



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103772176 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201410065477. 8 *A61P 3/10* (2006. 01)

(22) 申请日 2014. 02. 26 *A61P 9/12* (2006. 01)

(71) 申请人 中国科学院昆明植物研究所 *A61P 9/00* (2006. 01)

地址 650201 云南省昆明市蓝黑路 132 号 *A61P 25/00* (2006. 01)

(72) 发明人 赵勤实 夏成峰 何隽 邵立东 *A61P 3/06* (2006. 01)

(74) 专利代理机构 昆明协立知识产权代理事务  
所 (普通合伙) 53108

代理人 马晓青

(51) Int. Cl.

*C07C 49/743* (2006. 01)

*C07C 45/67* (2006. 01)

*C07C 69/533* (2006. 01)

*C07C 67/293* (2006. 01)

*C07D 311/02* (2006. 01)

*A61K 31/22* (2006. 01)

*A61K 31/122* (2006. 01)

*A61K 31/352* (2006. 01)

*A61P 25/28* (2006. 01)

权利要求书3页 说明书9页 附图1页

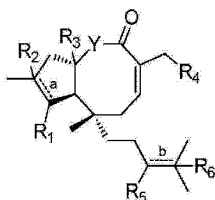
(54) 发明名称

Vibsane 型二萜衍生物及其药物组合物和应用

(57) 摘要

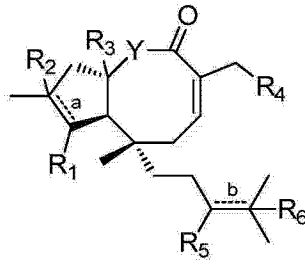
式(I)所示的 vibsane 型二萜衍生物及其药用盐,其制备方法,以其为有效成分的药物组合物,它们在制备治疗或预防阿兹海默症及其它神

经退行性疾病药物中的应用。



(I)

1. 式(I)所示的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐,



(I)

式中小写字母 a、b 代表独立的双键或单键,用 --- 表示;Y 为 O 或 N 原子;

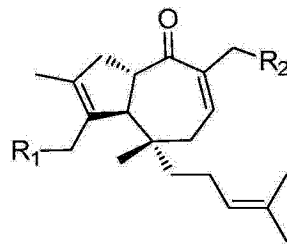
其中 a 为双键时,  $R_2$  不存在,  $R_1$  选自醛基、羧基、羟甲基、亚甲基卤素 ( $-\text{CH}_2\text{X}$ )、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基; a 为单键时,  $R_2$  为 H,  $R_1$  选自醛基、羧基、羟甲基、亚甲基卤素 ( $-\text{CH}_2\text{X}$ )、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基;  $R_2$  可以是任意具亲核性基团(如, 丙二酸酯、丙酮等),  $R_1$  为亚甲基 ( $\text{CH}_2$ );

b 为双键时,  $R_5$  和  $R_6$  选自 H; b 为单键时,  $R_5$  选自  $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{NH}_2/-\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基;  $R_6$  选自  $-\text{OH}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基;

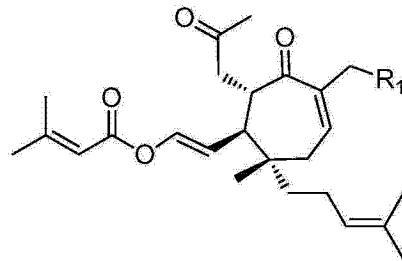
$R_3$  选自羟基、醛基、甲酸的  $\text{C}_{1-10}$  酯基、羟甲基、亚甲基卤素 ( $-\text{CH}_2\text{X}$ )、烯丙基、异戊烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基;

$R_4$  选自羟基、醛基、卤素 (F、Cl、Br)、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{NH}_2/-\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基。

2. 如权利要求 1 式(I)所示的 vibsane 型二萜衍生物, 为如下式(II)和式(III)所示的 vibsane 型二萜衍生物,



(II)



(III)

其中  $R_1$ 、 $R_2$  相同或不同, 分别选自羟基、醛基、卤素 (F、Cl、Br)、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯



和十一烷酸盐。

8. 权利要求 1 或 2 或 3 所示的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐 在制备治疗或预防阿兹海默症的药物中的应用。

9. 权利要求 1 或 2 或 3 所示的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐在制备治疗或预防其它神经退行性疾病的药物中的应用。

10. 如权利要求 9 所述的应用,其中所述的其它神经退行性疾病为帕金森综合症、2 型糖尿病、血脂代谢障碍、高血压及心血管并发症、精神性疾病、认知障碍、神经退行性病变、神经内分泌失调。

## Vibsane 型二萜衍生物及其药物组合物和应用

### 技术领域：

[0001] 本发明属于药物技术领域，具体地，涉及 vibsane 型二萜衍生物，以其为活性成分的药物组合物，其制备方法，以及它们在制备治疗或预防阿兹海默症及其它神经退行性疾病药物中的应用。

### 背景技术：

[0002] 阿兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是继心脑血管疾病及恶性肿瘤后严重威胁人类健康的神经退行性疾病。据统计，2006年，全球AD患者有2千6百万，预计到2050年，将会有近1亿的AD患者，到那时，每85个人中就一名AD患者(Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., Arrighi, M., Alzheimer's & Dementia, 2007, 3, 186)。而目前市售防治AD的药物中，没有一种可以治愈AD，根据个体差异，部分药物可以达到缓解AD症状与延缓AD恶化的作用，但是这远不能降低AD患者的增长趋势。因此寻找有效的AD药物是一项历史重任。

[0003] AD一个重要的病理学特征是大脑中的神经细胞缺失，目前认为较好的治疗思路是防止神经细胞死亡与在退行区域促进生成新的神经细胞。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是一类存在于神经系统中的神经营养因子，它对神经增长起到重要的调节作用，因此类NGF活性或可以促进NGF发挥其作用的小分子可以作为治疗AD的有效药物(Cowan, W. M., Annu. Rev. Neurosci. 2001, 24, 551)(Tang, W. X., Kubo, M., Harada, K., Hioki, H., Fukuyama, Y., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19, 882)。

[0004] 天然产物具有结构复杂性和多样性，是大自然经过几千年甚至上万年漫长的进化选择出来的，因此天然产物来源的具有NGF促进活性的化学小分子可能表现出更为出色的药理活性。

[0005] 基于此，本发明设计以骨架独特而自然界中含量较大的 vibsantin B 二萜为模板，通过简单的重排反应(Fukuyama, Y.; Minami, H.; Takaoka, S.; Kodama, M.; Kawazu, K.; Nemoto, H., Tetrahedron Letters, 1997, 38, 1435)合成具有新颖骨架类型的二萜化合物，以发现具有NGF促进活性的化合物，并充分利用植物资源。

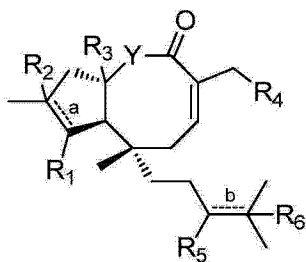
### 发明内容：

[0006] 本发明的目的在于：提供一类新的 vibsane 型二萜衍生物，以其为活性成分的药物组合物，其制备方法，以及 vibsane 型二萜衍生物及其药物组合物在制备预防或治疗阿兹海默症及其它神经退行性疾病的药物中的应用。

[0007] 本发明的上述目的是通过如下的技术方案得以实现的：

[0008] 式(I)所示的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐，

[0009]



(I)

[0010] 式中小写字母 a、b 代表独立的双键或单键,用表示 ;Y 为 O 或 N 原子 ;

[0011] 其中 a 为双键时,  $R_2$  不存在,  $R_1$  选自醛基、羧基、羟甲基、亚甲基卤素( $-\text{CH}_2\text{X}$ )、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基 ;a 为单键时,  $R_2$  为 H,  $R_1$  选自醛基、羧基、羟甲基、亚甲基卤素( $-\text{CH}_2\text{X}$ )、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基 ; $R_2$  可以是任意具亲核性基团(如,丙二酸酯、丙酮等),  $R_1$  为亚甲基( $\text{CH}_2$ ) ;

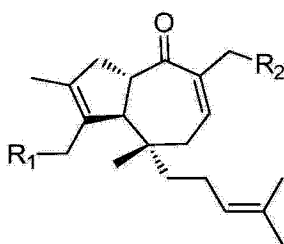
[0012] b 为双键时,  $R_5$  和  $R_6$  选自 H ;b 为单键时,  $R_5$  选自  $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{NH}_2/-\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基 ; $R_6$  选自  $-\text{OH}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基 ;

[0013]  $R_3$  选自羟基、醛基、甲酸的  $\text{C}_{1-10}$  酯基、羟甲基、亚甲基卤素( $-\text{CH}_2\text{X}$ )、烯丙基、异戊烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基 ;

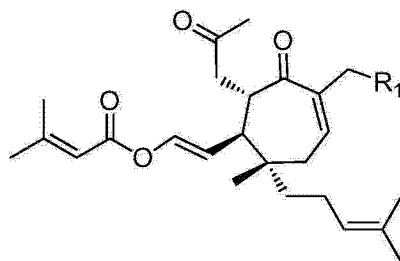
[0014]  $R_4$  选自羟基、醛基、卤素(F、Cl、Br)、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{NH}_2/-\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基 ;

[0015] 如式(I)所示的 vibsane 型二萜衍生物,为如下式(II)和式(III)所示的 vibsane 型二萜衍生物,

[0016]



(II)

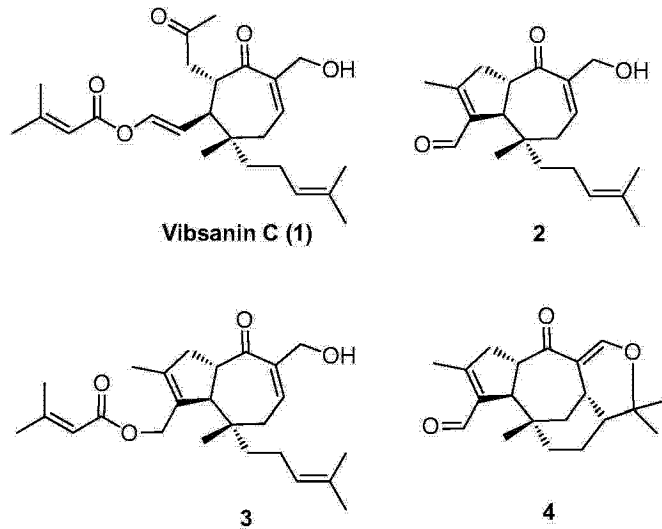


(III)

[0017] 其中  $R_1$ 、 $R_2$  相同或不同,分别选自羟基、醛基、卤素(F、Cl、Br)、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-10}$  酯基、 $-\text{NH}_2/-\text{NR}_2$ , 其中 R 为 H 和  $\text{C}_{1-10}$  烷基或都为  $\text{C}_{1-10}$  烷基 ;

[0018] 如上所示的 vibsane 型二萜衍生物,为如下化合物:

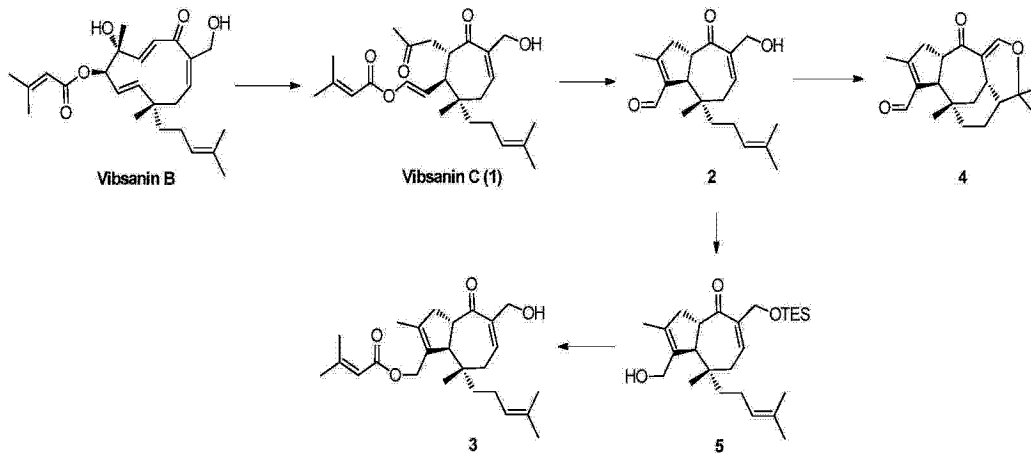
[0019]



[0020] 如上所示的 vibsane 型二萜衍生物的制备方法,包括下述步骤:

[0021] 将天然产物 vibsantin B 在甲苯中加热回流,得化合物 1,然后将化合物 1 用碱处理转化为化合物 2,其通过还原、TES 保护得到化合物 5,化合物 5 经酯化及去保护化得到化合物 6;化合物 2 经氧化得到化合物 4,

[0022]



[0023] 本发明还提供用于治疗或预防阿兹海默症及其它神经退行性疾病的药物组合物,其中含有治疗有效量的上述的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐和药学上可接受的载体。

[0024] 药物组合物,其中含有治疗有效量的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐和药学上可接受的载体。

[0025] 如所述的所示的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐,其中所述的药用盐是指药学上可接受的盐,是与有机酸形成的盐,所述的有机酸为酒石酸、柠檬酸、甲酸、乙酸、乙二酸、丁酸、草酸、马来酸、琥珀酸、己二酸、藻酸、柠檬酸、天冬氨酸、苯苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、二葡萄糖酸、环戊烷丙酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、半硫酸、庚酸、己酸、延胡索酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、烟酸、2-萘磺酸、扑酸、果胶酯酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸、硫代氰酸、对-甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。

[0026] 本发明同时还提供了上面所示的 vibsane 型二萜衍生物或其药用盐在制备治疗

或预防阿兹海默症及其它神经退行性疾病的药物中的应用。

[0027] 如所述的应用,其中所述的其它神经退行性疾病为帕金森综合症、2型糖尿病、血脂代谢障碍、高血压及心血管并发症、精神性疾病、认知障碍、神经退行性病变、神经内分泌失调。

[0028] 除非另有说明,本发明使用的术语“烷基”是指直链或者支链的饱和一价烃基,其中烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。术语“烷基”也包括直链和支链烷基,除非另作说明。在某些实施方式中,烷基是具有1到20 ( $C_{1-20}$ )、1到15 ( $C_{1-15}$ )、1到12 ( $C_{1-12}$ )、1到10 ( $C_{1-10}$ )、或者1到6 ( $C_{1-6}$ )个碳原子的直链饱和的一价烃基,或者具有3到20 ( $C_{3-20}$ )、3到15 ( $C_{3-15}$ )、3到12 ( $C_{3-12}$ )、3到10 ( $C_{3-10}$ )、或者3到6 ( $C_{3-6}$ )个碳原子的支链的饱和一价烃基。本发明使用的直链  $C_{1-6}$  和支链  $C_{3-6}$  烷基也被称为“低级烷基”。烷基的实施方式包括但不限于甲基、乙基、丙基(包括所有同分异构形式)、n-丙基、异丙基、丁基(包括所有同分异构形式)、n-丁基、异丁基、t-丁基、戊基(包括所有同分异构形式)、和己基(包括所有同分异构形式)。例如,  $C_{1-6}$  烷基指具有1到6个碳原子的直链饱和一价烃基或者具有3到6个碳原子的支链饱和一价烃基。

[0029] 除非另作说明,本发明使用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳碳双键(在一个实施方式中1至5个)的直链或者支链一价烃基。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代。术语“烯基”也包括“顺式(cis)”和“反式(trans)”结构的基团,或者本领域普通技术人员所理解的“E”和“Z”式结构。除非另作说明,本发明使用的术语“烯基”包括直链和支链烯基。例如,  $C_{2-6}$  烯基是指2到6个碳原子的直链不饱和一价烃基或者3到6个碳原子的支链不饱和一价烃基。在某些实施方式中,烯基是2到20 ( $C_{2-20}$ )、2到15 ( $C_{2-15}$ )、2到12 ( $C_{2-12}$ )、2到10 ( $C_{2-10}$ )、或者2到6 ( $C_{2-6}$ )个碳原子的直链一价烃基,或者3到20 ( $C_{3-20}$ )、3到15 ( $C_{3-15}$ )、3到12 ( $C_{3-12}$ )、3到10 ( $C_{3-10}$ )、或者3到6 ( $C_{3-6}$ )个碳原子的支链一价烃基。烯基的实施方式包括但不限于乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基、以及4-甲基丁烯基。

[0030] 除非另作说明,本发明使用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳碳三键(在一个实施方式中1到5个)的直链或者支链一价烃基。炔基可以任选地被一个或多个取代基取代。除非另作说明,术语“炔基”也包括直链和支链炔基。在某些实施方式中,炔基是2到20 ( $C_{2-20}$ )、2到15 ( $C_{2-15}$ )、2到12 ( $C_{2-12}$ )、2到10 ( $C_{2-10}$ )、或者2到6 ( $C_{2-6}$ )个碳原子的直链一价烃基,或者3到20 ( $C_{3-20}$ )、3到15 ( $C_{3-15}$ )、3到12 ( $C_{3-12}$ )、3到10 ( $C_{3-10}$ )、或者3到6 ( $C_{3-6}$ )个碳原子的支链的一价烃基。炔基的实施方式包括但不限于乙炔基( $-C \equiv CH$ )和炔丙基( $-CH_2C \equiv CH$ )。例如,  $C_{2-6}$  炔基指2到6个碳原子的直链不饱和一价烃基或者3到6个碳原子的支链不饱和一价烃基。

[0031] 除非另作说明,本发明使用的术语“环烷基”是指环状饱和和桥和/或非桥的一价烃基,其可以任选地被一个或多个本发明所述的取代基取代。在某些实施方式中,环烷基具有从3到20 ( $C_{3-20}$ )、从3到15 ( $C_{3-15}$ )、从3到12 ( $C_{3-12}$ )、从3到10 ( $C_{3-10}$ )、或者从3到7 ( $C_{3-7}$ )个碳原子。环烷基的实施方式包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基和金刚烷基。

[0032] 除非另作说明,本发明使用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”分别是指一个或多个碳原子被杂原子替换的烷基、链烯基和炔基。



[0033] 除非另作说明,本发明使用的术语“杂原子”是指除了碳或者氢以外的其他任何原子。在某些实施方式中,术语“杂原子”是指 N、O、S、Si 或 P。在其他实施方式中,术语“杂原子”是指 N、O 或者 S。

[0034] 除非另作说明,本发明使用的术语“芳基”是指单环芳基和 / 或包含至少一个芳香烃环的多环单价芳基。在某些实施方式中,芳基具有从 6 到 20 ( $C_{6-20}$ )、从 6 到 15 ( $C_{6-15}$ )、或者从 6 到 10 ( $C_{6-10}$ ) 个环原子。芳基的实施方式包括但不限于苯基、萘基、茚基、萹基 (azulenyl)、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基也指其中一个环是芳香族的和其他环可以是饱和的,部分不饱和的或者芳香族的二环或者三环的碳环,例如二氢萘基、茚基、二氢茚基或者四氢萘基(萘满基(tetralinyl))。在某些实施方式中,芳基也可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0035] 除非另作说明,本发明使用的术语“芳基烷基”或者“芳烷基”是指用芳基取代的单价烷基。在某些实施方式中,烷基和芳基可任选地被一个或多个取代基取代。

[0036] 本发明的化合物 vibsane 型二萜衍生物或其盐可经口或不经口给药,给药量因药物不同而各有不同,对成人来说,每天 1-1000mg 比较合适。

#### 附图说明:

[0037] 图 1 为本发明的化合物 vibsane 型二萜衍生物 NGF 的促进活性结果图。

#### 具体实施方式:

[0038] 下面的试验实施例、实施例和制剂实施例可更详细地说明本发明,但不以任何形式限制本发明。

[0039] 实施例 1:

[0040] 本发明的化合物 vibsane 型二萜衍生物具有明显的 NGF 促进活性,实验方法和结果如下:

[0041] 一、实验方法:

[0042] 1. PC12 采用 Ham's F12K+12.5%HS+2.5%FBS+100U/mL 双抗的培养基进行培养,培养箱温度 37°C,5%CO<sub>2</sub>;

[0043] 2. 当 PC12 细胞长至合适数量时,取 PC12 细胞,胰酶消化,制成细胞悬液;

[0044] 3. 将细胞悬液吸至 15mL 离心管中,1500rpm,3min;

[0045] 4. 离心结束后,离心管用酒精消毒后拿进超净台,将上清倒入废液缸;

[0046] 5. 加入新的完全培养基 5mL,用移液器吹打十次,尽量吹散细胞,但不能太用力;

[0047] 6. 取 0.2ml 细胞悬液,加入到细胞计数管中,再加 0.8ml PBS,混匀,计数;

[0048] 7. 将细胞浓度调整至  $5 \times 10^4$  cells/ml,加入预先用 PLL 包被好的 48 孔板,每孔 0.2mL,放入细胞培养箱培养;

[0049] 8. 第二天,将原培养基吸出,然后加入含 Ham's F12K+2.5%FBS 的培养基(48 孔,0.24mL/孔),加入 5ng/mL 的 NGF 及待测化合物;

[0050] 9. 实验设计:各组设计各做 3 个重复

[0051] Blank 对照:不加 NGF,只有细胞和终浓度为 0.01% 的 DMSO;

[0052] 阴性对照组:含 NGF 终浓度为 5ng/mL 和终浓度为 0.01% 的 DMSO;

[0053] 阳性对照组:含 NGF 终浓度为 50ng/mL 和终浓度为 0.01% 的 DMSO;

[0054] 化合物组:化合物终浓度 10  $\mu$ M (含 DMSO, DMSO 终浓度为 0.01%),同时加入终浓度为 5ng/mL 的 NGF 诱导 72h。

[0055] 10. 细胞放入细胞培养箱中继续培养;

[0056] 11. 每天观察细胞分化情况,在加入化合物 72h 后统计细胞分化比例,统计方法:

[0057] (1) 判断标准:突起长度大于细胞直径的细胞,认为是有分化的细胞;

[0058] (2) 和阴性对照相比,如果化合物组突起长度和数量无明显提高,认为无明显分化活性,不统计分化率。

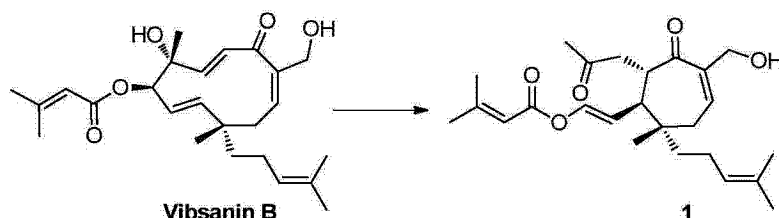
[0059] (3) 如果化合物组突起的数量、长度明显比阴性对照多,认为该化合物有分化活性,要求对分化的细胞数量作出统计,每组统计不少于 5 个视野;

[0060] 二、结果:(见图 1)。本发明对一系列 vibsane 型二萜衍生物进行了体外 NGF 促进 PC12 细胞分化活性评价,结果显示该类化合物对 PC12 细胞分化具有较明显地分化活性。

[0061] 实施例 2:

[0062] 化合物 1 的制备:

[0063]

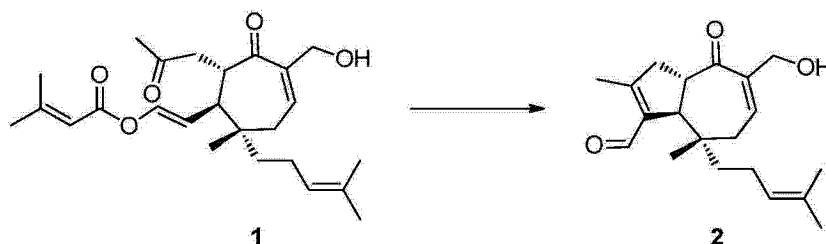


[0064] 将 2g vibsantin B 溶于 50mL 甲苯,氩气保护下加热回流反应 36h,加入 4g 200 ~ 300 目硅胶搅拌均匀,减压蒸除溶剂,剩余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到化合物 1 (产率 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.98 (d, J=12.3Hz, 1H), 6.56 (t, J=7.1Hz, 1H), 5.67 - 5.68 (m, 1H), 5.16 (t, J=12.3Hz, 1H), 5.01 (ddd, J=7.0, 5.8, 1.3Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.02 (ddd, J=9.6, 7.2, 4.5Hz, 1H), 2.93 (dd, J=17.6, 7.2Hz, 1H), 2.64 (dd, J=17.7, 4.5Hz, 1H), 2.55 (br, 1H), 2.33 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.20 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (d, J=1.0Hz, 3H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.21 (ddd, J=10.2, 6.8, 3.5Hz, 2H), 0.90 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.01, 205.86, 163.29, 160.59, 142.18, 139.10, 137.51, 131.88, 124.30, 114.79, 112.60, 64.31, 48.32, 46.10, 44.23, 40.18, 39.99, 30.29, 27.85, 25.85, 23.98, 20.76, 17.82. HRMS (EI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 416.2563, found 416.2558.

[0065] 实施例 3:

[0066] 化合物 2 的制备:

[0067]

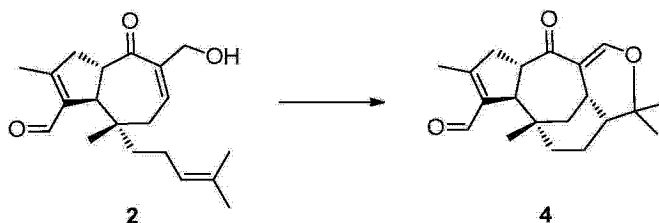


[0068] 将 200mg 化合物 1 溶于 2.4mL 甲醇, 0℃ 下缓慢滴加 10eq 2N NaOH 的甲醇溶液, 滴完后室温下搅拌 30min, 加入 0.6mL 饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液猝灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗 3 次, 无水 NaSO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸除溶剂, 得到淡黄色油状物, 经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到化合物 2 (产率 60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.00(s, 1H), 6.82(dd, J=9.7, 5.2Hz, 1H), 5.12-5.18(m, 1H), 4.27(dd, J=40.1, 12.8Hz, 2H), 3.03-3.17(m, 2H), 2.95-3.02(m, 1H), 2.46-2.59(m, 4H), 2.22(dd, J=14.9, 4.9-Hz, 1H), 2.16(d, J=1.3Hz, 3H), 1.85-2.11(m, 5H), 1.69(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.54-1.62(m, 2H), 0.80(s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.28, 189.16, 163.24, 143.81, 141.25, 137.00, 131.42, 124.57, 64.28, 54.65, 51.36, 41.06, 40.24, 39.55, 38.06, 25.70, 23.96, 22.89, 17.67, 15.24; HRMS(EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>[M]<sup>+</sup>: 316.2038, found 316.2046。

[0069] 实施例 4:

[0070] 化合物 4 的制备:

[0071]

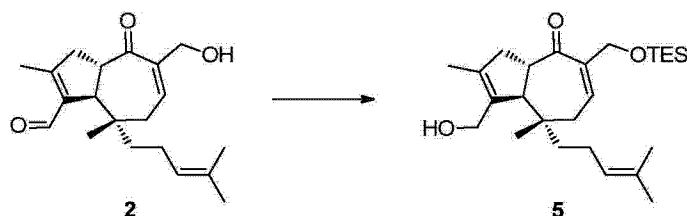


[0072] 将 1g 化合物 2 溶于 30mL 二氯甲烷与二甲亚砜的混合溶剂(5:1), 加入 2.2g IBX, 加后室温下搅拌 8h, 将反应液用硅藻土过滤, 减压蒸除溶剂, 得到黄色油状物, 该油状物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到化合物 4 为白色固体, 该固体在石油醚/乙酸乙酯中重结晶可得到无色块状晶体(产率 82%)。MP: 150-152℃; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.99(s, 1H), 6.87(d, J=2.3Hz, 1H), 3.37(dd, J=11.0, 1.5Hz, 1H), 3.24(dd, J=20.3, 9.6Hz, 1H), 2.80(br, 1H), 2.58-2.77(m, 3H), 2.26(dt, J=14.6, 3.7Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.49-1.70(m, 4H), 1.42(dt, J=12.0, 4.5Hz, 1H), 1.36(dd, J=14.6, 3.2Hz, 1H), 1.30(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.25-1.19(m, 1H), 0.76(s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.88, 189.62, 163.01, 148.93, 138.77, 117.32, 79.26, 51.62, 49.54, 42.21, 40.70, 39.48, 37.68, 34.13, 28.91, 28.00, 25.73, 25.61, 19.20, 15.19; HRMS(EI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>[M]<sup>+</sup>: 314.1882, found 314.1888。

[0073] 实施例 5:

[0074] 化合物 5 的制备:

[0075]



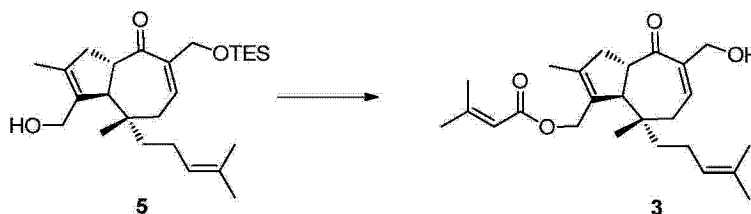
[0076] 将 1mmol 化合物 2 溶于 10mL 二氯甲烷, 加入 3mmol 三乙胺, 搅拌均匀后加入 2mmol 的三乙基氯硅烷, 室温下搅拌 6h, 减压蒸除溶剂, 得到淡黄色油状物。将该黄色油状物溶于 12mL 二氯甲烷与异丙醇的混合溶剂(3:1), 置于 0℃ 搅拌 10min, 分三次加入 1mmol NaBH<sub>4</sub>,

加完后在室温下反应 24h。0℃下向上述体系加入 1ml 饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液猝灭反应接着加入 50ml 乙酸乙酯搅拌分层,有机相用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤 3 次,无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,减压蒸除溶剂,得到黄色油状物,该油状物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)得到化合物 5 为黄色油状物(产率 95%)。 $^1\text{H}$  NMR(600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.83(m, 1H), 5.12(ddd,  $J=7.1, 5.8, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 4.47(dt,  $J=15.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.35(d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 4.25(m, 1H), 4.10(dd,  $J=11.5, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.93(overlap, 3H), 2.51(dd,  $J=14.7, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 2.38(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.74(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.61(s, 3H), 1.60-1.52(m, 2H), 1.04(br, 1H), 0.95(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 9H), 0.89(s, 3H), 0.63(q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR(150MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.99, 141.14, 139.64, 139.06, 132.93, 131.65, 124.83, 61.24, 58.37, 54.75, 51.52, 41.32, 40.15, 39.85, 36.55, 25.94, 24.16, 22.63, 17.81, 14.50, 7.03, 4.58. HRMS(EI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si} [\text{M}]^+$ :432.3060, found432.3065。

[0077] 实施例 6:

[0078] 化合物 3 的制备:

[0079]



[0080] 将 0.1mmol 化合物 5 溶于 1mL 二氯甲烷,0℃下加入 0.12mmol 3,3-二甲基丙酸与 0.05mmol 4-二甲胺基吡啶,搅拌 10min,加入 0.2mmol 二环己基碳二酰亚胺,室温搅拌过夜。加入 5mL 水与 5mL 乙酸乙酯搅拌分层,有机相用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤 3 次,无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,减压蒸除溶剂,得到黄色油状物。将该黄色油状物溶于 1ml 四氢呋喃与水的混合溶剂(8:2),加入 0.5mL 冰乙酸,室温搅拌 8h,乙酸乙酯萃取,有机相用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤 3 次,无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,减压蒸除溶剂,得到黄色油状物。经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到化合物 3 为黄色油状物(产率 88%)。 $^1\text{H}$  NMR(600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73(dd,  $J=9.6, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.60-5.66(m, 1H), 5.01(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.77(t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.53(t,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.34(m, 2H), 2.98(ddd,  $J=20.4, 12.0, 5.3\text{Hz}$ , 2H), 2.90(dd,  $J=24.1, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 2.39-2.49(m, 2H), 2.21(dd,  $J=14.7, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 2.16(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 3H), 2.01(dt,  $J=18.9, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 1.89-1.94(m, 1H), 1.88(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.75-1.78(m, 4H), 1.68(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.65(s, 3H), 1.61(d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 1.59(s, 3H), 1.40-1.50(m, 2H), 0.91(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(150MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.56, 166.70, 157.45, 142.81, 142.15, 141.33, 131.75, 128.26, 124.48, 115.81, 64.95, 59.30, 54.70, 51.70, 41.23, 40.36, 40.14, 36.50, 27.62, 25.87, 24.16, 22.85, 20.39, 17.91, 14.72. HRMS(EI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4 [\text{M}]^+$ :400.2614, found400.2621。

[0081] 制剂实施例 1:

[0082] 按实施例 2-6 的方法先制得本发明的上述化合物,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按常规加注射用水,精滤,灌封灭菌制成注射液。

[0083] 制剂实施例 2 :

[0084] 按实施例 2-6 的方法先制得本发明的上述化合物, 以及利用有机酸(酒石酸, 柠檬酸, 甲酸, 乙二酸等)或无机酸(盐酸, 硫酸, 磷酸等)制成的盐, 将其溶于无菌注射用水中, 搅拌使溶, 用无菌抽滤漏斗过滤, 再无菌精滤, 分装于 2 安瓿中, 低温冷冻干燥后无菌熔封得粉针剂。

[0085] 制剂实施例 3 :

[0086] 按实施例 2-6 的方法先制得本发明的上述化合物, 以及利用有机酸(酒石酸, 柠檬酸, 甲酸, 乙二酸等)或无机酸(盐酸, 硫酸, 磷酸等)制成的盐, 与赋形剂重量比为 9:1 的比例加入赋形剂, 制成粉剂。

[0087] 制剂实施例 4 :

[0088] 按实施例 2-6 的方法先制得本发明的上述化合物, 以及利用有机酸(酒石酸, 柠檬酸, 甲酸, 乙二酸等)或无机酸(盐酸, 硫酸, 磷酸等)制成的盐, 按其于赋形剂重量比为 1:5-1:10 的比例加入赋形剂, 制粒压片。

[0089] 制剂实施例 5 :

[0090] 按实施例 2-6 的方法先制得本发明的上述化合物, 以及利用有机酸(酒石酸, 柠檬酸, 甲酸, 乙二酸等)或无机酸(盐酸, 硫酸, 磷酸等)制成的盐, 按常规口服液制法制成口服液。

[0091] 制剂实施例 6 :

[0092] 按实施例 2-6 的方法先制得本发明的上述化合物, 以及利用有机酸(酒石酸, 柠檬酸, 甲酸, 乙二酸等)或无机酸(盐酸, 硫酸, 磷酸等)制成的盐, 按其于赋形剂重量比为 5:1 的比例加入赋形剂, 制成胶囊或颗粒剂或冲剂。

[0093] 制剂实施例 7 :

[0094] 按实施例 2-6 的方法先制得本发明的上述化合物, 以及利用有机酸(酒石酸, 柠檬酸, 甲酸, 乙二酸等)或无机酸(盐酸, 硫酸, 磷酸等)制成的盐, 按其于赋形剂重量比为 3:1 的比例加入赋形剂, 制成胶囊或颗粒剂或冲剂。

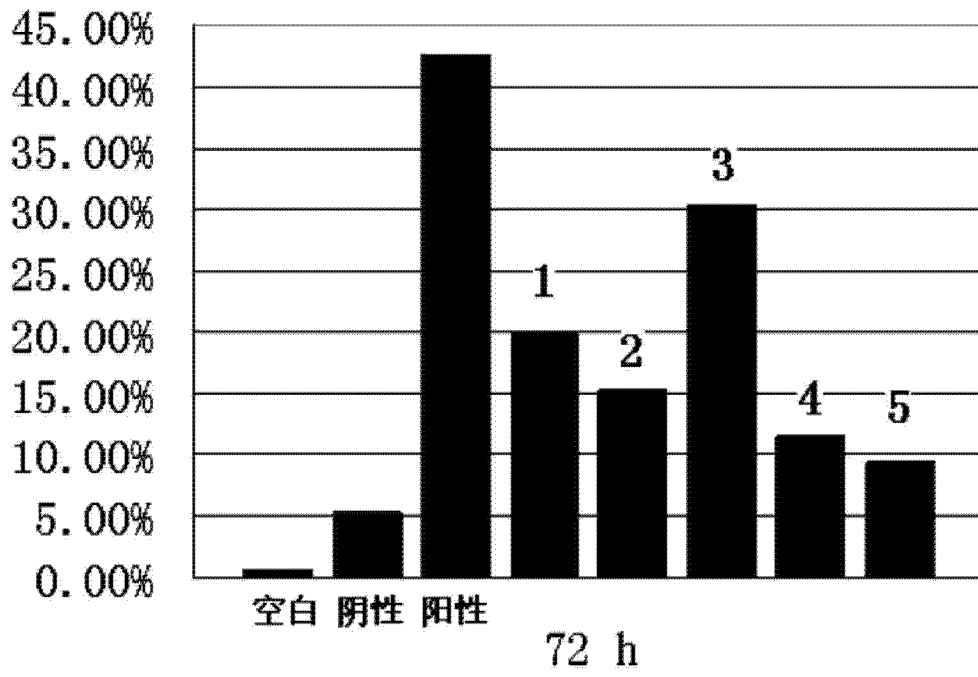


图 1