

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:

2005年12月29日(29.12.2005)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2005/123711 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 317/48, C07H 17/04, A61K 31/335, A61P 1/16

(21) 国际申请号: PCT/CN2005/000871

(22) 国际申请日: 2005年6月17日(17.06.2005)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200410048198.7 2004年6月21日(21.06.2004) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路145号, Jiangsu 222002 (CN)。

(72) 发明人:及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 孙飘扬(SUN, Piaoyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路145号, Jiangsu 222002 (CN)。 陈永江(CHEN, Yongjiang) [CN/CN]; 欧加保(OU, Jiabao) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222000 (CN)。

(74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市西城区宣武门西大街甲129号金隅大厦602室, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):
ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: BICYCLOL GLYCOSIDES AND THE PREPARATION METHOD AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 双环醇糖苷类化合物及其制备方法和用途

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceuticals and organic chemistry. The invention discloses a new kind of bicyclol glycosides and the preparation method thereof. The method comprises bicyclol being reacted with trichloroimide ester of acylating sugar in the presence of a conventional solvent to carry out glycosidation, and the acylated glycosides being treated with sodium alkoxide to form the bicyclol glycosides. The present bicyclol glycosides is useful for the treatment of hepatopathy.

(57) 摘要

本发明涉及药学和有机化学。本发明公开了可用于医药的新化合物双环醇糖苷类化合物及其制备方法。该方法包括双环醇和酰化糖的三氯亚胺酯在常规溶剂中的糖苷化以及酰化糖苷用醇钠处理脱保护制备双环醇糖苷的反应过程。按本发明方法制备的双环醇糖苷类化合物可用于肝病的临床治疗。

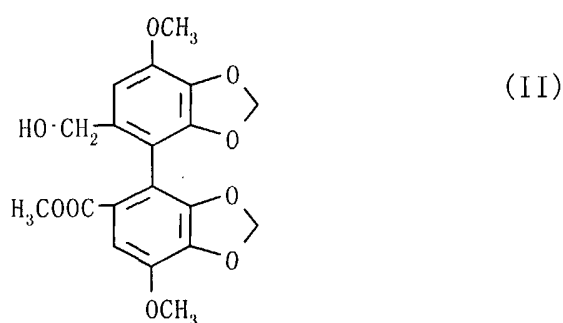
双环醇糖苷类化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及药学和有机化学，特别是本发明涉及双环醇糖苷类化合物及其制备方法，以及在临床上的应用。

背景技术

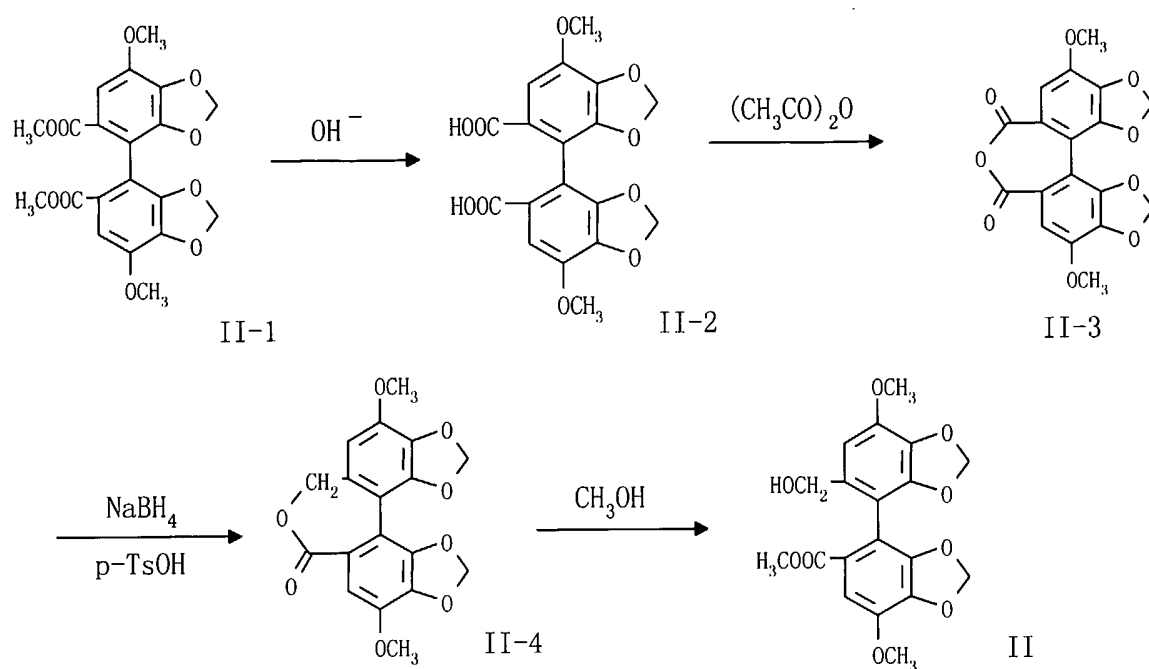
双环醇为已知化合物，为人工合成的抗慢性病毒性肝炎药物，具有显著的保肝作用和一定抗肝炎病毒活性，对该药作用的机制进行多方面研究的结果表明，双环醇不是转氨酶抑制剂，而是有清除自由基作用以保护细胞膜，并且能保护细胞核 DNA 免受损伤和减少细胞凋亡的发生。它的结构可以用 (II) 式表示：



欧洲专利 EP0353358 公开了其制备方法，反应路线如路线 1 所示。

在反应路线中，以已知化合物联苯双酯(II-1)（制备方法在日本专利 JP60209582 中公开）为原料，按照酯水解的一般方法碱水解得到二羧酸(II-2)，然后二羧酸与乙酸酐一起加热反应得酸酐(II-3)，酸酐用硼氢化钠还原后与对-甲苯磺酸一起加热反应得内酯(II-4)，内酯再与甲醇在羧酸盐(乙酸钠)的存在下反应，然后经常规分离纯化得双环醇(II)。

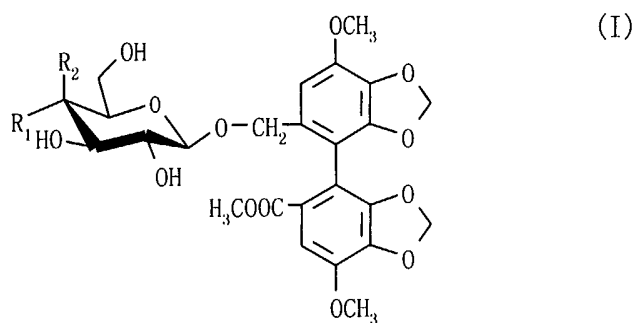
现有技术双环醇制备反应路线 1.：



发明内容

本发明涉及一种可应用于肝病治疗的一种新的双环醇糖苷类化合物及其生产方法和临床应用。

具体而言，本发明涉及一种双环醇糖苷类化合物，其特征在于具有下列结构式：



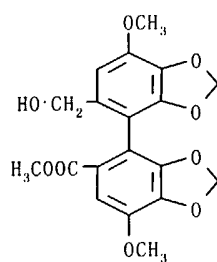
其中， R_1 和 R_2 分别代表 H、OH 或半乳糖基。

在所述的化合物 (I) 中, 其中 R_1 代表结构如下式的半乳糖基, R_2 代表 H。

本发明还涉及一种制备双环醇糖苷类化合物 (I) 的方法, 所述方法的特征在于:

5 使化合物 (II)

10

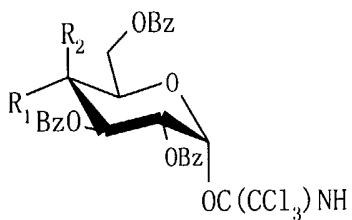


(II)

20

与化合物 (III)

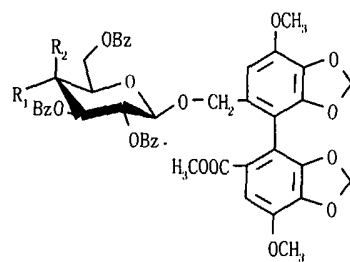
25



(III)

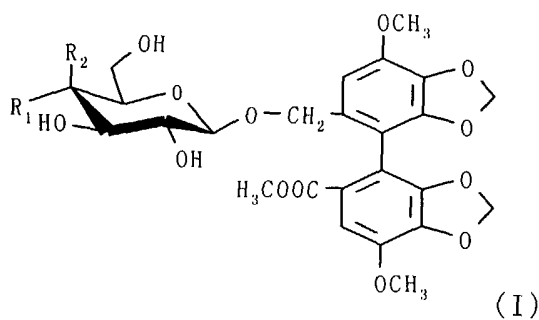
30

反应, 得到化合物 (IV),



(IV)

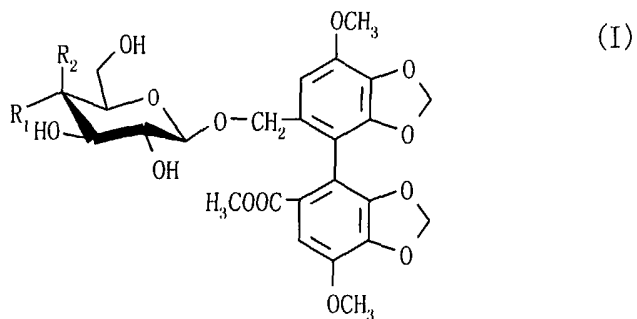
然后, 脱去保护基得到化合物(I)。



(I)

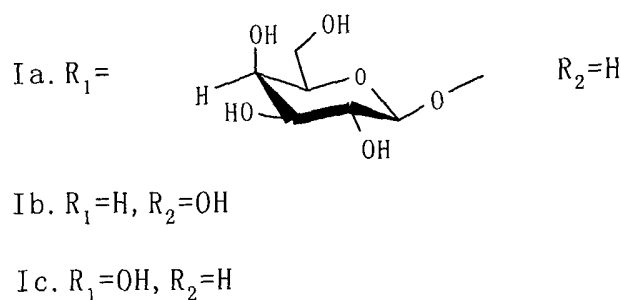
本发明还涉及一种含有药物有效剂量的化合物 (I) 和药学上可接受的载体的药物组合物, 以及所述的化合物在制备治疗肝病的药物制剂中的应用。

换言之, 本发明的目的化合物双环醇糖苷类化合物是新颖的, 它可以用 (I) 式表示



(I)

式中 R_1 , R_2 代表下列结构的基团:



本发明目的化合物的制备路线如以下的反应路线 2 表示。

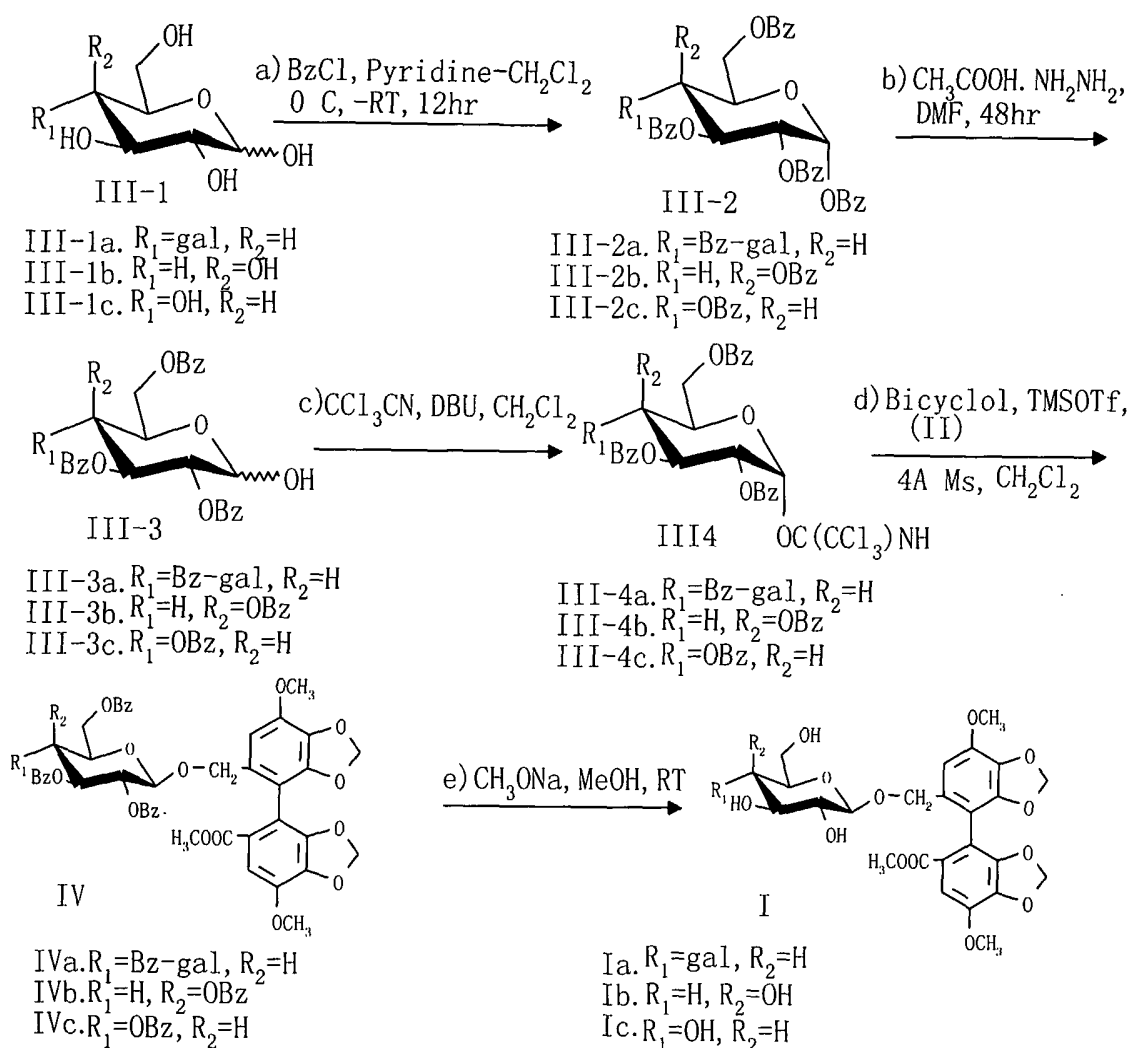
5

本发明目的化合物的制备方法详述如下：

在反应路线中，以已知糖类化合物（III-1）为原料；当 R_1 =半乳糖基， $R_2=H$ 时，化合物 III-1 为乳糖（III-1a）；当 $R_1=H$ ， $R_2=OH$ 时，化合物 III-1 为半乳糖（III-1b）；当 $R_1=OH$ ， $R_2=H$ 时，化合物 III-1 为葡萄糖（III-1c）。按照糖类酰化反应的一般方法，用苯甲酰氯酰化得全苯甲酰化乳糖（III-2），然后在醋酸酐的存在下选择性地脱去全酰化糖 1-位保护基得化合物 III-2，再和三氯乙腈反应得酰化糖的三氯亚胺酯（III-3）；三氯亚胺酯（III-3）和双环醇糖苷化偶合反应得双环醇苯甲酰化糖苷(IV)，酰化糖苷(IV)用醇钠处理脱保护得双环醇糖苷(I)。

15

双环醇糖苷类化合物的制备反应路线 2：



糖的全酰化反应, 制备活性亚胺酯的反应以及糖苷化反应均需在非活性溶剂中进行, 非活性溶剂有四氢呋喃、二氧六环、乙醚、丙酮、乙酸乙酯、甲苯、氯仿、二氯甲烷等醚类、酮类、酯类、卤代烃类、烃类溶剂; 这些溶剂可单独使用, 也可混合使用, 优选卤代烃类, 如氯仿、二氯甲烷等。脱保护基反应通常在常规溶剂中进行, 所用溶剂的例子有乙醇、甲醇、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃等。为了加快反应速度或提高收率, 在一些反应步骤加入合适的催化剂是必要的。糖的全酰化反应可加入合适量的有机碱, 如吡啶、三乙胺等, 制备三氯亚胺酯可加入合适量的碱催化剂如 DBU 等, 糖苷化反应可加入合适量的

路易斯酸如三氟甲磺酸三甲硅烷酯等。反应通常是在常温的情况下进行的, 温度范围约-20~60℃, 优选-10-40℃, 最好在 0℃~35℃范围内进行反应。反应时间由反应的种类, 溶剂的种类, 反应温度等因素决定, 反应时间从 0.5-72 小时不等; 具体地说, 酰化反应约 6-12 小时, 1-位脱保护
5 约 36-72 小时, 制备活性亚胺酯以及糖苷化反应约 0.5-2 小时, 酰化糖苷脱保护约 2-6 小时。反应的后处理可按常规方法进行。一般需采用提取、浓缩、冲析、大孔树脂层析、硅胶层析、结晶或冷冻干燥等方法得到产物。

本发明还提供了一种药物组合物, 含有作为活性成分的上述双环醇
10 糖苷类化合物和药学上可接受的载体, 例如赋形剂、或稀释剂等药物辅助剂。

所述的药物组合物是通过将上述方法制备得到的双环醇糖苷类化合物与药学上可接受的药物辅助剂混合后, 按照制剂的常规制备方法以制备得到所需的制剂形式。该组合物可以是片剂、胶囊、颗粒剂, 或口服
15 液或无菌胃肠外溶液等液体制剂形式; 其给药途径、剂量、和给药次数可根据患者年龄、体重和疾病适当调整。

该组合物也可以是大或小容量注射剂、冻干粉针、无菌粉分装等制剂形式。

用于口服给药的单剂表示形式可以是片剂和胶囊, 并可含有常规赋
20 形剂诸如粘合剂, 例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄芪胶或聚乙烯吡咯烷酮; 填充剂, 例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸; 压片润滑剂, 例如硬脂酸镁; 崩解剂, 例如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉乙醇酸钠或微晶纤维素; 或药学上可接受的湿润剂, 诸如十二烷基硫酸钠。

25 固体口服组合物可以用常规的混合、填充或压片法制备。重复混合操作可以用于将活性剂充分分布到使用大量填充剂量的组合物中。这样的操作当然是本领域中常规的。片剂可以按照常规制备方法制得包衣片或素片。

口服液体制剂可以是例如乳剂、糖浆剂的形式, 或者可以作为干燥

产品存在，使用前再用水或其他合适的载体重新构成。这种液体制剂可以含有常规添加剂，诸如悬浮剂，例如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂；乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨醇一油酸酯、或阿拉伯胶；无水载体（可包括食用油），例如杏仁油、馏化椰子油或油性酯，所述的油性酯包括甘油酯、丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸；如果需要，还可加入常规调味剂或着色剂。

对于胃肠外给药，特别是注射剂，可将活性组分溶于无菌载体制备单位液体剂型。在制备溶液时，可以将活性成分溶解于注射用水并过滤灭菌，之后灌注到小瓶或安瓿中并密封。有利的是，可以将辅助剂诸如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶解于该载体中。为了增强稳定性，可以将该组合物冷冻后再填充到小瓶中，并在真空下除去水分。或在该组合物中包含表面活性剂或湿润剂，以利于该化合物的均匀分布。

本发明的另一目的在于提供双环醇糖苷类化合物（I）及其组合物用于制备治疗肝病的药物中的应用。

本发明通过研究发现，双环醇与糖类化合物糖苷化制得的双环醇糖苷类新化合物，具有很强的肝损伤保护作用，因此构成了本发明。本发明的目的在于制备疗效更好的用于肝病治疗的药物，克服现有制剂临床疗效及治疗范围的不足。

具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质。

实验部分

参考例 1. 联苯二羧酸(II-2)的制备：

在 3000ml 的反应瓶中，投入联苯双酯(II-1) 100g（239mmol），丙酮 1200ml，以及氢氧化钠 50g 溶于水 800ml 中所得的溶液，搅拌加热回流 6

小时。减压浓缩除去丙酮后，碱性溶液用浓盐酸酸化析出固体。过滤得白色固体沉淀，用水洗涤，真空干燥，得联苯二羧酸(II-2)88.2g, m.p.>280℃，收率 94.6%。

5 参考例 2. 联苯二羧酸酐(II-3)的制备：

在 1000ml 的反应瓶中，投入联苯二羧酸(II-2) 88g (225.5mmol)，乙酸酐 600ml，搅拌回流 4 小时。蒸去溶剂后，在残余物中加入甲苯 500ml，将混合物过滤得黄色固体状标题化合物联苯二羧酸酐(II-3)78g，m.p.267~270℃，收率 92.9%。

10

参考例 3. 联苯羧酸内酯(II-4)的制备：

在 3000ml 的反应瓶中，投入联苯二羧酸酐 78g (209.5mmol)，四氢呋喃 2200ml，搅拌加热溶解，冰浴冷却下，分次加入硼氢化钠 32g，搅拌 1 小时。然后，再将反应混合液加热回流 4 小时，过滤除去白色固体。在反应混合物中滴加 6N 盐酸，再过滤，减压浓缩除去溶剂后，在残余物中加入氯仿。所得氯仿溶液用水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得固体 84g。

取以上所得的固体 40g 和对-甲苯磺酸 20g 在 2000ml 苯中的溶液回流 4 小时。所得溶液用水洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得白色固体化合物 26.3g，m.p.218-220℃，收率 73.5%。

20

参考例 4. 双环醇(II)的制备

在 3000ml 的反应瓶中，投入联苯羧酸内酯(II-4)26g (72.6mmol)，无水乙酸钠 42g 和甲醇 2500ml 混合物搅拌加热回流 7 小时。放冷，除去不溶固体（回收联苯羧酸内酯），将滤液蒸发至干，所得的白色固体物溶于水，用氯仿提取。合并有机层，用无水硫酸钠干燥。浓缩，上硅胶柱层析纯化（洗脱剂：氯仿/甲醇=96:4），收集正组分，浓缩除去溶剂，以乙酸乙酯/石油醚结晶得白色结晶状标题化合物 10.3g，m.p.137-139℃，收率 36.3%。

25

实施例 1. 全苯甲酰化乳糖(III-2a)的制备

在 500ml 的反应瓶中,投入乳糖 18.2g (53.2mmol),无水吡啶 50ml 和二氯甲烷 100ml, 搅拌, 然后加 DMAP100mg 到反应液中, 冰浴冷却到 0℃。慢慢滴入苯甲酰氯 65ml, 滴加时控制反应液的温度不超过 10℃。冰浴搅拌反应 3 小时, 室温反应 10 小时。TLC 检测 (高效薄层板 MerckGF254; 展开剂: 乙酸乙酯/ 石油醚=1:1; 硫酸乙醇溶液喷洒后灼烧显色), 反应结束后, 用二氯甲烷稀释残留物, 转移到分液漏斗中, 然后依次用 5% 稀盐酸 (150ml×3), 饱和碳酸氢钠溶液 (150ml×3), 水 (150ml×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得淡黄色浆状物。利用二氯甲烷/甲醇重结晶得白色晶体 52.2g, 收率 83.5%。

实施例 2. 1-位脱保护酰化乳糖(III-3a)的制备

在 100ml 的反应瓶中,投入全苯甲酰化乳糖 9.4g (8mmol) 和醋酸脒 0.883g (9.6mmol), 二甲基甲酰胺 20ml, 磁力搅拌溶解, 反应过程用 TLC 检测 (高效薄层板 MerckGF254; 展开剂: 乙酸乙酯/ 石油醚=1:1; 硫酸乙醇溶液喷洒后灼烧显色)。反应结束后 (一般需要反应两天), 旋蒸除去 DMF 得橙色浆状物。硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/ 石油醚 3:1-1:1), 收集正组分, 浓缩除去溶剂, 得白色固体 6.74g, 收率 78.6%。

实施例 3. 酰化乳糖三氯亚胺酯(III-4a)的制备

在 100ml 的反应瓶中,投入 1-OH 苯甲酰化乳糖 6.74g (6.29mmol), 二氯甲烷 100ml, 搅拌溶解。随后加入三氯乙腈 3.8ml (37.8mmol) 和 DBU 473μl (3.145mmol), 反应液马上变成橙色, 随后颜色逐渐加深直至黑色。反应过程用 TLC 检测 (高效薄层板 MerckGF254; 展开剂: 乙酸乙酯/ 石油醚=1:1; 硫酸乙醇溶液喷洒后灼烧显色)。反应结束后 (一般 40 分钟内反应结束) 低温旋转浓缩蒸去溶剂。上硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=5:1-2:1), 收集正组分, 浓缩除去溶剂, 得白色固体 6.80g, 收率 88.9%。

实施例 4.全苯甲酰化半乳糖(III-2b)的制备

按照实施例 1 的制备过程, 以半乳糖(III-1b)10g (55.5mmol) 代替乳糖(III-1a), 得白色固体(III-2b)31.2g, 收率 80.2%。

5

实施例 5. 1-位脱保护酰化半乳糖(III-3b) 的制备

按照实施例 2 的制备过程, 以全苯甲酰化半乳糖(III-2b)31.2g (44.5mmol) 代替全苯甲酰化乳糖(III-2a), 得白色固体 1-位羟基酰化半乳糖(III-3b)20.1 g, 收率 75.6%。

10

实施例 6. 酰化半乳糖三氯亚胺酯(III-4b)的制备

按照实施例 3 的制备过程, 以 1-位羟基酰化半乳糖(III-3b) 20g (33.5mmol) 代替 1-位羟基酰化乳糖(III-3a), 得白色固体(III-4b) 18.8g, 收率 75.9%。

15

实施例 7.全苯甲酰化葡萄糖(III-2c)的制备

按照实施例 1 的制备过程, 以葡萄糖(III-1c)10g (55.5mmol) 代替乳糖(III-1a), 得白色固体(III-2c) 31.9 g, 收率 82%。

20

实施例 8. 1-位脱保护酰化葡萄糖(III-3c) 的制备

按照实施例 2 的制备过程, 以全苯甲酰化葡萄糖(III-2c) 31.9g (45.5mmol) 代替全苯甲酰化乳糖(III-2a), 得白色固体 1-位羟基酰化葡萄糖(III-3c)19.1 g, 收率 70.3%。

25

实施例 9. 酰化葡萄糖三氯亚胺酯(III-4c)的制备

按照实施例 3 的制备过程, 以 1-位羟基酰化葡萄糖(III-3c) 19g (31.8mmol) 代替 1-位羟基酰化乳糖(III-3a), 得白色固体(III-4c) 19g, 收率 81.8%。

实施例 10. 双环醇的酰化乳糖苷 (IVa) 的制备

在 100ml 的反应瓶中,投入双环醇 1.56g (4mmol), 乳糖三氯亚胺酯 6.3g (5.18mmol), 4A 分子筛 2g, 充入氮气保护, 冰盐浴冷却, 然后加入二氯甲烷 50ml, 搅拌溶解。冰浴下搅拌 10 分钟, 加入 TMSOTf 34.5 μ L (0.2mmol), 冰浴下搅拌 30 分钟, 反应过程用 TLC 检测 (高效薄层板 MerckGF254; 展开剂: 乙酸乙酯/ 石油醚=1:1; 硫酸乙醇溶液喷洒后灼烧显色)。反应结束后 (一般 40 分钟内反应结束) 减压旋转浓缩蒸去溶剂。上硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/ 石油醚=5:1-5:4), 收集正组分, 浓缩除去溶剂, 得白色固体 5.47g。收率 94.9%。

10

¹HNMR(600 MHz, CDCl₃) (非对映异构体):

δ 8.02-7.15(m, 70H, Bz-PhH, two-set), 7.20(s, 1H, 3' -H), 7.09(s, 1H, 3' -H), 6.56(s, 1H, 3-H), 6.50(s, 1H, 3-H), 5.95(d, 1H, J=1.1Hz, 7' -CH₂-1), 5.91(d, 1H, J=1.1Hz, 7' -CH₂-2), 5.89-5.86(m, 4H, 7' -CH₂-1, 7' -CH₂-2, 7-CH₂-1, 7' -CH₂-2), 5.78(d, 1H, J=1Hz, 7-CH₂-2), 5.73-5.65(m, 6-H, glu3-H, gal4-H, gal2, two-test), 5.46(dd, 1H, J=8.0, 10.3Hz, glu2-H), 5.46(dd, 1H, J=8.0, 9.8Hz, glu2-H), 5.33(dd, 1H, J=3.3, 10.3Hz, gal3-H), 5.29(dd, 1H, J=3.3, 10.3Hz, gal3-H), 4.81(d, 1H, J=8.0Hz, gal1-H), 4.76(d, 1H, J=8.0Hz, gal1-H), 4.70(d, 1H, J=8.0Hz, glu1-H), 4.66(d, 1H, J=8.0Hz, glu1-H), 4.61(d, 1H, J=12.8Hz, 2-CH₂-1), 4.45-4.31(m, 5H, 2-CH₂-2, 2-CH₂-1, glu6-CH₂-2, glu6-CH₂-2, gal6-CH₂-1), 4.27-4.19(m, 3H, glu4-H, glu6-CH₂-1, glu6-CH₂-1), 3.83-3.78(m, 2H, gal5-H, gal5-H), 3.82(s, 3H, 4' -OCH₃), 3.81(s, 3H, 4' -OCH₃), 3.70-3.62(m, 4H, glu5-H, gal6-CH₂-1, gal6-CH₂-2, gal6-CH₂-2), 3.61(s, 3H, 4-OCH₃), 3.57(s, 3H, 4-OCH₃), 3.53-3.51(m, 1H, glu5-H), 3.46(s, 3H, COOCH₃), 3.35(s, 3H, COOCH₃).

25

实施例 11. 乳糖双环醇(Ia)的制备

在 100ml 的反应瓶中,投入双环醇酰化乳糖苷 5.05g (3.5mmol), 无水甲醇 100ml, 磁力搅拌溶解, 加入甲醇/甲醇钠 1.5g (含甲醇钠 $\geq$

30

50%g), 室温搅拌反应, 反应过程用 TLC 检测 (高效薄层板 MerckGF254; 展开剂: 氯仿/甲醇=3:1; 硫酸乙醇溶液喷洒后灼烧显色)。反应结束后 (一般 2 小时左右结束) 加入强酸性阳离子交换树脂 (氢型) 中和至中性。过滤, 减压旋转蒸发除去溶剂, 上硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 氯仿/甲醇=5:1), 收集正组分, 浓缩除去溶剂, 得白色固体 2.45g, 收率 98.0%。

¹HNMR (600MHz, DMSO-D₆) (非对映异构体): 7.27 (s, 1H, 3' -H), 7.26 (s, 1H, 3' -H), 7.01 (s, 1H, 3-H), 7.00 (s, 1H, 3-H), 6.08 (bs, 3H, 7' -CH₂-1, 7' -CH₂-1, 7' -CH₂-2), 6.05 (d, 1H, J=1.1Hz, 7' -CH₂-2), 5.90 (d, 1H, J=0.7Hz, 7-CH₂-1), 5.86 (d, 1H, J=1.2Hz, 7-CH₂-1), 5.89 (d, 1H, J=0.7Hz, 7-CH₂-2), 5.86 (d, 1H, J=1.1 Hz, 7-CH₂-1), 5.29 (d, 1H, J=5.1HzOH), 5.25 (d, 1H, J=4.7HzOH); 5.10 (d, 1H, J=4.4HzOH), 5.10 (d, 1H, J=4.4HzOH); 4.80 (t, 2H, J=5.5Hz, two set), 4.69-4.65 (m, 4H, 2*OH, two set), 4.59 (t, 1H, J=5.9Hz, OH), 4.53 (dd, 2H, OH two set), 4.50 (d, 1H, J=13.5Hz, 2-CH₂-1), 4.31 (d, 1H, J=13.6Hz, 2-CH₂-1), 4.47 (t, 1H, J=5.9Hz, OH), 4.4 (bs, 2H, 2-CH₂-2, 2-CH₂-2), 4.19-4.11 (m, 4H, gall-H, glul-H, two set), 3.90 (s, 6H, 4' -OCH₃, two set), 3.90 (s, 6H, 4-OCH₃, two set), 3.72-3.68 (m, 1H, g6H), 3.59 (s, 3H, COOCH₃), 3.59 (s, 3H, COOCH₃),

¹³CNMR (150MHz, DMSO-D₆): δ 165.7 (C=O), 166.0 (C=O), 147.4 (6' -C), 147.2 (6' -C), 146.1 (6-C), 146.0 (6-C), 142.2 (4-C), 142.5 (4-C), 142.2 (4' -C), 142.2 (4' -C), 137.9 (5' -C), 137.8 (5' -C), 133.1 (2-C), 133.1 (2-C), 130.7 (5-C), 130.6 (5-C), 124.1 (2' -C), 123.9 (2' -C), 110.8 (3' -C), 110.7 (3' -C), 109.7 (1' -C), 109.7 (1' -C), 108.6 (1-C), 108.2 (1-C), 106.8 (3-C), 106.5 (3-C), 103.8 (glul-C), 102.4 (7' -CH₂), 102.4 (7' -CH₂), 101.5 (gall-C), 100.8 (gall-C),

101.1 (7-CH₂), 80.7, 80.5, 75.5, 74.8, 74.8, 74.6, 73.2 (glu2-C),
73.2 (gal2-C), 70.5 (glu-4C), 68.1 (gal4-C), 66.7 (2-CH₂), 66.1 (2-
CH₂), 60.4 (gal6-C), 60.2 (glu6-C), 56.4 (4' -OCH₃), 56.1 (4-
OCH₃), 51.9 (COOCH₃)。

5 由于采用 DMSO 做溶剂, 所有羟基峰都出现, 并且与糖上的峰相互耦合, 再加上两套峰的存在, 使谱图较为复杂。

实施例 12. 双环醇的酰化半乳糖苷 (IVb) 的制备

按照实施例 10 的制备过程, 以酰化半乳糖三氯亚胺酯(III-4b)3.84g
10 (5.18mmol), 代替乳糖三氯亚胺酯(III-4a), 得双环醇的酰化半乳糖
苷 (IVb) 3.52g, 收率 90.9%。

¹HNMR(600 MHz,CDCl₃) (非对映异构体): δ 8.10-7.74(m,16H,ph-H,two
set), 7.63-7.21(m,26H,ph-H, 3' -H, two set), 6.66(s,1H,3-H), 6.56(s,3-H),
15 6.06(d,1H, J=1.4 Hz, 7' -CH₂-1), 6.04(d,1H, J=1.41Hz, 7' -CH₂-1),
5.99(d,1H, J=1.4 Hz, 7' -CH₂-2), 5.97(d,1H, J=1.1 Hz, 7' -CH₂-2),
5.95(dd,1H,g4-H), 5.91(dd,1H,g4-H), 5.93-5.89(m,4H, 7-CH₂,two set),
5.79(dd,1H, J=8.0, 10.6 Hz,g2-H), 5.75(dd,1H, J=8.0, 10.63 Hz,g2-H),
5.55(dd,1H, J=3.7, 10.3 Hz,g3-H), 5.50(t,1H, J=3.7, 10.6 Hz,g3-H), 4.82(d,1H,
20 J=8.0 Hz,g1-H), 4.86(d,1H, J=8.1 Hz,g1-H), 4.72(d,1H, J=12.8 Hz,2-CH₂-1),
4.23(d,1H, J=12.1 Hz,2-CH₂-1), 4.62(d,1H, J=12.5 Hz,2-CH₂-2), 4.52(d,1H,
J=12.4 Hz,2-CH₂-2), 4.56(dd,1H, J=6.2, 11.3 Hz,g6-CH₂-
1),4.39(dd,1H,J=12.4Hz,2-CH₂-1),4.32 (dd,1H,J=7.7,11.4Hz,g6-CH₂-
2),4.14(dd,1H,J=8.0,11.4Hz,g6-CH₂-2),4.20-4.18(m, 1H,g5-H),4.04-
25 4.02(m,1H,g5-H),3.95(s,3H,4' -OCH₃),3.86(s,3H, 4' - OCH₃), 3.74(s,3H, 4-
OCH₃),3.67 (s,3H, 4- OCH₃),3.55 (s,3H, COO CH₃),3.37 (s,3H,C O OCH₃).

实施例 13. 半乳糖双环醇(Ib)的制备

按照实施例 11 的制备过程, 以双环醇酰化半乳糖苷(IVb) 3.5g (3.61mmol) 代替双环醇酰化乳糖苷(IVa), 得半乳糖双环醇 (Ib) 1.87g, 收率 94.6%。

¹HNMR (600MHz, DMSO-D₆) (非对映异构体): 7.26 (s, 1H, 3' - H), 7.26 (s, 1H, 3' -H), 7.04 (s, 1H, 3- H), 7.01 (s, 1H, 3-H), 6.09 (s, 2H, 7' -CH₂), 6.07 (dd, 2H, J=1.1Hz, 7' - CH₂), 5.89 (dd, 2H, J=0.7Hz, 7' - CH₂), 5.85 (s, 2H, 7-CH₂), 5.02 (d, 1H, J=5.2Hz, g3-OH), 4.98 (d, 1H, J=4.7Hz, g2- OH); 4.74 (d, 1H, J=5.5Hz, g3-OH), 4.72 (d, 1H, J=5.5Hz, g3- OH); 4.60 (t, 1H, J=5.5Hz, g6-OH), 4.49 (t, 1H, J=5.5Hz, g6-OH), 4.49 (d, 1H, J=13.2Hz, 2-CH₂-1), 4.26 (d, 1H, J=13.2Hz, 2-CH₂-1), 4.38 (s, 2H, 2-CH₂-2, 2-CH₂-2), 4.35 (t, 2H, g4-OH, g4-OH), 4.05 (d, 1H, J=7.7Hz, g1-H), 4.02 (d, 1H, J=7.7Hz, g1-H), 3.90 (s, 3H, 4' -OCH₃), 3.90 (s, 3H, 4' -OCH₃), 3.85 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.59 (s, 3H, COOCH₃), 3.58 (s, 3H, COOCH₃), 3.61-3.57 (m, 2H, g4-H, g4-H), 3.50-3.40 (m, 3H, g6-CH₂-1, g6-CH₂-1, g6-CH₂-2), 3.37-3.27 (m, 3H, g2-H, g2-H, g6-CH₂-2), 3.26-3.20 (m, 2H, g3-H, g3-H), 3.18-3.15 (m, 2H, g5-H, g5-H). ¹³CNMR (150MHz, DMSO-D₆): δ 165.7 (C=O), 147.5 (6' -C), 147.2 (6' -C), 146.0 (6-C), 146.0 (6-C), 142.6 (4-C), 142.2 (6' -C), 137.9 (5' -C), 137.9 (5' -C), 133.1 (2-C), 133.0 (2-C), 131.0 (5-C), 130.8 (5-C), 124.0 (2' -C), 123.9 (2' -C), 110.8 (3' -C), 110.7 (3' -C), 109.8 (1' -C), 108.5 (1-C), 108.2 (1-C), 106.8 (3-C), 106.3 (3-C), 102.4 (7' -CH₂), 102.4 (g1-C), 102.0 (g1-C), 101.1 (7-CH₂), 75.3 (g3-C), 73.3 (g3-3), 74.9 (g5-C), 73.3 (g5-C), 70.7 (g2-C), 68.3 (g4-C), 67.9 (g4-C), 66.4 (2-CH₂), 66.2 (2-CH₂), 60.5 (g6-C), 60.1 (g6-C), 56.4 (4' -OCH₃), 56.1 (4-OCH₃), 51.9 (COOCH₃).

实施例 14. 双环醇的酰化葡萄糖苷 (IVc) 的制备

按照实施例 10 的制备过程, 以酰化葡萄糖三氯亚胺酯(III-4c)3.84g (5.18mmol), 代替乳糖三氯亚胺酯(III-4a), 得双环醇的酰化葡萄糖苷 (IVc)

5 3.58g, 收率 92.4%。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) (非对映异构体): δ 7.98-7.79 (m, 16H, ph-H, two set), 6.55 (s, 1H, 3-H), 6.04 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$, 7' - CH_2 -1), 6.01 (d, 1H, $J=1.1\text{ Hz}$, 7' - CH_2 -2), 5.96 (bs, 2H, 7' - CH_2), 5.92 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$, 7- CH_2 -1), 5.91 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$, 7- CH_2 -2), 5.90 (d, 1H, $J=1.5$
10 Hz, 7- CH_2 -1), 5.89 (d, 1H, $J=1.4\text{ Hz}$, 7- CH_2 -2), 5.83 (t, 1H, $J=9.5$ Hz, g3-H), 5.80 (t, 1H, $J=9.9\text{ Hz}$, g3-H), 5.66 (t, 1H, $J=9.5\text{ Hz}$, g4-H), 5.65 (t, 1H, $J=9.9\text{ Hz}$, g4-H), 5.52 (dd, 1H, $J=6.6, 8.0\text{ Hz}$, g2-H), 5.51 (dd, 1H, $J=6.6, 7.7\text{ Hz}$, g2-H), 4.85 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$, g1-H), 4.84 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$, g1-H), 4.70 (d, 1H, $J=12.5\text{ Hz}$, 2- CH_2 -1),
15 4.70 (d, 1H, $J=12.5\text{ Hz}$, 2- CH_2 -1), 4.55 (d, 1H, $J=12.5\text{ Hz}$, 2- CH_2 -2), 4.51 (d, 1H, $J=12.5\text{ Hz}$, 2- CH_2 -2), 4.53 (dd, 1H, $J=2.9, 12.1\text{ Hz}$, g6- CH_2 -1), 4.41 (dd, 1H, $J=4.7, 12.1\text{ Hz}$, g6- CH_2 -2), 4.35-4.29 (m, 2H, g-6- CH_2), 4.01-3.96 (m, 1H, g5-H), 3.89-3.85 (m, 1H, g5-H), 3.93 (s, 3H, 4' - OCH_3), 3.85 (s, 3H, 4' - OCH_3), 3.75 (s, 3H, 4- OCH_3), 3.68 (s, 3H, 4- OCH_3), 3.56 (s,
20 3H, C - OOCH_3), 3.37 (s, 3H, COOCH_3). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 166.5-165.0 (m, C=O), 147.7 (6' -C), 147.3 (6' -C), 146.2 (6-C), 146.1 (6-C), 143.6 (4-C), 142.7 (4' -C), 138.3 (5' -C), 138.1 (5' -C), 134.2 (2-C), 134.1 (2-C), 133.3-133.0 (m, ph-C), 129.7-128.2 (m, ph-C), 124.4 (2' -C), 124.0 (2' -C), 111.5 (3' -C), 111.3 (3' -C), 110.3 (1' -C),
25 110.1 (1' -C), 110.0 (1-C), 1.9.4 (1-C), 1.7.5 (3-C), 107.2 (3-C), 102.3 (7' - CH_2), 102.2 (7' - CH_2), 101.6 (7' - CH_2), 99.1 (g1-C), 98.3 (g1-C), 72.9 (g3-C), 72.8 (g3-C), 71.9 (g2-C), 71.7 (g2-C), 71.7 (g5-C), 71.6 (g5-C), 69.7 (g4-C), 68.1 (2- CH_2), 66.9 (2- CH_2), 63.0 (g6-C), 56.5 (4' - OCH_3), 56.4 (4' - OCH_3),

55.8 (COOCH₃), 55.6 (COOCH₃), 52.1 (4-OCH₃), 52.0 (4-OCH₃).

实施例 15. 葡萄糖双环醇(Ic)的制备

按照实施例 11 的制备过程, 以双环醇酰化葡萄糖苷(IVc) 3.5g
(3.61 mmol) 代替双环醇酰化乳糖苷(IVa), 得葡萄糖双环醇 (Ic)
5 1.88g, 收率 94.2%。

¹HNMR (600 MHz, DMSO-D₆) (非对映异构体): 7.26 (s, 1H, 3' -H),
7.26 (s, 1H, 3' -H), 7.03 (s, 1H, 3-H), 7.01 (s, 1H, 3-H), 6.09 (d, 1H,
J=0.7 Hz, 7' -CH₂-1), 6.09 (d, 1H, J=0.7 Hz, 7' -CH₂-1), 6.08 (d, 1H,
J=0.8 Hz, 7' -CH₂-2), 6.06 (d, 1H, 7' -CH₂-2), 5.89 (d, 1H, J=0.7 Hz,
10 7-CH₂-1), 5.89 (d, 1H, J=0.7 Hz, 7-CH₂-1), 5.85 (d, 1H, J=0.7 Hz, 7-
CH₂-2), 5.85 (d, 1H, J=1.1 Hz, 7-CH₂-2), 5.16 (d, 1H, J=4.7 Hz, g2-OH),
5.12 (d, 1H, J=4.78Hz, g2-OH); 4.97 (d, 1H, J=4.8 Hz, g3-
OH), 4.94 (d, 1H, J=4.8Hz, g3- OH); 4.90 (d, 1H, J=5.2Hz, g4-
OH), 4.86 (d, 1H, J=5.2Hz, g4-OH), 4.54 (t, 1H, J=5.5 Hz, g6-OH),
15 4.51 (d, 1H, J=13.6 Hz, 2-CH₂-1), 4.40-4.38 (m, 3H, g6-OH, 2-CH₂-1, 2-CH₂-
2), 4.30 (d, 1H, J=13.6Hz, 2-CH₂-2), 4.09 (d, 1H, J=7.7Hz, g1-H),
4.06 (d, 1H, J=7.7Hz, g1-H), 3.90 (s, 3H, 4' -OCH₃), 3.85 (s, 3H, 4' -OCH₃),
3.63-3.60 (m, 1H, g6-CH₂-1), 3.59 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.58 (s, 3H, 4-
OCH₃), 3.51-3.48 (m, 1H, g6-CH₂-2), 3.41-3.36 (m, 2H, g6-CH₂-1, g6-CH₂-
20 2), 3.34 (s, 6H, COOCH₃, COOCH₃), 3.15-2.97 (m, 7H, g2-H, g2-H, g4-H, g4-H,
g3-H, g3-H, g5-H), 2.90-2.88 (m, g5-H),

¹³CNMR (150MHz, DMSO-D₆) : δ 165.6 (m, C=O), 147.4 (6' -
C), 147.2 (6' -C), 146.0 (6-C), 145.9 (6-C), 142.6 (4-C), 142.5 (4-C),
142.2 (4' -C), 137.9 (5' -C), 137.8 (5' -C), 133.0 (2-C), 130.8 (5-C),
25 130.7 (5-C), 124.1 (2' -C), 123.90 (2' -C), 110.8 (3' -C), 109.7 (1' -
C), 108.5 (1-C), 108.2 (1-C), 106.7 (3-C), 106.4 (3-C), 102.7 (7' -
CH₂), 102.3 (7' -CH₂), 101.7 (g1-C), 101.2 (g1-C), 101.1 (7-CH₂), 77.0 (g3-
C), 76.6 (g3-C, g5-C), 73.5 (g3-C), 70.1 (g4-C), 69.8 (g4-C), 66.5 (2-
CH₂), 66.1 (2-CH₂), 61.0 (g6-C), 60.7 (g6-C), 56.4 (4' -OCH₃), 56.1 (4-

OCH₃), 51.9(COOCH₃).

实施例 16: 乳糖双环醇注射剂的制备

	乳糖双环醇	60g
5	氯化钠	900g
	注射用水	加至 10L

称取处方量的乳糖双环醇, 加入总体积量约 85%的注射用水, 搅拌溶解, 加入氯化钠, 搅拌使之溶解, 加注射用水至总量, 搅匀后, 然后用 0.22μm 微孔滤膜过滤, 充氮气, 灌封, 115℃热压灭菌 30 分钟, 灯
10 检, 检验, 包装。

实施例 17: 乳糖双环醇片剂的制备

	乳糖双环醇	60g
	预胶化淀粉	2g
15	羟丙纤维素	4g
	羧甲基淀粉钠	3.5g
	微晶纤维素	1g
	硬脂酸镁	0.4g

将乳糖双环醇上述各辅料分别过 80 目筛, 混合均匀, 有聚维酮制成
20 软材, 用 14 目尼龙筛制粒, 50-60℃干燥, 14 目筛整粒, 混匀, 压片。

实施例 18: 半乳糖双环醇胶囊剂的制备

	半乳糖双环醇	50g
	微晶纤维素	2g
25	淀粉	5g
	硬脂酸镁	1g

乳糖双环醇, 微晶纤维素, 乳糖, 硬脂酸镁分别过筛, 并混合均匀, 分装于硬胶囊中, 即得。

实施例 19: 葡萄糖双环醇颗粒剂的制备

	葡萄糖双环醇	50g
	甜蜜素	8g
	乳糖	8g
5	香精	适量

将葡萄糖双环醇 50g, 加入淀粉 80g、糖粉 20g, 再加香精适量, 混匀, 用 14-16 目筛制粒, 60℃ 以下干燥, 包装。

实验例 1

- 10 为了表明目的化合物 (I) 的实用性, 下面给出了本发明化合物 (I) 用于肝损伤治疗的药效研究试验数据。

双环醇糖苷类化合物对小鼠 CCl_4 损伤引起小鼠肝损伤致死的防治作用

- 15 受试药物名称: 乳糖双环醇: 分子量 714.61, 白色粉末; 半乳糖双环醇: 分子量 552.47, 白色粉末; 葡糖双环醇: 分子量 552.47, 白色粉末; 阳性对照品 D: 双环醇, 分子量 390.33, 类白色颗粒。

- 20 剂量设计: 根据阳性对照药双环醇对 CCl_4 损伤模型的药效学研究结果 (有效剂量为 $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 拟设定受试药物 A、B、C 对小鼠 CCl_4 损伤模型给药剂量分别为 183.1、141.5 和 $145.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 即受试药与双环醇的给药剂量均为 $0.256\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。给药容积: $20\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$

组别	给药剂量 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)
正常对照组	等体积 NS
模型对照组	等体积 NS
阳性药物对照组	100.0
乳糖双环醇	183.1

半乳糖双环醇	141.5
葡糖双环醇	141.5

5 实验方法

小鼠分组：将小鼠随机分为 6 组，每组 10 只，雌雄各半，体重为 $25 \pm 2\text{g}$ 。分别设为正常对照组、 CCl_4 损伤模型对照组、阳性对照药双环醇组、受试药乳糖双环醇组、受试药半乳糖双环醇组、受试药葡糖双环醇组。

10

治疗方法：小鼠于 ip $0.1\%\text{CCl}_4$ ($10\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$) 24h 前，除正常对照组和模型对照组外，其余各组分别 ig 双环醇、受试药乳糖双环醇组、受试药半乳糖双环醇组和受试药葡糖双环醇组 2 次，前后间隔 6h，剂量分别为 100、183.1、141.5 和 $141.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，正常对照组和模型对照组 ig 生理盐

15

水 (N.S)，给药体积均为 $20\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

指标观察：于腹腔注射 CCl_4 16h 后，眼眶取血，分离血清，用血液生化分析仪 (BioSystems BTS-370 PlusAUTOMATIC ANALYZER, 西班牙生产) 测定丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)。每日记录动物死亡情况，共记录 96 小时。实验记录完成后用颈总动脉放血及气管切断法处死小鼠，肝脏取材，做病理形态学检查。

统计处理方法：组间比较用 t 检验。

20

实验结果

25

实验过程中所有受试动物均无任何异常反应，更无一只动物死亡。丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 测定结果如下：

组别	ALT	AST
正常对照组	1342.96 ± 277.92	2906.84 ± 1450.80

	模型对照组	10364.54±4143.39 [*]	7733.77±1343.98 [*]
	阳性药物对照组	2248.22±1076.22 [#]	3485.11±1457.01
	乳糖双环醇组	2097.46±901.03 ^{*#}	4014.75±904.37
	半乳糖双环醇组	2931.90±1607.82 [#]	4040.28±3468.21
5	葡糖双环醇组	2127.08±753.75 ^{**#}	4176.51±1399.57 [*]

注:*为与正常对照组相比 p<0.05,**为与正常对照组相比 p<0.01;#为与模型对照组相比 p<0.05

10

结论

生化指标检测结果显示模型对照组 ALT、AST 显著高于正常对照组，结合病理形态学检查所见肝细胞产生的病理变化，表明本次实验造模成功。根据生化指标，受试药及阳性对照组的 ALT 值与模型对照组相比有较明显降低，且该四组间无显著差异；同时病理形态学检查结果显示，受试药及阳性对照组肝细胞损伤程度普遍轻于模型对照组。

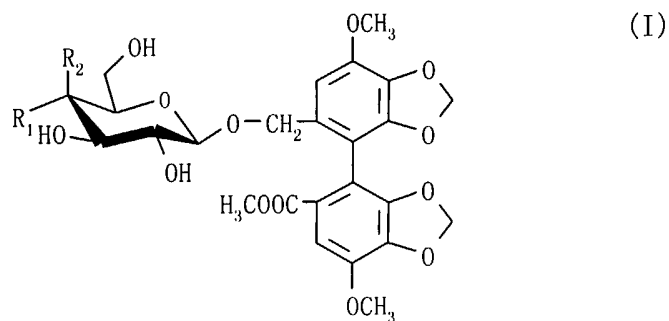
15

20

25

权利要求书

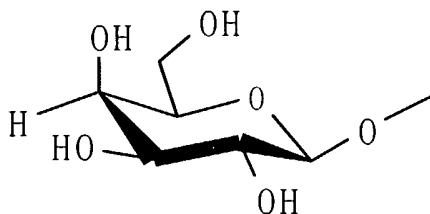
1. 一种双环醇糖苷类化合物 (I)，其特征在于具有下列结构式：



- 5 其中， R_1 和 R_2 分别代表 H、OH 或半乳糖基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

R_1 代表结构如下式的半乳糖基， R_2 代表 H。



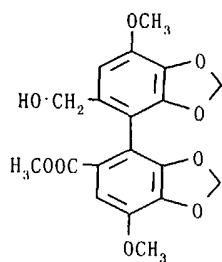
10

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 代表 H， R_2 代表 OH。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物， R_1 代表 OH， R_2 代表 H。

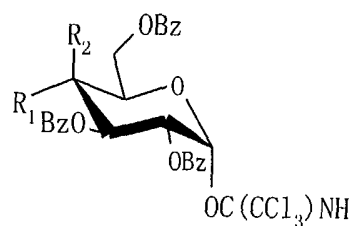
- 15 5. 一种制备如权利要求 1 所述的双环醇糖苷类化合物 (I) 的方法，所述方法的特征在于：

使化合物 (II)



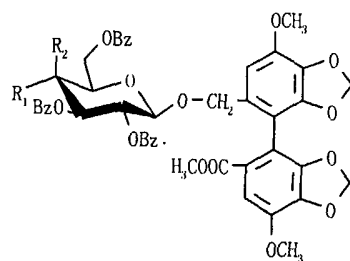
(II)

与化合物 (III)



(III)

反应, 得到化合物 (IV),



(IV)

然后, 脱去保护基得到化合物 (I)。

6. 一种含有药物有效剂量的如权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

7. 根据权利要求 1-4 任一所述的化合物在制备治疗肝病的药物制剂中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/000871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D317/48, C07H17/04, A61K31/335, A61P1/16,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷:C07D7317, C07H17

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

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

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CA,CPRS: bicyclol, glycoside?, hepat+,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US4868207A, 19.Sept.1989, see the whole document	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15.Aug.2005

Date of mailing of the international search report

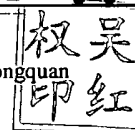
01 · SEP 2005 (01 · 09 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

WU Hongquan

Telephone No. 86-10-62085611



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/000871

Patent Documents referred in the Report			Publication Date	Patent Family			Publication Date
US	4868207	A	19890919	EP	0353358	A	19900207
				DE	3883387G3	G	1993092
				ES	2043830	T	19940101
				KR	9614356	B1	19961015

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/000871

A. 主题的分类

C07D317/48, C07H17/04, A61K31/335, A61P1/16,

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC⁷:C07D7317, C07H17

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,PAJ,CNKI,CA,CPRS: 双环醇, 联苯双酯, 百赛诺, 二环醇, 糖苷, 肝炎, 肝病, bicyclol, glycoside?, hepat+,

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US4868207A, 19.9 月 1989, 参见全文	1-7

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

15.8 月 2005

国际检索报告邮寄日期

01 · 9月 2005 (01 · 09 · 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

吴红权



电话号码: (86-10)62085611

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/000871

检索报告中引用的 专利文件			公布日期	同族专利			公布日期
US	4868207	A	19890919	EP	0353358	A	19900207
				DE	3883387G3	G	1993092
				ES	2043830	T	19940101
				KR	9614356	B1	19961015