

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 5/04

C07H 15/00

C07H 17/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96195890.1

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1067082C

[22] 申请日 1996.6.5 [24] 颁证日 2001.2.17

[21] 申请号 96195890.1

[30] 优先权

[32] 1995.6.5 [33] US [31] 08/461,675

[86] 国际申请 PCT/US96/09578 1996.6.5

[87] 国际公布 WO96/39411 英 1996.12.12

[85] 进入国家阶段日期 1998.1.25

[73] 专利权人 卫材株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 W·J·克赖斯特 D·P·罗西尼奥尔

小林精一 川田力

[56] 参考文献

US-A-4495346 1985.1.22 C07H5/06

审查员 刘亚文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 杨九昌

权利要求书 15 页 说明书 54 页 附图页数 3 页

[54] 发明名称 用于治疗 and 预防内毒素血症的取代的脂多糖

[57] 摘要

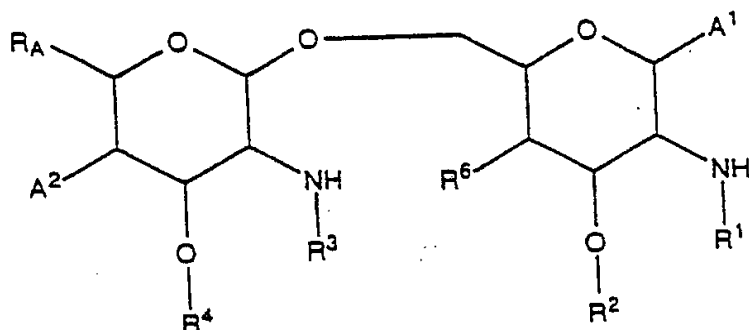
提供了用于预防和实质性治疗内毒素血症包括脓毒症,败血症和各种脓毒性休克的新的取代的脂多糖,以及使用这些药物的方法。也提供了制备这些药物和其中有用的中间体的方法。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

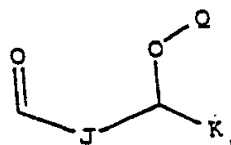
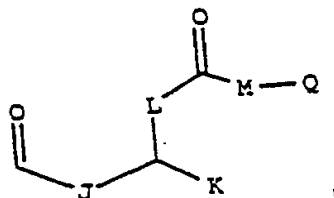
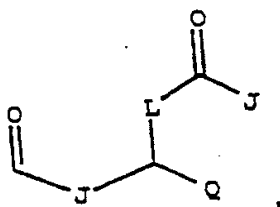
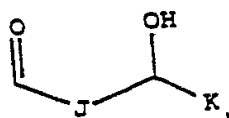
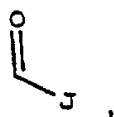
1. 一种下式化合物:

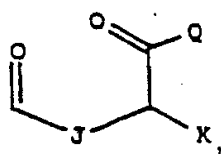
5



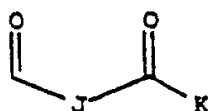
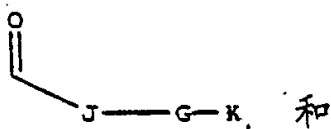
10

其中 R¹ 选自下组基团:





5



10

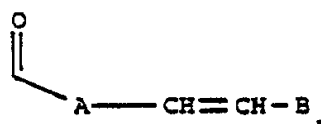
其中各 J, K 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基; L 是 O, NH, 或 CH₂; M 是 O 或 NH; 且 G 是 NH, O, S, SO, 或 SO₂;

R² 是直链或支链 C5 - C15 烷基;

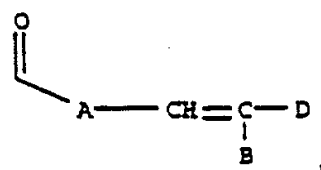
15

R³ 选自下组基团:

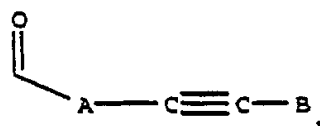
C18 酰基,



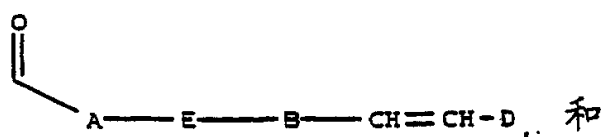
20

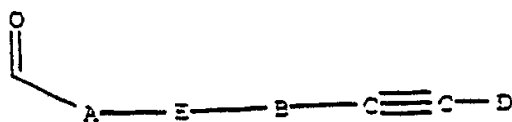


25



30



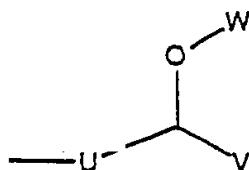


- 5 其中 E 是 NH, O, S, SO, 或 SO₂; 各 A, B, 和 D 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;

R⁴ 选自下组基团:

直链或支链 C4 - C20 烷基; 和

10



其中各 U 和 V 独立地是直链或支链 C2 - C15 烷基; W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

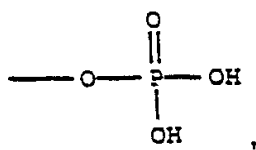
- 15 R₁ 是 R⁵ 或 R⁵ - O - CH₂ -, R⁵ 选自氢, J', J' - OH, - J' - O - K', - J' - O - K' - OH, 和 - J' - O - PO (OH)₂, 其中各 J' 和 K' 独立地是直链或支链 C1 - C5 烷基;

R⁶ 选自羟基, 卤素, C1 - C5 烷氧基和 C1 - C5 酰氧基;

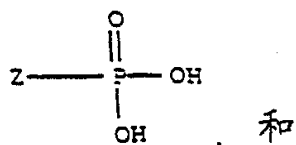
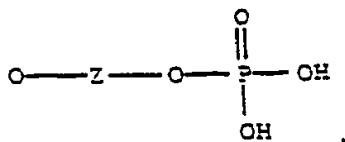
A¹ 和 A² 独立地选自下组基团:

20

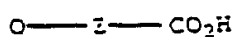
OH,



25



30

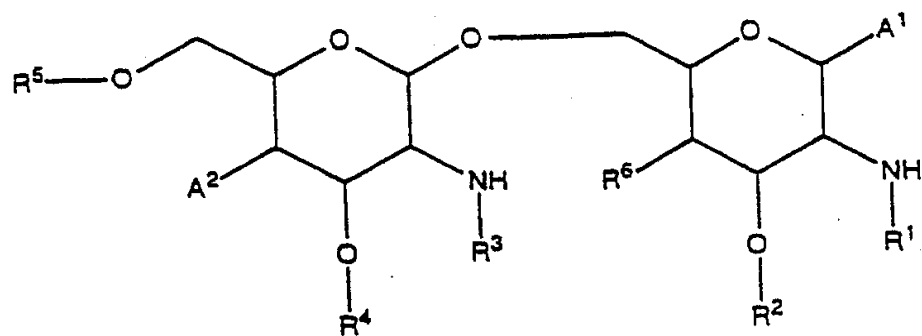


其中 Z 是直链或支链 C1 - C10 烷基;

或其可供药用的盐.

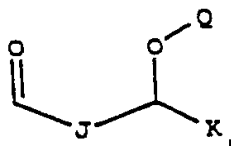
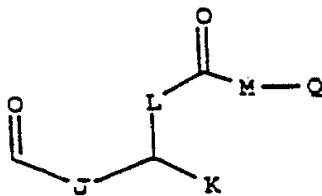
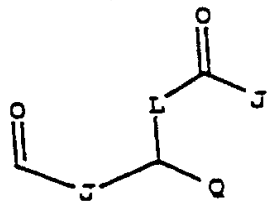
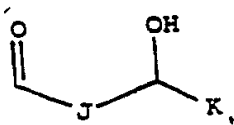
2. 权利要求 1 的化合物, 其具有下面的结构式:

5

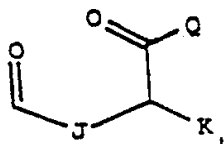


10

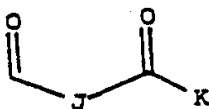
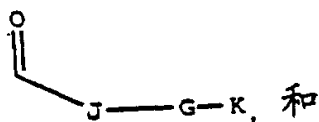
其中 R¹ 选自下组基团:



5



10



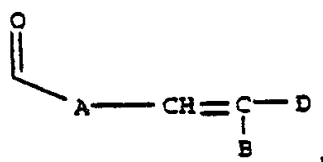
- 15 其中各 J, K 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基; L 是 O, NH, 或 CH₂; M 是 O 或 NH; 且 G 是 NH, O, S, SO, 或 SO₂; R² 是直链或支链 C5 - C15 烷基; R³ 选自下组基团:

C18 酰基,

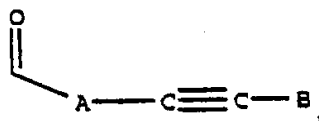
20

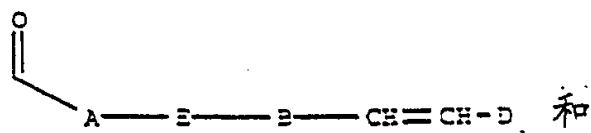


25

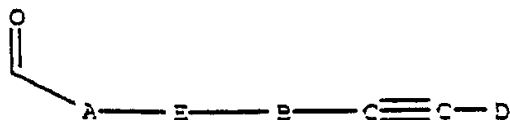


30





5



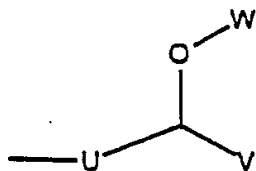
其中 E 是 NH, O, S, SO, 或 SO₂; 各 A, B, 和 D 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;

10

R⁴ 选自下组基团:

直链或支链 C4 - C20 烷基; 和

15



其中各 U 和 V 独立地是直链或支链 C2 - C15 烷基; W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

20

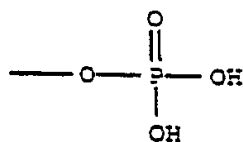
R⁵ 选自氢, J', - J' - OH, - J' - O - K', - J' - O - K' - OH, 和 - J' - O - PO(OH)₂, 其中各 J' 和 K' 独立地是直链或支链 C1 - C5 烷基;

R⁶ 选自羟基, 卤素, C1 - C5 烷氧基和 C1 - C5 酰氧基;

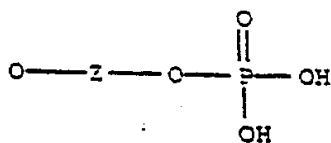
A¹ 和 A² 独立地选自下组基团:

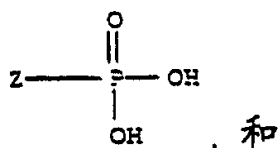
25

OH,



30



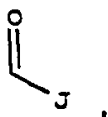


5

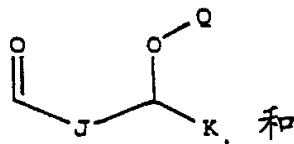
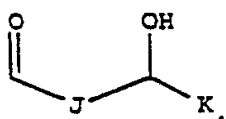


其中 Z 是直链或支链 C1 - C10 烷基;
或其可供药用的盐.

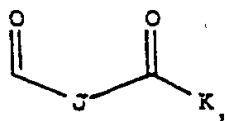
- 10 3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^2 是 C8 - C15 直链或支链烷基.
4. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^2 是 C9 - C12 直链或支链烷基.
5. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^2 是 C10 直链或支链烷基.
6. 权利要求 2 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 独立地是 OH, -O-PO(OH)₂.
7. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^6 是羟基.
15 8. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^5 是 C1 - C5 直链或支链烷基.
9. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 选自



20



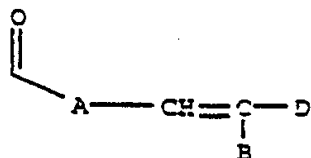
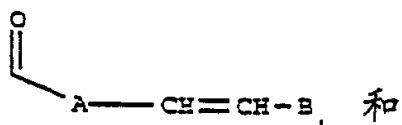
25



30

其中各 J, K 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C5 烷基.

10. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^3 选自



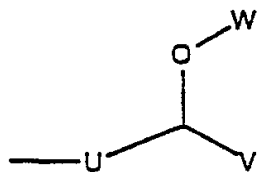
10 其中各 A, B 和 D 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基.

11. 权利要求 10 的化合物, 其中双键是顺式或同侧.

12. 权利要求 10 的化合物, 其中双键是反式或对侧.

13. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^4 选自

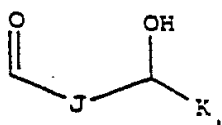
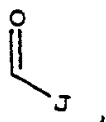
直链或支链 C4 - C20 烷基, 和

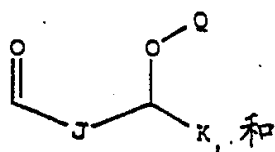


20 其中 U 是直链或支链 C2 - C5 烷基, V 是直链或支链 C5 - C17 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基.

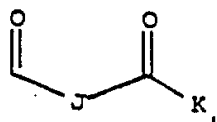
14. 权利要求 2 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 独立地选自 OH 和 $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$;

R^1 选自





5

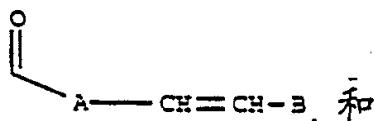


10

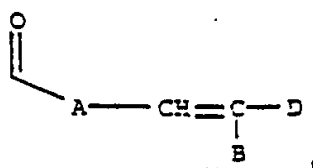
其中各 J, K 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;

R² 是直链或支链 C8 - C15 烷基;

R³ 选自下组基团



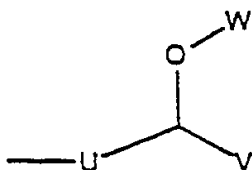
15



20

其中各 A, B, 和 D 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;

R⁴ 是



25

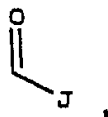
其中 U 是直链或支链 C2 - C5 烷基, V 是直链或支链 C5 - C12 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

R⁵ 是直链或支链 C1 - C5 烷基; 和 R⁶ 是羟基.

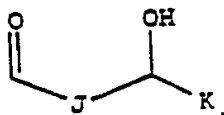
15. 权利要求 2 的化合物, 其中 A¹ 和 A² 是 - O - PO (OH)₂;

R¹ 选自

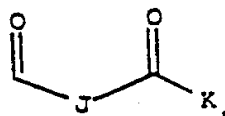
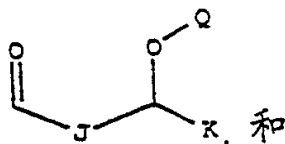
30



5



10



其中各 J, 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C5 烷基; K 是直链或支链 C8 - C15 烷基;

R² 是直链或支链 C8 - C15 烷基;

R³ 是

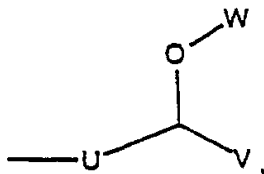
20



其中 A 是直链或支链 C5 - C12 烷基, B 是直链或支链 C6 - C12 烷基;

R⁴ 是

25



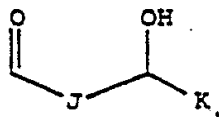
其中 U 是直链或支链 C2 - C5 烷基, V 是直链或支链 C5 - C12 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

R⁵ 是直链或支链 C1 - C5 烷基; 和

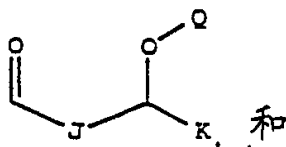
R⁶ 是羟基。

16. 权利要求 2 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 是 $-O-PO(OH)_2$;
 R^1 选自

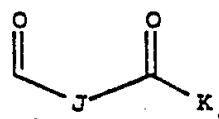
5



10



和



15 其中各 J 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C3 烷基; K 是直链或支链 C10 - C12 烷基;

R^2 是直链或支链 C9 - C12 烷基;

R^3 是

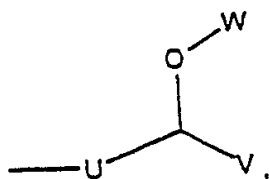
20



其中 A 是直链或支链 C8 - C12 烷基, B 是直链或支链 C6 - C10 烷基;

25

R^4 是



30

其中 U 是直链或支链 C2 - C4 烷基, V 是直链或支链 C5 - C10 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C3 烷基;

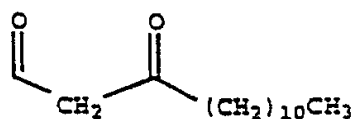
R^5 是直链或支链 C1 - C3 烷基; 和

R^6 是羟基。

17. 权利要求 2 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 是 $-O-PO(OH)_2$;

R^1 是

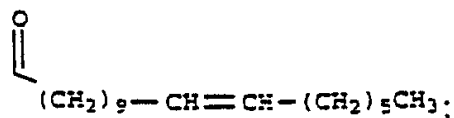
5



10

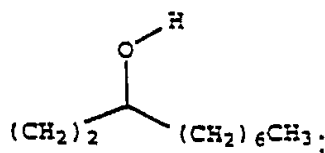
R^2 是 $(CH_2)_9CH_3$;

R^3 是



15

R^4 是



20

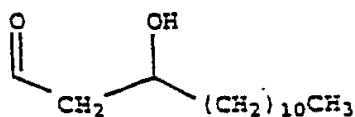
R^5 是 $-CH_3$; 和

R^6 是羟基。

18. 权利要求 2 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 是 $-O-PO(OH)_2$;

R^1 是

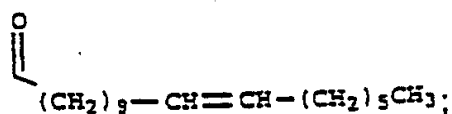
25



30

R^2 是 $(CH_2)_9CH_3$;

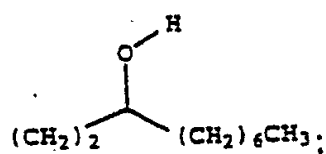
R^3 是



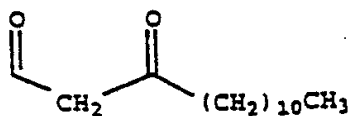
5

R⁴ 是

10

R⁵ 是 - CH₃; 和R⁶ 是羟基.19. 权利要求 2 的化合物, 其中 A¹ 和 A² 是 - O - PO (OH)₂;

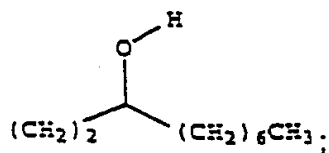
15

R¹ 是

20

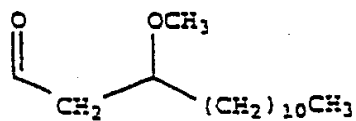
R² 是 (CH₂)₉CH₃; 而 R³ 是 (C=O)(CH₂)₁₆CH₃;R⁴ 是

25

R⁵ 是 - CH₃; 和R⁶ 是羟基.

30

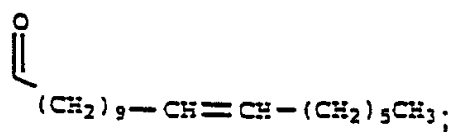
20. 权利要求 2 的化合物, 其中 A¹ 和 A² 是 - O - PO (OH)₂;R¹ 是



5

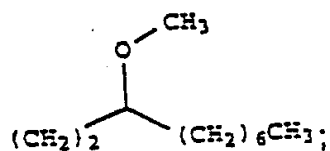
R^2 是 $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$;

R^3 是



10

R^4 是



15

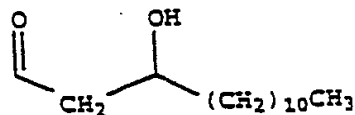
R^5 是 $-\text{CH}_3$; 和

R^6 是羟基。

20

21. 权利要求 2 的化合物, 其中 A^1 和 A^2 是 $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$;

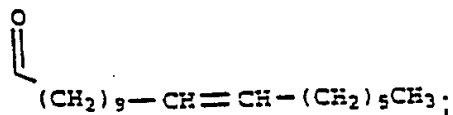
R^1 是



25

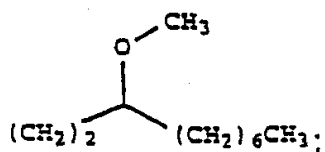
R^2 是 $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$;

R^3 是



30

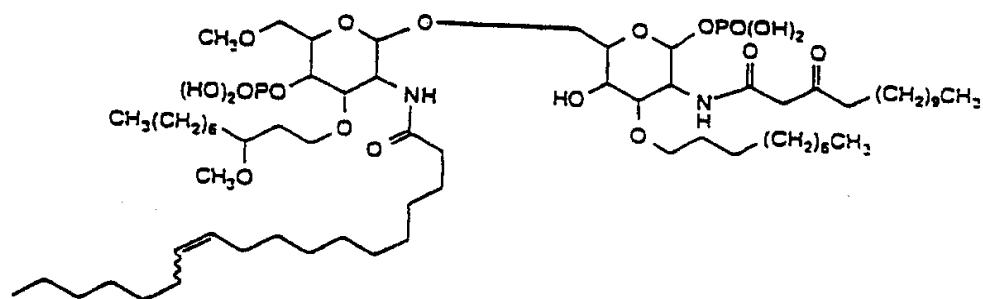
R^4 是



R^5 是 $-\text{CH}_3$; 和

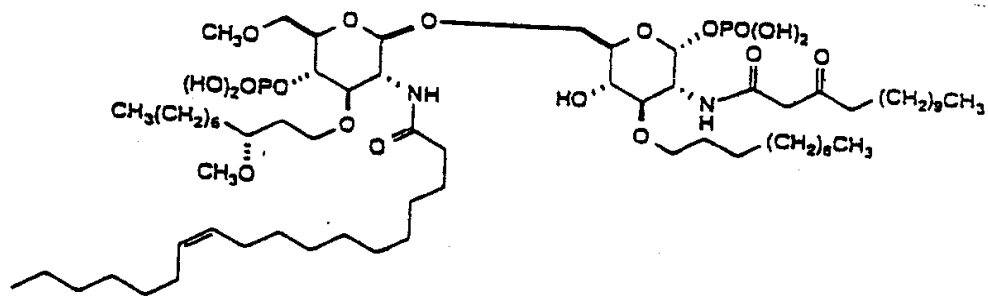
R^6 是羟基。

22. 权利要求 2 的化合物, 其具有下式结构:



或其可供药用的盐。

23. 权利要求 2 的化合物, 其具有下式结构:



或其可供药用的盐。

说明书

用于治疗 and 预防内毒素血症的取代的脂多糖

发明领域

- 5 本发明涉及对内毒素疾病的预防性和实质性治疗有效的化合物，这些内毒素的疾病包括脓毒症，败血症，内毒素血症，和各种类型的脓毒性休克。

发明背景

本发明涉及用作内毒素血症抑制剂的类脂 A 类似物。

- 10 在美国每年发生革兰氏阴性细菌病例估计大约是 100000 - 300000 例，死亡率是 30 - 60 %。抗生素通常被用作该疾病的首要化学治疗方法；但是其杀细菌作用导致细菌分裂并伴同积放内毒素，即细菌外膜的脂多糖（LPS）部分。释放的 LPS 在哺乳动物体内引发很多病理生理学症状（统称为革兰氏阴性内毒素血症或脓毒症综合症）。这些症状包括
- 15 发烧，一般性炎症，播散性血管内凝血（DIC），低血压，急性肾衰竭，急性呼吸窘迫综合症（ARDS），肝细胞破坏和心脏衰竭。

- 尽管内毒素引发脓毒性休克，但是它对组织仅有很少或没有直接的毒性作用；然而，它可触发一种免疫生物反应，它导致细胞因子的连锁释放，例如肿瘤坏死因子（TNF），白介素 - 1，白介素 - 6 和白介素
- 20 - 8，和其他生物介体例如氧化氮，以及一些第二介体（例如前列腺素，白三烯，干扰素，血小板激活因子，内啡肽和集落刺激因子）。病理生理浓度的这些细胞因子和炎症介体产生影响了血管舒缩节律，微血管的渗透性和白细胞与血小板的凝集，引起的综合症称之为全身性炎症反应综合症（或 SIRS）和脓毒性休克。

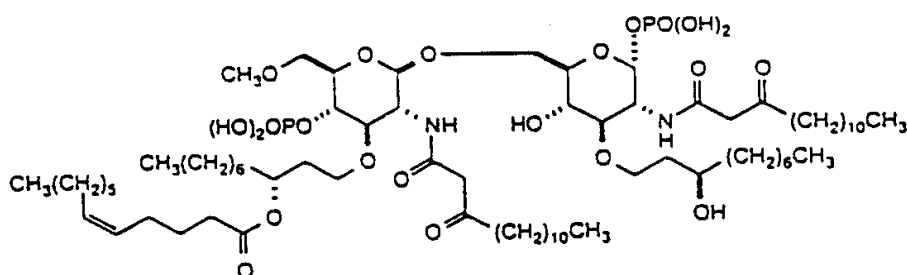
- 25 细菌脂多糖分子具有三个主要区：长链多糖（O 抗原），核心区和类脂 A 区。整个脂多糖分子以及其它的一些各个成分具有上述的毒性作用。但据信大多数的这些毒性作用归因于类脂 A 部分。从结构上来讲，类脂 A 由长链脂肪酸酰化的二磷酸化二糖组成。

- 与内毒素有关的疾病的治疗方法一般是为了控制炎症反应。这样的
- 30 治疗方法包括皮质类固醇治疗，意在改善内毒素介导的细胞膜损伤和减少某些生物介体的产生；施用设计的抗体来中和细菌 LPS；用制剂治疗来抑制低血压，或者用烯丙羟吗啡酮，它明显阻断与脓毒症综合症相关

的低血压作用；和用非甾类抗炎药物治疗，意在阻断环加氧酶，从而减少某些第二介体例如前列腺素和凝血烷的产生。

但是迄今这些治疗方法中没有一种能明显降低由脓毒症和脓毒性休克综合症引起的发病率和死亡率。因此，长期以来需要有效治疗这些疾病的药剂。

Christ 等，“抗内毒素化合物”（Anti-Endotoxin Compounds），U.S.S.N.07/935050，1992年8月25日申请，公开了一些用于治疗内毒素血症的二糖化合物，例如下面所示的 B531。其内容亦包括作为参考。

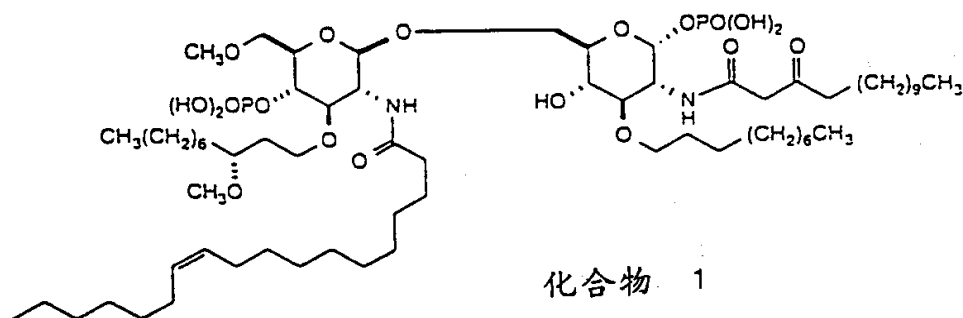


B531

其他参考文献公开了一些脂多糖，包括 Macher, 等, 英国专利 2179945, Meyers 等, 英国专利 2220211, Shiba 等, 欧洲专利 172581, Anderson, 等, 美国专利 4495346 和 Shiba, 等, 美国专利 5066794。

20 发明概述

本发明涉及使用新的脂多糖类似物治疗脓毒症，脓毒性休克，内毒素血症和相关的疾病。本发明化合物具有药物应用上的优点，例如提高的药物选择性，药效，特别是提高了作用的持久性。本发明一个代表性化合物，化合物 1，如下所示：



化合物 1

此外,本发明也可预防性和实质性治疗任何 LPS - 介导的疾病。这些疾病包括但不限于脓毒症,败血症(包括但不限于内毒素血症),由于革兰氏阴性细菌产生的内毒素血症(伴随有症状如发烧,一般性炎症,播散性血管内凝血,低血压,急性肾衰竭,急性呼吸窘迫综合症 (ARDS), 成年人呼吸窘迫综合症,肝细胞破坏和/或心脏衰竭),和各种形式的脓毒性休克(包括但不限于内毒素性休克)。本发明化合物也用于预防性或实质性治疗,由于各种类型有机体包括革兰氏阴性细菌感染的局部或全身性炎症反应和与革兰氏阴性细菌或内毒素自消化道易位相关的疾病。

10 这些疾病统称为全身性炎症反应综合症或 SIRS (关于这些术语的讨论参见 Bone 等, CHEST 1992; 101: 1644-55) .

定义

与本发明一致以及这里使用的下面的术语,除另有说明外,具有下面意义的定义。

15 术语(烷基)指脂肪族有机基团,它可以是支链或直链的,它可任选的在烷基链上的任何位置被一个或几个卤原子取代。烷基包括两基团,一个具单一未占据的价例如 $-CH_2-CH_3$, 另一个为亚烷基,具有两个未占据的价例如 $-CH_2-CH_2-$ 。如本领域技术人员显而易见的是,一个或两个未占据的价都适用于描述化学稳定的化合物。

20 这里使用的术语“前药”指的是任一化合物,它具有比“药物”较小的内在活性但当施用于生理系统时,作为自发的化学反应的结果或通过酶催化或代谢反应产生“药物”物质。可以参考的各种前药例如酯类,碳酸酯,磷酸酯和氨基甲酸乙酯,包括本文中的作为例子。所列举的这些前药只是作为例子,并非包括全部本领域技术人员亦可制备其他类型的。式 I 化合物的这些前药是本发明的范围。

25 术语“可供药用的盐”包括由本发明化合物和一种有机或无机酸或碱化合衍生的式 I 化合物的盐。式 I 化合物可以以非离子化和盐的形式使用。实际中使用盐的形式相当于使用碱的形式;两种形式都属于本发明范围。

30 术语“几何异构体”指“反式”或“顺式”(或“对侧”(“entgegen”)或“同侧”(“zusammen”))异构体,正如本领域技术人员所通常理解的。所有几何异构体属于本发明范围。

此外，本发明化合物可以含有一些不对称碳原子，因此可以存在立体异构体，对映体和非对映体两者。所有立体异构体和其混合物被认为是本发明范围。这里举出的合成实施例提供了最为优选的异构体。显然除糖基部分外，式 I 化合物中可以存在另外的不对称碳原子，例如存在于侧链中。在这种情况下，所有得到的非对映体被认为属于本发明范围。

附图的简要说明

图 1 表明化合物 1 对 TNF - α 释放的抑制作用，说明本发明化合物对于人全血中 LPS 介导的诱导肿瘤坏死因子 (TNF) 的抑制作用。

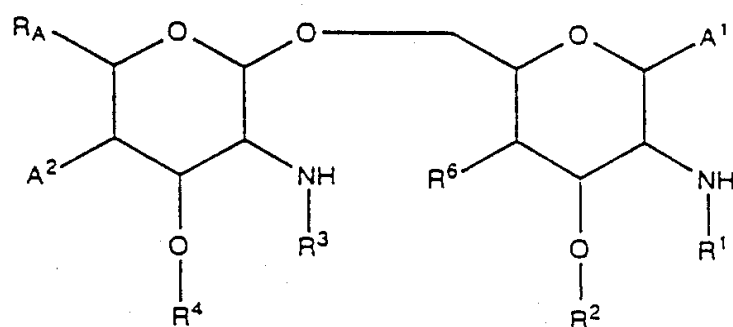
图 2 给出在全血中培养不同时间后用来分析药物拮抗效力的一般图。

图 3 给出时间对试验化合物抑制 TNF - α 能力之间的关系，并表明作为 LPS 拮抗剂，化合物 1 比 B531 具有更优越的作用持续性。这些数据是 7 次独立的实验各重复 3 次而得到的平均值。

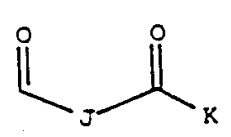
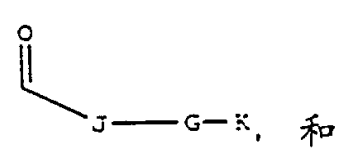
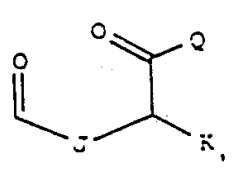
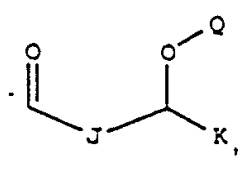
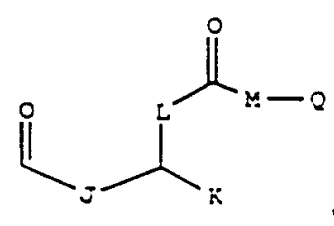
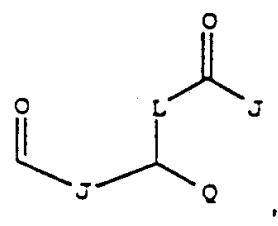
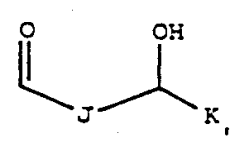
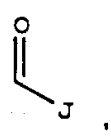
本发明的详细说明

新的脂多糖

一方面，本发明涉及包括通式 I 化合物的取代的脂多糖的新的用途



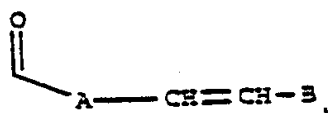
其中 R^1 选自下组基团：



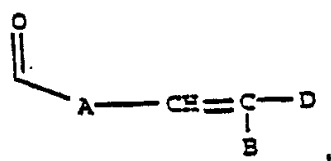
其中各 J, K 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基; L 是 O, NH, 或 CH₂; M 是 O 或 NH; 且 G 是 NH, O, S, SO, 或 SO₂; R² 是直链或支链 C5 - C15 烷基; R³ 选自下组基团:

5

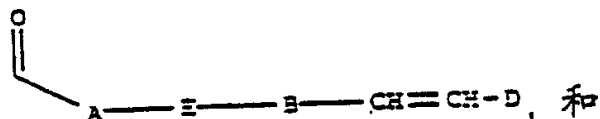
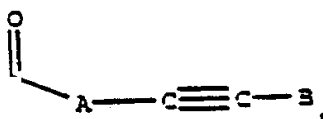
C18 酰基,



10



15



20

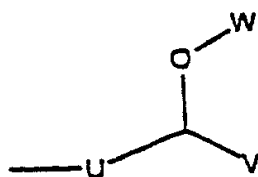


其中 E 是 NH, O, S, SO, 或 SO₂; 各 A, B, 和 D 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;

R⁴ 选自下组基团:

直链或支链 C4 - C20 烷基; 和

30



其中各 U 和 V 独立地是直链或支链 C2 - C15 烷基; W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

R_A 是 R^5 或 $R^5 - O - CH_2 -$, R^5 选自氢, J' , $J' - OH$, $- J' - O - K'$, $- J' - O - K' - OH$, 和 $- J' - O - PO(OH)_2$, 其中各

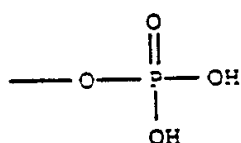
J' 和 K' 独立地是直链或支链 C1 - C5 烷基;

R^6 选自羟基, 卤素, C1 - C5 烷氧基和 C1 - C5 酰氧基;

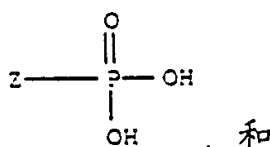
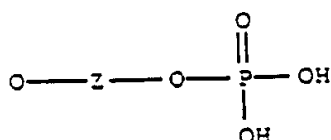
A^1 和 A^2 独立地选自下组基团:

OH,

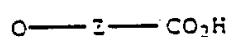
10



15



20



其中 Z 是直链或支链 C1 - C10 烷基;

和其可供药用的盐。

25

上述结构式的实施方案包括下面的基团或其组合:

R^2 是 C8 - C15 直链或支链烷基;

R^2 是 C9 - C12 直链或支链烷基;

R^2 是 C10 直链或支链烷基;

A^1 和 A^2 独立地是 OH 或 $- O - PO(OH)_2$;

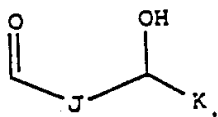
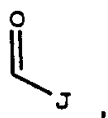
30

R^6 是羟基;

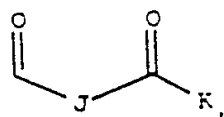
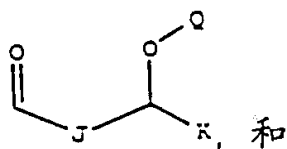
R^5 是 C1 - C5 直链或支链烷基;

R^1 选自下组基团:

5

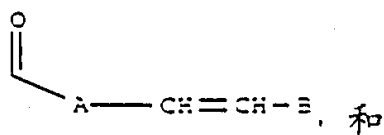


10

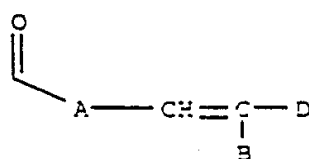


15

其中各 J, K, 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;
R³ 选自



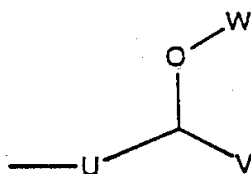
20



25

其中各 A, B, 和 D 独立地选自直链或支链 C1 - C15 烷基;
R³ 中的双键是顺式或同侧;
R³ 中的双键是反式或对侧;
R⁴ 选自直链或支链 C4 - C20 烷基, 和

30



其中 U 是直链或支链 C2 - C5 烷基, V 是直链或支链 C5 - C12 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

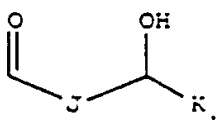
R_A 是 R^5 ; 和 R_A 是 $R^5 - O - CH_2 -$.

在其它实施方案中,各 A^1 和 A^2 独立地选自 $OH, -O-PO(OH)_2$;

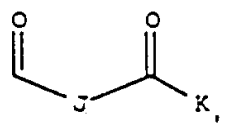
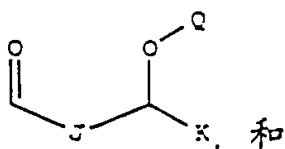
5 R^1 选自



10



15



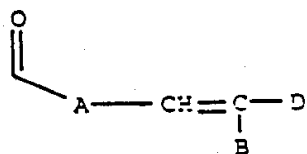
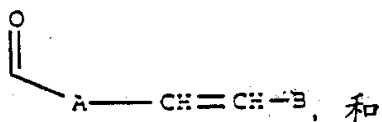
20

其中各 J, K 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;

R^2 是直链或支链 C8 - C15 烷基;

R^3 选自下组基团

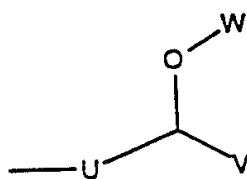
25



30

其中各 A, B, 和 D 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;

R^4 是



5

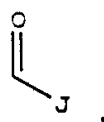
其中 U 是直链或支链 C2 - C5 烷基, V 是直链或支链 C5 - C12 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

R^5 是直链或支链 C1 - C5 烷基; 和 R^6 是羟基.

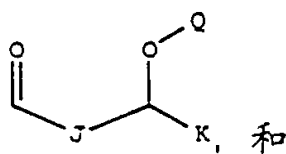
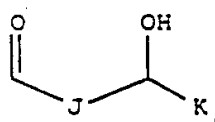
在另一实施方案中, A^1 和 A^2 是 $-O-PO(OH)_2$;

10

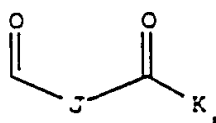
R^1 选自



15



20

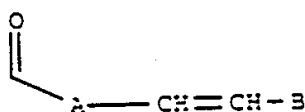


25 其中各 J, 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C5 烷基; K 是直链或支链 C8 - C15 烷基;

R^2 是直链或支链 C8 - C15 烷基;

R^3 是

30

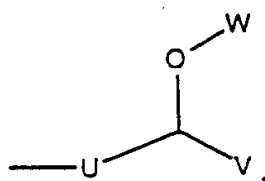


其中 A 是直链或支链 C5 - C12 烷基, B 是直链或支链 C6 - C12

烷基;

R^4 是

5



其中 U 是直链或支链 C2 - C5 烷基, V 是直链或支链 C5 - C12 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

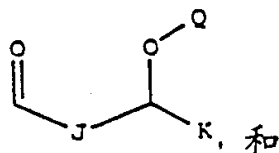
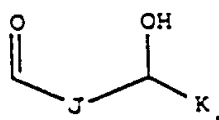
10

R^5 是直链或支链 C1 - C5 烷基; 和 R^6 是羟基.

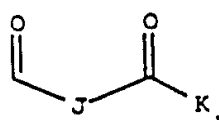
在另一实施方案中, A^1 和 A^2 是 $-O-PO(OH)_2$;

R^1 选自

15



20



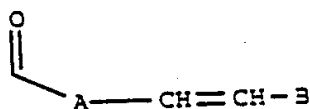
其中各 J, 和 Q 独立地是直链或支链 C1 - C3 烷基; K 是直链或支链 C10 - C12 烷基;

25

R^2 是直链或支链 C9 - C12 烷基;

R^3 是

30

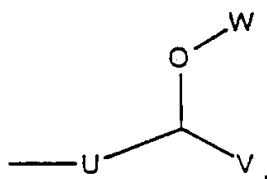


其中 A 是直链或支链 C8 - C12 烷基, B 是直链或支链 C6 - C10

烷基;

R^4 是

5



其中 U 是直链或支链 C2 - C4 烷基, V 是直链或支链 C5 - C10 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C3 烷基;

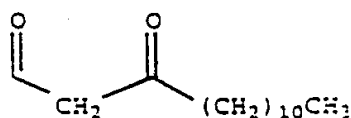
10

R^5 是直链或支链 C1 - C3 烷基; 和 R^6 是羟基。

在另一实施方案中, A^1 和 A^2 是 $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$;

R^1 选自

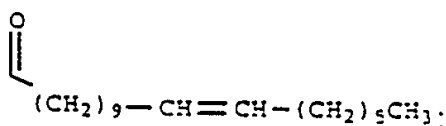
15



R^2 是 $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$;

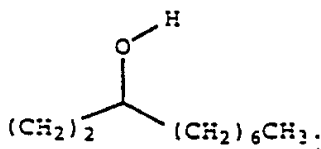
R^3 是

20



R^4 是

25



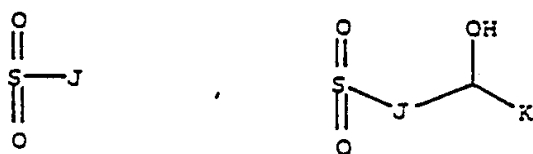
R^5 是 $-\text{CH}_3$; 和 R^6 是羟基。

30

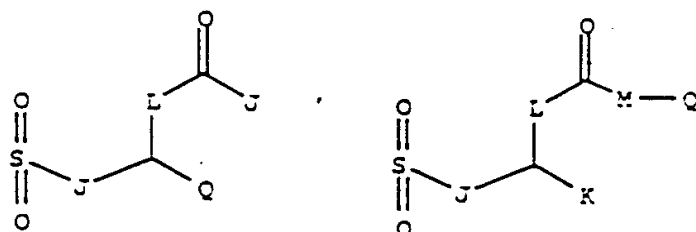
其中 R^1 和 R^3 是磺酰基的化合物, 即其中这些侧链上的羰基被 SO_2 置换的化合物, 也属于本发明范围。这些化合物可以通过用合适的烷基磺酰氯处理合适的取代的醇糖而制备。所以, R^1 和 R^3 可以选自 A,

B, D, E, J, K, L, Q 和 M 如上定义的下述基团;

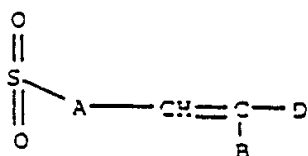
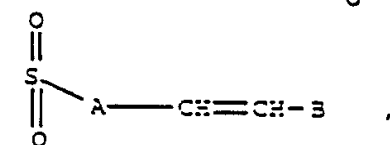
5



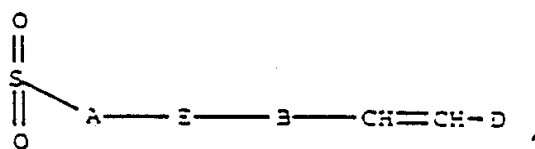
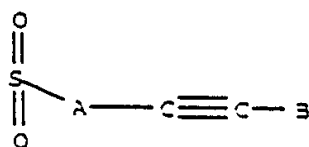
10



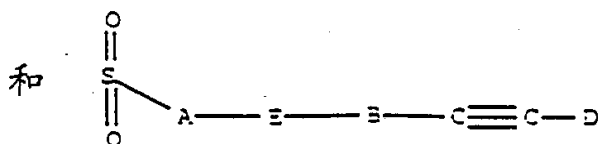
15



20

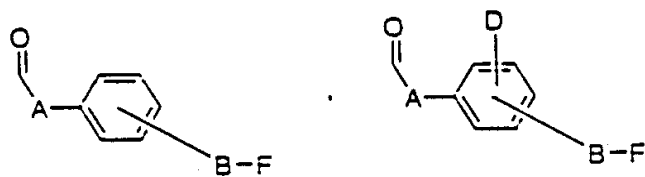


25

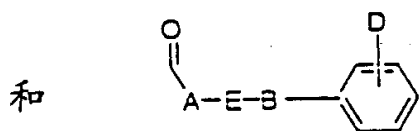


30

此外, 属于本发明范围的化合物是, 其中 R3 侧链中不饱和位点不是双键或叁键碳-碳键, 而是任选的被取代的芳香基团, 即是这样一些化合物, 其中 R3 可以是下述结构:



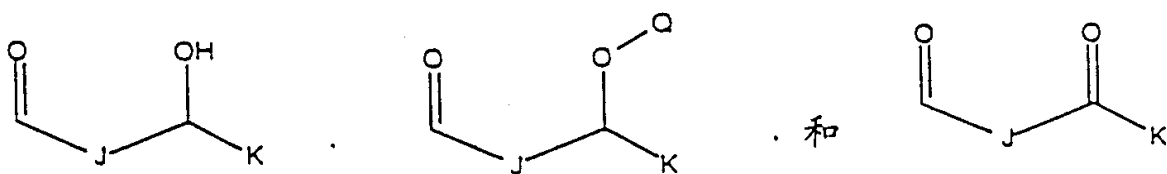
5



- 10 其中 E 是 NH, O, S, SO, 或 SO₂; 各 A 是直链或支链 C1 - C15 亚烷基; D 是直链或支链 C1 - C15 烷基; F 是 H, - OT, NT¹T², - CO₂T, 或苯基, 其中 T, T¹, T² 各自独立地选自氢或 C1 - C5 烷基; B 是直链或支链 C1 - C15 烷基;

一般来说优选的化合物是, 其中: R¹ 选自

15



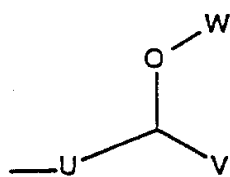
- 20 其中各 J, K 和 Q 独立地选自直链或支链 C1 - C15 烷基;
R² 是直链或支链 C8 - C12 烷基;
R³ 选自

25



其中各 A, B 和 D 独立地是直链或支链 C1 - C15 烷基;
R⁴ 是

30



5

其中 U 是直链或支链 C2 - C5 烷基, V 是直链或支链 C4 - C10 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C5 烷基;

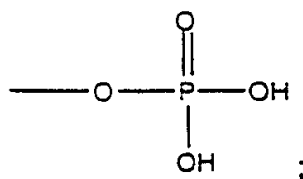
R⁵ 选自氢, - J', 和 - J'OH, 其中 J' 是 C1 - C5 直链或支链烷基;

10

R⁶ 选自羟基, 卤素, 和 C1 - C5 酰氧基;
各 A¹ 和 A² 独立地选自:

OH 和

15

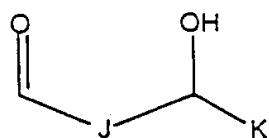


和其可供药用的盐。

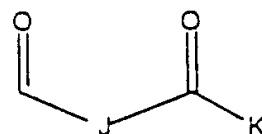
最为优选的式 1 化合物是这样一些化合物, 其中:

20

R¹ 选自



和



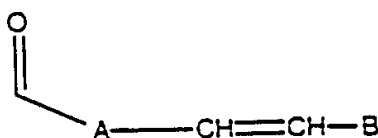
25

其中 J 是直链或支链 C1 - C5 烷基; K 是直链或支链 C9 - C14 烷基;

R² 是直链或支链 C8 - C12 烷基;

R³ 是

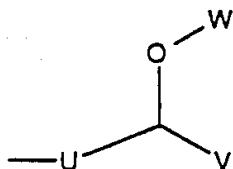
30



其中 A 是直链或支链 C6 - C12 烷基; B 是直链或支链 C4 - C8 烷基;

R⁴ 是

5



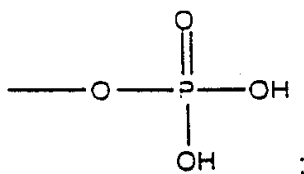
其中 U 是直链或支链 C2 - C4 烷基, V 是直链或支链 C5 - C9 烷基, 和 W 是氢或直链或支链 C1 - C3 烷基;

10 R⁵ 是 C1 - C3 直链或支链烷基;

R⁶ 是羟基;

A¹ 和 A² 是

15



和其可供药用的盐。

一般合成方法

20 本发明也涉及制备式 I 化合物的方法。这里公开的是制备本发明的各种取代的化合物的一般合成途径。下面给出本发明化合物, 化合物 I, 的合成。

大多数试剂和起始物对于本领域技术人员来说是熟知的。供该制备用的一些试剂和起始物由 Christ 等详细描述于美国申请 07/935050, 公开号是 U.S.5530113, 其公开内容在这里引入作为参考。

下面概述本发明化合物的一种合成方法。尽管该实施例描述的是化合物 1 的制备, 但是使用其它的起始物会得到本发明其他类似物。因此该合成实质上确实是通用的。

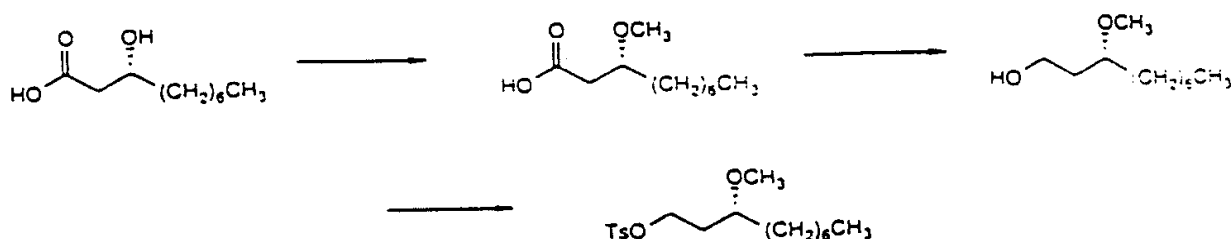
例如在合成步骤 22 使用不同的烷基化试剂会得到在 R1 处有不同取代基结构的类似物。

30 在 R2 处的取代类型由在步骤 15 中使用合适的烷基化试剂而决定。此外合成步骤 25 合适的不同的化合物的取代会产生不同 R3 的化合

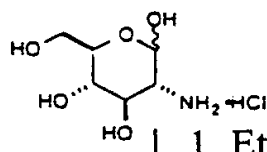
物。

在 R_A 处没有氧化侧链的类似物可以通过使用下面所示的合成示意图中稍有变化的方法制备，这对于本领域技术人员是显而易见的。例如，对于其中 R_A 是甲基的化合物，合成步骤 8 的产物，甲苯磺酸酯，该离去基团可在芬克尔斯反应 (Finklestein) 中用碘置换。该碘代化合物可以通过用锌金属处理而脱卤化，得到在 R_A 处是甲基的化合物。

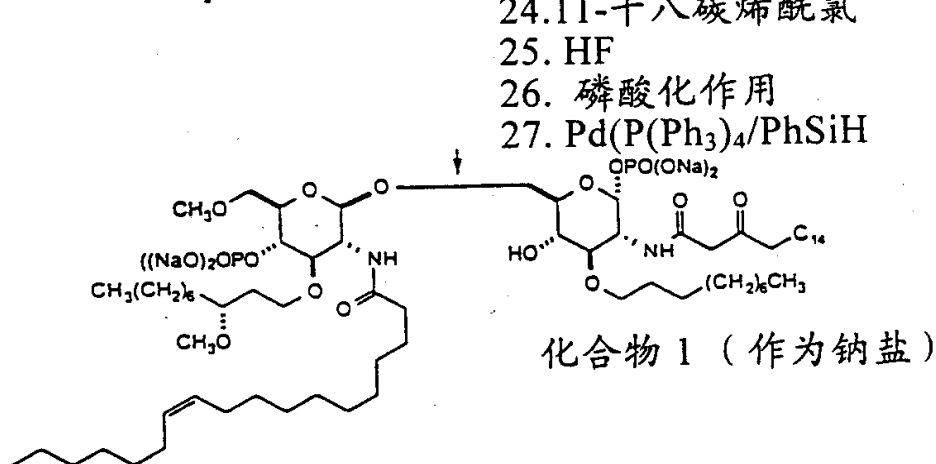
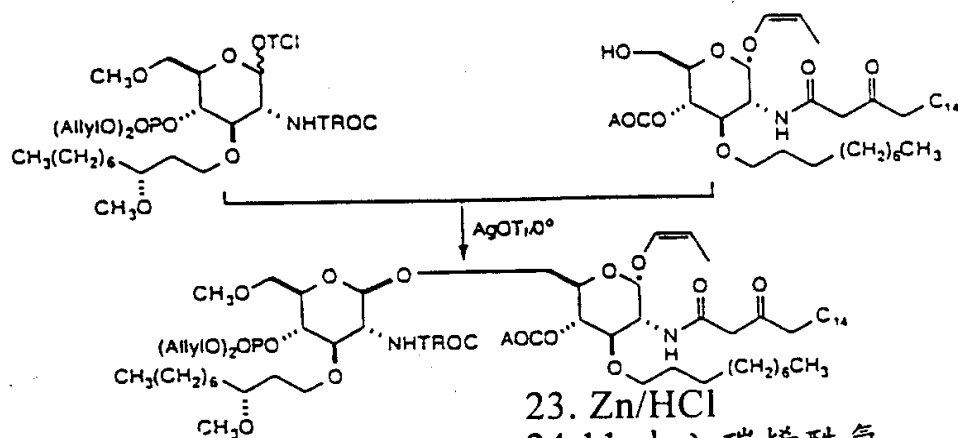
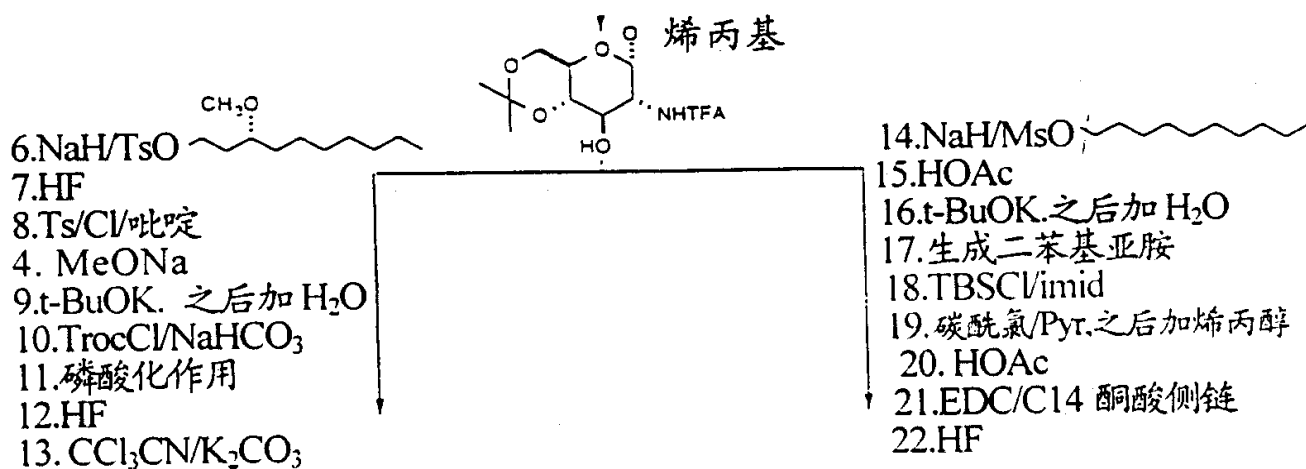
下面概述了 R_4 侧链的代表性合成方法。各种该侧链的制备可以通过用合适的其他起始物代替原起始物而进行。例如该侧链的长度和支化程度可以通过使用合适的起始物而制备。因此，在步骤 6 中使用不同的甲苯磺酸酯将得到各种 R_4 。



这样，下面简要概述的合成方法提供了制备本发明化合物的通用途径。（关于合成的详细说明参见下面的实验实施例。）



1. EtOTFA/MeONa
2. Ac₂O/吡啶
3. 烯丙醇/SnCl₄
4. MeONa
- ↓ 5. 2,2-DMP/丙酮/CSA



发明人确信上面途径，途径 1，是制备本发明化合物的优越方法，有几方面原因，例如使用便宜的起始物，高产率，以及使用较小毒性化学试剂。下面说明的途径，途径 2，可以用来制备本发明化合物。

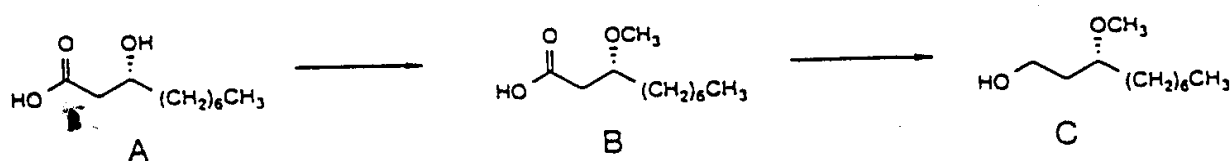
5 大多数试剂和起始物对于本领域技术人员来说是熟知的。用于该制备的一些试剂和起始物详细描述于 Christ 等，U.S. 申请 07/935050，其公开内容在这里引入作为参考。尽管该实施例描述的是化合物 1 的制备，但是使用改变的起始物会得到本发明其他类似物。因此该合成实质上确实是通用的。

10 例如在中间体 U 的制备中使用不同的烷基化试剂会得到在 R1 处有不同取代基结构的类似物。

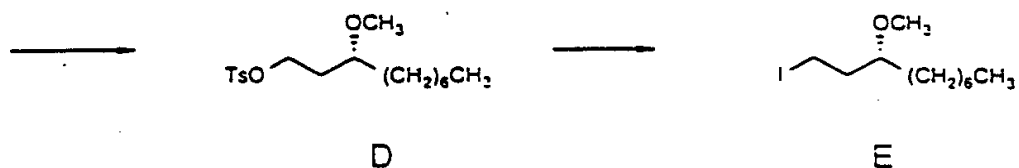
在 R2 处的取代类型是由在制备中间体 O 中使用合适的烷基化试剂而决定。

此外，在制备中间体 G 中对于中间体 E 使用合适的其他化合物的取代会产生不同 R3 的化合物。

15 下面概述了 R4 侧链的代表性合成方法。制备不同的该侧链可以通过用合适的其他起始物代替原起始物而进行。例如该侧链的长度和支化程度可以通过使用合适的起始物而制备。（关于合成的详细说明参见下面的实验实施例。）

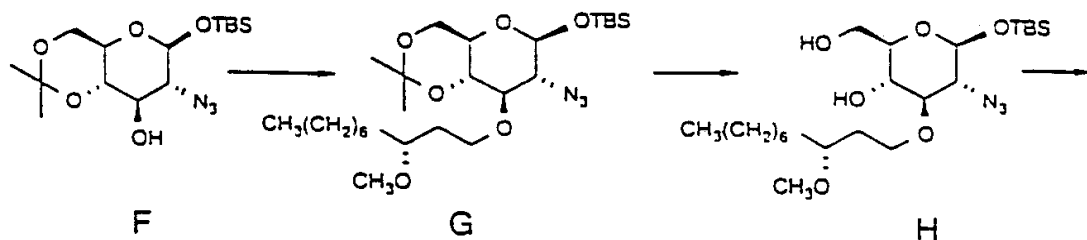


5

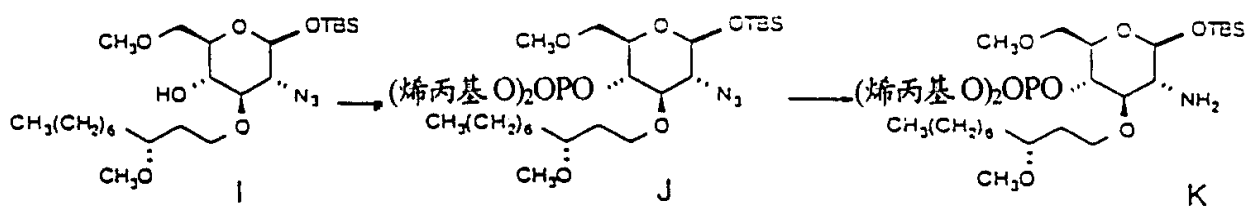


下面给出“左”部分有代表性的制备方法。

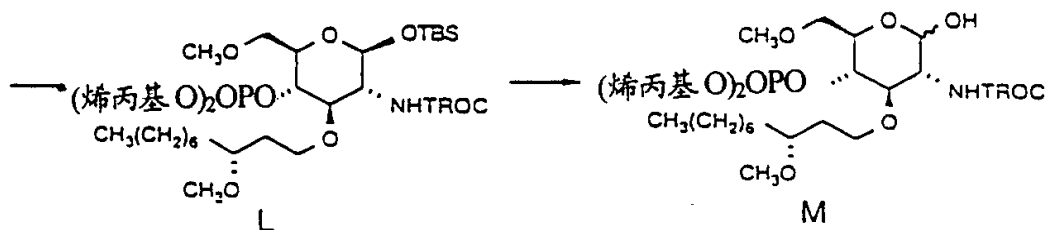
10



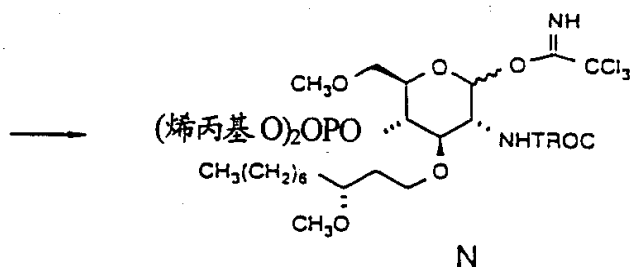
15



20

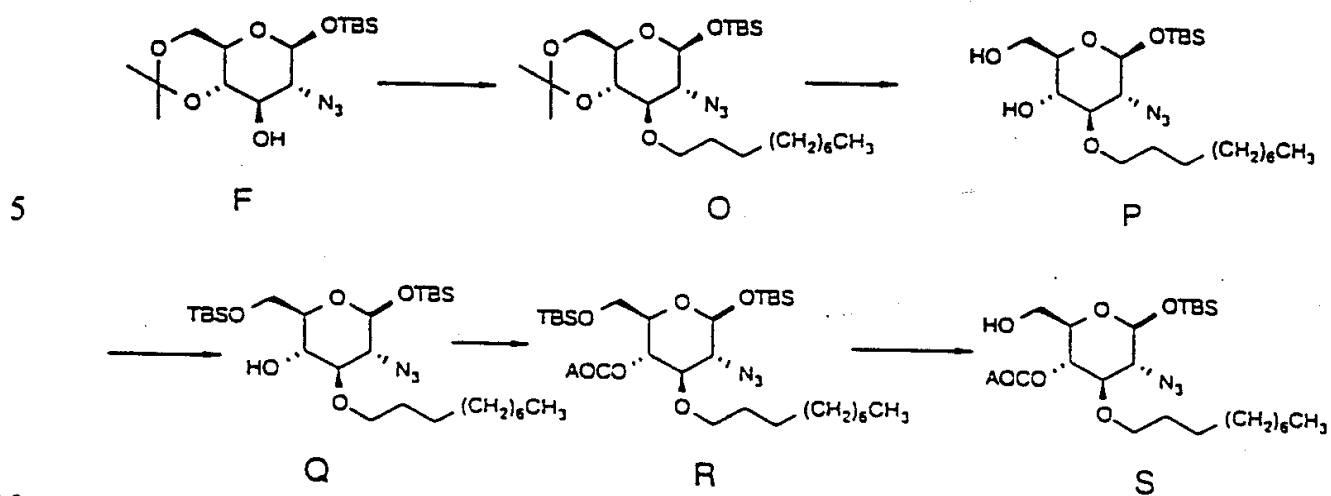


25

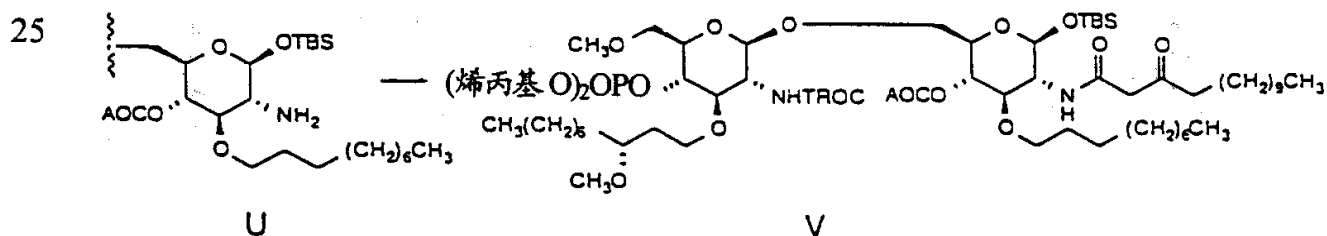
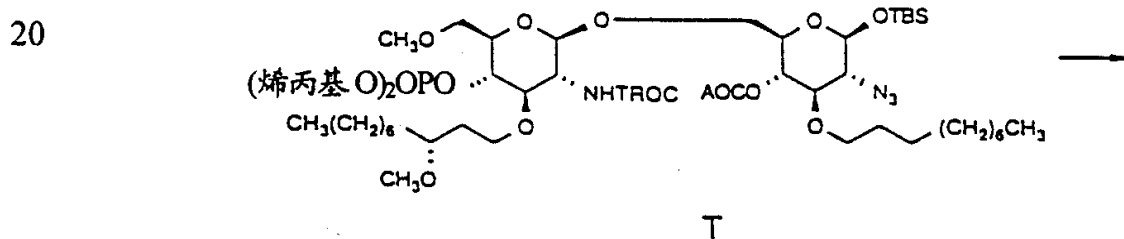
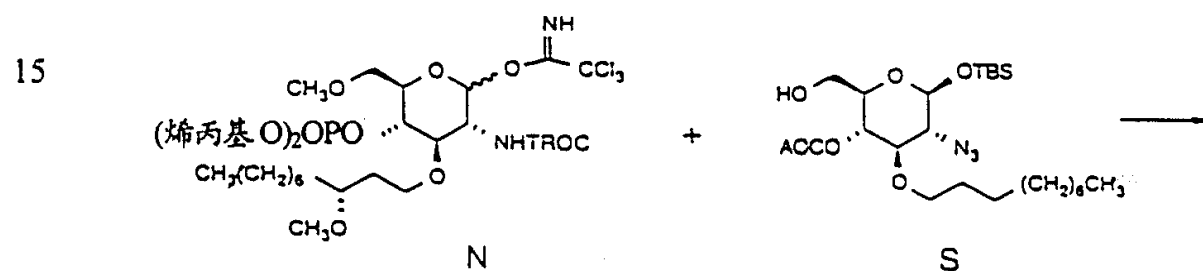


30

下面给出化合物 1 的“右”部分有代表性合成方法。



然后，如下所示，分子的这两“半”部分偶联，进一步得到化合物



制剂

给予一定剂量的类脂 A 类似物以提供靶细胞 LPS 激活适当的抑制作用；一般情况下，剂量优选在 0.01-50mg/患者之间，更优选在 0.05-25mg/患者之间，最优选在 1 - 12mg/患者之间。最为优选的是剂量以连续输液的形式给药 3 天。

这里使用的术语肠道外给药包括使用各种灌入技术的皮下，静脉内，肌内，和动脉内注射。这里使用的动脉内和静脉内注射包括通过插管给药。对于一些适应症优选的是使快速吸收到要治疗的组织或器官的给药方法，例如静脉内注射治疗内毒素血症。

含有活性成分的药物组合物可以是适于要使用的给药方法的任何剂型。

本发明水混悬剂含有活性物质，它与适于制备水混悬剂的赋形剂混合。这样的赋形剂包括悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，藻酸钠，聚乙烯吡咯烷酮，西黄蓍胶，和阿拉伯胶，分散或湿润剂，例如天然存在的磷脂（例如卵磷脂），环氧烷与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯），环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物（例如十七碳乙烯氧基十六烷醇），环氧乙烷与由脂肪酸和己醇酸酐衍生的部分酯的缩合产物（例如，聚氧乙烯山梨醇单油酸酯）。水混悬剂也可以含有一种或几种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯。

本发明药物组合物优选是无菌注射制剂形式，例如无菌的注射水混悬剂或油混悬剂。混悬剂可以根据已知技术使用上文提到的这些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制。无菌的注射制剂也可以是无毒的可用于肠胃外的稀释剂或溶剂中的无菌注射液或混悬剂，例如 1,3 - 丁二醇溶液，或以冻干粉剂形式制备。可以使用的可接受的赋形剂和溶剂中有水，Ringer 溶液和等张氯化钠溶液。另外，无菌不挥发的油一般可以用作溶剂或悬浮基质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发性油，包括合成的单甘油酯和二甘油酯。另外，脂肪酸例如油酸可以类似地用在注射制剂的制备中。

适于肠胃外给药的制剂包括含水或不含水等张无菌注射液，它可以含有抗氧化剂，缓冲剂，抑菌剂和使制剂与要治疗的患者的血液等张的溶质；和含水和不含水无菌混悬剂，它可以含有悬浮剂和增稠剂。制剂

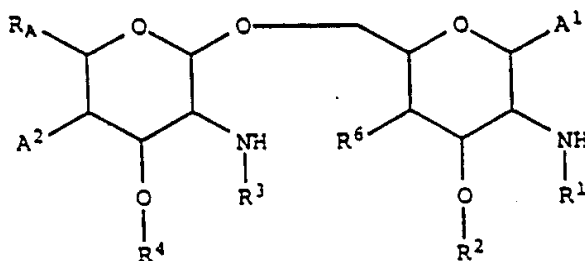
可以装在单位剂量或多剂量封闭的容器中，例如安瓿和管形瓶，并且可以在冷冻-干燥（冻干）条件下贮存，只需要使用前立即加入无菌液体载体，例如注射用水。临时调配的注射液和混悬剂可以从上述类型无菌粉剂制备。

- 5 但是，应该理解，对于任何特定患者的具体剂量水平取决于多种因素，包括使用的具体化合物的活性；欲治疗个体的年龄，体重，一般健康状况，和性别；给药的时间和途径；排泄速率；事先已经给予的其他药物；和治疗中具体疾病的严重程度。

实施例

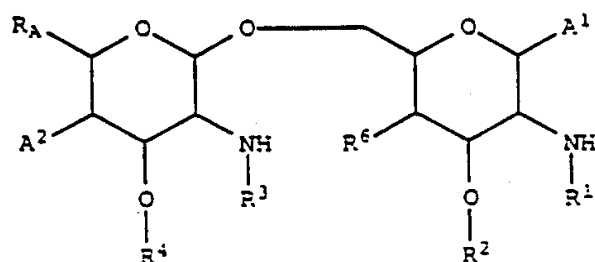
- 10 使用本发明方法的实施例如下。本发明化合物和其制剂可以进一步通过实施例而被理解。实施例详细说明了一些制备和使用这些化合物的方法。这些实施例不应理解为是对本发明的限定，现在已知的和以后发展的本发明的变化应该认为属于权利要求的本发明范围。

本发明化合物根据下面的表以化合物编号。



式 1

化合物 #	A ¹ /A ²	R ¹	R ²
1	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
2	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
3	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
4	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CHOH(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
5	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
6	OPO(OH) ₂	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
7	OPO(OH) ₂	CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
8	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
9	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
10	OPO(OH) ₂	CO CH ₂ CH(OH)(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃
11	OPO(OH) ₂	COCH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃



式 1

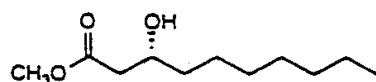
化合物	R ¹	R ²	R _A	R ³
1	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
2	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
3	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
4	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
5	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
6	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
7	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
8	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
9	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
10	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH
11	CO(CH ₂) ₉ CH=CH(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH(OCH ₃)(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	OH

化学实施例

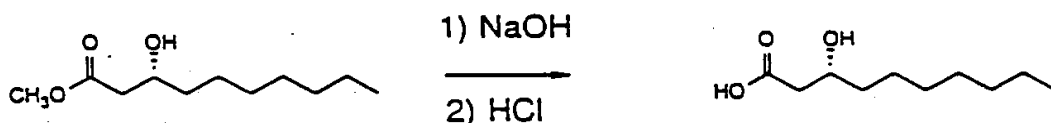
除另有说明，所有的反应在惰性氛围中反应。中间体和终产物给出了与所设想的结构相符的光谱分析数据（例如核磁共振光谱和/或质谱）。反应用硅胶薄层色谱监测。除另有说明，制备色谱在硅胶上进行。通过途径 1 制备化合物 1

除另有说明，所有敏感的反应在氮气中在干燥仪器中进行，无水硫酸钠用作干燥剂。所有产物给出了令人满意的核磁共振光谱。

纯化



原料 5kg 在二氧化硅上层析，用己烷和乙酸乙酯（100 % - 3 % 己烷）梯度洗脱。合并纯化的部分并蒸馏（0.15mm Hg 97 - 100 °C）。纯化物质产率是 4.513g。

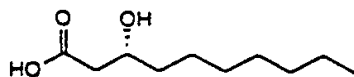


5

向酯 (4500g, 22.2 摩尔) 在 12.6 升 THF 中的冰冷却溶液加入溶于 10.8 升水的氢氧化钠 (27 摩尔) 溶液。简短地搅拌一下混合物, 并加入 2.5 升浓盐酸。分层, 用乙酸乙酯再次萃取水层。合并的有机相用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩。产物缓慢结晶得到 2983g 白色粉末。

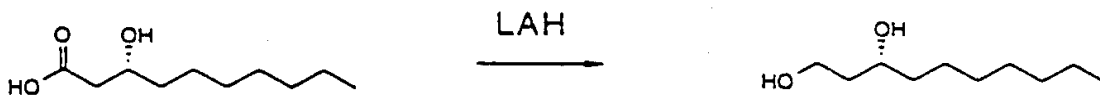
10

纯化



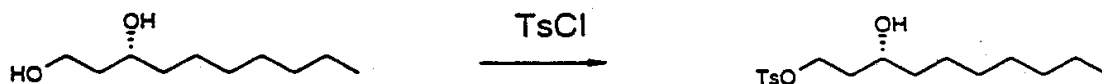
向 33 升乙腈中的酸 (15.8 摩尔) 溶液中加入二环己基胺 (16.7 摩尔)。将溶液加热到 60 °C, 使冷却过夜。收集结晶, 用溶剂洗涤两次, 15 并从乙腈中重结晶。向事先用甲醇洗涤的 Amberlite IR-120 Plus (12kg) 的乙酸乙酯 (24 升) 和水 (24 升) 的悬浮液中加入上述盐。将混合物搅拌几小时, 分离有机层。水层用乙酸乙酯 (12 升) 再次萃取, 并将合并有机层干燥 (硫酸钠), 浓缩, 得到 2997g 白色固体。

20

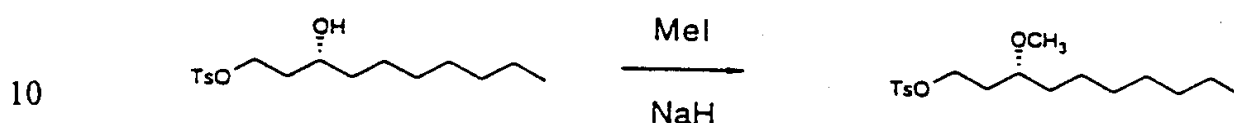


向热的 (~ 67 °C) 1M 氢化铝锂的 THF 溶液 (8 升) 缓慢加入 4 升 THF 中的酸 (1kg) 的溶液。使溶液冷却过夜。将该溶液缓慢加入 25 到 1M 盐酸水溶液 (5 升)。混合物用甲苯 (12 升) 萃取。有机层用碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥 (硫酸钠), 真空去除溶剂, 得到一浆状物, 蒸馏 (103 °C), 得到 914g 浅黄色油状物。

30

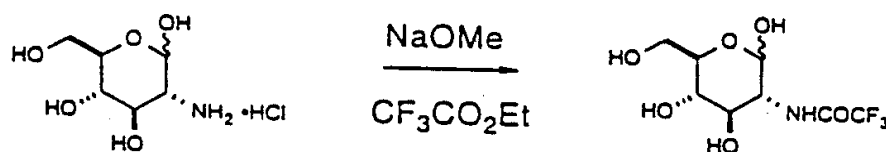


向 0 °C 二醇 (913.8g) 的吡啶 (3L) 溶液加入 3 升三乙胺, 接着加入吡啶 (1.5L) 和三乙胺 (1.5L) 中的甲苯磺酰氯 (1kg) 的溶液。使混合物升温过夜。将该溶液倒入到 6M 盐酸水溶液 (16 升) 和二氯甲烷 (8L) 的冷溶液。分离有机层。水层用另外的二氯甲烷萃取并将合并的有机层干燥 (硫酸钠), 减压去除溶剂, 残余物在二氧化硅上层析两次, 用己烷: 乙酸乙酯 (9: 1 - 1: 6) 梯度洗脱, 得到 642g 甲苯磺酸酯。



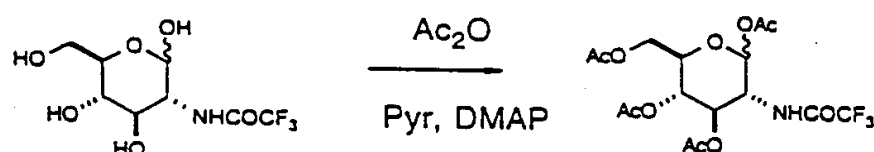
向 1.15 升 DMF 和 1.1 升 THF 中的 60 % 氯化钠油分散物 (8.68 摩尔) 的悬浮液中缓慢加入 1.15 升 DMF 和 1.1 升 THF 中的甲苯磺酸酯 (1.139kg) 和碘甲烷 (7.7kg)。将混合物搅拌过夜后用 DMF (3 升) 稀释, 并缓慢加入到饱和的氯化铵水溶液中。混合物用己烷 (8 升) 萃取并干燥 (硫酸钠), 去除溶剂, 得到一橙色/棕色油状物。油状物在二氧化硅上层析两次, 用 (己烷: 乙酸乙酯 100: 0 - 6: 1) 梯度洗脱, 得到 940g 浅黄色油状物。

20

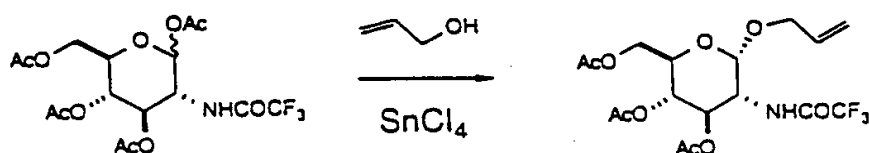


25 向 5 升甲醇中的氨基糖 (1019g) 的悬浮液中加入 25 % NaOMe 的 MeOH 溶液 (1080ml , 5 摩尔), 接着加入 610ml 三氟乙酸乙酯。将混合物搅拌过夜后减压去除溶剂, 残余物 (titurate) 用异丙醇研制。过滤混合物, 用另外的异丙醇洗涤残余物, 得到 1369g 产物。

30

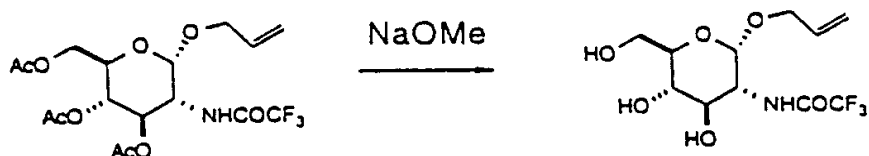


向吡啶 (4L) 中的羟基糖 (1300g) 的悬浮液中加入二甲基氨基吡啶 (79g) , 接着加入乙酰 (2713ml) 。将混合物搅拌过夜后减压去除溶剂, 加入甲苯 (5 × 500ml) , 也于减压去除, 得到一固体, 在二氧化硅上层析。用己烷: 乙酸乙酯 (1: 1) 洗脱得到 1479g 白色固体。



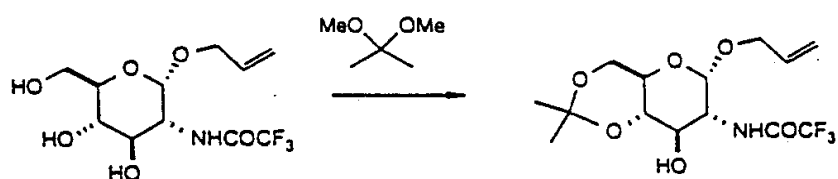
10

向 8 升二氯甲烷中的酰化的糖 (1479g) 的溶液中加入烯丙醇 (764ml) , 接着缓慢加入 976ml 四氯化锡。将混合物搅拌过夜后缓慢加入到冰冷却水 (7.5L) 中。分离有机层。水层用另外的二氯甲烷洗涤, 并将合并的有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥, 减压浓缩, 残余物在二氧化硅 (7.5kg) 上层析, 用己烷: 乙酸乙酯 (4: 1 - 1: 1) 梯度洗脱, 得到 1327g 浅黄色油状物。



20

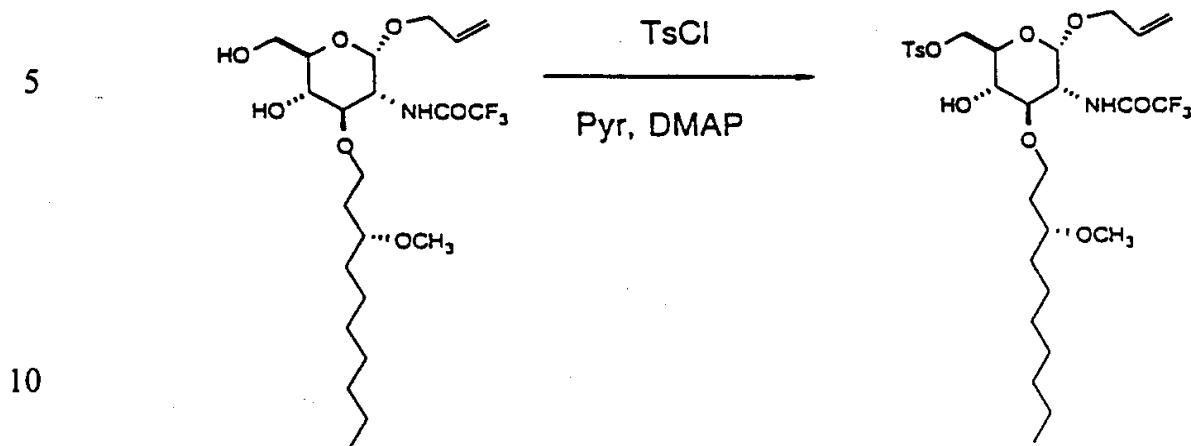
在一小时内向 8.5 升甲醇中被保护的糖 (1322g) 的冰冷溶液加入 25 % 甲醇钠的甲醇溶液 437ml 。向其中加入预先洗涤过的 1740g Amberlite IR-Plus 树脂。将混合物过滤, 浓缩, 残余物在二氧化硅上层析, 用甲醇洗脱得到 907g 产物。



30

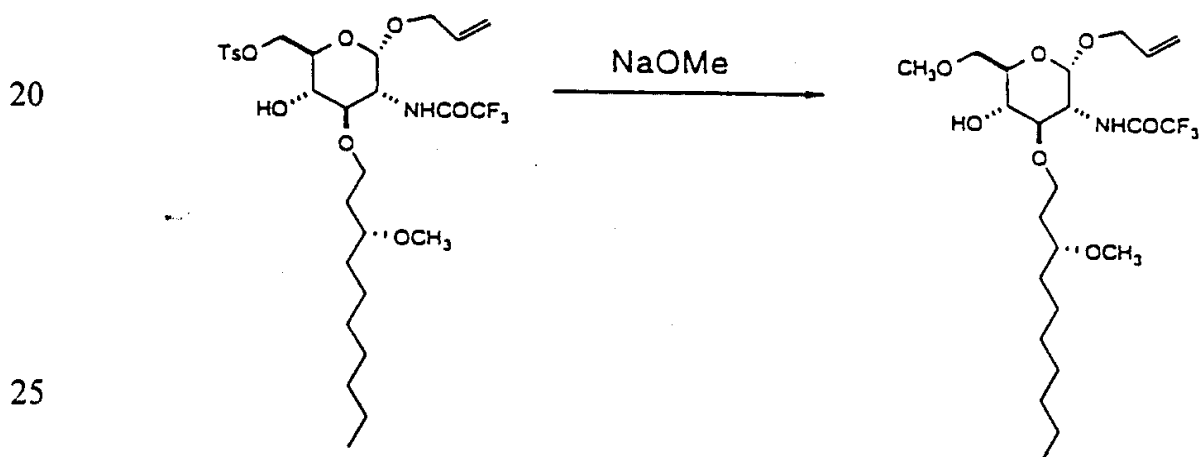
将三醇悬浮于丙酮 7.5 升中, 加入樟脑磺酸 (85g) , 然后缓慢加入 2,2 - 二甲氧基丙烷(965mL)。混合物搅拌过夜后加入三乙胺

在二氧化硅上层析，用二氯甲烷：甲醇梯度洗脱（39：1 - 9：1），得到 519g 产物。



于二醇（577g）的吡啶（5L）溶液加入甲苯磺酰氯（339g）和 N，N - 二甲基氨基吡啶（14.5g）。混合物在室温下搅拌 2 天后倒入至 14 升 1M 盐酸冷水溶液。混合物用二氯甲烷萃取（2 × 5L）。干燥合并的有机层并浓缩。残余物在二氧化硅上层析，用梯度洗脱（己烷：乙酸乙酯 6：1 - 1：1），得到 632g 黄色糖浆物，静置缓慢结晶。

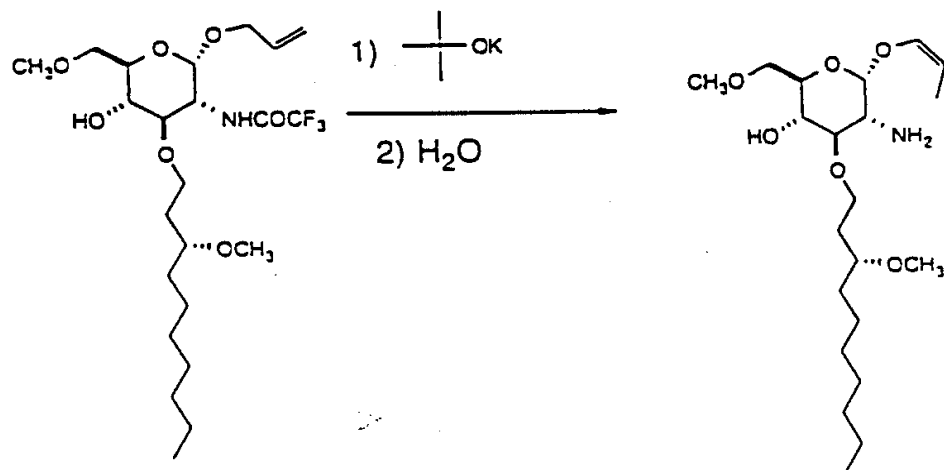
15



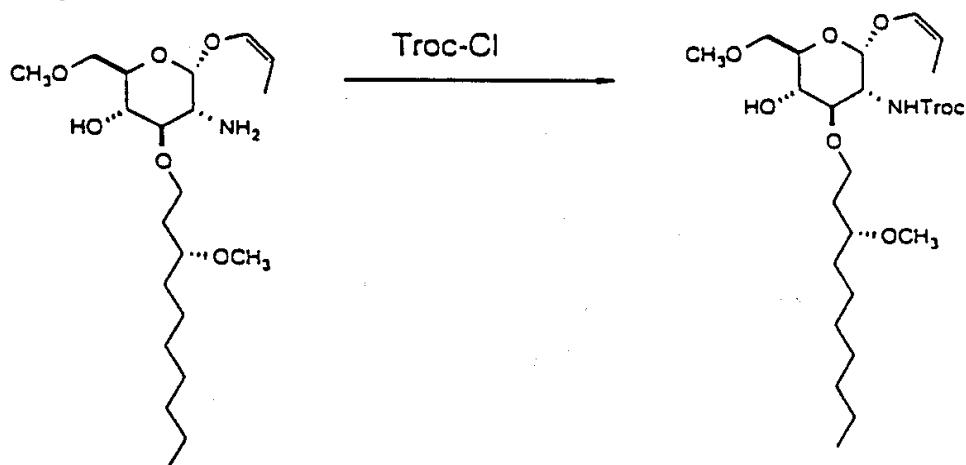
在 1.25 小时内向 85 °C 的 DMF（1365ml）中的 25 % 甲醇钠的甲醇（1825ml）溶液中加入甲苯磺酸酯（714g）的 DMF（1365ml）溶液。将混合物搅拌 30 分钟并冷却到 4 °C，倒入至冰冷冷却的 1M 盐酸水溶液和 4.6kg 冰的混合物中。将混合物搅拌 30 分钟，过滤。滤液用 2 升水洗涤，合并的水层用 2 × 4L 乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥

30

5

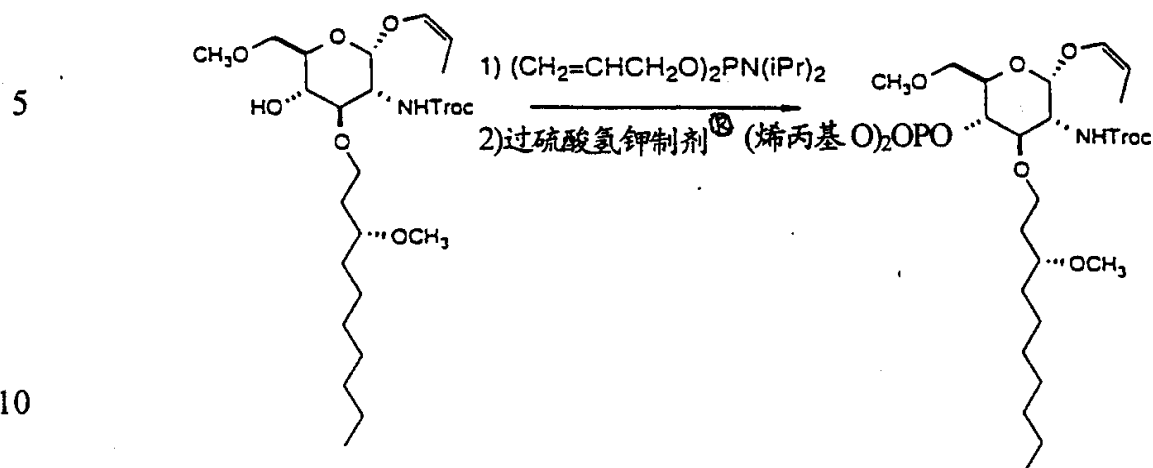


15



向 780ml THF 和 390ml 饱和的碳酸氢钠水溶液中的游离胺
30 (199g) 的混合物中加入 Troc-Cl (157g)。半小时后, 将混合物缓慢倒入至 500ml 40 % 甲胺水溶液和 3 升水的混合物中。混合物用 2 × 1750ml 二氯甲烷萃取。合并的有机层被干燥, 浓缩, 残余物在二氧化

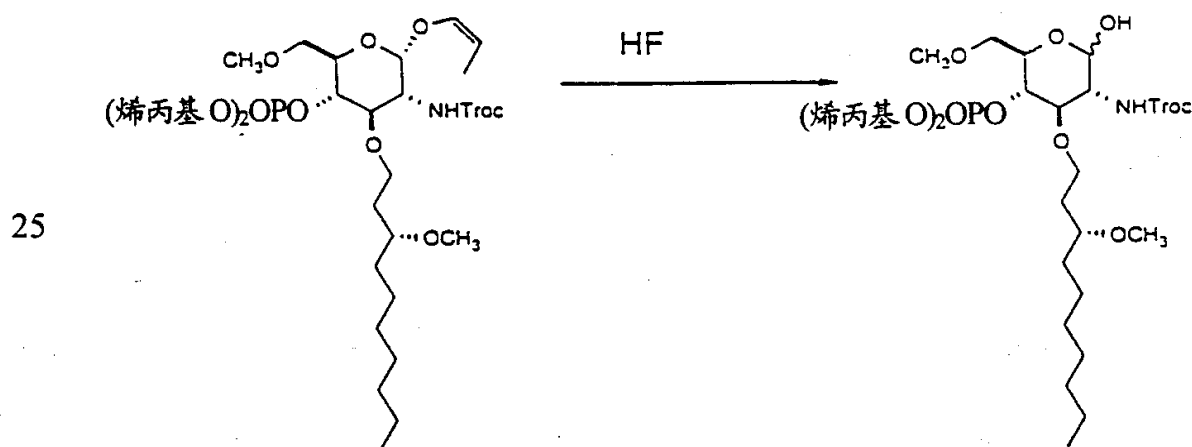
硅上层析。用己烷: 乙酸乙酯 (5: 1 - 1: 1) 梯度洗脱, 得到 287g 定量产率, 黄色至米色固体。



向 2L 二氯甲烷中的羟基糖的溶液中加入四唑 (155.6g), 接着加入二异丙基氨基亚磷酸二烯丙基酯 (182ml)。半小时后, 将混合物倒入 Oxone[®] (过硫酸氢钾制剂) (455.6g), 水 (1.25L) 和 THF (2.5L) 的冰冷却混合物中。15 分钟后, 将混合物倒入至冷的 10 % 硫代硫酸钠水溶液中。15 分钟后混合物用 2L 二氯甲烷萃取。分离有机层, 水层用二氯甲烷再次萃取, 干燥合并的有机层并真空去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析。用己烷: 乙酸乙酯 (6: 1 - 2: 1) 梯度洗脱, 得到 205.7g 浅黄色糖浆物。

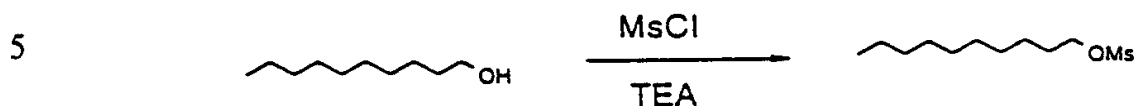
15

20

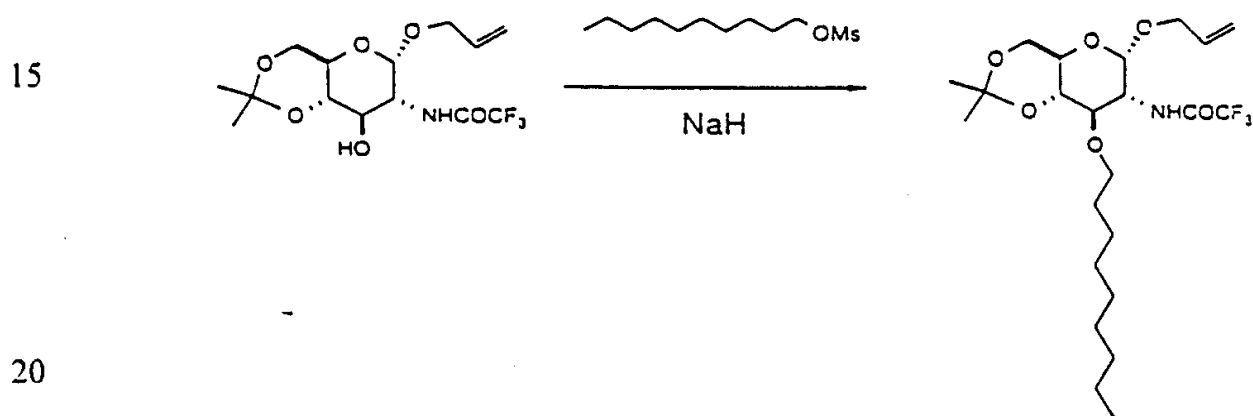


于聚四氟乙烯容器中的 400ml 48 % 氢氟酸水溶液在 1.2L 乙腈的溶液中加入 500ml 二氯甲烷中 138.8g 糖的溶液。混合物搅拌过夜, 用 3

升水稀释。混合物用 2.4L 二氯甲烷萃取。有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥并减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用二氯甲烷：甲醇梯度洗脱（19：1 - 9：1），得到 129.2g 产物，蜡状胶。



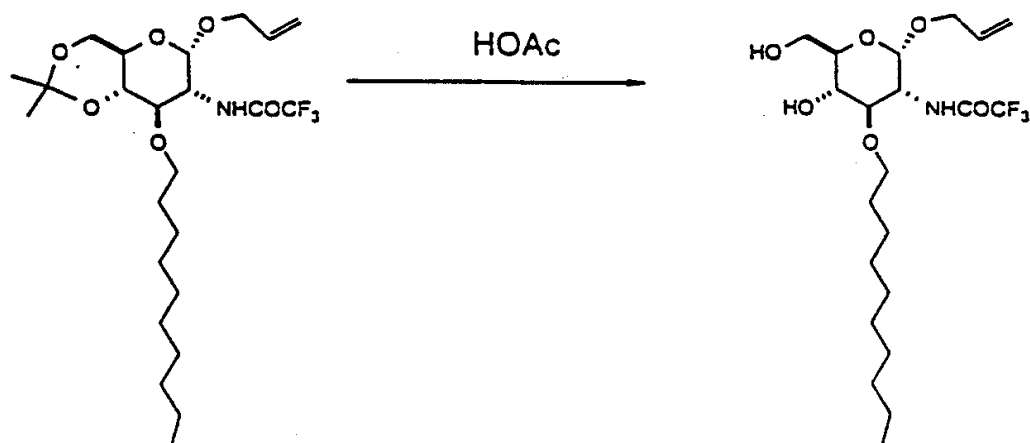
向 685ml 三乙胺和 1125ml 二氯甲烷中的 450g 1 - 癸醇的冰冷却溶液中加入 330ml 甲磺酰氯。1.5 小时后移去冷却浴并减压去除溶剂。向残余物中加入 2.5L 1M 盐酸水溶液。混合物用 3 × 2L 二氯甲烷萃取。将合并的有机层干燥并减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯 1：1 洗脱，得到 651g 产物。



于 1 小时内向 1 升 THF 和 470ml DMF 中 60 % 氢化钠矿物油分散物的悬浮液中加入 280ml DMF 和 1L THF 中的醇溶液，然后在 15 分钟内加入 470g 甲磺酰酯。2 天后加入 400ml 甲醇，之后加入 4kg 冰和水（4L）。混合物用乙酸乙酯萃取（2 × 4L）。将合并的有机层干燥，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯（39：1 - 2：1）梯度洗脱，得到 618g 产物。

30

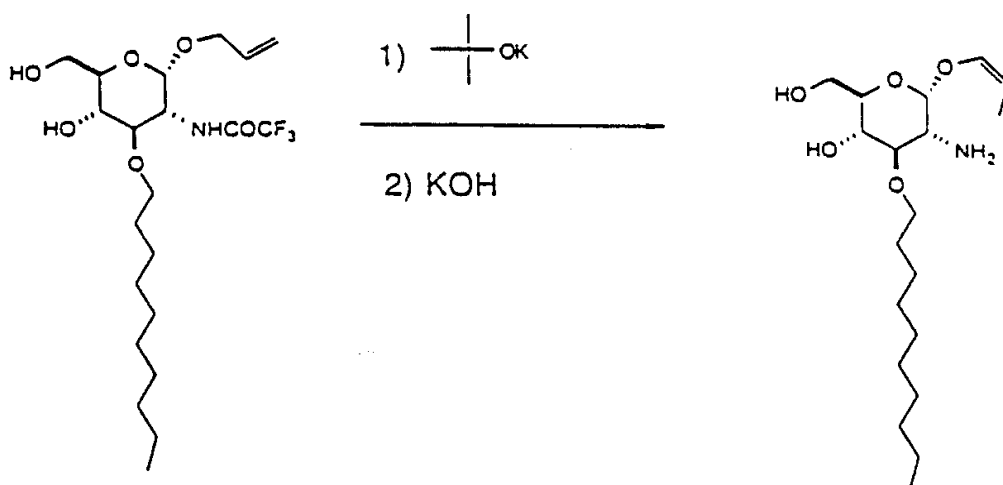
5



10

将 5.2L 冰醋酸和 1.3L 水中的糖 (520g) 溶液搅拌过夜。将其倒入至 7.5L 水中并过滤。滤液通过与甲苯 (3 × 500ml) 一起减压共沸蒸馏而干燥, 得到 458g 产物。

15

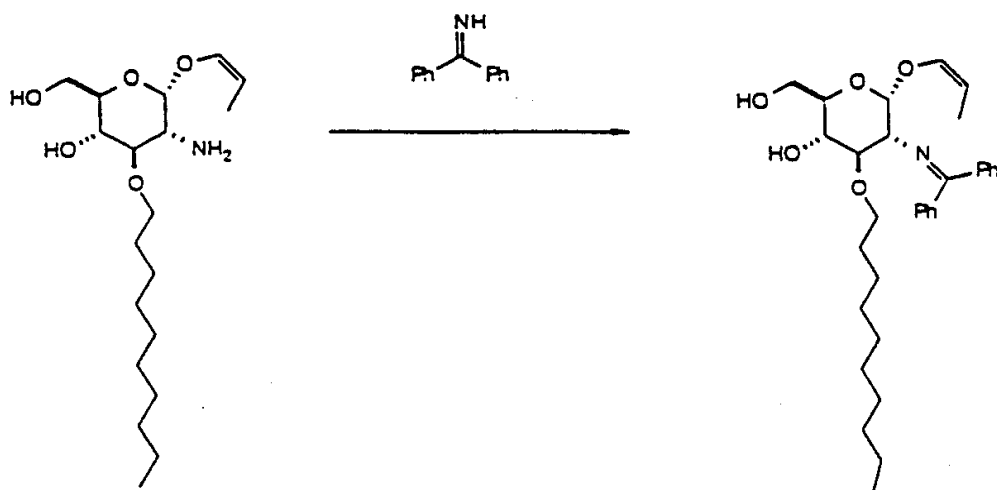


20

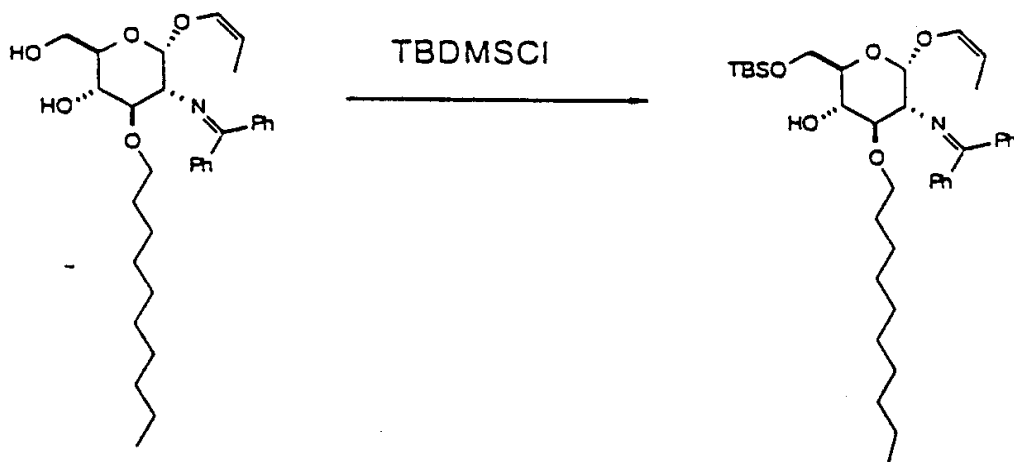
25

在氩气中进行反应。向 1L DMSO 中的叔丁醇钾 (295g) 的悬浮液中加入 1.5LDMSO 中的糖 (340g) 溶液。混合物加热至 85 °C 反应 1 1/4 小时后加入 1.4L 3M 氢氧化钾水溶液, 混合物在 85 °C 搅拌过夜。混合物冷却至室温, 并倒入 3.5 升盐水和 3.5L 水的混合物中, 混合物用二氯甲烷萃取三次。干燥混合物, 减压去除溶剂, 残余物在二氧化硅上层析, 用二氯甲烷: 甲醇 (19: 1 - 4: 1) 梯度洗脱, 得到 740g 产物。

30

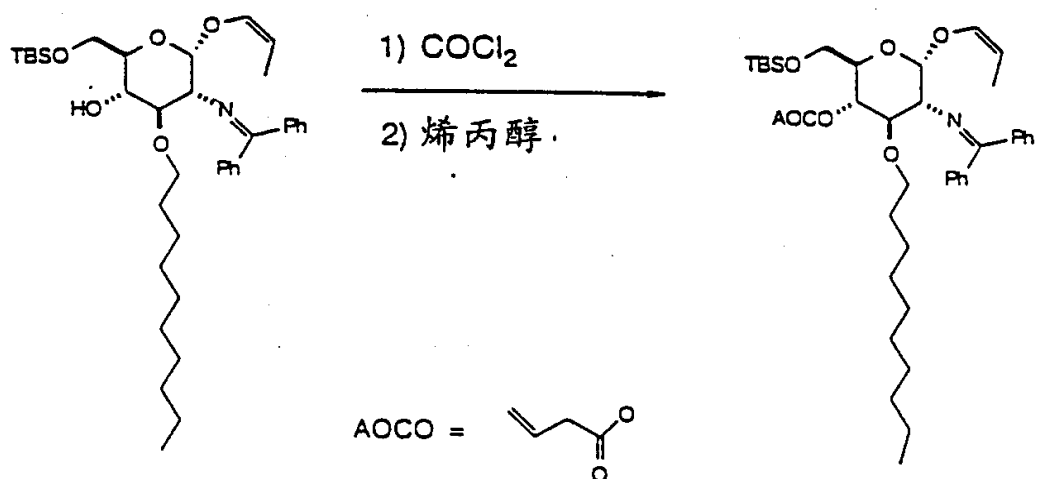


338g 二苯酮亚胺中 740g 氨基糖的溶液在 45 °C 加热过夜。混合物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯（39：1 - 1：1）梯度洗脱，得到 371g 浅黄色固体。



25 向 1.3L DMF 中 366g 二醇糖溶液中加入 118g 咪唑。接着加入 117g 叔丁基二甲基甲硅烷基氯。5 分钟后将混合物倒入 1.4L 饱和的碳酸氢钠水溶液中。混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并有机层，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯梯度洗脱（49：1 - 4：1），得到 446g 糖浆物。

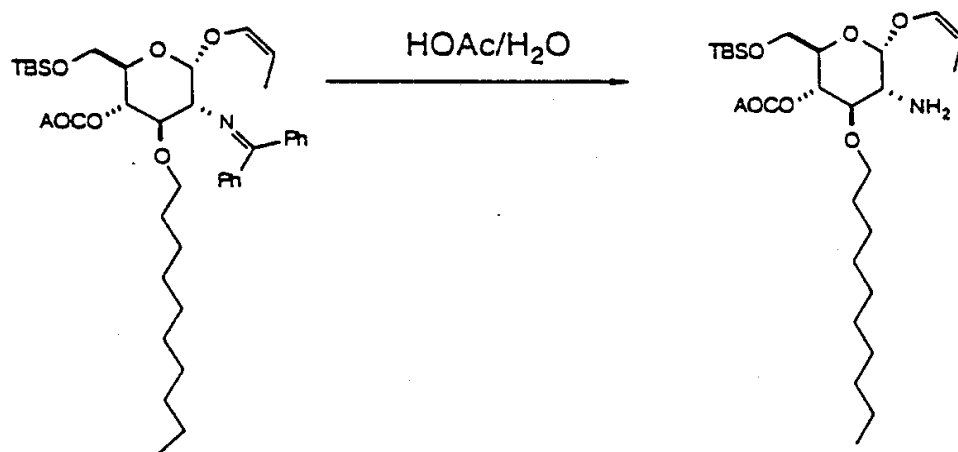
30



10

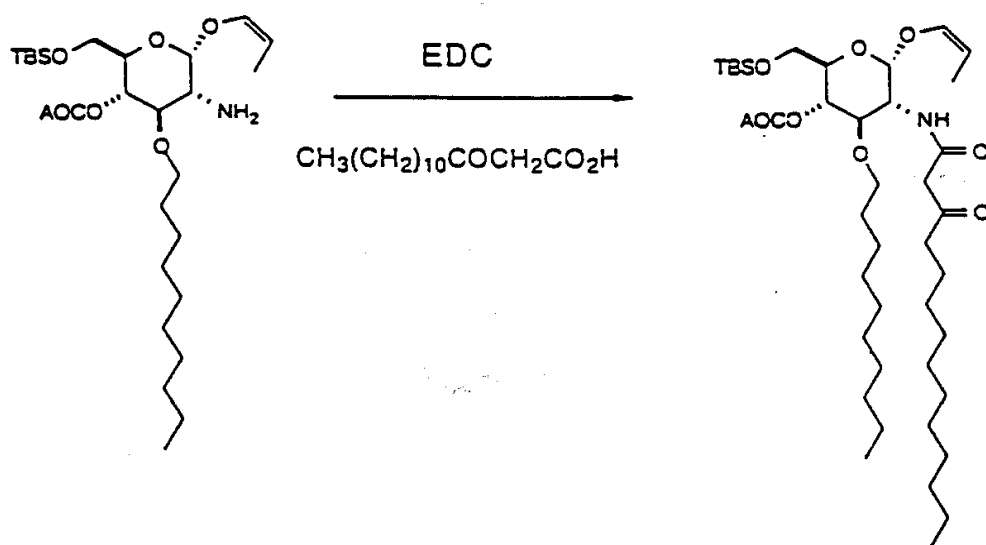
于 3L 甲苯中的 437g 醇溶液中加入 225ml 吡啶，溶液在冰浴上冷却。加入碳酰氯的 1.9M 甲苯溶液(531ml)，将该溶液搅拌 10 分钟，加入 469ml 烯丙醇。40 分钟后加入 2.3L 饱和的碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层，干燥，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯梯度洗脱（49：1 - 4：1），得到 441g 黄色浆液。

20

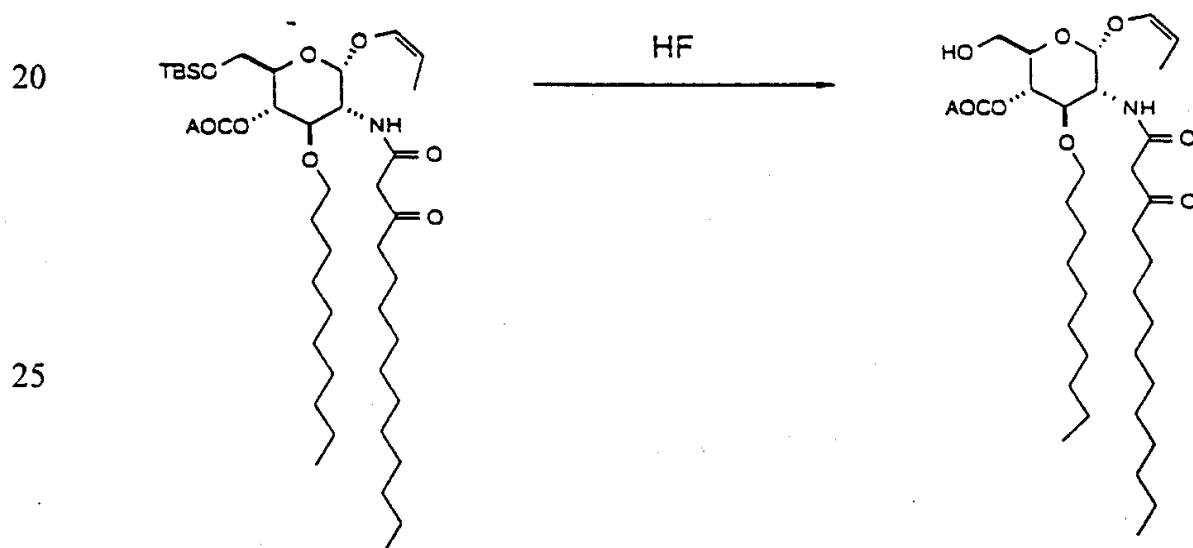


25

向 200ml THF 中 431g 糖溶液中加入 330ml 冰醋酸和 110ml 水。将混合物搅拌 3 小时，在冰中冷却，加入 6.6L 1M 氢氧化钠水溶液。混合物用二氯甲烷萃取， $2 \times 2\text{L}$ 。干燥合并的有机层，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用二氯甲烷：甲醇梯度洗脱（19：1 至 4：1），得到 309g 胺，为糖浆物。

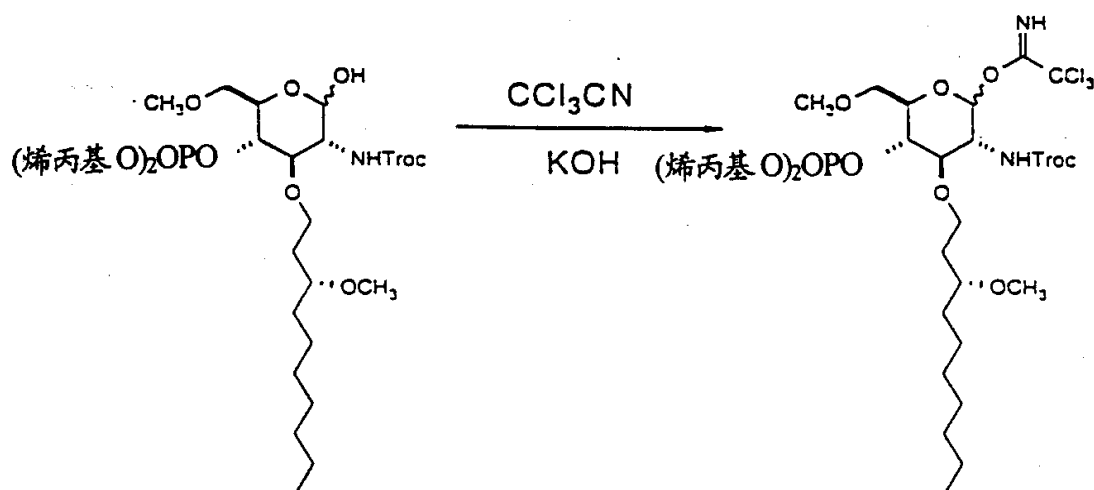


向 3L 二氯甲烷中 309g 氨基糖的冰冷却溶液中加入 1 - (3 - 二
 甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC) 435g, 10 分
 钟后加入 275g 羧酸。10 分钟后用饱和的碳酸氢钠水溶液萃取混合物。
 15 分离有机层, 水层用二氯甲烷再次萃取, 将合并的有机层干燥, 减压去
 除溶剂。残余物在二氧化硅上层析, 用己烷: 乙酸乙酯梯度洗脱 (19:
 1 - 3: 1), 得到 338g 浅黄色糖浆物。

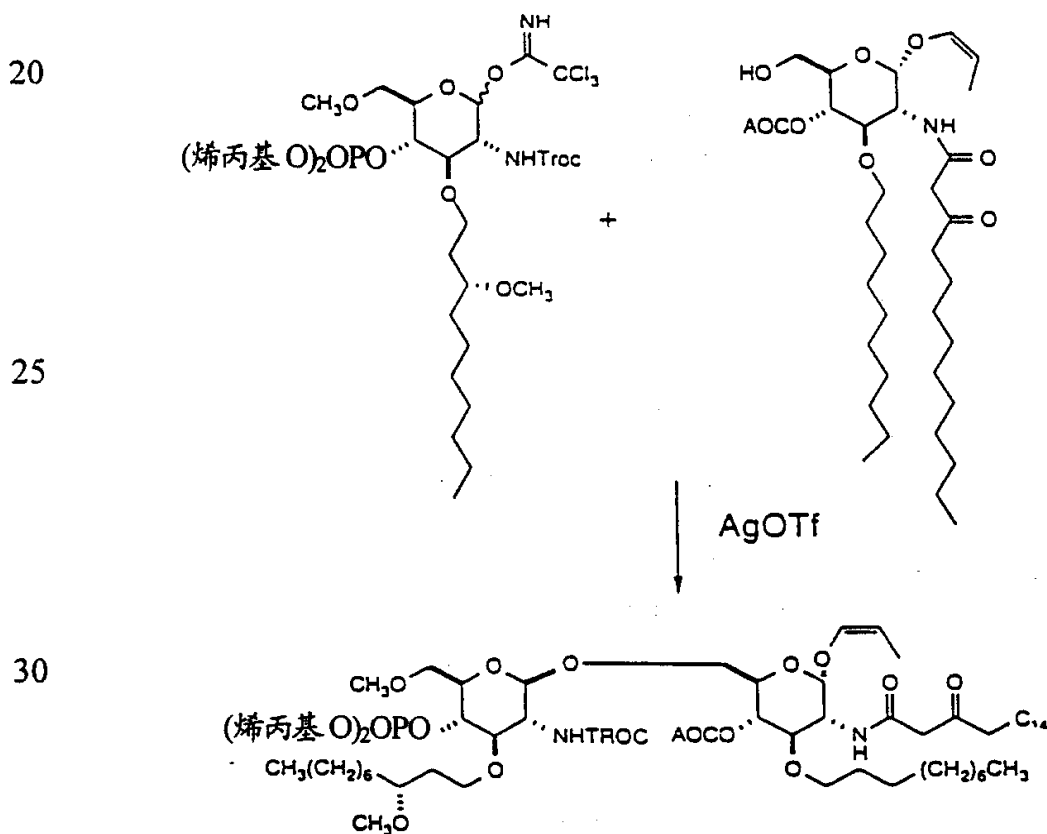


30 向 11ml 48 % 氢氟酸水溶液在 293ml 乙腈中的溶液加入 4.6g 硅
 胶, 接着加入 147ml 二氯甲烷中 146.7g 糖溶液, 一个半小时后, 用
 975ml 水稀释混合物, 并用二氯甲烷萃取。分离有机层, 水层用二氯甲

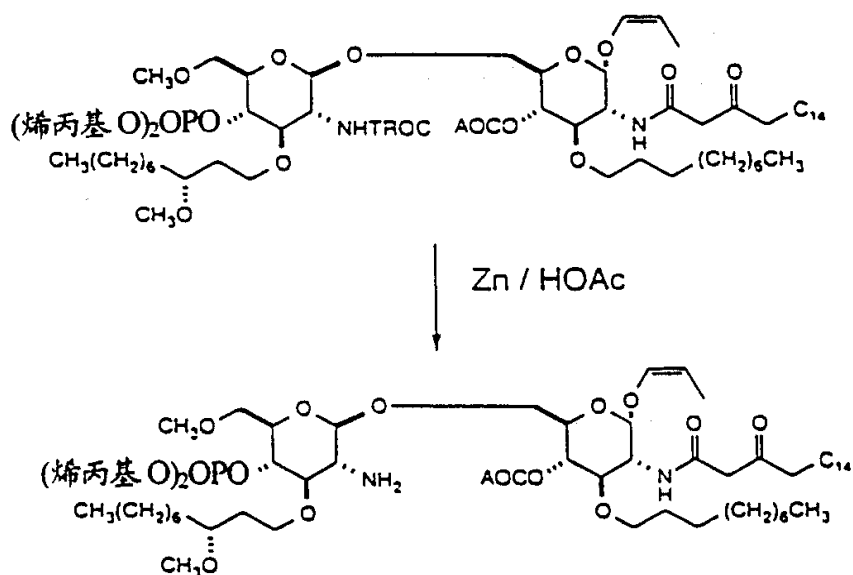
烷再次萃取。合并的有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯梯度洗脱（5：1 - 0：1），得到 110.4g 米色蜡状固体。



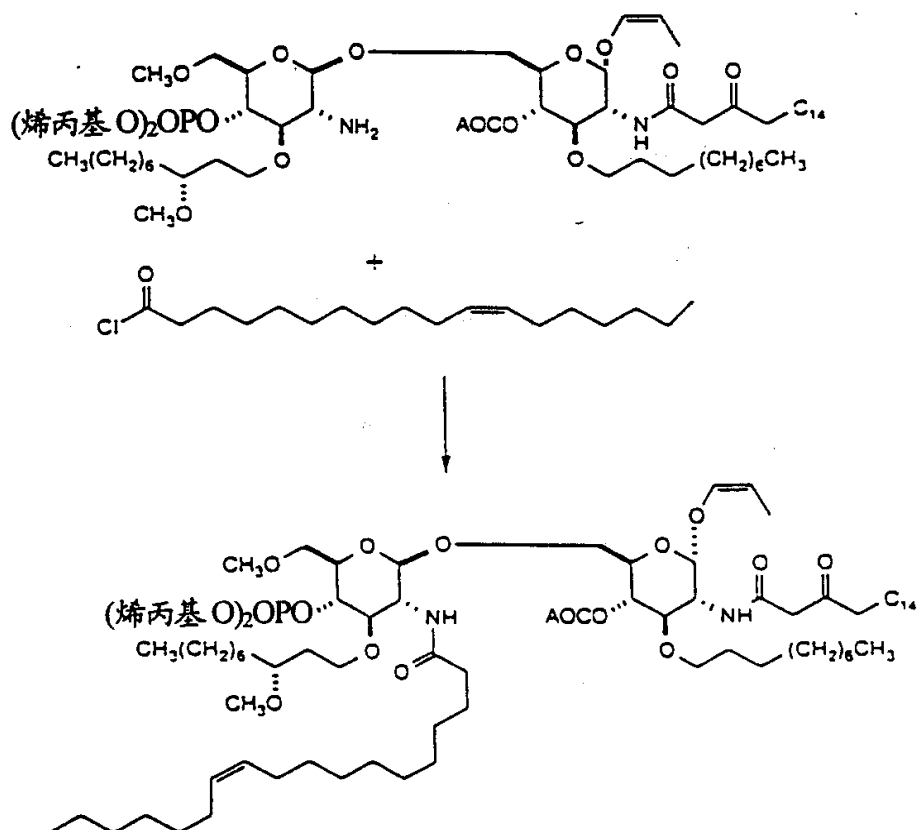
15 向 129g 糖在 500g 三氯乙腈中溶液中加入 240g 碳酸钾。混合物搅拌一个半小时后通过硅藻土过滤。滤饼用二氯甲烷洗涤，合并滤液，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯梯度洗脱（1：1 - 0：1），得到 145.7g 黄色胶状物。



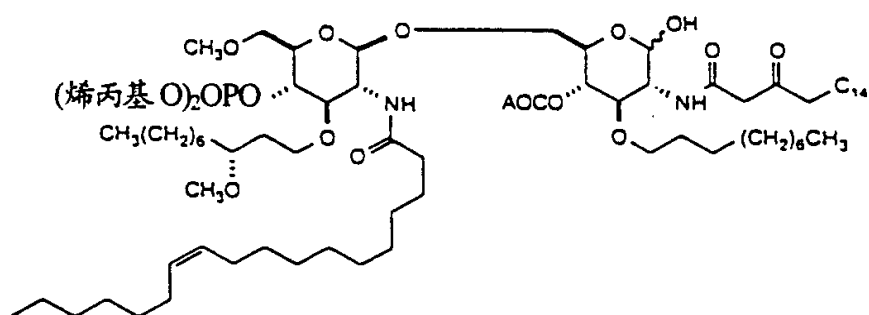
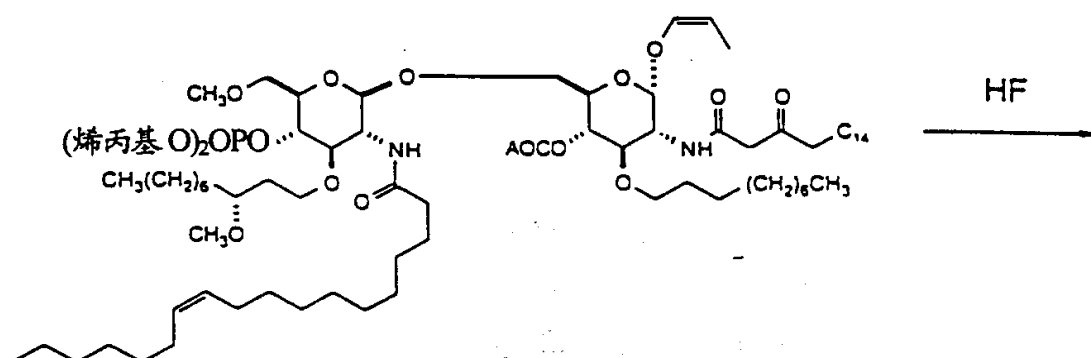
145.7g 左边的糖和 109.2g 右边的糖通过蒸发甲苯 (3 × 200ml) 而共沸干燥。将溶于 750ml 二氯甲烷中的两种糖的溶液加入到冰冷却 62.7g 三氟甲磺酸银在 130ml 二氯甲烷中溶液中。混合物升至室温并搅拌过夜。混合物倒入至饱和的碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠溶液的混合物中。分离有机层，水层用二氯甲烷洗涤。合并的有机层被干燥，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析两次，用己烷：乙酸乙酯梯度洗脱 (5: 1 - 1: 1)，得到 189.56g 粘性泡沫状物。



20 向 590ml THF 中 188.7g 二糖溶液中加入锌粉 457.6g，接着加入 395ml 冰醋酸。一个半小时后通过硅藻土过滤。滤饼用 THF 洗涤，合并有机层，减压去除溶剂。残余物通过从残余物中共沸蒸馏出苯 (4 × 250ml) 而干燥，得到 223.1g 粉色胶状物。

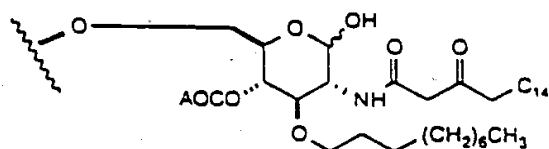


向 223.1g 糖在 1.3L THF 中的溶液中加入溶解于 250ml 水中的 37.5g 碳酸氢钠溶液。加入 67.4g 顺-11-十八烯酰氯。10 分钟后，用乙酸乙酯萃取混合物两次。干燥合并的有机层，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，用己烷：乙酸乙酯梯度洗脱（2：1 - 0：1），得到 160.2g 浅黄色蜡状物。

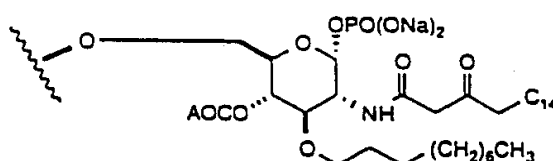


15 向聚四氟乙烯瓶中的 161.3g 糖在 215ml 二氯甲烷中的溶液加入 150ml 48 % 氢氟酸在 474ml 乙腈中的溶液。4 小时后，将混合物倒入至 500ml 水中。用二氯甲烷萃取混合物两次。用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层，干燥，减压去除溶剂。残余物在二氧化硅上层析，

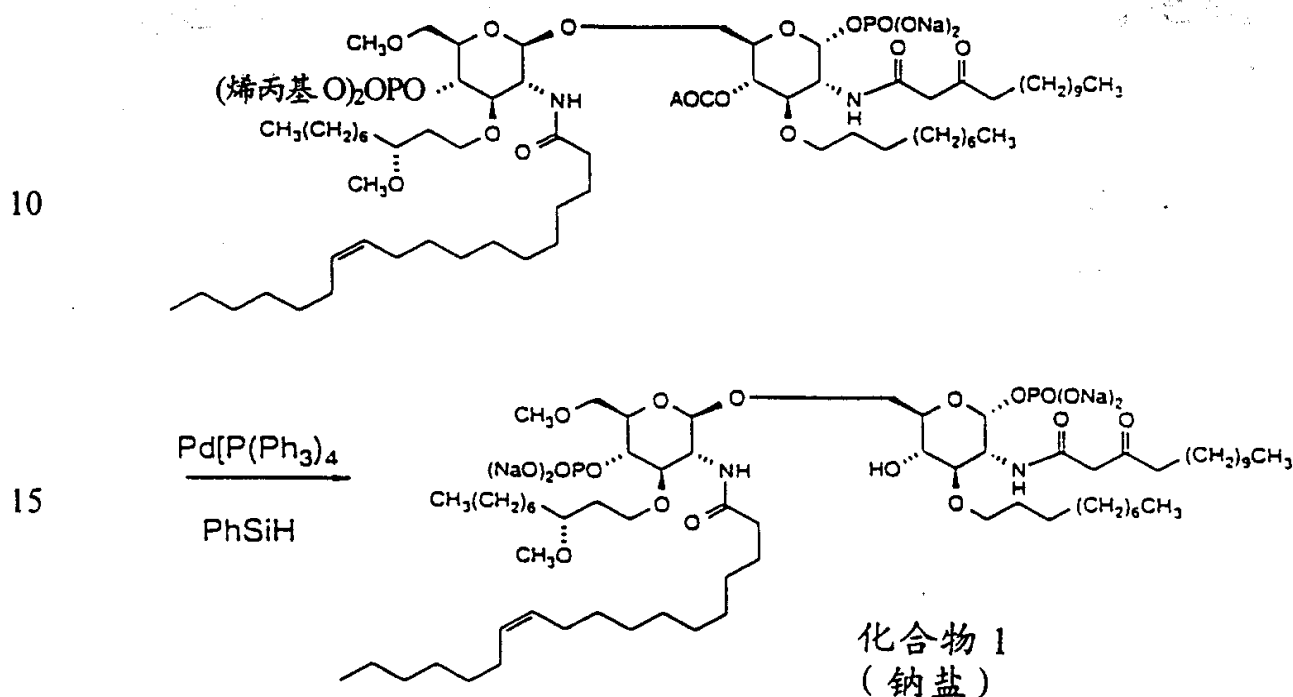
20 用梯度洗脱（二氯甲烷：乙酸乙酯：甲醇 = 500 : 500 : 20 至 500 : 500 : 160），得到黄色蜡状胶状物。



磷酸化作用



719mg 糖溶解于二氯甲烷并加入硫酸钠 (1.4g)。加入二烯丙基二异丙基亚磷酸胺 (189 μ l) 和四唑 (162mg)。搅拌混合物 10 分钟后冷却到 - 78 $^{\circ}$ C。滴加间 - 氯代过氧苯甲酸 (192mg) 的二氯甲烷 (4ml) 溶液。混合物用硫代硫酸钠水溶液和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 (硫酸钠), 减压去除溶剂。将残余物层析得到 660mg 产物。



20 向四 (三苯基膦) 钯 (0) (166mg) 在四氢呋喃: 乙酸 (10: 1) 的 2ml 混合物的溶液加入中间体 Z (660mg) 在 3ml 相同溶剂混合物中的溶液。30 分钟后, 加入另外的四 (三苯基膦) 钯 (0)。再反应 1 1/2 小时后加入甲苯, 并减压去除溶剂。通过在二乙基氨基乙基纤维素上层析纯化混合物。将纯化的混合物溶解于 0.1N 氢氧化钠水溶液中, 通过 0.45 μ 无菌过滤器过滤, 在 YMC - Pack ODS-AP 柱上进行 HPLC 纯化, 得到 130mg 化合物 1。

用上述方法测得化合物 1 的分析数据如下:

化合物 1 : ^1H NMR (CD₃OD) δ : 5.3 (1H, m), 4.6 (1, m), 4.0 (m, m), 3.9 (1H, d), 3.7 (1H, t), 3.6 (1H, t), 3.4 (3H, s), 3.3 (3H, t), 2.6 (2H, t), 2.3 (2H, m), 2.0 (2H, m), 1.7 - 1.2 (m, m), 0.9 (6H, t).

^{31}P NMR(CD₃OD) δ : 4.71, 3.98.

通过途径 2 制备化合物 1

制备化合物 1

实施例 1： 中间体 B

根据 Christ 等的欧洲专利申请 92309057.5 的方法制备中间体 A。
向冰浴冷却的二氯甲烷 (150ml) 和 48 % HBF_4 (29.2g) 中的中间体
5 A (15g) 的悬浮液中加入 TMSCHN_2 (165ml, 2M 己烷溶液)。搅拌混合物直到反应几乎完全 (TLC 监测), 然后加入甲醇 (20ml), 接着加入乙酸(10ml)。加入碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取混合物。干燥混合物 (硫酸钠), 减压去除溶剂。将残余物层析, 得到 14.9g B。

实施例 2： 中间体 C

10 向 B (14.9g) 的二氯甲烷 (100ml) 冷 (0 °C) 溶液中缓慢加入二异丁基氢化铝 (140ml 1M 己烷溶液), 直到 TLC 监测反应完全。通过加入 1N 盐酸水溶液 (100ml) 中止反应, 接着加入浓盐酸 (50ml)。使各层分离, 水层用二氯甲烷再次萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩。用二氧化硅层析纯化后, 得到 12.06g
15 中间体 C。

实施例 3： 中间体 D

向 C (10.64g) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中加入三乙胺 (15.75ml), 对甲苯磺酰氯 (11.86g) 和二甲基氨基吡啶 (690mg)。搅拌所得悬浮液直到 TLC 监测反应完全为止, 然后通过水中止反应, 后处理用
20 二氯甲烷萃取。二氧化硅层析纯化后, 得到 18.7gD。

实施例 4： 中间体 E

向 D (18.7g) 的 200ml 丙酮溶液中加入碘化钠 (24.6g)。混合物加热回流 1 1/2 小时, 减压去除溶剂, 残余物在水和己烷中分配。分离有机层, 干燥 (硫酸钠), 去除溶剂。层析 (二氧化硅) 得到 15.4g E,
25 为无色液体。

实施例 5： 中间体 F

通过 Christ 等欧洲专利申请 92309057.5 的方法制备该化合物。

实施例 6： 中间体 G

向 18.6g 中间体 F 和 15.4g 中间体 E 的己烷溶液中加入氧化银
30 23.9g, 将混合物回流过夜。冷却混合物, 通过硅藻土过滤, 去除溶剂, 将残余物层析 (二氧化硅), 得到中间体 G (21g), 为无色糖浆物。

实施例 7: 中间体 H

向中间体 G (21g) 的二氯甲烷冷溶液 (0 °C) 滴加 3.5ml 48 % 四氯硼酸。5 分钟后, 用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤混合物。减压浓缩混合物, 并层析 (二氧化硅) 得到中间体 H, 18.7g, 为无色糖浆物。

5 实施例 8: 中间体 I

向 17.6g 中间体 H 的纯碘甲烷 (105ml) 溶液中加入氧化银 83g, 将混合物搅拌过夜。然后用己烷稀释, 通过硅藻土过滤, 减压浓缩混合物, 并将残余物溶于二氯甲烷 (40ml)。混合物冷却到 0 °C, 向其中加入咪唑 (2.44g) 和叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (4.7ml)。搅拌过夜, 10 加入 150ml 碳酸氢钠溶液。干燥有机层 (硫酸钠), 将残余物层析 (二氧化硅), 得到中间体 I (10.5g), 为无色糖浆物。

实施例 9: 中间体 J

将中间体 I 溶解于 100ml 二氯甲烷, 向其中加入二烯丙基二异丙基亚磷酰胺 7.4ml。接着加入四唑 6.37g。将混合物冷却并搅拌 20 分钟。15 在保持反应温度低于 - 60 °C 的同时于 15 分钟加入 24.2mmol 间氯代过氧苯甲酸在 50ml 二氯甲烷中的悬浮液。加入碳酸氢钠溶液并分离有机层, 干燥 (硫酸钠), 减压去除溶剂。层析 (二氧化硅) 得到 14g 无色糖浆物中间体 J。

实施例 10: 中间体 K

20 向 39.5g 二(硫代苯基) 锡 (根据 Christ 等, 欧洲专利申请 92309057.5 的方法制备) 在 235ml 二氯甲烷中的悬浮液中加入硫酚 12ml。于 15 分钟向混合物中滴加三乙胺。将一部分 (150ml) 该“锡试剂”混合物在 15 分钟内滴加到中间体 J (12.9g) 的 25ml 二氯甲烷溶液中。在 30 分钟内加入剩余的“锡试剂”使反应完全。混合物用乙酸乙酯稀释并用 25 1N 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤。干燥有机层 (硫酸钠), 去除溶剂, 残余物层析得到 11.1g 黄色糖浆物中间体 K。

实施例 11: 中间体 L

向 11.1g 中间体 K 和 7.1ml 吡啶在 80ml 二氯甲烷中的冷溶液加入氯甲酸三氯乙酯 2.9ml, 并将混合物搅拌过夜。加入碳酸氢钠水溶液, 30 分离有机层, 干燥 (硫酸钠), 减压去除溶剂。层析得到 12.96g 浅黄色固体的中间体 L。

实施例 12： 中间体 M

12.96g 中间体 L 溶解于二氯甲烷。向该混合物加入 6M 氯化氢的乙腈溶液并将混合物搅拌 4 小时。加入碳酸氢钠水溶液，分离有机层，干燥（硫酸钠），减压去除溶剂。层析得到 10.9g 琥珀色糖浆物中间体 M。

5 实施例 13： 中间体 N

于 9.5g 中间体 M 在 50ml 三氯乙腈中的溶液中加入 15g 碳酸钾并将混合物搅拌 10 分钟。混合物通过硅藻土过滤并减压去除溶剂。层析得到 14.5g 中间体 N，立即在实施例 19 中使用该中间体。

实施例 14： 中间体 O

10 向 160g 中间体 F 在 475ml 己烷和 474ml 碘代癸烷的溶液中加入 723g 氧化银。在黑暗中将混合物在 70 °C 加热 2 小时，通过硅藻土过滤。减压浓缩溶液，残余物层析得到 221g 中间体 O，为无色油状物。

实施例 15： 中间体 P

15 向 30g 中间体 O 在 90ml 二氯甲烷和 90ml 乙腈中的溶液中加入 81ml 乙腈中 9ml 48 % 氢氟酸水溶液。混合物搅拌 30 分钟，加入 350ml 碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取混合物，干燥有机层（硫酸钠），减压去除溶剂，残余物层析得到 30g 中间体 P，为黄色油状物。

实施例 16： 中间体 Q

20 向 30g 中间体 P 和 10.2g 咪唑在 500ml 二氯甲烷中的冷溶液（0 °C）中加入 10.85g 叔丁基二甲基甲硅烷基氯。混合物搅拌 1 1/2 小时后倒入至 400ml 饱和的氯化铵水溶液中。分离有机层，硫酸钠干燥，减压去除溶剂，残余物层析得到 34.5g 中间体 Q，为无色糖浆物。

实施例 17： 中间体 R

25 向中间体 Q（32.2g）和 184ml 吡啶在 213ml 甲苯中的冷溶液（0 °C）中加入 1.94M 碳酰氯甲苯溶液。20 分钟后，加入 31ml 烯丙醇，混合物搅拌 30 分钟。加入碳酸氢钠水溶液，分离有机层，硫酸钠干燥，减压去除溶剂，层析后得到 36.9g 中间体 R，为无色糖浆物。

实施例 18： 中间体 S

30 向 48ml 乙腈中 2.4ml 48 % 氯化氢水溶液加入 24ml 二氯甲烷中 20g 中间体 R 的溶液。混合物搅拌过夜。加入碳酸氢钠水溶液，分离有机层，硫酸钠干燥，减压去除溶剂，残余物层析得到 11g 中间体 S，为无色浆液。

实施例 19: 中间体 T

中间体 S 8.97g 和中间体 N 14.5g 溶解于 20ml 甲苯中, 混合物共沸干燥去除溶剂, 该过程重复 3 次。将无水混合物溶解于 50ml 二氯甲烷, 将其缓慢加入到 5.8g 三氯甲磺酸银在 50ml 二氯甲烷中的溶液中。混合物搅拌 10 分钟, 加入 250ml 碳酸氢钠水溶液和 250ml 10 % 硫代硫酸钠水溶液。分离有机层, 硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 残余物层析, 得到 13g 中间体 T, 为浅黄色糖浆物。

实施例 20: 中间体 U

向中间体 T 在 10ml 二氯甲烷中的溶液缓慢加入三苯硫醇锡 (II) 三乙胺配合物 (12ml 0.5M 二氯甲烷溶液)。10 分钟后, 加入等当量锡试剂, 再 15 分钟后, 加入另外当量锡试剂。15 分钟后, 加入 250ml 乙酸乙酯, 用 1N 氢氧化钠水溶液 250ml 萃取混合物。干燥混合物 (硫酸钠), 并减压浓缩。加入甲苯并减压去除溶剂, 得到一种油状物, 其不用进一步纯化即可用于下一步转化中。

15 实施例 21: 中间体 V

向 2mmol 中间体 U 在 5ml 二氯甲烷中的冷溶液 (0 °C) 中加入 3 - 酮基十四碳酸 997mg (根据 Christ 等欧洲专利申请 92309057.5 的方法制备), 接着加入 1- (3-二甲基氨基丙基) -3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 1.5g, 将混合物搅拌大约 30 分钟。混合物用 150ml 二氯甲烷稀释, 用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 减压去除溶剂。在二氧化硅上层析, 接着在碱性氧化铝上层析, 得到 1.64g 中间体 V。

实施例 22: 中间体 W

将 1.45g 中间体 V 在 5ml 冰醋酸中的溶液加入到充分搅拌着的锌铜偶 (14g) 在 10ml 乙酸中的悬浮液中。混合物搅拌 15 分钟, 加入另外的锌铜偶 10g。再反应 15 分钟后, 混合物通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯洗涤。合并滤液并用甲苯稀释, 减压去除溶剂。残余物在碱性氧化铝和二氧化硅双层混合物上层析, 得到中间体 W, 它不用进一步纯化即可使用。

实施例 23: 中间体 X

30 将 1.02mmol 中间体 W 和顺 - 11 - 十八碳烯酸 575mg 的溶液在甲苯 (5ml) 中溶解三次, 并减压去除溶剂。干燥的残余物溶解于 3ml 二氯甲烷中, 加入 780mg 1- (3-二甲基氨基丙基) -3-乙基碳化二亚胺盐

734mg 中间体 X. 将不纯的部分进一步层析, 得到另外的 58mg 物质.

实施例 24: 中间体 Y

向 785g 中间体 X 在 10ml 二氯甲烷中的溶液加入 48 % 氢氟酸水溶液的乙腈溶液 (15ml). 将混合物搅拌 90 分钟, 用 50ml 二氯甲烷稀释, 用水和用碳酸氢钠水溶液洗涤. 硫酸钠干燥混合物, 层析得到 719mg 中间体 Y.

实施例 25: 中间体 Z

719mg 中间体 Y 溶解于二氯甲烷中并加入 1.4g 硫酸钠, 加入 189 μ l 二异丙基氨基亚磷酸二烯丙基酯和 162mg 四唑, 将混合物搅拌 10 分钟后冷却到 -78 $^{\circ}$ C. 滴加 192mg 间-氯代过氧苯甲酸在 4ml 二氯甲烷中的溶液. 混合物用硫代硫酸钠水溶液和用碳酸氢钠水溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 减压去除溶剂. 残余物层析得到 660mg 中间体 Z.

实施例 26: 化合物 1

向 166mg 四(三苯基膦)钨(0)在 2ml 四氢呋喃: 乙酸(10:1)混合物中的溶液加入 3ml 相同溶剂混合物中 660mg 中间体 Z 的溶液. 30 分钟后, 加入另外的四(三苯基膦)钨(0), 再反应 1 1/2 小时后加入甲苯, 减压去除溶剂. 通过在二乙基氨基乙基纤维素上层析将化合物纯化. 纯化了的混合物溶解于 0.1N 氢氧化钠水溶液中, 通过 0.45 μ 无菌过滤器过滤并在 YMC-Pack ODS-AP 柱上纯化, 得到 130mg 化合物 1.

通过上述方法制备的一些化合物和中间体的分析数据如下:

化合物 1: ^1H NMR(CD_3OD) δ : 5.3(1H,m), 4.6(1,m), 4.0(m,m), 3.9(1H,d), 3.7(1H,t), 3.6 (1H, t), 3.4(3H,s), 3.3(3H,t), 2.6(2H,t), 2.3(2H,m), 2.0(2H,m), 1.7-1.2(m,m), 0.9(6H,t)

^{31}P NMR(CD_3OD) δ : 4.71, 3.98.

化合物 1: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 1333$

化合物 2: $(\text{M}+3\text{Na})^+ = 1363$

化合物 3: $(\text{M}+3\text{Na})^+ = 1365$

化合物 5: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 1303$

化合物 6: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 1359$

化合物 7: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 1305$

化合物 8: $(\text{M}+3\text{Na})^+ = 1393$

化合物 10: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 1425$

中间体 G: ^1H NMR (CDCl_3) δ : d, (1H), 3.9-3.7 (m, 多重峰), 3.65 (t, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 1.75 (q, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.3 (宽峰 m, 多重峰), 0.95 (s, 9H), 0.9 (t, 3H), and 0.2 (d, 6H)

中间体 H: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.58 (d, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.9 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.5 (t, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (t, 1H), 3.05 (t, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.3 (宽峰 m, 多重峰), 0.95 (s, 9H), 0.9 (t, 3H), 0.2 (d, 6H)

中间体 I: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.52 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.5 (t, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.25 (t, 1H), 3.05 (t, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.3 (宽峰 s, m), 0.95 (s, 9H), 0.9 (t, 3H), 0.2 (s, 6H)

中间体 J: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.95 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.6 (q, 2H), 4.5 (d, 1H), 4.32 (q, 1H), 3.9-3.75 (m, 3H), 3.7 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (t, 1H), 3.2 (t, 1H), 1.9-1.75 (m, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.3 (宽峰 m, 多重峰), 0.95 (s, 9H), 0.9 (t, 3H), 0.2 (s, 6H)

中间体 L: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.95 (d, 1H), 5.4 (d, 2H), 5.25 Z(d, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.7 (q, 2H), 4.55 (q, 2H), 4.32 (q, 1H), 3.9-3.75 (m, 3H), 3.7 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 1.75 (m, 多重峰), 1.5-1.4 (m, 2H), 1.3 (宽峰 s, 多重峰), 0.95-0.9 (宽峰 s, 12H), 0.2 (d, 6H)

中间体 M: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.95 (m, 2H), 5.75 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.25 (d, 2H), 4.75-4.65 (dd, 2H), 4.6 (q, 1H), 4.3 (q, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.75 (宽峰 m, 2H), 1.55-1.4 (m, 2H), 1.3 (宽峰 s, 多重峰), 0.9 (t, 3H)

中间体 O: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.5 (d, 1H), 3.8 (dd, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.6 (m, 多重峰), 3.2 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.3 (宽峰 s, 多重峰), 0.95 (s, 9H), 0.9 (t, 3H), 0.18 (d, 6H)

中间体 P: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.5 (d, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.6 (q, 2H), 3.5 (t, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (t, 1H), 3.0 (t, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.25 (宽峰 s, 多重峰), 0.95 (s, 9H), 0.9 (t, 3H), 0.18 (d, 6H)

中间体 Q: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.5 (d,1H), 3.82 (t,2H), 3.7 (m,2H), 3.6 (t,1H), 3.3 (m,1H), 3.2 (t,1H), 3.05 (q,2H), 1.6 (m,2H), 1.3 (宽峰 s,多重峰), 0.95 (s,9H), 0.88 (s,9H), 0.85 (t,3H), 0.2 (d,6H), 0.1 (d,6H)

5 中间体 R: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.9 (m,1H), 5.4-5.25 (dd,2H), 4.75 (t,1H), 4.6 (d,2H), 4.45 (d,1H), 3.75 (q,1H), 3.7 (d,2H), 3.53 (q,1H), 3.38 (m,1H), 3.25 (t,1H), 3.15 (t,1H), 1.5 (t,2H), 1.25 (s,多重峰), 0.95(s,9H), 0.85 (m,12H), 0.2 (s,6H), 0.07 (s,6H)

10 中间体 S: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.9 (m,1H), 5.4-5.25 (dd,2H), 4.75 (t,1H), 4.6 (d,2H), 4.52 (d,1H), 3.7 (m,多重峰), 3.65-3.6 (dd,2H), 3.55 (q,1H), 3.4 (m,1H), 3.28 (t,1H), 3.2 (t,1H), 1.5 (t,2H), 1.3 (s,多重峰), 0.9 (s,9H), 0.85 (t,3H), 0.2 (s,6H)

中间体 T: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.9 (m,3H), 5.6 (d,1H), 5.4-5.2 (m,6H), 4.8 (d,1H), 4.7-4.6 (m,2H), 4.55 (q,1H), 4.5 (d,1H), 4.3 q,1H), 3.8-3.7 (m,多重峰), 3.6 (dd, 1H), 3.5 (m,多重峰), 3.35 (s,3H), 3.2 (s,3H), 3.15 (t,1H), 1.7 (m,2H), 1.5 (m,2H), 1.3 (s,多重峰), 0.95 (t,6H), 0.2 (t,6H)

15 中间体 V: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.3 (d,1H), 5.95 (m,3H), 5.6 (d,1H), 5.4-5.2 (m,6H), 4.95 (d,1H), 4.8 (d,1H), 4.7-4.5 (m,多重峰), 4.3 (q,1H), 3.9-3.65 (m,多重峰), 3.6 (m,多重峰), 3.45 (t,1H), 3.4 (t,3H), 3.35 (s,2H), 3.28 (3H), 2.5 (t,2H), 1.8 (m,2H), 1.6 (m,2H), 1.45 (m,2H), 1.3 (宽峰 s,多重峰), 0.95-0.8 (m,18H), 0.15 (d,6H)

20 中间体 X: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.3 (d,1H), 5.95 (m,4H), 5.4-5.2 (m,8H), 4.95 (d,1H), 4.8 (d,1H), 4.7 (t,1H), 4.6 (d,1H), 4.55 (q,1H), 4.3 (q,1H), 4.1 (t,1H), 3.9 (q,1H), 3.8 (t,1H), 3.7-3.5 (m,多重峰), 3.45 (t,1H), 3.35 (s,3H), 3.3 (s,2H), 3.28 (s,3H), 2.5 (t,2H), 2.2 (t,1H), 2 (d,1H), 1.7 (q,2H), 1.6 (m,2H), 1.3 (s,多重峰), 0.95-0.8 (m,21), 0.15 (d,6H)

25 中间体 Y: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.65 (d,1H), 6.55 (d,1H), 5.905 (m,5H), 5.7 (m,1H), 5.4-5.2 (m,12H), 4.8 (m,2H), 4.6 (d,1H), 4.5 (m,10H), 4.3 (q,1H), 4.1 (m,1H), 3.85-3.45 (m,多重峰), 3.4 (s,3H), 3.35 (s,3H), 3.25 (s,3H), 3.2 (t,1H), 2.5 (dd,2H), 2.2 (t,2H), 2 (m,多重峰), 1.7-1.2 (m,多重峰), 0.9 (t,12H).

生物实施例

细菌 LPS 和细菌类脂 A 两者引起在人全血和在人巨噬细胞系中产生肿瘤坏死因子 (TNF), IL - 1 β , IL - 6, 和 IL - 8 以及其他细胞因子和细胞介体。已经发现这些细胞因子病理生理量的产生在引发全身性炎症反应综合症和脓毒性休克中起着重要作用。下面的实验表明本
5 发明描述的脂多糖类似物抑制这种 LPS - 和/或类脂 A 介导的细胞因子的诱导。

实施例 A: 体外抑制 LPS 诱导产生的细胞因子

按文献所述制备并试验人全血。(Rose 等, 1995, 感染和免疫
10 (Infection and Immunity), 63, 833-839)。HL - 60 细胞在补加有 10 % 胎牛血清和抗生素的 RPMI 培养基中培养。通过用 0.1 μ M 1,25 - 二羟胆钙化醇 (维他命 D3, Biomol Research Laboratories, Plymouth Meeting, PA.) 处理, 诱导它分化成巨噬细胞, 并用于试验 LPS 介导产生的 IL - 8。简要地说, 将 10ng/ml 的细菌 LPS (即自大肠杆菌 0111:
15 B4; Sigma Chemicals, St.Louis, MO) 或类脂 A (Daiichi Chemicals, 日本东京) 在无钙离子和镁离子的汉克平衡盐溶液 (CMF - HBSS; Gibco) 中按 10 倍浓缩液加入。在涉及本发明类似物的实验中, 加入类似物后立即加入 CMF - HBSS 中的 LPS 或类脂 A (例如在 0 和 100 μ M 之间, 按 10 $\times$ 浓缩等份)。培养 3 小时后从全血中制备
20 血浆, 或者除去培养的上清液并用购自 Genzyme (Cambridge, MA) 的 ELISA 测定试剂盒根据厂商的说明, 测定存在的所指的细胞因子, 但是也可以使用任何其他标准的 ELISA 试剂盒。做三个平行实验, 至少重复两次。

类脂 A 类似物以浓度依赖方式抑制人全血中 LPS 诱导的 TNF 的生成。在被试验类似物中, 发现化合物 1 是最有效的化合物之一。该项试验结果见图 1。化合物 1 抑制 LPS 诱导的 TNF 的产生, IC₅₀ 大约是 1.5nM。发现抑制 LPS 诱导的 TNF 产生的其他类似物包括化合物 2, 化合物 3, 化合物 4, 化合物 5, 化合物 6, 化合物 7, 化合物 8, 化合物 9 和化合物 10。这些化合物的 IC₅₀ 在 1.5nM 和 159nM 之间。
25

化合物 1 也抑制 LPS 介导的在 HL - 60 (人的类巨噬细胞) 细胞中 IL - 8 的诱导作用。当 LPS 或类脂 A 被用作激动剂时, 1nm 或更高浓度的化合物完全抑制 IL - 8 的产生。
30

本发明化合物也类似地，抑制 LPS 诱导的人全血中其他细胞因子的产生，虽然其中一些细胞因子在加入 LPS 几小时后又产生。例如，IL - 1 β 和 IL - 6 需要 4 或 4 小时以上达到最大水平，而 IL - 8 在加入 LPS 后需要 10 或 10 小时以上达到最大水平。应用上述方法，以 0 和 10 μ M 之间的浓度加入本发明化合物，以 10ng/ml 加入 LPS。在加入 LPS 后，将时间作为函数测定产生 TNF，IL - 1 β ，IL - 6，IL - 8 的抑制作用。发现这种抑制细胞因子产生的作用也是浓度依赖性的，但是在所有情况下，化合物 1 浓度是 10nM 或大于 10nM 时，加入 LPS 后长达 24 小时，所有细胞因子合成的抑制作用 >90 %。

10 实施例 B：化合物在人全血中的持久性

尽管本发明的一些化合物不是很快从循环中被清除，但他们活性衰减的半衰期是 1 - 3 小时。为了保持抗拮抗剂效力，这种快的失活作用可能需要连续给药。对这种失活作用的研究导致发展出一种在体外测定在人全血中药物失活作用的测试方法。该项测试通过将类脂 A 抗拮抗剂与血一起预先培养不同时间，接着如上所述加入 LPS “激发”，培养 3 小时，并测试细胞因子的释放，该测试的图解在图 2 中给出。

应用该项测试，可以表明如 Christ，等在美国专利申请 07/935050 描述的 B531 是“失活的”（随着预培养时间的增加而丧失活性）。如图 3 所示，化合物 1 也是失活的，但其优越的活性和降低的失活速度使得它在 6 小时后还具有与刚加入 B531 一样强的活性。这些数据是 7 次独立的实验重复三次的平均值。

实施例 C：体外动物模型系统中 TNF 或 IL - 6 生成的抑制

从豚鼠，大鼠和小鼠分离的全血或巨噬细胞中本发明化合物可抑制 LPS 诱导的 TNF 或 IL - 6 的生成。从致敏动物 Hartley-White 豚鼠（Elm Hill Breeders，Chelmsford，MA）和 C57BL/6 小鼠（Jackson Labs，Bar Harbor，ME）腹部分离出巨噬细胞。对于小鼠，通过腹膜内注射生理盐水中 10mg/ml 浓度的 2mg 卡介苗（BCG；RIBI 免疫化学研究所，Hamilton, MT）致敏，对于豚鼠，通过腹膜内注射矿物油中 2mg/7ml 浓度的 2mg 卡介苗致敏。注射 3 天后用常规技术从动物腹部分离得到腹膜巨噬细胞。使细胞与培养平板粘附 2 - 3 小时，然后与含有 10 % 胎牛血清的 RPMI1640 培养基一起培养，并如上所述加入 LPS（最终浓度为 10ng/ml）。为了测试抑制作用，向培养基中加入本发明化合

物（浓度在 0 和 100 μ M 之间）后立即加入 LPS。培养 3 - 4 小时后，用 ELISA 测定豚鼠，小鼠和大鼠 TNF 水平和/或 IL - 6 水平，或者通过 Lymphokines 2:235,1981 中描述的细胞溶解生物测定方法测定从豚鼠巨噬细胞释放的 TNF。在小鼠腹膜巨噬细胞中，化合物 1 提供有效的抑制（对于 IL - 6， IC_{50} = 16nM,对于 TNF， IC_{50} = 20nM）；在豚鼠巨噬细胞中，TNF 释放的 IC_{50} 为 0.3nM，在大鼠腹膜巨噬细胞中，TNF 释放的 IC_{50} = 11nM。

实施例 D：体内试验

用 BCG 致敏的小鼠（Vogel,S.等，J.Immunology 1980，124，2004-2009）作为体内测试体系以监测类脂 A 类似物对于（1）LPS 诱导的 TNF 的产生和（2）LPS 诱导的致死率的抑制作用，如下述。

5 周龄的雄性 C57BL/6 小鼠（上文）通过尾静脉注射 2mgBCG 而致敏。注射 10 天后，通过 BCG 致敏的小鼠的尾静脉静脉内给药无致热源的 5 % 葡萄糖溶液（Otsuka Pharmaceuticals Inc., 日本，东京）中的大肠杆菌 LPS（上文）。以 1 - 3 μ g/小鼠给予 LPS 用于 TNF 产生和死亡率研究。试验化合物作为注射 LPS 溶液的成分在浓度为 3 和 300 μ g/小鼠之间给药。LPS 注射后 1 小时取得血浆，用上述 ELISA 测试分析 TNF。LPS 注射 36 小时后记录下脓毒性休克导致的死亡率。

本发明化合物可有效抑制给予 LPS 后 TNF 的生成。化合物 10 和化合物 1 在小鼠体内有效抑制 TNF 产生（分别是 ED_{50} s=5 和 10.6 μ g/小鼠）。化合物 2，化合物 3，化合物 4，化合物 5，化合物 6，化合物 7，化合物 8 和化合物 9 也抑制 TNF 产生， ED_{50} s 在 10 和 200 μ g/小鼠之间，化合物 5，6，和 7 的 ED_{50} 大于 100。

对于豚鼠进行平行实验，这些类似物也是体内 LPS 诱导的 TNF 生成的有效抑制剂（对于化合物 1，化合物 7，化合物 10，最佳 ED_{50} s 在 2.3 和 6.1 μ g/豚鼠之间）。

治疗方法

本发明描述类脂 A 类似物为治疗或预防 LPS 介导的任何炎症或疾病提供了有用的治疗方案。这些疾病包括但不限于：由革兰氏阴性细菌产生的内毒素血症（或脓毒症综合症）（以及与它伴随的症状如发烧，一般性炎症，播散性血管内凝血，低血压，急性肾衰竭，急性呼吸窘迫综合症，肝细胞破坏和/或心脏衰竭）；和 LPS 介导的隐性或活性

病毒感染的加重转剧（例如 HIV - 1 感染，巨细胞病毒感染，单纯性疱疹感染，和流感病毒感染）。

类脂 A 类似物一般以可供药用的制剂的形式给药，例如，溶解于生理盐水（其中可以含有 5 % 葡萄糖）。当类脂 A 类似物用于治疗病毒感染时，它可以与合适的杀病毒剂结合给药。类脂 A 类似物可以以冷冻 - 干燥制剂贮存。

类脂 A 类似物可以以提供合适的对于靶细胞 LPS 激活的抑制的剂量给药；一般情况下，这些剂量优选是 0.01-50mg/患者/天，更优选是 0.05-25mg/患者/天，最优选是 1 - 12mg/患者/天。

10 当用临床指征例如 APACHE 评分（Knaus 等，1991Chest 100：1619 - 36 和 Knaus 等，1993，JAMA：1233 - 41）或其他临床指征可以诊断 SIRS 时，则应该尽快注射或灌注本发明药物。另外，一旦暴露于内毒素，或者诊断出全身性革兰氏阴性细菌感染后，特别是如果能更快或更早诊断出全身性革兰氏阴性细菌感染，则应该尽快开始注射
15 或输液。

使用这些药物预防性的适应症可以包括，当预期要暴露于内毒素时，可先使用这些药物，即在下面情况下使用药物：

1] 当存在来自全身性或局部革兰氏阴性细菌感染的全身性（由血带来）内毒素水平升高有增加的可能性时（例如手术中）；

20 2] 当存在内毒素的血液水平有增加的可能性时。在正常生理状态下，内毒素仅极少跨越消化道内皮而易位到内脏循环中。该易位的内毒素通常随后被肝脏清除（也可能被其他的细胞或器官清除）。血液内毒素水平的升高在肝脏（或其他内毒素灭活细胞或器官）内毒素的清除率降低时可以发生。消化道局部缺血，缺氧，损伤或对于消化道内衬的完整性的其他损伤（或者由于药物或醇毒性引起的）后可使消化道易位增
25 强。当肝功能被疾病（肝硬变），损伤（外科或外伤），或暂时除去（如在肝移植过程中）所伤害时，内毒素的血液水平则提高；

3] 急性或慢性暴露于由于炎症反应导致外部衍生的内毒素；该暴露可能是由于吸入内毒素或通过其他方式摄入内毒素。SIRS 诱导的内毒素摄入的一个例子是玉米波状热（corn dust fever）（Schwartz 等，
30 1994，Am J Physiol.267：L609 - 17），它影响谷物行业的工人，例如美国中西部的工人。这些工人可以例如每天在工作前，例如在田间或

谷仓，通过吸入药物的一种气雾剂配方进行预防。

对于大多数其他预防和治疗应用，将使用静脉内输液或单次快速注射。最优选注射，但是在某些情况下，药物动力学要求输液。

在 SIRS 诊断后尽早开始治疗，并且应持续至少 3 天，或者持续到
5 估计的死亡率已降低到可接受水平。

说明书附图

化合物1抑制人全血中LPS诱导的TNF

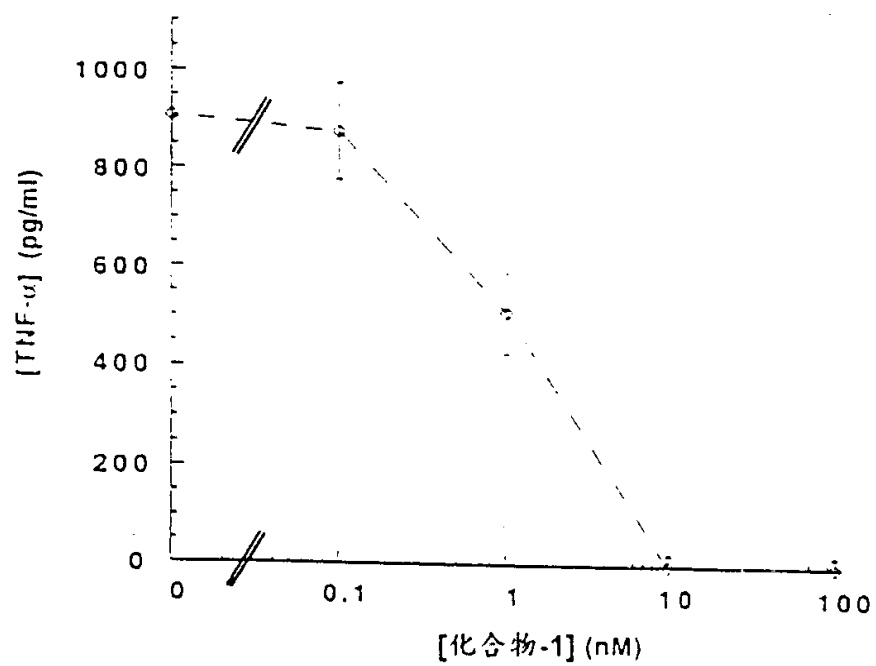


图 1

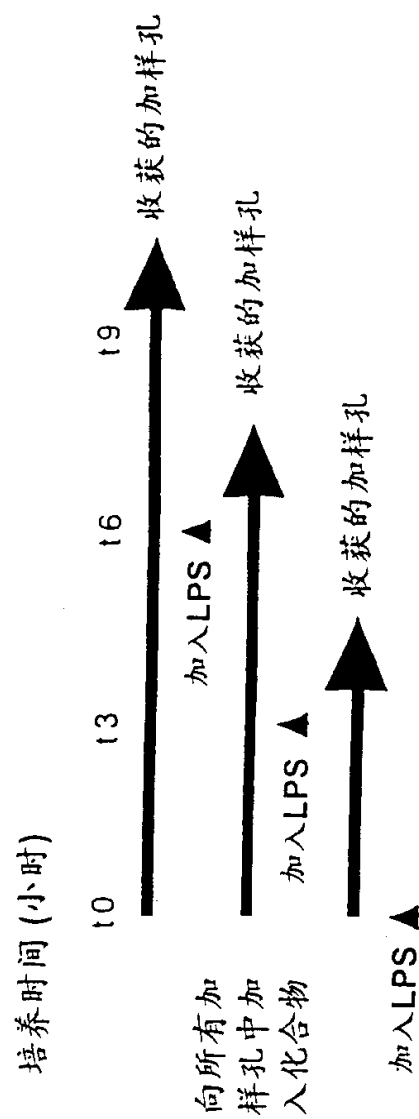


图 2

化合物1比B531更好地在人全血中保持其活性

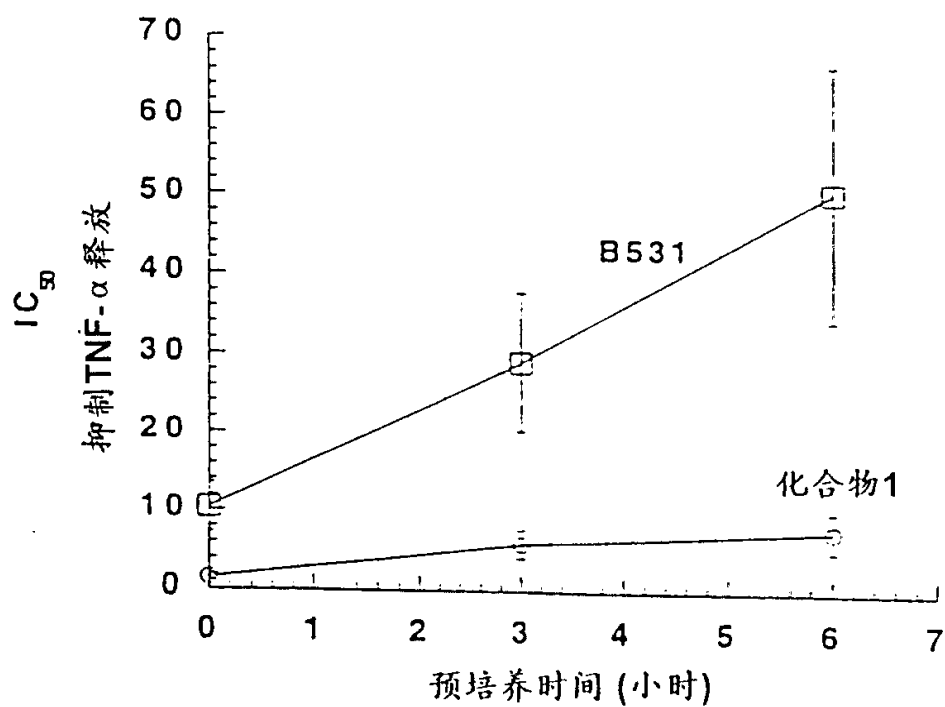


图 3