[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 307/32 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02803018.4

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100360514C

[22] 申请日 2002.8.23 [21] 申请号 02803018.4

[30] 优先权

[32] 2001. 8.24 [33] US [31] 60/314,857

[86] 国际申请 PCT/EP2002/009451 2002.8.23

[87] 国际公布 WO2003/018568 英 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.26

[73] 专利权人 马蒂亚斯·拉特

地址 荷兰阿尔默洛

[72] 发明人 马蒂亚斯·拉特

亚历山德拉·涅季维茨基

瓦迪姆·伊瓦诺夫 施让·内特科

瓦希德·M·鲁米

[56] 参考文献

EP0891771A1 1999.1.20

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 张 敏

权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图 5 页

[54] 发明名称

新抗坏血酸化合物,合成方法及其应用

[57] 摘要

本发明涉及带有赖氨酸及其衍生物和/或脯氨酸及其衍生物的抗坏血酸化合物的新的合成方法。 本发明提供了药学有效的组合物，包括带有赖氨酸和脯氨酸的抗坏血酸衍生物。 本发明也包括用于研究领域中的方法，包括，但不限于，医药、营养学、生理学和药理学应用。

1. 一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，包括:

a)用赖氨酸或聚赖氨酸处理 L-抗坏血酸,其中 L-抗坏血酸是与所述赖氨或聚赖氨酸共价结合的；及

b)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物

其中所述 L-抗坏血酸是

(aa)在 L-抗坏血酸的 C-6 位与赖氨酸共价结合的;

(bb)在 L-抗坏血酸的 C-2 位与赖氨酸共价结合的;

(cc)在 L-抗坏血酸的 C-6 位与二或多种赖氨酸（聚赖氨酸）共价结合的;

(dd)在 L-抗坏血酸的 C-2 位与二或多种赖氨酸（聚赖氨酸）共价结合的。

2. 一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，包括:

a)用两分子的赖氨酸和/或聚赖氨酸处理 L-抗坏血酸,其中 L-抗坏血酸是与所述赖氨酸和/或聚赖氨酸共价结合的；及

b)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物

其中所述 L-抗坏血酸是

(aa)与第一分子的赖氨酸在 L-抗坏血酸的 C-6 位且与第二分子的赖氨酸在 C-2 共价结合的;

(bb)与聚赖氨酸在L-抗坏血酸的C-6位且与赖氨酸在C-2共价结合的;

(cc)与赖氨酸在L-抗坏血酸的C-6位且与聚赖氨酸在C-2共价结合的;

(dd)与第一分子的聚赖氨酸在 L-抗坏血酸的 C-6 位且与第二分子的聚赖氨酸在 C-2 共价结合的。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的方法，其中步骤 a)的所述抗坏血

酸转化为 6-脱氧溴代抗坏血酸或 6-脱氧氨基抗坏血酸并且所述 6-脱氧溴代抗坏血酸或 6-脱氧氨基抗坏血酸与赖氨酸和/或聚赖氨酸共价结合。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述 6-脱氧溴代抗坏血酸与赖氨酸或聚赖氨酸的 ε-NH_2基团反应。

5. 权利要求 3 或权利要求 4 的方法，其中所述 6-脱氧溴代抗坏血酸与赖氨酸或聚赖氨酸的α-NH_2基团共价结合。

6. 权利要求 3 的方法，其中所述 6-脱氧氨基抗坏血酸与赖氨酸或聚赖氨酸的羧基共价结合。

7. 通过根据权利要求 1-6 任一项的方法可获得的抗坏血酸基-赖氨酸化合物。

8. 药物组合物，包括有有效量的 L-抗坏血酸衍生物作为有效成份，以及药学可接受的载体，其中所述 L-抗坏血酸衍生物是通过根据权利要求 1-6 任一项的方法可获得的。

9.权利要求 8 的药物组合物，其中所述 L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2，6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚赖氨酸。

10.权利要求 7 的抗坏血酸基-赖氨酸化合物在制备用于治疗皮肤损伤、防止氧化过程、防止或延迟老化、稳定化结缔组织或防止细胞

外基质降解的药物中的用途。

新抗坏血酸化合物，合成方法及其应用

本发明涉及带有赖氨酸及其衍生物和/或脯氨酸及其衍生物的抗坏血酸化合物的新的合成方法。本发明提供了药学有效的组合物，包括带有赖氨酸和脯氨酸的抗坏血酸衍生物。本发明也包括用于研究领域中的方法，包括，但不限于，医药、营养学、生理学和药理学应用。

L-抗坏血酸，亦称维生素 C，是一种重要的饮食要素。它在人，猴子和豚鼠体内不能合成，因此被列为一种必要的营养元素。此普遍存在的化合物对几种生物包括人类的保养和维持是必不可少的。已知坏血病是一种由于 L-抗坏血酸不足导致的病症，表现为皮肤脆弱，点状皮下出血，瘀癍，和齿龈和髓出血，其可以是危急生命的。为维持健康预防坏血病，推荐每天给予 L-抗坏血酸治疗；特别是，给予成年雄性 60 毫克和成年雌性 50 毫克 L-抗坏血酸。

L-抗坏血酸或许是最有效的，高效的和最小毒性的抗氧化剂。它是一种水溶性的，链中断的抗氧化剂。作用的机理涉及 L-抗坏血酸作为有害的游离基例如过氧化物，羟基和单线态氧的清除剂起作用，这些有害的游离基是在正常的或病态的细胞代谢期间产生的。据推测抗坏血酸优于其它水溶性的和脂溶性的抗氧化剂。它还保护 DNA、酶、蛋白和脂类以避免氧化性损伤，且因此可防止老化，冠心病，白内障的形成，变性疾病和癌症。人们已经发现氧自由基不仅涉及致癌作用的起始阶段和起始后阶段，而且还涉及发病和转移性的过程。

L-抗坏血酸参与了体内的几个重要的生理机能。它对胶原蛋白合成、蛋白多糖和胞外间质（ECM）的各种组分都是必不可少的。它有助于维持各种酶处于它们的还原形式。L-抗坏血酸参与赖氨酸和脯氨酸的羟化作用形成羟基赖氨酸和羟基脯氨酸，羟基赖氨酸和羟基脯氨酸为活体结缔组织中合成胶原蛋白所必需的。这些反应是通过赖氨酰羟化酶和脯氨酰羟化酶来介导的，其中 L-抗坏血酸起辅助因素的作用。赖氨酸和脯氨

酸为腱、韧带、皮肤、骨骼、牙齿、软骨、心脏瓣膜、角膜、眼晶体和细胞间基质的最重要的组分。羟基脯氨酸和羟基赖氨酸是形成稳定的ECM和纤维中的交联所必需的。缺乏L-抗坏血酸会减少脯氨酰羟化酶和赖氨酸羟化酶的活性。这会导致胶原蛋白的损伤的形成，而导致组织的脆弱，并最后导致坏血病。

医药业把L-抗坏血酸和赖氨酸看作在细胞水平上维持健康所必不可少的最重要的天然物质。人体中这些物质的不足可以导致各种疾病。几乎所有的疾病都是缺少L-抗坏血酸和赖氨酸的极限情况。赖氨酸通过与纤维蛋白溶酶原结合抑制胶原蛋白分子的损坏，且因此防止其断裂为纤维蛋白溶酶，纤维蛋白溶酶是负责胶原蛋白的断裂并活化其它间质金属蛋白酶（MMPs）的酶中的一种。由于我们的身体不能制造我们自己的赖氨酸，不得不通过饮食或从营养增补剂来补给赖氨酸。另一个重要的氨基酸，脯氨酸，据认为是在身体内以对于正常功能适当的数量合成的。很可能在应激状态下其合成的数量不能满足身体需要。这经常导致此重要氨基酸的条件不足。

另一个包含蛋白的羟基脯氨酸是血浆补体成分Clq，其构成了对于病原体的保护机制的不可缺少的部分。Clq的浓度在抗坏血酸饮食不足的豚鼠中显著地减少。另外，L-抗坏血酸参与了肉毒碱和神经内分泌肽的生物合成。

L-抗坏血酸具有几个反应性的羟基，可用于许多衍生物的合成。已经合成了许多在2-，3-，5-和6-位被取代的化合物。鱼和某些虾中存储了L-抗坏血酸2-硫酸酯。鱼，例如鳟鱼、鲑鱼和鲶鱼具有L-抗坏血酸活性。它比抗坏血酸稳定20倍。因此，已经将其用于食用制剂。L-抗坏血酸2-磷酸酯在空气中比抗坏血酸更稳定。该化合物可用作豚鼠和恒河猴中L-抗坏血酸的来源。L-抗坏血酸 6-棕榈酸酯，一种合成的亲脂性抗坏血酸衍生物，是另一种有效的食物和药物的防腐剂。

近年来人们在L-抗坏血酸及其衍生物作为抗癌剂的治疗应用中的兴趣有所增长。

本发明涉及带有赖氨酸及其衍生物和/或脯氨酸及其衍生物的抗坏血

酸化合物的新的合成方法。本发明提供了药学有效的组合物，包括带有赖氨酸和脯氨酸的抗坏血酸衍生物。

这些新的生化化合物可以提供优于其单独组分的附加的生物学效果。因此这些化合物的生化合成，其中氨基酸与抗坏血酸是共价结合的，优于氨基酸与抗坏血酸的简单的物理混合。

这种意想不到的优良的生物学效果包括增加了这些分子的生物学稳定性，提高了通过各种的生物学细胞小室的吸收作用和更好的生物学效果。这些化合物可以促进和提高来源于食物的其它营养组分的同化作用，而导致个体的营养状况的改善。这些新化合物可应用于各种领域，包括但不局限于营养学、医药和药理学。

本发明也包括用于研究领域中的方法，包括但不限于医药、营养学、生理学和药理学应用。

本发明的总的目的是合成具有赖氨酸和脯氨酸部分的抗坏血酸衍生物。合成将使用 L-抗坏血酸、L-赖氨酸和 L-脯氨酸进行。将使用醇与酸缩合制备酯的标准方法。为此目的，将使用抗坏血酸 6-位的-CH_2OH 和赖氨酸或脯氨酸的羧基进行反应。使用此反应路线，用多重赖氨酸，多重脯氨酸或它们的混合物可以形成几种类型的化合物。

下面表示了通过此方法可以获得的一些可能的化合物。

图 1a，1b，1c 表示分别表示了 L-抗坏血酸，赖氨酸和脯氨酸的结构。

图 2 表示了抗坏血酸基赖氨酸和抗坏血酸基脯氨酸的合成反应路线。

图 3a 表示合成 6-脱氧抗坏血酸赖氨酸的反应路线。此反应路线使用赖氨酸的 G-氨基与 6-脱氧溴代抗坏血酸结合制备在 6 位连接的衍生物。图 3a 还表示合成 6-脱氧抗坏血酸脯氨酸的反应路线。

此反应路线使用脯氨酸的 HN-与 6-脱氧溴代抗坏血酸结合制备在 6 位连接的衍生物。

图 3b 表示使用赖氨酸的 α-NH_2 和 6-脱氧溴代抗坏血酸合成 6-脱氧抗坏血酸赖氨酸的反应路线。这些化合物具有使用赖氨酸的羧基在 2-位的额外的取代。

图 4 表示使用 6-脱氧氨基抗坏血酸的 NH_2 基团和脯氨酸的羧基合成

6-脱氧氨基抗坏血酸和 6-脱氧氨基脯氨酸的反应路线。这些化合物具有使用脯氨酸的羧基在 2-位的额外的取代。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-6 位与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-2 位与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-6 位与一或多种赖氨酸共价结合的。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步

骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-2 位与一或多种赖氨酸共价结合的。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与第一种赖氨酸在 C-6 位且与第二种赖氨酸在 L-抗坏血酸的 C-2 共价结合的。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与两种或多种赖氨酸在 C-6 位且与一种赖氨酸在 L-抗坏血酸的 C-2 共价结合的。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与一种赖氨酸在 C-6 位且与两种或多种赖氨酸在 L-抗坏血酸的 C-2 共价结合的。

本发明提供了制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与两种或多种赖氨酸在 C-6 位且与两种或多种赖氨酸在 L-抗坏血酸的 C-2 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-6 位与赖氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-2 位与脯氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-6 位与两种或多种脯氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-2 位与两种或多种脯氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与第一种脯氨酸在 C-6 位且与第二种脯氨酸在 L-抗坏血酸的 C-2 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与一种脯氨酸在 C-2 位且与一种聚脯氨酸在 L-抗坏血酸的 C-6 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与一种聚脯氨酸在 C-2 位且与一种脯氨酸分子在 L-抗坏血酸的 C-6 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下

步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 L-抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 L-抗坏血酸是与第一种聚脯氨酸在 L-抗坏血酸的 C-2 位且与第二种聚脯氨酸在 C-6 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与一种赖氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与赖氨酸的 ε -NH_2 基团反应的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与聚赖氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸或赖氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸或赖氨酸部分共价结合的；及

2)分离 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与聚赖氨酸的 ε -NH_2 基团反应的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与聚脯氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用脯氨酸或脯氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与脯氨酸或脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与第一种脯氨酸在 L-抗坏血酸的 C-2 位且与一种聚赖氨酸在 L-抗坏血酸 C-6 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结

合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与脯氨酸在L-抗坏血酸的C-2位且与一种赖氨酸在L-抗坏血酸C-6位共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与一种脯氨酸在L-抗坏血酸的C-6位且与一种聚赖氨酸在L-抗坏血酸C-2位共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与一种聚脯氨酸在L-抗坏血酸的C-6位且与一种赖氨酸在L-抗坏血酸C-2位共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与赖氨酸的ε-NH_2基团共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与一种脯氨酸在L-抗坏血酸的C-6位且与一种聚赖氨酸在L-抗坏血酸C-6位共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与一种脯氨酸和一种赖氨酸-脯氨酸在L-抗坏血酸的C-2位共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与一种脯氨酸和一种脯氨酸-赖氨酸在L-抗坏血酸的C-2位共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与赖氨酸的ε-NH_2基团共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与聚赖氨酸的α-NH_2基团共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物；

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与赖氨酸-脯氨酸共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与赖氨酸的α-NH_2基团在L-抗坏血酸的C-6 位且与一种脯氨酸在 L-抗坏血酸 C-2 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧溴代抗坏血酸是与聚赖氨酸的α-NH_2基团在L-抗坏血酸

的 C-6 位且与一种脯氨酸在 L-抗坏血酸 C-2 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物;

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与赖氨酸的 α -NH_2 基团在 L-抗坏血酸的 C-6 位且与一种聚脯氨酸在 L-抗坏血酸 C-2 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物;

其中 6-脱氧溴代抗坏血酸是与赖氨酸的 α -NH_2 基团在 L-抗坏血酸的 C-6 位且与一种赖氨酸-脯氨酸在 L-抗坏血酸 C-2 位共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的 L-抗坏血酸衍生物;

其中 6-脱氧氨基抗坏血酸是在 L-抗坏血酸的 C-6 位与赖氨酸的羧基共价结合的。

本发明提供了一种制备 L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理 6-脱氧溴代抗坏血酸，其中 L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结

合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧氨基抗坏血酸是在L-抗坏血酸的C-6位与聚赖氨酸的羧基共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧氨基抗坏血酸是在L-抗坏血酸的C-6位与赖氨酸-脯氨酸的羧基共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧氨基抗坏血酸是在L-抗坏血酸的C-6位与脯氨酸的羧基共价结合的。

本发明提供了一种制备L-抗坏血酸衍生物的方法，该方法包含以下步骤：

1)用赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分处理6-脱氧溴代抗坏血酸，其中L-抗坏血酸是与赖氨酸/赖氨酸部分和脯氨酸/脯氨酸部分共价结合的；及

2)分离所述的L-抗坏血酸衍生物；

其中6-脱氧氨基抗坏血酸是在L-抗坏血酸的C-6位与聚脯氨酸的羧基共价结合的。

本发明还提供了一种药物组合物，包括作为有效成份的L-抗坏血酸

衍生物和药学可接受的载体。

本发明提供了一种药物组合物，包括作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物以及药学可接受的载体，其中 L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2，6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸，抗坏血酸基-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸脯氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸-2-脯氨酸-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚脯氨酸。

本发明提供了一种包括 L-抗坏血酸衍生物的局部的组合物，其中 L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸，抗坏血酸基-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸

氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸脯氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸-2-脯氨酸-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚脯氨酸。

本发明提供了一种治疗皮肤损伤的方法，包括向皮肤施用该局部的组合物。

本发明还提供了一种用药物组合物防止氧化过程的方法，该药物组合物包含作为有效成份的L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体。

本发明还提供了一种用药物组合物防止氧化过程的方法，该药物组合物包含作为有效成份的L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体，其中L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸，抗坏血酸基-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸脯氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸-2-脯氨酸-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-

脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚脯氨酸。

本发明还提供了一种用药物组合物防止或延迟老化的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体。

本发明还提供了一种用药物组合物防止或延迟老化的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体，其中 L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸，抗坏血酸基-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸脯氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸-2-脯氨酸-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚脯氨酸。

本发明还提供了一种包括了药物组合物预防的和治疗的医药的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体。

本发明还提供了一种包括了药物组合物的预防的和治疗的医药的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体，其中 L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸，抗坏血酸基-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸脯氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸-2-脯氨酸-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚脯氨酸。

本发明还提供了一种用药物组合物稳定化结缔组织的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体。

本发明还提供了一种用药物组合物稳定化结缔组织的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体，其中 L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸，抗坏血酸基-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，抗坏血酸基

-2-脯氨酸-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸脯氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸-2-脯氨酸-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚脯氨酸。

本发明还提供了一种用药物组合物防止细胞外基质降解(degradation)的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体。

本发明还提供了一种用药物组合物防止细胞外基质降解的方法，该药物组合物包含作为有效成份的 L-抗坏血酸衍生物和药学可接受的载体，其中 L-抗坏血酸衍生物选自：抗坏血酸基-6-赖氨酸，抗坏血酸基-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-二赖氨酸，抗坏血酸基-6-聚赖氨酸-2-赖氨酸，抗坏血酸基-6-赖氨酸-2-聚赖氨酸，抗坏血酸基-2,6-聚赖氨酸，抗坏血酸基-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸，抗坏血酸基-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2,6-二脯氨酸，抗坏血酸基-2-脯氨酸-6-聚脯氨酸，抗坏血酸基-2-聚脯氨酸-6-脯氨酸，抗坏血酸基-2，6-二脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚脯氨酸-2-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基脯氨酸-2-聚赖

氨酸，6-脱氧抗坏血酸脯氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸-2-脯氨酸-赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸，6-脱氧抗坏血酸-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基聚赖氨酸-2-脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基赖氨酸-2-聚脯氨酸，6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸-2-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚赖氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基-赖氨酸-脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基脯氨酸，6-脱氧氨基抗坏血酸基聚脯氨酸.

本发明进一步通过下面的具体实施例举例说明，但不局限于下面的实施例。

L-抗坏血酸、L-赖氨酸和 L-脯氨酸的结构见图 1. 这些化合物是由 Sigma（St. Louis）购买的. 所使用的全部其它试剂是高纯度的，且或者是由 Sigma 或者是由 Aldridge 公司获得的.

6-脱氧溴代抗坏血酸是按照 Block、Lundt 和 Pedersenj K. Block, I. Lundt 和 C. Pederson,《碳水化合物研究》(Carbohydrate Research.) 68: 313 (1979))的方法通过 L-抗坏血酸与溴化氢在乙酸中反应合成的.

6-脱氧氨基 L-抗坏血酸根据 Suskovic 的方法合成的. (B. Suskovic. Croat Chem Acta. 62: 537 (1989))

进行了全部合成的化合物的 C、H 和 N 分析，并测定它们的熔点. 用 NMR、IR、UV 和 GC/ MS 来确定化合物的结构. 化合物的纯度通过 TLC 或 HTLC 色谱法来判断.

实施例

实施例 1 L-抗坏血酸基-6-赖氨酸的合成

使用醇与酸缩合的标准方法. 如下详述了 Cousins 等人 R.C. Cousins, P.A. Seib, R.C. Roseney, C.W. Deyoe, Y.T. Lianc, 和 D.W. Lillard., J Am Chem Soc: 54, 308 (1977) 的方法.

简要地说，向赖氨酸（10 毫摩尔）的约 20 毫升硫酸溶液中加入抗坏血酸（8 毫摩尔）. 将混合物在室温下搅拌约 2 小时后，将反应混合物在室温下放置过夜. 然后倒在碎冰上. 用乙醚提取两次，用水洗涤后并用硫酸钠干燥. 除去乙醚. 将产物用乙醇结晶并真空干燥.

实施例 2 L-抗坏血酸基-6-脯氨酸的合成

该方法用来合成抗坏血酸基-6-脯氨酸。向脯氨酸(10 毫摩尔)的约 20 毫升硫酸溶液中加入抗坏血酸(8 毫摩尔)，在室温下搅拌约 2 小时并放置过夜。将反应混合物倾倒在碎冰上，用乙醚提取两次并用水洗涤。用硫酸钠干燥，除去乙醚，并将产物用乙醇结晶，真空干燥。

实施例 3 抗坏血酸基-2-赖氨酸和抗坏血酸基-2-脯氨酸的合成

还合成了抗坏血酸基-2-赖氨酸和抗坏血酸基-2-脯氨酸。为制备 2-位羟基衍生物首先要将 5-和 6-位的羟基保护。采用 Jack 和 Jones（K.G.A. Jackson 和 J.K.N. Jones, Can J Chem. 47 : 2498 (1969)）的方法制备 5,6-0-异亚丙基抗坏血酸。向赖氨酰氯(7 毫摩尔)或脯氨酰氯 (7 毫摩尔)中加入溶于干燥吡啶和丙酮中的 5,6-0-异亚丙基抗坏血酸(5 毫摩尔)，根据 Cousins 等人的方法处理产物，并用乙醇结晶。

另外，通过 L-抗坏血酸与过量的赖氨酰氯或脯氨酰氯在干燥吡啶中如上所述地反应，合成了 2,6-二-取代的赖氨酸或脯氨酸衍生物。

此外，通过如上所述的方法结合通过与相应的氯化物反应合成了在 2-和 6-位具有不同基团的二-取代的 L-抗坏血酸衍生物。

实施例 4 6-脱氧抗坏血酸赖氨酸的合成

使 6-脱氧溴代抗坏血酸(8 毫摩尔)与赖氨酸(10 毫摩尔)在干燥吡啶中反应，得到所需要的产物。保护了赖氨酸的-氨基以使该-基团可有效用于反应。将反应进行过夜。减压除去吡啶，倒在冰上，用乙醚提取，用水洗涤，用硫酸钠干燥。除去乙醚，并用乙醇结晶。

通过上述方法的组合合成了氨基酸与抗坏血酸在 2-和 2, 6-位的另外的组合产物。

通过如上所述用于合成 6-脱氧抗坏血酸赖氨酸的方法合成了 6-脱氧抗坏血酸脯氨酸。使 6-脱氧溴代抗坏血酸(8 毫摩尔)与脯氨酸(10 毫摩尔)在干燥吡啶中反应，得到 6-脱氧抗坏血酸脯氨酸。将产物用乙醇结晶，在真空中干燥。

通过上述方法的组合合成了氨基酸与抗坏血酸在 2-和 2, 6-位的另外的组合产物。

实施例 6

L-6-脱氧抗坏血酸基-赖氨酸的合成

保护赖氨酸(7 毫摩尔)的 ε -基团，并与 6-脱氧溴代抗坏血酸(5 毫摩尔)在干燥吡啶中反应，得到所述产物．反应结束后，将产物如上所述处理，并在乙醇中结晶。

通过如上所述的方法制备带有 2-取代的化合物。

实施例 7

6-脱氧氨基抗坏血酸赖氨酸的合成

使 6-脱氧氨基抗坏血酸(5 毫摩尔)与赖氨酰氯(7 毫摩尔)在干燥吡啶中反应，并将反应产物根据 Cousine 等人的方法处理。用乙醇结晶。

如上所述制备了氨基酸与抗坏血酸在 2-和 2，6-位的另外的组合产物。

实施例 8

6-脱氧氨基抗坏血酸脯氨酸的合成

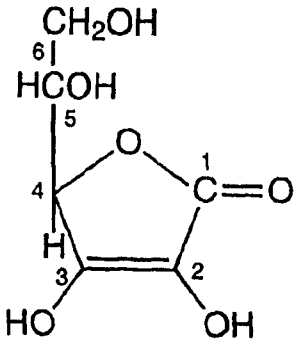
使 6-脱氧氨基抗坏血酸(5 毫摩尔)与脯氨酰氯(7 毫摩尔)在干燥吡啶中反应，并通过如上所述的方法处理，并用乙醇结晶。

如上所述制备了氨基酸与抗坏血酸在 2-和 2，6-位的另外的组合产物。

使 6-脱氧氨基抗坏血酸(5 毫摩尔)与脯氨酰氯(7 毫摩尔)在干燥吡啶中反应，并通过如上所述的方法处理，并用乙醇结晶．测定熔点，并进行 C，H 和 N 分析。通过 NMR、IR、UV 和 GC/MS 方法确定结构。

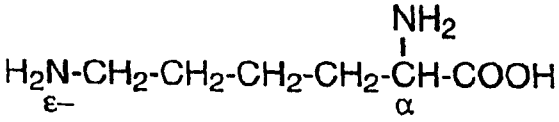
如上所述制备了氨基酸与抗坏血酸在 2-和 2，6-位的另外的组合产物。

本发明决不局限于这些具体实施方案，并且不局限于在此描述的具体实施例的范围。由上述说明书和附图，本发明的各种改进方法对本领域技术技术人员将是显而易见的。这些变化形式将落入本发明的范围。



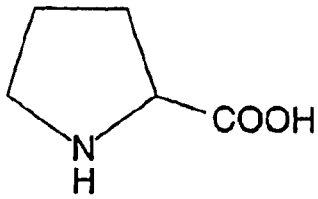
L-抗坏血酸的结构

图1a



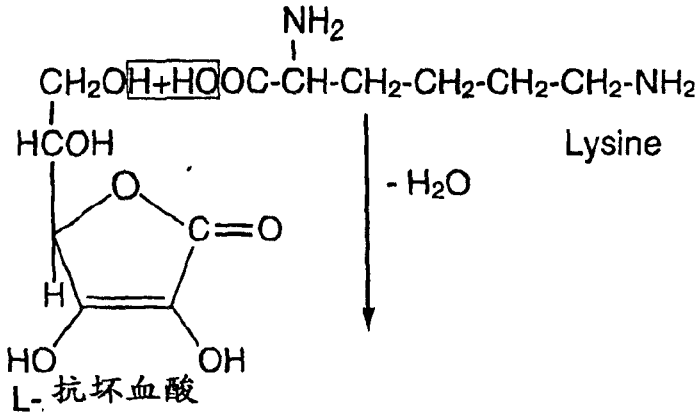
赖氨酸的结构

图1b

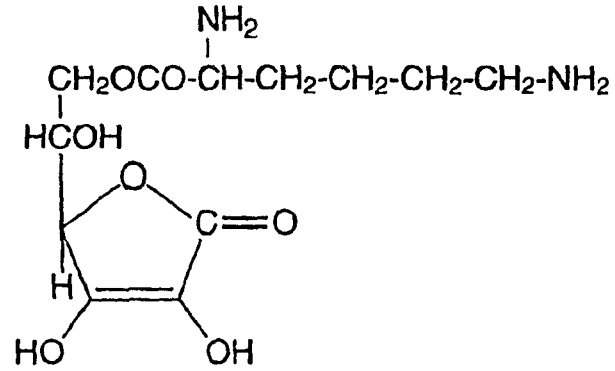


脯氨酸的结构

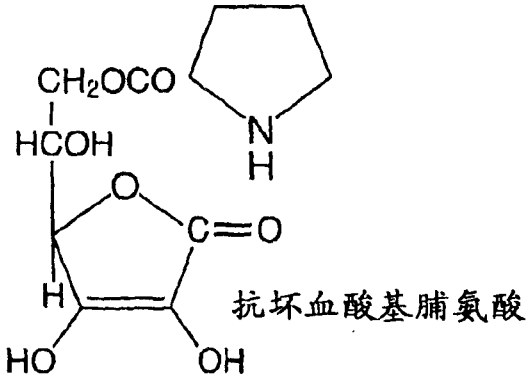
图1c



L-抗坏血酸



抗坏血酸基赖氨酸



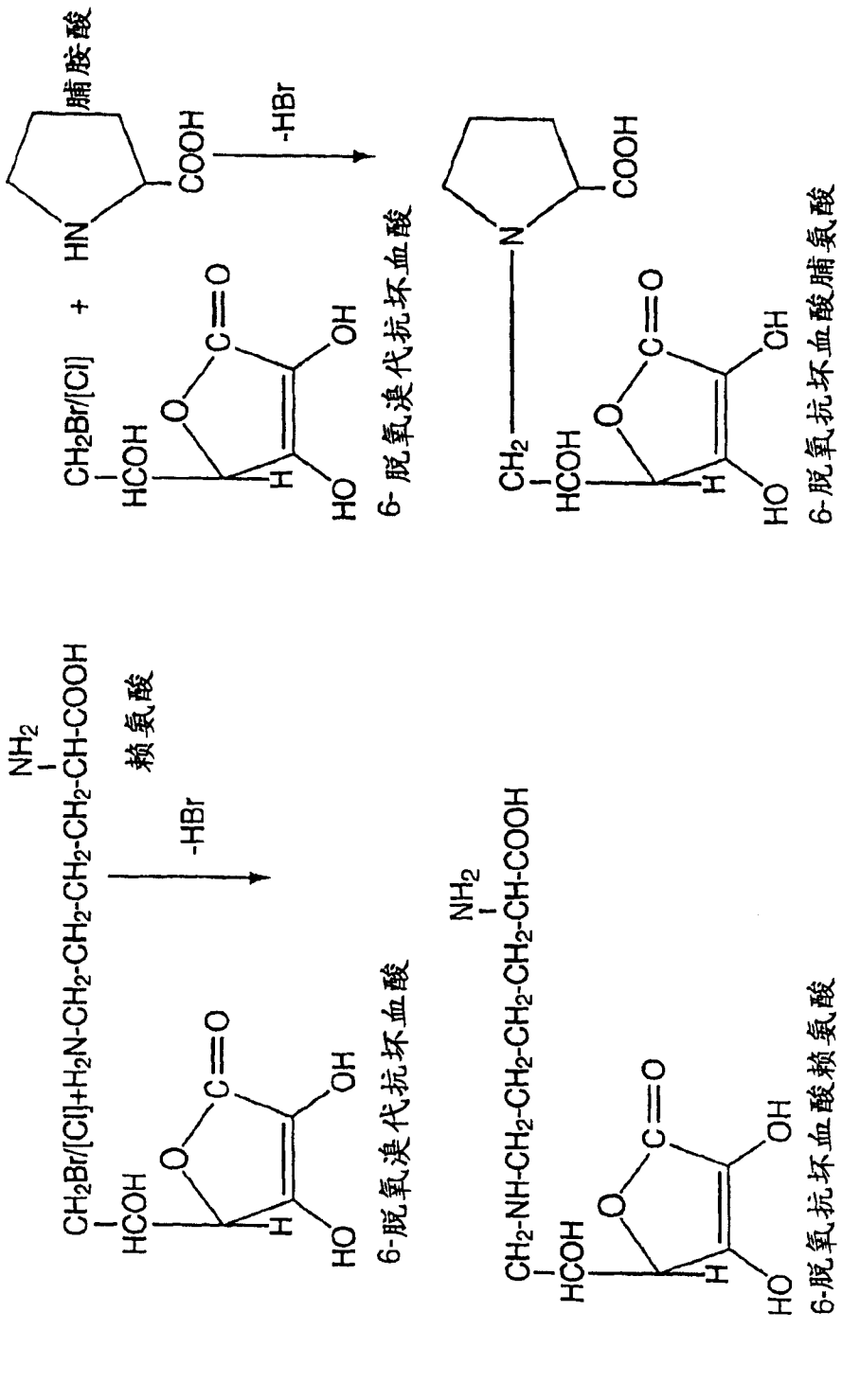
抗坏血酸基脯氨酸

L-抗坏血酸脯氨酸

氨基酸与抗坏血酸的其它组合
I. 聚赖氨酸或聚脯氨酸或赖氨酸－脯氨酸在6位的组合
II. 与1中相同的氨基酸在2位相连接
III. 上述1和2的任何一种可能的组合

在6－位带有赖氨酸和脯氨酸的各种抗坏血酸衍生物的合成

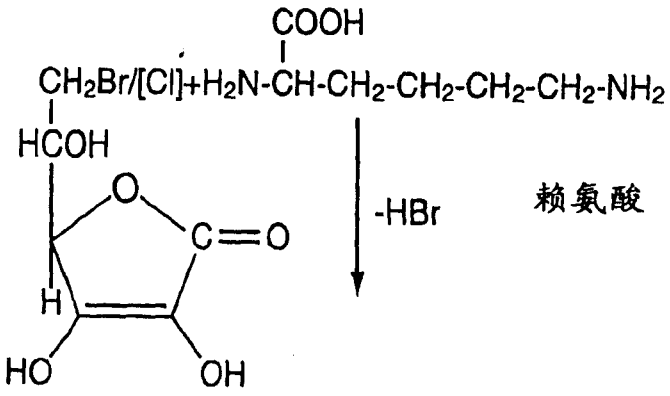
图2



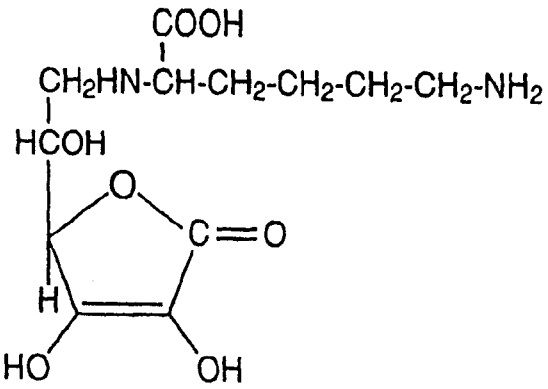
氨基酸与抗坏血酸的其它组合。聚赖氨酸或聚脯氨酸或赖氨酸-脯氨酸是在 6 位组合的。

合成 6-脱氧抗坏血酸赖氨酸和 6-脱氧抗坏血酸脯氨酸的反应路线。使用赖氨酸的 ε-氨基和脯氨酸的 HN-结合。

图 3a



6-脱氧溴代抗坏血酸



6-脱氧抗坏血酸赖氨酸

与NH_2 α连接。聚赖氨酸或赖氨酸-脯氨酸或它们在6位的组合

使用赖氨酸的α-NH_2和6-脱氧溴代抗坏血酸合成6-脱氧抗坏血酸赖氨酸。这些化合物具有使用赖氨酸的羧基在2-位的额外的取代。

图3b

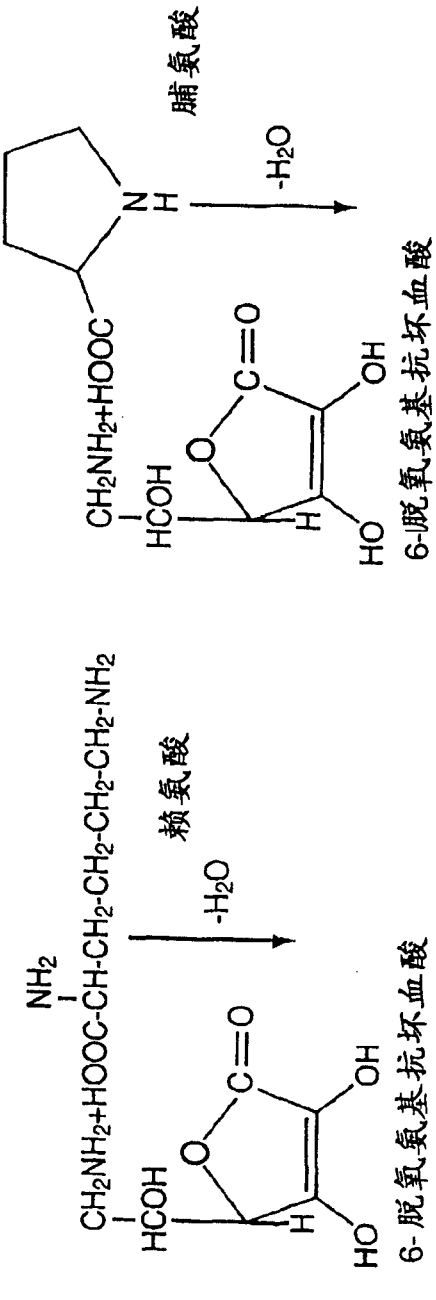


图4

氨基酸与抗坏血酸的其它组合。聚赖氨酸或聚脯氨酸或赖氨酸-脯氨酸是在6位组合的。

使用6-脱氧氨基抗坏血酸的 NH_2 基团和赖氨酸或脯氨酸的羧基合成6-脱氧氨基抗坏血酸和6-脱氧氨基脯氨酸。这些化合物具有使用赖氨酸或脯氨酸的羧基在2-位的额外的取代。