

公告本

發明專利說明書

91年4月3日 修正
補充 頁

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94106609

※ 申請日期：94.3.4

※IPC 分類：C07H3/04, 3/06, 5/04, 11/00,

A61K31/7016, 31/702, A61P9/00,

35/00, 35/04, 29/00, 31/00, 7/02

一、發明名稱：(中文/英文)

硫酸化寡醣衍生物

SULFATED OLIGOSACCHARIDE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

普羅根製藥有限公司 / Progen Pharmaceuticals Limited

代表人：(中文/英文)

林頓 伯恩斯 BURNS, LINTON

住居所或營業所地址：(中文/英文)

澳大利亞昆士蘭省圖旺市班森街 16 號

16 Benson Street, Toowong, Queensland, 4066, Australia

國 籍：(中文/英文)

澳大利亞 / Australia

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 維多 費洛 / FERRO, VITO

2. 瓊恩 克魯格 費維德 / FAIRWEATHER, JON KRUEGER

3. 湯米史列夫 卡羅利 / KAROLI, TOMISLAV

4. 劉立功 / LIU, LIGONG

國 籍：(中文/英文)

1. 澳大利亞 / Australia

2. 澳大利亞 / Australia

3. 澳大利亞 / Australia

4. 澳大利亞 / Australia

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

澳大利亞 、 2004.03.04. 、 2004901103

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於化合物，其為多硫酸化寡糖衍生物，具有作為結合硫酸乙醯肝素之蛋白質之抑制劑和酵素乙醯肝素酶之抑制劑的活性；製備該化合物的方法；含有該化合物的組成物，以及該化合物及其組成物對於哺乳動物個體抑制血管增生、抑制轉移、消炎、抗微生物、抗凝血和/或抗血栓治療、降低血液中三酸甘油酯含量及抑制心血管疾病的用途。

六、英文發明摘要：

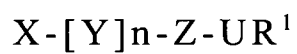
The invention relates to compounds which are polysulfated oligosaccharide derivatives having activity as inhibitors of heparin sulfate-binding proteins and inhibitors of the enzyme heparanase; methods for the preparation of the compounds; compositions comprising the compounds, and use of the compounds and compositions thereof for the antiangiogenic, antimetastatic, anti-inflammatory, antimicrobial, anticoagulant and/or antithrombotic treatment, lowering of blood triglyceride levels and inhibition of cardiovascular disease of a mammalian subject.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

此中所揭示之發明係關於具有作為結合硫酸乙醯肝素之蛋白質之抑制劑和作為酵素乙醯肝素酶之抑制劑活性的化合物。本發明特別針對硫酸化寡糖衍生物，不過本發明之範圍卻不必然侷限於此。具體言之，本發明係關於多硫酸化寡糖衍生物，該衍生作用較佳是於單糖單元中還原端之 C-1 和 / 或非還原端之 C-6。本發明也關於製備該化合物的方法、含有該化合物的組成物，以及該化合物和其組成物對於哺乳動物個體的抑制血管增生、抑制轉移、消炎、抗微生物、抗凝血和 / 或抗血栓治療的用途。該化合物及其組成物對於哺乳動物個體也具有降低血液中三酸甘油酯含量和抑制心血管疾病的效用。此外，該化合物於哺乳動物個體投予時具有預防上述疾病的效用。

【先前技術】

背景技術

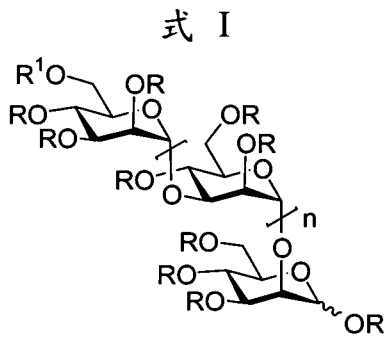
已知為 PI-88 的硫酸化寡糖物質 [1, 2] (參閱下化合物 1) 已顯示其有希望作為腫瘤生長和轉移的抑制劑 [1, 3]，並且正進行癌症病患之第 II 期臨床試驗 [4]。PI-88 係藉由抑制血管生長因子 (主要是 FGF-1、FGF-2 和 VEGF) 及其受體與硫酸乙醯肝素之交互作用而發揮抑制血管增生的功效 [1, 5]。此外，PI-88 也是酵素乙醯肝素酶的有效抑制劑，該酵素乙醯肝素酶為一種能切斷蛋白多糖的硫酸乙醯肝

素側鏈的糖苷酶，該蛋白多醣是腫瘤細胞周圍之細胞外基質（ECM）和基膜的主要成分〔1，2〕。乙醯肝素酶與血管增生關係密切：它能從 ECM 釋出結合活性硫酸乙醯肝素之血管生長因子，並且涉及與新血管增生有關的 ECM 退化及隨後的組織重組〔6〕。藉由酵素乙醯肝素酶讓 ECM 退化對腫瘤細胞擴散（轉移）也十分重要，此係使腫瘤細胞進入血液，並且定著在可形成繼發性腫瘤的遠端〔6，7〕。

除了其抑制血管增生之功效，PI-88 也會抑制凝血作用流程，此係藉由：（i）抑制內在路徑之蛋白酶，（ii）刺激組織因子路徑抑制劑（TFPI）之釋出，以及（iii）活化肝素輔助因子 II 所媒介之凝血抑制作用。但是，PI-88 並不會與 AT III 交互作用，因而不會顯示抗-Xa 或 AT III 所媒介之抗-IIa 的活性〔8，9〕。於猴子之活體研究已顯示低劑量的 PI-88 會刺激所有結合硫酸乙醯肝素的 TFPI 從血管細胞壁釋出〔9〕。除了它對凝血的影響外，TFPI 近來被顯示為血管增生抑制劑〔10〕，以及轉移抑制劑〔11〕。PI-88 也已經顯示可阻礙血管平滑肌細胞之增生和內膜增厚〔12〕，抑制細胞的單純皰疹病毒（HSV）感染和 HSV-1 和 HSV-2 於細胞到細胞的擴散〔13〕，以及抑制被動性赫曼腎炎（Heymann nephritis）之蛋白尿〔14〕。

PI-88 是一種高度硫酸化、單磷酸化的甘露寡醣混合物，其大小範圍從二到六醣〔15，16〕。PI-88 係利用酵母菌 *Pichia* (*Hansenula*) *holstii* NRRL Y-2448 的細胞外磷酸甘露糖〔17，18〕之弱酸催化水解反應所獲得寡醣磷酸酯鹽片段（2）

(見本段下方之式 1) 完全磺酸化 [2 , 16] 而製得。主要成分分別是五和四糖磷酸酯鹽 3 (~ 60 %) 和 4 (~ 30 %) , 而剩下 10 % 由二、三和六糖磷酸酯鹽 (5-7) 及四糖芳胺 (未顯示) 所組成 [15 , 16] 。



	n	R	R ¹
1	0-4	SO ₃ Na or H	PO ₃ Na ₂
2	0-4	H	PO ₃ Na ₂
3	3	H	PO ₃ Na ₂
4	2	H	PO ₃ Na ₂
5	0	H	PO ₃ Na ₂
6	1	H	PO ₃ Na ₂
7	4	H	PO ₃ Na ₂
8	0	H	H
9	1	H	H
10	2	H	H
11	3	H	H

已知其他各種的多硫酸化寡糖和多糖以及其衍生物展現出與 PI-88 類似型態之生物活性 [19-25] 。這些生物活性有助於抑制各種結合硫酸乙醯肝素 (HS) 之蛋白質。本發明之目的是要研發具有類似生物活性但具有改良性質，例如：於其藥物動力學和 / 或 ADME (吸收、分布、代謝、排

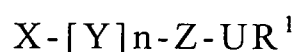


泄) 性質方面的 PI-88 的衍生物。本發明之進一步的目的是提供含有單碳骨架的化合物以促進其合成和定性。

【發明內容】

發明概述

根據本發明之第一項具體樣態，係提供下通式之化合物：



II

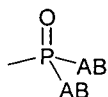
其中

X、Y 和 Z 各是一個單糖單元，具有一個藉由單鍵或多鍵結合至 X、Y 和 Z 之各個非鍵結碳的 UR 基團，但單糖 Z 的碳-1 例外，其帶有藉由單鍵或多鍵結合的 UR¹；

n 是數值 0-6 的整數；

每個 U 各自獨立為 C、N、S 或 O，或是它們的較高氧化態，包括 CO、COO、NO、NO₂、S(O)、S(O)O；

每個 R 各自獨立為 SO₃M 或 H，其中 M 是任一種醫藥上可接受之陽離子，或任何烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、PEG 衍生物、H 或下基團：



其中獨立地在每個 AB 基團中，A 是 O 或 NH，且 B 是 H 或 M，其中 M 如上所定義，或是烷基、芳基或任何其他適合之基團；

R^1 是 SO_3M 、 H 、烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、或 PEG 衍生物，或者 R^1 與 U 一起為 N_3 或一經取代之三唑或衍生物、或一經取代之四唑或衍生物、或一經取代之芳基或衍生物、或一經取代之雜芳基或衍生物；

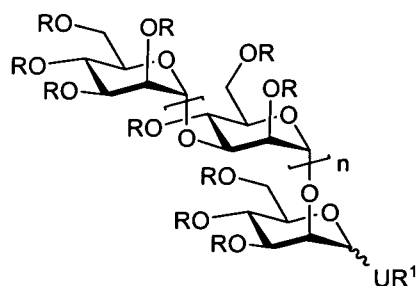
其附帶條件為當所有 UR^1 和 UR 基團是 OSO_3M 或 OH (不包含單糖 X 的外環亞甲基) 時，單糖 X 的外環亞甲基不可以是 OPO_3M_2 基團。

根據本發明之第二項具體樣態，係提供一種醫藥或獸醫組成物，其係用於預防或治療哺乳動物個體肇因於血管增生、轉移、發炎、凝血/血栓、血液中三酸甘油酯過高、微生物感染和/或心血管疾病的障礙，此組成物含有至少一種根據第一項具體樣態之化合物及該至少一種化合物之醫藥或獸醫上可接受的載體或稀釋劑。

本發明第三項之具體樣態包括根據第一項具體樣態之化合物於製造預防或治療哺乳動物個體肇因於血管增生、轉移、發炎、凝血/血栓、血液中三酸甘油酯過高、微生物感染和/或心血管疾病的障礙用藥劑的用途。

本發明進一步之具體樣態包括可得到第一項具體樣態之硫酸化寡糖的新穎中間物和合成途徑。

根據本發明較佳的化合物，其中單糖分子完全是 D -甘露糖，並且糖苷的鍵結是 α -(1 $\rightarrow$ 2)和 α -(1 $\rightarrow$ 3)，如下列結構式所示：



其中的 R、R¹、U 和 n 如上所定義。

為了使本發明更易於理解及實施，現在將參考附圖說明其一或多種較佳具體樣態，但僅供作為實例。

【實施方式】

較佳具體樣態之詳細說明

本發明者已發現眾多硫酸化寡糖衍生物可使用許多不同的方法製備，大致如下所述，並如實施例所示。這些化合物具有預防或治療哺乳動物個體肇因於血管增生、轉移、發炎、凝血、血栓、血液中三酸甘油酯過高、微生物感染和/或心血管疾病的障礙之效用。該效用係肇因於該化合物能阻斷結合硫酸乙醯肝素之蛋白質和其受體結合的能力，或抑制酵素乙醯肝素酶的活性。

關於主題式 II 之化合物，其單糖單元 X、Y 和 Z 可以是例如：任何己糖或戊糖，並且可以是 D 或 L 異構物。這類己糖包括葡萄糖、甘露糖、阿卓糖、阿洛糖、塔羅糖、半乳糖、艾杜糖和古洛糖。這類戊糖則包括核糖、阿拉伯糖、木糖和來蘇糖。該單糖單元的配糖鍵依照其構型和鍵結可完全是一種或不同類型。

醫藥上可接受之陽離子 M 最佳是鈉。

關於整數 n ，最佳值是 3，如此就可提供一種為五糖的化合物。

較佳的適合 R^1 團基是正辛基。

適用時，式 II 化合物之 UR^1 位置的首旋異構構型可以是 α 或 β 任一種或首旋異構 α/β 混合物。

關於以上所給式 II 化合物定義中的取代基，名詞「烷基」，單獨或是以複合名詞如「芳烷基」使用時，意指直鏈、支鏈或環狀烴基，最佳是 C_{1-20} ，例如 C_{1-10} 。例如：名詞「 C_{1-6} 烷基」意指包含 1 到 6 個碳原子的直鏈、支鏈或環狀烷基。

「 C_{1-6} 烷基」的例子包含甲基、乙基、異丙基、正丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、3-甲基戊基和 2,3-二甲基丙基和 2,3-二甲基丁基。 C_{1-6} 環烷基的例子包含環丙基、環丁基、環戊基和環己基。烷基的其他例子包含：庚基、5-甲基己基、1-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,4-二甲基-戊基、1,2,3-三甲基丁基、1,1,2-三甲基丁基、1,1,3-三甲基丁基、辛基、6-甲基庚基、1-甲基庚基、1,1,3,3-四甲基丁基、壬基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-甲基-辛基、1-、2-、3-、4-或 5-乙基庚基、1-、2-或 3-丙基己基、癸基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-和 8-甲基壬基、1-、2-、3-、4-、5-或 6-乙基辛基、1-、2-、3-或 4-丙基庚基、十一烷基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或 9-甲基癸基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-乙基壬基、1-、2-、3-、4-或 5-丙基辛基、1-、2-

或 3-丁基庚基、1-戊基己基、十二烷基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或 10-甲基十一烷基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-乙基癸基、1-、2-、3-、4-、5-或 6-丙基壬基、1-、2-、3-或 4-丁基辛基、1-2-戊基庚基和類似者。烷基可選擇性地被一或多個此中所定義之選擇性取代基所取代。直鏈、支鏈或環狀烴基（含有至少二個碳原子）可選擇性地含有一個、二個或多個不飽和度，如此而形成烯基或炔基，較佳的是 C_{2-20} 烯基，更佳的是 C_{2-6} 烯基，或 C_{2-20} 炔基，更佳的是 C_{2-6} 炔基。其例子包括含有一個或二個或多個雙鍵或一個、二個或多個參鍵的烴殘基。因此，「烷基」係包含烯基和炔基。

名詞「芳基」，當單獨或以複合名詞如「芳烷基」使用時，係提供單一、多核、共軛或稠合的芳烴基或芳香雜環（雜芳基）環系統，其中環狀烴殘基的一個或多個碳原子被雜原子取代以提供芳殘基。當其中二個或多個碳原子被取代，則可被二個或多個相同雜原子或不同雜原子取代。適合之雜原子包含 O、N、S 和 Se。

「芳基」之例子包含苯基、聯苯基、三苯基、四苯基、萘基、四氫萘基、蒽基、二氫蒽基、苯并蒽基、二苯并蒽基、菲基、芴基、芘基、茚基、萵基、蒯基、蒹基、吡啶基、4-苯基吡啶基、3-苯基吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、嘌呤基、喹啉基、吩嗪基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基和類似者。較佳的芳烴基包含苯基和萘基。較佳的雜環芳基包含吡啶基、噻吩基、

呋喃基和吡咯基。任何芳基可選擇性地被一個或多個此中所定義之選擇性取代基取代。

名詞「醯基」意指 $-C(O)R$ -基團，其中 R 是烷基或芳基。醯基之例子包含直鏈或支鏈的烷醯基，如乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、2,2-二甲基丙醯基、己醯基、庚醯基、辛醯基、壬醯基、癸醯基、十一醯基、十二醯基、十三醯基、十四醯基、十五醯基、十六醯基、十七醯基、十八醯基、十九醯基和二十醯基；環烷羧基，如環丙羧基、環丁羧基、環戊羧基和環己羧基等；芳醯基，如苯甲醯基、甲苯醯基和萘醯基；芳烷醯基，如苯烷醯基（例如：苯乙醯基、苯丙醯基、苯丁醯基、苯異丁醯基、苯戊醯基和苯己醯基）和萘烷醯基（例如：萘乙醯基、萘丙醯基和萘丁醯基）。因為 R 可如上述者被選擇性取代，故「醯基」係用於意指選擇性被取代之醯基。

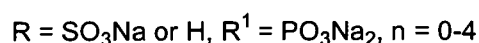
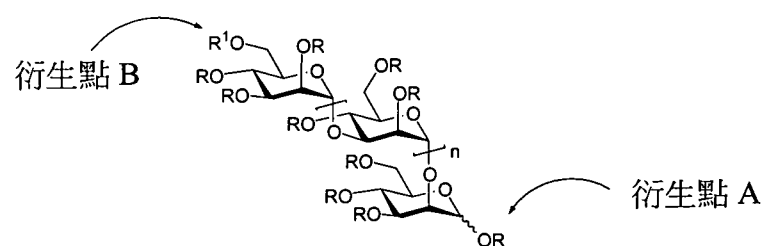
烷基、芳基或醯基之選擇性取代基包含鹵素（溴、氟、氯、碘）、羥基、 C_{1-6} 烷基（例如：甲基、乙基、丙基（正和異異構物））、 C_{1-6} 烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基（正和異異構物）、丁氧基（正、第二-和第三-異構物）、硝基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基（例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基（正和異異構物）胺基）、 C_{1-6} 二烷基胺基（例如：二甲基胺基、二乙基胺基、二異丙基胺基）、鹵甲基（例如：三氟甲基、三溴甲基、三氯甲基）、鹵甲氧基（例如：三氟甲氧基、三溴甲氧基、三氯甲氧基）和乙醯基。

5-6 員雜環包含如上述之芳香族 5-6 員雜環基（雜芳基）

和含有一個或多個（最佳 1 或 2 個）獨立選自 O、N、S 和 Se 的雜原子的非芳香族 5-6 員雜環基。其例子包含二噁烷基、吡喃基、四氫呋喃基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、硫嗎啉基和醣類。

根據本發明之化合物的硫化程度典型為至少 50%。也就是寡醣衍生物的 R 基團中至少 50% 含有 SO_3M 。硫化程度典型從 70 到 100%，並且較佳至少高達 90%。

式 II 之 PI-88 衍生物可藉由逐步合成的途徑製得或是利用已備妥之 PI-88 骨架（利用易於取得之化合物 8-11，參閱上述式 I）開始，並且進行其必要之修飾而製得。本發明者從 PI-88 (1) 之結構和其先驅物 (2) 的考慮決定，其有二處較佳之衍生點：在還原端 (A) 和非還原端之端點 6 的位置 (B)，如下結構式所示。



應要注意所有二、三、四和五醣（和更大）之衍生物都可利用相同之化學製造。但是五醣衍生物是最佳的，因它們生物活性最大 [1, 2, 5, 8, 13]。然後，使所有製得之衍生物去保護（典型上係利用 NaOMe 去乙醯化），並用磺化

劑如三氧化硫吡啶錯合物或三氧化硫三甲基胺錯合物將所得多元醇磺化。

如上所示，根據本發明之化合物具有預防或治療哺乳動物個體肇因於血管增生、轉移、發炎、凝血、血栓、血液中三酸甘油酯過高、微生物感染或心血管疾病的障礙之效用。該化合物對人類上述疾病之治療具有特別效用。如下面段落所揭示者，該化合物典型係以醫藥組成物之成分投予。如以下將顯示者，該化合物顯示與 PI-88 本身類似或更佳之活性。

口服投藥之醫藥組成物可以是錠劑、膠囊、藥粉或液體型。錠劑可含有固態載體如明膠或佐藥或惰性稀釋劑。液態醫藥組成物通常含有液態載體，如水、石油、動物或植物油、礦物油或合成油。也可包含生理食鹽溶液或二醇類，如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。這類組成物和製備通常包含至少 0.1 重量 % 之化合物。

腸道外投藥包含下列途徑之投藥：靜脈、皮膚或皮下、鼻腔、肌肉內、眼內、經上皮、腹腔內和局部。局部投藥包含皮膚、眼、直腸、鼻腔，以及利用吸入或氣霧方式投予。於靜脈、皮膚或皮下注射，或注射於必須治療之區域，該活性成分是腸道外可接受之水溶液的形式，其無熱源並具有適當之 pH 值、等滲透壓性及穩定性。熟習該項技術者將能使用例如主題化合物或其衍生物來製備適合之溶液。

除了該至少一種化合物和載體或稀釋劑之外，根據本發明之組成物可進一步含有醫藥或獸醫上可接受之賦形劑、緩衝劑、安定劑、等滲透壓劑、防腐劑或抗氧化劑，或熟悉該

項技術者已知之任何其他物質。該技術人員將知道這類物質應該無毒性，並且應該不阻礙化合物之功效。任何添加物之確切的本質可依據該組成物投予之途徑而定：也就是該組成物是否要口服或腸道外投予。關於緩衝劑，水性組成物典型含有這類物質，如此以維持此組成物於接近生理之 pH 值，或是至少於一個 pH 值約 5.0 到 8.0 的範圍。

根據本發明之組成物，除了該至少一種化合物外，也可含有活性成分。這類成分主要依據其功效而選用，如抑制血管增生、抑制轉移、消炎、抗凝血、抗微生物和抗血栓劑，以及有效對抗血液中三酸甘油酯過高和心血管疾病之劑，但也可依據其對抗任何相關情況之功效而選用。

根據本發明之醫藥或獸醫組成物，在考量之特別情況需要時，可以預防上有效或治療上有效之量投予個體。經由組成物所投予至少一種化合物之確切量，以及投藥的比率及時程，將依照被治療症狀的本質和嚴重度或所需預防性治療而定。治療處方，如劑量和類似者之決定，係於負責照顧該個體的開業醫師或獸醫之技術範疇內。但是典型投予人類個體之組成物係包含每公斤體重約 0.01 和 100 毫克之間，較佳是在約 0.1 和 10 毫克/每公斤體重之間的化合物。

化合物可以其醫藥或獸醫上可接受之衍生物被包含於組成物中。如此中所用之化合物的「衍生物」，係包含鹽、含有金屬離子如 Mn^{2+} 和 Zn^{2+} 的配位錯合物、酯類，如於活體內水解之酯類，自由酸或鹼、水合物或是前驅藥物。具有酸基之化合物，如磷酸酯或硫酸酯，可與鹼金屬或鹼土金屬如

Na、K、Mg 和 Ca，以及與有機胺，如三乙胺和三(2-羥乙基)胺形成鹽。具有鹼基之化合物，如胺基，與無機酸，如氫氯酸、磷酸或硫酸，或有機酸，如乙酸、檸檬酸、苯甲酸、反丁烯二酸或酒石酸之間也可形成鹽類。具有酸基和鹼基二者之化合物可以形成內鹽。

使用熟悉該項技術者已知之技術，可於存在於化合物之羥基或羧酸與適當羧酸或醇反應配對物之間形成酯類。

本發明化合物的前驅藥物衍生物可於活體內或活體外轉變成母體化合物。典型地，母體化合物的至少一種生物活性在該化合物之前驅藥物形式可被壓抑，並且可經由將該前驅藥物轉化成其母體化合物或其代謝物而活化。前驅藥物的例子如糖脂衍生物，其中一個或多個脂部分被提供成該部分之取代基，導致該化合物自由型的釋出，此係利用具有磷脂酶活性之酵素的裂解作用。本發明化合物的前驅藥物包含保護基之使用，其可於活體內除去而釋出活性化合物或用以抑制該藥物之清除。熟悉該項技術者已知適合之保護基，並且包含乙酸酯基。

也如上所示，根據本發明之化合物具有製造預防或治療哺乳動物個體肇因於血管增生、轉移、發炎、凝血/血栓、微生物感染、血液中三酸甘油酯過高和/或心血管疾病的障礙用藥劑之效用。熟悉該項技術者已知製造這類藥劑之方法，以及包含用於製造上述醫藥組成物的方法。

現在將提出根據本發明化合物之合成途徑的一般敘述。為簡化起見，除非另外顯示，所有的反應方案、圖和表，R¹

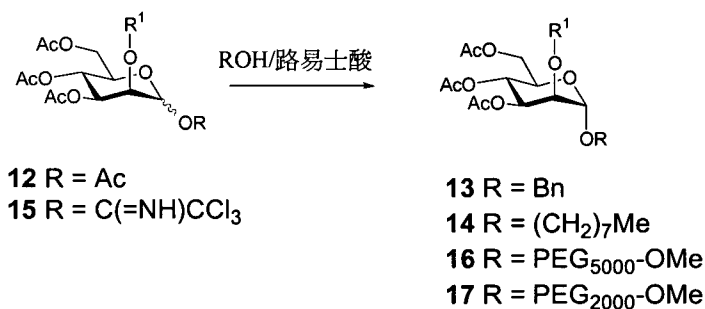
代表 α -(1 $\rightarrow$ 3)-鍵結之 Man_4 四糖部分（有或沒有端點 6-O-磷酸基）。

一般方法

PI-88 之糖苷衍生物（O-、S-和 C-糖苷）

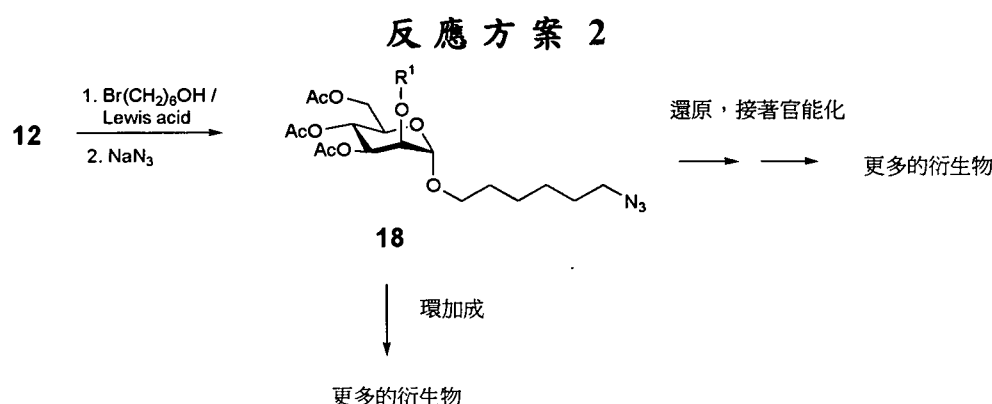
藉由活化糖基化用寡糖（有或沒有端點 6-O-磷酸基）並利用適當醇類將它縮合可容易地製備糖苷衍生物。適合的方法是路易士酸催化或促進的過乙醯化糖類如 12 和醇受體例如產生 13 和 14 之反應。當需要一種較不反應之受體時，就需要製備一種較具反應性之糖基供體，例如：使用三氯乙醯亞胺化物 15 製備 PEG 化之衍生物 16 和 17（反應方案 1）。

反應方案 1



多種其他類型之供體都是該項技術中已知者，並且適合作為供體，例如：硫糖苷、鹵化物、正戊烯基糖苷、硒糖苷等。熟悉該項技術者將瞭解可利用文獻已知之類似或相關方法，例如：利用適當之硫醇（或硫醇衍生物）或一種已知之碳親核體（如烯丙基三甲基矽烷或一種適當的酚）與經適當活化之供體來製備 S-和 C-糖苷。之後該產物就可容易地去乙醯化和磺化。糖基化作用之產物可以是單一首旋異構物（ α 或 β ）或是二種首旋異構物的混合物。純的 α 和 β 首旋異構

物和首旋異構物混合物二者都適於隨後之轉化作用。這也適用於下面段落所敘述之經由首旋異構中心的操控取得之其他衍生物。因此，當表示成單一首旋異構物時，其意味相對之首旋異構物或二種首旋異構物的混合物也是所請求者。熟悉該項技術者將會很清楚此最初形成之糖苷，依照糖苷配基之性質而定，可進一步做衍生。舉例言之，如果使用 2-溴己醇作為該醇，則產物可轉變成疊氮化物（18）。這是一種非常多功能之化合物（反應方案 2），並且可進一步官能化，例如用含有適當親偶極體之化合物進行環加成反應。或者，可使疊氮化物還原成胺，再進一步官能化，例如利用烷基化作用、醯化作用、4-組分 Ugi 縮合反應等。

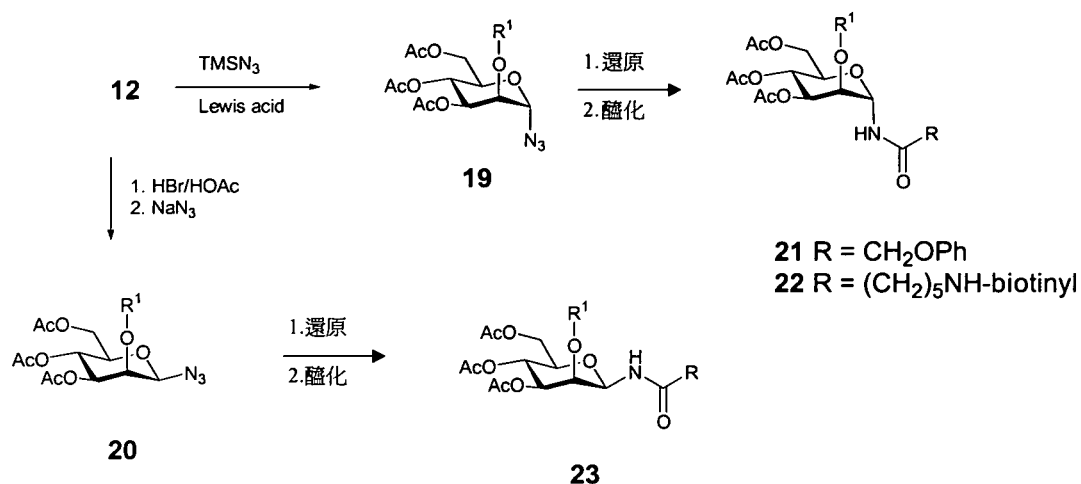


N-鍵結衍生物

從 12，用 TMSN_3 的路易士酸催化反應產生疊氮化物 19（主要是 α ）。或者，利用 α -溴化物之起始合成，再以 NaN_3 取代（反應方案 3），可完全形成 β -疊氮化物 20。舉例來說，該溴化物也可用作製備硫糖苷或異硫氰酸酯的中間物。疊氮化物可原樣經去保護和磺化，或可被還原及用各種醯基

氯予以醯化，以提供一系列糖基醯胺（反應方案 3）。

反應方案 3



非還原端衍生物

衍生反應也可於非還原端進行，例如：使用磷酸化寡醣（可個別或以混合物使用）並藉由磷酸基衍生，如製備磷酸酯或磷酸醯胺。事實上，也可製備適當之化合物，其中藉由相似或相異官能基也使還原端被衍生。

已經概括地說明本發明，現在將提供化合物之非侷限性實施例、其合成和其生物活性。

【實施例】

中性甘露-寡醣

(a) 根據文獻步驟 [17]，藉由尺寸排除色層分析法，從 *P. holstii* NRRL Y-2488 的細胞外磷酸甘露聚糖的弱酸催化水解之中性片段分離出甘露-寡醣 (**8**) α-D-Man-(1→2)-D-Man、(**9**) α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→2)-D-Man、(**10**) α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→2)-D-Man 和 (**11**)

α -D-Man-(1 $\rightarrow$ 3)- α -D-Man-(1 $\rightarrow$ 3)- α -D-Man-(1 $\rightarrow$ 3)- α -D-Man-(1 $\rightarrow$ 2)-D-Man。或者，如實施例 1（參閱下文）所述者以逐步方式從單糖結構單元合成寡糖 8-11。

（b）或者，使中性片段直接乙醯化（過量 Ac_2O /吡啶），並且藉由快速色層分析法（矽凝膠）分離出個別過乙醯化寡糖，以及以這個型態直接用於下一步驟。

（c）在另一種方法中，將（b）之過乙醯化混合物直接用於下一步驟，然後利用快速色層分析法分離出個別產物。

去乙醯化之一般步驟

過乙酸酯於無水甲醇之溶液（0.1M）係用甲醇鈉於甲醇之溶液（1.35M，0.2-0.6eq）處理。在室溫下攪拌該混合物 1-3 小時（用 TLC 監測）。加入酸性樹脂 AG[®]-50W-X8（H⁺型）調整 pH 值=6-7，過濾該混合物，並且用甲醇沖洗樹脂。將合併的濾液和洗滌液於真空濃縮及徹底乾燥，得到多元醇產物。

磺化之一般步驟

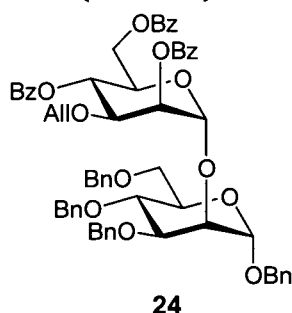
將多元醇和 $\text{SO}_3 \cdot$ 三甲胺或 $\text{SO}_3 \cdot$ 吡啶錯合物（每醇 2eq）於 DMF 的混合物加熱（60°C，o/n）。將冷卻（r.t.）之反應混合物用 MeOH 處理，然後利用加入 Na_2CO_3 （10% w/w）使其呈鹼性（pH > 10）。過濾混合物，並使濾液蒸發及共蒸發（ H_2O ）。將此粗製多硫酸化物質溶於 H_2O ，並進行尺寸排除色層分析法（參閱下文），以獲取硫酸化產物。若需要，於冷凍乾燥後，讓產物通過離子交換樹脂管柱（AG[®]-50W-X8、Na⁺型、1×4 公分、去離子 H_2O 、15 毫升），使產

物均勻轉化成鈉鹽型。讓收集之溶液蒸發和冷凍乾燥，以得到呈無色玻璃狀或白色粉狀之最後產物。

尺寸排除色層分析法

尺寸排除色層分析係通過 5×100 公分管柱中之生物凝膠 P-2 並且以流速 2.8 毫升/分之 0.1M $\text{NH}_4^+\cdot\text{HCO}_3^-$ 進行，收集 2.8 分鐘（7.8 毫升）的部分。這些部分係藉由噴點於矽凝膠板上並利用炭化顯色來分析碳水化合物含量利用，和/或藉由二甲基亞甲基藍測試來分析多荷電物種。最後，用 CE^{15} 檢驗這些部分之純度，並且將被認為不含鹽者收集並冷凍乾燥。在硫酸化不足之副產物或其他有機鹽雜質存在（通常只是微量，但常被偵測出）的情況，則應用 LH20 管柱色層分析法（2×95 公分、去離子水、1.2 毫升/分、每管 3.5 分鐘）以徹底清除它們。

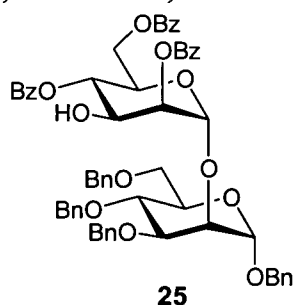
實施例 1：中性甘露-寡糖（8-11）從 *Pichia* 的全合成



苯甲基 2-O-(3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷（24）

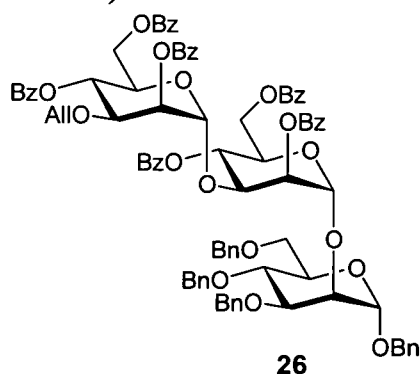
三氯乙醯亞胺酸 3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖酯〔26〕（902 毫克，1.21 毫莫耳）和苯甲基-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷〔27〕（723 毫克，1.34 毫

莫耳) 於 1,2-DCE (10 毫升) 之混合物, 係在氫氣下於分子篩 (1.0 克 3Å 粉末) 存在下攪拌 (30 分鐘)。在加入 TMSOTf (219 微升, 1.21 毫莫耳) 之前, 冷卻該混合物 (0°C) 並持續攪拌 (10 分鐘)。待一些時間後 (10 分鐘), 加入 Et₃N (100 微升), 並且過濾該混合物。讓溶劑蒸發, 並且使殘留物進行 FC (10-50% EtOAc/己烷), 以得到呈無色油之三苯甲酸酯 (24) (1.14 克, 84%)。¹H NMR (CDCl₃) 3.67-3.81, 3.88-3.95, 4.06-4.15, 4.30-4.35 (4 m, 12 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, OCH₂), 4.94-4.70 (m, 7 H; CH₂Ph), 4.84 (d, 1 H, *J*_{A,B} 10.8 Hz; AB 四重峰的 A), 4.93-4.96, 5.04-5.09 (2 m, 2 H; =CH₂), 5.02 (d, 1 H, *J*_{1,2} 1.9 Hz; H-1^I), 5.24 (d, 1 H; *J*_{1,2} 1.9 Hz; H-1^{II}), 5.59-5.69 (m, 1 H; =CH), 5.72 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 3.1 Hz; H-2^{II}), 5.75 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 9.8, *J*_{4,5} 9.9 Hz; H-4^{II}), 7.09-7.58, 7.97-8.06 (2 m, 35 H; Ar). ¹³C NMR (CDCl₃) 61.50, 63.49 (2 C; C-6^I, -6^{II}), 68.63, 69.17, 69.31, 69.46, 69.64, 71.08, 72.04, 72.64, 73.60, 74.73, 75.30, 75.38 (13 C; C-3^I, -4^I, -5^I, -2^{II}, -3^{II}, -4^{II}, -5^{II}, OCH₂, CH₂Ph), 79.97 (C-2^I), 98.52, 99.60 (C-1^I, -1^{II}), 117.67 (=CH₂), 127.70-138.43 (43 C; =CH, Ar), 165.61, 165.69, 166.42 (3 C; C=O)。



苯甲基 2-O-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷 (25)

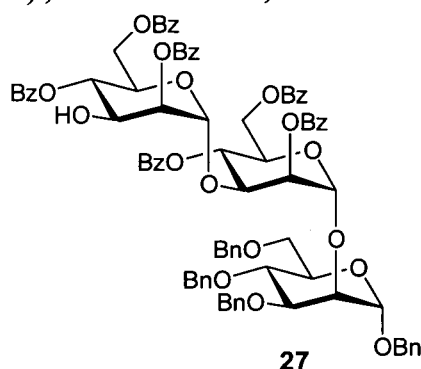
將 PdCl_2 (40 毫克) 加到烯丙醚 (24) (1.09 克, 0.97 毫莫耳) 於 MeOH (10 毫升) 和 1,2-DCE (10 毫升) 之溶液中, 並且加熱該合併的混合物 (70°C , 40 分鐘)。那段時間後, 蒸發溶劑, 並且使殘留物進行 FC (20-30% EtOAc /己烷), 以得到呈無色油之醇 (25) (0.96 克, 91%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 3.68-3.81, 3.97-4.06, 4.32-4.71 (3 m, 18 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, CH_2Ph), 4.84 (d, 1 H, $J_{\text{A,B}}$ 12 Hz; AB 四重峰的 A), 5.05 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz; H-1^I), 5.26 (d, 1 H; $J_{1,2}$ 1.9 Hz; H-1^{II}), 5.61 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3.3 Hz; H-2^{II}), 5.67 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.8, $J_{4,5}$ 9.9 Hz; H-4^{II}), 7.13-7.40, 7.48-7.59, 7.98-8.06 (3 m, 35 H; Ar). ^{13}C NMR (CDCl_3) 60.61, 63.32 (2 C; C-6^I, -6^{II}), 69.06, 69.12, 69.25, 69.44, 70.45, 72.14, 72.65, 72.77, 73.48, 74.79, 75.48, 75.47, 76.23 (13 C; C-3^I, -4^I, -5^I, -2^{II}, -3^{II}, -4^{II}, -5^{II}, OCH_2 , CH_2Ph), 79.66 (C-2^I), 98.34, 99.40 (C-1^I, -1^{II}), 127.70-138.47 (42 C; Ar), 165.97, 166.36, 166.97 (3 C; C=O)。



苯甲基 2-O-[(3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷 (26)

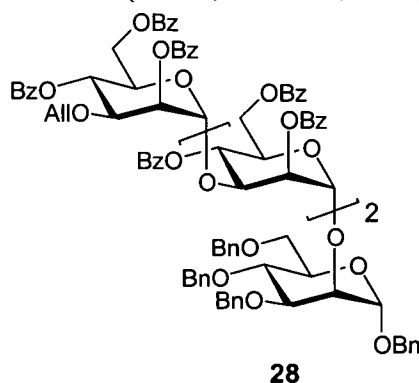
三氯乙醯亞胺酸 3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖酯 (742 毫克, 1.01 毫莫耳) 和醇 (25) (908 毫克, 0.84 毫莫耳) 於 1,2-DCE (10 毫升) 之混合物, 係於氬氣下於分子篩 (1.0 克 3Å 粉末) 存在下攪拌 (30 分鐘)。在加入 TMSOTf (181 微升, 1.01 毫莫耳) 之前, 冷卻該混合物 (0°C) 並持續攪拌 (10 分鐘)。一段時間後 (10 分鐘), 加入 Et₃N (100 微升), 並且過濾該混合物。使溶劑蒸發, 並且讓殘留物進行 FC (10-50% EtOAc/己烷), 以得到呈無色油之六苯甲酸酯 (26) (1.26 克, 90%)。¹H NMR (CDCl₃)

3.51-3.56, 3.66-4.06, 4.23-4.27, 4.30-4.42, 4.47-4.72, 4.78-4.86 (6 m, 26 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, -3^{III}, -5^{III}, -6a^{III}, -6b^{III}, OCH₂, =CH₂, CH₂Ph), 5.04 (d, 1 H, *J*_{1,2} 1.7 Hz; H-1^I), 5.15 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 1.8, *J*_{2,3} 2.7 Hz; H-2^{II}), 5.26 (d, 1 H; H-1^{II}), 5.28 (d, 1 H, *J*_{1,2} 1.7 Hz; H-1^{III}), 5.33-5.43 (m, 1 H; =CH), 5.77-5.82 (m, 2 H; H-4^{II}, -2^{III}), 5.92 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 9.5, *J*_{4,5} 9.8 Hz; H-4^{III}), 7.00-7.61, 7.80-8.19 (2 m, 50 H; Ar)。



苯甲基 2-O-[(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷 (27)

將 PdCl_2 (40 毫克) 加到烯丙醚 (26) (394 毫克, 241 微莫耳) 於 MeOH (10 毫升) 和 1,2-DCE (10 毫升) 之溶液中, 並加熱該合併的混合物 (70°C , 60 分鐘)。該段時間後, 蒸發溶劑, 且讓殘留物進行 FC (20-30% EtOAc /己烷), 以得到呈無色油之醇 (27) (317 毫克, 84%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.67-3.82, 3.91-3.99, 4.01-4.21, 4.29-4.71 (4 m, 21 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, -3^{III}, -5^{III}, -6a^{III}, -6b^{III}, CH_2Ph), 4.83 (d, 1 H, $J_{A,B}$ 10.9 Hz; AB 四重峰的 A), 5.03-5.05 (m, 2 H; H-1^I, -2^{II}), 5.25-5.28 (m, 2 H; H-1^{II}, -1^{III}), 5.63 (dd, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.9 Hz; H-4^{II}), 5.77 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.0, $J_{2,3}$ 3.1 Hz; H-2^{III}), 5.92 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.7, $J_{4,5}$ 9.9 Hz; H-4^{III}), 6.99-7.62, 7.80-8.16 (2 m, 50 H; Ar)。

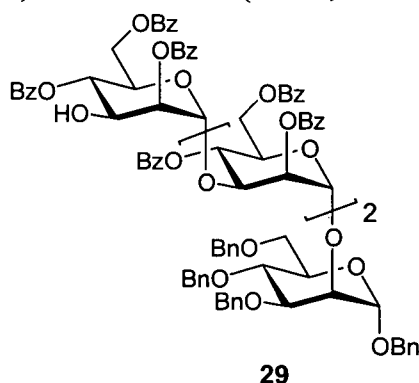


苯甲基 2-O-[(3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-

(1→3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷 (28)

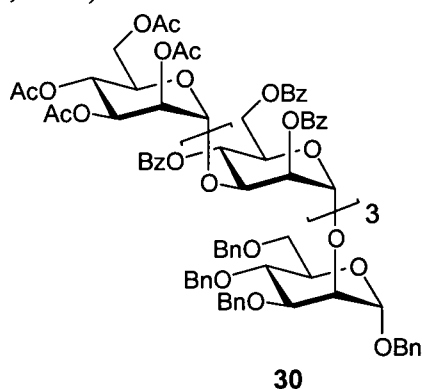
三氯乙醯亞胺酸 3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖酯 (102 毫克, 138 微莫耳) 和醇 (27) (135 毫克, 86.5 微莫耳) 於 1,2-DCE (6 毫升) 之混合物, 係在氫氣下於分子篩 (100 毫克 3Å 粉末) 存在下攪拌 (30 分鐘)。在加入 TMSOTf (25 微升, 138 微莫耳) 之前, 讓混合物冷卻 (0°C) 並持續攪拌 (10 分鐘)。一段時間後 (10 分鐘), 加入 Et₃N (100 微升), 並且過濾該混合物。蒸發溶劑, 並將此殘留物進行 FC (10-50% EtOAc/己烷), 以得到呈無色油之九苯甲酸酯 (28) (173 毫克, 94%)。¹H NMR (CDCl₃)

3.44-3.49, 3.60-3.99, 4.05-4.16, 4.42-4.44, 4.48-4.68, 4.73-4.77 (6 m, 30 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, -3^{III}, -5^{III}, -6a^{III}, -6b^{III}, -3^{IV}, -5^{IV}, -6a^{IV}, -6b^{IV}, OCH₂, =CH₂, CH₂Ph), 4.83 (d, 1 H, *J*_{A,B} 10.9 Hz; AB 四重峰的 A), 5.01-5.04 (m, 2 H; H-1^I, -2^{III}), 5.19-5.23 (m, 1 H; H-2^{II}), 5.27-5.40 (m, 4 H; H-1^I, -1^{II}, -1^{III}, =CH₂), 5.61 (dd, 1 H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.9 Hz; H-4^{IV}), 5.77 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 2.0, *J*_{2,3} 3.1 Hz; H-2^{IV}), 5.90-5.96 (m, 2 H; H-4^{II}, -4^{III}), 7.01-7.56, 7.70-8.16 (2 m, 65 H; Ar)。



苯甲基 2-O-[(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-3,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖苷 (29)

將 PdCl_2 (30 毫克) 加到烯丙醚 (28) (155 毫克, 70.4 微莫耳) 於 MeOH (5 毫升) 和 1,2-DCE (5 毫升) 之溶液中, 並且加熱該合併的混合物 (70°C , 40 分鐘)。在這段時間後, 蒸發溶劑, 並且讓殘留物進行 FC (20-40% EtOAc /己烷), 以得到呈無色油之醇 (29) (97 毫克, 64%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 3.67-3.82, 3.90-4.10, 4.24-4.68 (3 m, 26 H; $\text{H-2}^{\text{I}}, -3^{\text{I}}, -4^{\text{I}}, -5^{\text{I}}, -6\text{a}^{\text{I}}, -6\text{b}^{\text{I}}, -3^{\text{II}}, -5^{\text{II}}, -6\text{a}^{\text{II}}, -6\text{b}^{\text{II}}, -3^{\text{III}}, -5^{\text{III}}, -6\text{a}^{\text{III}}, -6\text{b}^{\text{III}}, -3^{\text{IV}}, -5^{\text{IV}}, -6\text{a}^{\text{IV}}, -6\text{b}^{\text{IV}}, \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.84 (d, 1 H, $J_{\text{A,B}}$ 11.2 Hz; AB 四重峰的 A), 4.86 (d, $J_{1,2}$ 1.8 Hz; H-1^{I}), 4.90 (dd, 1 H; $J_{1,2}$ 1.8, $J_{2,3}$ 3.1 Hz; H-2^{III}), 5.03 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 1.5 Hz; H-1^{IV}), 5.22 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.1, $J_{2,3}$ 2.6 Hz; H-2^{II}), 5.27-5.29 (m, 2 H; $\text{H-1}^{\text{III}}, -1^{\text{IV}}$), 5.46 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.7, $J_{4,5}$ 9.9 Hz; H-4^{IV}), 5.79 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 2.9 Hz; H-2^{IV}), 5.90-5.96 (m, 2 H; $\text{H-4}^{\text{II}}, -4^{\text{III}}$), 7.01-7.56, 7.68-8.16 (2 m, 65 H; Ar)。



苯甲基 2-O-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)]-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷 (30)

三氯乙醯亞胺酸 2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-甘露吡喃糖酯 [28] (39 毫克, 78 微莫耳) 和醇 (29) (85 毫克, 39 微莫耳) 於 1,2-DCE (3 毫升) 之混合物, 係在氫氣下於分子篩 (100 毫克 3Å 粉末) 存在下攪拌 (30 分鐘)。在加入 TMSOTf (14.2 微升、78 微莫耳) 之前, 使混合物冷卻 (0 °C) 並持續攪拌 (10 分鐘)。一段時間後 (30 分鐘), 加入 Et₃N (100 微升), 並且過濾該混合物。蒸發溶劑, 並使該殘留物進行 FC (30-60% EtOAc/己烷), 以得到呈無色油之四乙酸酯 (30) (85 毫克, 87%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.82-2.04 (4s, 各 3H; CH₃CO), 3.67-3.95, 4.05-4.72, 4.82-5.03, 5.21-5.28, 5.69-5.50 (m, 43H; H-1^{I-IV}, -2^{I-IV}, -3^{I-IV}, -4^{I-IV}, -5^{I-IV}, -6ab^{I-IV}, CH₂Ph), 7.01-7.56, 7.68-8.16 (2m, 65H; Ar)。

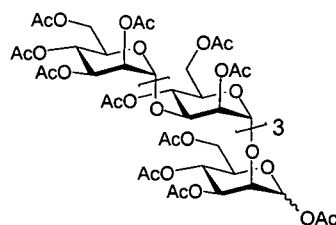
甘露寡糖 (25, 27, 29, 30) 去保護之一般步驟

(A) 將一小塊鈉加入四苯甲醚 (25, 27, 29, 30) 於 MeOH 和 THF 之溶液中, 並且攪拌該合併的混合物 (r.t., o/n)。這段時間之後, 用杜威克斯 (Dowex) 50X8 樹脂 (H⁺) 型中和該混合物並過濾之。讓溶劑蒸發及共蒸發 (MeOH),

並且不用進一步純化即用於下列反應。

(B) 將 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (C 上 10%) 加到 (A) 所得粗產物於含有微量 AcOH (50 微升) 之 THF 和 H_2O 之溶液，並且在氫氣下 (100 p.s.i., 3 小時) 劇烈攪拌該合併的混合物。這段時間後，過濾該混合物，並蒸發溶劑。使殘留物進行凝膠過濾色層分析 (生物膠 P2, H_2O , 60 毫升/小時)，冷凍乾燥後，得到呈無色粉末之甘露寡糖 (8-11)。化合物 8-11 與上述從 *Pichia* 水解分離出者在所有方面都相同。

實施例 2：多硫酸化苯甲基糖苷 (PG500)



12

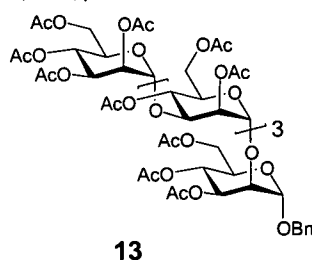
過乙酸酯 12

將五糖 11 (1.03 克, 95% M5)、乙酸鈉 (1.2 克) 和乙酸酐 (50 毫升) 邊加熱邊攪拌，於乾燥管內 140°C 下隔夜。讓混合物冷卻到室溫，蒸發至乾燥，倒入 EtOAc 中，用鹽水 ($\times 3$) 沖洗，並且進行快速色層分析 (40 克矽凝膠, 80:20 $\text{EtOHc}:\text{Hx}$)，以得到 810 毫克的過乙酸酯 12，為帶有較不純物質的玻璃狀物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.14 (d, 0.84H, $J=2.0$, αH1^1), 5.71 (d, 0.16H, $J=0.9$, βH1^1), 5.30-5.10 (m, 8H), 5.00-4.85 (m, 7H), 4.25-3.70 (m, 19H), 2.20-1.90 (m, 51H)。 $\text{C}_{64}\text{H}_{87}\text{O}_{43}[\text{M}+\text{H}]^+$ 之 HRMS 計算值 1543.4623，實測值

1543.4599。

過乙酰化寡糖之直接糖基化的一般步驟

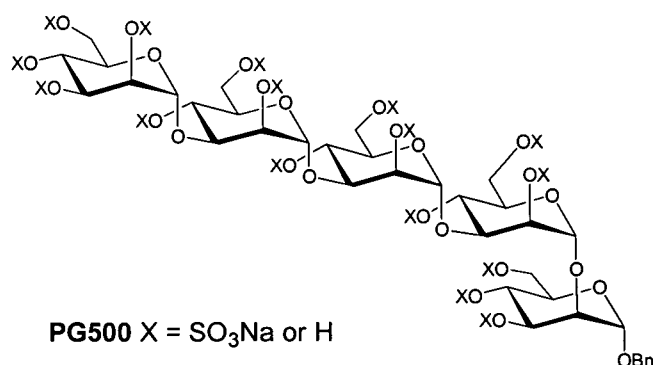
在過乙酸酯（例如 **12**）（1 eq）於 3 Å MS 乾燥的 DCM（0.03M）的溶液加入該醇（6 eq）。於一些情況中，加入微量粉狀之 3 Å MS。加入三氟化硼乙醚合物（4 eq），並在氬氣下，於 60°C 或 75°C，持續攪拌該混合物 2 到 26 小時。冷卻該混合物，並加入三乙胺。用二氯甲烷稀釋該混合物，用飽和碳酸鈉水溶液沖洗，並乾燥（無水 MgSO_4 ）。過濾乾燥之溶液，並用二氯甲烷沖洗濾餅。將合併的濾液和沖洗液濃縮，倒在矽凝膠上，利用快速色層分析法純化（矽凝膠，使用己烷-EtOAc 6:1 到 1:4 梯度沖提），於高真空下蒸發和乾燥後得到所需之糖苷。



苯甲基糖苷 **13**

使用 **12** 和苯甲醇進行糖基化作用，以得到呈無色膠之產物（**13**），108 毫克，46%（ $R_f=0.32$ ，己烷-EtOAc=1:3）。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.35-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 5.30-5.12 (m, 8H), 5.00-4.85 (m, 8H), 4.68 (AB 四重峰, 1H, $J = 11.8$) and 4.50 (AB 四重峰, 1H, $J = 11.8$, PhCH_2O), 4.27-3.74 (m, 19H), 2.14(4), 2.13(5), 2.13, 2.10, 2.08(4), 2.07(9),

2.07(6), 2.06(9), 2.06(6), 2.06 (2 $\times$), 2.02, 2.00, 1.99, 1.97, 1.94 (15s, 48H, 16 $\times$ Ac); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.0, 170.5(3), 170.5(1), 170.5(0), 170.4, 170.3, 170.2, 170.0(4), 170.0(2), 169.8(9), 169.8(8), 169.7, 169.6, 169.5(6), 169.4(6) 和 169.3 (總共 16 $\times$ CO), 136.1 (*ipso*- C_6H_5), 128.5, 128.2 和 127.9 (*o*, *m*, *p*- C_6H_5), 99.2 (2C), 98.9, 98.8, 97.3 (5 $\times$ 糖-C1), 76.7, 75.1, 74.9(9), 74.9(7), 71.1, 70.9, 70.8, 70.2, 69.7, 69.5(9), 69.5(6), 69.4(2), 69.3(7), 69.2, 68.6, 68.3, 67.1, 66.7(3), 66.6(7), 66.1, 65.5, 62.4, 62.1, 61.9, 61.6 和 60.2 (26C, 25 $\times$ 糖碳, 不包括 5 $\times$ 糖-C1 和 苯甲基 CH_2), 20.9, 20.8(2), 20.8(0), 20.7(8), 20.7, 20.6, 20.5(4), 20.5(1), 20.4(9) 和 20.4(6) (10C, 16 $\times$ Ac)。

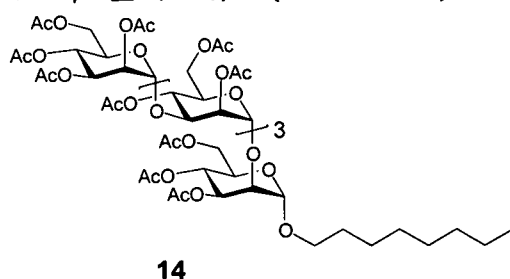


多硫酸化苯甲基糖苷 (PG500)

根據一般步驟將化合物 13 去乙酰化 (多元醇 $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{O}_{26}[\text{M}+\text{H}]^+$ 之 HRMS 計算值 919.3296, 實測值 919.3279) 和磺化, 得到呈白色粉末之產物 (PG500), 76.1 毫克, 44%。 ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 7.35-7.26 (m, 5H, C_6H_5), 5.32 (s, 1H), 5.30 (d, 1H, $J = 1.2$), 5.26 (d, 1H, $J = 2.0$),

5.24 (d, 1H, $J = 1.6$), 5.05 (dd, 1H, $J = 2.8, 2.0$), 5.00 (d, 1H, $J = 2.0$), 4.87-4.85 (m, 2H), 4.68-4.34 (m, 12H), 4.32-3.86 (m, 17H); ^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz) δ 137.0, 129.5, 129.4, 129.1, 100.5(9), 100.5(6), 100.2, 97.9, 93.8, 76.9, 76.8, 75.6, 75.5(3), 75.4(8), 74.4, 73.8, 73.1, 73.0, 72.8, 72.7, 71.8, 71.3, 70.7, 70.6, 70.4, 69.9, 69.8, 69.7, 68.0, 67.8, 67.5, 66.6, 66.3(7), 66.3(5)。

實施例 3：多硫酸化辛基糖苷 (PG501)

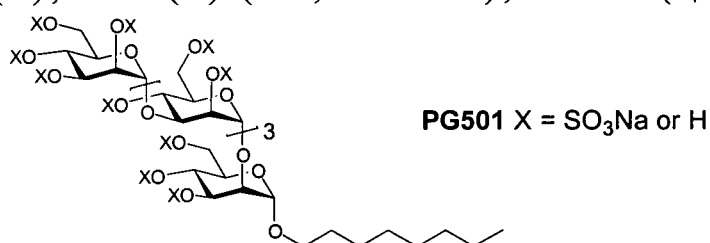


辛基糖苷 14

利用 12 和辛醇進行糖基化作用，以得到呈無色膠狀之產物 (14)，207 毫克，66% ($R_f=0.41$ ，己烷-EtOAc=1:3)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.23-5.09 (m, 8H), 4.96-4.82 (m, 8H), 4.23-3.71 (m, 19H), 3.59 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.8$, OCH_2R), 3.35 (dt, 1H, $J = 9.4, 6.8$, OCH_2R), 2.11, 2.10(2), 2.09(8), 2.06, 2.05, 2.04(4), 2.04(1), 2.03(8), 2.03, 2.02, 2.01, 1.99(3), 1.98(8), 1.96, 1.94 和 1.90 (16s, 48H, $16 \times \text{Ac}$), 1.52 (五重峰, 2H, $J = 7.2$, CH_2), 1.27-1.18 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 0.80 (t, 3H, $J = 7.2$, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.4(0) (2C), 170.3(8) (2C), 170.3, 170.2, 170.1, 169.9 (2C), 169.8(2),

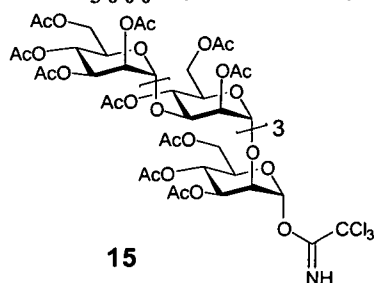
169.7(5), 169.6, 169.5, 169.4(4), 169.3(5), 169.3 (16 × CO, 3 重疊), 99.1 (2C), 98.8, 98.7, 98.0 (5 × 糖-C1), 77.0, 75.0, 74.8(3), 74.7(5), 71.0, 70.8, 70.7, 70.1, 69.4(9), 69.4(7), 69.3(0), 69.2(7), 69.2, 68.3, 68.2(0), 68.1(6), 67.2, 66.6(4), 66.6(0), 66.1, 65.4, 62.4, 62.3, 61.8 和 61.5 (25C, 糖碳, 不包括糖-C1 和 辛基-CH₂O), 31.5, 29.1, 29.0, 28.9, 25.9, 22.4 (6 × 辛基-CH₂), 20.7(3), 20.7(0), 20.6(7), 20.6, 20.5, 20.4(3), 20.4(0), 20.3(9), 20.3(7) (9C, 16 × Ac), 13.85 (辛基-CH₃)。



根據一般步驟將 **14** 去乙醯化 (多元醇 C₃₈H₆₉O₂₆[M+H]⁺ 之 HRMS 計算值 941.40784, 實測值 941.4060) 和磺化, 以得到呈白色粉末之產物 (**PG501**), 195 毫克, 72%。¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 5.33 (s, 1H), 5.29 (d, 1H, J = 1.6), 5.24 (d, 1H, J = 1.6), 5.21 (d, 1H, J = 1.6), 5.03 (dd, 1H, J = 2.8, 2.0), 4.87 (d, 1H, J = 1.6), 4.86-4.83 (m, 2H), 4.70-3.92 (m, 27H), 3.59 (dt, 1H, J = 9.6, 7.0), 3.44 (dt, 1H, J = 9.6, 7.0), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 10H), 0.678 (t, 3H, J = 7.2); ¹³C NMR (D₂O, 100 MHz) δ 100.5, 100.4, 100.1, 100.0, 99.0, 98.4(1), 98.3(8), 98.3(6), 98.3(5), 76.8(5), 76.7(9), 76.7, 76.6, 76.5(2), 76.4(7), 76.0, 75.4(0), 75.3(5), 75.3, 75.2, 74.3, 73.0(5),

72.9(9), 72.7, 72.6, 71.7, 70.4, 70.2, 69.8(4), 69.7(5), 69.6, 69.1, 67.8(5), 67.7(7), 66.5, 66.2, 31.5, 30.0, 28.8, 25.8, 22.5, 14.0。

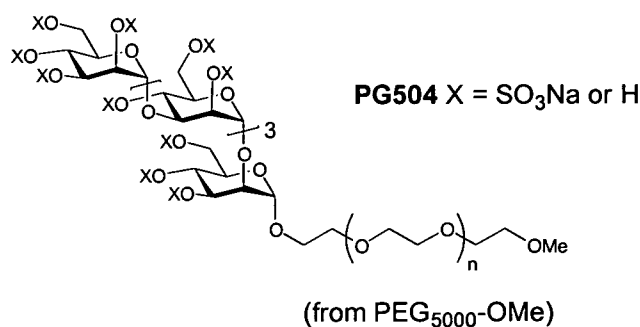
實施例 4：多硫酸化 PEG₅₀₀₀ (PG504)



亞胺酸酯 15

(A) 將乙酸酯 (12) (68 毫克, 51 微莫耳) 和 BnNH_2 (17 微升, 152 微莫耳) 於 THF (2 毫升) 的混合物攪拌 (r.t.) 一段時間 (2 天)。用 CHCl_3 (20 毫升) 稀釋該混合物, 並進行處理。讓有機相蒸發和共蒸發 (2×10 毫升 MeCN), 然後不用進一步純化即用於下列反應。

(B) 將 DBU (10 微升, 6.7 微莫耳) 加到該粗產物 (從 A 取得) 和三氯乙腈 (1.0 毫升, 10 毫莫耳) 於 1,2-DCE (4 毫升) 之溶液中, 並攪拌該合併的混合物 ($0^\circ\text{C} \rightarrow 12^\circ\text{C}$, o/n)。使該混合物濃縮, 且使殘留物進行 FC (50-90% EtOAc/己烷), 以得到呈淡黃色油之 15 (35 毫克, 48%, 2 步驟)。
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H, NH), 6.32 (d, 1H, $J=2.0$, H1^1), 5.36-5.13 (m, 8H), 5.00-4.90 (m, 6H), 4.26-3.75 (m, 20H), 2.15-1.94 (m, 48H)。

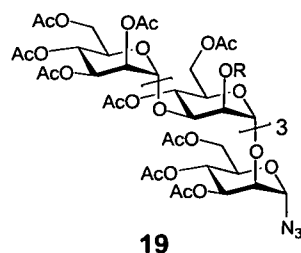


多硫酸化 PEG₅₀₀₀ (PG504)

(A) 亞胺酸酯 **15** (33 毫克, 20.2 微莫耳) 和 PEG₅₀₀₀-單甲基醚 (151 毫克, 30.3 微莫耳) 於 1,2-DCE (3 毫升) 之混合物, 係在氫氣下於分子篩 (50 毫克 3Å 粉末) 存在下攪拌 (10 分鐘)。在加入 TMSOTf (5 微升, 2.8 微莫耳) 之前, 使該混合物冷卻 (-20°C) 持續攪拌 (10 分鐘)。一段時間後 (20 分鐘), 加入 Et₃N (10 微升), 並且過濾該混合物。使溶劑蒸發, 並使殘留物進行 FC (0-7.5 % MeOH/CHCl₃), 以得到呈無色玻璃之 **16** (104 毫克, 80%, 根據平均 Mr 6483)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.28-4.87 (m, 14H), 4.43-3.42 (m, 829H), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.15-1.94 (m, 48H)。

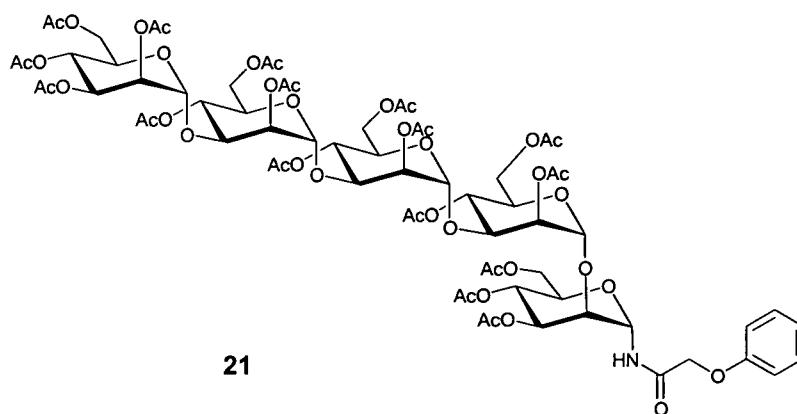
(B) 根據一般步驟將 **16** (104 毫克, 16 微莫耳) 去乙酰化, 以得到呈無色蠟之 Man₅-PEG₅₀₀₀-OMe (82 毫克, 89 %, 根據平均 Mr 5769)。

(C) 根據一般步驟將 M₅-PEG₅₀₀₀-OMe (82 毫克, 14 微莫耳) 磺化, 以得到呈無色泡沫之 **PG504** (45 毫克, 42 %, 根據平均 Mr 7401)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 5.34-4.87



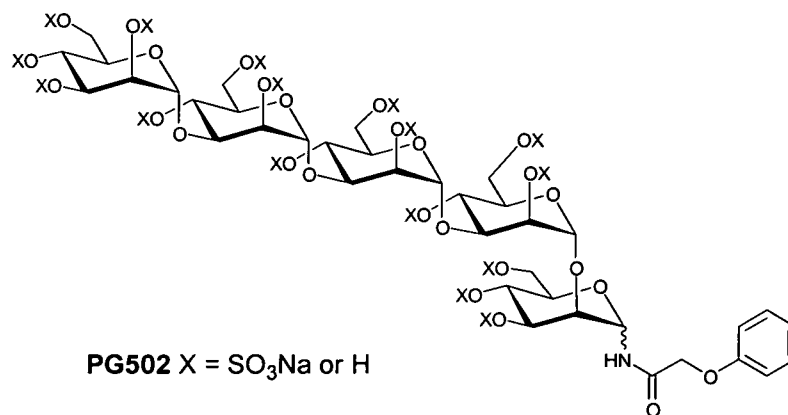
疊氮化物 19

過乙酸酯 **12** (270 毫克, 175 微莫耳)、 TMSN_3 (60 毫克, 525 微莫耳) 和 SnCl_4 (200 微升之 1MDCM 溶液) 於無水 DCM (20 毫升) 的溶液係於暗處攪拌隔夜。加入額外量 (3 eq.) 之 TMSN_3 和 SnCl_4 , 並再次於暗處持續攪拌隔夜。加入冰塊和 NaHCO_3 (飽和水溶液), 並用 EtOAc 萃取該混合物, 使用鹽水沖洗, 蒸發並進行快速色層分析 (10 克矽凝膠, 梯度沖提, 50:50 到 75:25 的 EtOAc : Hx), 以得到 218 毫克 (82%) 之疊氮化物 **19**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (d, 1H, $J = 2.0$, H1^1), 5.29-5.12 (m, 8H), 5.02-4.87 (m, 7H), 4.29-3.76 (m, 19H), 2.18-1.95 (m, 48H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5(9), 170.5(7), 170.5(6), 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 169.9(9), 169.9(8), 169.9(5), 169.7(3), 169.6(9), 169.6(6), 169.6, 169.5, 169.3, 99.3(0), 99.2(7), 99.1, 99.0, 88.1, 75.2, 75.1, 74.8, 71.1, 70.9, 70.8, 70.6, 69.7, 69.5, 69.4, 69.2, 68.3, 67.3, 66.8, 66.7, 65.5(9), 65.5(8), 62.6, 62.2, 62.0, 61.7, 20.8(8), 20.8(6), 20.8, 20.7, 20.6(2), 20.5(8), 20.5(7), 20.5。 $\text{C}_{62}\text{H}_{84}\text{N}_3\text{O}_{41}[\text{M}+\text{H}]^+$ 之 HRMS 計算值 1526.4583, 實測值 1526.4557。



1-去氧-1- α -苯氧乙醯胺基過乙酸酯 21

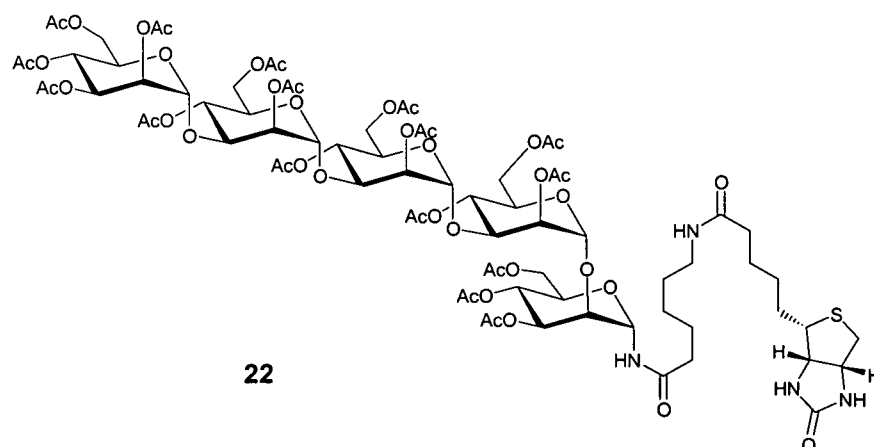
19 (32 毫克, 21 微莫耳)、 PPh_3 (11 毫克, 42.6 微莫耳) 和苯氧乙醯氯 (7.3 毫克, 43 微莫耳) 於無水乙腈 (5 毫升) 之溶液, 係在 0°C 下攪拌 4 小時, 然後在室溫下攪拌隔夜。加入 EtOAc 和 NaHCO_3 (飽和水溶液), 並用鹽水沖洗有機層, 之後乾燥 (MgSO_4), 並進行快速色層分析 (60:40 到 90:10 的 $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ 進行梯度沖提), 以得到 11.4 毫克 (33%) 之醯胺 21 和一些殘留的 $\text{PPh}_3/\text{PPh}_3\text{O}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.18 (br d, 1H, $J=8.1$, NH), 7.00-6.90 (m, 3H), 5.79 (dd, 1H, $J=3.8, 8.2$, H1^1), 5.32-4.97 (m, 15H), 4.60-3.76 (m, 21H), 2.20-1.95 (m, 48H, AcO)。 $\text{C}_{70}\text{H}_{92}\text{NO}_{43}[\text{M}+\text{H}]^+$ 之 HRMS 計算值 1634.5045, 實測值 1634.5002。



PG502

根據一般步驟將過乙酸酯 **21** (11 毫克, 6.7 微莫耳) 去乙醯化和磺化, 冷凍乾燥後, 得到 6 毫克 (2 步驟 34%) 之 **PG502**。 ¹H NMR (400MHz, D₂O, 溶劑被抑制) δ: 7.30-7.21 (m, 2H, ArH^m), 6.96-6.84 (m, 3H, ArH^{o,p}), 5.56-3.59 (m, 30H 受抑制影響)。

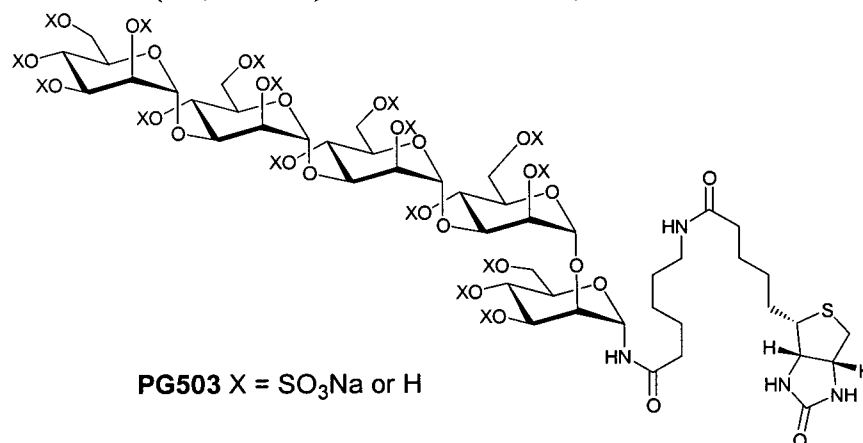
實施例 7: PG503



1-去氧-1-α-生物素醯胺基己醯胺基過乙酸酯 **22**

19 (70 毫克, 46 微莫耳) 和亞當催化劑 (Adam's catalyst) (2 毫克) 於 2:1 之 EtOAc: EtOH (3 毫升) 之混合物, 係在氫氣下 (100 psi) 攪拌隔夜, 之後過濾, 蒸發, 及和無

水吡啶共蒸發。加入生物素醯胺基己醯胺 N-羥基琥珀醯亞胺酯 (31 毫克, 68 微莫耳) 和 1 毫升無水吡啶, 並將混合物攪拌加熱到 60°C, 持續 3 天。使溶液蒸發並進行快速色層分析 (9.4 克 Et₃N 沖洗矽凝膠, 梯度沖提 75:25 EtOAc:Hx 到 30:70 MeOH:EtOAc), 以得到 30.8 毫克 (二步驟 36%) 之醯胺 **22**。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (br d, 1H, J=9.4, NH), 6.47, 6.17 (2×br s, 2×1H, 醯亞胺 NHs), 5.40 (br d, 1H, J=9.4, H1'), 5.40-4.90 (m, 16H), 4.52 (dd, 1H, J=4.9, 7.5, 生物素-H4), 4.36-3.72 (m, 20H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.91 (dd, 1H, J=5.0, 13.0, 生物素-H5A), 2.75 (d, 1H, J=12.9, 生物素-H5B), 2.27-1.96 (m, 52H), 1.82-1.29 (m, 12H, 烷鏈)。

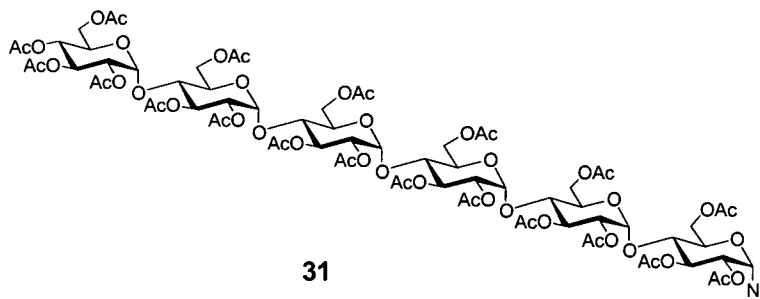


PG503

根據一般步驟將過乙酸酯 **22** (30 毫克, 16.3 微莫耳) 去乙酰化 and 磺化, 冷凍乾燥後, 得到 28 毫克 (2 步驟 61%) 之 **PG503**。 ¹H NMR (400MHz, D₂O, 溶劑被抑制, 受醯胺旋轉異構體影響) δ 5.60-4.75 (m, 7H, 糖 Hs), 4.68 (dd, 1H, J=4.7, 7.2, 生物素-H4), 4.60-3.60 (m, 26H, 糖 Hs), 4.21 (dd,

1H, $J=4.4$, 7.2, 生物素-H3), 3.33-3.16 (m, 1H, 生物素-H2), 3.07-2.97(m, 3H, 生物素-H5A+CH₂N), 2.92 (dd, 1H, $J=4.9$, 13.5, 生物素-H5B), 2.33-2.14 (m, 2H, COCH₂B), 2.09 (t, 2H, $J=7.4$, COCH₂A), 1.63-1.15 (m, 12H, 烷鏈)。

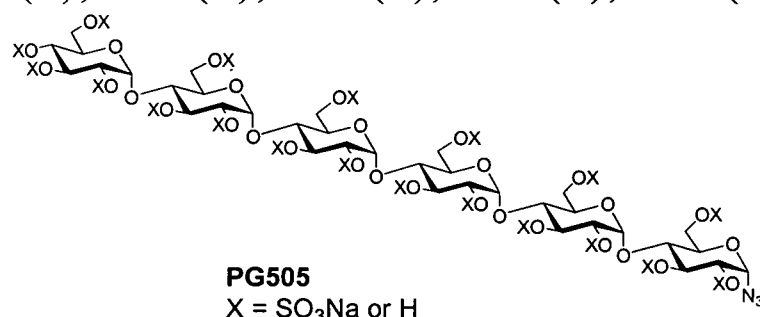
實施例 8：PG505



疊氮化物 31

麥芽六糖過乙酸鹽 (500 毫克, 273 微莫耳)、TMSN₃ (83 毫克, 726 微莫耳) 和 SnCl₄ (145 微升之 1M DCM 溶液) 於無水 DCM (20 毫升) 之溶液係在暗處攪拌隔夜。將額外量的 TMSN₃ (50 微升) 和 SnCl₄ (100 微升之 1M DCM 溶液) 加入, 並再度於暗處持續攪拌隔夜。加入冰塊和 NaHCO₃ (飽和水溶液), 並用 EtOAc 萃取該混合物, 使用鹽水清洗, 蒸發, 並進行快速色層分析 (10 克矽凝膠, 梯度沖提, 75:20 到 80:20 的 EtOAc:Hx), 以得到 488 毫克 (98%) 之疊氮化物 31。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.30-5.11 (m, 11H), 4.93 (t, 1H, $J=9.9$), 4.72 (dd, 1H, $J=4.0, 10.5$), 4.68-4.57 (m, 6H), 4.44-3.67 (m, 23H), 2.09-1.85 (m, 57H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.3(4), 170.3(1), 170.2(7), 170.2, 170.1(4), 170.1(0), 170.0(7), 170.0, 169.6, 169.4, 169.3,

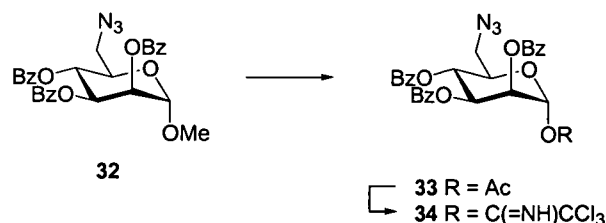
169.2(3), 169.2(2), 169.1(7), 169.1(4), 169.1(1), 95.5(0), 95.4(5), 95.4, 95.3, 87.1, 74.7, 73.9, 73.3, 73.2, 72.2, 71.4, 71.3, 71.2(4), 71.2(1), 70.2, 70.1, 69.8, 69.0, 68.8, 68.7, 68.2, 67.7, 62.4, 62.3, 62.1(8), 62.1(6), 62.0, 61.1, 30.0, 20.5(5), 20.5(3), 20.5(0), 20.4(6), 20.3(3), 20.2(8), 20.2(4), 20.2(2)。



PG505

根據一般步驟將疊氮化物 **31** (97 毫克, 54 微莫耳) 去乙醯化和磺化, 冷凍乾燥後, 得到 66 毫克 (2 步驟 41%) 之 **PG505**。¹H NMR (400MHz, D₂O, 溶劑被抑制) δ: 3.69-5.78 (m, 42H 受溶劑抑制影響)。

實施例 9: PG515



三氯乙醯亞胺酸 6-疊氮基-6-去氧-2,3,4-三-O-苯甲醯基-α-D-甘露吡喃糖基酯 (34)

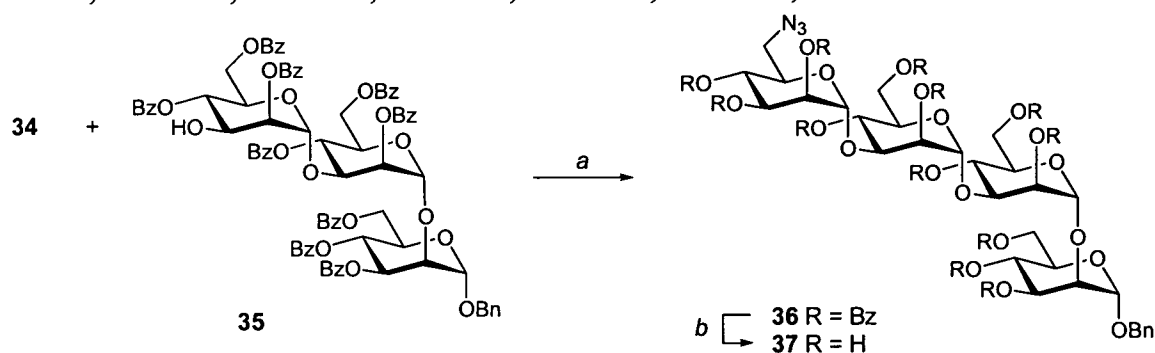
(A) 將 H₂SO₄ (0.5 毫升) 加到冷卻 (0°C) 的甲基糖苷 (32) [29] (1.52 克, 2.9 毫莫耳) 和 Ac₂O (10 毫升)

於 AcOH (5 毫升) 之溶液裡，並攪拌該合併的混合物 ($0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, o/n)。逐份加入 NaOAc (1.0 克) 直到 pH 值 > 5.0 ，之後用 MeOH 處理 (3 毫升) 該混合物。過濾該混合物，將溶劑蒸發和共蒸發 (甲苯)，然後處理 (EtOAc) 和 RSF (10-20 % EtOAc/己烷)，以大概得到呈無色泡沫之乙酸酯 (**33**) (1.12 克，產率 70%)。

(B) 將乙酸聯胺 (196 毫克，2.13 毫莫耳) 加到攪拌之乙酸酯 (**33**) (1.08 克，1.94 毫莫耳) 於 DMF (10 毫升) 的溶液，並將合併的混合物加熱 (55°C ，15 分鐘)。將該混合物倒入飽和 NaCl 中，並萃取 (EtOAc)。使有機層蒸發，並進行 RSF (10-30 % EtOAc/己烷)，以得到無色油 (888 毫克)。讓此殘留物共蒸發 (2×100 毫升的 CH_3CN)，並且不用進一步純化或定性即用於下一個反應。

(C) 將 DBU (3 滴) 加到從 (B) (如上) 取得之粗產物 (888 毫克) 和 Cl_3CN (2.0 毫升，20 毫莫耳) 於 1,2-DCE (8 毫升) 之溶液中，並攪拌該合併的混合物 ($0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$ ，1 小時)。過濾該混合物，蒸發溶劑，並讓殘留物進行 FC (10-30 % EtOAc/己烷)，以得到呈無色油之亞胺酸酯 (**34**) (777 毫克，61%，2 步驟)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.88 (br s, 1H, NH), 8.10-7.22 (m, 15H, ArH), 6.56 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, H1), 5.99 (dd, 1H, $J_{3,4 \sim 4,5}$ 9.6 Hz, H4), 5.94-5.88 (m, 2H, H2,3), 4.44 (ddd, 1H, $J_{5,6}$ 2.8, 5.6 Hz, H5), 3.54 (dd, 1H, $J_{6,6}$ 13.6 Hz, H6), 3.47 (dd, 1H, H6). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 165.61, 165.37, 159.95, 134.00, 133.92, 133.58, 130.25,

130.05, 129.12, 129.04, 128.97, 128.91, 128.76, 128.74, 128.57, 94.62, 73.03, 69.69, 68.90, 67.05, 51.06。



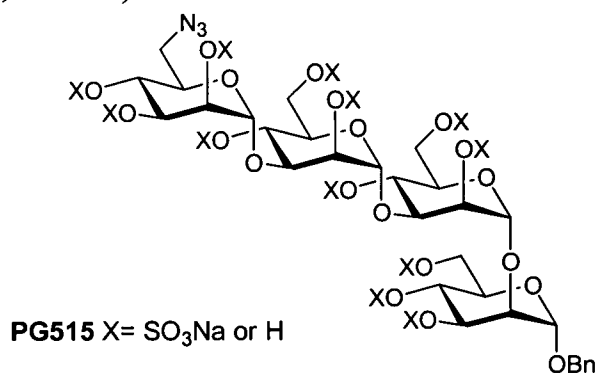
苯甲基(6-疊氮基-6-去氧- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-(α -D-甘露吡喃糖基)-(37)

(A) 亞胺酸酯(34)(93毫克, 141微莫耳)、醇(35)(90毫克, 94.1微莫耳)和分子篩(50毫克 3Å 粉末)於1,2-DCE(3毫升)之混合物用TMSOTf(10微升, 55.1微莫耳)處理, 並攪拌該合併的混合物(0°C $\rightarrow$ r.t, 20分鐘)。加入Et₃N(100微升), 過濾該混合物, 並使溶劑蒸發。使殘留物進行FC(10-40% EtOAc/己烷), 以得到呈無色油之疊氮化物(36)(68毫克, 57%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

8.80-7.12 (m, 65H, ArH), 6.01 (dd, 1H, $J_{3,4\sim4,5}$ 9.9 Hz, H4^{III}), 5.96 (dd, 1H, $J_{3,4\sim4,5}$ 9.9 Hz, H4^I), 5.92 (dd, 1H, $J_{3,4\sim4,5}$ 9.6 Hz, H4^{II}), 5.83 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.3 Hz, H3^I), 5.79 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2.0, $J_{2,3}$ 3.3 Hz, H2^{II}), 5.70 (dd, 1H, $J_{3,4\sim4,5}$ 9.9 Hz, H4^{IV}), 5.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.3 Hz, H3^{IV}), 5.36 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.7 Hz, H1^{III}), 5.29 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.0 Hz, H2^{III}), 5.23 (d, 1H, H1^{II}), 5.18 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz,

H2^{IV}), 5.16 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.6 Hz, H1^I), 4.87 (d, 1H, H1^{IV}), 4.72-4.24 (m, 14H, H2^I, H3^{II,III}, H5^{I-III}, H6^{I-III}), 3.99 (ddd, 1H, $J_{5,6}$ 2.9, 3.4 Hz, H5^{IV}), 3.02 (dd, 1H, $J_{6,6}$ 13.5 Hz, H6^{IV}), 2.83 (dd, 1H, H6^{IV})。

(B) 根據一般步驟使苯甲酸酯 (36) (63 毫克, 31 微莫耳) 酯基轉移, 並使殘留物進行色層分析 (C18, 0-10% MeOH/H₂O), 以得到呈無色玻璃之四糖 (37) (15 毫克, 62%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.34-7.22 (m, 5H, ArH), 5.12 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.5 Hz, H1a), 5.09 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.7 Hz, H1b), 5.07 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.6 Hz, H1c), 4.92 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz, H1d), 4.71, 4.48 (AB 四重峰的 AB, J 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.14 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.0 Hz, H2a), 4.19 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.2 Hz, H2b), 3.96 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.4 Hz, H2c), 3.94 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.4 Hz, H3b), 3.88-3.52 (m, 19H, H2d, H3a,c,d, H4a-d, H5a-d, H6a-d), 3.44 (dd, 1H, $J_{5,6}$ 6.3, $J_{6,6}$ 10.1 Hz, H6^{IV})。

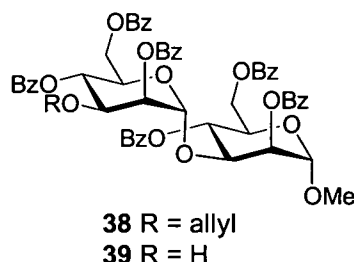


PG515

根據一般步驟使四糖 37 (12 毫克, 15.3 微莫耳) 磺化, 冷凍乾燥後, 得到 14 毫克 (2 步驟 38%) 之 PG515。¹H NMR

(500MHz, D₂O) δ 7.47-7.37 (m, 1H, ArH), 5.45-4.02 (m, 29H, C1^{I-IV}, 2^{I-IV}, 3^{I-IV}, 4^{I-IV}, 5^{I-IV}, 6a^{I-IV}, 6b^{I-III}, CH₂Ph), 3.69-3.67 (m, 1H, H6b^{IV})。

實施例 10： PG509

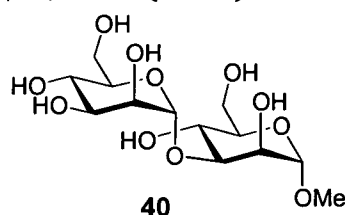


甲基 3-O-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖苷 (39)

(A) 三氯乙醯亞胺酸 3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基酯 [26] (410 毫克, 0.57 毫莫耳) 和 甲基 2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖苷 [26] (300 毫克, 0.51 毫莫耳) 於 1,2-DCE (6 毫升) 之混合物, 係在分子篩 (700 毫克 3Å 粉末) 存在下以 TMSOTf (30 微升, 0.17 毫莫耳) 處理, 並攪拌該合併的混合物 (0°C $\rightarrow$ r.t., 30 分鐘)。加入 Et₃N (100 微升), 過濾該混合物, 並使溶劑蒸發。使殘留物進行 FC (10-50% EtOAc/己烷), 以大概得到呈無色油之二醣 38。

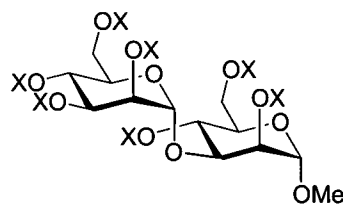
(B) 將 PdCl₂ (40 毫克) 加到從 (A) 取得之產物於 MeOH (10 毫升) 和 1,2-DCE (10 毫升) 之溶液中, 並加熱該合併的混合物 (70°C, 40 分鐘)。使溶劑蒸發, 並讓殘留物進行 FC (10-50% EtOAc/己烷), 以得到呈無色油之醇

(39) (316 毫克, 68%, 2 步驟)。 ^1H 和 ^{13}C NMR (CDCl_3) 光譜與文獻中已報導者類似 [26]。



甲基(α-D-甘露吡喃糖基)-(1→3)-(α-D-甘露吡喃糖苷) (40)

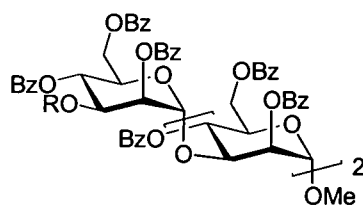
根據一般步驟使醇 (39) (10 毫克, 0.10 毫莫耳) 酯基轉移, 以得到呈無色油之二糖 (40) (3 毫克, 85%), 利用 NMR 確認與文獻所報導者相同 [30, 31]。



PG509

根據一般步驟使二糖 40 (25 毫克, 70 微莫耳) 磺化, 冷凍乾燥後, 得到 27 毫克 (36%) 之 PG509。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 5.26 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.8 Hz; H1^{II}), 4.98 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.4 Hz; H2^{II}), 4.87 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz; H1^{I}), 4.60-4.55 (m, 1H, H3^{II}), 4.53 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.3 Hz; H2^{I}), 4.41-4.19 (m, 5H; $\text{H4}^{\text{I}}, 4^{\text{II}}, 6\text{a}^{\text{I}}, 6\text{a}^{\text{II}}, 6\text{b}^{\text{II}}$), 4.15 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.3 Hz; H3^{I}), 4.06-3.91 (m, 3H; $\text{H5}^{\text{I}}, 5^{\text{II}}, 6\text{b}^{\text{I}}$), 3.29 (s, 3H; OCH_3)。

實施例 11: PG508



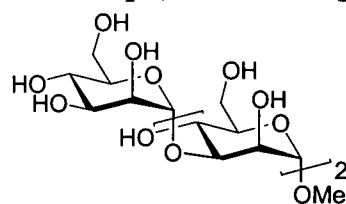
41 R = allyl
42 R = H

甲基 3-O-[3-O-(2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基)-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基]-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖苷 (42)

(A) 3-O-烯丙基-2,4,6-三-O-苯甲醯基- α -D-甘露吡喃糖基三氯乙醯亞胺酸酯 (269 毫克, 0.37 毫莫耳) 和醇 (39) (306 毫克, 0.31 毫莫耳) 於 1,2-DCE (5 毫升) 之混合物, 係於分子篩 (100 毫克 3Å 粉末) 存在下以 TMSOTf (20 微升, 0.11 毫莫耳) 處理, 並攪拌該合併的混合物溶液 (0°C $\rightarrow$ r.t., 30 分鐘)。加入 Et₃N (100 微升), 過濾該混合物, 並使溶劑蒸發。讓殘留物進行 FC (10-50% EtOAc/己烷), 以大概得到呈無色油之三醣 41。

(B) 將 PdCl₂ (40 毫克) 加到從 (A) 之產物於 MeOH (10 毫升) 和 1,2-DCE (10 毫升) 之溶液中, 並加熱該合併的混合物 (70°C, 40 分鐘)。蒸發溶劑, 並使殘留物進行 FC (10-50% EtOAc/己烷), 以得到呈無色油之醇 (42) (316 克, 70%, 2 步驟)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14-7.22 (m, 45H, ArH), 6.63 (dd, 1H, $J_{1\text{III},2\text{III}}$ 1.8, $J_{2\text{III},3\text{III}}$ 3.3 Hz, H2^{III}), 5.94 (dd, 1H, $J_{3\text{III},4\text{III}}$ 10.0, $J_{4\text{III},5\text{III}}$ 10.0 Hz, H4^{III}), 5.84 (dd, 1H, $J_{3\text{II},4\text{II}}$ 9.9, $J_{4\text{II},5\text{II}}$ 9.9 Hz, H4^{II}), 5.48 (dd, 1H,

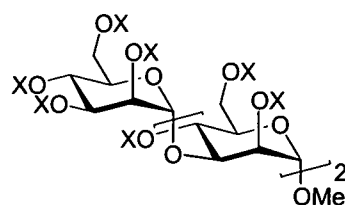
$J_{3I,4I}$ 9.8, $J_{4I,5I}$ 9.8 Hz, $H4^I$), 5.26 (d, 1H, $J_{1I,2I}$ 1.9 Hz, $H1^I$),
 5.22 (dd, 1H, $J_{1II,2II}$ 2.1, $J_{2II,3II}$ 3.0 Hz, $H2^{II}$), 4.91 (d, 1H,
 $H1^{III}$), 4.90 (dd, 1H, $J_{2I,3I}$ 3.2 Hz, $H2^I$), 4.86 (dd, 1H, $J_{1III,2III}$ 1.7
 Hz, $H1^{II}$). 4.67-4.63 (, 12H, $H3^I, 3^{II}, 3^{III}, 5^I, 5^{II}, 5^{III}, 6^I, 6^{II}, 6^{III}$).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 166.49, 166.38, 166.25, 166.07,
 165.94, 165.77, 165.63, 165.19, 165.15, 133.80, 133.60,
 133.61, 133.58, 133.52, 133.06, 130.22, 130.16, 130.09,
 130.05, 130.16, 129.97, 129.9, 129.88, 129.84, 129.51, 129.17,
 129.01, 128.85, 128.63, 128.53, 128.5, 128.46, 99.35, 99.24,
 98.73, 76.48, 76.12, 72.45, 71.77, 71.64, 69.93, 69.7, 69.01,
 68.86, 68.6, 68.53, 67.82, 63.17, 62.79, 62.41, 55.66; ESMS:
 m/z 1373.4 $[\text{M} - \text{Bz} + \text{H} + \text{Na}]^+$, 1269.4 $[\text{M} - 2\text{Bz} + 2\text{H} + \text{Na}]^+$ 。



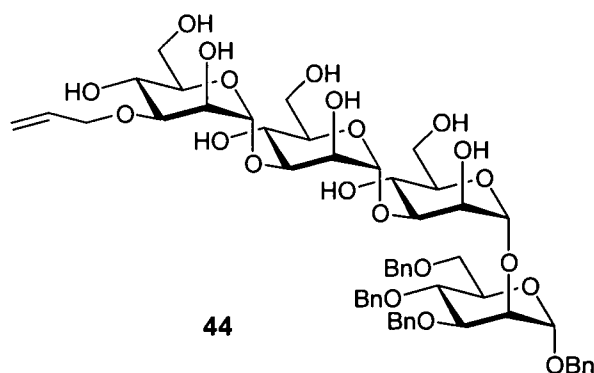
43

甲基(α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-
 (α -D-甘露吡喃糖苷)(43)

根據一般步驟使醇(42)(115毫克, 0.79毫莫耳)酯
 基轉移, 以得到呈無色油之三糖(43), 利用 NMR 確認與
 文獻所報導者相同[32]。HRMS: m/z 519.1862 $[\text{M}+\text{H}]^+$,
 541.1646 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

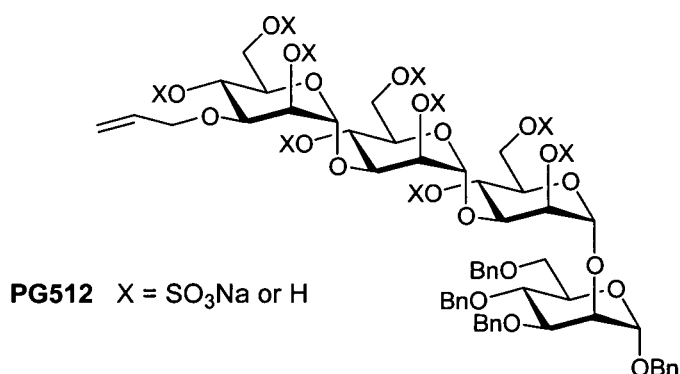
PG508 X = SO₃Na or H**PG508**

根據一般步驟將三糖 **43** (25 毫克, 49 微莫耳) 磺化, 冷凍乾燥後, 得到 36 毫克之 **PG508** (49%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) 5.26 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz; H1^{III}), 5.22 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.8 Hz; H1^{II}), 5.04 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.4 Hz; H2^{III}), 4.89 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.6 Hz; H1^I), 4.76-4.75 (m, 1H; H2^{II}), 4.60-4.55 (m, 1H; H3^{III}), 4.55 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.1 Hz; H2^I), 4.50 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.6, $J_{4,5}$ 9.7 Hz; H4^{III}), 4.41-4.12, 4.04-3.91 (m, 12H; H3^{II}, 4^I, 4^{II}, 5^{I-III}, 6a^{I-III}, 6b^{I-III}), 4.10 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.5 Hz; H3^I), 3.29 (s, 3H; OCH₃)。

實施例 12 : PG512

苯甲基(3-O-烯丙基- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-(3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷) (44)

將鈉（小塊）加入九苯甲酸酯（**28**）（115 毫克，0.79 毫莫耳）於 MeOH（6 毫升）的溶液中，攪拌該合併的混合物（r.t., o/n）。中和該混合物（杜威克斯 50X8, H⁺），過濾，並將濾液濃縮和進行 FC（0-10% MeOH/CH₂Cl₂），以得到呈無色油之四苯甲基醚（**44**）（89 毫克，64%）。¹H NMR (CD₃OD) 7.33-7.13 (m, 20H, ArH), 6.02-5.92 (m, 1H, CH=CH₂), 5.32-5.27, 5.11-5.09 (2m, 2H, CH=CH₂), 5.10 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.4 Hz, H1a), 5.09 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.5 Hz, H1b), 5.03 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.2 Hz, H1c), 4.97 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.4 Hz, H1d), 4.74, 4.49 (2d, AB of ABq, *J*_{H,H} 10.9 Hz, PhCH₂-a), 4.67, 4.48 (2d, AB of ABq, *J*_{H,H} 11.8 Hz, PhCH₂-b), 4.65, 4.58 (2d, AB of ABq, *J*_{H,H} 11.6 Hz, PhCH₂-c), 4.57, 4.51 (2d, AB of ABq, *J*_{H,H} 12.4 Hz, PhCH₂-d), 4.21-3.62 (m, 26H, H2^{I-IV}, 3^{I-IV}, 4^{I-IV}, 5^{I-IV}, 6a^{I-IV}, 6b^{I-IV}, OCH₂CH=)。

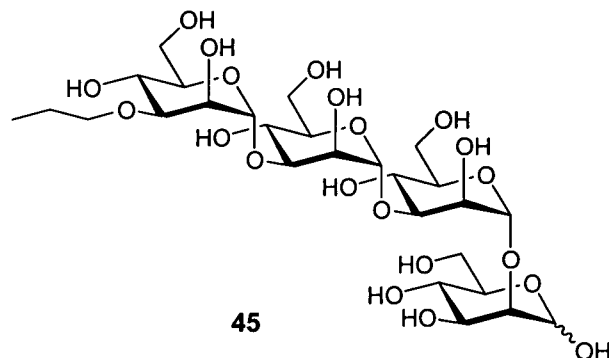


PG512

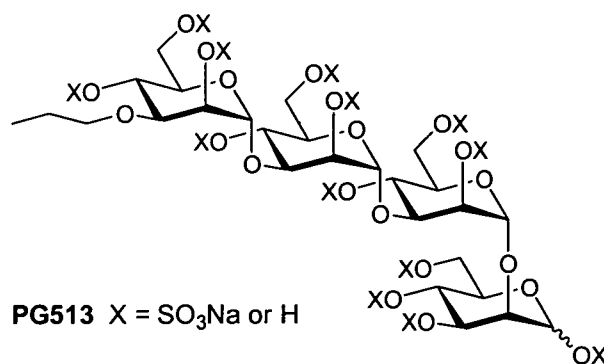
根據一般步驟將四糖 **44**（23 毫克，21.5 微莫耳）磺化，以得到呈無色粉末之 **PG512**（26 毫克，61%）。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.32-7.18, 7.00-6.98 (2m, 20H, ArH), 5.88-

5.78 (m, 1H, CH=CH₂), 5.30-5.23, 5.08-5.04, 4.91-4.90, 4.83-4.82, 4.71-4.08, 4.00-3.89, 3.73-3.70, 3.62-3.45 (8m, 40H, CH=CH₂, OCH₂CH, H1-6^{I-IV}, PhCH₂^{I-IV})。

實施例 13：PG513



四苯甲基醚 (44) (62 毫克, 50 微莫耳) 和 Pd(OH)₂ (10 毫克之 C 上 10%) 於 THF (1 毫升) 和 H₂O (1 毫升) 之混合物, 係在氫氣下 (100 p.s.i.) 攪拌 (r.t., o/n)。將混合物過濾、濃縮, 並進行 FC (SiO₂; H₂O), 以得到呈無色玻璃之丙基醚 (45) (32 毫克, 73%)。 ¹H NMR (D₂O) δ 5.22 (br s, 1H, H1a), 5.00 (d, 1H, J_{1,2} 1.7 Hz, H1b), 4.97 (d, 1H, J_{1,2} 1.6 Hz, H1c), 4.87 (d, 1H, J_{1,2} 1.8 Hz, H1d), 4.11-4.07, 3.91-3.35 (2m, 26H, H2^{I-IV}, 3^{I-IV}, 4^{I-IV}, 5^{I-IV}, 6a^{I-IV}, 6b^{I-IV}, OCH₂), 1.50-1.42 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.76 (t, 3H, J_{H,H} 7.2 Hz, CH₂CH₃)。

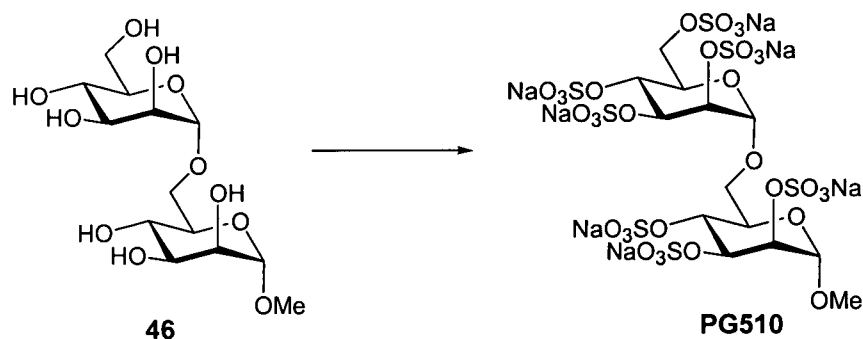


PG513

根據一般步驟將四糖 **45** (21 毫克, 29.6 微莫耳) 磺化, 以得到呈無色粉末之 **PG513** (29 毫克, 34%)。¹H NMR (D₂O)

5.61 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.3 Hz; H1a), 5.61 (br s, 1H; H1b), 5.32 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.8 Hz; H1c), 5.26 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.0 Hz; H1d), 4.90-4.88, 4.77-4.31, 4.23-4.04, 3.98-3.81, 3.57-3.51, 3.41-3.36 (6m, 26H, OCH₂CH₂, H2-6^{I-IV}), 1.48-1.39 (m, 1H; CH₂CH₃), 0.76 (dd, 1H, $J_{H,H}$ 7.4 Hz; CH₂CH₃)。

實施例 14：PG510

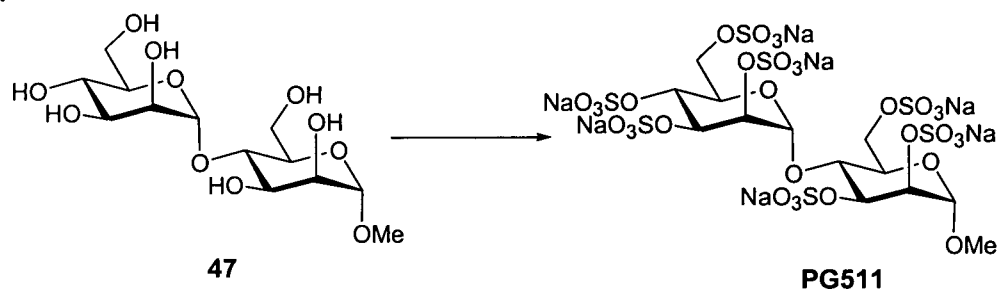


根據一般步驟將多元醇 **46** [31] (22 毫克, 61.7 微莫耳) 磺化, 以得到呈無色粉末之 **PG510** (46 毫克, 70%)。

¹H NMR (D₂O) 5.10 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.0 Hz; H1^{II}), 4.90 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.0 Hz; H1^I), 4.78 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.0 Hz; H2^{II}), 4.73 (dd, 1H,

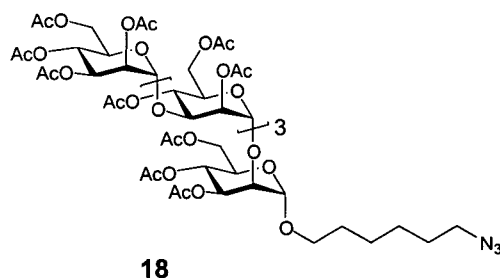
$J_{2,3}$ 3.1 Hz; $H2^I$), 4.64-4.40 (m, 1H; $H3^{II}$), 4.52 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.5 Hz; $H3^I$), 4.33-4.30 (m, 2H; $H4^{II}$, $6a^{II}$), 4.22 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 9.7 Hz; $H4^I$), 4.12-4.04 (m, 2H; $H5^{II}$, $6b^{II}$), 3.96-3.90 (m, 2H; $H5^I$, $6a^I$), 3.76 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ 8.6, $J_{6a,6b}$ 11.3 Hz; $H6b^I$), 3.31 (s, 3H; OCH_3)。

實施例 15：PG511



根據一般步驟將多元醇 **47** [31] (20 毫克, 56 微莫耳) 磺化, 以得到呈無色粉末之 **PG511** (29 毫克, 48%)。 1H NMR (D_2O) δ 5.36(d, 1H, $J_{1,2}$ 2.2 Hz; $H1^{II}$), 4.90 (br s, 1H; $H2^{II}$), 4.87 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.1 Hz; $H1^I$), 4.74(dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.0 Hz; $H2^{II}$), 4.58-4.40, 4.29-4.10, 3.88-3.85 (3m, 10H; $H3-6^{I,II}$), 3.30 (s, 3H; OCH_3)。

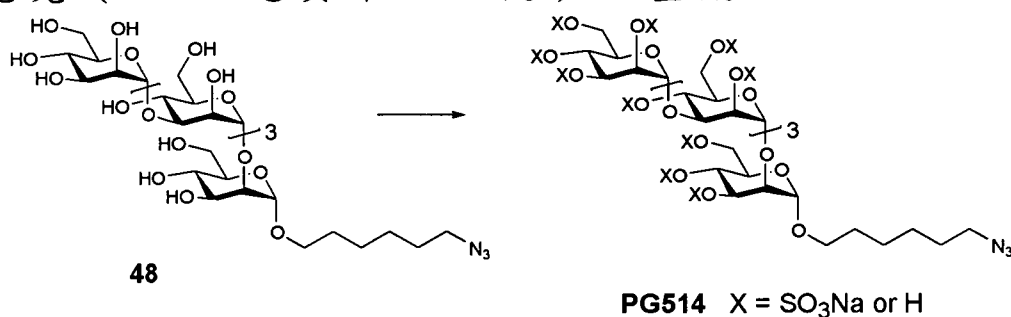
實施例 16：PG514



疊氮化物 18

(A) 將三氟化硼二乙醚合物 (257 毫克, 1.81 毫莫耳) 緩慢加入過乙酸酯 12 (700 毫克, 0.453 毫莫耳) 和 6-溴-1-己醇 (492.7 毫克, 2.721 毫莫耳) 於 DCE (20 毫升, 3Å 分子篩) 之溶液中, 並在氬氣 60°C 下攪拌 72 小時。冷卻該溶液, 用 Et₃N 中和, 用 DCM 稀釋 (30 毫升), 用飽和 NaHCO₃ 溶液沖洗, 乾燥 (MgSO₄) 並進行快速色層分析 (矽凝膠, 梯度沖提, 40:60 到 100:0 的 EtOAc:Hx), 以得到 340 毫克 (0.204 毫莫耳, 45.0%) 之 6-溴己基糖苷。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.25-5.08 (m, 8H), 4.98-4.81 (m, 8H), 4.25-3.70 (m, 19H), 3.607 (dt, 1H, *J* = 9.553, *J* = 6.635, OCH₂A), 3.354 (dt, 1H, *J* = 9.641, *J* = 6.637, OCH₂B), 3.33 (t, 2H, *J* = 6.700, CH₂Br), 2.104, 2.096, 2.09, 2.06, 2.043, 2.038, 2.036, 2.033, 2.029, 2.02, 2.01, 1.97, 1.95, 1.94 和 1.90 (16x S, 48H, OAc), 1.85-1.74 (m, 2H, CH₂), 1.59-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.44-1.35 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.25 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 170.42, 170.41, 170.39, 170.28, 170.16, 170.07, 169.96, 169.94, 169.83, 169.77, 169.58, 169.52, 169.45, 169.36, 169.25 (19xCO), 99.10, 98.83, 98.75, 98.01 (糖-C1), 76.96, 75.00, 74.83, 74.75, 70.96, 70.82, 70.70, 70.08, 69.49, 69.28, 69.16, 68.24, 68.17, 68.04, 67.20, 66.65, 66.60, 66.09, 65.44, 62.41, 62.31, 61.86, 和 61.54 (糖碳, 不包括糖-C1 和 溴己基-CH₂O), 33.49, 32.32, 29.43, 28.92, 27.59, 25.12 (6x 溴己基-CH₂), 20.73, 20.71, 20.68, 20.62, 20.56, 20.47, 20.44, 20.41, (Ac-CH₃), 13.85 (CH₂Br)。

(B) 將從 (A) 所得之 6-溴己基糖苷 (340 毫克, 0.204 毫莫耳) 和疊氮化鈉 (66 毫克, 1.02 毫莫耳) 於 DMF (4 毫升) 之溶液加熱到 100°C 持續 48 小時。粗製混合物之 TLC 分析顯示沒有改變。之後加入碘化四丁基銨 (20 毫克), 並使該混合物進一步反應 48 小時。冷卻粗製混合物, 並進行快速色層分析 (0:100 到 5:95 DCM:MeOH), 以得到 21.1 毫克 (0.013 毫莫耳, 6.4%) 之疊氮化物 **18**。



PG514

(A) 於標準森普倫條件 (standard Zemplén conditions) 下, 將疊氮化物 **18** (21.1 毫克, 0.013 毫莫耳) 去乙醯化 (2 毫升 MeOH), 以得到 12.6 毫克 (0.013 毫莫耳, 102%) 之多元醇 **48**。

(B) 根據一般磺化步驟, 將多元醇 **48** (12.6 毫克, 13.2 微莫耳) 以 SO₃·三甲胺處理, 以得到呈無色粉末之 **PG514** (18.4 毫克, 54%)。¹H NMR (D₂O, 400MHz) δ: 5.40-4.69 (m, 8H), 4.68-3.41 (m, 27H), 3.22 (t, 2H, J=6.5), 1.51 (br s, 5H), 1.29 (br s, 5H)。

化合物之生物測試

生長因子結合試驗

生長因子 FGF-1、FGF-2 和 VEGF 的配體鍵結親合力係利用基於表面細胞質基因組共振 (SPR) 之溶液親合力試驗測量。該試驗之原理是：在生長因子和配體之平衡溶液中，固定於感測片表面上之肝素在自由和鍵結的生長因子之間有所不同。當注射溶液時，自由生長因子與固定之肝素結合，所偵測的是 SPR 反應之增加並因此定出其濃度。自由生長因子之濃度呈配體濃度函數的降低，得以計算出解離常數 K_d 。重要的是要注意結合至生長因子的配體只有當交互作用涉及 HS 結合區時偵測到，因此消除評估非特定結合於蛋白質上其他區域之機會。對所有蛋白質：配體交互作用已假設為 1：1 化學計量。

對於生長因子結合活性之測試，係使用經肝素包被之感測片。它們經由生物素化 BSA-肝素於卵白素包被之感測片上之固定作用之製備已被敘述〔5〕。肝素亦已經由利用己二酸二醯肼或 1,4-二胺基丁烷之醛偶合反應固定。對於各 K_d 之測量，溶液是製備成緩衝溶液含有固定濃度之蛋白質和各種濃度之配體。結合 FGF-1 和 VEGF 之配體是在 HBS-EP 緩衝溶液（10 毫莫耳 HEPES，pH 值 7.4，150 毫莫耳 NaCl，3.0 毫莫耳 EDTA 和 0.005% (v/v) 聚山梨醇酯 20）中測量，而結合 FGF-2 者是在含有 0.3M NaCl 之 HBS-EP 緩衝溶液中測量〔5〕。於注射前，樣本要維持在 4°C 以使蛋白質之穩定度最大化。對於每種試驗混合物，以每分鐘 5-40 微升注射 50-200 微升之溶液，並測量相對結合反應。所有表面結

合實驗係於 25°C 進行。表面係藉由以每分鐘 40 微升注射 40 微升的 4M NaCl，再以每分鐘 40 微升注射 40 微升之緩衝溶液而再生。

使用 BIA 評估軟體 (BIAcore) 分析感測圖譜數據。將背景感測圖譜從實驗感測圖譜減去，以產生專一結合曲線，並且隨後將所有曲線之基線歸零。使相對反應數值與所注射蛋白質濃度有關之標準曲線呈線性，顯示該結合反應與蛋白質濃度成正比，因此建議於質量運輸的條件下進行結合實驗 [34]。因此，每次注射之相對結合反應可用下方程式轉化成自由蛋白質濃度。

$$[P] = \frac{r}{r_m} [P]_{total}$$

其中 r 是相對結合反應，且 r_m 是最大結合反應。

於注射前於溶液中建立之結合平衡係假設為 1:1 化學計量。因此，對於下平衡，



其中 P 相當於生長因子蛋白質， L 是配體，且 $P \cdot L$ 是蛋白質：配體錯合物，其平衡方程式為

$$K_d = \frac{[P][L]}{[P \cdot L]}$$

而結合方程式 [5] 可表示成

$$[P] = [P]_{total} - \frac{(K_d + [L]_{total} + [P]_{total})}{2} + \sqrt{\frac{(K_d + [L]_{total} + [P]_{total})^2}{4} - [L]_{total} [P]_{total}}$$

所給的 K_d 值是利用該結合方程式符合 $[P]$ 對 $[L]_{total}$ 作圖之數值。當 K_d 值係重複測量時，該數值代表重複測量

的平均值。已顯示與這些生長因子如 PI-88 緊密結合的 GAG 模擬物於活體內可引發生物反應〔5〕。

乙醯肝素酶抑制試驗

乙醯肝素酶試驗係用麥可康 (Microcon) 超過濾試驗進行。該試驗係依據從天然 HS 以物理方式分離出已經被乙醯肝素酶分解的硫酸乙醯肝素 (HS) 以測定乙醯肝素酶活性之原理。該試驗用超過濾裝置 (麥可康 YM-10) 從天然 HS 分離出被乙醯肝素酶裂解的較小 HS 片段。

反應係設定成體積為 90 微升，

40 mM 乙酸鹽緩衝溶液 (pH 5.0)，

0.1 毫克/毫升之 BSA，

90 毫微克之乙醯肝素酶，

2.5 μM ^3H 標記之 HS，

各種濃度之抑制劑。

除了該 ^3H 標記之 HS 之外，用所有成分建立反應，並使其於 22°C 平衡 10 分鐘。之後藉由添加 HS 啟動該試驗，並立即取 20 微升，與 80 微升之 10 mM 磷酸鹽 (pH 7.0) 混合，並將該 100 微升轉移至麥可康 YM-10 濃縮器，之後以約 14000g 離心 5 分鐘。保留通過薄膜的溶液 (濾液)。這個樣本視為時間=0 之樣本。讓測試 (現在體積是 70 微升) 於 22°C 反應 2.5 小時，之後對每次試驗的三個 20 微升液份重複該過濾步驟。

對該時間=0 之濾液和三個 2.5 小時之濾液樣本計算 ^3H 。該時間=0 之樣本和所平均 2.5 小時之樣本之間的差值得出乙

醯肝素酶活性的量。所有抑制試驗都用乙醯肝素酶標準試驗進行，除了無抑制劑存在，其與上述試驗組成相同，並且藉由與該標準值比較而定出其他試驗中的乙醯肝素酶抑制的量。這個測試之 PI-88 的 IC_{50} 是 $0.98 \mu M$ 。

抗病毒試驗

從頭到尾係用非洲綠猴腎臟細胞〔35〕和單純皰疹病毒（HSV-1）KOS321 株〔36〕之單層培養物。化合物之抗病毒試驗係如奈伯格（Nyberg）等人所敘述者進行〔13〕。簡而言之，化合物對細胞被外加病毒感染的的作用，係藉由將一系列五倍稀釋的化合物（於 $0.032-20 \mu M$ ）與約 200 個病毒斑形成單位混合來測試。於室溫下讓該病毒與化合物培育 10 分鐘後，將該混合物加到細胞中，並於 $37^{\circ}C$ 讓混合物留在單層細胞上 2 小時。之後將接種疫苗吸出，並用 1% 甲基纖維素於伊格斯（Eagle's）最低必需培養液（EMEM）之溶液的覆蓋培養基替換。於 $37^{\circ}C$ 培育細胞三天後發展出之病毒斑係用 1% 結晶紫溶液染色並計數。該化合物對 HSV-1 之細胞到細胞擴散的作用係測試如下：將溶於不含血清之覆蓋培養基中之一系列五倍稀釋之化合物（於 $0.032-20 \mu M$ ）加到用 HSV-1 感染後之細胞。於 $37^{\circ}C$ 讓該化合物和該細胞培育三天後，獲取 20 個斑之影像並用 IM500 軟體（Leica）進行面積測定。細胞病毒感染和病毒之細胞和細胞間擴散的結果分別如圖 1A 和 1B 所示，而所得之 IC_{50} 值如表 1 所示。

結果

如先前段落中說明之試驗的結果如表 1 所示。

表 1

化合物	K_d aFGF (pM)	K_d bFGF (nM)	K_d VEGF (nM)	乙醯肝素酶 抑制反應 (IC_{50} , μM)	HSV-1 感染率 (IC_{50} , μM)	HSV-1 細胞到 細胞間擴散 (IC_{50} , μM)
PG500	120 $\pm$ 25	86 $\pm$ 7	1.72 $\pm$ 0.19	1.83 $\pm$ 0.483	2	1
PG501	144 $\pm$ 8	63.8 $\pm$ 2.9	1.67 $\pm$ 0.11	1.64 $\pm$ 0.406	1	0.4
PG502	660 $\pm$ 40	112 $\pm$ 9	7.1 $\pm$ 0.6	2.02 $\pm$ 0.284	7	5
PG503	390 $\pm$ 70	84 $\pm$ 8	7.2 $\pm$ 0.6	1.85 $\pm$ 0.311	2	3
PG504	361 $\pm$ 28	150 $\pm$ 9	8.1 $\pm$ 0.6	6.03 $\pm$ 1.05	沒有測試	11
PG505	1960 $\pm$ 300	137 $\pm$ 12	4.8 $\pm$ 0.4	1.04 $\pm$ 0.147	3	6
PG506	88 $\pm$ 17	114 $\pm$ 13	3.5 $\pm$ 0.8	2.12 $\pm$ 0.152	10	7

藥物動力學評估

[^{35}S] 標記化合物之製備

於真空下，將 PG500、501、503、504、506 和 PI-88 之多元醇先驅物（各 2 毫克）以 P_2O_5 脫水三天。在每管中注射 50 微升的儲備溶液，其係以 1.77 毫克（2.0 mCi）之 $^{35}SO_3$ ·吡啶錯合物和 2 毫克 SO_3 · Me_3N 於 300 微升的無水 DMF（Aldrich，通過剛激發 3Å 分子篩再乾燥）配成。將另外 600 微升之無水 DMF 加到該 SO_3 管中，並且分配到每支樣本管。將樣本加熱到 60°C 持續 66 小時。在每支樣本管中加入 SO_3 · Me_3N （14 毫克於 300 微升無水 DMF 中），並將所得溶液加熱到 60°C 隔夜。將各管冷卻到室溫，並儲存於 -80°C 等待純化。

將每個樣本藉由添加 Na_2CO_3 （飽和水溶液，調整至 pH 8-9）淬滅，蒸發到乾燥，並進行 SEC（生物凝膠 P2，2.6×90 公分，流速 30 毫升/小時，5 分/部分）。用 G-M 計數器和 DMB 測試之後利用 CE 來偵測含有所需物質的部分。結果摘

要如表 2。

表 2：放射線標記實驗結果之摘要

化合物	分離量(毫克)	放射-化學純度	專一活性($\mu\text{Ci}/\text{毫克}$)
PI-88	2.8	99.0%	38.01
PG500	2.1	98.7%	29.19
PG501	1.7	98.0%	6.56
PG503	1.0	99.2%	5.49
PG504	5.0	98.3%	6.47
PG506	3.6	99.0%	26.23

藥物動力學研究

本實驗使用雄史巴格道利鼠 (Sprague Dawley rats) (250-350 克)。於實驗進行前和實驗期間，讓動物能自由取得食物和水，並於實驗期間讓動物於代謝籠中維持不受拘束。將這些鼠用異氟烷 (Forthane[®]) 麻醉。由其頸部切口於外頸動脈插入導管，並穿過皮膚到背部皮膚之第二道切口 (在肩胛中線附近)。將此外覆一個輕金屬彈簧保護。將切口縫合，並將彈簧用麥可縫合器 (Michel sutures) 固定於皮膚，如此使鼠之移動不受拘束。於恢復期間 (1-4 小時) 嚴密監控這些動物。

混合適量未標記和放射標記藥物 (溶解於磷酸鹽緩衝食鹽水) 使藥物總濃度為 1.25 毫克/毫升來製備儲備給劑溶液。所有劑量係用 2.5 毫克/公斤之藥丸靜脈注射以 2 毫升/公斤的劑量體積投予。對每隻鼠投予之放射活性總量為 0.5-10 μCi 。相較於之前對於 PI-88 之急性毒性建立的無效劑量，此研究所用之劑量程度係較之低 10 倍。血液樣本 (~ 250 微升) 係於給劑前及給劑後 5、15、30、45 分鐘和 1、1.5、

2、4、8、12、24、36 和 48 小時收集。將血液樣本立即離心，並收集血漿。於實驗完成時，用致死的過劑量 IV 戊巴比妥麻醉劑（Nembutal®）殺死該動物。於投藥後間隔 0-12 小時、12-24 小時及 24-48 小時從每隻動物收集尿液。也要收集鼠籠之沖洗液（~15 毫升之去離子水）。於實驗結束時，從每隻動物吸出膀胱內容物，並加至 24-48 小時之排泄物。糞便係於與尿液相同時間間隔收集。

將血漿（100 微升）、尿液和鼠籠清洗液（500 微升）的液份直接倒入 6 毫升聚丙稀閃爍計數瓶以測定放射活性。將每段時間收集之糞便（從經各化合物給藥之一隻動物）稱重，並在四體積去離子水中用機械性均化器使其均質化。將約 1 克（精準稱重）的泥狀物倒入 20 毫升玻璃閃爍計數瓶中，加入 2 毫升的組織溶解液，蓋上瓶蓋並於 60°C 培育至少 24 小時。將樣品與帕卡德尤帝瑪金液體閃爍計數雞尾酒（Packard Ultima Gold liquid scintillation counting cocktail）（血漿和藥劑用 2.0 毫升、尿液和鼠籠沖洗液用 5.0 毫升、糞便用 10 毫升）混合後，測量放射活性。計數係利用帕卡德 Tr-Carb 液體閃爍計數器計算。任何低於背景值三倍的結果係視為小於不用於計算的定量下限。血漿、尿液和鼠籠沖洗液係在收集之五天內進行三次計數，並且不對放射化學衰變校正。於研究完成時，將糞便以一批處理，並且將從這些樣本得到的支數對放射化學衰變校正。血漿藥物動力學參數係利用 PK 溶液 2.0 軟體（Summit Research Services, Ohio）計算，並如表 3 所示。

表 3

對雄史巴格道利鼠靜脈內投藥後，對 ³⁵ S-標記化合物測定之藥物動力學參數						
	PI-88	PG500	PG501	PG503	PG504	PG506
n	4	4	4	4	4	4
C ₀	17.7 ± 2.23	20.5 ± 1.3	35.6 ± 3.1	14.0 ± 0.84	30.5 ± 2.3	17.1 ± 1.8
(µg-eq/mL)						
AUC _{0-12h}	9.6 ± 1.9	12.6 ± 1.2	29.7 ± 3.4	6.5 ± 0.4 ^b	14.7 ± 1.2	6.2 ± 1.0 ^c
(µg-eq/h.mL)						
t _{1/2} [*] (h) ^c	0.83 ± 0.09	0.83 ± 0.02	1.10 ± 0.09	0.79 ± 0.03	2.81 ± 0.04	0.59 ± 0.01
k [*] (h ⁻¹)	0.844 ± 0.096	0.836 ± 0.024	0.633 ± 0.053	0.879 ± 0.028	0.247 ± 0.003	1.17 ± 0.024
Cl [*] (mL/h/kg)	250 ± 27.6	199 ± 13.2	83.6 ± 9.1	380 ± 24.3 ^b	172 ± 11.8	404 ± 59.5
Vd [*] (mL)	43.1 ± 1.9	38.4 ± 3.8	22.9 ± 2.2	55.1 ± 2.6	24.9 ± 2.9	44.5 ± 4.5
尿樣回收(劑量%)	59.1 ± 13.1	39.3 ± 5.5	41.8 ± 1.5	80.5 ± 3.9	66.5 ± 9.4	79.1 ± 3.6

* 表觀值。

^a 只在經過 0-8 小時投藥後間隔計算。

^b 只在經過 0-4 小時投藥後間隔計算。

^c 對於 PI-88、PG500、PG501、PG503 和 PG506 在經過 0.75-4.0 小時投藥後間隔計算；對於 PG504 則在經過 4.0-12 小時投藥後間隔計算。



表 1 所示之結果證實，本發明所涵蓋之廣泛範圍化合物具有乙醯肝素酶抑制活性，並且對 GAG 結合生長因子有很強之親和力，因此可以類似於 PI-88 之方式作為這些因子活性的調節劑。此外，這些化合物具有與 PI-88 類似之抗病毒活性。表 3 所示之結果顯示該化合物相較於 PI-88 具有改變之藥物動力學性質。

上述之具體樣態只是本發明原則的例示，並且熟悉該項技術者很容易想出各種修正和改變。本發明能夠以各種方式並在其他具體態樣中實施和執行。同時也要知道此中所用之技術係為了敘述之目的而不應視為限制。

此中所用之名詞「包含」和該名詞之變化型如「含有」或「包括」，意指所敘述整體或多個整體的包含，但不排除任何其他的整體或多個整體，除非需要於內文敘述或使用上對該名詞有排除之解釋。

於這份專利說明書中任何提出之公開文獻並非承認本揭露內容在澳洲構成一般常識。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示類 PI-88 化合物對 HSV-1 感染 (A) 和 HSV-1 細胞到細胞擴散 (B) 的作用。在 A 組中，結果係以在受到經化合物處理之病毒體感染的細胞中所形成病毒斑形成單位 (PFU) 相對於經模擬劑處理之控制組的數目百分比表示。在 B 組中，結果係以在化合物持續存在下所形成 20 個病毒斑之平均面積相對於經模擬劑處理之控制組細胞

的百分比表示。

【主要元件符號說明】

無



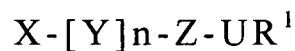
参考文献

- [1] Parish, C.R.; Freeman, C.; Brown, K.J.; Francis, D.J.; Cowden, W.B. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 3433.
- [2] Parish, C.R.; Cowden, W.B. *6,143*, 730, **2000**.
- [3] Iversen, P.O.; Sorenson, D.R.; Benestad, H.B. *Leukemia* **2002**, *16*, 376.
- [4] Ferro, V.; Don, R. *Australas. Biotechnol.* **2003**, *13*, 38.
- [5] Cochran, S.; Li, C.; Fairweather, J.K.; Kett, W.C.; Coombe, D.R.; Ferro, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4601.
- [6] Vlodavsky, I.; Friedmann, Y. *J. Clin. Invest.* **2001**, *108*, 341.
- [7] Parish, C.R.; Freeman, C.; Hulett, M.D. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1471*, M99.
- [8] Wall, D.; Douglas, S.; Ferro, V.; Cowden, W.; Parish, C. *Thromb. Res.* **2001**, *103*, 325.
- [9] Demir, M.; Iqbal, O.; Hoppensteadt, D.A.; Piccolo, P.; Ahmad, S.; Schultz, C.L.; Linhardt, R.J.; Fareed, J. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2001**, *7*, 131.
- [10] Hembrough, T.A.; Ruiz, J.F.; Papathanassiou, A.E.; Green, S.J.; Strickland, D.K. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 12241.
- [11] Amirkhosravi, A.; Meyer, T.; Chang, J.Y.; Amaya, M.; Siddiqui, F.; Desai, H.; Francis, J.L. *Thromb. Haemost.* **2002**, *87*, 930.
- [12] Francis, D.J.; Parish, C.R.; McGarry, M.; Santiago, F.S.; Lowe, H.C.; Brown, K.J.; Bingley, J.A.; Hayward, I.P.; Cowden, W.B.; Campbell, J.H.; Campbell, G.R.; Chesterman, C.N.; Khachigian, L.M. *Circ. Res.* **2003**, *92*, e70.
- [13] Nyberg, K.; Ekblad, M.; Bergström, T.; Freeman, C.; Parish, C.R.; Ferro, V.; Trybala, E. *Antiviral Res.* **2004**, *63*, 15.
- [14] Levidiotis, V.; Freeman, C.; Punler, M.; Martinello, P.; Creese, B.; Ferro, V.; van der Vlag, J.; Berden, J.H.M.; Parish, C.R.; Power, D.A. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2004**, *15*, 2882.
- [15] Ferro, V.; Li, C.; Fewings, K.; Palermo, M.C.; Linhardt, R.J.; Toida, T. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 139.
- [16] Yu, G.; Gunay, N.S.; Linhardt, R.J.; Toida, T.; Fareed, J.; Hoppensteadt, D.A.;

- Shadid, H.; Ferro, V.; Li, C.; Fewings, K.; Palermo, M.C.; Podger, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 783.
- [17] Ferro, V.; Fewings, K.; Palermo, M.C.; Li, C. *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 183.
- [18] Parolis, L.A.S.; Parolis, H.; Kenne, L.; Meldal, M.; Bock, K. *Carbohydr. Res.* **1998**, *309*, 77.
- [19] Gunay, N.S.; Linhardt, R.J. *Planta Med.* **1999**, *65*, 301.
- [20] Ferro, V.; Hammond, E.; Fairweather, J.K. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 159.
- [21] Alban, S.; Franz, G. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 354.
- [22] Foxall, C.; Wei, Z.; Schaefer, M.E.; Casabonne, M.; Fugedi, P.; Peto, C.; Castellot, J.J., Jr; Brandley, B.K. *J. Cell. Physiol.* **1996**, *168*, 657.
- [23] Fugedi, P.; Tyrrell, D.J.; Tressler, R.J.; Stack, R.J.; Ishihara, M. *5,739,115*, **1998**.
- [24] Katsuraya, K.; Nakashima, H.; Yamamoto, N.; Uryu, T. *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 234.
- [25] Wessel, H.P. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *187*, 215.
- [26] Chen, L.; Kong, F. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 341.
- [27] Mori, M.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 131.
- [28] Kerekgyarto, J.; Kamerling, J.P.; Bouwstra, J.B.; Vliegthart, J.F.; Liptak, A. *Carbohydr. Res.* **1989**, *186*, 51.
- [29] Jacobsen, S. *Acta Chem. Scand. Ser. B, Org. Chem. Biochem.* **1984**, *B38*, 157.
- [30] Ogawa, T.; Sasajima. *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, 53.
- [31] Ogawa, T.; Sasajima. *Carbohydr. Res.* **1981**, *97*, 205.
- [32] Garegg, P.J.; Olsson, L.; Oscarson, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1867.
- [33] Fairweather, J.K.; Karoli, T.; Ferro, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6063.
- [34] Karlsson, R.; Roos, H.; Fägerstam, L.; Persson, B. *Methods* **1994**, *6*, 99.
- [35] Gunalp, A. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1965**, *118*, 185.
- [36] Holland, T.C.; Homa, F.L.; Marlin, S.D.; Levine, M.; Glorioso, J. *J. Virol.* **1984**, *52*, 566.

十、申請專利範圍：

1. 一種如下通式之化合物：



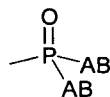
其中：

X、Y 和 Z 各是相同的單醣單元，具有一個藉由單鍵或多鍵結合至 X、Y 和 Z 之各個非鍵結碳的 UR 基團，但單醣 Z 的碳-1 例外，其帶有藉由單鍵或多鍵結合的 UR^1 ；

n 是數值 0-6 的整數；

每個 U 各自獨立為 C、N、S 或 O，或是它們的較高氧化態，包括 CO、COO、NO、NO₂、S(O)、S(O)O；

每個 R 各自獨立為 SO₃M 或 H，其中 M 是任一種醫藥上可接受之陽離子，或任何烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、PEG 衍生物、H 或以下基團：



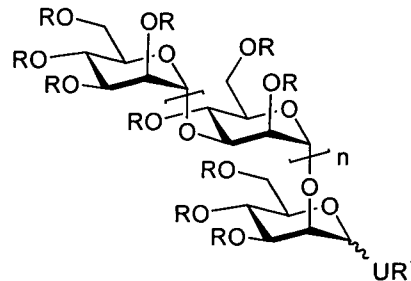
其中獨立地在每個 AB 基團自中，A 是 O 或 NH，且 B 是 H 或 M，其中 M 如上所定義，或烷基、芳基或任何其他適合之基團；或 R 與 U 一起為 N₃；

R^1 是 SO₃M、H、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、或 PEG 衍生物，或者 R^1 與 U 一起為 N₃ 或一經取代之三唑或衍生物、或一經取代之四唑或衍生物、或一經取代之芳基或衍生物、或一經取代之雜芳基或衍生物；

其附帶條件為：

UR¹ 或 UR 基團中至少一個不是 OSO₃M、NSO₃M、OH 或 OPO₃M₂ 且該 R 基團之至少 50% 為 SO₃M。

2. 一種如下通式之化合物：

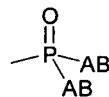


其中：

n 是數值 0-6 的整數；

U 是 C、N、S 或 O，或它們的較高氧化態，包括 CO、COO、NO、NO₂、S(O)、S(O)O；

每個 R 各自獨立為 SO₃M 或 H，其中 M 是任一種醫藥上可接受之陽離子，或任何烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、PEG 衍生物、H 或以下基團：



其中獨立地在每個 AB 基團中，A 是 O 或 NH，且 B 是 H 或 M，其中 M 如上所定義，或烷基、芳基或任何其他適合之基團；或 R 與 O 一起為 N₃；

R¹ 是 SO₃M、H、烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG 或 PEG 衍生物，或者 R¹ 與 U 一起為 N₃ 或一經取代之三唑或衍生物、或一經取代之四唑或衍生物、或一經取代之芳基或衍生物、或一經取代之雜芳基或

衍生物；

其附帶條件為：

當 U 是 O 或 N， R^1 或 R 中至少一個不是 SO_3M 、H 或 PO_3M_2 且該 R 基團之至少 50% 為 SO_3M 。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 是正辛基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 M 是鈉。

5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 M 是鈉。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 是 3。

7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 n 是 3。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 基團之 70 到 100% 含有 SO_3M 。

9. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R 基團之 70 到 100% 含有 SO_3M 。

10. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物為 **PG500**：苯甲基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷，十六鈉鹽；**PG501**：辛基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷，十六鈉鹽；**PG502**：2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三

-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-N-(2-苯氧乙基)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基胺,十六鈉鹽; **PG503**: 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-N-(6-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-氧六水合-1*H*-噻吩[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊胺)己鹽胺)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基胺,十六鈉鹽; **PG504**: 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-1-(甲氧聚(乙二醇)₅₀₀₀)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖,十六鈉鹽; **PG506**: 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-1-(甲氧聚(乙二醇)₂₀₀₀)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖,十六鈉鹽; **PG512**: 苯甲基 3-O-丙烯-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷,九鈉鹽; **PG513**: 3-O-丙基-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-1,3,4,6-四-O-磺-D-甘露吡

喃糖，十三鈉鹽；**PG514**：6-胍己基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基，十六鈉鹽；或 **PG515**：苯甲基(6-胍-6-去氧-2,3,4-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1,3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1,3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1,2)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基，十二鈉鹽。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為 **PG505**：2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-1-胍-2,3,6-三-O-磺- α -D-葡萄吡喃糖，十六鈉鹽。

12. 一種化合物，其係選自由以下所組成之群組：

PG500：苯甲基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基，十六鈉鹽；

PG501：辛基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基，十六鈉

鹽；

PG502：2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-N-(2-苯氧乙基)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基胺,十六鈉鹽；

PG503：2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-N-(6-(5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-氧六水合-1*H*-噻吩[3,4-*d*]咪唑-4-基)戊胺)己醯胺)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基胺,十六鈉鹽；

PG504：2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-1-(甲氧聚(乙二醇)₅₀₀₀)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖,十六鈉鹽；

PG506：2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 3)-(2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基)-(1 $\rightarrow$ 2)-1-(甲氧聚(乙二醇)₂₀₀₀)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖,十六鈉鹽；

PG512：苯甲基 3-O-丙烯-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-

三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-苯甲基- α -D-甘露吡喃糖苷,九鈉鹽;

PG513: 3-O-丙基-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-1,3,4,6-四-O-磺-D-甘露吡喃糖,十三鈉鹽;

PG514: 6-胼己基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷,十六鈉鹽;

PG515: 苯甲基(6-胼-6-去氧-2,3,4-三-O-磺-a-D-甘露吡喃糖苷)-(1,3)-(2,4,6-三-O-磺-a-D-甘露吡喃糖苷)-(1,3)-(2,4,6-三-O-磺-a-D-甘露吡喃糖苷)-(1,2)-3,4,6-三-O-磺-a-D-甘露吡喃糖苷,十二鈉鹽;

PG505 : 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷-(1 $\rightarrow$ 4)-1-胼-2,3,6-三-O-磺- α -D-葡萄吡喃糖,十六鈉鹽;

PG508 : 甲基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷,十鈉鹽;

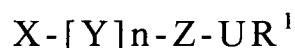
PG509 : 甲基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷,七鈉鹽;

PG510：甲基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 6)-2,3,4-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷,七鈉鹽；及

PG511：甲基 2,3,4,6-四-O-磺- α -D-甘露吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-O-磺- α -D-甘露吡喃糖苷,七鈉鹽。

13.一種醫藥或獸醫組成物，其係用於預防或治療哺乳動物個體肇因於血管增生、轉移、發炎、凝血/血栓、血液中三酸甘油酯過高、微生物感染和/或心血管疾病的障礙，此組成物包含：

a) 至少一種如下通式之化合物：



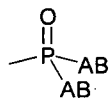
其中：

X、Y 和 Z 各是相同的單醣單元，具有一個藉由單鍵或多鍵結合至 X、Y 和 Z 之各個非鍵結碳的 UR 基團，但單醣 Z 的碳-1 例外，其帶有藉由單鍵或多鍵結合的 UR¹；

n 是數值 0-6 的整數；

每個 U 各自獨立為 C、N、S 或 O，或是它們的較高氧化態，包括 CO、COO、NO、NO₂、S(O)、S(O)O；

每個 R 各自獨立為 SO₃M 或 H，其中 M 是任一種醫藥上可接受之陽離子，或任何烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、PEG 衍生物、H 或下基團：



其中獨立地在每個 AB 基團自中，A 是 O 或 NH，且 B 是 H 或 M，其中 M 如上所定義，或烷基、芳基或任何其他

適合之基團；或 R 與 U 一起為 N_3 ；

R^1 是 SO_3M 、H、烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、或 PEG 衍生物，或者 R^1 與 U 一起為 N_3 或一經取代之三唑或衍生物、或一經取代之四唑或衍生物、或一經取代之芳基或衍生物、或一經取代之雜芳基或衍生物；

其附帶條件為：

UR^1 或 UR 基團中至少一個不是 OSO_3M 、 NSO_3M 、OH 或 OPO_3M_2 且該 R 基團之至少 50% 為 SO_3M ；或

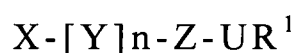
b) 根據申請專利範圍第 2-12 項中任一項之化合物及該至少一種化合物之醫藥或獸醫上可接受的載體或稀釋劑。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之組成物，其進一步包含醫藥或獸醫上可接受的賦形劑、緩衝劑、穩定劑、等滲透壓劑、防腐劑或抗氧化劑。

15. 根據申請專利範圍第 13 項之組成物，其中該化合物在其中係呈酯、自由酸或鹼、水合物或前驅藥物。

16. 一種化合物之用途：

a) 至少一種如下通式之化合物：



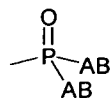
其中：

X、Y 和 Z 各是相同的單糖單元，具有一個藉由單鍵或多鍵結合至 X、Y 和 Z 之各個非鍵結碳的 UR 基團，但單糖 Z 的碳-1 例外，其帶有藉由單鍵或多鍵結合的 UR^1 ；

n 是數值 0-6 的整數；

每個 U 各自獨立為 C、N、S 或 O，或是它們的較高氧化態，包括 CO、COO、NO、NO₂、S(O)、S(O)O；

每個 R 各自獨立為 SO₃M 或 H，其中 M 是任一種醫藥上可接受之陽離子，或任何烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、PEG 衍生物、H 或下基團：



其中獨立地在每個 AB 基團自中，A 是 O 或 NH，且 B 是 H 或 M，其中 M 如上所定義，或烷基、芳基或任何其他適合之基團；或 R 與 U 一起為 N₃；

R¹ 是 SO₃M、H、烷基、芳基、醯基、芳醯基、烷磺醯基、芳磺醯基、PEG、或 PEG 衍生物，或者 R¹ 與 U 一起為 N₃ 或一經取代之三唑或衍生物、或一經取代之四唑或衍生物、或一經取代之芳基或衍生物、或一經取代之雜芳基或衍生物；

其附帶條件為：

UR¹ 或 UR 基團中至少一個不是 OSO₃M、NSO₃M、OH 或 OPO₃M₂ 且該 R 基團之至少 50% 為 SO₃M；或

b) 根據申請專利範圍第 2-12 項中任一項之化合物的用途，其係用於製造預防或治療哺乳動物個體肇因於血管增生、轉移、發炎、凝血/血栓、血液中三酸甘油酯過高、病毒感染和/或心血管疾病的障礙用藥劑。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之用途，其中該哺乳動物個體是人類個體。

18.根據申請專利範圍第 16 項之用途，其中該肇因於血管增生之障礙是增殖性視網膜病變或肇因於實體腫瘤生長之血管增生。

19.根據申請專利範圍第 16 項之用途，其中該肇因於發炎之障礙是類風濕性關節炎、多發性硬化症、發炎性腸道疾病、器官移植排斥或慢性哮喘。

20.根據申請專利範圍第 16 項之用途，其中該肇因於凝血和/或血栓之障礙是深層靜脈栓塞、肺栓塞、栓塞型中風、周邊動脈栓塞、不穩定型心絞痛或心肌梗塞。

21.一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物的方法，該方法包括：

i) 活化被保護之寡糖，並將該活化寡糖與供體化合物縮合；

ii) 將得自步驟 (i) 之糖苷去保護；以及

iii) 視需要衍生該去保護之糖苷。

22.根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中該步驟 (i) 中之活化是利用路易士酸。

23.根據申請專利範圍第 21 項或第 22 項之方法，其中該寡糖的非還原碳係被磷酸化。

十一、圖式：

如次頁

1/1

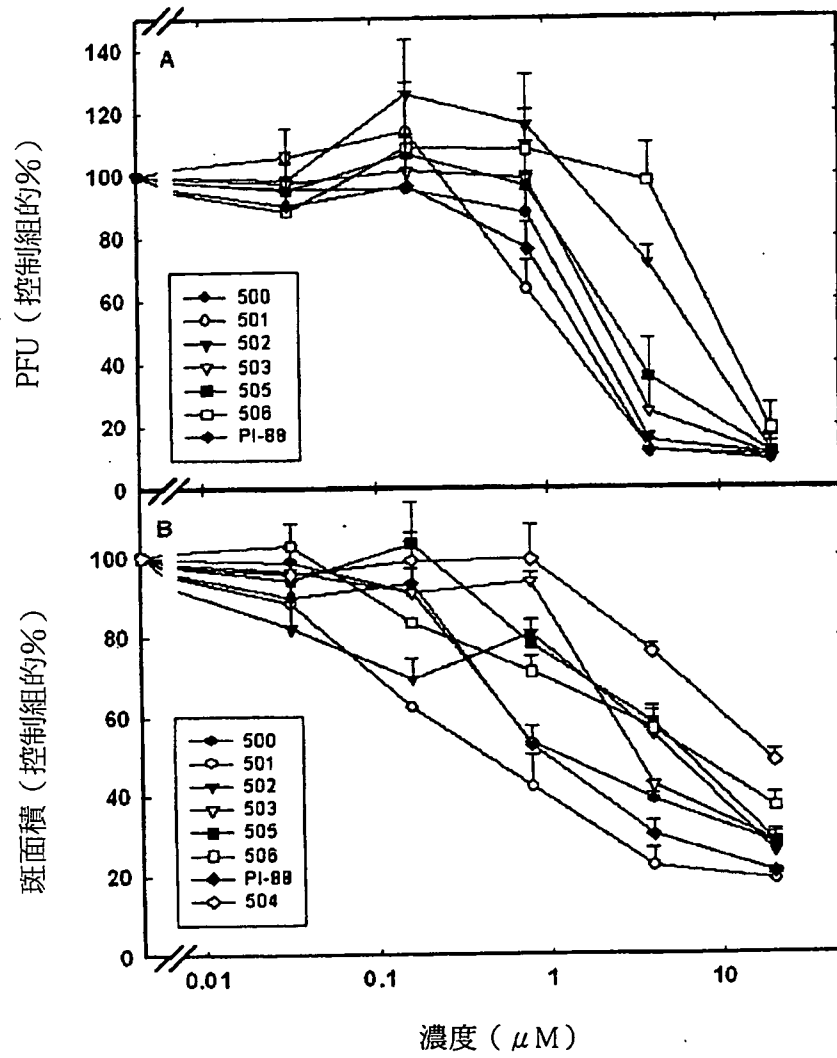


圖 1