



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87154 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07H 15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІСУЛЬФАТОВАНІ ГЛІКОЗИДИ ТА ЇХ СОЛІ

1

2

(21) a200702270

(22) 05.08.2005

(24) 25.06.2009

(86) PCT/US2005/027877, 05.08.2005

(31) 60/599,148

(32) 05.08.2004

(33) US

(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.

(72) КУСМАНН ЯНОШ, HU, КУРУЦ ІШТВАН, HU,

МЕДДЬЕШ ГАБОР, HU, БОДОР НІКОЛАС, US

(73) ІВАКС ДРАГ РІСЕРЧ ІНСТІТУТ ЛТД., HU

(56) WO 95/34313 A 21.12.1995

WO 94/14849 A 07.07.1994

US 5 403 927 A 04.04.1995

WO 03/104473 A 18.12.2003

FRENCH, DEXTER ET AL: "Constitution of stachyose" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1953), 75, 3664 -6 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1953, XP002368241

TAKEO, KENICHI ET AL: "Partial benzylation of methyl .beta.-kajibioside and methyl .beta.-sophoroside" CARBOHYDRATE RESEARCH (1980), 86(2), 297 - 301 CODEN: CRBRAT; ISSN: 0008-6215, 1980, XP002368242

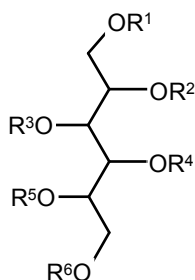
TORGOV, V. I. ET AL: "Structural studies of the O-specific polysaccharide from Salmonella kentucky strain 98/39 (O:8, H:i,Z6)" CARBOHYDRATE RESEARCH (1990), 208, 293 - 300 CODEN: CRBRAT; ISSN: 0008-6215, 1990, XP002368243

NELSON, T. E. ET AL: "Separation and characterization of the soluble and insoluble components of insoluble laminaran" CARBOHYDRATE RESEARCH (1974), 33(1), 63 - 74 CODEN: CRBRAT; ISSN: 0008-6215, 1974, XP002368244

GOLDSTEIN, I. J. ET AL: "The synthesis and characterization of 4-O-(.alpha.-D-glucopyranosyl)-6-O-(.beta.-D-glucopyranosyl)-D-glucose" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA (1962), 16, 383 -6 CODEN: ACHSE7; ISSN: 0904-213X, 1962, XP009062135

BAILEY, R. W. ET AL: "Immunopolysaccharides. IX. The enzymic synthesis of trisaccharides containing the .alpha.-1,2-glucosidic linkage" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY 1895 -902 CODEN: JCSOA9; ISSN: 0368-1769, 1958, XP009062083

(57) 1. Сполука формули (I)



(I)

де R¹, R², R³, R⁴, R⁵ та R⁶ незалежно один від одного означають C₁₋₄алкіл, -SO₃H, полісульфатовану β-глікозильну або полісульфатовану диглікозильну групу, за умови, що щонайменше один з R¹-R⁶ являє собою полісульфатовану β-глікозильну або полісульфатовану диглікозильну групу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука або сіль за п. 1, де R¹ означає полісульфатовану β-глікозильну або полісульфатовану диглікозильну групу, а R²-R⁶ являють собою -SO₃H групи.

3. Сполука або сіль за п. 1, де R¹, R², R⁴, R⁵ та R⁶ означають -SO₃H групи, а R³ являє собою полісульфатовану β-глікозильну або поліфосфатовану диглікозильну групу.

4. Сполука або сіль за п. 1, де R¹ та R³ означають полісульфатовані β-глікозильні або полісульфатовані диглікозильні групи, а R², R⁴, R⁵ та R⁶ являють собою -SO₃H групи.

5. Сполука або сіль за п. 1, де R¹ та R⁶ означають полісульфатовані β-глікозильні або полісульфатовані диглікозильні групи, а R², R³, R⁴ та R⁵ являють собою -SO₃H групи.

6. Сполука або сіль за п. 1, де R¹ означає полісульфатовану β-глікозильну або полісульфатовану диглікозильну групу, R³ та R⁴ являють собою C₁₋₄алкільні групи, а R², R⁵ та R⁶ є -SO₃H групами.

7. Сполука або сіль за п. 1, де R¹ та R⁶ означають полісульфатовані β-глікозильні або полісульфатовані диглікозильні групи, R³ та R⁴ являють собою C₁₋₄алкільні групи, а R² та R⁵ є -SO₃H групами.

8. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з:

2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту,
1,2,3,4,5-пента-О-сульфато-6-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу,

(13) C2

(11) 87154

(19) UA

2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу, 1,2,4,5,6-пента-О-сульфато-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу, 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу, 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-галактопіранозил)-D-глюцитолу, 2,4,5,6-тетра-О-сульфато-1,3-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу, 2,3,4,5-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту, 2,3,4,5-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту, 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту, 3,4-ди-О-метил-2,5,6-три-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту, 3,4-ди-О-метил-2,5-ди-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту, 3,4-ди-О-метил-2,5,6-три-О-сульфато-1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту, 3,4-ди-О-метил-2,5-ди-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-лактозил)-D-маніту, 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4-три-О-сульфато-β-D-ксилопіранозил)-D-маніту, 2,4,5,6-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)галактитолу або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з цих сполук.

9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

10. Застосування сполуки за п. 1 при одержанні лікарського засобу для лікування гострого або хронічного запального захворювання дихальних шляхів у ссавця.

11. Застосування за п. 10, де запальне захворювання дихальних шляхів являє собою алергічне запальне захворювання дихальних шляхів.

12. Застосування за п. 10, де запальне захворювання дихальних шляхів вибирають з групи, яка складається з астми, алергічного риніту, вродженої або набутої бронхіальної астми, гострого або хронічного бронхіту, хронічних обструктивних захворювань легень і пневмосклерозу.

13. Застосування за п. 10, де вказаний лікарський засіб вводиться у вигляді однієї або декількох доз.

14. Застосування за п. 11, де алергічне запальне захворювання вибране з групи, що складається з ідіопатичного пневмосклерозу і аутоімунних захворювань легень.

15. Сполука або сіль за п. 1, в якій полісульфатована β-глікозильна або полісульфатована диглікозильна група являють собою полісульфатовану β-D-глікозильну або полісульфатовану β-D-диглікозильну групу.

16. Сполука або сіль за п. 15, де полісульфатована β-D-глікозильна або полісульфатована β-D-диглікозильна групи являють собою полісульфатовану β-D-глікопентапіранозильну групу, полісульфатовану β-D-глікогексапіранозильну групу, полісульфатовану β-D-диглікопентапіранозильну

групу або полісульфатовану β-D-диглікогексапіранозильну групу.

17. Сполука або сіль за п. 3, де R³ означає полісульфатовану β-глікозильну групу, та R¹, R², R⁴, R⁵ і R⁶ є -SO₃H групами.

18. Сполука за п. 17, де полісульфатована β-глікозильна група являє собою полісульфатовану β-D-глікозильну групу.

19. Сполука за п. 18, де полісульфатована β-D-глікозильна група являє собою полісульфатовану β-D-глікопентапіранозильну групу або полісульфатовану β-D-глікогексапіранозильну групу.

20. Сполука за п. 1 у формі калієвої солі.

21. Сполука за п. 8 у формі калієвої солі.

22. Сполука за п. 17 у формі калієвої солі.

23. Сполука за п. 22, де полісульфатована β-глікозильна група являє собою полісульфатовану β-D-глікозильну групу.

24. Сполука за п. 23, де полісульфатована β-D-глікозильна група являє собою полісульфатовану β-D-глікопентапіранозильну групу або полісульфатовану β-D-глікогексапіранозильну групу.

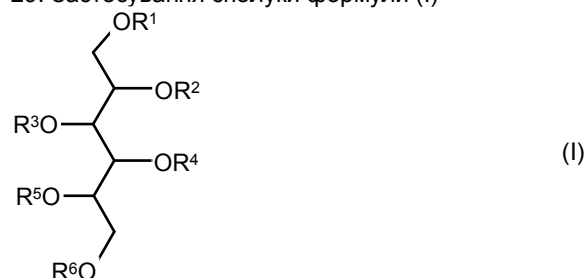
25. Сполука за п. 24, яка являє собою нонакалієву сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глікопіранозил)-D-глюцитолу.

26. Сполука за п. 25 у кристалічній формі.

27. Сполука за п. 24, яка являє собою нонакалієву сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-галактопіранозил)-D-глюцитолу.

28. Сполука за п. 27 у кристалічній формі.

29. Застосування сполуки формули (I)



де R¹, R², R³, R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно один від одного означають C₁₋₄алкіл, -SO₃H, полісульфатовану β-глікозильну або полісульфатовану диглікозильну групу, за умови, що щонайменше один з R¹-R⁶ являє собою полісульфатовану β-глікозильну або полісульфатовану диглікозильну групу, або її фармацевтично прийнятної солі, при одержанні лікарського засобу для лікування гострих або хронічних запальних захворювань дихальних шляхів у ссавців.

30. Застосування за п. 29, де фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (I) являє собою натрієву сіль.

31. Застосування за п. 29, де запальне захворювання дихальних шляхів вибирають із групи, що складається з астми, алергічного риніту, вродженої або набутої бронхіальної астми, гострого або хронічного бронхіту, хронічних обструктивних захворювань легень і пневмосклерозу.

32. Застосування за п. 29, де запальне захворювання дихальних шляхів являє собою алергічне запальне захворювання дихальних шляхів.

33. Застосування за п. 32, де алергічне запальне захворювання дихальних шляхів вибране з групи,

що складається з ідіопатичного пневмосклерозу і аутоімунного захворювання легень.

34. Застосування за п. 29, де вказаний лікарський засіб вводиться у вигляді однієї або декількох доз.

35. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 8 і фармацевтично прийнятний носій.

36. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 26 і фармацевтично прийнятний носій.

37. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 28 і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід стосується глікозидів, їх солей та фармацевтичних композицій, які містять такі глікозиди як активні інгредієнти. Більше того, винахід забезпечує спосіб профілактики, лікування або полегшення симптомів гострих або хронічних запальних розладів дихальних шляхів у ссавців - включаючи астму та патології, пов'язані з астмою.

Запалення являє собою багатоступінчастий каскадний процес, який може бути предметом потенційного терапевтичного втручання. Коротко, запалення викликає інфільтрацію імунологічно компетентних клітин (наприклад, еозинофілів, тучних клітин, активованих Т-лімфоцитів) в місці пошкодження, де вони, разом з резидентними клітинами, вивільняють біологічно активні медіаторні речовини (наприклад, гістамін, протеази, множини цитокінів та хемокінів), які збільшують проникність близьких кровоносних судин, залучають і стимулюють сусідні клітини. Змінена проникність судин призводить до утворення рідкого ексудату в місці пошкодження з подальшим припливом реактивних лейкоцитів та їх потенційним відтоком в пошкоджену ділянку. [Для опису дивіться, Trowbridge and Emling, *Inflammation: A Review of the Process* Quintessence Pub. Co., 1997]. Секреція колагену та слизу і проліферація резидентних клітин (гладком'язові та епітеліальні клітини або фібробласти, стимульовані вивільненими медіаторами) встановлюють ступінь того, наскільки виражені патологічні зміни (наприклад, обструкції дихальних шляхів) і беруть участь в їх розвитку.

Запалення пов'язане з множиною легеневиких станів, включаючи, наприклад, ендогенну або екзогенну бронхіальну астму, будь-яке запальне захворювання легень, гострий або хронічний бронхіт, легеневі запальні реакції, вторинні по відношенню до хронічного бронхіту, хронічні обструктивні захворювання легень, пневмосклероз, а також будь-які захворювання легень, при яких можуть відігравати роль лейкоцити, включаючи, але не обмежуючись, ідіопатичний пневмосклероз та будь-які інші аутоімунні захворювання легень. Астма є однією з найбільш частих форм легеневого запалення, що вражає великі та дрібні дихальні шляхи легень. На неї страждає від 5% до 10% населення, що призводить до передбачуваних 27 мільйонів візитів пацієнтів, 6 мільйонів втрачених робочих днів, і 90,5 мільйонів днів обмеженої активності на рік. Ступінь захворюваності та смертності від астми збільшується у всьому світі [Plaut and Zimmerman, «Allergy and Mechanisms of Hypersensitivity» in *Fundamental Immunology*. 3rd Ed., Paul (ed.), Raven Press, New York, NY, at 1399 (1993)].

Звичайне лікування від астми ґрунтується на чіткому уникненні всіх ініціюючих алергенів, чого по суті важко досягнути, і на терапевтичних схемах,

основаних на фармакологічних агентах, які мають несприятливі побічні ефекти та субоптимальні фармакокінетичні властивості. β_2 -адренергічні агоністи, що використовуються для лікування бронхоспазму, не впливають ефективно на запалення дихальних шляхів або гіперреактивність бронхів [Palmer et al., *New Engl. J. Med.* 331:1314 (1994)]. Також, систематичне або тривале застосування β_2 -адренергічних агоністів пов'язане з недостатнім контролем астми, збільшенням гіперреактивності дихальних шляхів у відповідь на алерген, і зниженим захистом від бронхоконстрикції [Bhagat et al., *Chest* 108:1235 (1995)]. Більше того, вважається, що хронічне використання β_2 -адренергічних агентів окремо за допомогою пригнічення β_2 -адренергічних рецепторів, буде погіршувати гіперреактивність бронхів. Теофілін (протиастматичний метилксантин) характеризується істотною варіабельністю всмоктування і виведення. Кортикостероїди, хоча є відносно безпечними у дорослих пацієнтів, є токсичними для дітей, призводячи до пригнічення надниркової залози і зниження кісткової щільності і росту [Woolcock et al., *Am. Respir. Crit. Care Med.* 153:1481 (1996)]. Кромолін, що використовується для запобігання астматичним епізодам, ефективний для запобігання астматичній реакції тільки при введенні перед впливом [Volcheck et al., *Postgrad Med.* 104(3): 127 (1998)]. Антигістамінні засоби періодично запобігають або зупиняють алергічні астматичні епізоди, особливо у дітей, але часто є тільки частково ефективними, оскільки гістамін є тільки однією з множини медіаторів, пов'язаних із запаленням [Cuss, «The Pharmacology of Antiasthma Medications», in *Asthma as an Inflammatory Disease*. O'Byrne, Ed., Dekker, Inc., New York, at 199 (1990)) and O'Byrne, «Airway Inflammation and Asthma», in *Asthma as an Inflammatory Disease*. O'Byrne, Ed., Dekker, Inc., New York, NY, 143 (1990)].

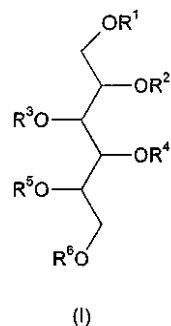
Отже, існуючі можливості лікарських засобів мають ряд недоліків. Загалом, звичайні агенти мають відносно невелику тривалість дії і можуть бути частково або повністю неефективними при введенні після виникнення антигенної стимуляції. Більше того, через серйозні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням агентів, таких як β_2 -адренергічні агоністи та кортикостероїди, терапевтичні межі діапазону безпеки таких агентів є відносно вузькими, і за пацієнтами, що використовують такі агенти, необхідно ретельно спостерігати [дивіться, наприклад, WO 94/06783, WO 99/06025, патенти США №№ 5690910 та 5980865]. В останньому клінічному дослідженні інгаляційних кортикостероїдів у дітей 5-11 років виникало тільки тимчасове поліпшення функції дихальних шляхів з астмою після першого року лікування, із помітним зменшенням при використанні плацебо протягом

подальших 3 років [The Childhood Asthma Management Program Research Group, N. Engl. J. Med., 343:1054 (2000)]. Таке зниження найкращим чином може бути пояснене перебудовувальними змінами (характерною властивістю астми), виникаючими в дихальних шляхах, які є стійкими до кортикостероїдів [Davies, Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol, 1:67(2001)].

З відповідної літератури відомо, що визначені суміші полісульфатованих дисахаридів - що мають структуру, тісно зв'язану з такою згідно з даним винаходом і які були синтезовані обробкою азотистою кислотою таких природних продуктів, як, наприклад, гепарин або сульфат гепарину, з подальшим відновленням боргидридом і подальшим сульфатуванням частково очищених зразків [US 5690910; US 5980865 та WO 02/083700] - виявляли протизапальний ефект на різних моделях астми.

Даний винахід стосується нових глікозидів та способів одержання таких сполук і фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, з чітко визначеною хімічною структурою, які мають більш сприятливі фармакологічні властивості і менше небажаних побічних ефектів, ніж відомі протиастматичні засоби. Винахід, крім того, стосується способів лікування пацієнтів, які потребують лікування, що включає введення нових глікозидів і композицій вказаних глікозидів вказаним пацієнтам.

Відповідно до згаданих вище фактів винахід стосується нових полісульфатованих глікозидів формули (I),



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та R^6 незалежно один від одного означають -H, C_{1-4} алкіл, $-SO_3H$, сульфатовану або нессульфатовану глікозильну або сульфатовану або нессульфатовану диглікозильну групу, за умови, що щонайменше один з R^1 - R^6 являє собою сульфатовану або нессульфатовану глікозильну або сульфатовану або нессульфатовану диглікозильну групу - а також їх можливі ізомери і фармацевтично прийнятні солі. Термін «фармацевтично прийнятні солі» включає, наприклад, солі лужних металів і солі лужноземельних металів та будь-які інші фармацевтично прийнятні протиіона або протионів, зв'язаних з однією або більше сульфатними групами в молекулі.

Оскільки всі чотири вторинних атоми вуглецю цукрового спирту являють собою хіральні центри, очевидно, всі можливі стереоізомери (аліт, галактит, ідит, маніт, глюцит і таліт), а також їх D- та L-енантіомери охоплюються формулою (I). Термін

«ізомер» в даному описі включає всі такі сполуки та їх варіанти в сполучі формули (I).

Значенням сульфатованої глікозильної групи може бути молекула пентопіранози або гексопіранози з конфігурацією за вибором, одна або більше гідроксильних груп якої присутні у вигляді O-сульфатного складного ефіру, і компонент цукру прикріплений до аглікону його аномерним атомом вуглецю за допомогою α - або β -зв'язку. Несульфатована глікозильна група містить всі гідроксильні групи або їх захищені варіанти. Несульфатовані сполуки є застосовними як проміжні сполуки для одержання сульфатованих сполук, вказаних в даному описі.

Значенням полісульфатованої диглікозильної групи може бути молекула пентопіранози або гексопіранози з конфігурацією за вибором, одна з гідроксильних груп якої є глікозилірованою додатковою молекулою пентопіранози або гексапіранози з конфігурацією за вибором, і всі гідроксильні групи утвореного таким чином диглікозильного компонента присутні у вигляді O-сульфатних складних ефірів, а цукровий компонент прикріплений до аглікону своїм аномерним атомом вуглецю за допомогою α - або β -зв'язку.

Всі можливі стереоізомери (арабіно-, ліско-, рібо- та ксило-) включені в структуру пентоз, а також їх D- та L-енантіомерів. Подібним чином всі можливі стереоізомери (ало-, альтро-, галакто-, глюко-, гуло-, ідо-, манно- і тало-) включені в структуру гексоз, а також їх D- та L-енантіомерів. Термін «ізомер» включає всі такі сполуки та їх варіанти в сполучі формули (I).

Значенням C_{1-4} алкільної групи є групи метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, трет-бутил переважно метильна група.

Солі лужних металів і сполук за винаходом означають солі Na, K або Li, тоді як солі лужноземельних металів переважно являють собою солі Mg та Ca.

Такі сполуки формули (I), а також їх солі лужних металів та лужноземельних металів, де значенням R^1 є полісульфатована глікозильна або диглікозильна група, а значенням R^2 - R^6 є $-SO_3H$, являють собою переважну групу сполук за винаходом.

Такі сполуки формули (I), а також їх солі лужних металів та лужноземельних металів, де значенням R^1 , R^2 , R^4 , R^5 та R^6 є $-SO_3H$, а значенням R^3 є полісульфатована глікозильна або диглікозильна група, являють собою додаткову переважну групу сполук за винаходом.

Такі сполуки формули (I), а також їх солі лужних металів та лужноземельних металів, де значенням R^1 , R^2 , R^3 , R^5 та R^6 є $-SO_3H$, а значенням R^4 є полісульфатована глікозильна або диглікозильна група, являють собою додаткову переважну групу сполук за винаходом.

Такі сполуки формули (I), а також їх солі лужних металів та лужноземельних металів, де значенням R^1 та R^3 є полісульфатована глікозильна група, а значенням R^2 , R^4 , R^5 та R^6 є $-SO_3H$, являють собою іншу переважну групу сполук за винаходом.

Такі сполуки формули (I), а також їх солі лужних металів та лужноземельних металів, де зна-

ченням R^1 та R^6 є полісульфатована глікозильна або диглікозильна група, а значенням R^2 , R^3 , R^4 та R^5 є $-SO_3H$, являють собою іншу переважну групу сполук за винаходом.

Такі сполуки формули (I), а також їх солі лужних металів та лужноземельних металів, де значенням R^1 є полісульфатована глікозильна або диглікозильна група, значенням R^3 та R^4 є C_{1-4} алкільна група, тоді як значенням R^2 , R^5 та R^6 є $-SO_3H$, являють собою іншу переважну групу сполук за винаходом.

Такі сполуки формули (I), а також їх солі лужних металів та лужноземельних металів, де значенням R^1 та R^6 є полісульфатована глікозильна або диглікозильна група, значенням R^3 та R^4 є C_{1-4} алкільна група, тоді як значенням R^2 та R^5 є $-SO_3H$, являють собою іншу переважну групу сполук за винаходом.

Особливо переважними представниками сполук формули (I) за даним винаходом є - без обмеження - такі:

нона-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту,

нона-калієва сіль 1,2,3,4,5-пента-О-сульфато-6-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу,

нона-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу,

нона-калієва сіль 1,2,4,5,6-пента-О-сульфато-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу.

нона-калієва сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу,

нона-калієва сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу.

нона-калієва сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-галактопіранозил)-D-глюцитолу,

додека-калієва сіль 2,4,5,6-тетра-О-сульфато-1,3-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу,

додека-калієва сіль 2,4,5,6-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту,

октадека-калієва сіль 2,4,5,6-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту.

додека-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту,

гепта-калієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5,6-три-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту.

дека-калієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5-ди-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту,

дека-калієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5,6-три-О-сульфато-1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту,

гексадека-калієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5-ди-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-лактозил)-D-маніту,

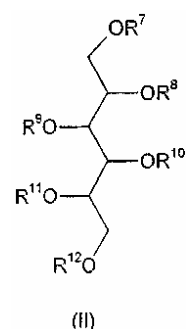
окта-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4-три-О-сульфато-α-D-арабінопіранозил)-D-маніту,

окта-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4-три-О-сульфато-β-D-ксилопіранозил)-D-маніту,

додека-калієва сіль 2,4,5,6-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)галактитолу,

нона-натрієва сіль 1,2,4,5,6-пента-О-сульфато-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу.

Сполуки формули (I) за даним винаходом можуть бути синтезовані із сполук формули (II)



де R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} та R^{12} незалежно один від одного означають атом водню, C_{1-4} алкільну, глікозильну або диглікозильну групу і щонайменше один з R^7 - R^{12} являє собою глікозильну або диглікозильну групу;

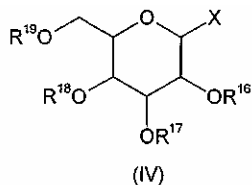
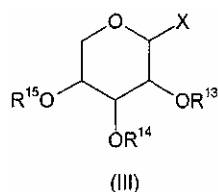
перетворенням його вільних гідроксильних груп в сульфатні складні ефіри з використанням відомих способів.

Триоксид сірки або його аддукт, утворений з органічною основою (наприклад, триетиламіном або піридин) або з диметилформамідом, може бути використаний для одержання О-сульфатних складних ефірів.

Необов'язково монофункціональні кислі складні ефіри, одержані вищезгаданими способами, можуть бути перетворені в солі, наприклад, з ацетатами лужних металів або лужноземельних металів. Після очищення солі можуть бути одержані ліофілізацією, осадженням або кристалізацією.

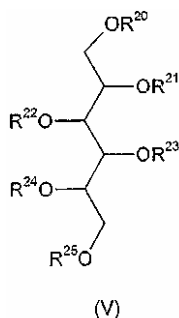
Деякі із сполук формули (II), що використовуються у вигляді вихідних речовин у вищезгаданих процесах для синтезу сполук формули (I) за даним винаходом, можуть бути синтезовані, наприклад, наступними відовими способами.

Такі сполуки формули (II), де один з R^7 та R^8 представляє глікозильну групу і інший являє собою атом водню, а також значеннями R^9 - R^{12} є атом водню, можуть бути синтезовані, наприклад, з використанням сполуки формули (III) або (IV)



де X означає атом галогену, трихлорацетимідат або фенілтіогрупу і R^{13} - R^{19} являють собою аліфатичний або ароматичний складний ефір або групу простого ефіру,

як молекула-донор, і сполуки формули (V)

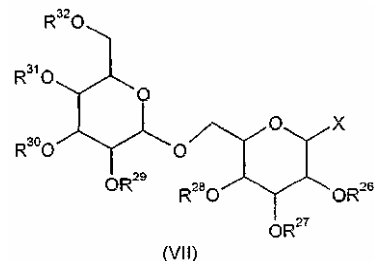
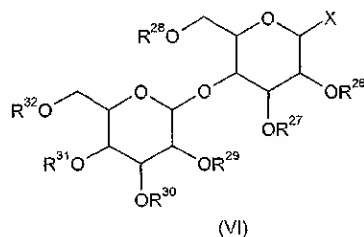


де R^{20} та R^{21} означають атоми водню, R^{22} - R^{25} являють собою захисні групи типу простого ефіру, як акцептор, і глікозилювання проводять в присутності відповідних активаторів. Потім захисні групи відщеплюють від одержаної таким чином сполуки формули (V), де R^{22} - R^{25} означають захисну групу типу простого ефіру, тоді як один з R^{20} та R^{21} являє собою захищену глікозильну групу і інша є атомом водню.

Відповідно до іншого способу сполуку формули (V) використовують у вищезгаданій реакції, в якій R^{20} та R^{22} означають атом водню, тоді як R^{21} , R^{23} , R^{24} та R^{25} являють собою захисні групи типу простого ефіру, потім захисні групи відщеплюють від одержаної таким чином сполуки формули (V), де R^{21} , R^{23} , R^{24} та R^{25} є захисними групами типу простого ефіру, R^{20} являє собою захищену глікозильну групу та R^{22} є атомом водню.

Такі сполуки формули (II), де R^7 та R^9 означають глікозильну групу, тоді як R^8 , R^{10} , R^{11} та R^{12} являють собою атом водню, можуть бути синтезовані, наприклад, проведенням глікозилювання відповідно до способу b), але з використанням молекули-донора в надлишку, і захисні групи відщеплюють від утвореної таким чином сполуки загальної формули (V), де R^{20} та R^{22} являють собою захищені глікозильні групи і R^{21} , R^{23} , R^{24} та R^{25} є захисними групами типу простого ефіру.

Такі сполуки формули (II), де один з R^7 та R^8 являє собою диглікозильну групу, інший є атомом водню, а R^9 - R^{12} означають атоми водню, можуть бути синтезовані, наприклад, з використанням сполуки формули (VI) або (VII)



де X означає атом галогену, трихлорацетимідат або фенілтіо групу і R^{26} - R^{32} являють собою аліфатичний або ароматичний складний ефір або групу простого ефіру,

як молекула-донор, і сполуки формули (V), де R^{20} та R^{21} означають атом водню, R^{22} - R^{25} являють собою захисні групи типу простого ефіру, як акцептор, і глікозилювання проводять в присутності відповідних активаторів. Потім захисні групи відщеплюють від одержаної таким чином сполуки загальної формули (V) - де R^{22} - R^{25} є захисними групами типу простого ефіру, тоді як один з R^{20} та R^{21} являє собою захищену глікозильну групу і інший є атомом водню.

Такі сполуки формули (II), де R^7 означає диглікозильну групу, можуть бути синтезовані, наприклад, з використанням сполуки формули (V), де R^{20} та R^{25} є атомами водню, R^{21} та R^{24} являють собою захисні групи типу складного ефіру, тоді як R^{22} та R^{23} є захисними групами типу простого ефіру, як акцептор у вищезгаданій реакції, потім захисні групи відщеплюють від одержаної таким чином сполуки формули (V), де R^{21} та R^{24} являють собою захисні групи типу складного ефіру, тоді як R^{22} та R^{23} являють собою захисні групи типу простого ефіру, R^{20} являє собою захищену диглікозильну групу і значенням R^{25} є атом водню.

Такі сполуки формули (II), де R^7 та R^{12} означають диглікозильну групу, і R^8 - R^{11} являють собою атом водню, можуть бути синтезовані, наприклад, з використанням сполуки формули (VI) або (VII), де X означає атом галогену, трихлорацетимідат або фенілтіогрупу і R^{26} - R^{32} являють собою аліфатичний або ароматичний складний ефір або групу простого ефіру; як молекула-донор в надлишку, і сполуки формули (V), де R^{20} та R^{25} означають атом водню, R^{21} та R^{24} являють собою захисні групи типу складного ефіру, тоді як R^{22} та R^{23} являють собою захисні групи типу простого ефіру, як акцептор, і глікозилювання проводять в присутності відповідних активаторів. Потім захисні групи відщеплюють від одержаної таким чином сполуки формули (V) - де R^{21} та R^{24} являють собою захисні групи типу складного ефіру, R^{22} та R^{23} являють собою захисні групи типу простого ефіру, тоді як R^{20} та R^{25} є захищеними диглікозильними групами.

У вищезгаданих реакціях глікозилювання, солі ртуті або срібла, діетиловий етерат трифтористого бору, N-йодсукцинімід і трифторметансульфонова кислота або суміш двох останніх також можуть використовуватися як активатори.

Відщеплення захисних груп може проводитися кислим гідролізом або відновленням в присутності каталізатора у випадку простих ефірів і ацеталей, тоді як у випадку складних ефірів може використовуватися метод Цемплена (транс-естерифікація, що каталізується основою) або гідроліз в присутності основи.

Скорочення і вирази, що використовуються в описі:

Ac = ацетил

Bz = бензоїл

Me = метил

Ph = феніл

NIS = N-йодсукцинімід

TfOH = трифторметансульфонова кислота

Як використовується в даному описі, форми однини також охоплюють форми множини термінів, яких вони стосуються, якщо тільки із змісту явно не виходить інше. Наприклад, посилання на «модулятор» включає суміш модуляторів.

Як використовується в даному описі, або в проміжній фразі або в тексті формули винаходу, терміни «включає» і «що включає» повинні інтерпретуватися як такі, що мають відкрите значення. А саме, терміни повинні інтерпретуватися однозначно з фразами «що має, щонайменше» або «що включає, щонайменше». При використанні в контексті способу термін «що включає» означає, що спосіб включає щонайменше вказані стадії, але може включати додаткові стадії. При використанні в контексті сполуки або композиції термін «що включає» означає, що сполука або композиція включає щонайменше вказані властивості або компоненти, але також може включати додаткові властивості або компоненти.

Термін «близько» використовується в даному описі для позначення приблизно, в зоні, орієнтовно або приблизно. Коли термін «близько» використовують в зв'язку із зоною числових значень, він визначає, що вказується діапазон з розширеними межами вище і нижче вказаної зони числових значень. Загалом, термін «близько» використовується в даному описі для модифікації зони числових значень вище і нижче вказаного значення з відхиленням 20%.

Як використовується в даному описі, якщо особливо не вказано інакше, слово «або» використовується з «включеним» значенням «і/або» і не «виключним» значенням «або/або».

Як використовується в даному описі, терміни «лікування» або «виліковування» використовують для вказівки зниження, полегшення, профілактики, інгібування розвитку і/або обернення симптомів стану. Стани для лікування способами та композиціями за винаходом включають будь-який стан, що характеризується або включає гострі і хронічні запальні розлади дихальних шляхів. Отже, терміни «запальний розлад» або «запальні розлади дихальних шляхів» охоплюють будь-які запальні захворювання легенів, включаючи астму, ендогенну або екзогенну бронхіальну астму, загострення

хронічного бронхіту, алергічний риніт, легеневі запальні і структурні реакції, вторинні по відношенню до хронічного бронхіту, хронічні обструктивні захворювання легенів, пневмосклероз. Винахід також застосовний для станів легенів, при яких можуть відігравати роль лейкоцити і перебудова дихальних шляхів, включаючи, без обмеження переліченими, ідіопатичний пневмосклероз та будь-яке інше аутоімунне захворювання легенів.

Під «астмою» мають на увазі стан алергічного походження, симптоми якого включають безперервну або пароксизмальну задишку, що супроводжується хрипами, відчуттям стискання в грудній клітці, і частими приступами кашлю або утрудненого дихання. Під «патологією, пов'язаною з астмою» мають на увазі стан, симптоми якого є переважно запальними за природою із зв'язаним бронхоспазмом. Отже, і астма, і патології, пов'язані з астмою, характеризуються симптомами, які включають звуження дихальних шляхів, зумовлене різними ступенями скорочення (спазму) гладких м'язів, набряком слизової, включаючи таку верхніх дихальних шляхів і слизової оболонки в просвіті бронхів і бронхіол. Необмежені характерні приклади «патологій, пов'язаних з астмою» включають неастматичні стани, що характеризуються гіперреактивністю дихальних шляхів (наприклад, хронічний бронхіт, емфізема, муковісцидоз та респіраторний дистрес-синдром).

Композиції та способи, вказані в даному описі, є зразковими для астми. Однак винахід не повинен розглядатися як обмежений таким визначенням захворювання легенів. Астма дає перевагу ретельного дослідження і забезпечує декілька прийнятних моделей для оцінки винаходу. Відомо, що сенсibiliзація і введення алергену призводить до гіперреактивності дихальних шляхів на різні агоністи. Отже, ацетилхолін, відомий як спазмогенний агент, здатний спричинити більш сильні скорочення м'язових клітин в тканинах, одержаних з трахеї умертвлених тварин (які були сенсibiliзовані для провокації гіперреактивності дихальних шляхів), ніж від контрольних тварин після введення алергену [дивіться, наприклад, Tokunaka et al., Br. J. Pharmacol. 134:1580 (2001); Nakata et al., Int. Immunol. 13:329 (2001); Emala та Hirshman. Monogr. Allergy 33:35 (1996)].

Найбільш явною характеристикою астми є бронхоспазм, або звуження дихальних шляхів. У пацієнтів з астмою розвивається виражене скорочення гладких м'язів великих та дрібних дихальних шляхів, збільшена продукція слизу, і збільшене запалення [Plaut і Zimmerman, вище]. Запальна відповідь при астмі є типовою для тканин, покритих слизовою оболонкою і характеризується розширенням кровоносних судин, випотом плазми, залученням запальних клітин, таких як нейтрофіли, моноцити, макрофаги, лімфоцити та еозинофіли, до місця запалення, і вивільненням запальних медіаторів місцевими тканинними клітинами (наприклад, тучними клітинами або епітеліальними клітинами дихальних шляхів) або міграцією запальних клітин [Hogg, «Pathology of Asthma», in Asthma as an Inflammatory Disease. O'Byrne (ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, NY, at 1 (1990)]. Астму можуть запускати ряд причин, таких як алергі-

чні реакції, вторинна відповідь на інфекції, виробничі або професійні впливи, споживання певних хімічних речовин або лікарських речовин, фізичні навантаження [Hargreave et al., J. Allergy Clin. Immunol. 83:1013 (1986)].

Сполуки формули (I) відповідно до винаходу також були виявлені як ефективні в зниженні продукування слизу епітеліальними клітинами бронхів та інгібуванні проліферації гладком'язових клітин, опосередкованої факторами росту.

Збільшення гіперреактивності бронхів (AHR), ознака більш важкої форми астми, може бути індуковане і антигенними і неантигенними подразниками дихальних шляхів. Відповідь пізньої фази і постійна гіперреактивність при астмі, індукованій алергеном, асоційовані із залученням лейкоцитів і особливо еозинофілів в запалену тканину легенів [Abraham et al., Am. Rev. Respir. Dis. 138:1565 (1988)]. Еозинофіли вивільняють декілька медіаторів запалення, включаючи 15-HETE, лейкотриєн C4, PAF, катіонні білки, еозинофільну пероксидазу.

Терміни «антиген» та «алерген» використовують взаємозамінно для опису таких молекул, як пил або пилок, які можуть спричинити алергічні і/або індукувати астматичні симптоми у пацієнта, що страждає від астми. Таким чином, пацієнт з астмою «при впливі» алергену або антигену зазнає впливу достатньої кількості алергену або антигену, щоб викликати астматичну відповідь. Було виявлено, що сполуки формули (I) за винаходом ефективні для лікування AHR після сенсibilізації яєчним білком і впливу антигену.

Біологічна активність сполук формули (I) за даним винаходом на різних тваринних моделях продемонстрована нижче:

Модель 1

Вивчення ефекту полісульфатованих глікозидів, що вводяться місцево, на гіперреактивність дихальних шляхів ex vivo

Запалення дихальних шляхів може призвести до гіперреактивності бронхів, що є характерною ознакою астми.

Коричневих Норвезьких (BN) щурів активно сенсibilізували яєчним білком (OA) за допомогою підшкірної ін'єкції 0,5мл гелевої суміші OA/Al(OH)₃ (2мг OA+10г Al(OH)₃/100мл фізіологічного розчину) в день 1 з подальшими підшкірними ін'єкціями (10мг OA+10г Al(OH)₃/100мл фізіологічного розчину), що вводяться в дні 14 та 21. У день 28 тварини одержували сполуку, описану в прикладі 4, інтратрахеально (дозу 0,01, 0,1 або 1,0мг/кг) за 2 години до впливу антигену. Подразнення антигеном проводили інгаляцією розпиленого яєчного білка (1% розчин антигену, що вводиться в систему для інгаляцій TSE протягом 1 години). Тварин умертвляли через 48 годин після впливу антигену, потім видаляли трахеї в кювету для органів. Посіченим трахеям дозволяли урівноважитися протягом 30 хвилин до вимірювання кривих спазмогенної відповіді трахеї на ацетилхолін (Ach).

Як показано в таблиці 1 подразнення яєчним білком сенсibilізованих тварин в цій моделі спричинило істотну гіперреактивність трахеї на ацетилхолін, коли відповідь на спазмогенний агент визначали через 48 годин після впливу антигену. Сполука, описана в прикладі 4, в дозі 0,01мг/кг, повертала це підвищення зворотно майже до контрольного рівня.

Таблиця 1

Ефект впливу антигену та інтратрахеального попереднього лікування сполукою прикладу 4 на скорочення трахеї у відповідь на ацетилхолін у BN щурів

Параметри	Контроль	Плацебо	Сполука, що досліджується	
			0,01мг/кг	1,0мг/кг
ED ₅₀ *	4,73±0,05	5,51±0,21	4,40±0,30	4,60±0,55
p	0,032		<0,05	<0,05
MAX**	100±0	334±68	134±26	116±37
p	0.006		<0,05	<0,05

* - log M ацетилхоліну (Ach), що спричиняє 50% скорочення по відношенню до контролю (середнє±SEM)

** Скорочення при максимальній концентрації Ach по відношенню до контролю (середнє±SEM)

Модель 2

Дослідження ефекту полісульфатованих глікозидів на продукцію слизу епітеліальними клітинами дихальних шляхів, стимульовану алергеном

У сенсibilізованих тварин антигенна стимуляція призводила до продукції слизу епітеліальними клітинами дихальних шляхів, що є характерною властивістю алергічної астми.

Сенсibilізованим BN щурам вводили інтратрахеально різні (0,01-1,0мг/кг) дози сполуки, описаної в прикладі 4, за дві години перед антигенною стимуляцією, з використанням подібного протоколу, описаного в моделі 1. Легені одержували через 48 годин після стимуляції і фіксували в 8% фосфатному буферному формальдегіді. Потім зразки

обробляли для гістохімії звичайним чином. Перерізи товщиною 5мкм зафарбовували реагентами періодичної кислоти Шиффа (PAS) і дофарбовували гематоксиліном-еозином. На перерізах всі епітеліальні клітини дихальних шляхів підраховували в суцільному препараті із збільшенням 400×. Кількість PAS(+) [що продукують слиз] епітеліальних клітин виражали по відношенню до загальної кількості епітеліальних клітин.

Як показано в таблиці 2, вплив алергену стимулював продукцію слизу епітеліальними клітинами дихальних шляхів (контроль vs. вплив). Сполука істотно знижувала кількість PAS(+) клітин, що продукують слиз, в більш високій дозі, що застосовується.

Таблиця 2

Ефект антигенного впливу та інтратрахеального лікування сполукою прикладу 4 на продукцію слизу епітеліальними клітинами дихальних шляхів, індуковану алергеном у BN щурів

Групи	Доза, мг/кг	%*	Значення р
Контроль		2,2±0,9	<0,001
Вплив		15,8±2,8	-
Лікування	0,01мг/кг	15,0±2,7	NS
	0,1мг/кг	6,3±1,5	<0,001

* - кількість PAS(+) клітин, як відсоток від загальної кількості клітин (середнє±SEM)

Модель 3

Вивчення ефекту полісульфатованих глікозидів на ступінь периваскулярного набряку, що розвивається в астматичній легеневій тканині

У сенсibilізованої тварини вплив антигену, внаслідок розвитку запального процесу, збільшує проникність кровоносних судин, призводячи до ексудації плазми навколо периферичної частини судинного русла.

Сенсibilізовані BN щури одержували лікування інтратрахеально різними дозами (0,01-1,0мг/кг) сполуки, описаної в прикладі 4, за дві години до впливу антигену, з використанням подібного протоколу, описаного в моделі 1. Легені одержували

через 48 годин після впливу і фіксували в 8% фосфатному буферному формальдегіді. Потім зразки обробляли для гістохімії звичайним чином. Перерізи товщиною 5мкм зафарбовували реагентами періодичної кислоти Шиффа (PAS) і дофарбовували гематоксиліном-еозином. На перерізах 5мкм визначали площу з'єднувальної тканини навколо судинного русла і виражали як співвідношення до площі відповідної кровоносної судини як такої.

Як показано в таблиці 3, вплив алергену спричиняє набряк навколо судинної мережі, ступінь якого була істотно знижена навіть при найменшій дозі сполуки, що досліджується.

Таблиця 3

Ефект впливу антигену та інтратрахеального лікування сполукою за прикладом 4 на ступінь розвитку астми у BN щурів

Групи	Доза, мг/кг	Набряк*	р-значення
Контроль		55±6	<0,001
Вплив		209±12	-
Лікування	0,01мг/кг	113±7	<0,001
	0,1мг/кг	106±8	0,001

* - площа набряку відносно площі судинного русла (середнє±SEM)

Модель 4

Антагоністичний ефект полісульфатованих глікозидів до рецептору IP-3

Глікозиди за даним винаходом, залежно від їх хімічної структури, інгібують зв'язування інозитол-1,4,5-трифосфатау (IP3) з його рецептором в препаратах мікросомальних мембран. Оскільки IP3 є молекулою-месенджером, що відіграє відому роль в активації різних клітин, втручання в цю функцію

може пояснити антиастматичний ефект таких полісульфатованих глікозидів.

Антагоністичний до IP3 ефект полісульфатованих глікозидів визначали з використанням препаратів мембран мозочка щурів відповідно до [Worley et al. (JBC 262, 12132, 1987)]. Як показано в таблиці 4, всі сполуки, описані в прикладах 1-16, мають різну антагоністичну до IP3 активність.

Таблиця 4

Антагоністичний до рецептору IP-3 ефект полісульфатованих глікозидів

Сполука (номер прикладу)	IC ₅₀ (мкг/мл) Середнє±SEM (n)	Середня IC ₅₀ (нМ)
1	0,14±0,03 (4)	100
2	1,99±0,51 (3)	1413
3	0,57±0,12 (3)	405
4	0,23±0,06 (4)	163
5	0,37±0,18 (4)	263
6	0,36±0,10 (5)	256
7	0,36±0,07 (3)	256
8	1,54±0,21 (3)	800
9	1,22±0,14 (3)	634
10	0,87±0,36 (4)	284
14	10,46±2,28 (6)	6095
16	1,93±0,08 (3)	702

Фармацевтичні композиції за даним винаходом призначені для застосування у будь-якого ссавця, який може відчувати користь від способів за винаходом. Основним таким ссавцем є людина, хоча винахід не є настільки обмеженим і застосовний для ветеринарного використання. Отже, відповідно до винаходу «ссавець» або «потребуючий ссавець» включає людину, а також ссавців, відмінних від людини, особливо домашніх тварин, включаючи, без обмеження, кішок, собак і коней.

Термін «терапевтично ефективна кількість» використовують для позначення лікування в дозуванні, ефективному для досягнення терапевтичного результату. Більше того, фахівець повинен брати до уваги, що терапевтично ефективна кількість сполуки за винаходом може бути знижена або збільшена точним підбором і/або введенням більше однієї сполуки за винаходом або введенням сполуки за винаходом з іншою протиастматичною сполукою (наприклад, кортикостероїдом). Отже, винахід забезпечує спосіб адаптації введення/лікування з визначеними потребами, специфічними для даного ссавця. Як показано в наступних прикладах, терапевтично ефективна кількість може бути легко визначена, наприклад, емпірично, починаючи з відносно низьких кількостей і покроковим збільшенням з одночасною оцінкою сприятливого ефекту. Клінічні зміни, значущі для оцінки терапевтичного ефекту лікування, відповідно до винаходу включають зменшення характерних симптомів та ознак астми і зв'язаної патології (наприклад, задишки, хрипів, кашлю, гіперчутливості бронхів, перебудови дихальних шляхів) і поліпшення досліджень функції легенів. Це ґрунтується на симптомах пацієнта і спостереженнях лікаря.

Як використовується в даному описі, перелік числових значень для змінних призначений для позначення, що винахід може бути здійснений із змінними, рівними будь-якому значенню в рамках. Отже, для змінної, яка є по суті дискретною, змінна може бути рівною будь-якому цілому значенню числової зони, включаючи кінцеві точки діапазону. Подібним чином, для змінної, яка є по суті безперервною, змінна може бути рівною будь-якому реальному значенню числового діапазону, включаючи кінцеві точки діапазону. Як приклад змінна,

яка описана як така, що має значення між 0 та 2, може бути 0, 1 або 2 для змінних, які є по суті дискретними, і може бути 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 або будь-яким іншим реальним значенням для змінних, які є по суті безперервними.

Для місцевого введення інгаляцією, наприклад, терапевтично ефективні кількості, що передбачаються, становлять від близько 0,1мкг/кг/день до близько 1000мкг/кг/день при введенні системно (наприклад, пероральному введенні). У варіанті здійснення винаходу, при системному введенні терапевтично ефективні кількості становлять від близько 0,5мкг/кг/день до близько 200мкг/кг/день.

Дозовані форми та частота їх введення буде залежати від звичайних факторів, що звичайно розглядаються фахівцем в галузі техніки для одержання терапевтично ефективної кількості, як обговорюється вище, у даній тварини. Отже, фахівець повинен розглядати стан, що піддається лікуванню, визначену сполуку, що вводиться за винаходом, шляхи введення та інші клінічні фактори, такі як вік, маса тіла і стан ссавця, а також комфорт і прихильність пацієнта до лікування (компліантність).

Фахівець в галузі техніки розуміє, що кількість введень сполук за винаходом буде варіюватися від пацієнта до пацієнта на основі визначеного медичного стану в будь-який заданий час.

Коли можливо (наприклад, для лікування астми), сполука за цим аспектом винаходу може вводитися перед, у час або після впливу на ссавця антигену. Крім того, час введення сполуки за винаходом відносно впливу антигену буде варіюватися від ссавця до ссавця залежно від певної ситуації. Фахівець в галузі техніки може оптимізувати введення ретельним моніторингом пацієнта при зміні часу і/або порядку введення сполуки за винаходом. Отже, необхідно розуміти, що ссавець не повинен страждати від запалення легенів для одержання користі від винаходу. Сполука за винаходом може вводитися профілактично пацієнтам, схильним до розвитку астми і/або патології, пов'язаної з астмою. Наприклад, пацієнту з алергією на пилок можна вводити сполуку за винаходом (наприклад, пероральним введенням) на щоденній основі і/або перед входом в зону, багату на пилок

(наприклад, сад). Також пацієнту тільки з сімейним анамнезом астматичних приступів можна вводити сполуки за винаходом профілактично - для запобігання або інгібування початку такого астматичного приступу.

На основі вищезгаданих фактів даний винахід також забезпечує спосіб лікування гострих та хронічних запальних розладів дихальних шляхів ссавців, включаючи астму і патології, пов'язані з астмою. Такий спосіб включає введення ссавцеві, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Сполуки за винаходом оптимально рецептують в фармацевтично прийнятному носії з будь-яким з добре відомих фармацевтично прийнятних носіїв, включаючи розріджувачі і допоміжні речовини [дивіться Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th Ed.. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 і Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott, Williams & Wilkins, 1995]. Тоді як тип фармацевтично прийнятного носія/розчинника, що використовується в утворенні композицій за винаходом, буде варіюватися залежно від типу введення композиції ссавцеві; звичайно фармацевтично прийнятні носії є фізіологічно інертними і нетоксичними. Рецептури композицій за винаходом можуть містити більше одного типу сполук за винаходом, а також будь-які інші фармакологічно активні інгредієнти, застосовні для лікування визначеного запалення легенів, що піддається лікуванню. Такі сполуки можуть включати, без обмеження, антагоністи β -адренорецепторів: албутерол, метапротеренол, левалбутерол, пірбутерол, сальметерол, бітолатерол; глюкокортикоїди: беклометазон, триамцинолон, флунізолід, будесонід, флутиказон; антагоністи рецепторів лейкотрієнів та інгібітори синтезу лейкотриєнів: зафірлукаст, монтелукаст, зилеутин; інші протиастматичні засоби: кромолін, недокроміл, Теофілін; антихолінергічні агенти: іпратропіум, окситропіум, тіотропіум; антигістамінні антагоністи рецепторів H_1 : дифенгідрамін, піриламін, прометазин, лоратадин, хлорциклізін, хлорфенірамін, фексофенадин та адренкортикостероїди.

Композиції за винаходом можуть вводитися стандартними шляхами (наприклад, пероральним, інгаляційним, ректальним, назальним, місцевим, включаючи буккальний і сублінгвальний, або парентеральним, включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, трансдермальний та інтратрахеальний). Крім того, можуть бути додані полімери відповідно до стандартних методик в галузі техніки для уповільненого вивільнення заданої сполуки.

Композиції, підходящі для інгаляційного введення, включають композиції, які можуть подаватися інгаляційними пристроями, відомими в галузі техніки. Такі композиції можуть включати носії, такі як порошок та аерозолі. Даний винахід охоплює рідкі і порошкоподібні композиції, підходящі для розпилення і інтрабронхіального застосування, або аерозольні композиції, що вводяться за допомогою аерозольного дозуючого пристрою («MDI»). Особливо переважні пристрої, що передбачаються описані в [патенті США №5447150].

Активний інгредієнт може бути рецептований у водному фармацевтично прийнятному інгаляційному носії, такому як, наприклад, ізотонічний соловий розчин або бактеріостатична вода та інші типи носіїв, які добре відомі в галузі техніки. Розчини вводять за допомогою насоса або розпилювального пристрою, що запускається стискуванням, або будь-якими іншими звичайними засобами, що викликають або дозволяють необхідне дозування кількості рідкої композиції для інгаляції в легені пацієнта.

Порошкоподібні композиції, які містять проти-запальні сполуки за даним винаходом включають, як ілюстрацію, фармацевтично прийнятні порошкоподібні препарати активного інгредієнта, ретельно перемішані з лактозою або іншими інертними порошками, прийнятними для інтрабронхіального введення. Порошкоподібні композиції можуть вводитися за допомогою пристрою, включаючи, без обмеження, аерозольний пристрій, або взятими в ламку капсулу, яка може бути вставлена пацієнтом в пристрій, який проколює капсулу і вивуває порошок стабільним потоком.

Аерозольні композиції для застосування в способі за винаходом звичайно включають пропелленти, поверхнево-активні речовини і співрозчинники і можуть бути заповнені в аерозольні контейнери, які закриті підходящим дозуючим клапаном.

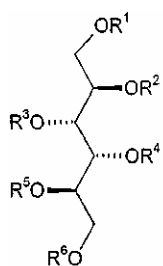
Для перорального введення протизапальні композиції за винаходом можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, таких як капсули, каплетки, гелеві капсули, облатки, пілюлі або таблети, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній рідині або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу масло-в-воді або емульсії типу вода в маслі і у вигляді болусу тощо. Альтернативно, введення композиції по всіх аспектах даного винаходу може здійснюватися за допомогою рідких розчинів, суспензій або еліксирів, порошоків, пастилок, мікронізованих частинок та осмотичних систем доставки.

Рецептура композицій за даним винаходом, підходящих для назального введення, де носій є твердою речовиною, включає крупний порошок, що має розмір частинок, наприклад, в діапазоні від 20 до 500 мікрон, який вводять за допомогою вдихання через ніс, тобто швидкою інгаляцією через носові ходи з контейнера з порошком, що підноситься близько до носа. Підходящі композиції, де носієм є рідина, для введення, наприклад, за допомогою назального спрею, аерозолі або назальних капель, включають водні або масляні розчини сполук за винаходом. Напіврідкі композиції, такі як назальний гель, також є підходящими.

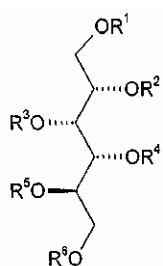
Рецептури композицій, підходящих для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, стабілізатори, буфери, бактеріостатики і розчини, які роблять композицію ізотонічною з кров'ю призначеного реципієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуєчі агенти та загусники.

Спосіб для синтезу сполук загальної формули (IA), (IB) та (IC), які є стереохімічно визначеними

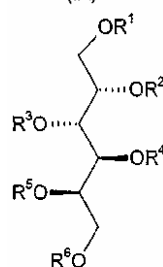
представниками сполук загальної формули (I) за даним винаходом, проілюстровані наступними прикладами.



(IA)

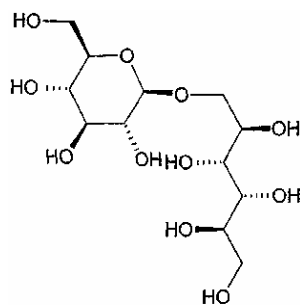


(IB)

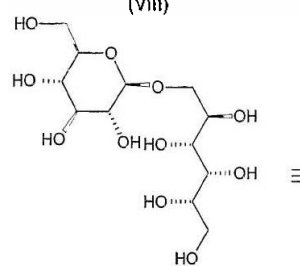


(IC)

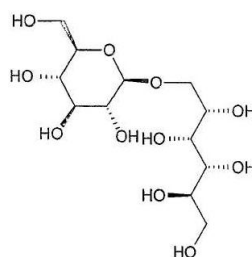
Сполуки формул VIII, IX, XIV, XVIII, XIX, XX, XXI, XXIV, XXIX, XXXIII, XXXVII, XLIII, XLV, XLVII, IL, LIII, LVII та LXI, що використовуються як вихідні сполуки в прикладах, є конкретними, стереохімічно визначеними, ізомерно чистими представниками формули (I). Їх хімічні структури продемонстровані нижче:



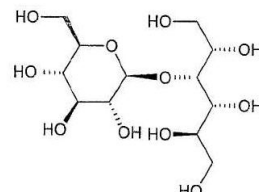
(VIII)



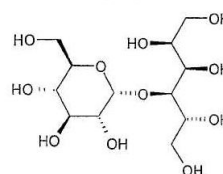
(IX)



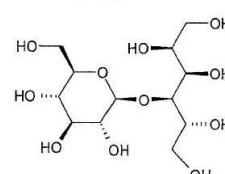
(XIV)



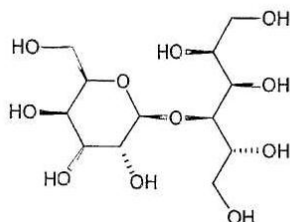
(XVIII)



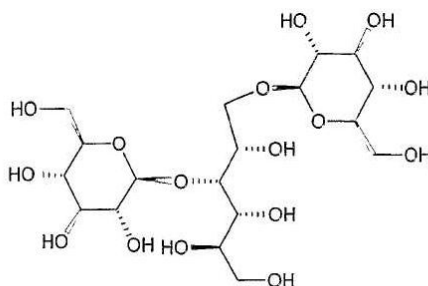
(XIX)



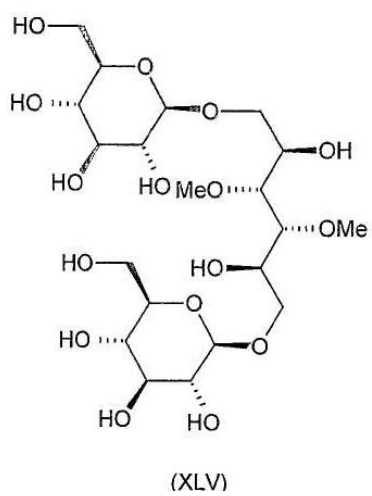
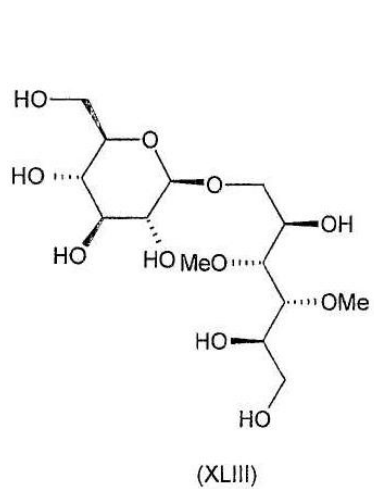
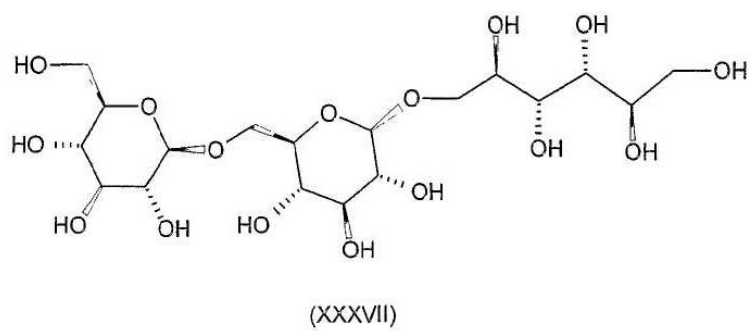
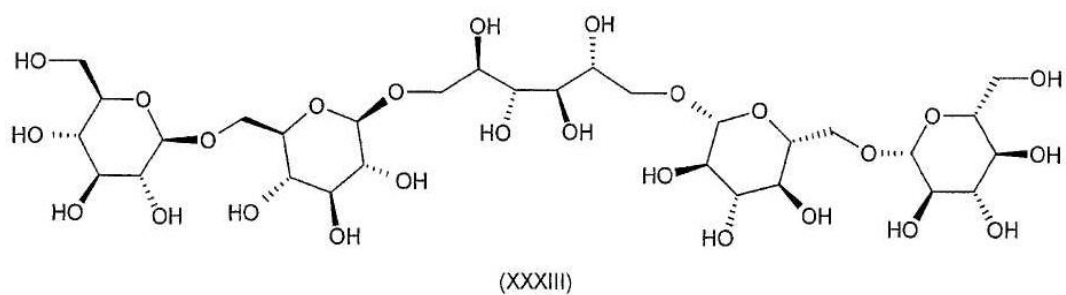
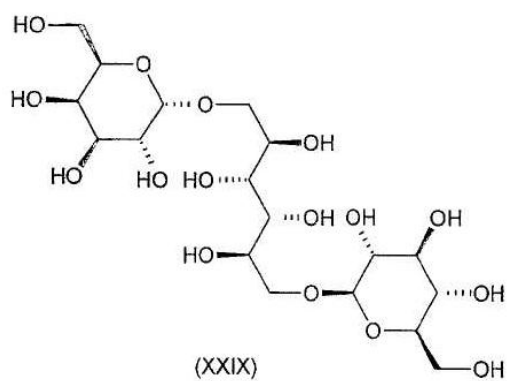
(XX)

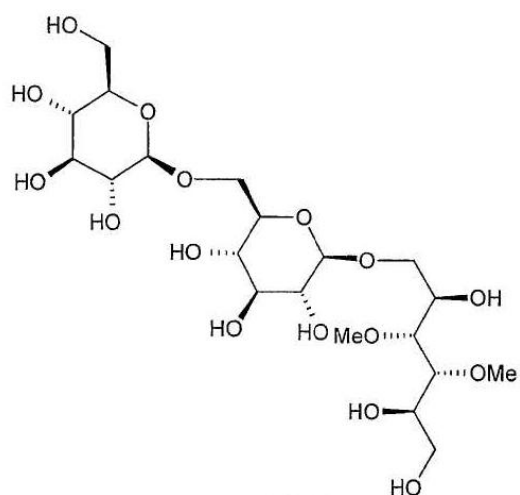


(XXI)

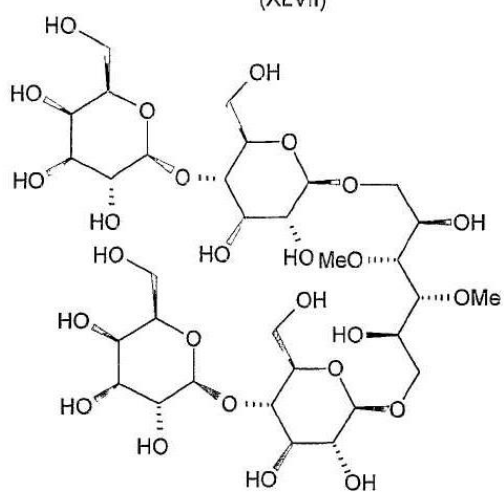


(XXIV)

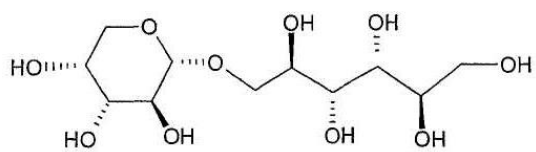




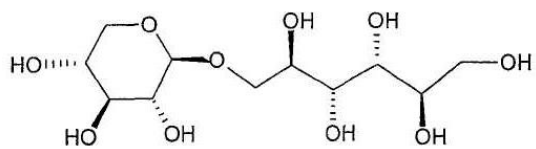
(XLVII)



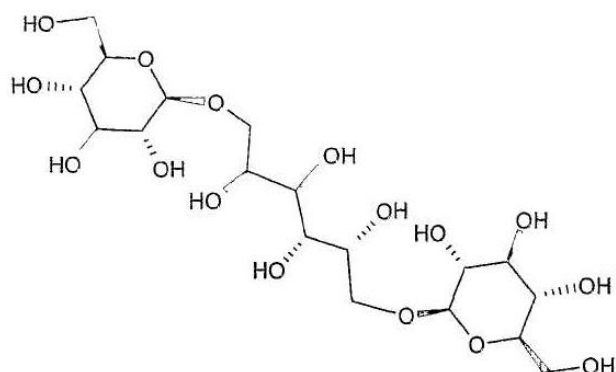
(IL)



(LIII)

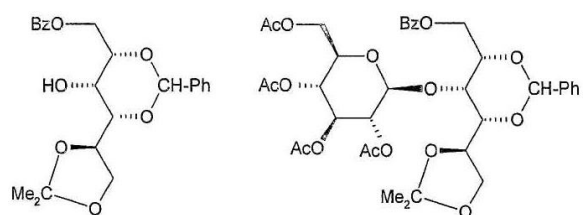


(LVII)



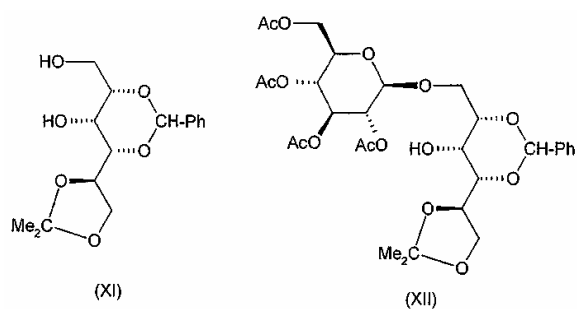
(LXI)

Сполуки формул XI, XII, XIII, XV, XVI, XVII, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXXI, XXXII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVIII, XLI, XLII, XLIV, XLVI, XLVIII, LI, LII, LV, LVI, LVIII, LIX та LX, які використовують в синтезі нових вихідних речовин формули (II), є конкретними, стереохімічно визначеними, ізомерно чистими представниками формули (V). Їх хімічні структури продемонстровані нижче:



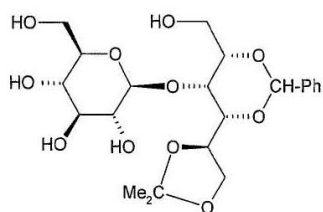
(XV)

(XVI)

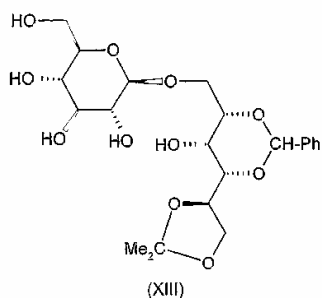


(XI)

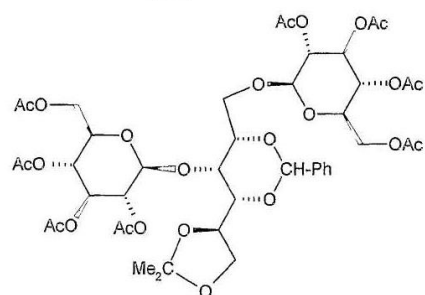
(XII)



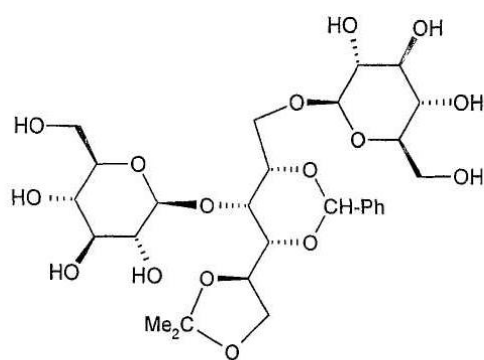
(XVII)



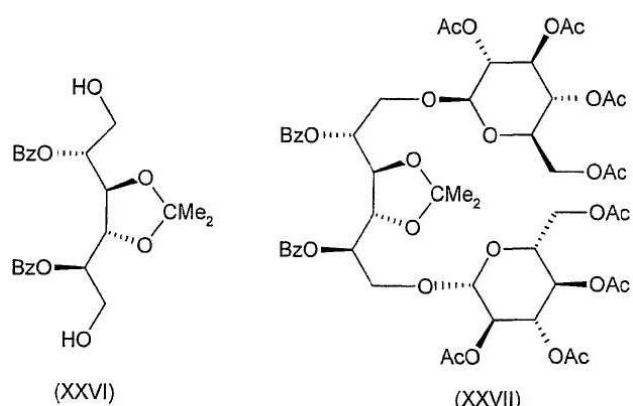
(XIII)



(XXII)

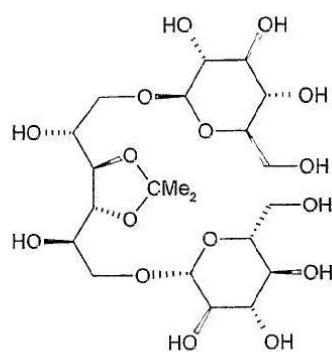


(XXIII)

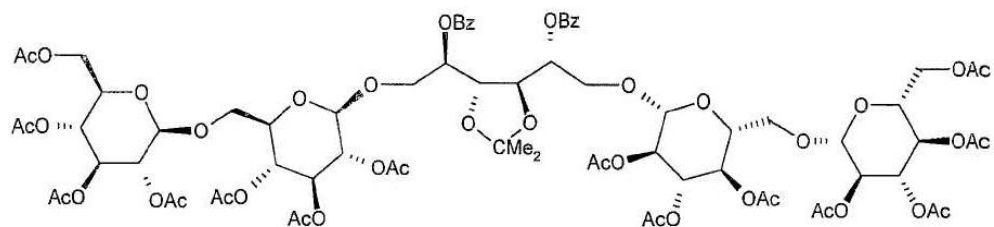


(XXVI)

(XXVII)



(XXVIII)

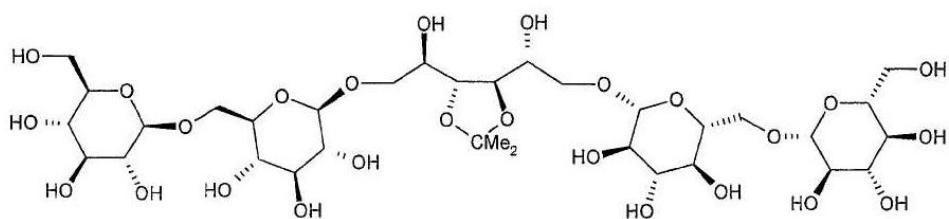


(XXXI)

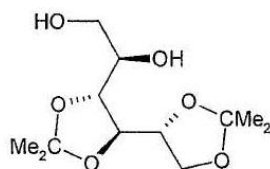
33

87154

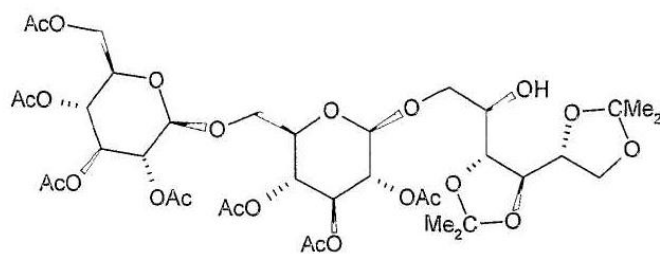
34



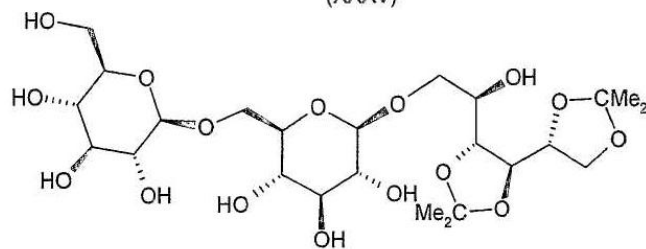
(XXXII)



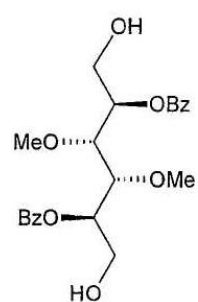
(XXXIV)



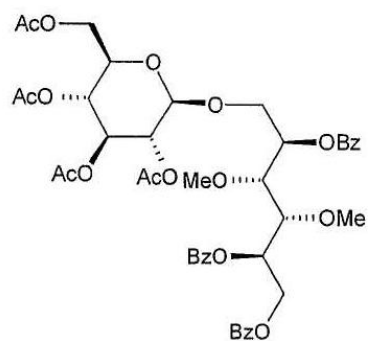
(XXXV)



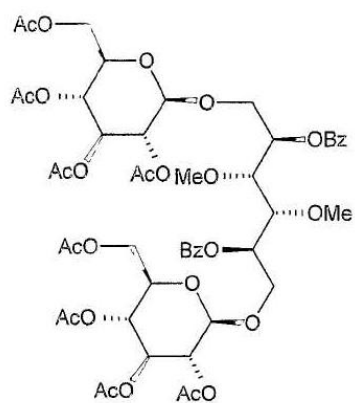
(XXXVI)



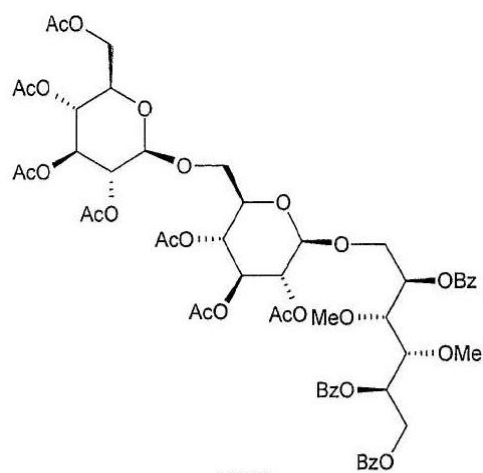
(XLI)



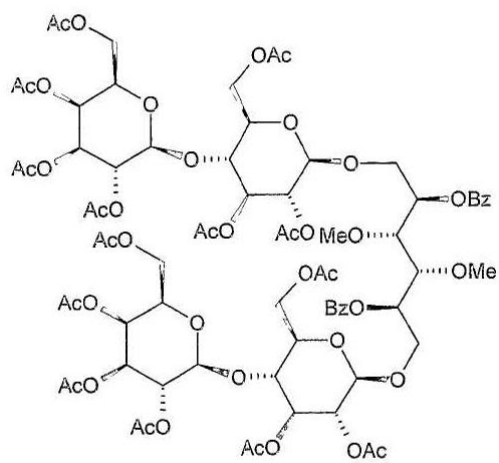
(XLII)



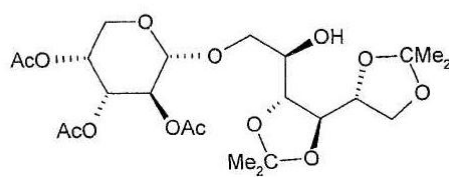
(XLIV)



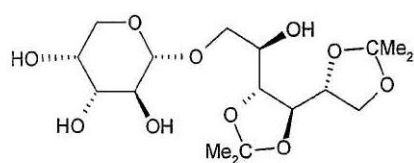
(XLVI)



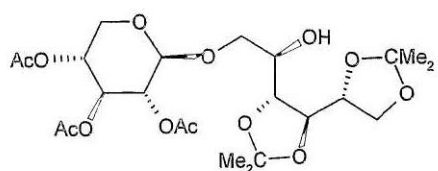
(XLVIII)



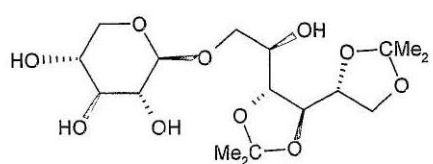
(LI)



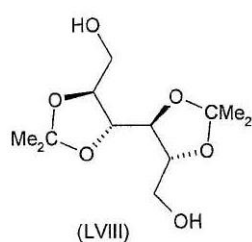
(LII)



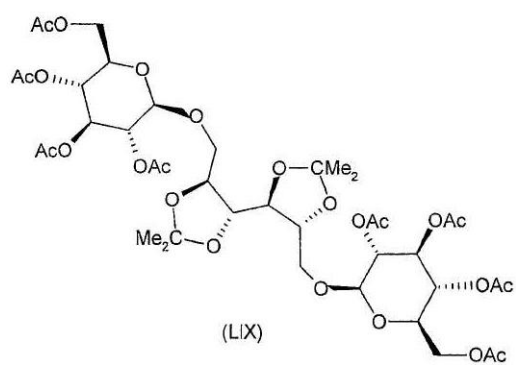
(LV)



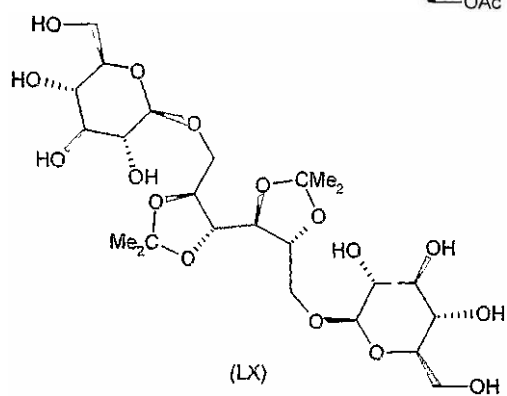
(LVI)



(LVIII)

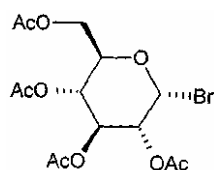


(LIX)



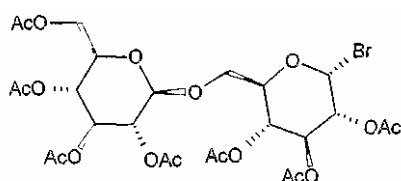
(LX)

Молекули-донори, що використовуються в реакціях глікозилування, є або комерційно доступними, наприклад, сполука формули (X)

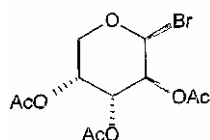


(X)

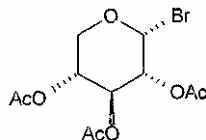
або можуть бути синтезовані відомими способами (дивіться експериментальну частину), наприклад, сполуки формул (XXX), (L) та (LIV).



(XXX)



(L)



(LIV)

Значення R_f , надані в прикладах, визначали тонкошаровою хроматографією з використанням силікагелю (DC-Alufolien Kieselgel 60 F254, Merck, Darmstadt) і наступних сумішей розчинників:

- (A) Етилацетат - гексан 1:1
- (B) Етилацетат - гексан 1:2
- (C) Етилацетат - гексан 2:1
- (D) Етилацетат - гексан 3:1
- (E) Етилацетат - метанол 1:1
- (F) Етилацетат - метанол 3:1
- (G) Етилацетат - метанол 5:1

Ділянки визначали або в УФ світлі, або зрощуванням планшетів 1:1 сумішшю 0,1М KMnO_4 - 1М H_2SO_4 з подальшим нагріванням до 200°C. Колонкову хроматографію проводили на Kieselgel 60. Оптичне обертання вимірювали при 20°C. Спектри ЯМР записували спектрометром Bruker Avance 500МГц з використанням Me_4Si як внутрішній стандарт. Розподіл протонів був оснований на експериментах COSY, 2D і селективних ID TOCSY, а також селективних ID NOESY. Різноманіття спектрів ^{13}C одержували з експериментів DEPT. Зв'язок між ідентифікованими протонами та протонуваним вуглецем спостерігали за допомогою експериментів HMQC та HMBC.

У випадку реакцій ацилювання, що проводять в присутності піридину, «звичайна обробка» означає, що якщо продукт не стає кристалічним після вливання реакційної суміші в крижану воду, його екстрагують органічним розчинником, органічний шар промивають водою, 1М крижаним вод-

ним розчином сірчаної кислоти до постійної кислотності, водою, 5% водним розчином бікарбонату натрію і водою, сушать, фільтрують і розчинник випаровують у вакуумі.

Вихідну речовину для сполуки формули (XIV) синтезують, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

2,4-О-бензиліден-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитол (XI)

До перемішуваної суспензії 27г (0,1моль) 2,4-О-бензиліден-D-глюцитолу [L. Vargha, Ber. 68 (1935) 18-24] в 150мл диметилформаміду додавали при кімнатній температурі 20мл (0,26моль) 2,2-диметоксипропану і 100мг п-толуолсульфонові кислоти. Після перемішування протягом 10 хвилин одержували чистий розчин і додавали 1мл триетиламіну через 1 годину. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в хлороформі, нерозчинну вихідну речовину відфільтровували, фільтрат концентрували і залишок перекристалізовували з 200мл бензолу для одержання 14г (45%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 178°C, R_f 0,4 (розчинник C).

Стадія b)

1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-2,4-О-бензиліден-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитол (XII)

До розчину 3,1г (10ммоль) продукту формули (XI), одержаного на попередній стадії, в 50мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 4,5г (11ммоль) ацетобром-D-глюкози (X) і 3г (12ммоль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 100мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник C) для одержання 2,7г (42%) вказаної в заголовку сполуки, R_f 0,7, $[\alpha]_D^{+5}$ (с 1, хлороформ).

Стадія c)

1-О-(β-D-глюкопіранозил)-2,4-О-бензиліден-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитол (XIII)

До розчину 4,1г продукту формули (XII), одержаного на попередній стадії, в 40мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 2 години іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник G) для одержання 2,2г (73%) вказаної в заголовку сполуки, R_f 0,6, $[\alpha]_D^{-8}$ (с 1, хлороформ).

Стадія d)

1-О-(β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитол (XIV)

До перемішуваного розчину 3г продукту формули (XIII), одержаного на попередній стадії, в 80мл метанолу додавали 3мл води, 1мл оцтової кислоти і 2г 10% каталізатора Pd/C і суміш гідрогенізували при атмосферному тиску. Коли відповідно до ТРХ реакція була завершеною (~4 години), каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували, залишок розчиняли в 20мл 0,05М сірчаної

кислоти і перемішували при 60°C протягом 90 хвилин. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували, концентрували до об'єму 15мл і ліофілізували для одержання 1,9г (86%) вказаної в заголовку сполуки, R_f 0,1 (розчинник E), $[\alpha]_D -105^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XVIII) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

2,4-О-бензиліден-1-О-бензоїл-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитол (XV)

До перемішаного розчину 3,1г (10ммоль) 2,4-О-бензиліден-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитолу [L. Vargha, Ber, 68 (1935) 18-24 та 1377-1384] в 10мл піридину додавали 1,3мл (11ммоль) бензоїлхлориду по краплях при -20°C. Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 15 хвилин і при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім обробляли звичайним чином. Залишок, одержаний після концентрування органічної фази, очищали колонковою хроматографією (розчинник B) для одержання 2,5г (60%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного сиропу, R_f 0,6, $[\alpha]_D -24^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія б)

3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-2,4-О-бензиліден-1-О-бензоїл-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитол (XVI)

До перемішаного розчину 2,5г (6ммоль) продукту формули (XV), одержаного на попередній стадії, в 20мл ацетонітрилу додавали 5г молекулярного сита (4Å), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 2,5г (6ммоль) ацетобром-D-глюкози (X) та 1,6г (6,5ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 40мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію. 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник A) для одержання 2,45г (55%) вказаної в заголовку сполуки, R_f 0,5, $[\alpha]_D -4^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія с)

3-О-(β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитол (XVIII)

До розчину 4,46г (6ммоль) продукту формули (XVI), одержаного на попередній стадії, в 20мл метанолу додавали 0,2мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 1 годину, коли відповідно до ТРХ деацильовання завершувалося, іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок, який містив деацильований продукт (XVII) і метилбензоат, розчиняли в 50мл метанолу, додавали 3мл води, 1мл оцтової кислоти і 2г 10% каталізатора Pd/C і суміш гідрогенізували при атмосферному тиску. Коли відповідно до ТРХ реакція завершувалася (~15 годин), каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували, залишок розчиняли в суміші хлороформу і води і розчиняли. 1,5мл сірчаної кислоти додавали до водної фази і перемішували при 60°C протягом 1 години. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували, концентру-

вали до об'єму 15мл і ліофілізували для одержання 2г (97%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді гігроскопічного порошку, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. $[\alpha]_D -14^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XXIV) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

1,3-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-2,4-О-бензиліден-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитол (XXII)

До розчину 6,2г (20ммоль) 2,4-О-бензиліден-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитолу (XI) в 200мл ацетонітрилу додавали 24г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 18г (44ммоль) ацетобром-D-глюкози (X) та 12г (48ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 400мл хлороформу промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок перекристалізовували з 150мл метанолу для одержання 1,8г (9,3%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 168-170°C, R_f 0,7 (розчинник C), $[\alpha]_D -5^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія б)

1,3-біс-О-(β-D-глюкопіранозил)-2,4-О-бензиліден-5,6-О-ізопропіліден-D-глюцитол (XXIII)

До розчину 2,65г продукту формули (XXII), одержаного на попередній стадії, в 30 мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 2 години іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували для одержання 1,7г (97%) вказаної в заголовку сполуки, R_f 0,3 (розчинник F), $[\alpha]_D -8^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія с)

1,3-біс-О-(β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитол (XXIV)

До перемішаного розчину 1,7г продукту формули (XXIII), одержаного на попередній стадії, в 50мл метанолу додавали 3мл води, 1мл оцтової кислоти та 1г 10% каталізатора Pd/C і суміш гідрогенізували при атмосферному тиску. Коли відповідно до ТРХ реакція завершувалася (~4 години), каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували, залишок розчиняли в 20мл 0,05М сірчаної кислоти і перемішували при 60°C протягом 90 хвилин. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували, концентрували до об'єму 15мл і ліофілізували для одержання 1,25г (92%) вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,1 (розчинник E), $[\alpha]_D -20^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XXIX) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

2,5-ди-О-бензоїл-3,4-О-ізопропіліден-1,6-ди-О-тритил-D-маніт (XXV)

До перемішаного розчину 11,1г (50ммоль) 3,4-О-ізопропіліден-D-маніту [T. Horvath та L. Vargha, Carbohydr. Res. 16 (1971) 253-259] в 50мл піридину додавали 33,4г (120ммоль) тритилхлориду при кімнатній температурі. Через 2 дні 14мл

бензоїлхлориду додавали по краплях до реакційної суміші нижче 20°C. Через 2 години реакційну суміш вливали в крижану воду, воду зливали з осадженої липкої речовини і залишок кристалізували з 400мл етанолу. Кристалічну речовину відфільтровували, промивали етанолом і сушили. Одержаний таким чином продукт перекристалізовували з 2,5-кратного етилацетату для одержання 36,1г (79%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 165-167°C, $[\alpha]_D +7^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія b)

2,5-ди-О-бензоїл-3,4-О-ізопропіліден-D-маніт (XXVI)

До розчину 30г (33ммоль) продукту формули (XXV), одержаного на попередній стадії, в 300мл діоксану додавали 50мл 0,1М сірчаної кислоти і розчин перемішували при 90°C протягом 6 годин. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник А) і одержаний сирий продукт перекристалізовували з ефіру-гексану для одержання 3,3г (23,6%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 97-99°C, R_f 0,45, $[\alpha]_D -20^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія c)

1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-2,5-ди-О-бензоїл-3,4-О-ізопропіліден-D-маніт (XXVII)

До розчину 3г (7ммоль) продукту формули (XXVI), одержаного на попередній стадії, в 65мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 6,5г (16ммоль) ацетобром-D-глюкози (X) та 4,4г (18ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 130мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник С) і одержаний сирий продукт перекристалізовували з етанолу для одержання 2,75г (36%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 193-195°C, R_f 0,4, $[\alpha]_D -28^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія d)

1,6-біс-О-(β-D-глюкопіранозил)-D-маніт (XXIX)

До перемішаного розчину 2,6г (2,4ммоль) продукту формули (XXVII), одержаного на попередній стадії, в 40мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 1 годину іони натрію видаляли додаванням катіонно-обмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді та екстрагували хлороформом з метою видалення метилбензоату. Водний розчин, що містить сполуку формули (XXVIII), концентрували до об'єму 15мл і додавали 1,5мл 1М сірчаної кислоти. Розчин перемішували при 60°C протягом 90 хвилин, потім охолоджували і нейтралізували додаванням іонообмінної смоли. Відфільтрований розчин ліофілізували для одержання 1,15г (95%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфного порошку. $[\alpha]_D -23,4^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XXXIII) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія a)

1,6-біс-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил-β-гентиобіопіранозил)-2,5-ди-О-бензоїл-4,5-О-ізопропіліден-D-маніт (XXXI)

До перемішаного розчину 1,72г (4ммоль) 2,5-дибензоїл-3,4-О-ізопропіліден-D-маніту (XXVI, описаного вище) в 60мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 6г (8,6ммоль) ацетобромгентиобіози (XXX) [K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi. Chem. Pharm. Bull. 20 (1972) 438-442] і 4,4г (18ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 120мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник D) і одержаний сирий продукт перекристалізовували з етанолу для одержання 1,3г (22%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. >220°C. R_f 0,5, $[\alpha]_D -16^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія b)

1,6-біс-О-(β-D-гентиобіопіранозил)-D-маніт (XXXIII)

До розчину 1,3г (0,78ммоль) продукту формули (XXXI), одержаного на попередній стадії, в 25мл метанолу додавали 0,25мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі і реакційну суміш перемішували при 45°C протягом 2 годин. Після охолодження іони натрію видаляли додаванням катіоннообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді і екстрагували хлороформом з метою видалення метилбензоату. Водний розчин, що містить сполуку формули (XXXII), концентрували до об'єму 15мл і додавали 1,5мл М сірчаної кислоти. Розчин перемішували при 60°C протягом 90 хвилин, потім охолоджували і нейтралізували додаванням іонообмінної смоли. Відфільтрований розчин ліофілізували для одержання 0,65г (~100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфного порошку. $[\alpha]_D -3,5^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XXXVII) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія a)

1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил-β-гентиобіопіранозил)-3,4:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-маніт (XXXV)

До розчину 2,4г (9,2ммоль) 1,2:3,4-ди-О-ізопропіліден-D-маніту (XXXIV) [L.F. Wiggins, J. Chem. Soc (1946) 13-14] в 60мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 6,3г (9ммоль) ацетобромгентиобіози (XXX) [K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi. Chem. Pharm. Bull. 20 (1972) 438-442] і 2,5г (10ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 120мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник С) для одержання 4,1г (52%)

вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,4, $[\alpha]_D +2^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія b)

1-О-β-гентиобіопіранозил-3,4:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-маніт (XXXVI)

До перемішаного розчину 3,9г (4,4ммоль) продукту формули (XXXV), одержаного на попередній стадії, в 50мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 2 години іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник F) для одержання 1,6г (62%) вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,4, $[\alpha]_D -5,5^\circ$ (с 1, вода).

Стадія c)

1-О-β-гентиобіопіранозил-D-маніт (XXXVII)

Розчин 1,4г (2,4ммоль) продукту формули (XXXVI), одержаного на попередній стадії, в 20мл 0,01М сірчаної кислоти перемішували при 60°C протягом 1,5 години. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували і ліофілізували для одержання 1,15г (95%) вказаної в заголовку сполуки. $[\alpha]_D -17^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XLIII) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія a)

2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-1,6-ди-О-тритил-D-маніт (XL)

До перемішаного розчину 6,3г (20ммоль) 3,4-ди-О-метил-D-маніту (XLI) [J. Kuszmann, Carbohydr. Res., 71 (1979) 123-134] в 60мл піридину додавали 20,1г (72ммоль) тритилхлориду. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 2 днів, потім додавали 8,4мл бензоїлхлориду по краплях до розчину, що перемішується та охолоджується. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім вливали в крижану воду, екстрагували дихлорметаном і органічний шар обробляли звичайним чином. Залишок, одержаний після концентрування, розчиняли в 150мл гарячого етанолу, охолоджували, осаджений продукт відфільтровували і промивали етанолом. Одержаний таким чином продукт розчиняли в 40мл етилацетату і додавали 120мл етанолу. Осаджений продукт відфільтровували і промивали етанолом для одержання 20,25г (75%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 128-130°C, $[\alpha]_D +45^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія b)

2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLI)

До перемішаного розчину 20г продукту формули (XL), одержаного на попередній стадії, в 300мл гарячої оцтової кислоти додавали 100мл води невеликими порціями і суміш перемішували при 80-90°C протягом 30 хвилин. Після охолодження осаджений тритиловий спирт відфільтровували і фільтрат екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали водою, 5% водним розчином бікарбонату натрію, водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник E) для одержання 7,0г (75,5%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді сиропу. R_f 0,2, $[\alpha]_D +33^\circ$ (с 1, хлороформ)

Стадія c)

1-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-2,5,6-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLII)

До перемішаного розчину 6,3г (15ммоль) 2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніту (XLI), одержаного на попередній стадії, в 65мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 6,2г (15ммоль) ацетобром-D-глюкози (X) і 4,2г (16ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 130мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок розчиняли в 50мл піридину і 4мл бензоїлхлориду додавали по краплях до перемішаного розчину при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш вливали в крижану воду, екстрагували дихлорметаном та обробляли звичайним чином. Осад, одержаний при концентруванні, очищали колонковою хроматографією (розчинник A) для одержання 3,5г (27%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді сиропу. R_f 0,6, $[\alpha]_D 0^\circ$ (с 1, хлороформ)

Стадія d)

1-О-(β-D-глюкопіранозил)-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLIII)

До перемішаного розчину 3,3г (2,87ммоль) продукту формули (XLII), одержаного на попередній стадії, в 40мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію і реакційну суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді та екстрагували хлороформом з метою видалення метилбензоату. Водний розчин концентрували до об'єму 20мл і ліофілізували для одержання 1,4г (97%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфного порошку. $[\alpha]_D +10^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XLV) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія a)

1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопіранозил)-2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLIV)

До перемішаного розчину 3,34г (8ммоль) 2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніту (XLI, описаного вище) в 65мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 8,2г (20ммоль) ацетобром-D-глюкози (X) і 5,5г (22ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 130мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник C) і одержаний сирий продукт перекристалізовували з етанолу для одержання 3,4г (39%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 138-140°C, R_f 0,35, $[\alpha]_D +38^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія b)

1,6-біс-О-β-D-глюкопіранозил-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLV)

До перемішаного розчину 3,1г (2,87ммоль) продукту формули (XLIV), одержаного на попередній стадії, в 40мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 2 години іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді та екстрагували хлороформом з метою видалення метилбензоату. Водний розчин концентрували до об'єму 15мл і ліофілізували для одержання 1,56г (~100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфного порошку. $[\alpha]_D -4^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (XLVII) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил-β-гентиобіопіранозил)-2,5,6-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLVI)

До перемішаного розчину 5,0г (12ммоль) 2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніту (XLI, описаного вище) в 70мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 8,4г (12ммоль) ацетобромгентиобіози (XXX) (K. Takiura, S. Honda, T. Endo, K. Kakehi. Chem. Pharm. Bull. 20 (1972) 438-442) і 3,3г (12ммоль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 140мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок розчиняли в 50мл піридину і додавали 4мл бензоїлхлориду по краплях до перемішаного розчину при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш вливали в крижану воду, екстрагували дихлорметаном та обробляли звичайним чином. Залишок, одержаний при концентруванні, очищали колонковою хроматографією (розчинник А) для одержання 5,2г (38%) сирого продукту, який перекристалізовували з 10-кратного метанолу для одержання вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 166-168°C, R_f 0,6, $[\alpha]_D +8^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія б)

1-О-β-гентиобіопіранозил-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLVII)

До перемішаного розчину 2,3г (2,03ммоль) продукту формули (XLVI), одержаного на попередній стадії, в 40мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію і реакційну суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді та екстрагували хлороформом з метою видалення метилбензоату. Водний розчин концентрували до об'єму 20мл і ліофілізували для одержання 1,05г (97%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфного порошку. $[\alpha]_D -11^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (IL) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

1,6-біс-О-(2,3,6,2', 3'.4'.6'-гепта-О-ацетил-β-лактозил)-2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніт (XLVIII)

До перемішаного розчину 3,15г (7,5ммоль) 2,5-ди-О-бензоїл-3,4-ди-О-метил-D-маніту (XLI, описаного вище) в 100мл ацетонітрилу додавали 14г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 12г (17,25ммоль) ацетобромлактози [C.S. Hudson, J.M. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 37 (1915) 1270-1275] і 5г (20ммоль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 200мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник С) для одержання 4,2г (34%) вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,2, $[\alpha]_D -1,5^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія б)

1,6-біс-О-β-лактозил-3,4-ди-О-метил-D-маніт (IL)

До перемішаного розчину 4,2г (2,4ммоль) продукту формули (XLVIII), одержаного на попередній стадії, в 50мл метанолу додавали 1,0мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі і реакційну суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у воді та екстрагували хлороформом з метою видалення метилбензоату. Водний розчин концентрували до об'єму 15мл і ліофілізували для одержання 1,9г (92%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді аморфного порошку, $[\alpha]_D +28^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (LIII) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

1-О-(2,3,4-три-О-ацетил-α-D-арабінопіранозил)-3,4:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-маніт (LI)

До перемішаного розчину 3,9г (15ммоль) 1,2:3,4-ди-О-ізопропіліден-D-маніту (XXXIV) [L.F. Wiggins, J. Chem. Soc (1946) 13-14] в 60мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 5г ацетобром-D-арабінози (L) [M. Barczai-Martos та F. Korosy, Nature. 165 (1950) 369] і 4г (16ммоль) $\text{Hg}(\text{CN})_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 120мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник С) для одержання 3,1г (40%) вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,5, $[\alpha]_D -2^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія б)

1-О-α-D-арабінопіранозил-3,4:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-маніт (LII)

До перемішаного розчину 2,9г (5,6ммоль) продукту формули (LI), одержаного на попередній

стадії, в 30мл метанолу додавали 0,3мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 2 години іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник G) для одержання 1,3г (59%) вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,5, $[\alpha]_D +8^\circ$ (с 1, вода).

Стадія с)

1-О- α -D-арабінопіранозил-Р-маніт (LIII)

Розчин 1,15г (2,92ммоль) продукту формули (LII), одержаного на попередній стадії, в 20мл 0,05М сірчаної кислоти перемішували при 60°C протягом 1,5 години. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували і ліофілізували для одержання 0,9г (98%) вказаної в заголовку сполуки. $[\alpha]_D -8^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (LVII) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

1-О-(2,3,4-три-О-ацетил- β -D-ксилопіранозил)-3,4:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-маніт (LV)

До перемішуваного розчину 4,2г (16ммоль) 1,2:3,4-ди-О-ізопропіліден-D-маніту (XXXIV) [L.F. Wiggins, J. Chem. Soc (1946) 13-14] в 65мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 6,5г (19ммоль) ацетобром-D-ксилози (LIV) [M. Barczai-Martos та F. Korosy, Nature. 165 (1950) 369] і 5,5г (22ммоль) $Hg(CN)_2$ і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 130мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник C) для одержання 4,8г (56%) вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,6, $[\alpha]_D -22^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія b)

1-О- β -D-ксилопіранозил-3,4:5,6-ди-О-ізопропіліден-D-маніт (LVI)

До перемішуваного розчину 4,6г (8,84ммоль) продукту формули (LV), одержаного на попередній стадії, в 50мл метанолу додавали 0,3мл 2М розчину метоксиду натрію при кімнатній температурі. Через 2 години іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією (розчинник F) для одержання 2,2г (63%) вказаної в заголовку сполуки. R_f 0,6, $[\alpha]_D +1,5^\circ$ (с 1, вода).

Стадія с)

1-О- β -D-ксилопіранозил-D-маніт (LVH)

Розчин 2,0г (5,08ммоль) продукту формули (LVI), одержаного на попередній стадії, в 20мл 0,05М сірчаної кислоти перемішували при 60°C протягом 1,5 години. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували і ліофілізували для одержання 1,35г (85%) вказаної в заголовку сполуки $[\alpha]_D -21,5^\circ$ (с 1, вода).

Вихідна речовина формули (LXI) може бути синтезована, наприклад, наступним способом:

Стадія а)

1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопіранозил)-2,3:4,5-ди-О-ізопропіліденгалактитол (LIX)

До перемішуваного розчину 2,62г (10ммоль) 2,3:4,5-ди-О-ізопропіліденгалактитолу (LVIII) [R.M. Horn, W.P. Maclay, C.S. Hudson J. Am. Chem. Soc 61 (1939) 2438] в 60мл ацетонітрилу додавали 7г молекулярного сита (4Å) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім 8,5г (21ммоль) ацетобром-D-глюкози (X) і 5,0г (20ммоль) $Hg(CN)_2$ додавали і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш відфільтровували і фільтрат розводили 120мл хлороформу, промивали 5% водним розчином бікарбонату натрію, 10% водним розчином броміду калію і водою, сушили і концентрували. Залишок перекристалізовували з 5-кратного етанолу для одержання 4,9г (53%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. 164-166°C, $[\alpha]_D -25^\circ$ (с 1, хлороформ).

Стадія b)

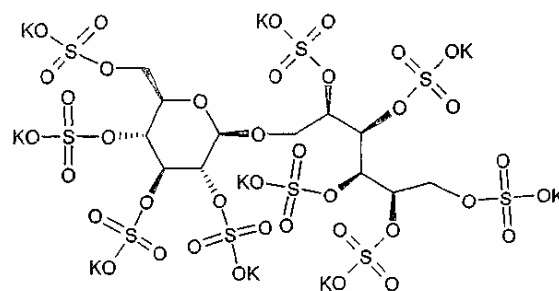
1,6-біс-О-(β -D-глюкопіранозил)галактитол (LXI)

До перемішуваного розчину 4,65г (5,04ммоль) продукту формули (LIX), одержаного на попередній стадії, в 50мл метанолу додавали 0,5мл 2М розчину метоксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Через 2 години іони натрію видаляли додаванням катіонообмінної смоли, суміш відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок (LX) розчиняли в 40мл 0,05М сірчаної кислоти і розчин перемішували при 60°C протягом 1,5 години. Охолоджений розчин нейтралізували додаванням іонообмінної смоли, відфільтровували і ліофілізували для одержання 2,5г (98%) вказаної в заголовку сполуки. $[\alpha]_D -29^\circ$ (с 1, вода).

Приклади

Приклад 1

Нона-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-маніту (LXII) (IA, R^1 - тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил, $R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=SO_3K$)



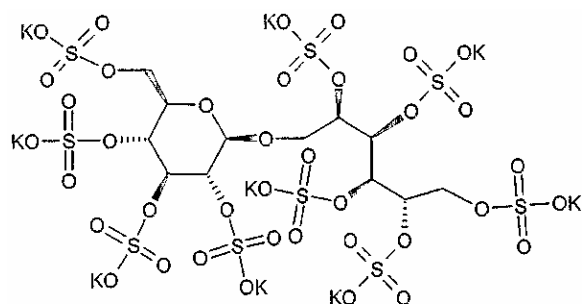
(LXII)

5,1г (48%, 30ммоль) комплексу триоксиду сірки - диметилформаміду суспендували в 5мл сухого диметилформаміду при перемішуванні, суміш охолоджували до -20°C і 0,69г (2ммоль) 1-О- β -D-глюкопіранозил-D-маніту [VIII, Lindberg, Acta Chim. Scand. 7 (1953) 1218] в 5мл диметилформаміду

поступово додавали з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -15°C . Через 15 хвилин температуру суміші підвищували до -5°C і підтримували такою протягом 45 хвилин. Згодом реакційну суміш знову охолоджували до -20°C і 1мл етанолу поступово додавали з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -15°C . Потім реакційну суміш вливали в перемішуваний та охолоджений (-5°C) розчин 5г ацетату калію і 40мл метанолу. Осад відфільтровували і промивали $3 \times 40\text{мл}$ метанолу. Твердий залишок розчиняли в 40мл води і рН розчину доводили до 8 за допомогою М розчину гідроксиду калію, потім концентрували до об'єму 20мл і охолоджували до $+4^{\circ}\text{C}$. Кристали відфільтровували і промивали холодною водою для одержання 2,3г (78%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} +10^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{38}\text{S}_9\text{K}_9$ Розраховано: С 10,22; Н 1,06; S 20,45; К 24,30. Виявлено: С 9,95; Н 1,27; S 20,27; К 23,92.

Приклад 2

Нона-калієва сіль 1,2,3,4,5-пента-О-сульфато-6-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу (LXIII) (ІВ, R^6 -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозилу, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{SO}_3\text{K}$)

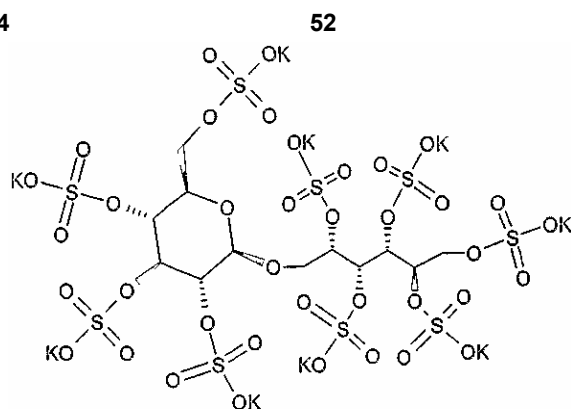


(LXIII)

Вказану в заголовку сполуку (LXIII) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 6-О- β -D-глюкопіранозил-D-глюцитолу [IX, M.L. Wolfram and T.G. Gardner, J. Am Chem. Soc 65 (1943) 750-752] як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 76%, $[\alpha]_{\text{D}} -6^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{38}\text{S}_9\text{K}_9$ Розраховано: С 10,22; Н 1,06; S 20,45; К 24,30. Виявлено: С 10,17; Н 1,27; S 20,37; К 24,70.

Приклад 3

Нона-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу (LXIV) (ІВ, R^1 -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозилу, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)

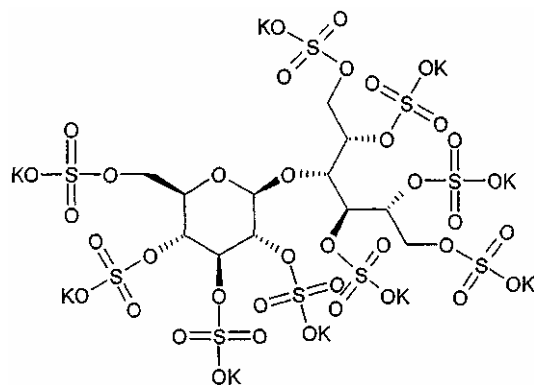


(LXIV)

Вказану в заголовку сполуку (LXIV) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1-О- β -D-глюкопіранозил-D-глюцитолу (XIV) як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 90%, $[\alpha]_{\text{D}} -3,5^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{38}\text{S}_9\text{K}_9$ Розраховано: С 10,22; Н 1,06; S 20,45; К 24,30. Виявлено: С 10,09; Н 1,35; S 20,20; К 29,70.

Приклад 4

Нона-калієва сіль 1,2,4,5,6-пента-О-сульфато-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу (LXV) (ІВ, R^3 -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозилу, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)



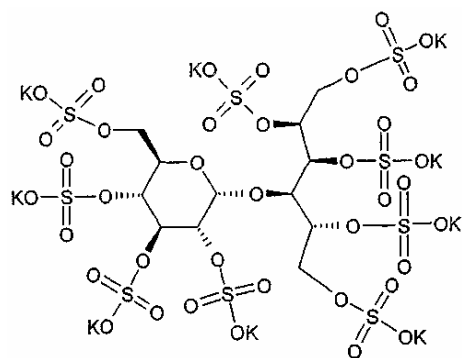
(LXV)

Вказану в заголовку сполуку (LXV) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 3-О- β -D-глюкопіранозил-D-глюцитолу (XVIII) як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 87%, $[\alpha]_{\text{D}} +5^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{39}\text{S}_9\text{K}_9$ Розраховано: С 10,22; Н 1,06; S 20,45; К 24,30. Виявлено: С 10,10; Н 1,45; S 20,31; К 24,67.

Приклад 5

Нона-калієва сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- α -D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу (LXVI) (ІВ, R^4 -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- α -D-глюкопіранозилу, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)

53

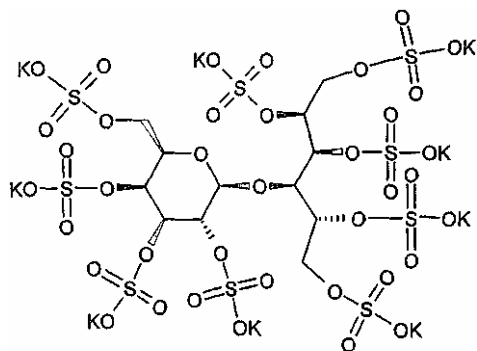


(LXVI)

Вказану в заголовку сполуку (LXVI) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 4-О- α -D-глюкопіранозил-D-глюцитолу [XIX, M.L. Wolfram et al., J. Am. Chem. Soc. 62 (1940) 2553; E. Pryselius et al., Acta Chem. Scand. 11 (1957) 663-667] як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 73%, $[\alpha]_{\text{D}} +40^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{39}\text{S}_9\text{K}_9$ Розраховано: С 10,22; Н 1,06; S 20,45; К 24,30. Виявлено: С 9,84; Н 1,40; S 19,98; К 23,99.

Приклад 6

Нона-калієва сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу (LXVII) (IB, R^4 -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозилу, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)



(LXVII)

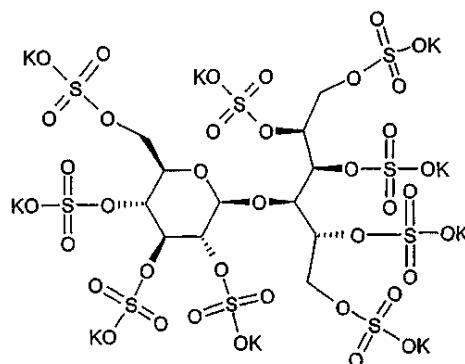
Вказану в заголовку сполуку (LXVII) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 4-О- β -D-глюкопіранозил-D-глюцитолу [XX, M.L. Wolfram et al., J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 1105] як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 41%, $[\alpha]_{\text{D}} +5^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{39}\text{S}_9\text{K}_9$ Розраховано: С 10,22; Н 1,06; S 20,45; К 24,30. Виявлено: С 9,89; Н 1,42; S 19,99; К 23,87.

Приклад 7

Нона-калієва сіль 1,2,3,5,6-пента-О-сульфато-4-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-галактопіранозил)-D-глюцитолу (LXVIII) (IB, R^4 -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-галактопіранозилу, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)

87154

54

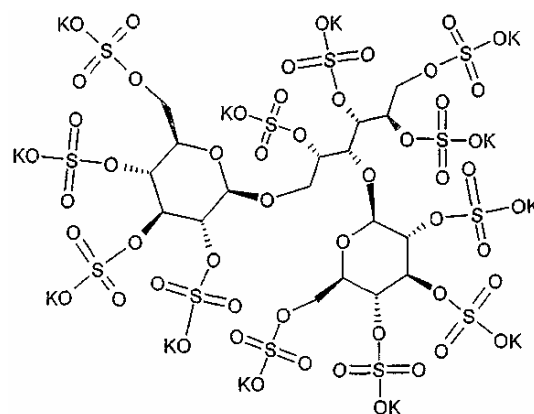


(LXVIII)

Вказану в заголовку сполуку (LXVIII) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 4-О- β -D-галактопіранозил-D-глюцитолу [XXI, W.J. Whelan i K. Morgan, Chem. i Ind. (1955) 1449-1450] як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 40%, $[\alpha]_{\text{D}} 0^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_{39}\text{S}_9\text{K}_9$ Розраховано: С 10,22; Н 1,06; S 20,45; К 24,30. Виявлено: С 9,99; Н 1,29; S 19,88; К 23,87.

Приклад 8

Додека-калієва сіль 2,4,5,6-тетра-О-сульфато-1,3-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу (LXIX) (IB, $\text{R}^1=\text{R}^3$ -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозилу, $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)



(LXIX)

Вказану в заголовку сполуку (LXIX) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1,3-біс-О- β -D-глюкопіранозил-D-глюцитолу (XXIV) як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 82%. $[\alpha]_{\text{D}} -6,5^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_{52}\text{S}_{12}\text{K}_{12}$ Розраховано: С 11,24; Н 1,15; S 19,99; К 24,38. Виявлено: С 11,01; Н 1,32; S 19,07; К 23,99.

Приклад 9

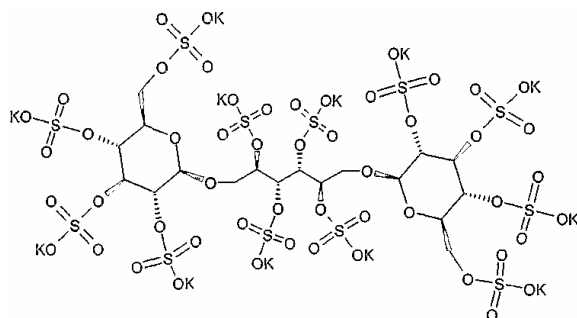
Додека-калієва сіль 2,3,4,5-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-маніту (LXX) (IA, $\text{R}^1=\text{R}^3$ -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-

сульфато-β-D-глюкопіранозилу,
O₃K)

$R^2=R^3=R^4=R^5=$

сульфато-β-гентиобіопіранозилу,
 $R^4=R^5=R^6=SO_3K)$

$R^2=R^3=$

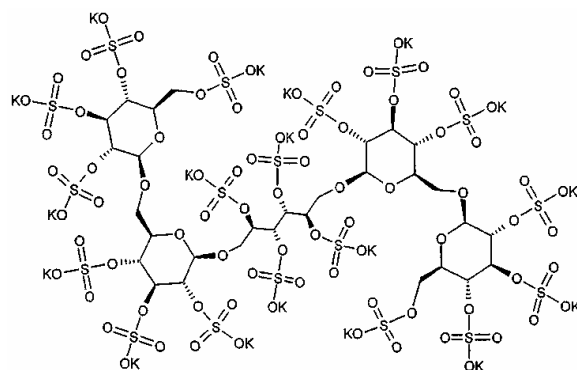


(LXX)

Вказану в заголовку сполуку (LXX) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1,6-біс-О-β-D-глюкопіранозил-D-маніту (XXIX) як вихідної речовини. Т. пл. >220°C, вихід 83%, $[\alpha]_D +1,5^\circ$ (с 1, вода). $C_{18}H_{22}O_{52}S_{12}K_{12}$ Розраховано: С 11,24; Н 1,14; S 19,98; К 24,35. Виявлено: С 10,93; Н 1,55; S 19,26; К 23,99.

Приклад 10

Октадека-калієва сіль 2,3,4,5-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту (LXXI) (IA, $R^1=R^6$ -тетракалієва сіль 2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-β-гентиобіопіранозилу, $R^2=R^3=R^4=R^5=SO_3K$)

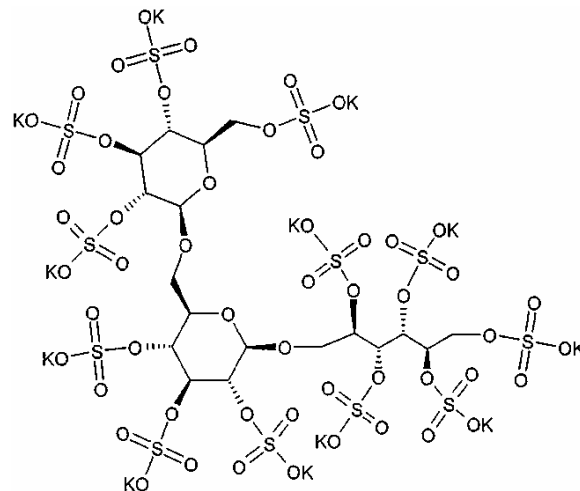


(LXXI)

Вказану в заголовку сполуку (LXXI) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1,6-біс-О-β-гентиобіопіранозил-D-маніту (XXXIII) як вихідної речовини, з відмінністю, що додавали 20мл етанолу до дуже тиксотропного водного розчину, концентрованого до 20мл, потім суміш охолоджували до +4°C. Осаджений продукт відфільтровували і промивали етанолом. Т. пл. >220°C, вихід 99%, $[\alpha]_D +0^\circ$ (с 1, вода). $C_{30}H_{36}O_{80}S_{18}K_{18}$ Розраховано: С 12,18; Н 1,33; S 19,51; К 23,80. Виявлено: С 11,88; Н 1,65; S 19,92; К 24,16.

Приклад 11

Додека-калієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато-β-гентиобіопіранозил)-D-маніту (LXXII) (IA, R^1 -тетракалієва сіль 2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-

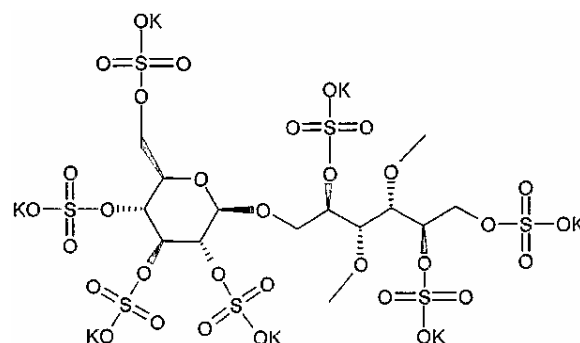


(LXXII)

Вказану в заголовку сполуку (LXXII) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1-О-β-гентиобіопіранозил-D-маніту (XXXVII) як вихідної речовини. Т. пл. >220°C, вихід 79%, $[\alpha]_D +6^\circ$ (с 1, вода). $C_{18}H_{22}O_{52}S_{12}K_{12}$ Розраховано: С 11,24; Н 1,14; S 19,98; К 24,38. Виявлено: С 10,98; Н 1,51; S 19,37; К 24,02.

Приклад 12

Гептакалієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5,6-три-О-сульфато-1-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-маніту (LXXIII) (IA, R^1 -тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозилу, $R^3=R^4=Me$, $R^2=R^5=R^6=SO_3K$)



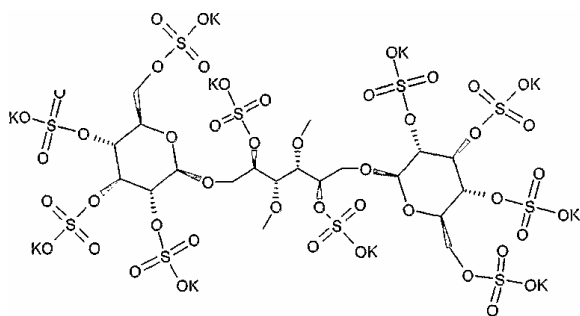
(LXXIII)

Вказану в заголовку сполуку (LXXIII) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1-О-β-D-глюкопіранозил-D-маніту (XLVI) як схожої речовини, з відмінністю, що сирий продукт, який осаджували метанолом і відфільтровували, розчиняли у воді і рН одержаного таким чином розчину доводили до 8 за допомогою 1н. розчину гідроксиду калію. Після цього 3мл 1н. водного розчину ацетату стронцію додавали до розчину, до закінчення утворення осаду ($SrSO_4$). Осад відфільтровували і фільтрат вносили на ко-

лонку, навантажену смолою CHELX 100 (калієва форма) (10мл), з метою видалення іонів стронцію. Колонку елюювали дистильованою водою і елюат концентрували. Залишок обробляли етанолом, відфільтровували і промивали етанолом. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 94%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}} 0^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_{32}\text{S}_7\text{K}_7$ Розраховано: С 14,02; Н 1,76; S 18,71; К 22,82. Виявлено: С 14,06; Н 2,02; S 18,31; К 22,67.

Приклад 13

Дека-калієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5-ди-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато- β -D-глюкопіранозил)-D-маніту (LXXIV) (IA, $\text{R}^1=\text{R}^6=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^5=\text{SO}_3\text{K}$)

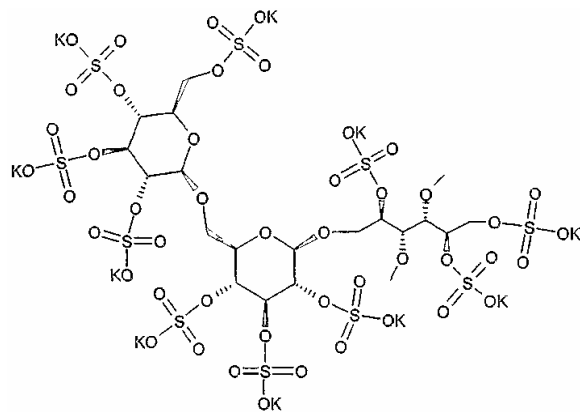


(LXXIV)

Вказану в заголовку сполуку (LXXIV), отриману відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1,6-біс-О- β -D-глюкопіранозил-3,4-ди-О-метил-D-маніту (XLVIII) як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 85%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}} -6,5^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{46}\text{S}_{10}\text{K}_{10}$ Розраховано: С 14,00; Н 1,63; S 18,68; К 22,78. Виявлено: С 13,85; Н 1,99; S 18,06; К 21,97.

Приклад 14

Дека-калієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5,6-три-О-сульфато-1-О-(2,3,4,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато- β -гентиобіопіранозил)-D-маніту (LXXV) (IA, $\text{R}^1=\text{R}^6=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)

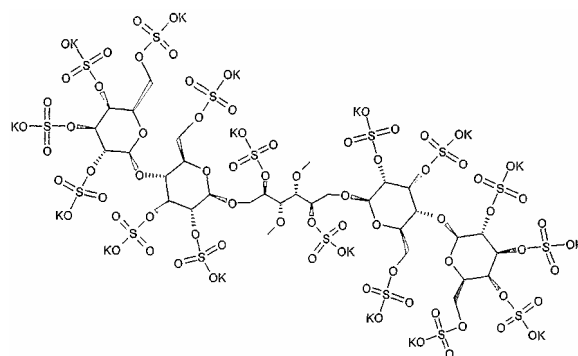


(LXXV)

Вказану в заголовку сполуку (LXXV) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1-О- β -гентиобіопіранозил-3,4-ди-О-метил-D-маніту (XLVII) як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}} -5^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{46}\text{S}_{10}\text{K}_{10}$ Розраховано: С 14,00; Н 1,64; S 18,68; К 22,78. Виявлено: С 13,87; Н 1,99; S 19,24; К 22,43.

Приклад 15

Гексадека-калієва сіль 3,4-ди-О-метил-2,5-ди-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-сульфато- β -лактозил-D-маніту (LXXVI) (IA, $\text{R}^1=\text{R}^6=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^5=\text{SO}_3\text{K}$)

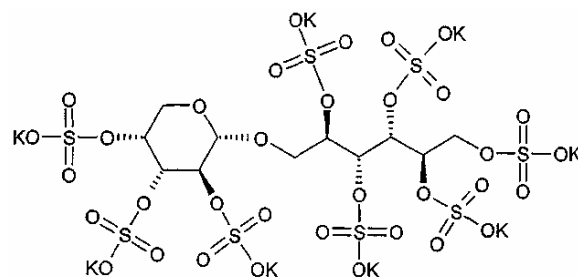


(LXXVI)

Вказану в заголовку сполуку (LXXVI) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1 з використанням 1,6-біс-лактопіранозил-3,4-диметил-D-маніту (LII) як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 44%. $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}} +2^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_{74}\text{S}_{16}\text{K}_{16}$ Розраховано: С 13,98; Н 1,53; S 18,65; К 22,75. Виявлено: С 13,51; Н 1,73; S 17,98; К 21,15.

Приклад 16

Октакалієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4-три-О-сульфато- α -D-арабінопіранозил)-D-маніту (LXXVII) (IA, $\text{R}^1=\text{R}^6=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{R}^5=\text{R}^6=\text{SO}_3\text{K}$)

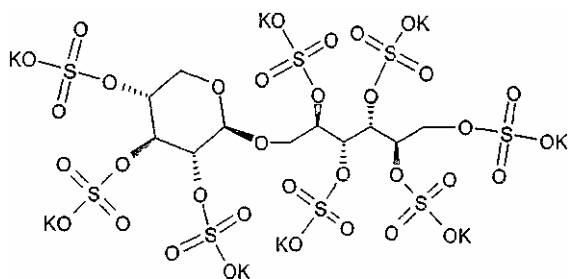


(LXXVII)

Вказану в заголовку сполуку (LXXVII) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1 з використанням 1-О- α -арабінопіранозил-D-маніту (LV) як вихідної речовини. Т. пл. $>220^{\circ}\text{C}$, вихід 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{20}} +19^{\circ}$ (с 1, вода). $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_{34}\text{S}_8\text{K}_8$ Розраховано: С 10,49; Н 1,12; S 20,36; К 24,83. Виявлено: С 10,06; Н 1,40; S 19,56; К 24,04.

Приклад 17

Октакалієва сіль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфато-1-О-(2,3,4-три-О-сульфато-β-D-ксилопіранозил)-D-маніту (LXXVIII) (IA, R¹=трикалієва сіль 2,3,4-три-О-сульфато-β-D-ксилопіранозилу, R²=R³=R⁴=R⁵=SO₃K)

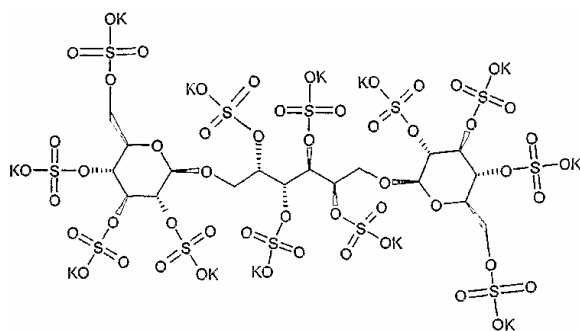


(LXXVIII)

Вказану в заголовку сполуку (LXXVIII) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1-О-β-D-ксилопіранозил-D-маніту (LVII) як вихідної речовини. Т. пл. >220°C. вихід 85%, [α]_D -6° (с 1, вода). C₁₁H₁₄O₃₂S₈K₈ Розраховано: С 10,49; Н 1,12; S 20,36; К 24,83. Виявлено: С 10,05; Н 1,29; S 19,98; К 14,52.

Приклад 18

Додека-калієва сіль 2,3,4,5-тетра-О-сульфато-1,6-біс-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)галактитолу (LXXIX) (IC, R¹=трикалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозилу, R²=R³=R⁴=R⁵=SO₃K)

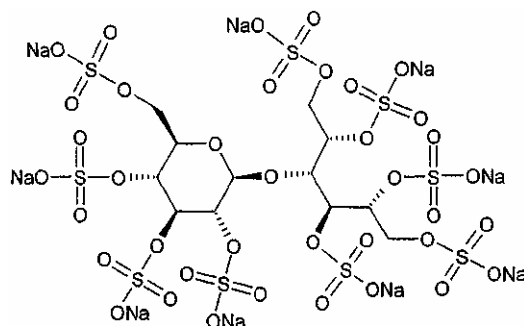


(LXXIX)

Вказану в заголовку сполуку (LXXIX) одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 1, з використанням 1,6-біс-глюкопіранозилгалактитолу (LXII) як вихідної речовини. Т. пл. >220°C, вихід 83%. [α]_D -10° (с 1, вода). C₁₈H₂₂O₅₂S₁₂K₁₂ Розраховано: С 11,24; Н 1,15; S 19,99; К 24,38. Виявлено: С 10,98; Н 1,35; S 19,28; К 24,07.

Приклад 19

Нона-натрієва сіль 1,2,4,5,6-пента-О-сульфато-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозил)-D-глюцитолу (LXXX) (IB, R³=тетракалієва сіль 2,3,4,6-тетра-О-сульфато-β-D-глюкопіранозилу, R¹=R²=R⁴=R⁵=R⁶=SO₃Na)



(LXXX)

5,1г (48%, 30ммоль) комплексу триоксиду сірки - диметилформаміду суспендували в 5мл сухого диметилформаміду при перемішуванні, суміш охолоджували до -20°C і поступово додавали 0,52г (1,5ммоль) 3-О-β-D-глюкопіранозил-D-глюцитолу (XVII) в 5мл диметилформаміду з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -15°C. Суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Після цього реакційну суміш знову охолоджували до -15°C і поступово додавали 1,5мл етанолу з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -10°C. Потім реакційну суміш вливали в розчин натрію, що перемішується та охолоджується (0°C), 5г ацетату і 40мл метанолу. Осад відфільтровували і промивали 3×40мл метанолу. Твердий залишок розчиняли в 30мл води і рН розчину доводили спочатку до 8 за допомогою 1М розчину гідроксиду натрію, потім 3мл 1М водного розчину ацетату стронцію додавали до розчину. Через 30 хвилин осад відфільтровували і промивали холодною водою. Фільтрат вносили на колонку, навантажену смолою CHELX 100 (натрієва форма) (15мл) з метою видалення іонів стронцію. Колонку елюювали дистильованою водою і елюат концентрували. Залишок обробляли етанолом, відфільтровували і промивали етанолом для одержання 1,9г (99%) вказаної в заголовку сполуки. Т. пл. >220°C; [α]_D +1,5° (с 1, вода). C₁₂H₁₅O₃₈Na₉ Розраховано: С 11,41; Н 1,20; S 22,85; Na 24,39. Виявлено: С 11,74; Н 1,57; S 22,25; Na 16,09.

Еквіваленти

Тоді як заявлений винахід описаний детально і з посиланнями на його специфічні варіанти здійснення, зрозуміло, що звичайний фахівець в галузі техніки може здійснити різні уточнення і модифікації не виходячи за межі суті та обсягу даного винаходу. Отже, наприклад, фахівець в галузі техніки розуміє або може встановити, з використанням не більш ніж звичайних експериментів, множину еквівалентів специфічних речовин і методик, описаних в даному описі. Такі еквіваленти розглядаються в обсязі даного винаходу та охоплюються наступною формулою винаходу.

