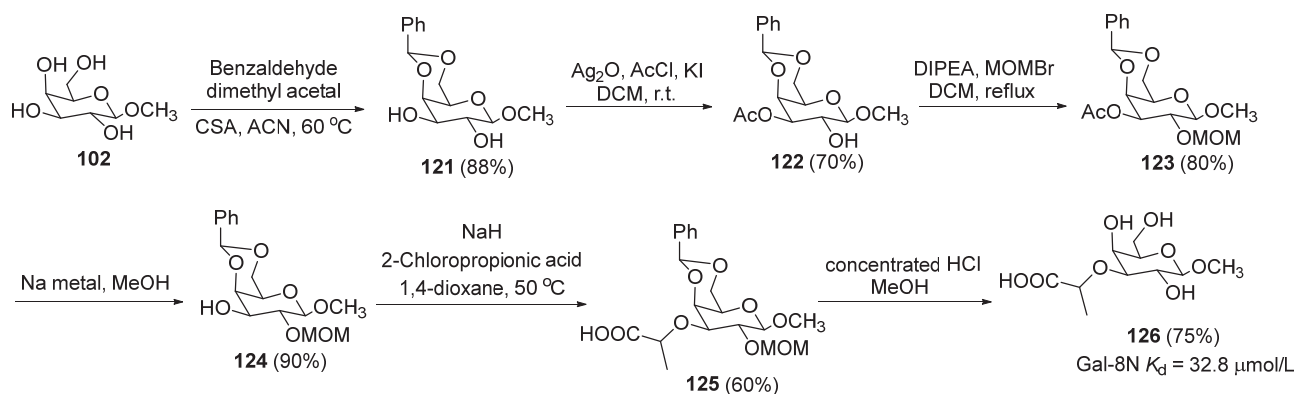


图 16 C(3)-炔基苄基醚类半乳糖衍生物的合成

Figure 16 Synthesis of C(3)-alkynyl benzyl ether galactose derivatives

图 17 3-*O*-异丙基-β-甲基吡喃半乳糖化合物的合成Figure 17 Synthesis of 3-*O*-isopropyl-β-methylpyranyl galactose derivatives

保护的甲基半乳糖苷衍生物 **127** 为原料, 在偶合试剂 *N,N'*-二环己基碳二酰亚胺(DCC)和催化剂 DMAP 的存在下与取代丙二酸衍生物进行 Steglich 酯化反应, 得到芳基取代的丙二酸酯半乳糖衍生物 **128**, 随后酸性条件下脱保护得到目标物 **129**. 采用等温滴定法分析它们对 Galectin-8N 的结合力, 结果表明其中化合物 **129** 对 Galectin-8N 的亲合力是乳糖的 7 倍, 可达 5.72 μmol/L. 小分子-蛋白晶体(图 19)复合结构显示, 芳环取代的丙二酸酯半乳糖结构是增强亲和力的关键因素, 其中, 芳环结构会与 Tyr141 发生范德华相互作用, 丙二酰基有利于与残基 Arg59, Arg45 和 Gln47 结合增强相互作用, 该研究为开发 Galectin-8 抑制剂的新型结构骨架提供了研究思路.

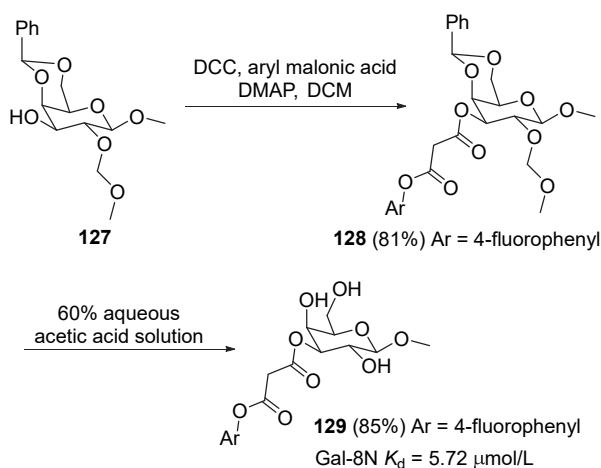
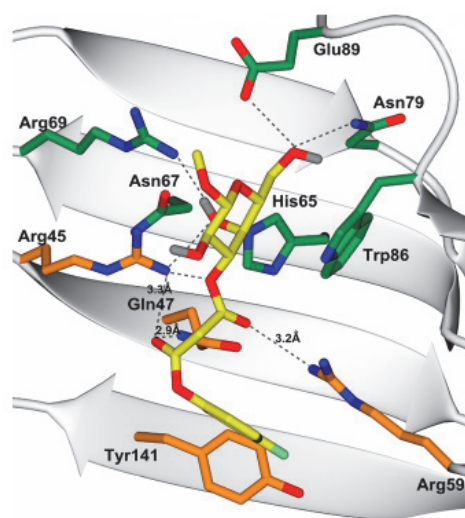


图 18 丙二酸酯半乳糖衍生物的合成

Figure 18 Synthesis of malonate galactose derivatives

2021 年, Kervefors 等^[34]成功合成了一系列 3-*O*-芳基半乳糖苷化合物(图 20). 具体合成方法如下: 首先, 通过碘鎓盐对苄基保护的半乳糖 3-OH 进行醚化反应得一系列衍生物 **130**~**133**, 脱保护后得到衍生物 **134**~**137**; 荧光偏振实验证实衍生物 **134** 对 Galectin-9N (Ga-

lectin-9 N 端 CRD)和 Galectin-9C (Galectin-9 C 端 CRD)的 K_d 值分别为 260 和 250 μmol/L, 而间甲氧基取代的衍生物 **135** 的亲合性明显下降, 证明其活性大小与芳基取代基的位置有关, 这也为合成更高效和高选择性的 Galectin-9 抑制剂提供了方向.

图 19 化合物 **129** 和 Galectin-8N 复合物的晶体结构^[33]Figure 19 Complex of compound **129** with Galectin-8N

2.3 C(3)-氮原子修饰的半乳糖硫苷衍生物

2005 年, Salameh 等^[35]以 C(3)-叠氮半乳糖为原料, 与取代炔烃在 *N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)和 Cu(I)的催化下发生 Click 反应, 合成了一系列 C(3)-三氮唑半乳糖衍生物(图 21). 通过荧光偏振法测试发现, 这些化合物大多对 Galectin-3 具有明显亲和性. 其中, 活性最好的是化合物 **140**, 其 K_d 值可达 107 μmol/L, 是 *D*-半乳糖亲和性的 42 倍.

2008 年, Cumpstey 等^[36]报道了一系列硫代二半乳糖芳香酰胺衍生物(图 22). 首先, 3-叠氮半乳糖苷经过 Pb/C 催化还原酰化得到酰胺衍生物 **142**~**144**, 再经

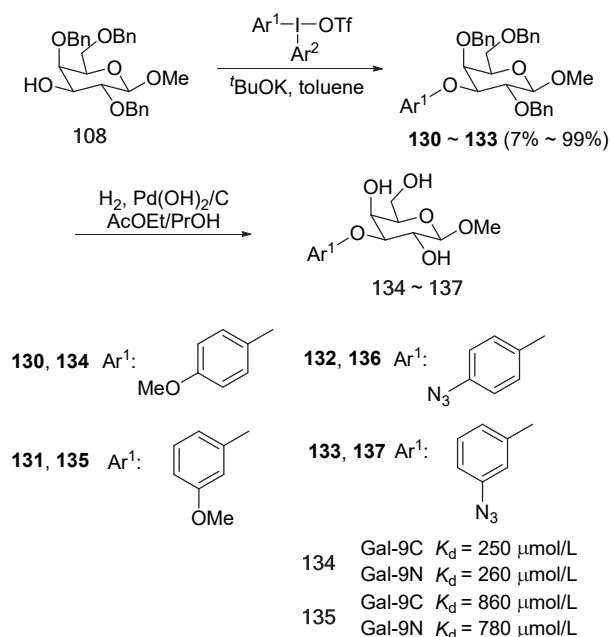


图 20 3-O-芳基半乳糖苷衍生物的合成

Figure 20 Synthesis of 3-O-aryl galactoside derivatives

HBr/AcOH 作用溴化、硫化钠处理得到 **148~150**, 脱保护得 **151~153**. 荧光偏振实验表明, **151~153** 均表现出对半乳糖凝集素良好的亲和力, 其中化合物 **151** 对 Galectin-3 的 K_d 值可达 $0.046 \mu\text{mol/L}$.

2010 年, Salameh 等^[27]利用类似上述化合物 **95** 的合成方法, 合成了一系列半乳糖 C(3)-三唑衍生物, 再经溴代得到 α -溴代三唑半乳糖, 在干燥的硫化钠作用下, 通过溴代糖衍生物 **155** 的二聚化得到三唑取代的硫代二半乳糖衍生物 **156**, 脱保护后发生取代反应得到相应的酰胺目标化合物 **157**. 活性测试结果表明, C(3,3')-三唑取代的硫代二半乳糖 **157** 对 Galectin-3 具有很高的亲和力, K_d 值为 $0.029 \mu\text{mol/L}$.

同时, 他们还以叠氮半乳糖甲硫苷为原料, 利用类似的反应条件得到 C(3)-三唑半乳糖衍生物 **158~160**, 脱保护后得目标物 **161~163**; 此外, 通过 C(3)-叠氮半乳糖衍生物分别与对甲苯磺酰乙炔在甲苯中加热发生 Click 反应得到一组异构体 **164** 和 **165**, 脱保护后分别得目标物 **166** 和 **167**(图 24). 并通过荧光偏振法测定了化合物 **161~163**, **166~167** 对 Galectin 家族成员的亲和性. 结果表明: 当三唑 4 位和 5 位无取代时, **161** 对 Galectin-3, Galectin-8N 和 Galectin-9N 几乎没有抑制作用, 对 Galectin-7 具有微弱的亲和力, 但当 4 位引入取代基时, 对 Galectin-3 的亲和性显著提高, K_d 均为 $120 \sim 130 \mu\text{mol/L}$.

TD-139 是目前已经进入临床研究的人工合成半乳糖凝集素抑制剂. 2016 年, Hsieh 等^[37]以 TD-139 与 Galectin-3 的作用为基础, 进行了高效和高选择性的抑

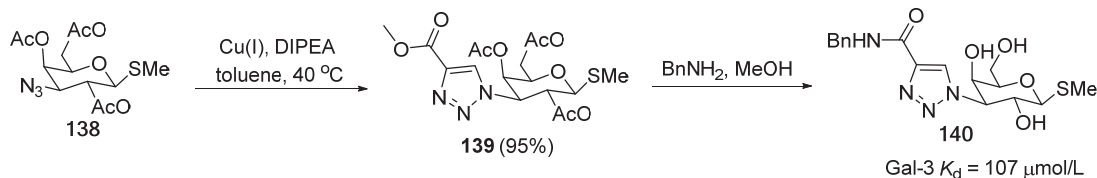


图 21 C(3)-三唑半乳糖衍生物的合成

Figure 21 Synthesis of C(3)-triazole galactose derivatives

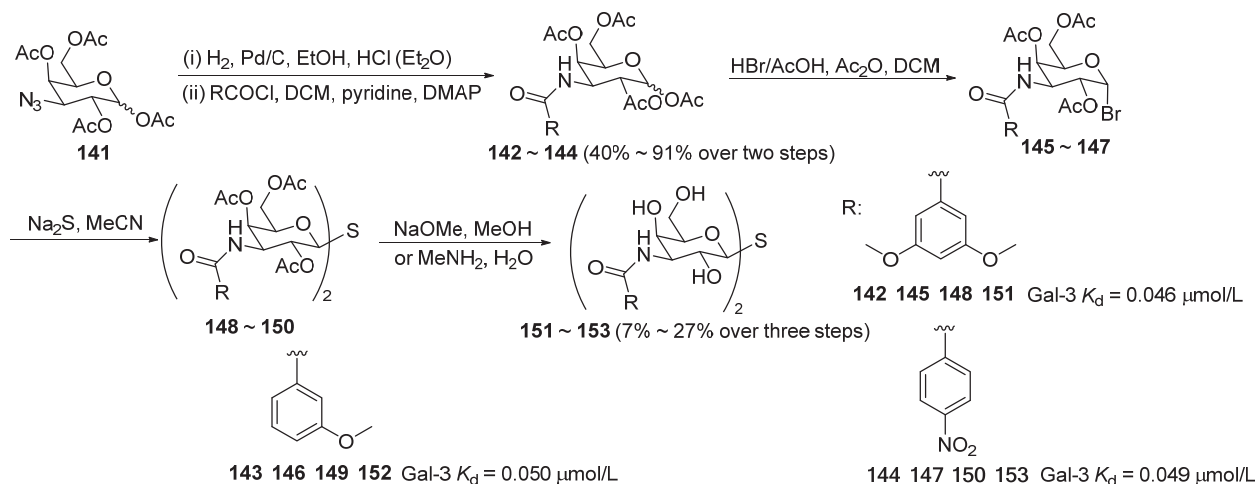


图 22 硫代二半乳糖衍生物的合成

Figure 22 Synthesis of thiodigalactose derivatives

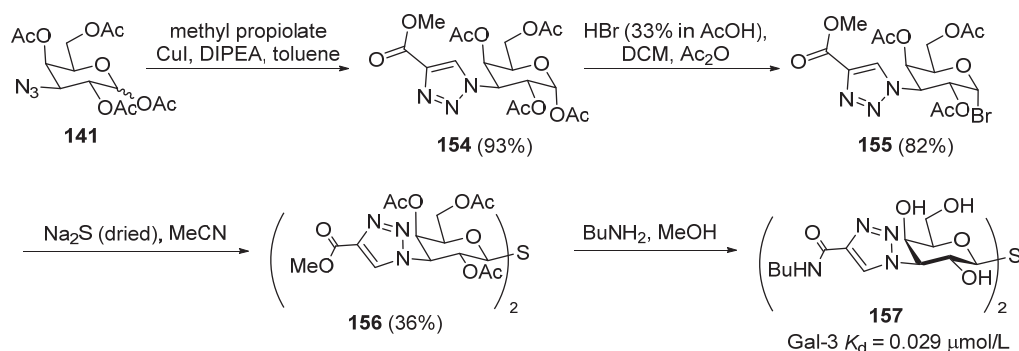


图 23 C(3)优化的乳糖胺衍生物的合成

Figure 23 Synthesis of C(3)-lactosamine derivatives

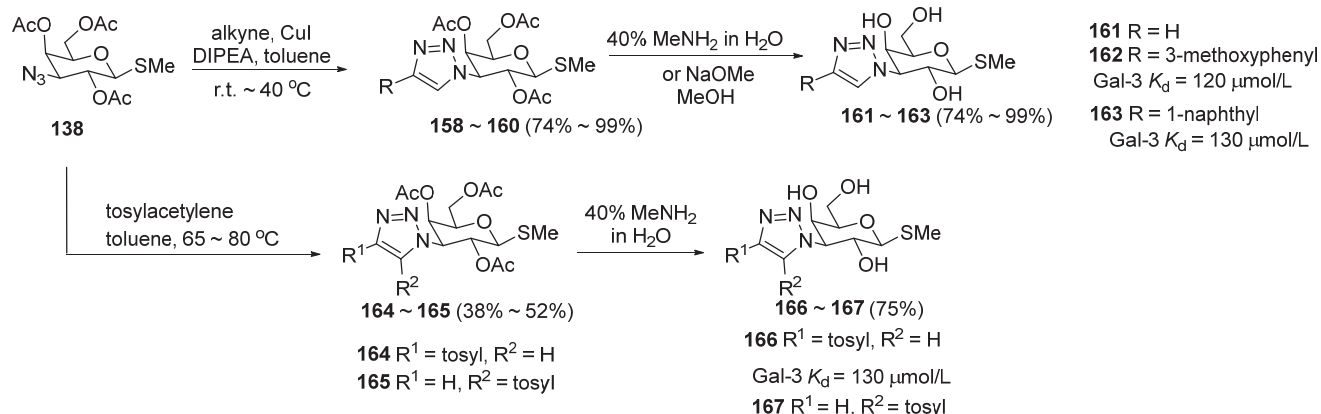


图 24 C(3)-三唑半乳糖苷衍生物的合成路线

Figure 24 Synthesis of C(3)-triazole galactoside derivatives

制剂设计研究,发现对硫代二半乳糖苷的 C(3), C(3')位同时优化可能会增强与蛋白质之间的亲和力. 同年, Delaine 等^[38]合成了一系列三唑硫代二半乳糖衍生物 169~170(图 25), 两者对 Galectin-1 和 Galectin-3 的 K_d 值低至 nmol/L 级别, 化合物 169 和 170 与 Galectin-3 复合物晶体结构图(图 26)表明, 化合物 169 和 170 的三唑环靠近残基 His158, 并使氮原子朝向 Trp181 方向移动, 从而在三唑的 N2 与 Trp181 的氮原子之间形成氢键相互作用, 这些相互作用导致化合物针对 Galectin-3 具有超强亲和力. 同时, 由于化合物 169 末端具有噻吩环结构, 可定位于 Galectin-1 的 Arg73-Asp54 盐桥的中心, 因此该结构更有利于与 Galectin-1 结合.

基于上述研究, 2018 年, Peterson 等^[39]在巯基乙酸甲

酯、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作用下对 C(3)-叠氮基半乳糖衍生物的 C(1) 位进行取代, 然后通过 DIPEA 和 CuI 催化发生 Click 反应合成了一系列 C(1)、C(3)取代的三唑基半乳糖衍生物 172~175(图 27). 竞争性荧光偏振实验结果表明, 化合物 172~175 均显示出对 Galectin-1 具有良好的结合性能, 其中, 衍生物 173 对 Galectin-1 的 K_d 值为 43 $\mu\text{mol/L}$.

2018 年, Pal 等^[29]为了进一步增强 C(3)-噻啉半乳糖衍生物 106 的亲和力, 利用羧基噻啉与 α -硫代苯基糖苷配基结合衍生(图 28). 首先, 将乙酰化的半乳糖 176 转化为 3,4-二氯苯基- α -硫代半乳糖苷 177, 然后进行脱乙酰化和区域选择性烷基化, 得到衍生物 178, 再碱性水解得到相应的羧基噻啉硫代半乳糖苷 179. 此外, 以 3-叠氮基半乳糖苷 180 为原料, 以香豆素结构通过 Cu(I)

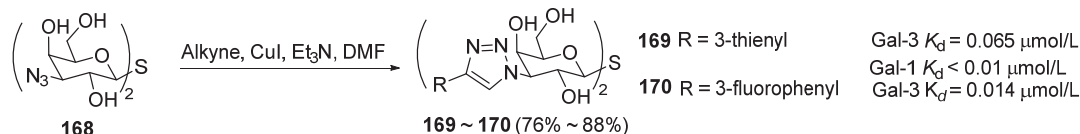


图 25 硫代二半乳糖衍生物的合成

Figure 25 Synthesis of thiodigalactose derivatives

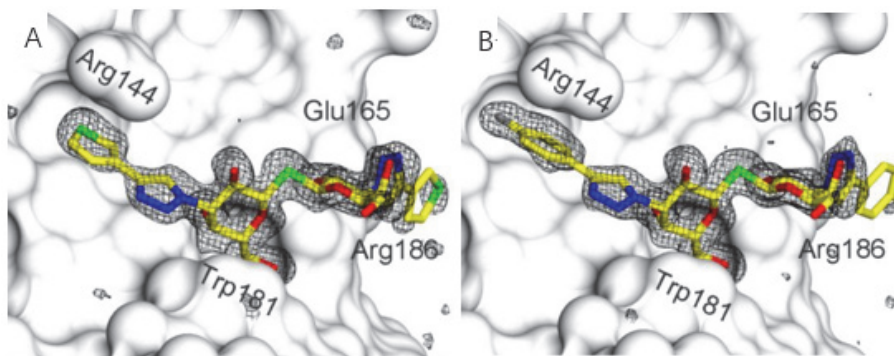
图 26 化合物 169 (A)和 170 (B)与 Galectin-3 复合物的晶体结构^[38]

Figure 26 Crystal structure of compounds 169 (A) and 170 (B) with Galectin-3

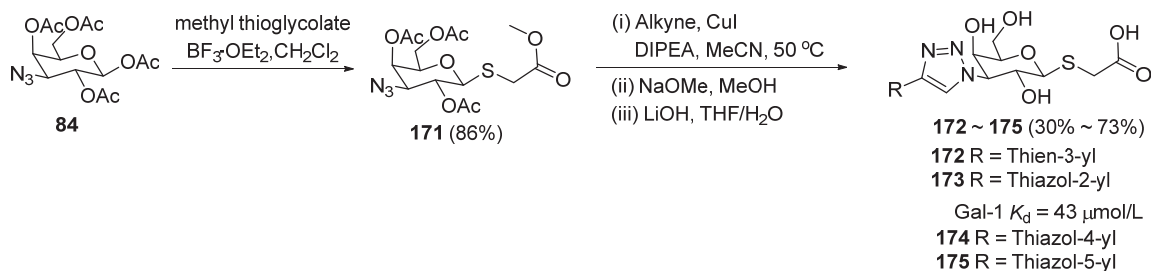


图 27 C(1), C(3)取代的三唑基半乳糖衍生物的合成

Figure 27 Synthesis of C(1), C(3) substituted galactose derivatives

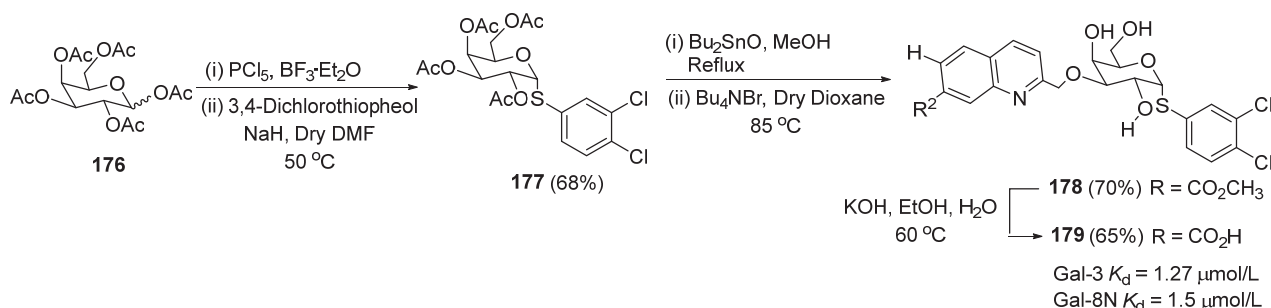


图 28 喹啉半乳糖衍生物的合成

Figure 28 Synthesis of quinoline galactose derivatives

催化进行 Click 反应构筑 1,2,3-三唑结构单元连接到半乳糖硫苷的 C(3)上, 得到衍生物 181(图 29). 目标化合物对 Galectin-3, Galectin-8N 的亲和力大大增强, 其中, 化合物 179 对 Galectin-3, Galectin-8N 的 K_d 值分别可达 1.27, 1.5 $\mu\text{mol/L}$.

2018 年, Zetterberg 等^[40]以叠氮半乳糖为原料, 通过 DIPEA 和 CuI 催化合成了 C(3)-1,2,3-三唑取代的 β -和 α -硫代-D-吡喃半乳糖苷, 并通过进一步优化糖基苷元, 得到具有高亲和力的 Galectin-3 抑制剂(图 30). 其中, 化合物 186 的 K_d 值可达 0.037 $\mu\text{mol/L}$, 通过其与 Galectin-3 的复合物晶体结构(图 31)分析发现: C(3)位三唑连接的三氟苯基与 R144 产生阳离子- π 堆叠且与残基

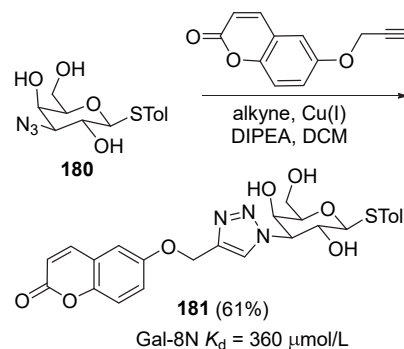


图 29 C(3)-香豆素-1,2,3-三唑半乳糖衍生物的合成

Figure 29 Synthesis of C(3)-coumarin-1,2,3-triazole galactose derivatives

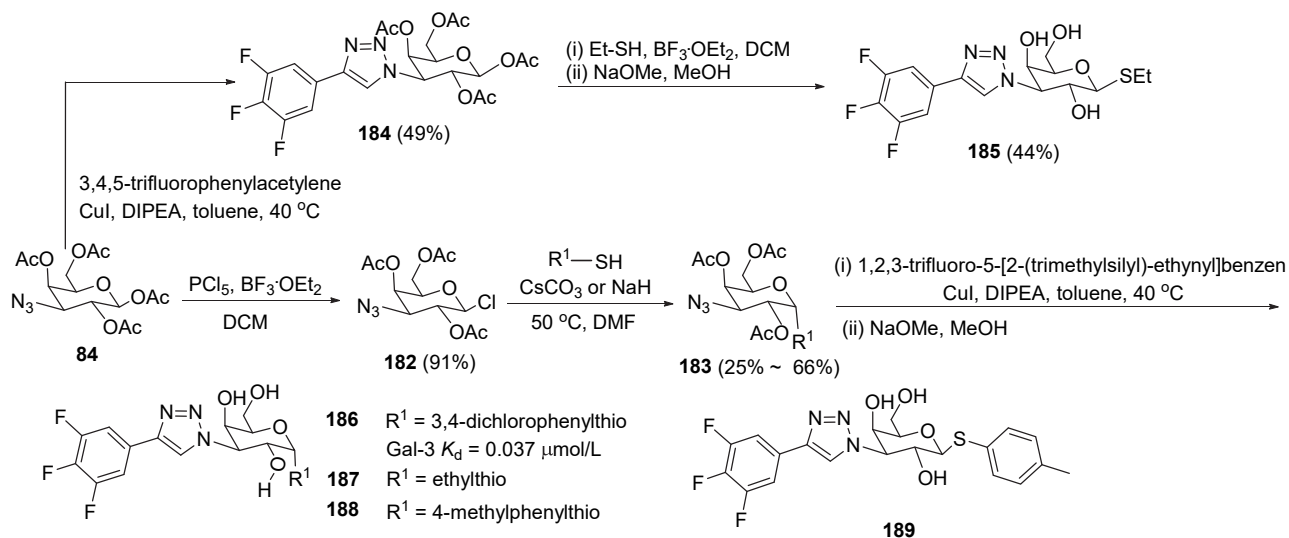


图 30 三唑基半乳糖苷衍生物的合成

Figure 30 Synthesis of triazolyl galactoside derivatives

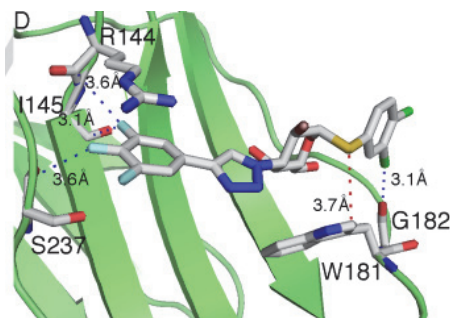
图 31 化合物 186 与 Galectin-3 复合物的晶体结构^[40]

Figure 31 Crystal structure of compound 186 with Galectin-3

I145 和 S237 相互作用, C(1)位的硫代苯基与 G182 和 W181 发生作用. 正是这些作用的存在, 使得其与 Galectin-3 的亲合力增强.

2019年, Dahlqvist等^[30]合成了一系列氨基嘧啶取代的半乳糖衍生物(图 32). 以带保护基的半乳糖 α -二氯苯基硫苷为起始物料, 经取代、Sonogashira 偶联、环化等

步骤制备 C(1), C(3)-双取代化合物 193(图 33). 竞争性荧光偏振法的结果表明, 其对 Galectin-3 的 K_d 值为 1.7 μmol/L, 相比化合物 116, 活性提高了约 150 倍, 说明 3, 4-二氯苯硫基的引入能大大提高化合物对 Galectin-3 的亲合性.

2021年, Hassan等^[41]合成了一系列具有苯并咪唑结构的半乳糖衍生物(图 33), 3,4-二氯苯基- α -硫代半乳糖衍生物 194 与氯代苯并咪唑衍生物通过微波法辅助锡催化反应, 构筑了具有苯并咪唑结构的半乳糖衍生物 196, 该化合物对 Galectin-3, Galectin-8N 的 K_d 值分别为 5, 1.8 μmol/L, 在保持对 Galectin-8N 具有高活性的情况下, 降低了与 Galectin-3 的结合, 是迄今为止报道的最有效的选择性结合 Galectin-8N 的化合物, 为开发高活性、高选择性的 Galectin-8N 抑制剂奠定了一定基础.

综上所述, 半乳糖双取代衍生物比单取代衍生物对半乳糖凝集素家族成员表现出更好的亲和活性. 其中,

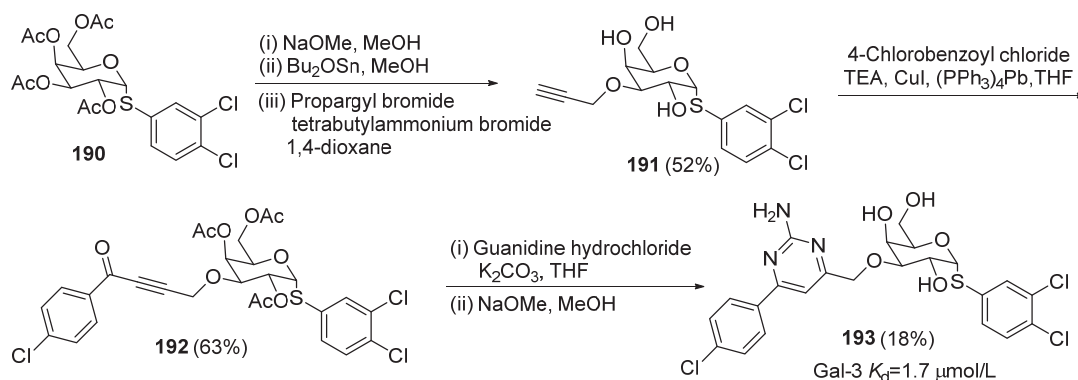


图 32 氨基嘧啶衍生物的合成

Figure 32 Synthesis of arylaminopyrimidines derivatives

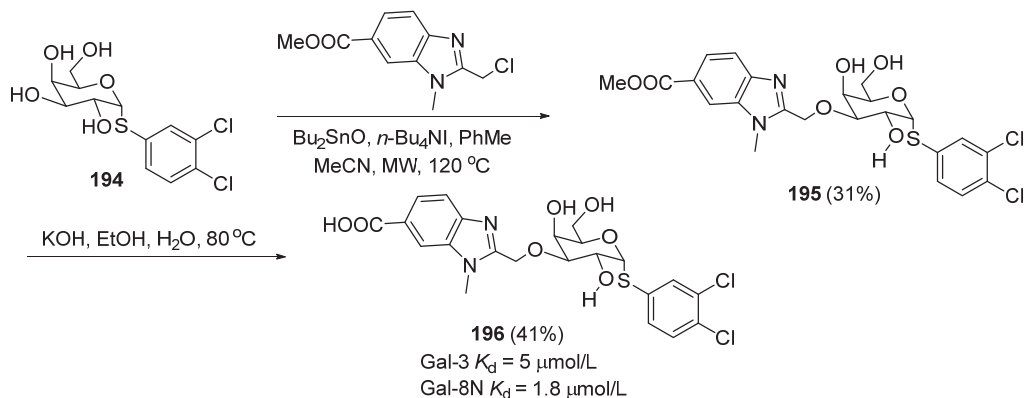


图 33 苯并咪唑半乳糖衍生物的合成

Figure 33 Synthesis of benzoimidazole galactose derivatives

C(3)位被氮原子修饰的半乳糖氧苷和硫苷衍生物对 Galectin-3 具有较好的亲和性和选择性, 尤其以芳基三唑修饰的半乳糖硫苷衍生物活性最佳; 而 C(3)位由其他基团修饰的半乳糖氧苷衍生物则对 Galectin-7, Galectin-8 和 Galectin-9 表现出较好的亲和性, 特别是羧基的引入, 可与 Galectin-8N 特有的残基形成相互作用, 对选择性及亲和力的提高具有重要贡献, 这也为 Galectin-8N 抑制剂的的研究提供了思路。

3 半乳糖三取代衍生物

2008 年, Öberg 等^[42]合成一系列 C(1), C(2), C(3)位三取代的半乳糖衍生物作为 Galectin-3 抑制剂(图 34)。

从已知的半乳糖苷 **138** 出发, 经一系列脱乙酰基、苄基保护、三苯基磷还原以及 *N*-酰化反应得到关键中间体 **200**, 随后在 C(2)位分别引入磺基、*H*-亚磷酸酯得到衍生物 **201**, **202**, **201** 脱保护得 **204**, 其中, **202** 在三甲基乙酰氯、苯甲醇、碘和水/吡啶作用下制备苄基磷酸酯衍生物 **203**, 脱保护得 **205**。竞争性荧光偏振实验表明硫酸盐衍生物 **204** 对 Galectin-3 具有较好的亲和力, K_d 值为 87 $\mu\text{mol/L}$ 。

2011 年, Öberg 等^[43]以半乳糖苷为原料合成了一系列具有 C(2), C(3)取代的塔罗糖衍生物(图 35)。具体合成方法为, 以苄叉基保护的 β -D-半乳糖甲苷 **121** 为原料, 通过 TsCl 在吡啶中选择性对 3-OH 进行磺酸化, 然后在

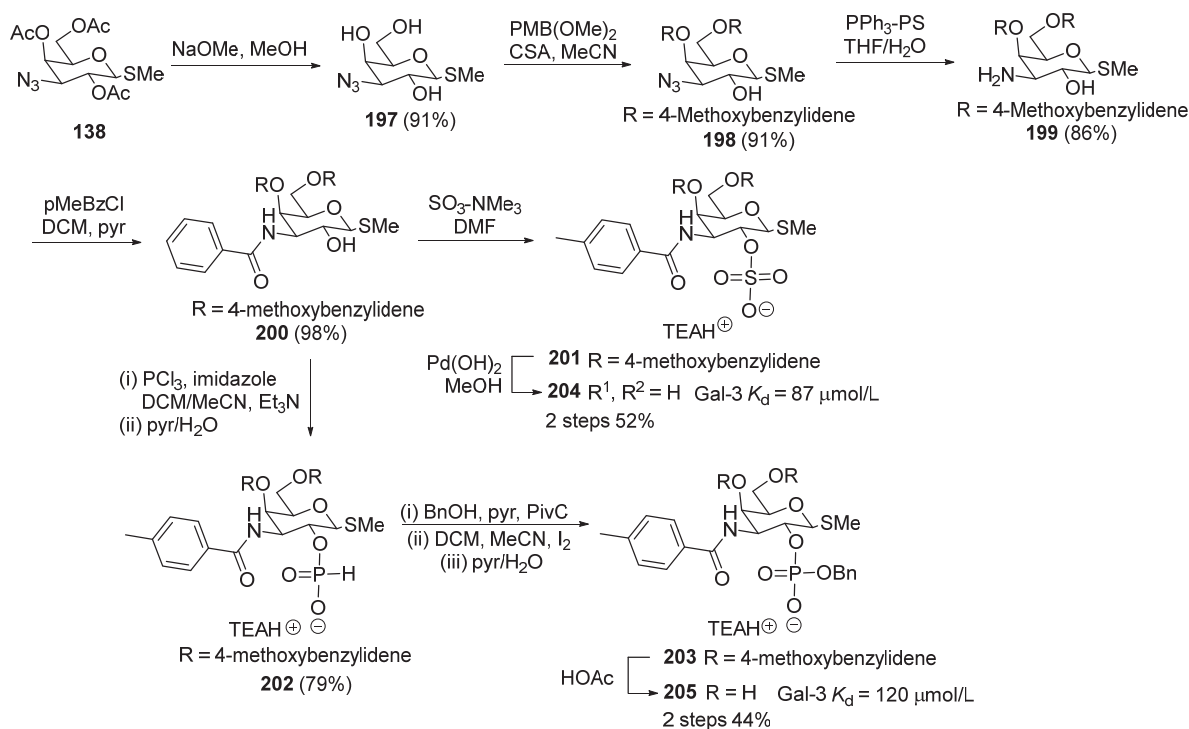


图 34 三取代的半乳糖衍生物的合成

Figure 34 Synthesis of trisubstituted galactose derivatives

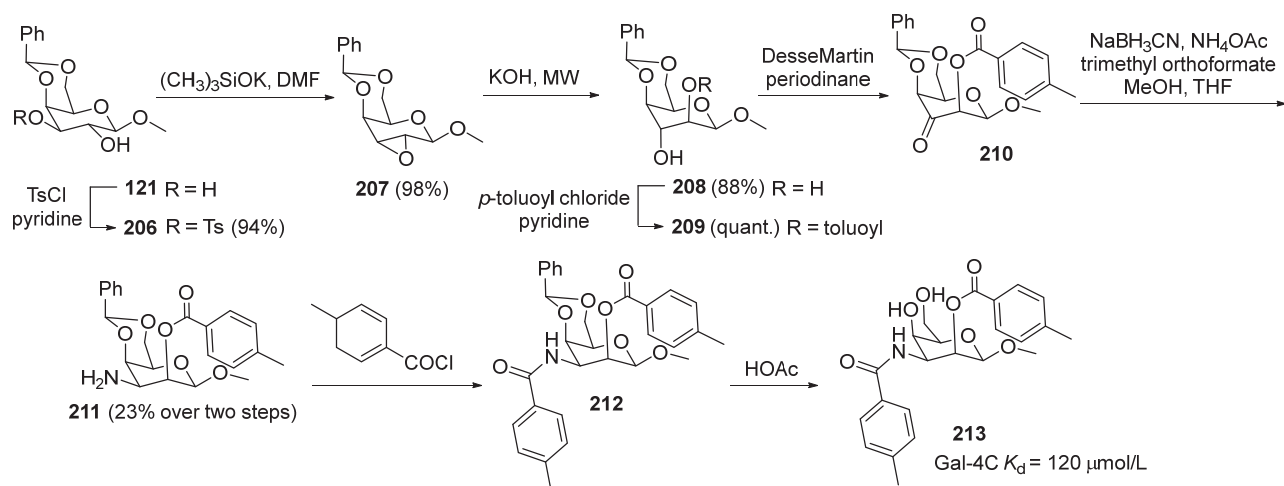


图 35 塔罗糖衍生物的合成
Figure 35 Synthesis of talose derivatives

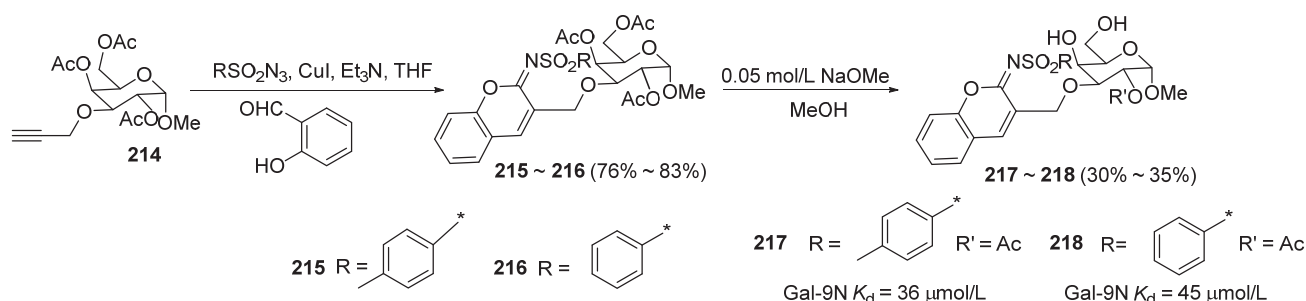


图 36 C(3)-香豆素半乳糖衍生物的合成
Figure 36 Synthesis of C(3)-coumarin galactose derivatives

(CH₃)₃SiOK 促进下形成环氧中间体 **207**。随后在碱性条件下发生环氧化物开环反应得化合物 **208**，再经氧化、还原胺化获得了化合物 **211**，最后通过酰氯酰化、脱保护得到衍生物 **213**。荧光偏振实验结果表明，化合物 **213** 对 Galectin-4C (Galectin-4 C 端 CRD) 具有较好的亲和力及选择性，与 β -D-半乳糖甲苷相比，亲和力提高了两个数量级， $K_d=120\ \mu\text{mol/L}$ 。此外，由于哺乳动物明显缺乏塔罗糖的识别和加工蛋白，因此能够降低其在体内的系统清除率，使其具有良好的化学水解稳定性以及应用前景。

2014 年, Rajput 等^[44]报道了以乙酰基保护的 3-O-炔丙基半乳糖为原料, 通过铜催化磺酰基叠氮化物和邻羟基苯乙酮(或邻羟基苯乙酮)的多组分反应制备 3 位由 N-磺酰氨基香豆素取代的半乳糖衍生物的方法(图 36)。通过条件优化, 确定了最佳反应条件: 以三乙胺为碱, CuI 为催化剂, THF 为溶剂, 在室温下进行反应 12h。以该方法合成 3-O-亚氨基香豆素半乳糖苷 **215** 和 **216**, 脱保护得到化合物 **217** 和 **218**, 使用竞争性荧光偏振法评估这些化合物与 Galectin 家族成员的结合亲和力, 结果表明化合物 **217** 和 **218** 对 Galectin-9N 具有较好的亲和力, 其 K_d

分别可达 36, 45 $\mu\text{mol/L}$, **217** 是目前报道的针对 Galectin-9N 具有最优亲和力的化合物, 这揭示了 3-O-香豆基衍生物是一种发现有效 Galectin-9N 抑制剂的新途径。

2020 年, 本课题组^[45]以 4,6-苄叉基-3-O-炔丙基-2-溴-半乳糖烯为原料合成了糖-芳基三环化合物(图 37), 通过 Pd 催化苄叉基保护的炔丙基溴代糖 **219** 与不同炔烃发生 Domino 反应, 合成了三环色满中间体, 脱保护得到化合物 **221**。再通过氯化碘发生碘代反应得到单碘的三环色满中间体 **222**。随后, 通过使用有机锡和钯催化发生 Stille 偶联进一步衍生, 从而获得在 C(10)处为氟苯基取代的三环色满衍生物 **223**。通过竞争荧光偏振法分析, 评估了它们与半乳糖凝集素的结合活性, 与以往结果不同的是, 这类化合物对 Galectin-1 和 Galectin-8N 有明显的亲和性, 而对常见的 Galectin-3 几乎无结合活性, 这对特异性靶向 Galectin-8 的药物研发提供了新的骨架结构。

2021 年, Xu 等^[46]报道了一系列含有芳基三氮唑的硫代二糖类似物的合成(图 38), 开发了新型具有四氢吡喃硫苷结构的半乳糖衍生物。具体合成方法为: 以硫代

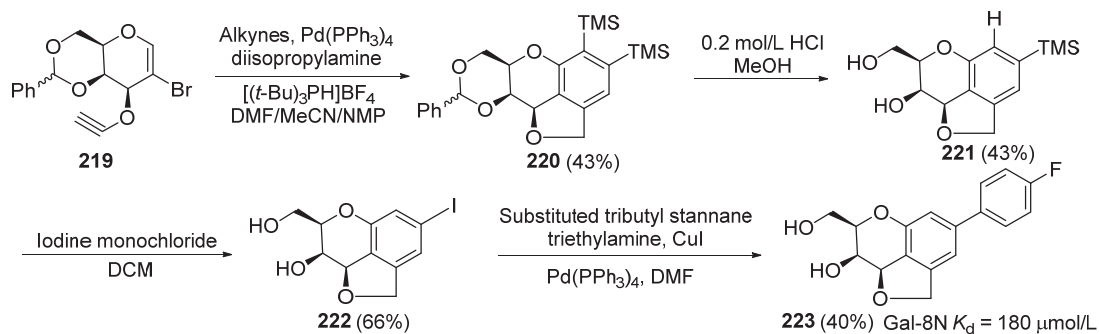


图 37 糖-芳基三环杂合物的合成

Figure 37 Synthesis of galactose-aryl tricyclic compounds

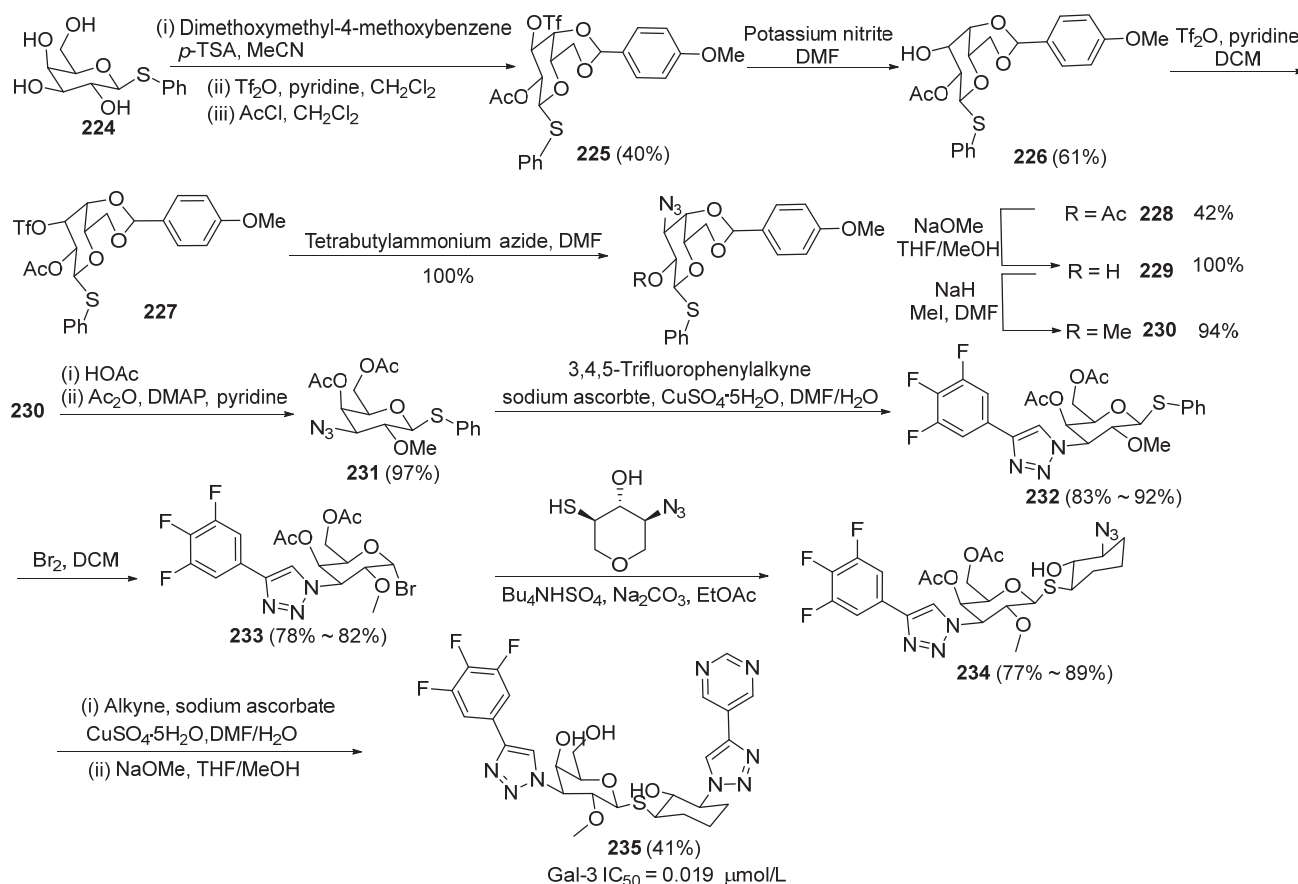


图 38 四氢吡喃半乳糖衍生物的合成

Figure 38 Synthesis of tetrahydropyran galactose derivatives

半乳糖苷 **224** 为原料, 先后经过苄叉基保护和三氟甲磺酸酯化反应, 得到中间体 **225**, 随后经过 S_N2 反应和三氟甲磺酸酯化, 在四丁基叠氮化铵作用下构筑叠氮中间体 **228**, 再通过 C(2)位酯水解、甲基化得到半乳糖苷衍生物 **230**, 随后经过脱苄叉保护基、乙酰化反应、Click 反应和溴代反应得到 α -溴代半乳糖衍生物 **233**, 接着通过糖苷化反应、Click 反应、脱除保护基得到目标化合物 **235**. 通过均相时间分辨荧光(HTRF)实验测定化合物对 Galectin-3 的亲合力, 活性实验表明, 化合物 **235** 对

Galectin-3 的 IC_{50} 为 $0.019 \mu\text{mol/L}$, 与正在进行临床实验的药物 TD-139 (IC_{50} 为 $0.01 \mu\text{mol/L}$) 具有类似的活性.

三取代的半乳糖衍生物目前研究得较少, 可能是由于 C(2)位的衍生难度较大, 目前仅有在 C(2)位引入硫酸盐、磷酸酯、甲基等基团或者成三环色满结构、塔罗糖结构等. 这类化合物普遍对 Galectin-3 的亲性和不如双取代的 C(3)-氮原子修饰的半乳糖糖苷衍生物, 但是对其他的家族成员却表现出较好的亲性和, 如三环色满结构能够增加化合物对 Galectin-8N 的亲合力, 以及塔罗

糖结构能够对 Galectin-4C 表现出较好的亲和性等。

4 总结与展望

小分子半乳糖凝集素抑制剂的开发主要围绕半乳糖的 C(1), C(2) 和 C(3) 位进行(图 39)。如单取代衍生物主要对其 C(1) 位进行修饰, 通过引入芳(杂)环等结构以提高亲和性, 三唑环、噁唑环衍生物分别对 Galectin-1, Galectin-3 具有选择性; 引入葡萄糖结构以构建二糖化合物, 尤其是具有萘环取代的酰胺衍生物在 C(1) 位衍生物中活性最优。相比单取代衍生物, 双取代衍生物有利于增加化合物与半乳糖凝集素之间的相互作用, 能够更高效地提高亲和力。其中, C(3) 位被氮杂环修饰的衍生物对 Galectin-3 表现出较好的选择性较优的亲性和选择性, 并且硫苷类衍生物大多表现出优于氧苷类衍生物的亲性和性, 尤其以芳基三唑修饰的半乳糖硫苷衍生物活性最佳; 在 C(3) 其他基团修饰的半乳糖氧苷化合物中引入羧基, 可使化合物与 Galectin-8N 特有的残基形成相互作用, 从而提高选择性和亲和力。三取代的半乳糖衍生物虽然对 Galectin-3 的亲性和性劣于双取代的硫苷衍生物, 但是却对其它家族成员表现出较好的亲和性, 如塔罗糖结构表现出对 Galectin-4 具有较好的亲和性。

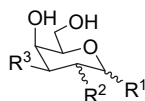


图 39 基于 D-半乳糖衍生的小分子半乳糖凝集素抑制剂
Figure 39 D-galactose derived small galectin inhibitors

后续可从半乳糖凝集素家族成员的 CRD 特征出发, 利用空间互补、增加分子间相互作用等有利因素, 发挥双位点、多位点衍生的协同作用进行小分子糖类抑制剂的设计。相信随着药物设计手段的不断进步和糖合成方法学的日臻完善, 科研人员将会构筑出结构多样的新型半乳糖凝集素抑制剂的骨架, 开发出越来越多具有潜在生物活性的抑制剂分子, 为靶向半乳糖凝集素的药物开发提供备选化合物。

References

- [1] Vasta, G. R.; Ahmed, H.; Odom, E. W. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2004**, *14*, 617.
- [2] Bidon, N.; Brichory, F.; Thomas, D.; Cavalier, A.; Caulet-Maugendre, S.; Bourguet, P.; Dazord, L. *Anticancer Res.* **2001**, *21*, 1049.
- [3] Lajoie, P.; Goetz, J. G.; Dennis, J. W.; Nabi, I. R. *J. Cell Biol.* **2009**, *185*, 381.
- [4] (a) Cooper, D. N. W. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2002**, *1572*, 209.
(b) Boscher, C.; Dennis, J. W.; Nabi, I. R. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2011**, *23*, 383.
(c) Houzelstein, D.; Goncalves, I. R.; Fadden, A. J.; Sidhu, S. S.; Cooper, D. N. W.; Drickamer, K.; Leffler, H.; Poirier, F. *Mol. Biol. Evol.* **2004**, *21*, 1177.
- [5] Henno, S.; Brichory, F.; Langanay, T.; Desrués, B.; Caulet-Maugendre, S. *Oncol. Rep.* **2002**, *9*, 177.
- [6] (a) Johannes, L.; Jacob, R.; Leffler, H. *J. Cell Biol.* **2018**, *131*, jcs208884.
(b) Rabinovich, G. A.; Kooyk, Y. V.; Cobb, B. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2012**, *1253*, 1.
(c) Rabinovich, G. A.; Toscano, M. A. *Nat. Rev. Immunol.* **2009**, *9*, 338.
- [7] (a) Saussez, S.; Glinier, D.; Chantrain, G.; Pattou, F.; Carnaille, B.; André, S.; Gabius, H. J.; Laurent, G. *Thyroid* **2008**, *18*, 705.
(b) Kuo, P. L.; Hung, J. Y.; Huang, S. K.; Chou, S. H.; Cheng, D.; Jong, Y. J.; Hung, C. H.; Yang, C. J.; Tsai, Y. M.; Hsu, Y. L. *J. Immunol.* **2011**, *186*, 1521.
(c) Cedenolaut, F.; Watanabe, R.; Teague, J. E.; Kupper, T. S.; Clark, R. A.; Dimitroff, C. J. *Blood* **2012**, *119*, 3534.
(d) Tang, D.; Yuan, Z.; Xue, X.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Wang, H.; Chen, M.; An, Y.; Wei, J.; Zhu, Y. *Int. J. Cancer* **2012**, *130*, 2337.
(e) Verschuere, T.; Woensel, M. V.; Fieus, S. *J. Neurooncol.* **2013**, *115*, 9.
- [8] (a) Vereecken, P.; Zouaoui Boudjeltia, K.; Debray, C.; Awada, A.; Legssyer, I.; Sales, F.; Petein, M.; Vanhaeverbeek, M.; Ghanem, G.; Heenen, M. *Clin. Exp. Dermatol.* **2006**, *31*, 105.
(b) Sakaki, M.; Oka, N.; Nakanishi, R.; Yamaguchi, K.; Fukumori, T.; Kanayama, H. O. *J. Med. Invest.* **2008**, *55*, 127.
(c) Barrow, H.; Guo, X.; Wandall, H. H.; Pedersen, J. W.; Fu, B.; Zhao, Q.; Chen, C.; Rhodes, J. M.; Yu, L. G. *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17*, 7035.
(d) Ho, J. E.; Liu, C.; Lyass, A.; Courchesne, P.; Levy, D. J. *Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60*, 1249.
(e) Balan, V.; Wang, Y.; Nangia-Makker, P.; Kho, D.; Bajaj, M.; Smith, D.; Heilbrun, L.; Raz, A.; Heath, E. *Oncotarget* **2013**, *4*, 542.
(f) Kobayashi, K.; Niwa, M.; Hoshi, M.; Saito, K.; Hisamatsu, K.; Hatano, Y.; Tomita, H.; Miyazaki, T.; Hara, A. *Neurosci. Lett.* **2015**, *592*, 107.
- [9] Mathieu, A.; Nagy, N.; Decaestecker, C.; Ferdinande, L.; Vandenbroucke, K.; Rottiers, P.; Cuvelier, C. A.; Salmon, I.; Demetter, P. *Int. J. Exp. Pathol.* **2008**, *89*, 438.
- [10] (a) Chen, H. L.; Chiang, P. C.; Lo, C. H.; Lo, Y. H.; Hsu, D. K.; Chen, H. Y.; Liu, F. T. *J. Invest. Dermatol.* **2016**, *136*, 182.
(b) Chen, Y. S.; Chang, C. W.; Tsay, Y. G.; Huang, L. Y.; Wu, Y. C.; Cheng, L. H.; Yang, C. C.; Wu, C. H.; Teo, W. H.; Hung, K. F.; Huang, C. Y.; Lee, T. C.; Lo, J. F. *Theranostics* **2018**, *8*, 3841.
- [11] (a) Arbel-Goren, R.; Levy, Y.; Ronen, D.; Zick, Y. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 19105.
(b) Carlsson, M. C.; Bakoush, O.; Tengroth, L.; Kilsgard, O.; Malmstrom, J.; Hellmark, T.; Segelmark, M.; Leffler, H. *J. Clin. Immunol.* **2012**, *32*, 246.
(c) Vinik, Y.; Shatz-Azoulay, H.; Vivanti, A.; Hever, N.; Levy, Y.; Karmona, R.; Brumfeld, V.; Baraghithy, S.; Attar-Lamdar, M.; Boura-Halfon, S.; Bab, I.; Zick, Y. *eLife* **2015**, *4*, e05914.
(d) Fernández, M.; Ferragut, F.; Cárdenas Delgado, V. M.; Bracalente, C.; Bravo, A. I.; Cagnoni, A. J.; Nuez, M.; Morosi, L. G.; Quinta, H. R.; Espelt, M. V. *Biochim. Biophys. Acta* **2016**, *1860*, 2255.
(e) Friedel, M.; André, S.; Goldschmidt, H.; Gabius, H. J.; Schwartz-Albiez, R. *Glycobiology* **2016**, *26*, 1048.
- [12] (a) Bi, S.; Hong, Patrick, W.; Lee, B.; Baum, Linda, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 10650.
(b) Merani, S.; Chen, W.; Elahi, S. *Rev. Med. Virol.* **2015**, *25*, 175.

- (c) Dembele, B.; Chagan-Yasutan, H.; Niki, T.; Ashino, Y.; Tangpukdee, N.; Shinichi, E.; Krudsood, S.; Kano, S.; Hattori, T. *Malar. J.* **2016**, *15*, 403.
- (d) Cavalcanti, N. G.; Vilar, K. M.; Duarte, A.; Rêgo, M.; Pitta, M. *Virus Res.* **2020**, *286*, 198062.
- (e) Seifert, A. M.; Reiche, C.; Heiduk, M.; Tannert, A.; Seifert, L. *Oncogene* **2020**, *39*, 3102.
- [13] Collins, P. M.; Berg, C. T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J.; Blanchard, H. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *79*, 339.
- [14] Blanchard, H.; Yu, X.; Collins, P. M.; Bum-Erdene, K. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2014**, *24*, 1053.
- [15] Puthenedam, M.; Wu, F.; Shetye, A.; Michaels, A.; Rhee, K. J.; Kwon, J. H. *Inflamm. Bowel Dis.* **2010**, *17*, 260.
- [16] Ghazarian, H.; Idoni, B.; Oppenheimer, S. B. *Acta Histochem.* **2011**, *113*, 236.
- [17] Sethi, A.; Sanam, S.; Munagalasetty, S.; Jayanthib, S.; Alvala, M. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 29873.
- [18] (a) Leffler, H.; Nilsson, U. J. *ACS Symp. Ser.* **2012**, *1115*, 47.
(b) Bum-Erdene, K.; Gagarinov, I. A.; Collins, P. M.; Winger, M.; Pearson, A. G.; Wilson, J. C.; Leffler, H.; Nilsson, U. J.; Grice, I. D.; Blanchard, H. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1331.
(c) Diehl, C.; Engstroem, R.; Delaine, R.; Hakansson, R.; Genheden, S.; Modig, R.; Leffler, R.; Ryde, R.; Nilsson, R. J.; Akke, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14577.
- [19] Cumpstey, I.; Carlsson, S.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1922.
- [20] Tejler, J.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2343.
- [21] Sörme, P.; Kahl-Knutsson, B.; Huflejt, M.; Nilsson, U. J.; Leffler, H. *Anal. Biochem.* **2004**, *334*, 36.
- [22] Fort, S.; Kim, H.; Hindsgaul, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7146.
- [23] Giguere, D.; Bonin, M. A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7811.
- [24] Dahlqvist, A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *ACS Omega* **2019**, *4*, 7047.
- [25] Dahlqvist, A.; Furevi, A.; Warlin, N.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1046.
- [26] Tejler, J.; Salameh, B.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3982.
- [27] Salameh, B. A.; Cumpstey, I.; Sundin, A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5367.
- [28] Marchiori, M. F.; Riul, T. B.; Oliveira-Bortot, L.; Andrade, P.; Junqueira, G. G.; Foca, G.; Doti, N.; Ruvo, M.; Dias-Baruffi, M.; Carvalho, I.; Campo, V. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6049.
- [29] Pal, K. B.; Mahanti, M.; Huang, X.; Persson, S.; Sundin, A. P.; Zetterberg, F. R.; Oredsson, S.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6295.
- [30] Dahlqvist, A.; Zetterberg, F. R.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *MedChemComm* **2019**, *10*, 913.
- [31] Bergh, A.; Leffler, H.; Sundin, A.; Nilsson, U. J.; Kann, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8309.
- [32] Bohari, M. H.; Yu, X.; Kishor, C.; Patel, B.; Go, R. M.; Eslampanah-Seyedi, H. A.; Vinik, Y.; Grice, I. D.; Zick, Y.; Blanchard, H. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1664.
- [33] Patel, B.; Kishor, C.; Houston, T. A.; Shatz-Azoulay, H.; Zick, Y.; Vinik, Y.; Blanchard, H. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 11573.
- [34] Kervefors, G.; Pal, K. B.; Tolnai, G. L.; Mahanti, M.; Leffler, H.; Nilsson, U. J.; Olofsson, B. *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*, e2000220.
- [35] Salameh, B. A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3344.
- [36] Cumpstey, I.; Salomonsson, E.; Sundin, A.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Chemistry* **2008**, *14*, 4233.
- [37] Hsieh, T. J.; Lin, H. Y.; Tu, Z.; Lin, T. C.; Wu, S. C.; Tseng, Y. Y.; Liu, F. T.; Hsu, S.; Lin, C. H. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29457.
- [38] Delaine, T.; Collins, P.; Mac-Kinnon, A.; Sharma, G.; Stegmayr, J.; Rajput, V. K.; Mandal, S.; Cumpstey, I.; Larumbe, A.; Salameh, B. A. *ChemBioChem* **2016**, *17*, 1759.
- [39] Peterson, K.; Collins, P. M.; Huang, X. L.; Kahl-Knutsson, B.; Essen, S.; Zetterberg, F. R.; Oredsson, S.; Leffler, H.; Blanchard, H.; Nilsson, U. J. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 24913.
- [40] Zetterberg, F. R.; Peterson, K.; Johnsson, R. E.; Brimert, T.; Hakansson, M.; Logan, D. T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 133.
- [41] Hassan, M.; Klaveren, S. V.; Håkansson, M.; Diehl, C.; Kovačič, R.; Baussière, F.; Sundin, A. P.; Dernovšek, J.; Walse, B.; Zetterberg, F.; Leffler, H.; Anderluh, M.; Tomašič, T.; Jakopin, Ž.; Nilsson, U. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *223*, 113664.
- [42] Öberg, C. T.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2297.
- [43] Öberg, C. T.; Noresson, A. L.; Leffler, H.; Nilsson, U. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9164.
- [44] Rajput, V. K.; Leffler, H.; Nilsson, U. J.; Mukhopadhyay, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3516.
- [45] Wu, C.; Yong, C.; Zhong, Q.; Wang, Z.; Nilsson, U. J.; Zhang, Y. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 19636.
- [46] Xu, L.; Hartz, R. A.; Beno, B. R.; Ghosh, K.; Shukla, J. K.; Kumar, A.; Patel, D.; Kalidindi, N.; Lemos, N.; Gautam, S. S.; Kumar, A.; Ellsworth, B. A.; Shah, D.; Sale, H.; Cheng, D.; Regueiro-Ren, A. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 6634.

(Lu, Y.)