



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101014607 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 14

(21) 申请号 200580029844. 8

A61K 31/047(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 08. 05

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

W0 9534313 A, 1995. 12. 21, 说明书第 32 页.

60/599, 148 2004. 08. 05 US

审查员 王颖

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2007. 03. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2005/027877 2005. 08. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02006/017726 EN 2006. 02. 16

(73) 专利权人 伊瓦克斯药品研究院有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

(72) 发明人 J·库斯曼 I·库鲁茨

G·麦德伊斯 N·博朵尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51) Int. Cl.

C07H 15/04(2006. 01)

权利要求书3页 说明书47页

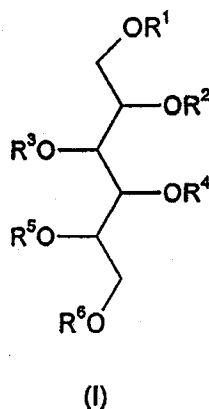
(54) 发明名称

多硫酸酯化糖苷类及其盐

(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 的多硫酸酯化糖苷类、其药物上可接受的盐以及含有这些化合物作为活性组分的药物组合物。此外,本发明提供了预防、治疗或缓解哺乳动物气道急性和慢性炎症病症 - 包括哮喘和与哮喘相关的病理情况的症状的方法。

1. 式 (I) 化合物或其药物上可接受的盐：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 彼此独立地表示 C_{1-4} 烷基、 $-SO_3H$ 、多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基 - 条件是 R^1 - R^6 中至少一个为多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基。

2. 权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R^2 - R^6 表示 $-SO_3H$ 以及 R^1 表示多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基。

3. 权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^5 和 R^6 表示 $-SO_3H$, R^3 表示多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基。

4. 权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R^1 和 R^3 表示多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基, 以及 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 表示 $-SO_3H$ 。

5. 权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R^1 和 R^6 表示多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基, 以及 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 表示 $-SO_3H$ 。

6. 权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R^1 表示多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基, R^3 和 R^4 表示 C_{1-4} 烷基且 R^2 、 R^5 和 R^6 为 $-SO_3H$ 。

7. 权利要求 1 的化合物或盐, 其中 R^1 和 R^6 表示多硫酸酯化 β -糖基或多硫酸酯化二糖基, R^3 和 R^4 表示 C_{1-4} 烷基且 R^2 和 R^5 为 $-SO_3H$ 。

8. 权利要求 1 的化合物, 选自下列化合物组成的组：

2,3,4,5,6- 五 -O- 硫酸酯化 -1-O-(2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖基)-D- 甘露糖醇九钾盐；

1,2,3,4,5- 五 -O- 硫酸酯化 -6-O-(2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖基)-D- 葡萄糖醇九钾盐；

2,3,4,5,6- 五 -O- 硫酸酯化 -1-O-(2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖基)-D- 葡萄糖醇九钾盐；

1,2,4,5,6- 五 -O- 硫酸酯化 -3-O-(2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖基)-D- 葡萄糖醇九钾盐；

1,2,3,5,6- 五 -O- 硫酸酯化 -4-O-(2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖基)-D- 葡萄糖醇九钾盐；

1,2,3,5,6- 五 -O- 硫酸酯化 -4-O-(2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃半乳糖基)-D- 葡萄糖醇九钾盐；

2,4,5,6- 四 -O- 硫酸酯化 -1,3- 双 -O-(2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖

基)-D-葡萄糖醇十二钾盐；

2,3,4,5-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇十二钾盐；

2,3,4,5-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十八钾盐；

2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十二钾盐；

3,4-二-O-甲基-2,5,6-三-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇七钾盐；

3,4-二-O-甲基-2,5-二-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇十钾盐；

3,4-二-O-甲基-2,5,6-三-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十钾盐；

3,4-二-O-甲基-2,5-二-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,6,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-乳糖基)-D-甘露糖醇十六钾盐；

2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4-三-O-硫酸酯化-β-D-吡喃木糖基)-D-甘露糖醇八钾盐；

2,4,5,6-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-半乳糖醇十二钾盐。

9. 权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物急性或慢性气道炎性病症的药物中的应用。

10. 权利要求9所述的应用，其中所述气道炎性病症是过敏性炎性病症。

11. 权利要求9所述的应用，其中所述的气道炎性病症选自哮喘、过敏性鼻炎、内源性或外源性支气管哮喘、急性或慢性支气管炎、慢性阻塞性肺部疾病和肺纤维化。

12. 权利要求10所述的应用，其中所述的气道过敏性炎性病症选自特发性肺纤维化和自身免疫性肺病。

13. 权利要求9所述的应用，其中所述药物作为单剂量或多剂量给药。

14. 权利要求1的化合物或盐，其中所述多硫酸酯化β-糖基或多硫酸酯化二糖基是多硫酸酯化β-D-糖基或多硫酸酯化β-D-二糖基。

15. 权利要求14的化合物或盐，其中所述多硫酸酯化β-D-糖基或多硫酸酯化β-D-二糖基是多硫酸酯化β-D-吡喃糖基或多硫酸酯化β-D-二吡喃糖基。

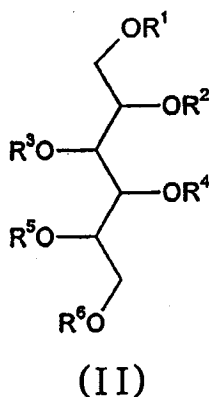
16. 权利要求1的化合物或盐，其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶中的一个表示多硫酸酯化β-糖基，以及R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶中余下的表示-SO₃H。

17. 权利要求16的化合物或盐，其中R⁴表示多硫酸酯化β-糖基，以及R¹、R²、R³、R⁵和R⁶表示-SO₃H。

18. 权利要求3的化合物或盐，其中R³表示多硫酸酯化β-糖基，以及R¹、R²、R⁴、R⁵和R⁶表示-SO₃H。

19. 权利要求18的化合物或盐，其中所述多硫酸酯化β-D-糖基是多硫酸酯化β-D-吡喃戊糖基或多硫酸酯化β-D-吡喃己糖基。

20. 权利要求 1 的化合物, 为钾盐的形式。
21. 权利要求 8 的化合物, 为钾盐的形式。
22. 权利要求 17 的化合物, 为钾盐的形式。
23. 权利要求 22 的化合物, 其中所述多硫酸酯化 β -糖基是多硫酸酯化 β -D-糖基。
24. 权利要求 23 的化合物, 其中所述多硫酸酯化 β -D-糖基是多硫酸酯化 β -D-吡喃糖基。
25. 权利要求 24 的化合物, 该化合物为 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化- β -D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐。
26. 权利要求 25 的化合物, 为固体的形式。
27. 权利要求 24 的化合物, 该化合物为 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化- β -D-吡喃半乳糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐。
28. 权利要求 27 的化合物, 为固体的形式。
29. 式 (II) 化合物或其药物上可接受的盐:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 彼此独立地表示 C_{1-4} 烷基、 $-SO_3H$ 、多硫酸酯化糖基或多硫酸酯化二糖基 - 条件是 R^1 - R^6 中至少一个为多硫酸酯化糖基或多硫酸酯化二糖基,

在制备用于治疗哺乳动物急性或慢性气道炎性病症的药物中的应用。

30. 权利要求 29 的应用, 其中所述式 (II) 的药物上可接受的盐是钾盐。
31. 权利要求 29 所述的应用, 其中所述的气道炎性病症选自哮喘、过敏性鼻炎、内源性或外源性支气管哮喘、急性或慢性支气管炎、慢性阻塞性肺部疾病和肺纤维化。
32. 权利要求 29 所述的应用, 其中所述气道炎性病症是过敏性炎性病症。
33. 权利要求 32 所述的应用, 其中所述的气道过敏性炎性病症选自特发性肺纤维化和自身免疫性肺病。
34. 权利要求 29 所述的应用, 其中所述药物作为单剂量或多剂量给药。
35. 药物组合物, 包括权利要求 1 所述的化合物和药物上可接受的载体。
36. 药物组合物, 包括权利要求 8 所述的化合物和药物上可接受的载体。
37. 药物组合物, 包括权利要求 26 所述的化合物和药物上可接受的载体。
38. 药物组合物, 包括权利要求 28 所述的化合物和药物上可接受的载体。

多硫酸酯化糖苷类及其盐

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明涉及糖苷类、其盐以及含有这些糖苷类作为活性组分的药物组合物。此外，本发明提供了预防、治疗或缓解哺乳动物气道急性和慢性炎症病症 - 包括哮喘和与哮喘相关的病理情况的症状的方法。

[0003] 相关领域的概况

[0004] 炎症是为多级级联过程，其中的任意部分可都以为可能的治疗干预的对象。简言之，炎症需要免疫活性细胞（例如嗜酸性细胞、肥大细胞、活化的 T- 淋巴细胞）浸润入损伤部位，其中它们与居留细胞一起释放生物活性介体物质（例如组胺、蛋白酶、细胞因子和趋化因子的宿主），增加邻近血管的渗透性，吸引和刺激旁观细胞。血管渗透性改变导致在损伤部位形成流体渗出物，随后反应性白细胞及其最终的流出物进一步流入受损区域（就综述而言，参见，Trowbridge 和 Emling, Inflammation :A Review of the Process Quintessence Pub. Co., 1997）。居留细胞（释放的介体刺激的平滑肌和上皮细胞或成纤维细胞）分泌胶原蛋白和粘液并且增殖建立了病理性改变的扩散（例如气道堵塞）并且促使它们发展。

[0005] 炎症与各种肺部疾病相关，包括：例如内源性或外源性支气管哮喘、任何炎性肺病、急性或慢性支气管炎、慢性支气管炎继发性肺部炎症反应、慢性阻塞性肺部疾病、肺纤维化以及白细胞起作用的任意肺病，包括，但不限于特发性肺纤维化和任意其它自身免疫性肺病。哮喘为影响肺的大和小气道的最常见形式的肺部炎症之一。它对 5% -10% 的人群产生影响，据估计每年导致 2700 万患者就诊，6 百万人丧失工作日和 9050 万个活动受限日。哮喘的发病率和死亡率正在全世界范围内增长 (Plaut 和 Zimmerman, " 过敏性和超敏反应机制" - Fundamental Immunology, 3rd Ed., Paul (ed.), Raven Press, New York, NY, 在 1399 页 (1993))。

[0006] 已经断定常规的抗 - 哮喘治疗应严格避开所有引发性变应原（这本身是难以实现的），并且治疗方案应基于具有不利副作用和最适度以下的药代动力学特性的药物活性剂。用于治疗支气管痉挛的 β_2 - 肾上腺素能激动剂对气道炎症或支气管高反应性没有作用 (Palmer 等, New Engl. J. Med. 331 :1314 (1994))。此外， β_2 - 肾上腺素能激动剂的定期或延长应用与哮喘难以控制、对变应原的气道高反应性增加和支气管收缩保护作用下降相关 (Bhagat 等, Chest 108 :1235 (1995))。此外，因减量调节 β_2 - 肾上腺素能受体而怀疑长期单独使用 β_2 - 肾上腺素能药可恶化支气管高反应性。茶碱（抗 - 哮喘甲基黄嘌呤）的特征在于其吸收度和清除率的显著可变性。皮质类固醇对儿童具有毒性，而在成年患者中相对安全，从而导致肾上腺抑制以及骨密度生长下降 (Woolcock 等, Am. Respir. Crit. Care Med. 153 :1481 (1996))。如果仅在发作前给予，那么用于预防哮喘发作的色甘酸钠可有效预防哮喘反应 (Volcheck 等, Postgrad Med. 104 (3) :127 (1998))。抗组胺类可临时预防或抑制哮喘发作，特别是在儿童中的哮喘发作，但通常仅为部分有效的，因为组胺类仅为

许多炎症相关介体之一 (Cuss, "抗哮喘药物的药理学" - Asthma as an Inflammatory Disease, O' Byrne, Ed., Dekker, Inc., New York, 在 199 页上 (1990)) 和 O' Byrne, "气道炎症和哮喘" - Asthma as an Inflammatory Disease, O' Byrne, Ed., Dekker, Inc., New York, NY, 143 (1990))。

[0007] 因此,目前的药物形式存在许多缺陷。一般而言,常用的活性剂具有相对短的作用期限并且在抗原攻击发生后给药时可能部分或完全无效。此外,由于与使用诸如 β_2 -肾上腺素能激动剂和皮质类固醇这类活性剂相关的严重不良作用,使用这类活性剂的治疗安全范围相对较窄,并且必须谨慎监测使用这类活性剂的患者(例如,参见 W094/06783、W099/06025、美国专利 US 5,690,910 和 US 5,980,865)。在吸入皮质类固醇近期的临床研究中,仅在疗法的第一年后在 5-11 岁哮喘儿童的气道功能中发生暂时的改善,在接下来的 3 年内退化至使用安慰剂观察到的水平("儿童哮喘控制程序研究组"-N. Engl. J. Med., 343: 1054 (2000))。这种退化可以最好地解释为发生在对皮质类固醇呈顽固性的气道中的重塑改变(哮喘的特性特征)(Davies, Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 1:67 (2001))。

[0008] 从相关文献中已知某些多硫酸酯化 (polysulfated) 二糖类的混合物 - 具有与本发明化合物极为相近的结构并且通过下列步骤合成:对作为例如肝素或硫酸肝素的这类天然产物进行亚硝酸处理,随后用硼氢化物还原且随后对部分纯化的样品进行硫酸化 (US 5,690,910; US5,980,865 和 W0 02/083700) - 在不同哮喘模型中展示出显著的抗炎作用。

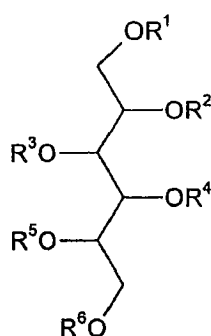
[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及新糖苷类和制备这类化合物的方法以及含有这类化合物的药物组合物,这类化合物具有充分定义的化学结构,具有比已知抗哮喘药更为有利的药理特性和更低的有害的副作用。本发明进一步涉及治疗需要治疗的患者的方法,包括对所述的患者给予所述新糖苷类和所述糖苷类的组合物。

[0011] 发明详述

[0012] 根据上述事实,本发明涉及通式 (I) 的新多硫酸酯化糖苷类及其可能的异构体及其药物上可接受的盐:

[0013]



(I)

[0014] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 彼此独立地表示 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-SO_3H$ 、硫酸化或未硫酸化糖基或硫酸化或未硫酸化二糖基 - 条件是 R^1 - R^6 中至少一个为硫酸化或未硫酸化糖基或硫酸化或未硫酸化二糖基。术语 "药物上可接受的盐" 包括:例如碱金属和碱土金属盐以及任意其它结合在分子个一个或多个硫酸根基团上的药物上可接受的抗衡离子或多种抗衡

离子。

[0015] 当所述糖醇的所有 4 个仲碳原子代表手性中心时,通式 (I) 显然包括所有可能的立体异构体(蔗糖醇、半乳糖醇、艾杜糖醇、甘露糖醇、葡萄糖醇和塔罗糖醇)及其 D- 和 L- 对映体。本文的术语“异构体”包括通式 (I) 化合物中的所有这类化合物及其变体。

[0016] 硫酸化糖基的含义可以为具有任选构型的任意的吡喃戊糖或吡喃己糖分子,其中的一个或多个羟基为 O- 硫酸酯和并且糖部分通过 α - 或 β - 键与糖苷配基的异头碳原子连接。未硫酸化的糖基含有所有的羟基或其被保护形式。未被保护的化合物可用作生产本文所述的硫酸化化合物的中间体。

[0017] 多硫酸酯化二糖基的含义可以为具有任选构型的任意的吡喃戊糖或吡喃己糖分子,其中的羟基之一被具有任选构型的额外的吡喃戊糖或吡喃己糖分子糖基化,并且由此形成的二糖基单元的所有羟基为 O- 硫酸酯且糖部分通过 α - 或 β - 键与糖苷配基的异头碳连接。

[0018] 戊糖类结构中包括所有可能的立体异构体(阿拉伯糖、来苏糖、核糖和木糖)及其 D- 和 L- 对映体。类似地,己糖类结构中包括所有可能的立体异构体(阿洛糖、阿卓糖、半乳糖、葡糖、古洛糖、艾杜糖、甘露糖和塔罗糖)及其 D- 和 L- 对映体。术语“异构体”包括通式 (I) 化合物中的所有这类化合物及其变化形式。

[0019] C_{1-4} 烷基的含义为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基,优选甲基。

[0020] 本发明化合物的碱金属盐表示 Na、K 或 Li 盐,而碱土金属盐优选 Mg 和 Ca 盐。

[0021] 通式 (I) 的那些化合物及其碱金属和碱土金属盐代表本发明化合物的优选组,其中 R^1 的含义为多硫酸酯化糖基或二糖基且 R^2-R^6 的含义为 $-SO_3H$ 。

[0022] 通式 (I) 的那些化合物及其碱金属和碱土金属盐代表本发明化合物的另一优选组,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的含义为 $-SO_3H$ 且 R^3 的含义为多硫酸酯化糖基或二糖基。

[0023] 通式 (I) 的那些化合物及其碱金属和碱土金属盐代表本发明化合物的另一优选组,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 的含义为 $-SO_3H$ 且 R^4 的含义为多硫酸酯化糖基或二糖基。

[0024] 通式 (I) 的那些化合物及其碱金属和碱土金属盐代表本发明化合物的另一优选组,其中 R^1 和 R^3 的含义为多硫酸酯化糖基且 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的含义为 $-SO_3H$ 。

[0025] 通式 (I) 的那些化合物及其碱金属和碱土金属盐代表本发明化合物的另一优选组,其中 R^1 和 R^6 的含义为多硫酸酯化糖基或二糖基且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的含义为 $-SO_3H$ 。

[0026] 通式 (I) 的那些化合物及其碱金属和碱土金属盐代表本发明化合物的另一优选组,其中 R^1 的含义为多硫酸酯化糖基或二糖基, R^3 和 R^4 的含义为 C_{1-4} 烷基,而 R^2 、 R^5 和 R^6 的含义为 $-SO_3H$ 。

[0027] 通式 (I) 的那些化合物及其碱金属和碱土金属盐代表本发明化合物的另一优选组,其中 R^1 和 R^6 的含义为多硫酸酯化糖基或二糖基, R^3 和 R^4 的含义为 C_{1-4} 烷基,而 R^2 和 R^5 的含义为 $-SO_3H$ 。

[0028] 本发明通式 (I) 尤其优选的有代表性化合物为,但不限于如下化合物:

[0029] 2,3,4,5,6- 五 -O- 硫酸酯化 -1-O- (2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖基) -D- 甘露糖醇九钾盐;

[0030] 1,2,3,4,5- 五 -O- 硫酸酯化 -6-O- (2,3,4,6- 四 -O- 硫酸酯化 - β -D- 吡喃葡萄糖

基)-D-葡萄糖醇九钾盐；

[0031] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐；

[0032] 1,2,4,5,6-五-O-硫酸酯化-3-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐；

[0033] 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-α-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐；

[0034] 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐；

[0035] 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃半乳糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐；

[0036] 2,4,5,6-四-O-硫酸酯化-1,3-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇十二钾盐；

[0037] 2,4,5,6-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇十二钾盐；

[0038] 2,4,5,6-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十八钾盐；

[0039] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十二钾盐；

[0040] 3,4-二-O-甲基-2,5,6-三-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇七钾盐；

[0041] 3,4-二-O-甲基-2,5-二-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇十钾盐；

[0042] 3,4-二-O-甲基-2,5,6-三-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十钾盐；

[0043] 3,4-二-O-甲基-2,5-二-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,6,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-乳糖基)-D-甘露糖醇十六钾盐；

[0044] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4-三-O-硫酸酯化-α-D-吡喃阿拉伯糖基)-D-甘露糖醇八钾盐；

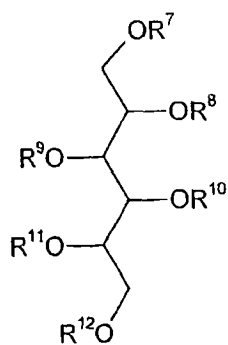
[0045] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4-三-O-硫酸酯化-β-D-吡喃木糖基)-D-甘露糖醇八钾盐；

[0046] 2,4,5,6-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-半乳糖醇十二钾盐；

[0047] 1,2,4,5,6-五-O-硫酸酯化-3-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钠盐。

[0048] 本发明通式(I)的化合物可以通过使用已知方法将其游离羟基转化成硫酸酯类由通式(II)的化合物合成：

[0049]



(II)

[0050] 其中 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地表示氢原子、 C_{1-4} 烷基、糖基或二糖基且 R^7 - R^{12} 中至少一个为糖基或二糖基。

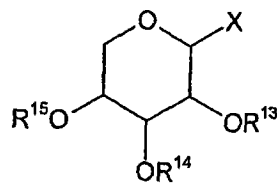
[0051] 可以将三氧化硫或其与有机碱（例如三乙胺或吡啶）或与二甲基甲酰胺形成的加合物作用制备 O- 硫酸酯类的试剂。

[0052] 例如，可以任选使用碱金属或碱土金属乙酸盐将通过上述方法获得的单官能酸性酯类转化成盐。转化后，可以通过冷冻干燥、沉淀或结晶获得盐。

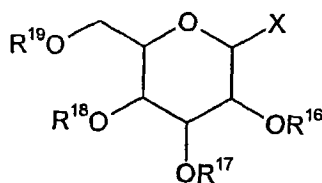
[0053] 例如，可以通过下列已知方法合成通式 (II) 的某些化合物，它们用作上述方法中合成本发明通式 (I) 化合物的原料：

[0054] 例如，可以通过使用作为供体分子的通式 (III) 或 (IV) 的化合物和作为受体的通式 (V) 的化合物合成那些通式 (II) 的那些化合物，其中 R^7 和 R^8 之一表示糖基，而另一个表示氢原子，并且 R^9 - R^{12} 的含义为氢原子：

[0055]



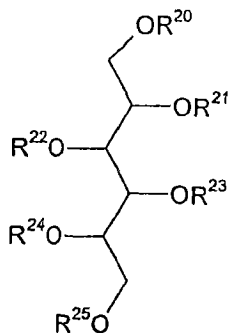
(III)



(IV)

[0056] 在通式 (III) 或 (IV) 的化合物中，X 表示卤原子、三氯乙酰亚氨酸酯或苯硫基并且 R^{13} - R^{19} 表示脂族或芳族酯或醚基，通式 (V) 化合物中，

[0057]



(V)

[0058] R^{20} 和 R^{21} 表示氢原子， R^{22} - R^{25} 表示醚类保护基，并且在有合适的活化剂存在下进行糖基化。然后从由此获得的通式 (V) 的化合物（其中 R^{22} - R^{25} 表示醚类保护基）上裂解保护

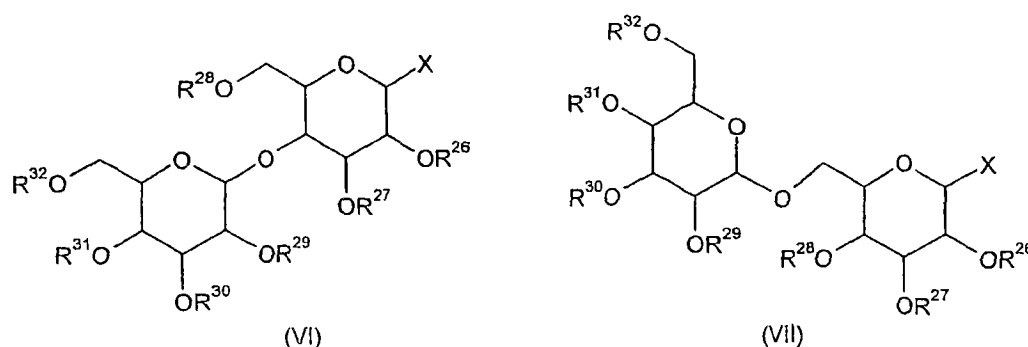
基,而 R^{20} 和 R^{21} 之一表示被保护的糖基,而另一个为氢原子。

[0059] 按照另一种方法,通式 (V) 的化合物用作上述反应中的受体,其中 R^{20} 和 R^{22} 表示氢原子,而 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 表示醚类保护基,然后从由此获得的通式 (V) 的化合物上裂解保护基 - 其中 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 为醚类保护基, R^{20} 表示被保护的糖基且 R^{22} 为氢原子。

[0060] 例如,可以通过按照方法 b) 进行糖基化,但使用过量的供体分子合成那些通式 (II) 的化合物,其中 R^7 和 R^9 表示糖基,而 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 表示氢原子,并且从由此获得的一般通式 (V) 的化合物上裂解保护基 - 其中 R^{20} 和 R^{22} 表示被保护的糖基且 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 表示醚类保护基。

[0061] 例如,可以通过使用作为供体分子的通式 (VI) 或 (VII) 的化合物和作为受体的通式 (V) 的化合物合成那些通式 (II) 的那些化合物,其中 R^7 和 R^8 之一表示二糖基,而另一个表示氢原子,并且 R^9 - R^{12} 的表示氢原子:

[0062]



[0063] 在通式 (VI) 或 (VII) 的化合物中, X 表示卤原子、三氯乙酰亚氨酸酯或苯硫基并且 R^{26} - R^{32} 表示脂族或芳族酯或醚基,通式 (V) 化合物中 R^{20} 和 R^{21} 表示氢原子, R^{22} - R^{25} 表示醚类保护基,并且在有合适的活化剂存在下进行糖基化。然后从由此获得的通式 (V) 的化合物 (其中 R^{22} - R^{25} 表示醚类保护基) 上裂解保护基,而 R^{20} 和 R^{21} 之一表示被保护的糖基,而另一个为氢原子。

[0064] 例如,可以通过使用通式 (V) 的化合物合成那些通式 (II) 的化合物,其中 R^7 表示二糖基,在上述反应中作为受体的通式 (V) 的化合物中, R^{20} 和 R^{25} 为氢原子, R^{21} 和 R^{24} 表示酯类保护基,而 R^{22} 和 R^{23} 为醚类保护基,然后从由此获得的通式 (V) 的化合物上裂解保护基 - 其中 R^{21} 和 R^{24} 表示酯类保护基,而 R^{22} 和 R^{23} 表示醚类保护基, R^{20} 表示被保护的二糖基且 R^{25} 为氢原子。

[0065] 例如,可以通过使用过量的作为供体分子的通式 (VI) 或 (VII) 的化合物和作为受体的通式 (V) 的化合物合成那些通式 (II) 的化合物,其中 R^7 和 R^{12} 表示二糖基,并且 R^8 - R^{11} 表示氢原子,在通式 (VI) 或 (VII) 的化合物中, X 表示卤原子、三氯乙酰亚氨酸酯或苯硫基,并且 R^{26} - R^{32} 表示脂族或芳族酯或醚基,在通式 (V) 的化合物中, R^{20} 和 R^{25} 表示氢原子, R^{21} 和 R^{24} 表示酯类保护基,而 R^{22} 和 R^{23} 为醚类保护基,并且在有合适的活化剂存在下进行糖基化。然后从由此获得的通式 (V) 的化合物上裂解保护基,其中 R^{21} 和 R^{24} 表示酯类保护基, R^{22} 和 R^{23} 表示醚类保护基,而 R^{20} 和 R^{25} 为被保护的二糖基。

[0066] 在上述糖基化反应中,可以将汞或银盐、二乙基醚合三氟化硼、N-碘代琥珀酰亚胺和三氟甲磺酸或后两者的混合物用作活化剂。

[0067] 可以通过酸水解或在就醚类和缩醛类而言在有催化剂存在下的还原对保护基进

行裂解,而就酯类的情况而言,可以使用 Zemplén 法(碱催化的转酯化)或在有碱存在下的水解。

[0068] 用于描述的缩写和表述:

[0069] Ac = 乙酰基

[0070] Bz = 苯甲酰基

[0071] Me = 甲基

[0072] Ph = 苯基

[0073] NIS = N- 碘代琥珀酰亚胺

[0074] TfOH = 三氟甲磺酸

[0075] 作为本说明书中使用的,除非另有清楚地陈述,否则单数形式“一种(a)”、“一种(an)”和“该(the)”也特别包括该术语意旨的复数形式。例如,所谓“一种调节剂”包括多种调节剂的混合物。

[0076] 作为本说明书中使用的,无论是在过渡性的术语,还是在权利要求的整体中,术语“包括(comprise(s))”和“包括(comprising)”应解释为具有开放式的含义。即,该术语应解释为与术语“至少具有”或“至少包括”同义。当在方法的上下文中使用时,术语“包括”意旨至少包括所述的步骤,但可以包括额外的步骤的方法。当在化合物或组合物的上下文中使用时,术语“包括”意旨化合物或组合物至少包括所述的特征或成分,但也可以包括额外的特征或成分。

[0077] 本文所用的术语“约”意旨近似、大约在一定区间内或在其左右。当术语“约”与数值范围联用时,它可以通过延伸所述数值的上下边界而改变该范围。一般而言,本文所用的术语“约”可以在高于和低于所述数值 20% 变量之间改变。

[0078] 除非另有陈述,否则,本文所用的措词“或”以“包含”性的“和/或”含义使用“而不是以“排除”性“任一/或”含义使用。

[0079] 本文所用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”用于表示减少、缓解、预防、抑制疾病症状的发生和/或逆转疾病症状。本发明方法和组合物治疗的疾病包括任意特征在于或包括气道急性和慢性炎性病症。因此,术语“炎性病症”或“气道炎性病症”包括任意炎性肺病,包括哮喘、内源性或外源性支气管哮喘、急慢性支气管炎、过敏性鼻炎、慢性支气管炎继发性肺部炎症结构反应、慢性阻塞性肺部疾病、肺纤维化。本发明还用于肺部疾病,其中白细胞和气道再塑可能起作用,包括,但不限于特发性肺纤维化和任意其它自身免疫性肺病。

[0080] 所谓“哮喘”意旨过敏性来源的疾病,其症状包括伴随喘鸣的连续性或阵发性用力呼吸、胸内压迫感和经常性的咳嗽或喘发作。所谓“哮喘-相关病理情况”意旨症状实际上主要为与支气管痉挛相关的炎症的疾病。因此,哮喘和哮喘-相关病理情况的特征在于如下症状,包括因平滑肌不同程度收缩(痉挛)导致的气道狭窄,粘膜水肿,包括上气道粘膜水肿和支气管和细支气管腔内的粘液。“哮喘-相关病理情况”的非限制性的有代表性的实例包括特征在于气道高反应性的非-哮喘性疾病(例如慢性支气管炎、肺气肿、囊性纤维化和呼吸性窘迫)。

[0081] 本文教导的组合物和方法针对哮喘举例说明。然而,本发明不应限于这种特定的肺病。哮喘提供了已经广泛研究的优点并且提供了用于评价本发明的几种可接受的模型。

已知致敏和变应原攻击产生对各种激动剂的气道高反应性。因此,称作致痉剂的乙酰胆碱能够在变应原攻击后诱导获自处死动物气管的组织中肌细胞比获自对照组动物更显著地收缩(已经致敏以便引起气道高反应性)(例如,参见 Tokuoka 等, Br. J. Pharmacol. 134:1580(2001); Nakata 等, Int. Immunol. 13:329(2001); Emala 和 Hirshman, Monogr. Allergy 33:35(1996))。

[0082] 哮喘最突出的特征在于支气管痉挛或气道狭窄。哮喘患者具有突出的大和小气道平滑肌收缩、粘液产生增加和炎症增加(Plaut 和 Zimmerman, 文献同上)。哮喘中炎症反应以被粘膜覆盖的组织为典型并且特征在于血管舒张、血浆渗出、诸如中性白细胞、单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和嗜酸性细胞这类炎症细胞募集至炎症部位和居留组织细胞(例如肥大细胞或气道上皮细胞)或迁移炎症细胞释放炎症介体(Hogg, "哮喘的病理学" - Asthma as an Inflammatory Disease, O' Byrne(ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 在 1 页上, (1990))。哮喘可以由各种原因引起, 诸如过敏反应、感染继发性反应、工业或职业性暴露、某些化学品或药物摄取、锻炼(Hargreave 等, J. Allergy Clin. Immunol. 83:1013(1986))。

[0083] 还发现本发明通式(I)的化合物可有效减少支气管上皮细胞的粘液产生并且抑制生长因子介导的平滑肌细胞增殖。

[0084] 气道抗原和非抗原性刺激物可以诱导支气管高反应性增加(AHR), 即更严重型哮喘的标志。变应原诱导的哮喘中的晚期反应和持续高反应性与白细胞, 且特别是嗜酸性细胞募集至发炎的肺组织相关(Abraham 等, Am. Rev. Respir. Dis. 138:1565(1988))。嗜酸性细胞释放几种炎症介体, 包括 15-HETE、白细胞三烯 C4、PAF、阳离子蛋白、嗜酸性细胞过氧化物酶。

[0085] 术语"抗原"和"变应原"可以互换使用, 以便描述诸如可以诱导过敏反应和/或诱导患有哮喘的个体的哮喘症状的粉尘或花粉这类分子。因此, 使变应原或抗原"攻击的"哮喘个体接触足量的变应原或抗原, 以便诱导哮喘反应。发现本发明通式(I)的化合物可有效治疗卵清蛋白致敏和抗原攻击后的 AHR。

[0086] 本发明通式(I)化合物在不同生物模型中的生物活性证实如下:

[0087] 模型 1

[0088] 对离体气道高反应性局部给予多硫酸酯化糖苷类的作用检验

[0089] 气道炎症可以导致支气管高反应性, 其为哮喘的特性特征。

[0090] 通过在第 1 天时皮下注射 0.5ml OA/Al(OH)₃ 凝胶混合物 (2mg OA+10g Al(OH)₃/100ml 盐水), 随后在第 14 和 21 天时给予皮下注射 (10mg OA+10g Al(OH)₃/100ml 盐水) 主动使棕色挪威 (BN) 大鼠对卵清蛋白 (OA) 致敏。在第 28 天时, 在抗原攻击前 2 小时动物经气管内接受实施例 4 中所述的化合物 (0.01; 0.1 或 1.0mg/kg 剂量)。通过吸入雾化卵清蛋白进行抗原攻击 (给予在 TSE 吸入系统中的 1% 抗原溶液 1 小时)。抗原攻击后 48 小时处死动物, 其中将气管移至器官浴槽。使剖离的气管平衡 30 分钟, 之后确定对乙酰胆碱 (Ach) 的气管致痉响应曲线。

[0091] 正如表 1 中所示, 当在抗原攻击后 48 小时测定对致痉剂的反应时, 对该模型中致敏动物的卵清蛋白攻击产生对乙酰胆碱的显著气管高反应性。0.01mg/kg 剂量的实施例 4 中所述的化合物使这种升高几乎返回至对照组水平。

[0092] 表 1

[0093] 抗原攻击和用实施例 4 化合物的气管内预处理对乙酰胆碱在 BN- 大鼠中产生的气管收缩的作用

[0094]

参数	对照组	安慰剂	检验的化合物	
			0.01 mg/kg	1.0 mg/kg
ED ₅₀ *	4.73±0.05	5.51±0.21	4.40±0.30	4.60±0.55
<i>p</i>	0.032		<0.05	<0.05
MAX**	100±0	334±68	134±26	116±37
<i>p</i>	0.006		<0.05	<0.05

[0095] *-logM 乙酰胆碱 (Ach), 与对照组相比产生 50% 收缩 (平均值 ± SEM)

[0096] ** 在最大 Ach 浓度下与对照组相比的收缩 (平均值 + SEM)

[0097] 模型 2

[0098] 多硫酸酯化糖苷类对变应原刺激的气道上皮细胞粘液产生的作用检验

[0099] 在致敏的动物中, 抗原攻击导致气道上皮细胞产生粘液, 其为过敏性哮喘的特性特征。

[0100] 在抗原攻击前 2 小时, 使用模型 1 中所述类似的方案经气管内用不同 (0.01-1.0mg/kg) 剂量的实施例 4 中所述的化合物处理致敏的 BN 大鼠。在攻击后 48 小时收集肺并且固定在 8% 磷酸盐缓冲的甲醛中。然后处理样品以便进行常规的组织化学检查。用过碘酸 - 希夫 (PAS) 试剂染色 5 μm 厚度的切片并且使用苏木精 - 曙红进行复染。在整个制备过程中以 400x 的放大倍数对切片上气道上的上皮细胞各自进行计数。将 PAS(+) [产生粘液] 上皮细胞的数量表示为占总上皮细胞数量的比例。

[0101] 正如表 2 中所示, 变应原攻击刺激了气道上皮细胞粘液产生 (对照组与攻击组)。所述化合物显著减少了 PAS(+), 即在施加较高剂量时产生粘液的细胞的数量。

[0102] 表 2

[0103] 抗原攻击和用实施例 4 化合物的气管内治疗对变应原诱导的 BN 大鼠气道上皮细胞粘液产生的作用

[0104]

组	剂量	% *	p- 值
对照组		2.2±0.9	< 0.001
攻击组		15.8±2.8	-
治疗组	0.01mg/kg	15.0±2.7	NS
	0.1mg/kg	6.3±1.5	< 0.001

[0105] *- 占总细胞数量百分比的 PAS(+) 细胞数量 (平均值 ± SEM)

[0106] 模型 3.

[0107] 多硫酸酯化糖苷类对哮喘性肺组织中发生的血管周围水肿的作用的检验。

[0108] 在致敏动物中,作为发生炎症过程的结果,抗原攻击增加了血管渗透性,导致脉管系统周围血浆渗出(exudation)。

[0109] 在抗原攻击前2小时,使用模型1中所述类似的方案经气管内用不同(0.01-1.0mg/kg)剂量的实施例4中所述的化合物处理致敏的BN大鼠。在攻击后48小时收集肺并且固定在8%磷酸盐缓冲的甲醛中。然后处理样品以便进行常规的组织化学检查。用过碘酸-希夫(PAS)试剂染色5 μ m厚度的切片并且使用苏木精-曙红进行复染。在5 μ m切片上,测定脉管系统(vasculare)周围结缔组织的面积并且表示为占相应血管自身面积的比例。

[0110] 正如表3中所示,变应原攻击导致脉管系统周围水肿,其程度甚至在最小剂量的检验化合物下也得到显著下降。

[0111] 表3

[0112] 抗原攻击和用实施例4化合物的气管内治疗对BN大鼠发生水肿程度的作用

[0113]

组	剂量 mg/kg	水肿 *	p- 值
对照组		55 $\pm$ 6	< 0.001
攻击组		209 $\pm$ 12	-
治疗组	0.01mg/kg	113 $\pm$ 7	< 0.001
	0.1mg/kg	106 $\pm$ 8	< 0.001

[0114] *- 相对于脉管系统面积的水肿面积(平均值 $\pm$ SEM)

[0115] 模型4.

[0116] 多硫酸酯化糖苷类的IP-3受体的拮抗作用

[0117] 依赖于化学结构的本发明糖苷类在微粒体膜制备物中抑制肌醇-1,4,5-三磷酸(IP3)与其受体结合。当IP3为在活化不同细胞中起显著作用的信使分子时,干扰这种功能可以解释这些多硫酸酯化糖苷类的抗-哮喘作用。

[0118] 使用大鼠小脑膜制品,按照Worley等(JBC 262,12132,1987)所述测定多硫酸酯化糖苷类的IP3拮抗剂作用。正如表4中所示,实施例1-16中所述的所有化合物均具有不同的IP3拮抗剂活性。

[0119] 表4

[0120] 多硫酸酯化糖苷类的IP-3受体拮抗作用

[0121]

化合物 (实施例号)	IC ₅₀ (μ g/ml)	平均值 $\pm$ SEM(n)	平均值 IC ₅₀ (nM)
1	0.14 $\pm$ 0.03(4)		100
2	1.99 $\pm$ 0.51(3)		1413
3	0.57 $\pm$ 0.12(3)		405
4	0.23 $\pm$ 0.06(4)		163
5	0.37 $\pm$ 0.18(4)		263
6	0.36 $\pm$ 0.10(5)		256
7	0.36 $\pm$ 0.07(3)		256
8	1.54 $\pm$ 0.21(3)		800
9	1.22 $\pm$ 0.14(3)		634
10	0.87 $\pm$ 0.36(4)		284
14	10.46 $\pm$ 2.28(6)		6095

16	1.93±0.08(3)	702
----	--------------	-----

[0122] 预计本发明的药物组合物可用于可以得益于本发明方法的任意的哺乳动物。在这类哺乳动物中位于最前列的是人,不过,本发明并不限于此,并且可应用于兽医应用。因此,本发明“哺乳动物”或“需要的哺乳动物”包括人和非人类的哺乳动物,特别是家养动物,包括,但不限于猫、狗和马。

[0123] 术语“治疗有效量”用于表示以有效实现所寻求的治疗效果的剂量 治疗。此外,本领域技术人员理解可以通过细调和 / 或通过给予一种以上本发明的化合物或通过给予本发明的化合物与另一种抗哮喘化合物(例如皮质类固醇)来降低或增加本发明化合物的治疗有效量。本发明由此提供了使给药 / 治疗适合于对指定哺乳动物而言具有特异性的特定紧急策略的方法。正如下文实施例中解释的,例如,可以根据经验,通过以相对低量开始并且在评价有益作用的同时逐步增加易于测定治疗有效量。与评价本发明治疗方法的治疗作用的临床改变包括特征症状和哮喘以及相关病理情况(例如呼吸困难、喘鸣、咳嗽、支气管超敏反应气道重塑)的减少和肺功能测试的改善。这些基于患者的症状和临床医师的观察结果。

[0124] 本文所用的可变数值范围的描述意旨可以使用等于该范围内的任意值的变量实施本发明。因此,就内在分散的变量而言,该变量可以等于所述数值范围内的任意整数,包括该范围的端点。类似地,就内在连续的变量而言,该变量可以等于所述数值范围的任意实际值,包括该范围的端点。作为实例,就内在分散的变量而言,描述为具有 0-2 之间的值的变量可以为 0、1 或 2,并且就内在连续的变量而言,可以为 0.0、0.1、0.01、0.001 或任意其它实际值。

[0125] 例如,就通过吸入的局部给药而言,当进行全身给药(例如口服给药)时,考虑的治疗有效量约为 0.1 μg/kg/天 - 约 1000 μg/kg/天。在本发明的一个实施方案中,当进行全身给药时,治疗有效量约为 0.5 μg/kg/天 - 约 200 μg/kg/天。

[0126] 其剂型和给药频率取决于本领域技术人员为获得在指定哺乳动物中的如上所述的治疗有效量所通常考虑的常规因素。因此,执业医师会考虑所治疗的疾病、所给予的本发明的特定化合物、给药途径和其它临床因素,诸如年龄、体重和哺乳动物病情以及便利性和患者的依从性。

[0127] 本领域技术人员理解本发明化合物的给药次数将会根据患者与患者的不同,基于在任意指定时间时该患者的特定医学情况的不同而改变。

[0128] 当施用(诸如用于治疗例如哮喘)时,可以在哺乳动物接触抗原前,同时或之后给予本发明该方面的化合物。此外,与接触抗原相关的本发明化合物的定时给药根据哺乳动物与哺乳动物的不同而改变,这取决于特定情况。本领域技术人员会通过谨慎监测患者,同时改变本发明化合物的定时给药和 / 或给药次序使给药最优化。因此,可以理解哺乳动物并不是需患有肺部炎症才能得益于本发明。可以对易于发生哮喘和 / 或哮喘 - 相关病理情况的个体预防性给予本发明的化合物。例如,可以基于每天和 / 或在准备去花粉丰富的地区(例如花园)前对花粉过敏个体给予本发明化合物(例如通过口服给药)。同样,可以对仅具有哮喘发作家族史的个体预防性给予本发明的化合物,以便预防或抑制这类哮喘发作的可能发生。

[0129] 基于上述事实,本发明还提供了治疗哺乳动物气道急性和慢性炎症病症,包括哮

喘和哮喘－相关病理情况的方法。该方法包括对需要这类治疗的哺乳动物给予治疗有效量的通式 (I) 的化合物。

[0130] 可以使用任意众所周知的药物上可接受的载体,包括稀释剂和赋形剂最优化配制本发明的化合物(参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 1995)。尽管用于生产本发明组合物的药物上可接受载体/媒介物的类型根据组合物对哺乳动物的给药方式的不同而改变,但是药物上可接受的载体一般为生理惰性的并且是无毒性的。本发明的组合物制剂可以含有一种以上类型的本发明化合物以及任意其它用于治疗所治疗的特定肺部炎症的药物活性组分。这类化合物可以包括,但不限于: β -肾上腺素受体 (adrenoceptor) 拮抗剂: 沙丁胺醇、间羟异丙肾上腺素 (metaproterenol)、左沙丁胺醇、吡布特罗、沙美特罗、比托特罗; 糖皮质类固醇: 倍氯米松、曲安西龙、氟尼缩松、布地奈德、氟替卡松; 白细胞三烯-受体拮抗剂; 和白细胞三烯合成抑制剂: 扎鲁司特、孟鲁司特、齐留通 (zileutin); 其它抗-哮喘药: 色甘酸钠、奈多罗米、茶碱; 抗胆碱能药: ipatropium、氧托胺 (oxitropium)、噻托胺 (tiotropium); H_1 受体拮抗剂抗组胺药: 苯海拉明 (diphenhydramine)、美吡拉敏、异丙嗪、氯雷他定 (loratidine)、氯环嗪、氯苯胍 (chlorophemiramine)、非索非那定和肾上腺皮质类固醇。

[0131] 可以通过标准途径(例如口服、吸入、直肠、局部,包括口含和舌下,或非肠道,包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、透皮和气管内)给予本发明的组合物。此外,可以按照本领域中标准的方法加入聚合物以便缓释指定化合物。

[0132] 适合于通过吸入给药的制剂包括可以通过本领域中公知的吸入装置配药的制剂。这类制剂可以包括载体,诸如粉末和气溶胶。本发明包括适合于喷雾和支气管内使用的液体和粉末组合物或通过调配计量剂量的气溶胶装置("MDI")给药的气溶胶组合物。所关注的特别优选的装置描述在美国专利 US 5, 447, 150 中。

[0133] 可以在含水药物上可接受的吸入剂媒介物,诸如,例如等渗盐水或制菌水和其它类型的本领域众所周知的媒介物中配制活性组分。可以通过泵或挤压驱动的喷雾配药器或通过任意其它常用装置给予溶液,所述的任意其它常用装置用于产生所需剂量的吸入患者肺部的液体组合物或使其成为可能。

[0134] 作为解释,含有本发明抗炎化合物的粉末组合物包括将活性组分与乳糖或支气管内给药可接受的其它惰性粉末充分混合的药物上可接受的粉末制剂。可以通过配药器,包括,但不限于气溶胶配药器给予粉末组合物或将其包装在可破裂胶囊中,患者可以将其插入刺破胶囊并且以稳态流吹出的装置。

[0135] 用于本发明主题的方法的气溶胶制剂包括抛射剂、表面活性剂和共溶剂并且可以将这些制剂填充入通过合适的计量阀封闭的常用气溶胶容器。

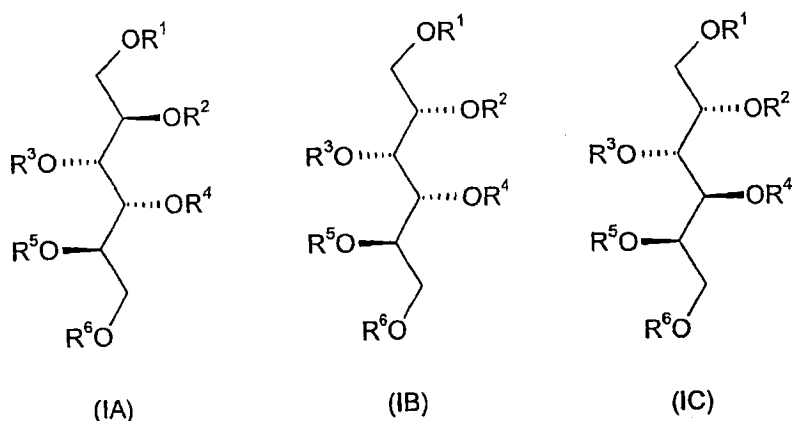
[0136] 为了口服给药,可以将本发明的抗炎组合物制成: 分散单位,诸如各自含有作为粉末或颗粒的预定量活性组分胶囊、胶囊形片剂、软胶囊、扁囊剂、丸剂或片剂; 在含水液体或非水液体中的溶液或混悬液; 或水包油型液体乳剂或油包水型乳剂; 和大丸剂等。或者,可以通过液体溶液、混悬液或酞剂、粉末、锭剂、微粉化颗粒和渗透递药系统给予本发明所有方面的组合物。

[0137] 适用于鼻部给药的本发明组合物制剂(其中载体为固体)包括具有例如在20-500微米范围的颗粒大小的粗粉,可以将该制剂以给予鼻吸药的方式给药,即通过从保持接近鼻部的粉末容器经鼻道快速吸入的方式给药。例如通过鼻腔喷雾剂、气溶胶或作为滴鼻剂给药的载体为液体的合适的制剂包括本发明化合物的水或油溶液。半液体制剂,诸如鼻凝胶剂也是合适的。

[0138] 适合于非肠道给药的组合物制剂包括:含水和非水无菌注射溶液,它们可以含有抗氧化剂、稳定剂、缓冲剂、制菌剂和使得制剂与指定接受者血液等渗的溶质;和可以包括悬浮剂和增稠剂的含水和非水无菌混悬液。

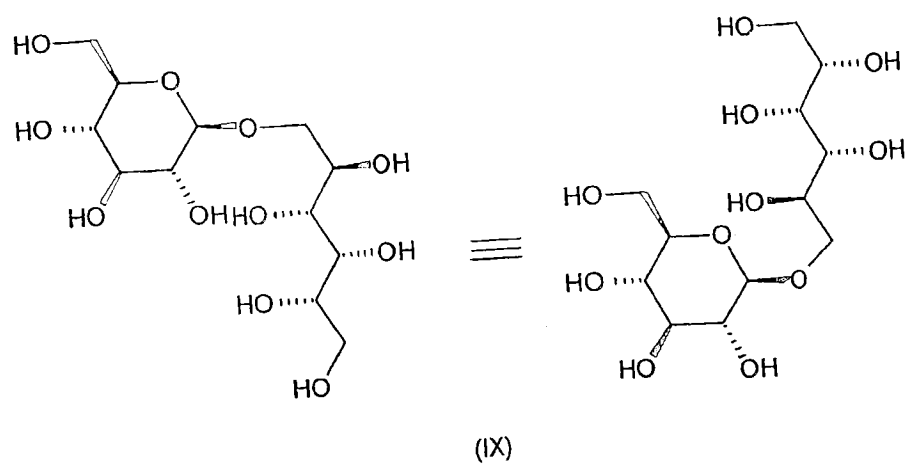
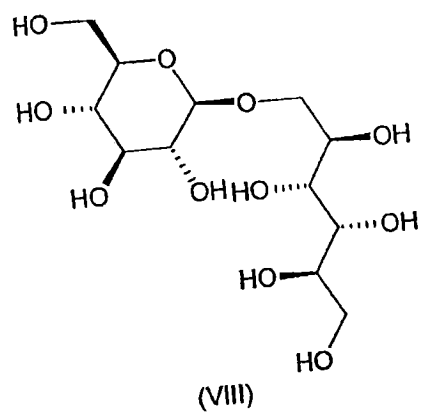
[0139] 通过下列实施例来解释用于合成一般通式(IA)、(IB)和(IC)化合物的方法,它们是本发明一般通式(I)化合物的具有确定立体化学的代表。

[0140]

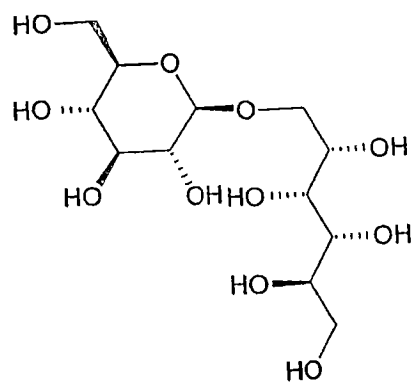


[0141] 用作实施例中原料化合物的通式VIII、IX、XIV、XVIII、XIX、XX、XXI、XXIV、XXIX、XXXIII、XXXVII、XLIII、XLV、XLVII、IL、LIII、LVII和LXI的化合物为通式(II)的立体化学具体定义的异构体纯的代表。其化学结构如下所示:

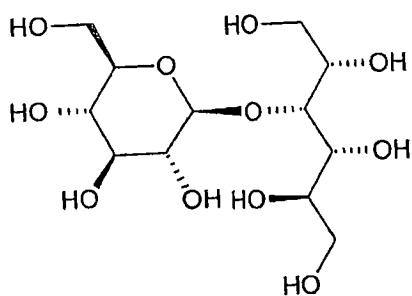
[0142]



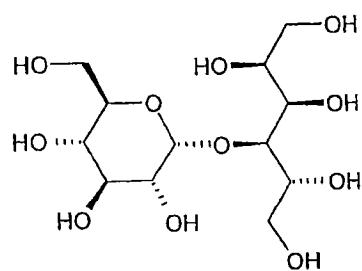
[0143]



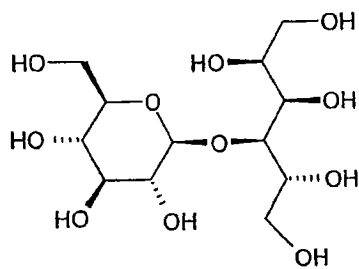
(XIV)



(XVIII)

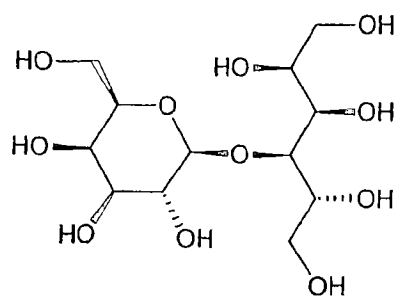


(XIX)

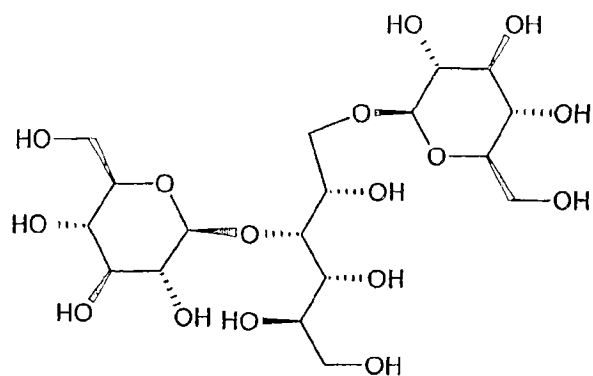


(XX)

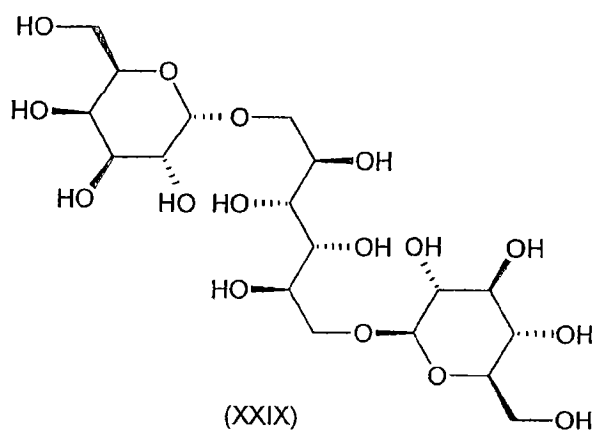
[0144]



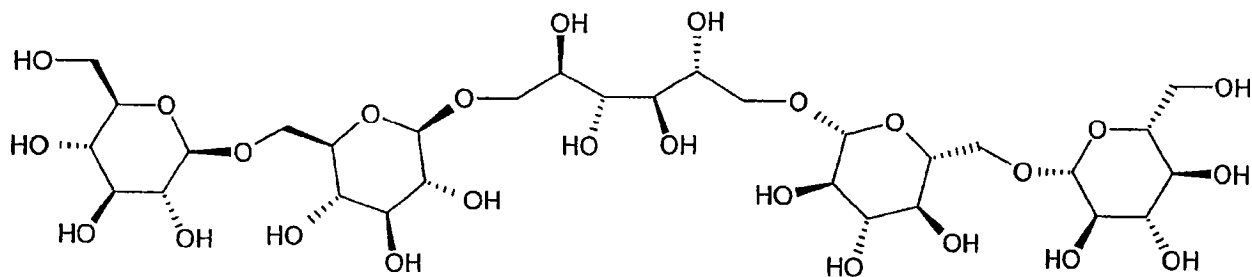
(XXI)



(XXIV)

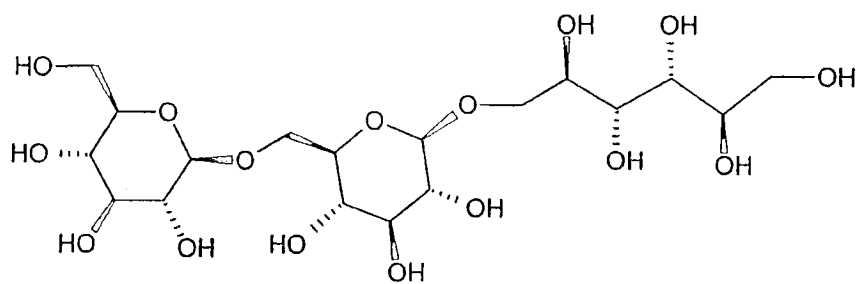


(XXIX)

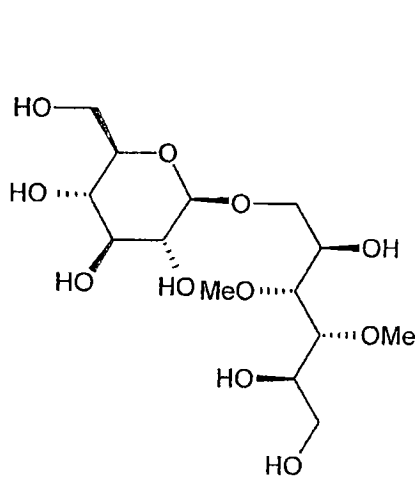


(XXXIII)

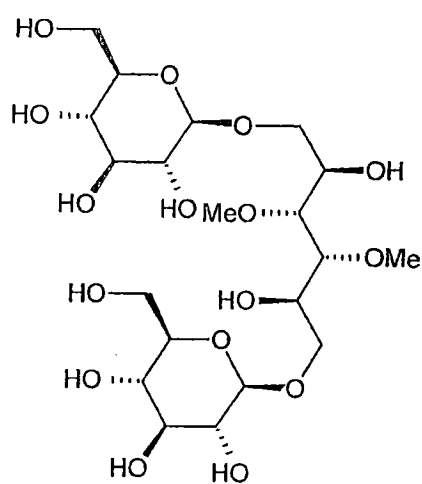
[0145]



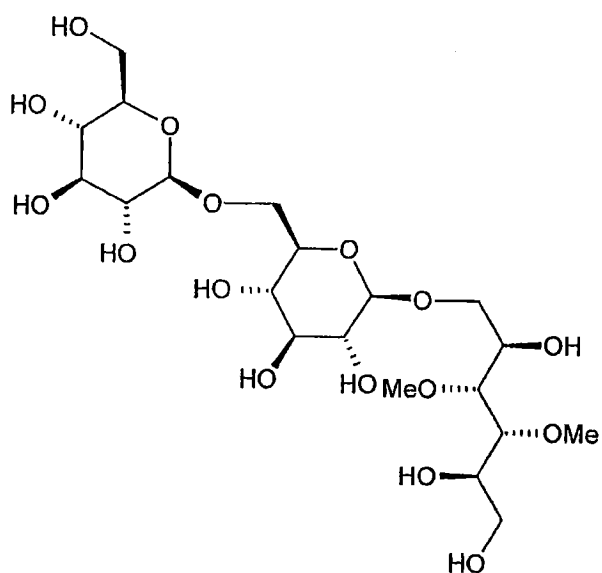
(XXXVII)



(XLIII)

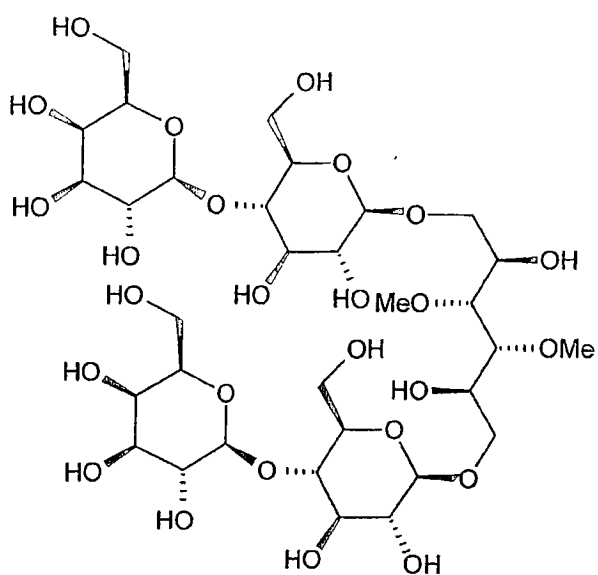


(XLV)

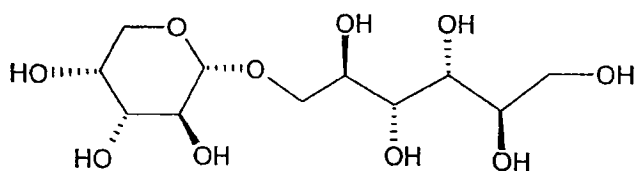


(XLVII)

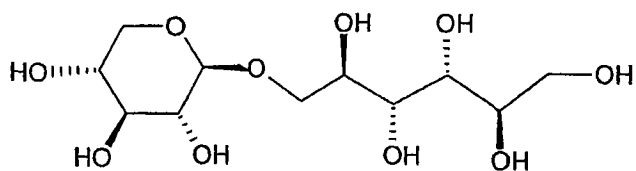
[0146]



(IL)

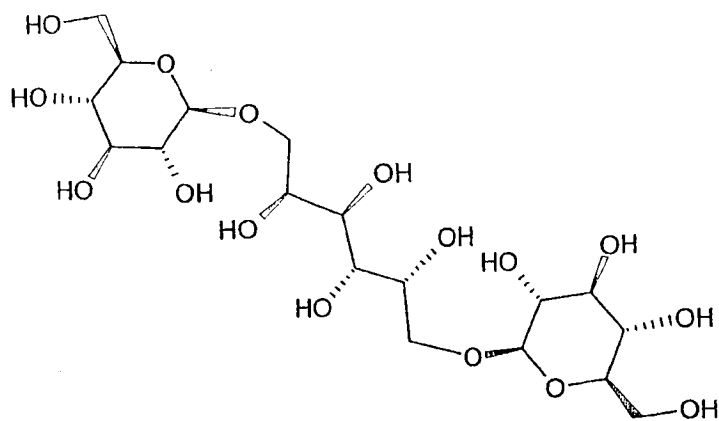


(LIII)



(LVII)

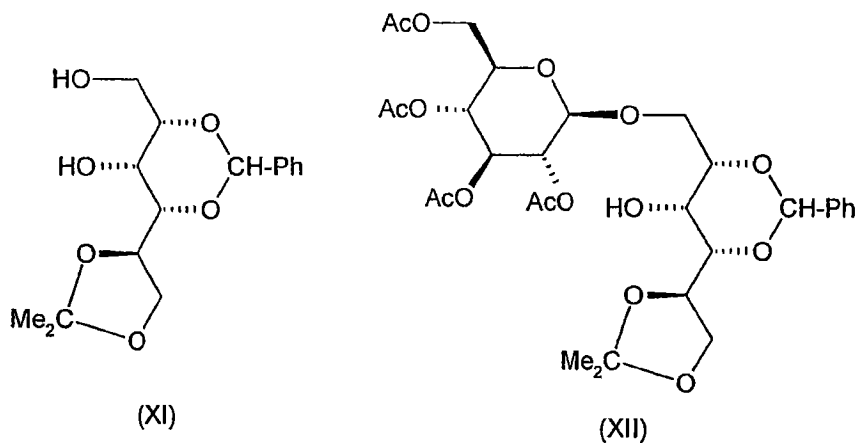
[0147]



(LXI)

[0148] 用于合成通式 (II) 的新原料的通式 XI、XII、XIII、XV、XVI、XVII、XXII、XXIII、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXXI、XXXII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVIII、XLI、XLII、XLIV、XLVI、XLVIII、LI、LII、LV、LVI、LVIII、LIX 和 LX 的化合物为通式 (V) 的立体化学具体定义的异构体纯的代表。其化学结构如下所示：

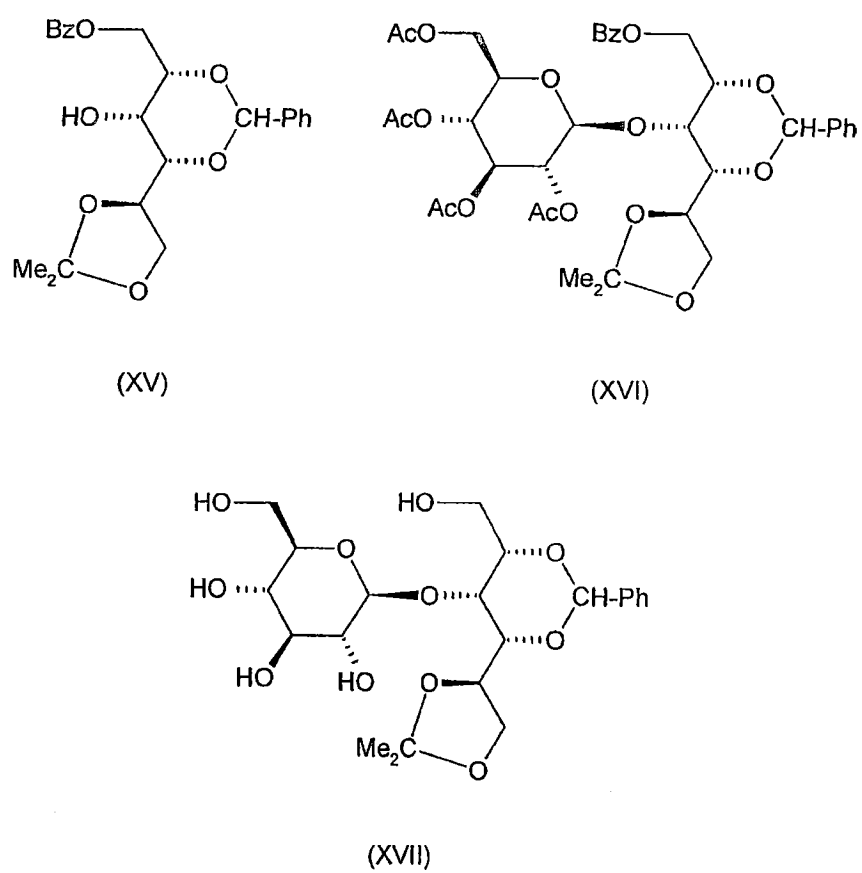
[0149]



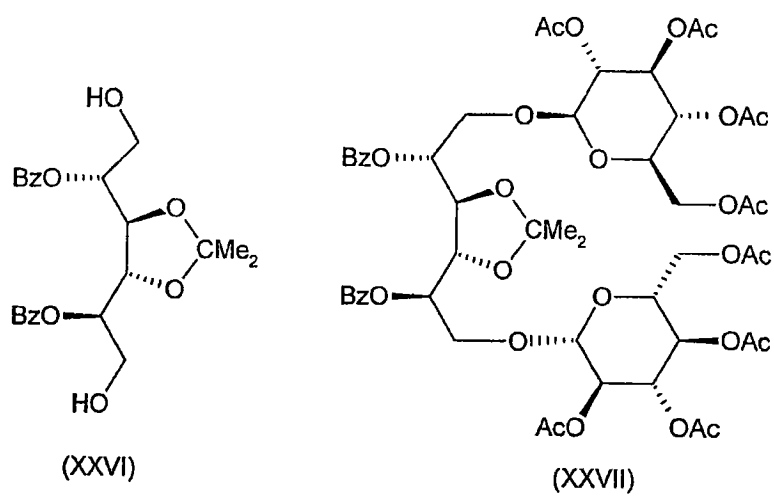
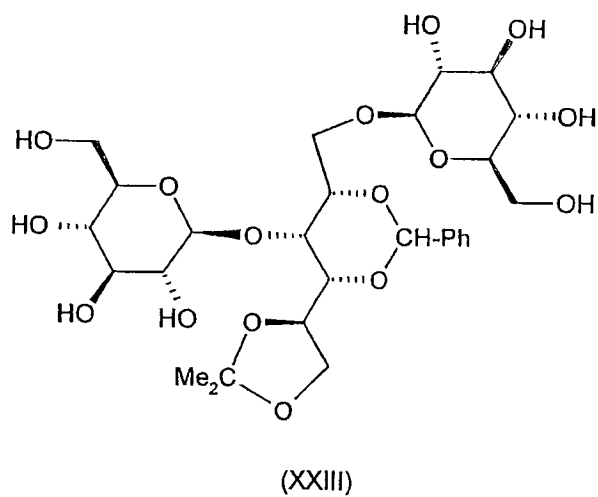
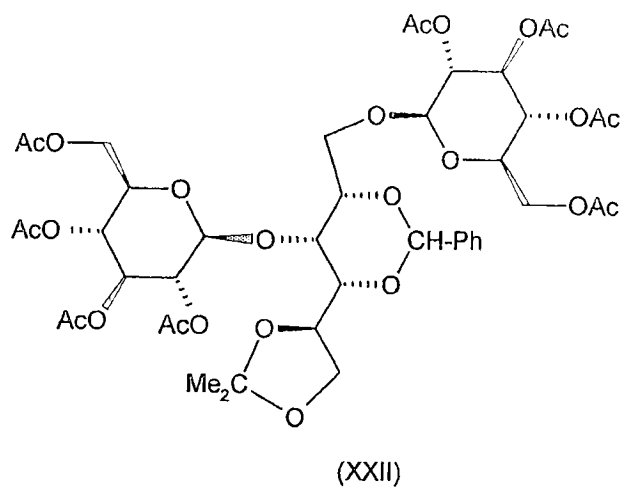
(XI)

(XII)

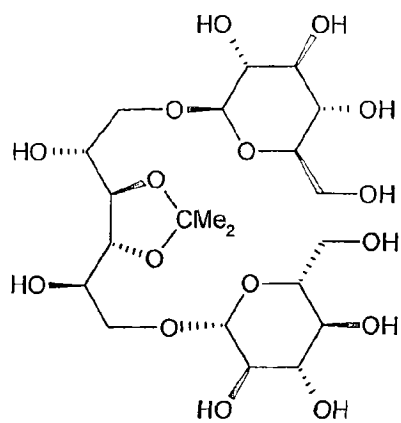
[0150]



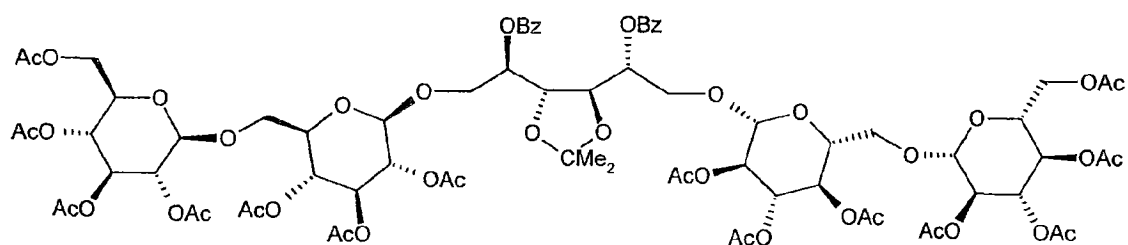
[0151]



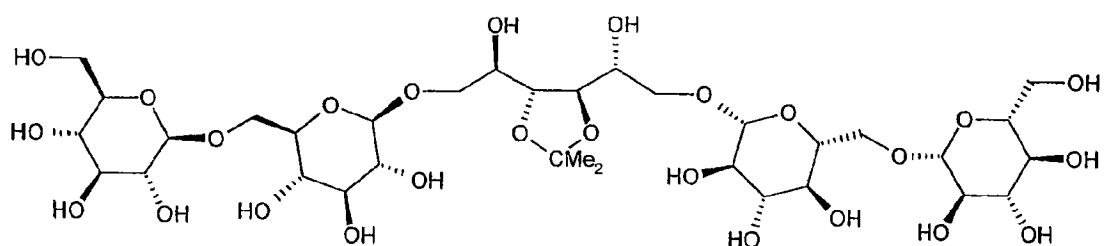
[0152]



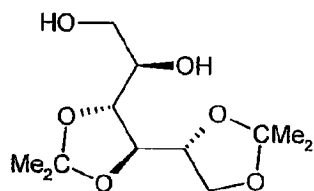
(XXVIII)



(XXXI)

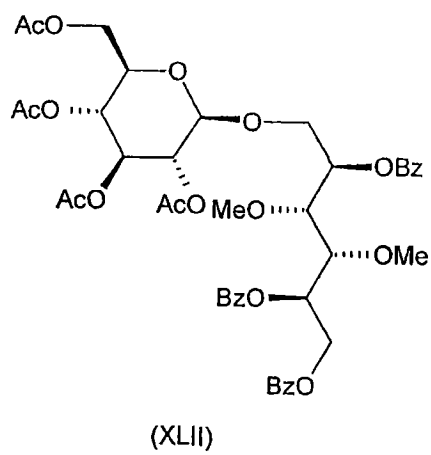
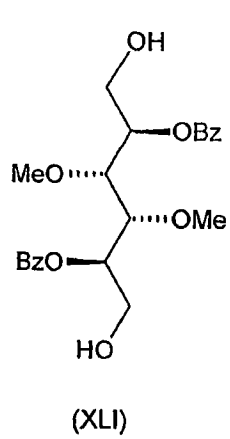
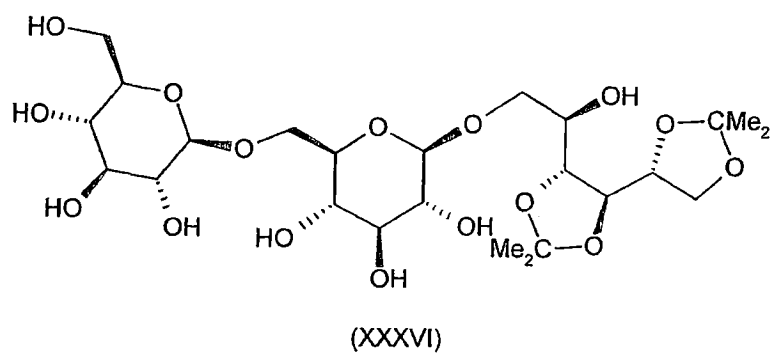
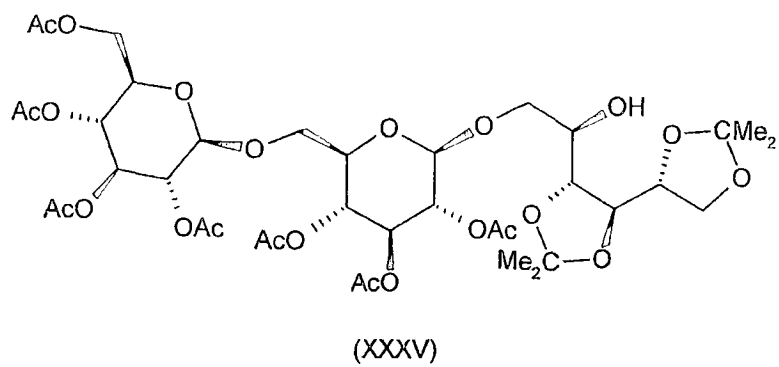


(XXXII)

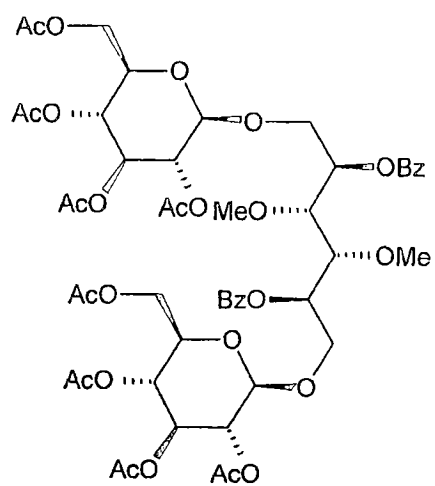


(XXXIV)

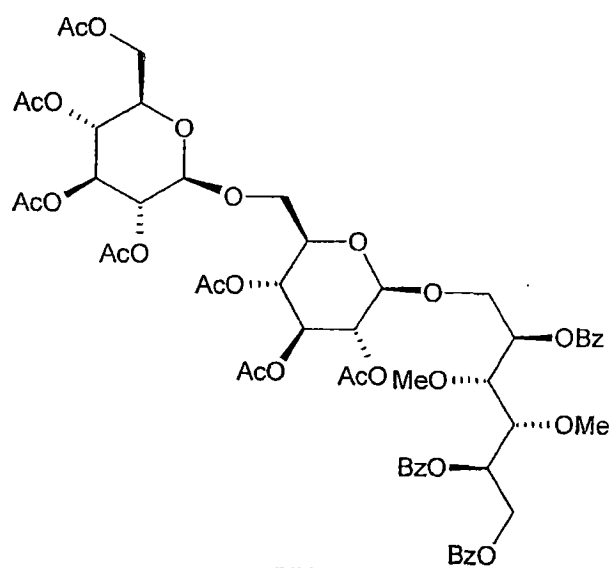
[0153]



[0154]

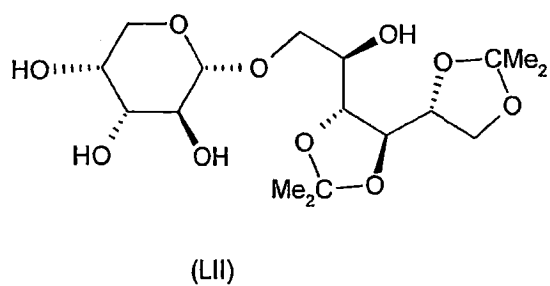
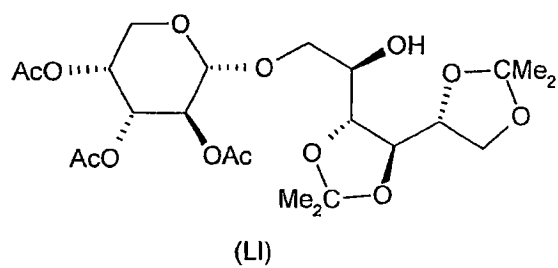
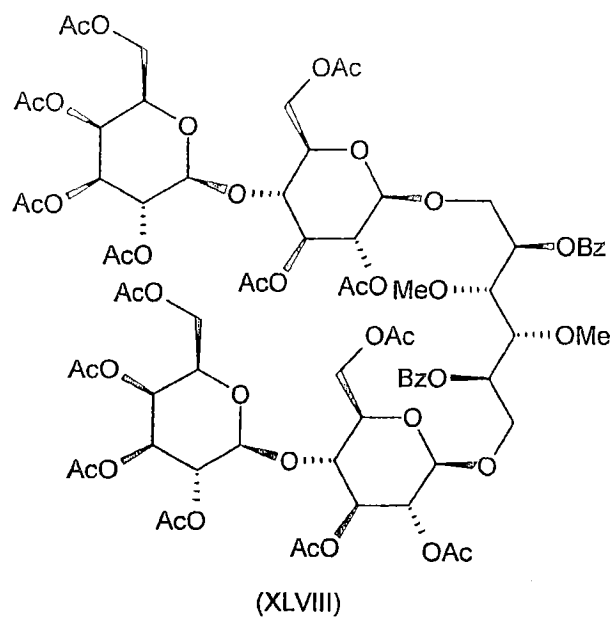


(XLIV)

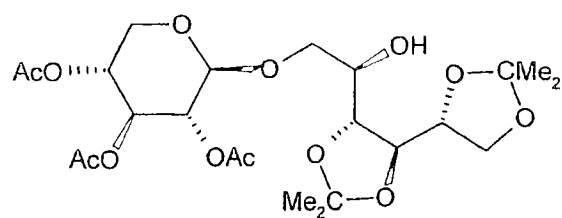


(XLVI)

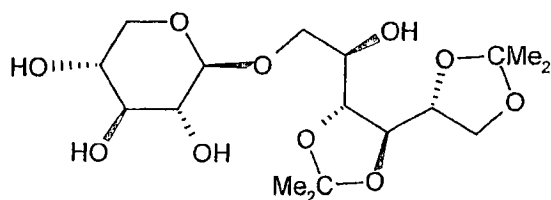
[0155]



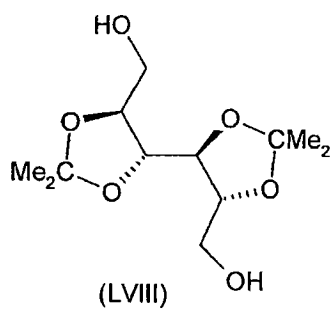
[0156]



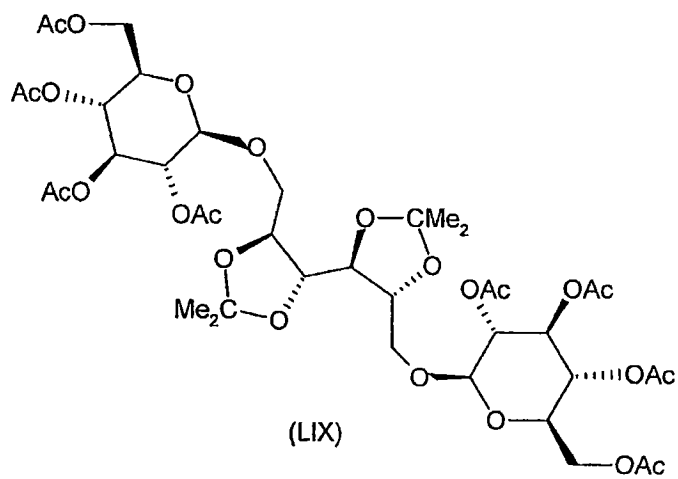
(LV)



(LVI)

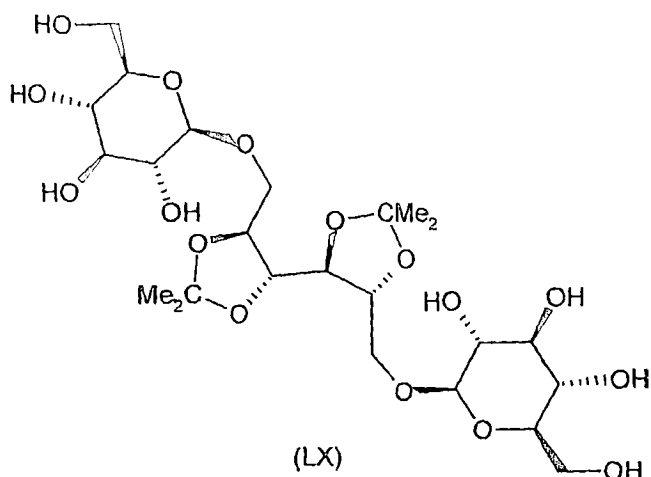


(LVIII)



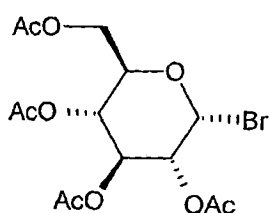
(LIX)

[0157]



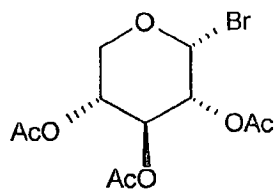
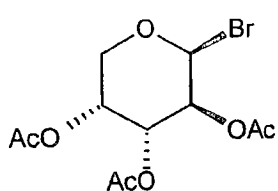
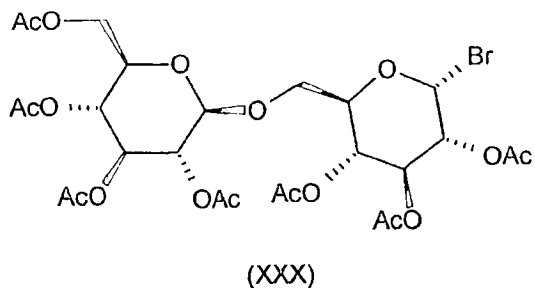
[0158] 用于糖基化反应的供体分子为商购的,例如通式 (X) 的化合物:

[0159]



[0160] 或可以通过公知方法合成 (参见实验部分),例如,通式 (XXX)、(L) 和 (LIV) 的化合物:

[0161]



[0162] 通过薄层色谱法,使用硅胶 (DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck, Darmstadt) 和下列溶剂混合物测定指定实施例中的 R_f 值:

[0163] (A) 乙酸乙酯-己烷 1 : 1

[0164] (B) 乙酸乙酯-己烷 1 : 2

[0165] (C) 乙酸乙酯-己烷 2 : 1

[0166] (D) 乙酸乙酯-己烷 3 : 1

[0167] (E) 乙酸乙酯 - 甲醇 1 : 1

[0168] (F) 乙酸乙酯 - 甲醇 3 : 1

[0169] (G) 乙酸乙酯 - 甲醇 5 : 1

[0170] 用 UV 光或通过用 0.1M KMnO_4 -1M H_2SO_4 的 1 : 1 混合物喷板,随后加热至 200℃ 检测斑点。用 Kieselgel 60 进行柱色谱法。在 20℃ 下测定旋光度。使用 Bruker Avance 500MHz 分光计,应用 Me_4Si 作为内标记记录 NMR 光谱。质子的归属基于 COSY、2D 和选择性 1D TOCSY 以及选择性 1D NOESY 实验。 ^{13}C 光谱的多重性获自 DEPT 实验。通过 HMQC 和 HMBC 实验观察鉴定的质子与质子化碳之间的连接性。

[0171] 就在有吡啶存在下进行的酰化反应而言,“常用的操作”意旨如果在将反应混合物倾入冰 - 水后产物不结晶,那么用有机溶剂萃取它,用水、1M 冰 - 冷硫酸水溶液洗涤有机层至持久呈酸性,用水、5% 碳酸氢钠水溶液和水洗涤,干燥,过滤并且在真空中蒸发溶剂。

[0172] 例如,通过下列方法合成通式 (XIV) 化合物的原料:

[0173] 步骤 a)

[0174] 2,4-O- 亚苄基 -5,6-O- 亚异丙基 -D- 葡萄糖醇 (XI)

[0175] 在室温下向搅拌的 27g (0.1mol) 2,4-O- 亚苄基 -D- 葡萄糖醇 (L. Vargha, Ber. 68 (1935) 18-24) 在 150ml 二甲基甲酰胺中的混悬液中加入 20ml (0.26mol) 2,2-二甲氧基丙烷和 100mg 对 - 甲苯磺酸。在搅拌 10 分钟后,获得澄清溶液并且在 1 小时后加入 1ml 三乙胺。浓缩该反应混合物,将残余物溶于氯仿,过滤出不溶性原料,浓缩滤液并且使残余物从 200ml 苯中重结晶而得到 14g (45%) 标题化合物。Mp. :178℃, R_f 0.4 (溶剂 C)。

[0176] 步骤 b)

[0177] 1-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-2,4-O-亚苄基-5,6-O-亚异丙基-D-葡萄糖醇 (XII)

[0178] 向上述步骤中获得的 3.1g (10mmol) 通式 (XI) 的产物在 50ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛 (4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 4.5g (11mmol) 溴乙酰-D-葡萄糖 (X) 和 3g (12mmol) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 并且将混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 100ml 氯仿稀释滤液,用 5% 碳酸氢钠水溶液、10% 溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物 (溶剂 C) 而得到 2.7g (42%) 标题化合物, R_f 0.7, $[\alpha]_D^{+5}$ (c1, 氯仿)。

[0179] 步骤 c)

[0180] 1-O-(β -D-吡喃葡萄糖基)-2,4-O-亚苄基-5,6-O-亚异丙基-D-葡萄糖醇 (XIII)

[0181] 在室温下向上述步骤中获得的 4.1g 通式 (XII) 的产物在 40ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液。2 小时后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。通过柱色谱法纯化残余物 (溶剂 G) 而得到 2.2g (73%) 标题化合物, R_f 0.6, $[\alpha]_D^{-8}$ (c1, 氯仿)。

[0182] 步骤 d)

[0183] 1-O-(β -D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇 (XIV)

[0184] 向搅拌的上述步骤中获得的 3g 通式 (XIII) 的产物在 80ml 甲醇中的溶液中加入 3ml 水、1ml 乙酸和 2g 10% Pd/C 催化剂并且在大气压下氢化该混合物。当按照 TLC 检测反应完全 (~ 4 小时) 时,过滤出催化剂,将残余物溶于 20ml 0.05M 硫酸并且在 60℃ 下搅拌

90 分钟。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液,过滤,浓缩至 15ml 体积并且冷冻干燥而得到 1.9g(86%) 标题化合物, R_f 0.1(溶剂 E), $[\alpha]_D -105^\circ$ (c1, 水)。

[0185] 例如,可以通过下列方法合成通式 (XVIII) 的原料:

[0186] 步骤 a)

[0187] 2,4-O- 亚苄基 -1-O- 苯甲酰基 -5,6-O- 亚异丙基 -D- 葡萄糖醇 (XV)

[0188] 在 -20°C 下,向搅拌的 3.1g(10mmol) 2,4-O- 亚苄基 -5,6-O- 亚异丙基 -D- 葡萄糖醇 (L. Vargha, Ber. 68(1935) 18-24 和 1377-1384) 在 10ml 吡啶中的溶液中滴加 1.3ml(11mmol) 苯甲酰氯。将该反应混合物在该温度下搅拌 15 分钟并且在室温下搅拌 30 分钟,然后按照常规操作步骤进行后处理。通过柱色谱法纯化在浓缩有机相后获得的残余物(溶剂 B) 而得到 2.5g(60%) 标题化合物,为无色糖浆状物。 R_f 0.6, $[\alpha]_D -24^\circ$ (c1, 氯仿)。

[0189] 步骤 b)

[0190] 3-O-(2,3,4,6- 四-O- 乙酰基 - β -D- 吡喃葡萄糖基)-2,4-O- 亚苄基 -1-O- 苯甲酰基 -5,6-O- 亚异丙基 -D- 葡萄糖醇 (XVI)

[0191] 向搅拌的上述步骤中获得的 2.5g(6mmol) 通式 (XV) 的产物在 20ml 乙腈中的溶液中加入 5g 分子筛(4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 2.5g(6mmol) 溴乙酰-D- 葡萄糖 (X) 和 1.6g(6.5mmol) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 并且将混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 40ml 氯仿稀释滤液,用 5% 碳酸氢钠水溶液、10% 溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂 A) 而得到 2.45g(55%) 标题化合物, R_f 0.5, $[\alpha]_D -4^\circ$ (c1, 氯仿)。

[0192] 步骤 c)

[0193] 3-O-(β -D- 吡喃葡萄糖基)-D- 葡萄糖醇 (XVIII)

[0194] 在室温下,向上述步骤中获得的 4.46g(6mmol) 式 (XVI) 的产物在 20ml 甲醇中的溶液中加入 0.2ml 2M 在甲醇中的甲醇钠。1 小时后,当按照 TLC 检测脱酰基反应完全时,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。将含有脱酰化产物 (XVII) 和苯甲酸甲酯的残余物溶于 50ml 甲醇,加入 3ml 水、1ml 乙酸和 2g10% Pd/C 催化剂并且在大气压下氢化该混合物。当按照 TLC 检测反应完全(~ 15 小时)时,过滤出催化剂,浓缩滤液,将残余物溶于氯仿和水的混合物并且分离。向水相中加入 1.5ml 硫酸并且在 60°C 下搅拌 1 小时。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液,过滤,浓缩至 15ml 体积并且冷冻干燥而得到 2g(97%) 标题化合物,为吸湿性粉末,将其不经进一步纯化用于下一步。 $[\alpha]_D -14^\circ$ (c1, 水)。

[0195] 例如,可以通过下列方法合成通式 (XXIV) 的原料:

[0196] 步骤 a)

[0197] 1,3- 双-O-(2,3,4,6- 四-O- 乙酰基 - β -D- 吡喃葡萄糖基)-2,4-O- 亚苄基 -5,6-O- 亚异丙基 -D- 葡萄糖醇 (XXII)

[0198] 向 6.2g(20mmol) 2,4-O- 亚苄基 -5,6-O- 亚异丙基 -D- 葡萄糖醇 (XI) 在 200ml 乙腈中的溶液中加入 24g 分子筛(4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 18g(44mmol) 溴乙酰-D- 葡萄糖 (X) 和 12g(48mmol) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 并且将混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 400ml 氯仿稀释滤液,用 5% 碳酸氢钠水溶液、10% 溴

化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。使残余物从 150ml 甲醇中重结晶而得到 1.8g(9.3%) 标题化合物, Mp. :168-170°C, R_f 0.7(溶剂 C), $[\alpha]_D^{25}$ (c1, 氯仿)。

[0199] 步骤 b)

[0200] 1,3-双-O-(β -D-吡喃葡萄糖基)-2,4-O-亚苄基-5,6-O-亚异丙基-D-葡萄糖醇 (XXIII)

[0201] 在室温下,向上述步骤中获得的 2.65g 通式 (XXII) 的产物在 30ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 在甲醇中的甲醇钠。2 小时后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液而得到 1.7g(97%) 标题化合物, R_f 0.3(溶剂 F), $[\alpha]_D^{25}$ (c1, 水)。

[0202] 步骤 c)

[0203] 1,3-双-O-(β -D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇 (XXIV)

[0204] 向搅拌的上述步骤中获得的 1.7g 通式 (XXIII) 的产物在 50ml 甲醇中的溶液中加入 3ml 水、1ml 乙酸和 1g 10% Pd/C 催化剂并且在大气压下氢化该混合物。当按照 TLC 检测反应完全(~4 小时)时,过滤出催化剂,浓缩滤液,将残余物溶于 20ml 0.05M 硫酸并且在 60°C 下搅拌 90 分钟。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液,过滤,浓缩至 15ml 体积并且冷冻干燥而得到 1.25g(92%) 标题化合物。 R_f 0.1(溶剂 E), $[\alpha]_D^{20}$ (c1, 水)。

[0205] 例如,可以通过下列方法合成通式 (XXIX) 的原料:

[0206] 步骤 a)

[0207] 2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-O-亚异丙基-1,6-二-O-三苯甲基-D-甘露糖醇 (XXV)

[0208] 在室温下向搅拌的 11.1g(50mmol) 3,4-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (T. Horváth 和 L. Vargha, Carbohydr. Res., 16(1971)253-259) 在 50ml 吡啶中的溶液中加入 33.4g(120mmol) 三苯甲基氯。2 天后,向低于 20°C 的反应混合物中滴加 14ml 苯甲酰氯。2 小时后,将该反应混合物倾入冰-水,从沉淀的糖浆状物中离心析水并且使残余物从 400ml 乙醇结晶。过滤出结晶物质,用乙醇洗涤并且干燥。使由此获得的产物从 2.5-倍乙酸乙酯中重结晶而得到 36.1g(79%) 标题化合物。 Mp. :165-167°C, $[\alpha]_D^{25}$ (c1, 氯仿)。

[0209] 步骤 b)

[0210] 2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (XXVI)

[0211] 向上述步骤中获得的 30g(33mmol) 通式 (XXV) 的产物在 300ml 二噁烷中的溶液中加入 50ml 0.1M 硫酸并且将该溶液在 90°C 下搅拌 6 小时。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液,过滤并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂 A)并且使获得的粗产物从乙醚-己烷中重结晶而得到 3.3g(23.6%) 标题化合物。 Mp. :97-99°C, R_f 0.45, $[\alpha]_D^{20}$ (c1 氯仿)。

[0212] 步骤 c)

[0213] 1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (XXVII)

[0214] 向 3g(7mmol) 通式 (XXVI) 的产物在 65ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛(4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 6.5g(16mmol) 溴乙酰-D-葡萄糖 (X) 和 4.4g(18mmol) $Hg(CN)_2$ 并且将混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 130ml 氯仿稀释滤液,用 5% 碳酸氢钠水溶液、10% 溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且

浓缩。通过柱色谱法纯化残余物（溶剂 C）并且将获得的粗产物从乙醇中重结晶而得到 2.75g (36%) 标题化合物。Mp. :193-195°C, R_f 0.4, $[\alpha]_D^{28}$ (c1, 氯仿)。

[0215] 步骤 d)

[0216] 1,6-双-O-(β -D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇 (XXIX)

[0217] 在室温下向搅拌的上述步骤中获得的 2.6g (2.4mmol) 通式 (XXVII) 的产物在 40ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液。1 小时后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。将残余物溶于水并且用氯仿萃取以便除去苯甲酸甲酯。将含有通式 (XXVIII) 化合物的水溶液浓缩至 15ml 体积并且加入 1.5ml 1M 硫酸。将该溶液在 60°C 下搅拌 90 分钟,然后冷却并且通过离子交换树脂中和。将过滤的溶液冷冻干燥而得到 1.15g (95%) 标题化合物,为无定形粉末。 $[\alpha]_D^{23}$ -23.4° (c1, 水)。

[0218] 例如,可以通过下列方法合成通式 (XXXIII) 的原料:

[0219] 步骤 a)

[0220] 1,6-双-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-乙酰基- β -吡喃龙胆二糖基)-2,5-二-O-苯甲酰基-4,5-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (XXXI)

[0221] 向搅拌的 1.72g (4mmol) 2,5-二苯甲酰基-3,4-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (XXVI, 上述) 在 60ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛 (4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 6g (8.6mmol) 溴乙酰龙胆二糖 (XXX) (K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi. Chem. Pharm. Bull. 20 (1972) 438-442) 和 4.4g (18mmol) $Hg(CN)_2$ 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 120ml 氯仿稀释滤液,用 5% 碳酸氢钠水溶液, 10% 溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物（溶剂 D）并且将获得的粗产物从乙醇中重结晶而得到 1.3g (22%) 标题化合物。Mp. :> 220°C, R_f 0.5, $[\alpha]_D^{16}$ -16° (c1, 氯仿)。

[0222] 步骤 b)

[0223] 1,6-双-O-(β -D-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇 (XXXIII)

[0224] 将 1.3g (0.78mmol) 上述步骤中获得的式 (XXXI) 的产物在 25ml 甲醇中的溶液中加入 0.25ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液并且将该反应混合物在 45°C 下搅拌 2 小时。在冷却后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。将残余物溶于水并且用氯仿萃取以便除去苯甲酸甲酯。将含有通式 (XXXII) 化合物的水溶液浓缩至 15ml 体积并且加入 1.5ml 1M 硫酸。将该溶液在 60°C 下搅拌 90 分钟,然后冷却并且通过离子交换树脂中和。将过滤的溶液冷冻干燥而得到 0.65g (~100%) 标题化合物,为无定形粉末。 $[\alpha]_D^{35}$ -3.5° (c1, 水)。

[0225] 例如,可以通过下列方法合成通式 (XXXVII) 的原料:

[0226] 步骤 a)

[0227] 1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-乙酰基- β -吡喃龙胆二糖基)-3,4:5,6-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (XXXV)

[0228] 向搅拌的 2.4g (9.2mmol) 1,2:3,4-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (XXXIV) (L. F. Wiggins, J. Chem. Soc (1946) 13-14) 在 60ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛 (4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 6.3g (9mmol) 溴乙酰龙胆二糖 (XXX) (K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi. Chem. Pharm. Bull. 20 (1972) 438-442) 和

2.5g(10mmol)Hg(CN)₂ 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 120ml 氯仿稀释滤液,用 5%碳酸氢钠水溶液,10%溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂 C)而得到 4.1g(52%)标题化合物。R_f0.4, [α]_D+2° (c1,氯仿)。

[0229] 步骤 b)

[0230] 1-O-β-吡喃龙胆二糖基-3,4:5,6-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇(XXXVI)

[0231] 在室温下向上述步骤中获得的 3.9g(4.4mmol) 通式(XXXV)的产物在 50ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 在甲醇中的甲醇钠。2 小时后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂 F)而得到 1.6g(62%)标题化合物。R_f0.4。[α]_D-5.5° (c1,水)。

[0232] 步骤 c)

[0233] 1-O-β-吡喃龙胆二糖基-D-甘露糖醇(XXXVII)

[0234] 将上述步骤中获得的 1.4g(2.4mmol) 式(XXXVI)的产物在 20ml 0.01M 硫酸中的溶液在 60℃下搅拌 1.5 小时。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液,过滤并且冷冻干燥而得到 1.15g(95%)标题化合物。[α]_D-17° (c1,水)。

[0235] 例如,可以通过下列方法合成通式通式(XLIII)的原料:

[0236] 步骤 a)

[0237] 2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-1,6-二-O-三苯甲基-D-甘露糖醇(XL)

[0238] 向搅拌的 6.3g(20mmol)3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇(XLI)(J. Kuszmann, Carbohydr. Res., 71(1979)123-134)在 60ml 吡啶中的溶液中加入 20.1g(72mmol)三苯甲基氯。将该反应混合物在室温下搅拌 2 天,然后向搅拌和冷却的溶液中滴加 8.4ml 苯甲酰氯。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时,然后倾入冰-水,用二氯甲烷萃取并且使用常规方式处理有机层。将浓缩后获得的残余物溶于 150ml 热乙醇,冷却,过滤沉淀的产物并且用乙醇洗涤。将由此获得的粗产物溶于 40ml 乙酸乙酯并且加入 120ml 乙醇。过滤出沉淀的产物并且用乙醇洗涤而得到 20.25g(75%)标题化合物。Mp.: 128-130℃, [α]_D+45° (c1,氯仿)。

[0239] 步骤 b)

[0240] 2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇(XLI)

[0241] 向搅拌的上述步骤中获得的 20g 式(XL)的产物 300ml 热乙酸中的溶液中小批加入 100ml 水并且将该混合物在 80-90℃下搅拌 30 分钟。在冷却后,过滤出沉淀的三苯甲醇并且用氯仿萃取滤液。用水、5%碳酸氢钠水溶液、水洗涤有机层,干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂 E)而得到 7.0g(75.5%)标题化合物,为糖浆状物。R_f 0.2, [α]_D+33° (c1,氯仿)。

[0242] 步骤 c)

[0243] 1-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-2,5,6-三-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇(XLII)

[0244] 向搅拌的上述步骤中获得的 6.3g(15mmol)2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇(XLI)在 65ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛(4_)并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 6.2g(15mmol)溴乙酰-D-葡萄糖(X)和 4.2g(16mmol)Hg(CN)₂ 并

且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 130ml 氯仿稀释滤液，用 5% 碳酸氢钠水溶液、10% 溴化钾水溶液和水洗涤，干燥并且浓缩。将残余物溶于 50ml 吡啶并且在室温下向搅拌的溶液中滴加 4ml 苯甲酰氯。2 小时后，将该反应混合物倾入冰-水，用二氯甲烷萃取并且使用常规方式处理。通过柱色谱法纯化浓缩时获得的残余物（溶剂 A）而得到 3.5g (27%) 标题化合物，为糖浆状物。R_f0.6, [α]_D0° (c1, 氯仿)。

[0245] 步骤 d)

[0246] 1-O-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLIII)

[0247] 向搅拌的上述步骤中获得的 3.3g (2.87mmol) 通式 (XLII) 的产物在 40ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液并且将该反应混合物回流 2 小时。在冷却后，通过添加阳离子交换树脂除去钠离子，过滤该混合物并且浓缩滤液。将残余物溶于水并且用氯仿萃取以便除去苯甲酸甲酯。将该水溶液浓缩至 20ml 体积并且冷冻干燥而得到 1.4g (97%) 标题化合物，为无定形粉末。[α]_D+10° (c1, 水)。

[0248] 例如，可以通过下列方法合成通式 (XLV) 的原料：

[0249] 步骤 a)

[0250] 1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLIV)

[0251] 向搅拌的 3.34g (8mmol) 2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLI, 如上所述) 在 65ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛 (4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 8.2g (20mmol) 溴乙酰-D-葡萄糖 (X) 和 5.5g (22mmol) Hg(CN)₂ 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 130ml 氯仿稀释滤液，用 5% 碳酸氢钠水溶液、10% 溴化钾水溶液和水洗涤，干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物（溶剂 C）并从乙醇重结晶所获得的粗产物，得到 3.4g (39%) 标题化合物。Mp. : 138-140°C, R_f0.35, [α]_D+38° (c1, 氯仿)。

[0252] 步骤 b)

[0253] 1,6-双-O-β-D-吡喃葡萄糖基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLV)

[0254] 在室温下向搅拌的上述步骤中获得的 3.1g (2.87mmol) 式 (XLIV) 的产物在 40ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液。2 小时后，通过添加阳离子交换树脂除去钠离子，过滤该混合物并且浓缩滤液。将残余物溶于水并且用氯仿萃取以便除去苯甲酸甲酯。将该水溶液浓缩至 15ml 体积并且冷冻干燥而得到 1.56g (~100%) 标题化合物，为无定形粉末。[α]_D-4° (c1, 水)。

[0255] 例如，可以通过下列方法合成通式 (XLVII) 的原料：

[0256] 步骤 a)

[0257] 1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-乙酰基-β-吡喃龙胆二糖基)-2,5,6-三-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLVI)

[0258] 向搅拌的 5.0g (12mmol) 2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLI, 如上所述) 在 70ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛 (4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 8.4g (12mmol) 溴乙酰龙胆二糖 (XXX) (K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi. Chem. Pharm. Bull. 20(1972)438-442) 和 3.3g (12mmol) Hg(CN)₂ 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 140ml 氯仿稀释滤液，用 5% 碳酸

氢钠水溶液、10%溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。将残余物溶于 50ml 吡啶并且在室温下向该搅拌的溶液中滴加 4ml 苯甲酰氯。2 小时后,将该反应混合物倾入冰-水,用二氯甲烷萃取并以常规方式处理。通过柱色谱法纯化浓缩时获得的残余物(溶剂 A)而得到 5.2g(38%)粗产物,将其中 10 倍甲醇重结晶得到纯的标题化合物。Mp.:166-168°C, R_f 0.6, $[\alpha]_D^{+8}$ (c1,氯仿)。

[0259] 步骤 b)

[0260] 1-O- β -吡喃龙胆二糖基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLVII)

[0261] 向搅拌的上述步骤中获得的 2.3g(2.03mmol) 式 (XLVI) 的产物在 40ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液并且将该反应混合物回流 2 小时。在冷却后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。将残余物溶于水并且用氯仿萃取以便除去苯甲酸甲酯。将该水溶液浓缩至 20ml 体积并且冷冻干燥而得到 1.05g(97%) 标题化合物,为无定形粉末。 $[\alpha]_D^{+11}$ (c1,水)。

[0262] 例如,可以通过下列方法合成通式 (IL) 的原料:

[0263] 步骤 a)

[0264] 1,6-双-O-(2,3,6,2',3',4',6'-七-O-乙酰基- β -乳糖基)-2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLVIII)

[0265] 向搅拌的 3.15g(7.5mmol) 2,5-二-O-苯甲酰基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLI,如上述) 在 100ml 乙腈中的溶液中加入 14g 分子筛(4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 12g(17.25mmol) 溴乙酰乳糖 (C. S. Hudson, J. M. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 37(1915)1270-1275) 和 5g(20mmol) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 200ml 氯仿稀释滤液,用 5%碳酸氢钠水溶液、10%溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂 C) 而得到 4.2g(34%) 标题化合物。 R_f 0.2, $[\alpha]_D^{+1.5}$ (c1,氯仿)。

[0266] 步骤 b)

[0267] 1,6-双-O- β -乳糖基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (IL)

[0268] 向搅拌的上述步骤中获得的 4.2g(2.4mmol) 式 (XLVIII) 的产物在 50ml 甲醇中的溶液中加入 1.0ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液并且将该反应混合物回流 2 小时。在冷却后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。将残余物溶于水并且用氯仿萃取以便除去苯甲酸甲酯。将该水溶液浓缩至 15ml 体积并且冷冻干燥而得到 1.9g(92%) 标题化合物,为无定形粉末。 $[\alpha]_D^{+28}$ (c1,水)。

[0269] 例如,可以通过下列方法合成通式 (LIII) 的原料:

[0270] 步骤 a)

[0271] 1-O-(2,3,4-三-O-乙酰基- α -D-吡喃阿拉伯糖基)-3,4:5,6-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (LI)

[0272] 向搅拌的 3.9g(15mmol) 1,2:3,4-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇 (XXXIV) (L. F. wiggins, J. Chem. Soc(1946)13-14) 在 60ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛(4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 5g 溴乙酰-D-阿拉伯糖 (L) (M. Bárczai-Martos 和 F. Kőrsy, Nature. 165(1950)369) 和 4g(16mmol) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 120ml 氯仿稀释滤液,用 5%

碳酸氢钠水溶液、10%溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂C)而得到3.1g(40%)标题化合物。 R_f 0.5, $[\alpha]_D^{20}$ (c1, 氯仿)

[0273] 步骤b)

[0274] 1-O- α -D-吡喃阿拉伯糖基-3,4:5,6-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇(LII)

[0275] 在室温下向搅拌的上述步骤中获得的2.9g(5.6mmol)式(LI)的产物在30ml甲醇中的溶液中加入0.3ml 2M甲醇钠在甲醇中的溶液。2小时后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂G)而得到1.3g(59%)标题化合物。 R_f 0.5, $[\alpha]_D^{+8}$ (c1, 水)。

[0276] 步骤c)

[0277] 1-O- α -D-吡喃阿拉伯糖基-D-甘露糖醇(LIII)

[0278] 将上述步骤中获得的1.15g(2.92mmol)式(LII)的产物在20ml 0.05M硫酸中的溶液在60℃下搅拌1.5小时。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液,过滤并且冷冻干燥而得到0.9g(98%)标题化合物。 $[\alpha]_D^{+8}$ (c1, 水)。

[0279] 例如,可以通过下列方法合成通式(LVII)的原料:

[0280] 步骤a)

[0281] 1-O-(2,3,4-三-O-乙酰基- β -D-吡喃木糖基)-3,4:5,6-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇(LV)

[0282] 向搅拌的4.2g(16mmol)1,2:3,4-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇(XXXIV)(L. F. wiggins, J. Chem. Soc (1946) 13-14)在65ml乙腈中的溶液中加入7g分子筛(4_)并且将该混合物在室温下搅拌30分钟。然后加入6.5g(19mmol)溴乙酰-D-木糖(LIV)(M. Bárczai-Martos 和 F. Kőrösy, Nature. 165(1950) 369)和5.5g(22mmol)Hg(CN)₂并且将该混合物在室温下搅拌20小时。然后过滤该反应混合物并且用130ml氯仿稀释滤液,用5%碳酸氢钠水溶液、10%溴化钾水溶液和水洗涤,干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂C)而得到4.8g(56%)标题化合物。 R_f 0.6, $[\alpha]_D^{+22}$ (c1, 氯仿)。

[0283] 步骤b)

[0284] 1-O- β -D-吡喃木糖基-3,4:5,6-二-O-亚异丙基-D-甘露糖醇(LVI)

[0285] 在室温下向搅拌的上述步骤中获得的4.6g(8.84mmol)式(LV)的产物在50ml甲醇中的溶液中加入0.3ml 2M甲醇钠在甲醇中的溶液。2小时后,通过添加阳离子交换树脂除去钠离子,过滤该混合物并且浓缩滤液。通过柱色谱法纯化残余物(溶剂F)而得到2.2g(63%)标题化合物。 R_f 0.6, $[\alpha]_D^{+1.5}$ (c1, 水)。

[0286] 步骤c)

[0287] 1-O- β -D-吡喃木糖基-D-甘露糖醇(LVII)

[0288] 将上述步骤中获得的2.0g(5.08mmol)式(LVI)的产物在20ml 0.05M硫酸中的溶液在60℃下搅拌1.5小时。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液,过滤并且冷冻干燥而得到1.35g(85%)标题化合物。 $[\alpha]_D^{+21.5}$ (c1, 水)。

[0289] 例如,可以通过下列方法合成通式(LXI)的原料:

[0290] 步骤a)

[0291] 1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-2,3:4,5-二-O-亚异丙基-半乳糖醇(LIX)

[0292] 向搅拌的 2.62g(10mmol) 2,3:4,5-二-O-亚异丙基-半乳糖醇 (LVIII) (R. M. Honn, W. D. MacLay, CS. Hudson J. Am. Chem. Soc 61 (1939) 2438) 在 60ml 乙腈中的溶液中加入 7g 分子筛 (4_) 并且将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 8.5g(21mmol) 溴乙酰-D-葡萄糖 (X) 和 5.0g(20mmol) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 并且将该混合物在室温下搅拌 20 小时。然后过滤该反应混合物并且用 120ml 氯仿稀释滤液, 用 5% 碳酸氢钠水溶液、10% 溴化钾水溶液和水洗涤, 干燥并且浓缩。使残余物从 5-倍乙醇中重结晶而得到而得到 4.9g(53%) 标题化合物。Mp. : 164-166°C, $[\alpha]_D^{25}$ (c1, 氯仿)

[0293] 步骤 b)

[0294] 1,6-双-O-(β -D-吡喃糖基)-半乳糖醇 (LXI)

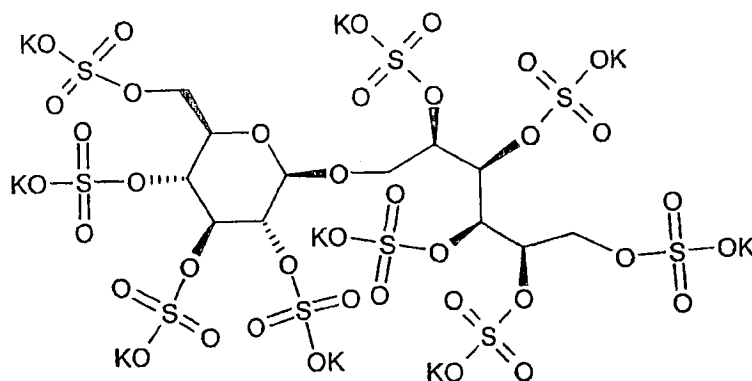
[0295] 在室温下向搅拌的上述步骤中获得的 4.65g(5.04mmol) 式 (LIX) 的产物在 50ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml 2M 甲醇钠在甲醇中的溶液。2 小时后, 通过添加阳离子交换树脂除去钠离子, 过滤该混合物并且浓缩滤液。将残余物 (LX) 溶于 40ml 0.05M 硫酸并且将该溶液在 60°C 下搅拌 1.5 小时。通过添加离子交换树脂中和冷却的溶液, 过滤并且冷冻干燥而得到 2.5g(98%) 标题化合物。 $[\alpha]_D^{29}$ (c1, 水)。

[0296] 实施例

[0297] 实施例 1

[0298] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化- β -D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇九钾盐 (LXII) ($\text{IA}, \text{R}^1 = 2,3,4,6\text{-四-O-硫酸酯化-}\beta\text{-D-吡喃葡萄糖基四钾盐}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{SO}_3\text{K}$),

[0299]



(LXII)

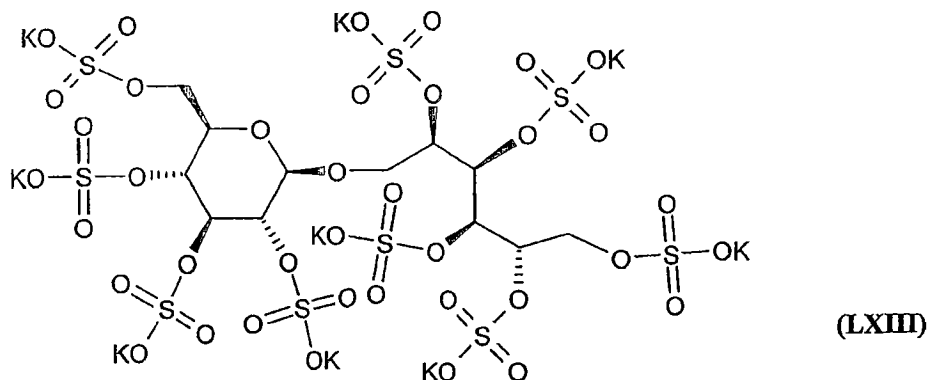
[0300] 将 5.1g(48%, 30mmol) 三氧化硫-二甲基甲酰胺复合物悬浮于 5ml 无水二甲基甲酰胺中, 同时搅拌, 将该混合物冷却至 -20°C 并且逐步加入在 5ml 二甲基甲酰胺中的 0.69g(2mmol) 1-O- β -D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇 (VIII, Lindberg, Acta Chim, Scand. 7 (1953) 1218), 添加的速率使得保持温度低于 -15°C。15 分钟后, 使该混合物的温度升至 -5°C 并且保持 45 分钟。此后再次将该反应混合物冷却至 -20°C 并且逐步加入 1ml 乙醇, 添加的速率使得保持温度低于 -15°C。然后将该反应混合物倾入搅拌和冷却 (-5°C) 的 5g 碳酸钾和 40ml 甲醇的溶液。过滤出沉淀并且用 3×40ml 甲醇洗涤。将固体残余物溶于 40ml 水并且用 M 氢氧化钾溶液将该溶液的 pH 调节至 8, 然后浓缩至 20ml 体积并且冷却至 +4°C。过滤出晶体并且用冷水洗涤而得到 2.3g(78%) 标题化合物。Mp. : > 220°C ;

$[\alpha]_D + 10^\circ$ (c1, 水)。C₁₂H₁₅O₃₈S₉K₉ 计算值 :C 10.22 ;H 1.06 ;S 20.45 ;K 24.30。测定值 :C 9.95 ;H 1.27 ;S 20.27 ;K 23.92。

[0301] 实施例 2

[0302] 1,2,3,4,5-五-O-硫酸酯化-6-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐 (LXIII) (IB, R⁶ = 2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = SO₃K)

[0303]

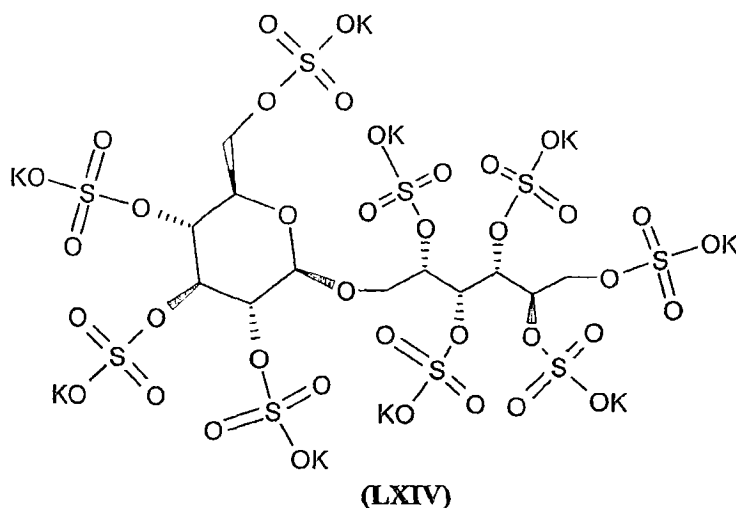


[0304] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 6-O-β-D-吡喃葡萄糖基-D-葡萄糖醇 (IX, M. L. Wolfrom 和 T. G. Gardner, J. Am. Chem. Soc. 65(1943)750-752) 作为原料制备标题化合物 (LXIII)。Mp. : > 220°C, 产率 76%, $[\alpha]_D - 6^\circ$ (c1, 水)。C₁₂H₁₅O₃₈S₉K₉ 计算值 :C 10.22 ;H 1.06 ;S 20.45 ;K 24.30。测定值 :C 10.17 ;H 1.27 ;S 20.37 ;K 24.70。

[0305] 实施例 3

[0306] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐 (LXIV) (IB, R¹ = 2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = SO₃K)

[0307]

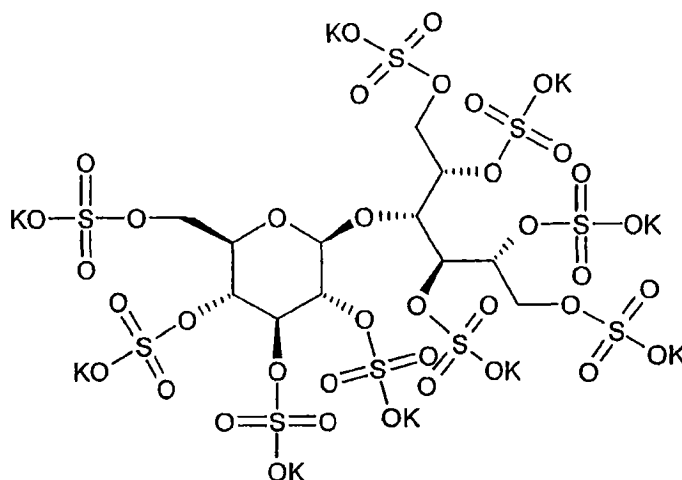


[0308] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1-O-β-D-吡喃葡萄糖基-D-葡萄糖醇 (XIV) 作为原料制备标题化合物 (LXIV)。Mp. : > 220°C, 产率 90%, $[\alpha]_D - 3.5^\circ$ (c1, 水)。C₁₂H₁₅O₃₈S₉K₉ 计算值 :C 10.22 ;H 1.06 ;S 20.45 ;K 24.30。测定值 :C 10.09 ;H 1.35 ;S 20.20 ;K 29.70。

[0309] 实施例 4

[0310] 1,2,4,5,6-五-O-硫酸酯化-3-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐 (LXV) (IB, $R^3 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0311]



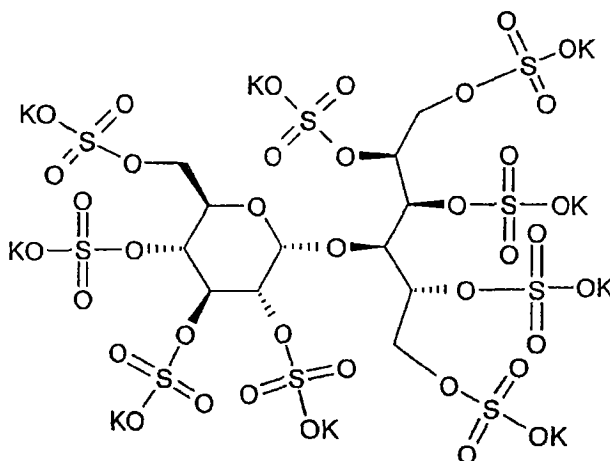
(LXV)

[0312] 按照实施例1中所述的方法,使用3-O-β-D-吡喃葡萄糖基-D-葡萄糖醇 (XVIII) 作为原料制备标题化合物 (LXV)。Mp. : > 220°C, 产率 87%, $[\alpha]_D^{+5}$ (c1, 水)。C₁₂H₁₅O₃₉S₉K₉ 计算值 : C 10.22 ; H 1.06 ; S 20.45 ; K 24.30。测定值 : C 10.10 ; H 1.45 ; S 20.31 ; K 24.67。

[0313] 实施例 5

[0314] 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-α-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐 (LXVI) (IB, $R^4 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化-α-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0315]



(LXVI)

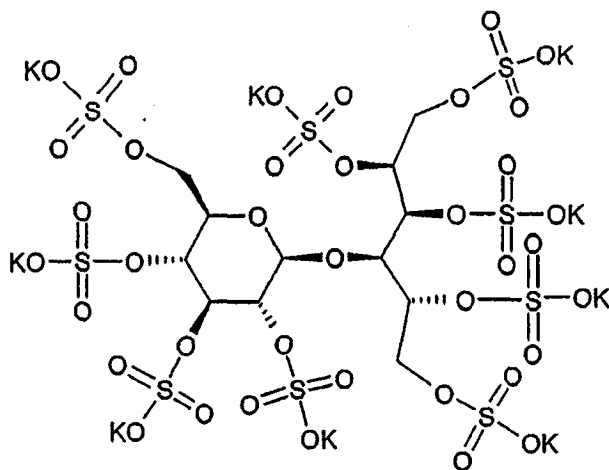
[0316] 按照实施例1中所述的方法,使用4-O-α-D-吡喃葡萄糖基-D-葡萄糖醇 (XIX, M. L. Wolfrom 等., J. Am. Chem. Soc. 62(1940)2553; E. Dryselius 等. Acta Chem. Scand. 11(1957)663-667) 作为原料制备标题化合物 (LXVI)。Mp. : > 220°C, 产率 73%, $[\alpha]_D^{+40}$ (c 1, 水)。C₁₂H₁₅O₃₉S₉K₉ 计算值 : C 10.22 ; H 1.06 ; S 20.45 ; K 24.30。测定值 :

C9.84 ;H 1.40 ;S 19.98 ;K 23.99。

[0317] 实施例 6

[0318] 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐 (LXVII) (IB, $R^4 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0319]



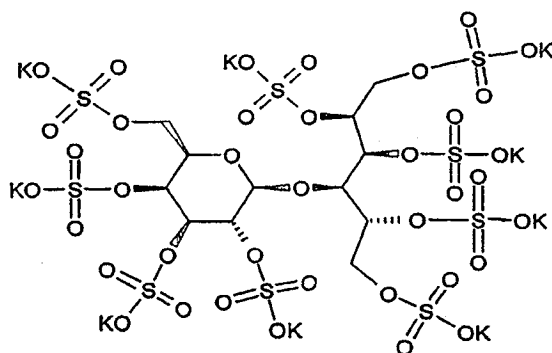
(LXVII)

[0320] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 4-O-β-D-吡喃葡萄糖基-D-葡萄糖醇 (XX, M. L. Wolfrom 等, J. Am. Chem. Soc. 74(1952)1105) 作为原料制备标题化合物 (LXVII)。Mp. : $> 220^\circ\text{C}$, 产率 41%, $[\alpha]_D^{+5}$ (c 1, 水)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{39}\text{S}_9\text{K}_9$ 计算值 :C 10.22 ;H 1.06 ;S 20.45 ;K 24.30。测定值 :C 9.89 ;H 1.42 ;S 19.99 ;K 23.87。

[0321] 实施例 7

[0322] 1,2,3,5,6-五-O-硫酸酯化-4-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃半乳糖基)-D-葡萄糖醇九钾盐 (LXVIII) (IB, $R^4 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃半乳糖基四钾盐, $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0323]



(LXVIII)

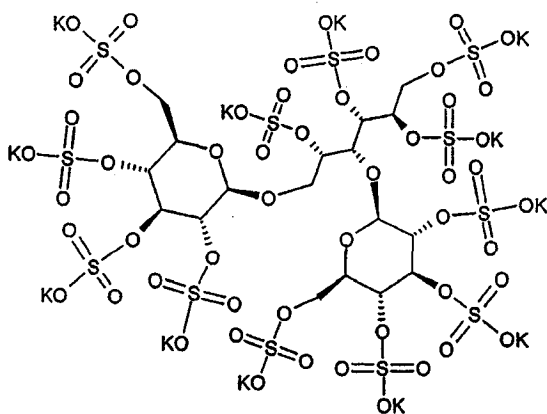
[0324] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 4-O-β-D-吡喃半乳糖基-D-葡萄糖醇 (XXI, W. J. Whelan 和 K. Morgan, Chem. and Ind. (1955)1449-1450) 作为原料制备标题化合物 (LXVIII)。Mp. : $> 220^\circ\text{C}$, 产率 40%, $[\alpha]_D^0$ (c 1, 水)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{39}\text{S}_9\text{K}_9$ 计算值 :C 10.22 ;H

1.06 ;S 20.45 ;K 24.30。测定值 :C 9.99 ;H 1.29 ;S 19.88 ;K 23.87。

[0325] 实施例 8

[0326] 2,4,5,6-四-O-硫酸酯化-1,3-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-葡萄糖醇十二钾盐 (LXIX) (IB, $R^1 = R^3 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0327]



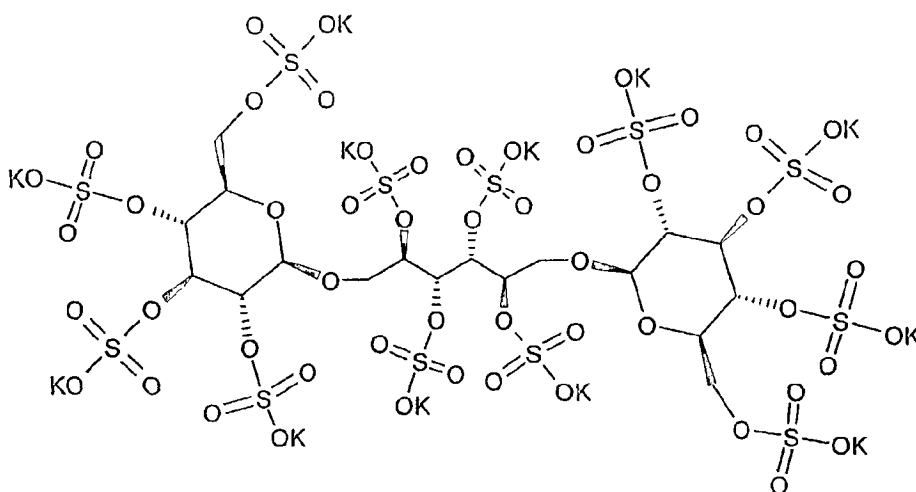
(LXIX)

[0328] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1,3-双-O-β-D-吡喃葡萄糖基-D-葡萄糖醇 (XXIV) 作为原料制备标题化合物 (LXIX)。Mp. : > 220°C, 产率 82%, $[\alpha]_D -6.5^\circ$ (c 1, 水)。C₁₈H₂₂O₅₂S₁₂K₁₂ 计算值 :C 11.24 ;H 1.15 ;S 19.99 ;K 24.38。测定值 :C 11.01 ;H 1.32 ;S 19.07 ;K 23.99。

[0329] 实施例 9

[0330] 2,3,4,5-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇十二钾盐 (LXX) (IA, $R^1 = R^6 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0331]



(LXX)

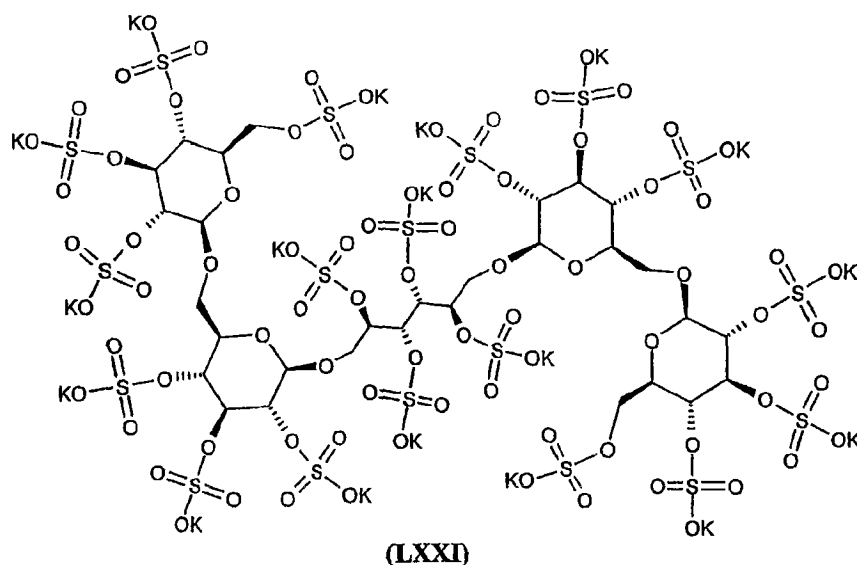
[0332] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1,6-双-O-β-D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇 (XXIX) 作为原料制备标题化合物 (LXX)。Mp. : > 220°C, 产率 83%, $[\alpha]_D +1.5^\circ$ (c1, 水)。

$C_{18}H_{22}O_{52}S_{12}K_{12}$ 计算值 :C 11.24 ;H 1.14 ;S 19.98 ;K 24.35。测定值 :C 10.93 ;H 1.55 ;S 19.26 ;K 23.99。

[0333] 实施例 10

[0334] 2,3,4,5-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十八钾盐 (LXXI) (IA, $R^1 = R^6 = 2,3,4,2',3',4',6'-七-O-β-吡喃龙胆二糖基七钾盐$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = SO_3K$)

[0335]

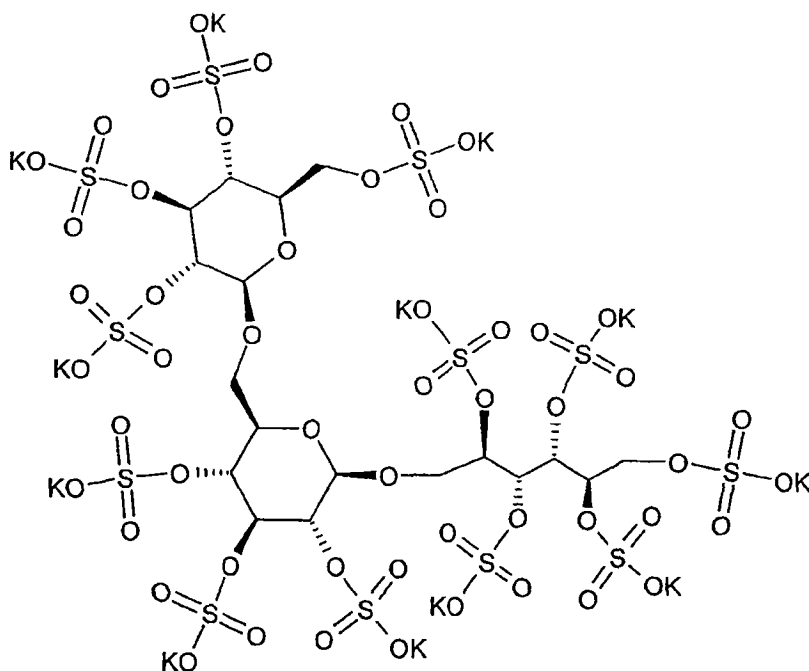


[0336] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1,6-双-O-β-吡喃龙胆二糖基-D-甘露糖醇 (XXXIII) 作为原料制备标题化合物 (LXXI),区别在于向浓缩至 20ml 的极为触变的水溶液中加入 20ml 乙醇。然后将混合物冷却至 +4℃。过滤沉淀出的产物并用乙醇洗涤。Mp. : > 220℃,产率 99%, $[\alpha]_D^{+0^\circ}$ (c1,水)。 $C_{30}H_{36}O_{80}S_{18}K_{18}$ 计算值 :C 12.18 ;H 1.33 ;S 19.51 ;K 23.80。测定值 :C 11.88 ;H 1.65 ;S 19.92 ;K 24.16。

[0337] 实施例 11

[0338] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十二钾盐 (LXXII) (IA, $R^1 = 2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化-β-吡喃龙胆二糖基七钾盐$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = SO_3K$)

[0339]



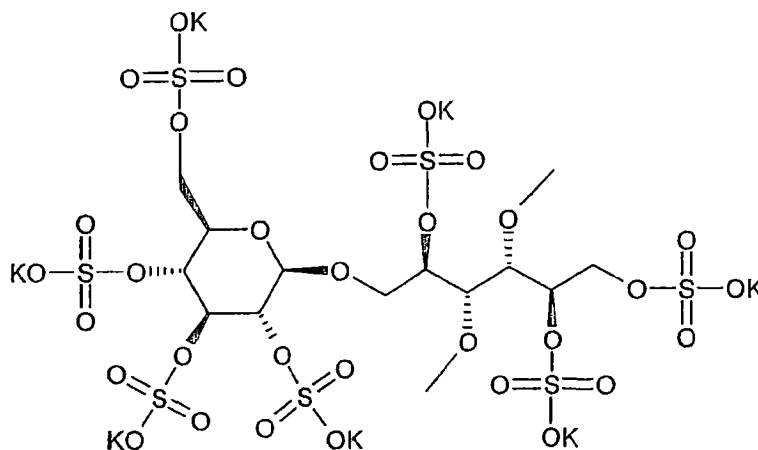
(LXXII)

[0340] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1-0-β-吡喃龙胆二糖基-D-甘露糖醇 (XXXVII) 作为原料制备标题化合物 (LXXII)。Mp. : > 220℃, 产率 79%, $[\alpha]_D^{+6^\circ}$ (c1, 水)。C₁₈H₂₂O₅₂S₁₂K₁₂ 计算值 :C 11.24 ;H 1.14 ;S 19.98 ;K 24.38。测定值 :C 10.98 ;H 1.51 ;S 19.37 ;K 24.02。

[0341] 实施例 12

[0342] 3,4-二-O-甲基-2,5,6-三-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇七钾盐 (LXXIII) (IA, R¹ = 2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, R³ = R⁴ = Me, R² = R⁵ = R⁶ = SO₃K)

[0343]



(LXXIII)

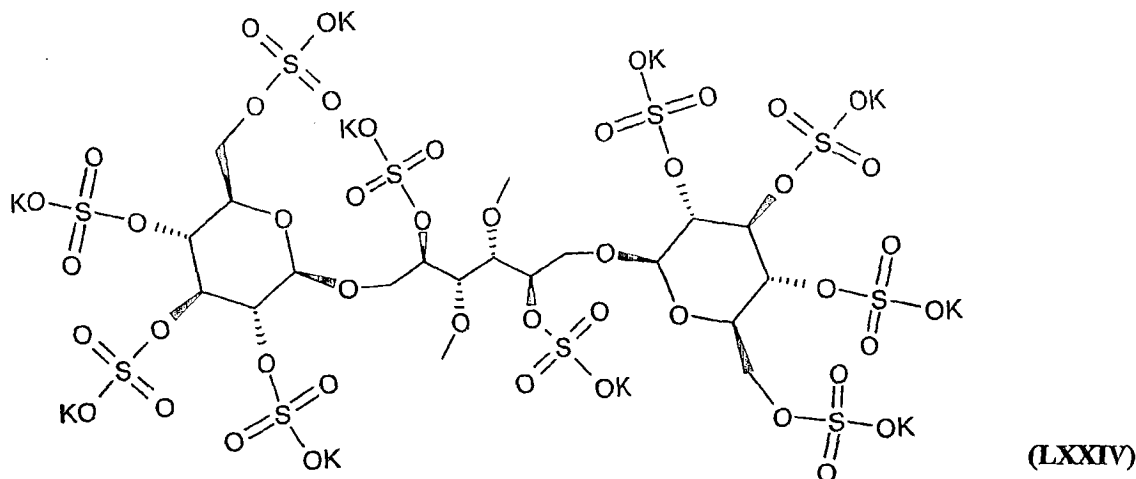
[0344] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1-0-β-D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇 (XLVI) 作为原料制备标题化合物 (LXXIII),区别在于使用甲醇沉淀粗产物并且过滤,将其溶于水并且用 1N 氢氧化钾溶液将由此获得的溶液的 pH 调节至 8。随后向该溶液中加入 3ml 1N 的乙

酸锶水溶液,直到不再形成沉淀(SrSO_4)。过滤出沉淀并且使滤液经过加载了 CHELX 100 树脂(钾形式)(10mL)的柱,以便除去锶离子。用蒸馏洗脱该柱,浓缩洗脱液。用乙醇处理残余物,过滤并用乙醇洗涤。Mp.: $> 220^\circ\text{C}$, 产率 94%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c1, 水)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_{32}\text{S}_7\text{K}_7$ 计算值: C 14.02; H 1.76; S 18.71; K 22.82。测定值: C 14.06; H 2.02; S 18.31; K 22.67。

[0345] 实施例 13

[0346] 3,4-二-O-甲基-2,5-二-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化- β -D-吡喃葡萄糖基)-D-甘露糖醇十钾盐 (LXXIV) (IA, $\text{R}^1 = \text{R}^6 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化- β -D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0347]

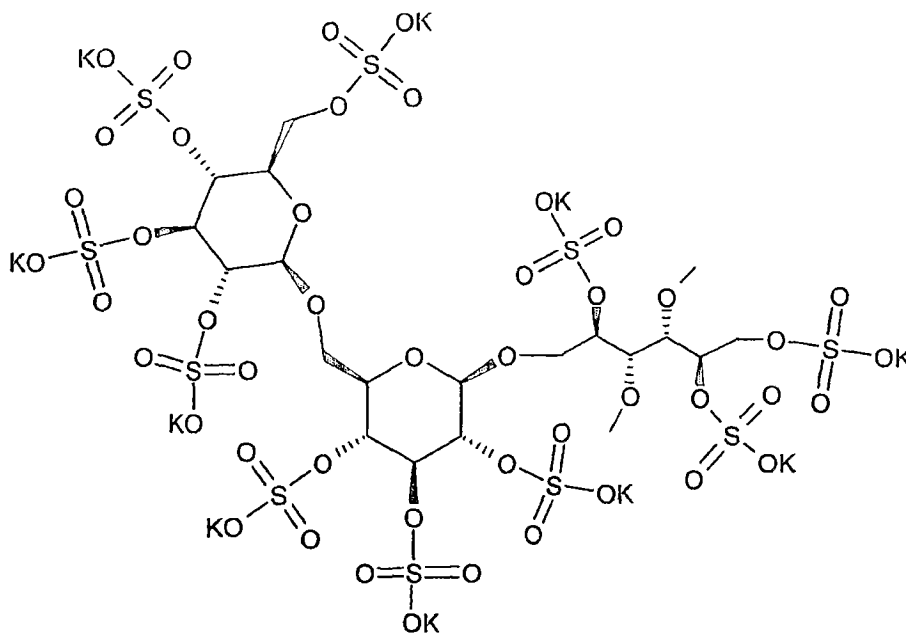


[0348] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1,6-双-O- β -D-吡喃葡萄糖基-3,4-二-O-甲基-D-甘露糖醇 (XLVIII) 作为原料制备标题化合物 (LXXIV)。Mp.: $> 220^\circ\text{C}$, 产率 85%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.5^\circ$ (c1, 水)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{46}\text{S}_{10}\text{K}_{10}$ 计算值: C 14.00; H 1.63; S 18.68; K 22.78。测定值: C 13.85; H 1.99; S 18.06; K 21.97。

[0349] 实施例 14

[0350] 3,4-二-O-甲基-2,5,6-三-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4,2',3',4',6'-七-O-硫酸酯化- β -吡喃龙胆二糖基)-D-甘露糖醇十钾盐 (LXXV) (IA, $\text{R}^1 = 2,3,4,2',3',4',6'$ -七-O-硫酸酯化- β -吡喃龙胆二糖基七钾盐, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0351]



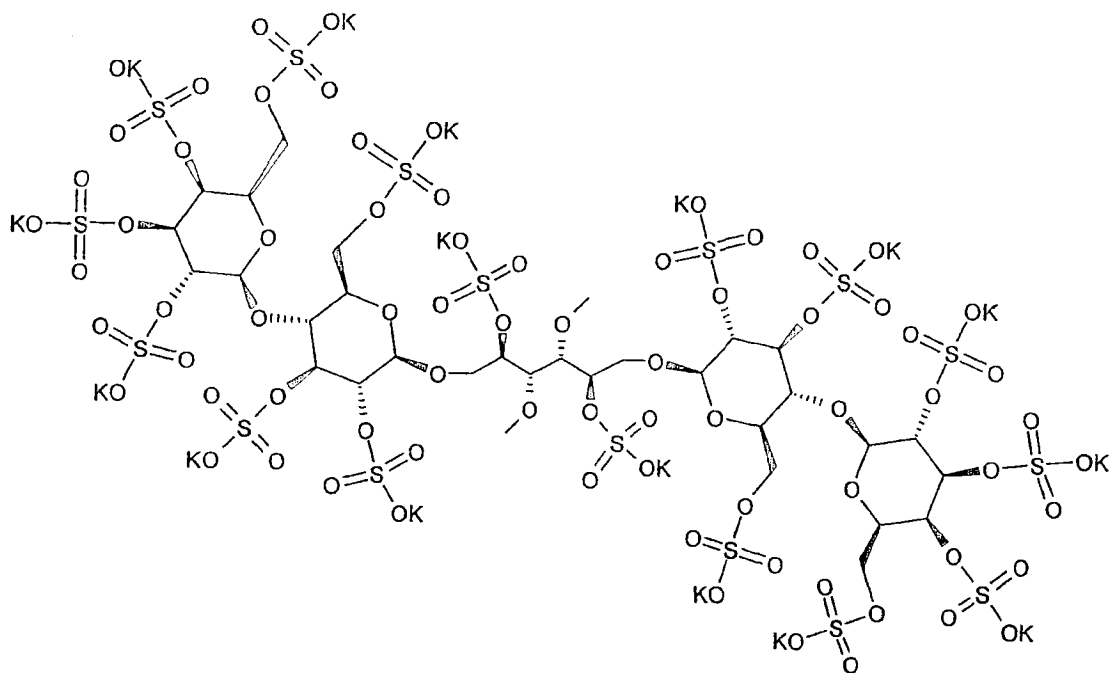
(LXXV)

[0352] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1-0- β -吡喃龙胆二糖基-3,4-二-0-甲基-D-甘露糖醇 (XLVII) 作为原料制备标题化合物 (LXXV)。Mp. : $> 220^{\circ}\text{C}$, 产率 99%, $[\alpha]_{\text{D}} -5^{\circ}$ (c1, 水)。C₂₀H₂₈O₄₆S₁₀K₁₀ 计算值 : C 14.00 ; H 1.64 ; S 18.68 ; K 22.78。测定值 : C 13.87 ; H 1.99 ; S 19.24 ; K 22.43。

[0353] 实施例 15

[0354] 3,4-二-0-甲基-2,5-二-0-硫酸酯化-1,6-双-0-(2,3,6,2',3',4',6'-七-0-硫酸酯化- β -乳糖基-D-甘露糖醇十六钾盐 (LXXVI) (IA, R¹ = R⁶ = 2,3,6,2',3',4',6'-七-0-硫酸酯化- β -乳糖基七钾盐, R³ = R⁴ = Me, R² = R⁵ = SO₃K)

[0355]



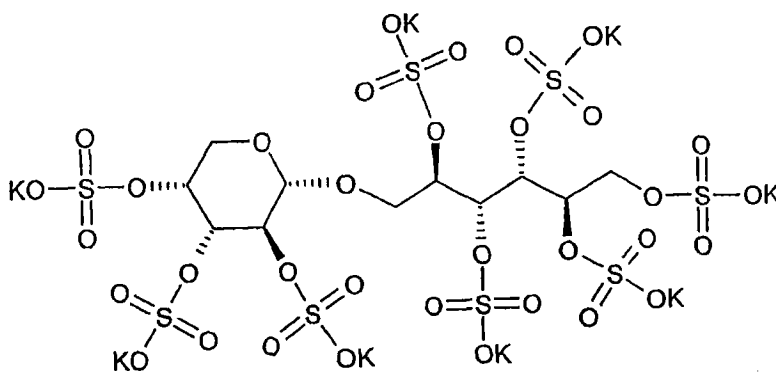
(LXXVI)

[0356] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1,6-双-吡喃乳糖基-3,4-二甲基-D-甘露糖醇(LII)作为原料制备标题化合物(LXXVI)。Mp.: > 220°C,产率 44%, $[\alpha]_D^{+20}$ (c1, 水)。C₃₂H₄₂O₄₄S₁₆K₁₆ 计算值:C 13.98;H 1.53;S 18.65;K 22.75。测定值:C 13.51;H 1.73;S 17.98;K 21.15。

[0357] 实施例 16

[0358] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4-三-O-硫酸酯化- α -D-吡喃阿拉伯糖基)-D-甘露糖醇八钾盐(LXXVII)(IA, R¹ = 2,3,4-三-O-硫酸酯化- β -D-吡喃阿拉伯糖基三钾盐, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = SO₃K)

[0359]



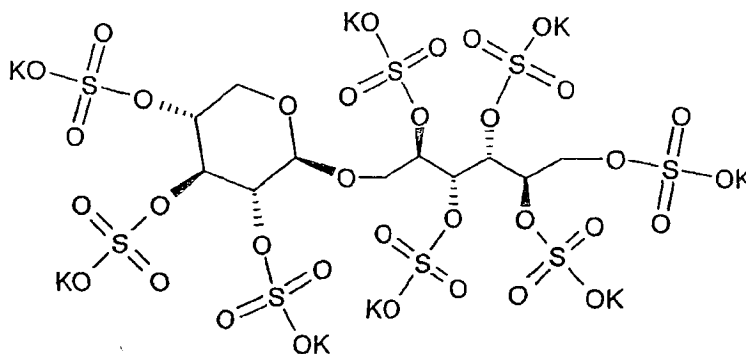
(LXXVII)

[0360] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1-O- α -D-吡喃阿拉伯糖基-D-甘露糖醇(LV)作为原料制备标题化合物(LXXVII)。Mp.: > 220°C,产率 99%, $[\alpha]_D^{+19}$ (c1, 水)。C₁₁H₁₄O₃₄S₈K₈ 计算值:C 10.49;H 1.12;S 20.36;K 24.83。测定值:C 10.06;H 1.40;S 19.56;K 24.04。

[0361] 实施例 17

[0362] 2,3,4,5,6-五-O-硫酸酯化-1-O-(2,3,4-三-O-硫酸酯化- β -D-吡喃木糖基)-D-甘露糖醇八钾盐 (LXXVIII) (IA, $R^1 = 2,3,4$ -三-O-硫酸酯化- β -D-吡喃木糖基三钾盐, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0363]



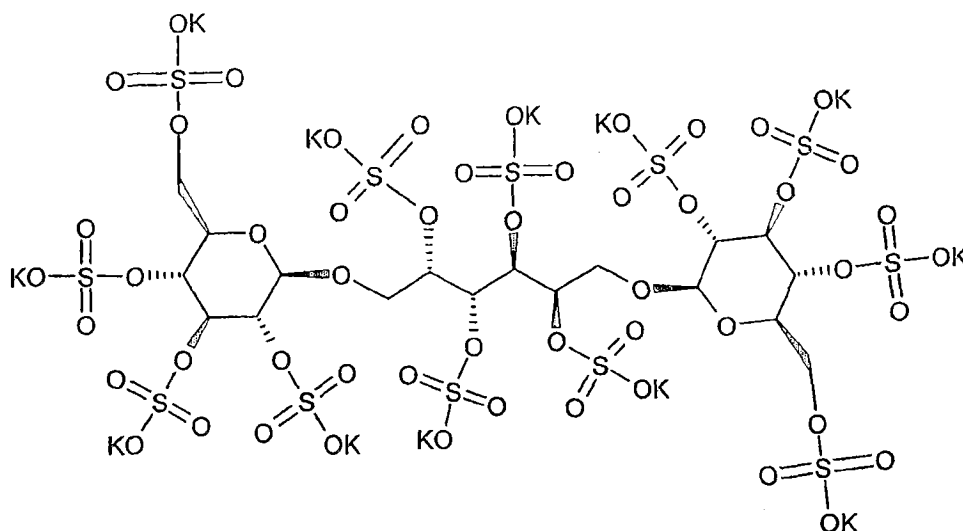
(LXXVIII)

[0364] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1-O- β -D-吡喃木糖基-D-甘露糖醇 (LVII) 作为原料制备标题化合物 (LXXVIII)。Mp. : $> 220^\circ\text{C}$, 产率 85%, $[\alpha]_D -6^\circ$ (c1, 水)。C₁₁H₁₄O₃₂S₈K₈ 计算值 :C 10.49 ;H 1.12 ;S 20.36 ;K 24.83。测定值 :C 10.05 ;H 1.29 ;S 19.98 ;K 14.52。

[0365] 实施例 18

[0366] 2,3,4,5-四-O-硫酸酯化-1,6-双-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化- β -D-吡喃葡萄糖基)-半乳糖醇十二钾盐 (LXXIX) (IC, $R^1 = R^6 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化- β -D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{SO}_3\text{K}$)

[0367]



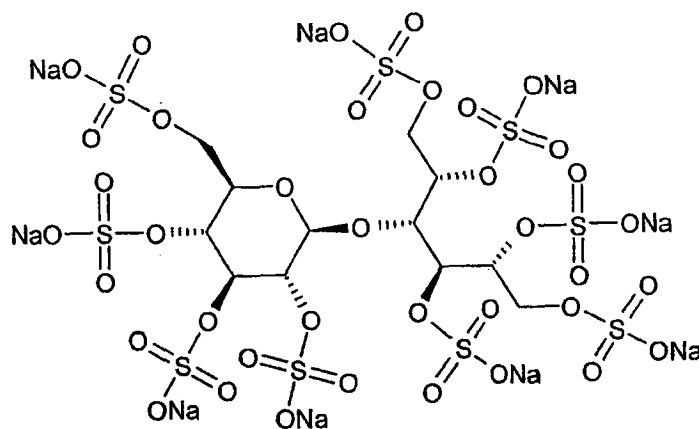
(LXXIX)

[0368] 按照实施例 1 中所述的方法,使用 1,6-双-吡喃葡萄糖基-半乳糖醇 (LXI) 作为原料制备标题化合物 (LXXIX)。Mp. : $> 220^\circ\text{C}$, 产率 83%, $[\alpha]_D -10^\circ$ (c1, 水)。C₁₈H₂₂O₅₂S₁₂K₁₂ 计算值 :C 11.24 ;H 1.15 ;S 19.99 ;K 24.38。测定值 :C 10.98 ;H 1.35 ;S 19.28 ;K 24.07。

[0369] 实施例 19

[0370] 1,2,4,5,6-五-O-硫酸酯化-3-O-(2,3,4,6-四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃糖基)-D-葡萄糖醇九钠盐 (LXXX) (IB, $R^3 = 2,3,4,6$ -四-O-硫酸酯化-β-D-吡喃葡萄糖基四钾盐, $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{SO}_3\text{Na}$)

[0371]



(LXXX)

[0372] 将 5.1g (48%, 30mmol) 三氧化硫-二甲基甲酰胺复合物悬浮于 5 ml 无水二甲基甲酰胺中,同时搅拌,将该混合物冷却至 -20°C 并且逐步加入在 5ml 二甲基甲酰胺中的 0.52g (1.5mmol) 3-O-β-D-吡喃葡萄糖基-D-葡萄糖醇 (XVII),添加的速率使得保持温度低于 -15°C 。将该混合物在 5°C 下搅拌 1 小时。此后将该混合物再次冷却至 -15°C 并且逐步加入 1.5ml 乙醇,添加的速率使得保持温度低于 -10°C 。然后将该反应混合物倾入搅拌和冷却 (0°C) 的 5g 乙酸钠和 40ml 甲醇的溶液。过滤出沉淀并且用 $3 \times 40\text{ml}$ 甲醇洗涤。将固体残余物溶于 30ml 水并且用 1M 氢氧化钠溶液将该溶液的 pH 调节至 8,然后将 3ml 1M 乙酸铯溶液加入到该溶液中。30 分钟后,过滤出沉淀并且用冷水洗涤。使滤液经过加载了 CHELX 100 树脂 (钠形式) (15mL) 的柱,以便除去铯离子。用蒸馏水洗脱柱并且浓缩洗脱液。用乙醇处理残余物,过滤并且用乙醇洗涤而得到 1.9g (99%) 标题化合物。Mp. : $> 220^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.5^{\circ}$ (c1, 水)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{38}\text{S}_9\text{Na}_9$ 计算值 :C 11.41 ;H 1.20 ;S 22.85 ;Na 24.39。测定值 :C 11.74 ;H 1.57 ;S 22.25 ;Na 16.09。

[0373] 等同技术方案

[0374] 尽管已经详细并且参照具体实施方案描述了所要求保护的本发明,但是本领域技术人员理解可以在不脱离本发明实质和范围的情况下对所要求保护的本发明进行公知改变和变型。因此,例如,本领域技术人员将会认识到或能够只是使用常规实验确定与本文所述的具体物质和操作步骤等同的大量技术方案。认为这类等同技术方案属于本发明的范围并且由包括在所附的权利要求书中。