(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 5 月 4 日 (04.05.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/072085 A1

(51) 国际专利分类号:
*C07H 15/00* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
*C07H 1/00* (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)
*A61P 25/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/127414

(22) 国际申请日: 2022 年 10 月 25 日 (25.10.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
63/271,411 2021年10月25日 (25.10.2021) US

(72) 发明人; 及
(71) 申请人: 陈 令 仪 (**CHEN, Linyi**) [CN/CN]; 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。

(72) 发明人: 王 翊 (**WANG, Yi**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。 廖 彣 玲 (**LIAO, Wen-Ling**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。 李 育 棠 (**LEE, Yu-Tang**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。 吕 亭 萱 (**LU, Ting-Hsuan**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101号, Taiwan 30013 (CN)。 黄郁文(**HUANG, Yu-Wen**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。 李 家 维 (**LI, Chia-Wei**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。 王 贞 (**WANG, Chen**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。 陈 方 仪 (**CHEN, Fang-Yi**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段 101 号, Taiwan 30013 (CN)。 焦 传 金 (**CHIAO, Chuan-Chin**); 中 国 台 湾 省 新 竹 市 光 复 路 二 段101号, Taiwan 30013 (CN)。

(74) 代理人: 北 京 元 本 知 识 产 权 代 理 事 务 所 (普 通 合 伙) (**BEIJING YUANBEN INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE (GENERAL PARTNERSHIP)**); 中国北京市海淀区学清路9号汇智大厦3层2单元312, Beijing 100085 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) **Title:** ISOPROPYL-D-GLUCOPYRANOSIDE DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物、制备方法及其用途

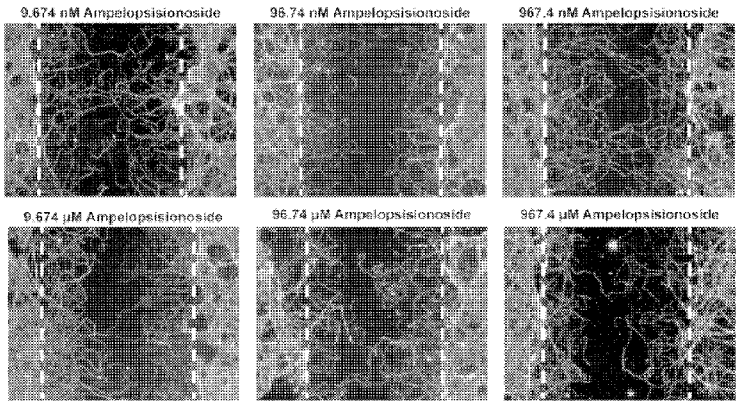



图 4A

(57) **Abstract:** The present invention relates to an isopropyl-D-glucopyranoside derivative and a synthesis method therefor. In addition, the derivative can effectively promote the regeneration of cranial nerves and retinal nerves and repair the damage of cranial nerves and retinal nerves.

(57) 摘要: 涉及一种异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物其及合成方法，同时该衍生物可以有效促进脑神经和视网膜神经的再生以及修复脑神经和视网膜神经损伤。

[见续页]

WO 2023/072085 A1

**(84) 指定国**(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

**本国际公布：**

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

# 异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物、制备方法及其用途

## 技术领域

本发明提供一种异丙基-D-吡喃葡萄糖苷(Isopropyl-D-glucopyranoside)衍生物及其合成方法，以及 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物用于促进神经修复的用途。

## 背景技术

目前神经损伤，像是创伤性脑损伤 (TBI)，每年全球约有七千万人受此病症所扰。常见治疗方式为物理疗法、高压氧疗法、头颅磁刺激及头颅直流电刺激这种非侵入性疗法可以改善 TBI 后的忧郁和认知功能，但目前却仍没有有效的药物可以促进脑伤后神经再生。

创伤性脑损伤是因外力撞击脑部所产生的损伤，每年全球约有近 7000 万的确诊病例，创伤性脑损伤会损伤脑神经，进而导致患者行动或者认知上的功能缺失。由于中枢神经系统受损后很难再生复原，目前医学上对于创伤性脑损伤并无有效促进神经再生的疗法，脑外伤患者一段时间后常有脑部病变及日后造成脑神经退化疾病。因此，在脑伤后及早使用促进脑神经再生药物是治疗的解决办法。

不仅如此，在治疗药物的选择方面，由于大脑有血脑屏障，一般药物无法随意穿透血脑屏障达到有效剂量，因此于治疗脑部疾患时，有效药物投与便成为一严重的问题。

有鉴于此，目前极需要研发出一种可治疗神经损伤的药物，除此也极需一种可穿透血脑屏障的给药方式。

## 发明内容

发明内容旨在提供本揭示内容的简化摘要，以使阅读者对本揭示内容具备基本的理解。此发明内容并非本揭示内容的完整概述，且其用意并非在指出本发明实施例的重要/关键组件或界定本发明的范围。

人体神经系统分为中枢神经和周边神经，两者均由神经元组成。其中三叉神经为周边神经中的脑神经且连接桥脑(中枢神经)。因此当本发明化合物透过鼻腔黏膜，穿过嗅

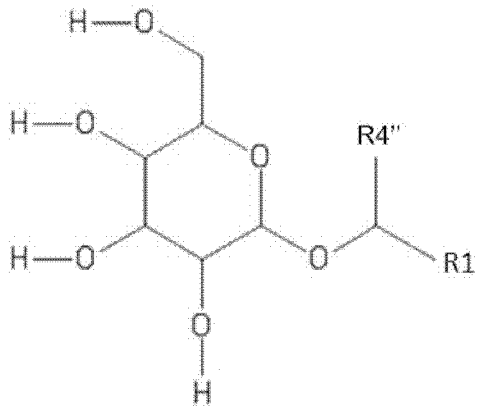
上皮细胞，进入嗅觉和三叉神经周围的通道，进入到大脑，亦可同时透过周边神经达到全身神经修复效果。

有鉴于此，在本发明中，以不易修复的脑神经作为实验对象。如此，以达到神经系统中的中枢神经和周边神经均可修复的效果。

“中枢神经”由脑和脊髓构成。本发明中所述的“中枢神经”包含但不限于嗅脑、杏仁体、海马体、新皮质、侧脑室、上视丘、视丘、下视丘、底视丘、脑下垂体、松果体、第三脑室、中脑顶盖、大脑脚、脑盖前部、大脑导水管、桥脑、小脑延髓、脊髓。

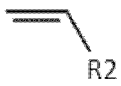
“周边神经”由躯体神经系统和自主神经系统所组成。本发明中所述的“周边神经”包含但不限于感觉神经、运动神经、脑神经脊神经、交感神经、副交感神经、肠神经系统。

本发明提供一种异丙基-D-吡喃葡萄糖苷(Isopropyl-D-glucopyranoside)衍生物，具有化学式(1)所示的化学结构:

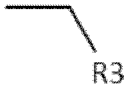



化学式（1）

其中 R1 为可取代或未取代的化学式(2)或化学式(3)所示的化学结构；

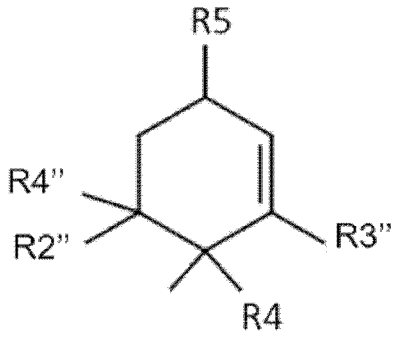



化学式(2)

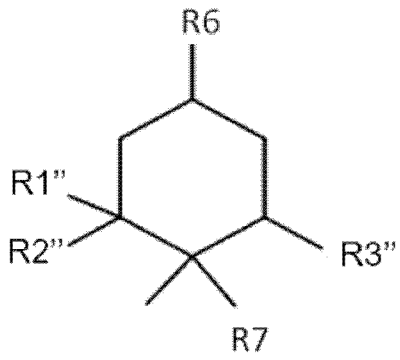



化学式(3)

其中 R2 和 R3 为可取代或未取代的化学式(4)或化学式(5)所示化学结构；




化学式（4）




化学式（5）

其中 R4 为氢、氘、氚、羟基、或为卤素；

其中 R5 为氢、氘、氚、羟基、羰基、或为卤素；

其中 R6 为氢、氘、氚、羟基、羰基、或为卤素；

其中 R7 为氢、氘、氚、羟基、或为卤素；

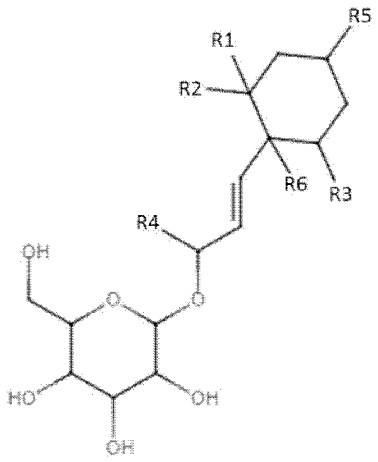
其中 R1”为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

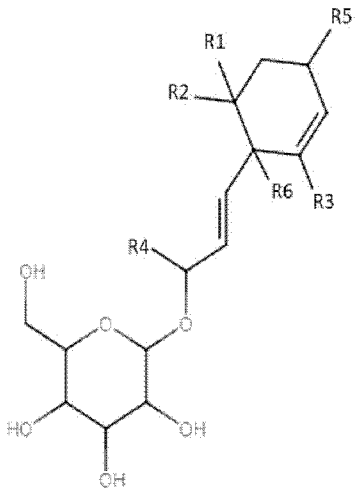
其中 R3” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

其中 R4”为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

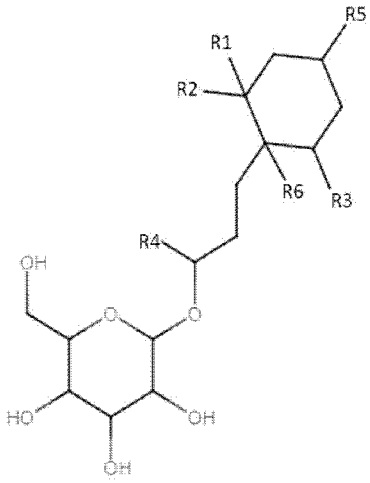
在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物包含下列化学式化合物:



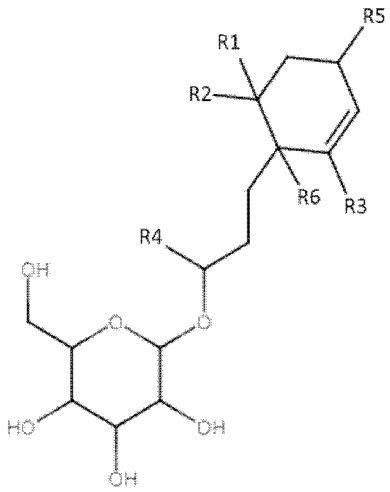

化学式 A




化学式 B




化学式 C




化学式 D

所述 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基；

所述 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基；

所述 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚；

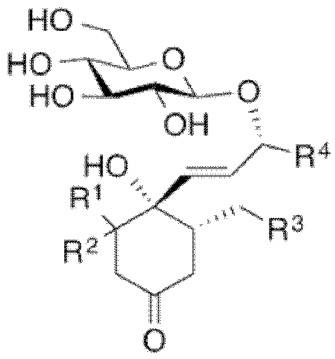
所述 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚；

所述 R5 为氢、氘、氚、羟基、羰基或卤素；

所述 R6 为氢、氘、氚、羟基或卤素。

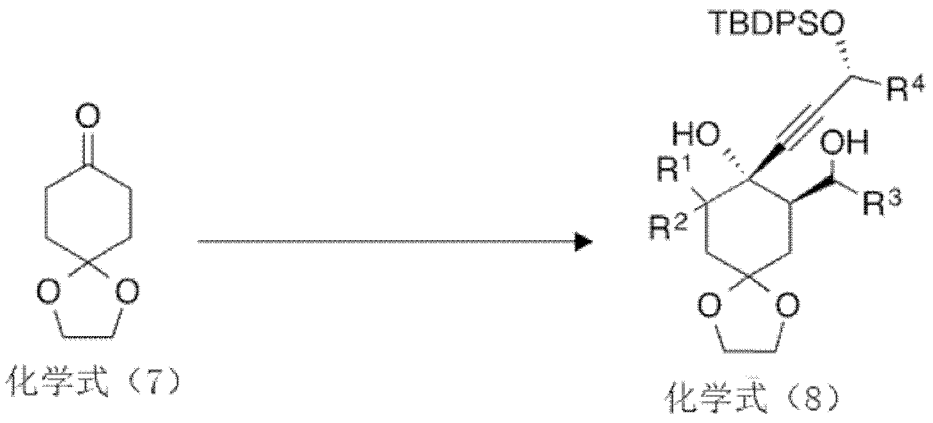
本发明使用「Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物」用于「治疗神经损伤」。为使该领域通常知识者，能了解申请专利之发明的内容，本发明使用「Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物」中的「茎含蛇葡萄紫罗兰酮糖甙(Ampelopsisionoside)」、「布卢门醇 C 葡糖苷(Byzantionoside B)」和「玫瑰花苷(Roseoside)」作为实施例。

在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物中下列化学式(6)化合物其系藉由下列化学合成步骤制得:




化学式（6）

（A）如下方流程 1 所示，将化学式(7)化合物通过双烷基化反应、酰化反应和炔基亲核性加成反应转化为化学式(8)化合物；

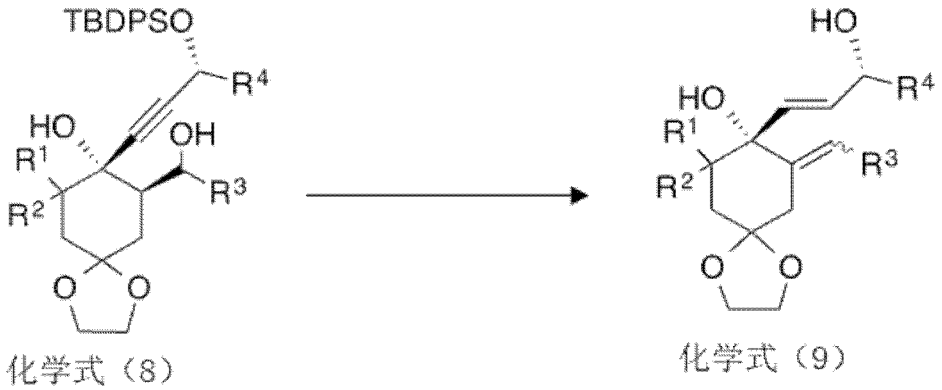



流程1

其中，化学式(8)所示化合物的取代基分别为以下可能性：R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

其中所述双烷基化反应是通过亲电性试剂 1 进行，所述亲电性试剂 1 为甲基碘、乙基碘、丙基碘、MeOTf、EtOTf、PrOTf、丙基溴/碘化钠或硫酸二甲酯；所述的酰化反应试剂为甲醛、乙醛或丙醛；此中间体更进一步进行一炔类亲核性加成反应，得到化合物(8)。该炔类亲核性加成试剂包含一具有 R4 官能基的炔类，以及一碱，此碱包含 n 丁基锂(nBuLi), 二异丙基氨基锂(LDA), 二(三甲基硅基)氨基锂(LHMDS，其中该 R4 的官能基为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

（B）如下方流程 2 所示，将化学式(8)所示化合物通过烯烃化反应、还原反应和去保护反应转化为化学式(9)所示化合物；

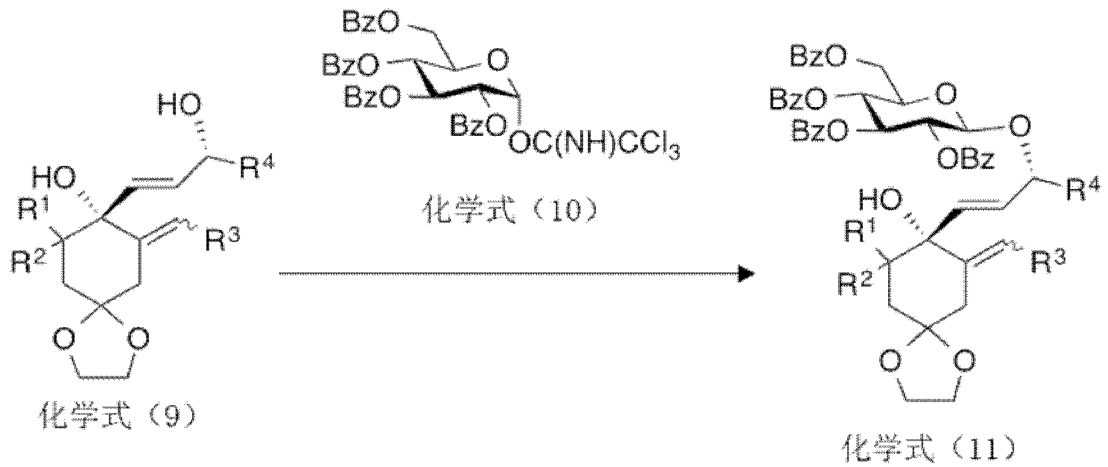



流程2

其中化学式(8)所示化合物在烯烃化反应中首先利用亲电性试剂 2 以及胺类试剂在低温条件下进行反应，进而产生化学式(9)所示化合物；所述亲电性试剂 2 为甲基磺酸氯（mesyl chloride）、对甲基苯基磺酸氯（tosyl chloride）、醋酸酐、苯甲酸酐、甲基碘或硫

酸二甲酯；所述胺类试剂为三乙基胺、二乙基胺、吡啶、吡咯烷(pyrrolidine)、二异丙基乙基胺(ethyldisiopropyl amine)、2,6-二甲基吡啶(2,6-lutidine)或 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane)；所述的低温条件的温度为-30 至 25℃；完成后接着再加入第二碱来完成烯烃化，所述第二碱为叔丁酸钾(Potassium tert-butoxide)、氢氧化钠、甲醇钠或 1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯(1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene)；完成后接着进行还原反应，所述还原反应是利用还原剂 1 作为还原剂，所述还原剂 1 为氢化铝锂、二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride (DIBAL))、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、三乙基硼氢化锂(Lithium triethylborohydride)或红铝(sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride)，所述还原反应的反应温度为-50 至 25℃；完成后接着进行去保护步骤，所述去保护步骤是利用去保护试剂 1 进行去保护反应，得到化学式(9)所示化合物，其中所述去保护试剂 1 为四正丁基氟化铵(tetrabutyl ammonium fluoride (TBAF))、无水氢氟酸吡啶(HF-py)、盐酸、或叔丁酸钾(Potassium tert-butoxide)；所述去保护反应的反应温度为-35 至 25℃；

（C）如下方流程 3 所示，将化学式(9)所示化合物通过糖链结反应结合化学式(10)所示化合物，形成化学式(11)所示化合物；




流程 3

其中化学式(9)所示化合物通过所述糖链结反应利用糖链结试剂 1 进行反应，得到化学式(10)所示化合物，其中所述糖链结试剂 1 为硫化镍/三氟甲磺酸银 (NIS/AgOTf)、四溴酚酞磺酸钠/三叔丁基苯酚/三氟甲磺酸酐(BSP/TTBP/Tf2O)、三氟甲磺酸三甲基硅酯/

硫化镍(TMSOTf/NIS)、三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)、三氟甲磺酸银(AgOTf)或CuOTf，其中所述糖链结反应的反应温度为-78 至 0℃；

（D）将化学式(11)所示化合物通过去缩酮化、异构化、去苯甲酰基和 1,4-还原转化成化学式(6)所示化合物；

其中化学式(11)所示化合物首先进行去缩酮化以及异构化反应，所述去缩酮化以及异构化反应通过试剂 1 进行，所述试剂 1 为醋酸水溶液、盐酸水溶液、三氟醋酸水溶液、TsOH 与 $H_2O$、HCl 溶于 1,4-dioxane 的混合溶液(HCL in 1,4-dioxane)或硫酸水溶液；接着进行所述的去苯甲酰基反应，所述去苯甲酰基反应利用去苯甲酰基试剂进行，其中所述去苯甲酰基试剂为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、甲醇钾、乙醇钾、盐酸甲醇溶液、盐酸水溶液、三氟乙酸(TFA)与 $H_2O$ 或硫酸水溶液；接着进行所述 1,4-还原反应，得到化学式(6)所示化合物；所述 1,4-还原反应通过 1,4-还原反应试剂进行，所述 1,4-还原反应试剂为硼氢化钠、氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、$[CuH(PPh_3)]_6$、二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride (DIBAL)) 或 $H_2/Pd/C$；所述 1,4-还原反应的反应温度为-78 至 25℃；

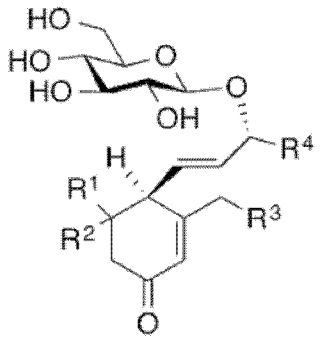
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

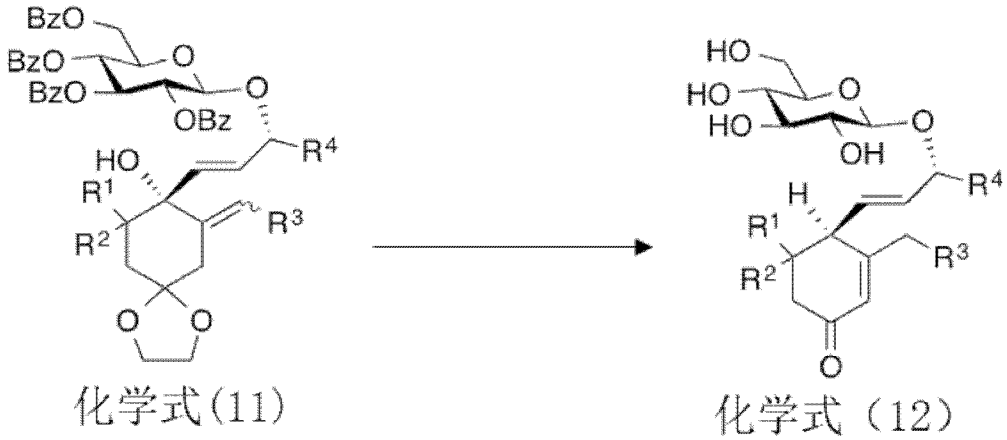
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物中下列化学式(12)所示化合物是通过下列化学合成步骤制得:




化学式(12)

（A）如下方流程 4 所示，将化学式(11)所示化合物转化为化学式(12)所示化合物；




化学式(11) 化学式（12）

流程 4

其中所述转化包括乙缩醛的去保护、异构化、立体选择性脱氧化和苯甲酰基的去保护反应，其中所述乙缩醛的去保护和所述异构化是用酸性试剂进行的，所述酸性试剂为醋酸水溶液、盐酸水溶液、三氟乙酸(TFA) 与 $H_2O$、TsOH 与 $H_2O$、HCl 溶于 1,4-二恶烷(1,4-dioxane)的混合溶液(HCL in 1,4-dioxane)或硫酸水溶液；随后在第一低温条件下用还原剂 2 进行立体选择性脱氧化，所述还原剂 2 为 $NaBH_4$、$LiAlH_4$、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、$Et_3SiH/BF_3$-$Et_2O$、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、$[CuH(PPh_3)]_6$ 或氢化二异丁基铝(DIBAL)；所述还原剂 2 的量为 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 或 5.0 当量；所述立体选择性脱氧化步骤中所述第一低温条件下的温度为 -78 至 25 ℃；接着再以去保护试剂 2 去除中间体的苯甲酰基，以产生化学式(11)所示化合物，其中所述去保护试剂 2 为 NaOH、NaOMe、NaOEt、KOH、KOMe、KOEt、盐酸甲醇溶液、HCl 水溶液、三氟乙酸(TFA) 与 $H_2O$ 或 $H_2SO_4$ 水溶液；

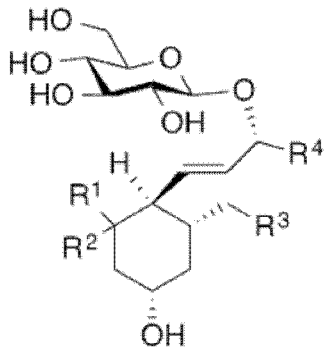
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

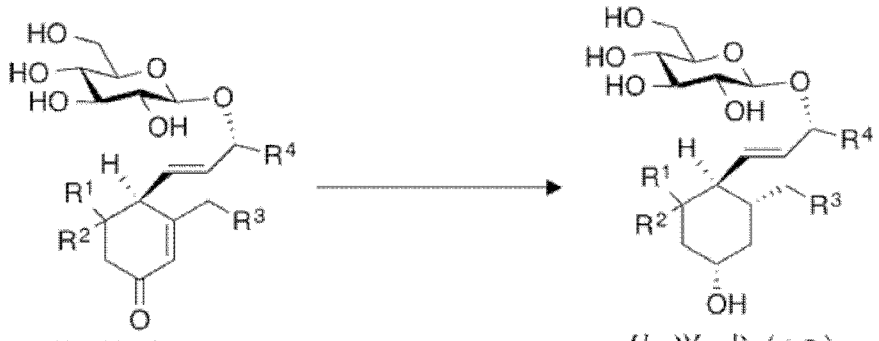
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物中下列化学式(13)所示化合物通过下列化学合成步骤制得:



化学式(13)

（A）如下方流程 5 所示，将化学式(12)所示化合物通过转化反应，转化为化学式(13)所示化合物；



化学式(12) 化学式(13)

流程 5

其中所述转化包含区域选择性和立体选择性 1,4-还原/羰基还原；所述区域选择性和是立体选择性 1,4-还原以还原剂 3 在第二低温条件下进行，所述还原剂 3 为 $NaBH_4$,、$LiAlH_4$、 三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、 $NaBCNH_3$,、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、 $[CuH(PPh_3)]_6$,、DIBAL 或 $H_2$, Pd/C；所述还原剂 3 的当量为 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 或 5.0 当量；所述区域选择性和所述立体选择性 1,4-还原步骤中所述的第二低温条件的温度为-78 至 25℃；

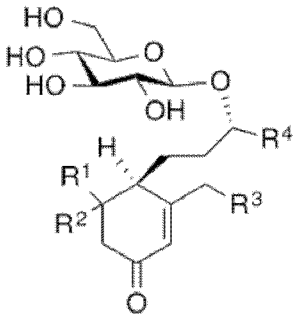
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

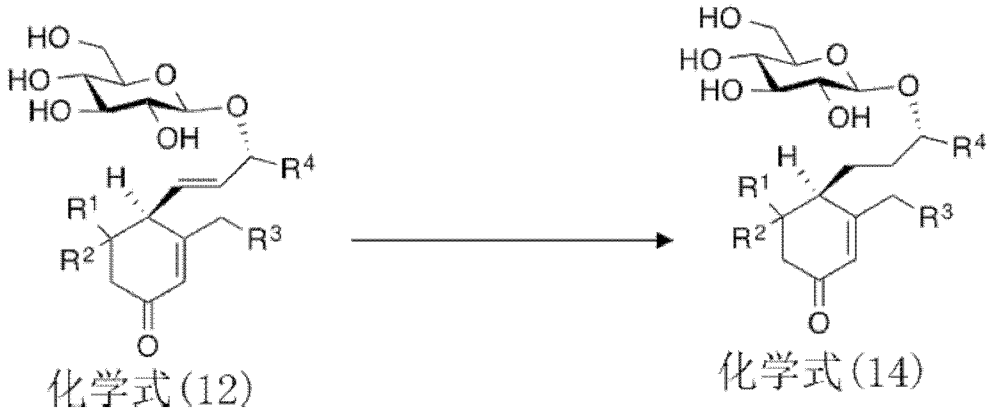
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍伸物中下列化学式(14)所述化合物通过下列化学合成步骤制得：



化学式(14)

（A）如下方流程 6 所示，将化学式(12)所示化合物通过选择性烯类还原，转化为化学式(14)所示化合物；



流程 6

其中所述选择性烯类还原是利用还原剂 4 进行，所述还原剂 4 为硼氢化钠、氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、$[CuH(PPh_3)]_6$、二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride (DIBAL))、$H_2$/Pd/C 或 $RhCl(PPH_3)_3/H_2$；所述选择性烯类还原反应的反应温度为-78 至 25℃；

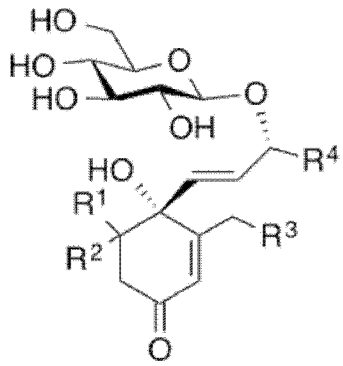
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

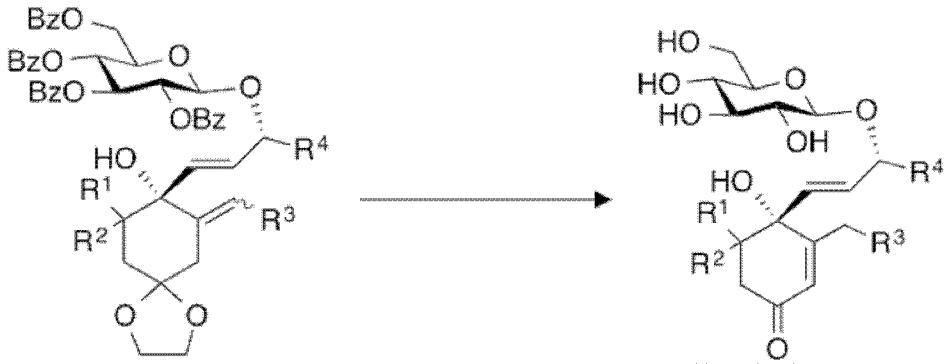
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍伸物中下列化学式(15)所示化合物通过下列化学合成步骤制得：



化学式(15)

（A）如下方流程 7 所示，将化学式(9)所示化合物通过去缩酮化、异构化、去苯甲酰基保护转化成化学式(15)所示化合物；



流程 7

其中所述化学式 (9)所示化合物首先进行所述的去缩酮化以及所述异构化反应，所述去缩酮化以及所述异构化反应是利用去缩酮化以及异构化反应试剂进行，所述去缩酮化以及异构化反应试剂为醋酸水溶液、盐酸水溶液、三氟醋酸水溶液、TsOH 与 $H_2O$、HCl 溶于 1,4-dioxane 的混合溶液(HCL in 1,4-dioxane)或硫酸水溶液，接续的所述去苯甲酰基保护反应是利用去苯甲酰基保护试剂进行，所述去苯甲酰基保护试剂为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、甲醇钾、乙醇钾、盐酸甲醇溶液、盐酸水溶液、三氟乙酸(TFA)与 $H_2O$ 或硫酸水溶液；

其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

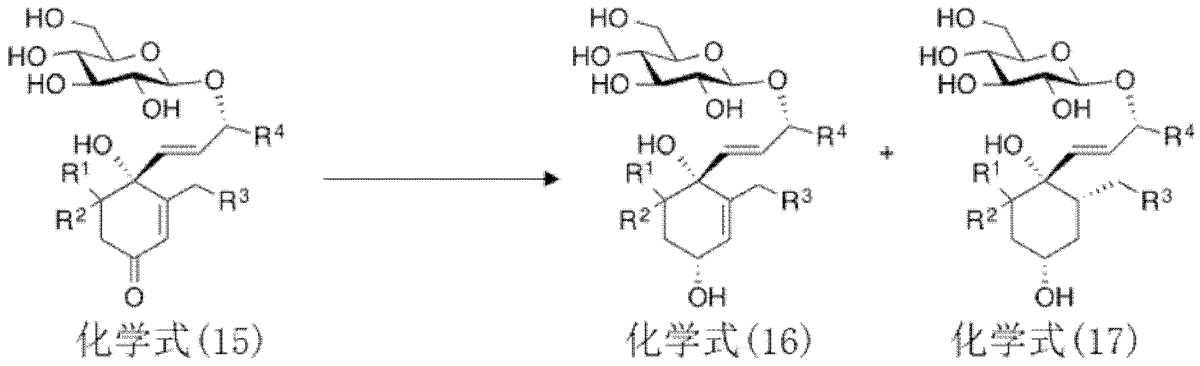
其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍伸物中下列化学式(16)所示化合物及化学式(17)所示化合物通过下列化学合成步骤制得:

如下方流程 8 所示，将化学式(15)所示化合物通过选择性还原反应，转化为化学式(16)所示化合物及化学式(17)所示化合物；




流程 8

其中化学式 (15)所示化合物进行所述选择性还原反应通过选择性还原反应试剂得到化学式(16) 所示化合物及化学式(17)所示化合物，所述选择性还原反应试剂为硼氢化钠、氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、$[CuH(PPh_3)]_6$、二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride (DIBAL)) 或 $H_2/Pd/C$；所述选择性还原反应的反应温度为-78 至 25℃；

其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

在一些实施例中，本发明的 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物对于 Neuro2a 细胞毒性相当低。

本发明另提供一种 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物用于促进神经修复的用途。

在一些实施例中，Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物在单独使用下可以促进受伤的海马神经元(injured hippocampal neurons)的再生以及促进 3D 脑组织切片的神经再生，证明该化合物可有效的促进神经元的再生并且可用于修复神经损伤。

在一些实施例中，本发明之 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物可促进视网膜神经之修复。

在一些实施例中，本发明的 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物经鼻腔给药可穿过使用者的血脑屏障（blood-brain barrier）进入大脑，以促进该受损神经元的修复。

在一些实施例中，本发明的 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物可穿透血脑屏障（blood-brain barrier）进入大脑，以促进脑神经修复、再生或神经数量增加。

在一些实施例中，本发明的 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物可促进脑外伤后皮质神经(cortical neurons)的再生。

在一些实施例中，本发明所使用的 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物的有效剂量浓度为 9.674 nM 至 1342 μM。

在一些实施例中，本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物对于神经修复具有显着效果，其中鼻腔给与化合物可穿透血脑屏障（blood-brain barrier）进入大脑，促进受损神经元的修复；促进脑神经修复、再生或神经数量增加；以及促进脑外伤后皮质神经(cortical neurons)及海马回神经(hippocampal neurons)的神经轴再生。

在参阅下文实施方式后，本发明所属技术领域中具有通常知识者当可轻易了解本发明的基本精神及其他发明目的，以及本发明所采用的技术手段与实施态样。

## 附图说明

图 1A-1C 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物细胞毒性实验结果。

图 2 为本发明体外(*in vitro*)神经修复试验流程图。

图 3 为本发明间隙闭合率(gap closure rate)计算示意图用以量化相对神经轴再生。

图 4A-4B 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 体外(*in vitro*) 海马回神经细胞神经修复实验结果。

图 5 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 体外(*in vitro*) 皮质神经细胞神经修复实验结果。

图 6 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 体外(*in vitro*)海马回神经细胞神经修复实验结果。

图 7 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 体外(*in vitro*) 皮质神经细胞神经修复实验结果。

图 8 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 体外(*in vitro*) 海马回神经细胞神经修复实验结果。

图 9 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 体外(*in vitro*) 皮质神经

细胞神经修复复实验结果。

图 10 为本发明离体 (*ex vivo*) 脑组织切片实验流程图。

图 11 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 离体(*ex vivo*)三维脑组织切片实验结果。

图 12 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 离体(*ex vivo*) 三维脑组织切片实验结果。

图 13 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 离体(*ex vivo*) 三维脑组织切片实验结果。

图 14 为本发明控制皮质撞击脑外伤模型实验流程图及 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 促进脑创伤后的老鼠的运动能力的回复实验结果。

图 15 为本发明控制皮质撞击脑外伤模型实验流程图及 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 促进脑创伤后的老鼠的环境探索能力的回复(压力测试)实验结果。

图 16 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 控制皮质撞击脑外伤模型实验流程图。

图 17 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 控制皮质撞击脑外伤模型实验之单杠(horizontal bar)测试结果。

图 18 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 促进离体(*ex vivo*)视网膜神经修复流程图。

图 19 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 促进离体(*ex vivo*)视网膜神经修复实验结果。

图 20 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 促进离体(*ex vivo*) 视网膜神经修复流程图。

图 21 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 促进离体(*ex vivo*) 视网膜神经修复实验结果。

图 22 为本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 各衍生物的合成流程图。

## 具体实施方式

为了使本揭示内容的叙述更加详尽与完备，下文针对了本发明的实施态样与具体实施例提出了说明性的描述；但这并非实施或运用本发明具体实施例的唯一形式。实施方

式中涵盖了多个具体实施例的特征以及用以操作这些具体实施例的方法与用途，然而，亦可利用其他具体实施例来达成相同或均等的功效。应当理解，该些实施例系用于说明本发明，而非限制本发明的范围。

**实施例一、异丙基-D-吡喃葡萄糖苷(Isopropyl-D-glucopyranoside)衍生物细胞毒性实验**

利用 CellTiter-Glo cell viability assay 检测本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物：茎含蛇葡萄紫罗兰酮糖甙(Ampelopsisionoside)、布卢门醇 C 葡糖苷(Byzantionoside B)和玫瑰花苷(Roseoside)对于 Neuro2a 细胞的毒性。CellTiter-Glo cell viability assay 可测量细胞中 ATP 的含量，进而量化细胞加入化合物后的存活率。

如图 1A-1C 所示，由实验结果可知 Ampelopsisionoside、Byzantionoside B 和 Roseoside 对于 Neuro2a 细胞的 IC50 大约在 4.175 mM 至 32.658 mM 的范围，可见 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物对于细胞的毒性相当低。

**实施例二: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 体外(*in vitro*) 海马回神经细胞神经修复试验**

本实验流程如图 2 所示，将怀孕 18 天的大鼠的胎鼠取出，再将胎鼠的大脑分成大脑皮质(cortex)及海马回(hippocampus)，接着将 cortex 和 hippocampus 分离成皮质神经细胞(cortical neurons)以及海马回神经细胞(hippocampal neurons)，将海马回神经细胞种在 48 孔盘中，这天称为 Day *In Vitro* 0 (DIV0)，在 DIV2 时会加入阿糖胞苷(Cytosine beta-D-arabinoside , AraC)抑制神经胶细胞(glial cell)的增生，在 DIV8 时会用微量吸管尖对神经细胞进行划伤，并加入 Ampelopsisionoside (浓度为 9.674 nM 至 967.4 μM)，0.1% 二甲基亚砜(DMSO)为 Ampelopsisionoside 之溶剂。在加入 Ampelopsisionoside 的 72 小时后，利用免疫荧光染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞进而去观察神经再生的情形。此实验使用 Zeiss Observer Z1 microscope 进行拍摄。

如图 3 所示，藉由间隙闭合率 (gap closure rate) 定量神经轴再生的程度，白色的虚线是微量吸管尖所划出的将神经细胞刮伤所产生的边界，中间黑色的部分是被微量吸管尖划伤的区域，再生的神经突会由虚线两侧向中间生长，计算方法为伤区每隔 50 μm 在 gap 之间拉一条线计算 Gap 的宽度，一共拉十条线之后取平均值:受伤边界间的间隙长度(Length of gap between injured borders , Lg)，一段时间后在同样的伤区每 50 μm 拉一条线连接再生所延伸出的神经轴，计算长度，拉十条线后取平均值:再生神经间的间隙长度

(Length of gap between regenerated neurons , Ln)，将(Lg-Ln)/Lg 后计算出 gap closure rate，比例尺为 100 μm，此实验使用 Zeiss Observer Z1 microscope 进行拍摄。

如图 4A-4B 所示，藉由间隙闭合率 (gap closure rate) 定量神经轴再生的程度，此实验结果表示 Ampelopsisionoside 可有效的促进海马回神经突增生。

**实施例三: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 体外(*in vitro*)促进受伤的皮质神经细胞神经再生实验**

本实验将怀孕 18 天的大鼠的胎鼠取出，再将胎鼠的大脑分成大脑皮质及海马回，接着分离成皮质神经细胞以及海马回神经细胞，将皮质神经细胞种在 48 孔盘中，这天称为 Day *In Vitro* 0 (DIV0)，在 DIV2 时会加入 Cytosine beta-D-arabinoside (AraC)抑制神经胶细胞的增生，在 DIV8 时会用微量吸管尖对神经细胞进行划伤，并加入分别加入 Ampelopsisionoside (9.674 nM 至 96.74 μM) ，0.1% DMSO 为溶剂控制组，图中结果皆已与 DMSO 组别进行标准化。在加入 Ampelopsisionoside 的 72 小时后，利用免疫荧光染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞进而去观察神经再生的情形。此实验使用 Zeiss Observer Z1 microscope 进行拍摄，比例尺为 100 μm。

如图 5 所示，计算相对于 0.1%DMSO 的间隙闭合率 (gap closure rate) ，定量神经轴再生的程度，免疫荧光图两虚线间代表伤区。此实验结果表示 Ampelopsisionoside 可有效的促进皮质神经突增生。

**实施例四: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 体外(*in vitro*) 海马回神经细胞神经修复试验**

本实验将怀孕 18 天的大鼠的胎鼠取出，再将胎鼠的大脑分成大脑皮质及海马回，接着分离成皮质神经细胞以及海马回神经细胞，将海马回神经细胞种在 48 孔盘中，这天称为 Day *In Vitro* 0 (DIV0)，在 DIV2 时会加入 Cytosine beta-D-arabinoside (AraC)抑制神经胶细胞的增生，在 DIV8 时会用微量吸管尖对神经细胞进行划伤，并分别加入 Byzantionoside B (0.13 μM 至 1342 μM) ，$ddH_2O$ 为溶剂控制组，图中结果皆已与 $ddH_2O$ 组别进行标准化。在加入 Byzantionoside B 的 72 小时后，利用免疫荧光染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞进而去观察神经再生的情形。此实验使用 Zeiss Observer Z1 microscope 进行拍摄，比例尺为 100 μm。

如图 6 所示，计算相对于 $ddH_2O$ 的间隙闭合率 (gap closure rate) ，定量神经轴再生的程度，免疫荧光图两虚线间代表伤区。下图虚线代表 $ddH_2O$ 组别此实验结果表示

Byzantionoside B 可有效的促进海马回神经突增生。

**实施例五: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 体外(in vitro) 皮质神经细胞神经修复试验**

本实验将怀孕 18 天的大鼠的胎鼠取出，再将胎鼠的大脑分成大脑皮质(cortex)及海马回(hippocampus)，接着将 cortex 和 hippocampus 分离成皮质神经细胞(cortical neurons)以及海马回神经细胞(hippocampal neurons)，将皮质神经细胞种在 48 孔盘中，这天称为 Day *In Vitro* 0 (DIV0)，在 DIV2 时会加入 Cytosine beta-D-arabinoside (AraC)抑制神经胶细胞(glia cell)的增生，在 DIV8 时会用微量吸管尖对神经细胞进行划伤，并分别加入 Byzantionoside B (1.34 μM 至 26.84 μM) ，双蒸馏水($ddH_2O$)为 Byzantionoside B 之溶剂。在加入 Byzantionoside B 的 72 小时后，利用免疫荧光染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞进而去观察神经再生的情形。此实验使用 Zeiss Observer Z1 microscope 进行拍摄。两虚线间代表伤区。

如图 7 所示，藉由间隙闭合率 (gap closure rate) 定量神经轴再生的程度，此实验结果表示 Byzantionoside B 可有效的促进皮质神经突增生。

**实施例六: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 体外(*in vitro*) 海马回神经细胞神经修复试验**

本实验将怀孕 18 天的大鼠的胎鼠取出，再将胎鼠的大脑分成大脑皮质及海马回，接着分离成皮质神经细胞以及海马回神经细胞，将海马回神经细胞种在 48 孔盘中，这天称为 Day *In Vitro* 0 (DIV0)，在 DIV2 时会加入 Cytosine beta-D-arabinoside (AraC)抑制神经胶细胞的增生，在 DIV8 时会用微量吸管尖对神经细胞进行划伤，并分别加入 Roseoside (0.013 μM 至 1294 μM) ，$ddH_2O$ 为溶剂控制组，图中结果皆已与 $ddH_2O$ 组别进行标准化。在加入 Roseoside 的 72 小时后，利用免疫荧光染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞进而去观察神经再生的情形。此实验使用 Zeiss Observer Z1 microscope 进行拍摄，比例尺为 100 μm。

如图 8 所示，计算相对于 $ddH_2O$ 的间隙闭合率 (gap closure rate) ，定量神经轴再生的程度，免疫荧光图两虚线间代表伤区。下图虚线代表 $ddH_2O$ 组别，此实验结果表示 Roseoside 可有效的促进海马回神经突增生。

**实施例七: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 体外(in vitro) 皮质神经细胞神经修复试验**

本实验将怀孕 18 天的大鼠的胎鼠取出，再将胎鼠的大脑分成大脑皮质及海马回，接着分离成皮质神经细胞以及海马回神经细胞，将皮质神经细胞种在 48 孔盘中，这天称为 Day *In Vitro* 0 (DIV0)，在 DIV2 时会加入 Cytosine beta-D-arabinoside (AraC)抑制神经胶细胞的增生，在 DIV8 时会用微量吸管尖对神经细胞进行划伤，并分别加入 Roseoside (1.29 μM 至 25.88 μM) ，dd$H_2O$ 为 Roseoside 之溶剂。在加入 Roseoside 的 72 小时后，利用免疫荧光染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞进而去观察神经再生的情形。此实验使用 Zeiss Observer Z1 microscope 进行拍摄。

如图 9 所示，藉由间隙闭合率 (gap closure rate) 定量神经轴再生的程度，此实验结果表示 Roseoside 可有效的促进皮质神经轴再生。

**实施例八: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 离体(*ex vivo*) 三维脑组织切片实验**

本实验流程如图 10 所示，先将大鼠胎鼠的脑取出，并将脑包埋在低熔点琼脂糖胶中，利用 Leica microtome VT100 将脑切成厚度为 350 μm 的切片组织，在以手术刀划伤脑切片后进行培养，并每天加 dd$H_2O$ 或加 Ampelopsisionside，培养 96 小时后利用荧光免疫染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞、GFAP 抗体标记神经胶细胞、 DAPI 试剂标记细胞核，此实验比例尺为 100 μm。此实验使用 Zeiss LSM800 confocal microscope 进行拍摄。

如图 11 所示，白色虚线为手术刀划伤的缺口，虚线右方为新生的神经轴。此实验可得知 Ampelopsisionside 具有促进神经再生的效果。

**实施例九: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Byzantionoside B 离体(*ex vivo*) 脑组织切片实验**

本实验流程如图 10 所示，先将大鼠胎鼠的脑取出，并将脑包埋在低熔点琼脂糖胶中，利用 Leica microtome VT100 将脑切成厚度为 350 μm 的切片组织，在以手术刀划伤脑切片后进行培养，并每天加 dd$H_2O$ 或加 Byzantionoside B，培养 96 小时后利用荧光免疫染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞、GFAP 抗体标记神经胶细胞、 DAPI 试剂标记细胞核，此实验比例尺为 100 μm。此实验使用 Zeiss LSM800 confocal microscope

进行拍摄。

如图 12 所示，白色虚线为手术刀划伤的缺口，虚线右方为新生的神经突。此实验可得知 Byzantionoside B 具有促进神经再生的效果。

**实施例十: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 离体(*ex vivo*) 脑组织切片实验**

本实验流程如图 10 所示，先将大鼠胎鼠的脑取出，并将脑包埋在低熔点琼脂糖胶中，利用 Leica microtome VT100 将脑切成厚度为 350 μm 的切片组织，在以手术刀划伤脑切片后进行培养，并每天加 $ddH_2O$ 或加 Roseoside，培养 96 小时后利用荧光免疫染色法使用 TUJ1 抗体标记神经细胞、GFAP 抗体标记神经胶细胞、 DAPI 试剂标记细胞核，此实验比例尺为 100 μm。此实验使用 Zeiss LSM800 confocal microscope 进行拍摄。

如图 13 所示，白色虚线为手术刀划伤的缺口，虚线右方为新生的神经突。此实验可得知 Roseoside 具有促进神经再生的效果。

**实施例十一:Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 促进脑创伤后的老鼠的运动能力的回复试验**

本实验利用开阔场实验量测小鼠开颅未受脑损伤、脑损伤，以及脑损伤后每天给 14 μg/kg Ampelopsisionoside，一或五天后 (1 day post injury, 1dpi; 5 day post injury, 5 dpi)运动能力的比较，本实验实验模型如图 14 所示，在 0 dpi 利用控制皮质撞击脑外伤模型(controlled cortical impact model)对小鼠进行脑伤，并在 0、2、4、6、8、10、12 dpi (day post injury)利用鼻腔给药的方式给予 14 μg/kg 的 Ampelopsisionoside。

如图 14 所示，A 部分为本测试的进行会将小鼠放置于被平均分隔成四格的白色大压克力箱中，让小鼠自由活动五分钟。在五分钟内，小鼠的运动情形会被 Microsoft LifeCam Cinema 摄影机记录下来并且交由 Anubis track 追踪软件进行分析。

如图 14 所示，B 部分为此实验可得知 Ampelopsisionoside 组与未损伤组别的动作路径长几乎相同，而未施药的脑损伤组则仅有一半的路径长，可以看出本发明之 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 具有促进脑创伤后的老鼠运动能力回复的效果。

**实施例十二:Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 促进脑创伤后的老鼠的探索能力的回复**

本实验利用开阔场实验量测仅小鼠开颅未受脑损伤、脑损伤，以及脑损伤后给 14 μg/kg Ampelopsisionoside，五天后 (5 day post injury, 5 dpi)对区域的探索能力及停留在中间开放区域的时间，本实验实验模型如图 17 所示，在 0 dpi 利用控制皮质撞击脑外伤模型 (controlled cortical impact model)对小鼠进行脑伤，并在 0、2、4、6、8、10、12 dpi (day post injury)利用鼻腔给药的方式给予 14 μg/kg 的 Ampelopsisionoside。

如图 15 所示，A 部分为本测试的进行会将小鼠放置于被平均分隔成四格的白色大压克力箱中，让小鼠自由活动五分钟。在五分钟内，小鼠的运动情形会被 Microsoft LifeCam Cinema 摄影机记录下来并且交由 Anubis track 追踪软件进行分析。

如图 15 所示，B 部份此实验可得知 Ampelopsisionoside 组与未损伤组在中心区域的时间较长，而未施药的脑损伤组则几乎没有在中心进行活动。结合图 15 可以看出本发明之 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 具有促进脑创伤后的老鼠的探索能力的回复的效果。

**实施例十三: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Ampelopsisionoside 促进小鼠脑伤后的运动协调性恢复**

利用 horizontal bar 实验，将小鼠放置在离地高 49 cm，长 38 cm，直径 2 mm、4 mm、6 mm 的黄铜棒上，让小鼠用前爪抓住黄铜棒，藉由计算小鼠在黄铜棒上待的时间以及是否到达黄铜棒末端的平台上，来评估小鼠运动协调性的能力。评估标准如下: 1 -5 秒为 1 分，5 - 10 秒为 2 分，10 - 20 秒为 3 分，20 - 30 秒为 4 分，30 秒以上或到达平台为 5 分。

本实验实验模型如图 16 所示，分别在 -5、-3、-1 dpi (day post injury) (脑伤前 5, 3, 1 天) 进行 pre-training，并在 0 dpi，利用控制皮质撞击脑外伤模型 (controlled cortical impact model)对小鼠进行脑伤，并在 0、2、4、6、8、10、12 dpi 利用鼻腔给药的方式给予 14 或 140 μg/kg 的 Ampelopsisionoside，于 1、3、6、10、13 dpi 进行 horizontal bar 的实验。

由图 17 所示，可看出在脑伤后仅给予水 ($ddH_2O$) 的组别有运动协调性的丧失，而在给予 Ampelopsisionoside 的组别中，运动协调性与 Sham 组别相似，明显促进运动协调性的恢复。

**实施例十四: Isopropyl-D-glucopyranoside衍生物Byzantionoside B促进离体(ex vivo)视网膜神经修复**

实验设计及流程如图 18 所示，视网膜组织(retinal explants)取自于出生 8 天的C57BL/6 品系小鼠，牺牲后取下其眼睛，接着以镊子及显微剪将眼球与视网膜分离并去除玻璃体，最后将分离后的视网膜剪成四瓣，并以显微剪将组织边缘进行修剪及划伤，每瓣培养于 18 mm 圆形玻片，并放入 12 孔盘中，放入培养箱，以 5% $CO_2$ 及 35℃条件下培养五天，每片视网膜组织每天都需更换新鲜培养液并加入 13.5 μM 或 135 μM 的Byzantionoside B。视网膜组织培养至第五天时，以 0.1% Glutaraldehyde solution 及 4% paraformaldehyde 混和溶液于室温固定(Fix)一小时，并利用初级抗体 axonal marker beta-III-tubulin (TUJ1)及 DAPI 进行染色，标记神经细胞和细胞核，再以超解析正立式共轭焦显微镜(LSM-800, Carl Zeiss)拍摄，利用图片分析程序 ImageJ，圈选组织边界计算周长以及组织外之神经纤维面积，以神经纤维面积除以组织边界周长，进而得出单位周长神经纤维长度。

如图 19 所示，视网膜组织伤后，给予 Byzantionoside B 的组别相较于仅给予水(ddH2O) 的组别有着明显的伤后回复效果。

**实施例十五: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物 Roseoside 促进离体(ex vivo) 视网膜神经修复**

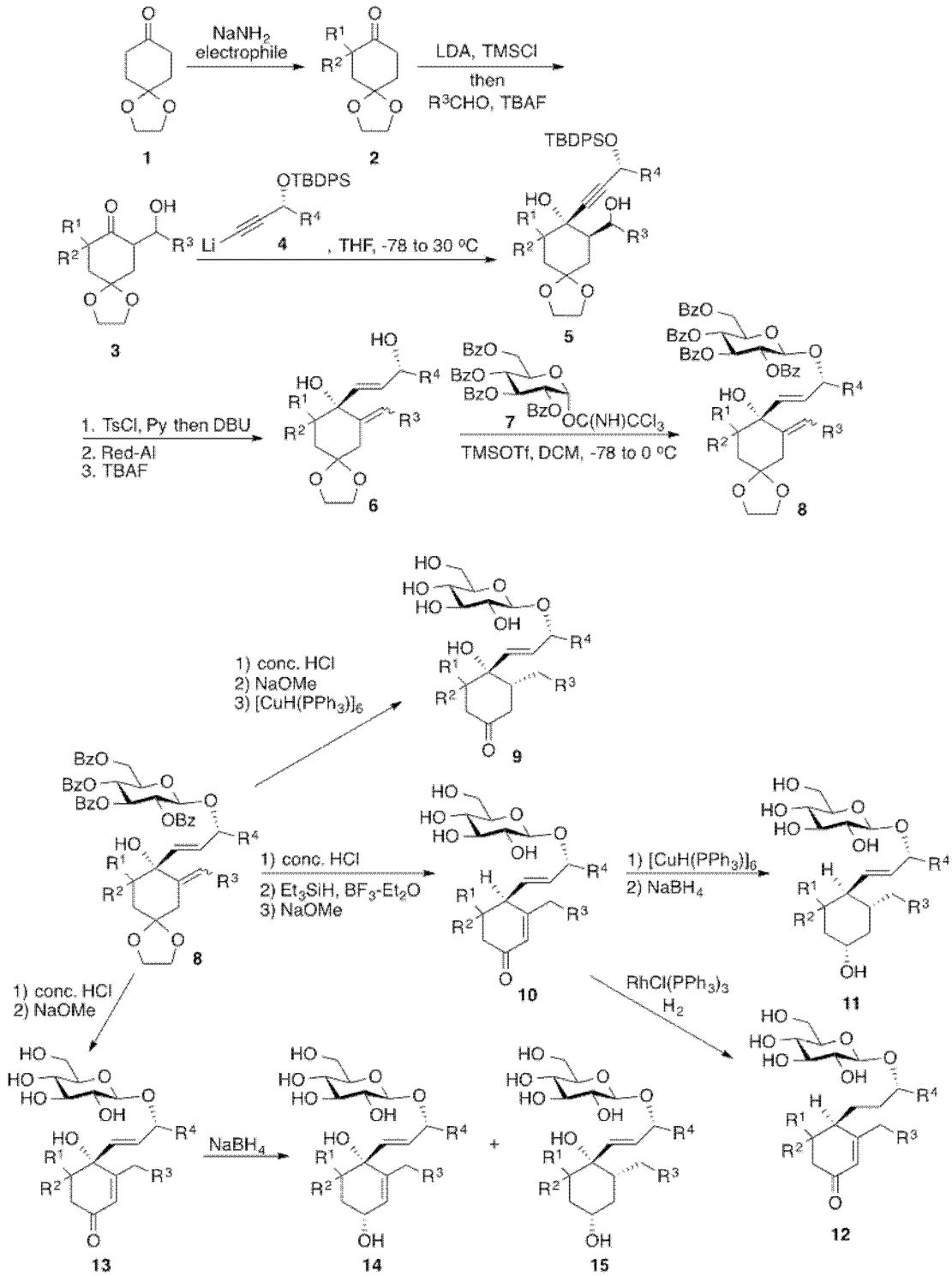
实验设计及流程如图 20 所示，视网膜组织(retinal explants)取自于出生 8 天的C57BL/6 品系小鼠，牺牲后取下其眼睛，接着以镊子及显微剪将眼球与视网膜分离并去除玻璃体，最后将分离后的视网膜剪成四瓣，并以显微剪将组织边缘进行修剪及划伤，每瓣培养于 18 mm 圆形玻片，并放入 12 孔盘中，放入培养箱，以 5% CO2 及 35℃条件下培养五天，每片视网膜组织每天都需更换新鲜培养液并加入 13 μM 或 130 μM 的Roseoside。视网膜组织培养至第五天时，以 0.1% Glutaraldehyde solution 及 4% paraformaldehyde 混和溶液于室温 Fix 一小时，并利用初级抗体 axonal marker beta-III-tubulin (TUJ1)及 DAPI 进行染色，标记神经细胞和细胞核，再以超解析正立式共轭焦显微镜(LSM-800, Carl Zeiss)拍摄，利用图片分析程序 ImageJ，圈选组织边界计算周长以及组织外之神经纤维面积，以神经纤维面积除以组织边界周长，进而得出单位周长神经纤维长度。

如图 21 所示，视网膜组织伤后，给予 Roseoside 的组别相较于仅给予水 (ddH2O) 的

组别有着明显的伤后回复效果。

**实施例十六: Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物连续合成步骤**

本发明 Isopropyl-D-glucopyranoside 衍生物的连续合成步骤如下所示:



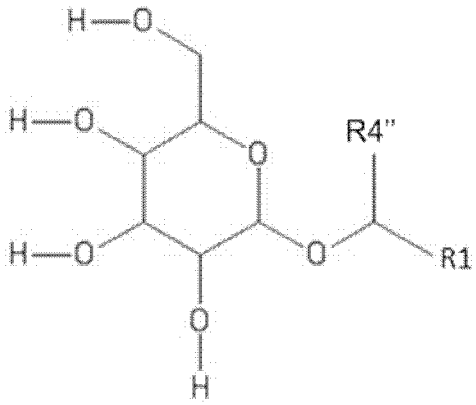

上述实验数据为在特定条件下所获得的初步实验结果，其仅用以易于了解或参考本

发明的技术内容而已，其尚需进行其他相关实验。该实验数据及其结果并非用以限制本发明的权利范围。

前述较佳实施例仅举例说明本发明及其技术特征，该实施例的技术仍可适当进行各种实质等效修饰及/或替换方式予以实施；因此，本发明的权利范围以权利要求书所界定的范围为准。

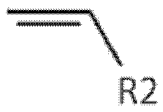
# 权 利 要 求 书

1、一种异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物，其特征是，化学结构式如化学式(1):




化学式(1)

其中 R1 为可取代或未取代的化学式(2)或化学式(3)的结构；

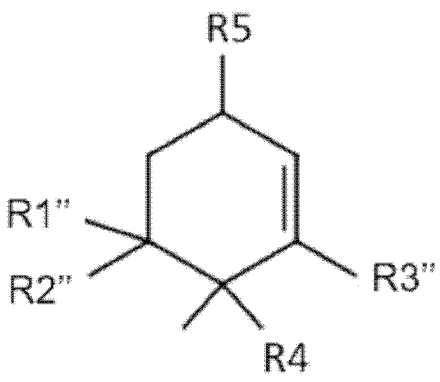



化学式(2)

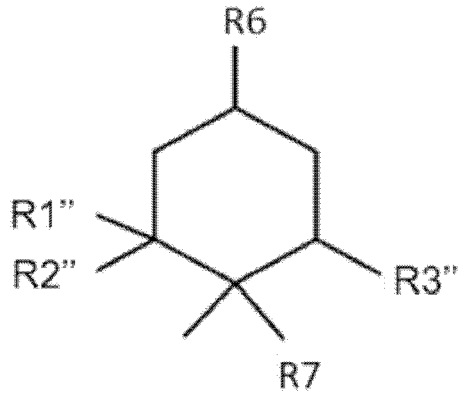



化学式(3)

其中 R2 和 R3 为可取代或未取代的化学式(4)或化学式(5)的结构；



化学式(4)




化学式(5)

其中 R4 为氢，氘，氚，羟基，或卤素；

其中 R5 为氢，氘，氚，羟基，羰基，或卤素；

其中 R6 为氢，氘，氚，羟基，羰基，或卤素；

其中 R7 为氢，氘，氚，羟基，羰基，或卤素；

其中 R1”为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；

其中 R2” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；

其中 R3” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚；

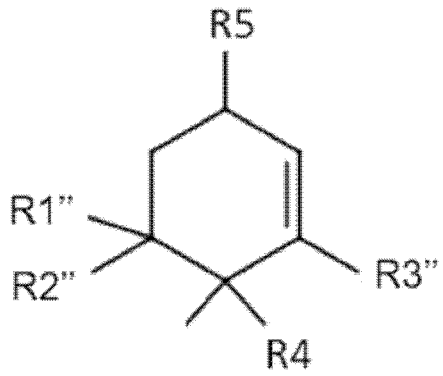
其中 R4”为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚。

2、如权利要求 1 所述的一种异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物，其特征是，所述 R1 为化学式(2)时，

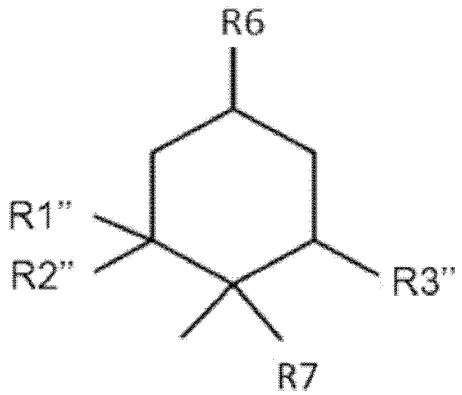



化学式(2)

所述 R2 和 R3 为可取代或未取代的化学式(4)或化学式(5)之结构，




化学式(4)




化学式(5)

所述 R4 为氢、氘、氚、羟基或卤素;

所述 R5 为氢、氘、氚、羟基、羰基或卤素;

所述 R6 为氢、氘、氚、羟基、羰基或卤素;

所述 R7 为氢、氘、氚、羟基或卤素;

所述 R1” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基;

所述 R2” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基;

所述 R3” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚;

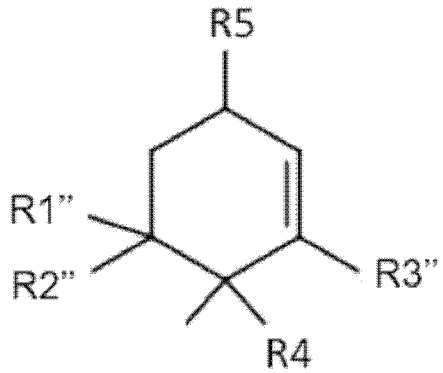
所述 R4” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚。

3、如权利要求 1 所述的一种异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物，其特征是，所述 R1 为化学式(3)时,

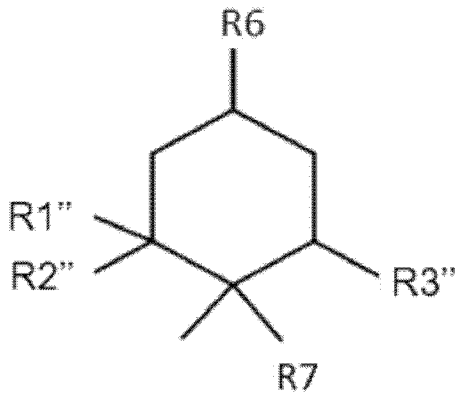



化学式(3)

所述 R2 和 R3 为可取代或未取代的化学式(4)或化学式(5)之结构,




化学式(4)




化学式(5)

所述 R4 为氢、氘、氚、羟基或卤素;

所述 R5 为氢、氘、氚、羟基、羰基或卤素;

所述 R6 为氢、氘、氚、羟基、羰基或卤素;

所述 R7 为氢、氘、氚、羟基或卤素;

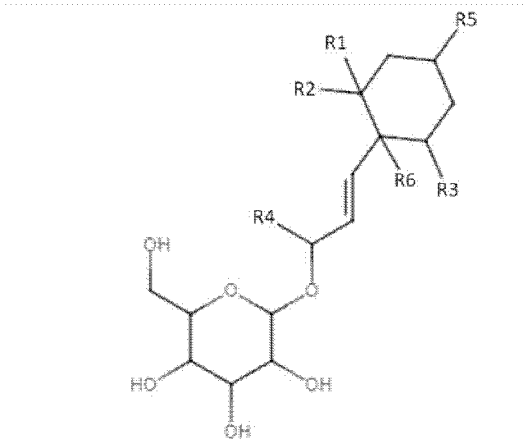
所述 R1” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基;

所述 R2” 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基;

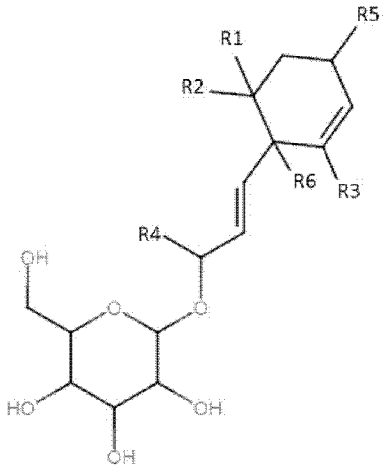
所述 R3”为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚;

所述 R4”为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚。

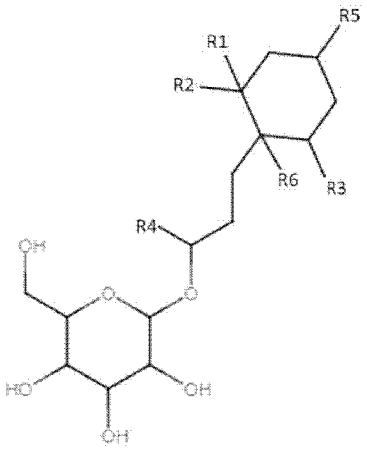
4、如权利要求 1 所述的一种异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物，其特征是，所述衍生物包含下列化学式化合物:



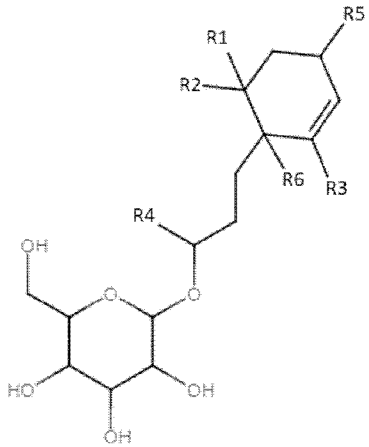

化学式 A




化学式 B




化学式 C




化学式 D

所述 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基；

所述 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚或羟基；

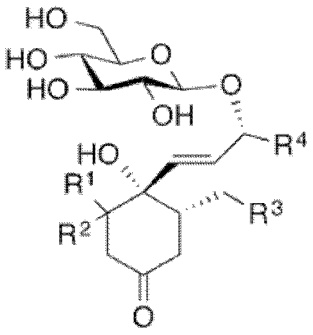
所述 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚；

所述 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘或氚；

所述 R5 为氢、氘、氚、羟基、羰基或卤素；

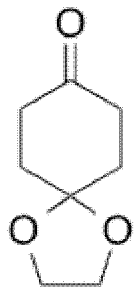
所述 R6 为氢、氘、氚、羟基或卤素。

5、一种如化学式(6)所示的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物的制备方法，其特征是，包含下列合成步骤:

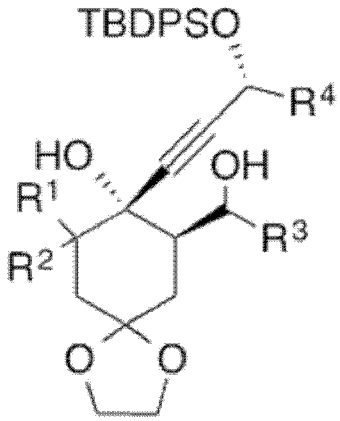



化学式（6）

(A) 将化学式(7)所示化合物透过双烷基化反应、酰化反应和炔基亲核性加成反应转化为化学式(8)所示化合物；



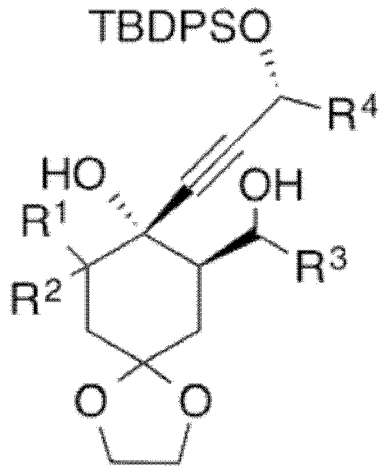

化学式（7）



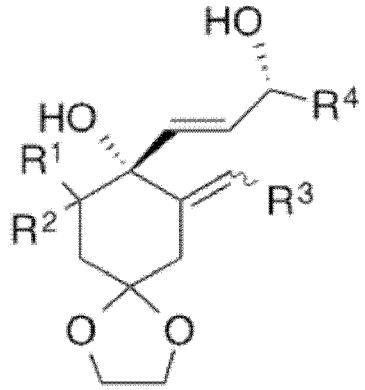

化学式（8）

其中， R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚；R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚，其中所述双烷基化反应是透过亲电性试剂 1 进行，所述亲电性试剂 1 包含甲基碘、乙基碘、丙基碘、MeOTf、EtOTf、PrOTf、丙基溴/碘化钠或硫酸二甲酯；所述的酰化反应的试剂包含甲醛、乙醛或丙醛；此中间体更进一步进行一炔类亲核性加成反应，得到化合物(8)。该炔类亲核性加成试剂包含一具有 R4 官能基的炔类，以及一碱，此碱包含 n 丁基锂(nBuLi), 二异丙基氨基锂(LDA), 二(三甲基硅基)氨基锂(LHMDS，其中该 R4 的官能基为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚；

(B) 将化学式(8)所示化合物通过烯烃化反应、还原反应和去保护反应转化为如化学式(9)所示化合物；




化学式（8）

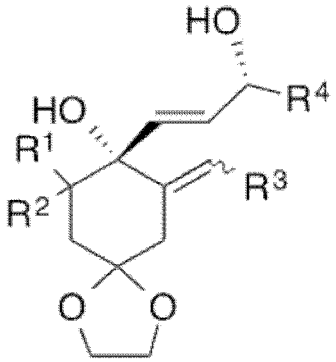



化学式（9）

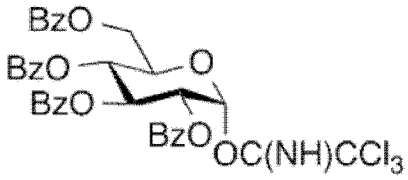
其中所述化学式(8)所示化合物在所述烯烃化反应中首先利用亲电性试剂 2 以及胺类试剂在低温条件下进行反应，进而产生所述化学式(9)所示化合物；所述亲电性试剂 2 选择甲基磺酸氯（mesyl chloride）、对甲基苯基磺酸氯（tosyl chloride）、醋酸酐、苯甲酸酐、甲基碘或硫酸二甲酯；所述胺类试剂选择三乙基胺、二乙基胺、吡啶、吡咯烷(pyrrolidine)、二异丙基乙基胺(ethyldisiopropyl amine)、2,6-二甲基吡啶(2,6-lutidine)或 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane)；所述低温条件为-30 至 25℃；完成后接着再加入第二碱来完成烯烃化，其中所述第二碱为三级丁酸钾、氢氧化钠、甲醇钠或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene)；完成后接着进行还原反应，所述还原反应则是利用还原剂 1 作为还原剂，其中所述还原剂 1 为氢化铝锂、二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride (DIBAL))、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、三乙基硼氢化锂(Lithium triethylborohydride)或红铝(sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride)；所述还原反应的反应温度为-50 至 25℃；完成后接着进行去保护步骤，所述去保护步骤则是利用去保护试剂 1 进行去保护反应，得到化学式(9)所示化合物，其中所述去保护试剂 1 为四丁基氟化铵(tetrabutyl ammonium fluoride (TBAF))、无水氢氟酸吡啶(HF-py)、盐酸、或三级丁酸钾；所述去保护反应的反应温度为-35 至 25℃；

(C) 将化学式(9)所示化合物通过糖链结反应，结合如化学式(10)所示化合物，形成如

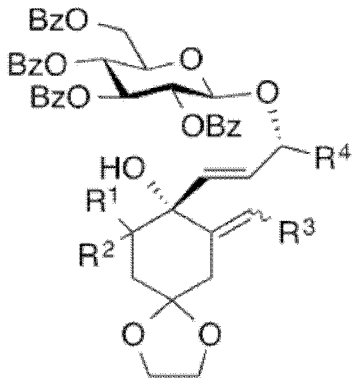
化学式(11)所示化合物；




化学式（9）




化学式（10）




化学式（11）

其中所述化学式(9)所示化合物利用糖链结试剂 1 进行所述的糖链接反应，得到化学式(11)所示化合物，其中所述糖链结试剂 1 为硫化镍/三氟甲磺酸银(NIS/AgOTf)、四溴酚酞磺酸钠/三叔丁基苯酚/三氟甲磺酸酐(BSP/TTBP/Tf2O)、三氟甲磺酸三甲基硅酯/硫化镍(TMSOTf/NIS)、三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)、三氟甲磺酸银(AgOTf)或 CuOTf，其中所述糖链结反应的反应温度为-78 至 0℃；

(D) 将所述化学式(11)所示化合物通过去缩酮化、异构化、去苯甲酰基和 1,4-还原反应，转化成化学式(6)所示化合物；

其中化学式(11)所示化合物首先进行去缩酮化、异构化反应，所述去缩酮化以及异构化反应通过试剂 1 进行，所述试剂 1 为醋酸水溶液、盐酸水溶液、三氟醋酸水溶液、TsOH 与 $H_2O$、HCl 溶于 1,4-dioxane 的混合溶液(HCL in 1,4-dioxane)或硫酸水溶液；接着进行去苯甲酰基，所述去苯甲酰基是利用去苯甲酰基试剂进行，其中所述去苯甲酰基试剂为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、甲醇钾、乙醇钾、盐酸甲醇溶液、盐酸水溶液、三氟乙酸(TFA)与 $H_2O$ 或硫酸水溶液；接着进行 1,4-还原反应以得到目标化学式(6)化合物，所述 1,4-还原反应通过 1,4-还原反应试剂进行，所述 1,4-还原反应试剂为硼氢化钠、氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、L-selectride（三仲丁基硼氢化锂）、$[CuH(PPh_3)]_6$、diisobutyl aluminum hydride (DIBAL，二异丁基氢化铝) 或 $H_2/Pd/C$，所述 1,4-还原反应的反应温度为-78 至 25℃；

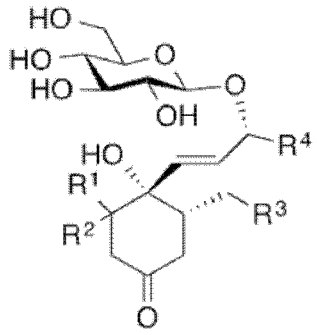
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚；

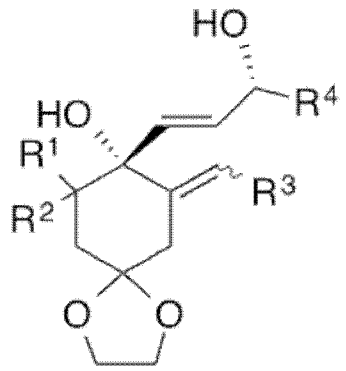
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚。

6、如权利要求 5 所述的化学式(6)所示的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物的制备方法，其特征是，所述步骤(B)后进一步可包含下列合成步骤:

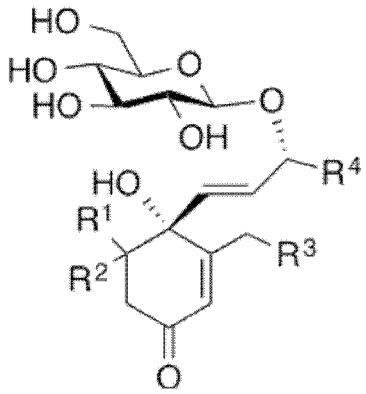


化学式（6）

（B1）将化学式 (9)所示化合物进行去缩酮化、异构化、去苯甲酰基保护反应，转化为如化学式(15)所示化合物；



化学式（9）



化学式（15）

其中所述化学式 (9)所示化合物首先进行去缩酮化以及异构化反应，所述去缩酮化以及该异构化反应是利用去缩酮化以及异构化反应试剂进行，所述去缩酮化以及异构化反应试剂为醋酸水溶液、盐酸水溶液、三氟醋酸水溶液、TsOH 与 $H_2O$、HCl 溶于 1,4-dioxane 的混合溶液(HCL in 1,4-dioxane)或硫酸水溶液；所述去苯甲酰基保护反应是利用去苯甲酰基保护试剂进行，所述去苯甲酰基保护试剂为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、甲醇钾、乙醇钾、盐酸甲醇溶液、盐酸水溶液、三氟乙酸(TFA)与 $H_2O$ 或盐酸水溶液；

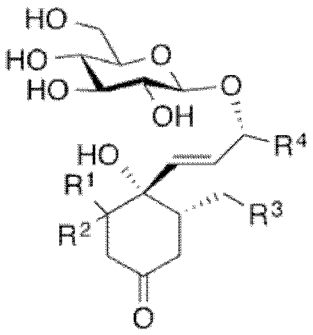
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚；

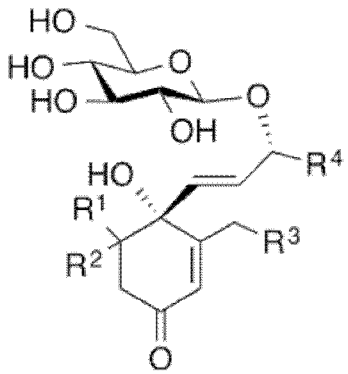
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或氚。

7、如权利要求 6 所述的化学式(6)所示化合物异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物的制备方法，其特征是，所述制备方法后续进一步包含下列合成步骤:

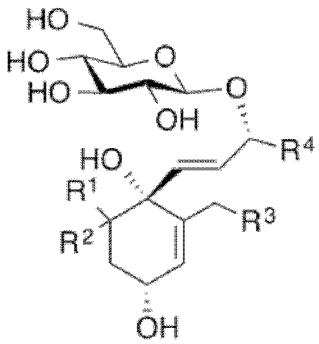


化学式（6）

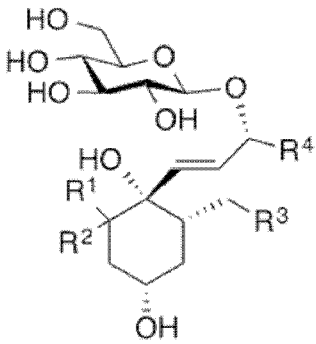
（B2）将化学式(15)所示化合物通过选择性还原反应，转化为化学式(16)所示化合物、化学式(17)所示化合物；



化学式(15)



化学式(16)



化学式(17)

其中所述化学式(15)所示化合物利用选择性还原反应试剂通过选择性还原反应得到化学式(16)所示化合物、化学式(17)所示化合物，所述选择性还原反应试剂为硼氢化钠、氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、$[CuH(PPh_3)]_6$、二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride (DIBAL)) 或

$H_2$/Pd/C；所述选择性还原反应的反应温度为-78 至 25℃；

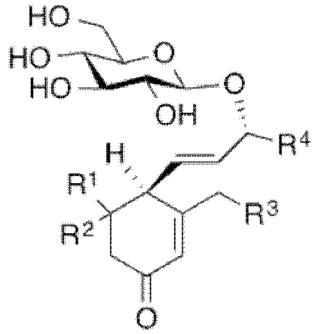
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

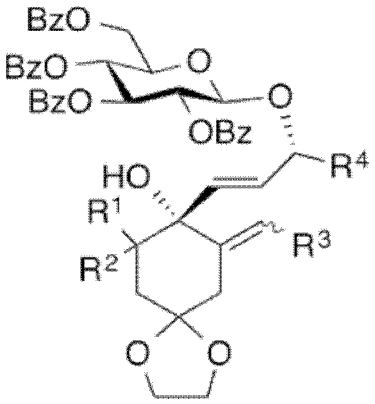
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

8、一种如化学式(12)所示化合物异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物的制备方法，其特征是，包含下列合成步骤:

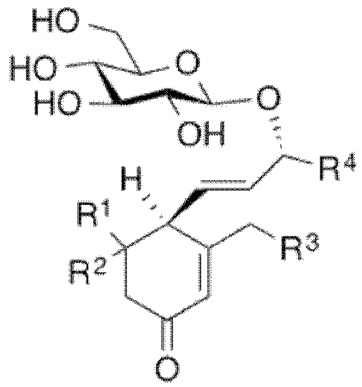


化学式(12)

(A) 将化学式(11)所示化合物通过转化反应，转化为化学式(12)所示化合物；



化学式(11)



化学式(12)

其中所述转化反应包含乙缩醛的去保护、异构化、立体选择性脱氧化和苯甲酰基的去保护反应，其中所述乙缩醛的去保护和所述异构化是用酸性试剂进行的，所述酸性试剂为醋酸水溶液、盐酸水溶液、三氟乙酸(TFA)与 $H_2O$、TsOH 与 $H_2O$、HCl 溶于 1,4-二恶烷(1,4-dioxane)的混合溶液(HCL in 1,4-dioxane)或 硫酸水溶液，随后在第一低温条件下用还原剂 2 进行立体选择性脱氧化反应，所述还原剂 2 为 $NaBH_4$、$LiAlH_4$、三乙酰氧基硼

氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、$Et_3SiH/BF_3$-$Et_2O$、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、$[CuH(PPh_3)]_6$ 或氢化二异丁基铝(DIBAL)；所述还原剂 2 的量为 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 或 5.0 当量，其中所述立体选择性脱氧化步骤中的第一低温条件的温度为 -78 至 25 ℃；接着再以去保护试剂 2 去除中间体的苯甲酰基以产生化学式(11)所示化合物，其中所述去保护试剂 2 为 NaOH、NaOMe、NaOEt、KOH、KOMe、KOEt、盐酸甲醇溶液、HCl 水溶液、三氟乙酸(TFA) 与 $H_2O$ 或 $H_2SO_4$ 水溶液；

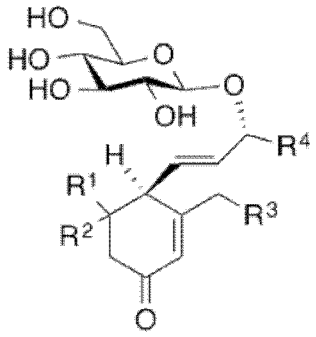
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

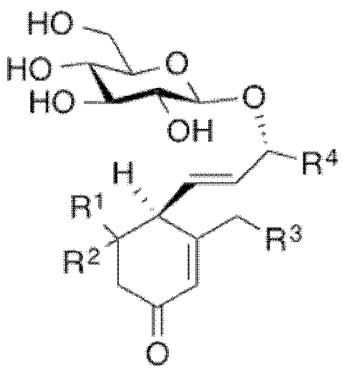
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

9、如权利要求 8 所述的化学式(12)所示的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物的制备方法，其特征是，进一步包含下列合成步骤:

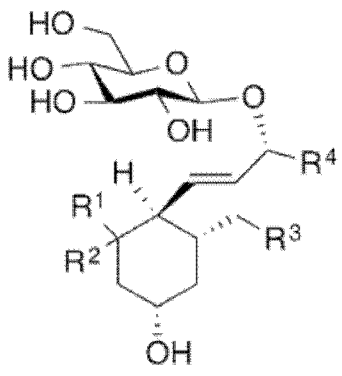


化学式(12)

（B）将化学式(12)所示化合物通过转化反应，转化为化学式(13)所示化合物；



化学式(12)



化学式(13)

其中所述转化反应包含区域选择性和立体选择性 1,4-还原/羰基还原步骤；所述区域选择性和所述立体选择性 1,4-还原/羰基还原步骤以还原剂 3 在第二低温条件下进行，所述还原剂 3 为 $NaBH_4$,、$LiAlH_4$、 三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、 $NaBCNH_3$,、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、 $[CuH(PPh_3)]_6$,、DIBAL 或 $H_2$, Pd/C，且所述还原剂 3 的当量为 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 或 5.0 当量，其中所述区域选择性和所述立体选择性 1,4-还原/羰基还原步骤中所述第二低温条件的温度为-78 至 25℃；

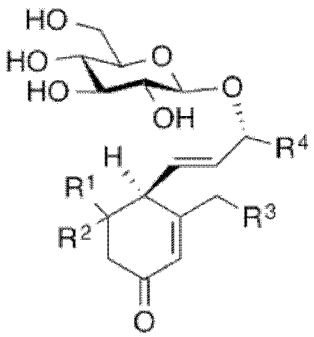
其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

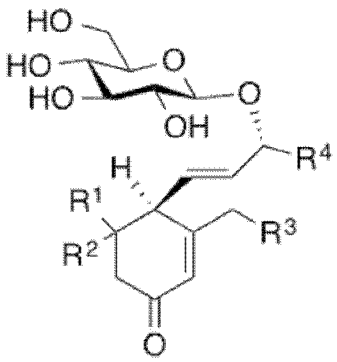
其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

10、如权利要求 8 所述的化学式(12)所示化合物异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物的制备方法，其特征是，进一步包含下列合成步骤:

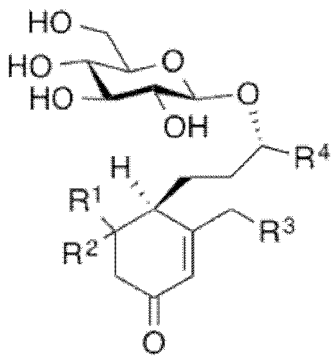



化学式(12)

(A) 将化学式(12)所示化合物通过选择性烯类还原反应，转化为化学式(14)所示化合物；




化学式(12)




化学式(14)

其中所述选择性烯类还原反应是利用还原剂 4 进行，所述还原剂 4 为硼氢化钠、氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(OAc)_3H$)、$NaBCNH_3$、三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)、$[CuH(PPh_3)]_6$、二异丁基氢化铝(diisobutyl aluminum hydride (DIBAL))、$H_2/Pd/C$ 或 $RhCl(PPH_3)_3/H_2$，其中所述选择性烯类还原反应的反应温度为-78 至 25℃；

其中 R1 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R2 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、氚、或为羟基；

其中 R3 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚；

其中 R4 为甲基、乙基、丙基、氢、氘、或为氚。

11、一种如权利要求 1 所述的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物用于制备治疗神经损伤的医药品的用途。

12、如权利要求 11 所述的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物用于制备治疗神经损伤的医药品的用途，其特征是，所述神经损伤为中枢神经或周边神经损伤。

13、如权利要求 11 所述的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物用于制备治疗神经损伤的医药品的用途，其特征是，所述神经损伤是指神经元损伤。

14、如权利要求 11 所述的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物用于制备治疗神经损伤的医药品的用途，其特征是，所述神经损伤为皮质神经(cortical neurons)或海马回神经(hippocampal neurons)损伤。

15、如权利要求 11 所述的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物用于制备治疗神经损伤的医药品的用途，其特征是，所述治疗是指神经再生、神经数量增加或神经修复。

16、如权利要求 11 所述的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物用于制备治疗神经损伤的医药品的用途，其特征是，所述异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物穿透血脑屏障（blood-brain barrier）进入大脑。

17、如权利要求 11 所述的异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物用于制备治疗神经损伤的医药品的用途，其特征是，所述异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物的有效剂量为 9.674 nM 至 1342 μM。

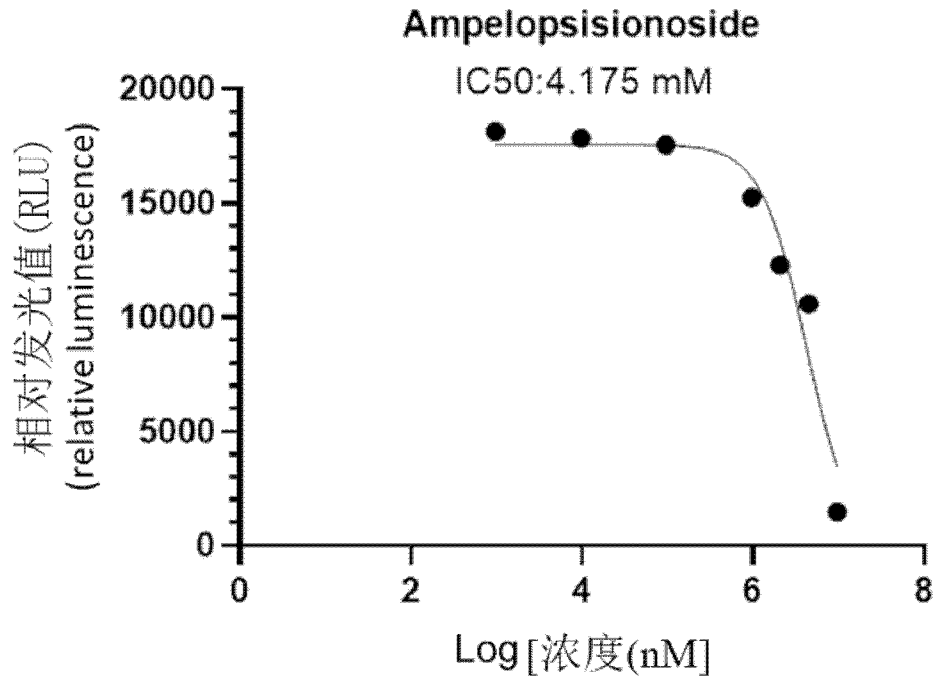

Ampelopsisionoside
IC50:4.175 mM
相对发光值 (RLU)
(relative luminescence)
20000
15000
10000
5000
0
0
2
4
6
8
Log [浓度(nM]

图 1A

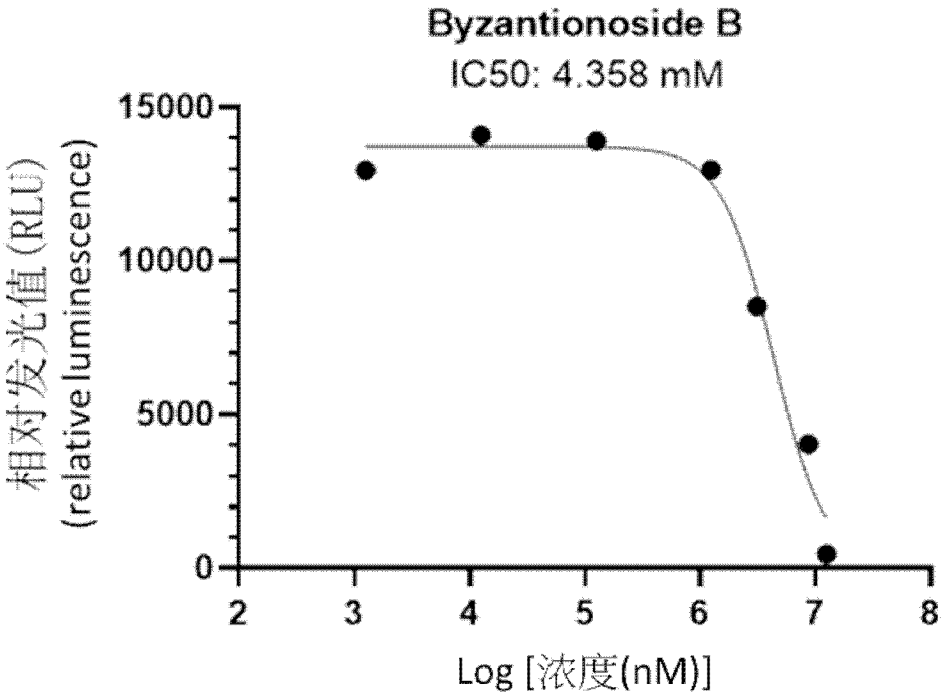

Byzantionoside B
IC50: 4.358 mM
相对发光值 (RLU)
(relative luminescence)
15000
10000
5000
0
2
3
4
5
6
7
8
Log [浓度(nM)]

图 1B

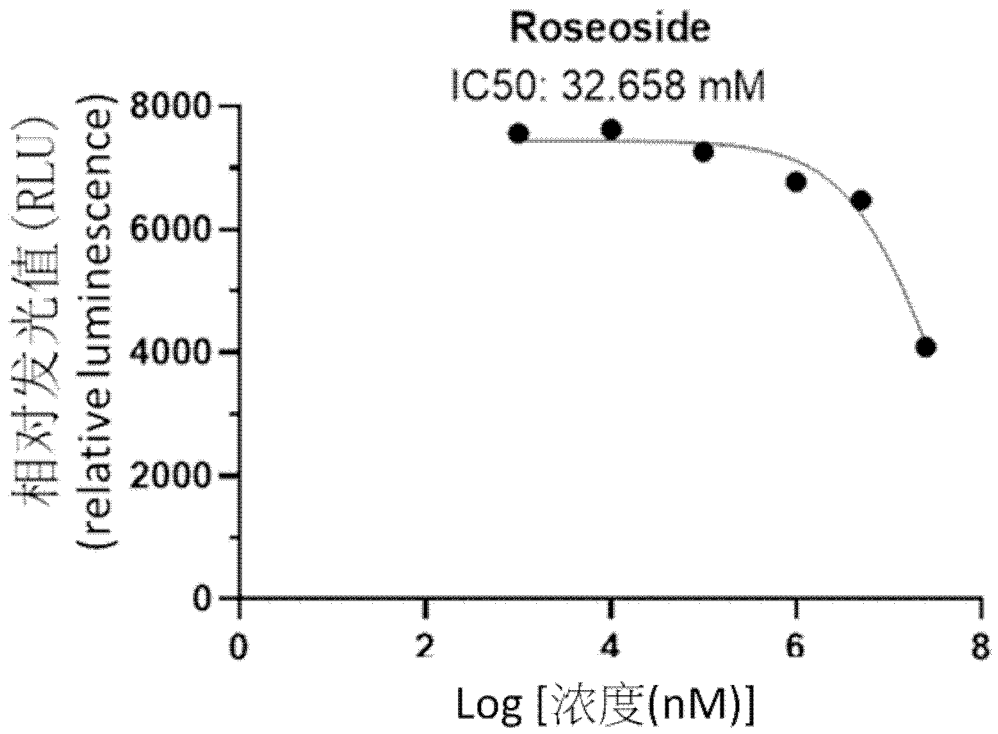

Roseoside
IC50: 32.658 mM
相对发光值 (RLU)
(relative luminescence)
8000
6000
4000
2000
0
0
2
4
6
8
Log [浓度(nM)]

图 1C

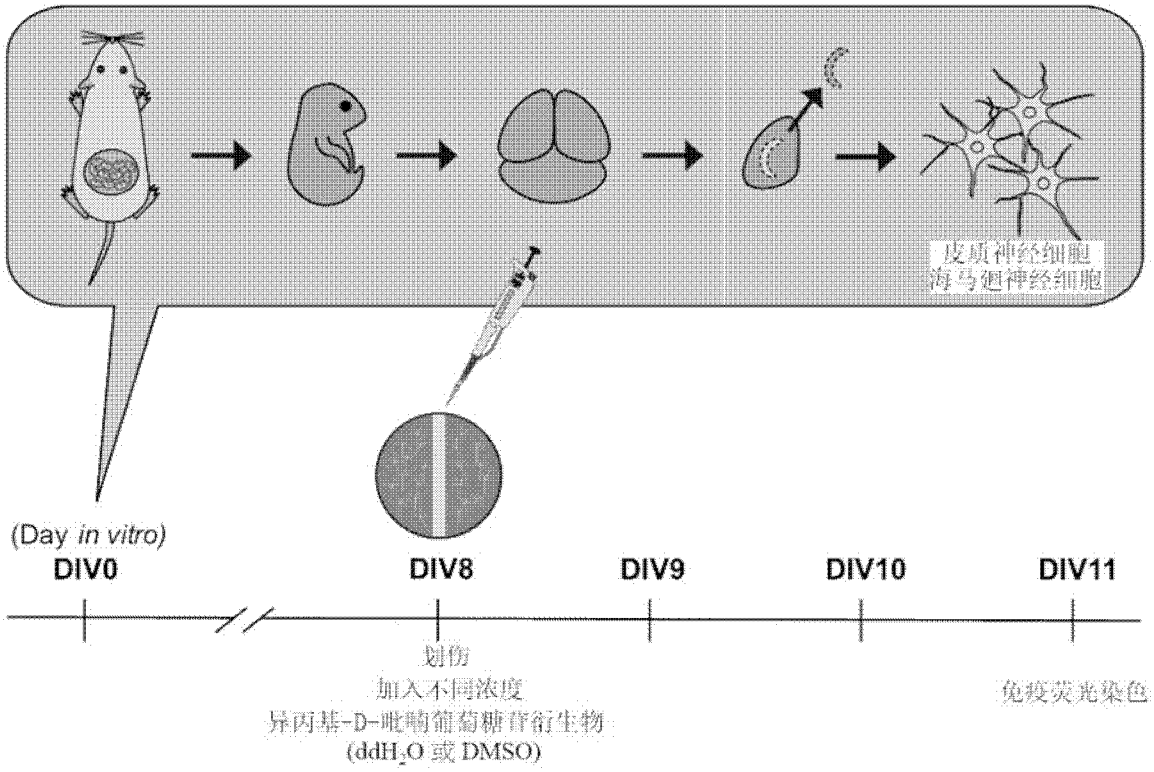

皮质神经细胞
海马迴神经细胞
(Day in vitro)
DIV0
DIV8
DIV9
DIV10
DIV11
划伤
加入不同浓度
异丙基-D-吡喃葡萄糖苷衍生物
(ddH2O 或 DMSO)
免疫荧光染色

图 2

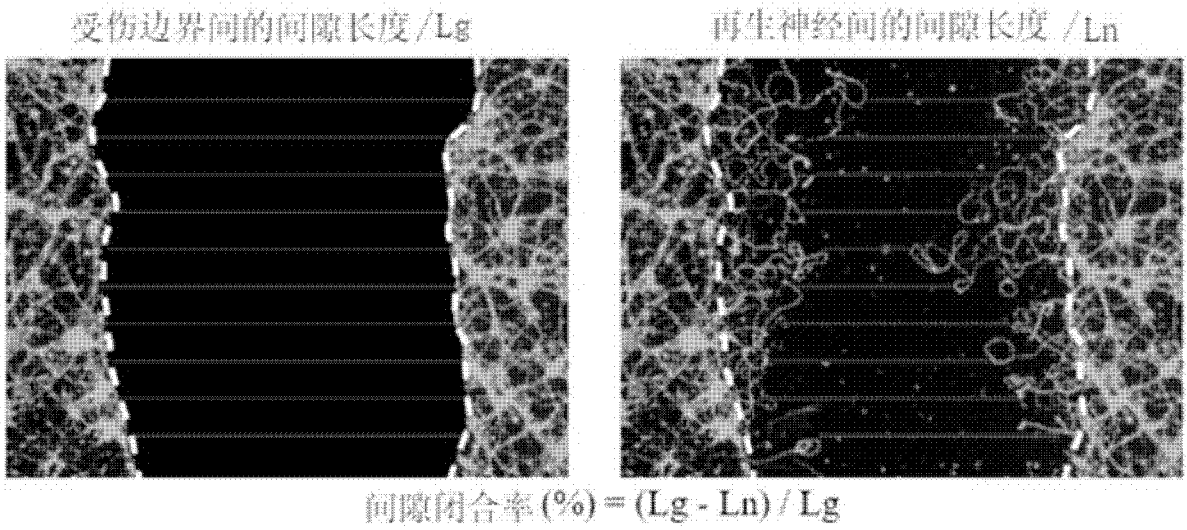

受伤边界间的间隙长度/Lg
再生神经间的间隙长度 /Ln
间隙闭合率 (%) = (Lg - Ln) / Lg

图 3

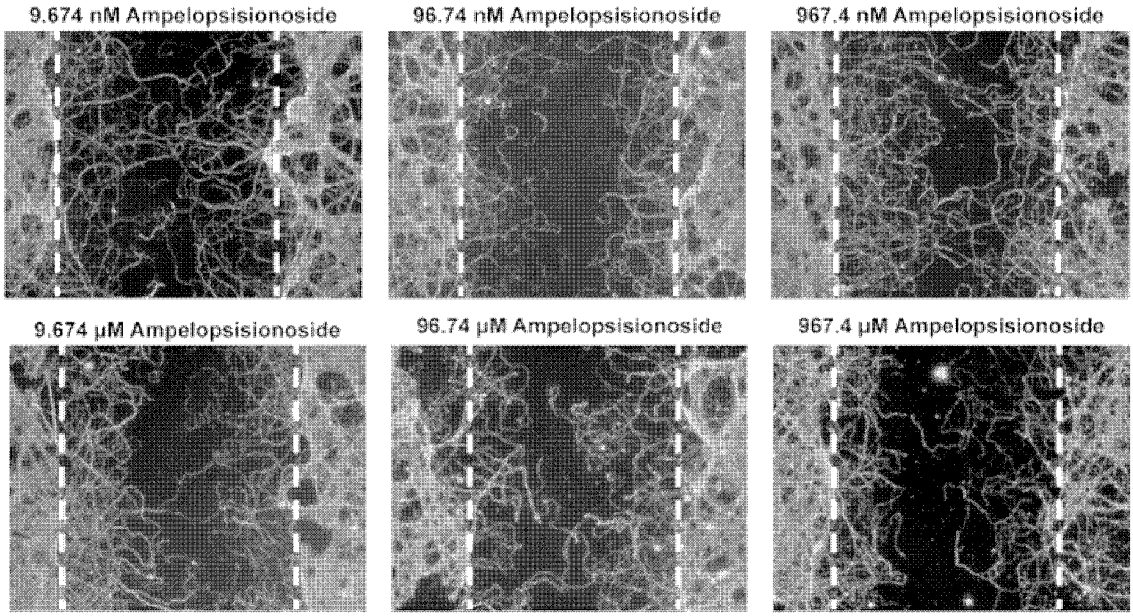

9.674 nM Ampelopsisionoside
96.74 nM Ampelopsisionoside
967.4 nM Ampelopsisionoside
9.674 μM Ampelopsisionoside
96.74 μM Ampelopsisionoside
967.4 μM Ampelopsisionoside

图 4A

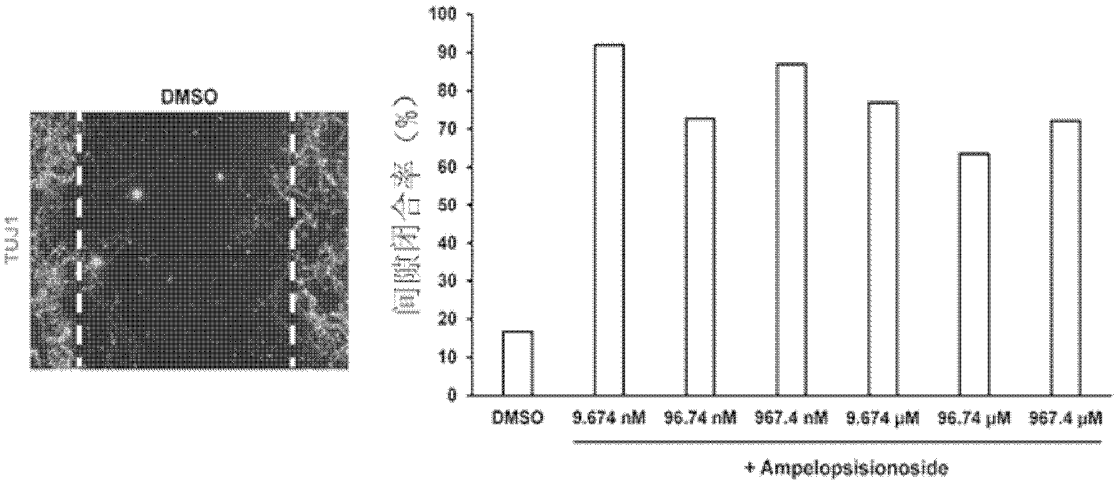

DMSO
TUJ1
间隙闭合率（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
DMSO
9.674 nM
96.74 nM
967.4 nM
9.674 μM
96.74 μM
967.4 μM
+ Ampelopsisionoside

图 4B

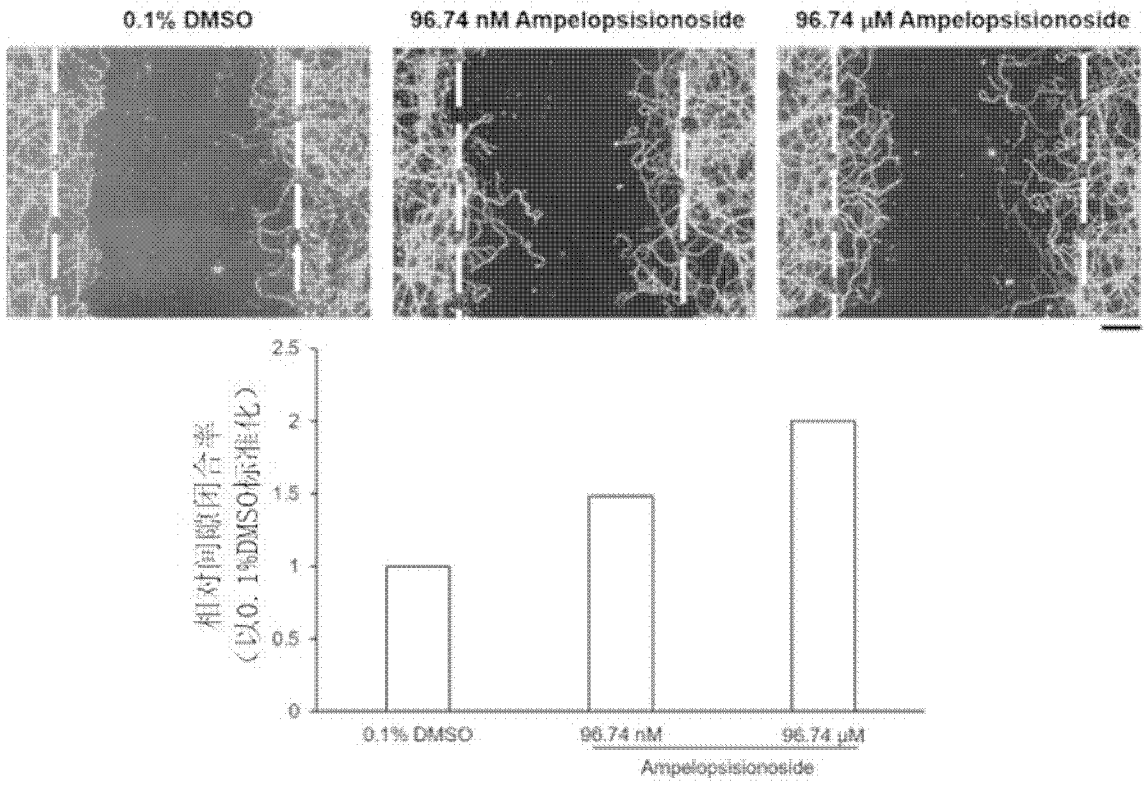

0.1% DMSO
96.74 nM Ampelopsisionoside
96.74 μM Ampelopsisionoside
相对闭合率
（以0.1%DMSO标准化）
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0.1% DMSO
96.74 nM
96.74 μM
Ampelopsisionoside

图 5

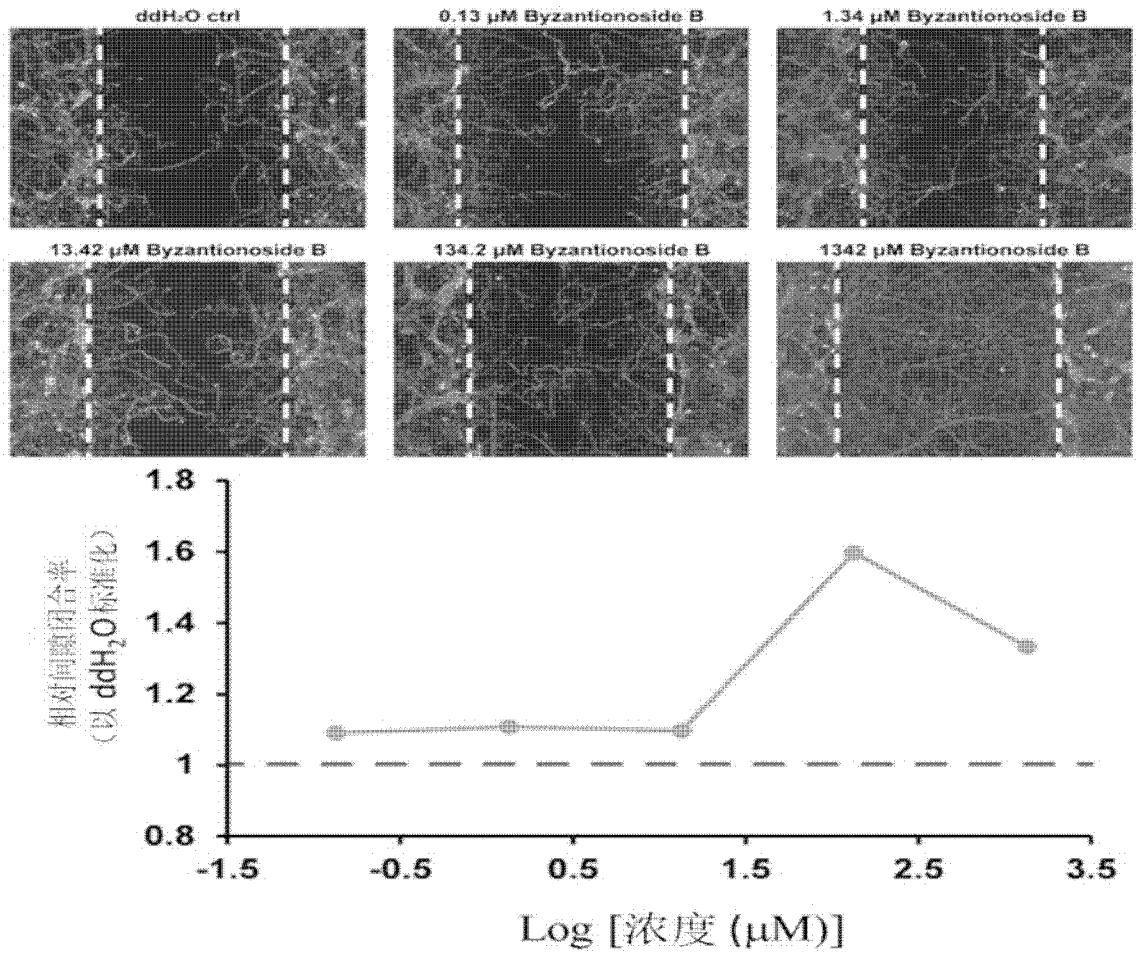

ddH₂O ctrl
0.13 μM Byzantionoside B
1.34 μM Byzantionoside B
13.42 μM Byzantionoside B
134.2 μM Byzantionoside B
1342 μM Byzantionoside B
相对闭合率
（以 ddH2O标准化）
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
-1.5
-0.5
0.5
1.5
2.5
3.5
Log [浓度 (μM)]

图 6

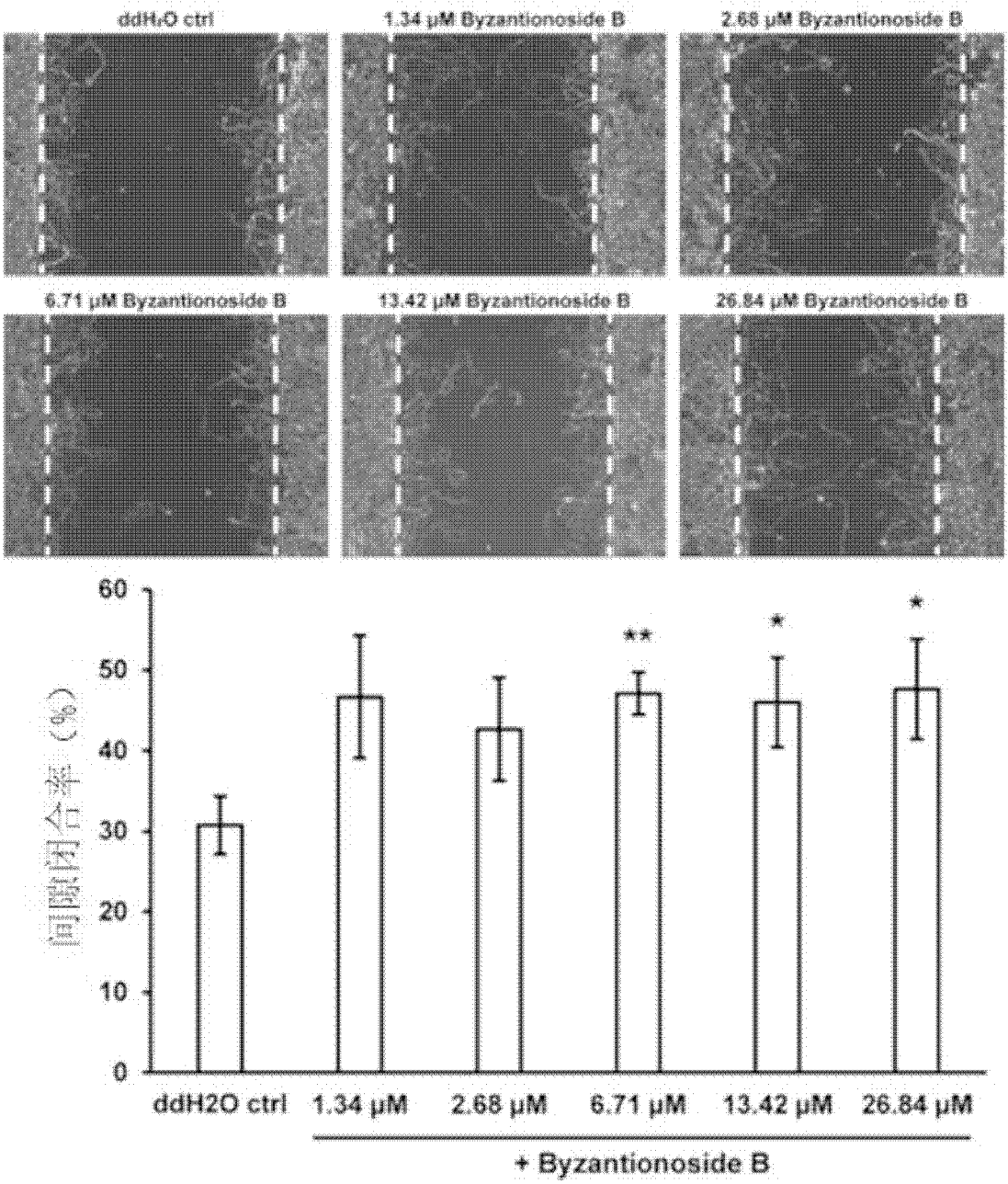

ddH₂O ctrl
1.34 μM Byzantionoside B
2.68 μM Byzantionoside B
6.71 μM Byzantionoside B
13.42 μM Byzantionoside B
26.84 μM Byzantionoside B
创面闭合率（%）
60
50
40
30
20
10
0
**
*
*
ddH2O ctrl
1.34 μM
2.68 μM
6.71 μM
13.42 μM
26.84 μM
+ Byzantionoside B

图 7

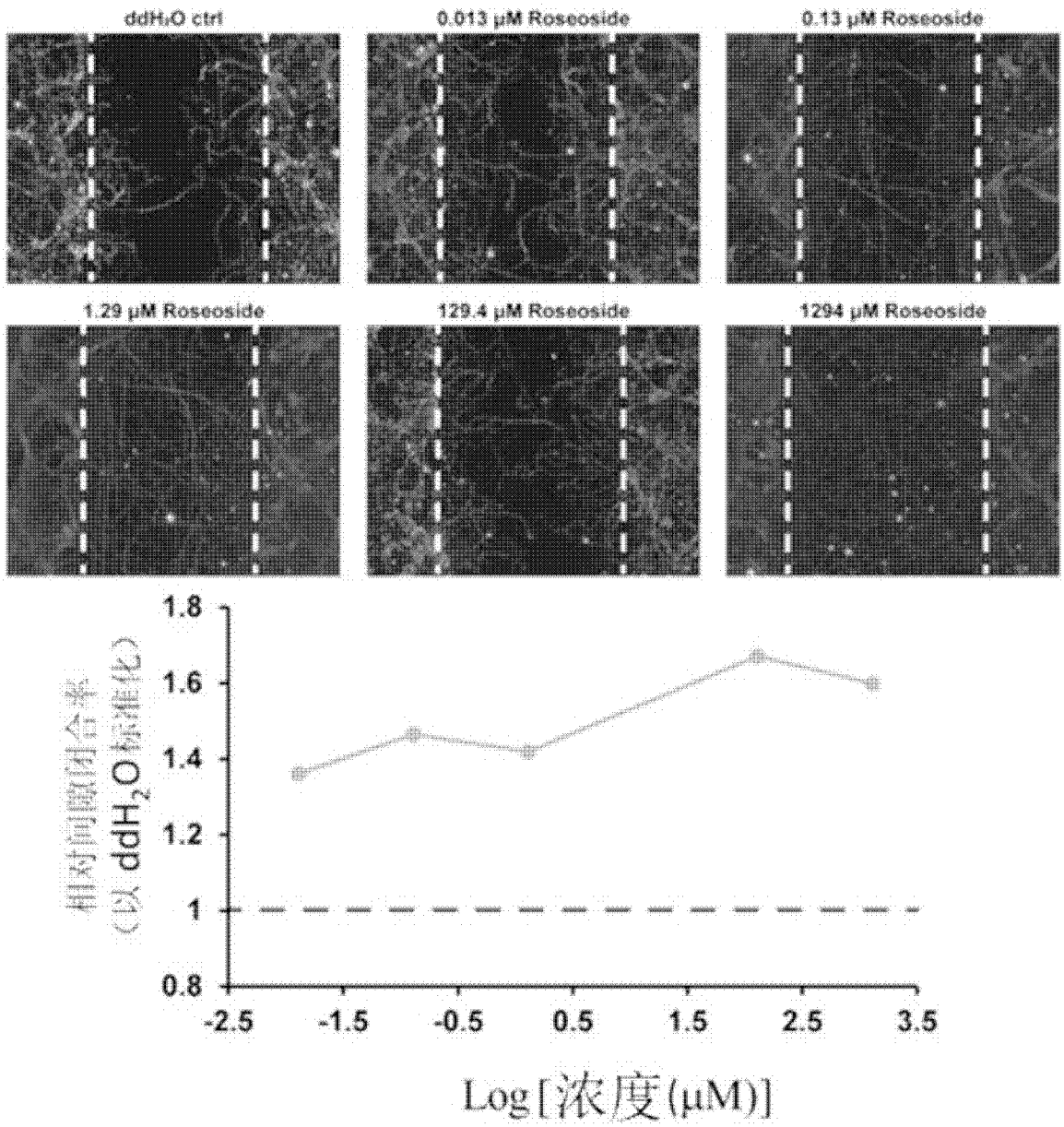

ddH₂O ctrl
0.013 μM Roseoside
0.13 μM Roseoside
1.29 μM Roseoside
129.4 μM Roseoside
1294 μM Roseoside
相对闭合率
（以 ddH2O标准化）
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
-2.5
-1.5
-0.5
0.5
1.5
2.5
3.5
Log[浓度(μM)]

图 8

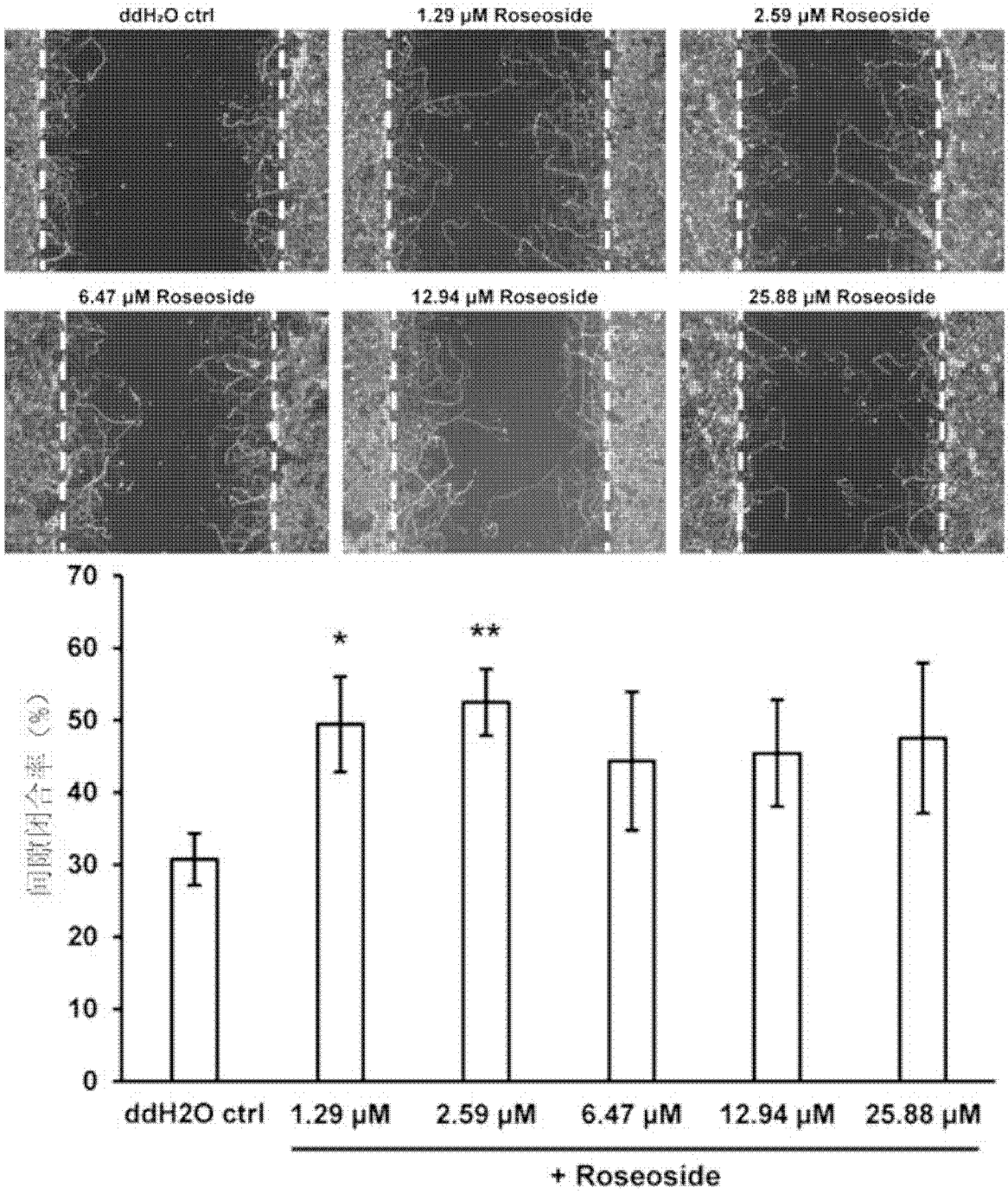

ddH₂O ctrl
1.29 μM Roseoside
2.59 μM Roseoside
6.47 μM Roseoside
12.94 μM Roseoside
25.88 μM Roseoside
伤口闭合率（%）
70
60
50
40
30
20
10
0
*
**
ddH2O ctrl
1.29 μM
2.59 μM
6.47 μM
12.94 μM
25.88 μM
+ Roseoside

图 9

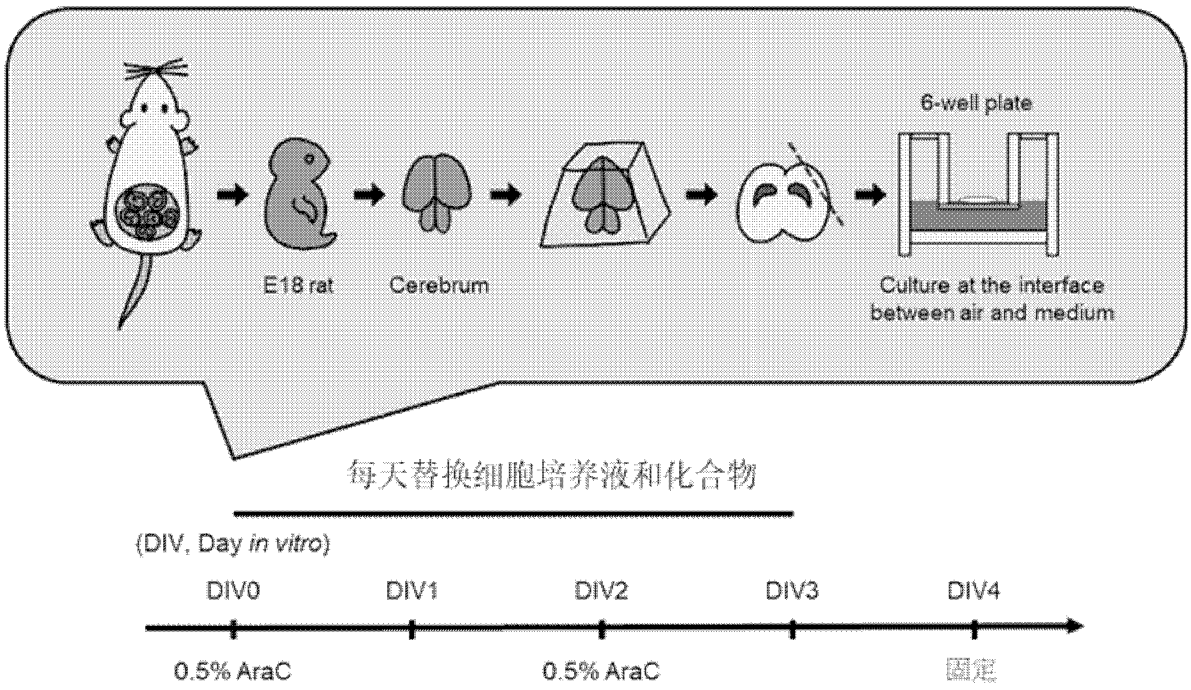

6-well plate
E18 rat
Cerebrum
Culture at the interface between air and medium
每天替换细胞培养液和化合物
(DIV, Day *in vitro*)
DIV0
DIV1
DIV2
DIV3
DIV4
0.5% AraC
0.5% AraC
固定

图 10

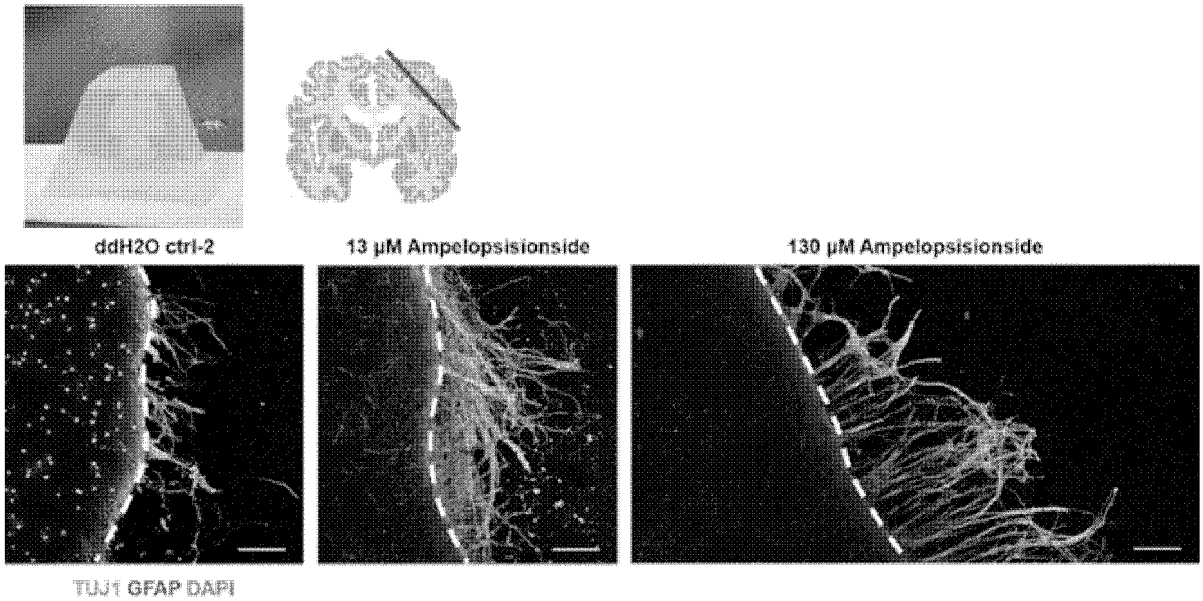

ddH2O ctrl-2
13 μM Ampelopsisionside
130 μM Ampelopsisionside
TUJ1 GFAP DAPI

图 11

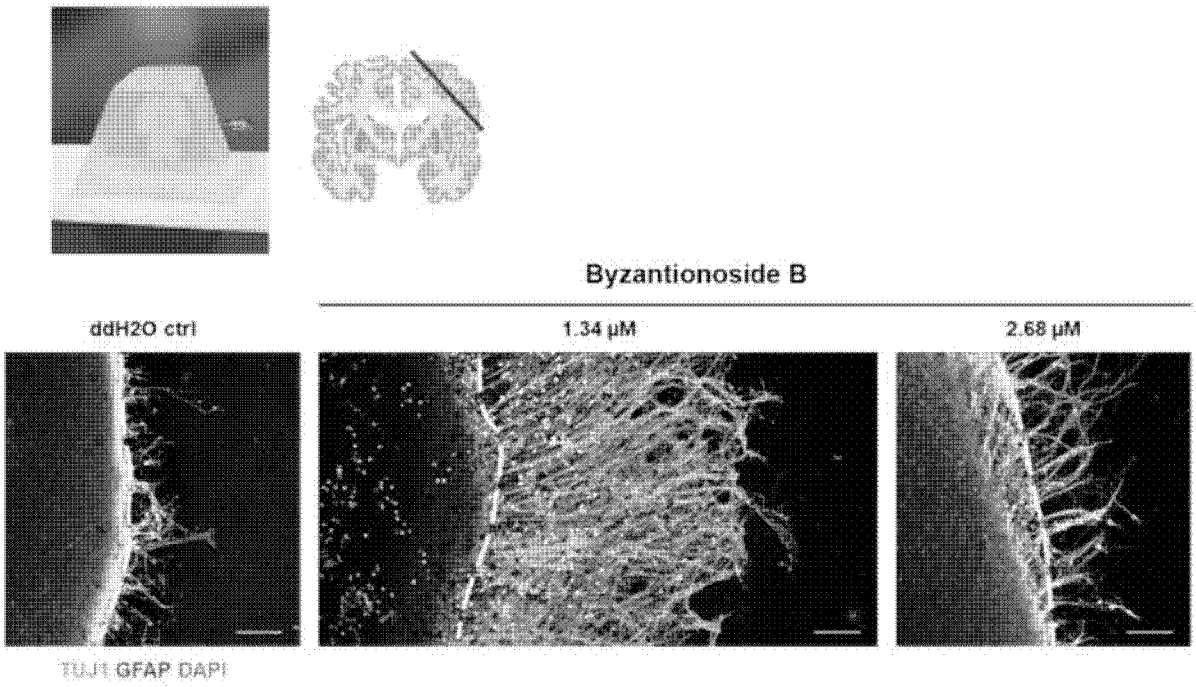

Byzantionoside B
ddH2O ctrl
1.34 μM
2.68 μM
TUJ1 GFAP DAPI

图 12

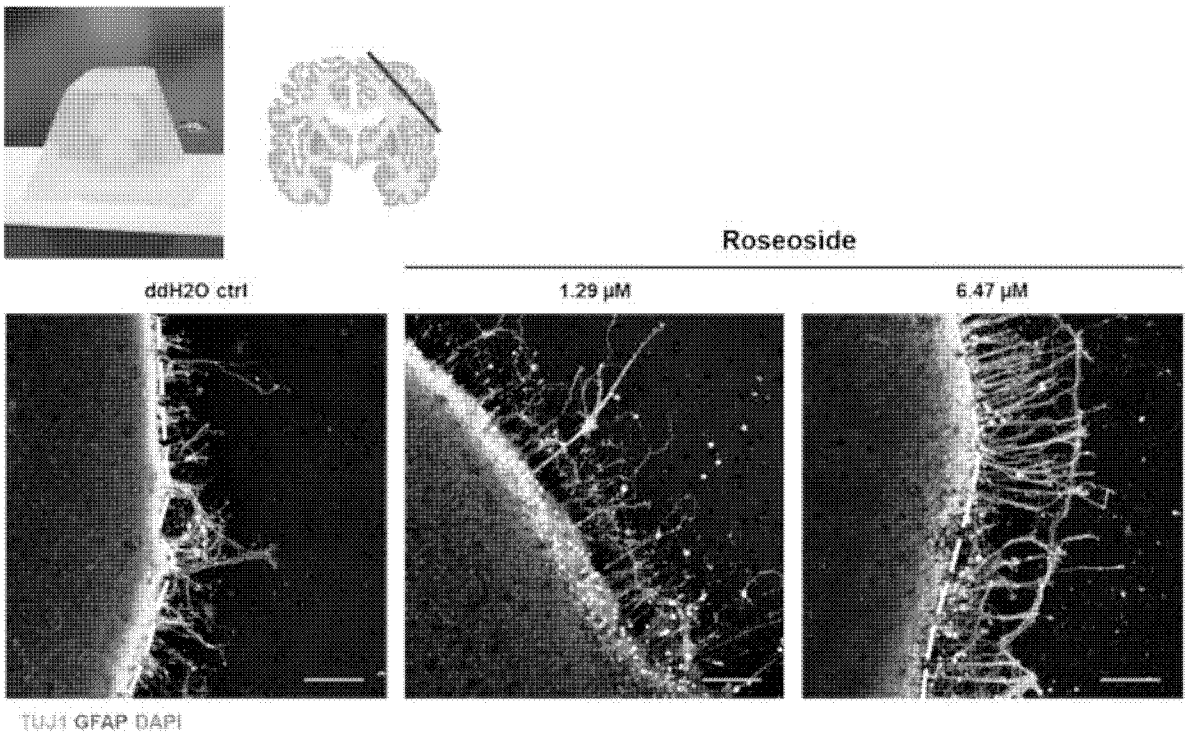

Roseoside
ddH2O ctrl
1.29 μM
6.47 μM
TUJ1 GFAP DAPI

图 13

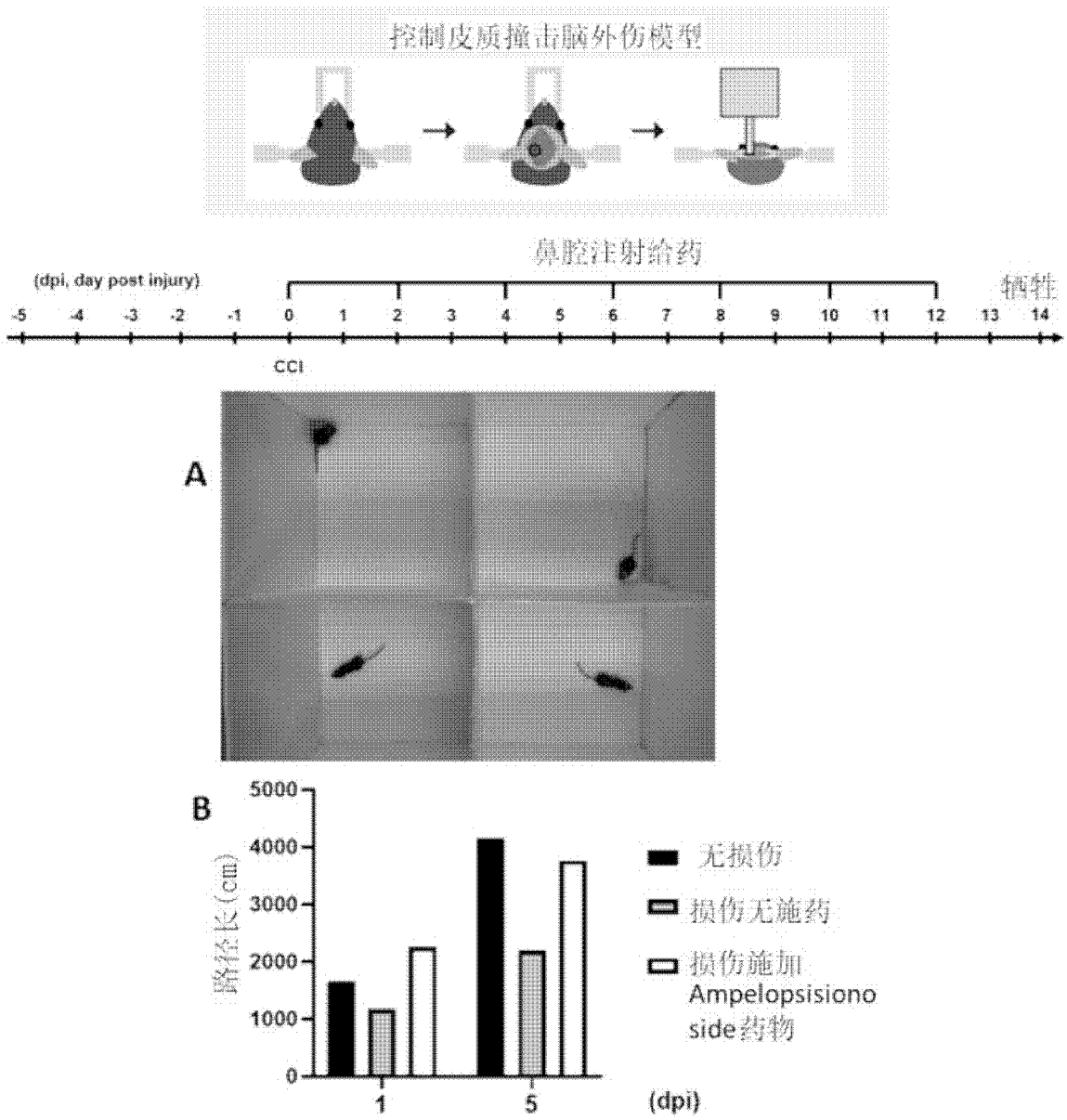

控制皮质撞击脑外伤模型
鼻腔注射给药
(dpi, day post injury)
-5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
牺牲
CCI
A
B
路径长(cm)
5000
4000
3000
2000
1000
0
1
5
(dpi)
无损伤
损伤无施药
损伤施加 Ampelopsisionoside药物

图 14

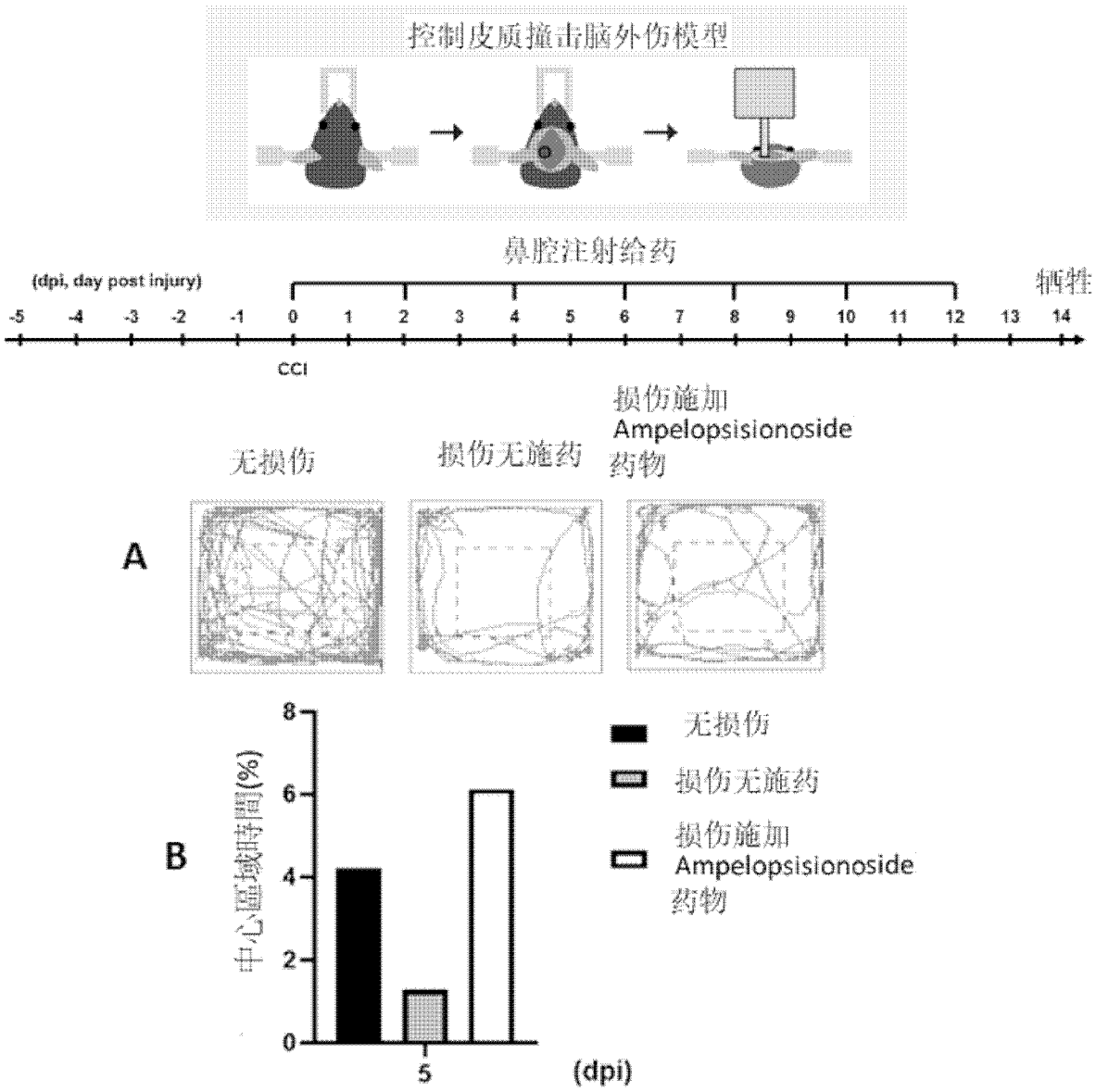
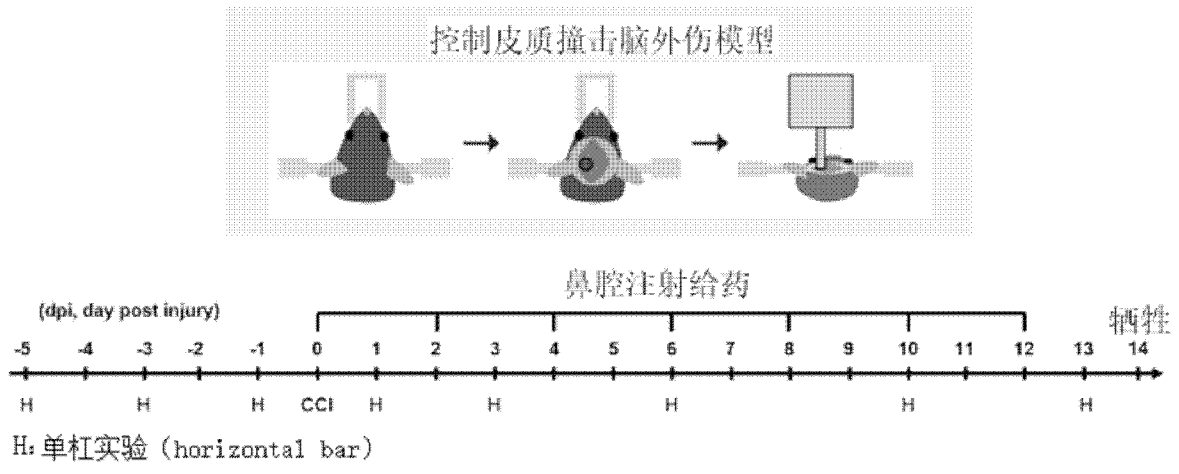



图 15




H：单杠实验（horizontal bar）

图 16

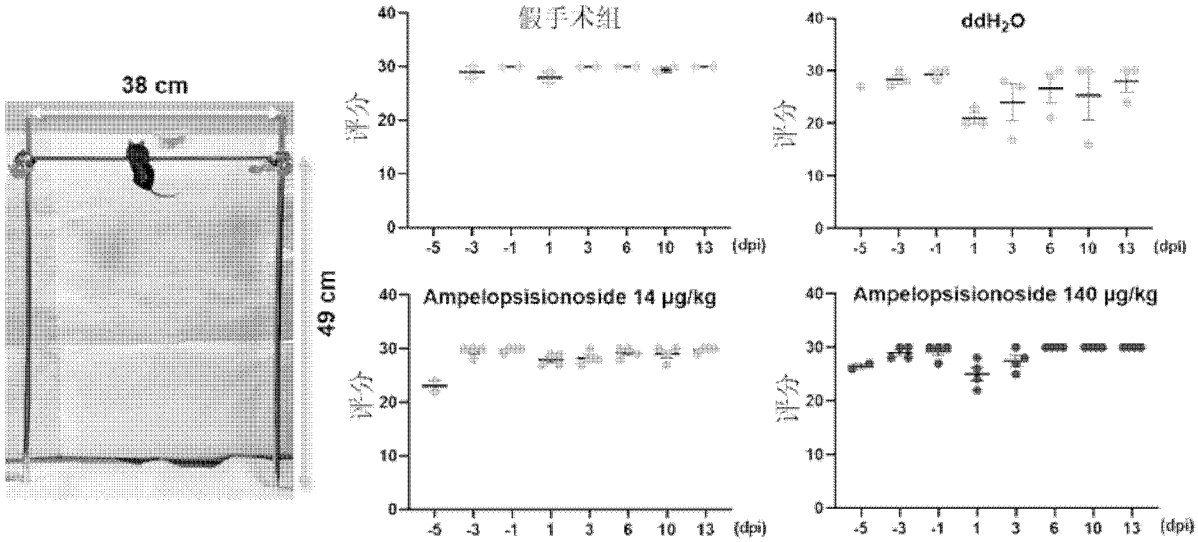
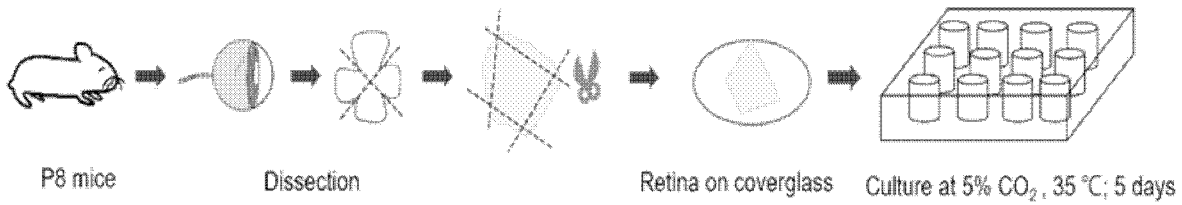

38 cm
49 cm
假手术组
ddH2O
Ampelopsisionoside 14 μg/kg
Ampelopsisionoside 140 μg/kg
评分
(dpi)

图 17


P8 mice
Dissection
Retina on coverglass
Culture at 5% CO2, 35 ℃; 5 days

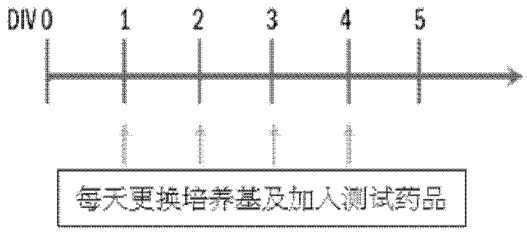

DIV 0
1
2
3
4
5
每天更换培养基及加入测试药品

图 18

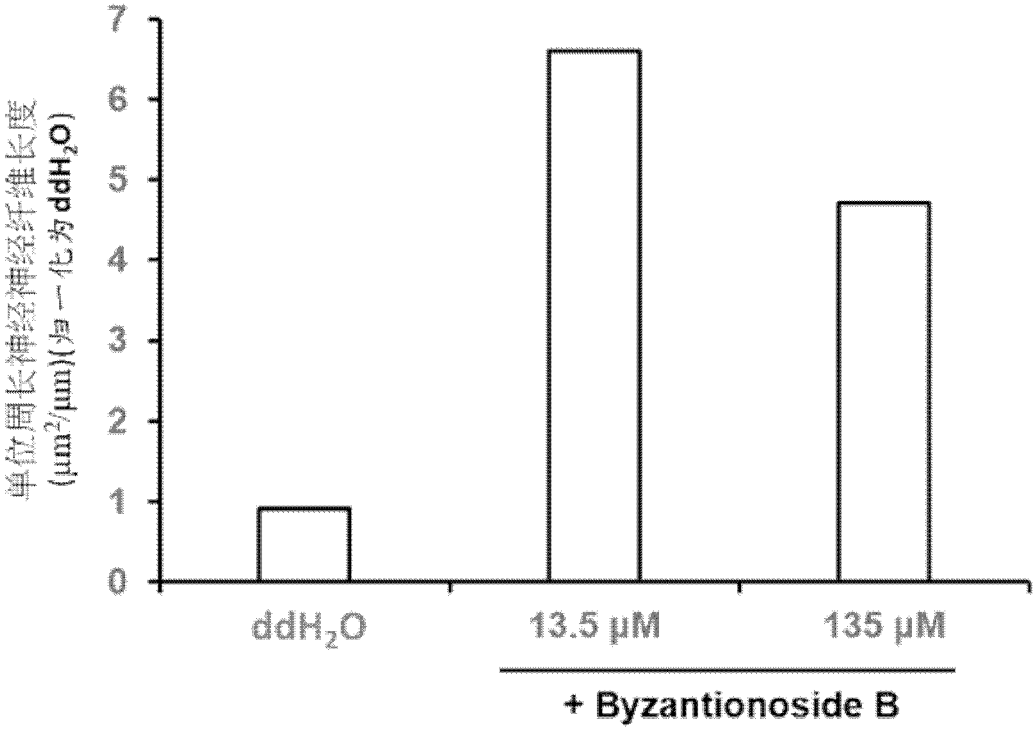

单位周长神经神经纤维长度
(μm²/μm)(为一化为ddH₂O)
7
6
5
4
3
2
1
0
ddH₂O
13.5 μM
135 μM
+ Byzantionoside B

图 19

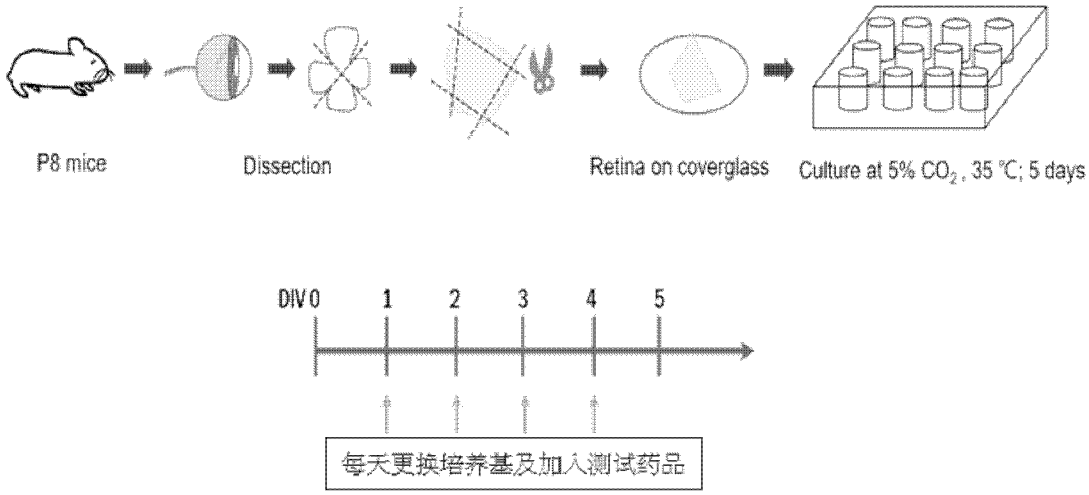

P8 mice
Dissection
Retina on coverglass
Culture at 5% CO₂, 35 ℃; 5 days
DIV 0
1
2
3
4
5
每天更换培养基及加入测试药品

图 20

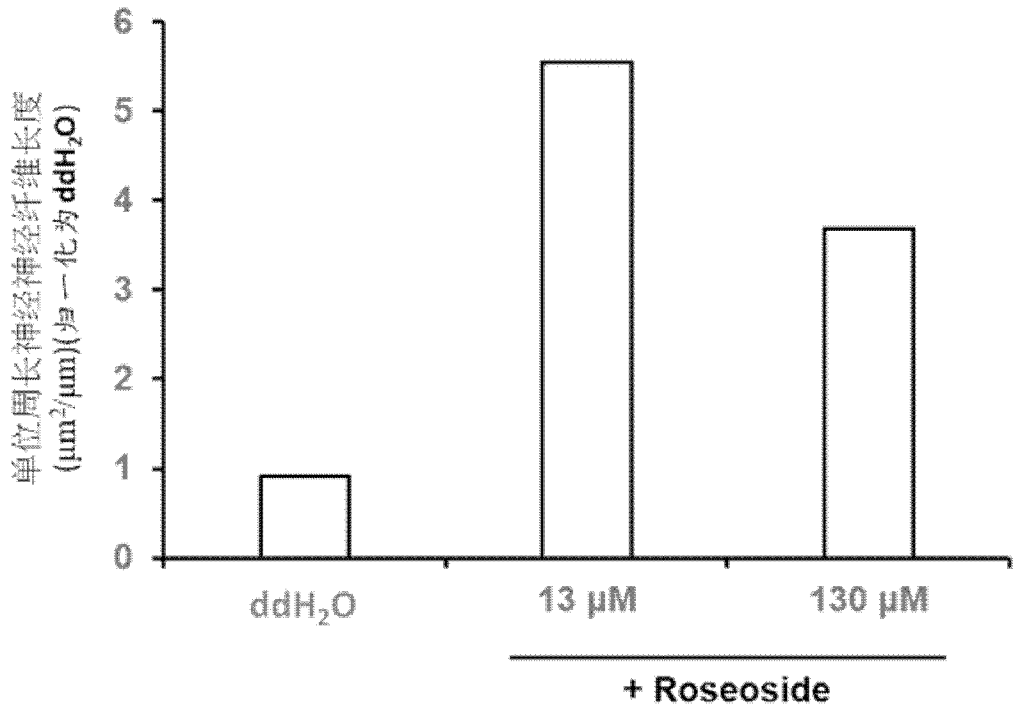

单位周长神经神经纤维长度
(μm²/μm)(归一化为ddH2O)
6
5
4
3
2
1
0
ddH2O
13 μM
130 μM
+ Roseoside

图 21

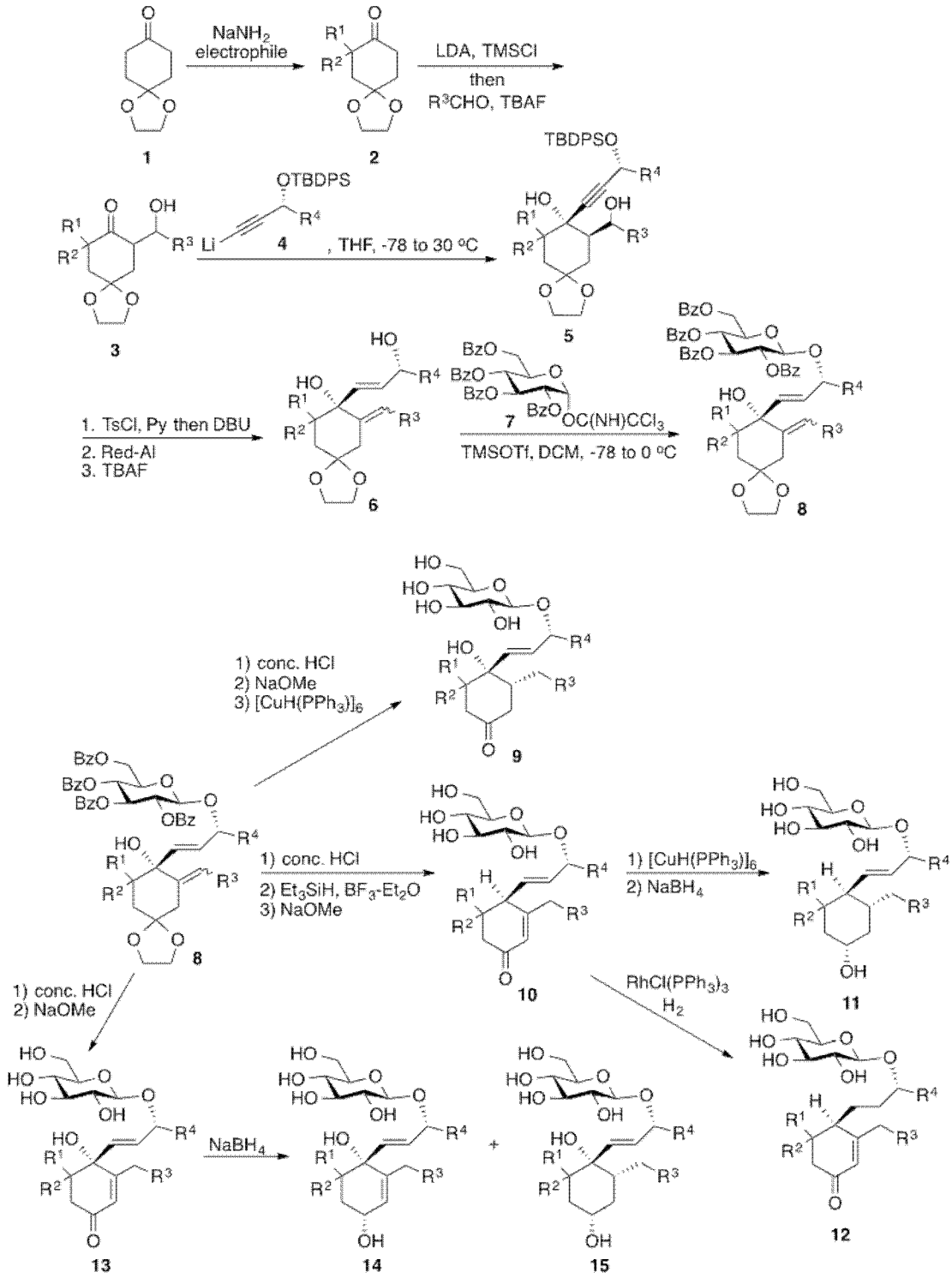

NaNH2
electrophile
LDA, TMSCl
then
R3CHO, TBAF
OTBDPS
Li
4
, THF, -78 to 30 °C
TBDPSO
1. TsCl, Py then DBU
2. Red-Al
3. TBAF
7
TMSOTf, DCM, -78 to 0 °C
1) conc. HCl
2) NaOMe
3) [CuH(PPh3)]6
1) conc. HCl
2) Et3SiH, BF3-Et2O
3) NaOMe
1) [CuH(PPh3)]6
2) NaBH4
RhCl(PPh3)3
H2
1) conc. HCl
2) NaOMe
NaBH4

图 22

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2022/127414**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 15/00(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61K 31/35(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI EPODOC CNABS CNTXT USTXT STN CNKI: 葡萄糖苷, 异丙基, 吡喃, 神经损伤, Glucoside, Isopropyl, Pyran, Nerve injury, STN structural formula search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | "RN 943234-63-7"<br>*STN REG*, 24 July 2007 (2007-07-24),<br>p. 1 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 820986-53-6"<br>*STN REG*, 27 January 2005 (2005-01-27),<br>p. 2 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 223586-72-9"<br>*STN REG*, 28 May 1999 (1999-05-28),<br>p. 3 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 169512-17-8"<br>*STN REG*, 01 November 1995 (1995-11-01),<br>pp. 3-4 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 156199-49-4"<br>*STN REG*, 08 July 1994 (1994-07-08),<br>pp. 4-5 | 1, 2, 4 |

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **28 November 2022** | **27 December 2022** |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br>**China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)**<br>**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China**<br>Facsimile No. **(86-10)62019451** | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | "RN 154149-05-0"<br>*STN REG*, 06 April 1994 (1994-04-06),<br>p. 5 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 1393353-90-6"<br>*STN REG*, 31 August 2012 (2012-08-31),<br>p. 6 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 1300745-23-6"<br>*STN REG*, 31 August 2012 (2012-08-31),<br>pp. 6-7 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 172705-15-6"<br>*STN REG*, 26 January 1996 (1996-01-26),<br>p. 7 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 99049-90-8"<br>*STN REG*, 16 November 1985 (1985-11-16),<br>p. 8 | 1, 2, 4 |
| X | "RN 155596-09-1"<br>*STN REG*, 08 January 1994 (1994-01-08),<br>pp. 8-9 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 177799-46-1"<br>*STN REG*, 27 January 1996 (1996-01-27),<br>p. 9 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 177799-49-4"<br>*STN REG*, 27 January 1996 (1996-01-27),<br>pp. 9-10 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 197016-50-5"<br>*STN REG*, 07 November 1997 (1997-11-07),<br>p. 11 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 346616-70-4"<br>*STN REG*, 18 July 2001 (2001-07-18),<br>pp. 11-12 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 869541-00-4"<br>*STN REG*, 08 December 2005 (2005-12-08),<br>p. 12 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 933776-87-5"<br>*STN REG*, 30 April 2007 (2007-04-30),<br>pp. 12-13 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 1263786-31-7"<br>*STN REG*, 23 February 2011 (2011-02-23),<br>pp. 13-14 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 347852-11-3"<br>*STN REG*, 24 July 2001 (2001-07-24),<br>p. 14 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 347852-06-6"<br>*STN REG*, 24 July 2001 (2001-07-24),<br>p. 15 | 1, 3, 4 |
| X | "RN 177261-75-5"<br>*STN REG*, 12 June 1996 (1996-06-12),<br>pp. 15-16 | 1, 3, 4 |

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | CN 106167508 A (SHANGHAI INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 30 November 2016 (2016-11-30)<br>claims 1-5 | 1, 2, 4 |
| X | MORIKAWA Toshio et al. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII.1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)"<br>*Chemical and Pharmaceutical Bulletin,* Vol. 55, No. 3, 21 December 2006 (2006-12-21),<br>p. 435 | 1, 2, 4 |
| X | DE MARINO SIMONA et al. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production"<br>*Journal of Agricultural and Food Chemistry,*<br>Vol. 52,, No. 25, 13 November 2004 (2004-11-13),<br>pp. 7526-7527 | 1, 2, 4 |
| X | GODA Yukihiro et al. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation"<br>*Biological and Pharmaceutical Bulletin,* Vol. 22, No. 12, 31 December 1999 (1999-12-31),<br>pp. 1319-1321 | 1, 3, 4 |
| A | CN 106167508 A (SHANGHAI INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 30 November 2016 (2016-11-30)<br>claims 1-5, and description, paragraphs 1-50 | 5-17 |
| A | MORIKAWA Toshio et al. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII.1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)"<br>*Chemical and Pharmaceutical Bulletin,* Vol. 55, No. 3, 21 December 2006 (2006-12-21),<br>pp. 435-441 | 5-17 |
| A | DE MARINO SIMONA et al. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production"<br>*Journal of Agricultural and Food Chemistry,*<br>Vol. 52,, No. 25, 13 November 2004 (2004-11-13),<br>pp. 7525-7531 | 5-17 |
| A | GODA Yukihiro et al. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation"<br>*Biological and Pharmaceutical Bulletin,* Vol. 22, No. 12, 31 December 1999 (1999-12-31),<br>pp. 1319-1326 | 5-17 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2022/127414**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| CN 106167508 A | 30 November 2016 | None | |

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/127414

A. 主题的分类

C07H 15/00(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61K 31/35(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07H A61P A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI EPODOC CNABS CNTXT USTXT STN CNKI：葡萄糖苷，异丙基，吡喃，神经损伤，Glucoside，Isopropyl，Pyran，Nerve injury，STN结构式检索

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| X | "RN 943234-63-7"<br>STN REG, 2007年7月24日 (2007 - 07 - 24),<br>第1页 | 1、2、4 |
| X | "RN 820986-53-6"<br>STN REG, 2005年1月27日 (2005 - 01 - 27),<br>第2页 | 1、2、4 |
| X | "RN 223586-72-9"<br>STN REG, 1999年5月28日 (1999 - 05 - 28),<br>第3页 | 1、2、4 |
| X | "RN 169512-17-8"<br>STN REG, 1995年11月1日 (1995 - 11 - 01),<br>第3-4页 | 1、2、4 |
| X | "RN 156199-49-4"<br>STN REG, 1994年7月8日 (1994 - 07 - 08),<br>第4-5页 | 1、2、4 |

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2022年11月28日 | 2022年12月27日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>张英姝<br>电话号码 86-(10)-53962163 |

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| X | "RN 154149-05-0"<br>STN REG, 1994年4月6日 (1994 - 04 - 06),<br>第5页 | 1、2、4 |
| X | "RN 1393353-90-6"<br>STN REG, 2012年8月31日 (2012 - 08 - 31),<br>第6页 | 1、2、4 |
| X | "RN 1300745-23-6"<br>STN REG, 2012年8月31日 (2012 - 08 - 31),<br>第6-7页 | 1、2、4 |
| X | "RN 172705-15-6"<br>STN REG, 1996年1月26日 (1996 - 01 - 26),<br>第7页 | 1、2、4 |
| X | "RN 99049-90-8"<br>STN REG, 1985年11月16日 (1985 - 11 - 16),<br>第8页 | 1、2、4 |
| X | "RN 155596-09-1"<br>STN REG, 1994年1月8日 (1994 - 01 - 08),<br>第8-9页 | 1、3、4 |
| X | "RN 177799-46-1"<br>STN REG, 1996年1月27日 (1996 - 01 - 27),<br>第9页 | 1、3、4 |
| X | "RN 177799-49-4"<br>STN REG, 1996年1月27日 (1996 - 01 - 27),<br>第9-10页 | 1、3、4 |
| X | "RN 197016-50-5"<br>STN REG, 1997年11月7日 (1997 - 11 - 07),<br>第11页 | 1、3、4 |
| X | "RN 346616-70-4"<br>STN REG, 2001年7月18日 (2001 - 07 - 18),<br>第11-12页 | 1、3、4 |
| X | "RN 869541-00-4"<br>STN REG, 2005年12月8日 (2005 - 12 - 08),<br>第12页 | 1、3、4 |
| X | "RN 933776-87-5"<br>STN REG, 2007年4月30日 (2007 - 04 - 30),<br>第12-13页 | 1、3、4 |
| X | "RN 1263786-31-7"<br>STN REG, 2011年2月23日 (2011 - 02 - 23),<br>第13-14页 | 1、3、4 |
| X | "RN 347852-11-3"<br>STN REG, 2001年7月24日 (2001 - 07 - 24),<br>第14页 | 1、3、4 |
| X | "RN 347852-06-6"<br>STN REG, 2001年7月24日 (2001 - 07 - 24),<br>第15页 | 1、3、4 |
| X | "RN 177261-75-5"<br>STN REG, 1996年6月12日 (1996 - 06 - 12),<br>第15-16页 | 1、3、4 |

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| X | CN 106167508 A (上海应用技术学院) 2016年11月30日 (2016-11-30)<br>权利要求1-5 | 1、2、4 |
| X | MORIKAWA Toshio等. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII.1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)" Chem. Pharm. Bull., 第55卷，第3期，2006年12月21日 (2006-12-21),<br>第435页 | 1、2、4 |
| X | DE MARINO SIMONA等. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY,<br>第52卷，第25期，2004年11月13日 (2004-11-13),<br>第7526-7527页 | 1、2、4 |
| X | GODA Yukihiro等. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation" Biol.Pharm.Bull., 第22卷，第12期，1999年12月31日 (1999-12-31),<br>第1319-1321页 | 1、3、4 |
| A | CN 106167508 A (上海应用技术学院) 2016年11月30日 (2016-11-30)<br>权利要求1-5，说明书第1-50段 | 5-17 |
| A | MORIKAWA Toshio等. "Bioactive Constituents from Chinese Natural Medicines. XXII.1) Absolute Structures of New Megastigmane Glycosides, Sedumosides E1, E2, E3, F1, F2, and G, from Sedum sarmentosum (Crassulaceae)" Chem. Pharm. Bull., 第55卷，第3期，2006年12月21日 (2006-12-21),<br>第435-441页 | 5-17 |
| A | DE MARINO SIMONA等. "Megastigmane and Phenolic Components from Laurus nobilis L. Leaves and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY,<br>第52卷，第25期，2004年11月13日 (2004-11-13),<br>第7525-7531页 | 5-17 |
| A | GODA Yukihiro等. "Constituents in Watercress: Inhibitors of Histamine Release from RBL-2H3 Cells Induced by Antigen Stimulation" Biol.Pharm.Bull., 第22卷，第12期，1999年12月31日 (1999-12-31),<br>第1319-1326页 | 5-17 |

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/127414

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | 公布日<br>(年/月/日) |
|---|---|---|---|
| CN 106167508 A | 2016年11月30日 | 无 | |