

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 11 月 8 日 (08.11.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/201516 A1

(51) 国际专利分类号:
C07J 9/00 (2006.01) *A61K 31/575* (2006.01)
C07J 73/00 (2006.01) *A61K 31/58* (2006.01)
C07J 17/00 (2006.01) *A61K 31/585* (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01) *A61P 27/12* (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/084437

(22) 国际申请日: 2017 年 5 月 16 日 (16.05.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710311108.6 2017年5月5日 (05.05.2017) CN

(71) 申请人: 清华大学(TSINGHUA UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国北京市100084信箱82分箱清华大学
专利办公室, Beijing 100084 (CN)。

(72) 发明人: 饶燊(RAO, Yu); 中国北京市海淀区
清华大学人环楼, Beijing 100084 (CN)。 闫
永彬(YAN, Yongbin); 中国北京市海淀区清
华大学生物技术馆, Beijing 100084 (CN)。 杨
兴林(YANG, Xinglin); 中国北京市海淀区清
华大学人环楼, Beijing 100084 (CN)。 杨子默
(YANG, Zimo); 中国北京市海淀区清华大学

人环楼, Beijing 100084 (CN)。 陈祥军(CHEN,
Xiangjun); 中国北京市海淀区清华大学生
物技术馆, Beijing 100084 (CN)。

(74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI
& PARTNERS); 中国北京市丰台区广安路9号
5号楼15A层, Beijing 100055 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: COMPOUND AND APPLICATION THEREOF FOR TREATMENT OF CATARACT

(54) 发明名称: 化合物及其在治疗白内障中的应用

(57) Abstract: A compound and an application thereof for treatment of cataract. The structural formula of the compound is as shown in formula I. The compound of formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be used to prevent, alleviate, or reverse aggregation of lens proteins in cells. In lens cells, more than 90% of protein components are crystallins (CRYs), comprising the three families of α , β , and γ -CRY, and mutation of the lens proteins causes aggregation of proteins in the cells, leading to cataract diseases. α -CRY family mutants αA -Y118D and αB -R120G, an β -CRY family mutant $\beta B2$ -V187E, and γ -CRY family mutants γC -G129C and γD -W43R were selected for a study model of cataract diseases to detect effects of the compound. Compared with existing micromolecules (such as C29, *Science* 350, 674), the micromolecule with a novel structure has better activity in inhibiting protein aggregation caused by intracellular lens protein mutation, improves absorbability of drugs by the body and has no toxic side effects on normal lens cells.

(57) 摘要: 一种化合物及其在治疗白内障中的应用。所述化合物的结构式如式I所示。式I所示化合物、其前药或其药学上可接受的盐可用于阻止、缓解或者逆转晶状体蛋白在细胞内的聚集; 在晶状体细胞中, 90%以上的蛋白组分是晶状体蛋白(crystallin, CRY), 包括 α 、 β 、 γ -CRY三个家族, 而晶状体蛋白发生突变后, 会引发细胞内的蛋白聚集, 导致白内障疾病。选取 α -CRY家族突变体 αA -Y118D, αB -R120G, β -CRY家族突变体 $\beta B2$ -V187E, γ -CRY家族突变体 γC -G129C和 γD -W43R为白内障疾病的研究模型检测了化合物的效果。提供的具有新颖结构的小分子, 与现有的小分子(如C29, *Science*, 350, 674)相比, 在抑制细胞内晶状体蛋白突变导致的蛋白聚集具有更好的活性, 且提高药物的可被机体吸收性, 并且对正常晶状体细胞没有毒副作用。

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括经修改的权利要求(条约第19条(1))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

化合物及其在治疗白内障中的应用

技术领域

本发明涉及一种化合物及其在治疗白内障中的应用，属于生物医药领域。

5 背景技术

晶状体是眼球屈光系统的重要组成部分，也是唯一具有调节能力的屈光间质，晶状体由晶体囊、晶体上皮、晶体纤维和悬韧带组成。如果晶状体由于各种原因造成其部分或全部混浊，则发生白内障。白内障会导致单眼或者双眼的视力降低。通常白内障发展缓慢，症状主要包括视力模糊、晕光、夜视能力降低，严重会致盲。视力的降低会严重的影响人们的日常生活，比如开车、阅读，视力的降低也会导致心理疾病的产生。白内障多发于 40 岁以上的人群，随着且随年龄增长而增多，与多因素相关，如与老年人代谢缓慢，发生退行性病变有关，也有人认为与日光长期照射，内分泌紊乱，代谢障碍等因素有关。外伤、药物、放射性物质、并发症等也会引起后天性白内障，另外，有一些先天性的白内障患者，多在出生前后即已存在，有内生性与外生性两类，内生性者与胎儿发育障碍有关，外生性者是母体或胎儿的全身病变对晶状体造成损害所致。

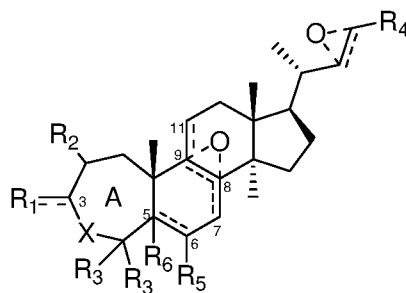
国际公认的快速有效治疗白内障的方法是手术治疗，通过手术将患者浑浊的晶状体取出，然后植入人工晶体。但总体而言手术治疗费用较高，对患者而言是很大的经济负担，随着人类平均寿命的延长、人口老龄化的出现，这一难题更为突出，因此寻找有效、安全、廉价的药物治疗白内障具有重要的现实意义。

晶状体内90%的蛋白是由晶状体蛋白组成。其中 α -、 β -和 γ -晶状体蛋白是晶状体内最主要的可溶性蛋白。其中， α -晶状体蛋白是由两个亚基组成的二聚体，属于小热休克蛋白家族，它可以在不依赖ATP的情况下有效地结合损伤的或者未能正确折叠的蛋白质从而阻止这些蛋白的聚集。从白内障患者的晶状体中可以分离得到的很多不同种类的蛋白，其中有很多是以高分子量的蛋白聚集体形式存在。这些蛋白聚集体导致了整个白内障晶状体的浑浊遮光性。因此需要提供一种可以逆转蛋白聚集的小分子化合物，其可以逆转白内障晶状体内的蛋白聚集，使其变为可溶蛋白，该小分子可以应用到白内障的预防或者治疗中。

发明内容

30 本发明的目的是提供一种具有新颖结构的小分子化合物，该小分子化合物在抑制晶状体细胞内蛋白聚集方面具有更好的活性，具有更好的水溶性，并且对正常晶状体细胞没有毒副作用。

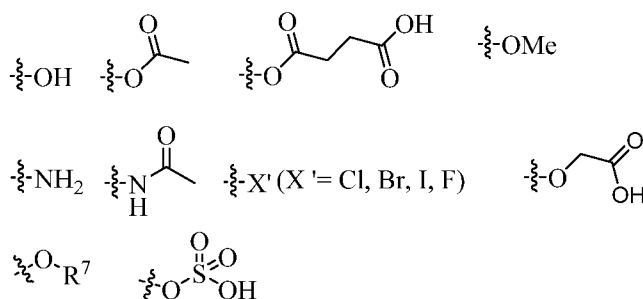
本发明首先提供式 I 所示化合物、其前药或其药学上可接受的盐，



式 I

式 I 中, 环 A 为六元环或七元环, 当环 A 为六元环时, X 不存在, 当环 A 为七元环时, X 表示 O 或 NH;

3 号碳原子与 R_1 之间为单键或双键, 当为单键时, R_1 选自如下基团中任一
10 种:



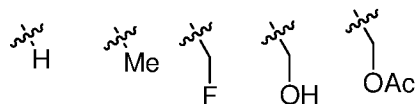
R^7 为单糖或多糖;

当为双键时, R_1 选自如下基团中任一种:



15 R_2 为 -OH、-F 或 -H;

R_3 选自如下基团中任一种:



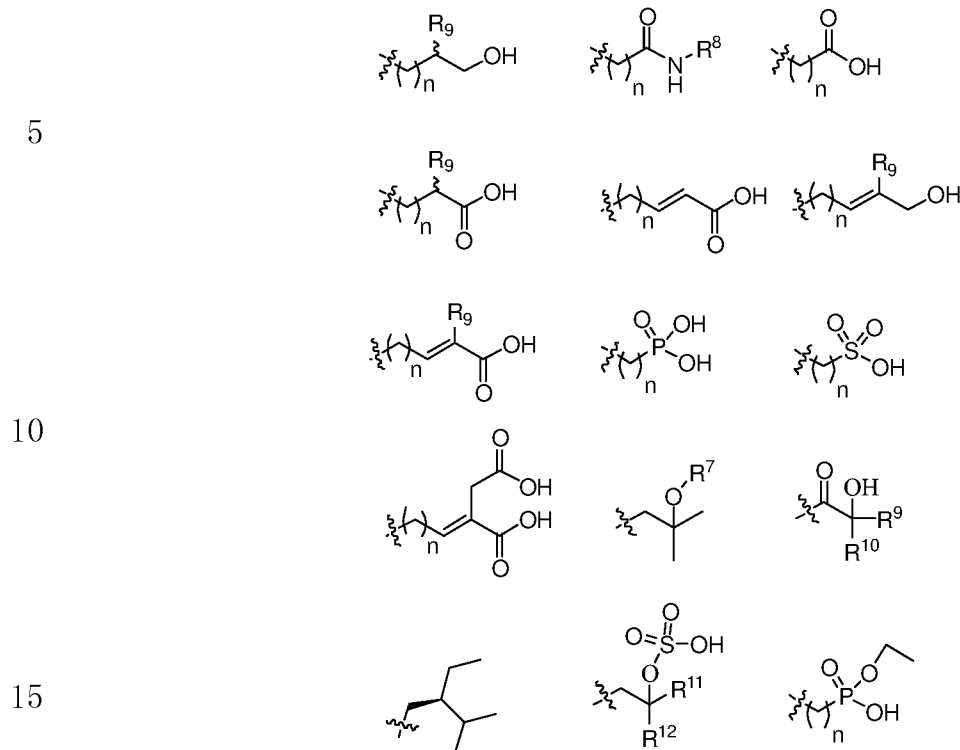
Ac 表示乙酰基;

5 号碳原子与 6 号碳原子之间为单键或双键, 当为单键时, R_5 和 R_6 为 H 或
20 OH 或 R_5 和 R_6 形成环氧键, 当为双键时, R_5 为 H;

7 号碳原子、8 号碳原子、9 号碳原子和 11 号碳原子相邻碳原子之间为单键或双键;

当 8 号碳原子与 9 号碳原子之间为单键时, 8 号碳原子与 9 号碳原子之间存在
环氧结构或 7 号碳原子与 8 号碳原子之间为双键或 9 号原子与 11 号碳原子之间为
25 双键;

R_4 为多取代的醇、羧基、酰胺、膦酸、磺酸、苷或烷烃，具体选自如下基团中任一种：



R^8 为 -OH、-H、碳原子数为 1~5 的烷基或苯基；

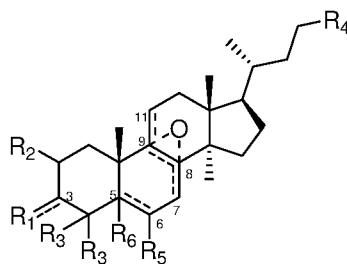
R^7 为单糖或多糖；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 均为碳原子数为 1~4 的烷基；

n 为 0~4 之间的数。

式 I 中，7 号碳原子、8 号碳原子、9 号碳原子和 11 号碳原子相邻碳原子之间的连接情况可为：当 7 号碳原子与 8 号碳原子之间为单键时，8 号碳原子与 9 号碳原子之间为双键或 9 号原子与 11 号碳原子之间为双键；当 7 号碳原子与 8 号碳原子之间为双键时，9 号原子与 11 号碳原子之间为双键；9 号碳原子与 11 号碳原子之间的连接情况与 7 号碳原子与 8 号碳原子之间的连接情况相似。

所述化合物的结构式进一步如式 II 所示，

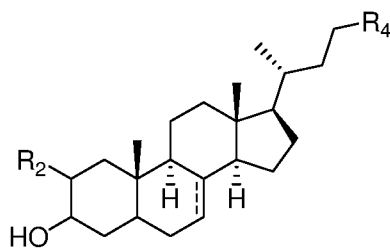


式 II

式 II 中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的定义同式 I 中。

所述化合物的结构式具体如式III所示，

5

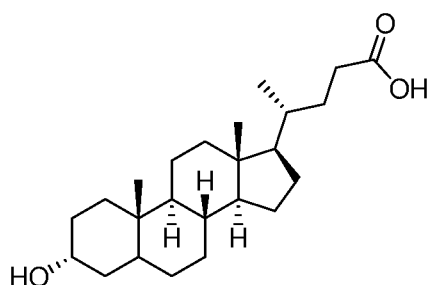


式III

式III中， R_2 和 R_4 的定义同式 I 中。

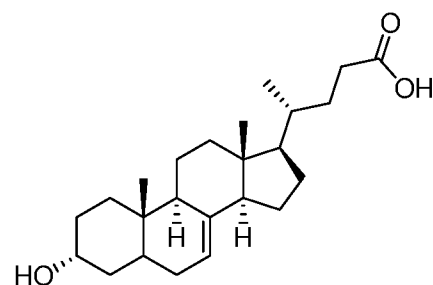
式III所示化合物具体如式III-1 或式III-2 所示：

10



15

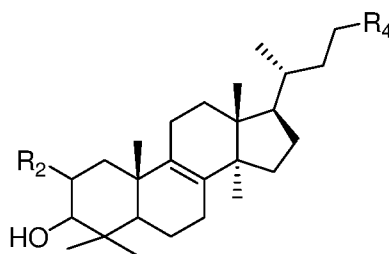
式III-1



式III-2

所述化合物的结构式具体如式IV所示，

20



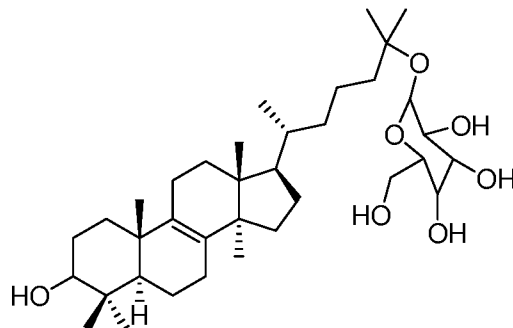
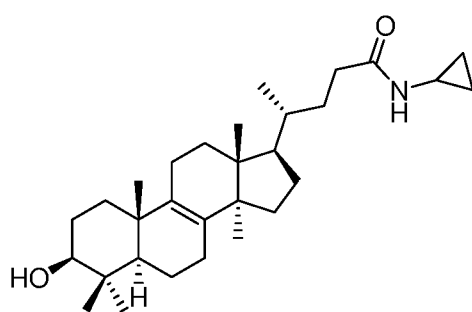
式IV

式IV中， R_2 和 R_4 的定义同式 I 中。

25

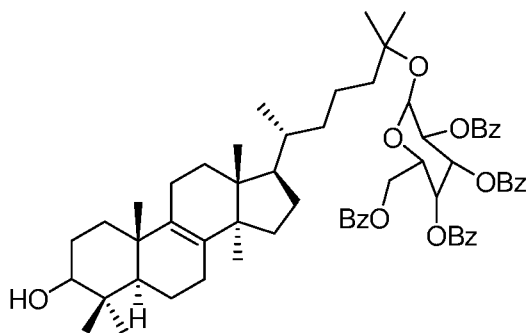
式IV所示化合物具体为式IV-1-式IV-25 中任一种：

30

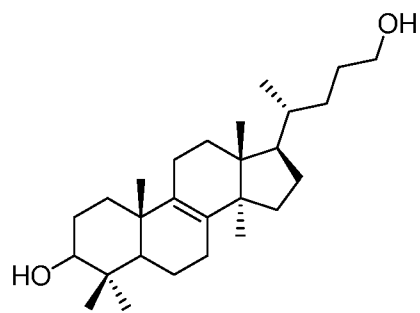


式IV-1

5

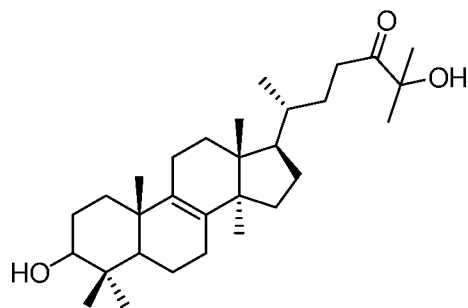


式IV-2

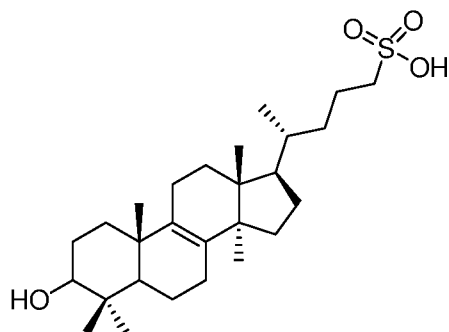


式IV-3

10

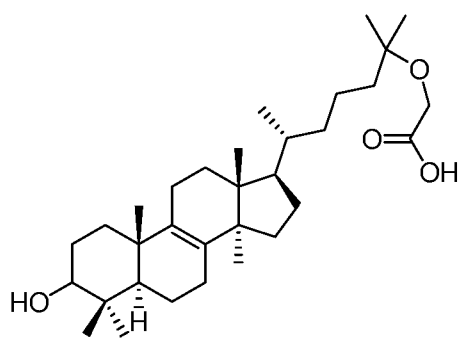


式IV-4

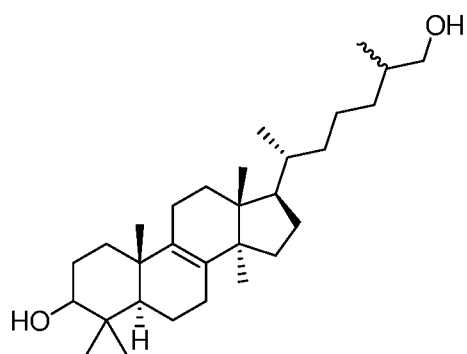


15

式IV-5



式IV-6

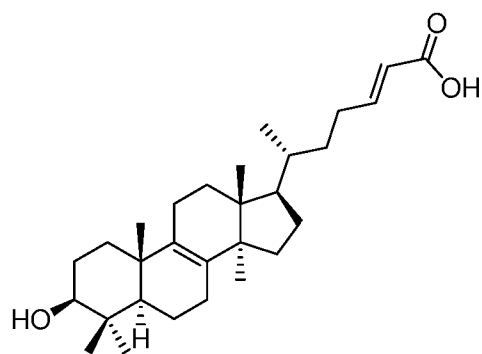
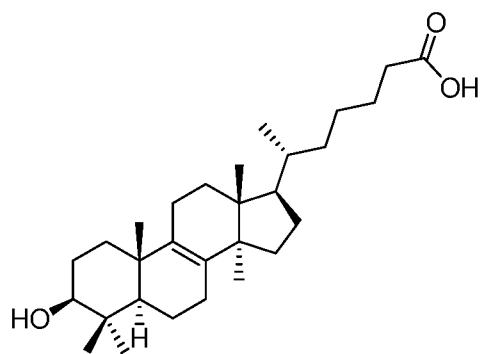


20

式IV-7

式IV-8

25

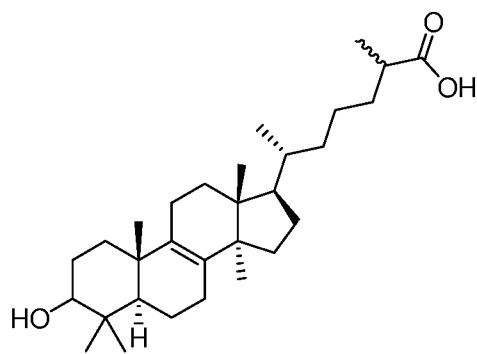


30

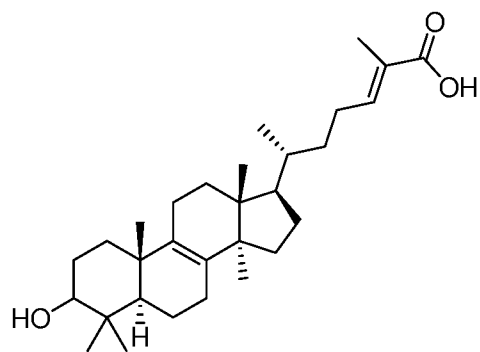
式IV-9

式IV-10

5

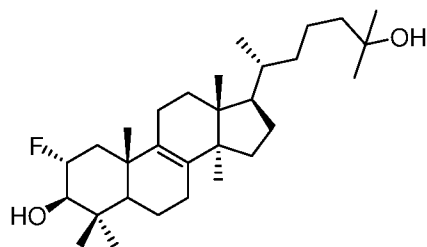


式IV-11

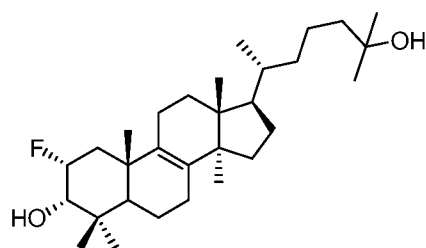


式IV-12

10

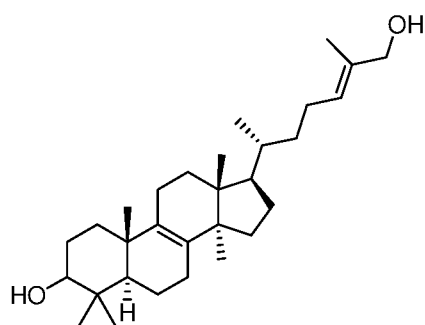


式IV-13

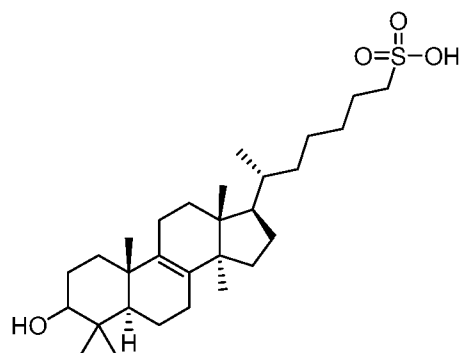


式IV-14

15

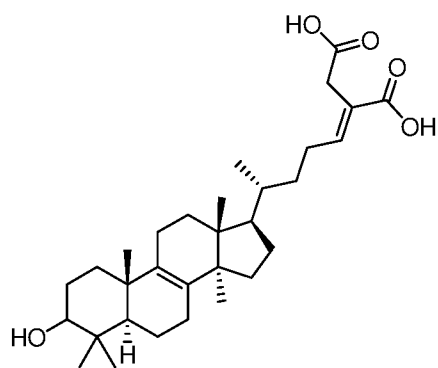


式IV-15

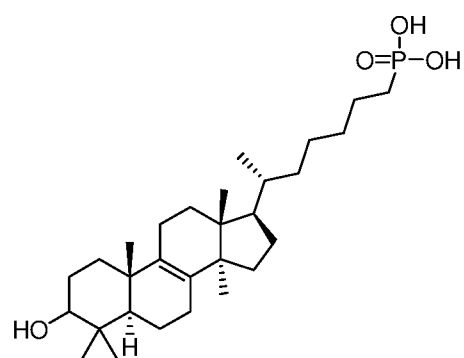


式IV-16

20



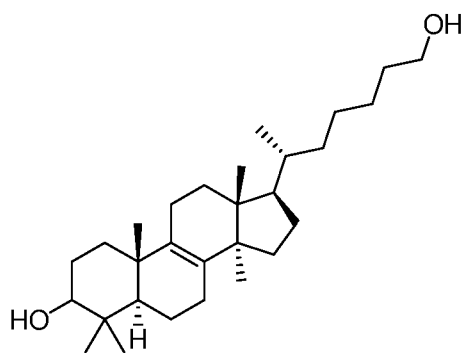
式IV-17



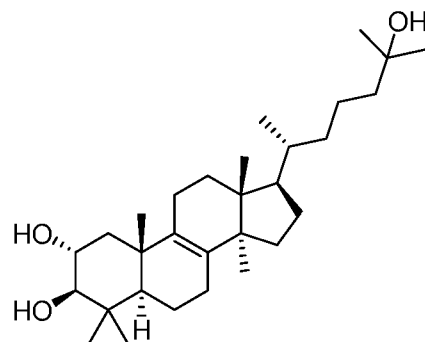
式IV-18

30

5

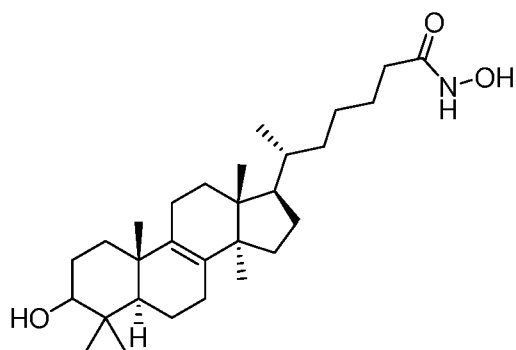


式IV-19

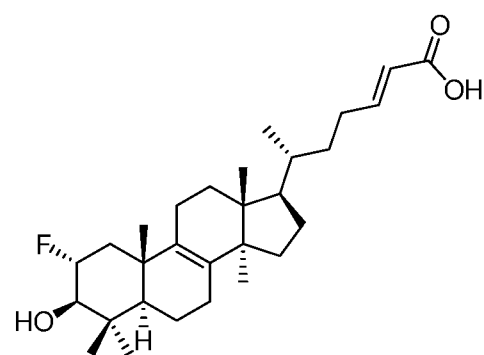


式IV-20

10



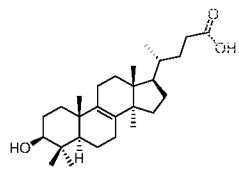
式IV-21



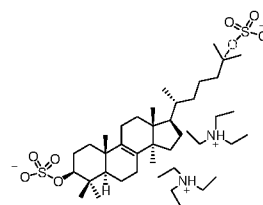
式IV-22。

15

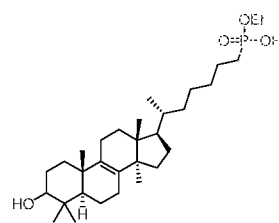
20



式IV-23



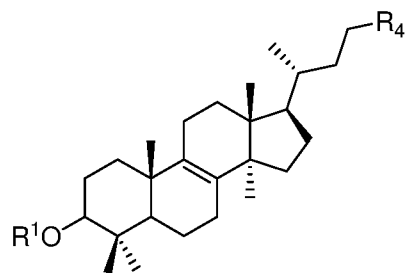
式IV-24



式IV-25。

所述化合物的结构式具体如式V所示，

25

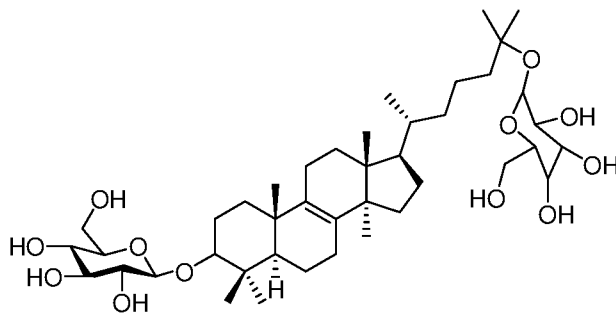


式V

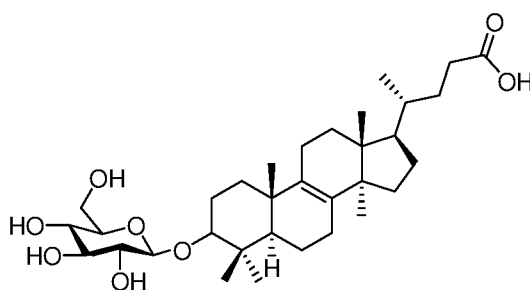
30

式 V 中, R^1 和 R_4 的定义同式 I 中。

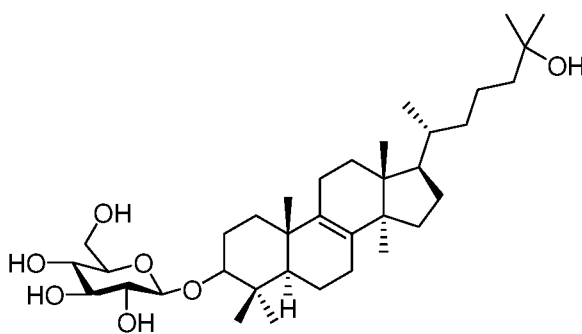
式 V 所示化合物具体如式 V-1、式 V-2、式 V-3 或式 V-4 所示:



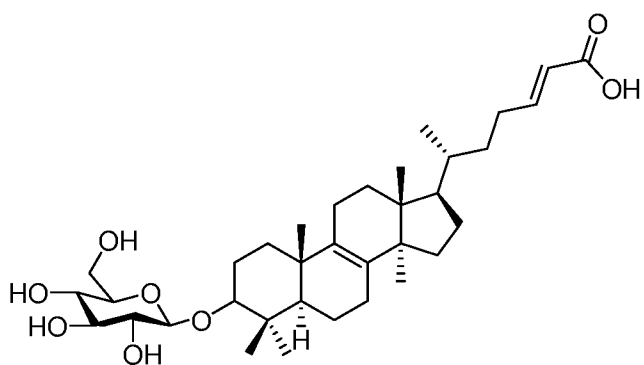
式 V-1



式 V-2



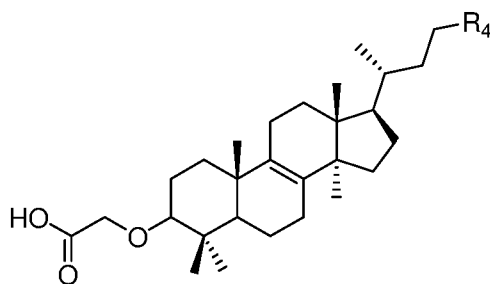
式 V-3



式 V-4。

所述化合物的结构式具体如式 VI 所示,

5

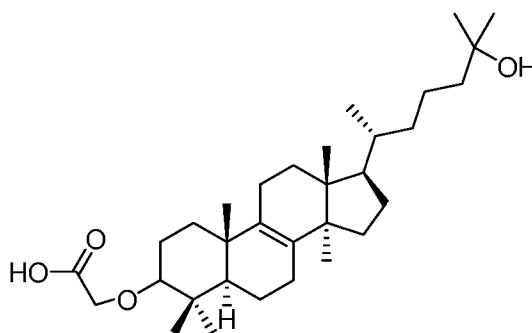


式VI

式VI中， R_4 的定义同式I中。

式VI所示化合物具体如式VI-1所示：

10

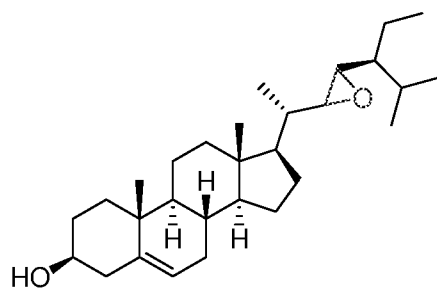


15

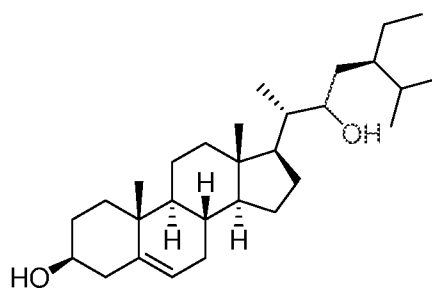
式VI-1。

所述化合物的结构式具体如式VII、式VIII、式IX、式X、式XI或式XII所示：

20

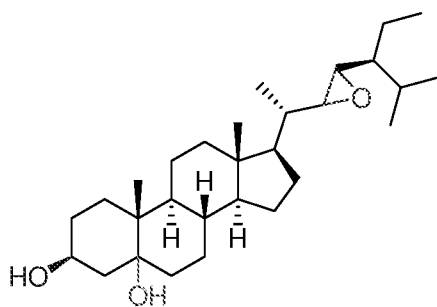


式VII

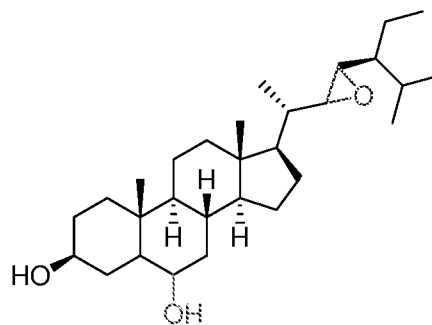


式VIII

25



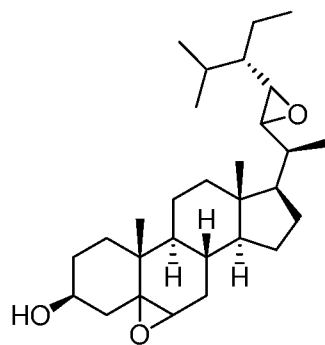
式IX



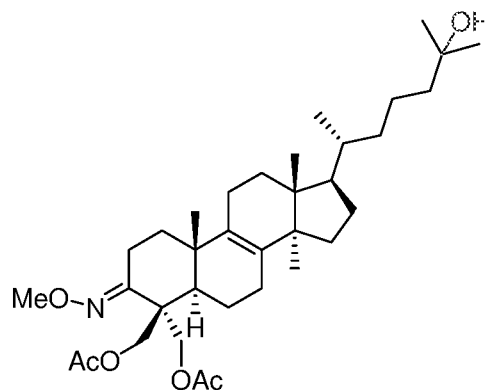
式X

30

5



式XI



式XII。

本发明化合物可根据现有的常规方法进行制备，如采用氧化反应、还原反
10 应和/或缩合反应等常规反应进行。

本发明所提供的化合物、其前药或其药学上可接受的盐可用于治疗白内障。

本发明提供的化合物、其前药或其药学上可接受的盐可用于阻止、缓解或者逆转晶状体蛋白在细胞内的聚集；

15 在晶状体细胞中，90%以上的蛋白组分是晶状体蛋白（crystallin，CRY），包括 α -、 β -和 γ -CRY 三个家族，而晶状体蛋白发生突变后，会引发细胞内的蛋白聚集，导致白内障疾病，本发明将选取 α -CRY 家族突变体 α A-Y118D、 α B-R120G、 β -CRY 家族突变体 β B2-V187E、 γ -CRY 家族突变体 γ C-G129C 和 γ D-W43R 为白内障疾病的研究模型来检测本发明化合物的效果。

20 活性成分为本发明提供的化合物、其前药或其药学上可接受的盐的治疗白内障的药物也属于本发明的保护范围。

附图说明

图 1 为晶状体蛋白突变体 α B R120G 在细胞内发生错误折叠形成聚集小体的示意图。

25 图 2 为本发明化合物对多种晶状体蛋白突变体形成聚集体的效应。

图 3 为本发明化合物对晶状体蛋白突变体 α B R120G 聚集的半效应浓度。

图 4 为本发明所示化合物细胞毒性的检测结果。

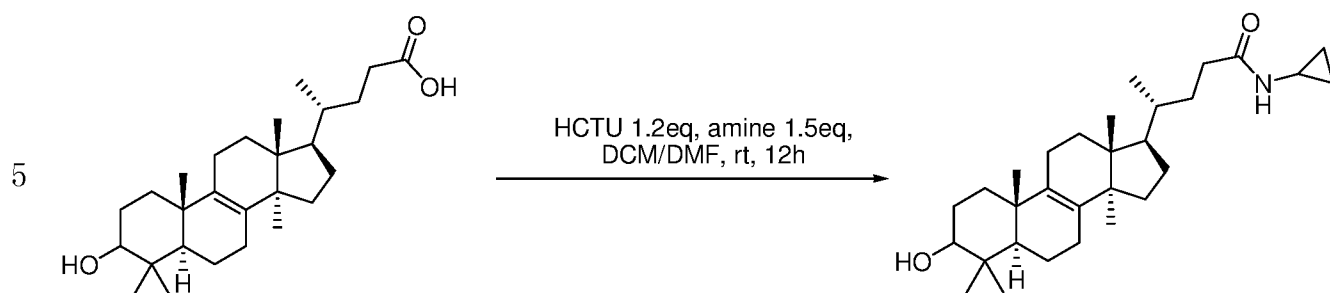
具体实施方式

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法。

30 下述实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

实施例 1、式IV-1 所示化合物的制备

反应方程式如下所示：

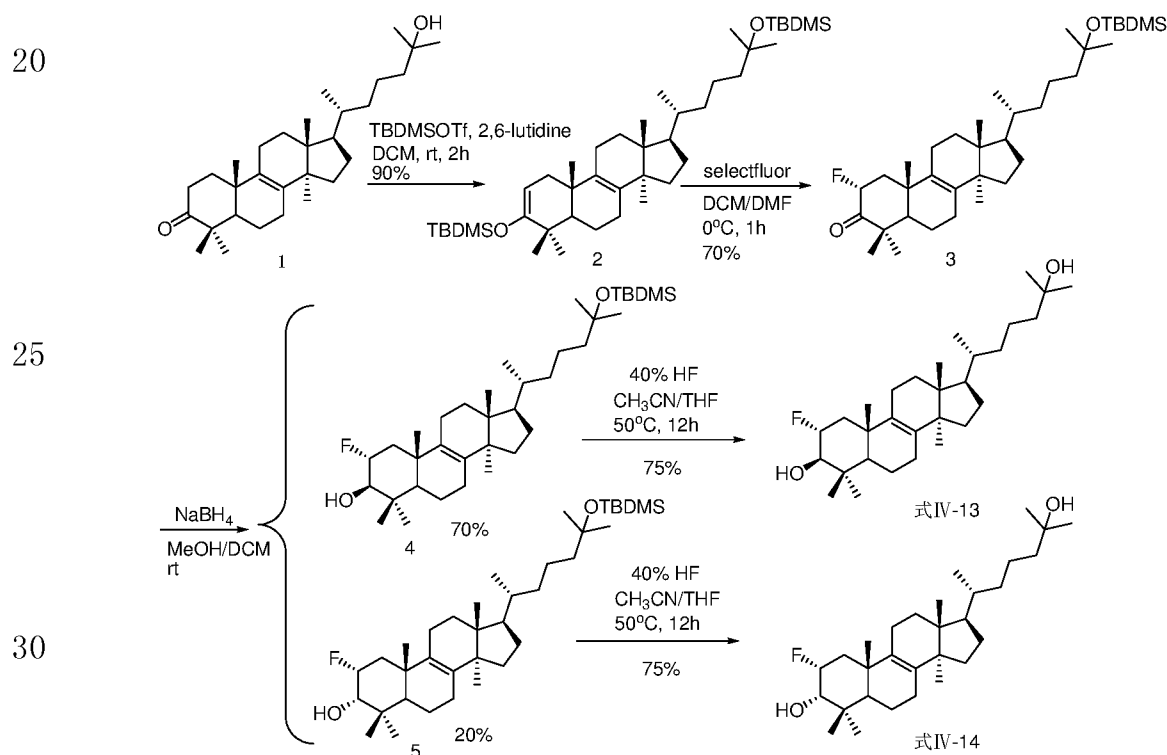


化合物 IV-23 (1.0 当量)、HCTU (1.2 当量) 和环丙胺 (1.5 当量) 溶于
10 DCM/DMF 混合溶剂中, 室温搅拌 12 小时。反应完成后采用二氯甲烷萃取所得产
物, 水洗除去 DMF。无水碳酸钠干燥, 然后用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采
用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 20: 1), 得化合物式 IV-1, 产率为 80%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.50 (s, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.72-2.67 (m,
1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.47 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)
15 175.2, 134.5, 134.5, 79.1, 50.5, 50.4, 49.9, 44.6, 39.0, 37.2, 36.3, 35.7, 33.8, 32.1, 31.1,
30.9, 29.8, 28.1, 28.0, 26.6, 24.4, 22.7, 21.1, 19.3, 18.6, 18.4, 15.9, 15.6, 7.8.

实施例 2、式 IV-13 和式 IV-14 所示化合物的制备

反应方程式如下所示：



化合物 1 140mg 溶于无水 DCM (20mL) 中, 在冰浴条件下, 氮气保护加入 TBDMSOTf (291uL, 4.0 eq), 2,6-lutidine (187uL, 5.0eq)。反应液在室温下搅拌, TLC 检测反应至原料消失 (2h)。旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 200: 1), 得化合物 2 (190mg), 产率 90%。

5 化合物 2 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.62-4.60 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 12H), 0.86 (s, 12H), 0.73 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.5, 156.5, 135.2, 133.1, 98.9, 73.7, 50.6, 50.2, 49.5, 45.7, 44.6, 38.5, 37.0, 36.7, 36.4, 31.3, 31.2, 30.3, 29.8, 28.6, 28.4, 27.1, 26.7, 26.1, 26.0, 24.4, 21.0, 20.8, 19.8, 19.6, 18.9, 18.6, 18.5, 18.3, 16.1, -1.88, -3.9, -4.5.

化合物 2 (100mg) 溶于 3ml 的 DCM 和 2ml 的 DMF 的混合溶液, 在冰浴条件下加入 selectfluor (50mg, 1.0eq), 反应液在室温下搅拌 1h。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 50: 1), 得化合物 3 (60mg), 产率 71%。

15 化合物 3 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.34 (ddd, $J=48.0$ Hz, $J = 13.0$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.53-2.74 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.177 (s, 3H), 1.170 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.71 (s, 3H), 0.05 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210.2 (d, $J = 11.8$ Hz, 1C), 135.75, 133.0, 89.3 (d, $J = 184.9$ Hz, 1C), 73.6, 52.1, 50.4, 49.9, 48.5, 45.6, 44.6, 43.7, 43.6, 38.1, 38.0, 36.9, 36.5, 30.8, 30.2, 29.8, 28.3, 26.1, 26.0, 24.6, 24.4, 21.6, 21.4, 20.9, 20.1, 19.0, 18.8, 18.2, 15.8, -1.9.

化合物 3 (57mg) 溶于 DCM/MeOH (1mL/3mL), 室温下硼氢化钠 (20mg, 5eq) 加入到反应液中, 室温搅拌 1h。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 50: 1), 得化合物 4 (30mg), 产率 70%; 化合物 5 (9mg), 产率 20%。

化合物 4 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.69-4.53 (m, 1H), 3.29 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.06 (s, 6H).

30 化合物 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.00-4.85 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.897 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.06 (s, 6H).

化合物 4 (30mg) 溶于乙腈/THF (1ml/1mL), 40% HF 水溶液加入到反应

液，50 摄氏度搅拌过夜。反应液残留 HF 用氯化钙溶液中和，化合物用 DCM 萃取，无水碳酸钠干燥，然后再旋转蒸发仪蒸干溶剂，所得产品采用硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 10：1），得化合物（式IV-13）（18mg），产率 75%。

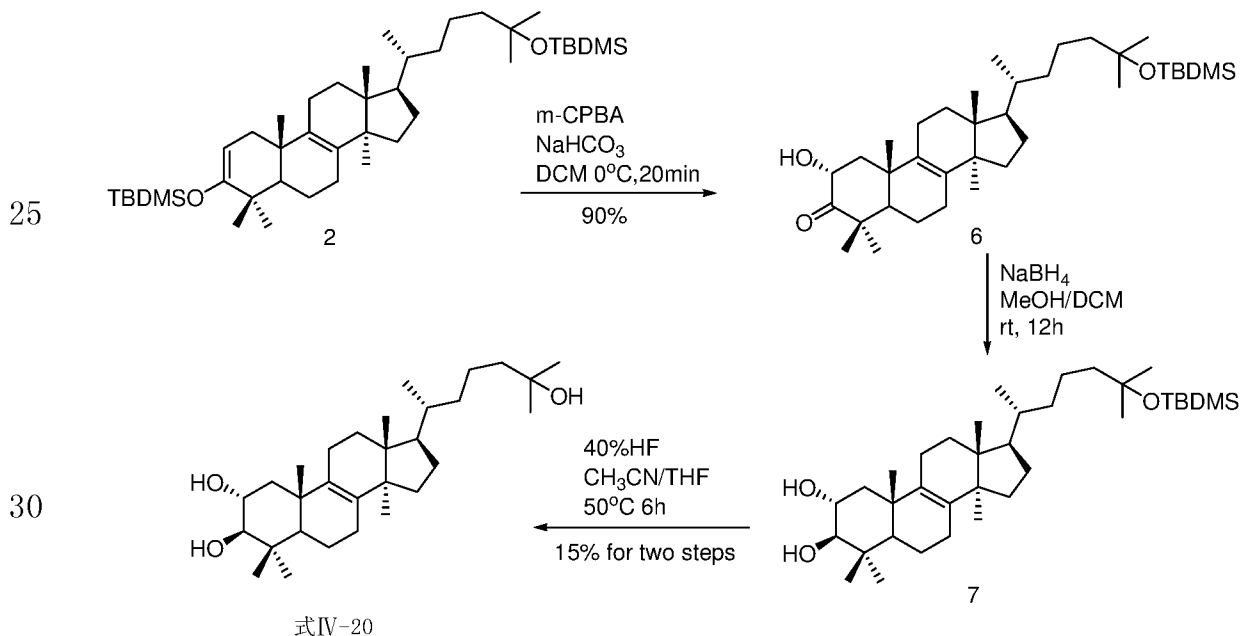
化合物（式IV-13）¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.66-4.49 (m, 1H),
 5 3.28 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.90 (d,
J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)
 δ (ppm) 134.9, 133.5, 93.4 (d, *J* = 165.6 Hz, 1C), 81.0 (d, *J* = 15.4 Hz, 1C), 71.1,
 50.4, 50.2, 50.1, 49.8, 44.5, 44.4, 41.1, 40.9, 39.5, 39.4, 38.7, 38.5, 36.7, 36.5, 30.8,
 30.76, 29.7, 29.3, 29.2, 28.4, 28.2, 26.2, 24.3, 21.3, 21.1, 20.2, 18.7, 18.0, 16.6, 15.7.

10 化合物 5（20mg）溶于乙腈/THF（1ml/1mL），40% HF 水溶液加入到反应液，50 摄氏度搅拌过夜。反应液残留 HF 用氯化钙溶液中和，化合物用 DCM 萃取，无水碳酸钠干燥，然后再旋转蒸发仪蒸干溶剂，所得产品采用硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 10：1），得化合物（式IV-14）（14mg），产率 85%。

化合物（式IV-14）¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.01-4.85 (m, 1H),
 15 3.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 9H),
 0.69 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.7, 133.9, 91.5 (d, *J* = 167.1
 Hz, 1C), 76.7, 71.2, 50.5, 50.0, 44.6, 44.5, 43.5, 38.8, 38.7, 38.6, 38.5, 36.8, 36.6,
 35.8, 35.6, 31.0, 30.9, 29.8, 29.5, 29.4, 28.3, 28.2, 26.1, 24.4, 21.9, 21.3, 21.26, 20.3,
 18.8, 17.9, 15.8.

20 实施例 3、式IV-20 所示化合物的制备

反应方程式如下所示：



化合物 2 (380mg, 0.56mmol) 溶于 DCM 中, 在冰浴条件下, 将 m-CPBA (1.0eq) 与 NaHCO₃ (0.7eq) 的 DCM 混悬液缓慢加入反应液中, 搅拌 20min, TLC 检测反应完成, 反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液停止反应, 用水洗涤, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 80: 1), 得化合物 6 (290mg), 产率 90%。

化合物 (f) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.65-4.60 (q, *J*₁ = 6Hz, *J*₂ = 12Hz, 1H), 1.17-1.16 (d, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.71 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 214.08, 135.16, 133.69, 73.64, 71.62, 52.11, 50.45, 49.86, 48.19, 46.85, 45.62, 44.60, 37.87, 36.87, 36.52, 32.02, 30.91, 30.84, 30.18, 29.74, 29.45, 28.29, 26.21, 25.96, 25.94, 24.97, 24.34, 22.78, 21.84, 21.55, 20.92, 20.07, 19.31, 19.17, 18.81, 18.71, 18.19, 15.82, 14.50, -1.98, -4.50, -5.45.

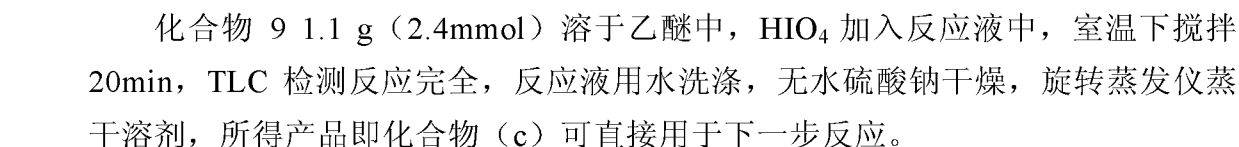
化合物 6 (290mg, 0.51mmol) 溶于 MeOH/DCM 中, 将 NaBH₄ (10.0eq) 缓慢加入反应液中, 室温下搅拌过夜, TLC 检测反应完成, 旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 40: 1), 得化合物 7, 全部用于下一步反应。

化合物 7 溶于乙腈/THF (1ml/1mL), 40% HF 水溶液 (100ul) 加入到反应液, 50 摄氏度搅拌过夜。反应液残留 HF 用氯化钙溶液中和, 化合物用 DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (DCM: MeOH 50: 1), 得化合物 (式IV-20) (36mg), 两步产率 15%。

化合物 (式IV-20) ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 3.66-3.60 (m, 1H), 2.93-2.91 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93-0.91 (d, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 135.48, 135.14, 83.97, 71.26, 69.66, 51.49, 51.41, 50.61, 45.38, 44.98, 44.75, 40.02, 38.91, 37.70, 37.39, 31.88, 31.57, 29.11, 28.99, 28.95, 28.91, 27.18, 24.55, 21.97, 21.84, 20.58, 19.12, 19.09, 17.07, 16.18.

实施例 4、式IV-8、式IV-11 和式IV-12 所示化合物的制备
反应方程式如下所示:

化合物 8 16 g (40%, 13.7mmol) 溶于 DCM 中, 前 3h 在室温下加入一半 m-CPBA 与 NaHCO₃, 后 3h 在冰浴条件下加入剩下的 m-CPBA, TLC 检测反应完, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 80: 1), 得化合物 9, 产率 80%。



化合物 11 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.01-4.85 (m, 1H), 3.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 9H), 0.69 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 134.7, 133.9, 91.5 (d, J = 167.1 Hz, 1C), 76.7, 71.2, 50.5, 50.0, 44.6, 44.5, 43.5, 38.8, 38.7, 38.6, 38.5, 36.8, 36.6, 35.8, 35.6, 31.0, 30.9, 29.8, 29.5, 29.4, 28.3, 28.2, 26.1, 24.4, 21.9, 21.3, 21.26, 20.3, 18.8, 17.9, 15.8.

化合物 11 100 mg (0.2mmol) 溶于乙醇/水 (4ml/ 2 ml) 中, 加入 KOH (3.0 eq), 120℃加热过夜, TLC 检测反应完全, 反应液用旋转蒸发仪蒸去乙醇, 水相中滴加浓盐酸调至 PH<7, 过滤所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 5: 1), 得化合物式IV-12 (30 mg), 产率 33%。

5 化合物 (式IV-12) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 12.09 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.31-4.32 (d, 1H), 3.00-2.97 (dd, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.96-0.90 (m, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.69 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 168.81, 141.99, 134.30, 133.48, 127.38, 76.72, 50.01, 49.75, 49.34, 44.02, 38.50, 36.52, 35.74, 35.16, 34.50, 30.48, 30.37, 28.07, 27.65, 27.54, 25.97, 24.94, 23.99, 20.47, 18.96, 18.30, 17.85, 15.79, 15.52, 12.10.

10 化合物 11 80 mg (0.15mmol) 溶于甲醇中, 加入 20%钯碳, 在氢气中室温下搅拌过夜, TLC 检测反应完全, 反应液用硅藻土过滤, 旋转蒸发仪蒸干后所得产品溶于乙醇/水 (3 ml/ 1.5 ml), 加入 KOH (3.0 eq), 120℃加热过夜, TLC 检测反应完全, 反应液用旋转蒸发仪蒸去乙醇, 水相中滴加浓盐酸调至 PH<7, 15 过滤所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 5: 1), 得化合物式IV-11 (20 mg), 总产率 29%。

化合物 (式IV-11) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 3.02-2.98(dd, 1H), 2.31-2.28 (t, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.03-1.02 (d, 3H), 0.91-0.89 (d, 3H), 0.85-0.83 (m, 3H), 0.69 (s, 3H);

20 化合物 11 100 mg (0.19mmol) 溶于无水 DCM, 在冰浴中缓慢滴加 DIBAL (5.0 eq), 在氮气条件下反应 3h, 反应液中缓慢滴加甲醇中和剩余 DIBAL, 旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 10: 1), 得化合物 IV-9 (68 mg), 产率 85%。

25 化合物 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.41-5.38 (t, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.25-3.21 (dd, 1H), 1.06-0.98 (m, 9H), 0.93-0.92 (d, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.52, 134.47, 134.41, 127.19, 79.10, 69.22, 50.51, 50.48, 49.92, 44.61, 39.00, 37.13, 36.40, 36.09, 35.69, 31.10, 30.94, 29.81, 28.33, 28.07, 27.95, 26.61, 24.62, 26.36, 21.11, 19.25, 18.72, 18.36, 15.87, 15.53, 13.75.

30 化合物 11 (100mg) 溶于 THF (10ml) 中, 搅拌条件下加入四氢锂铝 (2.0eq), 反应在室温下搅拌 6 个小时。反应结束后, 向反应液滴加甲醇, 中和未反应的四氢锂铝, 硅藻土过滤, 然后用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (二氯甲烷: 甲醇 5: 1), 得化合物式IV-8, 产率 80%。

化合物 (式IV-8) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.52-3.48 (m, 1H),

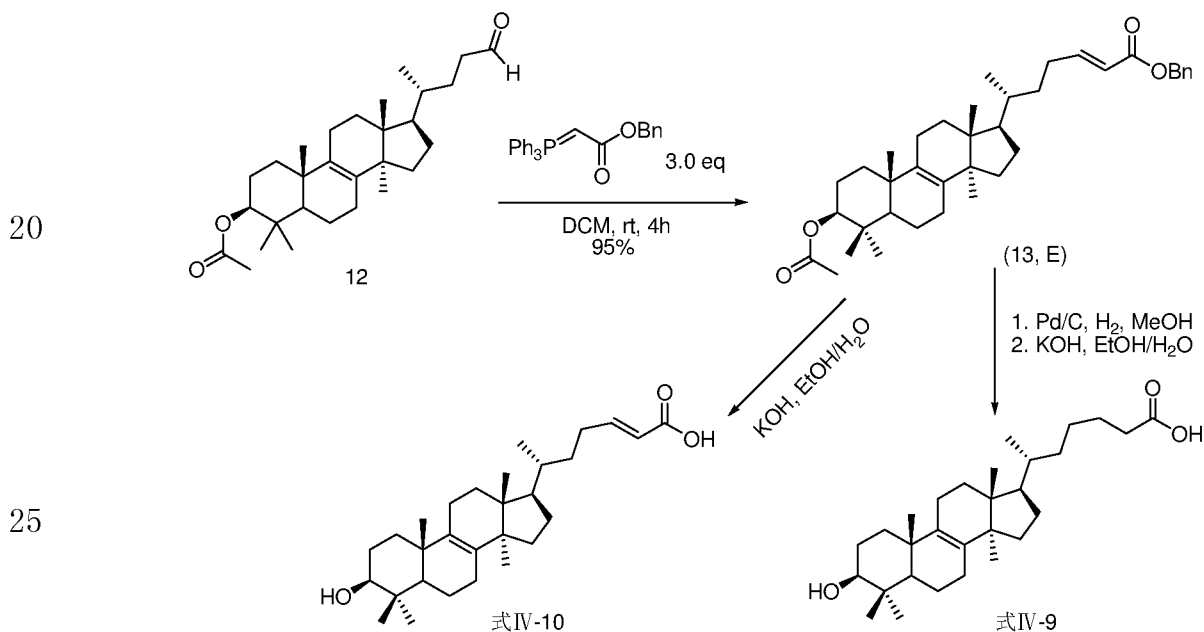
3.44-3.39 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 134.5, 79.1, 68.7, 68.5, 50.6, 50.5, 49.9, 44.6, 39.0, 37.2, 36.7, 36.6, 36.5, 36.0, 35.7, 33.8, 33.7, 31.1, 31.0, 29.8, 28.4, 28.1, 28.0, 26.6, 24.4, 21.1, 19.3, 18.9, 18.8, 18.4, 16.9, 16.6, 15.9, 15.6

5 实施例 5、式IV-9和式IV-10所示化合物的制备

反应方程式如下所示：

化合物 12 400 mg (0.8mmol) 溶于 DCM 中，将前处理后的叶立德试剂加入反应液中，氮气保护室温下搅拌 4h，旋转蒸发仪蒸干溶剂，所得产品采用硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 30：1），得化合物 13 (436 mg)，产率 95%。

10 化合物 13 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.01-4.85 (m, 1H), 3.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 9H), 0.69 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 134.7, 133.9, 91.5 (d, J = 167.1 Hz, 1C), 76.7, 71.2, 50.5, 50.0, 44.6, 44.5, 43.5, 38.8, 38.7, 38.6, 38.5, 36.8, 36.6, 35.8, 35.6, 31.0, 30.9, 29.8, 29.5, 29.4, 28.3, 28.2, 26.1, 24.4, 21.9, 21.3, 21.26, 20.3, 18.8, 17.9, 15.8.



30 化合物 13 140 mg (0.25mmol) 溶于乙醇/水 (4ml/ 2 ml) 中，加入 KOH (3.0 eq)，120℃加热过夜，TLC 检测反应完全，反应液用旋转蒸发仪蒸去乙醇，水相中滴加浓盐酸调至 PH<7，过滤所得产品采用硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 5：1），得化合物 IV-10 (反式，24.4 mg)，产率 22%。

化合物 (式IV-10) ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.83-6.76 (td, 1H), 5.77-5.73 (d, 1H, J =15.2Hz), 4.33-4.31 (d, 1H), 3.02-2.97 (dd, 1H), 1.15-1.11 (t, 3H),

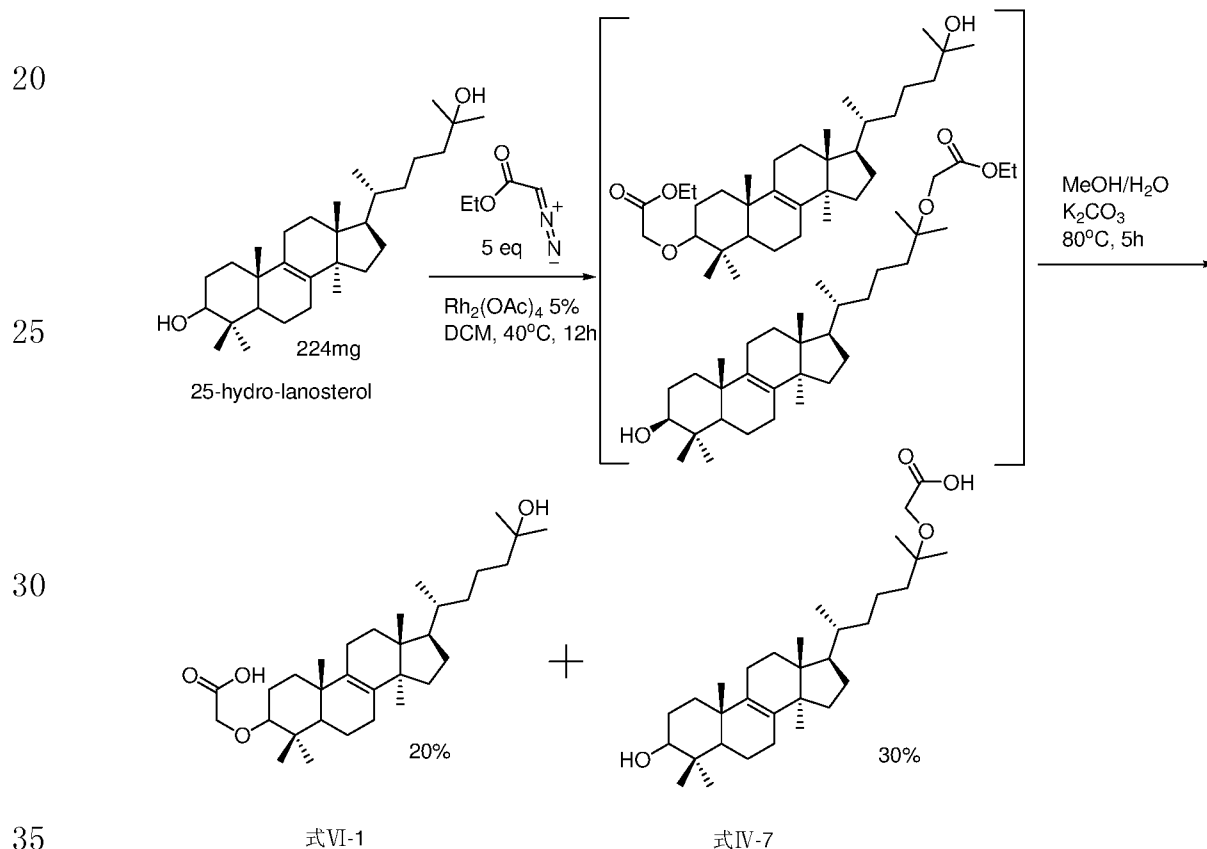
0.97-0.88 (m, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.12, 149.37, 134.29, 133.47, 121.64, 76.71, 66.97, 50.00, 49.77, 49.33, 44.02, 38.49, 36.50, 35.58, 35.15, 34.09, 30.35, 28.30, 28.07, 27.59, 27.53, 25.96, 23.99, 20.46, 18.95, 18.23, 17.84, 15.79, 15.52.

5 化合物 13 50 mg (0.09mmol) 溶于甲醇中, 加入 20% 钨碳, 在氢气中室温下搅拌过夜, TLC 检测反应完全, 反应液用硅藻土过滤, 旋转蒸发仪蒸干后所得产品溶于乙醇/水 (3 ml/ 1.5 ml), 加入 KOH (3.0 eq), 120°C 加热过夜, TLC 检测反应完全, 反应液用旋转蒸发仪蒸去乙醇, 水相中滴加浓盐酸调至 $\text{pH} < 7$, 过滤所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 5: 1), 得化合物 IV-9 (反式, 10 mg), 总产率 25%。

化合物 (式 IV-9) ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.32-4.31 (d, 1H), 3.01-2.96 (dd, 1H), 2.19-2.16 (t, 2H), 1.14-1.09 (t, 3H), 1.02-0.89 (m, 9H), 0.85-0.83 (m, 7H), 0.69 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.50, 133.53, 76.75, 50.04, 49.90, 49.36, 43.99, 38.52, 36.54, 35.71, 35.36, 35.19, 33.70, 30.52, 30.38, 28.10, 27.70, 27.56, 26.00, 25.16, 24.94, 24.03, 20.50, 18.98, 18.49, 17.87, 15.82, 15.55.

实施例 6、式 IV-7 和式 VI-1 所示化合物的制备

反应方程式如下所示:

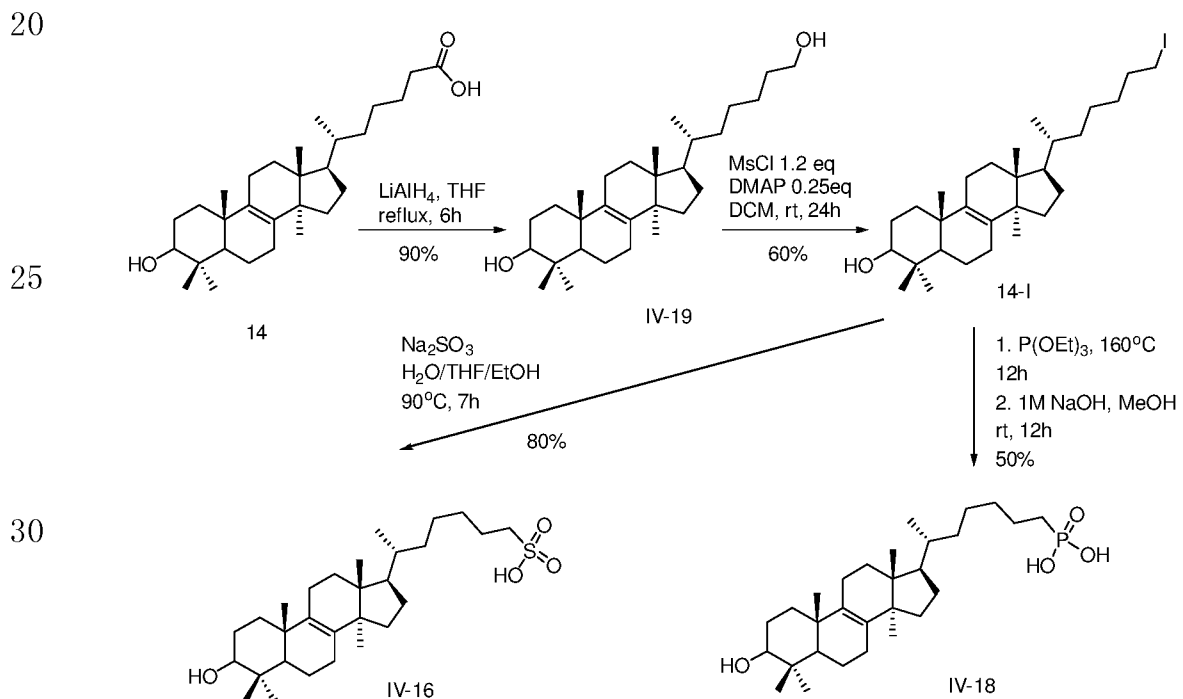


25-hydro-lanosterol(224 mg), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (8mg, 5%)和重氮乙酸乙酯溶于10mL 二氯甲烷中, 反应液在密封管中加热到 40 摄氏度, 反应 12h。所得反应液用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离(石油醚: 乙酸乙酯 20: 1), 得化合物投入到 MeOH/H₂O(2mL/1mL)中, 加入 5 个当量碳酸钾, 加入到 80 摄氏度, 反应 5h。化合物用 DCM 萃取, 无水碳酸钠干燥, 然后再旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇 50: 1), 得化合物式 VI-1 和式 IV-7, 产率分别为 20%和 30%。

化合物 (VI-1) ^1H -NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3(2:1)$) δ (ppm) 4.13-4.01 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.15 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87-0.82 (m, 8H), 0.66 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3(2:1)$) δ (ppm) 134.4, 88.5, 70.8, 67.1, 50.8, 50.5, 49.7, 44.4, 44.1, 38.9, 36.9, 36.7, 36.4, 35.4, 30.9, 30.7, 28.6, 28.4, 28.1, 27.8, 26.4, 24.1, 23.2, 21.1, 20.9, 19.0, 18.5, 18.0, 16.0, 15.6.

化合物 (式 IV-7) ^1H -NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3(2:1)$) δ (ppm) 3.94 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 1H), 1.15 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 0.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3(2:1)$) δ (ppm) 134.4, 134.3, 78.6, 50.4, 50.3, 49.6, 44.3, 40.2, 38.7, 36.8, 36.5, 36.3, 35.5, 30.8, 30.6, 29.5, 28.1, 27.6, 27.2, 26.3, 24.9, 24.0, 20.8, 18.9, 18.4, 18.1, 15.5, 15.2.

实施例 7、式 IV-16、式 IV-18 和式 IV-19 所示化合物的制备
反应方程式如下所示:



化合物 14 (215mg) 溶于 THF (10ml) 中, 搅拌条件下加入四氢锂铝 (38mg, 2.0eq), 反应在室温下搅拌 6 个小时。反应结束后, 向反应液滴加甲醇, 中和未反应的四氢锂铝, 硅藻土过滤, 然后用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (二氯甲烷: 甲醇 5: 1), 得化合物式 IV-19, 产率 90%。

5 化合物式 IV-19: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.64 (m, t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 134.53, 79.13, 63.25, 50.57, 50.53, 49.94, 44.59, 39.02, 37.15, 36.51, 36.31, 35.72, 33.03, 31.11, 30.97, 28.36, 28.10, 27.98, 26.63, 26.35, 26.28, 24.40, 21.14, 19.28, 18.84, 18.39, 15.88, 15.56.

10 三苯基膦 (262mg, 1.0eq), 咪唑 (75 mg, 1.1 eq) 溶于 20 mL DCM 中, 碘 (252mg, 1.0eq) 加入到上述溶液中, 搅拌至碘被完全消耗, 形成黄色的悬浊液 (大约需要 20 分钟), 之后化合物 14H (431mg) 加入到上述溶液中, 室温搅拌过夜, 化合物用 DCM 萃取, 无水碳酸钠干燥, 然后再旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 50: 1), 得化合物式 14-I, 产率 15 为 50%。

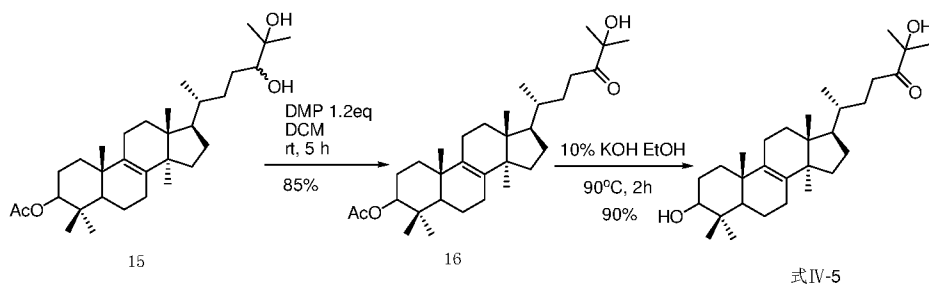
化合物式 14-I: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.24-3.1 (m, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.68 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 134.53, 134.49, 79.07, 50.53, 49.92, 44.59, 39.00, 37.13, 36.47, 36.10, 35.72, 33.76, 31.12, 30.96, 28.34, 28.10, 27.97, 26.63, 25.40, 24.39, 21.12, 19.27, 18.82, 15.88, 15.55, 7.42.

20 化合物 14-I (30mg) 溶于乙醇/THF/5%亚硫酸钠 (2ml/2mL/2mL) 混合溶液中, 用密封管密封, 加热到 100 摄氏度, 反应过夜。反应液用旋转蒸发仪蒸干, 所得产品采用硅胶柱分离 (DCM: 甲醇 8: 1), 得化合物 (式 IV-16) (26mg), 产率 95%。

化合物式 IV-16: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.30 (s, d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.00-2.99 (m, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.65 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 134.80, 134.05, 77.25, 52.07, 50.48, 49.86, 44.49, 39.01, 37.03, 36.33, 36.07, 31.04, 30.88, 29.42, 28.59, 28.23, 28.06, 26.49, 26.05, 25.64, 24.53, 20.99, 19.47, 19.04, 18.37, 16.31, 16.06.

实施例 8、式 IV-5 所示化合物的制备

30 反应方程式如下所示:



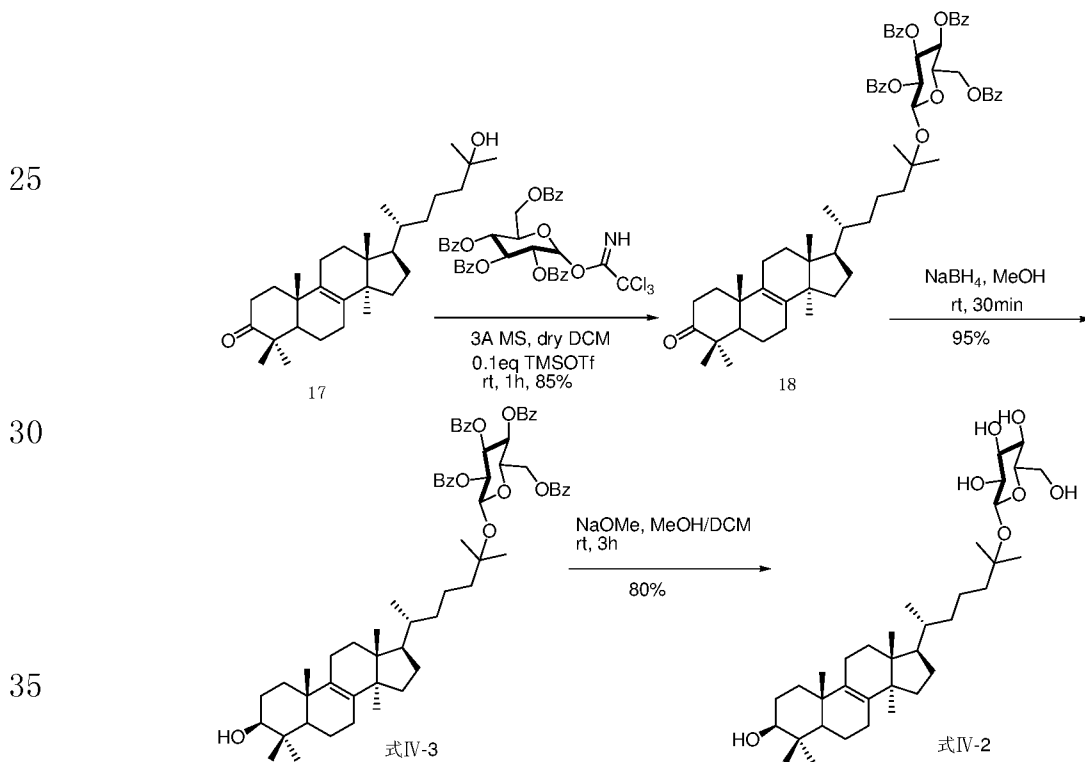
化合物 15 (50mg) 溶于 DCM, DMP (50mg, 1.2eq) 加入到反应体系中, 室温搅拌 5 小时, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 10: 1), 得化合物 16 (43mg), 产率 85%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.51-4.47 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.91-0.88 (m, 12H), 0.68 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 215.2, 171.2, 134.5, 134.4, 81.0, 76.3, 50.6, 50.5, 50.0, 44.7, 37.9, 37.0, 36.2, 35.4, 32.7, 31.1, 30.9, 30.3, 28.3, 28.0, 26.7, 26.5, 24.4, 24.3, 21.5, 21.1, 19.3, 18.6, 18.2, 16.7, 15.9.

化合物 16 溶于 10%的氢氧化钾乙醇溶液中, 90℃, 反应两个小时, 反应结束后, 乙醇溶液在旋转蒸发仪上蒸干, 加入稀盐酸调节 PH 值到酸性, 用 DCM 萃取, 有机相用无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 5: 1), 得化合物式 IV-5 (43mg), 产率 90%。

化合物式 IV-5: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.25-3.22 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91-0.88 (m, 10H), 0.81 (s, 3H), 0.69 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 215.1, 134.6, 134.5, 79.1, 76.4, 50.60, 50.57, 50.0, 44.7, 39.1, 37.2, 36.3, 35.8, 32.8, 32.1, 31.2, 31.0, 30.4, 29.9, 29.5, 28.3, 28.1, 26.72, 26.67, 24.4, 22.8, 21.2, 19.3, 18.6, 18.4, 15.9, 15.6, 14.3

实施例 9、式 IV-3 和式 IV-2 化合物的制备
反应方程式如下所示:



化合物 17 (60mg), 三氯乙腈糖供体 (130mg, 1.3eq) 和活化过的 3A 分子筛溶于无水二氯甲烷中, 氮气保护, 在冰浴条件下, 加入 (3uL, 10%) 的 TMSOTf, 室温搅拌 1h。加入 1 当量三乙胺中和未反应的原料。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 10: 1), 得化合物 18 (118mg), 产率 85%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.44-7.33 (m, 10H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.92 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.50 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H).

化合物 18 (100mg) 溶于甲醇 (5mL), 硼氢化钠 (10mg) 加入到反应体系中, 室温下搅拌 30 分钟, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 5: 1), 得化合物式 IV-3 (95mg), 产率 95%。

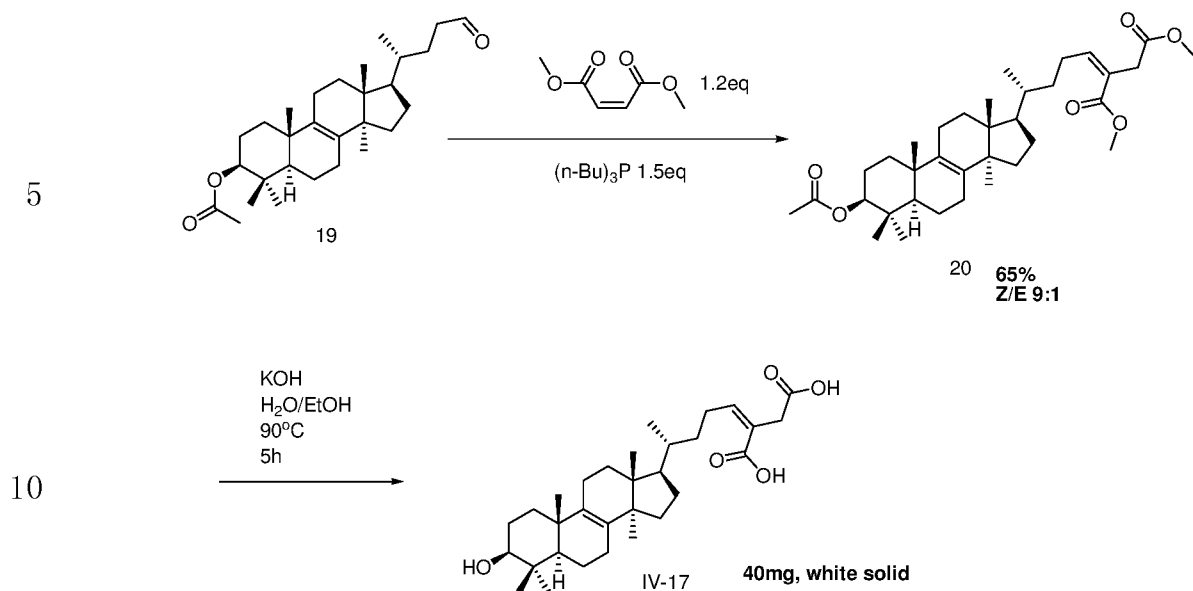
化合物式 IV-3: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.44-7.33 (m, 10H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.92 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.58 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.50 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.50-4.49 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 0.64 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.21, 165.9, 165.4, 165.0, 134.49, 133.52, 133.28, 133.18, 129.93, 129.87, 129.79, 129.73, 129.55, 129.00, 128.92, 128.52, 128.44, 128.41, 128.38, 95.91, 79.06, 78.92, 73.25, 72.14, 72.10, 70.32, 63.81, 50.61, 50.50, 49.86, 44.51, 42.84, 38.99, 37.10, 36.69, 36.50, 35.70, 31.05, 30.91, 28.28, 28.07, 27.95, 27.19, 26.59, 25.31, 24.37, 21.09, 20.70, 19.25, 18.64, 18.35, 15.85, 15.54.

化合物式 IV-3 (58mg) 溶于 DCM/MeOH(1: 3) 溶液中, 加入甲醇钠 (6mg), 室温反应 3h, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 二氯甲烷萃取, 无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 5: 1), 得化合物式 IV-2 (28mg), 产率 80%。

化合物式 IV-2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 4.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.24-3.23 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.67 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 135.05, 134.91, 97.67, 79.10, 79.00, 77.22, 76.32, 74.25, 70.94, 62.41, 51.16, 51.06, 50.32, 49.63, 48.36, 45.00, 42.90, 39.34, 37.51, 37.35, 37.07, 36.24, 31.55, 31.32, 30.14, 28.74, 28.24, 27.82, 27.01, 26.72, 26.37, 24.55, 21.49, 19.44, 19.00, 18.78, 16.09, 15.80.

实施例 10、式 IV-17 所示化合物的制备

反应方程式如下所示：



化合物 19 (50mg) 溶于四氢呋喃溶液，顺丁烯二酸甲酯 (1.2eq) 和三正丁基磷相继加入到反应体系中，室温搅拌 4 小时反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，无水碳酸钠干燥，然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂，所得产品采用硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 10：1），得化合物 20，产率 65%（Z/E 构型 9:1）。化合物 20 溶于 10% 的氢氧化钾乙醇溶液中，90℃ 加热，反应 2 个小时，反应结束后，乙醇溶液在旋转蒸发仪上蒸干，加入稀盐酸调节 PH 值到酸性，用 DCM 萃取，有机相用无水碳酸钠干燥，然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂，所得产品采用硅胶柱分离（二氯甲烷：甲醇，20：1），得化合物 IV-17 产率 90%。

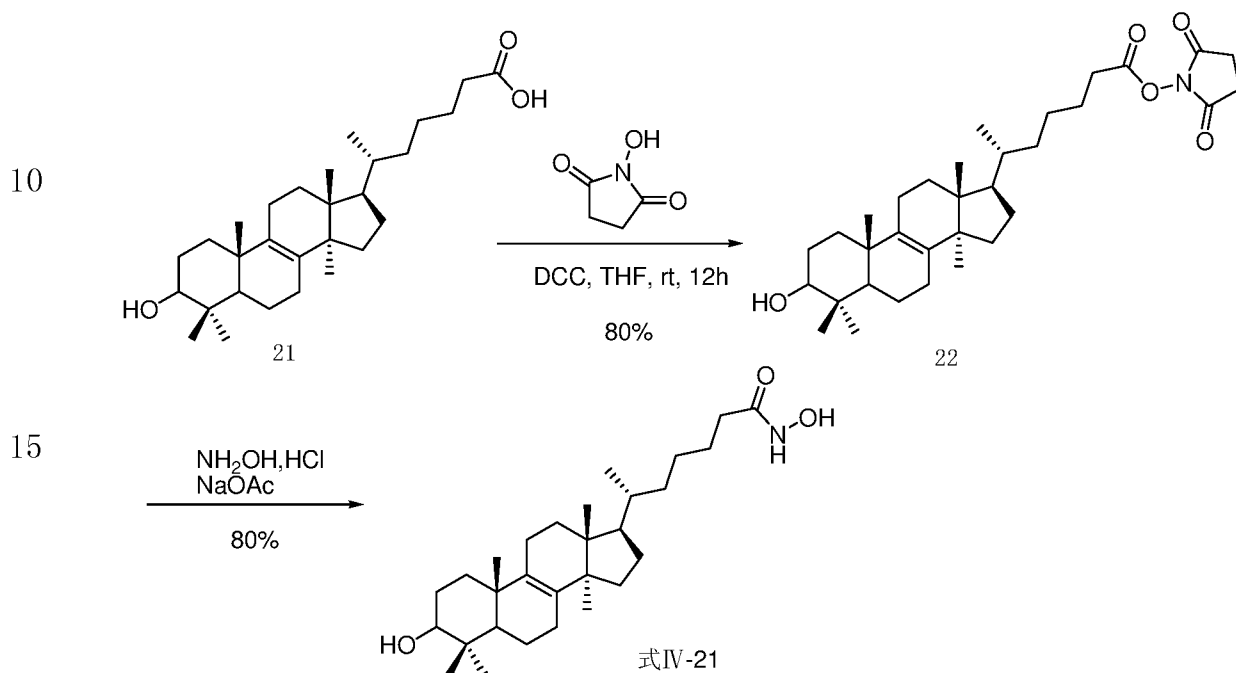
化合物式 IV-17: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.20(s, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.65 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 171.97, 168.09, 144.48, 134.32, 133.53, 126.42, 76.76, 50.04, 49.76, 49.38, 44.06, 38.53, 36.55, 35.72, 35.20, 34.51, 31.94, 30.50, 30.41, 28.11, 27.63, 27.57, 26.01, 25.13, 24.03, 20.51, 18.99, 18.32, 17.89, 15.83, 15.57.

实施例 11、式 IV-21 所示化合物的制备

反应方程式如下所示：

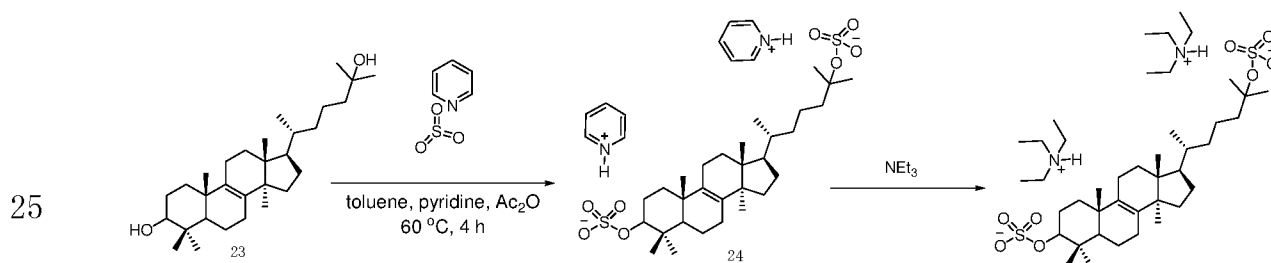
化合物 21 溶于 THF 中，N-羟基琥珀酰亚胺 (1.5 当量) 和 DCC (1.5 当量) 加入到反应体系中，室温搅拌 12 小时，反应也采用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠萃取，有机相用无水碳酸钠干燥，然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂，所得产品采用硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯，10：1），得化合物 22，产率 80%。化合物 22 溶于甲醇之中，盐酸羟胺 (10 当量) 和醋酸钠 (10 当量) 加入到反应体系中。室温反应过夜，旋转蒸发仪蒸干溶剂，采用硅胶柱分离（DCM/MeOH 20：1），得到化合物 IV-21，产率 80%。

化合物式IV-21: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.20(s, 1H), 6.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.65 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 171.97, 168.09, 144.48, 134.32, 133.53, 126.42, 76.76, 50.04, 49.76, 49.38, 44.06, 38.53, 36.55, 35.72, 35.20, 34.51, 31.94, 30.50, 30.41, 28.11, 27.63, 27.57, 26.01, 25.13, 24.03, 20.51, 18.99, 18.32, 17.89, 15.83, 15.57.



20 实施例 12、式IV-24 所示化合物的制备

反应方程式如下所示:



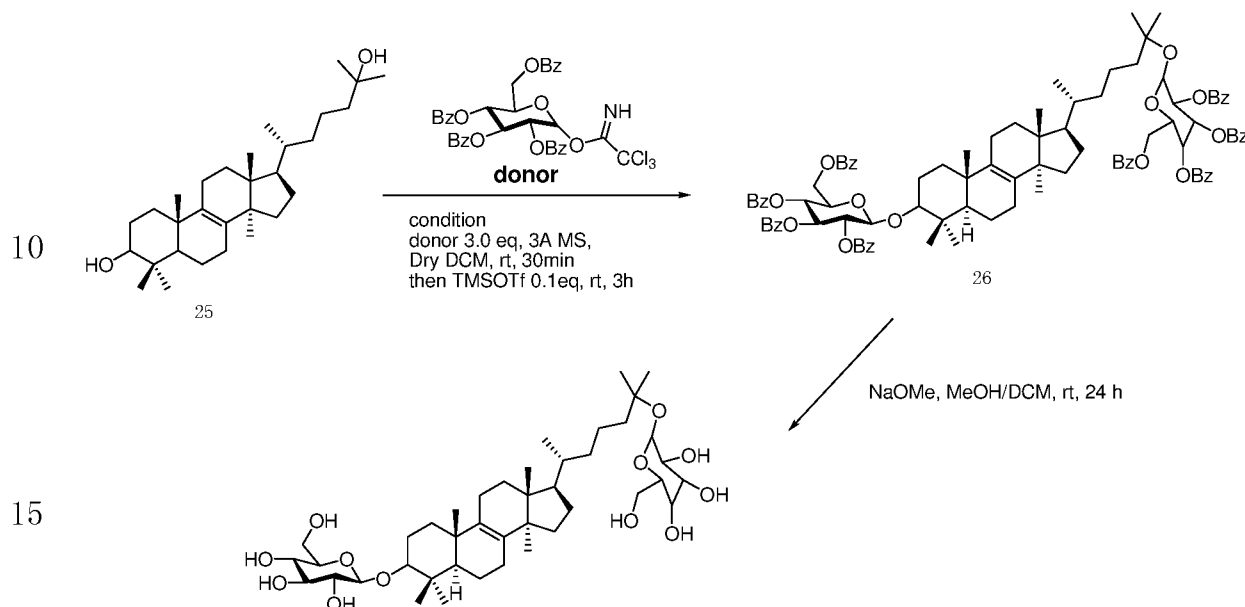
30 化合物 23 溶于 1mL 甲苯溶液中, 吡啶 (50 当量)、醋酸酐 (50 当量) 和三氧化硫吡啶 (3 当量) 加入到反应溶剂中, 60°C 反应 4 小时, 随后过滤得到白色固体即为磺酸衍生物的吡啶盐。所得吡啶盐化合物 24 (66 mg, 0.1mmol) 溶于 DCM (3 mL) 中, 在反应体系中加入 Et_3N (304 μL , 20.0 eq), 反应液在室温下搅拌 4h。旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (二氯甲烷: 甲醇 10: 1), 得产物式IV-24 (16 mg), 产率 20%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.95-3.91 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.24-3.18 (q, 10H), 1.33-1.29 (t, 18H), 0.94-0.92 (t, 6H), 0.86 (d, 3H), 0.74 (s,

3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.83, 135.76, 87.51, 85.73, 52.40, 51.97, 50.99, 47.92, 45.68, 44.05, 39.62, 38.05, 37.79, 36.70, 32.27, 31.88, 29.26, 28.67, 27.53, 26.90, 25.82, 24.64, 22.07, 21.97, 19.62, 19.38, 19.21, 16.76, 16.31.

实施例 13、式 V-1 所示化合物的制备

5 反应方程式如下所示:



化合物 25 (44mg)、三氯乙腈糖供体 (185mg, 2.5eq) 和活化过的 3A 分子筛(100mg)溶于无水二氯甲烷(10ml)中, 氮气保护, 室温搅拌 30min。在冰浴
20 条件下, 加入 (4uL, 20%) 的 TMSOTf, 室温搅拌 1h。加入 1 当量三乙胺中和未反应的原料。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 10: 1), 得化合物 26 (133mg), 产率 80%。

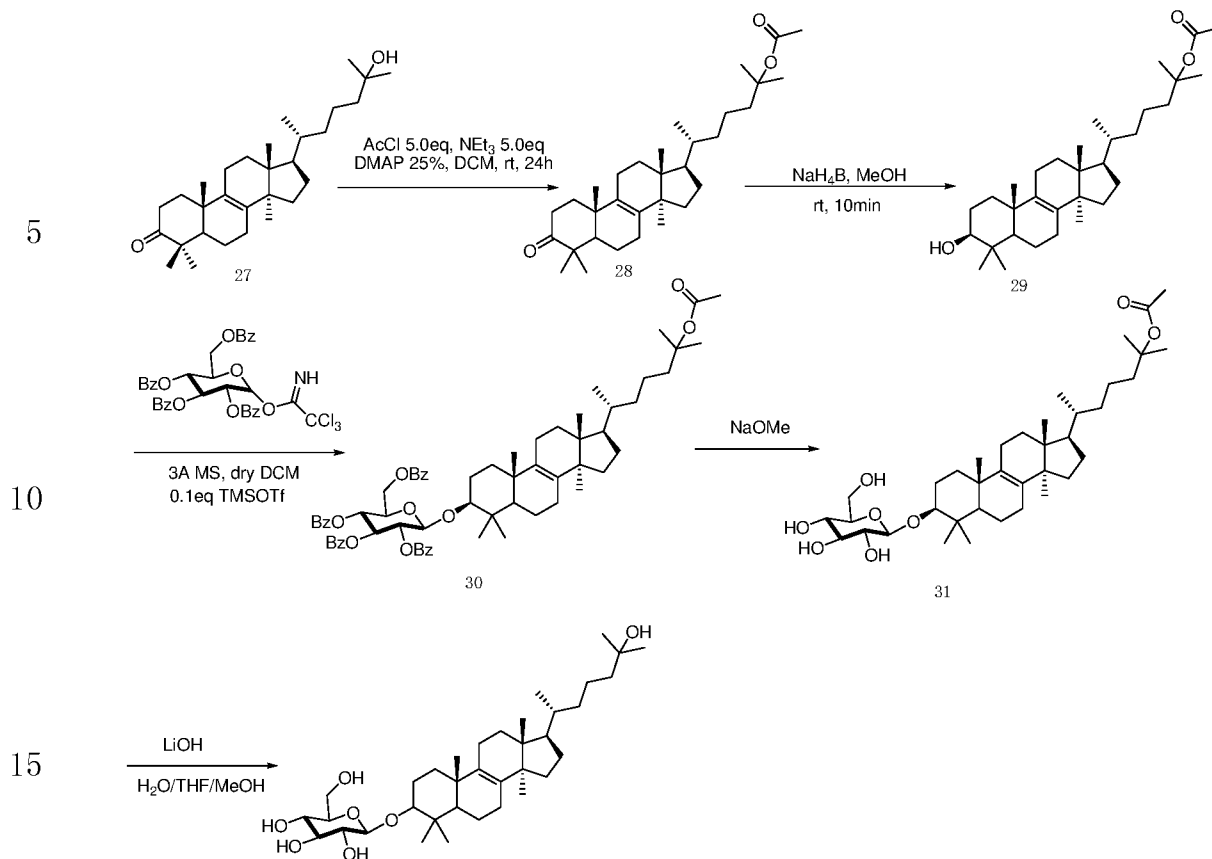
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.09-7.82 (m, 14H), 7.57-7.28 (m, 26H),
25 5.92 (td, $J = 9.7$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.58 (t, $J = 9.5$ Hz, 3H), 5.51 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.61-4.45 (m, 4H), 4.16-4.09 (m, 3H), 3.13-3.09 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)

化合物 26 (100mg) 溶于 DCM/MeOH(1: 3) 溶液中, 加入甲醇钠
30 (6mg), 室温反应 12h, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (甲醇: 二氯甲烷 10: 1), 得化合物式 V-1 (39mg), 产率 80%。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 4.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H),
4.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.39-3.35 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.18-
3.16 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88-0.84 (m, 12H), 0.67 (s, 3H)

35 实施例 14、式 V-3 所示化合物的制备

反应方程式如下所示:



化合物 27 (1.0 当量)、乙酰氯 (5.0 当量)、三乙胺 (5.0 当量) 和 DMAP (0.25 当量) 溶于适量 DCM 中, 室温搅拌反应 24 小时。反应完成后采用二氯甲烷萃取所得产物, 饱和碳酸氢钠洗涤。无水碳酸钠干燥, 然后用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 50: 1), 得化合物 28, 产率为 50%。所得化合物 (1.0 当量) 和硼氢化钠 (2.0 当量) 溶解到适量甲醇中, 室温搅拌 1 小时, 旋干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 50: 1), 得化合物 29, 产率为 90%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.25-3.21 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.69 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.6, 134.6, 82.7, 79.1, 50.7, 50.6, 50.0, 44.7, 41.3, 39.0, 37.2, 36.6, 36.5, 35.8, 31.2, 31.0, 29.8, 28.4, 28.1, 28.0, 26.7, 26.2, 24.4, 22.6, 21.2, 20.8, 19.3, 18.8, 18.4, 15.9, 15.6。

化合物 29 (1.0 当量)、三氯乙腈糖供体 (2.0 当量) 和活化过的 3A 分子筛溶于无水二氯甲烷中, 氮气保护, 室温搅拌 30min。在冰浴条件下, 加入 (20%) 的 TMSOTf, 室温搅拌 1h。加入 1 当量三乙胺中和未反应的原料。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 10: 1), 得化合物 30, 产率 80%。所得化合物 30 (1.0 当量) 溶于 DCM/MeOH(1: 3) 溶液中, 加入甲醇钠

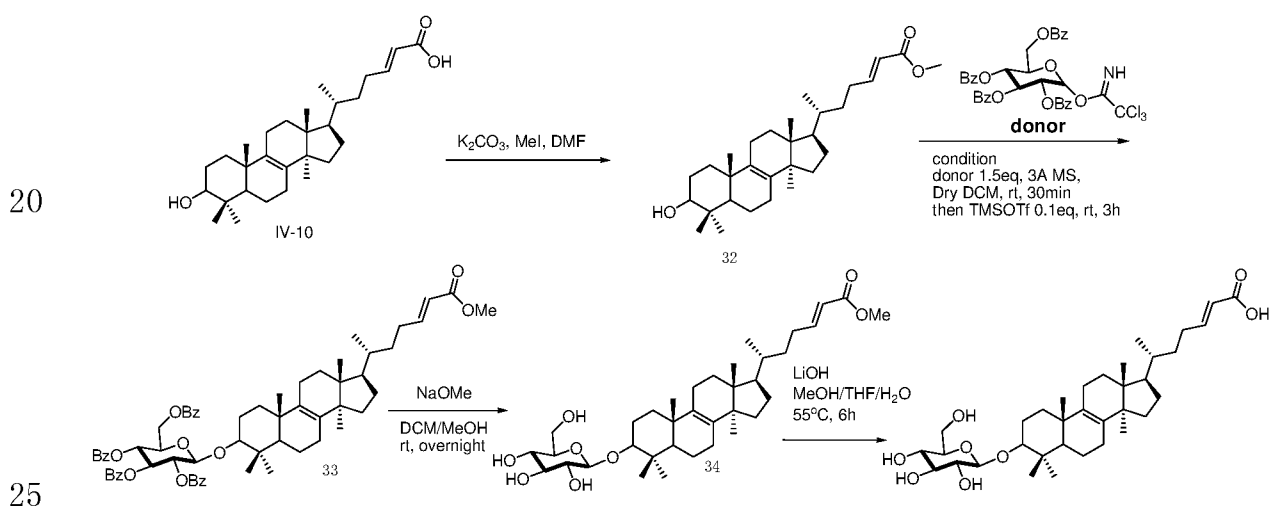
(5 当量), 室温反应 12h, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (甲醇: 二氯甲烷 10: 1), 得化合物 31, 产率 80%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 4.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.80-3.59 (m, 4H), 3.38-3.37 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.14-3.13 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 170.7, 133.8, 104.5, 89.4, 82.4, 75.8, 74.9, 73.5, 69.6, 61.3, 50.1, 49.9, 49.1, 48.9, 48.6, 48.4, 48.2, 48.0, 47.8, 47.6, 43.8, 40.5, 38.5, 36.1, 35.8, 35.7, 35.0, 30.4, 30.1, 29.0, 27.5, 27.0, 25.9, 25.8, 25.2, 23.5, 21.7, 20.3, 20.0, 18.4, 17.9, 17.4, 15.5.

化合物 31 (1 当量) 溶于水/甲醇/THF (1: 1: 2) 的混合溶液中, 氢氧化锂 (2.0 当量) 加入到反应体系中, 反应 55 摄氏度搅拌 24 小时。采用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (DCM/MeOH 10: 1), 得化合物式 V-3, 产率为 56%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 3.85-3.52 (m, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

实施例 15、式 V-4 所示化合物的制备
反应方程式如下所示:



化合物 IV-10 (1.0 当量)、碘甲烷 (2.0 当量)、碳酸钾 (2.0 当量) 和 DMF 加入到圆底烧瓶中, 50°C 搅拌过夜, 采用二氯甲烷萃取所得产物, 水洗除去 DMF。无水碳酸钠干燥, 然后用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 50: 1), 得化合物 32, 产率为 80%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.99-6.95 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

化合物 32 (1.0 当量)、三氯乙腈糖供体 (1.3 当量) 和活化过的 3A 分子筛溶于无水二氯甲烷中, 氮气保护, 在冰浴条件下, 加入 TMSOTf (0.1 当量), 室温搅拌 1h。加入 1 当量三乙胺中和未反应的原料。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水碳酸钠干燥, 然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱

分离（石油醚：乙酸乙酯 10：1），得化合物 33，产率 70%。随后该化合物 33（1.0 当量）溶于 DCM/MeOH(1：3)溶液中，加入甲醇钠（5 当量），室温反应 3h，反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，二氯甲烷萃取，无水碳酸钠干燥，然后再用旋转蒸发仪蒸干溶剂，所得产品采用硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 5：

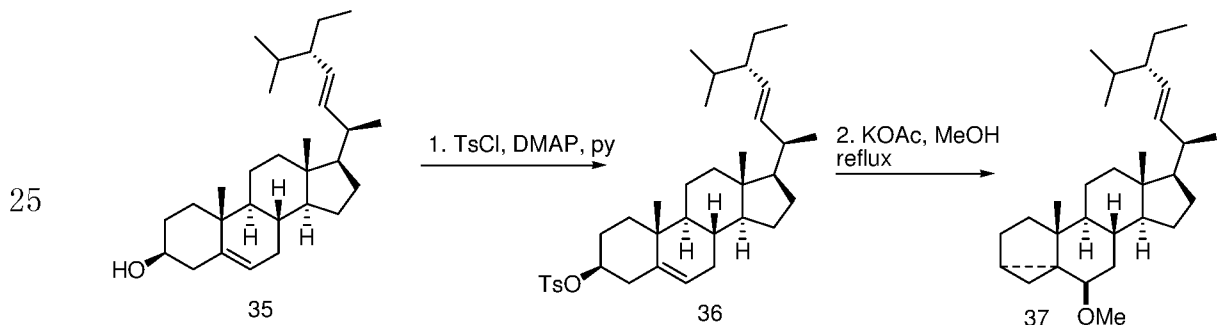
5 1），得化合物 34 产率 81%。

化合物 34： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 6.99-6.95 (m, 1H), 5.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.24-3.23 (m, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 0.67 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (2:1)) δ (ppm) 167.7, 150.8, 134.4, 134.2, 120.3, 105.1, 90.0, 76.4, 75.5, 74.0, 70.1, 61.9, 51.4, 50.6, 50.2, 49.7, 44.4, 39.0, 36.6, 36.1, 35.5, 34.4, 30.9, 30.7, 29.6, 29.2, 28.1, 27.6, 26.5, 26.3, 24.1, 20.9, 19.0, 18.3, 18.0, 16.1, 15.6.

化合物 34（1.0 当量）溶于甲醇/THF/水（1/2/1）的混合溶剂中，氢氧化锂（2.0 当量）加入到上述溶液中，55 摄氏度反应 6 小时。反应结束后加入 1M 盐酸调节溶液 pH 值至酸性，过滤得到白色固体。所得固体采用反相填料柱分离纯化（Daisogel, SP-120-50-ODS RPS）。

化合物式 V-4： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.29-6.18 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 7H), 0.84 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)

20 实施例 16、式 VII 所示化合物的制备
反应方程式如下所示：



将 250 mg 豆甾醇（式 35 所示）溶于 5 ml 吡啶中，加入 116 mg TsCl，8 mg DMAP 催化，室温下搅拌 12h 后，TLC 监测反应完全。用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取，分离有机相，旋转蒸干，硅胶色谱柱分离纯化得到 190mg 化合物式 36。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.79(d, $J = 8.24$ Hz, 2 H), 7.32(d, $J = 8.08$ Hz, 2 H), 5.29-5.29(m, 1 H), 5.14-5.10(m, 1 H), 5.04-4.97(m, 1 H), 2.46-2.39(m, 4 H), 2.28-2.23(m, 1 H), 2.04-1.91(m, 4 H), 0.67(s, 3 H);

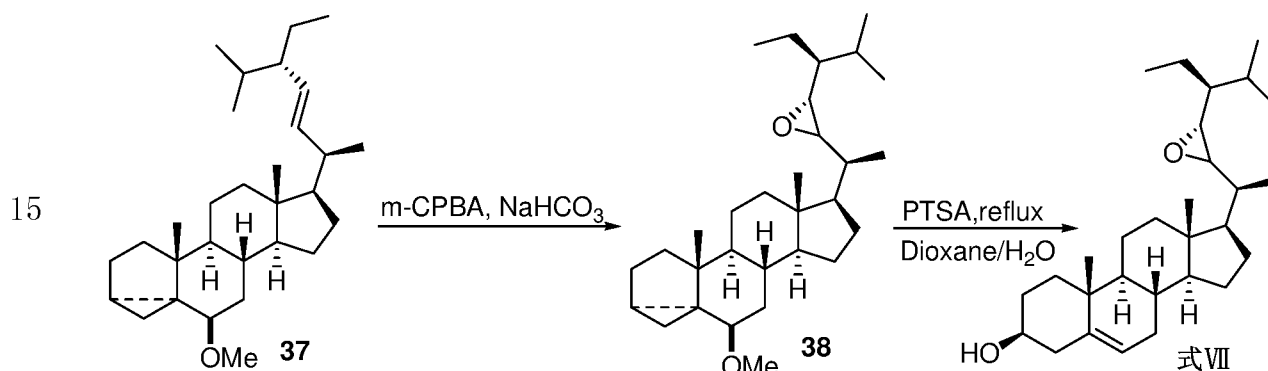
35 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 144.5, 138.9, 138.4, 134.8, 134.8, 129.8, 129.4, 127.7, 123.6, 82.46, 56.8, 56.0, 51.3, 50.0, 42.3, 40.6, 39.6, 39.0, 37.0, 36.6,

36.4, 32.0, 31.9, 31.8, 29.0, 28.7, 25.5, 24.4, 21.7, 21.3, 21.2, 21.1, 19.2, 19.1, 12.4, 12.1;

将 190mg 化合物式 36 溶于 5 ml 甲醇中, 加入 190 mg 醋酸钾, 加热回流 3 小时。TLC 监测反应完全。用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取, 分离有机相, 旋转蒸干, 硅胶色谱柱分离纯化得到 109mg 化合物式 37。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.18-5.12(m, 1H), 5.04-4.98(m, 1H), 3.32(s, 3H), 2.76(dd, $J = 2.5$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, 1H), 0.74(s, 3H), 0.66(dd, $J = 4.5$, $J' = 4.5$ Hz, 1H), 0.44(dd, $J = 8.0$ Hz, $J' = 5.0$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.4, 129.2, 82.4, 56.7, 56.6, 56.1, 51.3, 48.1, 43.4, 42.7, 40.6, 40.2, 35.3, 35.0, 33.4, 31.9, 30.5, 29.1, 25.4, 25.0, 24.3, 22.8, 21.5, 21.2, 21.1, 19.3, 19.0, 13.1, 12.5, 12.3.



将 70mg 化合物式 37 溶于 4ml 二氯甲烷中, 冰浴下加入 33mg 间氯过氧苯甲酸, 15mg 碳酸氢钠搅拌 10 分钟, 然后允许恢复室温搅拌 12 小时。12 小时后 TLC 监测反应完全, 加入 1 ml 水终止反应。用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取, 分离有机相, 旋转蒸干, 硅胶色谱柱分离纯化得到 42mg 化合物式 38。

将化合物式 38 溶于 5ml 1,4-二氧六环水溶液中 (1, 4-二氧六环: 水=4: 1), 加入一水合对甲苯磺酸 5mg, 80°C 下搅拌 10 小时, TLC 监测反应完全, 用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取, 分离有机相, 旋转蒸干, 硅胶色谱柱分离纯化得到 20mg 化合物式 VII。

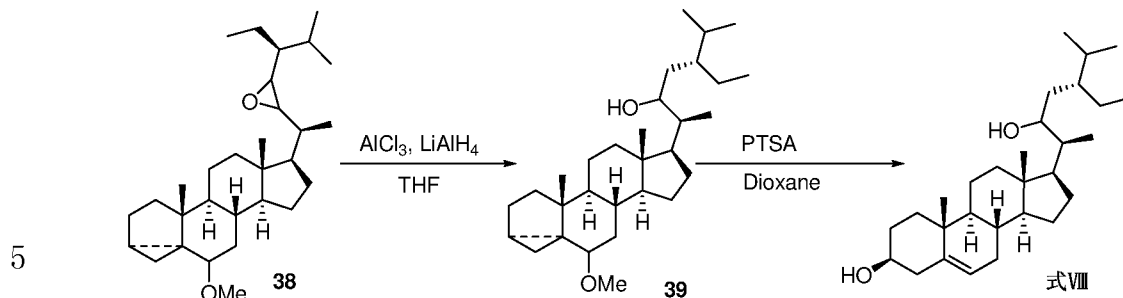
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.35(d, $J = 4.80$ Hz, 1 H), 3.56-3.50(m, 1 H), 2.74(dd, $J_1 = 7.04$ Hz, $J_2 = 2.00$ Hz, 1 H), 2.49(d, $J = 3.56$ Hz, 1 H), 0.68(s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.93, 121.72, 71.92, 62.28, 56.50, 53.56, 50.21, 48.45, 42.78, 42.41, 39.70, 38.86, 37.37, 36.63, 32.00, 31.78, 29.29, 28.09, 24.70, 21.17, 21.00, 20.34, 19.70, 19.54, 16.36, 12.63, 11.99.

实施例17、式VIII所示化合物的制备

反应方程式如下所示:

35



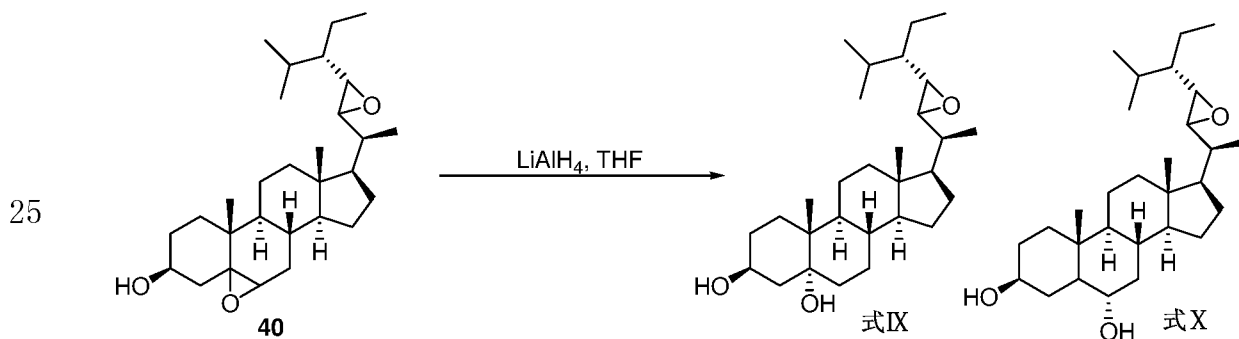
将 90.5 mg 化合物式 38 溶于 5ml 二氯甲烷中，冰浴下加入 120mg 三氯化铝，90m 四氢铝锂搅拌 10 分钟，然后置于 80℃下搅拌 2 小时，TLC 监测反应完全，加入 1 ml 水终止反应。用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取，分离有机相，旋转蒸干，硅胶色谱柱分离纯化得到 70mg 化合物式 39。

将化合物式 39 溶于 5ml 1,4-二氧六环水溶液中（1，4-二氧六环：水=4：1），加入一水合对甲苯磺酸 16mg，80℃下搅拌 10 小时，TLC 监测反应完全，用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取，分离有机相，旋转蒸干，硅胶色谱柱分离纯化得到 30mg 式VIII所示化合物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.34(s, 1 H), 3.91(t, $J = 6.66$ Hz, 1 H), 3.56-3.48(m, 1 H), 2.32-2.19(m, 2 H), 0.06(s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.89, 121.79, 71.91, 70.76, 57.06, 56.84, 50.20, 49.37, 42.67, 42.54, 42.42, 39.91, 37.37, 36.62, 34.34, 32.00, 31.78, 28.74, 28.62, 24.42, 21.28, 21.20, 19.56, 18.47, 13.99, 11.96.

20 实施例18、式IX和式X所示化合物的制备
反应方程式如下所示：



30 将 106mg 化合物 40 于 5ml THF 中，于冰浴条件下缓慢加入 90mg 四氢铝锂，加完后允许恢复至室温并回流搅拌 1.5 小时，TLC 监测反应完全，加入 1 ml 水终止反应。用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取，分离有机相，旋转蒸干，硅胶色谱柱分离纯化得到 90mg 式IX所示化合物和 13mg 式X所示化合物。

式IX所示化合物： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.07-4.05(m, 1 H), 2.71(d, $J = 6.76$ Hz, 1 H), 2.47(d, $J = 8.68$ Hz, 1 H), 1.97-1.81(m, 5 H), 0.63(s, 3 H);

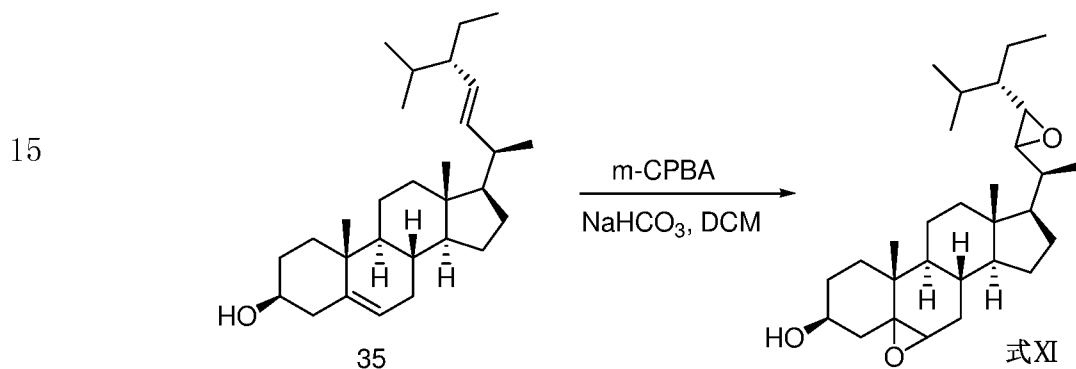
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 75.39, 67.34, 63.22, 62.24, 58.65, 56.21, 55.88, 53.58, 53.54, 48.86, 48.38, 45.99, 45.90, 44.00, 43.15, 43.11, 40.02, 39.90,

38.98, 38.88, 38.80, 34.83, 34.50, 30.95, 30.91, 29.41, 29.22, 28.05, 27.19, 26.02, 24.46, 24.42, 21.45, 21.40, 21.02, 20.96, 20.29, 19.66, 19.55, 19.45, 16.33, 16.25, 12.57, 12.47, 12.36, 12.21.

式X所示化合物: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.80(s, br, 1H), 3.69-3.60(m, 1H), 2.74(d, $J = 6.12$ Hz, 1 H), 2.49(d, $J = 7.88$ Hz, 1 H), 0.68-0.66(m, 6 H);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 72.15, 71.85, 67.49, 63.25, 62.78, 58.71, 57.16, 56.31, 55.91, 54.44, 54.36, 48.93, 48.45, 47.52, 46.00, 43.17, 40.18, 39.97, 39.80, 39.04, 38.76, 38.67, 35.54, 34.54, 34.37, 31.65, 31.03, 30.94, 30.53, 29.75, 29.48, 29.30, 27.22, 26.06, 24.62, 24.23, 21.49, 21.21, 21.09, 20.31, 20.06, 19.58, 19.51, 18.49, 16.42, 15.93, 12.53, 12.39, 12.24.

实施例19、式XI所示化合物的制备

反应方程式如下所示:



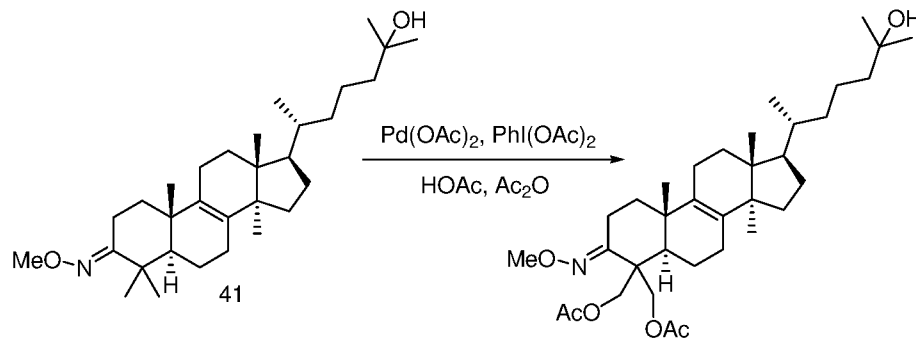
20 将 200mg 豆甾醇 35 溶于 7ml 二氯甲烷中, 于冰水浴条件下加入 300mg 间氯过氧酸 (85%) 和 164mg 碳酸氢钠, 搅拌 1 小时后恢复至室温继续搅拌 12 小时, TLC 监测反应完全。用饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷萃取, 分离有机相, 旋转蒸干, 硅胶色谱柱分离纯化得到 126mg 式XI所示化合物, 其中包含 4 种异构体。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.61 (m, 3H), 0.95 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.81-3.99 (m, 1H);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.01, 12.15, 12.53, 12.66, 16.08, 16.36, 16.45, 19.51, 19.59, 19.68, 20.38, 20.75, 20.80, 20.98, 21.07, 24.42, 24.27, 27.04, 27.94, 28.91, 29.29, 29.46, 30.03, 31.17, 32.56, 35.01, 38.89, 39.01, 39.34, 39.35, 39.96, 42.70, 42.81, 42.81, 42.83, 48.43, 48.91, 53.26, 55.91, 56.58, 56.61, 58.74, 59.41, 59.48, 62.26, 62.42, 63.28, 65.96, 68.74, 11.90, 12.61, 16.25, 17.22, 19.75, 20.33, 22.09, 22.14, 24.60, 27.19, 29.94, 32.72, 37.41, 38.70, 42.33, 51.44, 51.53, 53.62, 55.97, 56.22, 63.18, 63.8, 69.48.

35 实施例20、式XII所示化合物的制备

反应方程式如下所示:

5



化合物 41 (1.0 当量)、醋酸钯 (0.1 当量)、碘苯二乙酸 (2.0 当量) 和醋酸/醋酸酐的混合溶液加入到密封管中, 将磁子加入到密封管中, 密封后在 80 摄氏度反应, TLC 检测反应进程, 反应完成后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发仪蒸干溶剂, 所得产品采用硅胶柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 10: 1), 得化合物式 XII, 产率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.64 (d, $J = 11.56$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 11.16$ Hz, 1 H), 4.27 (d, $J = 11.48$ Hz, 1 H), 4.00 (d, $J = 11.16$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.1, 170.9, 157.2, 135.2, 133.5, 71.2, 65.1, 64.0, 61.7, 50.6, 50.0, 47.1, 45.8, 44.6, 44.5, 36.8, 36.7, 36.6, 34.4, 31.1, 31.0, 29.5, 29.3, 28.3, 26.5, 24.3, 21.3, 21.2, 21.1, 21.0, 19.2, 19.0, 18.8, 16.0.

本测试例用到的部分实验材料来源:

高纯度羊毛甾醇 (L5768)、胆固醇 (C3045)、二甲基亚砜 (D8418)、多聚甲醛、Triton X-100 和 NP-40 (Nonidet P40) 购买自 Sigma 公司。

DAPI-Fluoromount-G 荧光封片剂 (0100-20) 购买自 SouthernBiotech (SBA)。

Anti-p62 抗体 (ab56416) 购买自 Abcam 公司。

羊毛甾醇粗品购买自 TCI (C0427), 纯度 > 50.0% (GC)。

细胞培养基、抗生素、转染试剂 LipofectamineTM 2000 均购买自 Invitrogen 公司。

Cell counting kit-8 (CK04-500) 购买自日本同仁化学。

其他未注明具体来源的化学试剂均为分析纯。

晶状体蛋白 $\alpha\text{A-Y118D}$ 、 $\alpha\text{B-R120G}$ 、 $\beta\text{B2-V187E}$ 、 $\gamma\text{C-G129C}$ 和 $\gamma\text{D-W43R}$ 突变体为本研究组克隆构建, 具体过程如下:

将 DNA 分子 1 插入 pEGFP-N1 载体 (Clontech) 的 *Xho I* 和 *BamH I* 酶切位点之间, 得到重组质粒 1。DNA 分子 1: 将序列表的序列 1 所示的 DNA 分子的第 354 位核苷酸由 T 突变为 G (相应的第 118 位氨基酸由 Y 突变为 D) 得到的 DNA 分子。序列表的序列 1 所示的 DNA 分子为 CRY- αA 的开放阅读框。

将 DNA 分子 2 插入 pEGFP-N1 载体 (Clontech) 的 *Xho I* 和 *HindIII* 酶切位点之间, 得到重组质粒 2。DNA 分子 2: 将序列表的序列 2 所示的 DNA 分子的

第 360 位核苷酸由 A 突变为 G (相应的第 120 位氨基酸由 R 突变为 G) 得到的 DNA 分子。序列表的序列 2 所示的 DNA 分子为 CRY- α B 的开放阅读框。

将 DNA 分子 3 插入 pEGFP-N1 载体 (Clontech) 的 *Xho I* 和 *Hind III* 酶切位点之间, 得到重组质粒 3。DNA 分子 3: 将序列表的序列 3 所示的 DNA 分子的第 562 位核苷酸由 T 突变为 A (相应的第 187 位氨基酸由 V 突变为 E) 得到的 DNA 分子。序列表的序列 3 所示的 DNA 分子为 CRY- β B2 的开放阅读框。

将 DNA 分子 4 插入 pEGFP-N1 载体 (Clontech) 的 *Xho I* 和 *HindIII* 酶切位点之间, 得到重组质粒 4。DNA 分子 4: 将序列表的序列 4 所示的 DNA 分子的第 387 位核苷酸由 G 突变为 T (相应的第 129 位氨基酸由 G 突变为 C) 得到的 DNA 分子。序列表的序列 3 所示的 DNA 分子为 CRY- γ C 的开放阅读框。

将 DNA 分子 5 插入 pEGFP-N1 载体 (Clontech) 的 *Xho I* 和 *Hind III* 酶切位点之间, 得到重组质粒 5。DNA 分子 5: 将序列表的序列 5 所示的 DNA 分子的第 129 位核苷酸由 T 突变为 C (相应的第 43 位氨基酸由 W 突变为 R) 得到的 DNA 分子。序列表的序列 3 所示的 DNA 分子为 CRY- γ D 的开放阅读框。

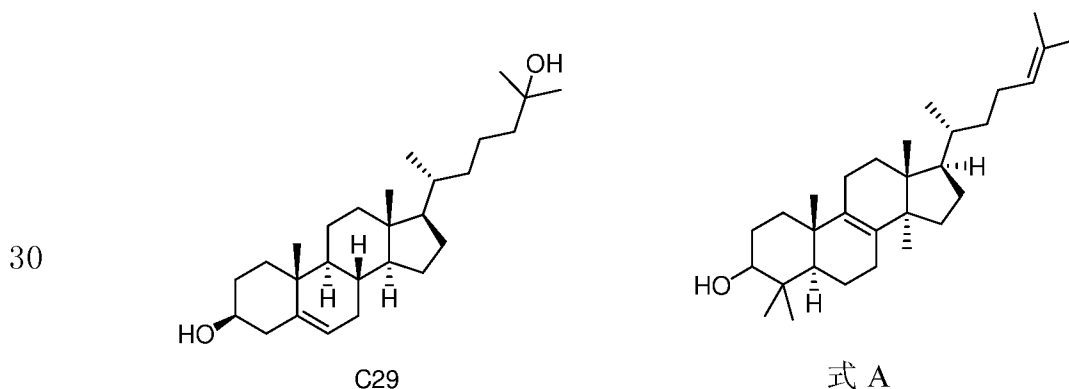
15 HeLa (ATCC®CCL-2™), 人类晶状体上皮细胞 HLE-B-3(ATCC® CRL-11421™)均购买自 ATCC 细胞库, 培养条件按 ATCC 公司所建议的条件进行。

本发明测试例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件。

实施例 21、本发明化合物对晶状体蛋白突变体在细胞内聚集的影响

本实施例用以下方法来测定本发明化合物对晶状体蛋白 α A-Y118D、 α B-
20 R120G、 β B2-V187E、 γ C-G129C 和 γ D-W43R 突变体在 HeLa 细胞内聚集情况的
影响。

测试中以溶剂 DMSO 为空白对照, Lanosterol (羊毛甾醇, 如式 A 所示) 为阳性对照, Cholesterol (胆固醇) 为阴性对照, 并测试了现有化合物 C29 (WO2014015024) 和羊毛甾醇 (WO2016029197A1 和 WO2016029199A1), 作为本发明化合物的对照。具体方法如下:



(1) 以晶状体蛋白 α B-R120G 突变体为研究模型研究本发明化合物的性能
晶状体蛋白 α B-R120G 突变体在细胞内发生错误折叠，形成显微镜下可见的
35 聚集小体，如图 1 所示，其形成聚集小体的形态均一，聚集比例稳定，是研究化
学药物缓解蛋白质错误折叠的理想模型。因此，本发明首先采用晶状体蛋白 α B-

R120G 突变体为研究模型筛选有效的化合物。

具体实验方案如下：

将状态良好的 HeLa 细胞接种到预先已铺好细胞爬片的 12 孔板中，细胞密度 40%~50%；培养 24h 左右，细胞密度 80%左右，即可以进行细胞转染，具体操作按照 Invitrogen 公司的转染试剂 Lipofectamine™2000 所建议方案进行；转染 4h 后，换成 DMEM 新鲜培养基继续培养 16h，这时晶状体蛋白 α B-R120G 突变体在细胞内已大量表达，形成一定比例的聚集小体；将细胞培养基换做 opti-MEM，并加入本发明化合物，至终浓度为 4 μ M；培养 4h 后，换成 DMEM 新鲜培养基，再培养 4h；进行免疫荧光标片的制备：PBS 洗细胞爬片 3 遍，4%多聚甲醛室温固定细胞 30 分钟，PBS 洗细胞爬片 3 遍，0.4% Triton X-100 室温孵育细胞爬片 15 分钟，PBS 洗细胞爬片 3 遍，4%山羊血清室温封闭 40 分钟，p62 抗体室温孵育 1 小时，PBS 洗细胞爬片 3 遍，相应来源的荧光二抗室温孵育 40 分钟，PBS 洗细胞爬片 3 遍，用 DAPI-Fluoromount-G 荧光封片剂封片，室温避光放置 1 小时左右；应用 Zeiss 710 三通道显微镜进行观察，采取单盲统计细胞内的聚集情况，分析本发明化合物的药效。

所有样品设三组平行实验，并对实验进行了三次重复，通过上述方法统计分析本发明化合物对晶状体蛋白 α B-R120G 突变体在 HeLa 细胞内聚集情况，结果如表 1 中所示。

表 1 中数据显示，本发明化合物对晶状体蛋白 α B-R120G 突变体在 HeLa 细胞内形成的聚集现象具有缓解作用，尤其是式 IV-9、式 IV-10、式 IV-12、式 IV-13、式 IV-22、式 IV-23 所示化合物对晶状体蛋白 α B-R120G 突变体在 HeLa 细胞内形成的聚集现象具有明显的缓解作用，相对于化合物 C29 和式 A 所示化合物具有更好的活性。

表 1 本发明化合物对晶状体蛋白 α B-R120G 突变体在细胞内聚集影响的统计

化合物	聚集比例	化合物	聚集比例
DMSO	71.8	式IV-12	21.32
Lanosterol	46.82	式IV-13	26.58
Cholesterol	69.65	式IV-14	27.98
C29	29.67	式IV-15	26.5
式III-1	54.1	式IV-16	51.0
式III-2	44.6	式IV-17	61.6
式IV-1	36.1	式IV-18	33.1
式IV-2	43.84	式IV-19	41.6
式IV-3	73.7	式IV-20	33.6
式IV-4	61.4	式IV-22	21.3
式IV-5	36.6	式IV-23	28.1
式IV-6	31.2	式IV-24	29.0
式IV-7	34.4	式IV-25	36.5

式IV-8	24.8	式V-1	31.7
式IV-9	21.52	式V-2	43.4
式IV-10	21.36	式V-3	57.3
式VI-1	69.96	式VII	64.83
式IX	74.6	式VIII	65.3
式XI	64.1	式X	57.6
式IV-11	25.44	式XII	36.8

(2) 多种晶状体蛋白突变体中验证本发明化合物的有效性。

晶状体内的蛋白质突变后发生错误折叠，大多都会导致白内障疾病。因此，在多种晶状体蛋白突变体中验证本发明化合物的药效是否具有普遍效应对白内障疾病的治疗具有重要的意义。

5 除 α B R120G 突变体外，本发明选用了晶状体蛋白 α B R120G、 α A-Y118D、 β B2-V187E、 γ C-G129C 和 γ D-W43R 突变体对初步筛选有效的药物做进一步验证。具体方案同药物筛选的过程。通过进一步的验证，如图 2 所示的结果表明，本发明式 IV-9、式 IV-10、式 IV-13 和式 IV-23 所示化合物在多种晶状体蛋白
10 (α B R120G、 α A-Y118D、 β B2-V187E、 γ C-G129C 和 γ D-W43R) 突变体形成聚集的细胞模型中都具有明显的效果，而化合物 C29 仅对 α 晶状体蛋白 (α B R120G 和 α A-Y118D)) 突变体形成聚集的细胞模型有效，因此本发明化合物相对于现有化合物 C29 具有更好的活性。

(3) 初步标定本发明物的药效

本发明初步以晶状体蛋白 α B-R120G 突变体为研究模型，标定本发明式 IV-
15 9、式 IV-10、式 IV-13 和式 IV-23 所示化合物的半效应浓度 EC50 值，如图 3 所示，所有化合对比已有化合物羊毛甾醇和 C29 均有很程度的活性提高，例如羊毛甾醇 EC50 为 1.4 μ M，式 IV-10 的 EC50 为 5.5nM 有着数量级上的提升，白内障疾病的药物治疗具有巨大的潜力。

实施例 22、本发明化合物细胞毒性的检测

20 安全有效的药物是本发明的研究原则，本发明将进一步检测本发明式 IV-9、式 IV-10、式 IV-13 和式 IV-23 所示化合物对细胞是否具有细胞毒性。测试设立 1 个对照组，转染空载体的 HLE-B3 细胞；5 个实验组，转染晶状体蛋白 α A-Y118D、 α B-R120G、 β B2-V187E、 γ C-G129C 和 γ D-W43R 突变体的 HLE-B3 细胞，模拟不同晶状体蛋白突变导致的白内障疾病。

25 用以下方法检测本发明化合物对不同细胞株的细胞毒性：

将状态良好的 HLE-B3 细胞接种到 12 孔板中，细胞密度 40%~50%；培养 24h 左右，细胞密度 80%左右，即可以进行细胞转染，分别转染晶状体蛋白 α A-Y118D、 α B-R120G、 β B2-V187E、 γ C-G129C 和 γ D-W43R 突变体，及一个空载对照组。具体操作按照 Invitrogen 公司的转染试剂 LipofectamineTM 2000 所建议
30 方案进行；转染 4h 后，换成 DMEM 新鲜培养基继续培养 16h，这时晶状体蛋白突变体在细胞内已大量表达；用 0.25%胰酶 (EDTA) 消化吹散后，接种到 96 孔

板，每孔 2000 细胞，继续培养 12 小时；将细胞培养基换做 opti-MEM，并加入本发明化合物，设定两个浓度梯度，终浓度为 5 μ M 或 50nM，孵育 12 小时；加入 10 μ L CKK-8，孵育 1 小时，450nm 测吸收值。

5 所有样品设三组平行实验，并对实验进行了三次重复，通过上述方法统计分析本发明化合物对正常晶状体上皮细胞以及转染各种晶状体蛋白突变体的细胞株均不存在细胞毒性，反而在一定程度上提高了细胞活力，结果如图 4 所示。

实施例 23、本发明化合物的水溶性指数测定

本发明测试了化合物的油水分配系数（LogP 和 CLogP），各化合物的测试结果如下：

10 羊毛甾醇：LogP 为 8.17，CLogP 为 10.593。

化合物 C29：LogP 为 5.98，CLogP 为 7.313。

式 V-4 所示化合物：LogP 为 5.15。

式 V-1 所示化合物：CLogP 为 6.4461。

15 由上述测试结果可以看出，本发明化合物中部分化合物较现有化合物（C29 和羊毛甾醇）具有更好的水溶性。

因此，本发明提供的小分子化合物可以应用到预防或者治疗白内障的眼药水开发中，小分子好的溶解度会利于眼药水的配制。另外，好的溶解度会增加药物在白内障晶状体内的浓度，提高药物的功效。

工业应用

20 本发明具有如下有益效果：

本发明提供的具有新颖结构的小分子，与现有的小分子（如 C29，Science, 350, 674）相比，在抑制细胞内晶状体蛋白突变导致的蛋白聚集具有更好的活性，且提高药物的可被机体吸收性，并且对正常晶状体细胞没有毒副作用。

25

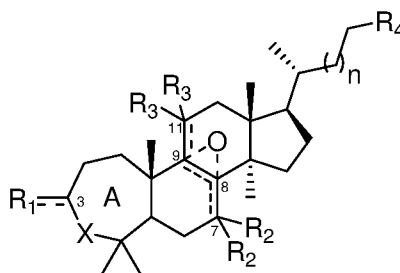
30

35

权利要求

1、式 I 所示化合物、其前药或其药学上可接受的盐，

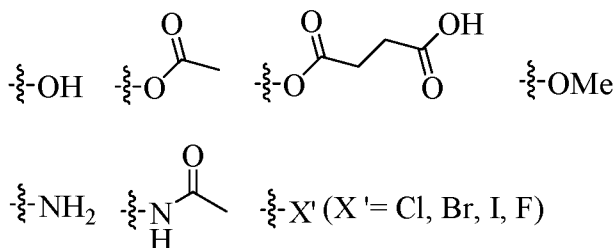
5



式 I

10 式 I 中，环 A 为六元环或七元环，当环 A 为六元环时，X 不存在，当环 A 为七元环时，X 表示 O 或 NH；

3 号碳原子与 R₁ 之间为单键或双键，当为单键时，R₁ 选自如下基团中任一种：



15 当为双键时，R₁ 选自如下基团中任一种：



7 号碳原子、8 号碳原子、9 号碳原子和 11 号碳原子相邻碳原子之间为单键或双键；

20 当 8 号碳原子与 9 号碳原子之间为单键时，8 号碳原子与 9 号碳原子之间存在环氧结构或 7 号碳原子与 8 号碳原子之间为双键或 9 号原子与 11 号碳原子之间为双键；

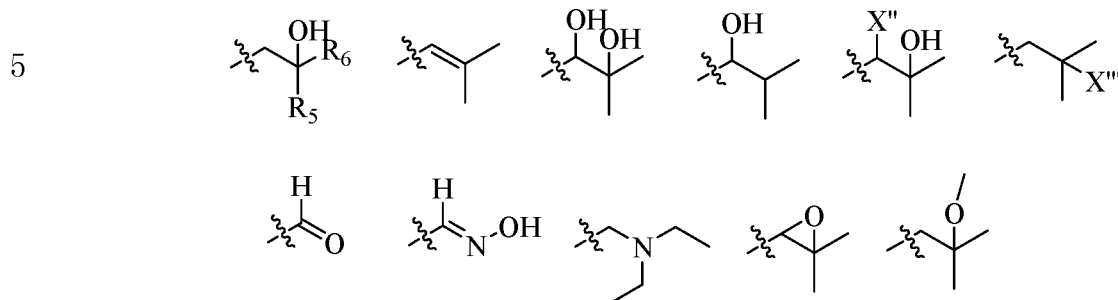
当 7 号碳原子与 8 号碳原子之间为单键时，R₂ 为 H 或 2 个 R₂ 形成羰基；

当 7 号碳原子与 8 号碳原子之间为双键时，7 号碳原子上连接一个 R₂，R₂ 为 H；

25 当 9 号碳原子与 11 号碳原子之间为单键时，R₃ 为 H 或 2 个 R₃ 形成羰基；

当 9 号碳原子与 11 号碳原子之间为双键时, 11 号碳原子上连接一个 R_3 , R_3 为 H;

R_4 选自如下基团中任一种:



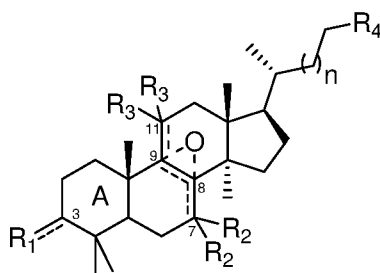
10 其中, R_5 和 R_6 均为碳原子数为 1-4 的烷基;

X'' 和 X''' 均选自 F、Cl、Br 和 I;

n 为 1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述化合物的结构式如式 II 所示,

15



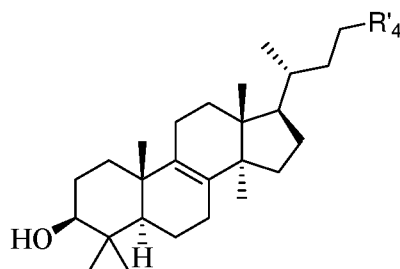
20

式 II

式 II 中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 n 的定义同式 I 中。

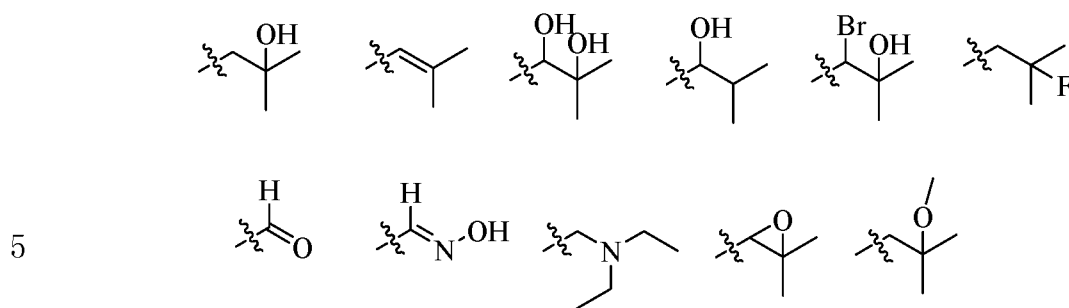
3、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述化合物的结构式如式 III 所示,

25

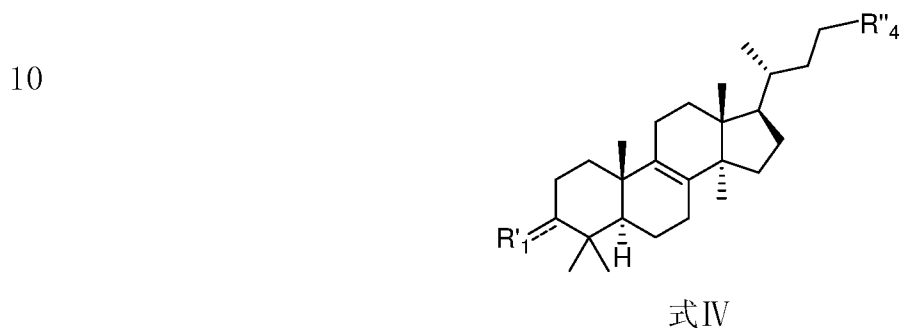


式 III

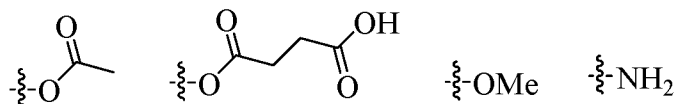
30 式 III 中, R'_4 选自如下基团中任一种:



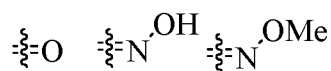
4、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物的结构式如式IV所示，



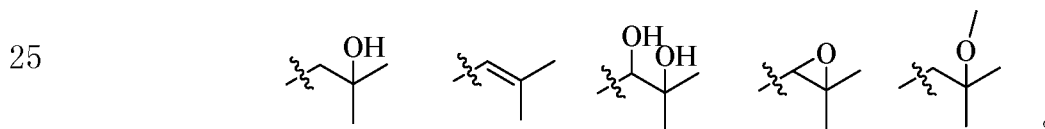
15 式IV中， R'_1 与碳原子之间为单键或双键；
当为单键时， R'_1 选自如下基团中任一种：



20 当为双键时， R'_1 选自如下基团中任一种：



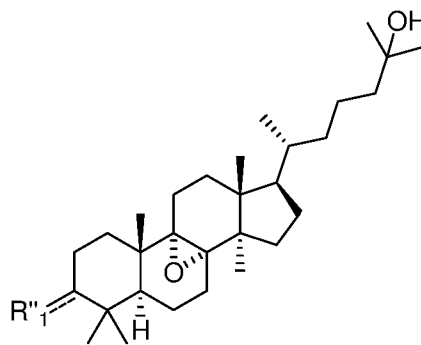
R''_4 选自如下基团中任一种：



5、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物的结构式如式V所示，

30

5



式 V

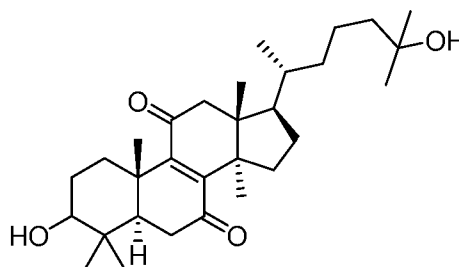
式 V 中, R''_1 与碳原子之间为单键或双键;

当为单键时, R''_1 为 $-OH$;

10 当为双键时, R''_1 为 $\text{N}^{\oplus}(\text{OH})$ 。

6、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐,其特征
在于: 所述化合物的结构式如式 VI 所示,

15

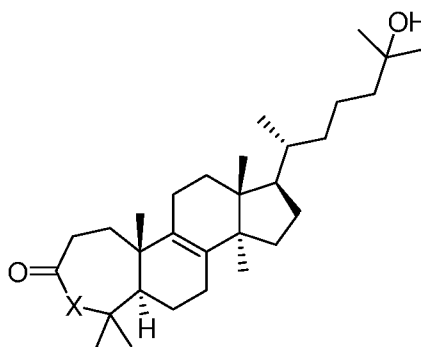


式 VI。

20

7、根据权利要求 1 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐,其特征
在于: 所述化合物的结构式如式 VII 所示,

25



式 VII

式 VII 中, X 表示 O 或 NH。

8、权利要求 1-7 中任一项所述化合物、其前药或其药学上可接受的盐在制
30 备治疗白内障的药物中的应用。

9、权利要求 1-7 中任一项所述化合物、其前药或其药学上可接受的盐在制备阻止、缓解或逆转晶状体蛋白在细胞内聚集的产品中的应用。

10、一种治疗白内障的药物，其活性成分为权利要求 1-7 中任一项所述化合物、其前药或其药学上可接受的盐。

5

10

15

20

25

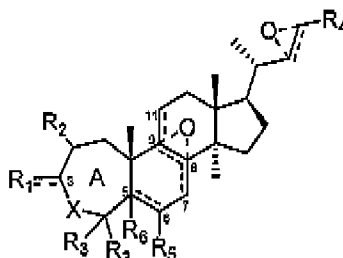
30

经修改的权利要求

国际局收到日：2018年9月30日(30.09.2018)

1、式I所示化合物、其前药或其药学上可接受的盐，

5

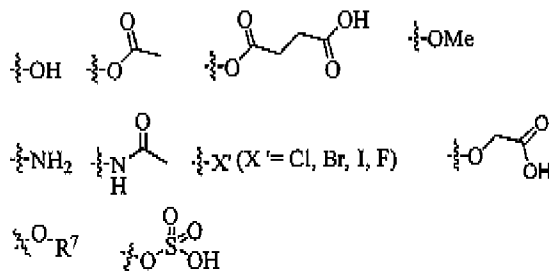


式 I

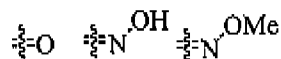
10 式I中，环A为六元环或七元环，当环A为六元环时，X不存在，当环A为七元环时，X表示O或NH；

3号碳原子与R₁之间为单键或双键，当为单键时，R₁选自如下基团中任一种：

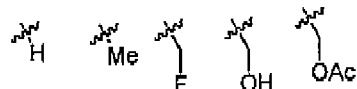
15



20

R⁷为单糖或多糖；当为双键时，R₁选自如下基团中任一种：R₂为-OH、-F或-H；

25

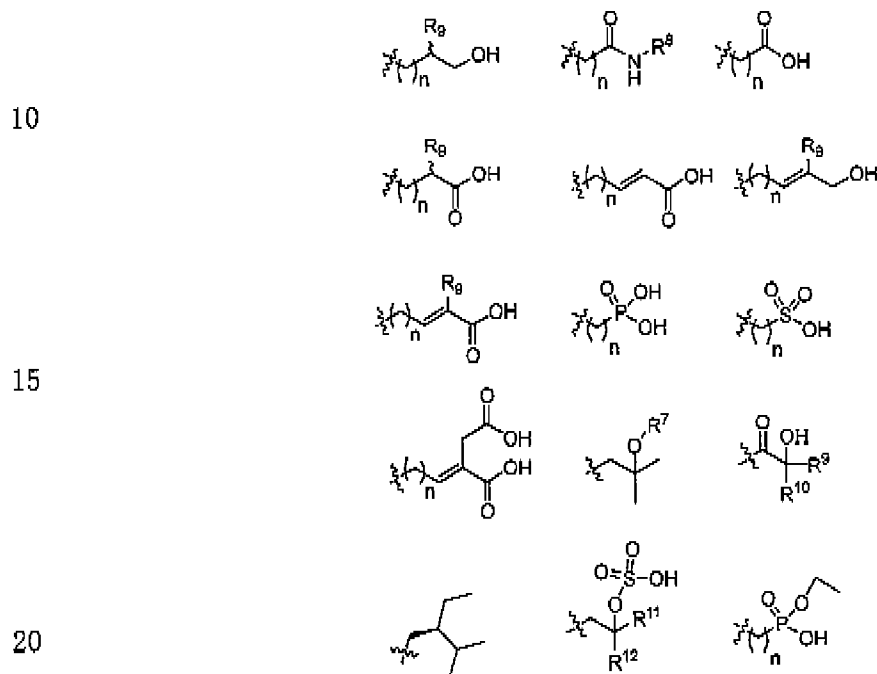
R₃选自如下基团中任一种：

5号碳原子与6号碳原子之间为单键或双键，当为单键时，R₅和R₆为H或OH或R₅和R₆形成环氧键，当为双键时，R₅为H；

7号碳原子、8号碳原子、9号碳原子和11号碳原子相邻碳原子之间为单键或双键；

当8号碳原子与9号碳原子之间为单键时，8号碳原子与9号碳原子之间存在环氧结构或7号碳原子与8号碳原子之间为双键或9号原子与11号碳原子之间为双键；

R_4 为多取代的醇、羧基、酰胺、膦酸、磺酸、苷或烷烃，具体选自如下基团中任一种：



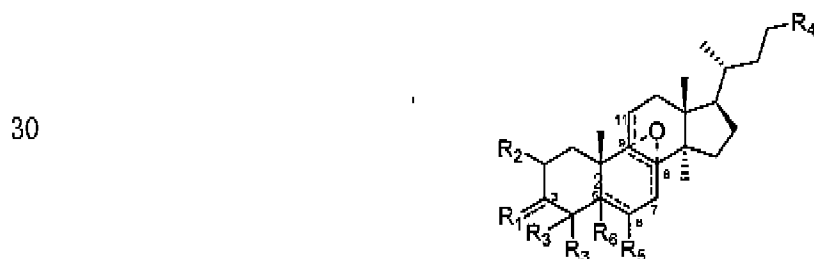
R^8 为-OH、-H、碳原子数为1~5的烷基或苯基；

R^7 为单糖或多糖；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 均为碳原子数为1~4的烷基；

n 为0~4之间的数。

2、根据权利要求1所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物的结构式如式II所示，



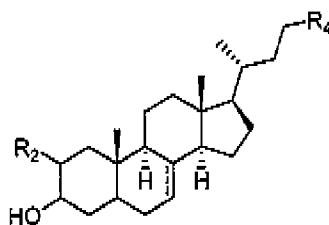
式II

式II中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的定义同式I中。

3、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

5 所述化合物的结构式如式III所示,

10

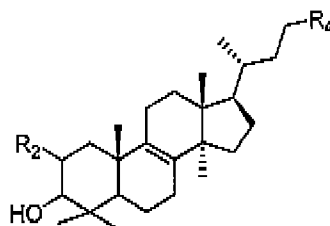


式III

式III中, R_2 和 R_4 的定义同式I中。

4、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述化合物的结构式如式IV所示,

15



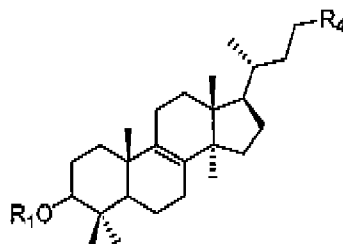
20

式IV

式IV中, R_2 和 R_4 的定义同式I中。

5、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述化合物的结构式如式V所示,

25



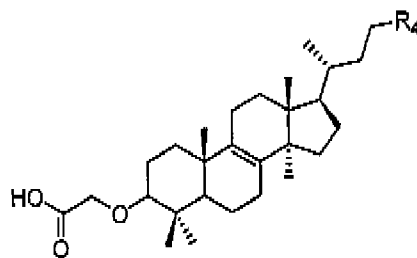
式V

30

式V中, R_1 和 R_4 的定义同式I中。

6、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物的结构式如式VI所示，

5



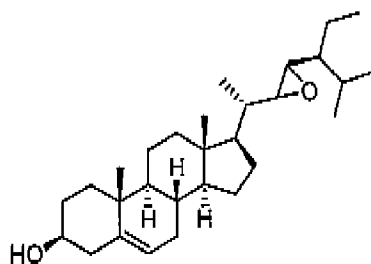
式VI

式VI中， R_4 的定义同式I中。

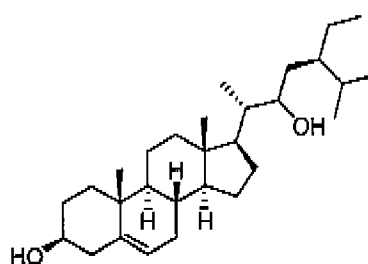
10

7、根据权利要求 2 所述的化合物、其前药或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物的结构式如式VII、式VIII、式IX、式X、式XI或式XII所示：

15

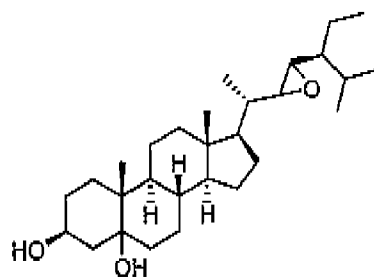


式VII

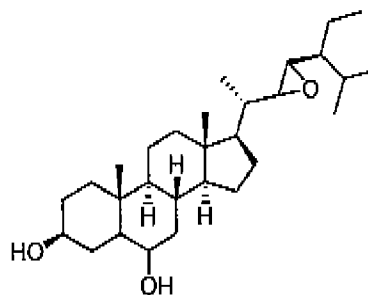


式VIII

20



式IX

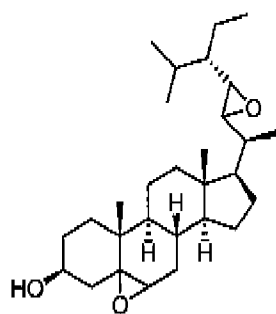


式X

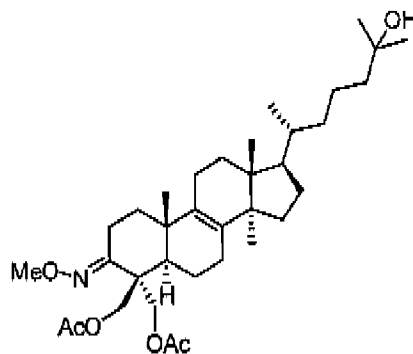
25

30

5



式XI



式XII。

8、权利要求 1-7 中任一项所述化合物、其前药或其药学上可接受的盐在制备治疗白内障的药物中的应用。

9、权利要求 1-7 中任一项所述化合物、其前药或其药学上可接受的盐在制备阻止、缓解或逆转晶状体蛋白在细胞内聚集的产品中的应用。

10、一种治疗白内障的药物，其活性成分为权利要求 1-7 中任一项所述化合物、其前药或其药学上可接受的盐。

15

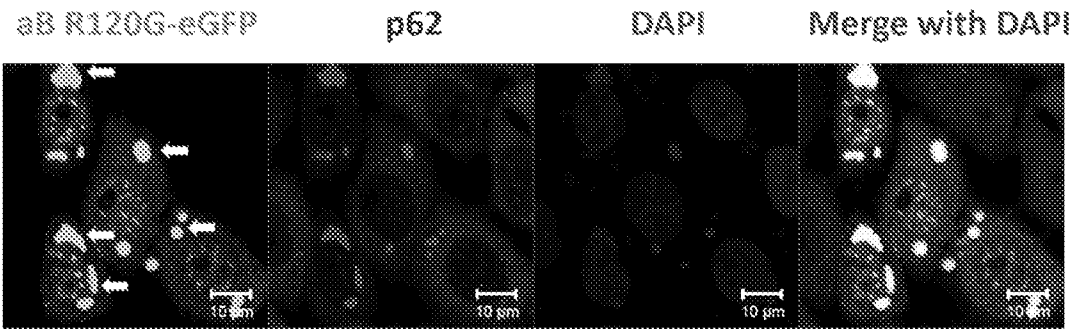


图 1

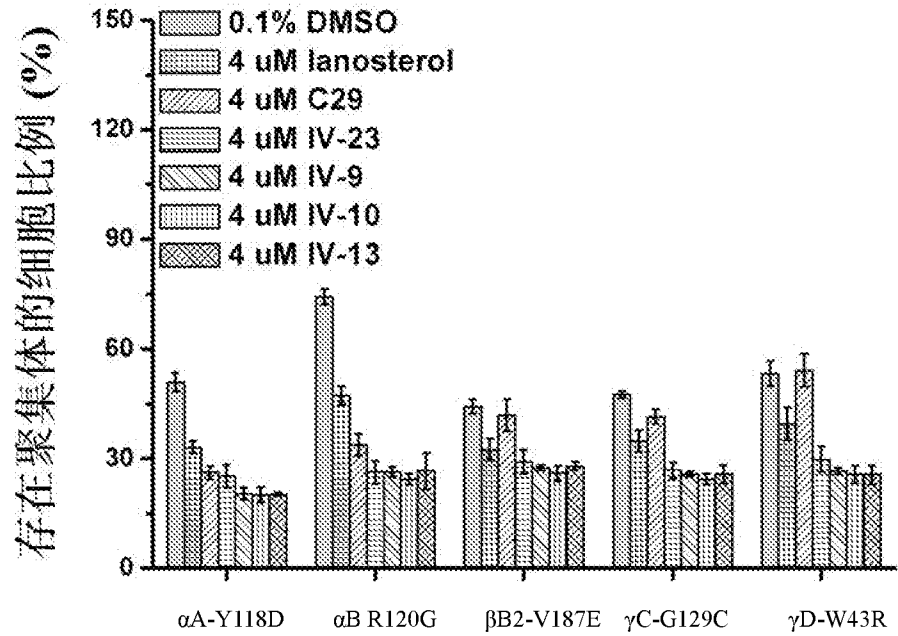


图 2

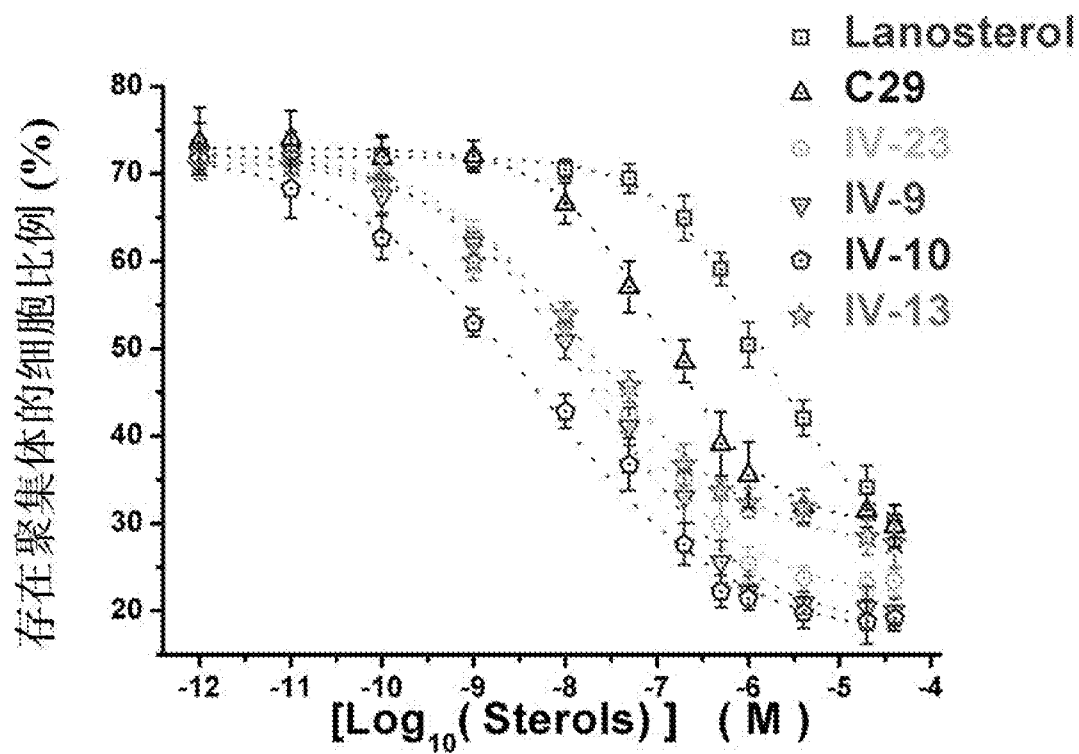


图 3

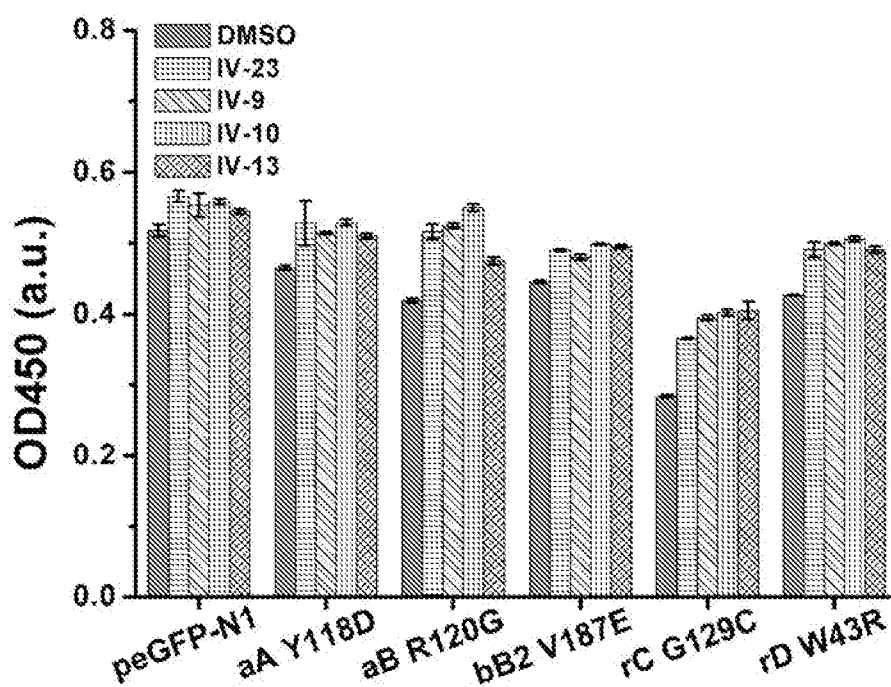


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/084437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 9/00 (2006.01) i; C07J 73/00 (2006.01) i; C07J 17/00 (2006.01) i; C07J 41/00 (2006.01) i; C07J 71/00 (2006.01) i; A61K 31/575 (2006.01) i; A61K 31/58 (2006.01) i; A61K 31/585 (2006.01) i; A61P 27/12 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHINA ACADEMIC JOURNALS FULL-TEXT DATABASE, CNABS, CNTXT, DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, STN on the web: 清华大学, 饶燊, 晶体, 白内障, 眼病, cataract, eye disease, steroids

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CN 107312053 A (TSINGHUA UNIVERSITY), 03 November 2017 (03.11.2017), claims 1-10	1-10
X	SHINGATE, B.B. et al., "Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Oxysterols from Lanosterol", Tetrahedron, Vol. 69, 13 August 2013 (13.08.2013), 11155-11163	1-2, 6, 10
X	WO 2014117710 A1 (LIU, X. et al.), 07 August 2014 (07.08.2014), pages 8, 9, 11, 13 and 15-16	1-4, 10
X	ZHONG, H.T. et al., "Triterpenes in Bark of Broussonetia Papyrifera", Tetrahedron, Vol. 24, 31 December 2012 (31.12.2012), 147-149	1-2, 10
X	SHAN, W.G. et al., "Tirucallane-Type Triterpenoids from Celastrus stylosus", Helvetica Chimica Acta, 97(11), 31 December 2014 (31.12.2014), 1526-1530	1-2, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 23 January 2018	Date of mailing of the international search report 31 January 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WU, Tiesheng Telephone No. (86-10) 010-62413770

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2017/084437

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JING, L. et al., "Tirucallane-Type Triterpenoids from the Fruit of Ficus carica and Their Cytotoxic Activity", Helvetica Chimica Acta, 63(3), 31 December 2015 (31.12.2015), 237-243	1-2, 10
X	IIDA, T. et al., "Biomimetic Oxidation of Unactivated Carbons in Steroids by a Model of Cytochrome P-450, Oxorutheniumporphyrinate Complex", Helvetica Chimica Acta, 39(9), 30 September 2004 (30.09.2004), 873-880	1-2, 10
A	WO 2008130449 A2 (SATORI PHARMACEUTICALS INC. et al.), 30 October 2008 (30.10.2008), entire document	1-10
A	LIN, K.W., "Triterpenoids and an Alkamide from Ganoderma Tsugae", Fitoterapia, Vol. 108, 18 November 2015 (18.11.2015), 73-80	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/084437

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☒ in electronic form
 - b. (time)
 - ☒ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/084437

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 107312053 A	03 November 2017	WO 2017186135 A1	02 November 2017
WO 2014117710 A1	07 August 2014	US 9522935 B2	20 December 2016
		US 2016009756 A1	14 January 2016
		EP 2986343 A4	28 December 2016
		CN 105377372 A	02 March 2016
		EP 2986343 A1	24 February 2016
WO 2008130449 A2	30 October 2008	US 2012283217 A1	08 November 2012
		EP 2083621 A4	24 March 2010
		US 2010056487 A1	04 March 2010
		EP 2083621 A2	05 August 2009
		WO 2008130449 A3	19 February 2009

A. 主题的分类 C07J 9/00(2006.01)i; C07J 73/00(2006.01)i; C07J 17/00(2006.01)i; C07J 41/00(2006.01)i; C07J 71/00(2006.01)i; A61K 31/575(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; A61K 31/585(2006.01)i; A61P 27/12(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07J; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) 中国期刊全文数据库, CNABS, CNTXT, DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, STN on the web: 清华大学, 饶燊, 甬体, 白内障, 眼病, cataract, eye disease, steroids		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
E	CN 107312053 A (清华大学) 2017年 11月 3日 (2017 - 11 - 03) 权利要求1-10	1-10
X	SHINGATE B.B. 等. "Synthesis and antimicrobial activity of novel oxysterols from lanosterol" Tetrahedron, 第69卷, 2013年 8月 13日 (2013 - 08 - 13), 11155-11163	1-2, 6, 10
X	WO 2014117710 A1 (LIU, X. 等) 2014年 8月 7日 (2014 - 08 - 07) 第8, 9, 11, 13, 15-16页	1-4, 10
X	ZHONG H.T. 等. "Triterpenes in bark of broussonetia papyrifera" Tetrahedron, 第24卷, 2012年 12月 31日 (2012 - 12 - 31), 147-149	1-2, 10
X	SHAN W.G. 等. "Tirucallane-Type Triterpenoids from Celastrus stylosus" Helvetica Chimica Acta, 第97卷, 第11期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), 1526-1530	1-2, 10
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2018年 1月 23日		2018年 1月 31日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		吴铁生 电话号码 (86-10)010-62413770

C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	JING L. 等. "Tirucallane-Type Triterpenoids from the Fruit of Ficus carica and Their Cytotoxic Activity" Helvetica Chimica Acta, 第63卷, 第3期, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), 237-243	1-2, 10
X	IIDA T. 等. "Biomimetic Oxidation of Unactivated Carbons in Steroids by a Model of Cytochrome P-450, Oxorutheniumporphyrinate Complex" Helvetica Chimica Acta, 第39卷, 第9期, 2004年 9月 30日 (2004 - 09 - 30), 873-880	1-2, 10
A	WO 2008130449 A2 (SATORI PHARMACEUTICALS INC. 等) 2008年 10月 30日 (2008 - 10 - 30) 全文	1-10
A	LIN, K.W. "Triterpenoids and an alkamide from Ganoderma tsugae" Fitoterapia, 第108卷, 2015年 11月 18日 (2015 - 11 - 18), 73-80	1-10

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何对要求保护的发明必要的核苷酸和/或氨基酸序列，国际检索是在下列基础上进行的：
- a. (提交提供)
- ☐ 纸件形式
- ☒ 电子形式
- b. (提交时间)
- ☒ 含在申请提交时的国际申请中
- ☐ 以电子形式与国际申请一起提交
- ☐ 为检索之用随后提交本单位
2. ☐ 另外，在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下，提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的申请中的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围（如适用）的所需声明。
3. 补充意见：

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/084437

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107312053	A	2017年 11月 3日	WO	2017186135	A1	2017年 11月 2日
WO	2014117710	A1	2014年 8月 7日	US	9522935	B2	2016年 12月 20日
				US	2016009756	A1	2016年 1月 14日
				EP	2986343	A4	2016年 12月 28日
				CN	105377372	A	2016年 3月 2日
				EP	2986343	A1	2016年 2月 24日
WO	2008130449	A2	2008年 10月 30日	US	2012283217	A1	2012年 11月 8日
				EP	2083621	A4	2010年 3月 24日
				US	2010056487	A1	2010年 3月 4日
				EP	2083621	A2	2009年 8月 5日
				WO	2008130449	A3	2009年 2月 19日