



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112358487 A

(43) 申请公布日 2021.02.12

(21) 申请号 202011276843.6

薛文娟 赵江瑜

(22) 申请日 2020.11.16

(74) 专利代理机构 乌鲁木齐中科新兴专利事务所(普通合伙) 65106

(71) 申请人 中国科学院新疆理化技术研究所
地址 830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市北京南路40号附1号

代理人 张莉

申请人 中国科学院上海药物研究所
乌兹别克斯坦科学院植物化学研究所
俄罗斯科学院乌发有机化学研究所

(51) Int.Cl.

C07D 491/113 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 221/22 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(72) 发明人 阿吉艾克拜尔·艾萨 沈敬山
夏满苏尔·撒格杜拉耶夫
穆拉特·尤努索夫 赵庆杰
王边琳 阿里木江·萨德括夫
海尼木·夏木西 赵波
法尔哈特·德加汗哥洛夫 刘晓燕
蒋翔锐 王震 王瑜 郑伟

权利要求书13页 说明书59页 附图6页

(54) 发明名称

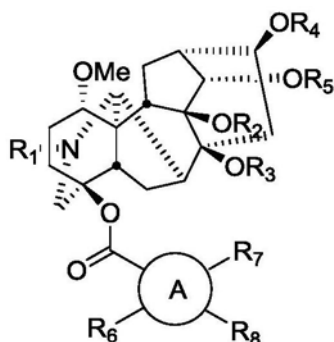
一种高乌甲素衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种高乌甲素衍生物及其制备方法和用途,该衍生物为对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物,采用包含六种的制备方法得到的新型高乌甲素衍生物,丰富了二萜生物碱的结构,对抗心律失常和镇痛活性优于高乌甲素,且毒性小于高乌甲素,因此,合成的高乌甲素衍生物在制备治疗心脑血管和疼痛中的药物用途。



1. 一种具有式结构I的高乌甲素衍生物,其特征在于该衍生物为对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物:



I

其中, R_1 分别独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的芳基、取代的芳基烷基、取代的芳杂烷基、芳取代的杂基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基、取代的芳杂并C3-C10环烷基、取代的桥环基、取代的芳并C3-C10杂环烷基、取代的芳杂并C3-C10杂环基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的C1-C8直链或支链烷基磺酰基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基酰基、取代的芳基磺酰基、取代的芳氧羰基、取代的芳杂酰基、取代的芳杂磺酰基或取代的芳杂氧羰基, 所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或 R_1 分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基、芳基、芳基烷基、芳杂烷基、芳杂基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基、芳杂并C3-C10环烷基、桥环基、芳并C3-C10杂环烷基、芳杂并C3-C10杂环基、C1-C8直链或支链烷基酰基、C1-C8直链或支链烷基磺酰基、C1-C8烷氧羰基、芳基酰基、芳基磺酰基、芳氧羰基、芳杂酰基、芳杂磺酰基或芳杂氧羰基;

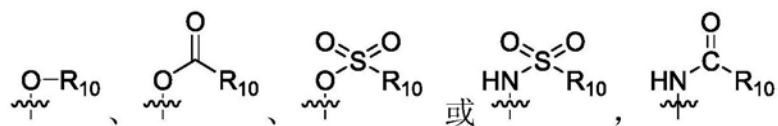
R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基、取代的C1-C8直链或支链烷基磺酰基、取代的芳基磺酰基、取代的芳杂磺酰基、取代的芳基羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基胺甲酰基、取代的芳胺甲酰基或芳杂胺甲酰基, 所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基、C1-C8直链或支链烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳杂磺酰基、芳基羰基、C1-C8直链或支链烷基胺甲酰基、芳胺甲酰基或芳杂胺甲酰基;

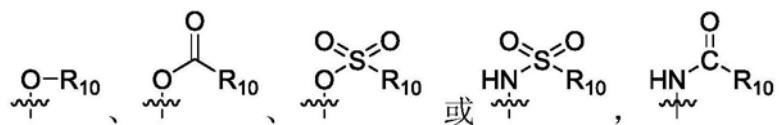
R_2 和 R_3 还选自 , R_9 选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基、取代的芳杂

烷基、取代的芳基、取代的芳杂基, 所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₂和R₃还选自 , R₉选自C1-C8直链或支链烷基、芳烷基、芳杂烷基、芳基、芳杂基;

R₆不存在或选自  其中R₁₀分别

独立地选自H、氨基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基胺基、取代的芳基、取代的芳杂基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基、取代的桥环基、取代的芳并C3-C10杂环烷基或取代的杂芳并C3-C10杂环基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₆选自  其中R₁₀分别独立地

选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基胺基、芳基、芳杂基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基、桥环基、芳并C3-C10杂环烷基或杂芳并C3-C10杂环基;

R₇、R₈分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、硝基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的碳酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基或取代的芳杂基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、碳酰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

R₇、R₈分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、硝基、氰基、氨基、胺基、羟基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺酰基、C1-C8烷氧基、C1-C8烷氧羰基、芳基、芳杂基;

环A选自芳基、芳杂基。

2. 根据权利要求1所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物,其特征在于,该衍生物对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物:

其中,R₁分别独立地选自氢、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的芳基烷基、取代的芳杂烷基、取代的C3-C10环烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的C1-C8直链或支链烷基磺酰基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基酰基、取代的芳基磺酰基、取代的芳氧羰基、取代的芳杂酰基、取代的芳杂磺酰基或取代的芳杂氧羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₁分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基、芳基烷基、芳杂烷基、C3-C10环烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、C1-C8直链或支链烷基磺酰基、C1-C8烷氧羰基、芳基酰基、芳基磺酰基、芳氧羰基、芳杂酰基、芳杂磺酰基或芳杂氧羰基;

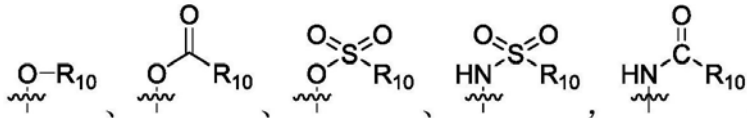
R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基、取代的芳基羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基胺基

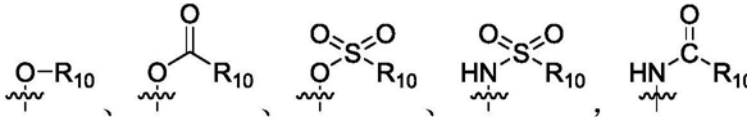
酰基、取代的芳胺甲酰基或取代的芳杂胺甲酰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基、芳基羰基、C1-C8直链或支链烷胺甲酰基、芳胺甲酰基或芳杂胺甲酰基;

R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基、取代的芳杂烷基、取代的芳基、取代的芳杂基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、C1-C8直链或支链烷基、芳烷基、芳杂烷基、芳基或芳杂基;

R₆不存在或选自  其中R₁₀分别独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基、取代的C1-C8直链或支链炔基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基或取代的桥环基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₆选自  其中R₁₀分别独立地选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基、C1-C8直链或支链炔基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基或桥环基;

R₇、R₈分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的碳酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基或取代的芳杂基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、碳酰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₇、R₈分别独立地选自H、胺基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺酰基、C1-C8烷氧基、C1-C8烷氧羰基、芳基或芳杂基;

环A选自芳基或芳杂基。

3. 根据权利要求1所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物,其特征在于该衍生物对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物;

其中R₁分别独立地选自氢、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的C3-C10环烷基或取代的C1-C8直链或支链

烷基酰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

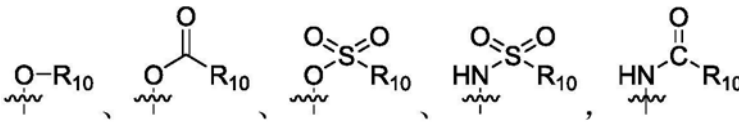
或R₁分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基、C3-C10环烷基或C1-C8直链或支链烷基酰基;

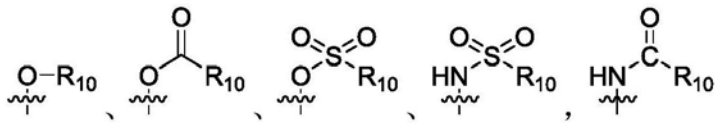
R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基或芳基羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基或芳基羰基;

R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基、取代的芳杂烷基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、C1-C8直链或支链烷基、芳烷基或芳杂烷基;

R₆不存在或选自 , 其中R₁₀分别独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链羰基、取代的C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₆选自 , 其中R₁₀分别独立地选自H、C1-C8直链或支链烷基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链羰基、C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基;

R₇、R₈分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的碳酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、碳酰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

或R₇、R₈分别独立地选自H、胺基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺酰基、C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基;

环A选自芳基或芳杂基。

4. 根据权利要求1所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物,其特征在于该衍生物对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物:

其中, R_1 分别独立地选自氢、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的C3-C10环烷基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、C1-C8烷氧基、氰基或酰氨基;

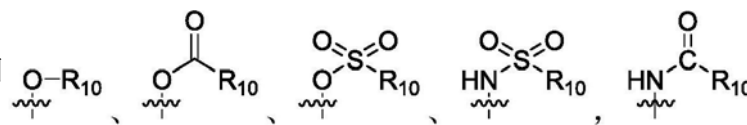
或 R_1 分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基或C3-C10环烷基;

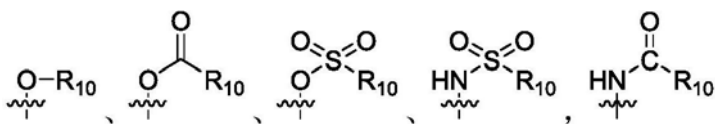
R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基或取代的芳基羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、氰基、烷氧基或酰氨基;

或 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基或芳基羰基;

R_2 和 R_3 还选自 , 其中 R_9 可选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基或取代的芳杂烷基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、氰基、烷氧基或酰氨基;

或 R_2 和 R_3 还选自 , 其中 R_9 可选自H、C1-C8直链或支链烷基、芳烷基或芳杂烷基;

R_6 不存在或选自 , 其中 R_{10} 分别独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基或取代的桥环基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、烷氧基、卤素取代的烷氧基、酰氨基或烷氧羰基;

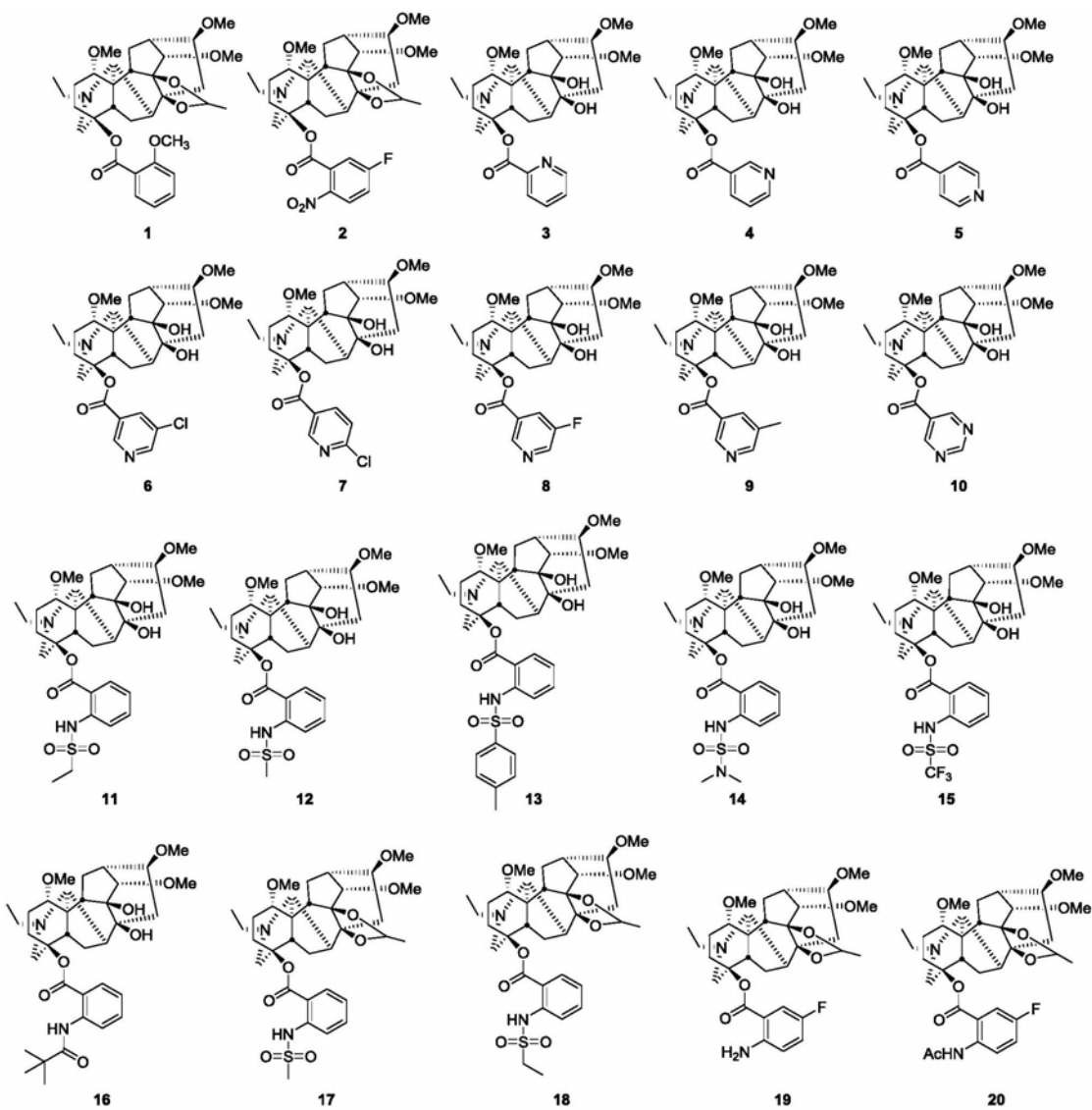
或 R_6 选自 , 其中 R_{10} 分别独立地选自H、C1-C8直链或支链烷基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基或桥环基;

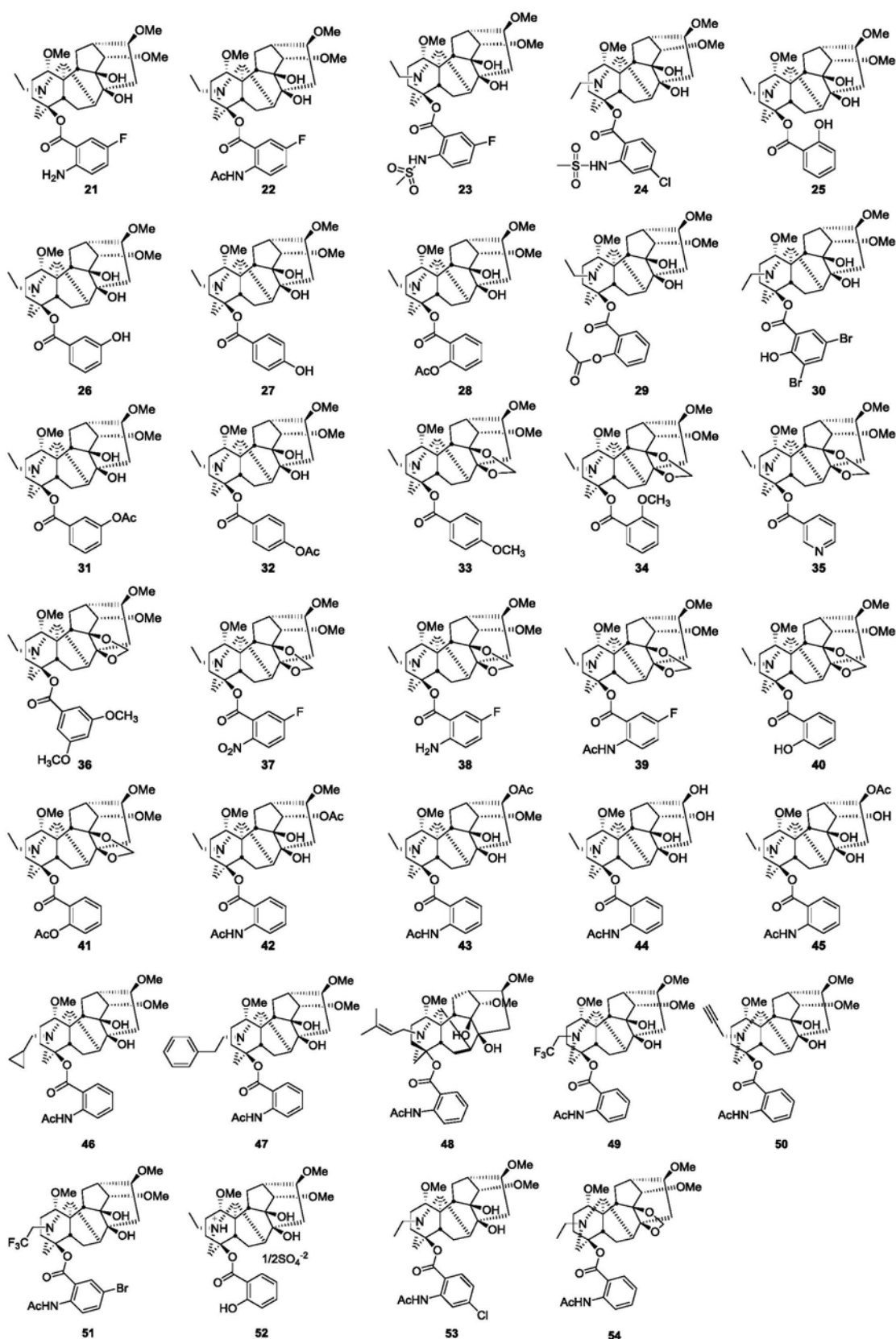
R_7 、 R_8 分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代烷氧基、烷胺基、卤素取代烷胺基、酰氨基或烷氧羰基;

或 R_7 、 R_8 分别独立地选自H、胺基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺酰基、C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基;

环A选自芳基或芳杂基。

5. 根据权利要求1所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物,其特征在于该衍生物,对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物,所示结构式I选自如下化合物:





其中：

化合物1为：(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇
4-[2-(甲氧基)]苯甲酸酯；

化合物2为：(1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇

4-[2-(硝基)-5-(氟)]苯甲酸酯;

化合物3为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(2)-吡啶甲酸酯;

化合物4为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(3)-吡啶甲酸酯;

化合物5为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(4)-吡啶甲酸酯;

化合物6为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(5-氯-3-)吡啶甲酸酯;

化合物7为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(2-氯-5-)吡啶甲酸酯;

化合物8为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(5-氯-3-)吡啶甲酸酯;

化合物9为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(5-甲基-3-)吡啶甲酸酯;

化合物10为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(5)嘧啶甲酸酯;

化合物11为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物12为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物13为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(对甲苯磺酰氨基)]苯甲酸酯

化合物14为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(N,N-二甲基磺酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物15为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(三氟磺酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物16为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(异丁酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物17为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物18为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物19为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

化合物20为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

化合物21为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

化合物22为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯；

化合物23为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(甲磺酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯；

化合物24为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(甲磺酰氨基)-4-(氯)]苯甲酸酯；

化合物25为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(羟基)]苯甲酸；

化合物26为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[3-(羟基)]苯甲酸酯；

化合物27为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[4-(羟基)]苯甲酸酯；

化合物28为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氧基)]苯甲酸酯；

化合物29为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(丙酰氧基)]苯甲酸酯；

化合物30为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(羟基)-3,5-二溴]苯甲酸酯；

化合物31为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[3-(乙酰氧基)]苯甲酸酯；

化合物32为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[4-(乙酰氧基)]苯甲酸酯；

化合物33为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[4-(甲氧基)]苯甲酸酯；

化合物34为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(甲氧基)]苯甲酸酯；

化合物35为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇3-吡啶甲酸酯；

化合物36为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-(3,5-二甲氧基)苯甲酸酯；

化合物37为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇[2-(硝基)-5-(氟基)]苯甲酸酯；

化合物38为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇[2-(胺基)-5-(氟基)]苯甲酸酯；

化合物39为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯；

化合物40为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(羟基)]苯甲酸酯；

化合物41为：(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-

醇4-[2-(乙酰氧基)]苯甲酸酯;

化合物42为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,16-二甲氧-14-乙酰氧基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物43为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14-二甲氧-16-乙酰氧基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物44为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1-甲氧-14,16-二羟基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯

化合物45为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1-甲氧-14-羟基16-乙酰氧基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物46为:(1a,14a,16 β)-20-环丙烷基甲基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物47为:(1a,14a,16 β)-20-乙基苯-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物48为:(1a,14a,16 β)-20-(3,3-二甲基)烯丙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物49为:(1a,14a,16 β)-20-三氟甲基乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物50为:(1a,14a,16 β)-20-丙炔-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯;

化合物51为:(1a,14a,16 β)-20-三氟甲基乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基-5-溴)]苯甲酸酯;

化合物52为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰氨基)]苯甲酸硫酸盐;

化合物53为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)-4-(氯)]苯甲酸酯;

化合物54为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯。

6. 根据权利要求1所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物的制备方法,其特征在于该方法包含六种的制备方法,其中方法一,按下列步骤进行:

当原料为高乌甲素时,式I化合物的制备方法:

a、取高乌甲素,加入溶剂甲苯,加入乙醛缩二甲醇或二乙氧基甲烷,再加入对甲苯磺酸搅拌加热回流3.5小时,温度110℃,反应完成后,减压蒸干溶剂甲苯,加入饱和碳酸氢钠溶液,用二氯甲烷萃取,干燥,浓缩,柱层析得到中间体1a或化合物54;

b、取步骤a得到的中间体1a或54溶于乙醇和水混合溶剂中,加入NaOH,搅拌加热,温度60℃,2小时后反应完全,蒸干溶剂,用CH₂Cl₂萃取3次,干燥,浓缩,柱层析得到中间体1b或中间体33a;

c、无水无氧条件下,取步骤b得到的中间体1b,加入溶剂二氯甲烷,随后加入三乙胺和4-二甲氨基吡啶,冰浴条件下,加入邻甲氧基苯甲酰氯、5-氟-2-硝基苯甲酰氯、吡啶-2-甲酰氯、烟酰氯、异烟酰氯、5-氯烟酰氯,6-氯烟酰氯,5-氟烟酰氯,5-甲基烟酰氯,5-嘧啶甲酰

氯、2-硝基-4-氯苯甲酰氯、3-硝基苯甲酰氯或4-硝基苯甲酰氯, N₂保护, 温度40℃加热回流5h, 加水淬灭, 用二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 水洗, 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到化合物1、化合物2、中间体3a、中间体4a、中间体5a、中间体6a、中间体7a、中间体8a、中间体9a、中间体10a、中间体24a、中间体26a、中间体27a或中间体53a;

或取中间体33a加入溶剂二氯甲烷, 随后加入三乙胺和4-二甲氨基吡啶, 冰浴条件下, 加入对甲氧基苯甲酰氯、邻甲氧基苯甲酰氯、烟酰氯、3,5-二甲氧基苯甲酰氯或5-氟-2-硝基苯甲酰氯, 得化合物33-37;

或取取中间体1b, 置于封管, 加入磁子, 4-二甲氨基吡啶, 再依次加入三乙胺及无水二氯甲烷, 置换氮气, 加入4-氯-2-硝基苯甲酰氯, 温度70℃搅拌10小时, 饱和碳酸氢钠淬灭反应, 二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到中间体53a;

d、将中间体3a、4a、5a、6a、7a、8a、9a、10a、26a、27a或53a置于圆底烧瓶, 加入2M盐酸, 加热至温度70℃搅拌1小时, 降至室温, 加碳酸钠固体调至pH=9, 用二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到化合物3-10, 中间体26b、27b和53b;

方法二, 按下列步骤进行:

a、将化合物2或化合物37或中间体24a、中间体26b、中间体27b、中间体53b置于甲醇和水10:1的溶液中, 通过锌粉盐酸体系还原, 1小时后用饱和NaHCO₃中和, 并加少量Na₂CO₃固体至pH=9-10, 过滤, 用二氯甲烷洗, 收集滤液干燥浓缩, 有机相干燥浓缩, 柱层析得到化合物19和38, 中间体24b、26c、27c或53c;

b、将步骤a得到的化合物19或38二氯溶于甲烷中, 加入乙酰氯, 三乙胺, 室温搅拌3小时后, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相干燥浓缩, 柱层析纯化得到化合物20或39;

c、将步骤a得到的中间体53c溶于吡啶, 温度0℃下加入乙酰氯, 升至室温反应1小时后, 饱和碳酸氢钠淬灭反应, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得化合物53;

d、将步骤a得到的化合物19或24b在稀盐酸中热至70℃搅拌1小时, 降至室温, 加碳酸钠固体调至pH=9, 用二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到化合物21或中间体24c;

e、化合物21在二氯甲烷中, 三乙胺做碱的条件下与乙酰氯发生反应得到化合物22;

或化合物21在吡啶中与甲磺酰氯发生反应得到化合物23;

或中间体24c在吡啶中与甲磺酰氯发生反应得到化合物24;

方法三, 按下列步骤进行:

以高乌甲素为原料, 式I化合物制备方法:

a、将高乌甲素在酸性条件下脱除乙酰基, 得到中间体11a, 其溶于吡啶, 冰浴下滴加乙磺酰氯或甲基磺酰氯、对甲苯磺酰氯、N,N-二甲基磺酰氯、三氟甲磺酰氯或特戊酰氯, 室温搅拌3小时后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩, 柱层析得到化合物11-16;

b、将步骤a得到的化合物11溶于甲苯, 加入乙醛缩二甲醇或甲醛缩二乙醇和对甲苯磺酸搅拌加热回流3.5小时, 温度110℃, 反应完成后, 减压蒸干甲苯, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 柱层析得到中间体17a或40a;

c、将中间体17a溶于吡啶, 冰浴下滴加甲磺酰氯或乙基磺酰氯, 室温搅拌3小时后, 乙酸乙酯萃取, 加水洗, 有机相干燥浓缩, 柱层析得到化合物17-18;

d、将步骤a得到的中间体40a溶于体积比水:硫酸=10:1的溶液中,在温度0℃下加亚硝酸钠,1小时后加热至温度80℃,反应1.5小时,再用NaHCO₃饱和溶液中和至弱碱性,再用二氯甲烷萃取,柱层析得到化合物40;

e、将化合物40溶于吡啶,加入乙酸酐,室温搅拌20小时,加饱和碳酸氢钠淬灭,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得化合物41;

方法四,按下列步骤进行:

a、将中间体11a或中间体26c-27c溶于体积比水:硫酸=10:1的溶液中,在温度0℃下加亚硝酸钠,1小时后加热至温度80℃反应1.5小时,用NaHCO₃饱和中和至弱碱性,再用二氯甲烷萃取,柱层析得到化合物25-27;

b、将步骤a得到的化合物25-27溶于二氯甲烷中,加入乙酰氯,三乙胺,室温搅拌3小时后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,有机相干燥浓缩,柱层析纯化得到化合物28和31-32;

或将化合物25溶于吡啶,加入丙酸酐,室温搅拌过夜,二氯甲烷萃取,水洗,有机相干燥浓缩,柱层析纯化得到化合物29;

或将化合物25溶于浓盐酸,将液溴和浓盐酸的混合液加入其中,室温搅拌,2小时后冰浴下将反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液中,调成碱性,用DCM萃取,干燥浓缩柱层析得化合物30;

或将化合物25和硫酸加入蒸馏水中,搅拌24h后用氯仿萃取,水溶液里加丙酮,再蒸干溶剂得到粗品高乌甲素硫酸盐,用乙醇重结晶得到化合物52。

方法五,按下列步骤进行:

当原料为高乌甲素时,式I化合物制备方法:

将高乌甲素溶于浓盐酸,回流2h,用碳酸钠固体调pH弱碱性,过滤,水洗,干燥柱层析得到中间体42a-44a,将中间体42a-44a分别加入吡啶做溶剂,加入乙酸酐,室温搅拌24 小时,饱和碳酸氢钠溶液淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析得到化合物42-45;

方法六,按下列步骤进行:

a、将中间体46a与溶于N,N-二甲基甲酰胺,加入碳酸钾和溴甲基环丙烷或β-溴代乙基苯,温度75℃反应2小时,加水淬灭,用二氯甲烷萃取、干燥、浓缩得到化合物46-47;

或将中间体46a溶于乙腈,冰浴下加入碘化钠、碳酸铯和3,3-二甲基烯丙基溴,温度40℃搅拌,3小时反应完全,加水淬灭,二氯甲烷萃取,柱层析得化合物48;

或将中间体46a溶于四氢呋喃,加入二异丙基乙级胺,加入三氟甲磺酰酯,室温搅拌3小时,加水淬灭反应,二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除溶剂,柱层析得化合物49;

或将化合物46a溶于N,N-二甲基甲酰胺,加入三乙胺,滴加烯丙基溴,室温搅拌3小时,加水,乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩柱层析分离得化合物50;

b、将浓盐酸加入化合物49中,滴加液溴,室温搅拌2小时,将反应液调节至弱碱性,有固体析出,过滤,干燥,得到化合物51。

7. 根据权利要求1-5所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物的药物组合物,其特征在于所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

8. 根据权利要求1所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物在制备治疗心脑血管类的药物中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述的心脑血管类为心律失常、心率衰竭、心绞痛、心机缺血、心肌损伤或心肌梗塞。

10. 根据权利要求1所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物在制备治疗轻度、中度和重度疼痛药物中的用途。

一种高乌甲素衍生物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药化学领域,具体涉及一种高乌甲素衍生物及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 高乌甲素(LA)是从毛茛科植物高乌头根中提取的一种生物碱。该类化合物具有着广泛的药理活性。

[0003] 首先,高乌甲素(LA)作为我国首创的非成瘾性、非阿片类镇痛药,有着较强的镇痛作用,其镇痛作用是解热镇痛药氨基比林镇痛效果的7倍,与哌替啶效果相当,但不及吗啡。除此之外,高乌甲素(LA)还有着起效慢和维持时间长的作用特点,常用作曲马多的替代药物。机制研究表明,高乌甲素(LA)可能是通过抑制突触前膜对去甲肾上腺素和5-羟色胺的重摄取,增加它们在突触间隙的含量,从而抑制传入神经纤维P物质和生长抑素的释放,发挥持久的强镇痛效应。高乌甲素(LA)的毒副作用轻,目前在临床上主要用于癌症患者“三阶梯”镇痛和肿瘤患者的化疗辅助药。

[0004] 其次,高乌甲素(LA)还是一种具有抗心律失常作用的化合物。心律失常是指心律不规则的疾病。某些心律失常没有明显的症状,但有些可能会出现心悸,严重时会有头晕、胸痛或呼吸急促的症状。当心律失常发展到一定程度可能会引起中风、心脏衰竭和心脏骤停从而引发死亡。高乌甲素(LA)具有较强的抗心律失常作用,其能够通过调节电压依赖性的钠、钾和钙离子通道和通道上相关蛋白基因的表达进而控制不同阶段的动作电位的产生,降低心脏传导系统的兴奋性来发挥抗心律失常作用。此外,还有研究表明高乌甲素(LA)的抗心律失常作用还可能与钠离子通道的拮抗以及乙酰胆碱和甘氨酸转运蛋白神经递质的参与有关。此外,高乌甲素(LA)还具有其它多种药理活性,例如镇痛、局部麻醉、降温、解热和抗炎消肿等。因此,高乌甲素(LA)有着良好的应用前景和巨大的开发潜力,值得对其进行深入的研究。

[0005] 目前,高乌甲素(LA)作为心律失常药物在中亚国家已临床使用,在我国也作为镇痛药物临床上使用多年,但遗憾的是,LA在临床使用中有很强的毒性,且存在发热、过敏等副作用,此外,高乌甲素(LA)还存在水溶性差,生物利用度低,镇痛活性起效慢等缺陷,限制了高乌甲素(LA)临床的进一步应用。因此,对高乌甲素(LA)进行结构修饰研究,开发具有高活性、低毒性、高水溶性和高生物利用度的高乌甲素(LA)衍生物具有重要的意义。

发明内容

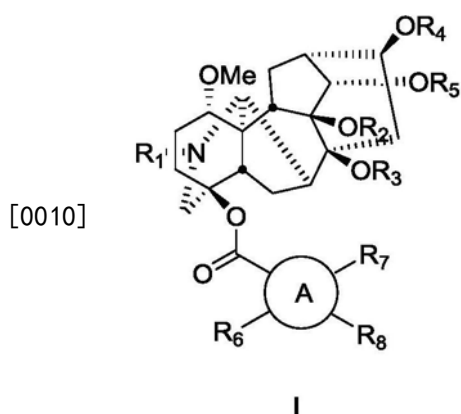
[0006] 本发明的一个目的是提供由通式(I)表示的一类高乌甲素类化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体,以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物。

[0007] 本发明的另一个目的是提供通式(I)化合物的制备方法。

[0008] 本发明的再一个目的是提供通式(I)化合物在制备治疗心脑血管和疼痛相关疾病的药物中的应用。

[0009] 本发明所述的一种具有式结构I的高乌甲素衍生物,其特征在于该衍生物为对映

异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物：



[0011] 其中, R_1 分别独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的芳基、取代的芳基烷基、取代的芳杂烷基、芳取代的杂基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基、取代的芳杂并C3-C10环烷基、取代的桥环基、取代的芳并C3-C10杂环烷基、取代的芳杂并C3-C10杂环基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的C1-C8直链或支链烷基磺酰基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基酰基、取代的芳基磺酰基、取代的芳氧羰基、取代的芳杂酰基、取代的芳杂磺酰基或取代的芳杂氧羰基, 所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基；

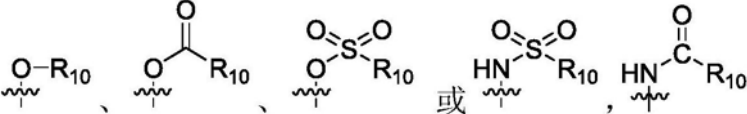
[0012] 或 R_1 分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基、芳基、芳基烷基、芳杂烷基、芳杂基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基、芳杂并C3-C10环烷基、桥环基、芳并C3-C10杂环烷基、芳杂并C3-C10杂环基、C1-C8直链或支链烷基酰基、C1-C8直链或支链烷基磺酰基、C1-C8烷氧羰基、芳基酰基、芳基磺酰基、芳氧羰基、芳杂酰基、芳杂磺酰基或芳杂氧羰基；

[0013] R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基、取代的C1-C8直链或支链烷基磺酰基、取代的芳基磺酰基、取代的芳杂磺酰基、取代的芳基羰基、取代的C1-C8直链或支链烷胺甲酰基、取代的芳胺甲酰基或芳杂胺甲酰基, 所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基；

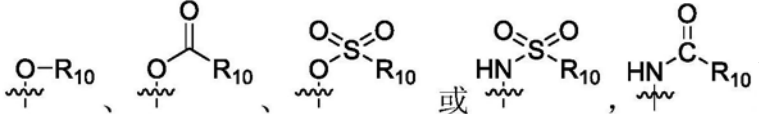
[0014] 或 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基、C1-C8直链或支链烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳杂磺酰基、芳基羰基、C1-C8直链或支链烷胺甲酰基、芳胺甲酰基或芳杂胺甲酰基；

[0015] R_2 和 R_3 还选自 , R_9 选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基、取代的芳杂烷基、取代的芳基、取代的芳杂基, 所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基；

[0016] 或 R_2 和 R_3 还选自  R_9 选自C1-C8直链或支链烷基、芳烷基、芳杂烷基、芳基、芳杂基；

[0017] R_6 不存在或选自  其中 R_{10} 分

别独立地选自H、氨基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基胺基、取代的芳基、取代的芳杂基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基、取代的桥环基、取代的芳并C3-C10杂环烷基或取代的杂芳并C3-C10杂环基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基；

[0018] 或 R_6 选自  其中 R_{10} 分别独立

地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基胺基、芳基、芳杂基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基、桥环基、芳并C3-C10杂环烷基或杂芳并C3-C10杂环基；

[0019] R_7 、 R_8 分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、硝基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的碳酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基或取代的芳杂基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、碳酰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基；

[0020] R_7 、 R_8 分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、硝基、氰基、氨基、胺基、羟基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺酰基、C1-C8烷氧基、C1-C8烷氧羰基、芳基、芳杂基；

[0021] 环A选自芳基、芳杂基；

[0022] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物，该衍生物对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物；

[0023] 其中， R_1 分别独立地选自氢、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的芳基烷基、取代的芳杂烷基、取代的C3-C10环烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的C1-C8直链或支链烷基磺酰基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基酰基、取代的芳基磺酰基、取代的芳氧羰基、取代的芳杂酰基、取代的芳杂磺酰基或取代的芳杂氧羰基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基；

[0024] 或 R_1 分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基、芳基烷基、芳杂烷基、C3-C10环烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、C1-C8直链或支链烷基磺酰基、C1-C8烷氧羰基、芳基酰基、芳基磺酰基、芳氧羰基、芳杂酰基、芳杂磺酰基或芳杂氧羰基；

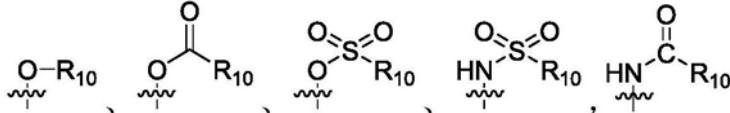
[0025] R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链

烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基、取代的芳基羰基、取代的C1-C8直链或支链烷胺甲酰基、取代的芳胺甲酰基或取代的芳杂胺甲酰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

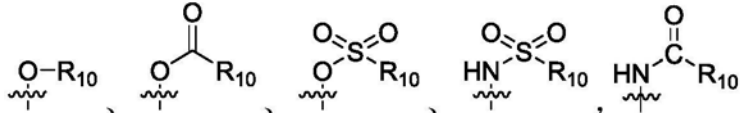
[0026] 或R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基、芳基羰基、C1-C8直链或支链烷胺甲酰基、芳胺甲酰基或芳杂胺甲酰基;

[0027] R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基、取代的芳杂烷基、取代的芳基、取代的芳杂基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

[0028] 或R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、C1-C8直链或支链烷基、芳烷基、芳杂烷基、芳基或芳杂基;

[0029] R₆不存在或选自  其中R₁₀分别

独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基、取代的C1-C8直链或支链炔基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基或取代的桥环基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

[0030] 或R₆选自  其中R₁₀分别独立

地选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基、C1-C8直链或支链炔基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基或桥环基;

[0031] R₇、R₈分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的碳酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基、取代的芳基或取代的芳杂基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、碳酰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷胺基、卤素取代的C1-C8烷胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

[0032] 或R₇、R₈分别独立地选自H、胺基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺酰基、C1-C8烷氧基、C1-C8烷氧羰基、芳基或芳杂基;

[0033] 环A选自芳基或芳杂基。

[0034] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物,该衍生物对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物;

[0035] 其中R₁分别独立地选自氢、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支

链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的C3-C10环烷基或取代的C1-C8直链或支链烷基酰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

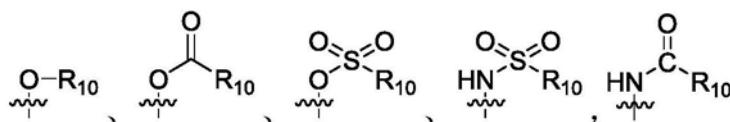
[0036] 或R₁分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基、C3-C10环烷基或C1-C8直链或支链烷基酰基;

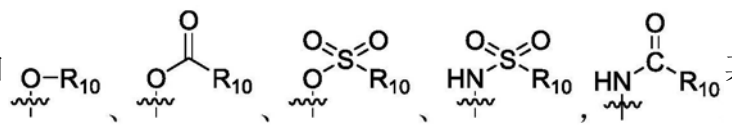
[0037] R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基或芳基羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

[0038] 或R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基或芳基羰基;

[0039] R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基、取代的芳杂烷基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

[0040] 或R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、C1-C8直链或支链烷基、芳烷基或芳杂烷基;

[0041] R₆不存在或选自  其中R₁₀分别独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链羰基、取代的C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

[0042] 或R₆选自  其中R₁₀分别独立地选自H、C1-C8直链或支链烷基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链羰基、C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基;

[0043] R₇、R₈分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的碳酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基,所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、碳酰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代的C1-C8烷氧基、C1-C8烷基胺基、卤素取代的C1-C8烷基胺基、酰氨基或C1-C8烷氧羰基;

[0044] 或R₇、R₈分别独立地选自H、胺基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺

酰基、C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基；

[0045] 环A选自芳基或芳杂基；

[0046] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物，该衍生物对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物；

[0047] 其中，R₁分别独立地选自氢、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烯基烷基、取代的C1-C8直链或支链炔基烷基、取代的C3-C10环烷基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、C1-C8烷氧基、氰基或酰氨基；

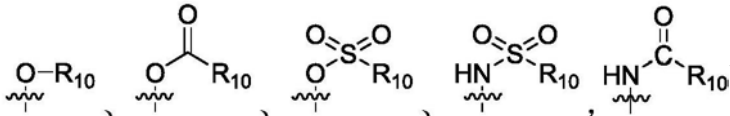
[0048] 或R₁分别独立地选自C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烯基烷基、C1-C8直链或支链炔基烷基或C3-C10环烷基；

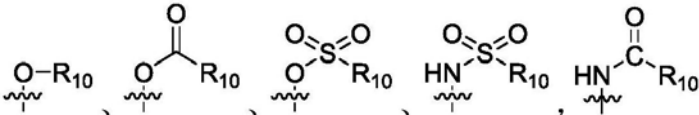
[0049] R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C1-C8直链或支链烷基酰基、取代的芳基酰基、取代的芳杂基酰基或取代的芳基羰基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、氰基、烷氧基或酰氨基；

[0050] 或R₂、R₃、R₄和R₅分别选自H、C1-C8直链或支链烷基、C1-C8直链或支链烷基酰基、芳基酰基、芳杂基酰基或芳基羰基；

[0051] R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的芳烷基或取代的芳杂烷基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、氰基、烷氧基或酰氨基；

[0052] 或R₂和R₃还选自 , 其中R₉可选自H、C1-C8直链或支链烷基、芳烷基或芳杂烷基；

[0053] R₆不存在或选自  其中R₁₀分别独立地选自H、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的C3-C10环烷基、取代的芳并C3-C10环烷基或取代的桥环基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、烷氧基、卤素取代的烷氧基、酰氨基或烷氧羰基；

[0054] 或R₆选自  其中R₁₀分别独立地选自H、C1-C8直链或支链烷基、C3-C10环烷基、芳并C3-C10环烷基或桥环基；

[0055] R₇、R₈分别独立地选自H、羟基、卤素、羧基、氰基、氨基、取代的氨基、取代的羰基、取代的C1-C8直链或支链烷基、取代的酰基、取代的酰胺基、取代的磺酰基、取代的C1-C8烷氧基、取代的C1-C8烷氧羰基，所述取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、羧基、羰基、硝基、氰基、磺酰基、氨基、C1-C8烷氧基、卤素取代烷氧基、烷胺基、卤素取代烷胺基、酰氨基或烷氧羰基；

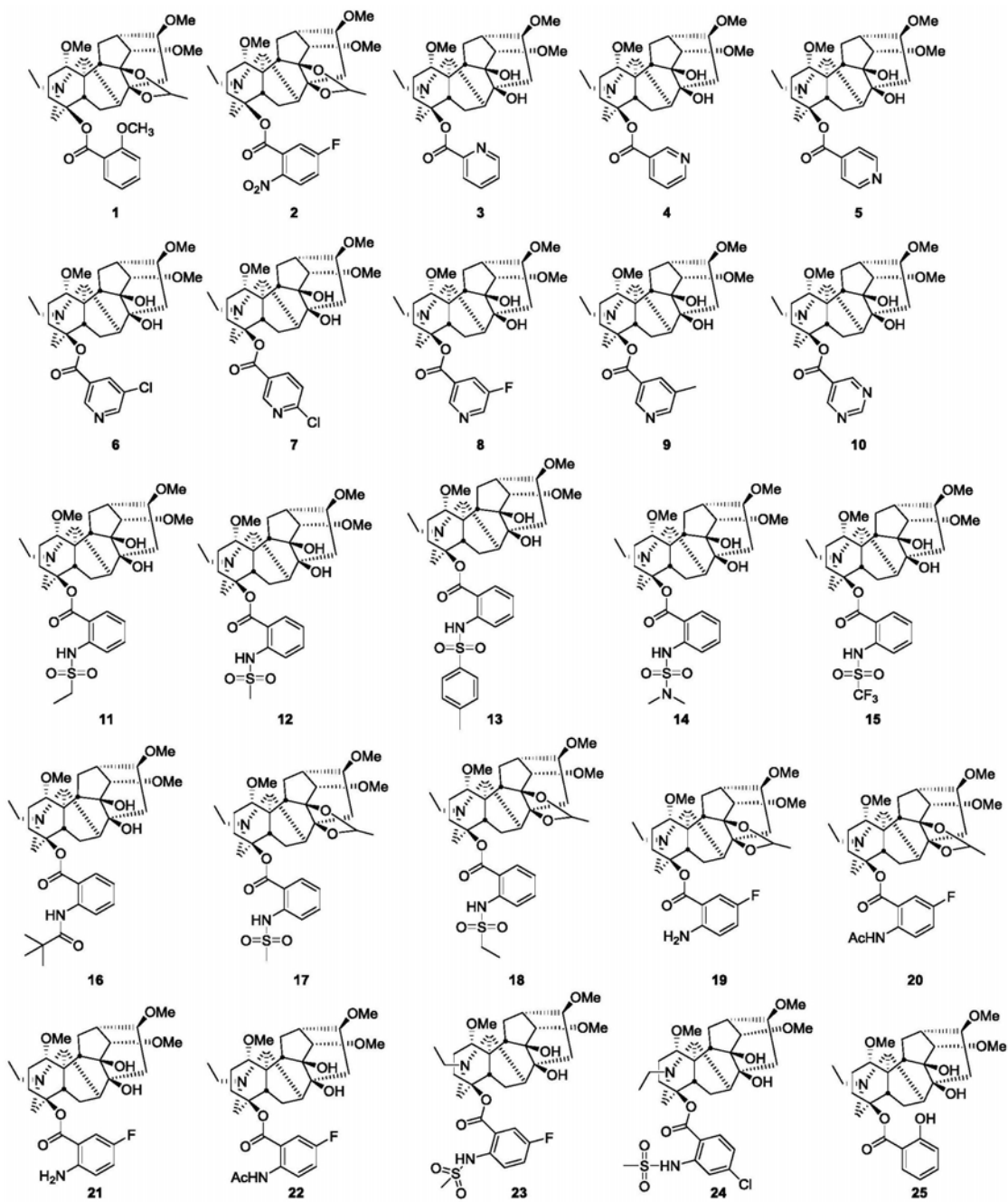
[0056] 或R₇、R₈分别独立地选自H、胺基、羰基、C1-C8直链或支链烷基、碳酰基、酰胺基、磺酰基、C1-C8烷氧基或C1-C8烷氧羰基；

[0057] 环A选自芳基或芳杂基。

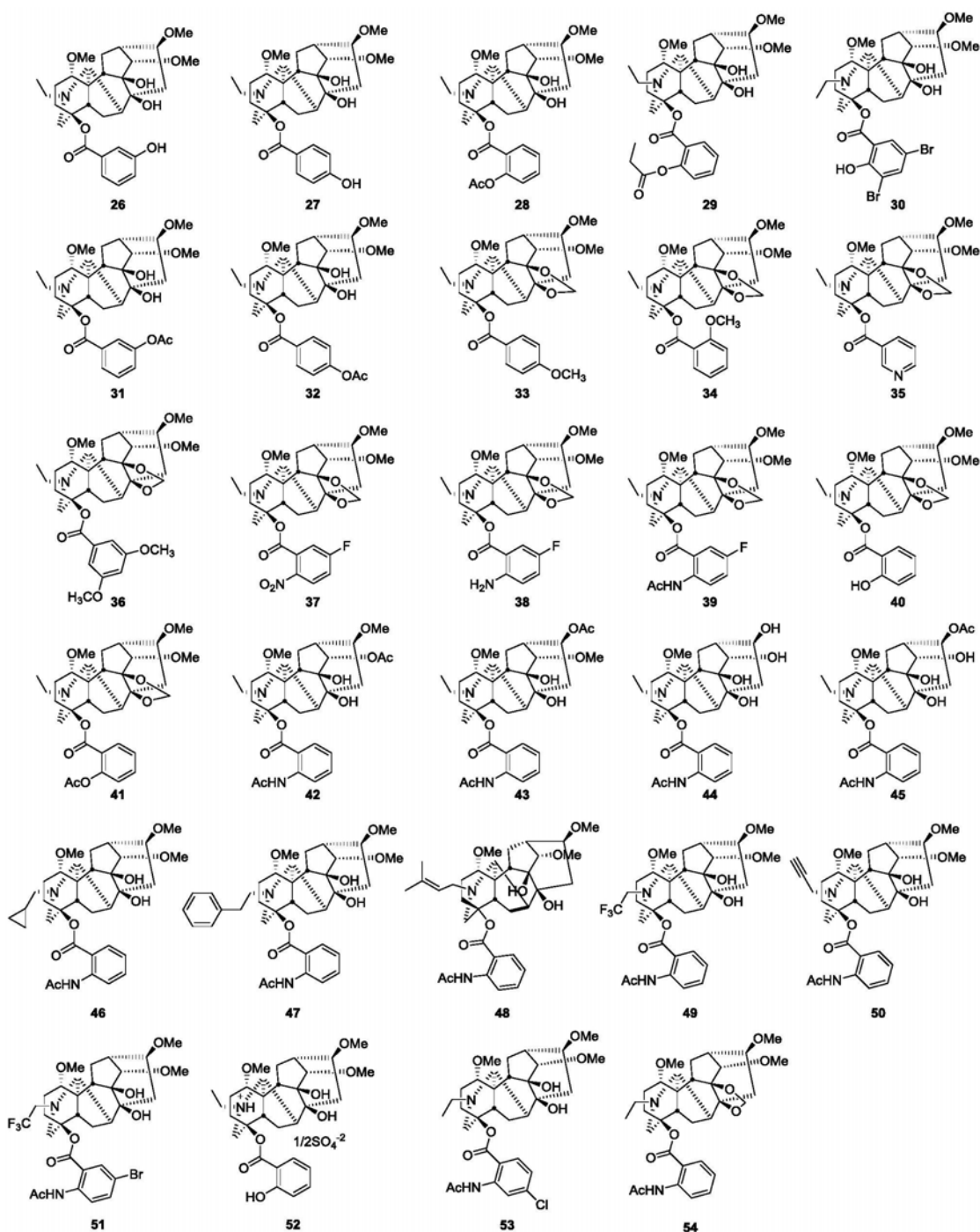
[0058] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物，该衍生物，对映异构体、非对映异构体、外消旋体及其混合物以及其药学上可接受的无机或有机盐、晶型及溶剂合物，所示结构式I选

自如下化合物:

[0059]



[0060]



[0061] 其中:

[0062] 化合物1为: (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲氧基)]苯甲酸酯;

[0063] 化合物2为: (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(硝基)-5-(氟)]苯甲酸酯;

[0064] 化合物3为: (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(2)-吡啶甲酸酯;

[0065] 化合物4为: (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(3)-吡啶甲酸酯;

[0066] 化合物5为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(4)-吡啶甲酸酯;

[0067] 化合物6为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(5-氯-3-)吡啶甲酸酯;

[0068] 化合物7为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(2-氯-5-)吡啶甲酸酯;

[0069] 化合物8为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(5-氯-3-)吡啶甲酸酯;

[0070] 化合物9为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(5-甲基-3-)吡啶甲酸酯;

[0071] 化合物10为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(5)嘧啶甲酸酯;

[0072] 化合物11为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯;

[0073] 化合物12为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯;

[0074] 化合物13为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(对甲苯磺酰氨基)]苯甲酸酯;

[0075] 化合物14为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(N,N-二甲基磺酰氨基)]苯甲酸酯

[0076] 化合物15为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(三氟磺酰氨基)]苯甲酸酯;

[0077] 化合物16为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(异丁酰氨基)]苯甲酸酯;

[0078] 化合物17为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯;

[0079] 化合物18为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯;

[0080] 化合物19为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0081] 化合物20为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-8, 9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0082] 化合物21为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0083] 化合物22为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0084] 化合物23为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(甲磺酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0085] 化合物24为: (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-

(甲磺酰氨基)-4-(氯)]苯甲酸酯;

[0086] 化合物25为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(羟基)]苯甲酸;

[0087] 化合物26为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[3-(羟基)]苯甲酸酯;

[0088] 化合物27为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[4-(羟基)]苯甲酸酯;

[0089] 化合物28为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氧基)]苯甲酸酯;

[0090] 化合物29为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(丙酰氧基)]苯甲酸酯;

[0091] 化合物30为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(羟基)-3,5-二溴]苯甲酸酯;

[0092] 化合物31为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[3-(乙酰氧基)]苯甲酸酯;

[0093] 化合物32为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[4-(乙酰氧基)]苯甲酸酯;

[0094] 化合物33为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[4-(甲氧基)]苯甲酸酯;

[0095] 化合物34为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(甲氧基)]苯甲酸酯;

[0096] 化合物35为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇3-吡啶甲酸酯;

[0097] 化合物36为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-(3,5-二甲氧基)苯甲酸酯;

[0098] 化合物37为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇[2-(硝基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0099] 化合物38为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇[2-(胺基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0100] 化合物39为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯;

[0101] 化合物40为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(羟基)]苯甲酸酯;

[0102] 化合物41为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氧基)]苯甲酸酯;

[0103] 化合物42为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,16-二甲氧-14-乙酰氧基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯;

[0104] 化合物43为:(1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14-二甲氧-16-乙酰氧基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯;

[0105] 化合物44为：(1a,14a,16β)-20-乙基-1-甲氧-14,16-二羟基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯；

[0106] 化合物45为：(1a,14a,16β)-20-乙基-1-甲氧-14-羟基16-乙酰氧基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯；

[0107] 化合物46为：(1a,14a,16β)-20-环丙烷基甲基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯；

[0108] 化合物47为：(1a,14a,16β)-20-乙基苯-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯；

[0109] 化合物48为：(1a,14a,16β)-20-(3,3-二甲基)烯丙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯；

[0110] 化合物49为：(1a,14a,16β)-20-三氟甲基乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯；

[0111] 化合物50为：(1a,14a,16β)-20-丙炔-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯；

[0112] 化合物51为：(1a,14a,16β)-20-三氟甲基乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基-5-溴)]苯甲酸酯；

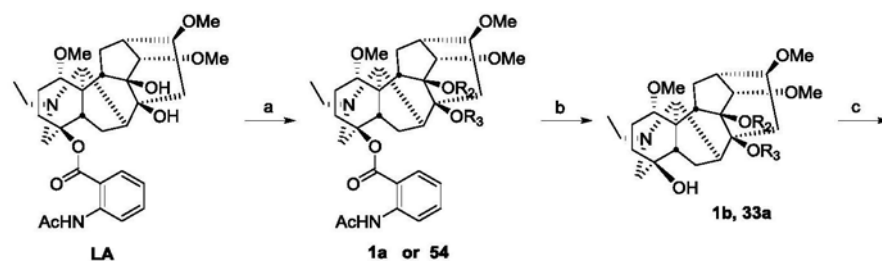
[0113] 化合物52为：(1a,14a,16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰氨基)]苯甲酸硫酸盐；

[0114] 化合物53为：(1a,14a,16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)-4-(氯)]苯甲酸酯；

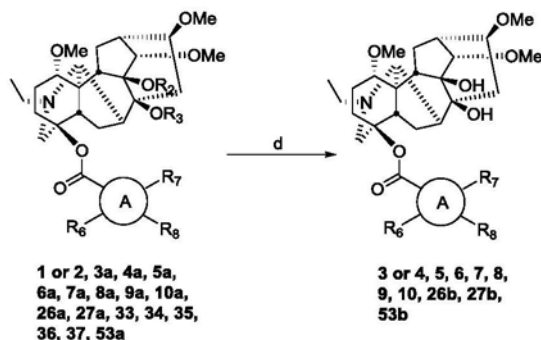
[0115] 化合物54为：(1a,14a,16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯。

[0116] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物的制备方法,该方法包含六种的制备方法,其中方法一,按下列步骤进行：

[0117] 当原料为高乌甲素时,式I化合物的制备方法：



[0118]



[0119] a、取高乌甲素,加入溶剂甲苯,加入乙醛缩二甲醇或二乙氧基甲烷,再加入对甲苯

磺酸搅拌加热回流3.5小时,温度110℃,反应完成后,减压蒸干溶剂甲苯,加入饱和碳酸氢钠溶液,用二氯甲烷萃取,干燥,浓缩,柱层析得到中间体1a或化合物54;

[0120] b、取步骤a得到的中间体1a或54溶于乙醇和水混合溶剂中,加入NaOH,搅拌加热,温度60℃,2小时后反应完全,蒸干溶剂,用CH₂Cl₂萃取3次,干燥,浓缩,柱层析得到中间体1b或中间体33a;

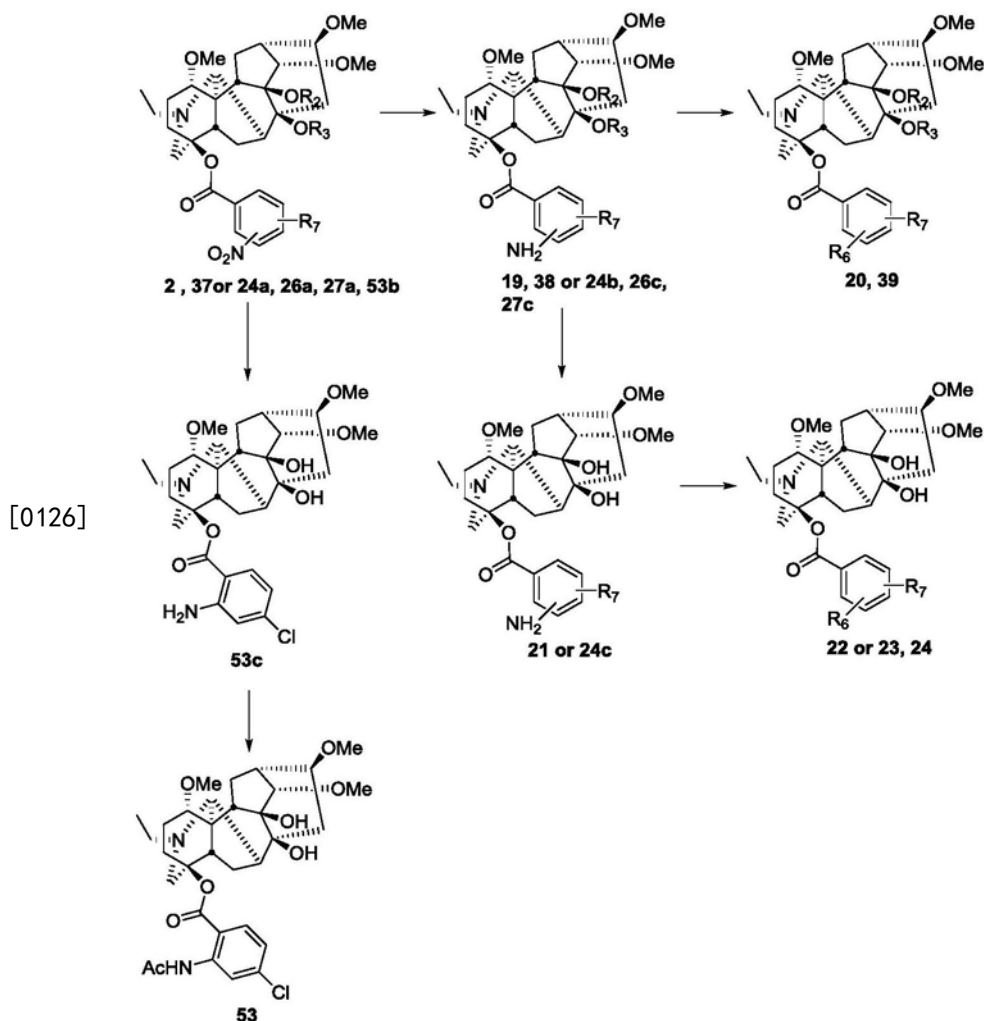
[0121] c、无水无氧条件下,取步骤b得到的中间体1b,加入溶剂二氯甲烷,随后加入三乙胺和4-二甲氨基吡啶,冰浴条件下,加入邻甲氧基苯甲酰氯、5-氟-2-硝基苯甲酰氯、吡啶-2-甲酰氯、烟酰氯、异烟酰氯、5-氯烟酰氯,6-氯烟酰氯,5-氟烟酰氯,5-甲基烟酰氯,5-嘧啶甲酰氯、2-硝基-4-氯苯甲酰氯、3-硝基苯甲酰氯或4-硝基苯甲酰氯,N₂保护,温度40℃加热回流5h,加水淬灭,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,水洗,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析得到化合物1、化合物2、中间体3a、中间体4a、中间体5a、中间体6a、中间体7a、中间体8a、中间体9a、中间体10a、中间体24a、中间体26a、中间体27a或中间体53a;

[0122] 或取中间体33a加入溶剂二氯甲烷,随后加入三乙胺和4-二甲氨基吡啶,冰浴条件下,加入对甲氧基苯甲酰氯、邻甲氧基苯甲酰氯、烟酰氯、3,5-二甲氧基苯甲酰氯或5-氟-2-硝基苯甲酰氯,得化合物33-37;

[0123] 或取取中间体1b,置于封管,加入磁子,4-二甲氨基吡啶,再依次加入三乙胺及无水二氯甲烷,置换氮气,加入4-氯-2-硝基苯甲酰氯,温度70℃搅拌10小时,饱和碳酸氢钠淬灭反应,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得到中间体53a;

[0124] d、将中间体3a、4a、5a、6a、7a、8a、9a、10a、26a、27a或53a置于圆底烧瓶,加入2M盐酸,加热至温度70℃搅拌1小时,降至室温,加碳酸钠固体调至pH=9,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得到化合物3-10,中间体26b、27b和53b;

[0125] 方法二,按下列步骤进行:



[0127] a、将化合物2或化合物37或中间体24a、中间体26b、中间体27b、中间体53b置于甲醇和水10:1的溶液中,通过锌粉盐酸体系还原,1小时后用饱和NaHCO₃中和,并加少量Na₂CO₃固体至pH=9-10,过滤,用二氯甲烷洗,收集滤液干燥浓缩,有机相干燥浓缩,柱层析得到化合物19和38,中间体24b、26c、27c或53c;

[0128] b、将步骤a得到的化合物19或38二氯溶于甲烷中,加入乙酰氯,三乙胺,室温搅拌3小时后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,有机相干燥浓缩,柱层析纯化得到化合物20或39;

[0129] c、将步骤a得到的中间体53c溶于吡啶,温度0℃下加入乙酰氯,升至室温反应1小时后,饱和碳酸氢钠淬灭反应,二氯甲烷萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得化合物53;

[0130] d、将步骤a得到的化合物19或24b在稀盐酸中热至70℃搅拌1小时,降至室温,加碳酸钠固体调至pH=9,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得到化合物21或中间体24c;

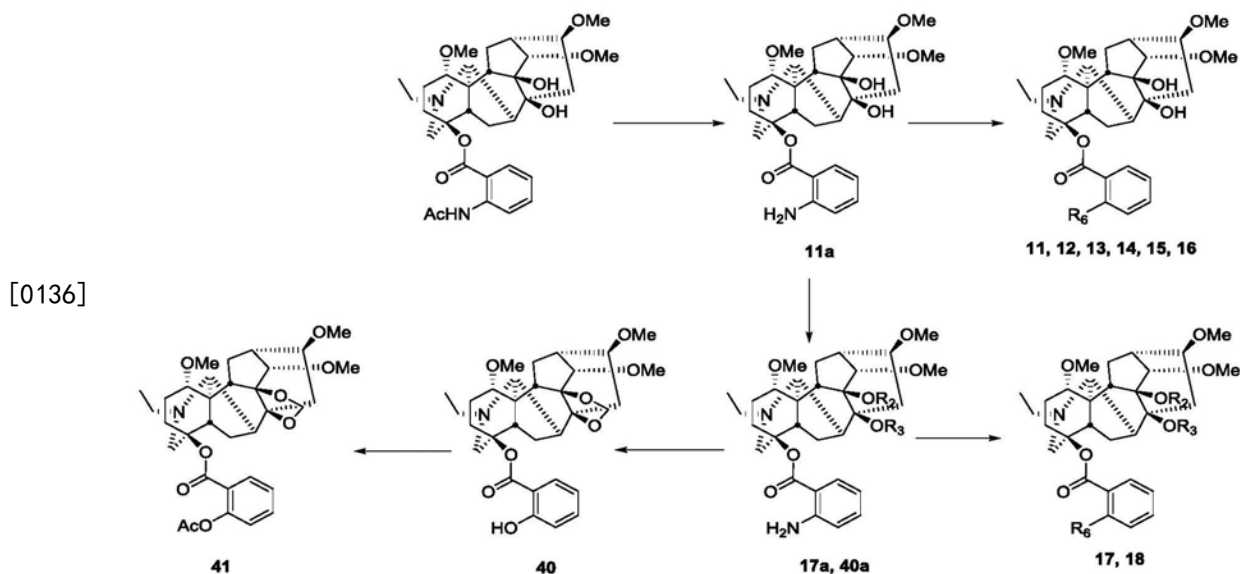
[0131] e、化合物21在二氯甲烷中,三乙胺做碱的条件下与乙酰氯发生反应得到化合物22;

[0132] 或化合物21在吡啶中与甲磺酰氯发生反应得到化合物23;

[0133] 或中间体24c在吡啶中与甲磺酰氯发生反应得到化合物24;

[0134] 方法三,按下列步骤进行:

[0135] 以高乌甲素为原料,式I化合物制备方法:



[0137] a、将高乌甲素在酸性条件下脱除乙酰基,得到中间体11a,其溶于吡啶,冰浴下滴加乙磺酰氯或甲基磺酰氯、对甲苯磺酰氯、N,N-二甲基磺酰氯、三氟甲磺酰氯或特戊酰氯,室温搅拌3小时后,加水淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩,柱层析得到化合物11-16;

[0138] b、将步骤a得到的化合物11溶于甲苯,加入乙醛缩二甲醇或甲醛缩二乙醇和对甲苯磺酸搅拌加热回流3.5小时,温度110℃,反应完成后,减压蒸干甲苯,加入饱和碳酸氢钠溶液,用二氯甲烷萃取,干燥,浓缩,柱层析得到中间体17a或40a;

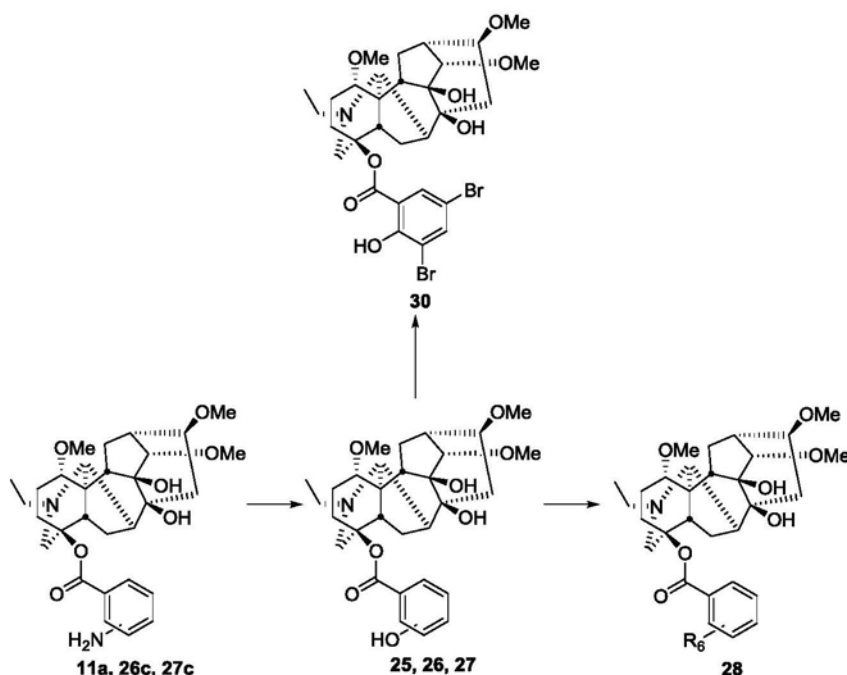
[0139] c、将中间体17a溶于吡啶,冰浴下滴加甲磺酰氯或乙基磺酰氯,室温搅拌3小时后,乙酸乙酯萃取,加水洗,有机相干燥浓缩,柱层析得到化合物17-18;

[0140] d、将步骤a得到的中间体40a溶于体积比水:硫酸=10:1的溶液中,在温度0℃下加亚硝酸钠,1小时后加热至温度80℃,反应1.5小时,再用NaHCO₃饱和溶液中和至弱碱性,再用二氯甲烷萃取,柱层析得到化合物40;

[0141] e、将化合物40溶于吡啶,加入乙酸酐,室温搅拌20小时,加饱和碳酸氢钠淬灭,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得化合物41;

[0142] 方法四,按下列步骤进行:

[0143]



[0144] a、将中间体11a或中间体26c-27c溶于体积比水:硫酸=10:1的溶液中,在温度0℃下加亚硝酸钠,1小时后加热至温度80℃反应1.5小时,用NaHCO₃饱和中和至弱碱性,再用二氯甲烷萃取,柱层析得到化合物25-27;

[0145] b、将步骤a得到的化合物25-27溶于二氯甲烷中,加入乙酰氯,三乙胺,室温搅拌3小时后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,有机相干燥浓缩,柱层析纯化得到化合物28和31-32;

[0146] 或将化合物25溶于吡啶,加入丙酸酐,室温搅拌过夜,二氯甲烷萃取,水洗,有机相干燥浓缩,柱层析纯化得到化合物29;

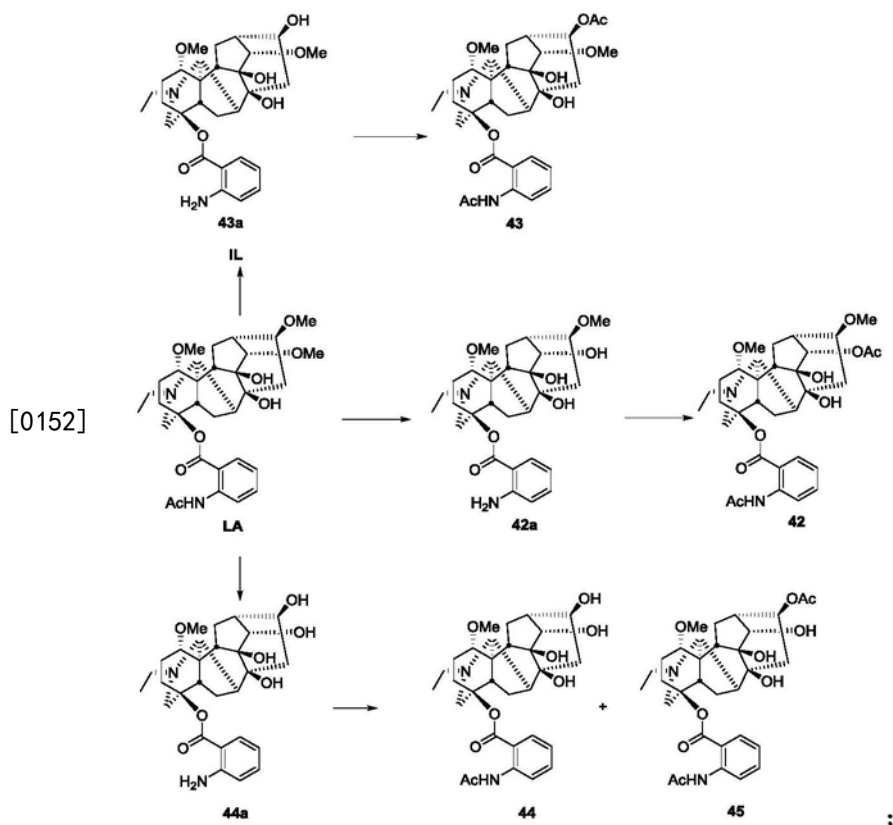
[0147] 或将化合物25溶于浓盐酸,将液溴和浓盐酸的混合液加入其中,室温搅拌,2小时后冰浴下将反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液中,调成碱性,用DCM萃取,干燥浓缩柱层析得化合物30;

[0148] 或将化合物25和硫酸加入蒸馏水中,搅拌24h后用氯仿萃取,水溶液里加丙酮,再蒸干溶剂得到粗品高乌甲素硫酸盐,用乙醇重结晶得到化合物52;

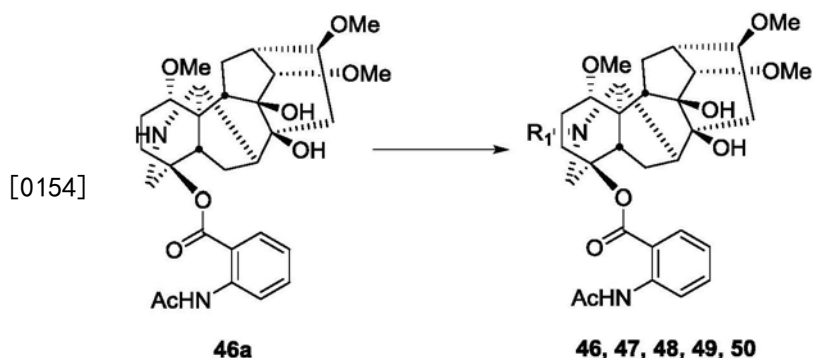
[0149] 方法五,按下列步骤进行:

[0150] 当原料为高乌甲素时,式I化合物制备方法:

[0151] 将高乌甲素溶于浓盐酸,回流2h,用碳酸钠固体调pH弱碱性,过滤,水洗,干燥柱层析得到中间体42a-44a,将中间体42a-44a分别加入吡啶做溶剂,加入乙酸酐,室温搅拌24小时,饱和碳酸氢钠溶液淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析得到化合物42-45;



[0153] 方法六,按下列步骤进行:



[0155] a、将中间体46a与溶于N,N-二甲基甲酰胺,加入碳酸钾和溴甲基环丙烷或β-溴代乙基苯,温度75℃反应2小时,加水淬灭,用二氯甲烷萃取、干燥、浓缩得到化合物46-47;

[0156] 或将中间体46a溶于乙腈,冰浴下加入碘化钠、碳酸铯和3,3-二甲基烯丙基溴,温度40℃搅拌,3小时反应完全,加水淬灭,二氯甲烷萃取,柱层析得化合物48;

[0157] 或将中间体46a溶于四氢呋喃,加入二异丙基乙级胺,加入三氟甲磺酰酯,室温搅拌3小时,加水淬灭反应,二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除溶剂,柱层析得化合物49;

[0158] 或将化合物46a溶于N,N-二甲基甲酰胺,加入三乙胺,滴加炔丙基溴,室温搅拌3小时,加水,乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩柱层析分离得化合物50;

[0159] b、将浓盐酸加入化合物49中,滴加液溴,室温搅拌2小时,将反应液调节至弱碱性,有固体析出,过滤,干燥,得到化合物51。

[0160] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物的药物组合物,所述的通式(I)所示的化合

物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0161] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物在制备治疗心脑血管类的药物中的用途。

[0162] 其中所述的心脑血管类为心律失常、心率衰竭、心绞痛、心机缺血、心肌损伤或心肌梗塞。

[0163] 所述的具有式结构I的高乌甲素衍生物在制备治疗轻度、中度和重度疼痛药物中的用途。

[0164] 本发明所述的一种高乌甲素衍生物及其制备方法和用途,提供的化合物和衍生物可以根据TUPAC (国际纯粹化学与应用化学联合会) 或CAS (化学文摘服务社, Columbus, OH) 命名系统命名。

[0165] 关于本发明所使用的专业术语的定义:除非另有说明,本发明中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语;对于本发明没有具体定义的术语,应该根据公开的内容或上下文,给出本领域技术人员能够给与它们的含义。“取代”是指分子中的氢原子被其他不同的原子或分子所替换。

[0166] 碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示,例如,C1-C8烷基指的包含1-8个碳原子的烷基,换句话说C1-C8烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等,C8-C20烷基是指包含8-20个碳原子的烷基,即辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基及其它。

[0167] 环烷基指的是:含脂肪族环结构的化合物,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基及其它。

[0168] 杂环烷基是指:含有1-3的选自N、O、S的杂原子的环烷基,如四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基以及哌嗪基。

[0169] 芳基指的是:单环或多环化合物,如苯、萘、蒽、茚和菲。

[0170] 芳杂基指的是:含有1-3个选自N、O、S的杂原子的芳基,如单环或多环的呋喃、噻吩、吡咯、哌嗪、恶唑、异恶唑、异噻二唑、噻唑、吡唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡啶、喹啉和异喹啉。

[0171] 芳并C3-C10环烷基是指:芳并环丙基、芳并环丁基、芳并环戊基、芳并环己基、芳并环庚基、芳并环辛基及其它。

[0172] 芳并C3-C10杂环烷基是指:芳并含有1-3个选自N、O、S的杂原子的C3~C10环烷基、芳并四氢吡啶基、芳并哌啶基、芳并吗啉基、芳并四氢呋喃基、芳并四氢噻吩基以及芳并哌嗪基。

[0173] 卤素包括氟,氯,溴和碘。

[0174] 术语药学上可接受的是指:载体、运载体、稀释剂、辅料和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容,并在生理上与受体相兼容。

[0175] 术语盐和可药用的盐是指:化合物或其立体异构体,与无机和/或有机酸和碱形成的酸式或碱式盐,也包括两性离子盐(内盐),还包括季铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到的,也可以是通过将上述化合物或其立体异构体,与一定数量的酸或碱适当进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集,或在溶剂蒸

发后回收而得到,或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或三氟乙酸盐。

[0176] 本发明所述的一种高乌甲素衍生物及其制备方法和用途,其有益效果为:

[0177] 合成的新型高乌甲素衍生物,丰富了二萜生物碱的结构,新的高乌甲素衍生物的抗心律失常和镇痛活性优于高乌甲素,且毒性小于高乌甲素,因此,新型高乌甲素衍生物有望被开发成为心脑血管和疼痛的治疗药物。

附图说明

[0178] 图1为本发明静脉给予乌头碱后心电图改变-室早图;

[0179] 图2为本发明静脉给予乌头碱后心电图改变-室速图;

[0180] 图3为本发明静脉给予乌头碱后心电图改变-室扑图;

[0181] 图4为本发明静脉给予乌头碱后心电图改变-室颤图;

[0182] 图5为本发明正常心电图;

[0183] 图6为本发明心电图J点抬高图;

[0184] 图7为本发明心电图二联律图;

[0185] 图8为本发明室扑图;

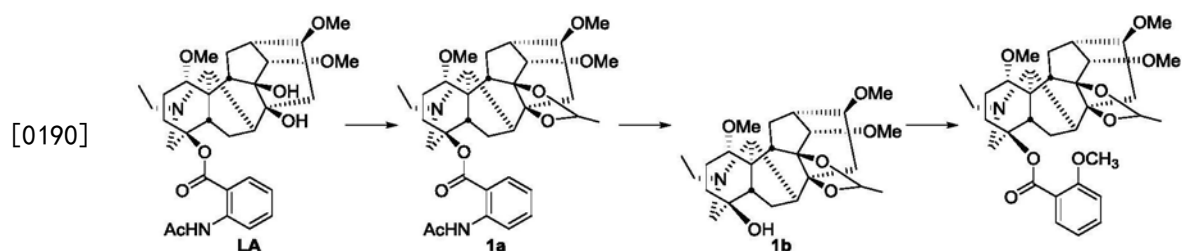
[0186] 图9为本发明马松染色检测受试药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌组织梗死率变化的影响,×200倍,n=6;

[0187] 图10为本发明苏木精-伊红染色(HE)检测受试药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌组织病理学变化的影响,×200倍,n=6。

具体实施方式

[0188] 实施例1

[0189] 按方法一制备(1a,14a,16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲氧基)]苯甲酸酯:



[0191] 取高乌甲素60mg (0.103mmol),加入溶剂甲苯4mL,加入乙醛缩二甲醇39mg (0.433mmol),对甲苯磺酸39mg (0.205mmol)搅拌加热回流3.5h,TLC监测原料反应完全,减压蒸干溶剂甲苯,加入饱和碳酸氢钠溶液,二氯甲烷萃取,干燥,浓缩,柱层析得到中间体1a,白色粉末(40mg,产率63.8%;

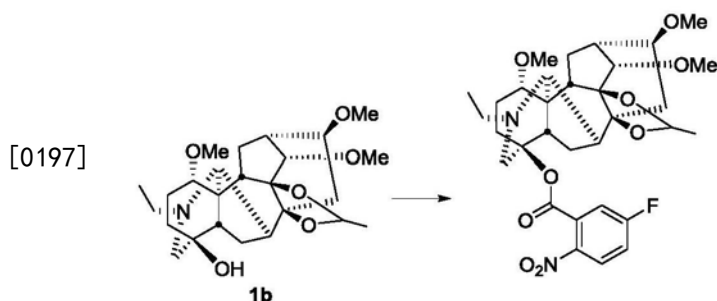
[0192] 取中间体1a 2g (3.27mmol)溶于乙醇5mL和1mL水溶液中,加入NaOH 327mg (8.18mmol),搅拌加热至60℃,2h后TLC监测原料反应完全,蒸干溶剂,用CH₂Cl₂萃取3次,干燥,浓缩,柱层析得到中间体1b 956mg,产率65.0%;

[0193] 无水无氧条件下,取中间体1b 193mg (0.429mmol),加入溶剂二氯甲烷2mL,再加入三乙胺130mg (1.29mmol)和4-二甲氨基吡啶5mg (0.045mmol),冰浴条件下,加入邻甲氧基苯甲酰氯85mg (0.498mmol),N₂保护,温度40℃加热回流5h,加水淬灭,用二氯甲烷萃取,合并有机相,水洗,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析得到170mg,收率67.8%的标题化合物1;

[0194] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 7.71 (dd, J=7.8, 1.9Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 4H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 6H), 1.48 (s, 2H), 1.38 (s, 3H). ESI-MS m/z 584.38 [M+H]⁺.

[0195] 实施例2

[0196] 按方法一制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(硝基)-5-(氟)]苯甲酸酯:



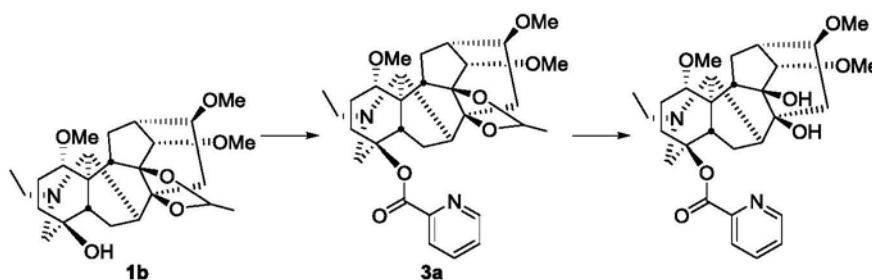
[0198] 参照实施例1的方法,由中间体1b和三乙胺、4-二甲氨基吡啶、5-氟-2-硝基苯甲酰氯制备得到140mg,收率35.2%的标题化合物2;

[0199] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.01 (q, J=5.2Hz, 1H), 3.58 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.66 (d, J=11.6Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.42 (d, J=5.2Hz, 3H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 164.43 (d, J=258.5Hz), 163.00, 143.36, 131.91 (d, J=8.0Hz), 126.66 (dd, J=9.4, 5.6Hz), 117.91 (dd, J=23.2, 6.3Hz), 116.65 (dd, J=25.3, 8.9Hz), 101.58 (d, J=11.3Hz), 88.93 (d, J=9.9Hz), 86.80, 86.23, 84.08, 83.09 (d, J=5.8Hz), 83.00, 60.00, 57.19 (d, J=5.3Hz), 56.62 (d, J=3.9Hz), 56.36 (d, J=4.6Hz), 55.35, 51.58, 48.96, 47.01, 46.59, 46.26, 38.61, 35.44, 30.93, 26.95, 26.43, 24.47, 18.81 (d, J=3.6Hz), 13.25. ESI-MS m/z 617.29 [M+H]⁺.

[0200] 实施例3

[0201] 按方法一制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(2)-吡啶甲酸酯:

[0202]



[0203] 参照实施例1的方法,由中间体1b与4-二甲氨基吡啶、三乙胺、2-吡啶甲酰氯制备得到中间体3a 180mg,72.9%;

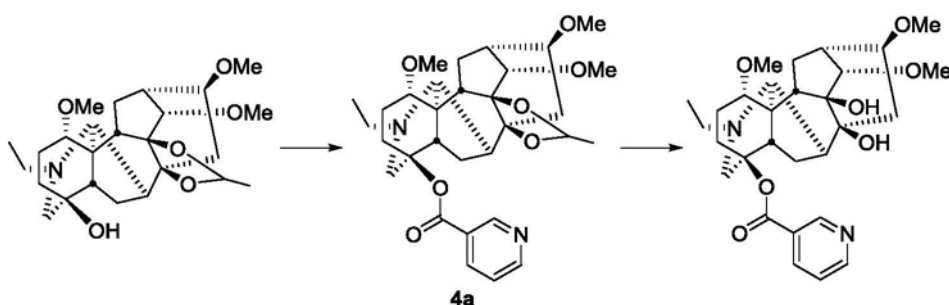
[0204] 将中间体3a (523mg,0.943mmol)置于25mL圆底烧瓶,加入2M盐酸4mL,加热至温度70℃搅拌1h,降至室温,加碳酸钠固体调至pH=9,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得到200mg,收率40.1%的标题化合物4;

[0205] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, J =4.6Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 3H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 4H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.03 (t, J =7.1Hz, 3H). ESI-MS m/z 529.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0206] 实施例4

[0207] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(3)-吡啶甲酸酯:

[0208]



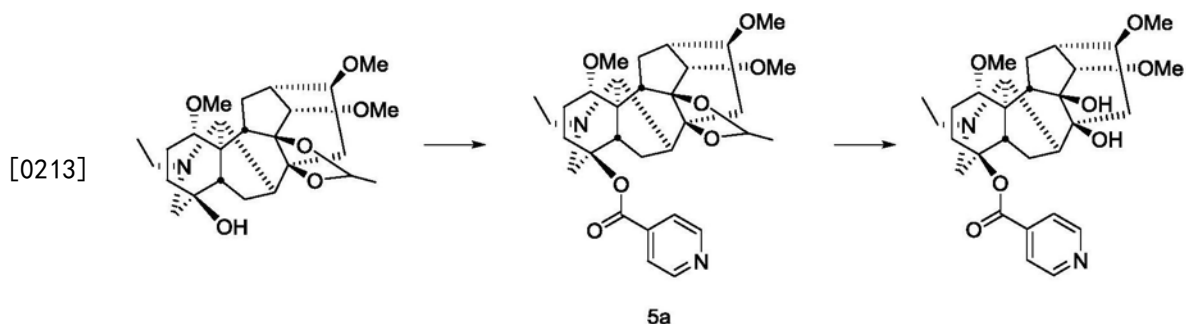
[0209] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、烟酰氯制备得到中间体4a,再由中间体4a制备得到170mg,收率84.9%的标题化合物4;

[0210] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, J =1.3Hz, 1H), 8.74 (dd, J =4.9, 1.8Hz, 1H), 8.20 (dt, J =8.0, 2.0Hz, 1H), 7.35 (ddd, J =8.0, 4.9, 1.0Hz, 1H), 3.62 (d, J =11.4Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (d, J =4.6Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (dd, J =10.3, 7.0Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.11 (dd, J =12.5, 4.4Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.60 (dd, J =15.1, 8.2Hz, 1H), 1.12 (t, J =7.1Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.07, 153.10, 150.84, 136.92, 127.14, 123.13, 90.14, 84.24, 84.18, 82.89, 78.55, 75.61, 61.54, 57.91, 56.50, 56.10, 55.46, 50.94, 49.81, 48.97, 48.54, 47.57, 44.83, 36.29, 31.86, 26.78, 26.23, 24.06, 13.50. ESI-MS m/z 529.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0211] 实施例5

[0212] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-

(4)-吡啶甲酸酯:

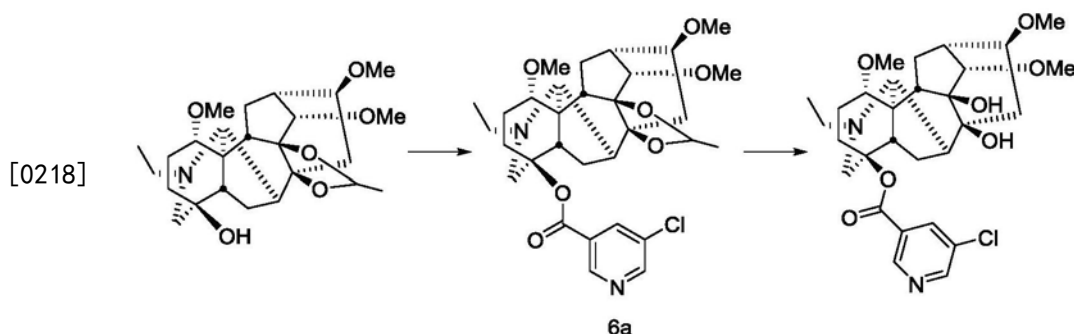


[0214] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、异烟酰氯制备得到中间体5a,再由中间体5a制备得到150mg,收率88.6%的标题化合物5;

[0215] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.58 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.42 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.74–2.59 (m, 2H), 2.60–2.42 (m, 4H), 2.43–2.33 (m, 3H), 2.31–2.21 (m, 2H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.08 (dd, $J=12.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.05–1.89 (m, 2H), 1.84–1.71 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=15.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.09 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 163.86, 150.46, 138.54, 122.76, 90.14, 84.59, 84.11, 82.88, 78.55, 75.60, 61.50, 57.92, 56.51, 56.09, 55.35, 50.97, 49.81, 48.95, 48.51, 47.57, 44.85, 36.31, 31.74, 26.77, 26.22, 24.05, 13.49. ESI-MS m/z 529.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0216] 实施例6

[0217] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-(5-氯-3-)吡啶甲酸酯:

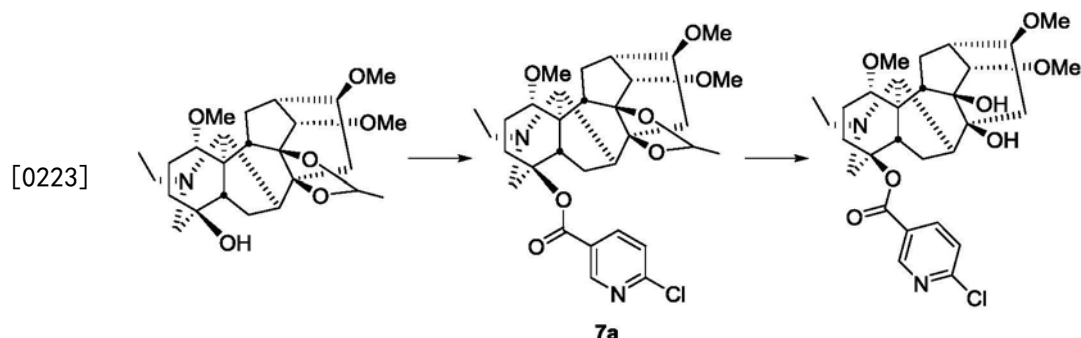


[0219] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、5-氯烟酰氯制备得到中间体6a,再由中间体6a制备得到109mg,收率73.5%的标题化合物6;

[0220] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.16 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.45 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (dd, $J=10.3, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.75–2.62 (m, 2H), 2.61–2.46 (m, 3H), 2.44–2.36 (m, 3H), 2.33–2.24 (m, 2H), 2.22–2.14 (m, 2H), 2.11 (dd, $J=12.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.07–1.92 (m, 2H), 1.88–1.75 (m, 1H), 1.57 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 162.86, 152.10, 148.49, 136.44, 132.00, 128.14, 90.11, 84.91, 84.04, 82.86, 78.52, 75.60, 61.51, 57.93, 56.52, 56.12, 55.40, 51.00, 49.78, 48.99, 48.40, 47.55, 44.86, 36.31, 31.79, 26.72, 26.22, 24.06, 13.46. ESI-MS m/z 563.54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0221] 实施例7

[0222] 按方法一制备 (1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(2-氯-5-)吡啶甲酸酯:

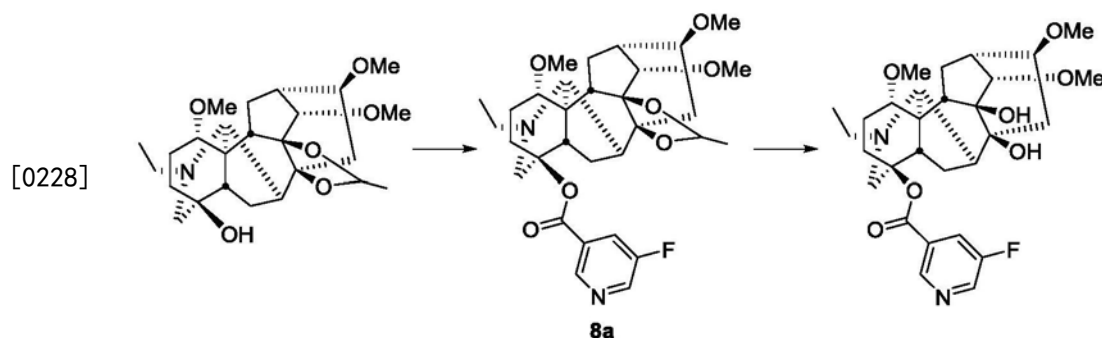


[0224] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、6-氯烟酰氯制备得到中间体7a,再由中间体7a制备得到110mg,收率68.8%的标题化合物7;

[0225] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (dd, $J=2.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=8.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.61-2.47 (m, 5H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.10 (dd, $J=12.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=14.6, 7.9\text{Hz}$, 1H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 163.21, 155.37, 151.14, 139.43, 126.11, 123.96, 90.12, 84.72, 84.10, 82.87, 78.54, 75.60, 61.51, 57.92, 56.51, 56.12, 55.40, 50.96, 49.78, 48.96, 48.47, 47.55, 44.86, 36.28, 31.84, 26.76, 26.21, 24.05, 13.49. ESI-MS m/z 563.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0226] 实施例8

[0227] 按方法一制备 (1a,14a,16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(5-氯-3-)吡啶甲酸酯:



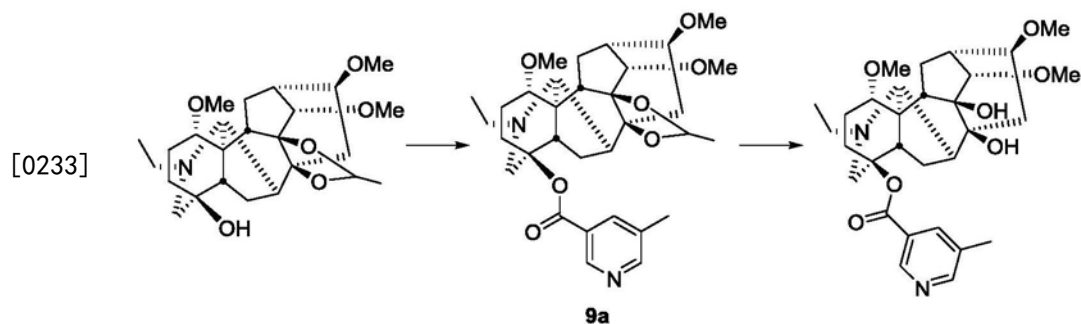
[0229] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、5-氟烟酰氯制备得到中间体8a,再由中间体8a制备得到76mg,收率82.0%的标题化合物8;

[0230] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (ddd, $J=8.6, 2.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.44 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=9.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.61-2.44 (m, 4H), 2.43-2.33 (m, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.10 (dd, $J=12.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=$

7.1Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 162.93, 159.04 (d, $J=258.0\text{Hz}$), 146.59 (d, $J=4.4\text{Hz}$), 141.79 (d, $J=23.0\text{Hz}$), 128.56 (d, $J=3.7\text{Hz}$), 123.45 (d, $J=19.1\text{Hz}$), 90.12, 84.90, 84.07, 82.87, 78.54, 75.60, 61.51, 57.92, 56.52, 56.12, 55.39, 50.99, 49.79, 48.98, 48.42, 47.57, 44.85, 36.30, 31.81, 26.74, 26.22, 24.07, 13.48. ESI-MS m/z 547.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0231] 实施例9

[0232] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(5-甲基-3-)吡啶甲酸酯:

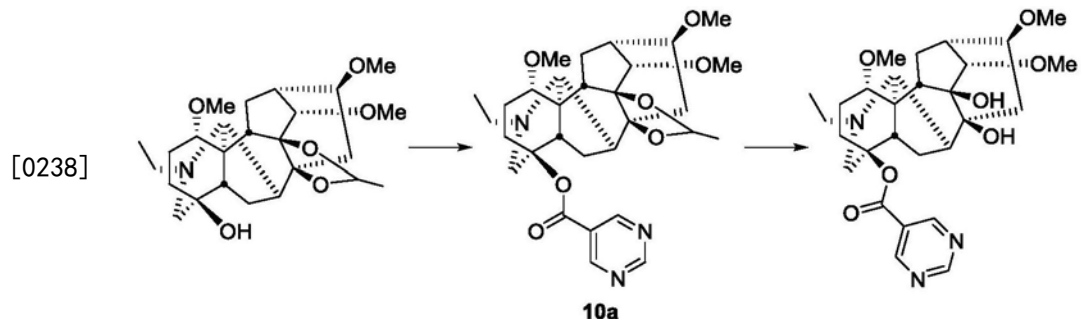


[0234] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、5-甲基烟酰氯制备得到中间体9a,再由中间体9a制备得到86mg,收率91.2%的标题化合物9;

[0235] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.98 (q, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (dd, $J=10.3, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.62-2.46 (m, 4H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.10 (dd, $J=12.6, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.60 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.34, 153.64, 148.10, 137.16, 132.84, 126.66, 90.13, 84.20, 84.07, 82.88, 78.55, 75.63, 61.55, 57.91, 56.50, 56.11, 55.45, 50.93, 49.81, 48.98, 48.56, 47.55, 44.85, 36.30, 31.85, 26.79, 26.24, 24.04, 18.24, 13.51. ESI-MS m/z 543.52 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0236] 实施例10

[0237] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-(5-嘧啶甲酸酯):



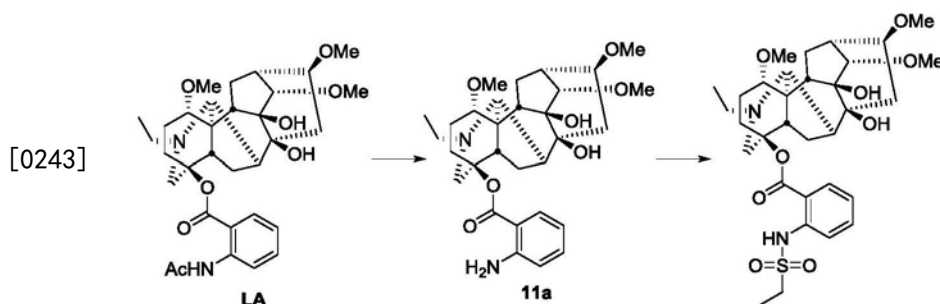
[0239] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、5-嘧啶甲酰氯制备得到中间体10a,再由中间体10a制备得到56mg,收率77.9%的标题化合物10;

[0240] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 3.60 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.55

(s, 1H), 3.44 (dd, $J=4.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (dd, $J=10.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.75–2.62 (m, 2H), 2.62–2.53 (m, 2H), 2.49 (dd, $J=14.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.44–2.35 (m, 3H), 2.34–2.25 (m, 2H), 2.23–2.14 (m, 2H), 2.11 (dd, $J=12.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.04–1.94 (m, 2H), 1.89–1.79 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 162.36, 161.23, 157.84, 125.18, 90.10, 85.31, 84.00, 82.86, 78.52, 75.57, 61.49, 57.93, 56.52, 56.12, 55.40, 51.02, 49.76, 48.97, 48.35, 47.57, 44.85, 36.28, 31.87, 26.73, 26.21, 24.07, 13.46. ESI-MS m/z 530.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0241] 实施例11

[0242] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇-4-[2-(乙磺酰氨基)]苯甲酸酯:



[0244] 将高乌甲素 (LA) 0.5g (0.855mmol) 溶于浓盐酸1mL和水3mL中, 温度80℃加热, 1h后 TLC检测反应完全, 将溶液调成碱性, 有白色固体析出, 过滤, 烘干, 母液用二氯甲烷萃取, 有机相干燥浓缩, 得到中间体11a 360 mg, 产率77.6%;

[0245] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (ddd, $J=8.5, 7.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.65–6.57 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.1, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.66–2.59 (m, 2H), 2.57–2.47 (m, 3H), 2.44 (dd, $J=13.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.35–2.25 (m, 4H), 2.25–2.14 (m, 3H), 2.07–1.96 (m, 2H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.70 (dd, $J=15.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H);

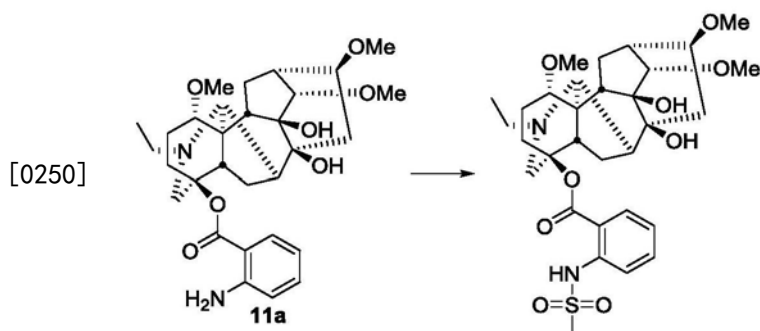
[0246] 将中间体11a 171mg, (0.315mmol) 溶于吡啶2mL, 冰浴下滴加乙磺酰氯49mg, (0.381mmol) 室温搅拌3h后, TLC检测反应完全, 乙酸乙酯萃取, 加水洗, 有机相干燥浓缩, 柱层析得到40mg, 收率20.0%的标题化合物11;

[0247] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dt, $J=8.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.21–3.12 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.74–2.62 (m, 2H), 2.62–2.46 (m, 4H), 2.45–2.34 (m, 3H), 2.34–2.24 (m, 2H), 2.20–2.15 (m, 2H), 2.10 (dd, $J=12.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.05–1.93 (m, 2H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.58 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.35 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 635.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0248] 实施例12

[0249] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇-4-[2-

(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯:

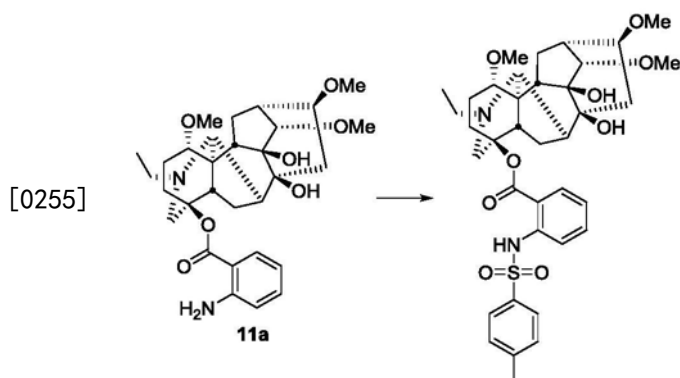


[0251] 参照实施例11的方法,由中间体11a和甲磺酰氯制备,得到白色固体52mg,收率46.3%的标题化合物12;

[0252] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.59 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.25 (m, 10H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.67-2.49 (m, 3H), 2.54-2.40 (m, 3H), 2.34-2.08 (m, 6H), 1.99 (ddd, $J=14.8, 12.0, 7.7\text{Hz}$, 1H), 1.85 (td, $J=13.1, 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.42 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 621.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0253] 实施例13

[0254] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(对甲苯磺酰氨基)]苯甲酸酯:

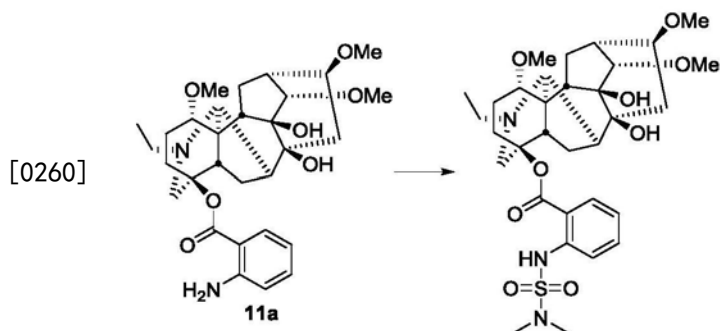


[0256] 参照实施例11的方法,由中间体11a和对甲苯磺酰氯制备得到白色固体48mg,收率90.6%的标题化合物13;

[0257] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.87 (s, 1H), 8.67 (dd, $J=8.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 (ddd, $J=8.8, 7.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.17-6.99 (m, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.74 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.47 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.33 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H), 3.22 (dd, $J=10.3, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.71 (dd, $J=15.3, 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.56 (dt, $J=19.6, 9.6\text{Hz}$, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.11 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.85 (t, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 1.31-1.23 (m, 5H), 1.15 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 697.43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0258] 实施例14

[0259] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(N,N-二甲基磺酰氨基)]苯甲酸酯:

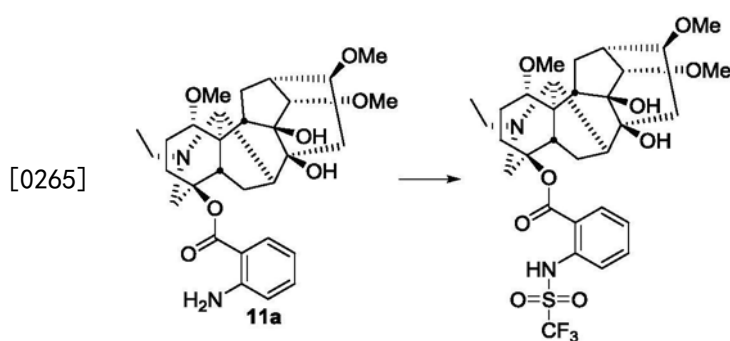


[0261] 参照实施例11的方法,由中间体11a和N,N-二甲基磺酰氯制备得到白色固体43mg,收率61.5%标题化合物14;

[0262] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.5, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.49 (ddd, $J=8.6, 7.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.08–6.99 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 6H), 2.87 (s, 6H), 2.48–2.29 (m, 3H), 2.19 (q, $J=10.6, 10.1\text{Hz}$, 2H), 2.09–1.93 (m, 2H), 1.72–1.55 (m, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.33 (d, $J=19.0\text{Hz}$, 5H), 1.16 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 3H), 0.95–0.82 (m, 6H). ESI-MS m/z 650.41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0263] 实施例15

[0264] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(三氟磺酰氨基)]苯甲酸酯:

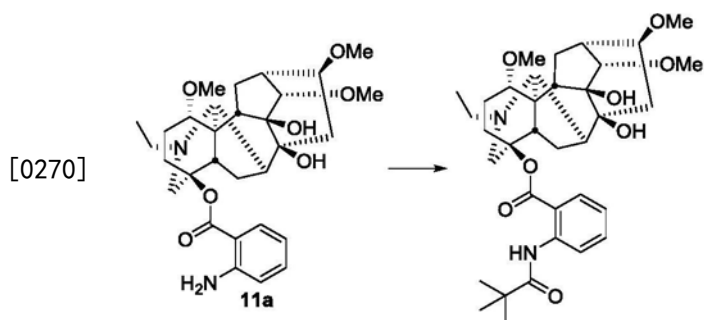


[0266] 参照实施例11的方法,由中间体11a和三氟甲磺酰氯制备得到白色固体36mg,收率85.4%的标题化合物15;

[0267] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.50 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.10 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.49 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 6H), 3.26–3.21 (m, 2H), 3.05 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.72 (td, $J=15.3, 14.5, 5.9\text{Hz}$, 2H), 2.64–2.46 (m, 5H), 2.40 (dd, $J=7.9, 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.21 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.15 (dd, $J=12.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.10–1.97 (m, 3H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.64 (dd, $J=15.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.34 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.15 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 675.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0268] 实施例16

[0269] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(异丁酰氨基)]苯甲酸酯:

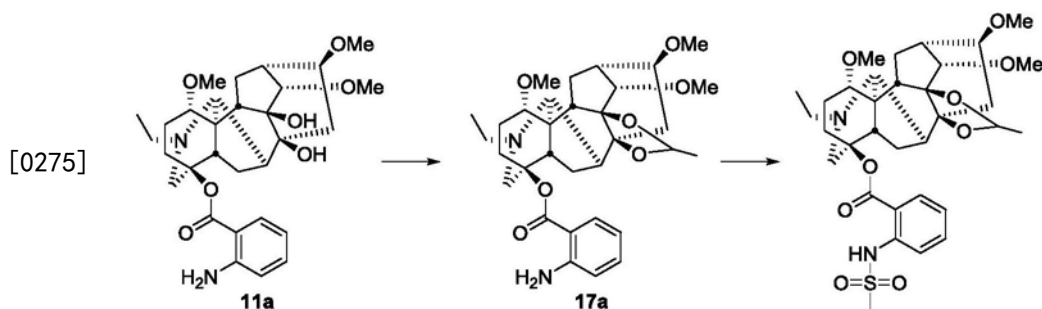


[0271] 参照实施例11的合成方法,由中间体11a和特戊酰氯制备得到白色固体55mg,收率73.2%的标题化合物16;

[0272] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.15 (d, $J=19.3\text{Hz}$, 1H), 7.99–7.86 (m, 1H), 7.55 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dt, $J=16.6, 7.9\text{Hz}$, 2H), 6.06 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 5.33 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.66–3.54 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.45 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 3.33 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 5H), 3.23 (dd, $J=15.1, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.61–2.33 (m, 5H), 2.28 (s, 1H), 2.25–2.03 (m, 2H), 1.58 (s, 11H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 5H), 1.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.90 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H). ESI-MS m/z 627.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0273] 实施例17

[0274] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯:

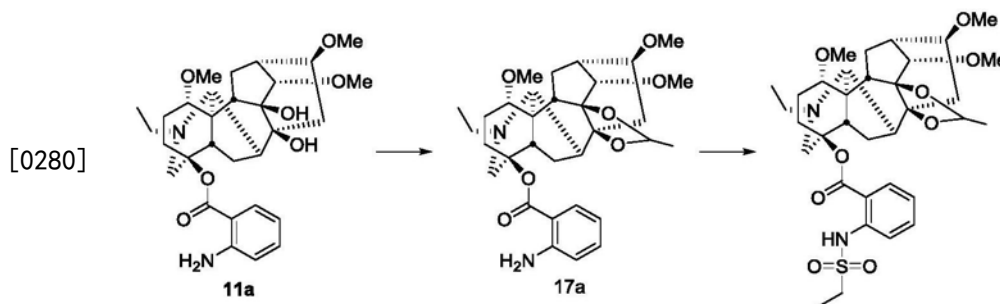


[0276] 参照实施例1方法,由中间体11a和乙醛缩二甲醇先进行反应得到中间体17a,参照实施例11的方法再由中间体17a和甲磺酰氯制备,得到白色固体40mg,产率65.1%的标题化合物17;

[0277] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.53 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=8.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.06 (q, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.45–3.31 (m, 13H), 3.09 (s, 5H), 2.58 (s, 7H), 2.55 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.62 (dd, $J=15.0, 8.5\text{Hz}$, 3H), 1.46 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 1.19 (s, 4H). ESI-MS m/z 647.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0278] 实施例18

[0279] 按方法三制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(甲磺酰氨基)]苯甲酸酯:

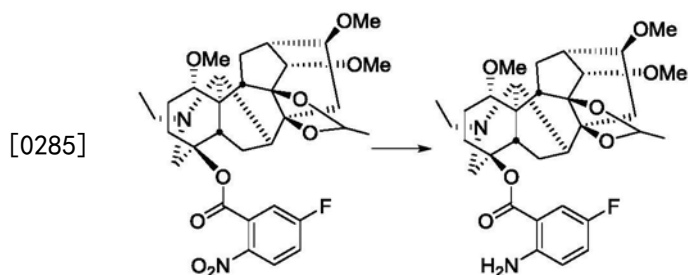


[0281] 参照实施例11的合成方法,由中间体17a和乙磺酰氯制备,得到44mg,产率65.9%的标题化合物18;

[0282] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.50 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=8.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 6.06 (q, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.29 (m, 11H), 3.19 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.54 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 7H), 2.34 (s, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.61 (dd, $J=15.1, 8.5\text{Hz}$, 2H), 1.45 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 1.37 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.14 (s, 3H). ESI-MS m/z 661.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0283] 实施例19

[0284] 按方法二制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:

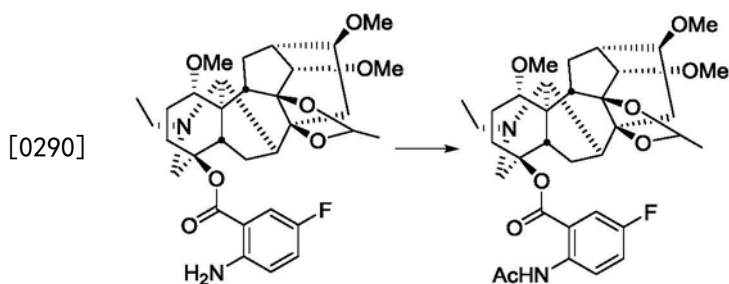


[0286] 将实施例2得到的产物化合物2 220mg, (0.356mmol), 溶于 CH_3OH 7mL, H_2O 0.7mL, 加入Zn粉210mg, (3.23mmol), 滴加3M HCl 1.07mL, (3.22mmol), 滴加完后60min反应完成, 用饱和 NaHCO_3 中和, 并加少量 Na_2CO_3 固体至 $\text{pH}=9-10$, 过滤, 用二氯甲烷洗涤, 收集滤液, 干燥浓缩, 柱层析得到白色粉末 (170mg, 收率81.4%的标题化合物19;

[0287] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J=9.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=9.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 7H), 3.22-3.13 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.50 (d, $J=17.0\text{Hz}$, 3H), 2.37 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.39 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.25 (s, 4H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 587.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0288] 实施例20

[0289] 按方法二制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚乙基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:

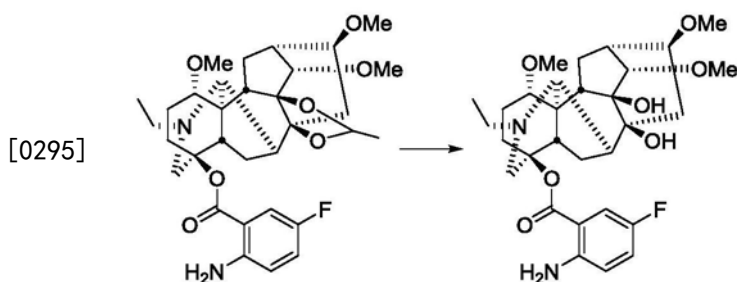


[0291] 取实施例19得到的产物化合物19 100mg, (0.170mmol), 加入溶剂二氯甲烷2mL, 加入乙酰氯14mg (0.178mmol), 三乙胺36mg (0.356mmol) 室温搅拌3h后, TLC检测反应完全, 加水洗涤, 二氯甲烷萃取, 有机相干燥浓缩, 柱层析纯化得到100mg, 收率93.6%的标题化合物20;

[0292] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.88 (s, 1H), 8.72 (dd, $J=9.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=9.3, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.13 (m, 1H), 3.64 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.37 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 9H), 2.37 (s, 1H), 2.32–2.20 (m, 6H), 1.73 (s, 7H), 1.63 (dd, $J=15.4, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.46 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 1.27 (s, 11H). ESI-MS m/z 629.72 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0293] 实施例21

[0294] 按方法二制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:

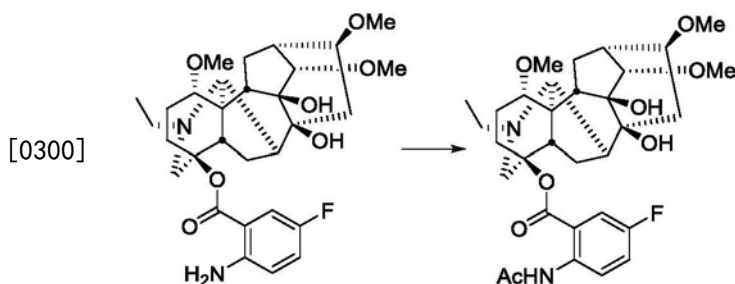


[0296] 参照实施例3的方法, 由实施例19得到的产物化合物19和2M盐酸反应, 得到360mg, 收率80.7%的标题化合物21;

[0297] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J=9.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (td, $J=9.2, 7.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.59 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=10.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.75–2.62 (m, 2H), 2.60–2.46 (m, 4H), 2.44–2.33 (m, 3H), 2.31–2.23 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=12.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.05–1.93 (m, 2H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.60 (dd, $J=15.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 166.41 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 153.88 (d, $J=234.9\text{Hz}$), 146.91, 121.69 (d, $J=23.6\text{Hz}$), 117.74 (d, $J=7.0\text{Hz}$), 116.38 (d, $J=23.0\text{Hz}$), 111.89 (d, $J=6.2\text{Hz}$), 90.17, 84.31, 83.48, 82.93, 78.55, 75.64, 61.57, 57.91, 56.51, 56.11, 55.59, 50.90, 49.84, 48.99, 48.66, 47.56, 44.86, 36.34, 31.93, 26.81, 26.25, 24.07, 13.54. ESI-MS m/z 561.46 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0298] 实施例22

[0299] 按方法二制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:

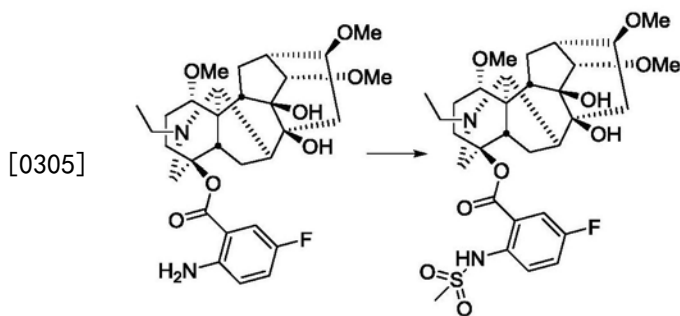


[0301] 参照实施例20的方法,由实施例21的产物和乙酰氯制备,得到44mg,收率83.5%的标题化合物22;

[0302] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.89 (s, 1H), 8.68 (dd, $J=9.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=9.3, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.22 (ddd, $J=9.4, 7.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.61–3.53 (m, 2H), 3.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (dd, $J=10.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.72 (dd, $J=15.1, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.67–2.45 (m, 5H), 2.46–2.34 (m, 3H), 2.34–2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 2.11 (dd, $J=12.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.08–1.92 (m, 2H), 1.90–1.77 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.13 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 168.82, 166.26 (d, $J=2.6\text{Hz}$), 157.10 (d, $J=242.9\text{Hz}$), 137.99 (d, $J=2.9\text{Hz}$), 122.04 (d, $J=7.1\text{Hz}$), 121.32 (d, $J=22.0\text{Hz}$), 117.05 (d, $J=6.2\text{Hz}$), 116.91 (d, $J=24.1\text{Hz}$), 90.09, 85.28, 84.02, 82.85, 78.52, 75.56, 61.45, 57.90, 56.52, 56.10, 55.44, 51.00, 49.79, 48.96, 48.33, 47.57, 44.83, 36.31, 31.76, 26.72, 26.20, 25.38, 24.10, 13.47. ESI-MS m/z 603.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0303] 实施例23

[0304] 按方法二制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(甲磺酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:



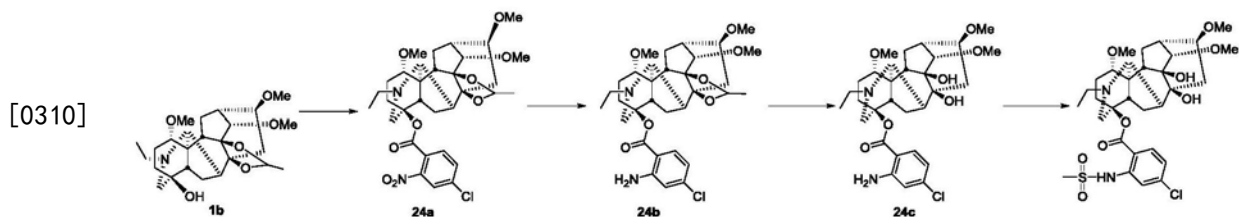
[0306] 将实施例21得到的产物化合物2150mg (0.089mmol) 溶于吡啶2mL, 冰浴下滴加甲磺酰氯20mg (0.175mmol), TLC检测反应完全, 加水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相干燥浓缩, 柱层析得到30mg, 收率52.7%的标题化合物23;

[0307] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=9.3, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 3.23 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.82–2.52 (m, 5H), 2.41 (q, $J=8.1, 7.4\text{Hz}$, 4H), 2.35–2.23 (m, 2H), 2.22–2.08 (m, 3H), 2.09–1.96 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.55 (dd, $J=14.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.16 (s, 3H). ESI-MS m/z 639.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0308] 实施例24

[0309] 按方法一和方法二制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-

三醇4-[2-(甲磺酰氨基)-4-(氯)]苯甲酸酯:



[0311] 参照实施例1的方法,由中间体1b和三乙胺、4-二甲氨基吡啶、2-硝基-4-氯苯甲酰氯制备得到中间体24a 170mg,收率68%;

[0312] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 6.01 (q, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.14 (dd, $J=9.4, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.61 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 2.57-2.38 (m, 4H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.43 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 162.98, 148.71, 137.62, 132.61, 131.04, 126.41, 123.90, 101.53, 88.99, 86.90, 86.25, 84.31, 83.15, 83.02, 59.98, 57.20, 56.66, 56.35, 55.31, 51.53, 48.86, 47.07, 46.82, 46.33, 38.62, 35.39, 31.14, 29.69, 26.94, 24.46, 18.81, 13.44. ESI-MS m/z 633.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0313] 参照实施例19的方法,由得到的中间体24a制备得中间体24b 450mg,产率87.5%;

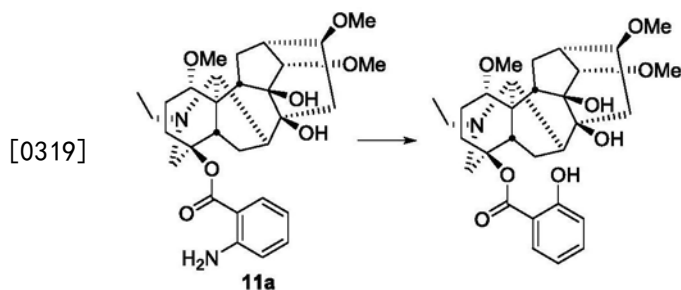
[0314] 参照实施例3的方法,由得到的中间体24b制备得中间体24c 270mg,产率62.7%;

[0315] 参照实施例23的方法,由中间体24c制备得34mg,收率59.9%的标题化合物24;

[0316] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.42 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74 (dd, $J=15.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.47 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.24-2.09 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=15.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.17 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 655.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0317] 实施例25

[0318] 按方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(羟基)]苯甲酸酯:

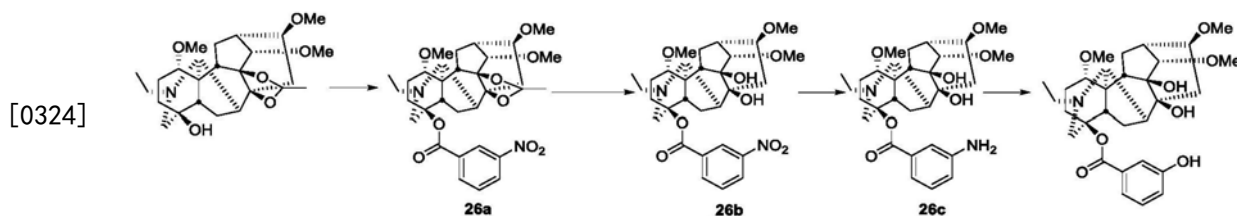


[0320] 将中间体11a 380mg (0.700mmol)溶于体积比水:硫酸=10:1的溶液中,在温度0℃下加入 NaNO_2 73 mg (1.03mmol)的水溶液, TLC原料消失后,加热至温度80℃,反应1.5小时后,饱和 NaHCO_3 中和,再用二氯甲烷萃取,浓缩有机相,柱层析得到200mg,收率52.5%的标题化合物25;

[0321] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.83 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.6, 7.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=10.2, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.76–2.65 (m, 2H), 2.63–2.46 (m, 4H), 2.45–2.35 (m, 3H), 2.33–2.23 (m, 2H), 2.22–2.14 (m, 2H), 2.11 (dd, $J=12.5, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.06–1.92 (m, 2H), 1.82 (t, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 1.60 (dd, $J=15.3, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.52, 161.71, 135.41, 130.15, 119.00, 117.47, 113.35, 90.13, 84.83, 84.08, 82.88, 78.53, 75.64, 61.53, 57.93, 56.53, 56.13, 55.45, 50.98, 49.80, 49.00, 48.54, 47.54, 44.87, 36.31, 31.83, 26.73, 26.23, 24.05, 13.47. ESI-MS m/z 544.48 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0322] 实施例26

[0323] 按方法二和方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[3-(羟基)]苯甲酸酯:



[0325] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、3-硝基苯甲酰氯制备得到中间体26a,再由中间体26a制备得到中间体26b;

[0326] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.22–3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.76–2.62 (m, 2H), 2.60–2.45 (m, 4H), 2.45–2.33 (m, 3H), 2.32–2.22 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 2H), 2.10 (dd, $J=12.4, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.05–1.93 (m, 2H), 1.88–1.77 (m, 1H), 1.57 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 163.20, 148.23, 135.13, 133.14, 129.43, 127.11, 124.41, 90.12, 84.78, 84.10, 82.87, 78.53, 75.62, 61.51, 57.91, 56.50, 56.11, 55.45, 51.01, 49.80, 48.98, 48.39, 47.56, 44.87, 36.32, 31.77, 26.76, 26.24, 24.04, 13.47;

[0327] 参照实施例19的合成方法,将中间体26b加入 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 溶剂,再加入Zn粉,2M HCl搅拌得到中间体26c 148mg,收率78.1%;

[0328] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=7.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.34–3.32 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=10.3, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.74–2.62 (m, 2H), 2.60–2.45 (m, 4H), 2.44–2.23 (m, 5H), 2.21–2.12 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=12.6, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.06–1.94 (m, 2H), 1.75 (t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.63 (dd, $J=15.2, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 165.60, 146.34, 132.33, 129.07, 119.62, 119.10, 115.62, 90.13, 84.31, 82.93, 82.88, 78.54, 75.63, 61.56, 57.87, 56.46, 56.07, 55.46, 50.82, 49.81, 48.97, 48.71, 47.52,

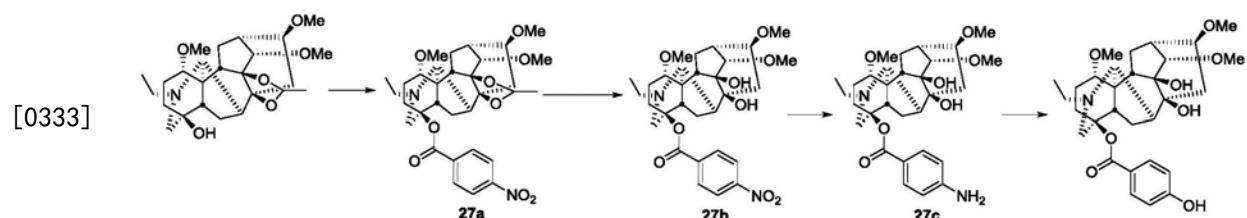
44.78, 36.28, 31.75, 26.76, 26.22, 23.99, 13.50. ESI-MS m/z 543.38 $[M+H]^+$;

[0329] 参照实施例25的方法,由中间体26c和硫酸和亚硝酸钠反应制备得到白色固体98mg,收率70%标题化合物26;

[0330] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.38 (m, 2H), 7.23 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.60 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.16 (dd, $J=10.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.58-2.41 (m, 4H), 2.41-2.22 (m, 4H), 2.20-1.93 (m, 5H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.59 (dd, $J=15.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.07 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 165.47, 156.34, 132.49, 129.43, 121.31, 120.14, 116.22, 89.96, 84.18, 83.13, 82.88, 78.73, 75.67, 61.61, 57.89, 56.46, 56.08, 55.39, 50.83, 49.77, 49.00, 48.39, 47.57, 44.52, 36.23, 31.63, 26.65, 26.21, 24.00, 13.37. ESI-MS m/z 544.66 $[M+H]^+$.

[0331] 实施例27

[0332] 按方法二和方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[4-(羟基)]苯甲酸酯:



[0334] 参照实施例1和实施例3的方法,由中间体1b、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、4-硝基苯甲酰氯制备得到中间体27a,再由中间体27a制备得到中间体27b;

[0335] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 4H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 3H), 2.07 (dd, $J=12.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.55 (dd, $J=15.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 163.31, 150.25, 136.69, 130.46, 123.28, 90.01, 84.65, 83.96, 82.77, 78.48, 75.47, 61.36, 57.78, 56.39, 56.00, 55.29, 50.89, 49.76, 48.85, 48.38, 47.52, 44.70, 36.18, 31.66, 26.66, 26.12, 23.99, 13.39. ESI-MS m/z 570.82 $[M-H]^+$;

[0336] 参照实施例19的方法,将中间体27b加入 CH_3OH/H_2O 溶剂中,再加入Zn粉,2M HCl搅拌得到中间体27c 140mg,收率70.1%;

[0337] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.63 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.64 (dd, $J=15.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.59-2.45 (m, 4H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.32 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=12.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.64 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 165.66, 150.56, 131.51, 121.04, 113.69, 90.21, 84.47, 82.95, 82.24, 78.59, 75.73, 61.64, 57.91, 56.48, 56.11, 55.61, 50.82, 49.86, 49.01, 48.89, 47.55, 44.87, 36.34, 31.94, 26.83,

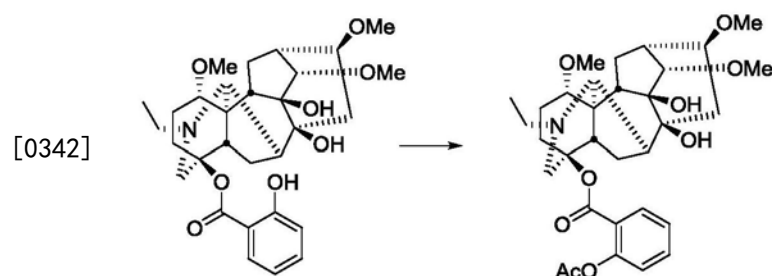
26.28, 24.00, 13.56.ESI-MS m/z 543.37 $[M+H]^+$;

[0338] 参照实施例25的方法,由中间体27c,硫酸和亚硝酸钠反应制备得到白色固体25mg,收率66.0%的标题化合物27;

[0339] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J=8.3Hz$, 2H), 6.84 (d, $J=8.3Hz$, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.70 (d, $J=11.7Hz$, 1H), 3.48 (d, $J=4.9Hz$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (t, $J=8.6Hz$, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.62-2.48 (m, 3H), 2.47-2.35 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.66 (dd, $J=15.1, 7.8Hz$, 1H), 1.11 (t, $J=7.1Hz$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 165.39, 160.66, 131.70, 122.99, 115.10, 89.96, 84.06, 82.79, 82.31, 78.91, 75.72, 61.62, 57.95, 56.45, 56.15, 55.50, 50.75, 49.45, 49.05, 48.69, 47.50, 44.72, 36.25, 31.61, 26.53, 26.23, 24.01, 13.36.ESI-MS m/z 544.66 $[M+H]^+$.

[0340] 实施例28

[0341] 按方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氧基)]苯甲酸酯:

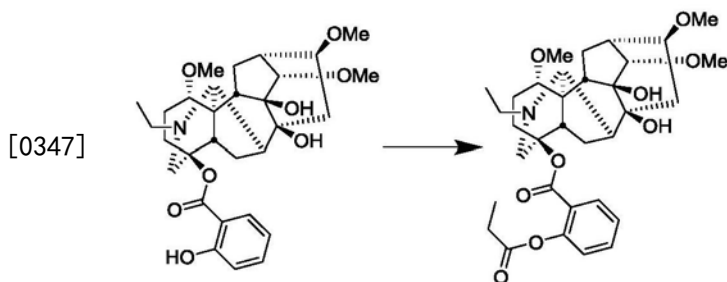


[0343] 参照实施例20的方法,由实施例25得到的产物化合物25和乙酰氯制备得到白色固体100mg,收率93%的标题化合物28;

[0344] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 3.59 (d, $J=11.5Hz$, 1H), 3.43 (d, $J=5.1Hz$, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=10.3, 6.9Hz$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.60-2.44 (m, 4H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 3H), 2.11-1.94 (m, 4H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.60 (dd, $J=15.1, 8.3Hz$, 1H), 1.11 (t, $J=7.1Hz$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 169.48, 163.21, 150.37, 133.32, 131.58, 125.78, 124.36, 123.57, 90.06, 84.11, 83.68, 82.82, 78.45, 75.51, 61.45, 57.83, 56.41, 56.03, 55.43, 50.81, 49.77, 48.92, 48.43, 47.50, 44.68, 36.24, 31.54, 26.60, 26.15, 24.04, 21.05, 13.39.ESI-MS m/z 586.54 $[M+H]^+$.

[0345] 实施例29

[0346] 按方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(丙酰氧基)]苯甲酸酯:

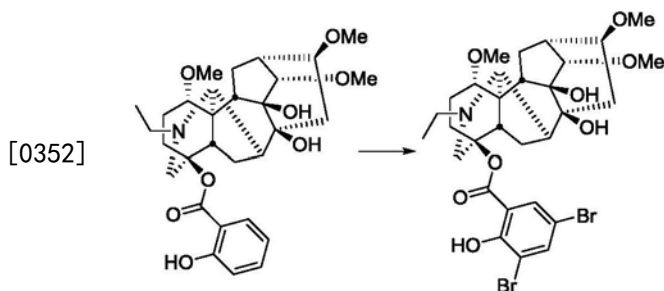


[0348] 将实施例25得到的产物化合物25 200mg, (0.368mmol) 溶于吡啶4mL, 冰浴下滴加丙酸酐52mg, (0.400mmol) 室温搅拌过夜, TLC检测反应完全, 蒸去溶剂, 二氯甲烷萃取, 水洗3次, 有机相干燥浓缩, 柱分离纯化, 得到140mg, 产率63.5%的标题化合物29;

[0349] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (td, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.1\text{Hz}$), 3.48 (s, 1H), 3.46 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.65 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.44-2.35 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.17-1.97 (m, 5H), 1.86 (s, 1H), 1.62 (dd, $J=15.2, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.26 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.20 (s, 3H). ESI-MS m/z 600.49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0350] 实施例30

[0351] 按方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(羟基)-3, 5-二溴]苯甲酸酯:

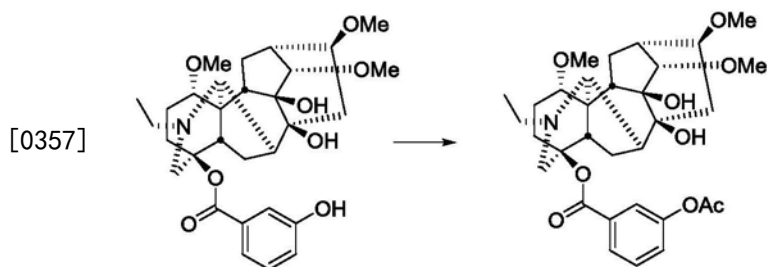


[0353] 将实施例25得到的产物化合物25 20mg, (0.037mmol) 冰浴下分批溶于浓盐酸1mL (A瓶), 搅拌45分钟, 领取一小瓶 (B瓶) 加入浓盐酸1mL, 搅拌下加入溴水4.1 μL , (0.080mmol), 室温下将B瓶溶液加入A瓶溶液中, 室温搅拌, TLC检测反应完全, 冰浴下将反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液中, 调成碱性pH=9, 用二氯甲烷萃取, 干燥浓缩, 柱层析得17mg, 收率65.5%标题化合物30;

[0354] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.45 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 3H), 3.37 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.61 (s, 18H), 1.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 1.29 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 4H), 0.09 (s, 1H). ESI-MS m/z 702.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0355] 实施例31

[0356] 按方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[3-(乙酰氧基)]苯甲酸酯:

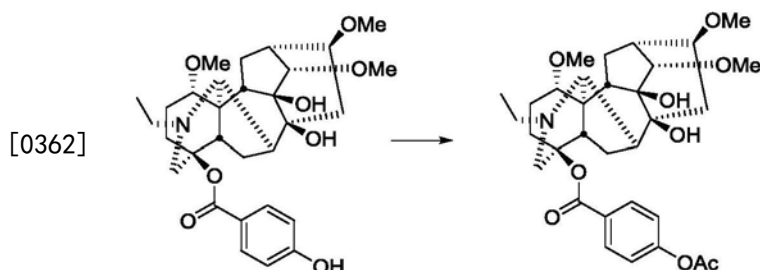


[0358] 参照实施例20的方法,由实施例26得到的产物化合物26和乙酰氯制备得到白色固体(100mg,收率93%的标题化合物31;

[0359] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.22 (m, 1H), 3.63 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=10.3, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.76–2.63 (m, 2H), 2.61–2.46 (m, 4H), 2.45–2.34 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.10 (dd, $J=12.4, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.61 (dd, $J=15.2, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.23, 164.44, 150.49, 132.98, 129.22, 126.94, 126.08, 122.63, 90.15, 84.26, 83.61, 82.89, 78.57, 75.68, 61.56, 57.89, 56.48, 56.10, 55.42, 50.89, 49.83, 48.97, 48.68, 47.54, 44.85, 36.33, 31.76, 26.78, 26.23, 24.02, 21.05, 13.51. ESI-MS m/z 586.54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0360] 实施例32

[0361] 按方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[4-(乙酰氧基)]苯甲酸酯;



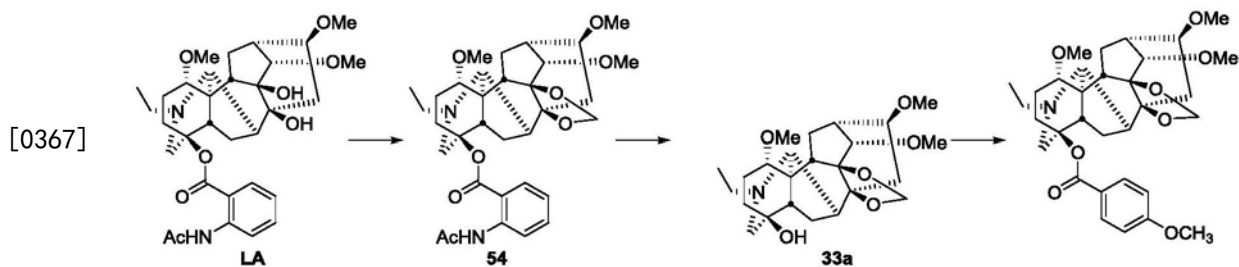
[0363] 参照实施例20的合成方法,由实施例27得到的产物化合物27和乙酰氯制备得到白色粉末100mg,收率93%标题化合物32;

[0364] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.62 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33–3.31 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=10.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.76–2.61 (m, 2H), 2.60–2.45 (m, 4H), 2.43–2.33 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 2H), 2.09 (dd, $J=12.5, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.05–1.93 (m, 2H), 1.81–1.68 (m, 1H), 1.60 (dd, $J=15.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 168.83, 164.64, 154.07, 131.03, 128.93, 121.42, 90.14, 84.26, 83.36, 82.89, 78.55, 75.65, 61.57, 57.90, 56.49, 56.11, 55.48, 50.87, 49.80, 48.99, 48.69, 47.54, 44.84, 36.30, 31.78, 26.76, 26.24, 24.01, 21.12, 13.50. ESI-MS m/z 586.54 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0365] 实施例33

[0366] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二

氧)-4-醇4-[4-(甲氧基)]苯甲酸酯:



[0368] 参照实施例1的方法,在对甲苯磺酸作用下,由高乌甲素与甲醛缩二乙醇制备得到76mg,收率76.0%的化合物54;

[0369] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 8.68 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (td, $J=7.9, 7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (td, $J=7.7, 7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.53 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=10.0, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.70–2.50 (m, 6H), 2.45 (dd, $J=13.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.38–2.26 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.22–2.16 (m, 2H), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.91–1.82 (m, 1H), 1.66 (dd, $J=15.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.13 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.00, 167.35, 141.67, 134.39, 130.95, 122.29, 120.25, 115.71, 96.60, 88.43, 86.09, 84.60, 84.35, 83.00, 82.86, 60.10, 57.40, 56.65, 56.32, 55.81, 51.02, 48.96, 48.06, 47.52, 45.81, 38.63, 35.59, 31.77, 27.09, 26.69, 25.54, 24.66, 13.45. ESI-MS m/z 597.72 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0370] 参照实施例1的方法,由化合物54制得中间体33a 1.86g,收率85.6%;

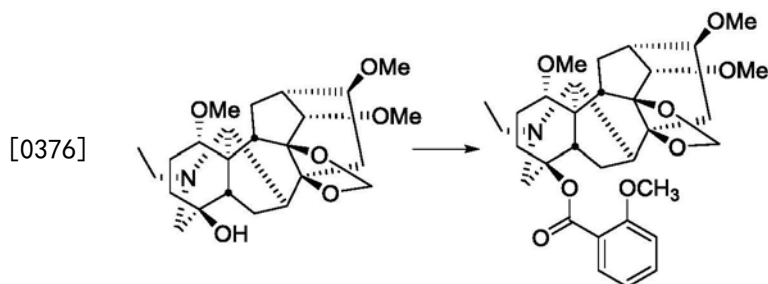
[0371] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.14 (dd, $J=10.6, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 2.61 (dd, $J=15.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.54–2.39 (m, 3H), 2.33–2.18 (m, 5H), 2.14 (dd, $J=12.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.11–1.83 (m, 4H), 1.72 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.61–1.47 (m, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.07 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 435.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0372] 参照实施例1的合成方法,由中间体33a和三乙胺、4-二甲氨基吡啶、对甲氧基苯甲酰氯制备得到白色固体170mg,收率68%的标题化合物33;

[0373] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 6.92 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.53–5.43 (m, 1H), 5.44–5.34 (m, 1H), 3.88 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.44–3.26 (m, 7H), 3.02 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 2.58–2.42 (m, 1H), 2.42 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.37–2.18 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.33 (s, 4H), 1.28 (s, 8H), 1.13 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 0.94–0.86 (m, 1H). ESI-MS m/z 570.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0374] 实施例34

[0375] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(甲氧基)]苯甲酸酯:

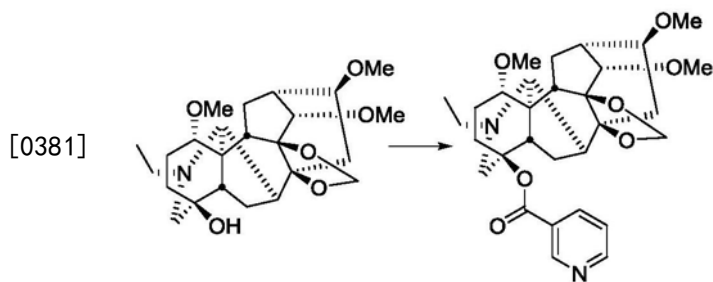


[0377] 参照实施例1的方法,由中间体33a和三乙胺、4-二甲氨基吡啶、邻甲氧基苯甲酰氯制备得到170mg,收率68%的标题化合物34;

[0378] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.47 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 3H), 3.38 (s, 5H), 3.26 (d, $J=18.2\text{Hz}$, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.27 (s, 4H), 2.20 (d, $J=18.4\text{Hz}$, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.21 (s, 3H). ESI-MS m/z 570.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0379] 实施例35

[0380] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇3-吡啶甲酸酯:

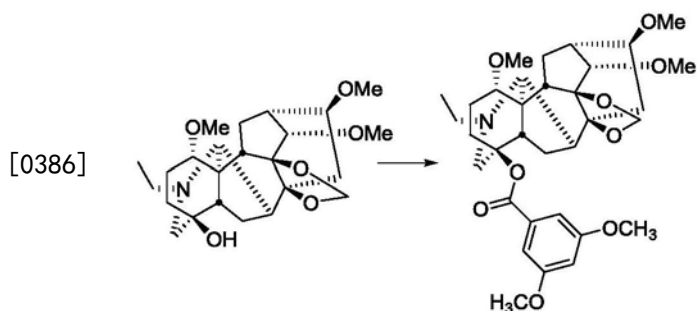


[0382] 参照实施例1的方法,由中间体33a和三乙胺、4-二甲氨基吡啶、烟酰氯制备得到170mg,收率68%标题化合物34;

[0383] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.75 (dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dt, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=7.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=10.0, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 3H), 2.44 (dd, $J=13.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.37-2.25 (m, 4H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.66 (dd, $J=15.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.03, 153.15, 150.85, 136.89, 127.11, 123.15, 96.60, 88.45, 86.08, 84.36, 84.24, 83.02, 82.87, 60.13, 57.39, 56.62, 56.31, 55.77, 51.01, 48.94, 48.08, 47.52, 45.79, 38.63, 35.59, 31.81, 27.11, 26.69, 24.61, 13.42. ESI-MS m/z 541.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0384] 实施例36

[0385] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-(3,5-二甲氧基)苯甲酸酯:

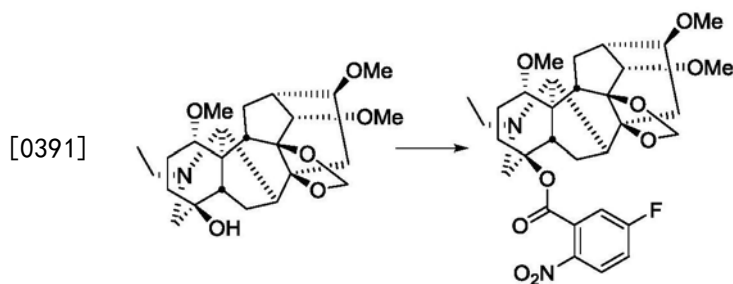


[0387] 参照实施例1的合成方法,由中间体33a和三乙胺、4-二甲氨基吡啶、3,5-二甲氧基苯甲酰氯制备得到70mg,收率38%的标题化合物36;

[0388] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.11 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.88 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.44–3.26 (m, 7H), 3.02 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 2.65 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 2.58–2.42 (m, 1H), 2.42 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.37–2.18 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.33 (s, 4H), 1.28 (s, 8H), 1.13 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 0.94–0.86 (m, 1H). ESI-MS m/z 600.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0389] 实施例37

[0390] 按方法一制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇[2-(硝基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:

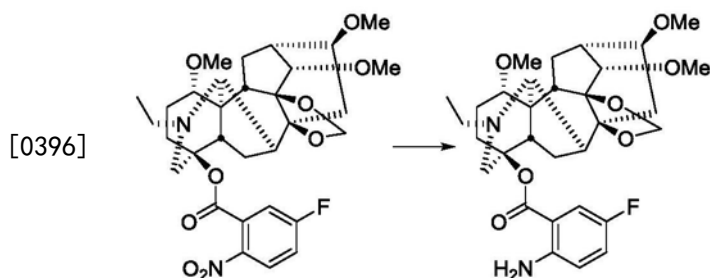


[0392] 参照实施例2的方法,由中间体33a和三乙胺、4-二甲氨基吡啶、5-氟-2-硝基苯甲酰氯制备得到170mg,收率58%的标题化合物37;

[0393] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J=8.7, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 5.44 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.59–3.50 (m, 2H), 3.38–3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=10.2, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.66 (dt, $J=12.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.63–2.52 (m, 4H), 2.44 (dd, $J=13.8, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.34–2.27 (m, 2H), 2.27–2.14 (m, 5H), 2.07–1.88 (m, 3H), 1.55 (dd, $J=15.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.54 (d, $J=259.1\text{Hz}$), 163.07 (d, $J=1.4\text{Hz}$), 143.09 (d, $J=3.4\text{Hz}$), 132.13 (d, $J=8.7\text{Hz}$), 126.76 (d, $J=9.6\text{Hz}$), 117.84 (d, $J=23.0\text{Hz}$), 116.57 (d, $J=25.2\text{Hz}$), 96.60, 88.40, 86.45, 85.97, 84.12, 82.97, 82.84, 60.13, 57.41, 56.62, 56.33, 55.29, 51.12, 49.00, 48.03, 47.12, 45.67, 38.61, 35.61, 31.03, 27.10, 26.49, 24.52, 13.32. ESI-MS m/z 603.66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0394] 实施例38

[0395] 按方法二制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇[2-(胺基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:

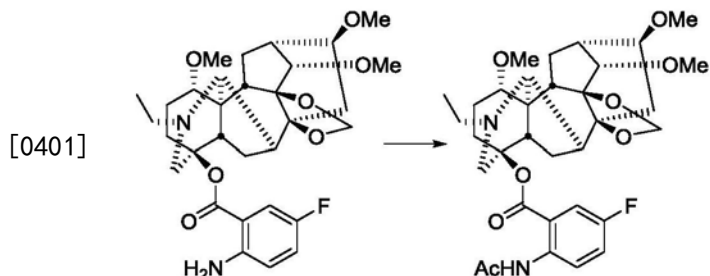


[0397] 参照实施例19的方法,将实施例37得到的产物化合物37加入CH₃OH/H₂O中,再加入Zn粉和3M HCl搅拌得到148mg,收率78.1%的标题化合物38;

[0398] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, J=9.9, 3.0Hz, 1H), 7.01 (td, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.15 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.59 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.70-2.40 (m, 6H), 2.39-2.27 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.67 (dd, J=15.5, 8.4Hz, 1H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 166.32, 155.02, 152.68, 147.02, 121.69, 117.86, 117.79, 116.37, 116.14, 96.64, 88.43, 86.04, 84.51, 83.00, 82.86, 60.18, 57.43, 56.63, 56.36, 55.98, 50.96, 49.03, 48.00, 47.61, 45.77, 38.66, 38.58, 35.64, 31.83, 27.14, 26.68, 24.58, 13.41. ESI-MS m/z 573.66 [M+H]⁺.

[0399] 实施例39

[0400] 按方法二制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)-5-(氟基)]苯甲酸酯:

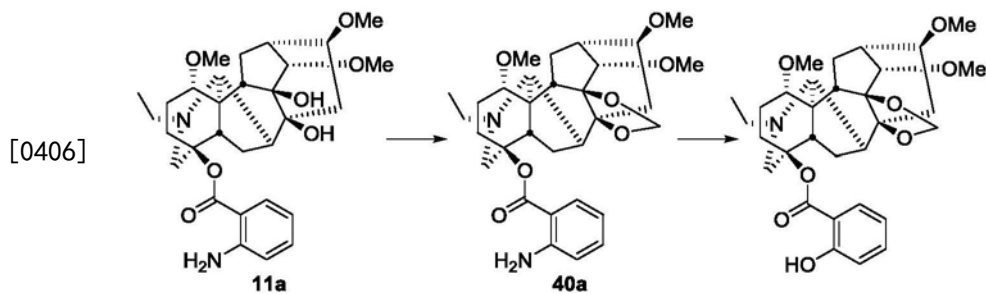


[0402] 参照实施例20的方法,由实施例38得到的产物化合物38和乙酰氯反应制备得到100mg,收率93%的标题化合物39;

[0403] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.86 (s, 1H), 8.69 (dd, J=9.3, 5.1Hz, 1H), 7.57 (dd, J=9.3, 3.1Hz, 1H), 7.23 (ddd, J=9.3, 7.5, 3.2Hz, 1H), 5.48 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.60 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 6H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 3H), 2.48 (dd, J=13.8, 8.8Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.38-2.29 (m, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.64 (dd, J=15.5, 8.4Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 168.90, 166.17 (d, J=2.5Hz), 157.11 (d, J=243.3Hz), 138.13 (d, J=2.5Hz), 122.20 (d, J=7.0Hz), 121.53 (d, J=22.0Hz), 116.83 (d, J=23.8Hz), 96.69, 88.33, 85.89, 84.75, 83.61, 82.90, 82.80, 60.09, 57.44, 56.64, 56.39, 55.93, 51.10, 49.22, 47.93, 46.49, 45.64, 38.61, 35.65, 31.19, 27.12, 26.02, 25.41, 24.58, 13.00. ESI-MS m/z 614.71 [M+H]⁺.

[0404] 实施例40

[0405] 按方法三和方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(羟基)]苯甲酸酯:



[0407] 参照实施例1的方法,在对甲苯磺酸作用下,由中间体11a与甲醛缩二乙醇制备得到中间体40a 40mg,产率65%;

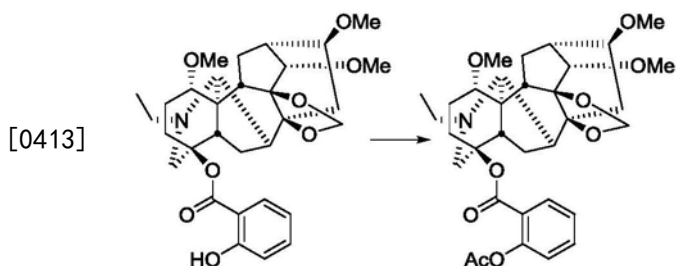
[0408] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (ddd, $J=8.5, 7.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.65–6.57 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.14 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.40–3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.1, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.66–2.59 (m, 2H), 2.57–2.47 (m, 3H), 2.44 (dd, $J=13.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.35–2.25 (m, 4H), 2.25–2.14 (m, 3H), 2.07–1.96 (m, 2H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.70 (dd, $J=15.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 167.26, 150.42, 133.80, 131.38, 116.63, 116.17, 111.83, 96.55, 88.47, 86.07, 84.55, 83.02, 82.88, 60.16, 57.37, 56.59, 56.28, 55.97, 50.89, 48.94, 48.01, 47.68, 45.79, 38.64, 35.59, 31.89, 27.10, 26.71, 24.59, 13.45. ESI-MS m/z 545.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0409] 参照实施例25的方法,将中间体40a与体积比水:硫酸=10:1的溶液和 NaNO_2 的水溶液制备得到200mg,收率71%的标题化合物40;

[0410] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (ddd, $J=8.7, 7.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.83 (ddd, $J=8.1, 7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.52 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.38–3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.0, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.65–2.57 (m, 2H), 2.57–2.47 (m, 3H), 2.43 (dd, $J=13.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.36–2.28 (m, 3H), 2.28–2.13 (m, 4H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.91–1.80 (m, 1H), 1.64 (dd, $J=15.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.46, 161.74, 135.44, 130.07, 119.00, 117.52, 113.33, 96.61, 88.45, 86.08, 84.89, 84.30, 83.01, 82.87, 60.12, 57.40, 56.64, 56.33, 55.76, 51.05, 48.96, 48.05, 47.49, 45.81, 38.64, 35.60, 31.80, 27.10, 26.66, 24.60, 13.42. ESI-MS m/z 556.67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0411] 实施例41

[0412] 按方法四制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氧基)]苯甲酸酯:

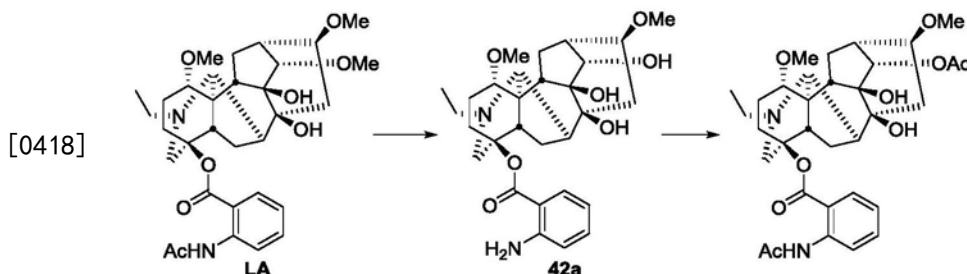


[0414] 参考实施例20的方法,由实施例40得到的产物化合物40和乙酰氯制备得到40mg,收率65%的标题化合物41;

[0415] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.47 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 3H), 2.43 (dd, $J=13.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.66 (dd, $J=15.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.49, 163.28, 150.40, 133.39, 131.53, 125.87, 124.49, 123.64, 96.59, 88.47, 86.07, 84.48, 83.87, 83.02, 82.88, 60.14, 57.40, 56.62, 56.32, 55.79, 50.93, 48.94, 48.04, 47.57, 45.79, 38.64, 35.61, 31.63, 27.11, 26.69, 24.68, 21.10, 13.46. ESI-MS m/z 598.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0416] 实施例42

[0417] 按方法五制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1,16-二甲氧-14-乙酰氧基乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯:



[0419] 取高乌甲素3.0g (5.13mmol),加入溶剂浓盐酸6mL,回流2h,用碳酸钠固体调pH=9,过滤,水洗,干燥,柱层析得到中间体42a 450mg,16.6%;

[0420] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=11.0, 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (dd, $J=10.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.64-2.47 (m, 4H), 2.44 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.26 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.75 (t, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ESI-MS m/z 529.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

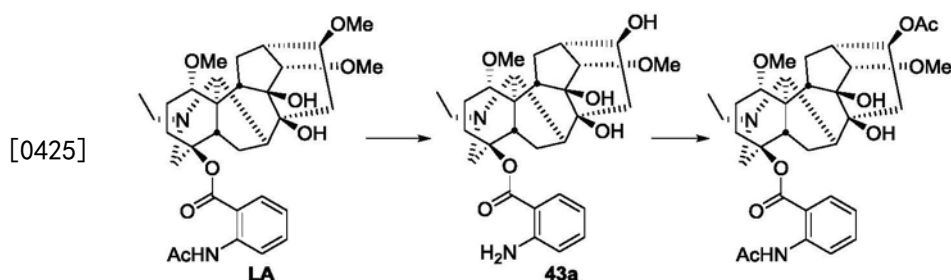
[0421] 取中间体42a 200mg (0.39mmol),加入溶剂吡啶2mL,加入乙酸酐116mg (1.13mmol)室温搅拌24h,反应完毕用饱和碳酸氢钠淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析得92mg,收率42%的标题化合物42;

[0422] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$,

1H), 7.50 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.69 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.58 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (dd, J=10.3, 6.8Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.68-2.50 (m, 6H), 2.50-2.39 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (dd, J=15.4, 6.9Hz, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.61 (dd, J=15.1, 8.2Hz, 1H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ171.98, 169.01, 167.35, 141.66, 134.39, 130.99, 122.28, 120.24, 115.68, 84.49, 84.11, 83.14, 82.45, 78.57, 74.98, 61.39, 56.56, 56.08, 55.51, 51.03, 50.29, 48.99, 48.56, 48.26, 43.44, 36.53, 31.81, 26.70, 26.23, 25.54, 23.88, 21.32, 13.53. ESI-MS m/z 613.34[M+H]⁺.

[0423] 实施例43

[0424] 按方法五制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1, 14-二甲氧-16-乙酰氧基乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯:



[0426] 取高乌甲素3.0g (5.13mmol), 加入溶剂浓盐酸6mL, 回流2h, 用碳酸钠固体调pH=9, 过滤, 水洗, 干燥柱层析得到中间体43a 416mg, 收率15.3%;

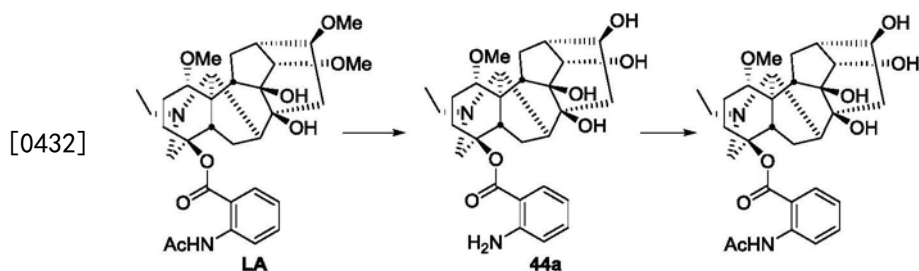
[0427] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.66-6.56 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.78 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.60 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (dd, J=10.4, 6.8Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 4H), 2.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.35-2.24 (m, 3H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.76 (t, J=13.6Hz, 1H), 1.64 (dd, J=15.2, 8.2Hz, 1H), 1.10 (t, J=7.1Hz, 3H). ESI-MS m/z 529.44[M+H]⁺;

[0428] 参考实施例42的方法, 由中间体43a与吡啶和乙酸酐反应制备, 得到156mg, 收率45%的标题化合物43;

[0429] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.05 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.83 (t, J=8.1Hz, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.20 (dd, J=10.1, 6.9Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.78-2.47 (m, 6H), 2.44 (d, J=6.8Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.09 (d, J=5.1Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.61 (dd, J=15.2, 8.2Hz, 1H), 1.15 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ170.26, 169.02, 167.36, 141.65, 134.36, 131.02, 122.28, 120.22, 115.75, 89.60, 84.54, 83.89, 78.28, 75.60, 75.19, 61.42, 57.89, 56.39, 55.54, 50.92, 49.51, 48.98, 48.41, 47.62, 43.54, 37.56, 31.77, 26.66, 25.55, 25.53, 24.07, 21.26, 13.42. ESI-MS m/z 613.34[M+H]⁺.

[0430] 实施例44

[0431] 按方法五制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1-甲氧-14, 16-二羟基乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯:



[0433] 取高乌甲素3.0g (5.13mmol), 加入溶剂浓盐酸6mL, 回流2h, 用碳酸钠固体调pH=9, 过滤, 水洗, 干燥柱层析得到中间体44a 593mg, 收率22.5%;

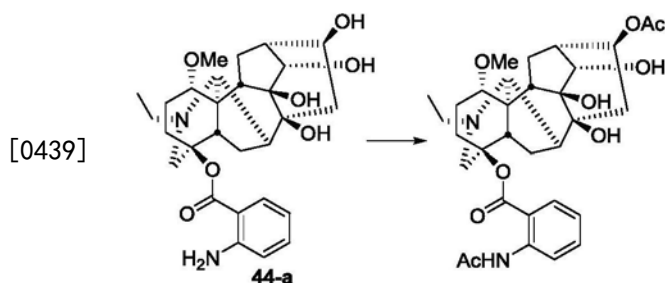
[0434] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (dd, $J=8.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.26–7.17 (m, 1H), 6.66–6.55 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.94 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.58 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=9.8, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.68 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.64–2.45 (m, 6H), 2.28–2.12 (m, 4H), 2.06 (s, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.87 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 1.58 (dd, $J=14.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 167.24, 150.42, 133.92, 131.49, 116.75, 116.28, 111.76, 84.46, 82.87, 81.00, 78.78, 75.11, 73.08, 62.11, 56.56, 55.98, 50.76, 49.87, 49.20, 48.75, 47.81, 45.73, 41.84, 31.83, 26.14, 25.61, 24.00, 13.39. ESI-MS m/z 515.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0435] 参照实施例42的方法, 由中间体44a与吡啶和乙酸酐反应制备, 得到100mg, 收率10%的标题化合物44;

[0436] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.01 (s, 1H), 8.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.92 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.82 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.56 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.32–3.26 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=10.2, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.68 (dd, $J=15.1, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.63–2.53 (m, 3H), 2.52–2.42 (m, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.17–2.03 (m, 4H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.87–1.75 (m, 1H), 1.55 (dd, $J=14.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.16, 167.31, 141.55, 134.39, 131.01, 122.39, 120.30, 115.77, 84.64, 84.41, 81.11, 78.76, 75.16, 73.03, 61.93, 56.58, 55.66, 50.84, 49.71, 49.11, 48.77, 48.12, 45.73, 41.70, 31.77, 26.27, 25.53, 25.44, 24.09, 13.49. ESI-MS m/z 557.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0437] 实施例45

[0438] 按方法五制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基-1-甲氧-14-羟基16-乙酰氧基乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯:



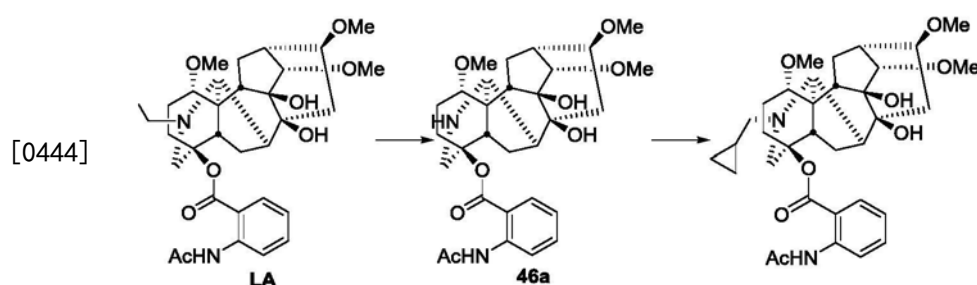
[0440] 参照实施例42的方法, 由中间体44a与吡啶和乙酸酐反应制备, 得到105mg, 收率30%的标题化合物45;

[0441] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.06 (s, 1H), 8.66 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=8.1,$

1.7Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J=8.8, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.06–6.98 (m, 1H), 4.89 (dd, $J=9.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.59 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.19 (dd, $J=10.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.72–2.58 (m, 4H), 2.58–2.42 (m, 4H), 2.36–2.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.22–2.09 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.61 (dd, $J=15.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 170.31, 169.13, 167.26, 141.52, 134.35, 130.97, 122.34, 120.25, 115.72, 84.38, 83.85, 80.54, 78.57, 75.17, 75.17, 61.50, 56.39, 55.57, 50.91, 49.83, 48.99, 48.17, 47.94, 42.49, 40.56, 31.62, 26.36, 25.66, 25.49, 23.97, 21.35, 13.29. ESI-MS m/z 599.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0442] 实施例46

[0443] 按方法六制备 (1a, 14a, 16 β)-20-环丙烷基甲基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯:



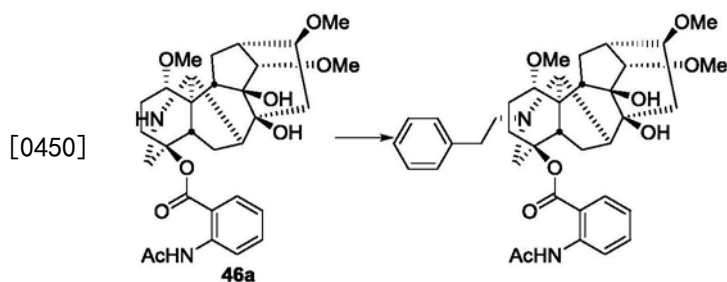
[0445] 将高乌甲素100mg (0.171mmol) 加入冰醋酸5mL溶液中, 加入N-溴代丁二酰亚胺91mg (0.511mmol), 在室温下静置1.5h后萃取, 干燥, 浓缩, 柱层析得到中间体46a 92mg, 96.6%;

[0446] 将中间体46a 70mg, (0.126mmol) 加入二甲基甲酰胺1.5mL溶液中, 加入碳酸钾50mg, (0.362mmol) 和溴甲基环丙烷17mg, (0.126mmol), 温度75℃反应2h, 加水, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 得到50mg, 收率65.0%的标题化合物46;

[0447] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 8.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (dd, $J=10.2, 7.0$ Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.76–2.61 (m, 3H), 2.55–2.43 (m, 3H), 2.42–2.30 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20–2.07 (m, 3H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.61 (dd, $J=15.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.01–0.85 (m, 1H), 0.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.16 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.00, 167.38, 141.58, 134.31, 131.05, 122.30, 120.20, 115.83, 90.15, 84.49, 83.98, 82.81, 78.52, 75.65, 61.39, 59.74, 57.91, 56.35, 56.13, 55.97, 51.08, 49.79, 48.45, 47.87, 44.66, 36.43, 31.83, 26.83, 26.19, 25.53, 24.13, 9.67, 4.36, 3.82. ESI-MS m/z 611.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0448] 实施例47

[0449] 按方法六制备 (1a, 14a, 16 β)-20-乙基苯-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯:

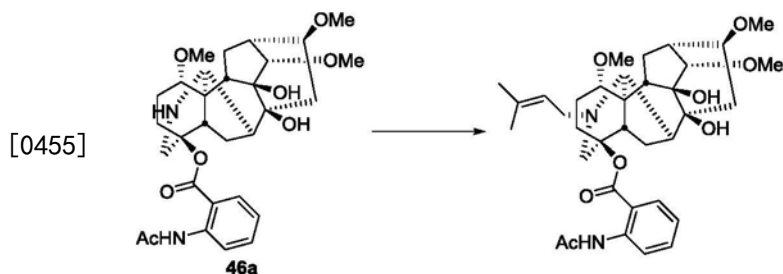


[0451] 参照实施例46的方法,在二甲基甲酰胺和碳酸钾的体系下,由中间体46a和β-溴代乙基苯反应得到50mg,收率42%的标题化合物47;

[0452] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.55 (ddd, $J=8.7, 7.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.26 (m, 4H), 7.21–7.17 (m, 1H), 7.17–7.12 (m, 1H), 3.59 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.44–3.41 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.36–3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (dd, $J=9.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.91–2.77 (m, 4H), 2.76–2.67 (m, 2H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.50 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 2.42 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 2.40–2.37 (m, 1H), 2.29–2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20–2.12 (m, 3H), 2.10–2.01 (m, 2H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.59 (dd, $J=15.0, 8.2\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 171.29, 168.31, 141.97, 141.90, 135.14, 132.15, 129.96, 129.23, 126.89, 124.14, 121.86, 118.35, 91.20, 86.06, 85.06, 84.57, 79.98, 75.93, 62.68, 58.20, 57.82, 57.19, 56.55, 56.35, 52.45, 52.23, 49.82, 49.36, 44.53, 37.58, 35.56, 32.80, 27.69, 27.39, 25.19, 25.10. ESI-MS m/z 661.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0453] 实施例48

[0454] 按方法六制备 (1a, 14a, 16β)-20-(3,3-二甲基)烯丙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-三醇4-[2-(2-乙酰氨基)]苯甲酸酯:



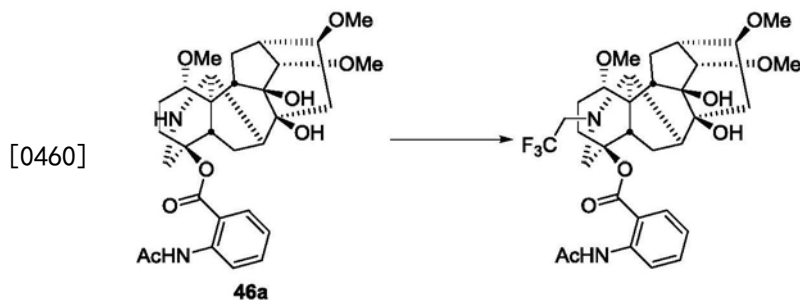
[0456] 将中间体46a 170 mg, (0.305mmol) 溶于乙腈中,冰浴下加入碘化钠45mg, (0.327mmol)、碳酸铯285mg, (0.875mmol) 和3,3-二甲基烯丙基溴141mg, (0.946mmol), 温度40℃搅拌, TLC检测反应完全,加水淬灭,二氯甲烷萃取,柱层析得130mg,产率68.2%的标题化合物48;

[0457] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.08 (s, 1H), 8.69 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.36–5.23 (m, 1H), 3.55 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 3H), 3.48–3.38 (m, 6H), 3.38–3.33 (m, 2H), 3.32 (s, 5H), 3.22 (s, 1H), 3.13 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.63 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 2.38–2.31 (m, 2H), 2.26 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 7H), 1.78 (s, 3H), 1.35–1.24 (m, 1H). ESI-MS m/z 625.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0458] 实施例49

[0459] 按方法六制备 (1a, 14a, 16β)-20-三氟甲基乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-4,8,9-

三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯:

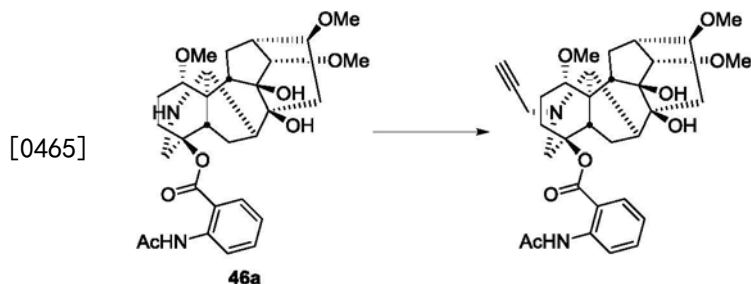


[0461] 将中间体46a300 mg, (0.538mmol) 溶于四氢呋喃3mL, 加入N,N-二异丙基乙胺492mg, (3.81mmol), 加入三氟甲磺酰酯625mg, (3.81mmol), 室温搅拌, TLC检测反应完全, 加水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏除溶剂, 柱层析得295mg, 收率85.8%的标题化合物49;

[0462] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11.03 (s, 1H), 8.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.48 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (d, $J=16.3\text{Hz}$, 7H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.80 (dd, $J=15.4$, 7.5Hz , 1H), 2.71 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.26 (s, 4H), 2.19-1.94 (m, 5H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.73 (dd, $J=15.3$, 7.7Hz , 1H). ESI-MS m/z 639.51 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0463] 实施例50

[0464] 按方法六制备 (1a, 14a, 16 β)-20-丙炔-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基)]苯甲酸酯:

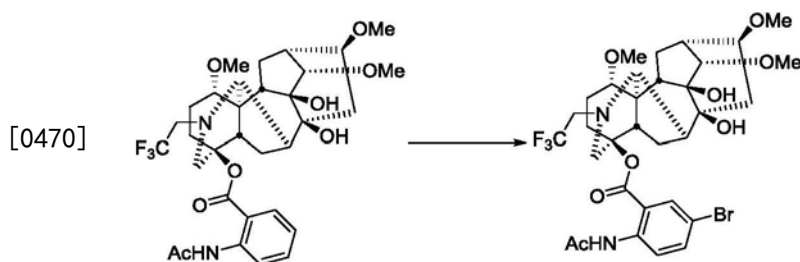


[0466] 将中间体46a300 mg, (0.539mmol) 溶于二甲基甲酰胺, 加入三乙胺163mg, (1.62mmol), 滴加丙炔基溴192mg, (1.62mmol), 室温搅拌, TLC检测反应完全, 加水洗, 乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 柱层析分离得到256mg, 收率79.8%的标题化合物50;

[0467] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 11.06 (s, 1H), 8.70 (dd, $J=8.5$, 1.2Hz , 1H), 7.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.7$, 7.3 , 1.6Hz , 1H), 7.06 (ddd, $J=8.3$, 7.3 , 1.2Hz , 1H), 3.59 (s, 1H), 3.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.90 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.56 (dd, $J=15.5$, 9.4Hz , 2H), 2.46 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.31 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 0H), 1.83 (s, 1H), 1.67 (dd, $J=15.8$, 7.6Hz , 3H). ESI-MS m/z 595.51 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0468] 实施例51

[0469] 按方法六制备 (1a, 14a, 16 β)-20-三氟甲基乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(2-乙酰酰氨基-5-溴)]苯甲酸酯:

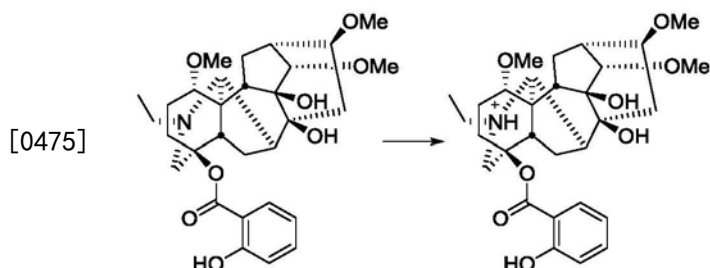


[0471] 将浓盐酸加入实施例49得到的产物化合物49 108mg, (0.169mmol) 中, 滴加液溴 81mg, (0.507mmol) 室温搅拌, TLC检测反应完全, 将反应液pH调节至9, 有固体析出, 过滤干燥得到96mg, 79.1%标题化合物51。

[0472] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.97 (s, 1H), 8.64 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.62 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 3.67 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.23 (dd, J=9.9, 7.0Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.82 (dd, J=15.3, 7.4Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 4H), 2.28 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19-1.94 (m, 5H), 1.82 (t, J=12.8Hz, 1H), 1.69 (dd, J=15.2, 8.0Hz, 1H). ESI-MS m/z 717.43 [M+H]⁺。

[0473] 实施例52

[0474] 按方法四制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(2-乙酰氨基)]苯甲酸硫酸盐:

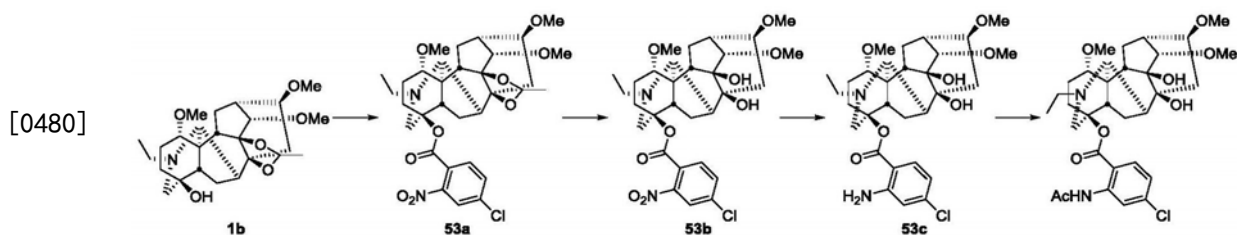


[0476] 将实施例25得到的产物化合物25 140mg (0.258mmol) 和浓硫酸12mg (0.122mmol) 加入蒸馏水20ml中, 搅拌24h后用氯仿3×15ml萃取, 水相里加丙酮, 再蒸干丙酮得到粗品高乌甲素硫酸盐, 再用乙醇中重结晶得到120mg, 收率78.6%标题化合物52;

[0477] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.04-6.85 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.89 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.47-3.31 (m, 4H), 3.28 (s, 6H), 3.23 (s, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.44 (d, J=4.5Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.35-2.13 (m, 4H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.73 (dd, J=15.1, 8.0Hz, 1H), 1.25 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 167.32, 159.96, 135.68, 130.41, 119.32, 117.42, 113.76, 88.69, 82.13, 80.47, 79.70, 76.56, 73.66, 61.16, 57.20, 56.00, 55.67, 55.58, 50.22, 48.97, 46.87, 41.91, 41.30, 35.71, 28.27, 26.29, 22.55, 21.26, 18.74, 10.18. ESI-MS m/z 544.29 [M+H]⁺。

[0478] 实施例53

[0479] 按方法一和方法二制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1, 14, 16-三甲氧乌头烷-4, 8, 9-三醇4-[2-(乙酰氨基)-4-(氯)]苯甲酸酯:



[0481] 将中间体1b 3.30g (7.34mmol) 置于50mL封管,加入磁子,4-二甲氨基吡啶90mg (0.737mmol),再依次加入三乙胺2.23g (22.0mmol),无水二氯甲烷20mL,置换氮气,室温下,加入4-氯-2-硝基苯甲酰氯2.42g (11.01mmol),温度70℃搅拌24h,饱和碳酸氢钠淬灭反应,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后,柱层析得到中间体53a粗品2.0g,收率43.0%;

[0482] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 6.03 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.00 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.14 (dd, $J=9.4, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.61 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 2.57-2.38 (m, 4H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.43 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 162.98, 148.71, 137.62, 132.61, 131.04, 126.41, 123.90, 101.53, 88.99, 86.90, 86.25, 84.31, 83.15, 83.02, 59.98, 57.20, 56.66, 56.35, 55.31, 51.53, 48.86, 47.07, 46.82, 46.33, 38.62, 35.39, 31.14, 29.69, 26.94, 24.46, 18.81, 13.44;

[0483] 将中间体53a 2.0g (3.16mmol) 置于50mL圆底烧瓶,加入2M盐酸10mL,加热至温度80℃搅拌1h,降至室温,加碳酸钠固体调至 $\text{pH}=9$,再用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得到中间体53b 1.13g,收率59.0%;

[0484] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 3.52 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.42 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 3.31 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=10.2, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.55 (m, 5H), 2.44-2.29 (m, 4H), 2.26 (s, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.15 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.07 (dd, $J=12.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.98m, 2H), 1.89 (dd, $J=20.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.46 (dd, $J=15.2, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 163.06, 148.36, 137.41, 132.73, 130.82, 126.76, 123.98, 90.09, 86.36, 84.09, 82.86, 78.47, 75.58, 61.52, 57.92, 56.53, 56.12, 55.00, 51.03, 49.70, 48.94, 48.19, 47.51, 44.81, 36.25, 31.23, 26.72, 26.18, 23.95, 13.51.;

[0485] 将中间体53b 1.13g, (1.86mmol) 置于50mL圆底烧瓶中,加入甲醇15ml,水1.5mL,锌粉1.82mg, (27.9mmol),室温下,逐滴滴加3M的盐酸溶液9.3ml,搅拌1h后,TLC监测反应完成,加入饱和碳酸氢钠溶液调 $\text{pH}=9$,垫硅藻土抽滤,收集滤液后,用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得到中间体53c 700mg,收率65.2%;

[0486] 将中间体53c 700mg (1.21mmol) 溶于5mL无水吡啶中,温度0℃下加入乙酰氯142mg (1.81mmol),升至室温反应1h后,饱和碳酸氢钠淬灭反应,二氯甲烷萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析得到500mg,收率66.8%的标题化合物53;

[0487] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.10 (s, 1H), 8.78 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.6\text{Hz}$,

1H), 7.00 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 3.57 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.44 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (dd, J=10.3, 6.9Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 4H), 2.45-2.35 (m, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.10 (dd, J=12.4, 4.4Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 169.04, 166.77, 142.42, 140.59, 132.06, 122.51, 120.01, 113.89, 90.08, 85.05, 84.06, 82.83, 78.53, 75.57, 61.46, 57.89, 56.51, 56.09, 55.42, 50.95, 49.78, 48.94, 48.48, 47.54, 44.83, 36.25, 31.81, 26.75, 26.16, 25.49, 24.09, 13.50。

[0488] 实施例54

[0489] 按方法一制备 (1a, 14a, 16β)-20-乙基-1,14,16-三甲氧乌头烷-8,9-(亚甲基二氧)-4-醇4-[2-(乙酰氨基)]苯甲酸酯:

[0490] 参见实施例33,具体操作按下列步骤进行:

[0491] 参照实施例1的方法,在对甲苯磺酸作用下,由高乌甲素与甲醛缩二乙醇制备得到 76mg, 收率76.0%的化合物54:

[0492] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.05 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (td, J=7.9, 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.04 (td, J=7.7, 7.2, 1.2Hz, 1H), 5.48 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.59 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.53 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (dd, J=10.0, 6.7Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45 (dd, J=13.8, 8.8Hz, 1H), 2.38-2.26 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.66 (dd, J=15.5, 8.3Hz, 1H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 169.00, 167.35, 141.67, 134.39, 130.95, 122.29, 120.25, 115.71, 96.60, 88.43, 86.09, 84.60, 84.35, 83.00, 82.86, 60.10, 57.40, 56.65, 56.32, 55.81, 51.02, 48.96, 48.06, 47.52, 45.81, 38.63, 35.59, 31.77, 27.09, 26.69, 25.54, 24.66, 13.45. ESI-MS m/z 597.72 [M+H]⁺。

[0493] 实施例55

[0494] 本发明所述一种高乌甲素衍生物在制备治疗的抗心律失常的测试:

[0495] 分别采用乌头碱致小鼠心律失常模型和大鼠冠脉结扎诱发心律失常模型试验;对乌头碱致小鼠心律失常模型的抑制作用实验研究;

[0496] 1、试验方法:本发明高乌甲素衍生物药物给药剂量为5或10mg/kg,给药方式为腹腔给药,0.05mL/10g,每个剂量组小鼠5只,另设模型对照组腹腔注射等量的生理盐水溶液;小鼠随机分组,腹腔注射相应浓度的受试药后30分钟,用2%水合氯醛将其麻醉(0.2mL/10g),连接BL-420生物机能实验系统仪器心电图电极,检测心电图Ⅱ导联,同时股静脉注入10μg/mL乌头碱溶液(0.1mL/分钟),观察并记录小鼠发生早搏、室速、室扑、室颤以及死亡时乌头碱的用量;

[0497] 2、试验方法:本发明高乌甲素衍生物药物给药剂量为0.1,0.5,1,2,4,8,16,32mg/kg,给药方式为腹腔给药,0.05mL/10g,每个剂量组小鼠5只,另设模型对照组腹腔注射等量的生理盐水溶液;

[0498] 小鼠随机分组,腹腔注射相应浓度的受试药后30分钟,用2%水合氯醛将其麻醉(0.2mL/10g),连接BL-420生物机能实验系统仪器心电图电极,检测心电图Ⅱ导联,同时股

静脉注入10 μ g/mL乌头碱溶液(0.1mL/分钟),观察并记录小鼠发生早搏、室速、室扑、室颤以及死亡时乌头碱的用量;

[0499] 3、统计学方法:乌头碱用量计算公式=10 μ g/mL $\times$ 体积(mL) $\div$ 体重(g) $\div$ 0.001= μ g/kg,所有数据均以均数 $\pm$ 标准差表示,组间数据比较采用统计学软件IBM SPSS Statistic20中的单因素方差分析(ONE-WAY ANOVA)方法进行检验分析,组间两两比较若方差齐,采用Bonferroni检验;若方差不齐,则用Dunnett's T3检验。统计学分析结果P<0.05认为有显著性差异;

[0500] 4、实验结果:乌头碱致小鼠心律失常模型的评价:在本实验条件下所制备的乌头碱致小鼠心律失常模型的小鼠室早、室速、室扑、室颤心电图改变与文献报道一致,造模成功,见图1,静脉给予乌头碱以后心电图提前出现宽大畸形的QRS波,表明室早造模成功;见图2,心电图QRS波宽大畸形,心率增加,表明室速造模成功;见图3,心电图无正常QTS-T波,代之以相对规则的大振幅波动,表明室扑造模成功;见图4,心电图QRS波完全消失,出现极不均匀的低小波,表明室颤造模成功;

[0501] 本发明高乌甲素衍生物对乌头碱致小鼠心律失常的作用:

[0502] 由表1可见,与模型组相比,所测试化合物在10mg/Kg或者5mg/Kg剂量下,没有造成小鼠死亡或者心率失常,具有较好的抗心律不齐活性,多个化合物活性优于高乌甲素;

表1 实施例化合物对乌头碱诱发的小鼠心电图改变及死亡时乌头碱用量的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=5)

样 品	剂量 (mg/kg)	乌头碱用量 μ g/kg ($\bar{x} \pm SD$)				
		早搏	室速	室扑	室颤	死亡
模型	—	40.4 $\pm$ 8.9	50.4 $\pm$ 5.9	108.7 $\pm$ 32.9	139.5 $\pm$ 37.7	155.6 $\pm$ 34.3
高乌甲素	1.5	95.8 $\pm$ 30.4**	125.2 $\pm$ 13.1**	193.7 $\pm$ 30.5**	265.0 $\pm$ 52.7**	314.9 $\pm$ 56.7**
高乌甲素	6	给药后出现心律失常				
高乌甲素	10	给药后死亡				
[0503] 实施例3化合物	10	43.8 $\pm$ 10.9	54.8 $\pm$ 14.6	100.6 $\pm$ 23.1	130.7 $\pm$ 16.3	181.6 $\pm$ 51.1
实施例4化合物	10	220.1 $\pm$ 95.8**	187.4 $\pm$ 83.0**	276.8 $\pm$ 73.4**	356.0 $\pm$ 81.2**	402.8 $\pm$ 64.8**
实施例5化合物	10	92.8 $\pm$ 31.7**	100.8 $\pm$ 29.9**	152.1 $\pm$ 45.8	182.6 $\pm$ 55.7	209.1 $\pm$ 49.5
实施例6化合物	10	150.0 $\pm$ 52.9**	108.9 $\pm$ 76.5**	203.9 $\pm$ 20.5**	371.9 $\pm$ 107.2**	418.4 $\pm$ 97.4**
实施例7化合物	10	53.9 $\pm$ 6.7**	71.3 $\pm$ 14.4**	91.4 $\pm$ 22.6	141.3 $\pm$ 20.5	175.8 $\pm$ 43.9
实施例8化合物	10	56.5 $\pm$ 4.9**	77.5 $\pm$ 7.4**	115.8 $\pm$ 8.7*	164.5 $\pm$ 24.6	172.8 $\pm$ 23.2
实施例9化合物	10	98.0 $\pm$ 38.7**	119.4 $\pm$ 41.4**	134.2 $\pm$ 8.7*	218.0 $\pm$ 30.7**	252.2 $\pm$ 30.8**
实施例10化合物	10	39.0 $\pm$ 5.4	54.4 $\pm$ 8.1	115.3 $\pm$ 33.4	154.1 $\pm$ 24.9	162.1 $\pm$ 17.7
实施例11化合物	10	172.9 $\pm$ 88.2**	217.0 $\pm$ 35.2**	309.8 $\pm$ 23.9**	505.5 $\pm$ 78.5**	537.5 $\pm$ 85.3**
实施例12化合物	10	183.9 $\pm$ 75.1**	209.8 $\pm$ 79.4**	232.3 $\pm$ 77.4**	374.9 $\pm$ 83.4**	427.6 $\pm$ 95.9**
实施例13化合物	10	43.61 $\pm$ 9.12	55.27 $\pm$ 8.48	136.21 $\pm$ 9.94	154.36 $\pm$ 20.55	170.02 $\pm$ 22.37
实施例20化合物	10	94.73 $\pm$ 16.52**	131.18 $\pm$ 22.98**	229.3 $\pm$ 27.29**	336.82 $\pm$ 91.77**	355.39 $\pm$ 112.67**

[0504]

实施例 21 化合物	10	151.2±77.3**	183.3±79.3**	256.0±98.5**	339.4±125.6**	361.5±130.3**
实施例 22 化合物	10	193.3±73.6**	222.8±70.8**	416.5±104.3**	468.2±82.3**	498.2±72.6**
实施例 23 化合物	5	164.0±50.1**	210.8±63.1**	220.6±64.7**	446.1±90.3**	476.0±105.4**
实施例 24 化合物	5	219.3±128.9*	225.2±111.6**	223.5±0**	478.7±64.0**	543.0±64.4**
实施例 25 化合物	5	140.37±32.35**	153.15±9.78**	185.02±43.7*	306.31±67.56**	352.74±48.26**
实施例 28 化合物	5	147.82±23.1**	178.6±14.26**	218.82±123.04	330.51±127.65*	414.69±124.49**
实施例 30 化合物	10	139.3±38.1**	167.1±42.4**	220.1±37.2**	221.3±49.9*	257.2±77.7*
实施例 33 化合物	10	47.2±5.5*	59.2±6.2	88.5±16.8	153.3±31.9	177.4±38.2
实施例 35 化合物	10	93.5±17.9**	110.8±12.8**	124.0±18.2**	170.3±17.5**	184.8±16.9**
实施例 36 化合物	10	79.1±19.8**	92.9±20.5**	131.2±50.6*	196.3±67.9*	215.4±66.2*
实施例 39 化合物	10	78.3±13.8**	98.6±16.2**	120.9±22.2**	216.1±50.5**	236.1±45.4**
实施例 40 化合物	10	118.8±18.5**	140.9±20.6**	183.0±56.1**	266.8±72.1**	285.8±75.3**
实施例 41 化合物	10	94.2±52.4*	108.2±51.7*	137.5±36.0**	194.3±58.0**	214.0±75.0*
实施例 42 化合物	10	84.78±28.56*	105.73±22.08**	177.59±38.38**	242.46±71.25**	257.19±74.29
实施例 43 化合物	10	227.03±30.91**	241.56±33.86**	295.01±55.83**	535.52±149.69**	573.29±123.87**
实施例 44 化合物	10	121.82±42.18**	147.52±49.63**	193.2±53.33**	241.65±67.17*	267.6±71.35*
实施例 45 化合物	10	74.32±15.58**	91.24±21.93**	150.67±26.66**	218.62±27.82**	240.08±43.11*
实施例 47 化合物	10	159.92±53.63**	166.42±46.79**	233.73±33.07**	317.78±49.1**	343.88±63.55**
实施例 48 化合物	5	115.4±25.3**	154.4±36.3**	174.4±17.5**	245.0±53.9**	279.6±60.0**
实施例 49 化合物	10	51.9±4.2*	67.0±3.7*	104.3±27.0	164.5±23.0	174.4±29.8
实施例 50 化合物	10	58.4±12.2*	75.3±12.4*	128.4±7.8*	188.9±38.0*	197.2±41.1
实施例 51 化合物	10	45.9±7.7	60.4±13.7	117.5±3.3	163.9±29.6	174.1±25.8
实施例 53 化合物	10	169.8±93.6*	203.1±94.4**	250.9±0**	377.6±120.4**	420.7±116.5**
实施例 54 化合物	10	114.06±23.45**	132.76±32.88**	187.37±37.78*	226.99±15.17**	261.28±12.79**

[0505] 注:**P<0.01,*P<0.05,给药组与模型组进行比较;

[0506] 本发明高乌甲素衍生物对乌头碱致小鼠心律失常的作用:

[0507] 由表2可见,与模型组相比,实施例12的化合物在1mg/kg剂量下显著延长室速出现时间(P<0.01),在8mg/kg剂量下显著延长室速、室扑和室颤心电图出现时间和存活时间(P<0.05);在16mg/kg剂量下显著延长室速出现时间和存活时间(P<0.05),并显著延长室扑和室颤的出现时间(P<0.01);32mg/kg剂量下显著延长室颤(P<0.01)、室速、室扑出现时间和存活时间(P<0.01)。其余剂量组无明显改变。以上结果表明实施例12化合物在8,16,32mg/kg剂量下以剂量依赖性方式对乌头碱致小鼠心律失常具有预防作用;

[0508] 表2实施例12化合物对乌头碱诱发的小鼠心电改变及死亡时乌头碱用量的影响($\bar{x} \pm s$, n=5)

组别	剂量 (mg/kg)	心电改变时乌头碱用量 (μg/kg)				死亡时乌头碱用量 (μg/kg)
		室早	室速	室扑	室颤	
模型		65.15±9.56	114.92±22.70	275.24±28.98	361.80±37.00	399.56±51.16
实施	0.1	46.53±11.13	114.02±13.79	294.04±10.31	315.54±13.75	347.87±22.70
例 12	0.5	44.25±17.82	135.52±28.63	309.38±40.48	357.26±48.15	376.57±46.94
化合	1	52.49±3.46	215.23±8.37**	417.50±135.47	451.02±90.51	469.74±87.42
物	2	60.13±7.19	165.48±35.20	288.47±58.54	339.70±56.14	373.75±68.35

[0509]

[0510]	4	55.96±16.70	196.31±70.55	340.30±106.70	385.82±118.40	428.18±78.82
	8	58.27±17.53	198.92±23.74*	442.86±65.11*	517.67±63.20*	541.78±24.37*
	16	66.41±15.85	206.14±26.92*	466.84±32.87**	531.07±26.50**	555.87±23.27*
	32	59.84±12.51	212.22±20.99**	508.21±56.87**	589.75±69.27*	645.63±59.05**

[0511] 注:**P<0.01,*P<0.05,给药组与模型组进行比较;

[0512] 由表3可见,与模型组相比,实施例11化合物在0.5mg/kg剂量下显著延长室扑,室颤心电图出现时间和存活时间(P<0.01);在4mg/kg剂量下显著延长室扑(P<0.05),室颤出现时间和存活时间(P<0.01),在8,16和32mg/kg剂量下显著延长室速、室扑和室颤出现时间和存活时间(P<0.01),其余剂量下无明显改变。以上结果表明实施例11化合物在4,8,16,32mg/kg剂量下以剂量依赖性方式对乌头碱致小鼠心律失常具有预防作用;

[0513] 表3实施例11化合物对乌头碱诱发的小鼠心电改变及死亡时乌头碱用量的影响($\bar{x}\pm s$,n=5)

组别	剂量 (mg/kg)	心电改变时乌头碱用量(μg/kg)				死亡时乌头碱用量 (μg/kg)
		室早	室速	室扑	室颤	
[0514]	模型	65.15±9.56	114.92±22.70	275.24±28.98	361.80±37.00	399.56±51.16
	0.1	63.06±12.85	157.27±24.55	388.84±85.41	430.64±84.45	479.19±59.60
	0.5	58.80±5.54	210.12±44.78	519.41±145.80**	596.88±101.80**	661.99±89.78**
	1	50.49±10.57	156.23±14.51	367.74±58.00	428.03±51.58	473.22±58.09
	2	59.62±15.03	178.81±37.12	408.23±76.94	474.53±111.19	501.91±40.47
	4	71.03±17.99	209.95±39.75	483.97±59.16*	600.67±102.05**	641.69±83.17**
	8	87.31±9.85	253.59±32.94**	691.77±75.57**	683.06±74.72**	748.15±51.13**
	16	91.55±9.34*	370.67±81.04**	735.43±136.70**	802.48±140.47**	883.70±75.74**
实施 例 11 化 合 物	32	86.57±12.09	426.46±74.13**	642.08±33.12**	743.30±67.77**	775.28±59.19**

[0515] 注:**P<0.01,*P<0.05,给药组与模型组进行比较;

[0516] 由表4可见,与模型组相比,实施例53化合物在0.5和1mg/kg剂量下显著延长室速,室扑,室颤心电图出现时间和存活时间(P<0.01);在2mg/kg剂量下显著延长室速出现时间(P<0.05),在8mg/kg剂量下显著延长室速(P<0.01)、室颤出现时间和存活时间(P<0.05),在16和32mg/kg剂量下显著延长室速出现时间(P<0.01),其余剂量下无明显改变。以上结果表明实施例53化合物在0.5和1mg/kg剂量下对乌头碱致小鼠心律失常具有预防作用。

[0517] 表4实施例53化合物对乌头碱诱发的小鼠心电改变及死亡时乌头碱用量的影响($\bar{x}\pm s$,n=5)

组别	剂量 (mg/kg)	心电改变时乌头碱用量 ($\mu\text{g/kg}$)				死亡时乌头碱用量 ($\mu\text{g/kg}$)
		室早	室速	室扑	室颤	
[0518]	模型	65.15 $\pm$ 9.56	114.92 $\pm$ 22.70	275.24 $\pm$ 28.98	361.80 $\pm$ 37.00	399.56 $\pm$ 51.16
	0.1	70.00 $\pm$ 6.45	180.28 $\pm$ 21.48	341.02 $\pm$ 50.96	406.38 $\pm$ 38.38	446.61 $\pm$ 27.76
	0.5	143.85 $\pm$ 22.78*	281.50 $\pm$ 43.40**	495.28 $\pm$ 40.73**	579.95 $\pm$ 67.15**	626.14 $\pm$ 72.83**
	1	102.84 $\pm$ 27.13	349.94 $\pm$ 54.36**	654.21 $\pm$ 84.05**	779.95 $\pm$ 96.51**	863.48 $\pm$ 85.01**
	2	48.65 $\pm$ 18.28	212.05 $\pm$ 27.23*	342.01 $\pm$ 38.94	420.20 $\pm$ 64.58	466.30 $\pm$ 54.50
	4	58.16 $\pm$ 30.43	227.42 $\pm$ 45.37**	417.26 $\pm$ 75.76	474.99 $\pm$ 94.77	505.78 $\pm$ 80.73
	8	68.84 $\pm$ 6.76	237.86 $\pm$ 49.67**	432.55 $\pm$ 98.02	520.33 $\pm$ 76.20*	561.95 $\pm$ 76.80*
	16	64.51 $\pm$ 12.82	236.14 $\pm$ 49.40**	337.16 $\pm$ 41.17	360.55 $\pm$ 48.78	392.35 $\pm$ 51.60
[0519]	32	41.41 $\pm$ 7.10	220.02 $\pm$ 35.41**	361.26 $\pm$ 70.22	419.13 $\pm$ 52.93	461.41 $\pm$ 52.17

[0520] 注:** $P<0.01$, * $P<0.05$, 给药组与模型组进行比较;

[0521] 由表5可见, 与模型组相比高乌甲素在16, 32mg/kg剂量下单次腹腔给药对小鼠具有致死性, 表明其在16mg/kg以上具有较大毒性。而在4mg/kg剂量下, 高乌甲素显著延长室速心电图出现时间 ($P<0.05$); 在8mg/kg剂量下显著延长室速 ($P<0.01$), 室扑 ($P<0.05$) 出现时间和存活时间 ($P<0.01$)。其余剂量下均无明显改变。以上结果表明高乌甲素仅在8mg/kg剂量下对乌头碱致小鼠心律失常具有潜在预防作用, 且16mg/kg以上的高乌甲素对小鼠具有致死毒性。

[0522] 表5高乌甲素对乌头碱诱发的小鼠心电改变及死亡时乌头碱用量的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	剂量	心电改变时乌头碱用量（μg/kg）				死亡时乌头碱用量	
	（mg/ kg）					（μg/kg）	
		室早	室速	室扑	室颤		
[0523]	模型	65.15±9.56	114.92±22.70	275.24±8.98	361.80±7.00	399.56±51.16	
	0.1	66.48±13.16	176.28±66.71	243.94±4.02	294.57±5.38	358.78±25.82	
	0.5	67.13±10.27	157.82±20.37	251.65±3.89	310.72±8.12	352.30±45.72	
	1	97.12±28.01	166.05±48.04	278.59±4.21	380.86±5.03	476.86±94.56	
	高乌	2	73.66±19.59	157.90±30.30	290.61±7.41	390.84±7.46	487.96±27.62
	甲素	4	68.08±12.50	185.34±5.26*	298.66±7.07	404.82±1.11	451.38±38.12
	8	70.19±3.78	218.41±.57**	350.97±.36*	497.03±0.05	606.73±54.12**	
	16	—	—	—	—	—	
	32	—	—	—	—	—	

[0524] 注:** $P<0.01$, * $P<0.05$, 给药组与模型组进行比较。

[0525] 实验结论: 与模型组相比, 本发明实施例11和12化合物中在8, 16和32mg/kg剂量下剂量依赖性延长小鼠在静脉注射乌头碱后出现室速、室扑和室颤现象的时间, 并显著延长小鼠存活时间; 化合物实施例53化合物在0.5和1mg/kg剂量下显著延长小鼠出现室速、室扑

和室颤现象的时间并延长存活时间;高乌甲素以16和32mg/kg剂量给药后小鼠全部死亡,具有较强毒性,但其在8mg/kg剂量下对室速、室扑出现时间和小鼠存活时间具有显著作用。由此推断,新型高乌甲素衍生物4,8,16,32mg/kg剂量下的实施例11化合物和0.5和1mg/kg剂量下的实施例53化合物具有显著预防小鼠心律失常的作用;

[0526] 本发明对大鼠冠脉结扎诱发心律失常的抑制作用实验研究:

[0527] 大鼠冠脉结扎诱发心律失常模型建立:取SPF级SD大鼠88只(实际需要约150只),按体重随机分为11组,每组8只,三个TPN系列化合物实施例11化合物,实施例51化合物和高乌甲素,设3个给药剂量组,分别为2,4,8mg/kg(小鼠剂量换算),灌胃给药一次,给药容积为0.5mL/100g,另设空白组和模型对照组,给予等容积的CMC-Na溶液,灌胃给予受试药后30min,用3%水合氯醛将其麻醉(腹腔注射1mL/100g),在胸骨左胸壁第IV肋间隙切开皮肤,逐层钝性分离至心脏,撕开心包膜,在肺动脉圆锥和左心耳之间用5-0无损伤缝线在冠状动脉左前降支起点下2mm结扎。模型组在冠状动脉下只穿线,不结扎。在将引流管放入胸腔后,关闭胸腔并抽至负压。判断模型是否成功标志:①结扎后,心电图表现高T波、ST段抬高甚至与T波融合、QRS波群振幅增高;②结扎后,相应血管支配区域的心肌颜色变为白色;造模后记录冠脉结扎大鼠J点高度,T波高尖程度和心律失常发生率。本发明化合物单次灌胃给药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌组织及血浆中肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)含量及血浆中Na⁺,K⁺,Ca²⁺离子含量的影响:造模后2h各组大鼠从左侧颈总动脉取血,EP管中加入抗凝剂3.8%的十二水合柠檬酸三钠,2500rpm,离心10min,分离血浆,-80℃保存。按照试剂盒方法,测定大鼠心肌组织及血浆中肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)含量及血浆中Na⁺,K⁺,Ca²⁺离子含量的影响;

[0528] 马松染色法检测本发明化合物单次灌胃给药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌梗死率的影响:造模后2h取缺血区心肌组织,用10%甲醛溶液固定,按以下步骤进行马松染色:依次自来水和蒸馏水洗,用Regaud苏木精染液或Weigert苏木精液染核5-10min,充分水洗,如过染可盐酸酒精分化,蒸馏水洗,用Masson丽春红酸性复红液5-10min,以2%冰醋酸水溶液浸洗片刻,1%磷钼酸水溶液分化3-5min,不经水洗,直接用苯胺蓝或光绿液染5min,以0.2%冰醋酸水溶液浸洗片刻,95%酒精、无水酒精、二甲苯透明、中性树脂封固;

[0529] 苏木精-伊红(HE)染色法检测本发明化合物单次灌胃给药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌组织病理学变化:造模后2h取缺血区心肌组织,用10%甲醛溶液固定,按以下步骤进行苏木素-伊红(HE)染色:(1)常规石蜡包埋,4 μ m切片;(2)二甲苯脱蜡5min,100%乙醇洗2min,95%乙醇洗1min,75%乙醇洗1min,蒸馏水洗2min;(3)苏木素染色5min,自来水洗1min;(4)盐酸乙醇分化30s,水浸泡15min;(5)置伊红液2min;按照常规方法脱水,用中性树脂封片。在生物系统显微镜下以 $\times 400$ 倍数观察形态学改变;

[0530] 统计学方法:所有数据均以均数 $\pm$ 标准差表示,组间数据比较采用统计学软件IBM SPSS Statistic 20中的单因素方差分析(ONE-WAY ANOVA)方法进行检验分析,组间两两比较若方差齐,采用Bonferroni检验;若方差不齐,则用Dunnett's T3检验。统计学分析结果P<0.05认为有显著性差异;

[0531] 实验结果:

[0532] 本发明高乌甲素衍生物单次灌胃给药对大鼠冠脉结扎后心律失常心电图具有保护作用:见图5-8,大鼠冠脉结扎后出现了J点抬高的典型现象见图6,并伴有二联律见图7和

室速等心律失常现象图8;由表5可见,与空白大鼠相比,模型组大鼠J点抬高程度($P<0.01$)和T波高尖程度($P<0.05$)显著增加;3个高乌甲素衍生物剂量依赖性降低冠脉结扎诱发的心律失常发生率,并且与空白组相比,三个药物的各剂量J点抬高程度和T波高尖程度均无显著性差异;其中与模型组相比,2mg/kg,4mg/kg,8mg/kg的实施例11化合物,实施例11化合物和高乌甲素均能显著降低大鼠J点抬高程度($P<0.01$);4mg/kg,8mg/kg的实施例11化合物,8mg/kg的实施例53化合物和8mg/kg的实施例53化合物均显著降低大鼠T波高尖程度($P<0.05$)。以上结果表明2mg/kg,4mg/kg和8mg/kg的实施例11化合物、实施例53化合物和高乌甲素单次灌胃给药均能改善冠脉结扎后大鼠心律失常心电图,对冠脉结扎诱发的心律失常具有保护作用;

[0533] 表6.实施例11,53化合物和高乌甲素对大鼠冠脉结扎后心律失常典型心电图的影响及心律失常发生率($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量	J点抬高 (mV)	T波高尖 (mV)	心律失常发生率 (%)
	(mg/kg)			
空白	-	-0.122 ± 0.038	0.018 ± 0.01	-
模型	-	$0.157 \pm 0.033^{##}$	$0.122 \pm 0.035^{#}$	80.00
实施例11化合物	2	-0.028 ± 0.067	0.055 ± 0.029	62.50
	4	$-0.048 \pm 0.81^{**}$	$0.038 \pm 0.031^{*}$	45.45
	8	$-0.068 \pm 0.082^{**}$	$0.030 \pm 0.027^{*}$	77.78
实施例53化合物	2	$0.017 \pm 0.103^{**}$	0.053 ± 0.023	66.67
	4	$-0.043 \pm 0.076^{**}$	0.035 ± 0.040	40.00
	8	$-0.052 \pm 0.069^{**}$	$0.022 \pm 0.015^{*}$	33.33
高乌甲素	2	$-0.017 \pm 0.071^{**}$	0.070 ± 0.053	66.67
	4	$-0.048 \pm 0.054^{**}$	0.050 ± 0.022	40.00
	8	$-0.025 \pm 0.047^{**}$	$0.040 \pm 0.028^{*}$	33.33

[0535] 注:## $P<0.01$,# $P<0.05$,空白组与模型组组进行比较;** $P<0.01$,* $P<0.05$,给药组与模型组进行比较;

[0536] 本发明高乌甲素衍生物单次灌胃给药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌组织及血浆中肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)含量及血浆中Na⁺,K⁺,Ca²⁺离子含量的影响:由表7可见,与模型组相比,2mg/kg,4mg/kg,8mg/kg的实施例11化合物、实施例53化合物和高乌甲素均能显著降低血浆和心肌中IL-1 β 释放量($P<0.01$);2mg/kg的实施例11化合物和高乌甲素均能显著降低血浆($P<0.01$)和心肌($P<0.05$)中TNF- α 释放量;4,8mg/kg的实施例11化合物、实施例53化合物和高乌甲素均能显著降低血浆和心肌中TNF- α 释放量($P<0.01$);以上结果表明2mg/kg,4mg/kg和8mg/kg的实施例11化合物、实施例53化合物和高乌甲素单次灌胃给药对冠脉结扎诱发大鼠心律失常后炎症因子的释放具有降低作用;

[0537] 表7.实施例11,53化合物和高乌甲素对大鼠冠脉结扎后血浆及心肌中炎症因子释放的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

	组别	剂量	血浆 IL-1 β (pg/mL)	心肌 IL-1 β (pg/mL)	血浆 TNF- α (pg/mL)	心肌 TNF- α (pg/mL)
[0538]	空白	-	4.34 $\pm$ 0.49	2.32 $\pm$ 0.46	50.78 $\pm$ 2.59	35.55 $\pm$ 5.15
	模型	-	12.64 $\pm$ 0.95##	7.11 $\pm$ 0.29##	114.07 $\pm$ 8.59##	63.11 $\pm$ 1.46##
	实施例 11 化合物	2mg/kg	10.62 $\pm$ 0.99**	4.40 $\pm$ 0.57**	91.79 $\pm$ 11.13*	56.04 $\pm$ 3.58*
		4mg/kg	8.16 $\pm$ 0.90**	4.02 $\pm$ 0.63**	82.14 $\pm$ 9.48**	48.17 $\pm$ 4.20**
		8mg/kg	6.63 $\pm$ 1.27**	3.10 $\pm$ 0.73**	61.45 $\pm$ 2.25**	43.24 $\pm$ 5.50**
	实施例 53 化合物	2mg/kg	9.09 $\pm$ 0.18**	4.76 $\pm$ 0.64**	93.00 $\pm$ 2.41**	56.20 $\pm$ 3.69*
		4mg/kg	8.89 $\pm$ 1.13**	4.06 $\pm$ 0.54**	82.98 $\pm$ 7.44**	47.21 $\pm$ 3.88**
		8mg/kg	5.75 $\pm$ 1.27**	3.04 $\pm$ 0.74**	70.12 $\pm$ 5.08**	44.81 $\pm$ 2.92**
	高乌甲素	2mg/kg	9.41 $\pm$ 0.56**	4.82 $\pm$ 0.51**	94.07 $\pm$ 6.20**	55.07 $\pm$ 4.03*
		4mg/kg	8.78 $\pm$ 1.06**	3.80 $\pm$ 0.55**	74.59 $\pm$ 7.17**	47.29 $\pm$ 3.38**
[0539]		8mg/kg	6.89 $\pm$ 1.48**	3.20 $\pm$ 0.79**	64.20 $\pm$ 9.61**	42.68 $\pm$ 4.48**

[0540] 注:##P<0.01,空白组与模型组组进行比较;**P<0.01,*P<0.05,给药组与模型组组进行比较。由表8可见,与模型组相比,2mg/kg的实施例11化合物、实施例53化合物和高乌甲素均能显著降低血浆中Na⁺、K⁺、Ca²⁺的表达(P<0.05);4mg/kg的实施例11化合物和实施例53化合物显著显著降低血浆中Na⁺(P<0.05)和K⁺、Ca²⁺的表达(P<0.01);4mg/kg的实施例11化合物和高乌甲素显著降低血浆中Na⁺(P<0.05)和K⁺、Ca²⁺的表达(P<0.01);8mg/kg的实施例11化合物和高乌甲素显著降低血浆中Na⁺(P<0.05)和K⁺、Ca²⁺的表达(P<0.01);8mg/kg的实施例53化合物显著降低血浆中Na⁺(P<0.05)和K⁺、Ca²⁺的表达(P<0.01)。以上结果表明2mg/kg,4mg/kg和8mg/kg的实施例11化合物、实施例51化合物和高乌甲素单次灌胃给药对冠脉结扎诱发大鼠心律失常后心肌相关离子通道的表达具有降低作用;

[0541] 表8.实施例11,53化合物和高乌甲素对大鼠冠脉结扎后血浆中离子释放的影响(x $\pm$ s,n=6)

	组别	剂量	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)
[0542]	空白	-	82.53 $\pm$ 20.75	4.89 $\pm$ 0.83	0.46 $\pm$ 0.06
	模型	-	207.02 $\pm$ 34.25##	7.46 $\pm$ 0.29##	0.92 $\pm$ 0.06##
	实施例 11 化合物	2mg/kg	122.19 $\pm$ 14.19**	6.19 $\pm$ 0.53*	0.61 $\pm$ 0.13*
		4mg/kg	113.96 $\pm$ 23.80*	5.87 $\pm$ 1.02**	0.58 $\pm$ 0.12**
		8mg/kg	104.81 $\pm$ 26.63**	5.75 $\pm$ 0.65**	0.55 $\pm$ 0.11**
	实施例 53 化合物	2mg/kg	122.42 $\pm$ 21.22*	6.14 $\pm$ 0.52*	0.63 $\pm$ 0.16*
		4mg/kg	121.67 $\pm$ 8.69*	5.83 $\pm$ 0.68**	0.59 $\pm$ 0.11**
		8mg/kg	121.23 $\pm$ 16.39*	5.74 $\pm$ 0.52**	0.55 $\pm$ 0.20**
	高乌甲素	2mg/kg	124.56 $\pm$ 17.02*	6.16 $\pm$ 0.51*	0.61 $\pm$ 0.15*
		4mg/kg	118.12 $\pm$ 11.35*	6.07 $\pm$ 0.49*	0.60 $\pm$ 0.14**
		8mg/kg	98.89 $\pm$ 9.28**	5.93 $\pm$ 0.48**	0.58 $\pm$ 0.17**

[0543] 注:##P<0.01,空白组与模型组组进行比较;**P<0.01,*P<0.05,给药组与模型组组进行比较。

[0544] 本发明高乌甲素衍生物单次灌胃给药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌组织梗死率变化的影响:

[0545] 由图9可见,大鼠冠脉结扎手术诱发心律失常后,心肌组织经马松染色后出现明显的梗死现象,正常心肌组织染色后呈紫红色,梗死区域呈蓝紫色,模型组梗死情况显著,

系列高乌甲素化合物对梗死情况有不同程度的改善作用；

[0546] 由表9可见,造模后模型组心肌梗死率显著增加($22.20 \pm 3.43\%$),与模型组相比,实施例11化合物,实施例53化合物和高乌甲素的2mg/kg组均能够显著降低造模后大鼠心肌梗死率($P < 0.05$);实施例11化合物,实施例53化合物和高乌甲素的4mg/kg和8mg/kg组均能够显著降低造模后大鼠心肌梗死率($P < 0.01$);以上结果表明2mg/kg,4mg/kg和8mg/kg的实施例11化合物、实施例53化合物和高乌甲素单次灌胃给药对冠脉结扎诱发大鼠心律失常后心肌组织梗死情况具有改善作用；

[0547] 表9.受试药物对心肌梗死率的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	梗死率 (%)
模型	-	22.20 ± 3.43
实施例 11 化合物	2 mg/kg	$12.03 \pm 4.27^*$
	4 mg/kg	$8.84 \pm 2.38^{**}$
	8 mg/kg	$3.14 \pm 1.12^{**}$
实施例 53 化合物	2 mg/kg	$12.53 \pm 1.33^*$
	4 mg/kg	$5.99 \pm 1.30^{**}$
	8 mg/kg	$4.03 \pm 0.66^{**}$
高乌甲素	2 mg/kg	$14.16 \pm 1.01^*$
	4 mg/kg	$9.71 \pm 1.63^{**}$
	8 mg/kg	$6.73 \pm 2.47^{**}$

[0549] 注:** $P < 0.01$,* $P < 0.05$,给药组与模型组组进行比较。

[0550] 本发明高乌甲素衍生物单次灌胃给药对大鼠冠脉结扎诱发心律失常后心肌组织病理学变化的影响:由图10可见,假手术(Sham)组心肌肌原纤维排列有序,心肌细胞规整,心肌间质未见明显水肿及血管扩张,基本无炎症因子浸润;模型组肌原纤维结构紊乱,心肌肿胀、坏死、炎症细胞严重浸润;4mg/kg和8mg/kg实施例11化合物,实施例53化合物和高乌甲素组心肌肌原纤维排列有序,有轻微炎症因子浸润,与模型组相比有显著差异;2mg/kg的实施例11化合物,实施例53化合物和高乌甲素组心肌组织胞核大小均匀,呈现轻度水肿及血管扩张,炎症因子浸润程度高于相应4mg/kg和8mg/kg组；

[0551] 实验结论:冠脉结扎后,模型组大鼠依次出现J点抬高、二联律、室扑等典型心电图现象,心律失常发生率80%;与模型组相比,分别以2mg/kg,4mg/kg和8mg/kg剂量单次灌胃给药后,实施例11化合物和实施例53化合物均对冠脉结扎后诱发的异常心律失常心电图具有改善作用,并显著降低心肌和血浆中炎症因子的释放,显著降低心律失常相关离子通道的表达,降低心肌梗死面积和心肌组织病理情况,本实验进一步验证了实施例11化合物和实施例53化合物在冠脉结扎诱发的大鼠心律失常具有保护作用。

[0552] 实施例56

[0553] 本发明高乌甲素衍生物对醋酸诱导的小鼠扭体行为疼痛模型实验研究:

[0554] 1.镇痛实验:采用醋酸诱导的小鼠扭体行为疼痛模型评价化合物的镇痛活性。将一定容积和浓度的醋酸溶液注入小鼠腹腔后,可刺激小鼠脏层和壁层腹膜,引起体内较大

面积、较长时间的炎性疼痛,致使小鼠出现腹部内凹,躯体与后肢伸张、臀部高起等小鼠扭体行为反应。具有镇痛活性的化合物可显著降低疼痛模型小鼠的扭体行为次数;

[0555] 2. 药品配制:用生理盐水配制1%的醋酸溶液,现配现用;高乌甲素及其它衍生物均用少量生理盐水超声振荡均匀后,加入0.5%CMC-Na溶液至终体积后混悬均匀,浓度均为3mg/mL;

[0556] 3. 给药剂量和方法:1%冰醋酸溶液给药体积为10mL/kg,给药方式为腹腔注射(i.p.);高乌甲素及其衍生物给药剂量均为30mg/kg,给药体积均为10mLkg,化合物给药剂量均为30mg/kg,均为单次灌胃(i.g.)给药;

[0557] 4. 实验方法:动物先灌胃给予受试物或生理盐水,50min后腹腔注射1%的冰醋酸水溶液,后人工记录15min内小鼠的扭体次数。观察室室温控制在25-27℃;

[0558] 镇痛百分率(%) = (模型对照组扭体次数 - 给药组扭体次数) / 模型对照组扭体次数 × 100%。

[0559] 5. 镇痛活性结果:

[0560] 表10高乌甲素衍生物的镇痛活性

实施例	样本量	剂量 (mg/kg)	镇痛百 分率%	实施例	样本量	剂量 (mg/kg)	镇痛百 分率%
LA	6	30	74.1	3	6	30	27.5
4	6	30	32.8	5	6	30	44.6
14	7	30	23.8	16	6	30	68.9
17	6	30	72.7	18	6	30	55.5
[0561] 20	6	30	24.2	21	6	30	18.7
22	4 ^a	30	43.8	25	5 ^b	15	19.3
27	5 ^b	15	61.7	28	5 ^a	30	64.2
29	5 ^a	30	92.0	31	6	30	38.5
32	3 ^b	15	45.1	33	7	30	16.6
34	4 ^c	30	97.3	35	6	30	40.0
39	3 ^a	30	68.3	40	4 ^a	30	10.6
41	6	30	21.8	54	6	30	85.5

[0562] 说明:a. 样本数量不足6只,因样品量不足;

[0563] b. 30mg造成多只小鼠死亡,在15mg剂量下测试c. 30mg造成2只小鼠死亡

[0564] 从表10中可以看出:本发明化合物29、34、54的镇痛活性优于高乌甲素,化合物17、16、39的镇痛活性与高乌甲素相当。

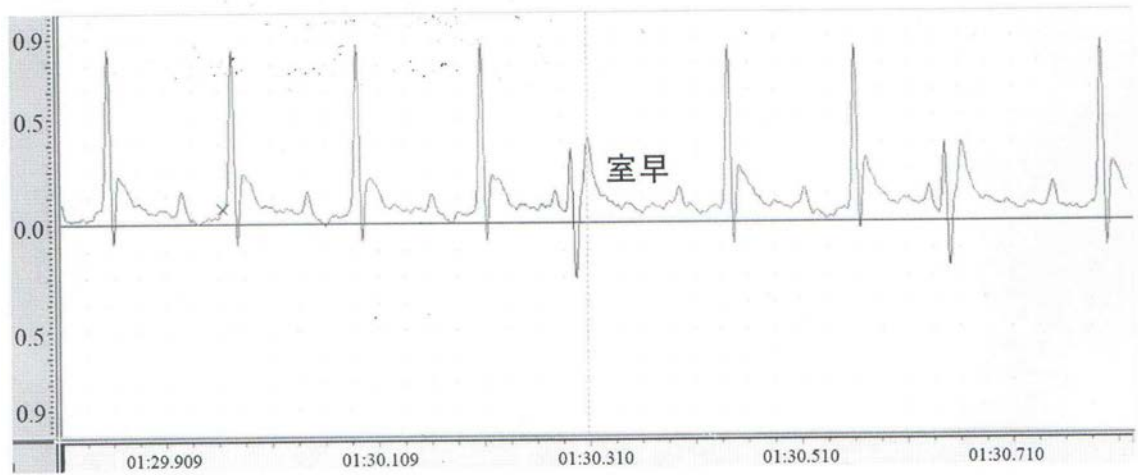


图1

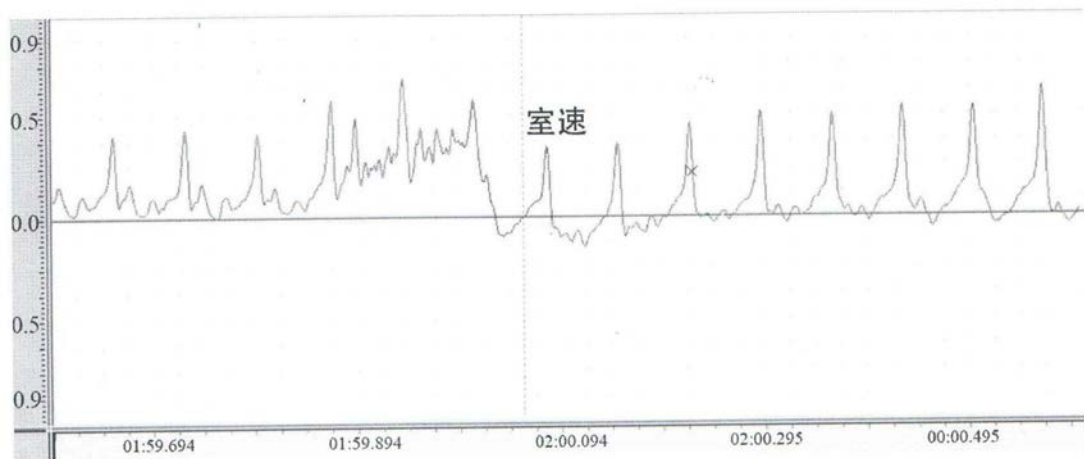


图2

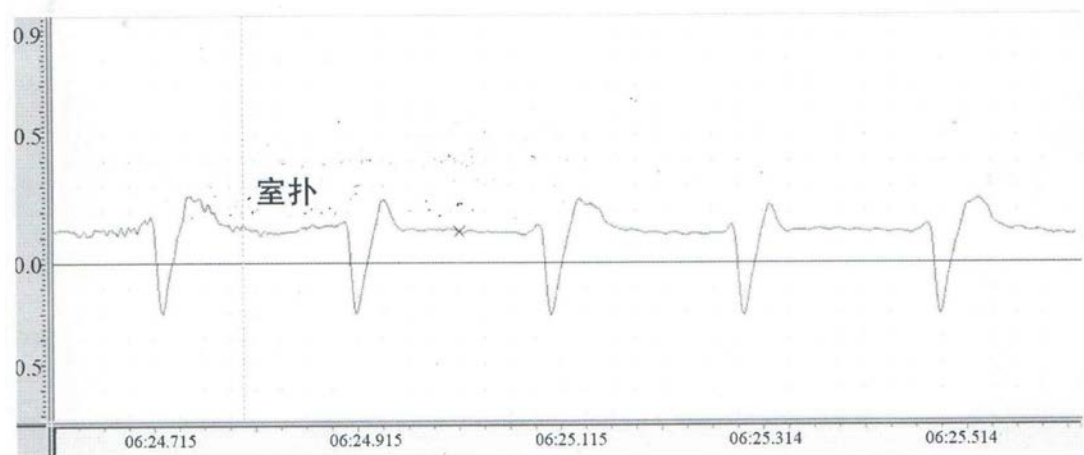


图3

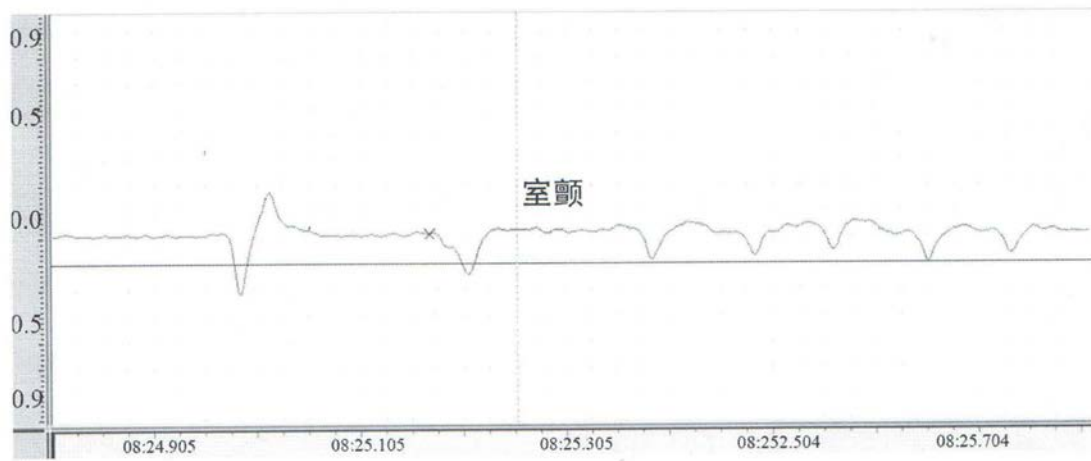


图4

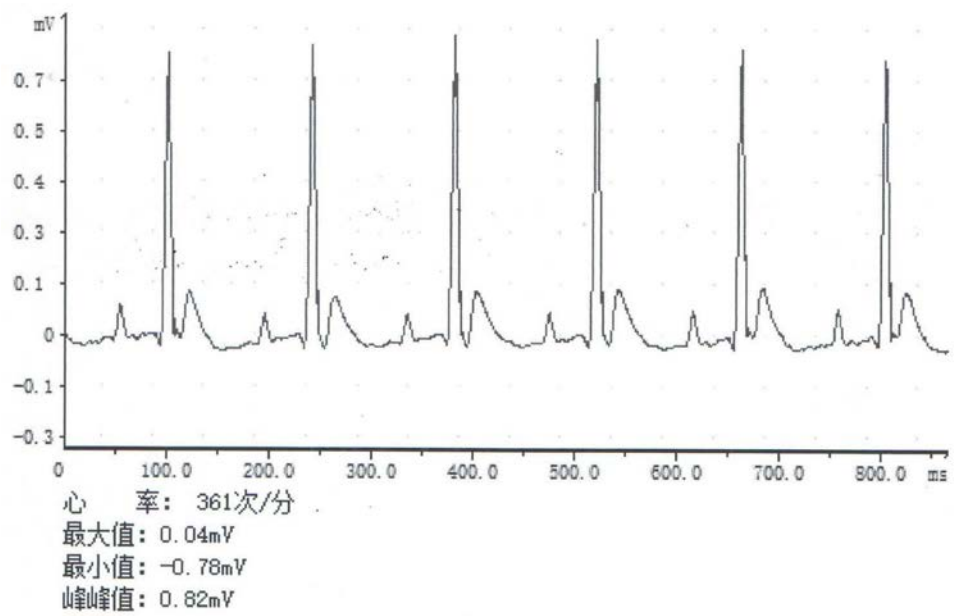


图5

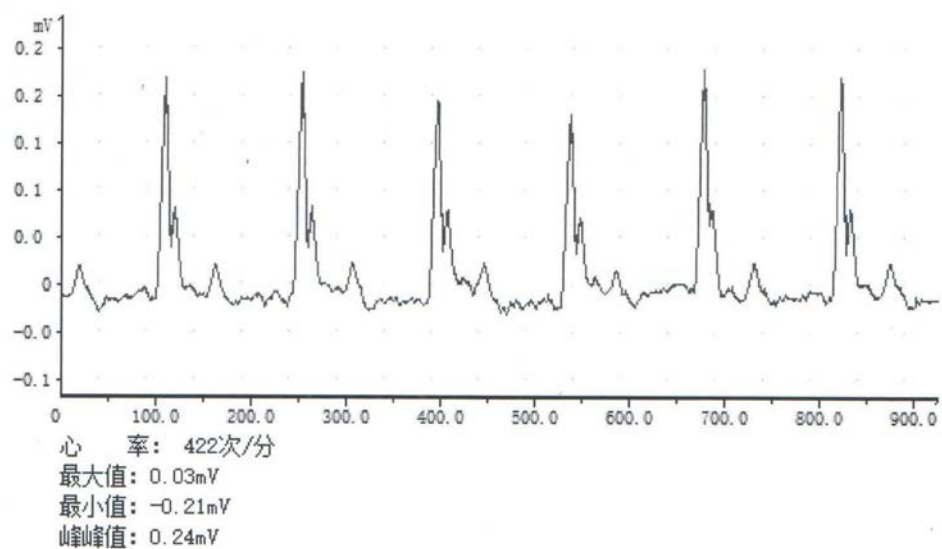


图6

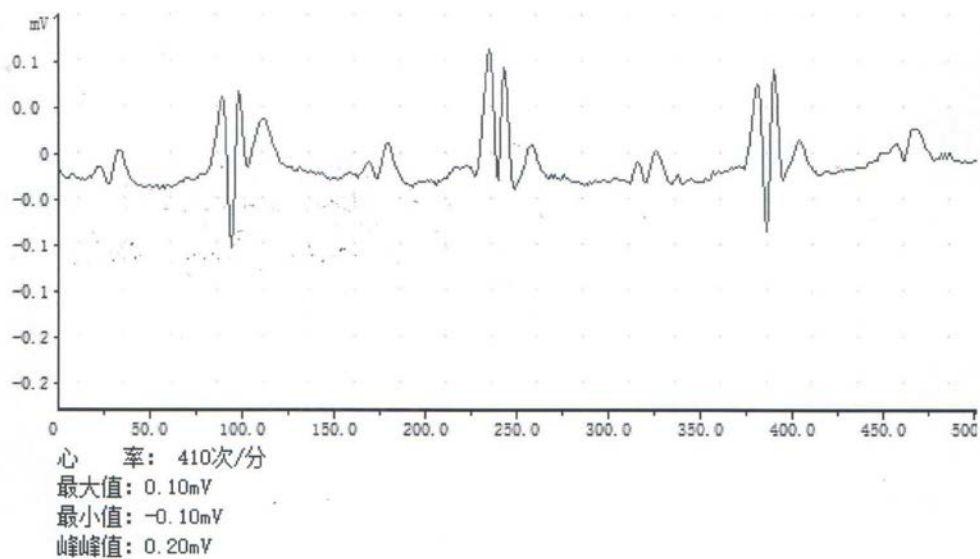


图7

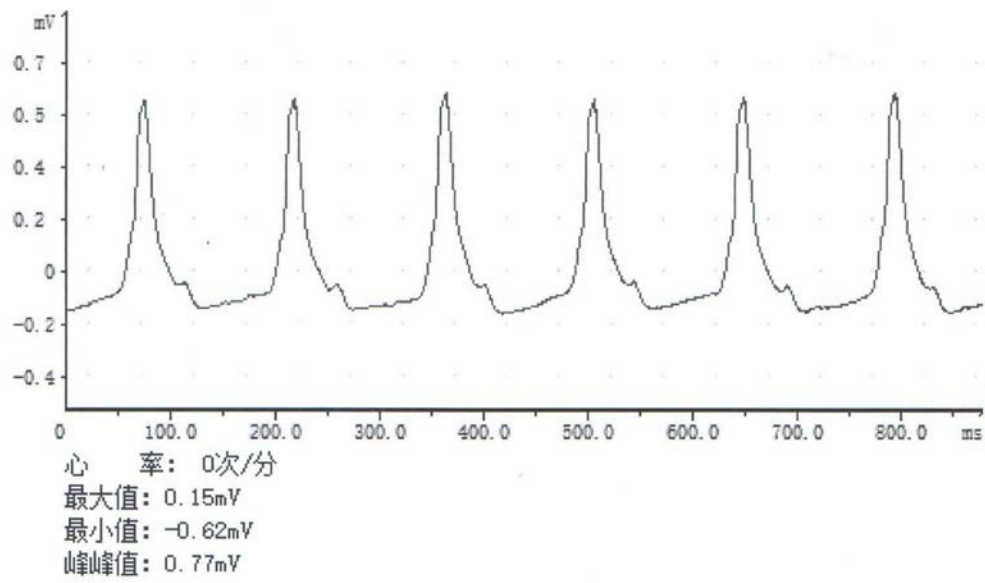


图8

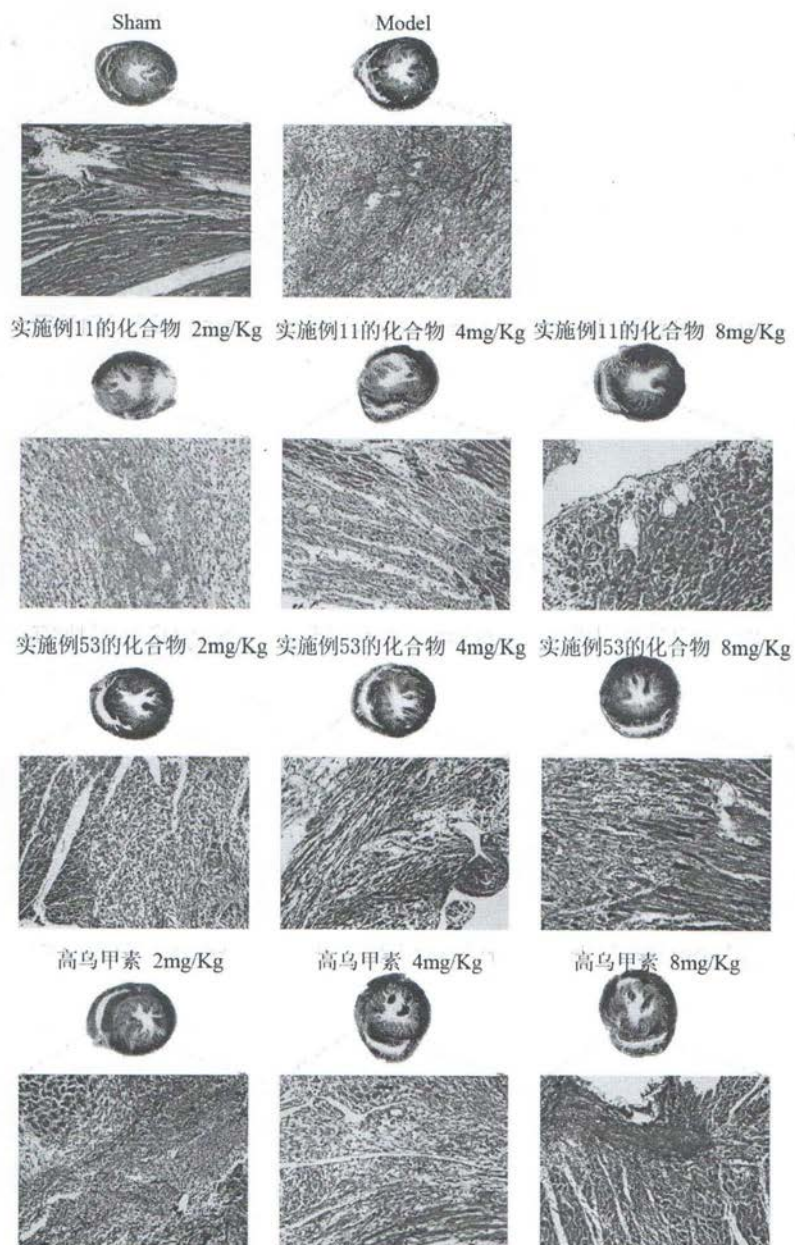


图9

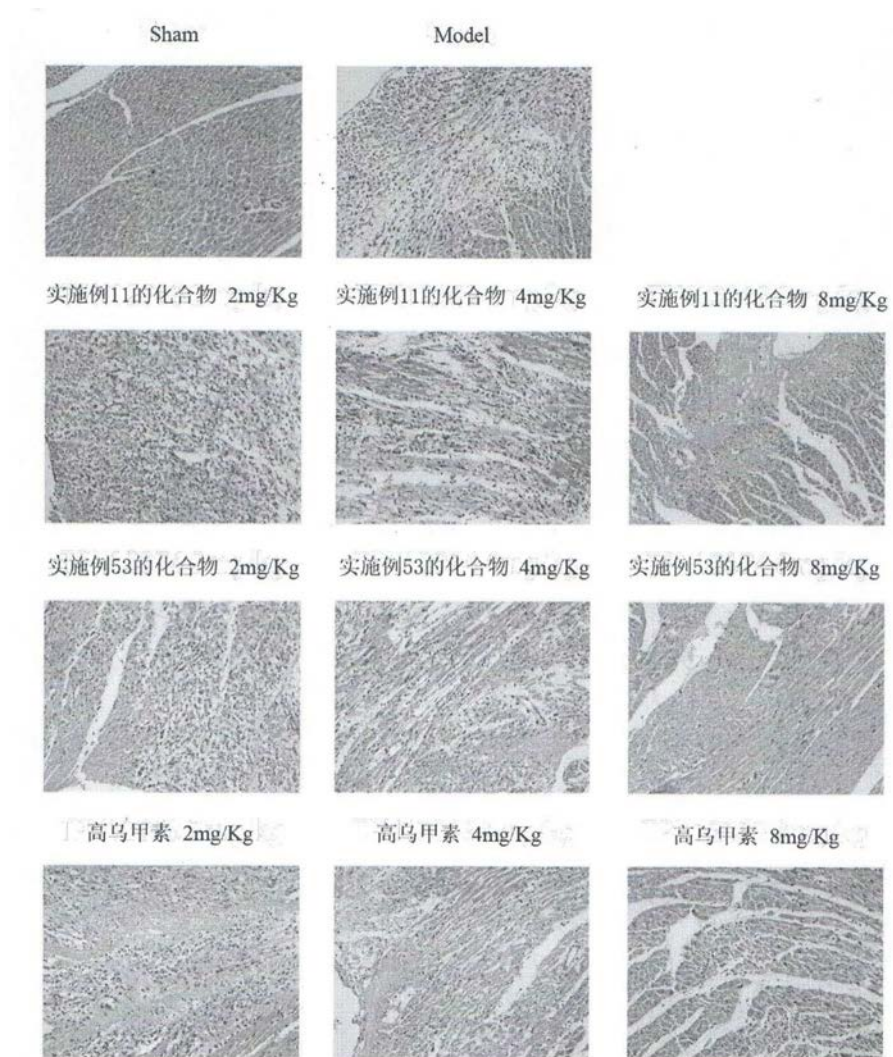


图10