



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103781472 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201280028822.X

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

(22)申请日 2012.04.11

代理人 祝莲君 刘真真

(30)优先权数据

61/474,945 2011.04.13 US

13/422,485 2012.04.09 US

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.12.12

(56)对比文件

WO 2004033434 A1, 2004.04.22, 说明书第3页第8-9行, 第5页第21行至第6页第2行, 第6页第9-13、16-21行, 第8页第10-19行, 第9页第5-8行, 第12页第26-27行.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/033105 2012.04.11

US 20060100163 A1, 2006.05.11, 全文.

CN 1882548 A, 2006.12.20, 全文.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/142147 EN 2012.10.18

US 5561119 A, 1996.10.01, 全文.

CN 101716149 A, 2010.06.02, 全文.

(73)专利权人 纽泰克制药有限公司

地址 美国北卡罗来纳

审查员 卢坤

(72)发明人 B·舒尔 J·鲍德文

R·高帕拉斯瓦梅 Z·哈路恩

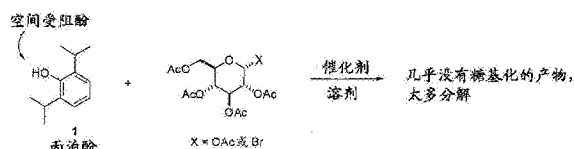
权利要求书4页 说明书56页 附图8页

(54)发明名称

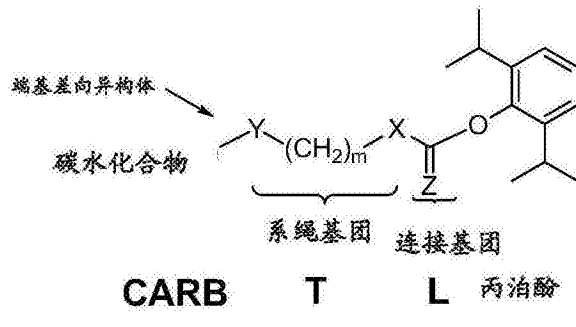
丙泊酚衍生物的合成和使用

(57)摘要

本发明涉及用于合成, 制备和使用前体药物丙泊酚类似物的方法和组合物。本发明涉及用于制备诸多糖基化的丙泊酚的碳水化合物衍生物。



1. 下式的糖基化的丙泊酚化合物: CARB-T-L-丙泊酚, 其中 CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:

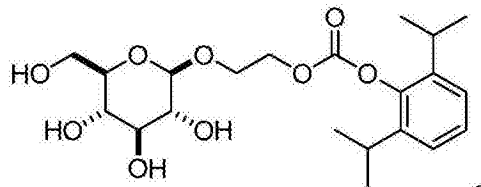


其中 CARB 是碳水化合物, 所述碳水化合物通过化学系绳基团 T 连接至连接基团 L, 所述连接基团 L 连接至丙泊酚, 其中所述碳水化合物选自单糖, 二糖和三糖, 其中所述连接基团是由对丙泊酚羟基进行化学修饰而产生, 其中 m 是 2 至 3 的整数

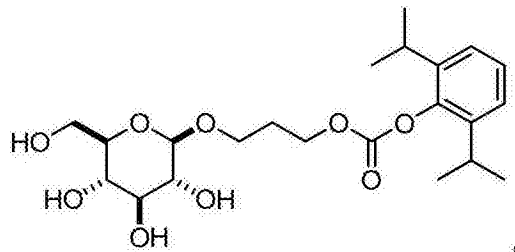
其中 Z 是 O, Y 是 O 或 S, X 是 O, 并且其中所述端基差向异构体是 α 或 β 型。

2. 如权利要求 1 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述的碳水化合物是环状单糖。
3. 如权利要求 2 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述环状单糖是吡喃糖苷。
4. 如权利要求 2 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述环状单糖是呋喃糖苷。
5. 如权利要求 1 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述的碳水化合物具有另外的官能团, 所述官能团被保护基团保护。
6. 如权利要求 5 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述被保护的官能团是被乙酰化的。
7. 如权利要求 5 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述碳水化合物为吡喃糖苷, 且所述的保护基团为乙酰基。

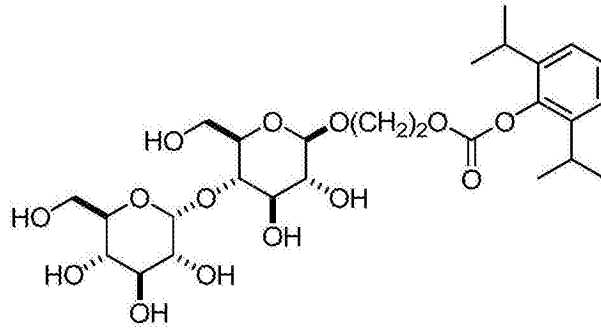
8. 如权利要求 1 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述结构是:



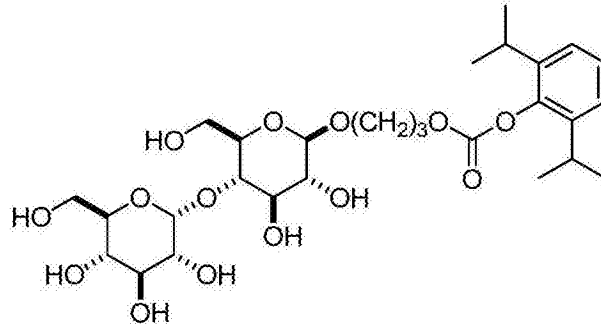
9. 如权利要求 1 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述结构是:



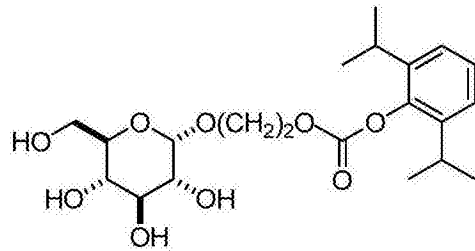
10. 如权利要求 1 所述的糖基化的丙泊酚化合物, 其中所述结构是:



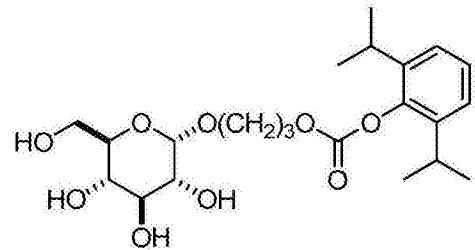
11. 如权利要求1所述的糖基化的丙泊酚化合物,其中所述结构是:



12. 如权利要求1所述的糖基化的丙泊酚化合物,其中所述结构是:



13. 如权利要求1所述的糖基化的丙泊酚化合物,其中所述结构是:

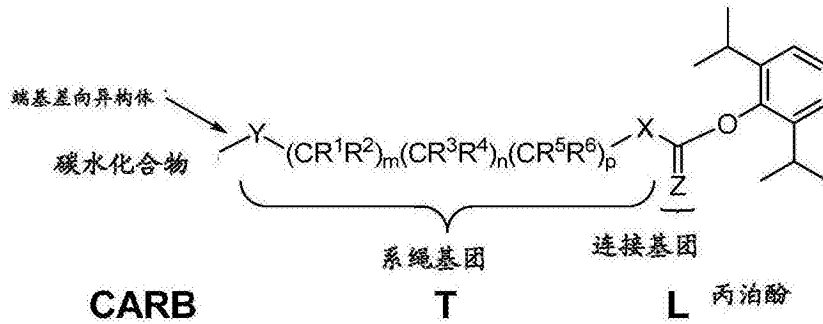


14. 如权利要求1中所述的糖基化的丙泊酚化合物,其存在形式是适合于静脉内给药的水基制剂。

15. 如权利要求14所述的糖基化的丙泊酚化合物,其中在所述制剂中的所述糖基化的丙泊酚化合物的溶解度大于非糖基化丙泊酚的溶解度。

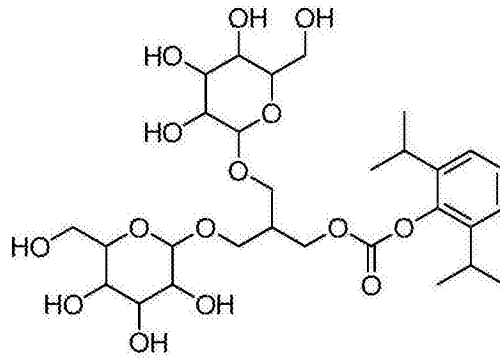
16. 含有如权利要求1所述的糖基化的丙泊酚化合物的制剂,其特征在于,所述的制剂还包含稀释剂,所述稀释剂选自水,盐水,葡萄糖,甘油,聚乙二醇和聚(乙二醇甲基醚)基团组成的组。

17. 下式的糖基化丙泊酚化合物:CARB-T-L-丙泊酚,其中CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:

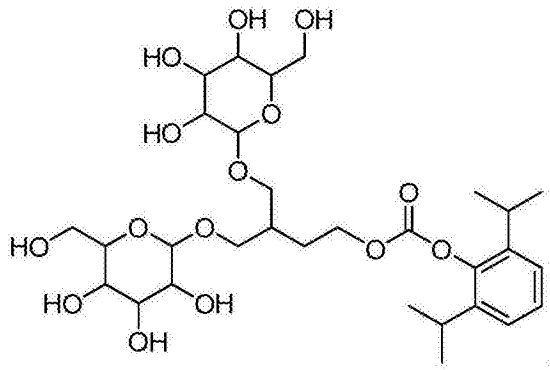


其中CARB通过直链或支链的化学系绳基团T连接到连接基团L,所述连接基团L至丙泊酚,其中所述碳水化合物选自单糖,二糖和三糖,其中Z是O,Y是O或S,X是O,其中m、n和p之和为2或3;R¹,R²,R³,R⁴,R⁵和R⁶各自独立地可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,并且其中所述端基差向异构体是α或β型。

18. 如权利要求17所述的糖基化的丙泊酚化合物,其中所述结构是:



19. 如权利要求17所述的糖基化的丙泊酚化合物,其中所述结构是:



20. 制备权利要求17所述的糖基化丙泊酚化合物的制备方法,所述方法包括:

- a) 提供丙泊酚和修饰的碳水化合物,所述修饰的碳水化合物包含被系绳基团修饰的官能团,所述官能团选自醇基团,胺基团和巯基基团;
- b) 修饰丙泊酚的羟基,以便产生修饰的丙泊酚,其包括连接基团中间体;和
- c) 将所述修饰的丙泊酚与所述修饰的碳水化合物反应,以便产生权利要求17所述的丙泊酚的糖基化的化合物。

21. 如权利要求20的方法,其中所述修饰的碳水化合物具有另外的官能团,所述官能团被保护基团保护。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述被保护基团保护的官能团是被乙酰化的。
23. 如权利要求21所述的方法,其中所述碳水化合物为吡喃糖苷,且所述的保护基团为乙酰基。
24. 如权利要求21的方法,其中步骤c)之后,除去所述保护基团。
25. 如权利要求20所述的方法,其中所述连接基团中间体是卤代甲酸酯。
26. 如权利要求25所述的方法,其中所述卤代甲酸酯是氯甲酸酯。
27. 如权利要求20所述的方法,其中所述步骤c)的反应将所述连接基团中间体转化为所述连接基团。
28. 如权利要求20所述的方法,其中所述修饰的碳水化合物选自单糖,二糖和三糖组成的组。
29. 如权利要求28所述的方法,其中所述二糖选自乳糖衍生的烯糖,和麦芽糖衍生的烯糖组成的组。

丙泊酚昔衍生物的合成和使用

[0001] 本发明的技术领域

[0002] 本发明涉及用于制备和使用前体药物类似物的方法和组合物。本发明涉及方法，其用于制备诸多丙泊酚新昔衍生物。本发明还重要地涉及、作为具有期望的性质(包括药效学性质)并适于不同应用的新化合物的所得到的昔，以及含有所述前体药物化合物的药物。

[0003] 发明背景技术

[0004] 有许多潜在有用的药物水溶性差，其中之一是丙泊酚。赋予更好的水溶性的方法涉及制备药物与聚合物。参见美国专利号7550155[1]。然而，这些聚合物已被发现掺入细胞膜。下方法是非常可取的：与更多种官能团更兼容的方法，可以方便地获得含有碳水化合物的丙泊酚类似物，其中前体药物高效，快速地在体内释放药物。

发明内容

[0005] 本发明涉及用于制备和使用前体药物类似物的方法和组合物。本发明涉及用于制备药物的新昔衍生物的广泛组。本发明还重要地涉及、作为具有期望的性质(包括药效学性质)并适于不同应用的新化合物的所得到的昔，以及含有所述前体药物化合物的药物。

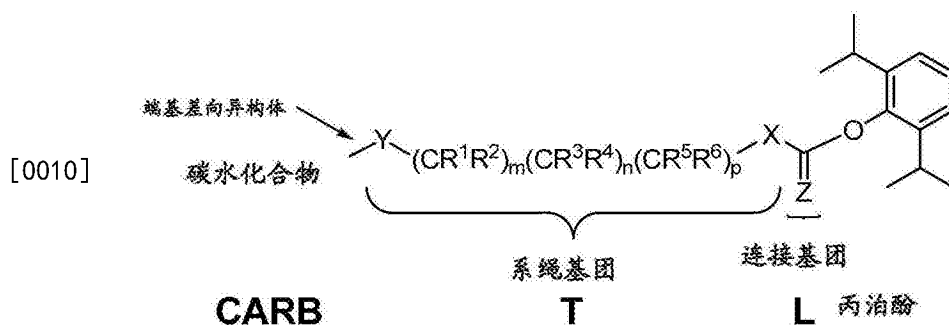
[0006] 在一个实施方案中，本发明涵盖具有下式的糖基化的丙泊酚化合物：CARB-T-L-丙泊酚，其中CARB是碳水化合物，所述碳水化合物通过化学系绳基团(chemical tether)T连接至连接基团L，所述连接基团L连接至丙泊酚，其中所述碳水化合物选自单糖，二糖和三糖，其中所述连接基团是由对丙泊酚羟基进行化学修饰而产生，并且其中，所述系绳基团包括： $-(CH_2)_m-$ ，其中m是1至10的整数。

[0007] 在一个实施方案中，本发明涵盖具有下式的糖基化的丙泊酚化合物：CARB-T-L-丙泊酚，其中CARB是碳水化合物，所述碳水化合物通过化学系绳基团T连接至连接基团L，所述连接基团L连接至丙泊酚，其中所述碳水化合物选自单糖，二糖和三糖，其中所述连接基团是由对丙泊酚羟基进行化学修饰而产生，并且其中，所述系绳基团包括： $-(CRR')_m-$ ，其中R和R'是相互独立的，并且可以是氢，烷基，芳基，取代的烷基，取代的芳基，芳基烷基，取代的芳基烷基，环烷基，取代的环烷基，杂烷基，取代的杂烷基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基烷基，或取代的杂芳基烷基并且其中m是整数1至10。

[0008] 在一个实施方案中，本发明涵盖具有下式的糖基化的丙泊酚化合物：CARB-T-L-丙泊酚，其中CARB是碳水化合物，所述碳水化合物通过化学系绳基团T连接至连接基团L，所述连接基团L连接至丙泊酚，其中所述碳水化合物选自单糖，二糖和三糖，其中所述连接基团是由对丙泊酚羟基进行化学修饰而产生，并且其中，所述系绳基团包括： $-(CR^1R^2)_m(CR^3R^4)_n(CR^5R^6)_p-$ 支链系绳基团其中m,n和p是相互独立的，并且其中，n和p可以是0至10之间的整数且m可以是1至10的整数(且其中m,n和p的总和优选是整数2或3)，并且其中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 各自独立地可以是氢，烷基，芳基，取代的烷基，取代的芳基，芳基烷基，取代的芳基烷基，环烷基，取代的环烷基，杂烷基，取代的杂烷基，杂芳基，取代的杂芳基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基烷基，或取代的杂芳基烷基。任何 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 可结合以提供环状的系绳基团。对于简单的直链系绳基团，n和p=0， R^1 和 $R^2=H$ ，式 $-(CR^1R^2)_m(CR^3R^4)_n(CR^5R^6)_p-$ 的系绳基团

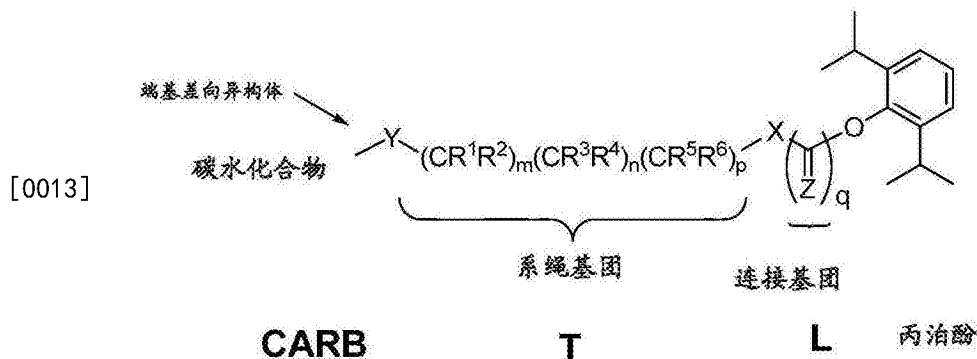
瓦解成 $-(CH_2)_m-$ ，其中m是1至10的整数(优选1至3,最优选2至3)。在一个实施方案中,所述化学修饰包括用选自光气,三光气,硫光气,和草酰氯的反应物与丙泊酚反应,以便产生丙泊酚连接基团中间体。在一个实施方案中,所述连接基团中间体是氯甲酸酯。在一个实施方案中,所述连接基团中间体是硫代羰氯甲酸酯(thionochloroformate)。在一个实施方案中,使所述连接基团中间体反应,使得所述糖基化的丙泊酚包括碳酸酯基团,硫代碳酸酯基团,或氨基甲酸酯基团。在一个实施方案中,所述碳水化合物是环状单糖。在一个实施方案中,所述环状单糖是吡喃糖苷(6元环)。在一个实施方案中,所述环状单糖是呋喃糖苷(5元环)。在一个实施方案中,所述碳水化合物具有被保护基团保护的另外的官能团(例如,其中所述被保护的官能团是被乙酰化的)(或其中所述的碳水化合物具有其被保护基团保护的官能团)。在一个实施方案中,所述含保护基团的碳水化合物是乙酰化的吡喃糖苷。在一个实施方案中,所述碳水化合物是二糖,所述二糖选自乳糖衍生的烯糖,和麦芽糖衍生的烯糖。

[0009] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:



[0011] 其中Z是O或S,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O或S,其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中m,n和p是相互独立的,并且可以是1至10的整数(n,m,和p总和最优选是2或3),其中R¹,R²,R³,R⁴,R⁵和R⁶(和X=NR或NRC(O)中的R)各自独立地可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,并且其中所述端基差向异构体是α或β型。

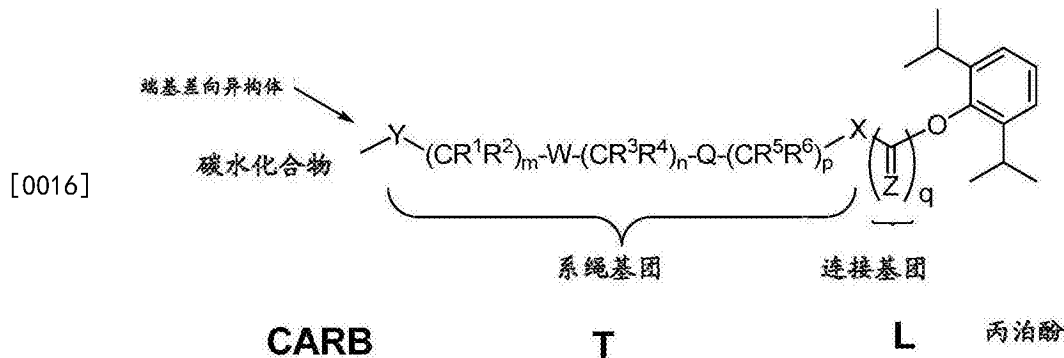
[0012] 在一个实施例中,CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:



[0014] 其中Z是O或S,q为1或2,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O,或S,其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的

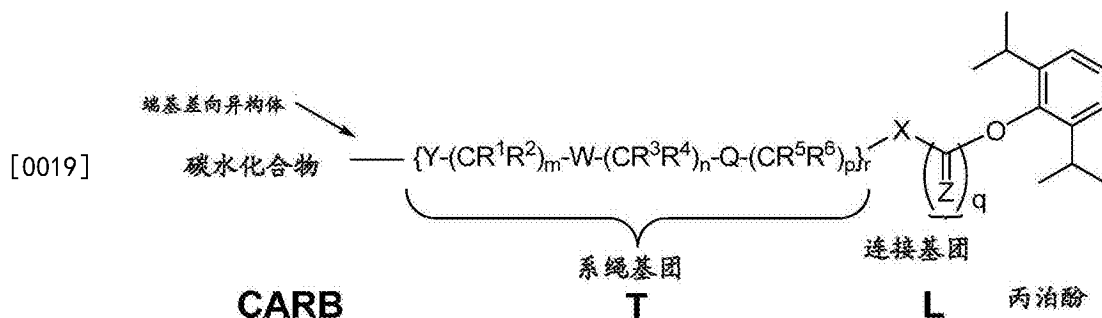
杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中m,n和p是相互独立的,并且可以是1至10的整数(n,m,和p总和最优是2或3),其中,R¹,R²,R³,R⁴,R⁵和R⁶(和X=NR或NRC(O)中的R)各自独立地可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,并且其中所述端基差向异构体是α或β型。

[0015] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:



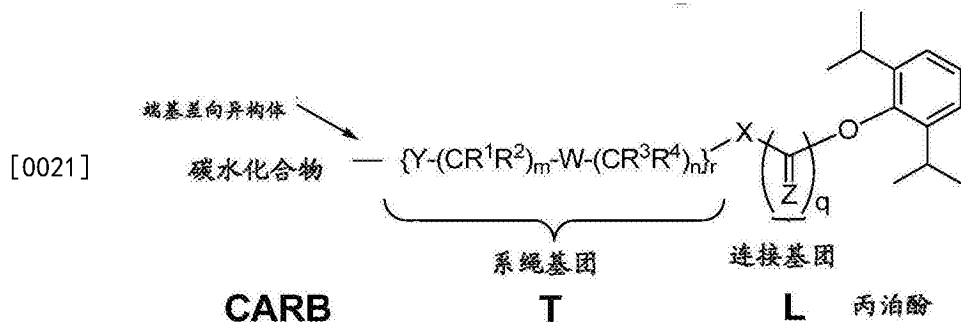
[0017] 其中Z是O或S,q为1或2,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O,或S,其中W和Q各自独立地选自O,N-R,S(O),S(O)₂,C(O),或S,其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中m,n和p是相互独立的,并且可以是1至10的整数(n,m,和p总和最优是2或3),其中R¹,R²,R³,R⁴,R⁵和R⁶(和X=NR或NRC(O)中的R)各自独立地可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,并且其中所述端基差向异构体是α或β型。

[0018] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:

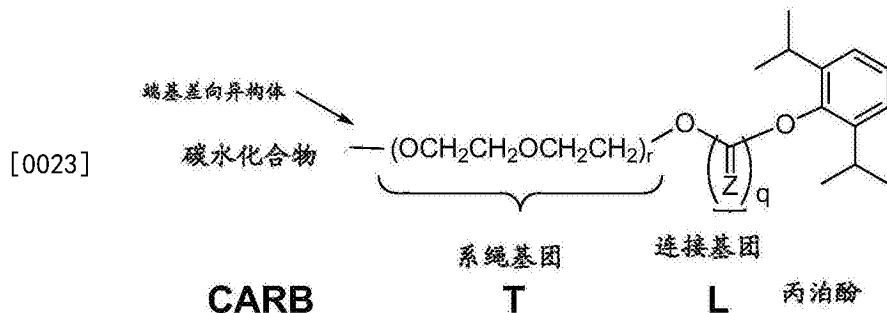


[0020] 其中Z是O或S,q为1或2,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O,或S,其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中W和Q独立地选自O,N-R,S(O),S(O)₂,C(O),或S,选中其中m,n和p是相互独立的,并且可以是在1至10的整数(n,m,和p总和最优是2或3),其中r是1至100的整数,其中,R¹,R²,R³,R⁴,R⁵和R⁶(和X=NR或NRC(O)中的R)各自独立地可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基

烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂或取代的杂芳基烷基,并且其中所述端基差向异构体是 α 或 β 型。对于聚乙二醇衍生的系绳基团, n 和 $m=2$, X 和 $Y=O$, $W=O$, $Q=0$, R^1, R^2, R^3 和 $R^4=H$,且 $p=0$,式 $\{Y-(CR^1R^2)_m-W-(CR^3R^4)_n-Q-(CR^5R^6)_p\}_r$ -的系绳基团瓦解成 $\{Y-(CH_2CH_2-O-CH_2CH_2)\}_r$ -,其中 r 为1至100的整数。在一个实施方案中,所述糖基化的化合物,CARB-T-L-丙泊酚瓦解成如下,其中 $Q=$ 直接键且 $p=0$ 的结构:

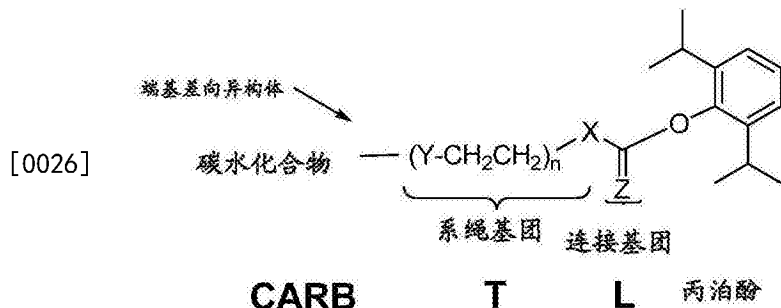


[0022] 在一个实施例中,所述结构可进一步再瓦解成如下结构,其中 $X=Y=W=O, R^1, R^2, R^3$ 和 $R^4=H$,且 $p=0$:



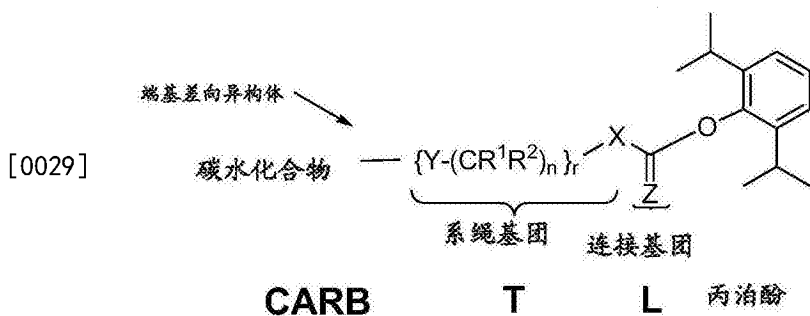
[0024] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物CARB-TL-丙泊酚是在所述操作中以所述的聚乙二醇(PEG)代替了烯丙醇衍生的(其中 $Z=O$ 和 $q=1$)。使用这样的聚乙二醇系绳基团将有助于化合物的溶解度。聚乙二醇系绳基团衍生物的制剂应该是比较容易制备的。

[0025] 在一个实施方案中,所述糖基化的化合物,CARB-T-L-丙泊酚具有PEG-相关的系绳基团和具有以下结构:



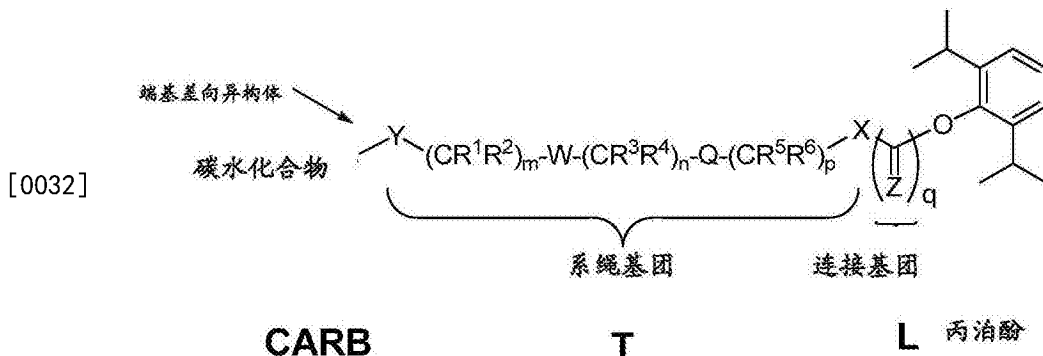
[0027] 其中 Z 是 O 或 S , Y 是 O 或 S , X 是 $CH_2, CHR, CRR', OC(O), NHC(O), NRC(O), NH, NR, O, S$,或直接键(即不存在或者无),其中 R 和 R' 是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中 n 是1至100的整数,并且其中所述端基差向异构体是 α 或 β 型。

[0028] 在一个实施方案中,所述糖基化的化合物,CARB-T-L-丙泊酚具有PEG-相关的系绳基团和具有以下结构:



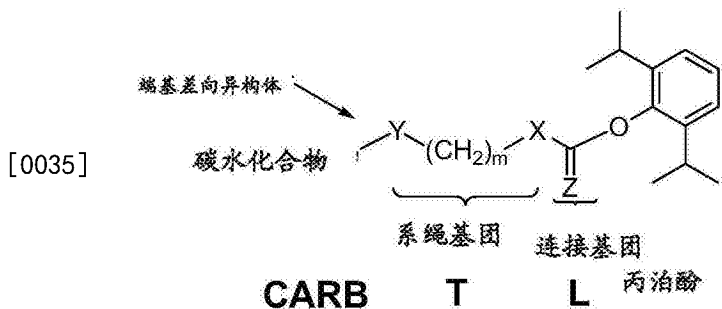
[0030] 其中Z是O或S,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O,S或直接键(即不存在或者无),其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中n是1至100的整数,其中r是1至100的整数,其中R¹和R²(和X=NR或NRC(O)中的R)各自独立地可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,并其中,所述端基差向异构体是α或β型。

[0031] 在一个实施方案中,所述糖基化的化合物,CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:



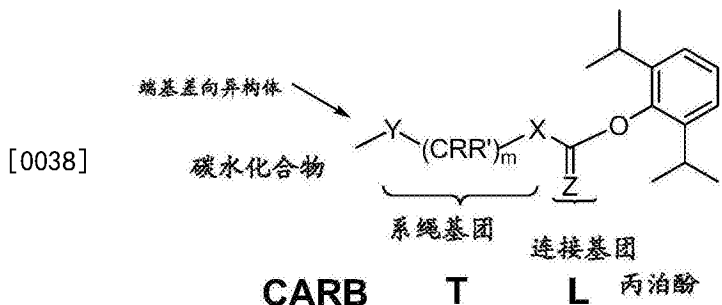
[0033] 其中Z是O或S,q为1或2,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O,或S,其中W和Q独立地选自O,N-R,S(O),S(O)₂,C(O),S或直接键(即不存在或无),其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中m,n和p是相互独立的,并且可以是0至10的整数,其中R¹,R²,R³,R⁴,R⁵和R⁶(和X=NR或NRC(O)中的R)各自独立地可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,并且其中所述端基差向异构体是α或β型。

[0034] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物CARB-T-L-丙泊酚具有直链系绳基团和具有以下结构:

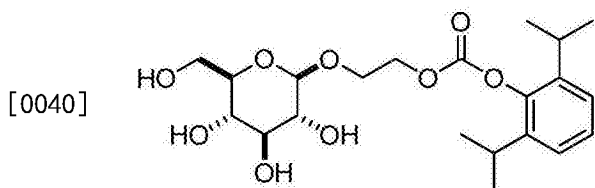


[0036] 其中Z是O或S,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O或S,其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中m是1至10的整数(优选2至10,且最优选n为2或3),并且其中所述端基差向异构体是α或β型。~

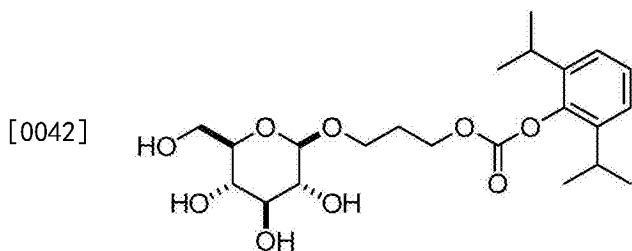
[0037] 在一个实施例中,CARB-T-L-丙泊酚具有以下结构:



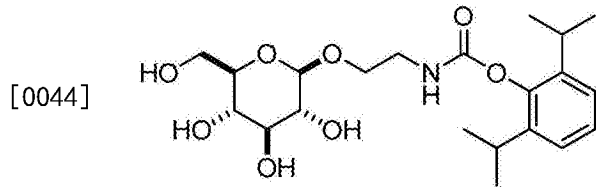
[0039] 其中Z是O或S,Y是O或S,X是CH₂,CHR,CRR',OC(O),NHC(O),NRC(O),NH,NR,O或S,其中R和R'是相互独立的,并且可以是氢,烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基,其中m是1至10的整数(优选2至10,且最优选n为2或3),并且其中所述端基差向异构体是α或β型。~在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物具有以下结构:



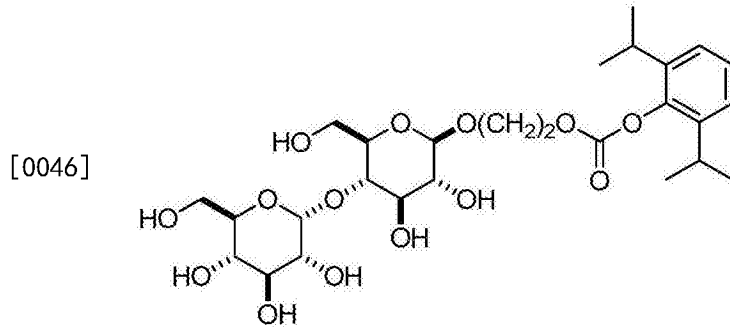
[0041] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物具有以下结构:



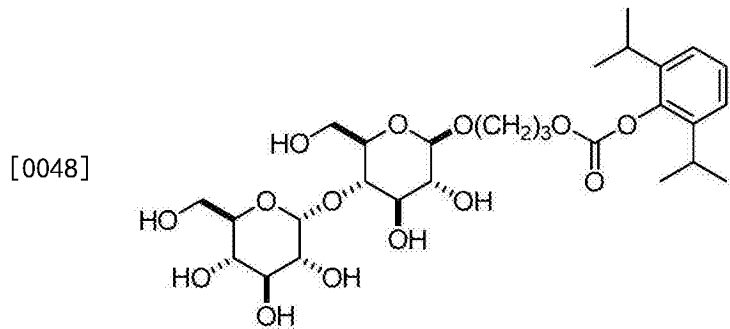
[0043] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物具有以下结构:



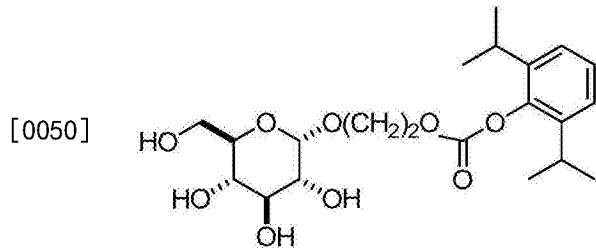
[0045] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物具有以下结构:



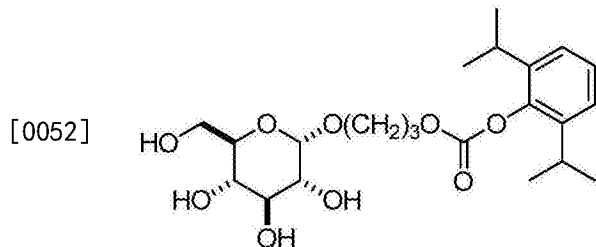
[0047] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物具有以下结构:



[0049] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物具有以下结构:



[0051] 在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物具有以下结构:



[0053] 在一个实施方案中,糖基化的丙泊酚化合物还包括选自水,盐水,葡萄糖,甘油,聚乙二醇(PEG)和聚(乙二醇甲基醚)的稀释剂。在一个实施方案中,本发明构思了水基制剂,其包含糖基化的丙泊酚化合物,其中所述制剂为适合于静脉内给药。在一个实施方案中,所述糖基化的丙泊酚化合物在所述制剂中溶解度大于非糖基化丙泊酚(例如未修饰的丙泊酚)的溶解度。在一个实施方案中,水基制剂是无油的。

[0054] 在一个实施方案中,本发明构思了方法,其用于制备下式的糖基化的丙泊酚化合物:CARB-T-L-丙泊酚,其中CARB是碳水化合物,所述碳水化合物通过直链或支链的化学系绳基团T连接到连接基团L,所述连接基团L至丙泊酚,所述方法包括:a)提供丙泊酚和修饰的碳水化合物,所述修饰的碳水化合物包含被系绳基团修饰的官能团,所述官能团选自醇基团(羟基),胺基团(氨基)和硫醇基团(巯基);b)修饰丙泊酚的羟基,以产生修饰后的丙泊酚,其包括连接基团中间体,以及c)使所述修饰的丙泊酚与所述修饰的碳水化合物反应,以产生式CARB-TL-丙泊酚的糖基化化合物,其中,所述连接基团中间体被转换为连接基团L。在一个实施方案中,所述修饰的步骤b)包括使选自光气,三光气,硫光气,和草酰氯的反应物与丙泊酚反应,以便生成连接基团中间体。在一个实施方案中,所述反应物是卤代碳酸酯。在一个实施方案中,所述连接基团中间体是氯甲酸酯。在一个实施方案中,所述连接基团中间体是硫代羰氯甲酸酯。在一个实施方案中,使连接基团中间体反应,从而制备糖基化丙泊酚,其包括碳酸酯基团,硫代碳酸酯基团,或氨基甲酸酯基团。在一个实施方案中,所述修饰的碳水化合物具有被保护基团保护的(或其中所述的碳水化合物具有其被保护基团保护的官能团)另外的官能团。在一个实施方案中,所述被保护的官能团是被乙酰化的。在一个实施方案中,所述含保护基团的碳水化合物是乙酰化的吡喃糖苷。在一个实施方案中,步骤c)之后,除去所述保护基团。在一个实施方案中,所述连接基团中间体是在上述在步骤c)中转换成具有下式的连接基团:C(Z)或C双键键合到Z,其中Z是O或S。在一个实施例中,所述修饰的碳水化合物选自单糖,二糖和三糖。在一个实施方案中,所述单糖为葡萄糖衍生的烯糖。在一个实施方案中,所述二糖选自乳糖衍生的烯糖和麦芽糖衍生的烯糖。

[0055] 在一个实施方案中,本发明构思了方法,其用于制备下式的糖基化的丙泊酚化合物:CARB-T-L-丙泊酚,其中CARB是碳水化合物,所述碳水化合物通过直链或支链的化学系绳基团T连接到连接基团L,所述连接基团L至丙泊酚,所述方法包括:a)提供丙泊酚和修饰的碳水化合物,所述修饰的碳水化合物包含被系绳基团修饰的官能团,所述官能团选自醇基团(羟基),胺基团(氨基)和硫醇基团(巯基);b)修饰连接于碳水化合物的系绳基团的羟基,巯基,或氨基,以便产生修饰的系绳基团,其包含连接基团中间体,和c)使所述经修饰的被系绳基团修饰的碳水化合物与丙泊酚,以便产生式CARB-T-L-丙泊酚的糖基化的化合物,其中所述连接基团中间体被转换为连接基团L。在一个实施例中,使连接基团中间体反应,从而制备糖基化丙泊酚,其包括碳酸酯基团,硫代碳酸酯基团,或氨基甲酸酯基团。在一个实施方案中,所述修饰的碳水化合物具有被保护基团保护的另外的官能团(其中所述的碳水化合物具有其被保护基团保护的官能团)。在一个实施方案中,所述被保护的官能团是被乙酰化的。在一个实施方案中,所述含保护基团的碳水化合物是乙酰化的吡喃糖苷。在一个实施方案中,步骤c)之后,除去所述保护基团。在一个实施方案中,所述修饰的碳水化合物选自单糖,二糖和三糖组成的组。在一个实施方案中,所述单糖为葡萄糖衍生的烯糖。在一个实施方案中,所述二糖选自乳糖衍生的烯糖和麦芽糖衍生的烯糖。

[0056] 在一个实施方案中,所述碳水化合物单元(CARB)或连接至药物的单元的实例包括但不限于2,3-脱氧-2,3-脱氢葡萄糖,葡萄糖苷,甘露苷,半乳糖苷,阿洛糖苷,古洛糖苷,艾杜糖苷,塔罗糖苷,鼠李糖苷,麦芽糖苷,2,3-脱氧-2,3-脱氢麦芽糖苷,2,3-脱氧麦芽糖苷,乳糖苷,2,3-脱氧-2,3-脱氢乳糖苷,2,3-脱氧乳糖苷,葡萄糖醛酸盐(酯),葡糖胺,半乳糖胺,甘露糖胺,N-乙酰葡糖胺,N-乙酰半乳糖胺和N-乙酰甘露糖胺。在一个实施方案中,本发

明考虑使用具有五元环的一个或多个碳水化合物单元(被称为呋喃糖)。在一个实施方案中,本 发明考虑使用具有六元环的一个或多个碳水化合物单元(被称为吡喃糖)。也可以考虑呋喃糖和吡喃糖的组合。

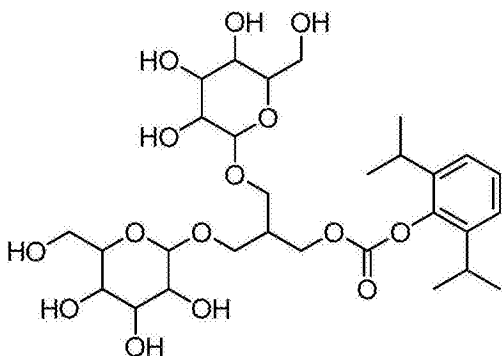
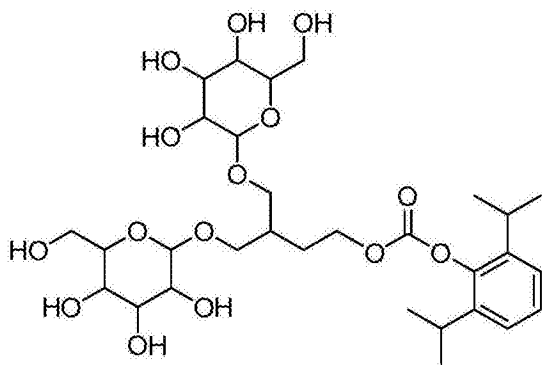
[0057] 在一个实施方案中,所述连接于药物的一个或多个碳水化合物单元(CARB)含有乙酸的保护基团,所述基团可以举出但不限于2,3-脱氧-2,3-脱氢葡萄糖二乙酸酯,葡萄糖苷四乙酸酯,甘露苷四乙酸酯,半乳糖苷四乙酸酯,阿洛糖苷四乙酸酯,古洛糖苷四乙酸酯,艾杜糖苷四乙酸酯,塔罗糖苷四乙酸酯,鼠李糖三乙酸酯,麦芽糖苷七乙酸酯,2,3-脱氧-2,3-脱氢麦芽糖苷五乙酸酯,2,3-脱氧麦芽糖苷五乙酸酯,乳糖苷四乙酸酯,2,3-脱氧-2,3-脱氢乳糖苷五乙酸酯,2,3-脱氧乳糖苷五乙酸酯,葡萄糖醛酸三乙酸酯,N-乙酰葡糖胺三乙酸酯N-乙酰基半乳糖胺三乙酸酯,和N-乙酰甘露糖胺三乙酸酯。在一个实施方案中,本发明考虑使用具有五元环的一个或多个碳水化合物单元(被称为呋喃糖)。在一个实施方案中,本发明考虑使用具有六元环的一个或多个碳水化合物单元(被称为吡喃糖)。也可以考虑呋喃糖和吡喃糖的组合。

[0058] 在一个实施方案中,所述连接于药物的一个或多个碳水化合物单元(CARB)含有保护基团,所述基团可以举出但不限于酰基,包括乙酰基(AC),氯乙酰基(ClAC),丙酰基,苯甲酰基(BZ)和新戊酰基(PIV)。非酰基保护基团包括但不限于:苄基(Bn),β-甲氧基乙氧基甲基醚(MEM),甲氧基甲基醚(MOM),对甲氧基苄基醚(PMB),甲硫基甲基醚,四氢吡喃(THP),硅烷基醚(包括但不限于三甲基甲硅烷基(TMS),叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS),和三异丙基甲硅烷基(TIPS)醚),甲基醚和乙氧基乙基醚(EE),在一个实施方案中,所述连接于药物的一个或多个碳水化合物单元(CARB)含有保护基团,所述基团可以举出但不限于胺的保护基:苄氧羰基(Cbz)基团,对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)基团,叔丁氧羰基(BOC)基团,9-苄基甲酯(FMOC)基团,苄基(Bn)基团,对-甲氧基苄基(PMB),二甲氧苄基(DMPM),对甲氧基苄基(PMP)基团,对甲苯磺酰基(TS)基团,及其他磺酰胺类物质(Nosyl&Nps)基团。在一个实施方案中,所述连接于药物的一个或多个碳水化合物单元(CARB)含有保护基团,所述基团可以举出,但不限于羰基的保护基团:缩醛,缩酮,缩羰酯,和二噻烷。羧酸的保护基团:烷基酯,芳基酯,硅烷基酯。

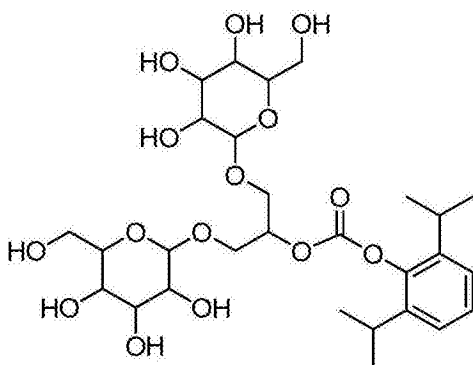
[0059] 也可以预期的是,也可以制备支链型的被系绳基团修饰的类似物。这些支链型的系绳基团可以以与上述以类似的方式制备。支链可以是脂肪族的,环状的,包含其它官能团以使化合物更具水溶性,或者它可以包含另外的碳水化合物。例如,在一个实施方案中,本发明构思了增加水溶性的非碳水化合物的官能团。这样的官能团的非限制性实例包括羧酸钠和硫酸钠。

[0060] 在一个优选的实施方案中,本发明预期的系绳基团T为支链型的,并且包括另外的碳水化合物,其中所述碳水化合物选自单糖,二糖和三糖组成的组。后者的例子如下所示。因为下面的类似物包含两个单糖,因此预计其水溶性与那些只含有1个单糖基部分的类似物相比会更比得上二糖的类似物24和25。然而要注意,任何这种支链类似物的单糖在体内酶水解应导致丙泊酚自发释放是很重要的。因此,在以下的支链型被系绳基团修饰的类似物的药代动力学应该更接近于所述单糖类似物,而不是为二糖类似物24和25所获得的较差的结果。因此,非常有可能的是,类似于如下所示物质的类似物将具有优于本文制备和描述物质的特性。

[0061]

**BT1****BT2**

[0062]

**BT3**

[0063] 本发明不限于本文所述的糖基化的丙泊酚化合物的医药用途。在一个实施方案中,本发明涉及治疗受试者的方法,所述方法包括:a)提供下式的糖基化的丙泊酚化合物: CARB-T-L-丙泊酚,其中CARB是碳水化合物,所述碳水化合物通过化学系绳基团T连接至连接基团L,所述连接基团L连接至丙泊酚,其中所述碳水化合物选自单糖,二糖和三糖,其中,所述系绳基团包括: $-(CR^1R^2)_m(CR^3R^4)_n(CR^5R^6)_p-$,其中m,n,和p是相互独立的,并且可以是0至10的整数(优选m,n和p的总和是0和3之间)和其中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 各自独立地可以是氢烷基,芳基,取代的烷基,取代的芳基,芳基烷基,取代的芳基烷基,环烷基,取代的环烷基,杂烷基,取代的杂烷基,杂芳基,取代的杂芳基,杂环基,取代的杂环基,杂芳基烷基,或取代的杂芳基烷基。 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 (包括 $X=NR$ 中的R)中任何一个可结合以提供环状的系绳基团。(应当注意的是,对于简单的直链系绳基团,n和p=0, R^1 和 $R^2=H$,式 $-(CR^1R^2)_m$

(CR³R⁴)_n(CR⁵R⁶)_p-的系绳基团瓦解成-(CH₂)M-),以及b)给药所述糖基化的丙泊酚化合物至受试者。受试者可以是人或非人动物。在一个实施方案中,所述连接基团是由对丙泊酚羟基进行化学修饰而产生,以制备连接基团中间体。在一个实施方案中,所述连接基团中间体是氯甲酸酯。在一个实施方案中,连接基团中间体通过与修饰的碳水化合物反应而转化为连接基团,从而产生糖基化的丙泊酚。在一个实施方案中,糖基化的丙泊酚包括碳酸酯,氨基甲酸酯,或硫代碳酸酯基团。

[0064] 本发明不限于给药的时间或受试者状况的性质。在一个实施方案中,所述化合物可在医疗程序(如诊断或外科手术)之前,期间或之后被给药。在一个实施例中,所述程序可涉及将医药设备或管插入到受试者。例如,在一个实施方案中,人被机械通气(例如,将化合物给药以使患者镇静,以便更好地耐受机械通气)。所述程序可用于小手术(如去除牙)或更复杂的手术。

[0065] 本发明不限于给药途径;给药的所有途径(例如口服,经鼻等)都可以使用。然而,在一个优选的实施方案中,给药是通过静脉内给药。在一个优选的实施方案中,所述化合物是水基,(优选是无油的)制剂。在一个实施方案中,所述人类在给药后变得镇静(通常表现为警觉性,敏感性,易怒或激动减少)。在一个实施方案中,受试者是酣睡的。

[0066] 本发明的描述

[0067] 本发明涉及制备和使用前体药物丙泊酚类似物的方法和组合物。本发明涉及方法,其用于制备诸多丙泊酚新苷衍生物。本发明还重要地涉及、作为具有期望的性质(包括药效学性质)并适于不同应用的新化合物的所得到的苷,以及含有所述前体药物化合物的药物。

[0068] 在一个实施方案中,本发明考虑糖基化的丙泊酚。丙泊酚是短效,静脉注射镇静药物,并批准用于50多个国家。其用途包括诱导和维持全身麻醉,镇静机械通气的成年人,程序镇静(procedural sedation)中成人和儿童。丙泊酚也常用作兽药。McKeage(2003)是对使用丙泊酚很好的综述[2],讨论了剂量,制剂(相关问题),人体药代动力学和药效学。Ellett(2010)是针对丙泊酚使用的很好的综述[3,4]。Lamond(2010)是针对小儿程序镇静中越来越多地使用丙泊酚的一个很好的综述[5]。Symington(2006)详细描述了急诊科程序镇静中丙泊酚使用[6]。

[0069] 丙泊酚具有非常小的水溶性,所以它的制剂一直是个问题。目前使用的标准制剂为在10%大豆油中的1%或2%丙泊酚,采用长链甘油三酯以及EDTA。另一个主要问题是,给药在80%使用时间中造成巨大的痛苦。对此当前的解决方案是预先给予局部麻醉剂(如利多卡因)(也见Sneyd(2004)[7]表2。另外,丙泊酚的基于脂质的制剂是容易受到细菌和真菌感染。EDTA使用已经在某种程度上有效地遏制这一严重污染。

[0070] Sneyd(2004)是针对静脉注射麻醉药并主要专注于丙泊酚的很好的综述[7]。表1描绘上市的以及那些在临床上进行尝试的不同的制剂,包括环糊精基和聚山梨酯基的制剂[7]。

[0071] Harris(2009)讨论了与丙泊酚目前制剂相关问题[8],Egan(2003)比较了环糊精基制剂(**Captisol**®)和当前的脂质基的制剂中的丙泊酚[9]。Ravennelle(2007)描述了丙泊酚的使用聚(N-乙基-2-吡咯烷酮)和聚(D,L-丙交酯)的两亲嵌段共聚物,PVP-PLA的聚合物基的新制剂[10]。

[0072] 磷丙泊酚二钠(**Aquavan**®，Lusedra)，在2008年被FDA批准并且不会导致在注射后的疼痛，是丙泊酚的磷酸化前体药物，其在体内通过碱性磷酸酶水解而释放活性药物丙泊酚，甲醛和磷酸。然而，当与丙泊酚相比时，所述前体药物显著延迟达到峰值效应，患者的恢复相应地更慢。因此，与丙泊酚脂肪乳剂相比，磷丙泊酚具有更慢的药物代谢动力学和药物动力学分布。在另一方面的好处是，它的较慢性质可能允许易于给药，即，针对简要操作需要药物治疗的较不频繁的给药。此外，磷丙泊酚具有与丙泊酚无关的副作用，其中包括会阴部疼痛或感觉异常。还应当注意的是，磷丙泊酚被批准只能由受过全身麻醉给药训练的人员使用。

[0073] Sneyd(2010)是一个更新的综述，包括针对磷丙泊酚的一节，综述其优点和缺点[11]。Levitzky(2008)综述与使用磷丙泊酚相关的进行结肠镜检查的患者的镇静，强调了与磷丙泊酚相关的药代动力学，药效学，风险，以及常见不良事件[12]。Harris(2009)给出了磷丙泊酚的药代动力学，药效学和临床使用的一个很好的综述[8]。Yavas(2008)描述了丙泊酚和磷丙泊酚的交互式的基于网络的仿真以及它们的药代动力学和药效学[13]。

[0074] 「理想」的麻醉剂应类似于丙泊酚，起效快(<30秒)和起作用的持续时间长(约5分钟)，但它也应该有一个良好的安全裕度。关于麻醉剂如丙泊酚的「理想」前体药物，理想的是，它起效快-接近丙泊酚。因此，前体药物应该在体内以快速，简便而接近定量的方式释放丙泊酚。此外，所述前体药物应避免任何有毒或不希望的副作用，前体药物的快速清除率也将是有利的。

[0075] 附图的简要说明

[0076] 图1显示了直接糖基化丙泊酚初始尝试失败的反应方案。

[0077] 图2显示了采用更少空间需求的烯糖、如三-O-乙酰葡萄糖烯糖的反应方案，也失败了，但在这种情况下，提供了意想不到在丙泊酚C-4的C-糖基化产物，其具有近似3:1端基差向异构体比例。

[0078] 图3显示了丙泊酚前体药物的类似物的设计如何在碳水化合物的酶裂解后释放丙泊酚。

[0079] 图4显示了可以从本发明的基本构思的方法制备的丙泊酚前体药物类似物的一般结构。如图所示，有许多不同的组合，可以通过如下改变进行：1)碳水化合物(葡萄糖，半乳糖，甘露糖等，以及二糖如麦芽糖，乳糖等)，2)端基差向异构体(α 或 β)，3)系绳基团的长度(n)和4)系绳基团的类型；如碳酸酯(X=O)，硫代碳酸酯(X=S)，氨基甲酸酯(X=NH，或NR，其中R=烷基，芳基等)。(注：这并不意味着排除支链型的系绳基团，也不意味着排除从氨基甲酸酯产生支链型的系绳基团，例如，X=NR的氨基甲酸酯)。

[0080] 图5显示了图4中描述的类型之一类似物的制备方法的反应方案：从1-烯丙基四-O-乙酰基- β -吡喃葡萄糖苷5的已知制备开始，将5氧化为醛6，然后还原，提供必要的被系绳基团修饰的乙醇(n=2时从图4)，7(图5)，都得到良好的产率。

[0081] 图6显示了一个反应方案，其中丙泊酚被连接于系绳基团修饰的碳水化合物7，首先用在吡啶和二氯甲烷中的三光气处理丙泊酚，原位形成丙泊酚的氯甲酸酯。被系绳基团修饰的碳水化合物7的加成以非常好的收率干净地提供了碳酸酯8。在保持碳酸酯完好的同时，乙酸酯的水解可通过将碳酸酯8溶解在甲醇中，加入无水NaHCO₃，并将混合物温热至接近回流数小时来完成。

[0082] 图7显示了其中可以制备类似物9的丙基版本本发明的反应方案:首先制备7的丙基版本,1-(丙-3-醇)四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖10,硼氢化烯烃5,随后采用过氧化氢进行氧化处理。

[0083] 图8显示了本发明的反应方案,其中乙基被系绳基团修饰的类似物9,丙泊酚的氯甲酸酯是在原位制备,接着加入1-(丙-3-醇)-四乙酰基吡喃葡萄糖10,以便顺利并以良好的收率形成在倒数第二的碳酸酯11。用甲醇中的NaHCO₃,再次顺利地去掉保护性的乙酸酯,以良好的收率提供β碳酸酯类似物12。

[0084] 图9显示了,其中氨基甲酸酯类似物可以用类似的方法进行制备的本发明的反应方案。

[0085] 图10显示了本发明的反应方案,其中可以分别合成被系绳基团修饰的单糖9和12的二糖版本20和21。

[0086] 图11显示了本发明的反应方案,其中形成丙泊酚的氯甲酸酯,之后用醇20或21处理,分别提供碳酸酯22和23,乙酸酯水解后,碳酸酯22和23分别提供最终目标碳酸酯24和25。

[0087] 图12显示了本发明的反应方案,其中β被系绳基团修饰的糖7和9的α类似物版本28和29还可以由这种方法制备,但是有几个微妙的变化。

[0088] 图13显示了本发明的反应方案,其中从被系绳基团修饰的单糖30和31形成碳酸酯被证明顺利,并用在甲醇中的NaHCO₃水解,以非常良好的产率提供最终的α类似物32和33。

[0089] 图14显示了比较本发明的单一碳水化合物系绳基团和支链系绳基团实施例的示意图。

[0090] 图15显示了在类似于本文所述的用于烯丙醇的酸性条件下的对2-亚甲基-1,3-丙烷二醇的二糖基化应提供双加合物。

[0091] 图16显示了设置以提供两种不同长度的被系绳基团修饰的类似物的烯丙醇中间体的情况。在与本文中所描述的相似的条件下进行硼氢化反应,接着进行氧化处理,应该提供更长的双支链型被系绳基团修饰的双-糖基化物。

[0092] 图17显示了烯烃(采用臭氧或OsO₄/NaIO₄)的氧化裂解以形成中间体酮,然后还原(使用,例如,在甲醇中的NaBH₄)成仲醇羟基,应该流畅地提供较短的两个被系绳基团修饰的例子,如图所示。

[0093] 图18显示了从支链型被系绳基团修饰的碳水化合物制备丙泊酚碳酸酯的方法。

[0094] 表1显示了丙泊酚的不同制剂。

[0095] 表2显示丙泊酚减轻或调节注射疼痛的方法,所述方法已在Sneyd2004的随机对照试验中被评价[7]。

[0096] 表3显示了丙泊酚类似物的结构和溶解度测定。

[0097] 表4显示了如实施例27中描述的操作中的药代动力学研究中丙泊酚类似物的给药操作中大鼠的临床观察。

[0098] 表5A显示了丙泊酚,和例27中所述化合物9,12,及17药代动力学研究技术细节。

[0099] 表5B显示了如例27中所述化合物24,25,32和33的药代动力学研究的细节。

[0100] 表6显示了前体药物和丙泊酚的大鼠血浆中的实施例27中描述的静脉输注给药后的平均浓度。

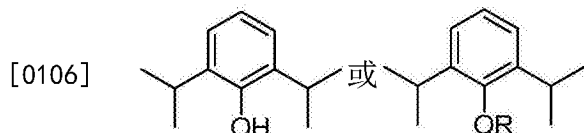
[0101] 表7显示了如实施例27中描述的丙泊酚的每个前体药物静脉内输注后丙泊酚在大鼠血浆中的平均浓度。

[0102] 表8显示了每个制备的丙泊酚类似物和构思的其他一些例子如何对应于通式。

[0103] 定义

[0104] 为了便于本发明的理解,对一些术语定义如下。本文所界定的术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。术语如“一个”,“一种”和“所述”不意图仅指单数的实体,而是包括一般类别,针对一般类别可使用具体的例子进行说明。本文的术语用于描述本发明的具体实施方案,但它们的使用并不限定本发明,除非在权利要求中指出。

[0105] 如本文所用,“丙泊酚”是指由以下化学结构表示的化合物:



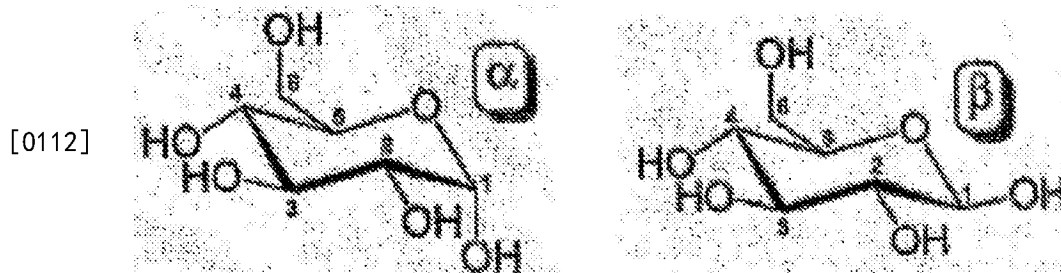
[0107] 其中R是H。丙泊酚也有正式的名称2,6-二异丙基苯酚。本发明不限于丙泊酚或其盐的任何特别的衍生物,类似物或同分异构体。丙泊酚的衍生物的例子包括但不以任何方式限制为丙泊酚或丙泊酚衍生物。本发明不限于针对丙泊酚进行协调的单个或多个化学取代基种类。化学取代基的例子包括但不以任何方式限制为氢,甲基,乙基,甲酰基,乙酰基,苯基,氯根,溴根,羟基,甲氧基,乙氧基,甲硫醇,乙硫醇,丙酰基,羧基,甲氧基羰基,乙氧基羰基,甲硫基羰基,乙硫基羰基,丁硫基羰基,二甲基氨基甲酰基,二乙基氨基甲酰基,N-哌啶基羰基,N-甲基-N'-哌啶基羰基,2-(二甲基氨基)乙基羧基,N-吗啉基羰基,2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基,1-哌啶基羰基,甲基磺酰基,乙基磺酰基,苯基磺酰基,2-哌啶基乙基,2-吗啉基乙基,2-(二甲基氨基)乙基,2-(二乙基氨基)乙基,丁硫醇,二甲基氨基,二乙基氨基,哌啶基,吡咯烷基,咪唑基,吡唑基,N-甲基哌啶基和2-(二甲基氨基)乙基氨基。

[0108] “差向异构体”指的是不同之处只有一个手性中心的构型。非对映体是一类彼此非叠加的,非镜像的立体异构体,与对映异构体不同,对映异构体是彼此不可叠加的、镜像的。

[0109] “端基差向异构体”指的是特殊类型的差向异构体。它是环状糖的立体异构体(更准确地说是非对映体),不同之处仅在于其在半缩醛或半缩酮结构的碳,也称为异头碳上的构型。

[0110] 端基差向异构体被鉴定为“ α ”或“ β ”,鉴定基础是在异头碳的环外氧原子和连接于构型原子(用于定义糖为D或L型)(经常是环中最远的手性中心)的氧的立体化学之间的关系。 α 端基差向异构体是这样一种端基差向异构体,其中上述两个位置具有相同的构型,它们在 β 端基差向异构体中是相对的。

[0111] 例如,在 α -D-吡喃葡萄糖与 β -D-吡喃葡萄糖的情况下,其具有的结构分别为:



[0113] 除另有说明外,可以确定的是,本发明构思所述的 α 和 β 端基差向异构体。

[0114] “糖”是指单糖,二糖,三糖或多糖。单糖具有通式 $(\text{CH}_2\text{O})_n$,其中 n 是整数,大于2。二糖具有以下通式 $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_{n-1}$,其中 n 大于5。多糖包括如纤维素,糊精,糖原和淀粉的这种物质。

[0115] “药学上可接受的单糖”是药学上可接受的醛糖,其药学上可接受的酮糖,或其他特定的糖。在本发明的考虑之内的药学上可接受的醛糖是赤藓糖,苏糖,核糖,阿拉伯糖,木糖,来苏糖,阿洛糖,阿卓糖,葡萄糖,甘露糖,古洛糖,艾杜糖,半乳糖和塔罗糖。其中,在本发明的组合物中优选使用的药学上可接受的酮糖的糖是赤藓酮糖,核酮糖,木酮糖,阿洛酮糖,果糖,山梨糖,塔格糖,和景天庚酮糖。其中,在本发明的组合物中优选使用的其他特定的糖是岩藻糖,墨角藻糖(fuculose),鼠李糖,或任何其他脱氧糖。虽然无论是(D)或(L)异构体都可以使用,(D)的形式通常是优选的。

[0116] 本发明二糖衍生物优选衍生自通式 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ 的二糖,可适当地选自纤维二糖,龙胆二糖,乳糖,乳果糖,麦芽糖,蜜二糖,蔗糖,海藻糖,和松二糖。优选地,该新的二糖衍生物衍生自乳糖,麦芽糖或蔗糖。

[0117] 可通过将本发明的药物组合物配制成剂型,从而制备所述药物组合物,上述剂型适于口服,直肠或非肠道给药,最后提到的非肠道给药,包括静脉注射和给药进入脑脊液。为了这个目的,普通的载体和常规配制技术可被采用。

[0118] “API”或“活性药物成分”是指在医药用的药物中是生物活性的物质。

[0119] “常见载体”是指那些用于标准的药物制剂的载体,包括赋形剂,粘合剂和崩解剂,其选择取决于所使用的特定剂型。赋形剂的典型实例是淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露糖醇,和纤维素;说明性的粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮,淀粉,蔗糖,羟丙基纤维素和阿拉伯树胶;说明性的崩解剂包括淀粉,琼脂,明胶粉末,纤维素和CMC。任何其他常用的赋形剂,粘合剂和崩解剂也可使用。

[0120] 除了上述的载体,本发明的药物组合物优选含有抗氧化剂,其用于稳定有效成分的用途。合适的抗氧化剂可以选自那些通常掺入药物的抗氧化剂,并包括抗坏血酸,N-乙酰半胱氨酸,L-半胱氨酸,D,L- α -生育酚,和天然生育酚。

[0121] 可以以如下的形式提供适合于口服给药的本发明药物组合物的制剂:片剂,胶囊剂,粉剂,颗粒剂,或在非水溶液中的悬浮液,如糖浆剂,乳剂或顿服剂,其中每中剂型包含一种或多种预定量的活性化合物。

[0122] 所述颗粒剂可如下提供:首先制备一种或多种如上所示的辅助成分与一种或多种活性成分的紧密混合物,然后粒化该混合物,并且该颗粒通过筛子筛分而分级。

[0123] 所述片剂可以如下来制备:压缩一种或多种活性成分与任选的一种或多种辅助成分或以其他方式使之成型。

[0124] 所述胶囊可如下制备:首先将粉末或颗粒制成一种或多种活性成分与一种或多种辅助成分的紧密混合物,然后在包装机上将混合物添加入合适的胶囊,等等。

[0125] 本发明的药物组合物可以配制成栓剂(直肠给药),其采用常见的载体如可可脂作为辅助。本发明的药物组合物也可如下配制成适合于非胃肠道给药的剂型:将一种或多种活性成分包装成在无菌氮气吹扫的容器中的干燥固体。所得到的干制剂在被分散或溶解于一定量无菌水后可以非肠道给药于患者。

[0126] 优选以活性成分,常规的辅助成分和上面列出的一种或多种抗氧化剂的混合物来制备所述剂型。如果需要,所述制剂可以进一步包含一种或多种辅助成分,其选自赋形剂,

缓冲剂, 调味剂, 粘合剂, 表面活性剂, 增稠剂和润滑剂。

[0127] 当然, 不同的前体药物的剂量将根据给药途径, 要治疗的疾病严重程度, 以及待治疗的患者而变化, 但最终选择的确切剂量应由负责治疗的医生进行良好判断。如果所期望的剂量被确定, 活性成分可以每日一次给药, 或者, 如果视为适当, 所述剂量可以适当间隔以许多批次给药。活性成分可被直接给药而不与任何其他组分混合。然而, 由于几个原因, 通常为了易于控制剂量水平, 所述活性化合物优选以药物剂型而给药。

[0128] 术语“盐”, 如本文使用的, 指的是采用本文所记载的已鉴定的化合物生成的任何盐, 同时保留了所需的官能团, 例如, 生物活性。这类盐的实例包括, 但不限于, 与无机酸(如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 硝酸等)形成的酸加成盐, 与有机酸如形成的盐, 所述有机酸例如, 但不限于, 乙酸, 草酸, 酒石酸, 琥珀酸, 苹果酸, 富马酸, 马来酸, 抗坏血酸, 苯甲酸, 单宁酸, 双羟萘酸, 海藻酸, 聚谷氨酸, 萘磺酸, 萘二磺酸, 和聚半乳糖醛酸。药学上可接受的盐还包括碱加成盐, 当存在的酸性质子能够与无机或有机碱反应时形成所述碱加成盐。合适的药学上可接受的碱加成盐包括金属盐, 如由铝, 钙, 锂, 镁, 钾, 钠和锌制成的盐, 或由有机碱制成的盐, 所述有机碱包括伯胺, 仲胺和叔胺, 取代的胺, 包括环胺, 如咖啡因, 精氨酸, 二乙胺, N-乙基哌啶, 组氨酸, 葡糖胺, 异丙胺, 赖氨酸, 吗啉, N-乙基吗啉, 哌嗪, 哌啶, 三乙胺, 三甲胺。所有这些盐可以如下制备: 通过常规方法, 由本发明相应的化合物开始, 例如, 使适当的酸或碱与本发明的化合物反应。除非另有特别的说明, 本发明考虑了所构思的前体药物的药学上可接受的盐。


[0129] 如本文所用, “氢”是指-H; “羟基”指-OH; “氧代”是指=O; “卤素”是指独立地为-F, -Cl, -Br或-I; “氨基”是指-NH₂(见下面对于包含术语氨基的基团, 例如, 烷基氨基的定义), “羟基氨基”是指-NHOH; “硝基”是指-NO₂; “亚氨基”是指=NH(见下面对于包含术语亚氨基的基团, 例如, 烷基氨基的定义); “氰基”指-CN; “叠氮基”是指-N₃; “巯基”是指-SH; “硫代”是指=S, “磺酰氨基”是指-NHS(O)₂- (请参阅下面的包含术语磺酰基的基团, 例如, 烷基磺酰氨基的定义); “磺酰基”是指-S(O)₂- (见下面对于包含术语磺酰基的基团, 如烷基磺酰基的定义), 以及“甲硅烷基”是指-SiH₃ (请参阅下面包含术语甲硅烷基的基团, 如烷基甲硅烷基的定义)。

[0130] 如本文所用, “烯烃”是指任何一类含有一对或多对由双键连接的碳原子(见共价键, 饱和度)的不饱和烃。烯烃如下可被分类: 根据双键是否处于环中(环状), 或为链状(无环的, 或脂族的), 或根据双键的数量(单烯烃, 二烯烃等)。

[0131] 如本文所用, “亚甲基”是指其中一个碳原子键合到2个氢原子的化学物质。-CH₂-基团被认为是标准的亚甲基。在链或环中的亚甲基影响链或环的大小和亲油性。在这种情况下双脱氧也指亚甲基团。特别是2, 3-二脱氧化合物与2, 3-亚甲基相同(2, 3-亚甲基-苷=2, 3-二脱氧-苷)。


[0132] 对于下面的基团, 下面的括号中的下标进一步定义基团的情况如下:“(C_n)”定义基团中碳原子的确切数量(n),“(C≤n)”定义基团中可以存在的碳原子的最大数目(n);“(C_n-n’)”定义了基团中的碳原子的最小数目(n)和最大数目(n’)。例如,“烷氧基(C≤10)”表示具有1至10个碳原子(例如, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9或10)的烷氧基, 或从其中可以衍生的任何范围(例如3-10个碳原子)。类似地,“烷基(C₂-10)”表示具有2至10个碳原子(例如, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10, 或从其中可以衍生的任何范围(例如, 3-10个碳原子))的那些烷基。

[0133] “不与”取代的”修饰语一起使用时,术语“烷基”是指非芳族一价基团,其具有饱和的碳原子作为连接点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,无碳-碳双键或三键,并且无除了碳和氢以外的原子。如下基团: $-\text{CH}_3$ (甲基), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (乙基), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (正丙基), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (异丙基或异-丙基), $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (环丙基), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (正丁基), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (仲丁基或仲-丁基), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (异丁基或异-丁基), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (叔丁基或叔-丁基), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (新戊基),环丁基,环戊基,环己基和环己基甲基是烷基的非限制性实例。术语“取代的烷基”是指非芳族一价基团,其具有饱和的碳原子作为连接点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,无碳-碳双键或三键,并且其中至少一个原子独立选自N,O,F,Cl,Br,I,Si,P和S。下列基团是取代的烷基的非限制性实例: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,和 $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0134] “不与”取代的”修饰语一起使用时,术语“烷二基”指的是非芳族二价基团,其中所述链烷二基以两个 σ -键连接,具有一个或两个饱和碳原子为连接点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,无碳-碳双键或三键,且没有除碳和氢以外的原子。如下的基团, $-\text{CH}_2-$ (亚甲基), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,和,是非限制性的链烷二基的

实例。术语“取代的烷二基”是指非芳香族一价基团,其中烷二基以两个 σ -键连接,具有一个或两个饱和碳原子作为连接的点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,无碳-碳双键或三键,并且其中至少一个原子独立选自N,O,F,Cl,Br,I,Si,P和S。下列基团是取代的烷二基的非限制性例子: $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{Cl})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-$ 。

[0135] “不与”取代的”修饰语一起使用时,术语“烯基”是指一价基团,其具有非芳香性的碳原子作为连接点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,具有至少一个非芳香族碳-碳双键的,无碳-碳三键,并且无除了碳和氢以外的原子。烯基的非限制性实例包括: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (乙烯基), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (烯丙基), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ 。术语“取代的烯基”是指一价基团,其具有非芳香性的碳原子作为连接点,具有至少一个非芳香族碳-碳双键,无碳-碳三键,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,其中至少一个原子独立选自N,O,F,Cl,Br,I,Si,P和S。如下的基团, $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ 和 $-\text{CH}=\text{CHBr}$,为取代的烯基的非限制性例子。

[0136] “不与”取代的”修饰语一起使用时,术语“烯二基”指的是非芳香族二价基团,其中烯二基以两个 σ -键连接,具有两个碳原子作为连接点,是直链或支链型的,环状的,环状或无环结构,具有至少一个非芳香族碳-碳双键,无碳-碳三键,并且无除了碳和氢以外的原子。如下的基团, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$,和,是非限制性烯二基的

实例。术语“取代的烯二基”是指非芳香族二价基团,其中烯二基以两个 σ -键连接,具有两个碳原子作为连接点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,具有至少一个非芳香族碳-碳双键,无碳-碳三键,并且其中至少一个原子独立地选自N,O,F,Cl,Br,I,Si,P和S。如下的下列基团是被取代的烯二基的非限制性实例: $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$,和 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ 。

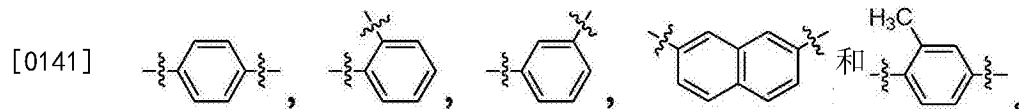
[0137] 当“不与”取代的”修饰语一起使用时,所述术语“炔基”是指一价基团,其具有非芳

香性的碳原子作为连接点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,具有至少一个碳-碳三键,和没有除碳和氢以外的原子。如下的基团, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CC_6H_5$ 和 $-CH_2C\equiv CCH_3$, 是炔基的非限制性例子。术语“取代的炔基”是指一价基团,其具有非芳香性的碳原子作为连接点和至少一个碳-碳三键,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,并且其中至少一个原子独立地选自下组: N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 和 S。如下的基团, $-C\equiv CSi(CH_3)_3$ 是取代的炔基的非限制性示例。

[0138] 不与“取代的”修饰语一起使用时,术语“炔二基”指的是非芳香族二价基团,其中炔二基以两个 σ -键连接,具有两个碳原子作为连接点,是直链或支链型的,环状的,环状或无环结构,具有至少一个碳-碳三键,且没有除碳和氢以外的原子。如下的基团, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$ 和 $-C\equiv CCH(CH_3)-$ 是炔基的非限制性例子。术语“取代的炔二基”是指非芳香族二价基团,其中炔二基以两个 σ -键连接,具有两个碳原子作为连接点,是直链或支链的,环状的,有环或无环结构,具有至少一个碳-碳三键,并且其中至少一个原子独立地选自 N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 和 S。如下的基团 $-C\equiv CCFH-$ 和 $-C\equiv CCH(Cl)-$ 是取代的炔二基的非限制性实例。

[0139] 当不与“取代的”修饰语一起使用时,所述术语“芳基”是指一价基团,具有芳族碳原子作为连接点,所述碳原子形成六元芳环结构的部分,其中环原子全部是碳,并且其中一价基团不包含除碳和氢以外的原子。芳基的非限制性实例包括苯基(Ph), 甲基苯基, $C_6H_3(CH_3)_2$ (二甲基苯基), $-C_6H_4CH_2CH_3$ (乙基苯基), $-C_6H_4CH_2CH_2CH_3$ (丙基苯基), $-C_6H_4CH(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH(CH_2)_2$, $-C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$ (甲基乙基苯基), $-C_6H_4CH=CH_2$ (乙烯基苯基), $-C_6H_4CH=CHCH_3$, $-C_6H_4C\equiv CH$, $-C_6H_4C\equiv CCH_3$, 萘基和从联苯衍生的一价基团。术语“取代的芳基”指一价基团,具有芳族碳原子作为连接点,所述碳原子形成六元芳环结构的部分,其中环原子全部是碳,并且其中一价基团还具有独立选自下组的至少一个原子: N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, S。取代的芳基的非限制性实例包括如下基团: $-C_6H_4F$, $-C_6H_4Cl$, $-C_6H_4Br$, $-C_6H_4I$, $-C_6H_4OH$, $-C_6H_4OCH_3$, $-C_6H_4OCH_2CH_3$, $-C_6H_4OC(O)CH_3$, $-C_6H_4NH_2$, $-C_6H_4NHCH_3$, $-C_6H_4N(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH_2OH$, $-C_6H_4CH_2OC(O)CH_3$, $-C_6H_4CH_2NH_2$, $-C_6H_4CF_3$, $-C_6H_4CN$, $-C_6H_4CHO$, $-C_6H_4CO_2H$, $-C_6H_4CO_2CH_3$, $-C_6H_4CONH_2$, $-C_6H_4CONHCH_3$ 和 $-C_6H_4CON(CH_3)_2$ 。

[0140] 不与“取代的”修饰语一起使用时,术语“芳二基”指二价基团,其中芳二基以两个 σ -键连接,具有两个芳族碳原子作为连接点,所述碳原子构成一个或更多的部分六元芳环结构的部分,其中环原子全部是碳,并且其中一价基团不包含除碳和氢以外的原子。芳二基的非限制性实例包括:



[0142] 术语“取代的芳二基”是指二价基团,其中芳二基以两个 σ -键连接,具有两个芳族碳原子作为连接点,所述碳原子构成一个或更多的六元芳环结构的部分,其中环原子全部是碳,并且其中二价基团还具有独立选自下组的至少一个原子: N, O, F, Cl, Br, I, Si, P 和 S。

[0143] 不与“取代的”修饰语一起使用时,术语“芳基烷基”是指一价基团-烷二基-芳基,其中术语烷二基和芳基各自以与上述提供的定义一致的方式使用。芳基烷基的非限制性实例是: 苯基甲基(苄基, Bn), 1-苯基乙基, 2-苯基-乙基, 茚基和 2,3-二氢-茚基, 前提是, 只要每种情况下的连接点是饱和碳原子之一, 茚基和 2,3-二氢-茚基是只芳基烷基。当术语“芳

和S。如下基团, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$ (羧基), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (甲基羧基), $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (氨基甲酰基), $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}$ -吡啶基, $-\text{CO}$ -咪唑基和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}_3$, 为取代的酰基的非限制性例子。术语“取代酰基”包含, 但不限于“杂芳基羰基”基团。

[0150] 当不与“取代的”修饰语一起使用时, 所述术语“烷叉基”是指二价基团 $=\text{CRR}'$, 其中所述烷叉基以一个 σ -键和一个 π -键连接, 其中R和R'独立地为氢, 烷基, 或者R和R'一起代表烷二基。烷叉基的非限制性实例包括: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 和 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。术语“取代的烷叉基”是指基团 $=\text{CRR}'$, 其中所述烷叉基以一个 σ -键和一个 π -键连接, 其中R和R'独立地为氢, 烷基, 取代的烷基, 或者R和R'一起代表取代的烷二基, 条件是R和R'中任意一个是取代的烷基, 或者R和R'合在一起代表取代的烷二基。

[0151] 不与“取代的”修饰语一起使用时, 术语“烷氧基”指基团 $-\text{OR}$, 其中R是烷基, 如上面对所述术语的定义。烷氧基的非限制性实例包括: $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{O}$ -环戊基和 $-\text{O}$ -环己基。术语“取代的烷氧基”是指基团 $-\text{OR}$, 其中R是取代的烷基, 如上面对所述术语的定义。例如, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 是取代的烷氧基。

[0152] 此外, 组成本发明的化合物的原子意在包括这样的原子的所有同位素形式。同位素, 如本文所使用, 包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通过一般实例并且非限制性的方式进行说明, 氢的同位素包括氘和氚, 并且碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。类似地, 可以构思, 本发明的化合物的一个或多个碳原子可以被硅原子所取代。此外, 可以构思, 本发明的化合物的一个或多个氧原子可以被硫或硒原子替代。

[0153] 在其中立体化学没有明确地说明的结构中, 假定要求保护任一立体化学和所有异构体。

[0154] 在本申请中所示的结构的原子的任何未定义化合价隐含地代表氢原子键合到原子。

[0155] 术语“保护基团”, 作为被用在说明书和/或权利要求中的术语, 是在传统的化学意义上用作基团, 其在所期望的反应的特定条件下可逆地使官能团不反应, 并且被理解为不是H。所需的反应后, 保护基团可以被去除, 以使保护的官能基团脱保护。所有的保护基团在诸多条件下应该是可去除的(因此, 不稳定的), 不降解相当比例的所合成的分子。与保护基团相反, “封端基团”永久地结合到分子的片段, 以防止所述片段的任何进一步的化学转化。应当注意, 由保护基保护的官能团可以是或可以不是被称为保护基团的一部分。

[0156] 保护基团包括但不限于: 醇的保护基团: 乙酰基, 乙酸根(AC), β -甲氧基乙氧基甲基醚(MEM), 甲氧基甲基醚(MOM), 对甲氧基苄基醚(PMB), 甲硫基甲基醚, 新戊酰基(PIV), 四氢吡喃(THP), 硅烷基醚(包括但不限于三甲基甲硅烷基(TMS), 叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS), 三异丙基甲硅烷基(TIPS)醚), 甲基醚和乙氧基乙基醚(EE)。胺的保护基团: 苄氧羰基(CBZ)基团, 对甲氧基苄氧羰基(Moz或MeOZ), 叔丁氧羰基(BOC), 9-苄基甲氧基羰基(FMOC)基团, 苄基(Bn)基团, 对甲氧基苄基(PMB), 二甲氧苄基(DMPM), 对甲氧基苯基(PMP)基团, 对甲苯磺酰基(TS)基团, 及其他磺酰胺类物质(Nosyl&Nps)基团。羰基的保护基团: 缩醛, 缩酮, 缩羧酯, 和二噁烷。羧酸的保护基团: 烷基酯, 芳基酯, 硅烷基酯。末端炔烃的保护是以Favorskii反应保护成丙炔醇形式。这些和其他考虑的保护基团在Wuts和Greene

[16]的书籍中关于保护基团的部分描述。

[0157] 术语“离去基团”，作为被用在说明书和/或权利要求中的术语，是在特定的反应中从被认为是底物的保留或主体部分的原子而被脱离的原子或基团(带电或不带电的)。

[0158] 离去基团包括，但不限于： NH_2^- (胺)， CH_3O^- (甲氧基)， HO^- (羟基)， CH_3COO^- (羧酸根)， H_2O (水)， F^- ， Cl^- ， Br^- ， I^- ， N_3^- (叠氮化物)， SCN^- (硫氰酸根)， NO_2 (硝基)，甲苯磺酰基(Ts)的基团，和保护基团。

[0159] 术语“反应物”指的是活性化合物，包括但不限于反应性化合物，所述化合物经反应在药物的官能团(例如丙泊酚的羟基的)，产生连接基团中间体。“连接基团中间”被化学连接于药物(例如丙泊酚)，并且，在进一步反应，产生连接基团作为产品(它可以在一个或多个步骤来完成)。“连接基团”连接的缀合物的组成部分，如本文中所述的糖-药物缀合物。

[0160] 术语“有效的”，作为被用在说明书和/或权利要求书中的术语，表示足以实现所希望的，或期望的结果。

[0161] 当用作化合物的修饰词时，术语“水合物”是指所述化合物具有小于一个(例如半水合物)，一个(例如一水合物)或者多于一个(例如二水合物)与各化合物的分子缔合水分子，如在所述化合物的固体形式中。

[0162] 第一化合物的“同分异构体(异构体)”是指单独的化合物，其中每分子含有与第一化合物相同的组成原子，但其中所述原子在三维空间中的构型不同。

[0163] 如本文所用，术语“患者”或“受试者”指活的哺乳动物生物体，例如人，猴，牛，绵羊，山羊，狗，猫，小鼠，大鼠，豚鼠，或转基因物种。在某些实施方案中，患者或受试者是灵长类动物。人受试者的非限制性实例是成人，少年，婴儿和胎儿。

[0164] 如本文所用，术语“前体药物”是指药理物质(药物)，其以非活性(或显著较低活性)的形式给药。一旦给药，所述前体药物是在体内代谢成活性代谢物。使用前体药物的潜在的基本原理一般是针对吸收，分布，代谢和排泄(ADME)的优化。前体药物通常是被设计为提高口服生物利用度，胃肠道吸收不良通常是限制因素。此外，使用前体药物策略提高了药物针对其预期的目标的选择性。

[0165] “药学上可接受”是指可用于制备药物组合物，其通常是安全，无毒的并且在生物学上或其它方面符合需要，且包括兽医学使用可接受以及人类医药使用可接受。

[0166] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，其是药学上可接受的，如上面所定义的，并且其具有期望的药理学活性。这样的盐包括与无机酸或与有机酸形成的酸加成盐，所述无机酸如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等，所述有机酸例如1,2-乙二磺酸，2-羟基乙磺酸，2-萘磺酸，3-苯基丙酸，4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)，4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸，乙酸，脂肪族一羧酸和二羧酸，脂肪族硫酸，芳香族硫酸，苯磺酸，苯甲酸，樟脑磺酸，碳酸，肉桂酸，柠檬酸，环戊烷丙酸，乙磺酸，富马酸，葡庚糖酸，葡糖酸，谷氨酸，乙醇酸，庚酸，己酸，羟萘甲酸，乳酸，十二烷基硫酸，马来酸，苹果酸，丙二酸，扁桃酸，甲磺酸，粘康酸，邻(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸，草酸，对氯苯磺酸，苯基取代的链烷酸，丙酸，对甲苯磺酸，丙酮酸，水杨酸，硬脂酸，琥珀酸，酒石酸，叔丁基乙酸，三甲基乙酸等。药学上可接受的盐还包括碱加成盐，当存在的酸性质子能够与无机或有机碱反应时形成所述碱加成盐。可接受的无机碱包括氢氧化钠，碳酸钠，氢氧化钾，氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，氨丁三醇，N-甲基葡糖胺等。应当认识到，形成本发明

任何盐的一部分的具体的阴离子或阳离子并非关键,只要所述盐作为整体是可药用的即可。药学上可接受的盐及其制备方法和它们的使用方法的其它实例列于Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use(P.H.Stahl&C.G.Wermuth主编,Verlag Helvetica Chimica Acta,2002)[17]。除非另有特别的说明,本发明考虑了所构思的前体药物的药学上可接受的盐。

[0167] 如本文所用,“占优势的对映体”是指化合物包含至少约85%的对映体,或者更优选至少约90%的对映体,甚至更优选至少约95%的对映体,或者最优选至少约99%的对映体。类似地,短语“基本上无其它旋光异构体”是指所述组合物含有至多约15%的其它对映体或非对映体,更优选至多约10%的其它对映体或非对映体,甚至更优选至多约5%的另对映异构体或非对映体,并且最优选至多约1%的其它对映体或非对映体。

[0168] 如本文所用,“占优势的端基差向异构体”是指化合物包含至少约85%的端基差向异构体,或更优选至少约90%的端基差向异构体,甚至更优选至少约95%的端基差向异构体,或者最优选至少约99%的端基差向异构体。类似地,短语“基本上无其它旋光异构体”是指所述组合物含有至多约15%的其它端基差向异构体,更优选至多约10%的其它端基差向异构体,甚至更优选至多约5%的其它端基差向异构体,和最优选至多约1%的其它端基差向异构体。

[0169] “预防”或“防止”包括:(1)抑制受试者或患者中的疾病的发作,所述受试者或患者可以处于患有疾病风险中和/或易患疾病,但还没有经历或显示所述疾病的任何或全部的病理或症状,和/或(2)减缓受试者或患者的疾病的病理或症状的发作,所述受试者或患者可以处于患有疾病风险中和/或易患疾病,但还没有经历或显示所述疾病的任何或全部的病理或症状。

[0170] 当用于描述原子时,术语“饱和”是指原子仅通过单键方式连接至其他原子。

[0171] “立体异构体”或“旋光异构体”是给定化合物的同分异构体,其中相同的原子与相同的其它原子键合,但其中所述原子在三维空间中的构型不同。“对映体”是给定化合物的立体异构体,其是彼此的镜像,像左手和右手。“非对映体”是给定化合物不是对映体的立体异构体。

[0172] 对映异构体是这样一种化合物,其分别具有被说明具有“光学活性”的属性,由具有至少一个手性中心(几乎总是碳原子)的分子组成。如果一个特定的化合物是右旋的,其对映体将是左旋的,反之亦然。事实上,对映异构体旋转偏振光的程度相同,但方向相反。“右旋”和“左旋”(也被称为左旋现象)是分别指,顺时针(为右旋)或逆时针(为左旋)旋转平面偏振光的属性。具有右旋的化合物被称为“右旋的”,而具有左旋的化合物被称为“左旋的”。

[0173] 在化合物右旋或左旋程度的衡量标准就是称为“旋光度” $[\alpha]$ 的量。右旋化合物具有正旋光度,而左旋化合物具有负的旋光度。两种对映体具有大小相等、方向相反的旋光度。右旋化合物前缀“(+)”或“d-”。同样,左旋化合物通常前缀“(-)”或“l-”。这些“d-”和“l-”前缀不应该与“D-”和“L-”前缀混淆,所述“D-”和“L-”前缀基于每个对映体的实际构型,从天然存在的(+)-化合物合成的版本被认为是D-型。所述化合物的对映异构体的混合物前缀“(±)”。化合物的对映异构体的等量混合物被认为是“无光学活性的”。

[0174] 本发明构思如下:针对立体化学没有被定义的任何手性立体中心或轴,手性立体

中心或轴可存在的形式是它的R型,S型,或R和S型的混合物,包括外消旋的混合物和非外消旋混合物。

[0175] 本发明考虑了以“治疗有效量”或“药学有效量”存在的上述组合物,所述量表示如下量,当给予受试者或患者以治疗疾病时,所述量足以实现针对疾病的治疗或改善疾病或病症(例如,减轻疼痛)的一种或多种症状。

[0176] 如本文所用,术语“治疗”和“医治”并不局限于以下情况,在所述情况中,受试者(如病人)被治愈,疾病被根除。相反,本发明还考虑以下治疗,所述治疗仅仅减少症状,改善(在一定程度上)和/或延迟疾病进展。本发明不受限于以下实例,所述实例中的疾病或痛苦被治愈。本发明足以减轻症状。

[0177] “受试者”是指任何哺乳动物,优选人类患者,家畜或家养宠物。

[0178] 在一个具体实施方案中,术语“药学上可接受的”是指经联邦或州管理机构批准的、或者在美国药典或其它公认的药典中列举的、用于动物,更特别是用于人的。在一个实施方案中,本发明的制剂含有其他成分不仅仅是糖基化的药物,其包括但不限于载波。术语“载体”是指稀释剂,佐剂,辅药或赋形剂,采用所述载体可以给药活性化合物。这样的药物载体可以是液体,例如水和油,包括源于石油,动物,植物或合成的油,如花生油,大豆油,矿物油,芝麻油等。药物载体可以是盐水,阿拉伯树胶,明胶,淀粉糊,滑石粉,角蛋白,胶体二氧化硅,尿素等。另外,辅助剂,稳定剂,增稠剂,润滑剂和着色剂都可以使用。当对受试者给药时,所述药学上可接受的载体优选地是无菌的。当活性化合物静脉内给药时,水可以是载体。盐溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液也可以用作液体载体,特别是用于注射溶液。合适的药物载体还包括如下赋形剂,如淀粉,葡萄糖,乳糖,蔗糖,明胶,麦芽,稻谷,面粉,白垩,硅胶,硬脂酸钠,单硬脂酸甘油酯,滑石粉,氯化钠,脱脂奶粉,甘油,丙二醇,水,乙醇等。本发明组合物,如果需要,还可以含有少量润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0179] 药学上可接受的糖包括但不限于蔗糖,葡萄糖,麦芽糖,半乳糖,鼠李糖和乳糖。药学上可接受的糖醇包括但不限于甘露糖醇,木糖醇,和山梨糖醇。

[0180] 缩写:

[0181] C_0 -在时间0的初始浓度,经推算得到。

[0182] $T_{1/2}$ -亲类似物药物的半衰期。

[0183] CL_p -总身体清除率的估算值, $CL_p = \text{剂量} / AUC_{inf}$

[0184] V_{dss} -分布容量的估算值; $V_{dss} = \text{剂量} / AUC_{inf}$

[0185] AUC_{last} -时间与浓度的曲线下面积,对应于最后检测的浓度

[0186] AUC_{inf} -时间与浓度的曲线下面积,用浓度外推至无穷大

[0187] MRT_{inf} -当药物浓度曲线外推至无穷大时的平均停留时间。

[0188] LLOQ-定量下限

[0189] n.d.-未检出

[0190] 试验

[0191] 由于丙泊酚给药上的问题,我们决定制备丙泊酚的糖基化的前体药物。据认为,这些类似物将有更大的水溶解度,并与酚的糖基化,所经历的患者因药物的酸度的疼痛会减轻。最初试图在各种条件下直接糖基化丙泊酚,但是,均以失败告终,可能是由于苯基环系统上的2,6二异丙基(图2)产生的空间位阻。

[0192] 使用更少空间需求的烯糖、如三-0-乙酰葡萄糖烯糖也以失败告终,但在这种情况下,提供了意想不到的在丙泊酚C-4的C-糖基化产物,其具有近似3:1的端基差向异构体比例(图2)。

[0193] 因为丙泊酚本身表现不良,决定设计丙泊酚类似物,其将具有以下属性:1)含有碳水化合物和2)将使用试剂连接至丙泊酚,所述试剂体积小以尽量减少丙泊酚的异丙基的空间影响。

[0194] 所述碳水化合物在体内酶水解后,用于将碳水化合物连接至丙泊酚的剩余部分会迅速消除本身,从而释放了丙泊酚本身。

[0195] 所述设计的一个简单的例子可以在图3中得以体现。可以采用多种碳水化合物,并且,所述碳水化合物的酶水解后,如果 $n=2$ 或 3 , $X=O$ 或可能的 NH ,丙泊酚应迅速通过分子内的环化反应而释放出来。

[0196] 因此,基于这个基本的设计可以制备各种类似物。如图4中所示,可以通过改变进行诸多不同的组合:1)碳水化合物(葡萄糖,半乳糖,甘露糖等,以及二糖如麦芽糖,乳糖等),2)端基差向异构体(α 或 β),3)系绳基团的长度(n)和4)连接基团的类型;如碳酸酯($X=O$),硫代碳酸酯($X=S$),氨基甲酸酯($X=NH$,或 NR ,其中 $R=$ 烷基,芳基等)。参见图4。(注:这并不意味着排除支链型的系绳基团,也不意味着排除从氨基甲酸酯产生支链型的系绳基团,例如, $X=NR$ 的氨基甲酸酯)。

[0197] 制备上述(图4中)的类型的类似物的初始尝试开始于1-烯丙基四-0-乙酰基- β -吡喃葡萄糖苷5的已知制备(Tronchet, J. M. J.; Zsely, M.; Geoffroy, M. Carbohydr. Res. 1995, 275, 245-258)[16]。将5氧化为醛6,然后还原,提供必要的被系绳基团修饰的乙醇($n=2$ 时从图4),7(图5),都得到良好的产率。

[0198] 丙泊酚是由第一处理丙泊酚用三光气(这是碳酸盐)在吡啶和二氯甲烷形成,原位,丙泊酚的氯甲酸酯(图6),连接于系绳基团修饰的碳水化合物7。被系绳基团修饰的碳水化合物7的加成以非常好的收率干净地提供了碳酸酯8。在保持碳酸酯完好的同时,乙酸酯的水解可通过将碳酸酯8溶解在甲醇中,加入无水 $NaHCO_3$,并将混合物温热至接近回流数小时来完成。应当指出的是 $NaHCO_3$ 通常含有2-5%的 Na_2CO_3 作为杂质而这可能导致乙酸酯的水解。

[0199] 类似物9丙基版本可以如下制备:首先由烯炔5的硼氢化反应制备7,1-(丙-3-醇)四-0-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖10的丙基版本,接着用过氧化氢进行氧化工作(图7)。

[0200] 以类似于乙基被系绳基团修饰的类似物9的方式,丙泊酚的氯甲酸酯是在原位制备,接着加成1-(丙-3-醇)-四-0-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖10,以顺利形成倒数第二的碳酸酯11和良好的收率(图8)。用甲醇中的 $NaHCO_3$,再次顺利地去除保护性的乙酸酯,以良好的收率提供 β 碳酸酯类似物12。

[0201] 氨基甲酸酯类似物可以用类似的方法制备。1-(2-溴乙基)-四-0-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖13可以优良收率转化为叠氮化物14,而叠氮化物14又可以通过氢化作用(图9)减少到铵甲苯磺酸盐15。这样的盐,不经纯化直接使用,可以与前面描述的碳酸酯相同的方式、被转化为丙泊酚氨基甲酸酯16。如同采用四乙酰基碳酸酯8和11,用 $NaHCO_3$ 在甲醇中进行的16的乙酸酯的水解顺利地以良好的收率提供目标丙泊酚氨基甲酸酯类似物17。

[0202] 上述的丙泊酚碳酸酯类似物9和12的二糖版本可以类似地如下制备:以1-烯丙基

七-0-乙酰基- β -麦芽糖18开始(图10),以制备所需的1-(乙-2-醇)七乙酰基麦芽糖20和1-(丙-3-醇)七乙酰基麦芽糖21。

[0203] 以与单糖的类似物9和上述12相同的方式制备丙泊酚的被系绳基团修饰的二糖类类似物的制剂。丙泊酚的氯甲酸酯形成之后,采用醇20或21处理,以分别提供碳酸酯22或23(图11)。再次,用 NaHCO_3 的甲醇溶液在升高的温度,完成所述保护性乙酸酯的水解,,以便以良好的收率提供所需的丙泊酚的二糖类类似物24和25。

[0204] 最后,所有的丙泊酚的被系绳基团修饰的糖基化类似物已全部在碳水化合物处为 β 构型; α 类似物还可以由这种方法制备,但是有几个微妙的变化(图12)。已知的是,采用烯丙醇和酸形成葡萄糖C-1的烯丙基官能团,之后乙酰化,提供占优势的 α 端基差向异构体。酰化提供了关键烯丙基中间体26,其可以异构体纯地得到(Tronchet等)[16]。至于其 β 异构体,烯丙基中间体可方便地通过两个步骤转化为1-(2-羟基乙基)吡喃葡萄糖类似物28或通过单一步骤转化为1-(3-羟丙基)吡喃葡萄糖29。

[0205] 从系绳基团修饰的单糖28和29形成碳酸盐30和31被证明是成功的(图13),并在甲醇中用 NaHCO_3 ,以非常好的收率提供最后的 α 类似物32和33。

[0206] 表3显示了制备的丙泊酚类似物各自的结构和各自在 D_2O 中的溶解度,用 $^1\text{H-NMR}$ 采用3-(三甲基甲硅烷基)-1-丙磺酸的钠盐(DSS)作为内标。不幸的是,在准备饱和溶液时,所有类似物(除了两个(17和33))、包括丙泊酚本身提供的溶液都不能过滤。这样得到的肥皂水样溶液被稀释至乳白色,并进一步被稀释,直到视觉可见的乳光消失。溶解度数据的检验定性地表明,氨基甲酸酯官能团与其相应的碳酸酯相比发挥负面作用;较短乙基系绳基团比其对应丙基系绳基团(9与12,32与33)更为有利,而 α 构型似乎有超过其对应的 β 构型的更好的水溶性(9与32,12与33)。

[0207] 在对大鼠的药代动力学研究中,大鼠的行为构成了多项令人振奋的观察结果(表4)。对照,丙泊酚,通过肌肉注射、采用30毫克/千克(0.168毫克/公斤)、以5% cremaphor 溶液的形式给药;对于所有的碳酸酯类似物,大鼠们都在10分钟输注后酣睡3至7分钟,输注后26-35分钟恢复,与两倍摩尔浓度的丙泊酚相比非常有利。由于其水溶性差,氨基甲酸酯17不得不采用助溶剂(10%吐温80),所述类似物其载体中获得差的结果。

[0208] 从雄性Sprague-Dawley大鼠研究的药代动力学细节的结果(表5A和B,表6和表7)表明前体药物在大鼠血液中的浓度(表6)和丙泊酚的浓度(表7)随着时间的推移的情况。很明显,碳酸酯类似物9,12,24,25,32和33都作为非常有效的前体药物,在输注后几分钟之内释放丙泊酚。

[0209] 在一个实施方案中,本发明涉及合成丙泊酚的衍生物的方法。

[0210] 额外的工作描述下面和在试验部分,所有都是一次完成,因此是未优化。所列的产率应被视为最低。

[0211] 图14显示了比较本发明的单一碳水化合物系绳基团和支链系绳基团实施例的示意图。

[0212] 这种类型的支链型被系绳基团修饰的类似物的制备应用已经描述的方法应该是相当显而易见的。2-亚甲基1,3-丙二醇在酸性条件下的双-糖基化类似于本文针对烯丙醇所描述的,应提供在图15所示的双加合物。

[0213] 如为烯丙醇的情况下,所述中间被设置为提供两种不同长度被系绳基团修饰的类

似物。在与本文中所描述的相似的条件下进行硼氢化反应,接着进行氧化处理,应该提供更长的双支链型被系绳基团修饰的双-糖基化物图16。

[0214] 或者,所述烯烃的氧化裂解(用臭氧或 $O_3/O_4/NaIO_4$,如下面所显示)以形成中间体酮,然后还原(采用,例如,在甲醇中的 $NaBH_4$)成仲醇羟基,应该流畅地提供更短的在图17所示的两个被系绳基团修饰的例子。

[0215] 最后,从支链型被系绳基团修饰的碳水化合物制备丙泊酚碳酸盐应该在已经描述过的类似的条件下进行。原位制备丙泊酚的氯甲酸酯,接着加成支链型被系绳基团修饰的碳水化合物应提供丙泊酚的倒数第二位相对应的碳酸酯。在温和的条件下除去碳水化合物乙酸酯保护基团(在这种情况下,在温甲醇中采用碳酸氢钠)应提供目标支链型被系绳基团修饰的类似物,如图18所示。

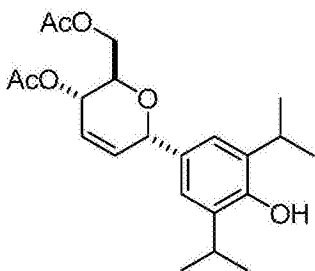
实施例

[0216] 提供下面的实施例以证明和进一步说明本发明某些优选的的实施例和方面,并且不应当被解释为限制其范围。

[0217] 通则。 1H 和 ^{13}C NMR光谱是在Varian Mercury300或400兆赫光谱仪得到的。化学位移以根据内部标准的每百万份数(ppm)记录;或者2,2-二甲基-2-硅戊-5-磺酸钠盐(DSS, 0.00ppm时,用于 D_2O),四甲基硅烷(TMS, 0.00ppm,用于所有其他溶剂),或根据溶剂残留峰($CDCl_3$, 7.26ppm,在 1H NMR中, 77.23ppm,在 ^{13}C NMR中,丙酮, 2.05ppm,在 1H 中, 29.84ppm,在 ^{13}C 中, DMSO, 2.50ppm,在 1H 中, 39.52ppm,在 ^{13}C 中; D_2O 4.79ppm,在 1H 中, 甲醇3.31ppm,在 1H 中, 49.00在 ^{13}C 中)[Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. J. *Org. Chem.*, 1997, 62, 7512-7515]作为内标物[17]。 1H NMR中报告的方式如下:化学位移,多重性(s=单峰, d=双峰, t=三重峰, q=四重峰, m=多重峰, br=加宽, dd=双重的双峰等);偶合常数(以多样性的顺序)。偶合常数(J值)以赫兹计(Hz)。各 ^{13}C 的化学位移的多重性(根据连接的质子)被报告如下, q(甲基碳, 即, CH_3), t(CH_2), d(CH)和s(季碳)。所有的化学品购自Sigma-Aldrich公司;所有溶剂自Pharmco-AAPER购买。将THT在二苯甲酮羰基钠(sodium benzophenone ketyl)上干燥和蒸馏,二氯甲烷液硫酸钙干燥和蒸馏。所有反应均通过硅胶60F254(Merck)上的薄层层析监测;检测采用紫外线,用溶液喷雾后炭化,所述溶液由4.7克硫酸铈铵和5.6毫升浓硫酸稀释至100毫升而制成。对于快速柱色谱法,使用硅胶60, 230-400目,购自Mallinckrodt。使用Bellingham+Stanley ADP-220旋光仪获得旋光度。LC-MS试验采用耦合到Agilent1200系列HPLC系统的Agilent1600系列LC/MS离子阱质谱仪进行。质谱仪在正离子模式下采用电喷雾电离(ESI)源操作。HPLC系统配备了Eclipse XDB-C18柱(安捷伦; ID4.6毫米,长度为50毫米,粒径1.8 μ m)。用作洗脱剂的溶剂为:含0.2%甲酸的水,和含0.2%甲酸的乙腈。

[0218] 实施例1

[0219]

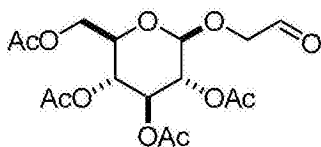


3

[0220] 丙泊酚1(0.430克)和三-O-乙酰葡萄糖烯糖(0.720克)溶解在 CH_2Cl_2 中,所述溶液冷却至 -78°C ,加入 BF_3OEt_2 (0.025克)。将溶液搅拌1小时之后,缓慢升温至 0°C ,历经另一小时的过程。将反应物用2毫升饱和 NaHCO_3 猝灭,用 CH_2Cl_2 (50mL)稀释所述反应,丢弃水溶液,有机部分用 NaHCO_3 (50毫升),盐水(25mL)洗涤一次,干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩。粗产物随后通过硅胶柱色谱(25%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,以提供0.390克(41%)3,为黄色浆液。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.26(d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 2.07(s, 3H), 2.12(s, 3H), 3.15(qq, $J=6.9$, 6.9Hz, 2H), 3.93(ddd, $J=2.6, 6.1, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.18(1H)和4.28(1H)(ABq, $J_{\text{AB}}=12.0\text{Hz}$, 在4.18和4.28的峰进一步裂分成d, 分别对应于 $J=6.1\text{Hz}$ 和 2.6Hz), 5.04(s, 1H, OH), 5.13(br s, 1H), 5.44(ddd, $J=1.4, 1.4, 9.2\text{Hz}$, 1H), 5.83(1H)和5.93(1H)(ABq, $J_{\text{AB}}=10.2\text{Hz}$; 在5.83和5.93的峰进一步裂分成dd, 分别对应于 $J=1.4, 2.2\text{Hz}$ 和 $1.4, 1.7\text{Hz}$), 7.00(s, 2H); ^{13}C NMR(75.4MHz, CDCl_3) δ 21.1(q), 21.3(q), 22.9(q, 4C), 27.4(d, 2C), 64.1(t), 65.9(d), 75.0(d), 78.1(d), 123.2(d), 124.8(d), 131.7(s), 133.4(d, 2C), 134.0(s, 2C), 150.5(s), 170.7(s), 171.3(s)。

[0221] 实施例2

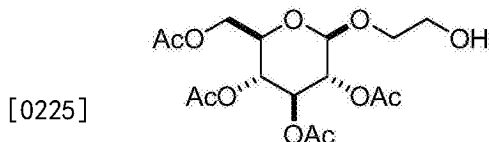
[0222]



6

[0223] 1-烯丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷5(2.66克)溶解在30毫升THF,加入30毫升水和0.871克(0.02当量)的4%的 OsO_4 溶液。将反应混合物在室温下搅拌45分钟,在这之后,加入 NaIO_4 (2.93克,2当量,溶解于少量水中)溶液,历经20分钟的过程。将反应物再搅拌1.5小时,并然后倒入30毫升二氯甲烷中,将溶液用水(30mL)和盐水(20mL)洗涤一次。然后将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,将得到的浆液用硅胶柱色谱法(梯度1:1乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供2.13克(80%)1-(2'-氧基乙基)2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷6,为无色油状物,静置后固化。 $[\alpha]_D^{18}-22.7^\circ$ (c 1.11, CH_2Cl_2); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.02(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.09(s, 6H), 3.73(ddd, $J=2.2, 5.0, 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.09-4.32(m, 4H), 4.60(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.09(dd, $J=9.4, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.10(dd, $J=7.7, 9.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(dd, $J=9.4, 9.4\text{Hz}$, 1H), 9.68(s, 1H); ^{13}C NMR(75.4MHz, CDCl_3) δ 20.7(q), 20.7(q), 20.8(q, 2C), 61.8(t), 68.4(d), 71.0(d), 72.2(d), 72.6(d), 74.3(t), 101.1(d), 169.6(s), 169.7(s), 170.4(s), 170.8(s), 200.1(d)。

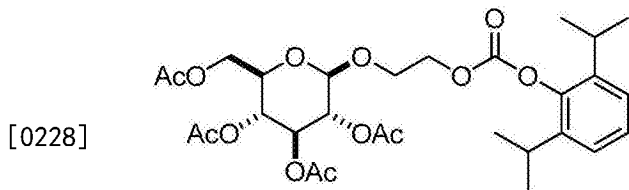
[0224] 实施例3



7

[0226] 1-(2'-乙氧基)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷6(1.80克)溶解在20ml 甲醇中并冷却至0℃。然后加入硼氢化钠(0.210克,1.2当量),历经30分钟的过程,在这之后,由TLC判断,反应似乎完成。然后加入乙酸(1毫升),并在减压下除去溶剂。然后将残余物溶解在50ml二氯甲烷和50ml水中,弃去水,并用20ml盐水洗涤有机层一次。然后将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,并浓缩。得到的残渣用硅胶柱色谱法(梯度1:1乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供1.42克(78%)1-(乙-2'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷7,为无色泡沫状物。 $[\alpha]^{20}_D - 7.0^\circ$ (c1.00, 二氯甲烷); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 2.01(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.45(br s, 1H, OH), 3.85(dd, J=Hz, 1H), 4.20(app. d, J=4.1Hz, 2H), 4.55(d, J=7.8Hz, 1H), 5.02(dd, J=7.8, 9.6Hz, 1H), 5.07(dd, J=9.6, 9.9Hz, 1H), 5.23(dd, J=9.6, 9.6Hz, 1H); ¹³C NMR(100.6MHz, CDCl₃) δ 20.8(q, 4C), 62.1(t), 62.2(t), 68.5(d), 71.5(d), 72.0(d), 72.8(d), 73.2(t), 101.6(d), 169.6(s), 169.7(s), 170.4(s), 170.8(s)。

[0227] 实施例4

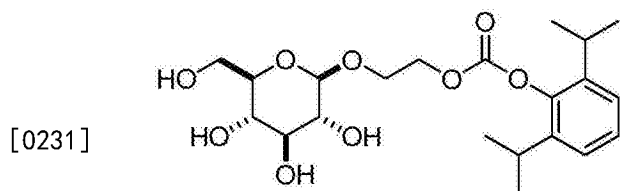


8

[0229] 三光气(0.416克)溶解在3毫升二氯甲烷中并冷却至-78℃。制备丙泊酚(0.812克),吡啶(1.661克)和二氯甲烷(2ml)的溶液,并将其加入到三光气溶液。反应混合物然后缓慢温热至室温并搅拌30分钟。然后将混合物冷却回到-78℃,加入溶解在3毫升二氯甲烷中的1-(乙-2'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷7(1.100克)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应混合物倒入50毫升二氯甲烷,各自用5%的HCl(50毫升),饱和硫酸铜(25毫升),水(25毫升),碳酸氢钠(25毫升)和盐水洗涤一次。然后将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱法(梯度在己烷中的30%丙酮至10%丙酮),得到的油状物进行纯化,以提供1.63克(78%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)乙基)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷8,为无色泡沫状物。 $[\alpha]^{21}_D - 13.3^\circ$ (c1.02, CH₂Cl₂); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.22(d, J=7.0Hz, 12H), 2.02(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.01(qq, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 3.71(ddd, J=2.3, 4.8, 9.5Hz, 1H), 3.87(ddd, J=4.0, 7.3, 11.3Hz, 1H), 4.11(ddd, J=3.6, 7.9, 11.3Hz, 1H), 4.15(1H)和4.28(1H)(ABq, J_{AB}=12.5Hz; 在4.15的峰进一步裂分成d, J=2.3Hz, 在4.28的峰进一步裂分成d, J=4.8Hz), 4.34-4.44(m, 2H), 4.57(d, J=8.1Hz, 1H), 5.04(dd, J=9.5, 9.9Hz, 1H), 5.22(dd, J=9.5, 9.9 Hz,

1H), 7.15(d, J=8.6Hz, 1H), 7.16(d, J=6.4Hz, 1H), 7.23(dd, J=6.4, 8.6Hz, 1H); ¹H NMR (300MHz, d₄-甲醇) δ 1.21(d, J=6.9Hz, 12H), 1.97(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.05(s, 3H), 3.01(qq, J=6.9Hz, 2H), 3.84(m, 2H), 4.04-4.11(m, 2H), 4.15(1H)和4.28(1H)(ABq, J_{AB}=12.4Hz; 在4.15的峰进一步裂分成d, J=2.5Hz, 在4.28的峰进一步裂分成d, J=4.7Hz), 4.36-4.74(m, 2H), 4.72(d, J=8.1Hz, 1H), 4.93(dd, J=8.1, 9.6Hz, 1H), 5.04(dd, J=9.6, 9.9Hz, 1H), 5.26(dd, J=9.6, 9.9Hz, 1H), 7.16-7.25(m, 3H). ¹³C NMR(75.5MHz, CDCl₃) δ 20.6(q), 20.7(q), 20.7(q), 20.8(q), 23.4(q, 4C), 27.4(d, 2C), 61.9(t), 67.3(t), 67.5(t), 68.4(d), 71.1(d), 72.0(d), 72.8(d), 101.0(d), 124.2(d, 2C), 127.0(d), 140.5(s, 2C), 145.7(s), 153.8(s), 169.5(s, 2C), 170.3(s), 170.7(s)。

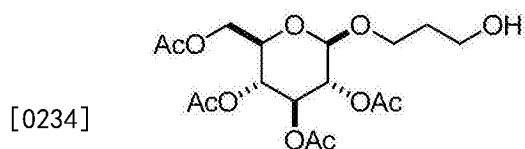
[0230] 实施例5



9

[0232] 1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)乙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷(1.400克)溶解在10ml甲醇中,加入0.080克碳酸氢钠。将溶液加热至**50 ~ 60°C**,通过TLC监测反应的进展。约2小时后,反应完成,将反应冷却至室温,然后使之通过短柱,其填充有Dowex CCR-3弱酸性离子交换树脂。然后在减压下除去溶剂,并通过硅胶柱色谱法(梯度2%甲醇的二氯甲烷溶液至10%甲醇)纯化残余物,以提供0.645克(64%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基-乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷9,为无色泡沫状物。 $[\alpha]^{20}_D$ -9.7°(c1.03, 丙酮); ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.18(d, J=6.9Hz, 12H), 3.02(qq, J=6.9, 6.9Hz, 2H), 3.31(dd, J=8.4, 8.8Hz, 1H), 3.39(dd, J=8.8, 9.5Hz, 1H), 3.44(m, 1H), 3.50(dd, J=8.8, 9.5Hz, 1H), 3.73(1H)和3.92(1H)(ABq, J_{AB}=11.5Hz; 在 3.73的峰进一步裂分成d, J=5.9Hz), 4.01(ddd, J=2.2, 5.9, 12.5Hz, 1H), 4.19(ddd, J=2.6, 5.7, 12.5Hz, 1H), 4.48-4.58(m, 2H), 4.51(d, J=7.7Hz, 1H), 7.31-7.38(m, 3H). ¹³C NMR(100.6MHz, D₂O) δ 25.3(q, 4C), 29.7(d, 2C), 57.1(t), 63.5(t), 70.1(t), 71.4(d), 72.4(d), 75.8(d), 78.4(d), 78.7(d), 105.1(d), 127.4(d, 2C), 130.6(d), 143.7(s, 2C), 147.6(s), 157.7(s); LC-MS(ESI): m/z(%) 446.3(100, M⁺+H₂O), 428.2(17, M⁺), 267.2(56, iPr₂ArOCO₂CH₂CH₂OH+1), 225.1(36, C₆H₁₁O₆CH₂CH₂OH+1)。

[0233] 实施例6

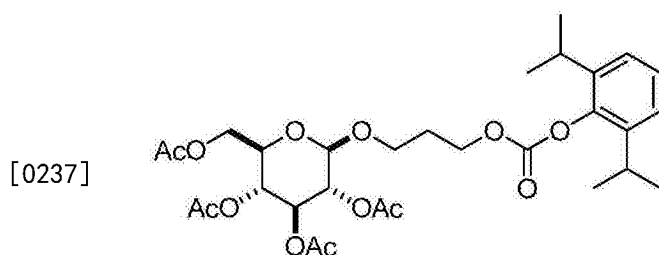


10

[0235] 1-烯丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷(5,3.70克)溶解在40mL THF中,并冷却至0°C。然后加入9-BBN(16.6毫升的0.5M溶液,1.5当量),并在0°C下搅拌所述溶液1小时,并在室温下搅拌另外的一小时。将溶液冷却回到0°C,加入H₂O₂(15毫升30%溶液),

历经15分钟的过程。然后将溶液升温至室温并搅拌1小时。将反应混合物倒入150毫升二氯甲烷,并用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将得到的油状物经硅胶柱色谱法(梯度1:1乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供1.52克(68%)1-(丙-3'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷10,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19.2°(c0.52, 二氯甲烷); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.80-1.92(m, 2H), 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.10(s, 3H), 3.66-3.75(m, 4H), 3.81(br dd, $J=9.1, 9.1\text{Hz}$, 1H, OH), 3.98-4.04(m, 1H), 4.18(1H)和4.24(1H)(ABq, $J_{\text{AB}}=12.5\text{Hz}$; 在4.18和4.24的峰进一步裂分成d, 分别对应于 $J=2.5\text{Hz}$ 和 4.8Hz), 4.53(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.00(dd, $J=8.1, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.08(dd, $J=9.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.22(dd, $J=9.5, 9.5\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, CDCl_3) δ 20.8(q, 2C), 20.9(q), 21.0(q), 32.2(t), 60.2(t), 62.1(t), 67.9(t), 68.6(d), 71.4(d), 72.0(d), 72.9(d), 101.0(d), 169.6(s), 169.7(s), 170.5(s), 170.9(s)。

[0236] 实施例7

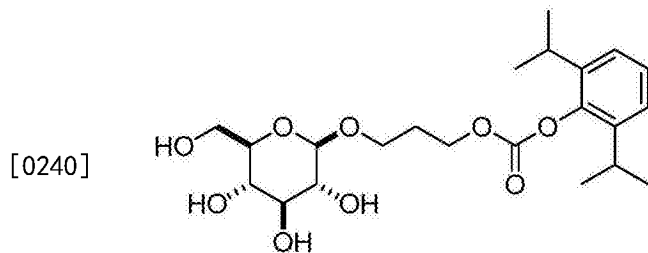


11

[0238] 三光气(0.320克)溶解在10毫升二氯甲烷中并冷却至-78°C。丙泊酚(0.577克)溶解在7毫升二氯甲烷和吡啶(1.022克)中,然后将其加入三光气溶液。然后将反应物慢慢地温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物再冷却回到-78°C,加入溶解在10毫升二氯甲烷的1-(丙烷-3'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷10(1.114克)。反应混合物然后缓慢温热至室温,再搅拌1小时。将反应混合物倒入150毫升二氯甲烷中并各自用水(100毫升),饱和硫酸铜(20毫升),饱和 NaHCO_3 (50mL)和盐水(50mL)洗涤一次。然后将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,所得油状物用硅胶柱色谱法(梯度为10%丙酮/己烷至30%丙酮)纯化,以提供1.204克(72%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷11,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.1°(c0.81, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.22(d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 2.00-2.07(m, 2H), 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.00(qq, $J=6.9, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.73(m, 2H), 4.03(ddd, $J=5.5, 5.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.15(dd, $J=2.2, 12.4\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.33(m, 3H), 4.51(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.01(dd, $J=8.0, 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.09(dd, $J=9.6, 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.21(dd, $J=9.6, 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.23(dd, $J=6.6, 8.8\text{Hz}$, 1H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_4 -甲醇) δ 1.20(d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 1.96(s, 3H), 2.00(s, 6H), 2.04(s, 3H), 2.99(qq, $J=6.9, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.67(ddd, $J=6.3, 6.3, 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.86(ddd, $J=2.5, 4.7, 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.96(ddd, $J=5.5, 5.8, 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.13(dd, $J=2.5, 12.4\text{Hz}$, 1H); 4.26-4.34(m, 3H), 4.66(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.91(dd, $J=8.0, 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.03(dd, $J=9.6, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.26(dd, $J=9.6, 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.25(m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, CDCl_3) δ 20.8(q, 3C), 20.9(q), 23.4(q, 4C), 27.5(d, 2C), 29.0(t), 62.0(t), 65.5(t), 66.2(t), 68.5(d), 71.3(d), 72.0(d), 72.9(d), 101.1(d),

124.3(d, 2C), 127.0(d), 140.6(s), 145.8(s, 2C), 154.0(s), 169.6(s, 2C), 170.5(s), 170.9(s)。

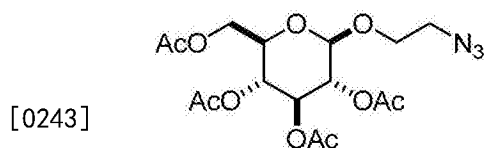
[0239] 实施例8



12

[0241] 1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷11(1.200克)溶解在10ml甲醇中,加入0.036克碳酸氢钠。将溶液加热至**50 ~ 60°C**,通过TLC监测反应的进展。约2小时后,反应完成,将反应冷却至室温,然后使之通过短柱,其填充有Dowex CCR-3弱酸性离子交换树脂。然后在减压下除去溶剂,并通过硅胶柱色谱法(梯度丙酮至10%甲醇的丙酮溶液)纯化残余物,以提供0.745克(86%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-β-D-吡喃葡萄糖苷12,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_{D}^{21} -13.3^{\circ}$ (c0.45, 丙酮); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -丙酮, 其含有约4% D_2O) δ 1.20(d, J=7.0Hz, 12H), 2.06(dddd, J=6.3, 6.3, 6.3, 6.3Hz, 2H), 3.03(qq, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 3.24(dd, J=7.9, 9.0Hz, 1H), 3.35-3.40(m, 2H), 3.44-3.49(m, 1H), 3.67-3.72(m, 2H), 4.03(ddd, J=6.2, 6.2, 10.3Hz, 1H), 4.36(d, J=8.1Hz, 1H), 4.41(dd, J=6.6, 6.6Hz, 1H), 7.21-7.29(m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, d_6 -丙酮) δ 24.0(q, 4C), 28.4(d, 2C), 30.4(t), 63.4(t), 66.6(t), 67.2(t), 72.1(d), 75.3(d), 77.9(d), 78.4(d), 104.7(d), 125.3(d, 2C), 128.0(d), 141.8(s, 2C), 147.1(s), 155.1(s); LC-MS(ESI): m/z(%) 460.3(100, $M^+ + H_2O$), 442.2(16, M^+), 281.2(86, $iPr_2C_6H_3OCO_2CH_2CH_2CH_2OH + 1$), 263.2(22), 239.2(17, $C_6H_{11}O_5CH_2CH_2CH_2OH + 1$), 179.2(5, 丙泊酚+1)

[0242] 实施例9

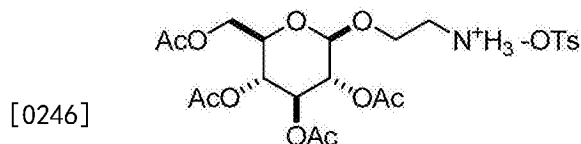


14

[0244] 1-(2'-溴乙基)-2,3,4,6-β-D-葡萄糖13(2.50克)溶解在10ml的DME和15ml水中,加入叠氮化钠(0.714克,2当量)。溶液温热至80°C和所述混合物搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温,倾入100ml乙酸乙酯中,各自用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤一次,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将得到的粗品通过硅胶柱色谱法(梯度25%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯/己烷)纯化,提供2.00克(87%)1-(2'-叠氨基乙基)-2,3,4,6-β-D-葡萄糖14,为无色固体,可以通过在10mL溶解热药的乙酸乙酯随后用80毫升热己烷中很容易地重结晶。 $[\alpha]_{D}^{20} -38.3^{\circ}$ (c0.60, 二氯甲烷); $[\alpha]_{D}^{20} -38.3^{\circ}$ (c0.60, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.01(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.10(s, 3H), 3.29(1H)和3.49(1H)(ABq, JAB

=13.5Hz;在峰3.29和3.49的峰进一步裂分为dd, $J=3.3, 4.4\text{Hz}$ 和 $J=3.3, 8.4\text{Hz}$, 分别), 3.70(ddd, $J=3.3, 8.4, 10.6\text{Hz}$, 1H), 3.72(ddd, $J=2.2, 4.6, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.04(ddd, $J=3.7, 4.8, 10.6\text{Hz}$, 1H), 4.17(1H)和4.26(1H)(ABq, $J_{AB}=12.1\text{Hz}$;在4.17和4.26的峰进一步裂分为d, $J=2.2$ 和 $J=4.6\text{Hz}$, 分别), 4.60(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.30(dd, $J=7.7, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.11(dd, $J=9.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.22(dd, $J=9.2, 9.5\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR(100.4MHz, CDCl_3) δ 20.8(q, 2C), 20.9(q), 21.0(q), 50.7(t), 62.0(t), 68.5(d), 68.8(t), 71.2(d), 72.1(d), 73.0(d), 100.8(d), 169.6(s, 2C), 170.5(s), 170.9(s)

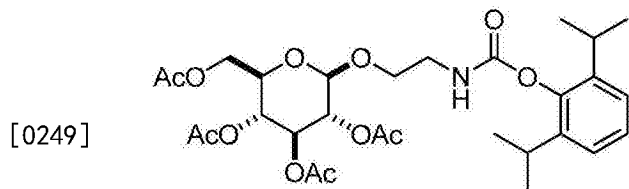
[0245] 实施例10



15

[0247] 1-(2'-叠氮基乙基)-2,3,4,6- β -D-葡萄糖14(0.146克)和无水甲苯磺酸(0.069, 1当量)溶解于4mL乙醇中,加入5%Pd/C(0.088克),并且混合物在氢气的保护下在室温下搅拌2天。氢气用氮气置换,通过硅藻土垫过滤所述混合物,并在减压下除去溶剂,提供0.196克(定量)1-(2'-铵甲基)-2,3,4,6- β -D-葡萄糖甲苯磺酸盐15,为吸湿性白色固体,使用前无需进一步纯化。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.99(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.39(s, 3H), 3.10-3.33(m, 2H), 3.67(br d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.02(m, 3H), 4.39(br d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.50(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.91(dd, $J=8.1, 9.4\text{Hz}$, 1H), 5.02(dd, $J=9.6, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.13(dd, $J=9.4, 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.67(br s, 3H, N^+H_3), 7.74(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)。

[0248] 实施例11

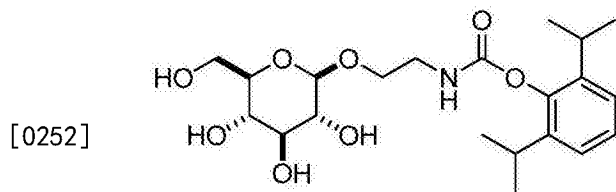


16

[0250] 三光气(0.047克)溶解于二氯甲烷(0.5mL)中并冷却至 -78°C 。丙泊酚(0.085克)和吡啶(0.225克)溶解在1毫升二氯甲烷并加入到三光气混合物。将反应混合物升温至室温并搅拌30分钟。将反应混合物再冷却回到 -78°C ,加入溶解在2.5毫升二氯甲烷的1-(2'-铵甲基)-2,3,4,6- β -D-葡萄糖甲苯磺酸盐15(0.179克)。将反应混合物升温至室温并搅拌1小时。将反应混合物倒入二氯甲烷(30ml),各自用水(30毫升),饱和硫酸铜(30毫升),饱和 NaHCO_3 (30毫升),和盐水(15毫升)洗涤一次。然后将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩,得到粗糖浆,将其用硅胶柱色谱法(梯度25%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,以提供0.098克(52%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氨基)乙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷16,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_D^{20}=-5.0^\circ$ ($c=1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2$); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.21(d, $J=7.0\text{Hz}$, 12H), 2.02(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.02

(qq, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 3.46-3.52(m, 2H), 3.72-3.79(m, 2H), 3.93(ddd, J=2.0, 4.9, 9.2Hz, 1H), 4.18(1H)和4.27(1H)(ABq, J_{AB}=12.5Hz; 在4.18和4.27的峰进一步裂分成d, 分别对应于 J=2.0和4.9Hz), 4.56(d, J=8.1Hz, 1H), 5.04(dd, J=8.1, 9.7Hz, 1H), 5.11(dd, J=9.2, 9.7Hz, 1H), 5.24(dd, J=9.2, 9.2Hz, 1H), 5.53(br dd, J=6.9, 6.9Hz, 1H, NH), 7.12-7.22(m, 3H); ¹³C NMR(100.6MHz, CDCl₃) δ 0.6(q), 20.7(q), 20.7(q), 20.8(q), 20.9(q), 23.4(q, 4C), 27.4, (d, 2C), 41.3(t), 61.9(t), 68.3(d), 69.6(t), 71.4(d), 72.0(d), 72.7(d), 101.2(d), 123.9 (d, 2C), 126.4(d), 141.2(s, 2C), 145.4(s), 154.9(s), 169.5(s), 169.6(s), 170.3(s), 170.7(s)。

[0251] 实施例12

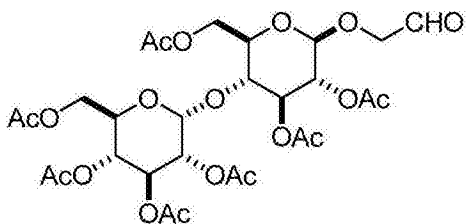


17

[0253] 1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氨基)乙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷16(0.900克)溶解于20mL甲醇中,加入碳酸氢钠(0.056克),并且将混合物加热到**50~60℃**,持续4小时。将反应混合物冷却至室温,并通过短柱,其填充有Dowex CCR-3弱酸性离子交换树脂。减压除去溶剂,通过硅胶柱色谱法(梯度5%甲醇的二氯甲烷溶液至20%甲醇的二氯甲烷溶液)提供0.617克(96%),1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氨基)乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷17,为无色固体。[α]²⁰_D+14.0°(c1.00, 甲醇); ¹H NMR(400MHz, d₆-丙酮, 其含有约5%D₂O) δ 1.18(d, J=7.0Hz, 12H), 3.09(qq, J=7.0Hz, 2H), 3.30(dd, J=8.8, 9.2Hz, 1H), 3.37-3.45(m, 3H), 3.47-3.45(m, 2H), 3.70(dd, J=5.1, 12.1Hz, 1H), 3.77(ddd, J=4.4, 6.6, 10.6Hz, 1H), 3.89(d, J=10.6Hz, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 4.41(d, J=7.7Hz, 1H), 7.15(d, J=9.2Hz, 1H), 7.16(d, J=5.1Hz, 1H), 7.19(dd, J=5.1, 9.2Hz, 1H); ¹H NMR(400MHz, d₄-甲醇) δ 2.00(d, J=7.0Hz, 12H), 3.05(qq, J=Hz, 2H), 3.23(dd, J=7.7, 9.2Hz, 1H), 3.28-3.40(m, 4H), 3.49(ddd, J=4.4, 5.9, 14.3Hz, 1H), 3.65-3.74(m, 2H), 3.88(d, J=11.7Hz, 1H), 3.98(ddd, J=4.4, 5.9, 10.2Hz, 1H), 4.31(d, J=7.7Hz, 1H), 7.13(d, J=9.5Hz, 1H), 7.14(d, J=4.4Hz, 1H), 7.16(dd, J=4.4, 9.5Hz, 1H); ¹³C NMR(100.6MHz, d₆-丙酮, 其含有约5%D₂O) δ 23.4 (q, 4C), 27.7(d, 2C), 41.7(t), 62.1(t), 69.5(t), 70.8(d), 74.3(d), 77.1(d), 77.2(d), 103.9(d), 124.2(d, 2C), 126.7(d), 141.0(s, 2C), 146.4(s), 156.3(s); ¹³C NMR(100.6MHz, d₄-甲醇) δ 23.8(q, 4C), 28.6(d, 2C), 42.5(t), 62.9(t), 70.2(t), 71.7(d), 75.3(d), 78.1(d), 78.2(d), 104.9(d), 124.9(d, 2C), 127.4(d), 142.7(s, 2C), 147.0(s), 157.7(s); LC-MS (ESI): m/z(%) 473.3(55), 428.2(70, M⁺+1), 266.2(100, iPr₂C₆H₃OCONHCH₂CH₂OH), 224.2(3, C₆H₁₁O₆CH₂CH₂NH₂+1), 179.2(5, 丙泊酚+1)。

[0254] 实施例13

[0255]

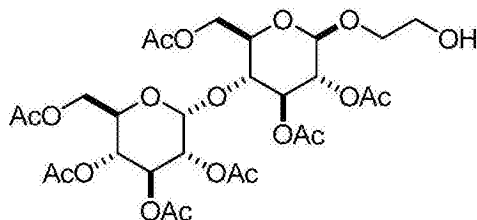


19

[0256] 1-烯丙基七-O-乙酰基-β-D-吡喃麦芽糖苷18(5.150克)溶解在50毫升THF和20毫升水中,加入OsO₄(0.500克4%在水中的溶液,0.01当量的)。40分钟后,加入高碘酸钠(3.260克,2当量)溶于30mL水的溶液,历经20分钟的过程。将反应混合物再搅拌1.5小时。然后将混合物倒入200ml乙酸乙酯和200ml水。将有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,以提供糖浆,其用硅胶柱色谱法(梯度1:1乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供3.402克(66%)1-(2'-氧代乙基)七-O-乙酰基-β-D-吡喃麦芽糖苷19,为无色固体。 $[\alpha]^{21}_D+53.0^\circ$ (c1.00,CH₂Cl₂);¹H NMR(300MHz,CDCl₃.) δ 2.01(s,3H),2.02(s,3H),2.03(s,3H),2.05(s,3H),2.06(s,3H),2.11(s,3H),2.14(s,3H),3.71(ddd,J=2.7,4.7,9.4Hz,1H),3.93-4.09(m,3H),4.15-4.30(m,4H),4.48(dd,J=2.6,12.3Hz,1H),4.62(d,J=7.8Hz,1H),4.86(dd,J=4.1,10.6Hz,1H),4.93(dd,J=7.8,9.4Hz,1H),5.05(dd,J=9.9,9.9Hz,1H),5.28(dd,J=9.1,9.1Hz,1H),5.36(dd,J=9.4,9.6Hz,1H),5.41(d,J=4.1Hz,1H),9.66(s,1H);¹³C NMR(100.6MHz,CDCl₃) δ 20.7(q,2C),20.7(q),20.8(q),20.9(q),21.0(q,2C),61.6(t),62.5(t),68.1(d),68.7(d),69.4(d),70.1(d),71.8(d),72.5(d),72.7(d),74.3(t),75.1(d),95.7(d),100.6(d),169.6(s),169.9(s),170.1(s),170.3(s),170.5(s),170.7(s,2C),200.0(d)。

[0257] 实施例14

[0258]

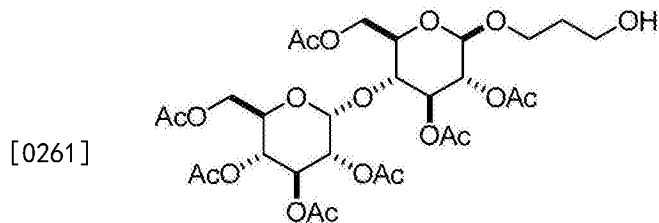


20

[0259] 1-(2-乙氧基)七-O-乙酰基-β-D-吡喃麦芽糖苷19(3.400克)溶解在50ml甲醇中,冷却至0℃。然后加入硼氢化钠(0.225克,1.2当量),历经30分钟的过程。将反应再搅拌1小时。然后加入乙酸(1毫升),并在减压下除去溶剂。然后将残留物溶于50毫升二氯甲烷和50毫升盐水,将有机层分离并干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法(梯度CH₂Cl₂至5%甲醇/二氯甲烷)纯化,提供3.050克(89%)1-(乙-2-醇)七-O-乙酰基-β-D-吡喃麦芽糖苷20,为无色固体。 $[\alpha]^{21}_D+49.5^\circ$ (c0.94,CH₂Cl₂);¹H NMR(400MHz,CDCl₃.) δ 2.01(s,3H),2.02(s,3H),2.03(s,3H),2.04(s,3H),2.05(s,3H),2.11(s,3H),2.16(s,3H),2.51(br s,1H,OH),3.71-3.78(m,2H),3.82-3.89(m,2H),3.95-4.02(m,2H),4.06(dd,J=2.2,12.5Hz,1H),4.18(1H)和4.24(1H)(ABq,J_{AB}=12.1Hz;在4.18和4.24的峰进一步裂分成d,分别对应于J=5.1Hz和3.7Hz),4.54(dd,J=2.6,12.5Hz,1H),4.58(d,J=8.0Hz,1H),4.83-4.88

(m, 2H), 5.05(dd, J=9.9, 9.9Hz, 1H), 5.27(dd, J=9.2, 9.2Hz, 1H), 5.36(dd, J=9.2, 9.9Hz, 1H), 5.41(d, J=3.7Hz, 1H); ^{13}C NMR(100.6MHz, CDCl_3) δ 20.6(q), 20.6(q), 20.6(q), 20.7(q), 20.7(q), 20.8(q), 20.9(q), 61.5(t), 61.9(t), 62.8(t), 68.0(d), 68.6(d), 69.3(d), 70.0(d), 72.2(d), 72.3(d), 72.7(d), 73.2(t), 75.2(d), 95.6(d), 100.9(d), 169.4(s), 169.8(s), 170.0(s), 170.2(s), 170.5(s), 170.6(s, 2C)。

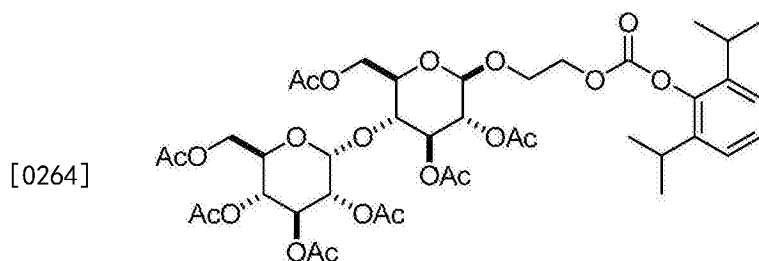
[0260] 实施例15



21

[0262] 1-烯丙基七-O-乙酰基- β -D-吡喃麦芽糖苷18(5.00克)溶解在60mLTHF中,并冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。9-BBN(22.2毫升的0.5M的THF溶液),并将所述溶液搅拌1小时,然后升温至室温并搅拌另外1小时。将溶液冷却回到0 $^{\circ}\text{C}$,加入 H_2O_2 (8毫升30%的溶液),在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入250毫升乙酸乙酯中,各自用水(250毫升)和盐水(100毫升)洗涤一次,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将得到的浆状物用硅胶柱色谱法(梯度1:1乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供2.60克(51%)1-(丙-3-醇)七-O-乙酰基- β -D-吡喃麦芽糖苷21,为无色固体。 $[\alpha]_{\text{D}}^{21}+42.6^{\circ}$ (c0.74, CH_2Cl_2); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.80-1.83(m, 2H), 1.96(dd, J=5.5, 5.9Hz, 1H, OH), 2.01(s, 6H), 2.03(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.16(s, 3H), 3.67-3.77(m, 4H), 3.94-4.02(m, 3H), 4.05(br d, J=12.4Hz, 1H), 4.21(1H)和4.26(1H) (ABq, $J_{\text{AB}}=12.5\text{Hz}$; 在4.21和4.26的峰进一步裂分成d, 分别对应于J=4.6和3.7Hz), 4.35(dd, J=2.6, 10.3Hz, 1H), 4.55(d, J=8.0Hz, 1H), 4.80-4.88(m, 2H), 5.06(dd, J=9.9, 9.9Hz, 1H), 5.26(dd, J=8.8, 9.5Hz, 1H), 5.36(dd, J=9.5, 10.3Hz, 1H), 5.42(d, J=6.0Hz, 1H); ^{13}C NMR(100.6MHz, CDCl_3) δ 20.6(q), 20.6(q), 20.7(q), 20.7(q), 20.7(q), 20.9(q), 21.0(q), 32.1(t), 59.9(t), 61.5(t), 62.7(t), 68.0(t), 68.5(d), 69.3(d), 70.0(d), 72.1(d), 72.2(d), 72.7(d), 75.3(d), 95.6(d), 100.3(d), 169.5(s), 169.8(s), 170.0(s), 170.0(s), 170.3(s), 170.6(s), 170.6(s)。

[0263] 实施例16



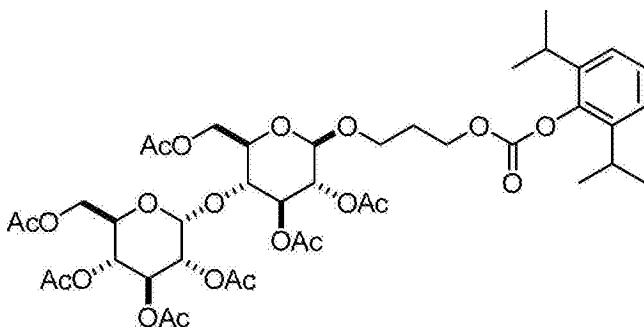
22

[0265] 三光气(0.465克)溶解于2毫升二氯甲烷中并冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ 。丙泊酚(0.838克)溶解于吡啶(2.228克)和二氯甲烷(3mL)中并加入到三光气混合物。反应混合物然后缓慢温热至

室温并搅拌30分钟。将反应混合物再冷却回到 -78°C ，加入溶于3毫升二氯甲烷中的1-(乙-2-醇)七-0-乙酰基- β -D-吡喃麦芽糖苷20。将反应混合物再加热至室温并搅拌2小时，然后将其倒入100毫升 CH_2Cl_2 和各自用水(100毫升)，饱和硫酸铜(20毫升)，饱和 NaHCO_3 (50mL)和盐水(50mL)洗涤一次。然后将有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩，所得油状物用硅胶柱色谱法(梯度50%乙酸乙酯/己烷至75%乙酸乙酯/己烷)进行纯化，以提供2.01克(73%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)乙基-七-0-乙酰基- β -D-麦芽糖22，为无色泡沫状物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +38.8^{\circ}$ ($c1.03, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)； $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22(d, $J=7.0\text{Hz}$, 12H), 2.01(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.01(qq, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.67(br d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.89(m, 1H), 3.96(br d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.10(m, 3H), 4.21-4.28(m, 2H), 4.39(m, 2H), 4.50(br d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 4.58(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.86(dd, $J=3.3, 10.6\text{Hz}$, 1H), 4.87(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 5.06(dd, $J=9.5, 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.26(dd, $J=8.8, 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.37(dd, $J=9.9, 10.3\text{Hz}$, 1H), 5.43(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=7.0, 8.4\text{Hz}$, 1H)； $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, CDCl_3) δ 20.5(q), 20.6(q, 2C), 20.6(q), 20.7(q), 20.8(q), 20.9(q), 23.3(q, 4C), 27.3(d, 2C), 61.5(t), 62.7(t), 67.2(t), 67.4(t), 68.0(d), 68.5(d), 69.3(d), 70.0(d), 71.9(d), 72.2(d), 72.6(d), 75.2(d), 95.5(d), 100.4(d), 124.2(d, 2C), 126.9(d), 140.4(s, 2C), 145.6(s), 153.7(s), 169.4(s), 169.7(s), 169.9(s), 170.2(s), 170.4(s), 170.5(s), 170.5(s)；

[0266] 实施例17

[0267]

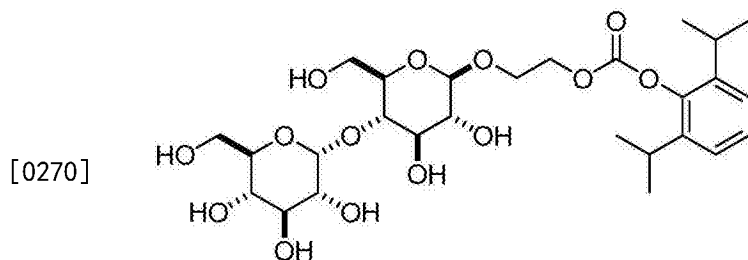


23

[0268] 三光气(0.205克)溶解在1毫升二氯甲烷中并冷却至 -78°C 。丙泊酚(0.369克)和吡啶(0.982克)溶解在1毫升二氯甲烷并加入到三光气溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌30分钟。将反应混合物再冷却回到 -78°C ，加入1-(丙-3-醇)七-0-乙酰基- β -D-吡喃麦芽糖苷21(0.960克)溶解在3mL二氯甲烷中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时，然后倒入100毫升二氯甲烷，并用5%的 HCl (100毫升)，饱和硫酸铜(50毫升)，水(100毫升)，饱和 NaHCO_3 (100毫升)和盐水(50mL)洗涤一次，然后干燥(Na_2SO_4)和浓缩。将得到的浆状物用硅胶柱色谱法(梯度50%乙酸乙酯/己烷至75%乙酸乙酯/己烷)纯化，提供1.05克(85%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-七-0-乙酰基- β -D-麦芽糖23，为无色泡沫状物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +35.7^{\circ}$ ($c1.12, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)； $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22(d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 2.00-2.07(m, 2H), 2.01(s, 9H), 2.03(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.15(s, 3H), 3.00(qq, $J=6.9, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.70(m, 2H), 3.96-4.06(m, 4H), 4.22-4.32(m, 4H), 4.49(br d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.54(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.88(m, 2H), 5.06(dd, $J=9.9, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.26

(dd, J=8.8, 9.2Hz, 1H), 5.37(dd, J=9.9, 9.9Hz, 1H), 5.43(d, J=4.0Hz, 1H), 7.16(d, J=8.8Hz, 1H), 7.17(d, J=6.6Hz, 1H), 7.22(dd, J=6.6, 8.4Hz, 1H); ^{13}C NMR(100.6MHz, CDCl_3) δ 20.5(q), 20.6(q, 2C), 20.6(q), 20.7(q), 20.8(q), 20.9(q), 23.2(q, 4C), 27.3(d, 2C), 28.8(t), 61.4(t), 62.7(t), 65.3(t), 66.0(t), 68.0(d), 68.5(d), 69.3(d), 69.9(d), 72.0(d), 72.1(d), 72.6(d), 75.3(d), 95.5(d), 100.4(d), 124.1(d, 2C), 126.8(d), 140.4(s, 2C), 145.6(s), 153.7(s), 169.4(s), 169.7(s), 169.9(s), 170.2(s), 170.4(s), 170.5(s), 170.5(s)。

[0269] 实施例18

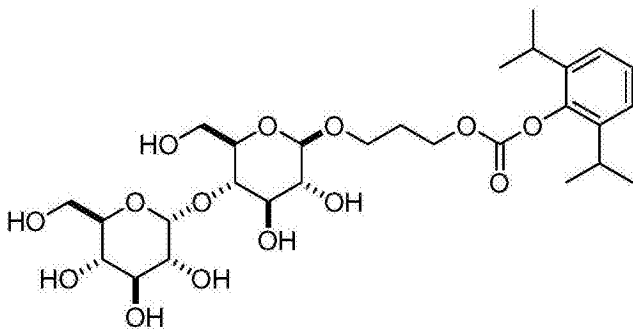


24

[0271] 1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)乙基-七-0-乙酰基- β -D-麦芽糖22(1.400克)溶解在25mL甲醇中,加入0.059克的 NaHCO_3 。将反应混合物升温至**50 ~ 60°C**,通过TLC监测。4小时后反应完全,并通过短柱,其填充有Dowex CCR-3弱酸性离子交换树脂。在减压下除去溶剂,并通过硅胶柱色谱法(梯度20:1-5:1 CH_2Cl_2 /甲醇)精制,提供0.730克(78%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)乙基- β -D-麦芽糖24,为无色泡沫状物。 $[\alpha]^{21}_D+50.5^\circ$ (c1.00, 甲醇); ^1H NMR(400MHz, d_4 -甲醇) δ 1.20(d, J=7.0Hz, 12H), 3.00(qq, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 3.24-3.35(m, 2H), 3.39(ddd, J=1.5, 4.2, 9.5Hz, 1H), 3.45(dd, J=3.7, 9.9Hz, 1H), 3.55(dd, J=9.2, 9.5Hz, 1H), 3.59-3.72(m, 4H), 3.78-3.86(m, 2H), 3.83-3.92(m, 2H), 4.15(ddd, J=3.0, 6.2, 11.7Hz, 1H), 4.36(d, J=7.7Hz, 1H), 4.39-4.52(m, 2H), 5.17(d, J=3.7Hz, 1H), 7.16-7.25(m, 3H); ^{13}C NMR(100.6MHz, D_2O) δ 23.5(q, 4C), 27.7(d, 2C), 61.1(t), 61.4(t), 67.9(t), 68.7(t), 69.8(d), 72.4(d), 73.4(d), 73.6(2C), 75.2(d), 76.7(d), 78.1(d), 100.8(d), 103.1(d), 124.8(d, 2C), 127.7(d), 141.1(s, 2C), 146.0(s), 154.9(s); ^{13}C NMR(75.4MHz, DMSO) δ 23.2(q, 4C), 26.8(d, 2C), 60.7(t), 60.8(t), 66.4(t), 68.2(t), 69.9(d), 72.5(d), 72.9(d), 73.3(d), 73.6(d), 75.3(d), 76.5(d), 79.7(d), 100.9(d), 102.9(d), 124.2(d, 2C), 126.9(d), 140.1(s, 2C), 145.2(s), 153.4(s); LC-MS(ESI):m/z(%)608.3(43, $\text{M}^+\text{H}_2\text{O}$), 267.2(94, $\text{iPr}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}+1$), 225.1(100, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}+1$)。

[0272] 实施例19

[0273]

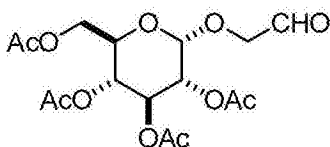


25

[0274] 1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-七-O-乙酰基-β-D-麦芽糖23(1.14克)溶解在25mL甲醇中,碳酸氢钠(0.047克),并将所述反应混合物升温至**50 ~ 60°C**和搅拌2.5小时。将反应混合物冷却至室温,并通过含有DOWEX CCR-3弱酸性离子交换树脂的短柱,减压下除去溶剂,将得到的浆液用硅胶柱色谱法纯化,以提供0.678克(88%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-β-D-麦芽糖25,为无色泡沫状物。 $[\alpha]^{20}_D + 43.5^\circ$ (c1.00, 甲醇); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_4 -甲醇) δ 1.20(d, J=7.0Hz, 12H), 2.05(dddd, J=6.3, 6.3, 6.3, 6.3Hz, 2H), 2.99(qq, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 3.22-3.34(m, 2H), 3.37(ddd, J=1.8, 4.4, 9.5Hz, 1H), 3.44(dd, J=3.7, 10.9Hz, 1H), 3.55(dd, J=9.5, 9.8Hz, 1H), 3.58-3.74(m, 5H), 3.79-3.92(m, 3H) 4.02(ddd, J=5.9, 6.2, 10.3, 1H), 4.30(d, J=8.1Hz, 1H), 4.35-4.43(m, 2H), 5.16(d, J=3.7Hz, 1H), 7.16-7.24(m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.4MHz, DMSO) δ 23.1(q, 4C), 26.9(d, 2C), 28.7(t), 60.6(t), 60.8(t), 65.0(t), 66.1(t), 69.9(d), 72.5(d), 73.0(d), 73.3(d), 73.5(d), 75.2(d), 76.4(d), 79.7(d), 100.9(d), 102.9(d), 124.2(d, 2C), 126.9(d), 140.0(s, 2C), 145.2(s), 153.3(s); LC-MS(ESI): m/z(%) 622.3(25, M+H₂O), 281.2(100, iPr₂C₆H₃OC₂CH₂CH₂CH₂OH+1), 263.2(32), 239.2(27, C₆H₁₁O₆CH₂CH₂CH₂OH+1), 221.2(7), 179.2(7, 丙泊酚+1)。

[0275] 实施例20

[0276]

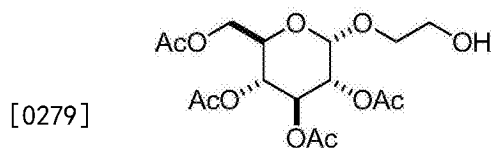


27

[0277] 1-烯丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖苷26(2.50克)溶解在THF(30mL)和水(10mL)中,加入OsO₄(0.064克在4%的水溶液,0.01当量)。将反应搅拌40分钟后,加入高碘酸钠(2.75克,2当量)溶解在20mL水中的溶液,历经20分钟的过程。将反应混合物再搅拌1.5小时。将反应混合物倒入30毫升乙酸乙酯中,用盐水(30mL)洗涤一次,干燥(硫酸钠),过滤并减压浓缩。将得到的浆状物用硅胶柱色谱法(梯度50%乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供2.00克(80%)1-(2'-乙氧基)2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖苷27,为无色油状物。 $[\alpha]^{19}_D + 135.5^\circ$ (c1.00, CH₂Cl₂); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ 2.04(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.13(s, 3H), 4.08-4.16(m, 2H), 4.22-4.28(m, 3H), 4.92(dd, J=3.7, 10.3Hz, 1H), 5.09(dd, J=9.5, 10.3Hz, 1H), 5.13(d, J=3.7Hz, 1H), 5.55(dd, J=9.5,

10.3Hz, 1H), 9.71(s, 1H); ^{13}C NMR(100.6MHz, CDCl_3) δ 20.8(q), 20.9(q, 3C), 61.9(t), 68.1(d), 68.4(d), 69.8(d), 70.6(d), 73.3(t), 96.6(d), 169.8(s), 170.2(s), 170.5(s), 170.8(s), 198.1(d)。

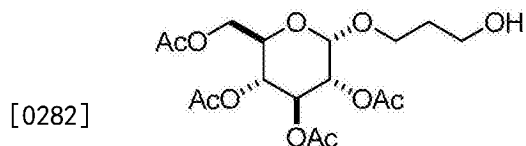
[0278] 实施例21



28

[0280] 1-(2'-乙氧基)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷27溶解在甲醇(25mL)中,冷却至0 $^{\circ}\text{C}$,加入溶解于甲醇(25mL)中的硼氢化钠(0.277克,1.5当量),历经30分钟的过程。再搅拌30分钟,加入乙酸(1毫升)后,并在减压条件下除去溶剂。将残余物溶解在 CH_2Cl_2 (50mL)和盐水(25mL)中,分离,干燥并减压浓缩有机层。将得到的浆状物用硅胶柱色谱法(梯度50%乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供1.65克(86%)1-(乙-2'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷28,为无色泡沫状物。相反,1-烯丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷26(1.30克)溶解在THF(30mL)和水(10mL)中,加入 OsO_4 (0.213克4%在水溶液中,0.01当量)。将反应搅拌40分钟后,加入溶解在20mL水中的高碘酸钠(1.432克,2当量),历经20分钟的过程,将反应混合物再搅拌1.5小时。将反应混合物倒入100毫升二氯甲烷,用盐水(30mL)洗涤一次。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤通过硅胶塞并在减压下除去溶剂。将粗醛溶解在甲醇(20mL)中,冷却至0 $^{\circ}\text{C}$,并分批加入 NaBH_4 (0.080克),历经15分钟的过程。TLC表明20分钟后,还原完全,加入乙酸(0.2毫升),并在减压下除去溶剂。将所得残余物溶解在 CH_2Cl_2 (100毫升)和水(50mL),将有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(3:1乙酸乙酯/己烷)纯化,提供0.781克(60%)1-(乙-2'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷28,为无色油状物,固化过夜。 $[\alpha]_{\text{D}}^{19} + 122.5^{\circ}$ (c1.11, CH_2Cl_2); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.03(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.11(s, 3H), 3.61-3.67(m, 1H), 3.77-3.85(m, 2H), 4.12(1H)和 4.25(1H)(ABq, $J_{\text{AB}}=12.8\text{Hz}$; 在4.25的峰进一步裂分成, $J=5.2\text{Hz}$), 4.92(dd, $J=3.7, 10.2\text{Hz}$, 1H), 5.07(dd, $J=9.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 5.50(dd, $J=9.5, 10.2\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR(100.6MHz, CDCl_3) δ 20.8(q), 20.8(q), 20.9(q), 20.9(q), 61.7(t), 62.1(t), 67.6(d), 68.6(d), 70.2(d), 70.8(t), 70.9(d), 96.4(d), 169.8(s), 170.3(s), 170.4(s), 170.8(s)。。

[0281] 实施例22

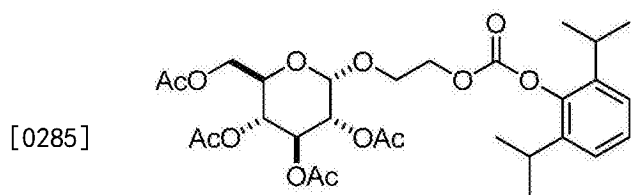


29

[0283] 1-烯丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷26(2.20克)溶解于THF(5mL)中,并冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。9-BBN(22.7毫升的0.5M在THF中的溶液),并将所述溶液搅拌1小时,温热至室温并再搅拌1小时。将溶液冷却回到0 $^{\circ}\text{C}$,加入 H_2O_2 (11.5毫升30%的溶液),将溶液再搅

拌1小时。然后将溶液倾入二氯甲烷(25mL),各自用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤一次,干燥(Na_2SO_4)有机层,过滤并浓缩。将得到的粗品通过硅胶柱色谱法(梯度50%乙酸乙酯/己烷至乙酸乙酯)纯化,以提供1.515克(66%)1-(丙-3'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷29,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{19} + 118.50$ (c1.00, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.91(m, 2H), 2.02(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.10(s, 3H), 3.58(ddd, J=5.2, 6.7, 10.1Hz, 1H), 3.76-3.81(m, 2H), 3.91(ddd, J=5.3, 6.2, 10.1Hz, 1H), 4.03(ddd, J=2.6, 4.4, 10.3Hz, 1H), 4.12(1H)和4.26(1H)(ABq, $J_{\text{AB}}=12.1\text{Hz}$; 在4.12的峰进一步裂分成d, J=4.4Hz, 和在4.26的峰进一步裂分成dd, J=1.8, 2.6Hz), 4.90(dd, J=3.7, 10.3Hz, 1H), 5.06(dd, J=9.5, 10.3Hz, 1H), 5.09(d, J=3.7Hz, 1H), 5.46(dd, J=9.5, 10.3Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, CDCl_3) δ 20.8(q), 20.8(q), 20.9(q), 20.9(q), 31.8(t), 60.9(t), 62.1(t), 66.9(t), 67.4(d), 68.7(d), 70.4(d), 70.8(d), 95.9(d), 169.8(s), 170.3(s, 2C), 170.9(s)。

[0284] 实施例23

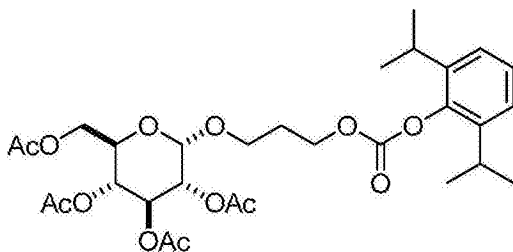


30

[0286] 三光气(0.189克)溶解于二氯甲烷(0.5mL)中并冷却至 -78°C 。丙泊酚(0.341克)和吡啶(0.503克)溶解于二氯甲烷(2mL)中并加入到三光气溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌15分钟,然后冷却回到 -78°C 。1-(乙-2'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷28(0.500克)溶解于 CH_2Cl_2 (2毫升)中,加入到混合物中。然后将反应物升温至室温并搅拌2小时,然后将其倒入50毫升二氯甲烷,各自用5%的HCl(50毫升),饱和硫酸铜(50毫升),水(50毫升),饱和的 NaHCO_3 (50mL)和盐水(25mL)洗涤一次。然后将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩,将得到的粗产物用硅胶柱色谱法纯化(梯度25%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯)以提供0.650克(86%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)乙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷30,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 80.9^\circ$ (c1.02, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22(d, J=7.0Hz, 12H), 2.03(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.10(s, 3H), 3.02(qq, J=7.0Hz, 2H), 3.84和3.96(1H)(ABq, $J_{\text{AB}}=11.7\text{Hz}$; 在3.84和3.96的峰进一步裂分成dd, 分别对应于J=3.3, 5.9Hz和J=3.3, 6.2Hz), 4.06-4.15(m, 2H), 4.29(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 4.40(1H)和4.46(1H)(ABq, $J_{\text{AB}}=12.1\text{Hz}$; 在4.40和4.46的峰进一步裂分成dd, 分别对应于J=3.3, 5.9Hz和J=3.3, 6.2Hz), 4.90(dd, J=3.7, 9.9Hz, 1H), 5.10(dd, J=9.5, 9.9Hz, 1H), 5.17(d, J=3.7Hz, 1H), 5.51(dd, J=9.5, 9.9Hz, 1H) 7.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.17(d, J=6.6Hz, 1H), 7.23(dd, J=6.6, 8.4Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6, CDCl_3) δ 20.8(q, 2C), 20.9(q, 2C), 23.5(q, 4C), 27.6(d, 2C), 61.9(t), 66.6(t), 67.2(t), 67.7(d), 68.5(d), 70.2(d), 70.9(d), 96.3(d), 124.4(d, 2C), 127.1(d), 140.6(s, 2C), 144.4(s), 153.9(s), 169.8(s), 170.3(s), 170.5(s), 170.9(s)。

[0287] 实施例24

[0288]

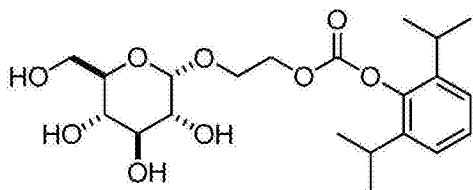


31

[0289] 三光气(0.237克)溶解于二氯甲烷(0.5mL)中并冷却至 -78°C 。丙泊酚(0.428克)和吡啶(0.632)溶解于二氯甲烷(2mL)中并加入到三光气溶液。将反应混合物升温至室温,搅拌30分钟,之后使其冷却回落到 -78°C 。1-(丙烷-3'-醇)-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷29(0.650克)溶解于二氯甲烷(2mL)中并加入到反应混合物中。将混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应混合物倒入二氯甲烷(50mL)中,各自用5%的HCl(50毫升),饱和硫酸铜(50毫升),水(50毫升),饱和 NaHCO_3 (50mL)和盐水(25mL)洗涤一次。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,提供粗产物,其用硅胶柱色谱法纯化(梯度25%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯)以提供0.745克(76%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷31,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_D^{25}+82.5^{\circ}$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.21(d, $J=7.0\text{Hz}$,12H),2.02(s,3H),2.04(s,3H),2.04-2.10(m,2H),2.09(s,3H),2.10(s,3H),3.00(qq, $J=7.0\text{Hz}$,2H),3.56(ddd, $J=6.2,6.6,10.2\text{Hz}$,1H),3.87(ddd, $J=5.5,5.9,10.2\text{Hz}$,1H),4.03(ddd, $J=2.2,4.4,9.9\text{Hz}$,1H),4.10(1H)和4.28(1H)(ABq, $J_{AB}=12.1\text{Hz}$;在4.10和4.28的峰进一步裂分成d,分别对应于 $J=2.2$ 和 4.4Hz),4.34(dd, $J=3.7,9.5\text{Hz}$,1H),4.36(1H)和4.39(1H)(ABq, $J_{AB}=11.0\text{Hz}$;在4.36和4.39的峰各自进一步裂分成dd, $J=6.2,6.2$),5.07(dd, $J=9.5,9.9\text{Hz}$,1H),5.09(d, $J=3.7\text{Hz}$,1H),5.48(dd, $J=9.5,9.9\text{Hz}$,1H),7.15(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.16(d, $J=6.6\text{Hz}$,1H),7.23(dd, $J=6.6,8.4\text{Hz}$,1H); ^{13}C NMR(100.6MHz, CDCl_3) δ 20.8(q),20.8(q),20.9(q,2C),23.5(q,4C),27.6(d,2C),28.9(t),62.0(t),64.9(t),65.5(t),67.6(d),68.7(d),70.3(d),70.9(d),96.2(d),124.3(d,2C),127.0(d),140.6(s,2C),145.8(s),154.0(s),169.8(s),170.4(s,2C),170.9(s)。

[0290] 实施例25

[0291]

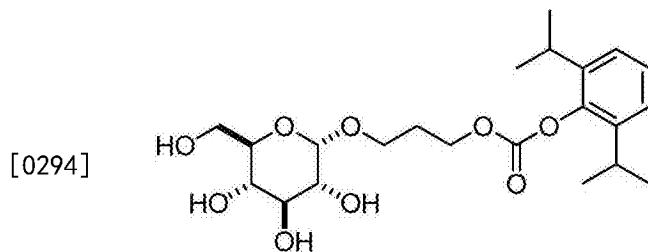


32

[0292] 1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)乙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷30(0.700克)溶解于甲醇(20mL),碳酸氢钠加入后,将混合物加热至 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 和搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,然后通过含有DOWEX CCR-3弱酸性离子交换树脂的短柱,减压下除去溶剂,将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(梯度2%甲醇/二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷)以提供0.413克(82%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)乙基- α -D-吡喃葡萄糖苷32,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_D^{25}+59.0^{\circ}$ (c 1.00, CH_2Cl_2) ^1H NMR(400MHz, d_6 -丙酮,含

一滴D₂O)δ1.20(d, J=6.6Hz, 12H), 3.05(qq, J=6.6, 6.6Hz, 2H), 3.60-3.85(m, 5H), 3.40-3.48(m, 2H), 4.00-4.04(m, 1H), 4.50(br s, 2H), 4.90(d, J=3.3Hz, 1H), 7.21-7.29(m, 3H); ¹H NMR(400MHz, d₄-甲醇)δ1.20(d, J=7.0Hz, 12H), 3.00(qq, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 3.34(dd, J=9.2, 9.9Hz, 1H), 3.43(dd, J=3.7, 9.9Hz, 1H), 3.62-3.74(m, 3H), 3.79-3.85(m, 2H), 4.00(ddd, J=4.0, 5.5, 12.1Hz, 1H), 4.44-4.48(m, 2H), 4.88(d, J=3.7, 1H), 7.17(d, J=9.2Hz, 1H), 7.18(d, J=5.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=5.5, 9.2Hz, 1H); ¹³C NMR(100.6MHz, d₆-丙酮)δ23.6(q, 4C), 28.0(d, 2C), 62.8(t), 66.7(t), 68.7(d), 71.7(d), 73.5(d), 73.6(d), 75.2(d), 100.4(d), 124.9(d, 2C), 127.7(d), 141.5(s, 2C), 146.7(s), 154.7(s); ¹³C NMR(100.6MHz, d₄-甲醇)δ23.8(q, 4C), 28.7(d, 2C), 62.7(t), 67.2(t), 69.3(t), 71.7(d), 73.7(d), 74.0(d), 75.2(d), 100.9(d), 125.3(d, 2C), 128.1(d), 141.9(s, 2C), 147.1(s), 155.7(s); LC-MS(ESI): m/z 474.3(100), 446.3(27, M⁺+H₂O), 428.2(6, M⁺), 267.2(33, iPr₂C₆H₃OCO₂CH₂CH₂OH+1), 225.2(31, C₆H₁₁O₆CH₂CH₂OH+1)。

[0293] 实施例26



33

[0295] 1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖苷31(0.600克)溶解于10mL甲醇中,加入碳酸氢钠,将反应混合物加热至**50 ~ 60°C**和搅拌2小时。然后将反应物冷却至室温,并通过含有DOWEX CCR-3弱酸性离子交换树脂的短柱。在减压下除去溶剂,将所得粗产物通过硅胶柱色谱法(梯度2%甲醇/二氯甲烷至10%甲醇)纯化,以提供0.394克(91%)1-((2',6'-二异丙基苯氧基)羰基氧基)丙基-α-D-吡喃葡萄糖苷33,为无色泡沫状物。 $[\alpha]_D^{19}+72.8^\circ$ (c1.03, 甲醇); ¹H NMR(400MHz, d₄-甲醇)δ1.20(d, J=7.0, 12H), 2.07(m, 2H), 2.99(qq, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 3.32(dd, J=7.0, 9.5Hz, 1H), 3.41(dd, J=3.7, 9.9Hz, 1H), 3.65(dd, J=9.2, 9.5Hz, 1H), 3.54-3.60(m, 2H), 3.70(dd, J=5.5, 11.7Hz, 1H), 3.81(dd, J=2.2, 11.7Hz, 1H), 3.89(ddd, J=5.9, 6.6, 9.9Hz, 1H), 4.38(1H)和4.42(1H)(ABq, J_{AB}=10.6Hz; 在4.38和4.42的峰各自进一步裂分成dd, J=6.6, 6.6Hz), 4.81(d, J=3.7Hz, 1H), 7.17(d, J=8.8Hz, 1H), 7.18(d, J=5.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=5.5, 8.8Hz, 1H); ¹³C NMR(100.6, d₆-丙酮)δ23.8(q, 4C), 28.2(d, 2C), 29.9(t), 62.9(t), 64.8(t), 67.0(t), 71.9(d), 73.6(d, 2C), 75.5(d), 100.2(d), 125.1(d, 2C), 127.8(d), 141.6(s, 2C), 146.9(s), 154.9(s); ¹³C NMR(100.6MHz, d₄-甲醇)δ23.8(q, 4C), 28.7(d, 2C), 30.1(t), 62.7(t), 65.2(t), 67.4(t), 71.8(d), 73.7(d), 73.9(d), 75.2(d), 100.5(d), 125.3(d, 2C), 128.1(d), 141.8(s, 2C), 147.2(s), 155.6(s); LC-MS(ESI): m/z 488.4(100), 460.3(48, M⁺+H₂O), 442.3(M⁺), 281.2(86, iPr₂C₆H₃OCO₂CH₂CH₂CH₂OH+1), 263.2(22), 239.2(14, C₆H₁₁O₆CH₂CH₂CH₂OH+1), 179.2(5, 丙泊酚+1)。

[0296] 实施例27

[0297] 药代动力学

[0298] 一般研究设计。每个类似物9, 12, 17, 24, 25, 32, 33, 和丙泊酚是采用三只雄性Sprague-Dawley大鼠进行测试, 每只采用相同的剂量/重量。如果可能的话, 每个类似物和丙泊酚仅在水中配制。每个类似物和丙泊酚都将以基于30毫克/千克丙泊酚的剂量的相同摩尔浓度进行配制, 以1毫升/千克/分钟的不同速率IV给药至大鼠, 持续10分钟期间。采用指定的时间间隔, 在给药前, 给药期间和给药后, 采血样, 以快速处理血液, 并将其贮存于-70°C, 直到分析。

[0299] 动物规格。雄性Sprague-Dawley大鼠从SLAC试验动物有限公司, 上海, 中国获得。到达测试机构(WuXi AppTec上海, 中国)后, 兽医工作人员的成员评定大鼠的一般健康状况。在开始研究之前, 在抵达WuXi AppTec后, 大鼠被驯化至少3天。

[0300] 动物饲养。在驯化操作中, 大鼠被群养, 在研究中, 被单独饲养。控制动物房环境(温度18~26 °C, 相对湿度30~70 %, 12小时人工光照和12小时黑暗, 每天监测)。所有的动物都能够自由获得认证过的啮齿类动物食物(产品编号M-01F, SLAC试验动物有限公司, 上海, 中国), 将食物的每批编号和每批规格归档。水在提供给动物自由采食之前经过高压灭菌; 进行水的定期分析并将结果存档。

[0301] 剂量制剂。在给药当天早晨, 制备制剂, 被给药至动物之前, 每个制剂通过0.22µm的过滤器。以每类似物0.168毫摩尔/公斤的标准剂量给药每只大鼠。对所述类似物9, 12, 24, 25, 32, 和33, 丙泊酚制剂采用水; 由于溶解性差, 类似物17制剂采用在水中的10%吐温20。在制剂中的类似物稳定性如下验证: 制备各制剂, 在0, 1, 2和8小时收集200微升等分试样, 同时在室温下静置。收获后, 将各样品立即冷冻在干冰中, 直到分析; 试验化合物的样品中浓度通过HPLC-UV进行检测。对各剂量一式两份地测定制剂剂量, 采用校准曲线的至少5个点, 证实了每个类似物在其制剂中是稳定的。

[0302] 剂量给药。对动物进行外科手术, 采用内置套管, 在颈动脉和颈静脉进行双插管以实施静脉输注(i.v. infusion)。手术操作中使用麻醉剂戊巴比妥, 并且允许动物在手术后恢复3-5天, 之后给药制剂。制剂剂量通过颈静脉插管静脉内给药。16.8微摩尔/毫升制剂以1毫升/千克/分钟的速率静脉给药10分钟。

[0303] 采血。在每个指定时间点, 从颈动脉通过导管, 收集约0.20毫升血液。共有12个血浆样品取自每个动物: 1个给药前; 2个给药期间(5个已经进行10分钟输注, 1个恰恰在10分钟输注终止之前)和9个输注后, 在给药后的2, 5, 15, 30分钟, 以及1, 2, 3, 4, 和6小时。所有的血液样品转移到含有5µL K₂-EDTA的(0.5M)作为抗凝血剂的塑料微量离心管中并置于冰上, 直到用于血浆处理。血液样品在约5°C通过离心处理, 以获得血浆。然后, 血浆样品储存在1.5mL管, 经干冰速冻, 保持在-70±10°C, 直到LC/MSMS分析。

[0304] 类似物和丙泊酚在血液中的浓度评价: 各类似物和丙泊酚的血浆浓度进行通过LC/MS/MS与内标物定量。对于类似物和丙泊酚中的每一个物质, 至少有6个标准点的曲线一式两份地运行, 和最低的5个标准被计算回在其标称浓度的±20%。建立在血浆中的每个测试物品的LLoQ, 样品的试验运行包括6个QC样品, 以确保检测性能。可以确认, 各QC样品的测得浓度为于它们的标称浓度的±20%范围之内, 并且对于每个检测运行而言, 6个QC样品中至少有4个是在可接受的范围之内。

[0305] 数据分析。血浆浓度随时间变化的数据是通过使用WinNonlin的软件程序(5.2版,

PharSight, Mountain View, CA)采用非房室方法分析,针对每个测试物品,计算出如下药代动力学参数: $T_{1/2}$, CL , V_{ss} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, MRT , 和血浆浓度相对于时间的图形。

[0306] 参考文献:

[0307] 1. U.S. Patent No. 7,550,155。

[0308] 2. McKeage, K. and Perry, C.M. (2003) Propofol: A Review of its Use in Intensive Care Sedation of Adults, *CNS Drugs* 17, 235-272。

[0309] 3. Ellett, M. (2010) Review of propofol and auxiliary medications used for sedation, *Gastroenterol. Nurs.* 33, 284-295; quiz 296。

[0310] 4. Ellett, M.L.C. (2010) A literature review of the safety and efficacy of using propofol for sedation in endoscopy, *Gastroenterol. Nurs.* 33, 111-117。

[0311] 5. Lamond, D.W. (2010) Review article: Safety profile of propofol for paediatric procedural sedation in the emergency department, *Emerg. Med. Australas.* 22, 265-286。

[0312] 6. Symington, L. and Thakore, S. (2006) A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department, *Emerg. Med. J.* 23, 89-93。

[0313] 7. Sneyd, J.R. (2004) Recent advances in intravenous anaesthesia, *Br. J. Anaesth.* 93, 725-736。

[0314] 8. Harris, E.A., Lubarsky, D.A., and Candiotti, K.A. (2009) Monitored anesthesia care (MAC) sedation: clinical utility of fospropofol, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 5, 949-959。

[0315] 9. Egan, T. et al. (2003) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model, *Anesth. Analg.* 97, 72-79, table of contents。

[0316] 10. Ravenelle, F. et al. (2008) Novel lipid and preservative-free propofol formulation: properties and pharmacodynamics, *Pharm. Res.* 25, 313-319。

[0317] 11. Sneyd, J.R. and Rigby-Jones, A.E. (2010) New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again), *Br. J. Anaesth.* 105, 246-254。

[0318] 12. Levitzky, B. and Vargo, J. (2008) Fospropofol disodium injection for the sedation of patients undergoing colonoscopy, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 4, 733-738。

[0319] 13. Yavas, S. et al. (2008) Interactive web simulation for propofol and fospropofol, a new propofol prodrug, *Anesth. Analg.* 106, 880-883, table of contents。

[0320] 14. Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. (2006) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ。

[0321] 15. Stahl, P.H. and Wermuth, C.G., (Eds.) (2002) *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use*, Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH, Zurich。

- [0322] 16. Tronchet, J.M.J., Zsély, M., and Geoffroy, M. (1995) Spin-labelled glycolipid analogues: -glucose series, *Carbohydr. Res.* 275, 245-258.
- [0323] 17. Gottlieb, H.E., Kotlyar, V., and Nudelman, A. (1997) NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities, *The Journal of Organic Chemistry* 62, 7512-7515.
- [0324] 18. Glen, J.B. and Hunter, S.C. (1984) Pharmacology of an emulsion formulation of ICI35868, *Br. J. Anaesth.* 56, 617-626.
- [0325] 19. Hart, B. (2000) 'Diprivan': a change of formulation, *Eur. J. Anaesthesiol.* 17, 71-73.
- [0326] 20. Knibbe, C.A.J. et al. (2004) Long-term sedation with propofol 60mg ml⁻¹ vs. propofol 10mg⁻¹ml in critically ill, mechanically ventilated patients, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 48, 302-307.
- [0327] 21. Shao, X. et al. (2000) Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia?, *Anesth. Analg.* 91, 871-875.
- [0328] 22. Rau, J. et al. (2001) Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain, *Anesth. Analg.* 93, 382-384, 383rd contents page.
- [0329] 23. Ward, D. et al. (2002) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion, *Anesthesiology* 97, 1401-1408.
- [0330] 24. Paul, M. et al. (2003) Pharmacological characteristics and side effects of a new galenic formulation of propofol without soyabean oil, *Anaesthesia* 58, 1056-1062.
- [0331] 25. Fechner, J. et al. (2003) Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI15715 in volunteers, *Anesthesiology* 99, 303-313.
- [0332] 26. Bettschart-Wolfensberger, R. et al. (2000) Cardiopulmonary side-effects and pharmacokinetics of an emulsion of propofol (Disoprivan) in comparison to propofol solved in polysorbate 80 in goats, *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 47, 341-350.
- [0333] 27. Song, D. et al. (2004) The pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: a comparison with the standard propofol emulsion, *Anesth. Analg.* 98, 687-691, table of contents.
- [0334] 28. Song, D. et al. (2004) Comparison of a lower-lipid propofol emulsion with the standard emulsion for sedation during monitored anesthesia care, *Anesthesiology* 100, 1072-1075.
- [0335] 表1

[0336]

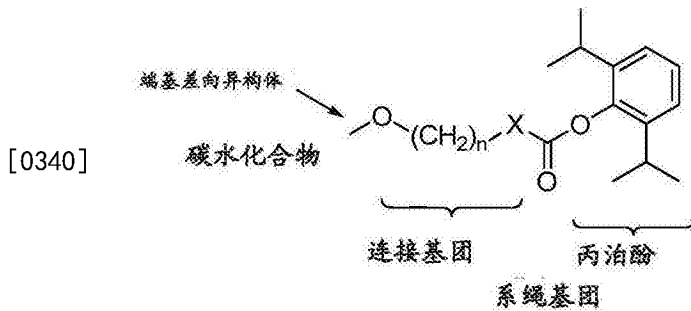
特征	商品名	制造商	参考文献
在 10% 豆油中的 1% 和 2% 的丙泊酚, 具有或不具有 EDTA, 得普利麻	得普利麻	AstraZeneca	[18, 19]
在 10% 的大豆油中的 6 % 丙泊酚			[20]
在 10% 豆油中的 1% 和 2% 的丙泊酚, 具有或不具有亚硫酸钠	各种	各种	[21]
1 % 和 2 % 丙泊酚, 在 10 % 的长链和中链甘油三酯中	Propofol Lipuro	Braun medical	[22, 23]
“一个新的丙泊酚盖伦制剂”	AM149	Amrad	[24]
磷酸丙泊酚	Aquavan	Guildford Pharmaceuticals	[25]
聚山梨酸丙泊酚			[26]
1 % 丙泊酚, 在 5% 豆油中, 有或无 EDTA	Ampofol	Amphastar Pharmaceuticals	[27, 28]
1 % 丙泊酚, 在磺丁基醚- β -环糊精中 (Captisol)		CyDex Corporation	[9]

[0337] 表2

[0338]

局部麻醉	技术修饰	止吐药	镇痛药	麻醉剂	其他药物
利多卡因	5毫米过滤器	甲氧氯普胺	芬太尼	氧化亚氮	麻黄碱
EMLA 乳膏	载体液体	格拉司琼	酮咯酸	硫喷妥钠	硫酸镁
丙胺卡因	大静脉	多拉司琼	曲马多	氯胺酮	新斯的明
利多卡因带(tape)	注射速度	昂丹司琼	甲磺酸萘莫司他		可乐定
利多卡因电离子透入疗法	抽吸血	甲氧氯普胺	阿芬太尼		硝酸甘油

[0339] 表3



[0341]

化合物编号	碳水化合物	端基差向异构体	杂原子 X	连接基团长度(n) 1(MM)	溶解度 ¹ (mM)	相对溶解度
	丙泊酚	-	-	-	1.1 ²	1
9	葡萄糖	β (beta)	O	2	9.4	8.6
12	葡萄糖	β (beta)	O	3	5.5	5.0
17	葡萄糖	β (beta)	NH	2	1.6 ³	1.5 (2.3) ⁴
24	麦芽糖	β (beta)	O	2	>20	>20
25	麦芽糖	β (beta)	O	3	>20	>20
32	葡萄糖	α (alpha)	O	2	13.3	12.0
33	葡萄糖	α (alpha)	O	3	5.7 ³	5.2 (8.1) ⁴

[0342] ¹如下测定溶解度:将样品悬浮在若干mLD₂O中,并剧烈搅拌过夜。每一个溶液为肥

皂水样溶液,不能过滤通过2 μ 注射器过滤器。然后分离少量溶液,加入重水,直至溶液澄清(所述溶液首次成为乳白色)。加入称量量的DSS(还进行密度测量,将其用于检查容积精度,使用所述溶液的重量作为检查)。然后通过¹H NMR分析得到的溶液,测量类似物与DSS的相对浓度,从而测定溶解度。

[0343] ²0.7mM的报告溶解度

[0344] ³饱和溶液是可以过滤的,并提供了澄清的,非乳白色的溶液,因此可能应该相当于0.7mM的丙泊酚已报道溶解度,而不是1.1mM的值。

[0345] ⁴与0.7mm的丙泊酚的已报道溶解度相关

[0346] 表4

[0347]

测试物 品	载体	临床观察(所示时间均为 10 分钟输注后的时 间)
9	水, 乳白色的溶液	大鼠酣睡在约 5 分钟, 并恢复在约 30 分钟
12	水, 乳白色液	大鼠酣睡在大约 6 分钟, 恢复在约 30 分钟
17	10 %吐温 80, 絮状	大鼠 1: 呼吸困难 13 min., 并死于 15 min. 大鼠 2: 呼吸困难 3 min., 并恢复在 10 min.; 死于 40 min., 由于血液溶血 大鼠 3: 呼吸困难 3 min., 并恢复在 10 min.; 死于 1.5 h, 由于血尿 其他大鼠 4: 死于输注 8 min.
24	水, 澄清的溶液	大鼠酣睡在约 5 min, 并恢复在约 30 min
25	水, 澄清的溶液	大鼠酣睡在约 7 min, 并恢复在约 35 min
32	水, 乳白色溶液	大鼠酣睡在约 3 min, 并恢复在约 26 min
33	水, 乳白色溶液	大鼠酣睡在约 3 min, 并恢复在约 30 min
丙泊酚	5% 乳浮, 乳白色溶液	大鼠酣睡在约 4 min, 并恢复在约 1.5 hr

[0348] 表5A

[0349]

物种	雄性 Sprague-Dawley 大鼠			
食物	随意获取			
给药途径	IV 输注			
化合物识别编号	丙泊酚	9	12	17
分子式	$C_{12}H_{18}O$	$C_{21}H_{32}O_9$	$C_{22}H_{34}O_9$	$C_{21}H_{33}NO_8$
分子量	178.28	428.44	442.67	427.49
标称剂量 (mg/kg)*	30	72	74	72
标称剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	168.3	168.1	167.2	168.4
给药剂量 (mg/kg)	64.9	64.9	72.3	47.7
给药剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	151.6	151.6	163.3	111.7
制剂	3.0 mg/mL, 16.8 $\mu\text{mol/mL}$, 在水中, 乳白色溶液	7.2 mg/mL, 16.8 $\mu\text{mol/mL}$, 在水中, 乳白色溶液	7.4 mg/mL, 16.7 $\mu\text{mol/mL}$, 在水中, 乳白色溶液	7.2 mg/mL, 16.8 $\mu\text{mol/mL}$ 在 10%吐温中, 在水中, 絮状溶液
基质	血浆(EDTA-K2 作为促凝剂)			

[0350] *相当于30mg/kg丙泊酚

[0351] 表5B

[0352]

物种	雄性 Sprague-Dawley 大鼠			
食物	随意获取			
给药途径	IV 输注			
化合物识别				
编号	24	25	32	33
分子式	$C_{27}H_{42}O_{14}$	$C_{28}H_{44}O_{14}$	$C_{21}H_{32}O_9$	$C_{22}H_{34}O_9$
分子量	590.62	604.64	428.44	442.67
标称剂量 (mg/kg)*	99	102	72	74
标称剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	167.6	168.7	168.1	167.2
给药剂量 (mg/kg)	97	101	79.9	66.4
给药剂量 ($\mu\text{mol/kg}$)	164.3	170.6	186.5	149.9
制剂	9.9 mg/mL, 16.8 $\mu\text{mol/mL}$, 在水中, 澄清的溶液	10.2 mg/mL, 16.9 $\mu\text{mol/mL}$, 在水中, 澄清的溶液	7.2 mg/mL, 16.8 $\mu\text{mol/mL}$, 在水中, 乳白色溶液	7.4 mg/mL, 16.7 $\mu\text{mol/mL}$, 在水中, 乳白色溶液
基质	血浆(EDTA-K2 作为促凝剂)			

[0353] *相当于30mg/kg丙泊酚

[0354] 表6

[0355]

时间(h)	前体药物和丙泊酚在静脉(IV)输注给药后大鼠血浆中平均浓度 (nmol/L)							
	丙泊酚	9	12	17	24	25	32	33
0	n.d.	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0.083	21795	BQL	4.11	178796	3200	34401	4.88	16.5
0.167	31510	BQL	6.78	312678	7740	68360	4.97	23.1
0.2	19613	BQL	BQL	152206	1029	22658	2.68	9.59
0.25	13370	BQL	BQL	119535	751	9074	BQL	BQL
0.417	3827	BQL	BQL	35206	36	997	BQL	BQL
0.667	3122	BQL	BQL	19837	11.2	97.1	BQL	BQL
1.166	1642	BQL	BQL	8012	3.01	16.2	BQL	BQL
2.166	841	BQL	BQL	2083	BQL	2.09	BQL	BQL
3.166	332	BQL	BQL	390.7	4.2	BQL	BQL	BQL
4.166	259	BQL	BQL	82.5	BQL	BQL	BQL	BQL
6.166	230	BQL	BQL	10.6	BQL	BQL	BQL	BQL
C_{max} (nM)	31935	n.d.	6.78	312678	8104	68360	5.38	23.1
T_{max} (h)	0.18	n.d.	0.17	0.17	0.14	0.17	0.14	0.17
t_{1/2} (h)	6.39	n.d.	0.06	0.437	0.887	0.253	n.d.	n.d.
CL_p (mL/min/kg)	264.7	n.d.	2278436	39.1	5804	337	n.d.	n.d.
V_{d_{ss}} (L/kg)	61.2	n.d.	13272	0.657	120	1.51	n.d.	n.d.
AUC_{last} (nM•h)	10576	n.d.	0.773	61644	786	8571	0.657	3.04
AUC_{inf} (nM•h)	12634	n.d.	1.22	71764	791	8574	n.d.	n.d.
MRT_{inf} (h)	3.48	n.d.	0.1	0.277	0.207	0.077	n.d.	n.d.
LLOQ (ng/mL)	10	1	1	1	1	1	1	2
LLOQ (nmol/L)	56.09	2.33	2.26	2.34	1.69	1.65	2.33	4.52

[0356] C₀-在0时的初始浓度,外推获得;T_{1/2}-前体药物类似物(表4)或来自前体药物的乙酰氨基酚的半衰期;CL_p-总身体清除率的估算值,CL_p=剂量/AUC_{inf};V_{d_{ss}}-分布容量的估算值;V_{d_{ss}}=剂量/AUC_{inf};AUC_{last}-时间与浓度的曲线下面积,对应于最后检测到的浓度;AUC_{inf}-时间与浓度的曲线下的面积,浓度外推到无穷大;MRT_{inf}-平均停留时间,药物浓度曲线外推

至无穷大;LLOQ-定量的下限.n.d.-未确定;BQL-低于定量限

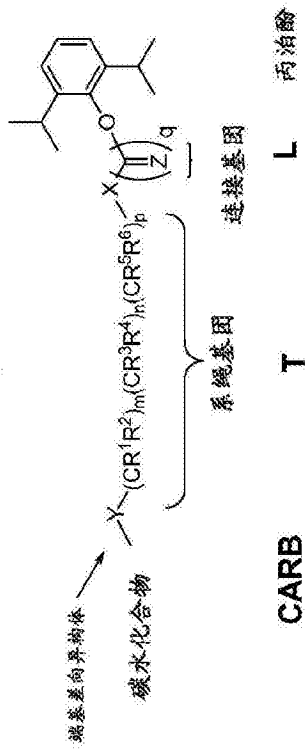
[0357] 表7

[0358]

时间(h)	静脉内给药后丙泊酚(nmol/L)在大鼠血浆中的平均浓度							
	来自 丙泊酚	来自 9	来自 12	来自 17	来自 24	来自 25	来自 32	来自 33
0	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
0.083	21795	32327	26438	1103	182858	323274	27373	14902
0.167	31510	36385	36273	1073	152943	358986	33561	16528
0.2	19613	14397	13368	790	32589	140416	10171	6144
0.25	13370	8283	8582	663	18211	73854	6806	2984
0.417	3827	5544	3754	463	4616	11181	2941	1486
0.667	3122	2416	2361	236	2526	2990	1855	851
1.166	1642	963	665	97	1088	1182	875	441
2.166	841	467	197	BQL	440	515	361	227
3.166	332	286	95.7	BQL	388	279	221	136
4.166	259	227	BQL	BQL	188	220	154	BQL
6.166	230	242	BQL	BQL	112	123	98	BQL
C _{max} (nM)	31935	42443	36272	1124	182859	367400	33561	18043
T _{max} (h)	0.18	0.14	0.17	0.11	0.08	0.14	0.17	0.14
t _{1/2} (h)	6.39	4.53	0.67	0.353	1.95	2.66	2.97	1
AUC _{last} (nM•h)	10576	11716	9101	389	30384	64735	8051	4578
AUC _{inf} (nM•h)	12634	13523	9239	543	30781	65228	8460	4793
MRT _{inf} (h)	3.48	2.49	0.423	0.46	0.403	0.313	1.16	0.547
LLOQ (ng/mL)	10	10	10	10	10	10	10	20
LLOQ (nmol/L)	56.09	56.09	56.09	56.09	56.09	56.09	56.09	112.2

[0359]

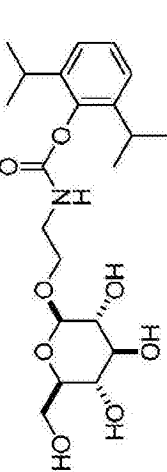
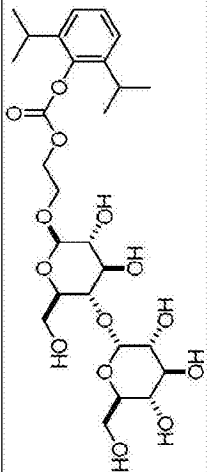
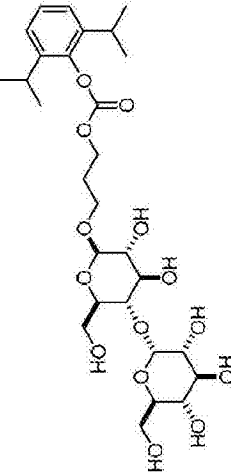
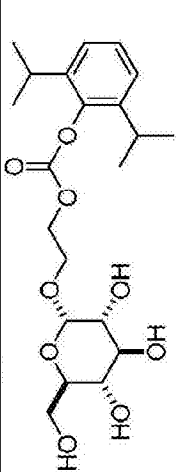
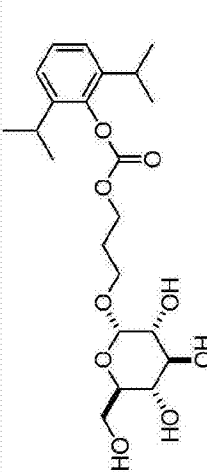
表 1



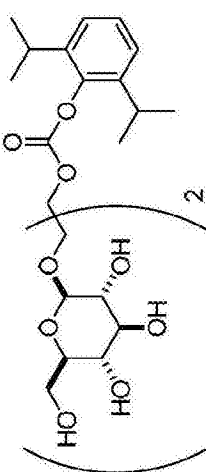
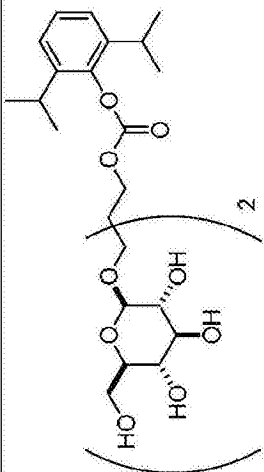
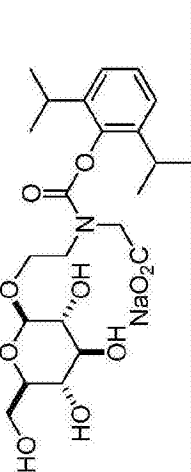
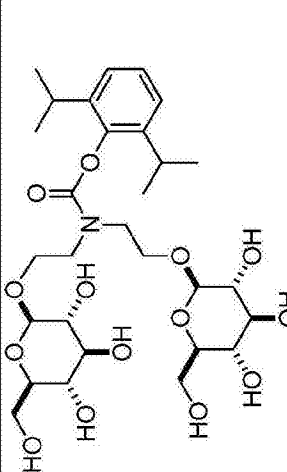
化合物	化合物编号	碳水化合物	端基差向异构体	Y	R ¹ , R ² , R ³ 等	m, n, p, q	X	Z
	9	葡萄糖	β	O	R ¹ =R ² =H	m=2 n=p=0 q=1	O	O
	12	葡萄糖	β	O	R ¹ =R ² =H	m=3 n=p=0 q=1	O	O

[0360]

表 8 续表

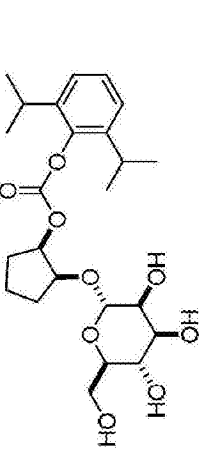
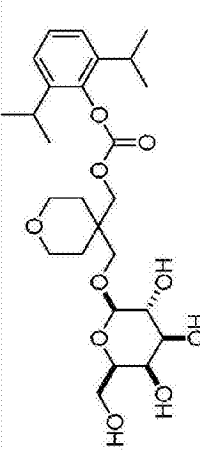
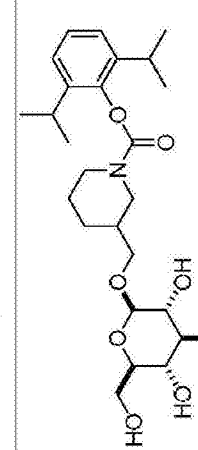
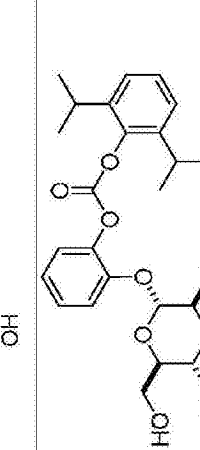
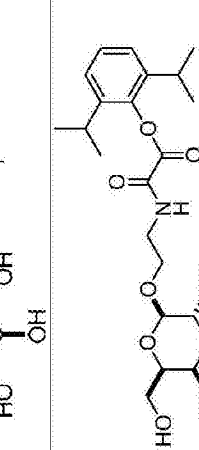
	17	葡萄糖	β	O	$R^1=R^2=H$	$m=2$ $n=p=0$ $q=1$	NH	O
	24	麦芽糖	β	O	$R^1=R^2=H$	$m=2$ $n=p=0$ $q=1$	O	O
	25	麦芽糖	β	O	$R^1=R^2=H$	$m=3$ $n=p=0$ $q=1$	O	O
	32	葡萄糖	α	O	$R^1=R^2=H$	$m=2$ $n=p=0$ $q=1$	O	O
	33	葡萄糖	α	O	$R^1=R^2=H$	$m=3$ $n=p=0$ $q=1$	O	O

[0361]

	葡萄糖	β	O	$R^1=R^2=H,$ $R^3=CH_2-Y-CARB$ $R^4=H$	$m=n=1$ $p=0$ $q=1$	O	O
	葡萄糖	β	O	$R^1=R^2=H,$ $R^3=CH_2-Y-CARB$ $R^4=H$ $R^5=R^6=H$	$m=n=p=1$ $q=1$	O	O
	葡萄糖	β	O	$R^1=R^2=H$	$m=2$ $n=p=0$ $q=1$	O	NCH_2CO_2Na
	葡萄糖	β	O	$R^1=R^2=H$	$m=2$ $n=p=0$ $q=1$	O	NCH_2CH_2-Y- $CARB$

[0362]

表 8 续表

	甘露糖	α	O	$R^1=R^3=H$ R^2 和 R^4 合在一起= $CH_2CH_2CH_2$	$m=n=1$ $p=0$ $q=1$	O	O
	半乳糖	β	O	$R^1=R^2=H$ R^3 和 R^4 合在一起= $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ $R^5=R^6=H$	$m=n=p=1$ $q=1$	O	O
	葡萄糖	β	O	$R^1=R^2=R^3=H$ 与 R 合在一起的 R^4 是, $X = CH_2CH_2CH_2$ $R^5=R^6=H$	$m=n=p=1$ $q=1$	NR	与 R^4 合在一起 起的 $R_5 =$ $CH_2CH_2CH_2$
	甘露糖	α	O	R^1 和 R^3 合在一起, = $CHCHCHCH$ R^2 和 R^4 不适用	$m=n=1$ $p=0$ $q=1$	O	O
	半乳糖	β	O	$R^1=R^2=H$	$m=2$ $n=p=0$ $q=2$	NH	O

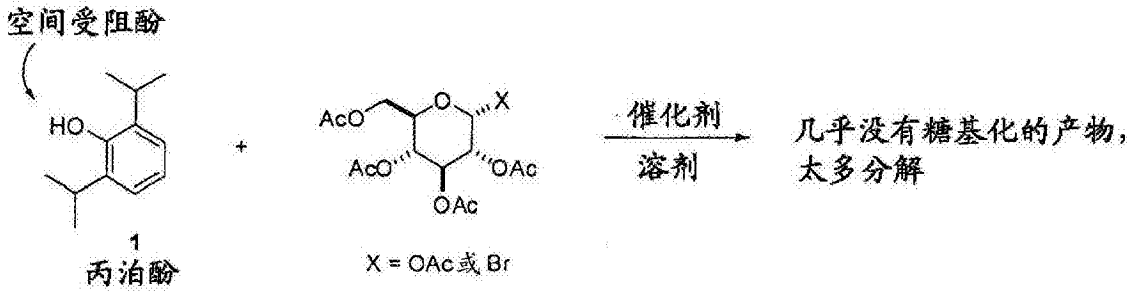


图1

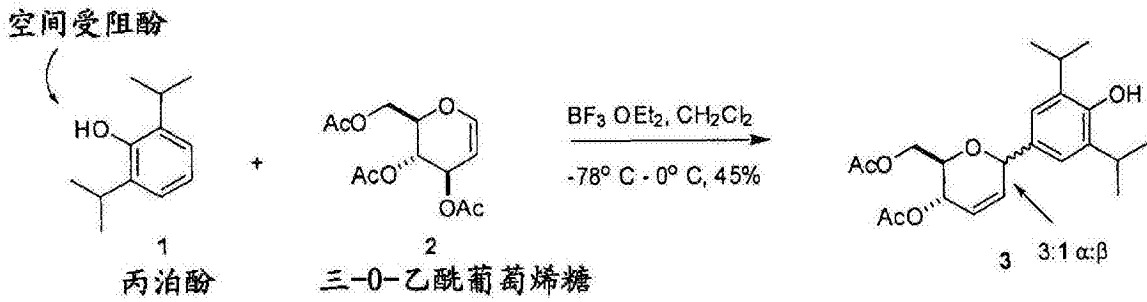


图2

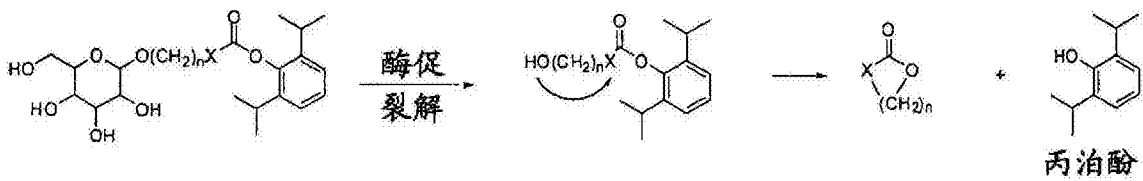


图3

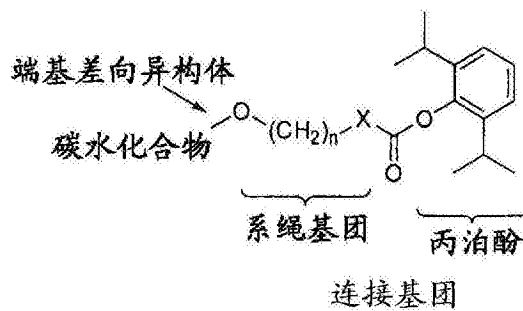


图4

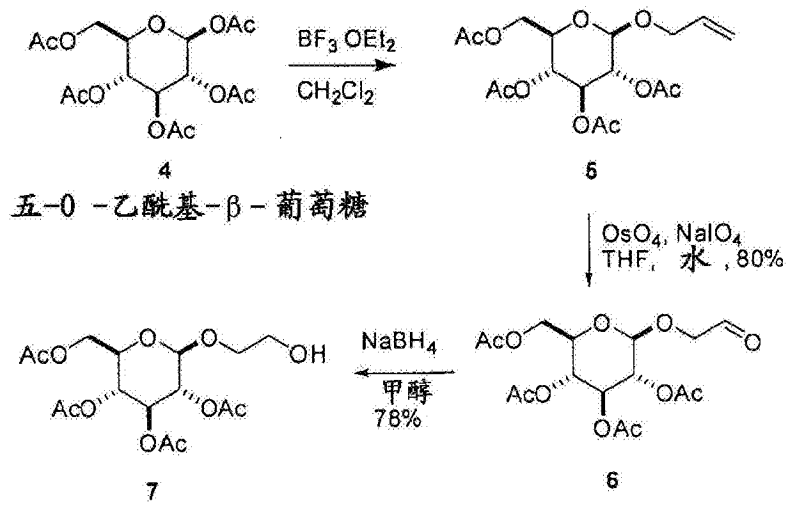


图5

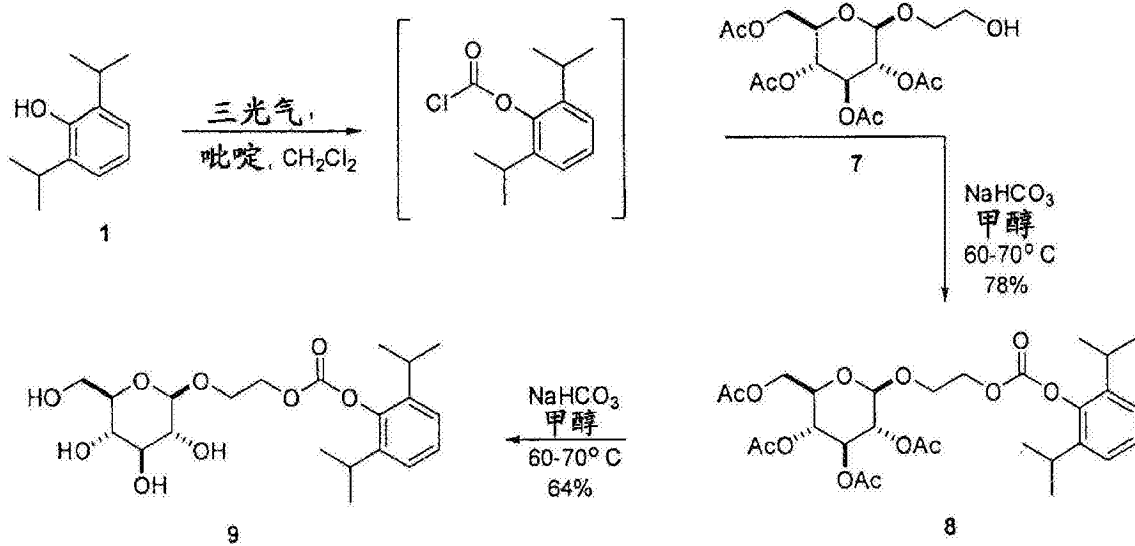


图6

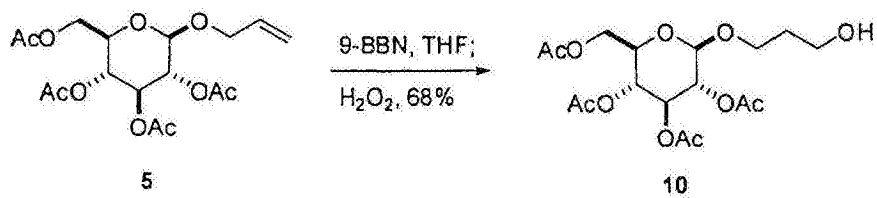


图7

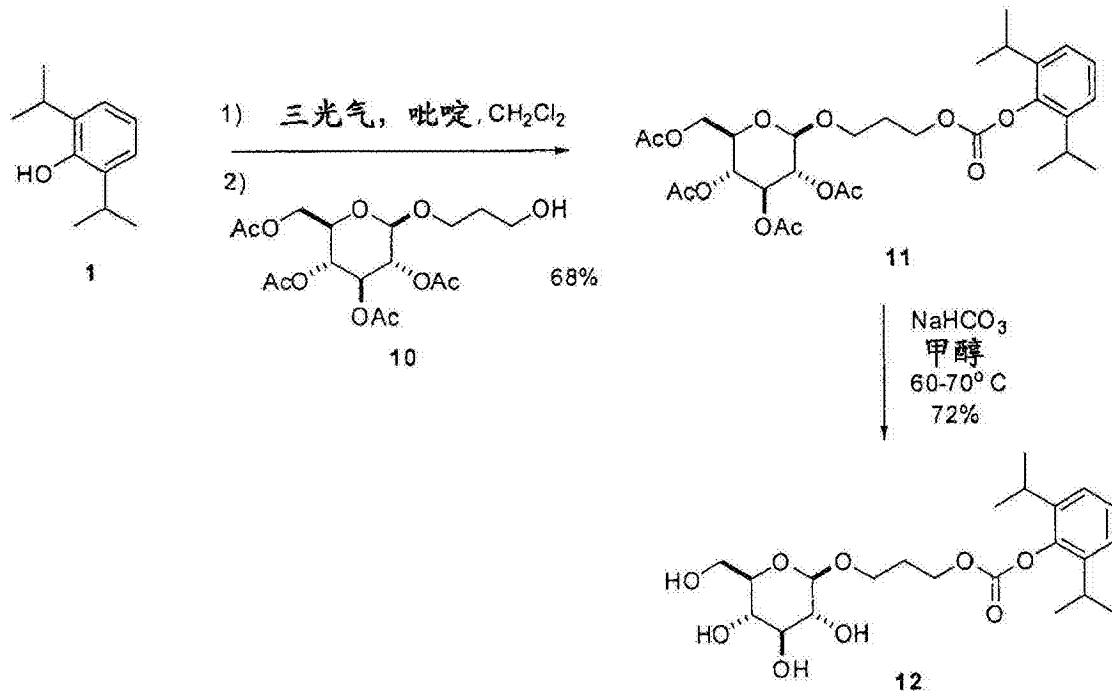


图8

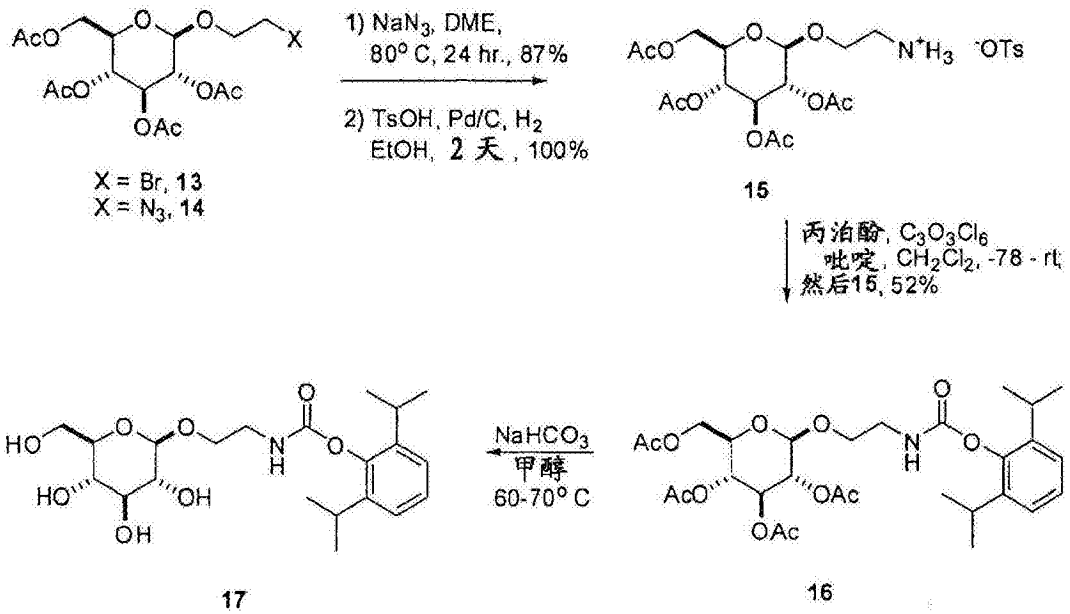


图9

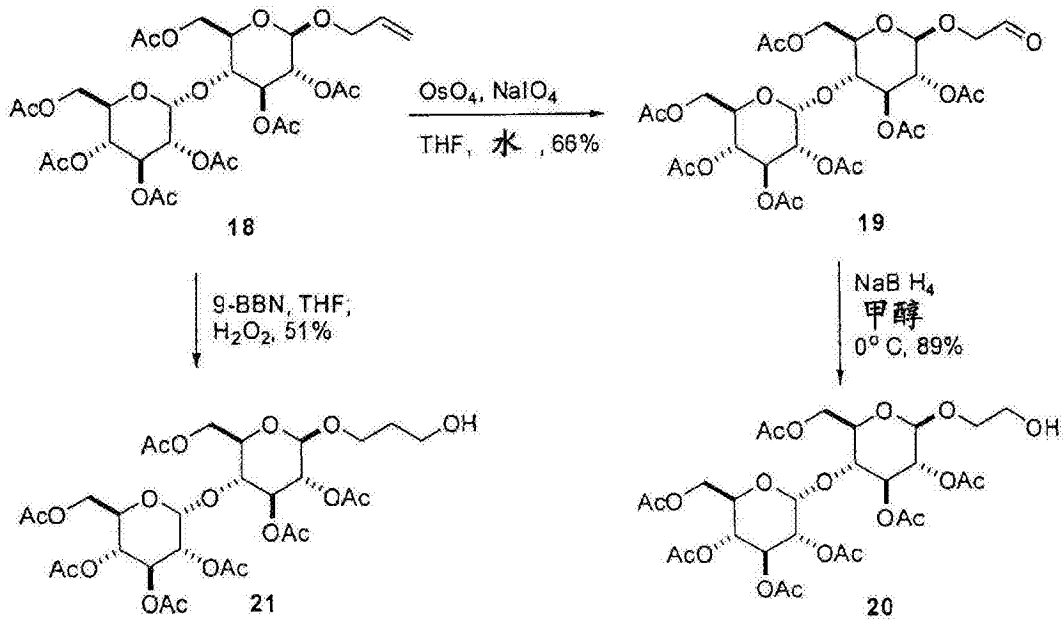


图10

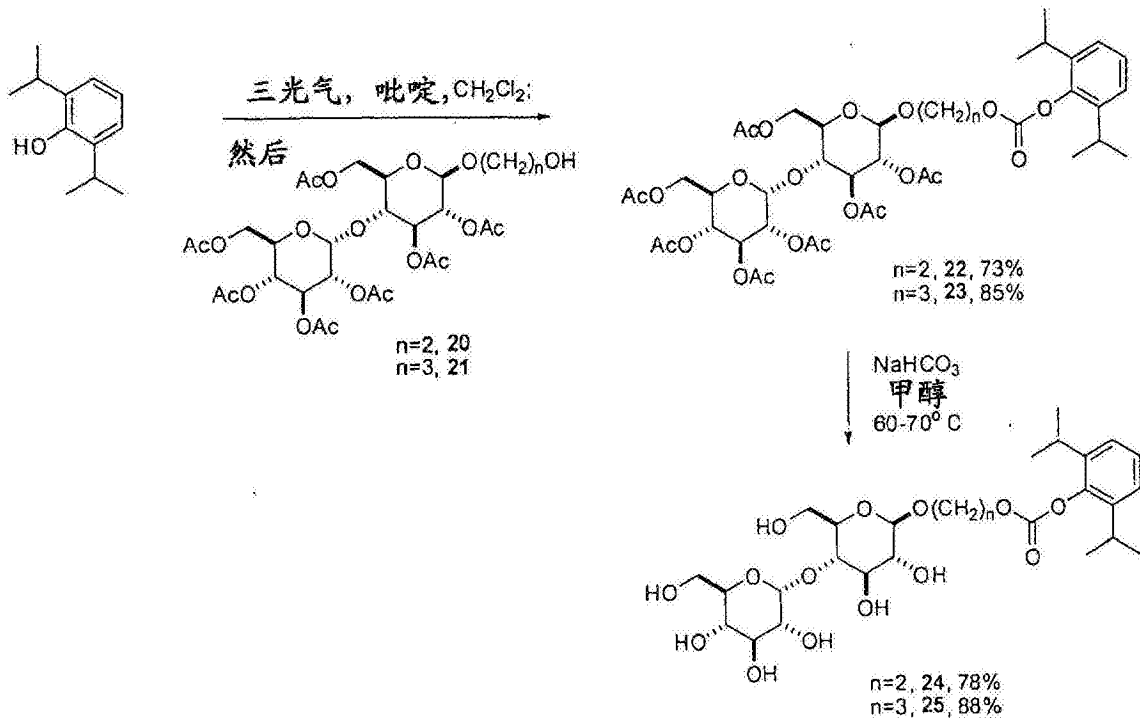


图11

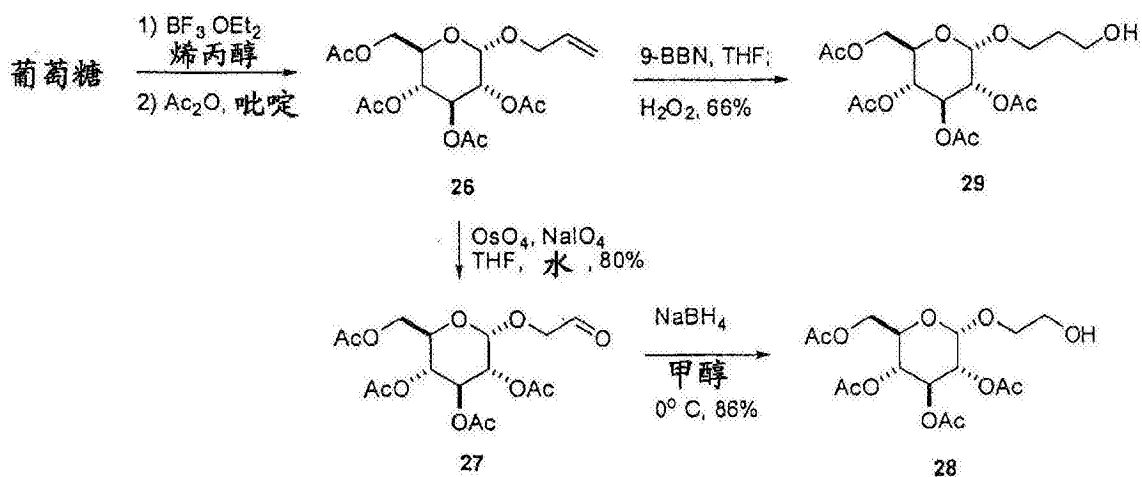


图12

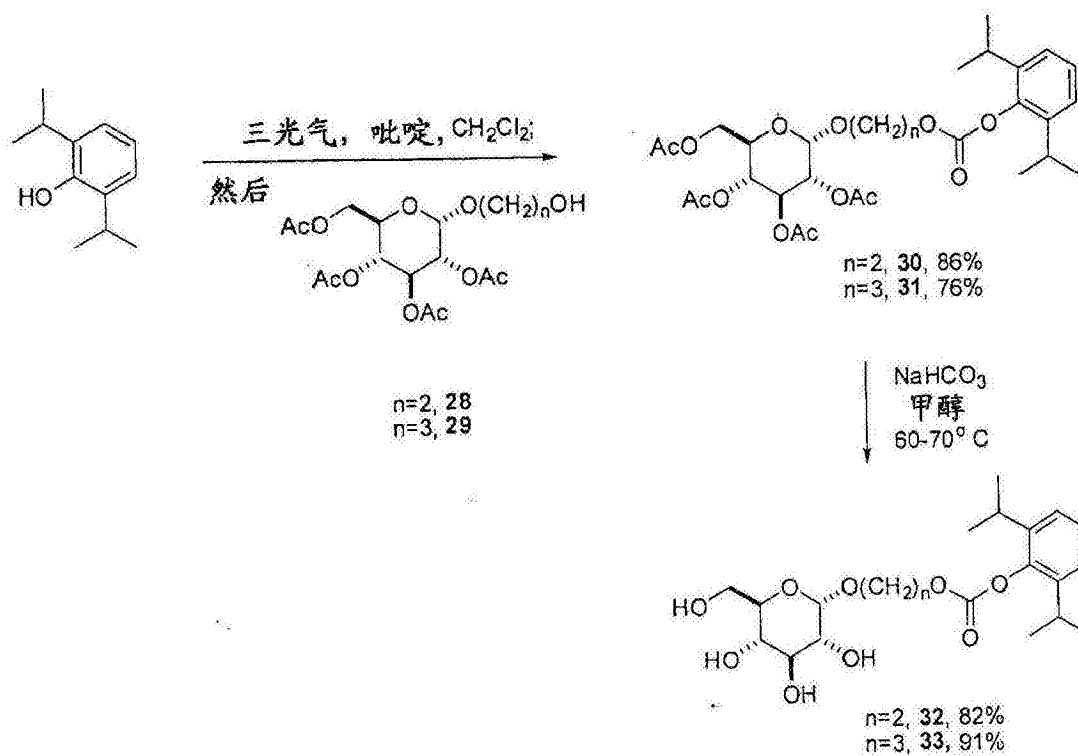
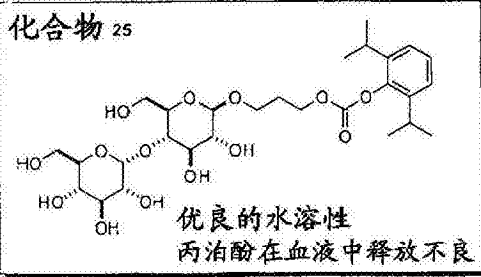
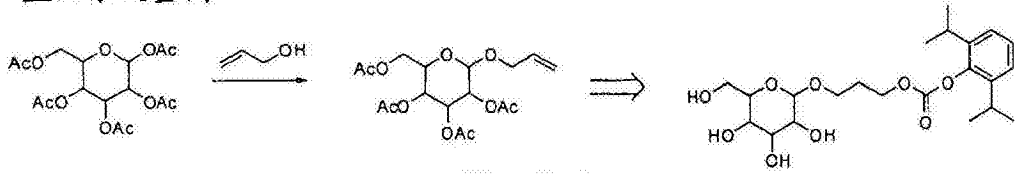


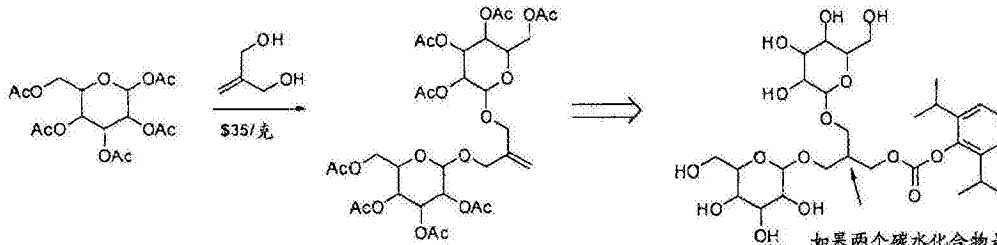
图13

直链系绳基团



在专利中的化合物 12(β)和 32(α)
相当好的水中溶解度
丙泊酚在血液中释放优异

支链系绳基团



假定，上述单糖和二糖的最好版本

如果两个碳水化合物是相同的，并且具有相同的端基差向异构体，那么不是手性中心，

每个糖的裂解将导致释放丙泊酚

类似物应该有类似于二糖类似物的水溶性，但快速释放丙泊酚的性能类似于单糖类似物

图14

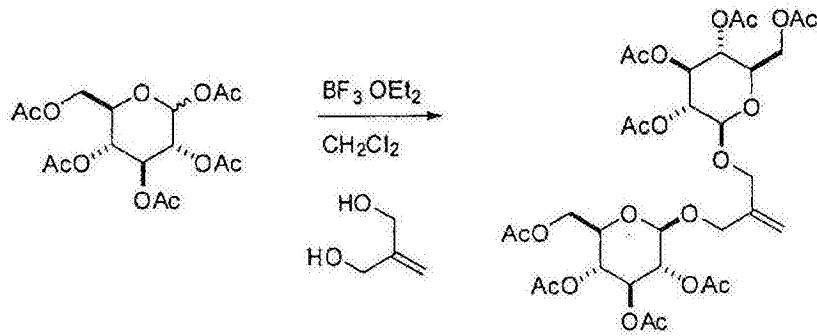


图15

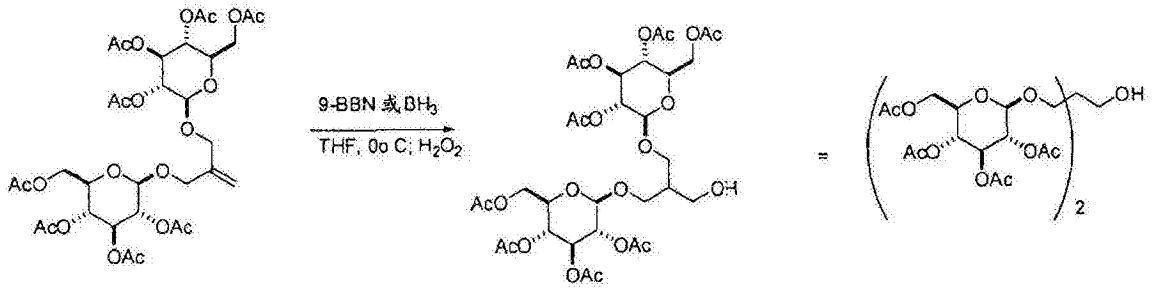


图16

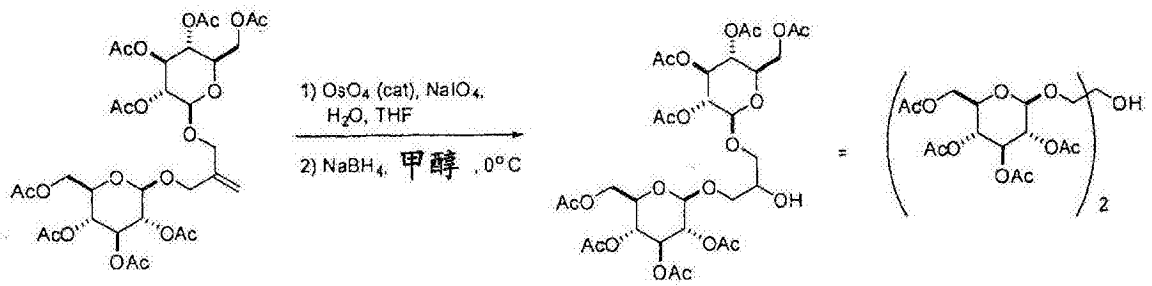


图17

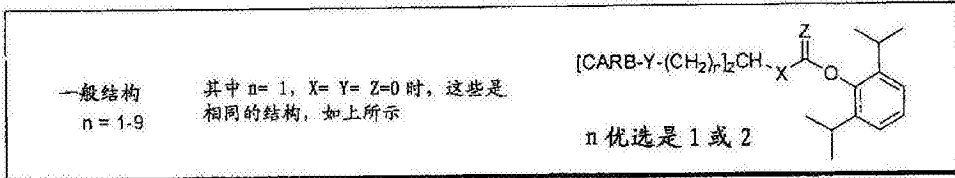
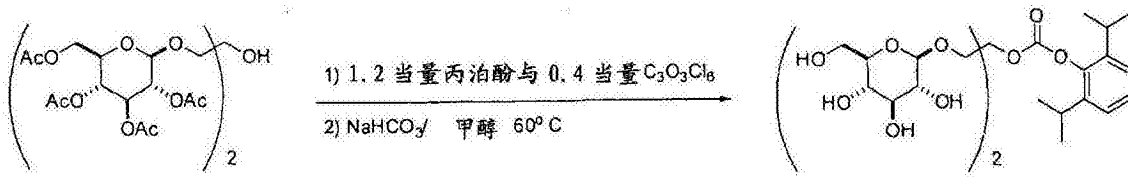
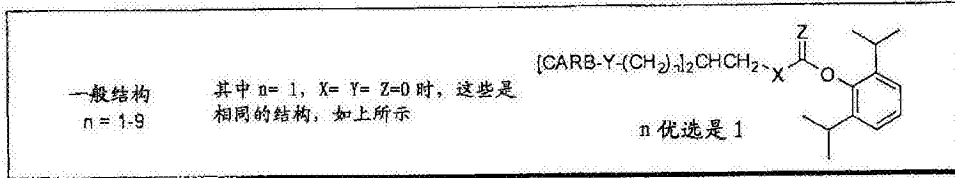
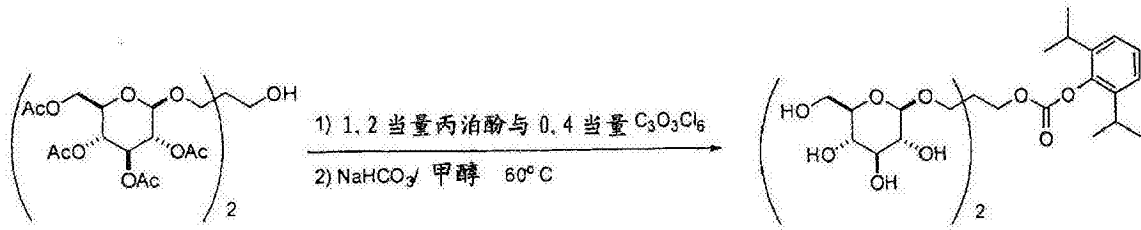


图18