



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105566435 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 11

- (21) 申请号 201410535142. 8 *A61P 31/04*(2006. 01)
- (22) 申请日 2014. 10. 11 *A61P 1/16*(2006. 01)
- (71) 申请人 中国科学院上海有机化学研究所
地址 200032 上海市徐汇区零陵路 345 号
申请人 南华大学 *A61P 31/18*(2006. 01)
- (72) 发明人 肖吉昌 郑兴 林锦鸿 李长峰
郑曲通 王冠 曾贤良 魏云
- (74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 王卫彬
- (51) Int. Cl.
C07J 63/00(2006. 01)
A61P 35/00(2006. 01)
A61P 29/00(2006. 01)
A61P 3/10(2006. 01)
A61P 31/12(2006. 01)

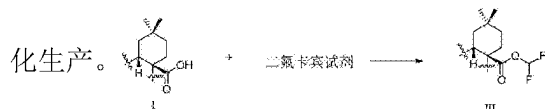
权利要求书5页 说明书10页

(54) 发明名称

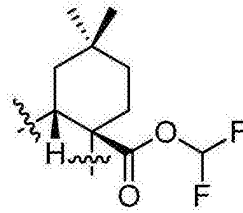
一种齐墩果酸衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了一种如式 III 所示的齐墩果酸衍生物及其制备方法和用途。如式 III 所示的齐墩果酸衍生物的制备方法,其包括以下步骤:非质子有机溶剂中,20℃~200℃的温度下,将如式 I 所示的化合物与二氟卡宾试剂进行酯化反应,生成如式 III 所示的齐墩果酸衍生物,即可。本发明的齐墩果酸衍生物在抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗病毒、抗菌以及抗肝纤维化等方面具有较好的药物活性,且具有较佳的药代动力学性质。本发明的齐墩果酸衍生物的制备方法操作简单、易于工业

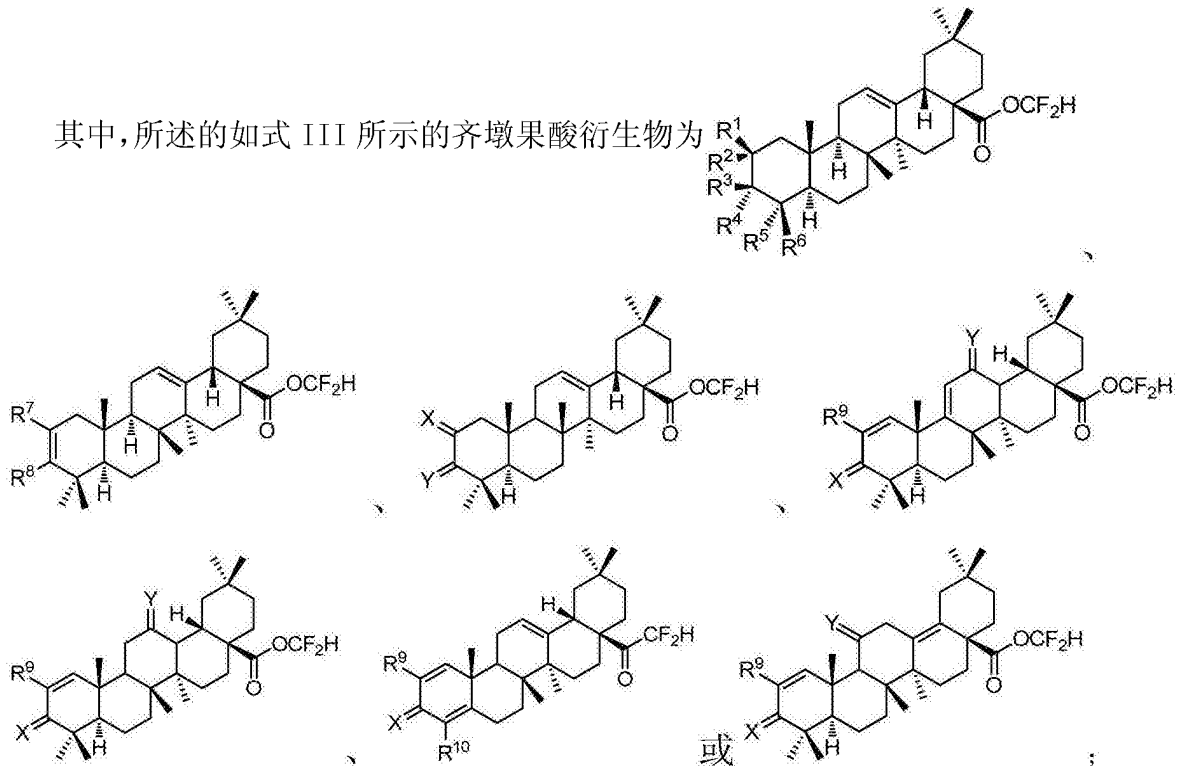


1. 一种如式 III 所示的齐墩果酸衍生物；



III

其中,所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为

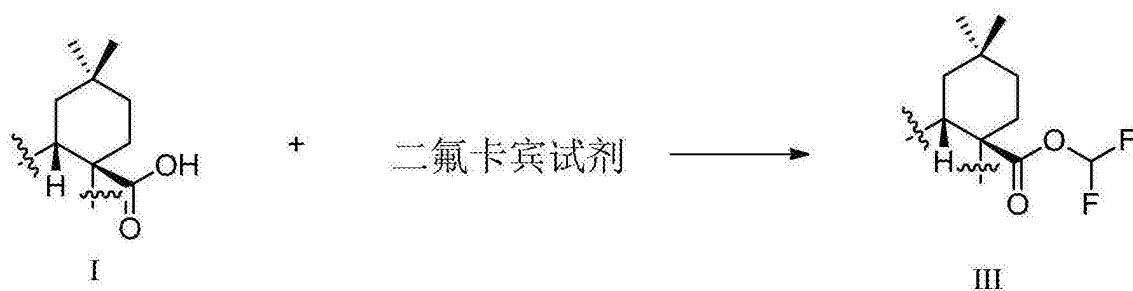


所述的 X 和 Y 各自独立的为氧、硫或取代或未取代的氮,所述的取代为被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代;所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立的为氢或 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

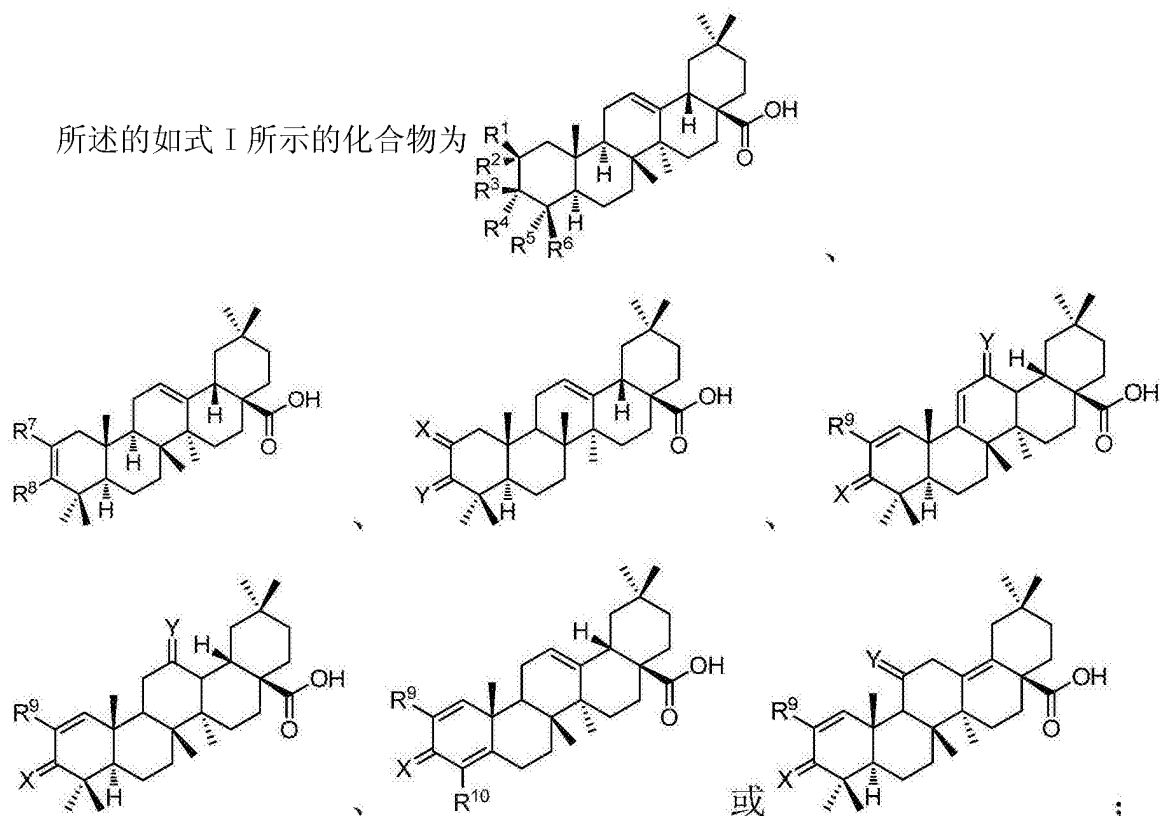
2. 如权利要求 1 所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物,其特征在于:当所述的 X 和 Y 各自独立的为取代的氮时,“所述的取代为被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代”中的 $C_1 \sim C_6$ 烷基为 $C_1 \sim C_3$ 烷基;

和 / 或,当所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立的为 $C_1 \sim C_6$ 烷基时,所述的 $C_1 \sim C_6$ 烷基为 $C_1 \sim C_3$ 烷基。

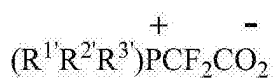
3. 一种如权利要求 1 或 2 所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物的制备方法,其特征在于,其包括以下步骤:非质子有机溶剂中, $20^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 的温度下,将如式 I 所示的化合物与二氟卡宾试剂进行酯化反应,生成如式 III 所示的齐墩果酸衍生物,即可;



所述的如式 I 所示的化合物为



其中,所述的 X 和 Y 同权利要求 1 或 2 所述;所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 同权利要求 1 或 2 所述;所述的二氟卡宾试剂为如式 II 所示的化合物、 $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ 、 $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ 、 TMSCF_3 、 TMSCF_2Cl 、 TMSCF_2Br 或 HCF_2Cl ;



II

当所述的二氟卡宾试剂为 TMSCF_3 、 TMSCF_2Cl 或 TMSCF_2Br 时,所述的酯化反应中还添加引发剂,所述的引发剂为 MX^2 ,所述的 M 为碱金属、碱土金属、Al 或铵离子;所述的 X^2 为卤素;

当所述的二氟卡宾试剂为 HCF_2Cl 时,所述的酯化反应中还添加碱,所述的碱是有机碱和 / 或无机碱;

所述的如式 II 所示的化合物中的 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立的为取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 烷氧基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 芳氧基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 二烷基氨基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 二芳基氨基;所述的取代为被 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代。

4. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征在于,当所述的 M 为碱金属时,所述的碱金属为 Li、Na、K、Rb 或 Cs;当所述的 M 为碱土金属时,所述的碱土金属为 Mg、Ca、Sr 或 Ba;

和 / 或,所述的卤素为氟、溴或碘;

和 / 或,所述的有机碱为吡啶类、咪唑类、吡嗪类、吡咯类、嘧啶类、叔胺类、苯胺类等有机碱中的一种或多种;

和 / 或,所述的无机碱为碱金属氢化物、碱金属的氢氧化物、碱金属的烷氧化物、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种;

和 / 或,当所述的如式 II 所示的化合物中的 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 各自独立的为所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基时,所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基中的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基为 $C_1 \sim C_6$ 烷基;所述的取代为被 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、 $C_3 \sim C_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代;

和 / 或,当所述的如式 II 所示的化合物中的 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 各自独立的为所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基时,所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基中的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基为 $C_1 \sim C_{10}$ 芳基;所述的取代为被 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、 $C_3 \sim C_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代;

和 / 或,所述的 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 三者相同;

和 / 或,所述的非质子有机溶剂为二乙二醇二甲醚、乙腈、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、二甲基亚砜、1, 4- 二氧六环、四氢呋喃、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、间二甲苯、对二甲苯、邻二甲苯、氯苯、间二氯苯、对二氯苯、邻二氯苯、二氯甲烷、苯甲腈、苯甲酸甲酯和六甲基磷酰三胺中的一种或多种;

和 / 或,所述的酯化反应中,所述的非质子有机溶剂和所述的如式 I 所示的化合物的体积质量比为 5:1 ~ 20:1,其中体积单位为毫升,质量单位为克;

和 / 或,所述的酯化反应在搅拌的条件下进行;

和 / 或,所述的酯化反应在无水和 / 或无氧的条件下进行;

和 / 或,所述的酯化反应中,所述的如式 I 所示的化合物与所述的二氟卡宾试剂的摩尔比为 (0.1 ~ 10) : 1;

和 / 或,当所述的二氟卡宾试剂为 $TMSCF_3$ 、 $TMSCF_2Cl$ 或 $TMSCF_2Br$ 时,所述的酯化反应中的二氟卡宾试剂与所述的引发剂的摩尔比为 (0.1 ~ 10) : 1;

和 / 或,当所述的二氟卡宾试剂为 HCF_2Cl 时,所述的酯化反应中的二氟卡宾试剂与所述的碱的摩尔比为 (0.1 ~ 50) : 1;

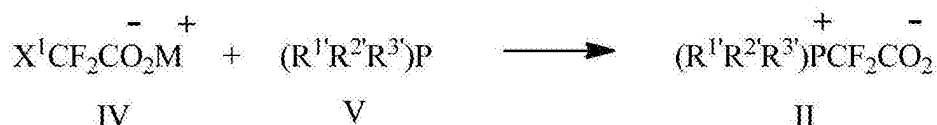
和 / 或,所述的酯化反应的温度为 $90^\circ C \sim 200^\circ C$ 。

5. 如权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于,当所述的如式 II 所示的化合物中的 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 各自独立的为所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基时,且所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基中的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基为 $C_1 \sim C_6$ 烷基时,所述的 $C_1 \sim C_6$ 烷基为直链或支链丁基;所述的取代为被 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、 $C_3 \sim C_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代;

当所述的如式 II 所示的化合物中的 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 各自独立的为所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基时,且所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基中的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基为 $C_1 \sim C_{10}$ 芳基时,所述的 $C_1 \sim C_{10}$ 芳基为苯基;所述的取代为被卤素、 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、羟基和硝基中的一种或

多种所取代。

6. 如权利要求 3~5 中任一项所述的制备方法,其特征在于,当所述的二氟卡宾试剂为如式 II 所示的化合物时,所述的如式 II 所示的化合物由以下方法制得,其包括以下步骤:在溶剂中,将如式 IV 所示的化合物与如式 V 所示的化合物进行成盐反应,生成如式 II 所示的化合物;



所述的 R^1 、 R^2 和 R^3 同权利要求 3、4 或 5 所述;

所述的 X^1 为氯、溴、碘、-OTf、-OTs 或 -OMs;

所述的 M 同权利要求 3 或 4 所述。

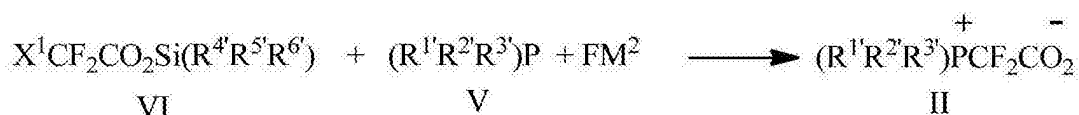
7. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述的成盐反应中的溶剂为水和/或有极性溶剂;所述的有机极性溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、二苯醚、乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、二氯甲烷和三氯甲烷中的一种或多种;

和/或,所述的成盐反应的温度为 $-20 \sim 150^\circ\text{C}$;

和/或,所述的成盐反应中,所述的如式 IV 所示的化合物与如式 V 所示的化合物的摩尔比为 $(0.1 \sim 10) : (0.8 \sim 1.2)$;

和/或,所述的成盐反应在无水和/或无氧条件下进行。

8. 如权利要求 3~5 中任一项所述的制备方法,其特征在于,当所述的二氟卡宾试剂为如式 II 所示的化合物时,所述的如式 II 所示的化合物由以下方法制得,其包括以下步骤:在惰性溶剂中,将如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行成盐反应,生成如式 II 所示的化合物;



其中,所述的 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立的为取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 烷氧基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 芳氧基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 二烷基胺基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 二芳基胺基;所述的取代为被 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代;所述的 R^1 、 R^2 和 R^3 同权利要求 3、4 或 5 所述;所述的 X^1 同权利要求 6 所述;所述的 M^2 为碱金属、碱土金属、Al 或铵离子。

9. 如权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于,当所述的 M^2 为碱金属时,所述的碱金属为 Li、Na、K、Rb 或 Cs;当所述的 M^2 为碱土金属时,所述的碱土金属为 Mg、Ca、Sr 或 Ba;

和/或,所述的惰性溶剂为水和/或有极性溶剂;所述的有机极性溶剂同权利要求 7 所述;

和/或,所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应的

温度为 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$;

和 / 或, 所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应中, 所述的如式 VI 所示的化合物与如式 V 所示的化合物的摩尔比为 $(0.1 \sim 10) : (0.8 \sim 1.2)$;

和 / 或, 所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应在无水和 / 或无氧条件下进行。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物在抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗病毒、抗菌以及抗肝纤维化方面的用途。

一种齐墩果酸衍生物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明具体的涉及一种齐墩果酸衍生物及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 齐墩果酸(英文名:Oleanolic acid),又称土当归酸或庆四素,属于五环三萜化合物,广泛分布在多种植物中,如木犀科植物齐墩果、龙胆科植物青叶胆、五加科植物槲木等。齐墩果酸具有多种生物活性,临床用于治疗传染性急性黄疸型肝炎,还具有降血糖、抗肿瘤、抗 HIV、及抗炎等活性(Chin. J. Org. Chem. 2013, 33, 46-65)。尽管齐墩果酸来源丰富、使用安全,但其在抗糖尿病、抗炎和抗肿瘤等方面的活性较弱,并且药代动力学指标未达到临床标准。因此,在临床上的应用就很受限制。为了提高抗糖尿病、抗炎和抗肿瘤的活性,改善其药代动力学性质,目前急需对齐墩果酸进行结构修饰以增强其药理活性。

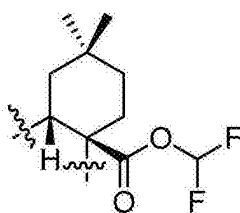
[0003] 氟原子由于具有电负性强、可极化率低、原子半径小等许多独特的性质,使得含氟化合物表现出特殊的物理化学性质而被广泛应用于各个领域。在药物领域中,研究发现药物分子引入氟原子后往往能够大大提高其药物活性。在过去几十年里,药物分子的设计基本上都会牵涉到氟原子的引入(Qiu, X. -L. ;Yue, X. ;Qing, F. -L. In In Chiral Drugs:Chemistry and Biological Action ;Lin, G. -Q. ;You, Q. -D. ;Cheng, J. -F. Ed. ;John Wiley&Sons, Inc. ,Hoboken, New Jersey, 2011. pp 195)。

发明内容

[0004] 本发明要解决的技术问题是为了克服现有技术中齐墩果酸在抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗病毒、抗菌以及抗肝纤维化等方面的活性较弱、药代动力学性质较差的问题,而提供了一种齐墩果酸衍生物及其制备方法和用途。本发明的齐墩果酸衍生物在抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗病毒、抗菌以及抗肝纤维化等方面具有较好的药物活性,且具有较佳的药代动力学性质。本发明的齐墩果酸衍生物的制备方法操作简单、易于工业化生产。

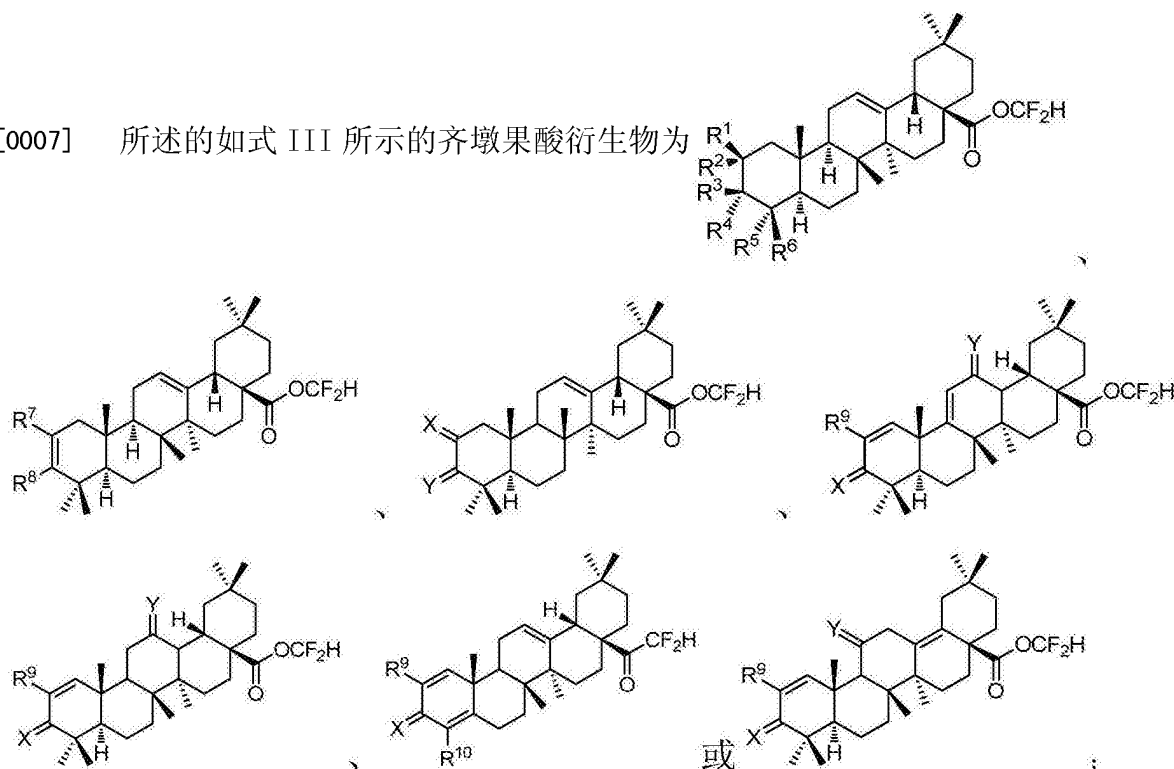
[0005] 本发明提供了如式 III 所示的齐墩果酸衍生物;

[0006]



III

[0007] 所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为



[0008] 其中,所述的 X 和 Y 各自独立的为氧、硫或取代或未取代的氮,所述的取代为被 C₁ ~ C₆ 烷基取代;

[0009] 所述的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立的为氢或 C₁ ~ C₆ 烷基。

[0010] 当所述的 X 和 Y 各自独立的为取代的氮时,“所述的取代为被 C₁ ~ C₆ 烷基取代”中的 C₁ ~ C₆ 烷基优选 C₁ ~ C₃ 烷基。

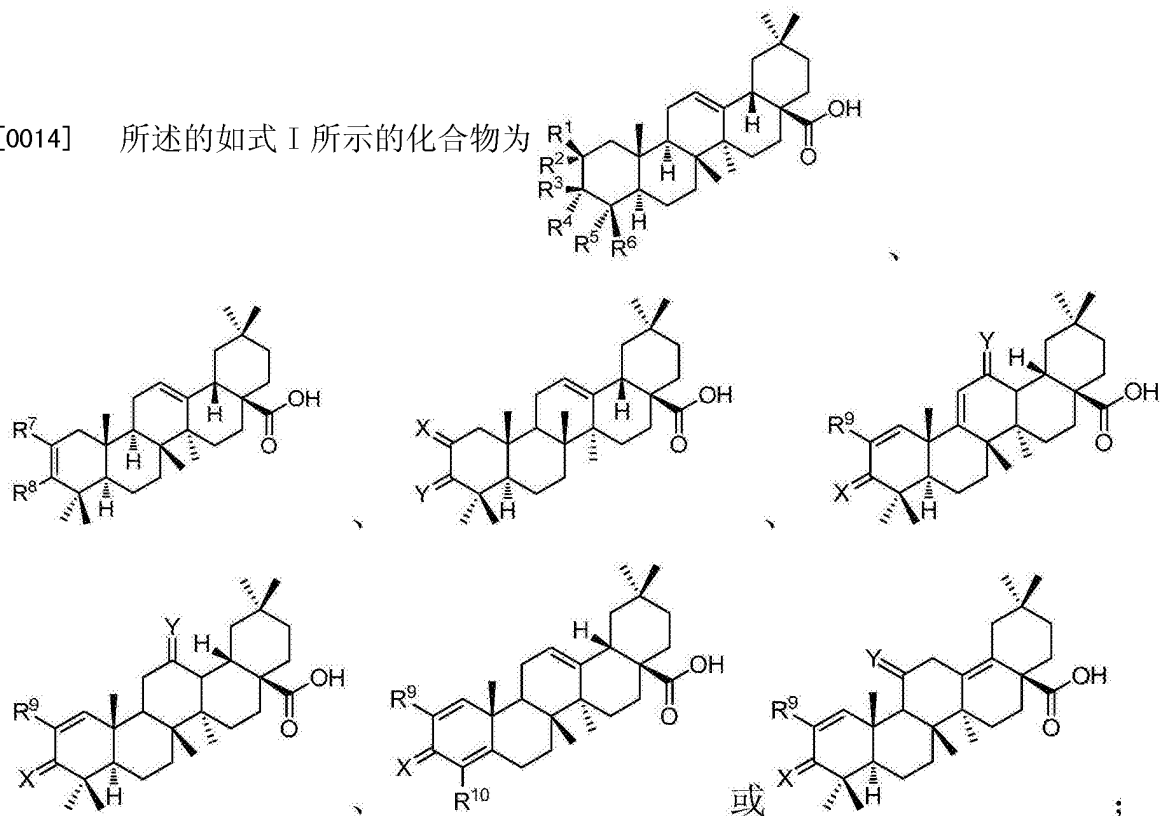
[0011] 当所述的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立的为 C₁ ~ C₆ 烷基时,所述的 C₁ ~ C₆ 烷基优选 C₁ ~ C₃ 烷基。

[0012] 本发明还提供了一种所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物的制备方法,其包括以下步骤:非质子有机溶剂中,20℃ ~ 200℃ 的温度下,将如式 I 所示的化合物与二氟卡宾试剂进行酯化反应,生成如式 III 所示的齐墩果酸衍生物,即可;

[0013]



[0014] 所述的如式 I 所示的化合物为



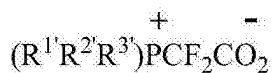
[0015] 所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物同前所述；

[0016] 其中,所述的 X 和 Y 同前所述；

[0017] 所述的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 同前所述；

[0018] 所述的二氟卡宾试剂为如式 II 所示的化合物、ClCF₂CO₂Na、BrCF₂CO₂K、TMSCF₃、TMSCF₂Cl、TMSCF₂Br 或 HCF₂Cl；

[0019]



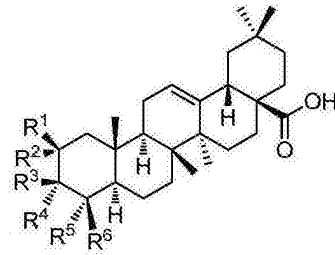
II

[0020] 当所述的二氟卡宾试剂为 TMSCF₃、TMSCF₂Cl 或 TMSCF₂Br 时,所述的酯化反应中还添加引发剂,所述的引发剂为 MX²,所述的 M 为碱金属、碱土金属、Al 或铵离子;所述的 X² 为卤素；

[0021] 当所述的二氟卡宾试剂为 HCF₂Cl 时,所述的酯化反应中还添加碱,所述的碱是有机碱和 / 或无机碱；

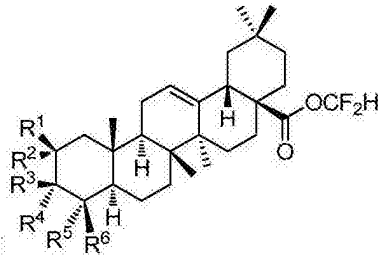
[0022] 所述的如式 II 所示的化合物中的 R¹、R² 和 R³ 各自独立的为取代或未取代的 C₁ ~ C₂₀ 烷基、取代或未取代的 C₃ ~ C₂₀ 环烷基、取代或未取代的 C₁ ~ C₃₀ 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 C₁ ~ C₃₀ 烷氧基、取代或未取代的 C₁ ~ C₃₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁ ~ C₃₀ 二烷基氨基、取代或未取代的 C₁ ~ C₃₀ 二芳基氨基;所述的取代为被 C₁ ~ C₂₀ 烷基、C₃ ~ C₁₀ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代。

[0023] 当所述的如式 I 所示的化合物为



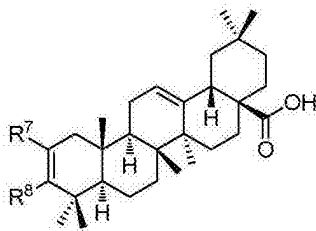
时, 生成的如

式 III 所示的齐墩果酸衍生物为

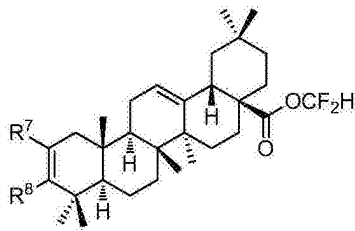


当所述的如式 I 所示

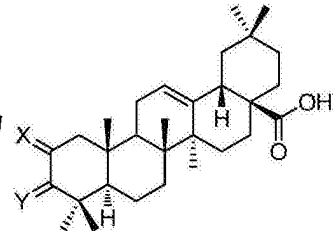
的化合物为



时, 生成的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为

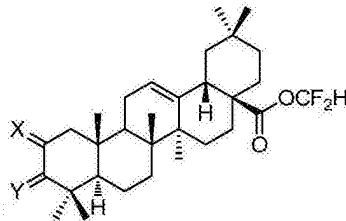


当所述的如式 I 所示的化合物为



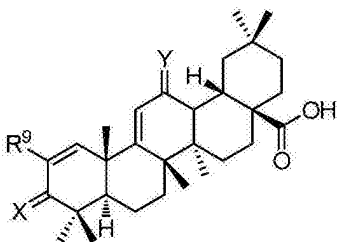
时,

生成的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为

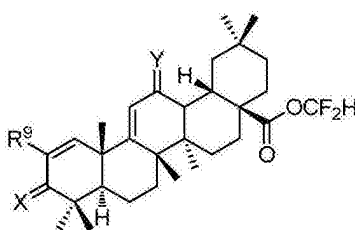


当所述的如式 I 所

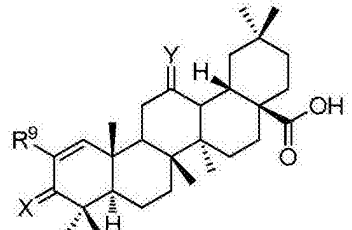
示的化合物为



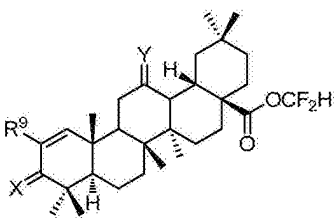
时, 生成的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为



当所述的如式 I 所示的化合物为

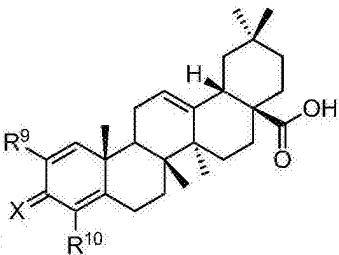


时,生成的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为

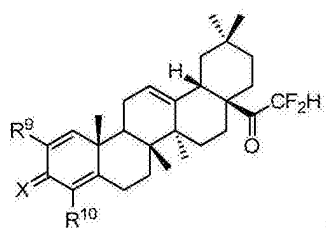


当所述的如式 I

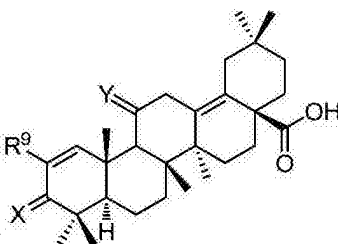
所示的化合物为



时,生成的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为

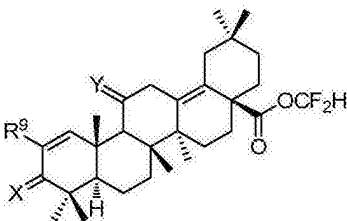


当所述的如式 I 所示的化合物为



时,生成

的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物为



[0024] 当所述的 M 为碱金属时,所述的碱金属优选 Li、Na、K、Rb 或 Cs ;当所述的 M 为碱土金属时,所述的碱土金属优选 Mg、Ca、Sr 或 Ba。所述的卤素优选氟、溴或碘。

[0025] 所述的有机碱优选吡啶类、咪唑类、吡嗪类、吡咯类、嘌呤类、叔胺类、苯胺类等有机碱中的一种或多种。所述的叔胺类有机碱优选三乙胺和 / 或 N, N- 二异丙基乙胺。所述的苯胺类有机碱优选 N, N- 二甲基苯胺。所述的吡啶类有机碱优选吡啶、甲基吡啶、4- 二甲氨基吡啶和 2- 甲基 -5- 乙基吡啶中的一种或多种。

[0026] 所述的无机碱优选碱金属氢化物、碱金属的氢氧化物、碱金属的烷氧化物、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种。所述的碱金属氢化物优选氢化钠和 / 或氢化钾。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂中的一种或多种。所述的碱金属的烷氧化物优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾和叔丁醇钠中的一种或多种。

[0027] 当所述的如式 II 所示的化合物中的 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立的为所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基时,所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基中的 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基优选 $C_1 \sim C_6$ 烷基,更优选直链或支链丁基 ; ;所述的取代为被 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、 $C_3 \sim C_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代。

[0028] 当所述的如式 II 所示的化合物中的 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立的为所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基时,所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基中的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基为 $C_1 \sim C_{10}$ 芳

基,更优选苯基;所述的取代为被 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、 $C_3 \sim C_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代。当所述的取代或未取代的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基中的 $C_1 \sim C_{30}$ 芳基为苯基时,所述的取代优选被卤素、 $C_1 \sim C_{20}$ 烷基、羟基和硝基中的一种或多种所取代。

[0029] 较佳的,所述的 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 三者相同。

[0030] 所述的非质子有机溶剂可为本领域酯化反应常规所用的各种非质子有机溶剂,优选二乙二醇二甲醚、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、四氢呋喃、戊烷、己烷、辛烷、苯、甲苯、间二甲苯、对二甲苯、邻二甲苯、氯苯、间二氯苯、对二氯苯、邻二氯苯、二氯甲烷、苯甲腈、苯甲酸甲酯和六甲基磷酰三胺中的一种或多种。

[0031] 所述的酯化反应中,所述的非质子有机溶剂和所述的如式 I 所示的化合物的体积质量比优选为 5:1 ~ 20:1,其中体积单位为毫升,质量单位为克。

[0032] 所述的酯化反应优选在搅拌的条件下进行。

[0033] 所述的酯化反应优选在无水和 / 或无氧的条件下进行。

[0034] 所述的酯化反应中,所述的如式 I 所示的化合物与所述的二氟卡宾试剂的摩尔比优选 (0.1 ~ 10) : 1。

[0035] 当所述的二氟卡宾试剂为 TMSCF_3 、 TMSCF_2Cl 或 TMSCF_2Br 时,所述的酯化反应中的二氟卡宾试剂与所述的引发剂的摩尔比优选 (0.1 ~ 10) : 1。

[0036] 本文中,所述的 TMSCF_3 、 TMSCF_2Cl 或 TMSCF_2Br 中的 TMS 是三甲基硅基。

[0037] 当所述的二氟卡宾试剂为 HCF_2Cl 时,所述的酯化反应中的二氟卡宾试剂与所述的碱的摩尔比优选 (0.1 ~ 50) : 1。

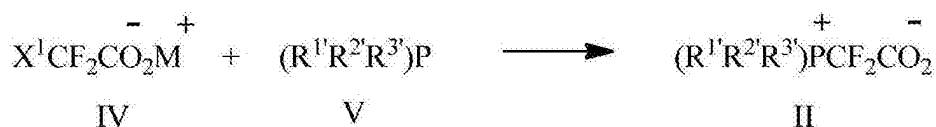
[0038] 所述的酯化反应的温度优选 $90^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 。

[0039] 所述的酯化反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法 (如 TLC、HPLC 或 NMR) 进行监控,一般以如式 I 所示的化合物消失时作为反应终点,所述的酯化反应的时间较佳地为大于 0.5 小时,优选 3 小时。

[0040] 所述的酯化反应在结束后,较佳地,还可进一步包含后处理的操作。所述的后处理的方法和条件可为本领域此类反应后处理常规的方法和条件,较佳地为:减压浓缩,然后柱层析。

[0041] 当所述的二氟卡宾试剂为如式 II 所示的化合物时,较佳的,所述的如式 II 所示的化合物由以下方法制得,其包括以下步骤:在溶剂中,将如式 IV 所示的化合物与如式 V 所示的化合物进行成盐反应,生成如式 II 所示的化合物;

[0042]



[0043] 所述的 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 同前所述;

[0044] 所述的 X^1 为氯、溴、碘、-OTf、-OTs 或 -OMs;

[0045] 所述的 M 为碱金属、碱土金属、Al 或铵离子。所述的碱金属优选 Li、Na、K、Rb 或 Cs。所述的碱土金属优选 Mg、Ca、Sr 或 Ba。

[0046] 所述的成盐反应中的溶剂可为本领域成盐反应常规所用的各种溶剂,优选水和 /

或有机极性溶剂,所述的有机极性溶剂优选甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙醚、二苯醚、二乙二醇二甲醚、石油醚、乙腈、苯甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酰三胺、二甲基亚砷、环丁砷、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯、苯甲酸甲酯、二氯甲烷和三氯甲烷中的一种或多种。

[0047] 所述的成盐反应的温度优选 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$,更优选 $-10 \sim 120^{\circ}\text{C}$,最优选 $10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

[0048] 所述的成盐反应中,所述的如式 IV 所示的化合物与如式 V 所示的化合物的摩尔比优选为 $(0.1 \sim 10) : (0.8 \sim 1.2)$ 。

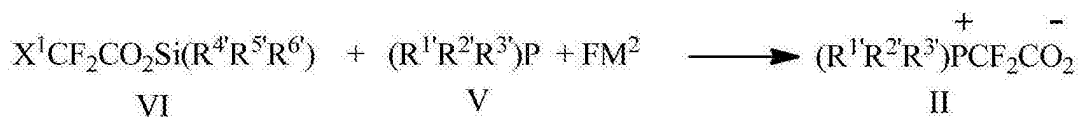
[0049] 所述的成盐反应优选在无水和 / 或无氧条件下进行。

[0050] 所述的成盐反应的进程可以采用本领域中的常规测试方法(如 TLC、HPLC 或 NMR)进行监控,一般以如式 V 所示的化合物消失时作为反应终点,所述的酯化反应的时间较佳地为大于 0.5 小时。

[0051] 所述的成盐反应在结束后,较佳地,还可进一步包含后处理的操作。所述的后处理的方法和条件可为本领域此类反应后处理常规的方法和条件。

[0052] 当所述的二氟卡宾试剂为如式 II 所示的化合物时,较佳的,所述的如式 II 所示的化合物由以下方法制得,其包括以下步骤:在惰性溶剂中,将如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行成盐反应,生成如式 II 所示的化合物;

[0053]



[0054] 其中,所述的 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立的为取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 芳基或杂芳基、取代或未取代的苄基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 烷氧基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 芳氧基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 二烷基胺基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 二芳基胺基;所述的取代为被 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 环烷基、卤素、羟基、羧基、醛基、酰基、氨基和苯基中的一种或多种所取代;所述的 R^1 、 R^2 和 R^3 同前所述;所述的 X^1 同前所述;

[0055] 所述的 M^2 为碱金属、碱土金属、Al 或铵离子。当所述的 M^2 为碱金属时,所述的碱金属优选 Li、Na、K、Rb 或 Cs。当所述的 M^2 为碱土金属时,所述的碱土金属优选 Mg、Ca、Sr 或 Ba。

[0056] 所述的惰性溶剂可为本领域成盐反应所用各种常规所用的溶剂,优选为水和 / 或有机极性溶剂。所述的有机极性溶剂同前所述。

[0057] 所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应的温度优选 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$,更优选 $-10 \sim 120^{\circ}\text{C}$,最优选 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

[0058] 所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应中,所述的如式 VI 所示的化合物与如式 V 所示的化合物的摩尔比优选为 $(0.1 \sim 10) : (0.8 \sim 1.2)$ 。

[0059] 所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应优选在无水和 / 或无氧条件下进行。

[0060] 所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应的进程

可以采用本领域中的常规测试方法（如 TLC、HPLC 或 NMR）进行监控，一般以如式 V 所示的化合物消失时作为反应终点，所述的酯化反应的时间较佳地为大于 0.5 小时。

[0061] 所述的如式 VI 所示的化合物、如式 V 所示的化合物和 FM^2 进行的成盐反应在结束后，较佳地，还可进一步包含后处理的操作。所述的后处理的方法和条件可为本领域此类反应后处理常规的方法和条件。

[0062] 本发明还提供了所述的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物在抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗病毒、抗菌以及抗肝纤维化方面的用途。

[0063] 在符合本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

[0064] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0065] 本发明的积极进步效果在于：本发明的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物在抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗病毒、抗菌以及抗肝纤维化等方面的具有较好的药物活性，且具有较佳的药代动力学性质。本发明的如式 III 所示的齐墩果酸衍生物的制备方法操作简单、易于工业化生产。

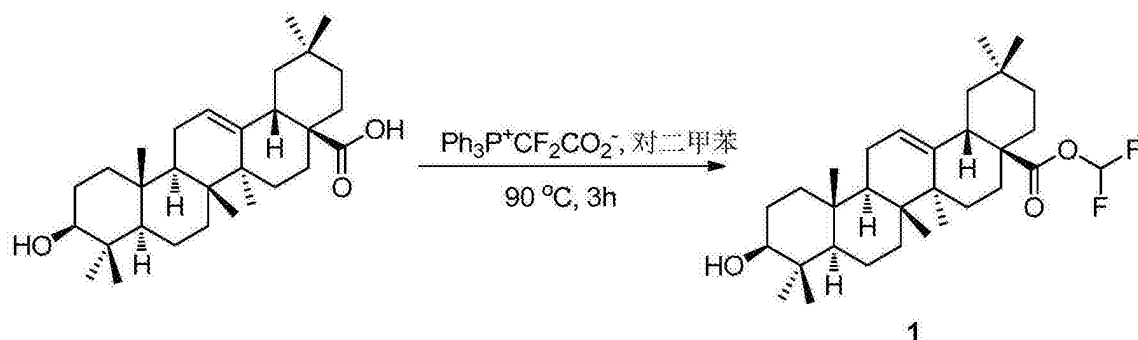
具体实施方式

[0066] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

[0067] 本发明中实施例中用到的如式 II 所示的化合物，其制备方法可参照公布号为 CN 103965242A 的专利中的二氟亚甲基磷内盐的制备方法。

[0068] 实施例 1 以 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 作为二氟卡宾试剂实现齐墩果酸的二氟甲酯化

[0069]



[0070] 齐墩果酸 (8.00g, 17.5mmol, 1eq) 和三苯基磷二氟乙酸内盐 (9.35g, 26.3mmol, 1.5eq) 同时加入 250mL 单口瓶中，加入 40 毫升无水对二甲苯，固体几乎不溶，油浴加热升温到 90℃，维持温度搅拌 3 小时后，停止搅拌和加热。反应液减压浓缩，除去对二甲苯，快速柱层析后得到化合物 1 (6.5g, 73%)。

[0071] 实施例 2 以 $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ 作为二氟卡宾试剂实现齐墩果酸的二氟甲酯化

[0072] 齐墩果酸 (8.00g, 17.5mmol, 1eq) 和 $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ (7.4g, 35.0mmol, 2eq) 同时加入 250mL 单口瓶中，加入 40 毫升无水对二甲苯，固体几乎不溶，油浴加热升温到 90℃，维持温度搅拌 3 小时后，停止搅拌和加热。反应液减压浓缩，除去对二甲苯，快速柱层析后得到化合物 1 (6.9g, 78%)。

[0073] 化合物 1 的结构鉴定数据：

[0074] ^1H NMR (400MHz, d-DMSO) δ 7.37 (t, J = 71.2Hz, 1H), 5.22 (t, J = 2.79Hz, 1H), 4.27 (d, J = 4.3Hz, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 10.1, 4.56Hz, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 8.7, 3.6Hz, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.56-1.00 (m, 19H), 0.92-0.77 (m, 14H), 0.66 (s, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, d-DMSO) δ -89.71 (dd, J = 178.0, 72.0Hz, 1F), -92.91 (dd, J = 178.0, 70.5Hz, 1F). ^{13}C NMR (101MHz, d-DMSO) δ 173.36, 142.80, 123.02, 113.95 (t, J = 259.1Hz), 77.19, 55.21, 47.41, 46.92, 45.44, 41.65, 40.98, 39.29, 38.79, 38.52, 36.96, 33.28, 32.94, 32.73, 31.70, 30.65, 28.61, 27.37, 25.87, 23.60, 23.36, 22.69, 18.39, 16.88, 16.42, 15.51.

[0075] HRMS (ESI) for $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{F}_2\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, calcd 507.3644, found 507.3634.

[0076] IR (neat) ν = 3355, 2948, 2865, 1763, 1464.7, 1387, 1362, 1321, 1225, 1067, 1026, 1006.

[0077] 实施例 3 三苯基磷二氟乙酸内盐的制备

[0078] 在 25mL 单口瓶中, 将 Ph_3P (2.62g, 10mmol) 与 BrCF_2COOK (2.12g, 10mmol) 溶于乙醇中, 40°C 下密封反应 20h。然后停止反应, 过滤得到白色固体, 用乙醇洗涤两次, 再用乙醚洗涤三次, 再将所得固体溶解在乙醇中, 将上层澄清溶液减压蒸干, 即得产品 (3.38g), 分离产率: 95%。

[0079] 效果实施例 1 药理实验

[0080] 1、降血糖方面: 口服 0.1-35mg/Kg 化合物 1, 7 天后检测血糖浓度发现化合物 1 具有显著降血糖作用。比齐墩果酸的药效强 3 倍。

[0081] 2、抗癌方面: 包括体内和体外实验。其中体外实验系用 MTT 法与 SRB 法检测了化合物 1 的细胞毒作用, 其 IC_{50} 值为 0.02nM ~ 26.0nM, 体内实验是这样进行的: 给荷 Lewis 肺癌小鼠腹腔注射化合物 1, 连续 9 天, 可显著抑制 Lewis 肺癌的生长, 抑制率为 93.3%, 若腹腔注射 0.5-20mg/kg 化合物 1, 可抑制 ICR-Jc1 小鼠皮下接种的 S-180 瘤生长。比齐墩果酸的药效强 4 倍。

[0082] 3、抗炎方面: 抗炎方面包括在体和离体实验。在体实验采用高脂大鼠模型, 用 ELISA 法检测化合物 1 对血清中 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 白介素 (interleukin, IL)-6, IL-10 等炎症因子释放的影响。口服 25mg/Kg/天 (混入饲料中), 连续给药 4 周, 显著降脂的同时, 能明显降低血清 CRP、IL-6、IL-10 的含量, 其效能与洛伐他汀相仿。离体实验采用高脂动物或正常动物脾脏分离的 CD4+T 细胞, 用 CD3 抗体刺激炎症反应, 仍然用 ELISA 法检测化合物 1 孵育的 T 细胞培养基中 IL-4, IL-10 的释放情况, 同样观察到这些化合物抑制炎症因子的释放。比齐墩果酸的药效强 2 倍。

[0083] 4、抗病毒方面: 化合物 1 能显著抑制 HIV-1 病毒的生长繁殖。

[0084] 5、抗菌方面: 化合物 1 具有显著的抗菌作用, 其 MIC 为 0.0020-22.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。比齐墩果酸的药效强 3 倍。

[0085] 6、抗肝纤维化方面: 化合物 1 可以降低肝纤维化大鼠血清 HA、LN 和肝组织 Hyp 的含量, 具有抗实验性肝纤维化作用。比齐墩果酸的药效强 4 倍。

[0086] 7、急性毒性实验: 以 1 次大剂量给小白鼠灌胃化合物 1, 连续观察小白鼠行为活动等指标和毒性反应程度, 并在实验结束时处死小白鼠进行剖解, 以获得化合物 1 毒性资料。

连续观察 14 天,小白鼠无明显行为异常,也未出现死亡,实验设定的最高剂量 2000mg/kg 及其以下剂量对小白鼠均无明显毒性。比齐墩果酸的药效强 5 倍。