



200233

上海桂平路 435 号 上海专利商标事务所有限公司  
范征 张静

发文日:

2011 年 06 月 02 日



申请号或专利号: 200880009161.X

发文序号: 2011053000803670

申请人或专利权人: 东洋水产株式会社

发明创造名称: 新型磺化糖化合物及其医药应用

### 第一次审查意见通知书

( 进入国家阶段的 PCT 申请 )

- 应申请人提出的实质审查请求, 根据专利法第 35 条第 1 款的规定, 国家知识产权局对上述发明专利申请进行实质审查。  
 根据专利法第 35 条第 2 款的规定, 国家知识产权局决定自行对上述发明专利申请进行实质审查。
- 申请人要求以其在:  
JP 专利局的申请日 2007 年 07 月 20 日为优先权日。
- 经审查, 申请人于\_\_\_\_提交的修改文件, 不符合专利法实施细则第 51 条第 1 款的规定, 不予接受。
- 审查是针对原始提交的国际申请的中文文本或中文译文进行的。  
 审查是针对下列申请文件进行的:
- 本通知书引用下列对比文献 (其编号在今后的审查过程中继续沿用)

编号	文件号或名称	公开日期 (或抵触申请的申请日)

#### 6. 审查的结论性意见:

关于说明书:

- 申请的内容属于专利法第 5 条规定的不予授予专利权的范围。
- 说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。
- 说明书不符合专利法第 33 条的规定。
- 说明书的撰写不符合专利法实施细则第 17 条的规定。

关于权利要求书:

- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法第 2 条第 2 款的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法第 9 条第 1 款的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- 权利要求\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求\_\_\_\_属于专利法第 25 条规定的不予授予专利权的范围。
- 权利要求 1-4 不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法第 33 条的规定。



# 中华人民共和国国家知识产权局

- 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 19 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 22 条的规定。

- 申请不符合专利法第 26 条第 5 款或者实施细则第 26 条的规定。
- 申请不符合专利法第 20 条第 1 款的规定。
- 分案申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

7. 基于上述结论性意见, 审查员认为:

- 申请人应当按照通知书正文部分提出的要求, 对申请文件进行修改。
- 申请人应当在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由, 并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改, 否则将不能授予专利权。
- 专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容, 如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分, 其申请将被驳回。

\_\_\_\_\_

8. 申请人应注意下列事项:

(1) 根据专利法第 37 条的规定, 申请人应当在收到本通知书之日起的 4 个月内陈述意见, 如果申请人无正当理由逾期不答复, 其申请将被视为撤回。

(2) 申请人对其申请的修改应当符合专利法第 33 条的规定, 不得超出原说明书和权利要求书记载的范围, 同时申请人对专利申请文件进行的修改应当符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定, 按照本通知书的要求进行修改。

(3) 申请人的意见陈述书和 / 或修改文本应当邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处, 凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。

(4) 未经预约, 申请人和 / 或代理人不得前来国家知识产权局与审查员举行会晤。

9. 本通知书正文部分共有 1 页, 并附有下列附件:

- 引用的对比文件的复印件共\_\_\_\_\_份\_\_\_\_\_页。
- \_\_\_\_\_

审查员: 金英

联系电话: 010-82245627

审查部门: 协作中心

210402  
2010. 2

纸件申请, 回函请寄: 100088 北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 国家知识产权局专利局受理处收  
电子申请, 应当通过电子专利申请系统以电子文件形式提交相关文件。除另有规定外, 以纸件等其他形式提交的文件视为未提交。



第一次审查意见通知书

(进入国家阶段的 PCT 申请)

申请号:200880009161X

本申请涉及一种磺化糖化合物及其医药用途。经审查,意见如下:

一、权利要求 1-4 得不到说明书的支持。

1、权利要求 1 请求保护一种式(I)的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物或其药学上可接受的盐。其对式(I)中  $R_1$  取代基采用了宽泛的上位概念“脂肪酸的酰基残基”进行限定,而没有脂肪酸的酰基残基所含的碳原子数进行限定,导致其请求保护了极其宽泛的范围。本申请的目的是提供新型的放射增敏剂,其具有抗肿瘤的作用。说明书仅充分公开了化合物  $\alpha$ SQAPC18:0、 $\alpha$ SQAPC10:0、 $\alpha$ SQAPC14:0、 $\alpha$ SQAPC22:0、 $\beta$ SQAPC18:0、 $\beta$ SQAPC18:1,即  $R_1$  为含 22、18、14、10 个碳原子的酰基的化合物。而权利要求 1 请求保护的化合物中包括了  $R_1$  为任意碳原子数的化合物,其中涵盖了与说明书充分公开的化合物碳原子数差别较大的化合物。

由于化合物的性质受到取代基的电子效应、空间效应、取代基的类型等多种因素的影响,尤其是在药学领域,化合物结构的微小改变都可能导致药理活性发生较大的变化。而权利要求 1 中的  $R_1$  取代基存在与说明书充分公开的化合物的相应取代基差异较大的基团,其对化合物的物理化学性质会产生不同的影响,就本申请而言, $R_1$  基团碳链的长短会导致化合物的溶解性存在较大差异,进而影响其作为增敏剂的抗肿瘤药物时的活性及生物利用度等。因此,在说明书充分公开的上述化合物的基础上,本领域技术人员无法预期权利要求 1 中与其碳原子数相差很大的基团的化合物也具有所述药理活性。同时,现有技术也没有教导权利要求 1 的所有化合物都能具有本申请所述的用途和效果。因此,本领域技术人员即使考虑现有技术,也无法预期权利要求 1 请求保护的所有技术方案都能够解决本申请所述的技术问题,并达到预期的技术效果。权利要求 1 得不到说明书的支持,不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

2、同理,权利要求 2-4 也涉及上述基团的定义,因此也得不到说明书的支持,不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

综上所述,本申请按照目前的文本不能被授予专利权,如果申请人不能在本通知书指定的答复期限内提出具有说服力的理由,并克服所存在的缺陷,本申请将被驳回。

审查员姓名:金英  
审查员代码:196112





200880009161X

- 初审程序
- 授权后程序
- 实审程序

# 意见陈述书

094523 1PWCN

XD16128962931

① 专 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200880009161.X <hr/> 发明创造名称 新型磺化糖化合物及其医药应用 <hr/> 申请人或专利权人 东洋水产株式会社
② 陈述事项： <input checked="" type="checkbox"/> 针对国家知识产权局于 2011 年 6 月 2 日发出的第一次审查意见通知书（发文序号 2011053000803670）陈述意见。 <input type="checkbox"/>	
③ 陈述的意见： 请参见附页（4 页）。 <div style="text-align: right;">共 5 页</div>	
④ 附件清单 <input type="checkbox"/> 已备案的证明文件名称：_____，证明文件备案编号：_____ <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> 权利要求书替换页 一份 各 1 页</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 说明书替换页 一份 各 5 页</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 权利要求书修改稿 一份 共 1 页</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 说明书修改稿 一份 共 5 页</li> </ul>	
⑤ 当事人或代理机构签章 <div style="text-align: center;">  <p>2011 年 10 月 14 日</p> </div>	⑥ 国家知识产权局处理意见 <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">         年 月 日       </div>

125/1 01 025/1 108

断线

① 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200880009161.X
	发明创造名称 新型磺化糖化合物及其医药应用
	申请人或专利权人 东洋水产株式会社

③ 陈述的意见

尊敬的金英审查员：

您好！针对您于 2011 年 6 月 2 日作出的第一次审查意见通知书，申请人作如下答复：

1. 在第一点审查意见中，审查员指出权利要求 1 得不到说明书的支持。

申请人根据说明书第 3 页最后一段的记载，将权利要求 1 的脂肪酸的酰基残基的碳原子数目限定为“该脂肪酸的酰基残基包含的碳原子数目为 22 以下 1 以上”。

上述修改基于原说明书的记载，因此该修改不超范围，符合专利法第 33 条规定。

针对新的权利要求 1 的技术方案，在说明书公开的化合物的基础上，本领域技术人员能够预期权利要求 1 中的化合物也具有本发明的药理活性，因此，本领域技术人员能够预期权利要求 1 要求保护的所有技术方案都能够解决本发明的所述的技术问题，并达到预期的技术效果。因此，新的权利要求 1 的技术方案能够得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

为了进一步证明这一点，申请人针对脂肪酸的酰基残基的碳原子数目为 1、2、6、10、18 的化合物做了试验。具体地，根据与实施例 V-3 相同的方法，对碳原子数目为 1 的化合物测定了“肿瘤体积”。另外，根据与实施例 VI 相同的方法，对 C2、C6、C10 以及 C18 的“抗肿瘤效果”。其结果，这些也均具有本发明的技术效果（参考下图 1、2 以及 3）。

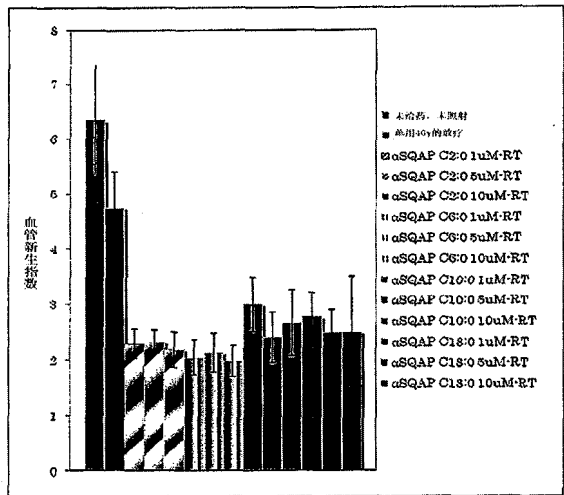


图 1

① 专 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200880009161.X
	发明创造名称 新型磺化糖化合物及其医药应用
	申请人或专利权人 东洋水产株式会社

③ 陈述的意见

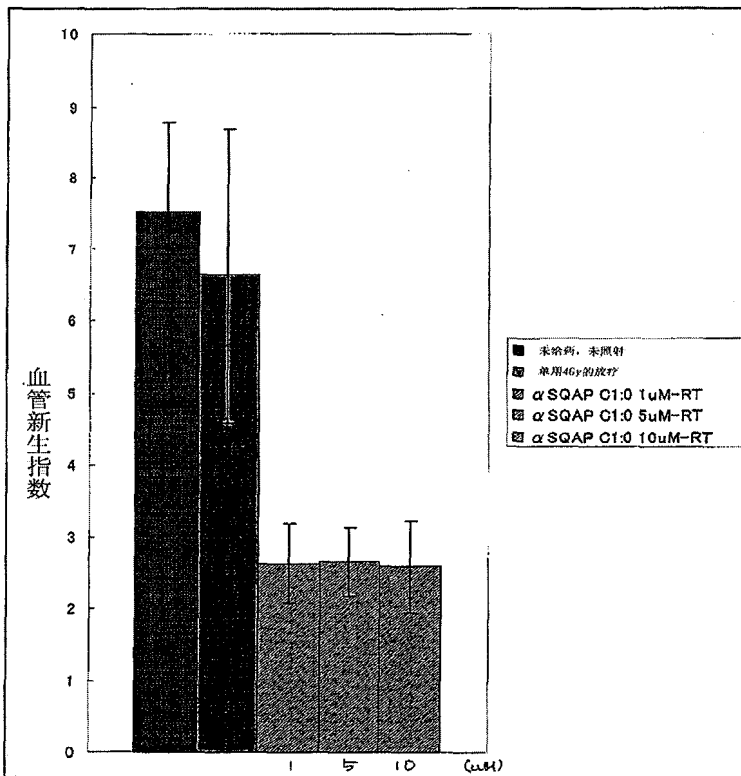


图 2

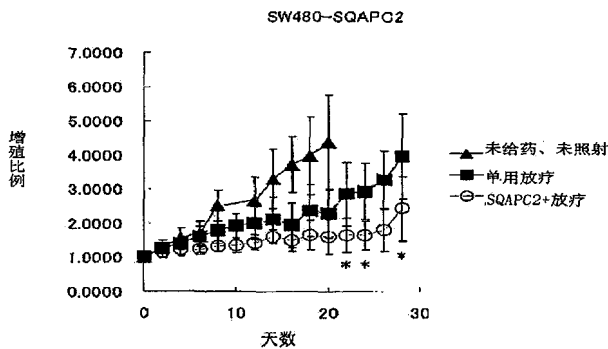


图 3

附 页

094523 1PWCN

① 专 专 利 或 申 申 请 利	申请号或专利号 200880009161.X
	发明创造名称 新型磺化糖化合物及其医药应用
	申请人或专利权人 东洋水产株式会社

③ 陈述的意见

通过上述试验，进一步能够证明本领域技术人员能够预知权利要求 1 的“该脂肪酸的酰基残基包含的碳原子数目为 22 以下 1 以上”的化合物均具有类似的效果，因此新的权利要求 1 的技术方案能够得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

基于上述理由，新的权利要求 1 的技术方案能够得到说明书的支持的情况下，其从属权利要求 2-4 的技术方案也能够得到说明书的支持，符合专利法第 26 条第 4 款的规定。

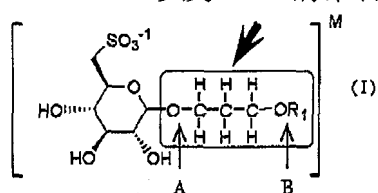
2. 说明书中有几处明显错误，申请人对此也进行了修改。

1) 说明书第 15 页第 7 行的“化合物 4”修改为“化合物 (3)”，将第 14 行的“化合物 4”修改为“化合物 (4)”。

2) 将说明书第 23 页的实施例 II-1 的命名修改为“3-0-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-0-癸酰基-丙-1,3-二醇钠盐”。

将第 24 页的实施例 II-2 以及 II-3 分别修改为“3-0-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-0-肉豆蔻酰基-丙-1,3-二醇钠盐”以及“3-0-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-0-山萘酰基-丙-1,3-二醇钠盐”。

上述修改基于权利要求 1 记载的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物的式(I)的结构式，以及说明书的实施例 II-1、II-2 以及 II-3 的 NMR 值，(m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。具体地，本发明的化合物的下述结构中，化合物的“二醇”与“丙二醇”部分的丙烷链连接的部分（以大箭头表示的方框部分）中，一个氧“O”（箭头 A 表示的部分）来自于氢氧根且与糖骨架连接，另一个氧为“OR<sup>1</sup>”中的“O”（箭头 B 表示的部分）。另外，三个碳均与 H 连接。可见，上述实施例 II-1、II-2 以及 II-3 的命名是明显的错误。对此，申请人已进行了修改。



附 页

094523 1PWCN

① 专 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200880009161.X
	发明创造 名 称 新型磺化糖化合物及其医药应用
	申请人或 专利权人 东洋水产株式会社

③ 陈述的意见

3) 将说明书第 33-34 页的“计算肿瘤体积：(短轴 × 长轴 × 0.5)”修改为“计算肿瘤体积：((短轴)<sup>2</sup> × 长轴 × 0.5)”，使得与国际公布的文本保持一致。

另外，所附修改草稿中对申请文本的修改作了标记(双下划线表示增加的部分，删除线表示删除的部分)。修改后的文本以替换页方式提交。

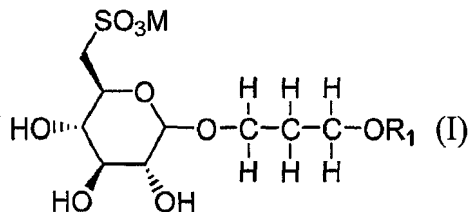
以上是申请人针对第一次审查意见所作出的意见陈述，申请人相信，上述修改克服了审查员所指出的缺陷，所作的说明有助于澄清审查员提出的问题。但如有不妥之处，也请您予以指正，并给予进一步改正的机会。也可通过电话 021-64853500 与代理人金明花联系，申请人愿意积极配合以使本申请早日授权。谢谢！



# 权 利 要 求 书

1. 一种式(I)的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物或其药学上可接受的盐：  
[化学式 1]

5



式中，R<sub>1</sub> 是脂肪酸的酰基残基，该脂肪酸的酰基残基包含的碳原子数目为 22 以下 1 以上；

M 代表氢离子或金属离子。

10

2. 一种药物，其包含至少一种选自下组的物质作为活性成分：如权利要求 1 所述的式(I)表示的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求 2 所述的药物，其特征在于，所述药物是放射增敏剂。

4. 如权利要求 2 所述的药物，其特征在于，所述药物是抗肿瘤药。

15



200233

上海桂平路 435 号 上海专利商标事务所有限公司  
范征 张静

发文日:

2012 年 05 月 17 日



申请号或专利号: 200880009161.X

发文序号: 2012051400759200

申请人或专利权人: 东洋水产株式会社

发明创造名称: 新型磺化糖化合物及其医药应用

### 第二次审查意见通知书

1.  审查员已经收到申请人于 2011 年 10 月 14 日提交的意见陈述书, 在此基础上审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

根据国家知识产权局专利复审委员会于 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日作出的复审决定, 审查员对上述专利申请继续进行实质审查。

\_\_\_\_\_

2.  经审查, 申请人于 \_\_\_\_\_ 提交的修改文件, 不符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定, 不予接受。

3. 继续审查是针对下列申请文件进行的:

上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件。

前次审查意见通知书所针对的申请文件以及上述意见陈述书中所附的经修改的申请文件替换文件。

前次审查意见通知书所针对的申请文件。

上述复审决定所确定的申请文件。

\_\_\_\_\_

4.  本通知书未引用新的对比文件。

本通知书引用下列对比文件(其编号续前, 并在今后的审查过程中继续沿用):

编号	文件号或名称	公开日期 (或抵触申请的申请日)

5. 审查的结论性意见:

关于说明书:

申请的内容属于专利法第 5 条规定的不予授予专利权的范围。

说明书不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。

说明书的修改不符合专利法第 33 条的规定。

说明书的撰写不符合专利法实施细则第 17 条的规定。

\_\_\_\_\_

关于权利要求书:

权利要求 \_\_\_\_\_ 不符合专利法第 2 条第 2 款的规定。

权利要求 \_\_\_\_\_ 不符合专利法第 9 条第 1 款的规定。



- 权利要求\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 2 款规定的新颖性。
- 权利要求\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性。
- 权利要求\_\_\_\_不具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。
- 权利要求\_\_\_\_属于专利法第 25 条规定的不授予专利权的范围。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法第 31 条第 1 款的规定。
- 权利要求\_\_\_\_的修改不符合专利法第 33 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 19 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 20 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 21 条的规定。
- 权利要求\_\_\_\_不符合专利法实施细则第 22 条的规定。
- \_\_\_\_\_

- 申请不符合专利法第 26 条第 5 款或者实施细则第 26 条的规定。
- 申请不符合专利法第 20 条第 1 款的规定。
- 分案申请不符合专利法实施细则第 43 条第 1 款的规定。

上述结论性意见的具体分析见本通知书的正文部分。

6. 基于上述结论性意见，审查员认为：

- 申请人应当按照通知书正文部分提出的要求，对申请文件进行修改。
- 申请人应当在意见陈述书中论述其专利申请可以被授予专利权的理由，并对通知书正文部分中指出的不符合规定之处进行修改，否则将不能授予专利权。
- 专利申请中没有可以被授予专利权的实质性内容，如果申请人没有陈述理由或者陈述理由不充分，其申请将被驳回。
- \_\_\_\_\_

7. 申请人应注意下列事项：

(1) 根据专利法第 37 条的规定，申请人应当在收到本通知书之日起的 2 个月内陈述意见，如果申请人无正当理由逾期不答复，其申请将被视为撤回。

(2) 申请人对其申请的修改应当符合专利法第 33 条的规定，不得超出原说明书和权利要求书记载的范围，同时申请人对专利申请文件进行的修改应当符合专利法实施细则第 51 条第 3 款的规定，按照本通知书的要求进行修改。

(3) 申请人的意见陈述书和/或修改文本应当邮寄或递交国家知识产权局专利局受理处，凡未邮寄或递交给受理处的文件不具备法律效力。

(4) 未经预约，申请人和/或代理人不得前来国家知识产权局与审查员举行会晤。

8. 本通知书正文部分共有 1 页，并附有下列附件：

- 引用的对比文件的复印件共 \_\_\_\_\_ 份 \_\_\_\_\_ 页。
- \_\_\_\_\_

审查员：金英

联系电话：010-82246712

审查部门：专利审查协作北京中心化学发明审查部



第二次审查意见通知书

申请号:200880009161X

申请人于2011年10月14日针对第一次审查意见通知书提交了意见陈述书和修改后的权利要求书及说明书,在此基础上继续审查,意见如下:

一、说明书不符合专利法实施细则第17条的规定。

申请人于2011年10月14日提交了说明书替换页,包括第15、23-24、33-34页,但该替换页分别与原始说明书第14、16、22、25、23、35页在内容上不衔接,导致说明书不符合专利法实施细则第17条第3款的规定。

综上所述,本申请按照目前的文本不能被授予专利权,如果申请人不能在本通知书指定的答复期限内提出具有说服力的理由,并克服所存在的缺陷,本申请将被驳回。

审查员姓名:金英

审查员代码:196112



200880009161X


XC89282889731

初审程序  授权后程序  
 实审程序

### 意见陈述书

094523 1PWCN

按照本表背面“填表注意事项”正确填写本表各栏

专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200880009161.X	申请日 2008年7月18日
	发明创造 名称	新型磺化糖化合物及其医药应用
	当事人	<input checked="" type="checkbox"/> 申请人或专利权人 东洋水产株式会社 <input type="checkbox"/>
② 陈述事项: <input checked="" type="checkbox"/> 针对国家知识产权局于 2012 年 5 月 17 日发出的第二次审查意见通知书 (发文序号 2012051400759200) 陈述意见。 <input type="checkbox"/>		
③ 陈述的意见: 见附页 (共 1 页) <p style="text-align: right;">共 2 页</p>		
④ 附件清单  <input type="checkbox"/> 已备案的证明文件名称: _____, 证明文件备案编号: _____ <input checked="" type="checkbox"/> 说明书替换页 一份 各 39 页		
⑤ 当事人或代理机构签章  		⑥ 专利局处理意见  <input checked="" type="checkbox"/> 签章形审通过  年 月 日

12/ 02 39/

## 附 页

094523 1PWGN

① 专 专 利 或 申 请 利	申请号或专利号 200880009161.X
	发明创造 名 称 新型磺化糖化合物及其医药应用
	当 事 人 <input checked="" type="checkbox"/> 申请人或专利权人 东洋水产株式会社
<p>②</p> <p>尊敬的金英审查员：</p> <p>申请人在认真阅读第二次审查意见通知书的基础上，作如下答复。</p> <p>1. 在第一点审查意见中，审查员指出说明书不符合专利法实施细则第 17 条第 3 款的规定。</p> <p>针对该缺陷，申请人重新提交了说明书的替换页。</p> <p>以上是申请人针对第二次审查意见所作出的意见陈述，申请人相信，上述修改克服了审查员所指出的缺陷，所作的说明有助于澄清审查员提出的问题。但如有不妥之处，也请您予以指正，并给予进一步改正的机会。也可通过电话 021-64853500 与代理人金明花联系，申请人愿意积极配合以使本申请早日授权。谢谢！</p> <p>最后，申请人对审查员认真细致的工作表示崇高的敬意和衷心的感谢。</p>	

# 说明书

## 新型磺化糖化合物及其医药应用

### 5 技术领域

本发明涉及新型磺化糖化合物以及包含它的药物。

### 背景技术

10 目前，在日本，恶性肿瘤、心脏病和脑血管疾病占据约 60%的死亡原因。其中，恶性肿瘤是头号致死原因，并且有不断增加的趋势。已知外科手术、化疗和放疗是治疗恶性肿瘤的三种主要疗法。

近年来，越来越强调患者生活质量(QOL)，因而放疗受到更多的关注。

15 在普通放疗中，已知卤代嘧啶和低氧细胞增敏剂作为化学物质或药物可与放疗同时给予，从而提高其治疗效果，更具体说作为可临床应用的放射增敏剂(例如，Radiobiology for the Radiologist(参见放射科医师的放射生物学)第4版)，Eric J. Hall 等，JB 林考特公司(J. B. Lippincott Company) (“Houshasenkainotameno Hoshasenseibutsugaku”，Muneyasu Urano 译，Shinoharashinsha. Inc.)。已知的卤代嘧啶的例子包括 5-碘代脱氧尿苷。已知低氧细胞增敏剂的例子包括米索硝唑。然而，这些已知的放射增敏剂很少实际  
20 使用，因为它们可能导致胃肠道紊乱、外周神经毒性等副作用并涉及其他突出的问题。

另一方面，为了提供新型放射增敏剂，申请由磺基吡喃糖基酰基甘油或其盐组成的放射增敏剂的专利(日本专利申请 KOKAI 公开第 2004-374445 号)。然而，在磺基吡喃糖基酰基甘油中，甘油部分 2-位碳原子是不对称碳原子，日本专利申请 KOKAI 公开第 2004-374445 号所述相对廉价而简单的合成  
25 方法不能控制其立体结构，其中，烯丙基的末端双键经双羟基化而形成甘油骨架。因此，产生比率约 1:1 的 R/S 非对映异构体。为了解决该问题，单独合成各个非对映异构体，但该过程需要具有确定立体结构的甘油化合物在合成

期间与糖化合物结合，导致合成过程复杂及成本大量增加等其他问题。

此外，磺基吡喃糖基酰基甘油化合物在甘油部分的 2 位产生 R/S 非对映异构体，以及一定百分比的结构异构体(2-酰基异构体)，其中甘油 1 位的酰基转移至分子间和/或分子内的 2 位。合成期间产生这些 2-酰基异构体，保留在溶液中。因此，即使单独制备各个非对映异构体，也非常难以提供高纯度的磺基吡喃糖基酰基甘油化合物。

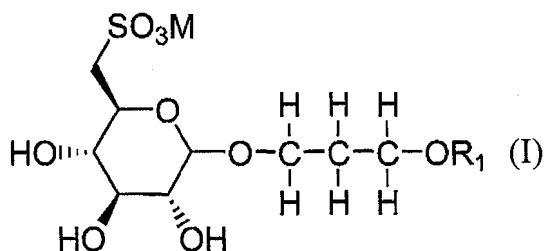
虽然磺基吡喃糖基酰基甘油化合物具有显著的放射增敏效果，但因为合成和物理性质等问题，将其开发成为药物遇到了非常大的困难。

## 10 发明概述

本发明解决了上述问题。本发明的目的之一是提供实用的新型磺化糖化合物和包含该化合物的药物，具体是提供可通过简单合成方法获得的高纯度实用的新型磺化糖化合物以及包含该化合物的药物。

本发明者通过大量研究发现了解决上述问题的方法。更具体说，

15 (1) 式(I)表示的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物或其药学上可接受的盐：  
[化学式 2]



其中， $R_1$  是脂肪酸的酰基残基，M 代表氢或金属离子。

20 (2) 包含至少一种选自下组的化合物作为活性成分的药物：根据(1)所述式(I)的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐；和

(3) 根据(2)所述的药物，所述药物是放射增敏剂。

本发明提供了实用的新型磺化糖化合物和包含它的药物。具体说，本发明提供了可通过简单合成方法获得的高纯度新型磺化糖化合物和包含它的药



物。

下面将描述本发明的效果，部分地受到本发明说明书和实施方式的限制。通过附图和下面描述的内容将理解和实现本发明的效果。

5 附图简要说明

图 1 是 $\alpha$ SQAP C18:0 分析结果的色谱图。

图 2 是 $\alpha$ SQMG C18:0 分析结果的色谱图。

图 3 显示了测试物质对肿瘤体积增加的影响。

图 4 显示了测试物质对肿瘤体积增加的影响。

10 图 5 显示了测试物质对肿瘤体积增加的影响。

图 6 显示了测试物质对肿瘤体积增加的影响。

图 7 显示了测试物质对肿瘤体积增加的影响。

图 8 显示了测试物质对肿瘤体积增加的影响。

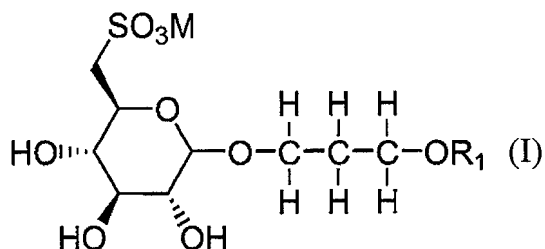
图 9 显示了测试物质对肿瘤体积增加的影响。

15 图 10 显示了测试物质对血管形成的影响。

本发明的最佳实施方式

根据本发明的一方面，提供了式(I)的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐；

20 [化学式 3]



式中，R<sub>1</sub>是脂肪酸的酰基残基，M代表氢离子或金属离子。

在本发明中，如果“R<sub>1</sub>”是脂肪酸的酰基残基，则包含的碳原子数目为 26 以下 1 以上，优选 22 以下。根据本发明提供脂肪酸酰基残基的脂肪酸可以是

直链或支链、饱和或不饱和的脂肪酸。

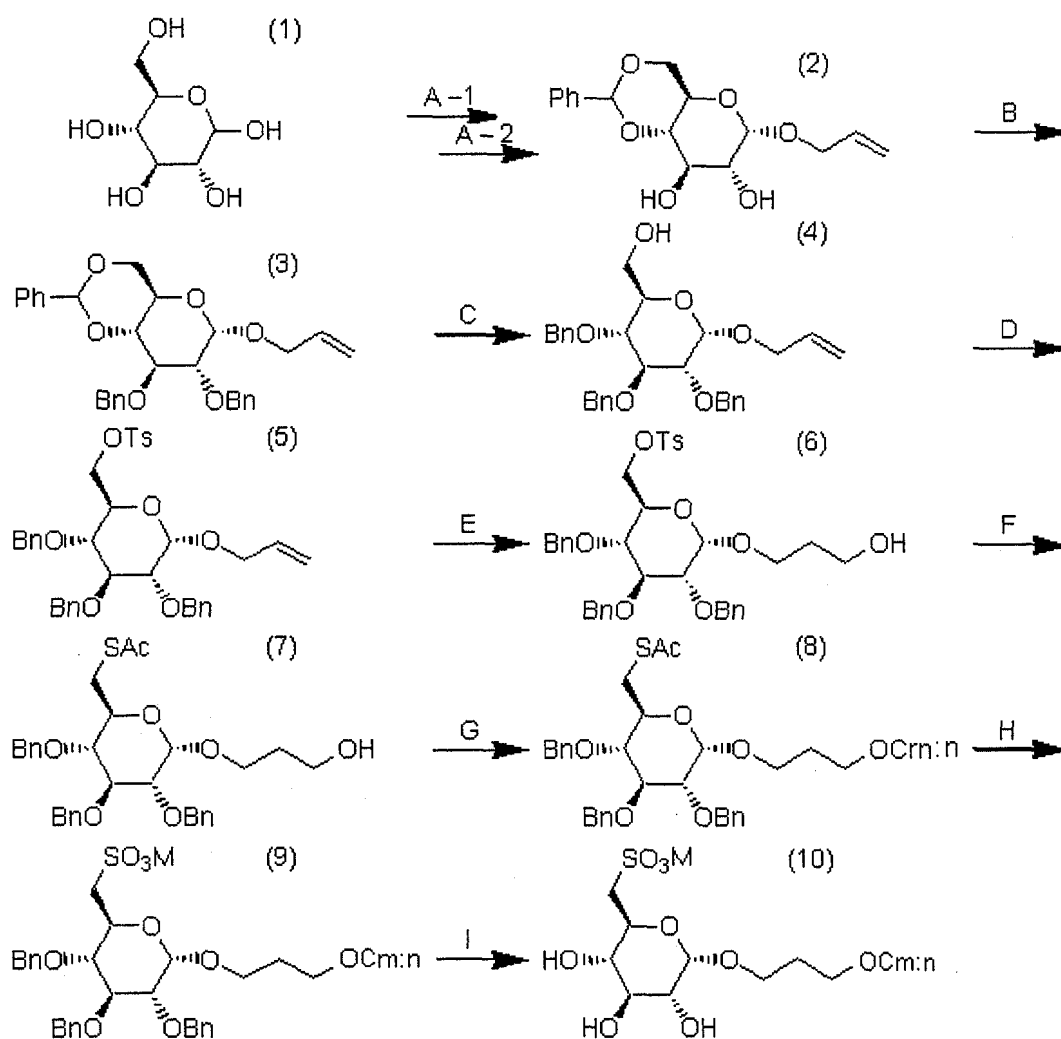
本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物中包含的奎诺糖环可以是船形、椅形、或混合形式，但通常是椅形，因为椅形通常较稳定。奎诺糖环中丙二醇位点的立体构型可以是 $\alpha$ 端基异构体、 $\beta$ 端基异构体或它们的混合物。

- 5 下文中本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物可称为“SQAP”或“SQAP 化合物”。术语“ $\alpha$ SQAP Cm:n”中，“ $\alpha$ ”代表 $\alpha$ 端基异构体，“Cm:n”代表 SQAP 的  $R_1$  基团中包含的碳原子数目为“m”，双键数目为“n”，其中“m”是 1 以上的整数，“n”是 0 以上的整数。因此，例如，“ $\alpha$ SQAP C18:0”代表磺基奎诺糖基酰基丙二醇的 $\alpha$ 端基异构体，其中脂肪酸酰基残基中包含的碳原子数目为 18，
- 10 双键数目为 0。

制备本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物的方法可以是但不限于以下方法。因为本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物不会在合成过程中产生新的不对称碳原子，所以该化合物的制备容易、简单且纯度高。此外，化合物可以结构稳定状态储存，因为  $R_1$  基团附近不存在容易导致转移的羟基。

- 15 “Ph”代表苯基，“Bn”代表苄基，“Ts”代表甲苯磺酰基，“SAc”代表硫代乙酰基，“M”代表氢离子或金属离子。

[化学式 4]



A) A-1. 烯丙醇, 三氟甲磺酸, 80°C, 48 小时;

A-2. 苯甲醛二甲基缩醛, 对甲苯磺酸一水合物, 乙腈, 40°C, 4 小时;

B) 苄基溴, 氢氧化钠, N,N-二甲基甲酰胺, 室温, 24 小时;

5 C) 氢化锂铝, 氯化铝, 二氯甲烷, 乙醚, 回流加热, 4 小时;

D) 对甲苯磺酰氯, 4-二甲基氨基吡啶, 吡啶, 室温;

E) 9-硼二环壬烷, 四氢呋喃, 室温, 10 小时; 水, 氢氧化钠, 过氧化氢水, 室温, 12 小时;

F) 硫代乙酸钾, N,N-二甲基甲酰胺, 90°C, 3 小时;

10 G) 脂肪酸衍生物, 吡啶, 二氯甲烷, 室温, 2 小时;

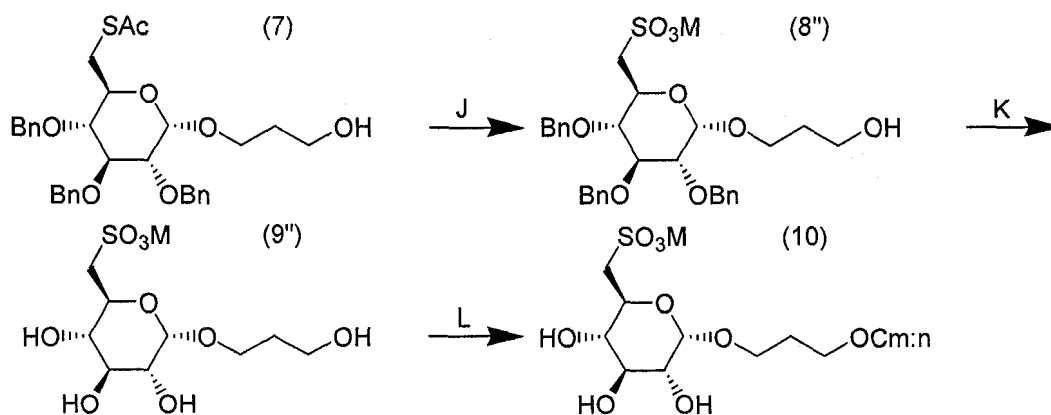
H) 过硫酸氢钾(Oxon), 乙酸, 乙酸钾, 室温, 48 小时; 和

I) 钯活性碳, 氢气, 乙醇, 二氯甲烷, 室温, 48 小时。

或者, 经步骤 A-F 的途径制备化合物(7)之后, 可通过以下步骤获得指定

的化合物(10):

[式 1]



5 J) 过硫酸氢钾, 乙酸, 乙酸钾, 室温, 48 小时;

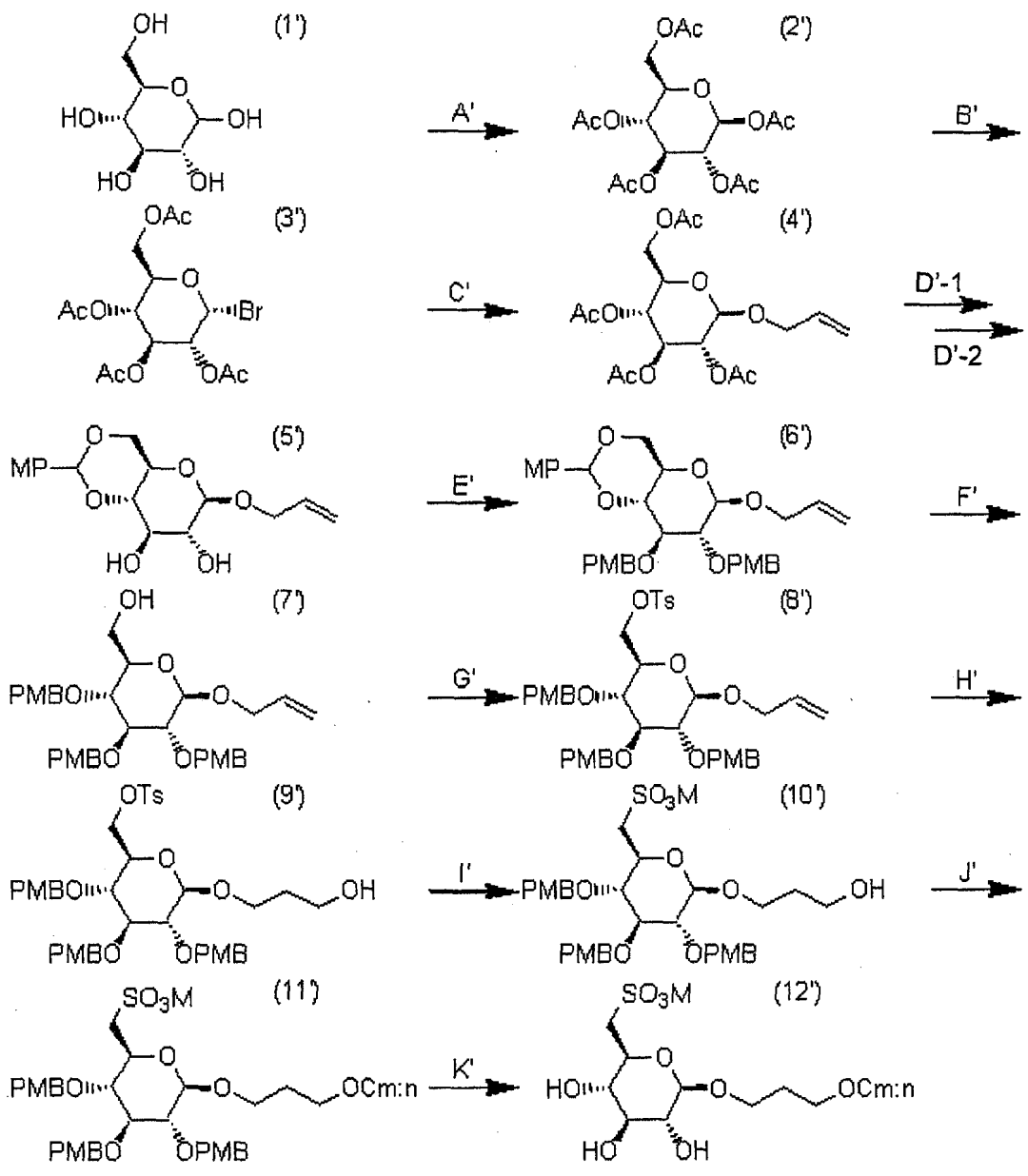
K) 钯活性碳, 氢气, 甲醇, 二氯甲烷, 室温, 16 小时; 和

L) 脂肪酸, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐, 4-二甲基氨基吡啶, N,N-二甲基甲酰胺, 从 0°C 到室温, 18 小时。

10 制备本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物的方法并不限于上述具体例子, 也可采用下面的其他方法。

“Ac”代表乙酰基, “MP”代表对甲氧基苯基, “PMB”代表对甲氧基苄基, “Ts”代表甲苯磺酰基, “SAc”代表硫代乙酰基, “M”代表氢离子或金属离子。

[化学式 5]



- A') 乙酸酐, 乙酸钠, 加热和煮沸;
- B') 氢溴酸-乙酸溶液, 二氯甲烷, 室温, 6小时;
- C') 烯丙醇, 氰化汞, 二氯甲烷, 室温, 16小时;
- 5 D') D'-1. 甲醇钠, 甲醇, 室温, 4小时;
- D'-2. 对茴香醛二甲基缩醛, 对甲苯磺酸一水合物, 乙腈, 40°C, 16小时;
- E') 对甲氧基苄基氯, 氢氧化钠, N,N-二甲基甲酰胺, 室温, 16小时;
- F') 氢化锂铝, 氯化铝, 二氯甲烷, 乙醚, 0°C, 1小时;
- 10 G') 对甲苯磺酰氯, 4-二甲基氨基吡啶, 吡啶, 室温, 16小时;

H') 9-硼二环壬烷, 四氢呋喃, 室温, 16 小时; 水, 氢氧化钠, 过氧化氢水, 室温, 4 小时;

I') 亚硫酸钠, 乙醇, 水, 回流加热, 72 小时;

J') 脂肪酸衍生物, 4-二甲基氨基吡啶, 吡啶, 二氯甲烷, 回流加热, 16 小时; 和

K') 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌, 二氯甲烷, 甲醇, 水, 室温, 4 小时。

或者, 根据本发明的一方面, 可组合本领域技术人员已知的任何方法来制备磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐。这些制备方法也包括在本发明的范围内。

本发明式(I)表示的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐的例子包括但不限于: 单价阳离子如钠和钾的盐, 和二价阳离子如钙和镁的盐。

本发明的盐可通过上述合成方法, 或者该合成方法的改良形式制备。或者, 可对上述方法合成的产物进行已知的离子交换处理以获得所需的盐。这些合成本发明的盐的方法也包括在本发明范围内。

本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐具有显著的药理学作用, 如放射增敏作用和抗肿瘤作用。

因此, 根据本发明的另一方面, 磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐可以是利用其药理学作用的药物。

根据本发明的另一方面, 磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐具有增敏效果作为其第一药理学作用。因此, 磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐可以是放射增敏剂。

本发明放射增敏剂可用于治疗恶性肿瘤。恶性肿瘤的例子包括但不限于: 神经源性肿瘤, 例如脑肿瘤; 鳞状细胞癌和腺癌, 例如头颈癌、皮肤癌、食道癌、甲状腺癌、胃癌、肺癌、胆囊癌、胆道癌、胰腺癌、肝癌、前列腺癌、子宫癌、卵巢癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌和结肠癌; 以及黑色素瘤, 骨瘤, 软组织肿瘤和淋巴瘤, 白血病, 骨髓瘤。本文所用术语“治疗”表示减少、破坏和/或抑制上述恶性肿瘤的增殖。

本发明放射增敏剂可包含有效量的至少一种选自下组的化合物作为活性成分：式(I)代表的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐。放射增敏剂可包含具有式(I)中取代基  $R_1$  不同的一种以上的化合物。此外，放射增敏剂可与其他放射增敏剂、抗肿瘤药、或具有药理学活性和/或药学活性的其他物质联用而不影响其活性。

下文中，由本发明式(I)的磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐构成的化合物可称为“本发明放射增敏物质”。

本发明放射增敏物质可口服给药或胃肠外给药。根据这些给药途径，本发明放射增敏物质可与适当的药学上可接受的药物添加剂如赋形剂或稀释剂组合物混合来制备药物制剂。本发明放射增敏剂可包含有效量的本发明放射增敏物质，或者可以是如上所述药物制剂的形式。

适用于口服给药的剂型的例子包括：固体、半固体、液体和气体剂型，具体例子包括但不限于：片剂、胶囊、粉末剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、酏剂和气雾剂。

当本发明放射增敏物质胃肠外给药时，可通过例如注射、透皮给予、直肠给予或眼内给予等途径给药。

注射给药可通过例如皮下、皮内、静脉内、肌内注射进行。

可根据以下因素适当建立和调节给予本发明放射增敏物质的条件(例如，剂量、给药频率和给药间隔)：剂型，给药途径，需治疗的疾病，例如恶性肿瘤状态(例如类型、位置和阶段)，诸如联合用药等条件(例如，有或没有联合用药，联合用药的类型、剂量、给药频率和时机，联合用药与本发明放射增敏物质的给药顺序)，与放疗联用的方式(例如，联用时机以及本发明放射增敏物质的给药顺序)，需治疗的对象的状况(例如，体重、性别和年龄)。

例如，放射增敏物质的剂量可以是但不限于：口服给药 0.001-100 毫克/千克体重/天，注射给药 0.001-50 毫克/千克体重/天，透皮给药 0.001-100 毫克/千克体重/天，直肠给药 0.001-50 毫克/千克体重/天，或眼内给药每天多次滴加约 0.001-0.3 重量%的溶液。

在放射治疗中，放射类型、剂量和频率可遵循常规放疗条件。具体说，通过照射医疗辐射进行人体常规放射治疗，所述医疗辐射包括 X 射线、 $\gamma$ 射

线、电子射线、 $\beta$ 射线、或其他粒子束如  $\pi$ -介子、中子或重粒子束，每次照射剂量约为 0.1-100 Gy，持续时间一周到 6 个月以实现总照射剂量约 10-500 Gy。人体放疗的典型例子包括但不限于：每次用剂量 2Gy 的 X 射线照射，共 5 次，持续约 6 周，总剂量 60Gy。例如，可降低照射剂量和频率。放疗方法的其他例子包括：适形放疗，立体定向照射(其中，用定点精度射向恶性肿瘤病灶)或强度调节的放疗。此外，也可利用密封放射源的照射， $\gamma$ -射线远程放疗，或用粒子束照射。可提高每次照射剂量，采用内照射可降低照射持续时间。

放射疗法和给予本发明放射增敏剂可同时进行或相继进行。在这种情况下，预计本发明放射增敏剂用作与放射疗法联用的抗肿瘤药。因此，根据本发明的另一方面，本发明新型磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物或其药学上可接受的盐可以是与放射疗法联用的抗肿瘤药。

如放射治疗领域的技术人员所知，健康从业人员或其他专家可根据以下因素适当选择放射疗法以及给予本发明放射增敏剂的条件，这些因素包括例如：放射源的类型、照射方法、照射位置和持续时间；增敏剂的类型、给药途径和时机；需治疗的疾病的类型和严重性；以及接受照射的对象的年龄、体重、健康状况和病史。

此外，根据本发明另一方面，提供了治疗放射疗法能够有效对抗的疾病的疗法，包括给予需要这种物质的对象有效量的放射增敏物质。术语“放射疗法能够有效对抗的疾病”表示对上述恶性肿瘤进行的放射疗法能够有效治疗的疾病。关于放射增敏物质及其给药方法和条件的详细内容如上所述。

本发明疗法可包括在放射疗法之前或之后，或与放射疗法同时给予需要这种物质的对象有效量的放射增敏物质。

根据本发明另一方面，磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐具有抗肿瘤效果作为其第二药理学作用。更具体说，它能协同地提高放疗效果，单独使用时可抑制恶性肿瘤。因此，磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐可以是抗肿瘤药。

如果磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物及其药学上可接受的盐用作抗肿瘤药，它们可以上述放射增敏剂相同的方式使用，只是不与放射疗法联用。



在这种情况下，可根据以下因素适当建立和调节给予磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物的条件(例如，剂量、给药频率和给药间隔)，这些因素包括：剂型，给药途径，需治疗的疾病，例如恶性肿瘤状态(例如类型、位置和阶段)，诸如联合用药等条件(例如，有或没有联合用药，联合用药的类型、剂量、给药频率和时机，联合用药与本发明放射增敏物质的给药顺序)，需治疗的对象的状况(例如，体重、性别和年龄)。

### 实施例

下面描述本发明的实施例，但本发明并不限于此。

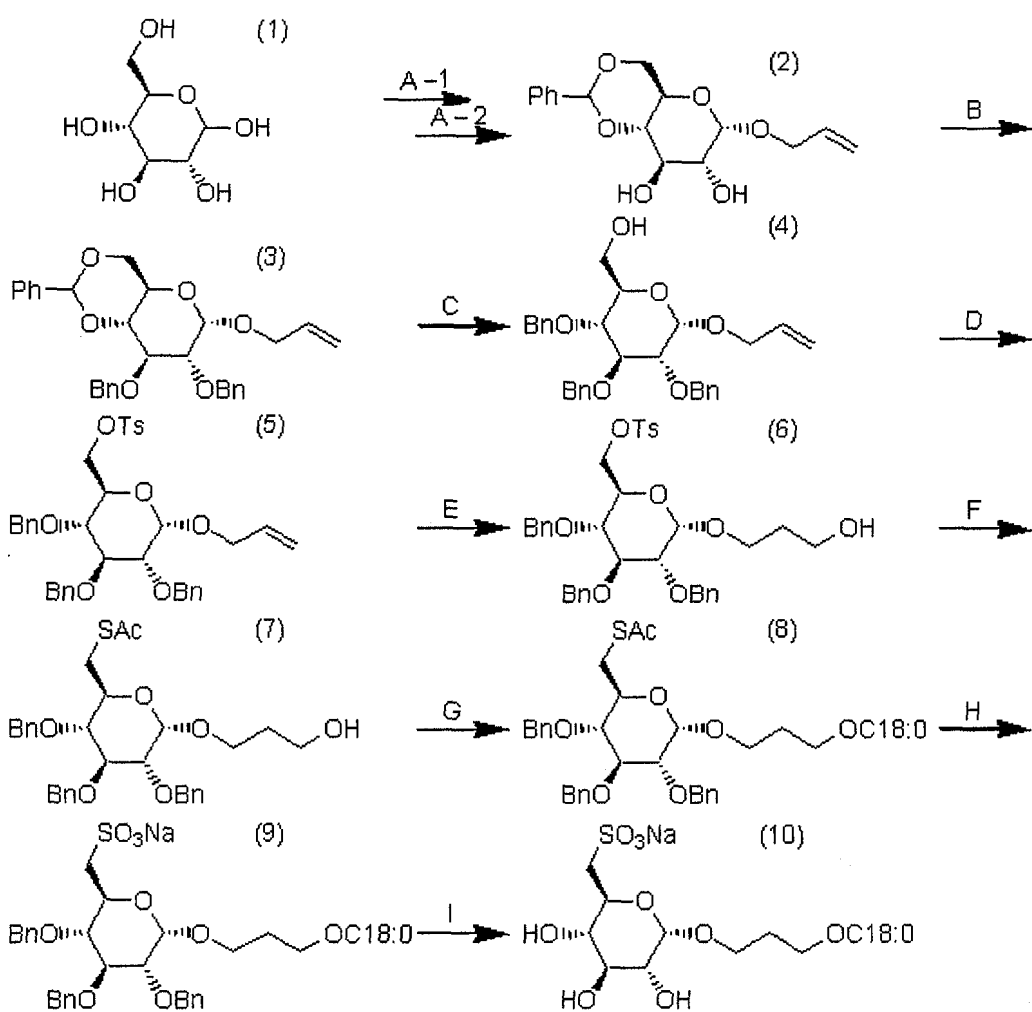
10 <合成实施例>

#### [实施例 I]

下面以 $\alpha$ -磺基奎诺糖基硬脂酰丙二醇的钠盐为例，描述了制备本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物的过程。

[化学式 6]

15



A) A-1. 烯丙醇，三氟甲磺酸，80℃，48 小时；

A-2. 苯甲醛二甲基缩醛，对甲苯磺酸一水合物，乙腈，40℃，4 小时，20.2%；

5 B) 苄基溴，氢氧化钠，N,N-二甲基甲酰胺，室温，24 小时，84.4%；

C) 氢化锂铝，氯化铝，二氯甲烷，乙醚，回流加热，4 小时，90.2%；

D) 对甲苯磺酰氯，4-二甲基氨基吡啶，吡啶，室温，16 小时，87.9%；

E) 9-硼二环壬烷，四氢呋喃，室温，10 小时；水，氢氧化钠，过氧化氢水，室温，12 小时，94.4%；

10 F) 硫代乙酸钾，N,N-二甲基甲酰胺，90℃，3 小时，90.8%；

G) 硬脂酰氯，吡啶，二氯甲烷，室温，2 小时，97.4%；

H) 过硫酸氢钾，乙酸，乙酸钾，室温，48 小时，88.6%；和

I) 钯活性碳，氢气，乙醇，二氯甲烷，室温，48 小时，79.4%。

根据本发明的一方面，采用上述方案由步骤 A-I 获得最终产物 $\alpha$ -磺基奎诺糖基硬脂酰丙二醇的钠盐。

### 实施例 I-1

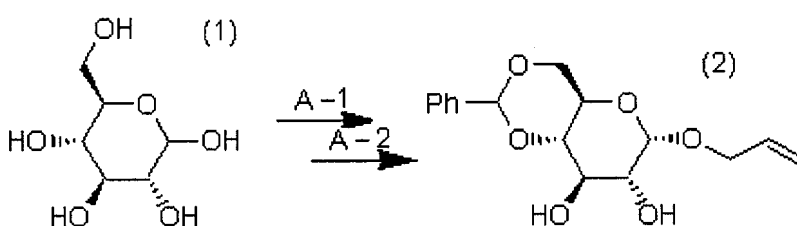
#### 5 步骤 A: 1-O-烯丙基-4,6-O-苯亚甲基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷 (2)

将原料化合物(1) (100 g, 555 mmol)悬浮在烯丙醇(500 ml)中，加入 0°C 的三氟甲磺酸(1.00 ml)，将反应液在 80°C 剧烈搅拌 48 小时。证实反应充分进行后，加入三乙胺(3 ml)终止反应，将反应液减压浓缩。然后，将残留物悬浮在无水乙腈(500 ml)中，加入苯甲醛二甲基缩醛(127 g, 1.5 当量)和对甲苯磺酸一水合物(5.28 g, 0.05 当量)。反应液在 40°C 搅拌 4 小时，加入三乙胺(10 ml)终止反应，并将反应液减压浓缩。残留物倒入己烷(2000 ml)和水(500 ml)中，剧烈搅拌该混合液。过滤收集产生的沉淀物，用水和己烷洗涤。沉淀物在加热乙醇中结晶 2 次，得到无色针状结晶形式的标题化合物(2) {34.5 g (112 mmol), 20.2%}。

15  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +97.5^\circ$  (c1.00 CH<sub>3</sub>OH), LRMS 331m/z (M+Na)<sup>+</sup>, 熔点 139-141°C  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  7.51-7.47 (m, 2H, ArH), 7.37-7.32 (m, 3H, ArH), 5.99 (dddd, 1H, J=17.2, 10.5, 6.08, 5.32 Hz, H2), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.36 (dq, 1H, J=17.3, 1.68 Hz, H3a), 5.20 (ddt, 1H, J=10.4, 1.80, 1.28 Hz, H3b), 4.88 (d, 1H, J=3.86 Hz, H1'), 4.25-4.18 (m, 2H, H1a 和  
 20 H6'a), 4.07 (ddt, 1H, J=13.0, 6.10, 1.36 Hz, H1b), 3.85 (t, 1H, J=9.38 Hz, H3'), 3.81-3.71 (m, 2H, H5'和 H6'b), 3.52 (dd, 1H, J=9.38, 3.86 Hz, H2'), 3.45 (t, 1H, J=9.24 Hz, H4')。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  139.1 (Ar-本位), 135.4 (C2), 129.9 (Ar), 129.0 (Ar), 127.5 (Ar), 117.8 (C3), 103.0 (PhCH), 100.0 (C1'), 82.9 (C4'), 74.0 (C2'), 72.0 (C3'), 69.9 (C6'), 69.7 (C1), 64.1 (C5)。

[化学式 7]



### 实施例 I-2

步骤 B; 1-O-烯丙基-2,3-二-O-苄基-4,6-O-苄基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷 (3)

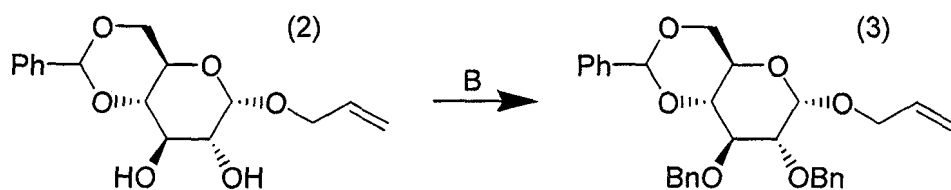
向化合物(2) (30.0 g, 97.3 mmol)在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 300 ml) 的溶液中加入苄基溴 (41.6 g, 2.5 当量)和氢氧化钠 (11.7 g, 3.0 当量), 反应液在室温下剧烈搅拌 24 小时。证实反应充分进行后, 将反应液倒入冷水(900 ml)中, 用乙酸乙酯萃取(3  $\times$  300 ml)。合并有机层, 用饱和盐水洗涤(2  $\times$  100 ml), 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物在加热乙醇中结晶 2 次, 得到无色针状结晶形式的标题化合物 (3) (33.5 g)。浓缩滤出液, 用硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯, 15:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  8:1), 由加热乙醇结晶得到化合物(3) (6.63 g) {共 40.1 g (82.1 mmol), 84.4%}。

$[\alpha]^{26}_D -1.46^\circ$ (c1.03 CHCl<sub>3</sub>), LRMS m/z 511 (M+Na)<sup>+</sup>, 熔点 86-87°C。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  7.50-7.47 (m, 2H, ArH), 7.40-7.24 (m, 13H, ArH), 5.94 (dddd, 1H, J=17.0, 10.4, 6.70, 5.24 Hz, H2), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.33 (dq, 1H, J=17.2, 1.56 Hz, H3a), 5.24 (ddt, 1H, J=10.3, 1.56, 1.12 Hz, H3b), 4.92 (d, 1H, J=11.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.84 (d, 1H, J=11.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.83 (d, 1H, J=12.1 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1H, J=3.76 Hz, H1'), 4.68 (d, 1H, J=12.1 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.26 (dd, 1H, J=10.2, 4.84 Hz, H6'a), 4.18 (ddt, 1H, J=12.9, 5.18, 1.40 Hz, H1a), 4.79 (t, 1H, J=9.30 Hz, H3'), 4.03 (ddt, 1H, J=12.9, 6.68, 1.20 Hz, H1b), 3.89 (dt, 1H, J=9.96, 4.80 Hz, H5'), 3.70 (t, 1H, J=10.3 Hz, H6'b), 3.61 (t, 1H, J=9.44 Hz, H4'), 3.57 (dd, 1H, J=8.72, 3.80 Hz, H2')。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  138.7 (Ar-本位), 138.1 (Ar-本位), 137.3 (Ar-本位), 133.5 (C2), 128.9-127.5 (m, Ar), 126.0 (Ar), 118.4 (C3), 101.2 (PhCH), 96.7 (C1'), 82.1 (C3'), 79.1 (C2'), 78.6 (C4'), 75.3 (ArCH<sub>2</sub>), 73.6 (ArCH<sub>2</sub>), 69.0 (C6'), 68.4 (C1), 62.5 (C5')。

[化学式 8]



实施例 I-3

5 步骤 C; 1-O-烯丙基-2,3,4-三-O-苄基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷 (4)

将氢化铝锂(2.02 g, 1.3 当量)悬浮在无水二氯甲烷 (100 ml)和无水乙醚 (100 ml)的混合溶液中, 加入化合物 (3) (20.0 g, 40.9 mmol)。然后, 向反应液中加入 200 ml 氯化铝(7.09 g, 1.3 当量)的无水乙醚溶液, 将该混合液在回流加热下搅拌 4 小时。证实反应充分进行后, 缓慢逐滴加入水(10 ml), 静置过夜后过滤收集沉淀物, 然后用乙醚洗涤沉淀物。滤液用水洗涤(2 × 100 ml), 合并水层并用乙醚萃取(2 × 100 ml)。合并有机层并用饱和盐水洗涤(2 × 200 ml), 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残留物用硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯, 5:1 → 4:1 → 3:1 → 2:1), 得到无色油状物形式的标题化合物 (4) {18.1 g (36.9 mmol), 90.2%}。

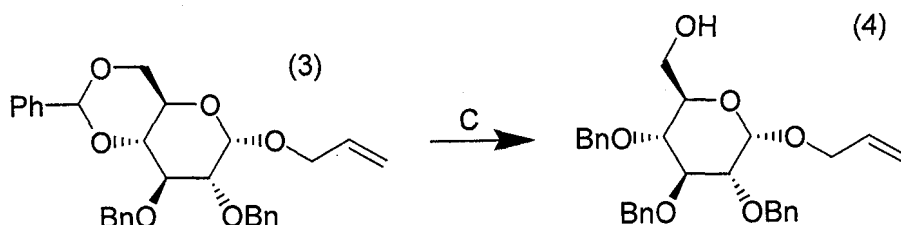
15  $[\alpha]^{22}_D +45.0^\circ$  (c1.21  $\text{CHCl}_3$ ), LRMS  $m/z$  513 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7.37-7.26 (m, 15H, ArH), 5.92 (dddd, 1H,  $J=17.1, 10.4, 6.66, 5.24$  Hz, H2), 5.31 (dq, 1H,  $J=17.2, 1.52$  Hz, H3a), 5.22 (ddt, 1H,  $J=10.3, 1.46, 1.10$  Hz, H3b), 5.00 (d, 1H,  $J=10.9$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.89 (d, 1H,  $J=11.0$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.84 (d, 1H,  $J=10.9$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.77 (d, 1H,  $J=12.0$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.77 (d, 1H,  $J=3.60$  Hz, H1'), 4.65 (d, 1H,  $J=12.1$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.64 (d, 1H,  $J=11.0$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.14 (ddt, 1H,  $J=12.9, 5.22, 1.34$  Hz, H1a), 4.04 (t, 1H,  $J=9.36$  Hz, H3'), 3.99 (ddt, 1H,  $J=12.9, 6.64, 1.08$  Hz, H1b), 3.79-3.66 (m, 3H, H5'和 H6'a 和 H6'b), 3.54 (t, 1H,  $J=9.28$  Hz, H4'), 3.51 (dd, 1H,  $J=9.60, 3.64$  Hz, H2'), 1.69 (t, 1H,  $J=12.0$  Hz, 6'-OH)。

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  138.7 (Ar-本位), 138.1 (Ar-本位), 138.1 (Ar-本位), 133.6 (C2), 128.4-127.6 (m, Ar), 118.3 (C3), 95.6 (C1'),

81.9 (C3'), 79.9 (C2'), 77.3 (C4'), 75.7 (ArCH<sub>2</sub>), 75.0 (ArCH<sub>2</sub>), 73.2 (ArCH<sub>2</sub>), 70.8 (C5'), 68.2 (C1), 61.7 (C6').

[化学式 9]



实施例 I-4

步骤 D; 1-O-烯丙基-2,3,4-三-O-苄基-6-O-甲苯磺酰基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷(5)

向化合物(4) (25.1 g, 51.2 mmol)的无水吡啶(250 ml)溶液中, 加入对甲苯磺酰氯(14.6 g, 1.5 当量)和 4-二甲基氨基吡啶(626 mg, 0.1 当量), 反应液在室  
10 温下搅拌 16 小时。证实反应充分进行后, 加水(10 ml)终止反应, 反应液减压  
浓缩。将残留物悬浮在少量乙酸乙酯中, 倒入 0.5 M 盐酸 (200 ml)中, 用乙酸  
乙酯萃取(3  $\times$  200 ml)。合并有机层, 用饱和碳酸氢钠溶液(2  $\times$  100 ml)和饱和  
盐水(2  $\times$  100 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残留物在加热  
乙醇中结晶 2 次, 得到无色针状结晶形式的标题化合物(5) (25.0 g)。浓缩滤出  
15 液, 用硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯, 5:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  3:1), 得到化合物(5) (4.00  
g)。{共 29.0 g (45.0 mmol), 87.9%}。

$[\alpha]^{25}_D +32.1^\circ$ (c1.02 CHCl<sub>3</sub>), LRMS m/z 667 (M+Na)<sup>+</sup>, 熔点 86-87°C。

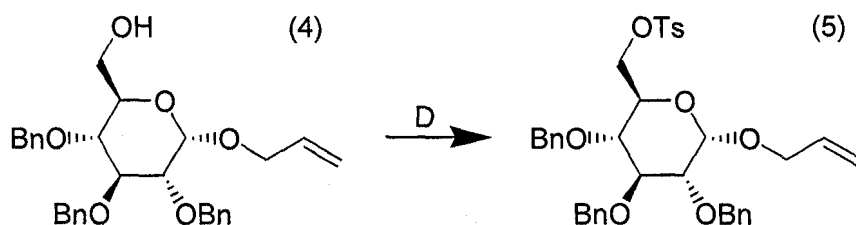
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  7.76 (ddd, 2H, J=8.32, 1.96, 1.76  
Hz, ArH), 7.35-7.26 (m, 15H, ArH), 7.17-7.12 (m, 2H, ArH), 5.88  
20 (dddd, 1H, J=17.2, 10.3, 6.62, 5.24 Hz, H2), 5.28 (dq, 1H, J=17.2, 1.56  
Hz, H3a), 5.20 (ddt, 1H, J=10.3, 1.60, 1.12 Hz, H3b), 4.99 (d, 1H,  
J=10.9 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.82 (d, 1H, J=10.6 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.78 (d, 1H, J=10.8  
Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.74 (d, 1H, J=12.1 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.72 (d, 1H, J=3.58 Hz,  
H1'), 4.62 (d, 1H, J=12.1 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.42 (d, 1H, J=10.6 Hz, ArCH<sub>2</sub>),  
25 4.22 (dd, 1H, J=10.5, 4.20 Hz, H6'a), 4.16 (dd, 1H, J=10.5, 2.12 Hz,  
H6'b), 4.07 (ddt, 1H, J=12.9, 5.24, 1.40 Hz, H1a), 3.98 (t, 1H, J=9.24

Hz, H3'), 3.93 (ddt, 1H, J=12.9, 6.64, 1.16 Hz, H1b), 3.81 (ddd, 1H, J=10.1, 4.12, 2.04 Hz, H5'), 3.48 (dd, 1H, J=9.62, 3.58 Hz, H2'), 3.45 (dd, 1H, J=10.0, 8.90 Hz, H4'), 2.39 (s, 3H, Ts-Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 144.8 (Ar-本位), 138.5 (Ar-本位),  
5 137.9 (Ar-本位), 137.7 (Ar-本位), 133.4 (C2), 132.8 (Ar-本位), 129.8 (Ar),  
128.4-127.6 (m, Ar), 118.4 (C3), 95.4 (C1'), 81.8 (C3'), 79.6 (C2'), 76.9 (C4'),  
75.7 (ArCH<sub>2</sub>), 75.0 (ArCH<sub>2</sub>), 73.2 (ArCH<sub>2</sub>), 68.6 (C5'), 68.5 (C6'),  
68.3 (C1), 21.6 (Ts-Me)。

[化学式 10]

10



实施例 I-5

步骤 E: 1-O-(2,3,4-三-O-苄基-6-O-甲苯磺酰基-α-D-吡喃葡萄糖基)-丙-1,3-  
15 二醇(6)

0℃, 在氩气气氛中, 向化合物(5) (29.0 g, 45.0 mmol)的无水四氢呋喃  
(THF, 150 ml)溶液中加入 0.5 M 9-硼二环[3,3,1]壬烷(9-BBN)的四氢呋喃 (180  
ml, 90.0 mmol)溶液。经过 1 小时后, 使反应液回到室温并继续搅拌 10 小  
时。反应液再次冷却至 0℃, 先加水(20 ml), 然后相继加入 3 M 氢氧化钠溶液  
20 (70 ml)和 35% 过氧化氢溶液(70 ml)。经过 1 小时后, 反应液回到室温并搅拌  
12 小时。证实反应充分进行后, 溶液用乙酸乙酯萃取(3 × 100 ml), 合并有机  
层, 用饱和盐水洗涤(2 × 100 ml), 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残  
留物用硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯, 3:2 → 1:1 → 2:3), 得到无色油状物形式  
的标题化合物(6) {28.2 g (42.5 mmol), 94.4%}。

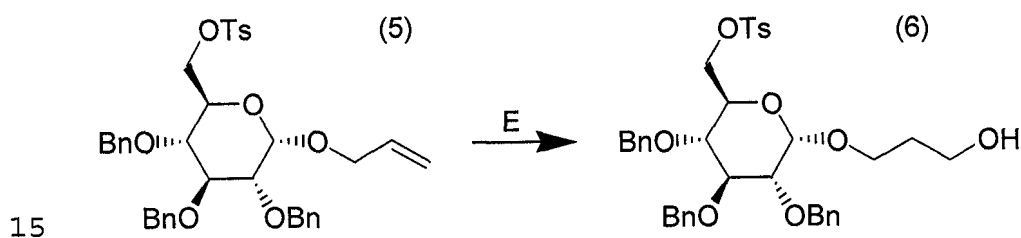
25  $[\alpha]_D^{24} +26.6^\circ$  (c1.02 CHCl<sub>3</sub>), LRMS m/z 685 (M+Na)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7.76-7.74 (m, 2H, ArH), 7.35-7.26 (m,

15H, ArH), 7.16-7.12 (m, 2H, ArH), 4.94 (d, 1H, J=10.9 Hz, ArCH<sub>2</sub>),  
 4.82 (d, 1H, J=10.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.77 (d, 1H, J=10.9 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.75 (d,  
 1H, J=12.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, J=12.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H,  
 J=3.64 Hz, H1'), 4.43 (d, 1H, J=10.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.20-4.13 (m, 2H, H6'a  
 5 和 H6'b), 3.92 (t, 1H, J=9.24 Hz, H3'), 3.84-3.74 (m, 4H, H1a 和 H3a 和  
 H3b 和 H5'), 3.48-3.40 (m, 3H, H1b 和 H2'和 H4'), 2.52 (t, 1H, J=4.74 Hz,  
 3-OH), 2.39 (s, 3H, Ts-Me), 1.88-1.75 (m, 2H, H2a 和 H2b)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 144.8 (Ar-本位), 138.4 (Ar-本位),  
 137.9 (Ar-本位), 137.6 (Ar-本位), 132.7 (Ar-本位), 129.8 (Ar), 128.5-127.6  
 10 (m, Ar), 97.1 (C1'), 81.8 (C3'), 79.5 (C2'), 76.8 (C4'), 75.6 (ArCH<sub>2</sub>), 75.0  
 (ArCH<sub>2</sub>), 73.4 (ArCH<sub>2</sub>), 68.7 (C5'), 68.6 (C6'), 67.5 (C1), 61.5 (C3), 31.5  
 (C2), 21.6 (Ts-Me)。

[化学式 11]



实施例 I-6

步骤 F; 1-O-(2,3,4-三-O-苄基-6-硫代乙酰基-α-D-吡喃奎诺糖基)-丙-1,3-  
 二醇(7)

20 向化合物(6) (28.2 g, 42.5 mmol)的无水 DMF (300 ml)溶液中加入硫代乙  
 酸钾 (7.28 g, 1.5 当量), 将混合物在 90°C 搅拌 3 小时。证实反应充分进行  
 后, 反应液倒入冷水中(900 ml), 用乙酸乙酯萃取(3 × 300 ml)。合并有机层,  
 用饱和盐水洗涤(2 × 200 ml), 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残留物  
 用硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯, 2:1 → 3:2 → 1:1 → 2:3), 得到淡棕色油状物  
 形式的标题化合物 (7) {21.9 g (38.6 mmol), 90.8%}。

25  $[\alpha]_D^{23} +33.0^\circ$  (c1.02 CHCl<sub>3</sub>), LRMS m/z 584 (M+Na)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7.37-7.24 (m, 15H, ArH), 4.95 (d, 1H,

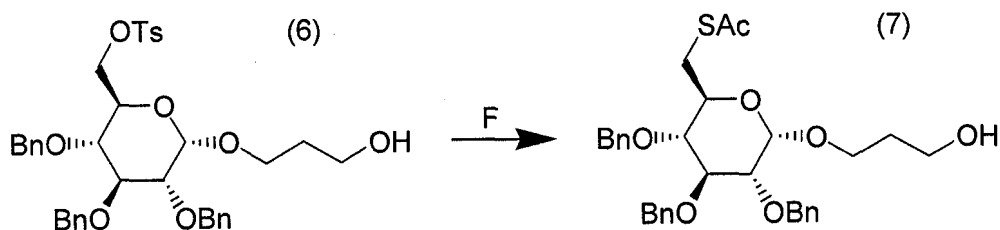


J=10.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.89 (d, 1H, J=10.6 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1H, J=10.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.77 (d, 1H, J=12.1 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.63 (d, 1H, J=12.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.63 (d, 1H, J=3.52 Hz, H1'), 4.61 (d, 1H, J=10.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 3.94 (t, 1H, J=9.22 Hz, H3'), 3.88 (ddd, 1H, J=9.86, 6.10, 4.88 Hz, H1a),  
 5 3.83-3.73 (m, 3H, H3a 和 H3b 和 H5'), 3.50 (dd, 1H, J=9.60, 3.64 Hz, H2'), 3.45 (ddd, 1H, J=9.92, 5.24, 2.28 Hz, H1b), 3.41 (dd, 1H, J=13.6, 3.00 Hz, H6'a), 3.30 (dd, 1H, J=9.54, 9.06 Hz, H4'), 3.02 (dd, 1H, J=13.7, 7.64 Hz, H6'b), 2.67 (br, 1H, 3-OH), 2.32 (s, 3H, SAc-Me), 1.92-1.78 (m, 2H, H2a 和 H2b)。

10 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 195.0 (SAC-C=O), 138.5 (Ar-本位), 137.9 (Ar-本位), 137.8 (Ar-本位), 128.5-127.6 (m, Ar), 96.9 (C1'), 81.8 (C3'), 80.4 (C4'), 79.8 (C2'), 75.7 (ArCH<sub>2</sub>), 75.2 (ArCH<sub>2</sub>), 73.4 (ArCH<sub>2</sub>), 69.5 (C5'), 67.2 (C1), 61.5 (C3), 31.5 (C2), 30.8 (C6'), 30.5 (SAc-Me)。

[化学式 12]

15



实施例 I-7

步骤 G; 3-O-(2,3,4-三-O-苄基-6-硫代乙酰基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇 (8)

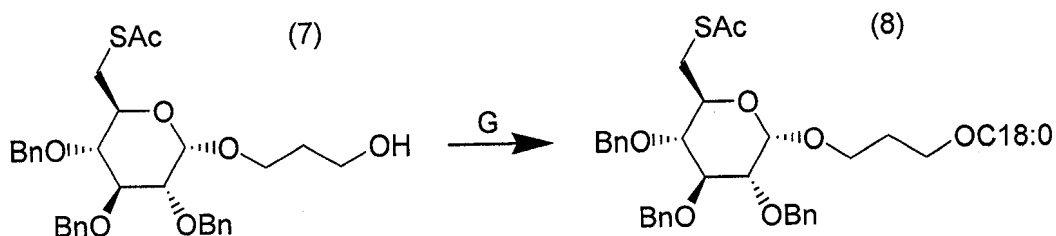
20 向化合物(7) (21.9 g, 38.6 mmol)的无水二氯甲烷 (200 ml)溶液中加入硬脂酰氯(15.2 g, 1.3 当量)和无水吡啶(5 ml), 将该混合物在室温下搅拌 2 小时。证实反应充分进行后, 加入甲醇(5 ml)终止反应, 混合物减压浓缩。将残留物悬浮在少量乙酸乙酯中, 倒入水中(200 ml), 用乙酸乙酯萃取(3  $\times$  100 ml)。合并有机层, 用饱和盐水洗涤(2  $\times$  100 ml), 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。  
 25 所得残留物用硅胶色谱纯化(己烷-乙酸乙酯, 10:1  $\rightarrow$  8:1  $\rightarrow$  6:1), 得到无色油状物形式的标题化合物 (8){31.3 g (37.6 mmol), 97.4%}。

$[\alpha]^{23}_D +29.5^\circ$  (c1.01  $\text{CHCl}_3$ ), LRMS 855  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7.35-7.25 (m, 15H, ArH), 4.98 (d, 1H,  $J=10.8$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.89 (d, 1H,  $J=10.6$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1H,  $J=10.8$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.76 (d, 1H,  $J=12.0$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.66 (d, 1H,  $J=3.60$  Hz, H1'), 4.63 (d, 1H,  $J=12.1$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.62 (d, 1H,  $J=10.7$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.23-4.14 (m, 2H, H1a 和 H1b), 3.96 (t, 1H,  $J=9.20$  Hz, H3'), 3.78 (ddd, 1H,  $J=9.68, 7.56, 2.92$  Hz, H5'), 3.72 (dt, 1H,  $J=10.0, 6.40$  Hz, H3a), 3.50 (dd, 1H,  $J=9.64, 3.60$  Hz, H2'), 3.43 (dt, 1H,  $J=9.72, 6.36$  Hz, H3b), 3.41 (dd, 1H,  $J=13.6, 2.96$  Hz, H6'a), 3.31 (t, 1H,  $J=9.24$  Hz, H4'), 3.05 (dd, 1H,  $J=13.6, 7.56$  Hz, H6'b), 2.33 (s, 3H, SAc-Me), 2.29 (t, 2H,  $J=7.68$  Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.95 (f, 2H,  $J=6.40$  Hz, H2a 和 H2b), 1.61 (f, 2H,  $J=7.24$  Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.25 (br, 28H, -CH<sub>2</sub>-), 0.88 (t, 3H,  $J=6.84$  Hz, Me)。

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  194.8 (SAc-C=O), 173.8 (C=O), 138.6 (Ar-本位), 138.1 (Ar-本位), 137.8 (Ar-本位), 128.4-127.6 (m, Ar), 96.8 (C1'), 81.7 (C3'), 80.4 (C4'), 80.1 (C2'), 75.7 (ArCH<sub>2</sub>), 75.2 (ArCH<sub>2</sub>), 73.2 (ArCH<sub>2</sub>), 69.4 (C5'), 64.6 (C3), 61.2 (C1), 34.3 (COCH<sub>2</sub>), 31.9 (-CH<sub>2</sub>-), 30.9 (C6'), 30.5 (SAc-Me), 29.7-29.2 (m, -CH<sub>2</sub>-), 28.7 (C2), 25.0 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.7 (-CH<sub>2</sub>-), 14.1 (Me)。

[化学式 13]



实施例 I-8

步骤 H: 3-O-(2,3,4-三-O-苄基-6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-

1,3-二醇钠盐(9)

向化合物(8) (31.3 g, 37.6 mmol)的乙酸 (450 ml)溶液中加入过硫酸氢钾

(46.2 g)和乙酸钾 (11.3 g), 将该混合物在室温下剧烈搅拌 48 小时。证实反应充分进行后, 将反应液倒入冷却的 7.5 M 氢氧化钠溶液(1000 ml)中, 用乙酸乙酯萃取(4 × 200 ml)。合并有机层, 用饱和碳酸氢钠溶液(2 × 200 ml)和饱和盐水(2 × 200 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残留物用硅胶色  
5 谱纯化(二氯甲烷-甲醇, 15:1 → 10:1 → 8:1), 得到无色蜡状物形式的标题化合物 (9) {28.7 g (33.3 mmol), 88.6%}。

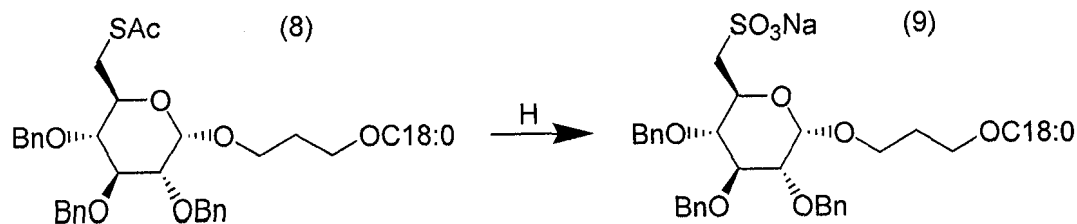
$[\alpha]^{23}_{\text{D}} +29.0^{\circ}(\text{c}1.16 \text{ CHCl}_3)$ , LRMS  $m/z$  837 (M-Na)<sup>-</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  7.36-7.22 (m, 15H, ArH), 4.85 (d, 1H, J=11.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1H, J=3.72 Hz, H1'), 4.79 (d, 1H, J=11.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.69 (d, 1H, J=11.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.65 (d, 1H, J=12.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, J=12.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.58 (d, 1H, J=11.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.19-4.10 (m, 2H, H1a 和 H1b), 4.05-3.96 (m, 2H, H3a 和 H5'), 3.79 (t, 1H, J=9.14 Hz, H3'), 3.47 (dd, 1H, J=9.56, 3.60 Hz, H2'), 3.38 (dt, 1H, J=10.1, 6.20 Hz, H3b), 3.20 (dd, 1H, J=9.80, 9.00 Hz, H4'), 15 2.94 (dd, 1H, J=13.9, 1.16 Hz, H6'a), 2.63 (dd, 1H, J=14.0, 9.06 Hz, H6'b), 2.29 (t, 2H, J=7.38 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.86 (f, 2H, J=6.36 Hz, H2a 和 H2b), 1.52 (f, 2H, J=7.12 Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.23 (br, 28H, -CH<sub>2</sub>-), 0.85 (t, 3H, J=6.84 Hz, Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  172.9 (C=O), 138.9 (Ar-本位), 20 138.6 (Ar-本位), 138.6 (Ar-本位), 128.2-127.3 (m, Ar), 95.0 (C1'), 81.4 (C3'), 80.5 (C4'), 80.0 (C2'), 74.4 (ArCH<sub>2</sub>), 73.7 (ArCH<sub>2</sub>), 71.4 (ArCH<sub>2</sub>), 67.3 (C5'), 63.4 (C3), 61.5 (C1), 52.8 (C6'), 33.6 (COCH<sub>2</sub>), 31.3 (-CH<sub>2</sub>-), 29.0-28.4 (m, C2 和 -CH<sub>2</sub>-), 24.5 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.1 (-CH<sub>2</sub>-), 13.9 (Me)。

[化学式 14]

25



### 实施例 I-9

步骤 I: 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇钠盐(10)

向化合物(9) (28.7 g, 33.3 mmol)的乙醇(400 ml)和二氯甲烷 (150 ml)溶液中加入 10% 钯活性碳 (7.00 g), 将该混合物在氢气气氛中室温搅拌 48 小时。

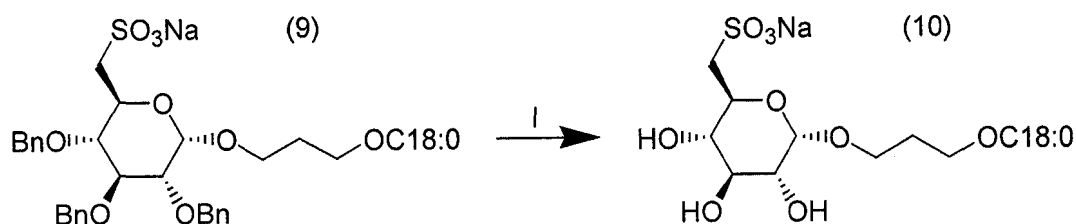
5 证实反应充分进行后, 过滤去除钯活性碳, 减压浓缩滤出液。所得残留物用硅胶色谱纯化(二氯甲烷-甲醇, 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  2:1  $\rightarrow$  1:1), 由 98% 加热乙醇沉淀, 得到无色粉末形式的标题化合物 (10){15.6 g (26.4 mmol), 79.4%}。

$[\alpha]_D^{22} +49.6^\circ$  (c1.00 H<sub>2</sub>O), LRMS m/z 567 (M-Na)<sup>-</sup>, HRMS 理论值  
10 C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>O<sub>10</sub>S (M-Na)<sup>-</sup> 567.3208, 测定值 567.3210。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  5.40 (d, 1H, J=3.48Hz, 4'-OH),  
4.58 (d, 1H, J=4.64 Hz, 3'-OH), 4.56 (d, 1H, J=3.72 Hz, H1'), 4.45 (d,  
1H, J=6.52 Hz, 2'-OH), 4.15-4.06 (m, 2H, H1a 和 H1b), 3.84-3.78 (m, 2H,  
H3a 和 H5'), 3.42-3.34 (m, 2H, H3b 和 H3'), 3.19 (ddd, 1H, J=9.62, 6.50,  
15 3.76 Hz, H2'), 2.98-2.91 (m, 2H, H4'和 H6'a), 2.63 (dd, 1H, J=14.0, 6.00  
Hz, H6'b), 2.28 (t, 2H, J=7.40 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.86-1.80 (m, 2H, H2a 和  
H2b), 1.55-1.48 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.24 (br, 28H, -CH<sub>2</sub>-), 0.86 (t, 3H,  
J=6.84Hz, Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  172.8 (C=O), 98.2 (C1'), 74.7 (C4'),  
20 73.1 (C3'), 71.8 (C2'), 68.2 (C5'), 63.4 (C3), 61.2 (C1), 55.1 (C6'), 33.4  
(COCH<sub>2</sub>), 31.2 (-CH<sub>2</sub>-), 28.9-28.4 (m, C2 和 -CH<sub>2</sub>-), 24.4 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
22.0 (-CH<sub>2</sub>-), 13.8 (Me)。

[化学式 15]



将 2.15 g 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇钠盐溶

解在 60 ml 水中，吸附于 WAKOGEL 100C18 (WP 化学工业有限公司(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)制造)柱，将 500 ml 1%的氯化钙溶液倒入柱中进行取代，用 500 ml 蒸馏水洗涤。然后，分别用 200ml 50%、80%和 100%的甲醇进行洗脱，由 98%加热乙醇再沉淀，得到 1.47 g 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇钙盐。

虽然未在实施例还示出，以相同的柱处理方式，通过用氯化镁或氯化钾溶液代替而得到镁盐或钾盐。

### [实施例 II]

10 作为  $\alpha$ -磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物的其他例子，下面描述了脂肪酸的酰基残基内具有 22、14、10、6、2 和 1 个碳原子的  $\alpha$  端基异构体化合物。

#### 实施例 II-1

#### 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-癸酰基-丙-1,3-二醇钠盐

15 以实施例 1 相同的方式合成标题化合物，只是在步骤 G 中用癸酰氯作为脂肪酸衍生物。

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +57.9^\circ$  (c 0.76, H<sub>2</sub>O), LRMS m/z 455 (M-Na)<sup>-</sup>, HRMS 理论值 C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>O<sub>10</sub>S (M-Na)<sup>-</sup> 455.1956, 测定值 455.1954。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  5.40 (d, 1H, J=3.1 Hz, 4'-OH),  
 20 4.65 (d, 1H, J=4.7 Hz, 3'-OH), 4.56 (d, 1H, J=3.7 Hz, H1'), 4.52 (d, 1H, J=6.48 Hz, 2'-OH), 4.14-4.08 (m, 2H, H1a 和 H1b), 3.84-3.78 (m, 2H, H3a 和 H5'), 3.41-3.33 (m, 2H, H3b 和 H3'), 3.21-3.16 (m, 1H, H2'), 2.97-2.92 (m, 2H, H4'和 H6'a), 2.61 (dd, 1H, J=14.0, 6.2 Hz, H6'b), 2.29 (t, 2H, J=7.4 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.84-1.81 (m, 2H, H2a 和 H2b), 1.53-1.50 (m, 2H,  
 25 COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.25 (br, 12H, -CH<sub>2</sub>-), 0.86 (t, 3H, J=6.8 Hz, Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  173.1 (C=O), 98.4 (C1'), 74.8 (C4'), 73.2 (C3'), 71.9 (C2'), 68.4 (C5'), 63.5 (C3), 61.4 (C1), 55.2 (C6'), 33.6 (COCH<sub>2</sub>), 31.4 (-CH<sub>2</sub>-), 29.0-28.6 (m, C2 和 -CH<sub>2</sub>-), 24.6 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (-CH<sub>2</sub>-), 14.1 (Me)

## 实施例 II-2

### 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-肉豆蔻酰基-丙-1,3-二醇钠盐

以实施例 1 相同的方式合成标题化合物，只是在步骤 G 中用肉豆蔻酰氯作为脂肪酸衍生物。

5  $[\alpha]^{23}_D +49.7^\circ$  (c 0.67, H<sub>2</sub>O), LRMS m/z 511 (M-Na)<sup>-</sup>, HRMS 理论值 C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>O<sub>10</sub>S (M-Na)<sup>-</sup> 511.2582, 测定值 511.2596。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  5.41(br, 1H, 4'-OH), 4.63-4.61(m, 1H, 3'-OH), 4.55 (d, 1H, J=3.7 Hz, H1'), 4.50-4.48 (m, 1H, 2'-OH), 4.13-4.07 (m, 2H, H1a 和 H1b), 3.83-3.77 (m, 2H, H3a 和 H5'), 3.41-3.33  
10 (m, 2H, H3b 和 H3'), 3.20-3.15 (m, 1H, H2'), 2.98-2.91 (m, 2H, H4' 和 H6'a), 2.64-2.59 (m, 1H, H6'b), 2.28 (t, 2H, J=7.4 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.86-1.79 (m, 2H, H2a 和 H2b), 1.53-1.49 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.24 (br, 20H, -CH<sub>2</sub>-), 0.85 (t, 3H, J=6.8 Hz, Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  173.0 (C=O), 98.4 (C1'), 74.8 (C4'),  
15 73.2 (C3'), 71.9 (C2'), 68.4 (C5'), 63.5 (C3), 61.4 (C1), 55.3 (C6'), 33.6 (COCH<sub>2</sub>), 31.4 (-CH<sub>2</sub>-), 29.1-28.6 (m, C2 和 -CH<sub>2</sub>-), 24.6 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (-CH<sub>2</sub>-), 14.0 (Me)。

## 实施例 II-3

### 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-山萘酰基-丙-1,3-二醇钠盐

20 以实施例 1 相同的方式合成标题化合物，只是在步骤 G 中用山萘酰氯作为脂肪酸衍生物。

$[\alpha]^{23}_D +46.3^\circ$  (c 0.51, CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O=30:15:2), LRMS m/z 623 (M-Na)<sup>-</sup>, HRMS 理论值 C<sub>21</sub>H<sub>59</sub>O<sub>10</sub>S (M-Na)<sup>-</sup> 623.3834, 测定值 623.3835。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  5.38-5.37 (m, 1H, 4'-OH), 4.78-  
25 4.77 (m, 1H, 3'-OH), 4.63 (d, 1H, J=6.52 Hz, 2'-OH), 4.56 (d, 1H, J=3.72 Hz, H1'), 4.14-4.07 (m, 2H, H1a 和 H1b), 3.86-3.78 (m, 2H, H3a 和 H5'), 3.43-3.32 (m, 2H, H3b 和 H3'), 3.22-3.17 (m, 1H, H2'), 2.98-2.90 (m, 2H, H4' 和 H6'a), 2.60 (dd, 1H, J=14.0, 6.7 Hz, H6'b), 2.28 (t, 2H, J=7.22 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.86-1.79 (m, 2H, H2a 和 H2b), 1.52-1.49 (m, 2H,

COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.23 (br, 36H, -CH<sub>2</sub>-), 0.85 (t, 3H, J=6.1 Hz, Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 173.4 (C=O), 98.5 (C1'), 74.7 (C4'),  
73.4 (C3'), 72.2 (C2'), 68.6 (C5'), 63.6 (C3), 61.8 (C1), 55.0 (C6'), 33.9  
(COCH<sub>2</sub>), 31.7 (-CH<sub>2</sub>-), 29.4-28.8 (m, C2 和 -CH<sub>2</sub>-), 24.9 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
5 22.5 (-CH<sub>2</sub>-), 14.3 (Me)。

#### 实施例 II-4

#### 3-O-(6-磺基-α-D-吡喃奎诺糖基)-1-O-己酰基-丙-1,3-二醇钙盐 (10)

以实施例 1 相同的方式合成钠盐, 只是在步骤 G 中用己酰氯作为脂肪酸  
衍生物。

10 LRMS m/z 399 (M-Na)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 5.34 (br, 1H, 4'-OH), 4.56 (d, 1H,  
J=4.0 Hz, H1'), 4.53 (br, 1H, 3'-OH), 4.41 (d, 1H, J=6.4 Hz, 2'-OH),  
4.10 (t, 2H, J=6.6 Hz, H1a 和 H1b), 3.83-3.77 (m, 2H, H3a 和 H5'), 3.41-  
3.33 (m, 2H, H3b 和 H3'), 3.21-3.16 (m, 1H, H2'), 2.98-2.92 (m, 2H, H4'  
15 和 H6'a), 2.63 (dd, 1H, J=14.0, 6.0 Hz, H6'b), 2.27 (t, 2H, J=7.2 Hz,  
COCH<sub>2</sub>), 1.82 (tt, J=6.4, 6.4 Hz, 2H, H2a 和 H2b), 1.52 (tt, J=7.2, 6.8 Hz,  
2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.30-1.26 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 0.85(t, 3H, J=6.6 Hz, Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 173.0 (C=O), 98.3 (C1'), 74.7 (C4'),  
73.2 (C3'), 71.9 (C2'), 68.3 (C5'), 63.5 (C3), 61.3 (C1), 55.2 (C6'), 33.5  
20 (COCH<sub>2</sub>), 30.7 (-CH<sub>2</sub>-), 28.6 (C2), 24.1 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.7 (-CH<sub>2</sub>-), 13.7  
(Me)。

钠盐进一步进行离子交换处理而得到标题化合物。

#### 实施例 II-5

#### 3-O-(6-磺基-α-D-吡喃奎诺糖基)-1-O-乙酰基-丙-1,3-二醇钙盐

25 以实施例 1 相同的方式合成钠盐, 只是在步骤 G 中用乙酰氯作为脂肪酸  
衍生物。

LRMS m/z 343 (M-Na)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 5.47-5.46 (m, 1H, 4'-OH), 4.57 (d,  
1H, J=3.6 Hz, H1'), 4.50-4.49 (br, 1H, 3'-OH), 4.39-4.38(br, 1H, 2'-OH),

4.10 (t, 2H, J=6.8 Hz, H1), 3.83-3.76 (m, 2H, H3a 和 H5'), 3.42-3.34 (m, 2H, H3b 和 H3'), 3.20-3.16 (m, 1H, H2'), 2.98 (ddd, 1H, J=9.0, 9.0, 3.2 Hz, H4'), 2.88 (dd, 1H, J=13.6, 5.6 Hz, H6'a), 2.62 (dd, 1H, J=14.0, 5.6 Hz, H6'b), 2.00 (s, 3H, Me), 1.835 (tt, 1H, J=6.4, 6.4 Hz, H2)。

5  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  170.4 (C=O), 98.3(C1'), 74.6(C4'), 73.2 (C3'), 71.9 (C2'), 68.3(C5'), 63.5 (C3), 61.5 (C1), 55.0 (C6'), 28.5 (C2), 20.7(Me)。

钠盐进一步进行离子交换处理而获得标题化合物。

#### 实施例 II-6

10 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-甲酰氧基-丙-1,3-二醇钠盐(10)

通过实施例 I 的步骤 A-1 到 F, 然后是步骤 J-L, 获得标题化合物。

步骤 J; 3-O-(2,3,4-三-O-苄基-6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-丙-1,3-二醇钠盐 (8'')

15 向化合物(7) (542 mg, 956  $\mu\text{mol}$ )的乙酸(5.5 g)溶液中加入过硫酸氢钾 (1.8 g)和乙酸钾 (68 mg), 将该混合物在室温下剧烈搅拌 48 小时。证实反应充分进行后, 反应液倒入冷却的 7.5 M 氢氧化钠 (13 ml)溶液中, 用乙酸乙酯萃取(3  $\times$  10 ml)。合并有机层, 用碳酸氢钠饱和溶液(2  $\times$  10 ml)和饱和盐水(2  $\times$  10 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。浓缩的残留物用硅胶色谱纯化(氯仿-甲醇, 10:1  $\rightarrow$  8:1  $\rightarrow$  6:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1  $\rightarrow$  1:1), 得到无色蜡状物形式的标题化合物 20 物 8'' [401 mg (675  $\mu\text{mol}$ ), 70.7%]。

LRMS  $m/z$  571 (M-Na)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7.37-7.26 (m, 15H, ArH), 4.96(d, 1H, J=11.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.89(d, 1H, J=11.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.80(d, 1H, J=3.6 Hz, H1'), 4.78(d, 1H, J=10.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.75(d, 1H, J=11.6 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.66(d, 1H, J=11.6 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.62(d, 1H, J=11.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.24-4.19 (m, 1H, 5'), 4.09 (ddd, 1H, J=9.6, 8.4, 5.2 Hz, H1a), 3.97 (dd, 1H, J=9.2, 9.2 Hz, H3'), 3.80 (ddd, 1H, J=11.3, 8.0, 4.0 Hz, H3a), 3.68-3.62 (m, 1H, H3b), 3.56 (dd, 1H, J=9.6, 3.6 Hz, H2'), 3.46 (ddd, 1H, J=9.8, 5.4, 5.4 Hz, H1b), 3.32-3.23 (m, 2H, H6'a 和 H4'), 2.93 (dd,

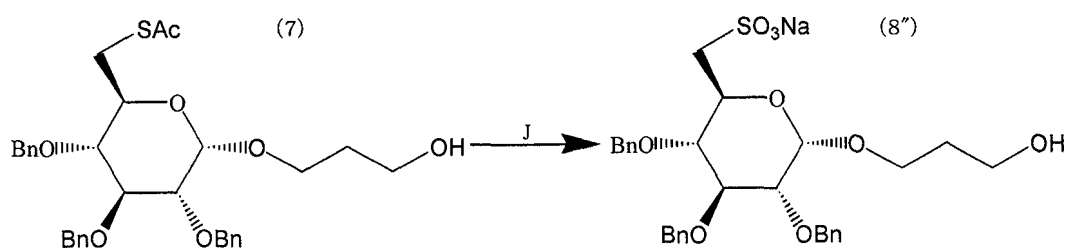


1H, J=14.0, 9.8 Hz, H6'b), 1.98-1.81 (m, 2H, H2a 和 H2b)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>); δ 139.0 (Ar-本位), 138.5 (Ar-本位), 138.4 (Ar-本位), 128.9-128.1 (m, Ar), 96.8 (C1'), 82.4 (C3'), 81.0 (C4'), 80.6 (C2'), 76.1 (ArCH<sub>2</sub>), 75.5 (ArCH<sub>2</sub>), 73.6 (ArCH<sub>2</sub>), 67.9 (C5'),

5 65.5 (C1), 59.6 (C3), 52.8 (C6'), 32.6 (C2)。

[式 2]



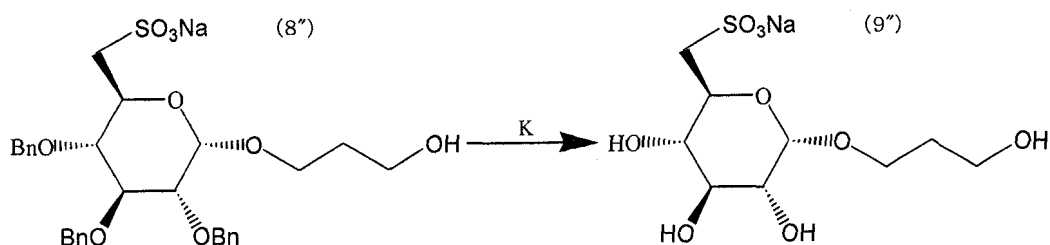
步骤 K: 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-丙-1,3-二醇钠盐(9'')

10 向化合物(8'') (534 mg, 898  $\mu$ mol)的甲醇 (20 ml)和氯仿 (5.0 ml)溶液中加入 10% 钯活性碳 (135 mg), 将该混合物在氢气气氛中室温搅拌 16 小时。证实反应充分进行后, 过滤收集钯活性碳, 减压浓缩滤出液。向所得残留物中加入甲醇 (20 ml)和甲苯 (20 ml), 剧烈搅拌该混合物, 减压蒸发去除溶剂以获得无色液体形式的混合物(320 mg)。LRMS 证实混合物中存在标题化合物。然后

15 对含有标题化合物 (9'')的混合物进行后续反应。

LRMS m/z 301 (M-Na)

[式 3]



20 步骤 L: 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-甲酰氧基-丙-1,3-二醇钠盐 (10)

将含有化合物(9'')(70 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI·HCl) (93 mg, 487  $\mu$ mol)和 4-二甲基氨基吡啶 (12 mg, 97  $\mu$ mol)的混合

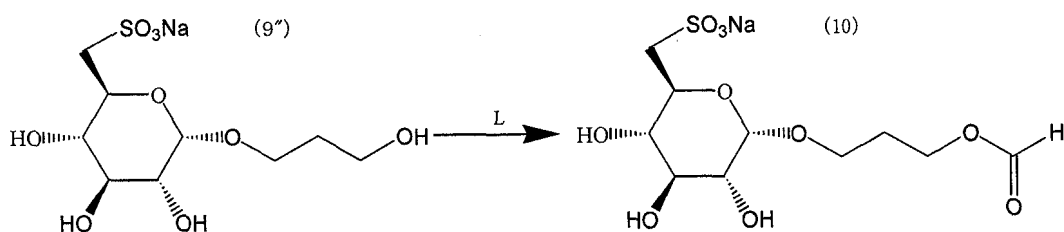
物溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 10 ml) 中, 冰浴条件下向该溶液中逐滴加入甲酸 (14 mg, 259  $\mu\text{mol}$ ), 室温下反应 18 小时。证实反应充分进行后, 将水 (1.0 ml) 倒入反应液中以终止反应, 然后减压浓缩该溶液。所得残留物用硅胶色谱纯化 (氯仿-甲醇-水, 3:1:0.1  $\rightarrow$  2:1:0.1  $\rightarrow$  1:1:0.1), 得到无色油状物形式的标题化合物 10 [12 mg (33  $\mu\text{mol}$ ), 16.7%].

LRMS m/z 329 (M-Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  8.18 (s, 1H, O=CH), 4.56 (d, 1H, J=3.6Hz, H1'), 4.20 (t, 2H, J=6.8 Hz, H1a 和 H1b), 3.86-3.78 (m, 2H, H3a 和 H5'), 3.41-3.31 (m, 2H, H3b 和 H3'), 3.18 (dd, 1H, J=9.6, 4.0 Hz, H2'), 3.03-2.90 (m, 2H, H4' 和 H6'a), 2.63-2.58 (m, 1H, H6'b), 1.86 (tt, J=6.4, 6.4 Hz, 2H, H2a 和 H2b)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  162.2 (C=O), 98.4 (C1'), 74.7 (C4'), 73.2 (C3'), 71.9 (C2'), 68.4 (C5'), 63.3 (C3), 61.2 (C1), 55.1 (C6'), 26.1 (C2)。

[式 4]



[实施例 III]

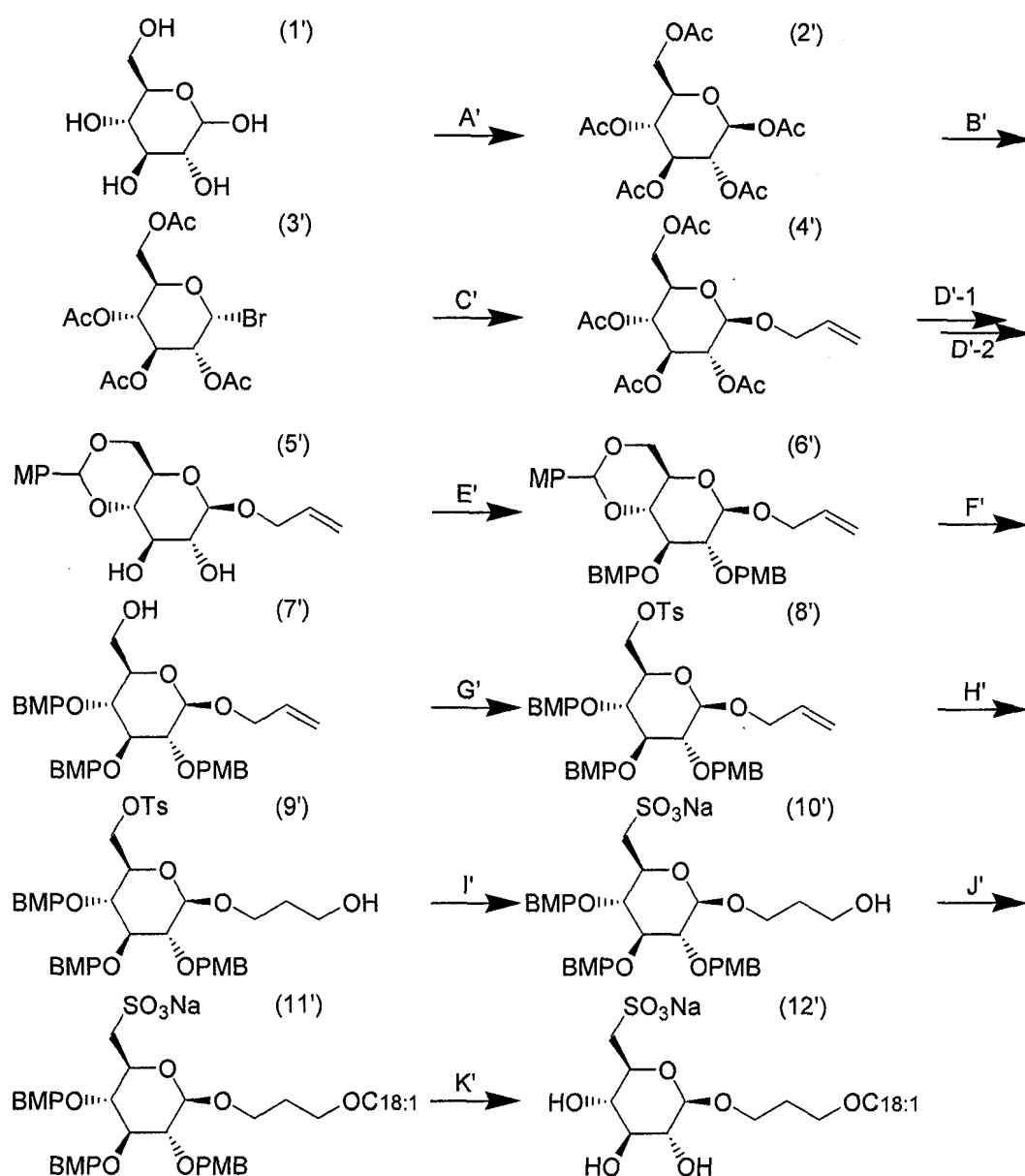
下面描述根据本发明制备  $\beta$ -磺基奎诺糖基酰基丙-1,3-二醇化合物的方法的另一个例子。

实施例 III-1

3-O-(6-磺基- $\beta$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-油酰-丙-1,3-二醇钠盐

根据以下方案的过程合成标题化合物。

[化学式 16]



A') 乙酸酐, 乙酸钠, 加热和煮沸, 55.3%;

B') 氢溴酸-乙酸溶液, 二氯甲烷, 室温, 6小时, 58.5%;

C') 烯丙醇, 氰化汞, 二氯甲烷, 室温, 16小时, 64.4%;

5 D') D'-1. 甲醇钠, 甲醇, 室温, 4小时;

D'-2. 对茴香醛二甲基缩醛, 对甲苯磺酸一水合物, 乙腈, 40°C, 16小时, 95.3%;

E') 对甲氧基苄基氯, 氢氧化钠, N,N-二甲基甲酰胺, 室温, 16小时, 92.0%;

10 F') 氢化铝锂, 氯化铝, 二氯甲烷, 乙醚, 0°C, 1小时, 73.3%;

G') 对甲苯磺酰氯, 4-二甲基氨基吡啶, 吡啶, 室温, 16 小时, 85.9%;

H') 9-硼二环壬烷, 四氢呋喃, 室温, 16 小时; 水, 氢氧化钠, 过氧化氢水, 室温, 4 小时, 93.5%;

I') 亚硫酸钠, 乙醇, 水, 回流加热, 72 小时, 90.2%;

5 J') 油酸酐, 4-二甲基氨基吡啶, 吡啶, 二氯甲烷, 回流加热, 16 小时, 67.6%; 和

K') 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌, 二氯甲烷, 甲醇, 水, 室温, 4 小时, 55.9%。

$[\alpha]_D^{21}$   $-3.1^\circ$  (c1.00 CH<sub>3</sub>OH), LRMS m/z 565 (M-Na)<sup>-</sup>, HRMS 理论值  
10 C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>O<sub>10</sub>S (M-Na)<sup>-</sup> 565.3051, 测定值 565.3059。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ5.37-5.30 (m, 2H, -CH=CH-), 4.27 (d, 1H, J=7.84 Hz, H1'), 4.23-4.13 (m, 2H, H1a 和 H1b), 4.01-3.96 (m, 1H, H3a), 3.72 (ddd, 1H, J=9.64, 8.62, 2.20 Hz, H5'), 3.68-3.62 (m, 1H, H3b), 3.38 (dd, 1H, J=14.4, 2.20 Hz, H6'a), 3.36 (t, 1H, J=9.08 Hz, H3'),  
15 3.19 (dd, 1H, J=9.20, 7.88 Hz, H2'), 3.13 (t, 1H, J=9.28 Hz, H4'), 2.98 (dd, 1H, J=14.4, 8.62 Hz, H6'b), 2.31 (t, 2H, J=7.46 Hz, COCH<sub>2</sub>), 2.04-2.00 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 1.97-1.90 (m, 2H, H2a 和 H2b), 1.62-1.56 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.31-1.29 (br, 20H, -CH<sub>2</sub>-), 0.89 (t, 3H, J=6.84 Hz, Me)。

20 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ175.7 (C=O), 130.9 (-CH=CH-), 130.8 (-CH=CH-), 104.2 (C1'), 77.9 (C3'), 75.1 (C2'), 74.7 (C4'), 73.7 (C5'), 67.3 (C3), 62.8 (C1), 54.3 (C6'), 35.1 (COCH<sub>2</sub>), 33.1 (-CH<sub>2</sub>-), 30.8-30.1 (m, C2 和 -CH<sub>2</sub>-), 28.1 (-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), 26.1 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.8 (-CH<sub>2</sub>-), 14.5 (Me)。

25 实施例 III-2

3-O-(6-磺基-β-D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇钠盐

以实施例 1 相同的方式合成标题化合物 II-1, 只是用硬脂酰氯代替油酸酐。

$[\alpha]_D^{22}$   $-4.7^\circ$  (c1.00 H<sub>2</sub>O), LRMS m/z 567 (M-Na)<sup>-</sup>, HRMS 理论值

C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>O<sub>10</sub>S (M-Na)<sup>-</sup> 567.3208, 测定值 567.3211。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 5.56 (d, 1H, J=3.16 Hz, 4'-OH), 4.81 (d, 1H, J=4.92 Hz, 2'-OH), 4.74 (d, 1H, J=4.64 Hz, 3'-OH), 4.09 (d, 1H, J=7.76 Hz, H1'), 4.07 (t, 2H, J=6.60 Hz, H1a 和 H1b), 3.77 (dt, 1H, J=10.2, 6.27 Hz, H3a), 3.54-3.45 (m, 2H, H3b 和 H5'), 3.13 (dt, 1H, J=8.80, 4.68 Hz, H3'), 2.99 (dt, 1H, J=9.14, 3.08 Hz, H4'), 2.97-2.91 (m, 2H, H2' 和 H6'a), 2.68 (dd, 1H, J=13.9, 5.24 Hz, H6'b), 2.27 (t, 2H, J=7.40 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.86-1.78 (m, 2H, H2a 和 H2b), 1.54-1.47 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.24 (br, 28H, -CH<sub>2</sub>-), 0.86 (t, 3H, J=6.88 Hz, Me)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 172.9 (C=O), 102.8 (C1'), 76.1 (C3'), 74.6 (C4'), 73.4 (C2'), 72.5 (C5'), 65.2 (C3), 61.2 (C1), 55.6 (C6'), 33.6 (COCH<sub>2</sub>), 31.3 (C2), 29.0-28.5 (m, -CH<sub>2</sub>-), 24.5 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.1 (-CH<sub>2</sub>-), 13.9 (Me)。

<分析>

[实施例 IV]

实施例 IV-1: 用高效液相色谱和质谱进行分析

由高效液相色谱和电喷射质谱分离和检测 3-O-(6-磺基-α-D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇钠盐和 3-O-(6-磺基-α-D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-甘油钠盐。

测试物溶解在 5 mmol/l 醋酸铵水溶液配制的 5% 乙腈溶液中, 用溶剂稀释成指定浓度, 然后用配备 CapCellPak C18MG (柱尺寸; 2.0 × 50 mm, 资生堂公司(Shiseido Co., Ltd.)生产)的高效液相色谱进行分析。分离条件如下: 柱温 40°C, 流速 0.2 毫升/分钟, 用线性梯度 50%-70% 的乙腈在 20 分钟的时间内进行洗脱。

洗脱的测试物用布鲁克先生(Bruker Esquire) 3000+ 离子质谱检测, 检测离子模式为总离子色谱 (TIC), 检出质量范围 m/z=100-1000。

图 1 和 2 显示了测试物的色谱图。

分析结果表明, 如图 1 所示, 3-O-(6-磺基-α-D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇钠盐表现为单峰, 而图 2 所示 3-O-(6-磺基-α-D-吡喃奎诺糖基)-

1-O-硬脂酰-甘油钠盐表现为：在 6.8 分钟(峰 1)和 7.3 分钟(峰 2)出现代表结构异构体的小峰，提示酰基从甘油部分的 1 位转移至 2 位，在 7.6 分钟(峰 3)和 7.8 分钟(峰 4)出现代表非对映异构体  $\alpha$ SQMG C18:0 的主峰。

5 这些结果表明，根据本发明的一方面，与已知化合物 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-甘油钠盐相比，3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇钠盐具有非常高的纯度。

#### 实施例 IV-2：溶解度测定

10 分别将 1 g 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇的钠盐和钙盐置于 5 ml 注射用蒸馏水(大塚制药有限公司(Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)生产)中，25°C 剧烈震荡；立即发生溶解。该现象表明，根据日本药典一般规定中所述标准，所述化合物“易溶”。

15 这些结果表明， $\alpha$ SQAP 具有非常高的溶解度。此外，虽然本文未示出，但除 3-O-(6-磺基- $\alpha$ -D-吡喃奎诺糖基)-1-O-硬脂酰-丙-1,3-二醇的盐之外的本发明 SQAP 系列也具有非常高的溶解度。这种高溶解度有利于所需量的物质溶解在少量溶剂中。结果，例如，易于制备给予对象的注射剂。此外，这种高水溶性还有利于注射剂，以及其他制剂如口服制剂的制备。

#### <药理学试验>

20 检查本发明磺基奎诺糖基酰基丙二醇化合物的药理学活性。

#### [实施例 V]

##### 放射增敏效果试验

通过荷瘤小鼠实验检查放射增敏效果。

25

##### 实施例 V-1：人食道鳞状细胞癌(试验 1)

将人食道鳞状细胞癌细胞 TE-8 移植到 KSN 裸小鼠的右股区内，每只动物  $1 \times 10^6$  个细胞。然后，饲养小鼠约 14 天以在每只小鼠中形成约  $150 \text{ mm}^3$  的瘤块。然后进行分组(1)-(4)，每组四只小鼠：

- (1) 未给药、未照射组(在图 3 中, 用白色方块表示);
- (2)未给药、放疗治疗组(在图 3 中, 用白色三角形表示);
- (3)  $\alpha$ SQAP C18:0 给药、未照射组(在图 3 中, 用黑色圆圈表示); 和
- (4)  $\alpha$ SQAP C18:0 给药、放疗治疗组(在图 3 中, 用黑色菱形表示)。

5

第 1 天到第 5 天进行给药, 每天一次 2 mg/kg。第 1 天和第 4 天, 小鼠接受 X 射线发生器(HS-225, 岛津有限公司(Shimadzu Co., Ltd.)生产)发射的剂量 2 Gy 的照射。根据以下计算公式计算肿瘤体积:  $(\text{短轴})^2 \times \text{长轴} \times 0.5$ 。结果如图 3 所示。

10 在所有组中, 从试验开始到结束肿瘤体积稳步增加。然而, 大约第 10 天, 组(2)-(4)中肿瘤体积的增量落在(1)未给药、未照射组之后。此外, (2)未给药、放疗治疗组和(3) $\alpha$ SQAP C18:0 给药未照射组中肿瘤体积的增加受到相同水平的抑制。与其他组相比, (4) $\alpha$ SQMG C18:0 给药放疗治疗组中肿瘤体积增加被抑制的程度最高。

15 实施例 V-2: 人食道鳞状细胞癌(试验 2)

以实施例 V-1 相同的方式进行实验, 只是第 1 天到第 5 天给予的药物剂量为每天一次 1 mg/kg, 照射剂量为 4 Gy, 测定肿瘤体积。结果如图 4 所示。

详细内容如下所述:

- (1)未给药、未照射组(在图 4 中, 用黑色菱形表示);
- 20 (2)未给药、放疗治疗组(在图 4 中, 用黑色方块表示);
- (3) $\alpha$ SQAP C18:0 给药、未照射组(在图 4 中, 用白色菱形表示); 和
- (4) $\alpha$ SQAP C18:0 给药、放疗治疗组(在图 4 中, 用白色方块表示)。

结果表明, 所有组中, 肿瘤体积随时间流逝而增加。组(2)-(4)中肿瘤体积的增量比(1)未给药、未照射组小。此外, 与其他组相比, (4) $\alpha$ SQAP C18:0 给  
25 药放疗组中肿瘤体积的增加受到最强抑制。

实施例 V-3: 人结肠腺癌

将人结肠腺癌细胞 SW480 移植到 KSN 裸小鼠的右股区内, 每只动物  $1 \times 10^6$  个细胞。然后, 饲养小鼠约 14 天以在每只动物中形成约  $150 \text{ mm}^3$  的肿

瘤块。

然后进行分组(1)-(3)，每组四只小鼠：

(1)未给药、未照射组(在图 5 中，用白色菱形表示)；

(2)未给药、放疗治疗组(在图 5 中，用黑色方块表示)；和

5 (3) $\alpha$ SQAP C18:0 给药、放疗治疗组(在图 5 中，用黑色三角形表示)。

第 1 天到第 5 天给予药物，每天一次 2 mg/kg。第 1 天和第 4 天，小鼠接受 X 射线发生器(HS-225，岛津有限公司(Shimadzu Co., Ltd.)生产)发射的剂量 2 Gy 的照射。根据以下计算公式计算肿瘤体积： $(\text{短轴})^2 \times \text{长轴} \times 0.5$ 。结果如图 5 所示。

10 结果表明，所有组中肿瘤体积随时间流逝而增加。然而，(1) 未给药、未照射组和(2)未给药、放疗治疗组中肿瘤体积的增加类似，但(3) $\alpha$ SQAP C18:0 给药放疗治疗组中肿瘤体积的增加从实验最初阶段即受到抑制，总体来说肿瘤体积的增加受到显著抑制。

15 下面的实施例 V-4、5、6 和实施例 VI-VIII 采用经离子交换处理而被钙盐取代的 SQAP 化合物。

实施例 V-4：人结肠腺癌

将人结肠腺癌细胞 SW480 移植到 KSN 裸小鼠的右股区内，每只动物  $2 \times 10^6$  个细胞。

20 每只小鼠中形成约  $50 \text{ mm}^3$  的肿瘤块后，将小鼠分成四组(1)-(4)，每组 4 只小鼠：

(1)未给药、未照射组(在图 6 中，用黑色圆圈表示)；

(2)未给药、放疗治疗组(在图 6 中，用黑色方块表示)；

(3)  $\alpha$ SQAP C18:0 给药未照射组(在图 6 中，用白色三角形表示)；和

(4) $\alpha$ SQAP C18:0 给药放疗治疗组(在图 6 中，用白色方块表示)。

25 第 1 天到第 5 天由小鼠尾静脉给予药物，每天一次 1 mg/kg。第 1 天和第 4 天，小鼠接受 X 射线发生器(HS-225，岛津有限公司(Shimadzu Co., Ltd.)生产)发射的剂量 2 Gy 的照射。

结果如图 6 所示，显示所有组中肿瘤体积随时间增加。然而，与其他组相比，(4) $\alpha$ SQAP C18:0 给药放疗治疗组中肿瘤体积的增加受到最大程度的抑



制。

#### 实施例 V-5: 人食道鳞状细胞癌

5 将人食道鳞状细胞癌 TE-8 移植到 KSN 裸小鼠的右股区内, 每只动物  
1×10<sup>6</sup> 个细胞。每只小鼠中形成约 50 mm<sup>3</sup> 的肿瘤块后, 将小鼠分成四组(1)-  
(4), 每组 4 只小鼠:

(1)未给药、未照射组(在图 7 中, 用黑色菱形表示);

(2)未给药、放疗治疗组(在图 7 中, 用黑色圆圈表示);

(3)αSQAP C10:0 给药未照射组(在图 7 中, 用白色三角形表示); 和

10 (4)αSQAP C10:0 给药放疗治疗组(在图 7 中, 用白色方块表示)。

第 1 天到第 5 天, 小鼠腹膜内给予药物, 每天一次 1 mg/kg。第 1 天和第  
4 天, 小鼠接受 X 射线发生器(HS-225, 岛津有限公司(Shimadzu Co., Ltd.)生  
产)发射的剂量 4 Gy 的照射。

15 结果如图 7 所示, 显示所有组中肿瘤体积随时间增加。然而, 与其他组  
相比, (4)αSQAP C10:0 给药放疗治疗组中肿瘤体积的增加受到最大抑制。

#### 实施例 V-6: 人食道鳞状细胞癌

20 将人食道鳞状细胞癌细胞 TE-8 移植到 KSN 裸小鼠的右股区内, 每只动  
物 1×10<sup>6</sup> 个细胞。每只小鼠中形成约 50 mm<sup>3</sup> 的肿瘤块后, 将小鼠分成四组  
(1)-(4), 每组 4 只小鼠:

(1)未给药、未照射组(在图 8 中, 用黑色菱形表示);

(2)未给药、放疗治疗组(在图 8 中, 用黑色方块表示);

(3)αSQAP C18:0 给药未照射组(在图 8 中, 用白色方块表示); 和

(4)αSQAP C18:0 给药放疗治疗组(在图 8 中, 用白色圆圈表示)。

25 第 1 天到第 5 天, 小鼠腹膜内给予药物, 每天一次 1 mg/kg。第 1 天和第  
4 天, 小鼠接受 X 射线发生器(HS-225, 岛津有限公司(Shimadzu Co., Ltd.)生  
产)发射的剂量 4 Gy 的照射。

结果如图 8 所示, 显示所有组中肿瘤体积随时间增加。然而, 与其他组  
相比, (4)αSQAP C18:0 给药放疗治疗组中肿瘤体积的增加受到最大抑制。

## [实施例 VI]

## 抗肿瘤效果试验

将人结肠腺癌细胞 SW480 移植到 KSN 裸小鼠的右股区内，每只动物  
5  $2 \times 10^6$  个细胞。每只小鼠中形成约  $50 \text{ mm}^3$  的肿瘤块后，将小鼠分成两组(1)-  
(4)，每组 4 只小鼠：

(1)未给药组(在图 9 中，用白色方块表示)；和

(2) $\alpha$ SQAP C18:0 给药组(在图 9 中，用黑色方块表示)。

第 1 天到第 14 天，小鼠腹膜内给予药物，每天一次 20 mg/kg。

10 结果如图 9 所示，显示与未给药组相比， $\alpha$ SQAP C18:0 给药组中肿瘤体  
积的增加受到显著抑制。

## [实施例 VII]

## 采用血管内皮细胞-纤维细胞共培养系统进行血管形成抑制试验

15 采用库拉勃工业有限公司(Kurabo Industries Ltd.)生产的血管新生试剂盒  
(KZ-1000)检查  $\alpha$  SQAPC10:0、 $\alpha$  SQAPC14:0、 $\alpha$  SQAPC18:0、 $\alpha$  SQAPC22:0、  
 $\beta$  SQAPC18:0 和  $\beta$  SQAPC18:1 对血管形成的作用，其中，所述试剂盒是人血  
管内皮细胞和人纤维细胞的共培养系统。根据生产商的说明手册进行采用试  
剂盒的血管形成培养。

20 使用含有终浓度 10 ng/ml VEGF-A、特别指定用于血管新生的培养液，  
制备各种指定浓度的 SQAP 化合物。细胞培养第 1 天，将含有各种浓度 SQAP  
化合物和 DMSO(阴性对照)的特定培养液加入培养系统中。系统培养 30 分  
钟，用 2 Gy 的钴 60 照射。然后，在培养的第 4、第 7 和第 10 天，用新鲜制  
备的含有 SQAP 或 DMSO 的特定培养液进行换液。培养的第 11 天去除培养  
25 液，用 70%乙醇固定，用抗人 CD31 抗体染色形成的血管。光学显微镜下拍  
摄染色图片，由图像分析计算血管形成的量。根据生产商的说明手册计算血  
管新生指数。

结果如图 10 所示。与未用 SQAP 化合物和/或放疗处理的对照组相比，  
单用照射(2 Gy)和/或 SQAP 化合物的组具有较低的血管新生指数。在图 10

中，“RT”是放射疗法的缩写。并且，SQAP 化合物处理组的血管新生指数比  
5 单用 2 Gy 照射组低。联用 2 Gy 照射时，终浓度 5、10 和 20  $\mu\text{M}$  的  $\alpha\text{SQAP C10:0}$ ，终浓度 5、10 和 20  $\mu\text{M}$  的  $\alpha\text{SQAP C14:0}$ ，终浓度 5、10 和 20  $\mu\text{M}$  的  $\alpha\text{SQAP C18:0}$ ，终浓度 5、10 和 20  $\mu\text{M}$  的  $\alpha\text{SQAP C22:0}$ ，终浓度 5 和 10  $\mu\text{M}$  的  $\beta\text{SQAP C18:0}$ ，终浓度 5 和 10  $\mu\text{M}$  的  $\beta\text{SQAP C18:1}$  能够以浓度依赖性方式抑制血管形成。

#### [实施例 VIII]

#### 毒性试验

#### VIII-1: 埃姆斯试验

10 用  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  进行回复突变试验(埃姆斯试验)。

使用由两株鼠伤寒沙门杆菌(*Salmonella typhimurium*)(碱基对取代突变株)和一株大肠杆菌(*Escherichia coli*)和两株鼠伤寒沙门杆菌(即移码突变株)组成的五株细菌作为指示菌株。将这些菌株在  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  的存在下预先进行培养，转移至琼脂板并在琼脂板上培养 48 小时后，对板上回复菌落数目进行计  
15 数。加入各个板中的  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  的量为 2 $\mu\text{g}$ 、7 $\mu\text{g}$ 、21 $\mu\text{g}$ 、62 $\mu\text{g}$ 、185 $\mu\text{g}$ 、556 $\mu\text{g}$ 、1667 $\mu\text{g}$  和 5000 $\mu\text{g}$ 。不论预培养期间是否加入 S9 混合物(其中 S9 混合物是将辅因子-1 加入用苯巴比妥和 5,6-苯并黄酮预处理的雄性大鼠的肝脏制备的肝脏匀浆上清液部分中制备的溶液)，对于所有菌株，回复菌落的数目不增加。由此认为，物质的致突变性为阴性。

20

#### VIII-2: 微核试验

用  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  钙盐通过大鼠静脉内给药进行微核试验。

将雄性 SD 大鼠分成六组(1)-(6)，每组 5 只大鼠：

- (1)未给药组；
- 25 (2)25 mg/kg  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  给药组；
- (3)50 mg/kg  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  给药组；
- (4)100 mg/kg  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  给药组；
- (5)200 mg/kg  $\alpha\text{SQAP C18:0}$  给药组；和
- (6)阳性对照组(2 mg/kg 丝裂霉素 C 给药组)。

(1)-(5)的测试液包含含有 10%克列莫佛 EL 的生理盐水作为溶剂，给予大鼠上述剂量，连续两天总共两次。阳性对照组给予一次上述剂量。

5 给药后约 24 小时，制备骨髓涂片。每只大鼠计数 2000 个未成熟红细胞，计算具有微核的未成熟红细胞的发生率。计算每 1000 个红细胞中包含的未成熟红细胞的比  
例作为骨髓增殖抑制的指数。结果表明，与未给药组相比，给药组中微核发生率无显著性增加。此外，给予测试物的组中骨髓增殖抑制无影响。由此认为，测试物不会在骨髓细胞中诱导染色体畸变。

### VIII-3: 单剂量毒性试验

10 采用  $\alpha$ SQAP C18:0，在大鼠中进行剂急性毒性试验。将 5-6 周龄的 SD 大鼠分成 7 组(1)-(7)，每组 5 只雌性和 5 只雄性：

(1)未给药组；

(2) 25 mg/kg  $\alpha$ SQAP C18:0 给药组；

(3) 50 mg/kg  $\alpha$ SQAP C18:0 给药组；

15 (4) 100 mg/kg  $\alpha$ SQAP C18:0 给药组；

(5) 200 mg/kg  $\alpha$ SQAP C18:0 给药组；

(6) 400 mg/kg  $\alpha$ SQAP C18:0 给药组；和

(7) 800 mg/kg  $\alpha$ SQAP C18:0 给药组。

20 (1)和(4)-(7)的测试液包含含有 10% 克列莫佛 EL 的生理盐水溶液，(2)包含含有 2.5% 克列莫佛 EL 的生理盐水溶液，(3)包含含有 5%克列莫佛 EL 的生理盐水溶液作为溶剂。

经大鼠尾静脉给予这些测试液，包括给药当天持续两天观察临床征兆。试验期间无大鼠死亡，估计致死剂量高于 800 mg/kg。

25 本领域技术人员容易理解其他益处和改进。因此，显然本发明在其较广泛方面并不限于本文所示和所述的具体细节和各个实施方式。因此，可进行各种改进而不背离所附权利要求书及其等价形式所限定的本发明的精神或范围。

本发明化合物是一类新物质，如上所述，具有显著的放射增敏效果和抗肿瘤效果。本发明化合物可通过简单的合成方法以高纯度获得。并且，本发

明化合物结构稳定，且高度水溶。因此，用作药物时，该化合物在其制造和配制过程中是有益的，作为化合物或药物储存后在使用中也是有益的。此外，化合物毒性低。因此，非常适合作为药物短时间或长期给予人体和其他动物。

- 5 本发明得到教育、文化、运动、科学技术部提供的振兴科学技术特殊协调基金(Special Coordination Fund)的资助。