



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104955831 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201380058798. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 10. 11

C07H 15/26(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 311/30(2006. 01)

2012904444 2012. 10. 11 AU

A61K 31/70(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 05. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2013/001175 2013. 10. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/056038 EN 2014. 04. 17

(71) 申请人 阿玛纶生物有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

(72) 发明人 格兰特·安德鲁·麦克拉克伦

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

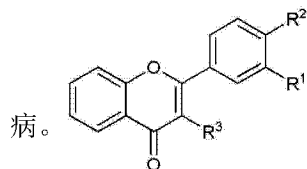
权利要求书11页 说明书28页 附图3页

(54) 发明名称

新型类黄酮化合物及其用途

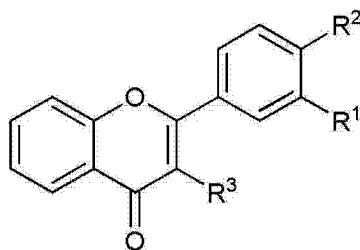
(57) 摘要

本公开提供下式化合物、其外消旋物、对映异构体、前药和盐：式(I)。还提供了这些化合物在治疗局部缺血和再灌注损伤中的用途。另外的应用包括治疗由细胞凋亡和/或细胞坏死引起的疾病。



(I)

1. 一种通式 (I) 的化合物：



(I)

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自 H 或 OR^6 ；

R^6 是 R^7 或 R^8 ；

R^7 选自包括 H、酯、羧酸、磺酸、硫酸盐、膦酸、磷酸酯、氨基磺酸盐、磺酸酯、氨基磷酸盐、磷酸酯、磺酸盐、两性离子种类、氨基酸、氨基膦酸盐、非环胺、环胺、季铵阳离子、聚乙二醇、糖和树形分子的组；

R^8 选自包括 H、糖、磺酸盐、任选地被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基和酰基的组；或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药及异构体；并且

附带条件是所述化合物包括至少一个 R^7 和至少一个 R^8 并且 R^7 或 R^8 中至少一个不是 H；

另外的附带条件是

当 R^2 和 R^3 都是 OH 时， R^1 不是 $-OCH_3$ ；

当 R^1 和 R^2 都是 OH 时， R^3 不是 $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$ ；

当 R^1 是 H 且 R^2 是 OH 时， R^3 不是 $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$ 。

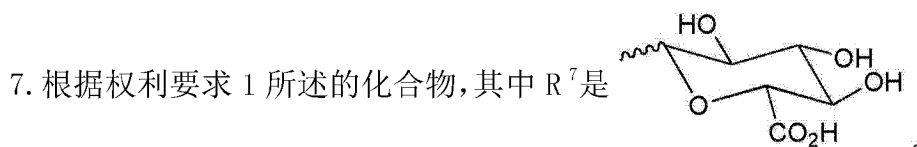
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^7 选自酯、羧酸、磺酸、膦酸、磷酸酯、聚乙二醇、糖和树形分子。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^7 或 R^8 可独立地为选自包括单糖、寡糖和多糖的组的糖。

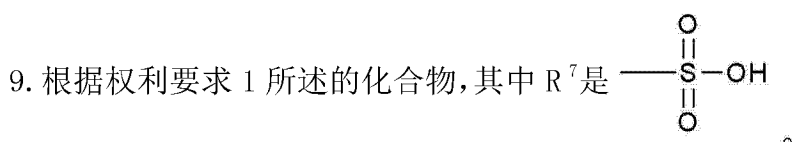
4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中所述糖是单糖。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中所述单糖选自包括葡萄糖、葡萄糖醛酸、半乳糖、木糖、芹菜糖和阿洛糖的组。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中所述单糖是葡萄糖醛酸。

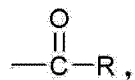


8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^7 是磺酸盐。



10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^8 是酰基。

11. 根据权利要求 9 所述的化合物, 其中所述酰基根据以下所述:

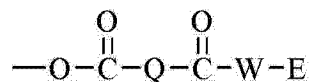


其中 R 可为任选地被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的低级烷基、烯基或炔基、环烷基。

12. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R 是低级烷基。

13. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中 R 是 $\text{—C(CH}_3\text{)}_3$ 。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^7 是根据以下所述的酯:



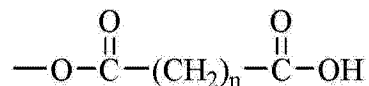
其中

Q 是任选地被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基;

W 是 O、NH、S、 O^- 、 NH^- 或 S^- ; 并且

E 是 H、单价或二价阳离子盐或铵阳离子盐。

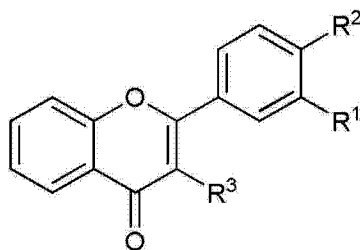
15. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^7 是根据以下所述的酯:



其中

n 是选自包括小于 10、小于 7、小于 5 和等于 4 的组的整数。

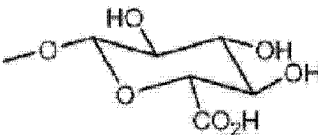
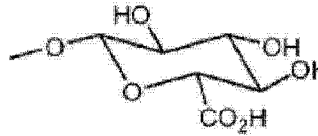
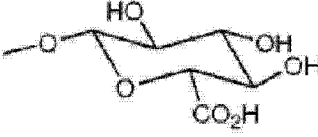
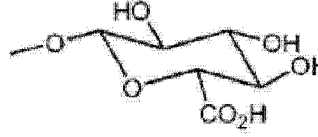
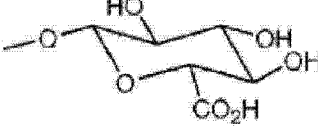
16. 一种根据通式 (I) 所述的化合物:



(I)

其中

	R^1	R^2	R^3
(1)	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(2)	—OCH_3	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(3)	—O—C(=O)—CH_3	—OCH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(4)	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(5)	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(6)	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$

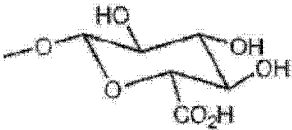
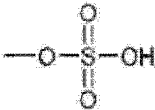
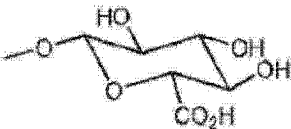
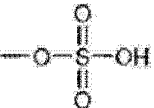
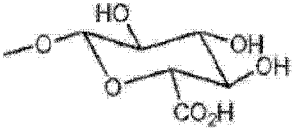
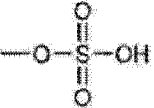
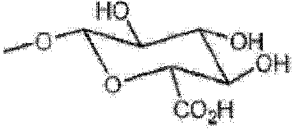
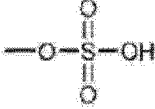
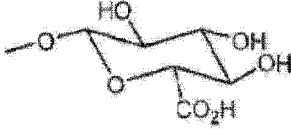
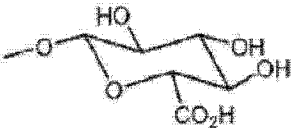
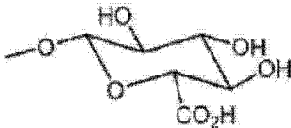
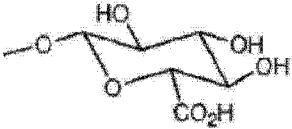
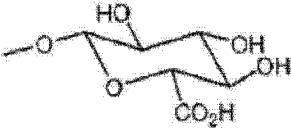
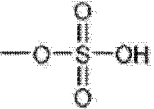
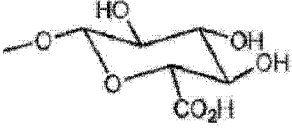
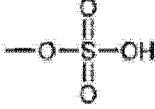
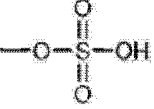
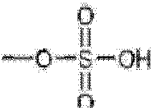
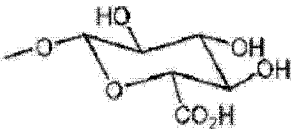
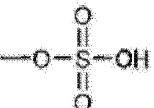
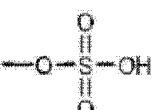
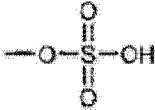
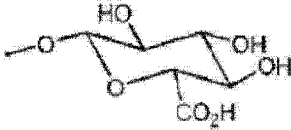
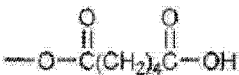
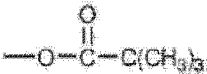
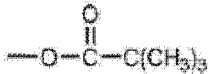
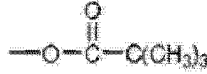
	R^1	R^2	R^3
(7)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$
(8)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$
(9)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$
(10)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
(11)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
(12)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
(13)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$
(14)	$-\text{OCH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$
(15)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$
(16)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$
(17)		$-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$
(18)	$-\text{OH}$		$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$
(19)			$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$
(20)		$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$

	R^1	R^2	R^3
(21)			
(22)			
(23)			
(24)			
(25)			
(26)			
(27)			
(28)			
(29)			
(30)			
(31)			

	R^1	R^2	R^3
(32)		$-\text{OCH}_3$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(33)		$-\text{OCH}_3$	
(34)	$-\text{OCH}_3$		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(35)	$-\text{OCH}_3$		
(36)			$-\text{OCH}_3$
(37)		$-\text{OCH}_3$	$-\text{OH}$
(38)	$-\text{OCH}_3$		$-\text{OH}$
(39)			$-\text{OH}$
(40)	$-\text{OH}$	$-\text{OH}$	
(41)	$-\text{OH}$		$-\text{OH}$
(42)		$-\text{OH}$	$-\text{OH}$

	R^1	R^2	R^3
(43)		$-\text{OH}$	
(44)	$-\text{OH}$		
(45)			
(46)	$-\text{OH}$	$-\text{OH}$	
(47)	$-\text{OH}$		$-\text{OH}$
(48)		$-\text{OH}$	$-\text{OH}$
(49)			$-\text{OH}$
(50)		$-\text{OH}$	
(51)	$-\text{OH}$		
(52)			$-\text{OH}$
(53)			$-\text{OH}$
(54)		$-\text{OH}$	

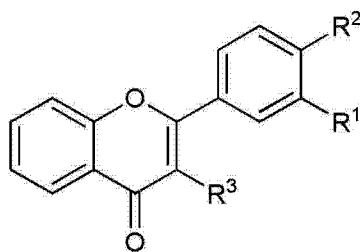
	R^1	R^2	R^3
(55)	$-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$
(56)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(57)	$-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(58)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(59)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$
(60)	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$
(61)	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$
(62)	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(63)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(64)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{OH}$	
(65)	$-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	
(66)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$		$-\text{OH}$

	R^1	R^2	R^3
(67)			
(68)			
(69)			
(70)			
(71)			
(72)			
(73)			
(74)			
(75)			
(76)			
(77)			

17. 一种药学和/或兽医用组合物,其包含药学上和/或兽医学上可接受的载体或稀释剂连同根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

18. 一种预防和/或减少由细胞凋亡和/或细胞坏死引起的损害的方法,所述方法包括:

施用治疗有效量的根据所述通式 (I) 的化合物:



(I)

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自 H 或 OR^6 ;

R^6 是 R^7 或 R^8 ;

R^7 选自包括 H、酯、羧酸、磺酸、硫酸盐、膦酸、磷酸酯、氨基磺酸盐、磺酸酯、氨基磷酸盐、磷酸酯、磺酸盐、两性离子种类、氨基酸、氨基膦酸盐、非环胺、环胺、季铵阳离子、聚乙二醇、糖和树形分子的组;

R^8 选自包括 H、糖、磺酸酯、任选地被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基和酰基的组;或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药及异构体

附带条件是所述化合物包括至少一个 R^7 和至少一个 R^8 并且 R^7 或 R^8 中至少一个不是 H;

另外的附带条件是

当 R^2 和 R^3 都是 OH 时, R^1 不是 $-OCH_3$;

当 R^1 和 R^2 都是 OH 时, R^3 不是 $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$;

当 R^1 是 H 且 R^2 是 OH 时, R^3 不是 $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$ 。

19. 一种预防和/或减少受试者体内由细胞凋亡和/或细胞坏死引起的疾病的方法,所述方法包括:

施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

20. 一种预防和/或治疗受试者体内与反应性氧化物 (ROS) 的存在相关的疾病的方法,所述方法包括:

施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

21. 根据权利要求 19 所述的方法,其中需要此类治疗的所述受试者处于出现局部缺血的风险中。

22. 根据权利要求 19 所述的方法,其中所述受试者正遭受由急性或慢性疾患所导致的局部缺血和/或再灌注损伤。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述疾病选自脑血管疾病、肺血管疾病、动脉粥样硬化、动脉病、充血性心脏病、冠心病、外周血管疾病、糖尿病、高血压、偏头痛、慢性阻塞性肺疾病和视网膜血管性疾病。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述疾病选自中风、心肌梗死、由挤压损伤或手术产生的机械性创伤。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述疾病是血管手术的结果。

26. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述疾病是心脏搭桥和 / 或移植手术的结果。

27. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述化合物是在所述手术之前和 / 或期间向所述受试者施用的。

28. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述化合物是经口向所述受试者施用的。

29. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物的用途,其用于治疗受试者体内与反应性氧化物 (ROS) 的存在相关的疾病的药剂的制造中。

30. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物的用途,其用于减缓受试者体内动脉粥样硬化和 / 或冠心病进展的药剂的制造中。

31. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物的用途,其用于至少改善由局部缺血和 / 或再灌注损伤导致对受试者损害的药剂的制造中。

32. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物的用途,其用于至少改善由施用治疗剂导致对受试者损害的药剂的制造中。

33. 一种抑制活性同时激活 ERK 活性的方法,所述方法包括:

施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

34. 一种抑制促凋亡信号传导激酶的方法,所述方法包括:

施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

35. 化合物在制造药剂、用于抑制受试者体内促凋亡信号传导激酶活性中的用途,其中所述化合物根据权利要求 1 至 16 中任一项所述。

36. 一种预防和 / 或至少改善由局部缺血和 / 或再灌注损伤导致的对受试者损害的方法,所述方法包括

施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

37. 一种预防和 / 或至少改善由施用治疗剂导致的对受试者损害的方法,所述方法包括向受试者共施用以下:

i) 治疗剂;和

ii) 施用治疗有效量的至少一种根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物。

新型类黄酮化合物及其用途

技术领域

[0001] 本公开涉及新型化合物、含有这些化合物的组合物、用于它们合成的方法，及这些化合物的用途。具体而言，本公开涉及新型类黄酮化合物、合成类黄酮化合物的方法、含有类黄酮化合物的组合物及它们的使用方法。

[0002] 背景

[0003] 缺血性心脏病 (IHD) 和缺血性中风是我们老龄社会的主要问题，并且是大部分西方国家中最常见的死因，及入院的主要原因。

[0004] 在心脏病发作或心力衰竭期间，向心肌的血液供应减少可导致严重的肌肉损害和死亡。缺血组织的迅速再灌注对于恢复正常功能是重要的。然而，血流的这种回流可反常地产生可逆受损细胞的渐进破坏，从而导致组织功能障碍和梗塞。这种“再灌注损伤”具有多因子病因不似乎与炎性响应密切相关；随着血流回流，数种炎性过程可发生以增强缺血损伤，包括白细胞粘附和浸润及反应性氧化物 (ROS) 诸如氧自由基种类和过氧化物（例如 H_2O_2 ）的释放。

[0005] 糖尿病性心肌病 (DCM) 越来越被视为糖尿病患者中充血性心力衰竭的原因。氧化应激是与 DCM 发展相关的导致左心室重塑过程不适应的最常见病变，表现为心功能异常并可导致心组织局部缺血。

[0006] 局部缺血可由多种疾患引起。例如，急性事件诸如中风、心肌梗死或机械性创伤，以及慢性疾患诸如动脉粥样硬化、外周血管疾病和糖尿病可引起局部缺血。高血压是另一种类型的可导致局部缺血的病症。

[0007] 在急性事件诸如由阻塞的冠状动脉所引起的心脏病发作之后，向心脏病发作受害人静脉内递送各种药物以有助于去除任何血管阻塞从而恢复血流，导致组织再灌注。然而，这种类型的治疗并不是针对预防或改善与再灌注相关的组织损伤。创造再灌注发生和恢复向组织供氧的环境可通过增加自由基产生而导致组织损伤增加。

[0008] 用于向表现出局部缺血或处于局部缺血风险中的受试者的常规治疗是不够的，并且迫切需要有效的治疗方案。

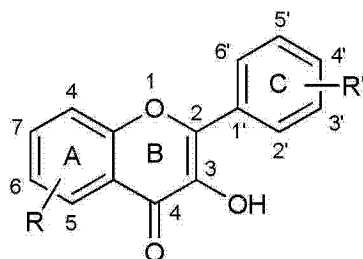
[0009] 一种预防和 / 或减少由局部缺血 / 再灌注损伤引起的损害的方法已被用于施用具有抗氧化性质的化合物。例如，合成的类黄酮，3', 4' - 二羟基黄酮醇 (DiOHF) 已被证实可在体外研究中减少与心肌局部缺血和再灌注相关的梗塞和损伤 (Shen Wang, Gregory Dusting, Clive May and Owen Woodman, British Journal of Pharmacology (2004) 142, 443-452)，但具有较差的药代动力学性质。

[0010] 之前试图改善类黄酮化合物的药代动力学的努力主要集中在将增溶基团连接在类黄酮环上。参见，例如描述了改善多种类黄酮化合物水溶性的题为“Flavonoid compounds and uses thereof”的 WO 2006/094357。

[0011] 许多类黄酮的差的药代动力学已严重限制了它们的治疗有效性。这些特征限制了它们应用于其中需要急性胃肠外施用的治疗，例如在血管扩张治疗中。此外，使用其它施用路径，例如经口，已被可获得的类黄酮化合物的性质所限制。

[0012] 类黄酮化合物具有以下一般结构：

[0013]



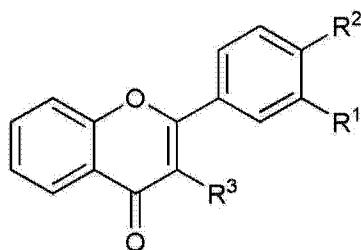
[0014] 因此需要具有良好生物活性和改善的药代动力学性质的新型类黄酮化合物。

[0015] 概述

[0016] 现在已经令人惊讶地发现某些类黄酮衍生物的药代动力学性质可通过连接至少一种非增溶性保护基而改善。这与着重于连接增加类黄酮化合物水溶性的基团的传统方法相反。

[0017] 根据第一方面，公开了通式 I 的化合物：

[0018]



(I)

[0019] 其中

[0020] R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自 H 或 OR^6 ；

[0021] R^6 是 R^7 或 R^8 ；

[0022] R^7 选自包括以下的组：H、酯、羧酸、磺酸、硫酸盐、膦酸、磷酸酯、氨基磺酸盐、磺酸酯、氨基磷酸盐 (phosphamate)、磷酸酯、磺酸盐、两性离子种类、氨基酸、氨基膦酸盐、非环胺、环胺、季铵阳离子、聚乙二醇、糖、寡糖、多糖和树形分子；

[0023] R^8 选自包括 H、糖、寡糖、多糖、磺酸酯、任选被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基和酰基的组；或

[0024] 其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药及异构体。

[0025] 附带条件是所述化合物包括至少一个 R^7 和至少一个 R^8 并且 R^7 或 R^8 的至少一个不是 H；

[0026] 另外的附带条件是

[0027] 当 R^2 和 R^3 都是 OH 时， R^1 不是 $-OCH_3$ ；

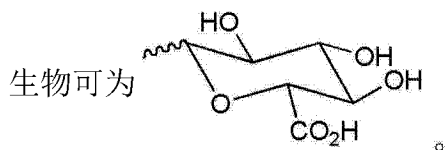
[0028] 当 R^1 和 R^2 都是 OH 时， R^3 不是 $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$ ；

[0029] 当 R^1 是 H 且 R^2 是 OH 时， R^3 不是 $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$ 。

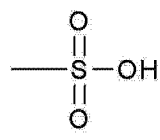
[0030] 在一个实施方案中， R^7 可选自酯、羧酸、磺酸、膦酸、磷酸酯、聚乙二醇、糖和树形分子。

[0031] 在某些实施方案中, R^7 可为糖。在某些实施方案中, 糖可选自单糖、寡糖和多糖。

[0032] 在一个实施方案中, 糖可为单糖。单糖可选自包括葡萄糖、葡萄糖醛酸、半乳糖、木糖、芹菜糖和阿洛糖的组。在一个实施方案中, 单糖可为葡萄糖醛酸衍生物。葡萄糖醛酸衍生物可为



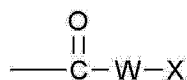
[0033] 在另一个实施方案中, R^7 可为磺酸盐。在一个特定的实施方案中, R^7 可为



[0034] 在另一个实施方案中, R^7 可选自酯、羧酸或磷酸酯。

[0035] 在另一个实施方案中, R^7 可为根据以下所述的基团：

[0036]



[0037] 其中

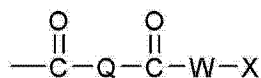
[0038] W 是 O、NH、S、O⁻、NH⁻ 或 S⁻；且

[0039] X 是 H、单或二价阳离子盐或铵阳离子盐。

[0040] 在一个实例中, W 是 O 和 / 或 X 是 H。

[0041] 在另一个实施方案中, R^7 可为根据以下所述的酯：

[0042]



[0043] 其中

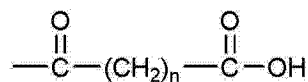
[0044] Q 可为任选地被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的低级亚烷基、低级亚烯基、低级亚炔基；

[0045] W 是 O、NH、S、O⁻、NH⁻ 或 S⁻；且

[0046] X 是 H、单或二价阳离子盐或铵阳离子盐。

[0047] 在另一个实施方案中, R^7 可为根据以下所述的酯：

[0048]

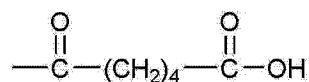


[0049] 其中

[0050] n 可为小于 10 的整数。一个实例包括当 n 可为小于 7 的整数。在某些实施方案中, n 是 4。

[0051] 在一个替代的实施方案中, R^7 可为根据以下所述的酯：

[0052]



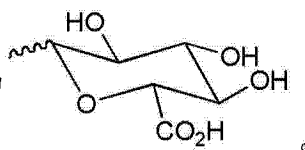
[0053] 在一个实施方案中, R^8 可选自包括任选地被一个或多个杂原子中断的低级取代或未取代的烷基、烯基或炔基、环烷基、芳基、酰基。

[0054] 在另一个实施方案中, R^8 可为任选地被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的低级烷基、烯基或炔基、环烷基。

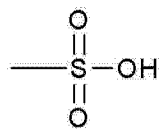
[0055] 在一个实施方案中, R^8 可为取代或未取代的低级烷基。特定实施方案, 低级烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、十八烷基或 2-甲基苯基。在一个特定的实施方案中, R^8 可为甲基。

[0056] 在某些实施方案中, R^8 可选自包括糖、寡糖和多糖的组。

[0057] 在某个实施方案中, R^8 可为糖。在一个实施方案中, 糖可为单糖。单糖可选自包括葡萄糖、葡萄糖醛酸、半乳糖、木糖、芹菜糖和阿洛糖的组。在一个实施方案中, 单糖可为葡萄糖醛酸衍生物。葡萄糖醛酸衍生物可为

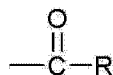


[0058] 在另一个实施方案中, R^8 可为硫酸盐。在一个特定的实施方案中, R^8 可为



[0059] 在另一个实施方案中, R^8 可为根据以下所述的酰基:

[0060]



[0061] 其中 R 可为任选地被一个或多个杂原子中断的取代或未取代的低级烷基、烯基或炔基、环烷基。

[0062] 在一个实施方案中, R 可为低级烷基。在一个特定的实施方案中, R 可为甲基。在另一个实施方案中, R 可为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团。

[0063] 表 1- 根据通式 (I) 的化合物的非限制性实例。

[0064]

	R^1	R^2	R^3
(1)	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(2)	—OCH_3	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(3)	—O—C(=O)—CH_3	—OCH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(4)	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(5)	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$

[0065]

	R ¹	R ²	R ³
(6)	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(7)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—O—C(=O)—CH_3
(8)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3
(9)	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—O—C(=O)—CH_3
(10)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$
(11)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$
(12)	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3)_3$
(13)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OCH_3
(14)	—OCH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OCH_3
(15)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OCH_3	—OCH_3
(16)	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3
(17)		—OH	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(18)	—OH		$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(19)			$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$

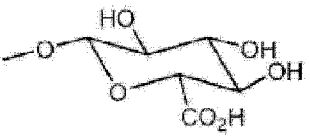
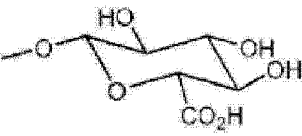
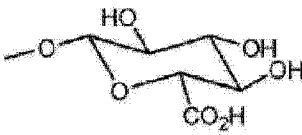
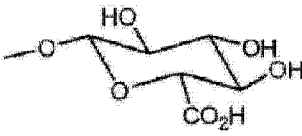
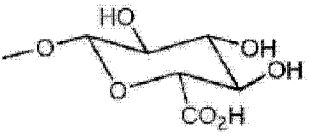
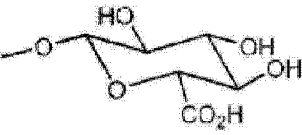
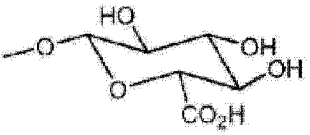
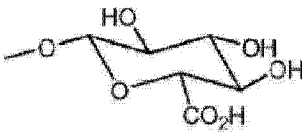
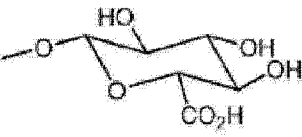
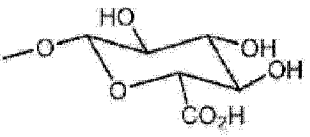
[0066]

	R^1	R^2	R^3
(20)		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(21)		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	
(22)	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(23)	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$		
(24)			$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$
(25)		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(26)		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
(27)		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{OH}$
(28)	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$		$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
(29)	$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$		

[0067]

	R^1	R^2	R^3
(30)			
(31)			
(32)			
(33)			
(34)			
(35)			
(36)			
(37)			
(38)			
(39)			

[0068]

	R^1	R^2	R^3
(40)	$-\text{OH}$	$-\text{OH}$	
(41)	$-\text{OH}$		$-\text{OH}$
(42)		$-\text{OH}$	$-\text{OH}$
(43)		$-\text{OH}$	
(44)	$-\text{OH}$		
(45)			
(46)	$-\text{OH}$	$-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$
(47)	$-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{OH}$
(48)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{OH}$	$-\text{OH}$
(49)	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OH}$	$-\text{OH}$

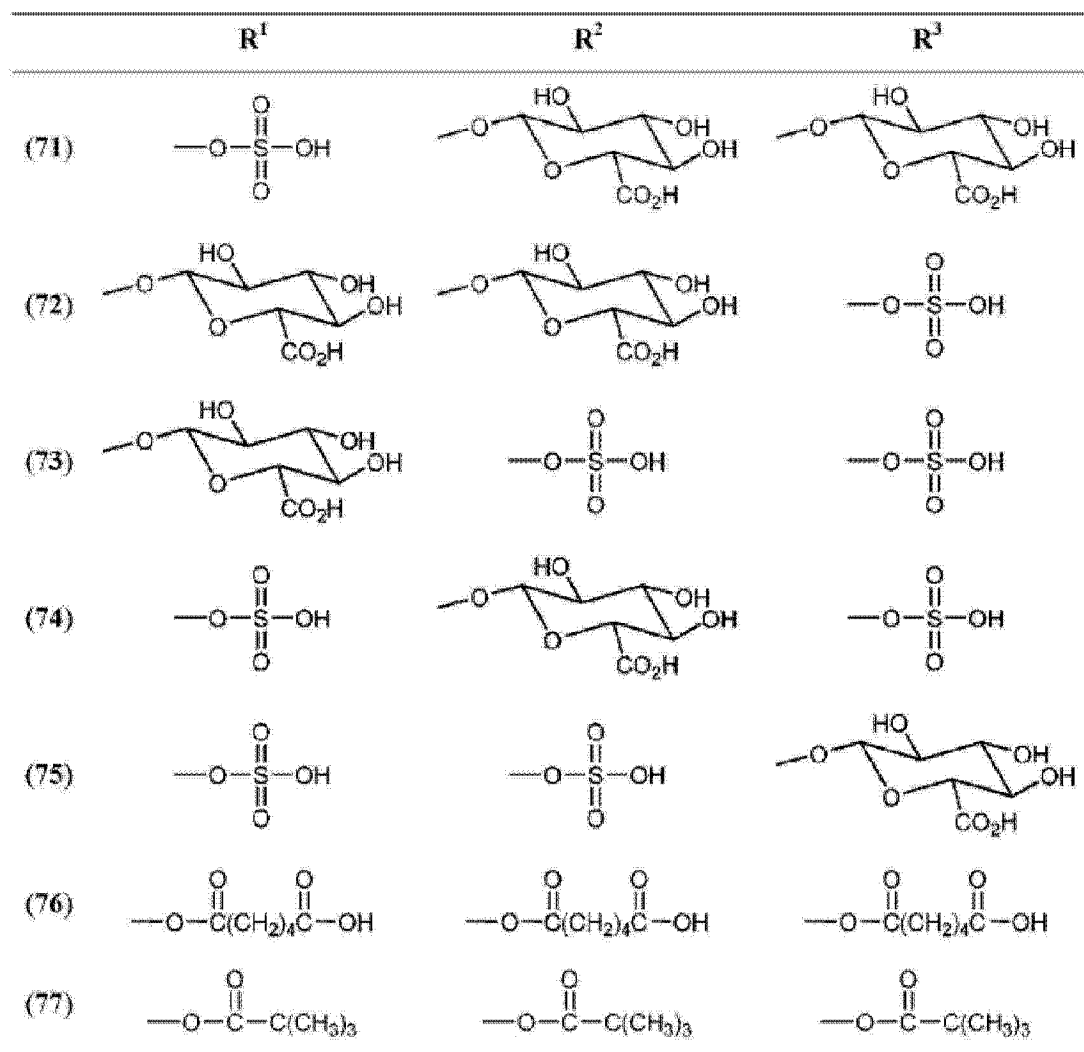
[0069]

	R^1	R^2	R^3
(50)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	—OH	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(51)	—OH	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(52)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OH
(53)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	—OH
(54)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OH	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(55)	—OH	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(56)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	—OH	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(57)	—OH	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(58)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(59)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(60)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$

[0070]

	R^1	R^2	R^3
(61)			
(62)			
(63)			
(64)			
(65)			
(66)			
(67)			
(68)			
(69)			
(70)			

[0071]



[0072] 一方面试剂预防和/或治疗受试者体内与反应性氧化物 (ROS) 的存在相关的疾病的方法,所述方法包括:

[0073] 施用有效量的至少一种以上公开的化合物。

[0074] 在一个实施方案中,需要此类治疗的受试者处于出现局部缺血的风险中。在一个特定的实施方案中,受试者由于急性或慢性疾患正遭受局部缺血和/或再灌注损伤。

[0075] 不希望被理论所束缚,认为本化合物还可有助于维持和/或改善循环流动。例如,本化合物可施用给糖尿病患者以有助于疾病治疗。

[0076] 慢性疾患可选自癌症、脑血管疾病、肺血管疾病、动脉粥样硬化、动脉病、充血性心脏病、冠心病、外周血管疾病、糖尿病、高血压、偏头痛、灼伤、慢性阻塞性肺疾病及视网膜血管性疾病。

[0077] 急性疾患可选自中风、心肌梗死、由挤压损伤或手术产生的机械性创伤。在一个特定的实施方案中,血管手术是心搭桥和/或移植手术。

[0078] 可将公开的化合物在手术之前和/或期间施用给受试者。

[0079] 另一方面涉及预防受试者体内的动脉粥样硬化和/或冠心病、延迟其发作和/或减缓其进展的方法,所述方法包括

[0080] 施用有效量的至少一种以上公开的化合物。

[0081] 另一方面涉及预防和/或治疗受试者体内与反应性氧化物 (ROS) 的存在相关的疾

病的治疗和 / 或预防方法,所述方法包括:

[0082] 施用有效量的至少一种以上公开的化合物。

[0083] 另一方面涉及预防和 / 或至少改善由局部缺血和 / 或再灌注损伤所引起的对受试者损害的方法,所述方法包括

[0084] 施用有效量的至少一种以上公开的化合物。

[0085] 另一方面涉及预防和 / 或至少改善由施用治疗剂所引起的对受试者损害的方法,所述方法包括向受试者共施用:

[0086] i) 治疗剂;和

[0087] ii) 施用有效量的至少一种以上公开的化合物。

[0088] 治疗剂可为氧化治疗剂。治疗剂的一个特定实例为抗癌剂。具体而言,抗癌剂可为蒽环及其衍生物。

[0089] 在一个特定的实施方案中,将公开的化合物经口、局部、皮下、胃肠外、肌肉、动脉内和 / 或静脉内施用。在一个特定的实施方案中,经口施用化合物。

[0090] 另一方面,公开了如上所指定的化合物在制备药剂中的用途。

[0091] 又一方面,公开了用于合成如上所指定的化合物的方法。

[0092] 本文给出的各式意在延伸到所有可能的几何异构体和光学异构体以及其外消旋混合物。

[0093] 另一方面,公开了包含药学上和 / 或兽医学上可接受载体或稀释剂连同至少一种如上所指定的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物和 / 或兽医用组合物。

[0094] 另一方面,公开了预防和 / 或至少改善由施用治疗剂引起的对受试者损害的方法,所述方法包括向受试者共施用:

[0095] i) 治疗剂;和

[0096] ii) 有效量的至少一种如上所公开的根据式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0097] 又一方面,公开了预防和 / 或治疗与反应性氧化物 (ROS) 的存在相关的疾病的方法,所述方法包括施用有效量的至少一种如上所公开的根据式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0098] 另一方面,公开了预防和 / 或治疗与反应性氧化物 (ROS) 的存在相关的疾病的方法,所述方法包括施用有效量的至少一种如上所公开的根据式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0099] 通常,需要此类治疗的受试者将处于出现局部缺血的风险中。可选地,受试者可为当前正在由于急性或慢性疾患而遭受局部缺血和 / 或再灌注的个人。

[0100] 另一方面,公开了预防和 / 或至少改善由局部缺血和 / 或再灌注引起的对受试者的损害的方法,所述方法包括施用有效量的至少一种如上所公开的根据式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0101] 需要存在至少一个增溶基团使得化合物至少部分可溶,并且更优选地完全溶解于水溶液优选水中。

[0102] 实施方案详述

[0103] 根据第一方面,公开了类黄酮衍生物和含类黄酮衍生物的组合物及使用它们的方法。

[0104] 反应性氧化物 (ROS) 在活组织存在已经显示与动物体内的许多病症相关。反应性氧化物可含有氮和氧,或仅含氧原子。ROS 分子的一些实例包括单线态 O_2 、 H_2O_2 、自由基诸如 $OH^\cdot$ 、 $O_2^{\cdot-}$ 、 $NO^\cdot$ 和 $ROO^\cdot$ 。这些种类中的许多种类是在正常代谢活动中形成的,但它们的浓度水平可在与慢性炎症、感染和其它疾病相关的氧化应激的条件下升高。

[0105] 许多 ROS 分子是天然存在的过程的结果,诸如氧代谢和炎性过程。例如,当细胞使用氧产生能量时,自由基可由线粒体作为 ATP 产生的结果而产生。如环境刺激 (诸如电离放射 (来自工业、日照、宇宙射线和医疗 X 射线)、环境毒素、改变的大气条件 (如缺氧和氧过多)、臭氧和氧化氮 (主要来自汽车废气、治疗剂)) 可提高自由基水平那样,运动可提高自由基水平。生活方式应激源诸如吸烟和过量饮酒还已知可影响自由基的水平。自由基种类可合起来形成其它更有害的或毒性种类,诸如过氧亚硝基 $ONOO^-$, 一种超氧化物和一氧化氮自由基反应的产物。

[0106] ROS 种类的另一来源是一些治疗剂,诸如抗癌药物。蒽环衍生物是在诸如急性白血病、恶性淋巴瘤等的肿瘤疾病的治疗中极其有用的抗癌剂。然而,它们施用的非所需的特征可为对组织的氧化损害,其可导致心肌病和可能的心力衰竭。因此,治疗剂的存在可引起出现充血性心力衰竭 (CHF)。一些治疗剂的该特征可限制它们的效果,并且其将用于开发适当的共施用方案。

[0107] 另一方面,公开了治疗患有涉及氧化损害的疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括施用治疗有效量的所公开的组合物。

[0108] 优选地,涉及氧化损害的疾病或病症选自自由癌症、心脏病、神经学病症、自身免疫病症、局部缺血-再灌注损伤、糖尿病并发症、败血性休克、肝炎、动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease) 及由 HIV 或肝炎 (包括乙型肝炎) 引起的并发症组成的组。

[0109] 在一个实施方案中,受试者是动物。所述动物可选自由人、非人灵长类动物、牛、马、猪、羊、山羊、狗、猫、鸟、鸡或其它禽类、鸭、鹅、野鸡、火鸡、鹌鹑、豚鼠、兔、仓鼠、大鼠和小鼠组成的组。

[0110] 一些方面,所述一种或多种公开的类黄酮衍生物与一种或多种治疗剂同时、分开或依次施用。

[0111] 当用于此类组合时,一种或多种治疗剂和一种或多种公开的类黄酮衍生物可作为分开的药剂同时或不同时施用,或者他们可被配制为包含这两种化合物的单一组合物。

[0112] 自由基与细胞中的关键有机底物诸如脂质、蛋白和 DNA 反应。这些生物分子的氧化可损害它们、扰乱正常功能,并且可能导致多种疾病状态。已经指出某些器官系统倾向于氧化应激或硝化压力的较高水平。那些对损害最易感的器官系统是肺系统 (暴露于高水平的氧)、脑 (展现出强烈的代谢活性但具有低水平的内源抗氧化剂)、眼 (持续暴露于损害性 UV 光)、循环系统 (成为波动的氧和一氧化氮水平的受害者) 及生殖系统 (处于精细胞强烈的代谢活动的风险中)。

[0113] 相关的导致 ROS 产生的急性病症的实例包括局部缺血再灌注、中风、心肌梗死或机械性创伤 (诸如挤压损伤或手术)。一些形式的手术诸如心脏搭桥或移植手术必然导致

组织局部缺血和再灌注。通常,将相应的一种或多种类黄酮衍生物在手术前和 / 或期间施用给受试者。

[0114] 慢性病症可选自包括以下的组:癌症、脑血管疾病、动脉粥样硬化、动脉病包括冠心病、外周血管疾病(包括由诸如糖尿病的引起的损害)、高血压、阻塞性高血压、慢性气道阻塞性疾病、肺气肿、神经学病症、自身免疫病症、糖尿病并发症、败血性休克和低血容量性休克、灼伤、肝炎及由肝炎和 HIV 引起的并发症。另一种慢性病症可选自由施用通常有助于特别是在人类早产儿体内的呼吸而施加的高压或高氧张力大气导致的并发症,包括视网膜损害或其它眼部损害。处于相关慢性病症风险的受试者可通过分析症状、诊断测试、酶标记或通过遗传测试诊断,以鉴定遗传倾向。对某些急性病症(诸如心脏病发作或中风)的倾向诸如心脏病发作或中风也可通过遗传测试鉴定,并可促进一种或多种类黄酮衍生物预防性应用于处于风险中的患者。药物诱发的由 ROS 导致的病症如药物诱发的充血性心脏病。

[0115] 如果所述疾病或病症是中风或风险或中风,则上述组合物优选在中风发生之前作为预防剂施用以降低中风发生的风险,或者在中风发生的十二小时内(优选四小时内)施用。

[0116] 涉及 ROS 的病理状态的实例是局部缺血,其中血液流向部分身体的缺陷导致组织氧输注不足。局部缺血引起组织损害,损害的严重程度取决于组织缺氧的时间长短和氧气足够的再灌注是否在缺血性事件之后发生。

[0117] 至少一种本文所述的化合物可经由多种不同途径施用,例如局部、经口、皮下、肌内、动脉内和 / 或静脉内施用。

[0118] 定义

[0119] 如本文所用,术语“烷基”包括支链或非支链的烃链,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、十八烷基和 2-甲基苯基。这些基团可被通常连接于此类链的一个或多个官能团所取代或未取代,所述官能团诸如羟基、溴、氟、氯、碘、巯基或硫代、氰基、烷基硫代、杂环基、芳基、杂芳基、羧基、烷酰基(carbalkoyl)、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基、酰胺基等以形成烷基,诸如三氟甲基、3-羟基己基、2-羧基丙基、2-氟乙基、羧基甲基、氰基丁基等。

[0120] 本文中的术语“低级”包括 1 至 6 个碳原子的直链或支链。

[0121] 术语“亚烷基”是指如上所定义的二价烷基,诸如亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、氯乙烯($-\text{CHClCH}_2-$)、2-硫代丁烯 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、1-溴-3-羟基-4-甲基戊烯($-\text{CHBrCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)、甲基亚乙基、三亚甲基、1-亚丙基、2-亚丙基、四亚甲基、1-甲基三亚甲基、2-甲基三亚甲基、3-甲基亚甲基、1-乙基亚乙基、2-乙基亚乙基、戊亚甲基、1-甲基四亚甲基、2-甲基四亚甲基、3-甲基四亚甲基、4-甲基四亚甲基和六亚甲基等。

[0122] 术语“烯基”包括含有一个或多个碳碳双键的支链或非支链的烃链。

[0123] 术语“炔基”包括含有一个或多个碳碳三键的支链或非支链的烃链。

[0124] “芳基”意指任选地被单取代、二取代或三取代的具有一个环(如,苯基)、多个环(如,联苯基)或多个稠环的芳族碳环基团,其中至少一个环是芳族的(如,1,2,3,4-四氢萘基、萘基)。本文中的芳基未被取代或者如指定在一个或多个可取代位置被各种基团取

代。

[0125] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有三至十二个碳原子的饱和碳环基。环烷基可为单环或多环稠合系统。此类基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。本文中的环烷基未被取代或者如指定在一个或多个可取代位置被各种基团取代。例如,此类环烷基可被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤基、羟基、氰基、硝基、氨基、单 (C_1-C_6) 烷基氨基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、单 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基或二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基任选地取代。

[0126] 术语“酰基”包括 $-C(O)R$ 基团,其中 R 是如上所定义的烷基或芳基,诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基或丁酰基。

[0127] 术语“烷氧基”包括 $-OR-$,其中 R 是烷基。术语“低级烷氧基”在此可被意为 1 至 6 个碳原子的直链和支链烷氧基,诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基和异己氧基。

[0128] 术语“酰胺基”包括酰胺键 $-C(O)NR-$ (其中 R 是氢或烷基)。

[0129] 术语“氨基”指示胺键 $-NR-$,其中 R 是氢或烷基。

[0130] 术语“羧基”指示 $-C(O)O-$ 且术语“羰基”指示 $-C(O)-$ 。

[0131] 术语“碳酸盐”指示 $-OC(O)O-$ 。

[0132] 术语“磺酸盐”指示 $-S(O)_2O^-$ 。

[0133] 术语“羧酸”指示 $-C(O)OH$ 。

[0134] 术语“磺酸”指示 $-S(O)_2OH$ 。

[0135] 术语“膦酸”指示 $-P(O)(OH)_2$ 。

[0136] 术语“氨基磷酸盐”指示 $-Ar-NHPO_4^-$ 。

[0137] 术语“磷酸酯”指示 $-O-P(O)(OR)_2$ 。

[0138] 术语“氨基磺酸盐”指示 $-Ar-NHSO_3^-$ 。

[0139] 术语“磺酸酯”指示 $-S(O)_2OR$ 。

[0140] 术语“磺酸盐”指示 $-S(O)_2O^-$ 。

[0141] 术语“磷酸酯”指示 $R-P(O)(OR)_2$ 。

[0142] 术语“氨基甲酸盐”指示 $-NHC(O)O-$ 。

[0143] 单糖的实例包括:己糖,诸如阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖或塔罗糖;戊糖,诸如核糖、阿拉伯糖、木糖或来苏糖;丁糖,诸如赤藓糖或苏阿糖;及丙糖,诸如甘油醛。此外,本文所用的糖包括其衍生物。糖衍生物的实例包括:还原衍生物,诸如糖醇、脱氧糖和烯糖;氧化衍生物,诸如醛糖酸、糖醛酸和糖二酸;脱水衍生物,诸如反烯糖和脱水糖;磷酸酯产物;乙酸酯酯化产物;氨基糖;硫代糖;糖蛋白;糖酯;及糖醚。在特定的实施方案中,单糖可选自葡萄糖、葡萄糖醛酸、半乳糖、木糖、芹菜糖、阿洛糖、鼠李糖、阿拉伯呋喃糖和甘露糖。在一些实施方案中,单糖可选自葡萄糖、葡萄糖醛酸、半乳糖、木糖、芹菜糖和阿洛糖。更优选地,单糖可为葡萄糖。此外,单糖可呈 D-型或 L-型但其优选呈 D-型。

[0144] 烃链可被一个或多个杂原子任选地中断。

[0145] I 化合物合成

[0146] 一些方面,公开了根据式 I 的类黄酮化合物及合成此类化合物的方法。

[0147] II 组合物和方法

[0148] 所述化合物可被配制于多种载体和递送系统中。待施用的治疗化合物的量和化合物的浓度取决于所选的媒介物或装置、患者的临床状态、制剂中的化合物的副作用和稳定性。因此,医师采用含有适当浓度的治疗化合物的适当制剂,并根据对讨论中的患者或类似患者的临床经验选择施用制剂的量。

[0149] 此外,赋形剂可包含在制剂中。实例包括共溶剂、表面活性剂、油、增湿剂、软化剂、防腐剂、稳定剂和抗氧化剂。可使用任何药学上可接受的缓冲液,如 Tris 或磷酸盐缓冲液。稀释剂、添加剂和赋形剂的有效量是那些获得就溶解度、生物活性等而言药学上可接受的制剂的有效量。

[0150] 因此,本公开的组合物可包括可与常规药学上可接受的用于局部、经口或胃肠外施用的媒介物一起配制的治疗化合物。制剂还包括少量的佐剂诸如缓冲剂和防腐剂以维持等渗性、生理稳定性和 pH 稳定性。

[0151] III 施用

[0152] 本公开的化合物可施用给人和动物受试者。

[0153] 本公开的化合物可以其中活性化合物与一种或多种惰性成分密切地混合并任选地包含一种或多种另外的活性成分的组合物的形式施用。所述化合物可用于任何本领域技术人员已知的用于施用给人和动物的组合物中。

[0154] 本公开的组合物可通过根据剂型的适当路径施用。例如,注射可通过静脉内、动脉内、皮下、肌内等施用。

[0155] 为了经口施用,可制备固体或液体单位剂型。水溶形式可连同糖、芳族调味剂和防腐剂溶解于水性媒介物中以形成糖浆剂。酞剂通过使用水醇(如,乙醇)媒介物与适合的甜味剂诸如糖和糖精连同芳族调味剂制备。混悬剂可用水性媒介物在助悬剂诸如阿拉伯树胶、黄蓍胶、甲基纤维素等的帮助下制备。合成类黄酮化合物还可使用稳定剂例如金属螯合剂还原剂诸如乙二胺四乙酸(EDTA)或还原剂诸如焦亚硫酸钠配制。

[0156] 适用于胃肠外使用的制剂对普通领域的从业者显而易见。通常,治疗化合物在水溶液中制备为约 1 至约 100mg/mL 的浓度。更通常,浓度为约 10 至 60mg/mL 或约 20mg/mL。低于 1mg/mL 的浓度在一些情况下根据选择使用的化合物的溶解度和效能可能是必要的。无菌制剂适用于各种胃肠外途径,包括皮内、关节内、肌内、血管内、静脉内、吸入和皮下途径。

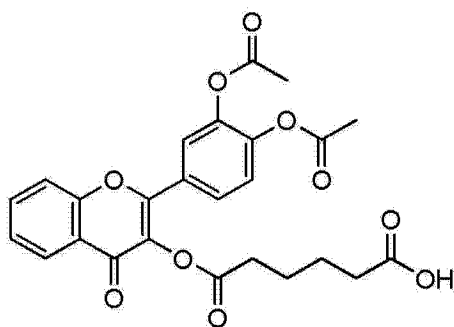
[0157] 本公开的组合物可被配制为防晒剂、皮肤护理组合物、保湿剂的软化剂。

[0158] 合成类黄酮化合物也可被配制为保健药物或保健食品。例如,合成类黄酮化合物可被配制为用于经口食用的食品,诸如谷类食物、饮料诸如果汁、酒精饮料、面包等。

[0159] 本公开的各方面可通过以下非限制性实例说明。

[0160] 实施例 1 :3',4' - 二乙酰氧基黄酮 3- 半己二酸盐 (1) 的合成

[0161]

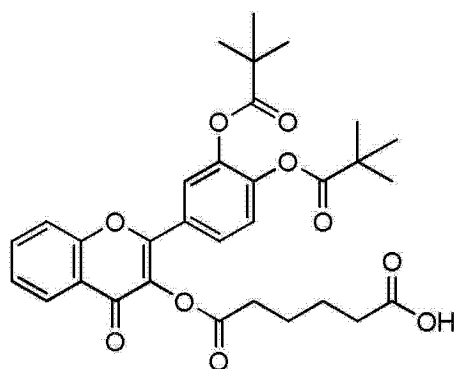


(1)

[0162] 可将 3',4'-二羟基黄酮 3-半己二酸盐 (1g, 2.51mmol) 和乙酸酐 (3 当量) 于吡啶 (5mL) 中的溶液在室温下搅拌 1h。可将反应混合物用水性 HCl (1M, 50mL) 稀释并剧烈搅拌 15 分钟。然后可通过过滤收集沉淀并干燥。通过色谱或重结晶纯化产物, 得到 3',4'-二乙酰氧基黄酮 3-半己二酸盐。

[0163] 实施例 2 : 3',4'-二新戊酰黄酮 3-半己二酸盐 (4) 的合成

[0164]



(4)

[0165] 可将 3',4'-二羟基黄酮 3-半己二酸盐 (1g, 2.51mmol) 和新戊酰氯 (5 当量) 于吡啶 (5mL) 中的溶液在 60℃ 下加热 6h。可用水性 HCl (1M, 50mL) 稀释反应混合物并剧烈搅拌 15 分钟。通过过滤收集沉淀、干燥并通过色谱或重结晶纯化, 得到 3',4'-二新戊酰黄酮 3-半己二酸盐。

[0166] 实施例 3 : 新型类黄酮的生物活性

[0167] 为了测定新型类黄酮化合物的抗氧化剂活性, 可在大鼠系统中测试它们。

[0168] 动物和程序

[0169] 可将 27 只六周龄雄性纯合转基因 (mRen2) 大鼠 (St. Vincent's Hospital Animal Resource Centre, Melbourne, Victoria, Australia) 随机分配以在过夜空腹后通过尾静脉注射接受于 0.1mol/L 柠檬酸盐缓冲液 pH 4.5 (糖尿病大鼠) 中稀释的 55mg/kg 链脲霉素 (STZ; Sigma, St Louis, MO, USA) 以诱发实验 1 型糖尿病, 或者仅接受柠檬酸盐缓冲液 (非糖尿病对照)。还可将糖尿病和对照大鼠 (n = 10) 随机分配以通过在 STZ 之后每日灌胃六周接受 1mg/kg 的口服活性合成抗氧化剂 3',4'-二乙酰氧基黄酮 3-半己二酸盐, 或者接受媒介物 (1% 羧甲基纤维素溶液; CMC)。可将动物饲养在维持在 21±1℃ 的稳定环境 (6am 开

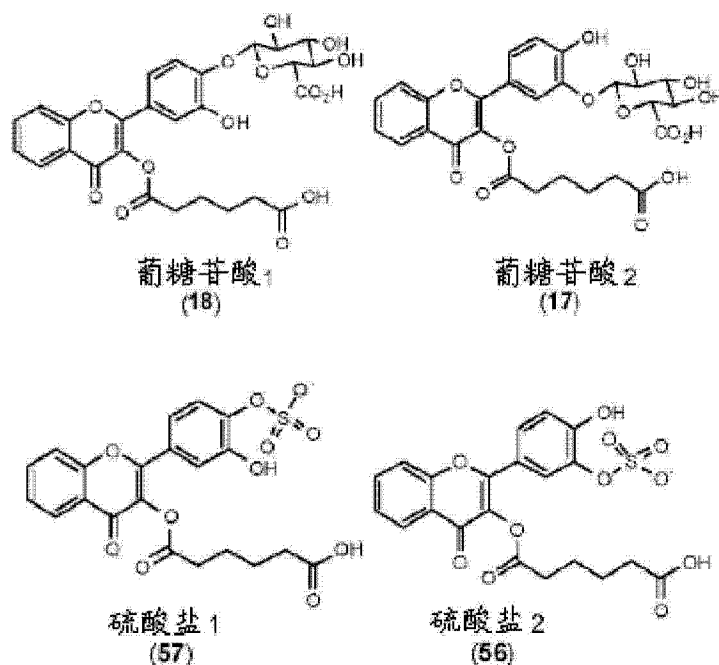
始的 12 小时光 / 暗循环) 中。动物将可自由获得标准大鼠饲料 (GR2Clark-King and Co, Gladesville, NSW, Australia) 和饮用水。

[0170] 每周, 可对大鼠称重并测量它们的血液葡萄糖水平 (Accucheck Advantage II Blood Glucose Monitor, Roche Diagnostics, USA)。血液葡萄糖大于 15mmol/L 的仅 STZ 处理的动物可被认为是患糖尿病的。在诱发糖尿病之前和随机分组之后每三周, 可在预热的有意识的大鼠中通过尾套体积描记法使用无创血压 (NIBP) 控制器和 Powerlab 系统 (AD Instruments Pty Ltd, NSW, Australia) 23, 24 评估收缩压 (SBP)。糖尿病动物每周 3 次腹膜内接受 2-4 单位的鱼精蛋白锌胰岛素 (Humulin NPH; Eli Lilly and Co., NSW, Australia) 以维持血液葡萄糖水平、促进体重增加并减少死亡。

[0171] 在实验期的末期, 可将动物麻醉 (Lethobarb 30mg/kg 体重 i.p.; Virbac, Peakhurst, NSW, Australia)。然后可对腹部、颈部和胸腔剃毛, 并在体内左心室压力 - 容积 (PV) 循环采集之后进行超声心动描记术。

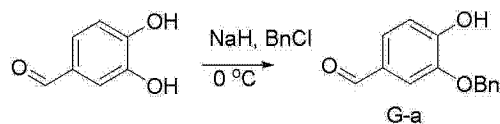
[0172] 实施例 4: 儿茶酚葡萄糖苷酸异构体的合成 (平衡离子未显示)

[0173]



[0174] G-a 的合成

[0175]

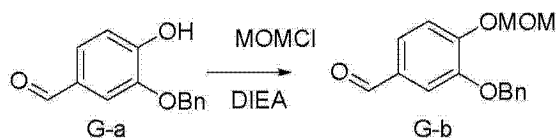


[0176] 向 3,4-二羟基苯甲醛 (5.0g, 36.2mmol) 于 DMF (100mL) 中的溶液在 0°C 下在 N₂ 下添加 NaH (于矿物油中的 60% 分散体, 2.90g, 72.4mmol), 并且将混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时。然后滴加苄基氯 (4.12g, 32.6mmol), 并且在 0°C 下持续搅拌 12 小时。将混合物用水 (200mL) 稀释、用 EtOAc 提取, 并将有机提取物经 Na₂SO₄ 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过柱色谱 (EtOAc/石油醚, 0-25%, v/v) 纯化, 然后用 25% EtOAc/石油醚溶液冲洗, 得到含有少量非所需的 4-苄氧基异构体 (G2-a) 的产物。然后通过柱色谱 (DCM/石油醚,

0-100%, v/v) 的进一步纯化使其分离并得到呈白色固体的所需产物 G-a (4.5g, 60%) 和少量异构体 G2-a (0.3g, 4%)。TLC : $R_f = 0.70$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); LCMS : m/z 229.1 $[M+H]^+$, 251.0 $[M+Na]^+$; ^1H NMR : (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.77 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.15 (s, 2H)。

[0177] G-b 的合成

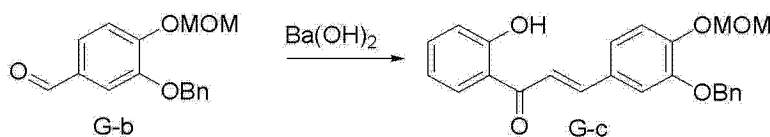
[0178]



[0179] 向中间体 G-a (4.40g, 19.3mmol) 于 DCM (100mL) 中的溶液添加 DIPEA (4.98g, 38.4mmol), 然后添加 MOMCl (2.32g, 28.9mmol), 并将混合物在室温下搅拌 5 小时。真空去除溶剂, 并且将残余物用水稀释并用 EtOAc (200mL) 提取。将有机提取物用 1M HCl 水溶液 (x 2)、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩, 得到可直接用于下一步而不经进一步纯化的呈黄色油状物的产物 (5.0g, 95%)。TLC : $R_f = 0.75$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); ^1H NMR : (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.85 (s, 1H), 7.51-7.27 (m, 8H), 5.34 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.54 (s, 3H)。

[0180] G-c 的合成

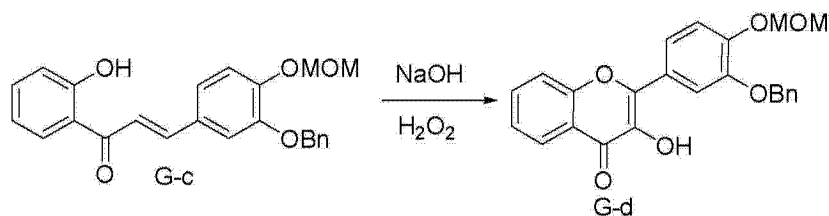
[0181]



[0182] 将中间体 G-b (5.0g, 18.4mmol)、1-(2-羟基苯基)乙酮 (2.50g, 18.36mmol) 和 $Ba(OH)_2$ (6.29g, 36.7mmol) 于 MeOH (120mL) 中的混合物在 40°C 下加热过夜。将混合物用 EtOAc 稀释并通过过滤收集固体。将滤饼溶于稀 HCl 水溶液中并用 EtOAc 提取。将合并的有机提取物用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩, 得到可直接用于下一步而不经进一步纯化的呈黄色油状物的产物 (6.80g, 95%)。TLC : $R_f = 0.70$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 5/1, v/v)。

[0183] G-d 的合成

[0184]

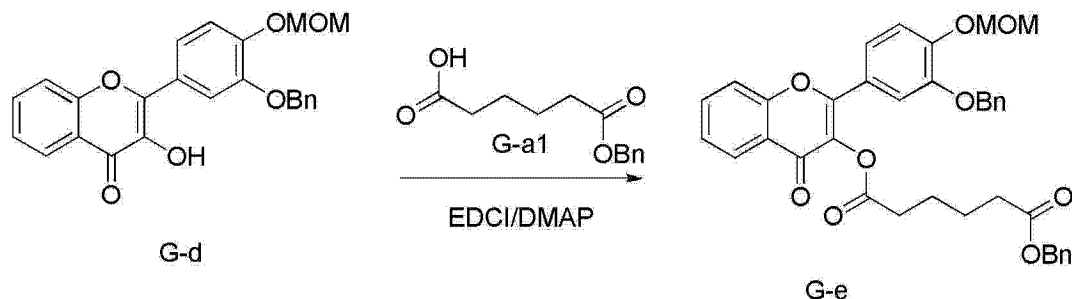


[0185] 向中间体 G-c (6.80g, 17.4mmol) 于 MeOH (100mL) 的溶液在 0°C 下添加 5.6% NaOH 水溶液 (56mL), 然后滴加 H_2O_2 (30%, 6.46mL), 并将混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后使其缓慢升温至室温并搅拌过夜。将混合物倾倒至稀 HCl 水溶液中, 并用 EtOAc 提取。将有机提取物经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物用 EtOH 洗涤并真空干燥, 得到呈黄色固体的产物 (4.93g, 70%)。TLC : $R_f = 0.45$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); LCMS : m/z

m/z 405.1 $[M+H]^+$, 427.1 $[M+Na]^+$; ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.53 (br s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.83-7.71 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

[0186] G-e 的合成

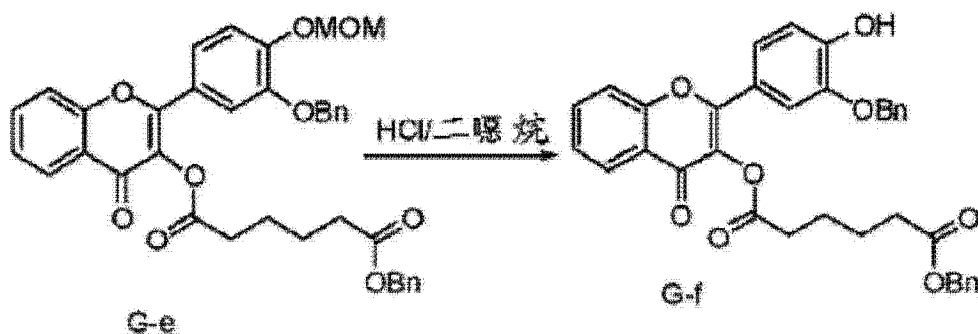
[0187]



[0188] 向中间体 G-d (1.50g, 3.71mmol) 和中间体 G-a1 (1.67g, 7.05mmol) 于 DCM (60mL) 中的溶液添加 EDCI (1.06g, 5.56mmol), 然后添加 DMAP (0.45g, 3.71mmol), 并将混合物在室温下搅拌 48 小时。真空去除溶剂, 并且将残余物用水稀释并用 EtOAc (100mL) 提取。将有机提取物用饱和 K_2CO_3 水溶液、稀 HCl 水溶液、盐水洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩。将残余物通过柱色谱 (DCM/石油醚, 0-100%, v/v) 纯化, 得到呈黄色油状物的产物 (1.70g, 73%)。TLC: R_f = 0.30 (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); LCMS: m/z 623.2 $[M+H]^+$, 645.2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.07 (dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 7H), 5.29 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.61 (m, 4H)。

[0189] G-f 的合成

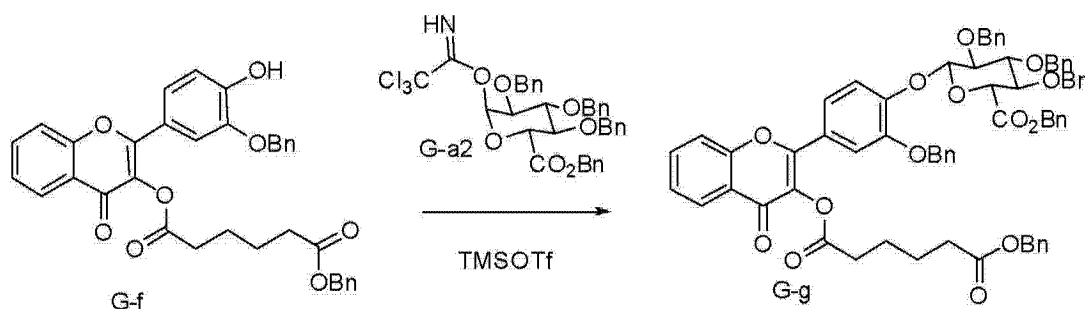
[0190]



[0191] 向中间体 G-e (11.7g, 2.73mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液添加 HCl/二噁烷溶液 (5.75M, 15mL), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。将反应通过缓慢添加饱和 $NaHCO_3$ 水溶液猝灭, 并用 EtOAc (100mL x2) 提取。将合并的有机提取物用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩。将残余物用 25% EtOAc/石油醚溶液冲洗, 得到呈黄色固体的产物 (1.30g, 82%)。TLC: R_f = 0.45 (硅胶, 石油醚/EtOAc = 2/1, v/v); LCMS: m/z 579.2 $[M+H]^+$, 601.2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.1 (br s, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.47-7.32 (m, 9H), 7.03 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)。

[0192] G-g 的合成

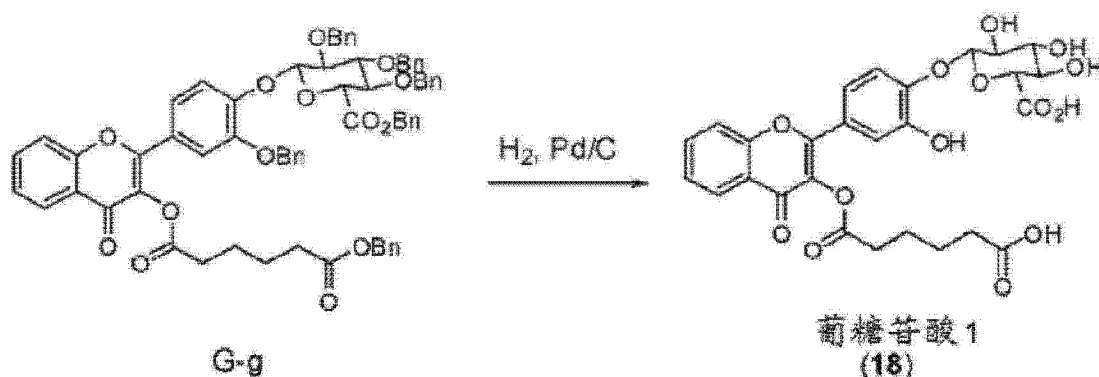
[0193]



[0194] 向中间体 G-f (240mg, 0.41mmol) 于干 DCM (3mL) 中的溶液在 N_2 下添加 4 Å 分子筛 (100mg) 和化合物 G-a2 (380mg, 0.54mmol) 于 DCM (1mL) 的溶液。将混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后冷却至 -40°C , 并滴加 TMSOTf (7mg, 32.8 μmol) 于 DCM (0.2mL) 中的溶液。然后使混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应通过添加 TEA 猝灭, 并过滤混合物。真空浓缩滤液并通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (100mg, 22%)。TLC : $R_f = 0.60$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 2/1, v/v)。

[0195] 葡萄糖苷酸 1 (18) 的合成

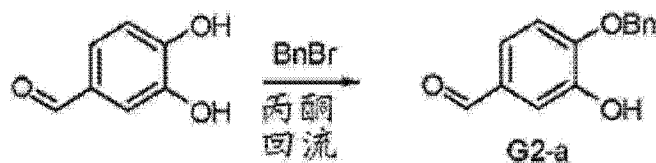
[0196]



[0197] 将中间体 G-g (100mg, 89.7 μmol) 和 10% Pd/C (100mg) 的混合物在室温下在 H_2 气氛 (1atm) 下搅拌过夜, TLC 分析 (DCM/MeOH, 5/1, v/v) 显示反应不完全。通过过滤去除催化剂, 添加皮尔曼催化剂 (Pearlman's catalyst) (100mg) 并混合物在室温下在 H_2 气氛 (1atm) 下搅拌 2 小时, TLC 分析 (DCM/MeOH, 5/1, v/v) 显示反应完全。通过过滤去除催化剂并真空浓缩滤液。通过制备 HPLC 纯化残余物, 得到呈黄色固体的产物 (10.8mg, 21%)。NMR 分析显示了 α 和 β -正位异构体的约 1 : 1.5 混合物。TLC : $R_f = 0.05$ (硅胶, DCM/MeOH = 5/1, v/v); LCMS : m/z 575.2 $[M+H]^+$, 597.2 $[M+Na]^+$; $^1\text{H NMR}$: (400MHz, MeOD/DMSO- d_6) δ ppm 8.19 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.32 (m, 3H), 5.66 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 0.4H), 5.10 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 0.6H), 4.16 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 0.6H), 4.07 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 0.6H), 3.96 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 0.6H), 3.73-3.56 (m, 3.2H), 2.72 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 2.36 (t, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 1.82-1.67 (m, 4H)。

[0198] G2-a 的合成

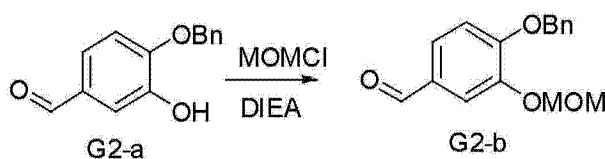
[0199]



[0200] 向 3,4-二羟基苯甲醛 (10.0g, 72.4mmol) 和苄基溴 (12.4mmol, 72.4mmol, 1.0 当量) 于丙酮 (400mL) 的溶液添加 K_2CO_3 (15.0g, 109mmol) 和 KI (1.2g, 7.14mmol), 并将混合物在回流下加热 5 小时。通过过滤去除固体, 并用 EtOAc 洗涤。真空浓缩滤液并通过柱色谱纯化残余物 (DCM/石油醚, 0-100%, v/v), 得到呈白色固体的产物 (9.2g, 62%)。TLC : R_f = 0.65 (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); ^1H NMR : (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.83 (s, 1H), 7.42 (m, 7H), 7.03 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.20 (s, 2H)。

[0201] G2-b 的合成

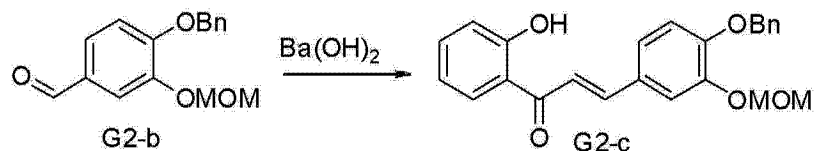
[0202]



[0203] 向中间体 G2-a (9.20g, 40.3mmol) 于 DCM (200mL) 的溶液添加 DIPEA (10.4g, 80.6mmol), 然后添加 MOMCl (4.87g, 60.5mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。真空去除溶剂, 并且将残余物用水稀释并用 EtOAc (200mL) 提取。将有机提取物用 1M HCl 水溶液 (x 2)、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩, 得到可直接用于下一步而不经进一步纯化的呈黄色油状物的产物 (10.0g, 91%)。TLC : R_f = 0.60 (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); ^1H NMR : (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.85 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 6H), 7.04 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.54 (s, 3H)。

[0204] G2-c 的合成

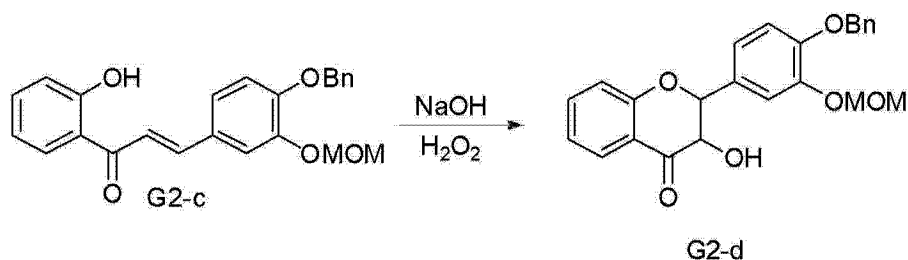
[0205]



[0206] 将中间体 G2-b (10.0g, 36.7mmol), 1-(2-羟基苯基)乙酮 (5.00g, 36.7mmol) 和 $Ba(OH)_2$ (12.6g, 73.4mmol) 于 MeOH (200mL) 中混合物在 40℃ 下加热过夜。将混合物用 EtOAc 稀释, 并通过过滤收集固体。将滤饼溶于稀 HCl 水溶液中并用 EtOAc 提取。将合并的有机提取物用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩, 得到呈黄色固体的产物 (12.4g, 86%)。TLC : R_f = 0.70 (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); ^1H NMR : (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.7 (br s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.86 (AB, J = 15.2Hz, 1H), 7.77 (AB, J = 15.6Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.58-7.32 (m, 7H), 7.16 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

[0207] G2-d 的合成

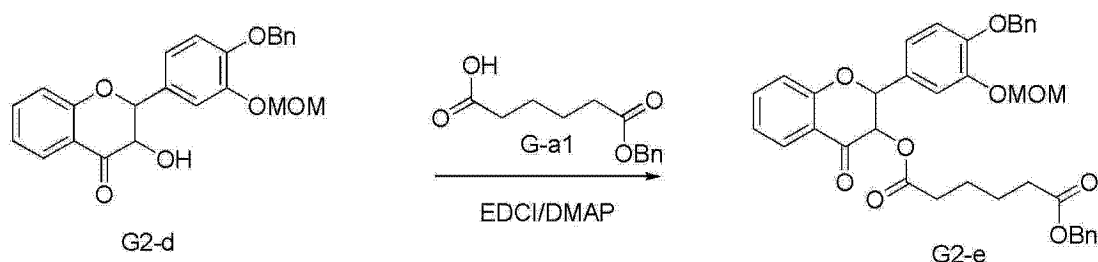
[0208]



[0209] 向中间体 G2-c (6.00g, 15.4mmol) 于 MeOH (100mL) 的溶液在 0℃ 下添加 5.6% NaOH 水溶液 (49mL), 然后滴加 H₂O₂ (30%, 5.7mL) 并将混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时, 然后使其升温至室温并搅拌过夜。将混合物倾入稀 HCl 水溶液中并通过过滤收集固体, 并用水、EtOH 洗涤, 然后真空干燥, 得到呈黄色固体的产物 (4.90g, 79%)。TLC: R_f = 0.43 (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); LCMS: m/z 405.1 [M+H]⁺, 427.1 [M+Na]⁺. ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.50 (br s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49-7.26 (m, 7H), 5.23 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.42 (s, 3H)。

[0210] G2-e 的合成

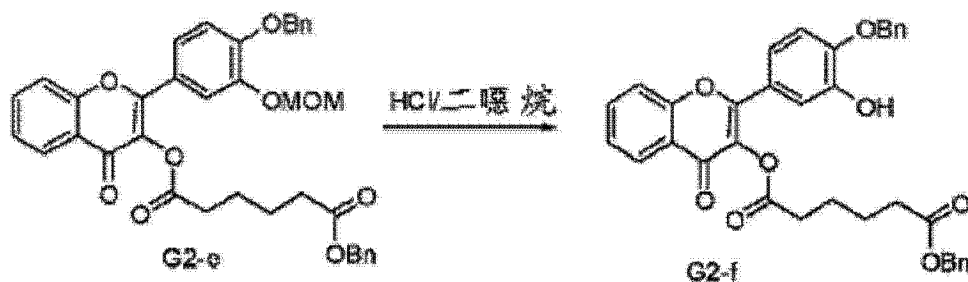
[0211]



[0212] 向中间体 G2-d (1.50g, 3.71mmol) 和中间体 G-a1 (1.67g, 7.05mmol) 于 DCM (60mL) 中的溶液添加 EDCI (1.06g, 5.56mmol), 然后添加 DMAP (0.45g, 3.71mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜, TLC 分析 (石油醚/EtOAc, 3/1, v/v) 显示剩下一些原料。添加更多 EDCI (0.5g, 2.61mmol) 和 DMAP (0.2g, 1.64mmol), 并且再继续搅拌 1 小时, TLC 分析 (石油醚/EtOAc, 3/1, v/v) 显示原料耗尽。真空去除溶剂, 并将残余物用水稀释, 并用 EtOAc (100mL) 提取。将有机提取物用 1M HCl 水溶液、饱和 Na₂CO₃ 水溶液、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥、过滤并真空浓缩。通过柱色谱 (DCM/石油醚, 0-100%, v/v) 纯化得到呈黄色油状物的产物 (1.70g, 73%)。TLC: R_f = 0.40 (硅胶, 石油醚/EtOAc = 3/1, v/v) LCMS: m/z 623.3 [M+H]⁺, 645.2 [M+Na]⁺; ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.09 (dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.2Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 7H), 5.26 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。

[0213] G2-f 的合成

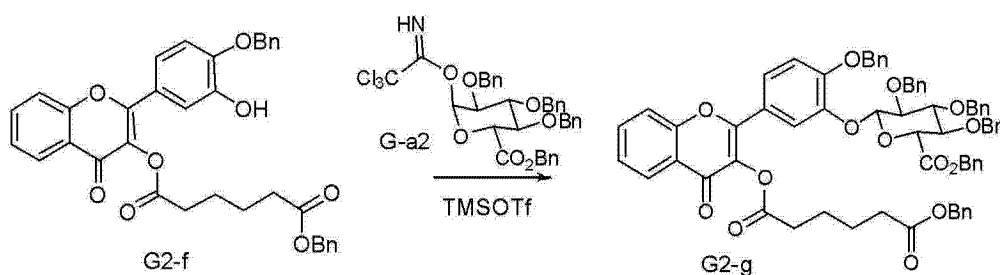
[0214]



[0215] 向中间体 G2-e (1.70g, 2.73mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液添加 HCl/二噁烷溶液 (5.75M, 20mL), 并且将混合物在室温下搅拌 10 分钟。通过缓慢添加饱和 NaHCO_3 水溶液将反应猝灭并用 EtOAc (100mL $\times$ 2) 提取。将合并的有机提取物用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩。通过柱色谱 (EtOAc/石油醚, 0-30%, v/v) 纯化残余物, 然后用 25% EtOAc/石油醚溶液冲洗, 得到呈白色固体的产物 (1.3g, 82%)。TLC: $R_f = 0.30$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); LCMS: m/z 579.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 601.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.67 (br s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.32 (m, 13H), 7.20 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。

[0216] G2-g 的合成

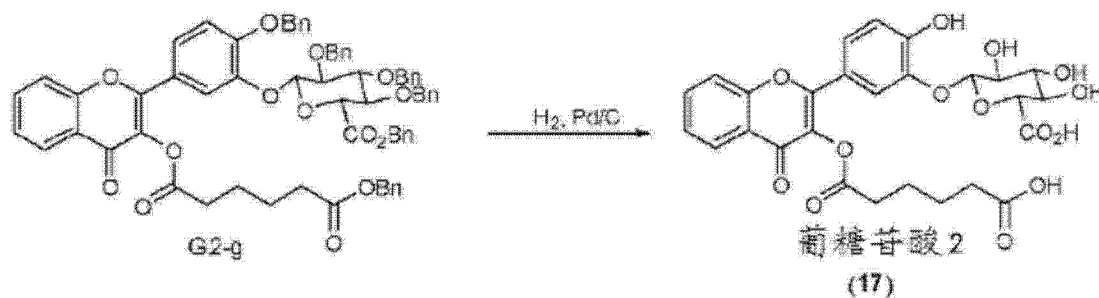
[0217]



[0218] 向中间体 G2-f (200mg, 0.35mmol) 于干 DCM (5mL) 中的溶液在 N_2 下添加 4 Å 分子筛 (40mg) 和化合物 G-a2 (200mg, 0.27mmol)。将混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后冷却至 -40°C , 并滴加 TMSOTf (3mg, 32.8 μmol) 于 DCM (0.2mL) 中的溶液。然后使混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应通过添加 TEA 猝灭, 并过滤混合物。真空浓缩滤液并通过柱色谱 (EtOAc/石油醚, 0-25%, v/v) 然后通过制备 TLC (EtOAc/石油醚, 50% v/v) 纯化残余物, 得到呈无色油状物的产物 (60mg, 20%)。NMR 分析显示了 α 和 β 正位异构体的约 1 : 1.5 混合物。TLC: $R_f = 0.60$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 2/1, v/v); ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.08 (m, 1H), 7.90-7.65 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.36-7.07 (m, 29H), 6.03 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 0.4H), 5.55 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 0.6H), 5.33-4.97 (m, 7H), 4.87-4.66 (m, 4H), 4.60-4.42 (m, 2H), 4.09-3.68 (m, 3H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.61 (m, 4H)。

[0219] 葡萄糖苷酸 2 (17) 的合成

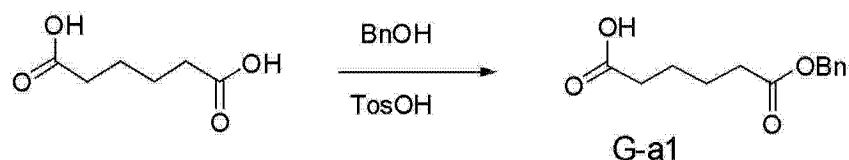
[0220]



[0221] 将中间体 G2-g (17mg, 15.2 μ mol) 和 10% Pd/C (30mg) 的混合物在室温下在 H_2 气氛 (1atm) 下搅拌过夜。通过过滤去除催化剂并真空浓缩滤液。将残余物通过制备 HPLC 纯化, 得到呈黄色固体的产物 (1.0mg, 11%)。TLC : $R_f = 0.05$ (硅胶, MeOH/DCM = 1/5, v/v); LCMS : m/z 575.2 $[M+H]^+$, 597.2 $[M+Na]^+$ 。

[0222] 侧链 G-a1 的合成

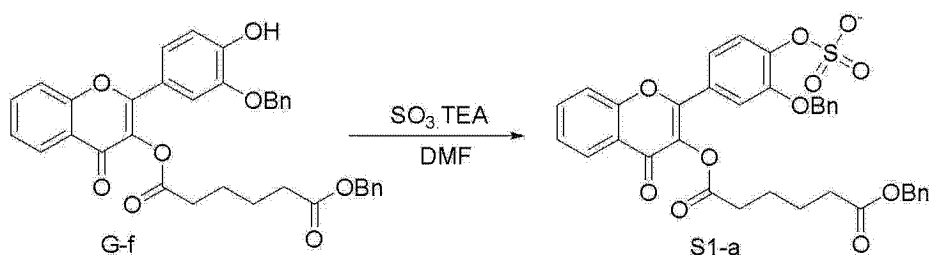
[0223]



[0224] 将己二酸 (10.0g, 68.4mmol)、BnOH (11.1g, 100mmol) 和 p-TsOH (129mg, 0.68mmol) 在甲苯 (60mL) 中的混合物在回流下于装备有 Dean-Stark 分水器的烧瓶中加热过夜。将混合物冷却至室温、用水稀释并用 6M NaOH 水溶液碱化至 pH > 10。将水性混合物用 EtOAc (100mL x 2) 洗涤、用稀 HCl 水溶液酸化至 pH < 4 并用 EtOAc (100mL) 提取。将有机提取物用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩, 得到呈无色油状物的产物 (5.4g, 33%)。TLC : $R_f = 0.2$ (硅胶, 石油醚/EtOAc = 4/1, v/v); LCMS (负模式) : m/z 235.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR : (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.52 (m, 4H)。

[0225] 侧链 S1-a 的合成

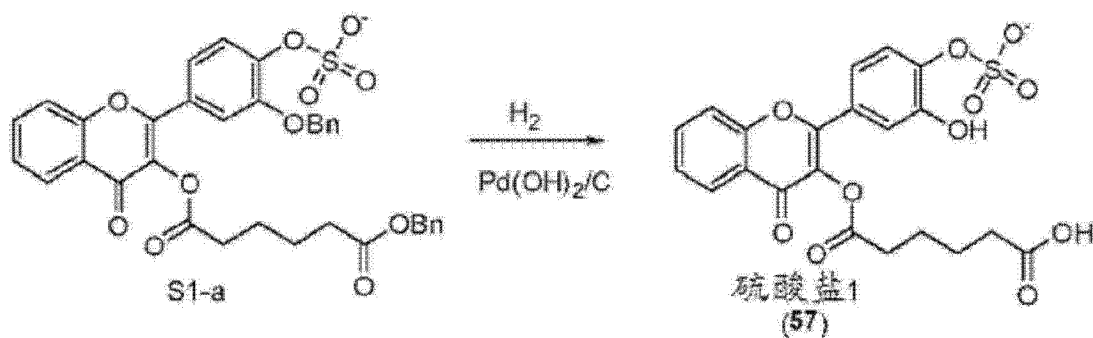
[0226]



[0227] 将中间体 G-f (115mg, 0.20mmol) 和 $SO_3 \cdot TEA$ (181mg, 1.00mmol) 于 DMF (2mL) 中的混合物在 70°C 下加热 2 小时, 然后冷却至室温并倾入至 TEA (1mL) 于水 (20mL) 中的溶液。将混合物用 EtOAc (20mL x 2) 提取, 并将合并的有机提取物用水 (x 3) 洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩至约 1mL 的最终体积。所述混合物可直接用于下一步中。TLC : $R_f = 0.2$ (硅胶, DCM/MeOH = 10/1, v/v); LCMS (负模式) : m/z 657.5 $[M-H]^-$ 。

[0228] 侧链硫酸盐 1 (57) 的合成

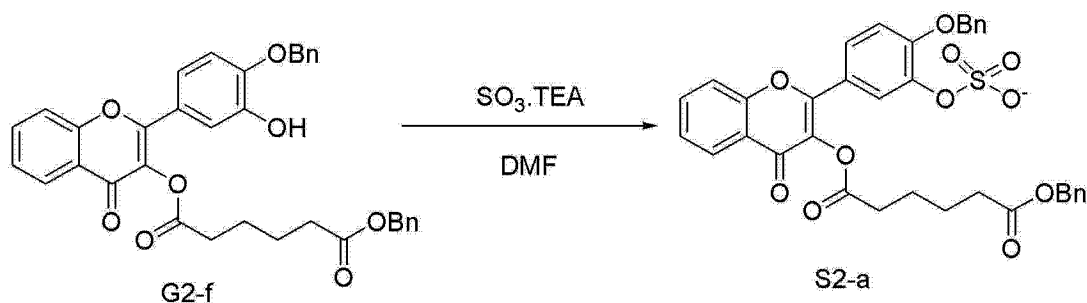
[0229]



[0230] 将中间体 S1-a (采用 0.2mmol) 的 EtOAc 溶液用 EtOH(3mL) 稀释, 添加皮尔曼催化剂 (30mg) 并将混合物在室温下在 H_2 气氛 (1atm) 下搅拌 2 小时。通过过滤去除催化剂, 并真空去除溶剂。将残余物溶于饱和 NaHCO_3 水溶液 (1mL) 中, 冷冻干燥并重新溶解于水 (1mL) 中。将水性混合物装载于 SPE 柱 (C18, 8g) 上并用水洗脱, 通过 HPLC 检测级分。在冷冻干燥后获得呈黄色固体的产物 (17mg, 27%), NMR 显示存在约 0.6 当量的 TEA (平衡离子未显示)。TLC : $R_f = 0.2$ (硅胶, DCM/MeOH = 5/1, v/v); LCMS (负模式) : m/z 477.4 $[\text{M-H}]^-$; ^1H NMR : (400MHz, MeOD) δ ppm 8.18 (dd, $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.16 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 4H), 2.72 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

[0231] 侧链 S2-a 的合成

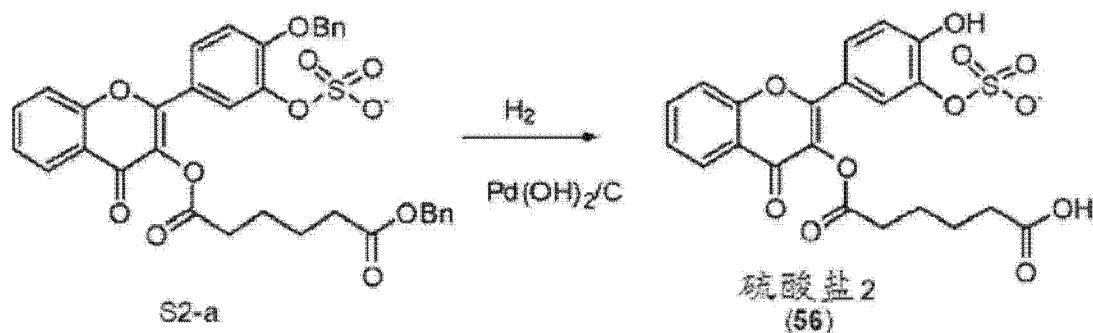
[0232]



[0233] 将中间体 G2-f (115mg, 0.20mmol) 和 $\text{SO}_3 \cdot \text{TEA}$ (181mg, 1.00mmol) 于 DMF (2mL) 中的混合物在 70°C 下加热 3 小时, 冷却至室温并倾入至 TEA (1mL) 于水 (20mL) 中的溶液。将混合物用 EtOAc (30mL x2) 提取并将合并的有机提取物用水 (50mL x4)、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩至约 2mL 的最终体积。将混合物直接用于下一步。TLC : $R_f = 0.2$ (硅胶, DCM/MeOH = 10/1, v/v); LCMS (负模式) : m/z 657.5 $[\text{M-H}]^-$ 。

[0234] 侧链硫酸盐 2 (56) 的合成

[0235]



[0236] 将中间体 S2-a(采用 0.20mmol) 的 EtOAc 溶液用 EtOH(20mL) 稀释, 添加皮尔曼催化剂 (50mg) 并将混合物在室温下在 H_2 气氛 (1atm) 下搅拌 3 小时。通过过滤去除催化剂并真空去除溶剂。将残余物溶于饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1mL) 中, 冷冻干燥并再溶解于水 (1mL) 中。将水性混合物装载于 SPE 柱 (C18, 8g) 上并用水然后用 50% 水 / MeCN 洗脱, 通过 HPLC 监测级分。在冷冻干燥后获得呈黄色固体的产物 (50mg, 52%) (平衡离子未显示)。TLC : $R_f = 0.2$ (硅胶, DCM/MeOH = 5/1, v/v) ; LCMS (负模式) : m/z 477.5 $[M-H]^-$; ^1H NMR : (400MHz, MeOD) δ 8.20-8.09 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.78 (m, 4H)。

[0237] 在本说明书通篇中, 词汇“包括 / 包含 (comprise)”或变型诸如“包括 / 包含 (comprises)”或“包括 / 包含 (comprising)”将被理解为意味着包括指明的元素、整数或步骤, 或者元素、整数或步骤的组合, 但是不包括任何其它元素、整体或步骤或者元素、整数或步骤的组合。

[0238] 对本说明书中包括的文档、法案、材料、装置、文章等的任何讨论并不视为承认这些材料的任何或所有形成当前技术基础的一部分或者是本公开相关领域的常识, 因为它于本申请的每个权利要求的优先权日之前存在。

[0239] 在本说明书通篇中, 词汇“包括 / 包含 (comprise)”或变型诸如“包括 / 包含 (comprises)”或“包括 / 包含 (comprising)”将被理解为意味着包括指明的元素、整数或步骤, 或者元素、整数或步骤的组合, 但是不包括任何其它元素、整体或步骤或者元素、整数或步骤的组合。

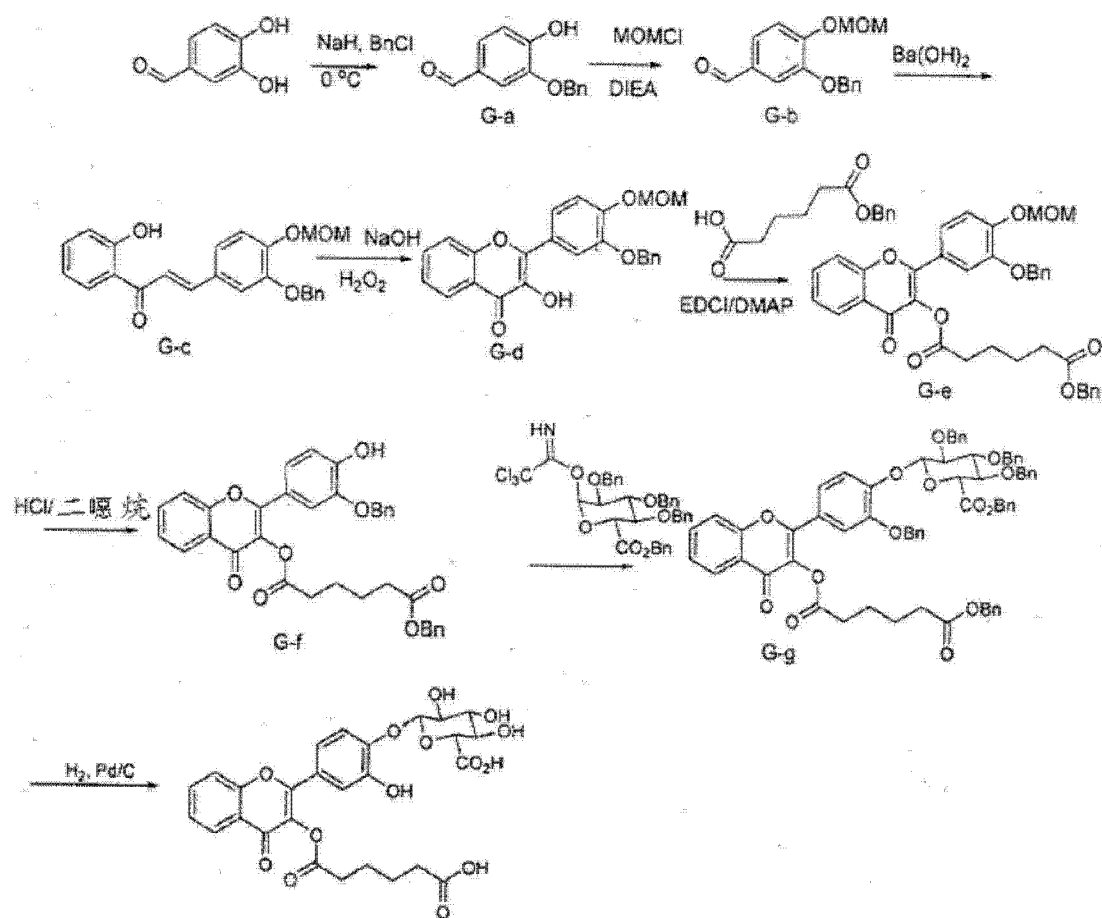


图1:葡糖苷酸1(18)的合成

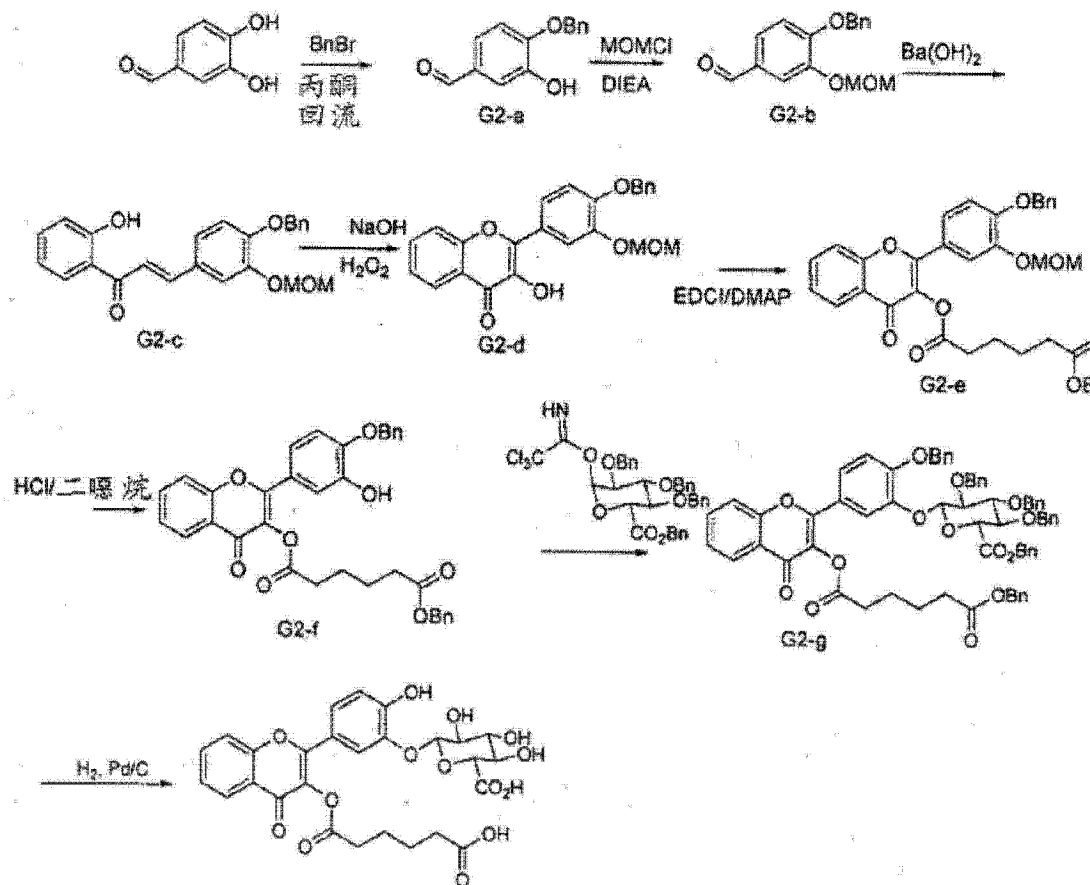


图 2: 葡糖苷酸 2 (17) 的合成

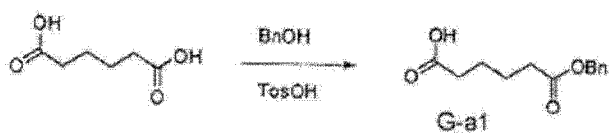


图 3: 侧链的合成

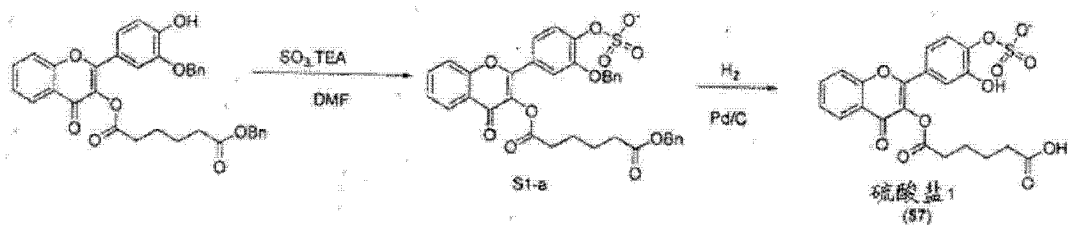


图 4: 硫酸盐 1 (57) 的合成

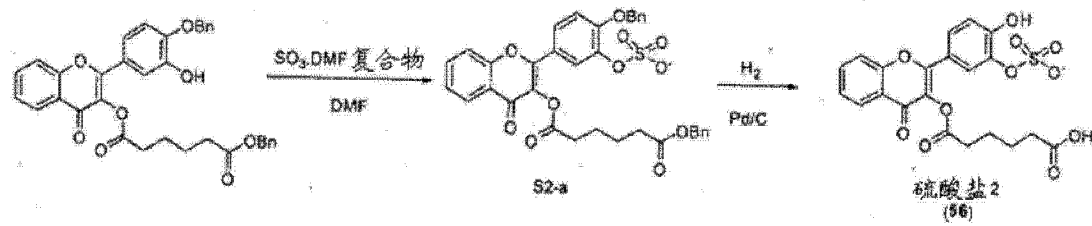


图5:硫酸盐2(56)的合成