

(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
2016 年 6 月 9 日 (09.06.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/086453 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 63/00 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/093899
- (22) 国际申请日: 2014 年 12 月 16 日 (16.12.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410745230.0 2014 年 12 月 4 日 (04.12.2014) CN
- (71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。
- (72) 发明人: 孙宏斌 (SUN, Hongbin); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 陈冬寅 (CHEN, Dongyin); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 张丽颖 (ZHANG, Liying); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 温小安 (WEN, Xiaohan); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。
- (74) 代理人: 南京苏高专利商标事务所 (普通合伙) (NANJING SUGAO PATENT AND TRADEMARK FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)); 中国江苏省

南京市白下区中山东路 198 号龙台国际大厦 1912 室, Jiangsu 210005 (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, 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, KN, KP, KR, 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, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PENTACYCLIC TRITERPENOID CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN INHIBITOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 五环三萜类胆固醇酯转运蛋白抑制剂、其药物组合物及医药用途

(57) Abstract: Disclosed are a use of a pentacyclic triterpenoid compound in preparing a cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitor, and a pharmaceutical composition thereof.

(57) 摘要: 五环三萜化合物在制备胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂中的用途, 及其药物组合物。



WO 2016/086453 A1

五环三萜类胆固醇酯转运蛋白抑制剂、其药物组合物及医药用途

技术领域

本发明涉及制药领域，具体涉及一系列五环三萜化合物作为胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂的用途，特别是在制备抗心脑血管疾病药物、抗动脉粥样硬化疾病药物和抗高血脂症药物等方面的应用。本发明还公开了新型五环三萜化合物及其作为 CETP 抑制剂的用途及药物组合物。

本专利申请要求中国专利申请（申请号 201310719496.3，申请日：2013 年 12 月 24 日，发明创造名称：五环三萜类胆固醇转运蛋白抑制剂、其药物组合物及医药用途）的优先权。

背景技术

高血脂症是指血清脂质浓度异常升高的状态。血清脂质包括胆固醇、磷脂和甘油三酯等。流行病学研究表明，高血脂症（尤其是高胆固醇血症）是动脉粥样硬化疾病的三种危险因素之一。因此，控制血清脂质（尤其是胆固醇）水平对于预防和治疗动脉粥样硬化相关的心脑血管疾病是非常重要的。所述动脉粥样硬化相关的心脑血管疾病包括心肌梗死、心绞痛和脑梗塞等。

许多免疫学调查显示，低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的高血浆水平是动脉粥样硬化疾病的一个危险因素。实际上，能够降低 LDL 胆固醇水平的药物，例如 3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂他汀类药物已经用于预防各种类型动脉粥样硬化性疾病（特别是冠心病及脑卒中）。目前，最强效的他汀类药物在最大应用剂量下可使患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平平均下降约 64%。由于其突出的有效性及安全性，他汀类药物已经成为有史以来临床应用最为广泛的药物之一。然而，有相当数量的患者因为出现较为严重的肝损害、肌痛、肌病甚至是致命性的横纹肌溶解而不能耐受他汀类药物治疗。此外，对于一些特殊人群，如纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)患者，现有的药物治疗仍极难使 LDL-C 水平达标。

最近，许多免疫学调查和大范围的临床试验揭示，高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的低血浆水平是导致动脉粥样硬化疾病的潜在危险因素。已知 HDL 具有各种抗动脉粥样硬化作用，人们将注意力都集中在可以提高 HDL 胆固醇水平的药物的潜力上，以将其作为预防或治疗动脉粥样硬化疾病的手段。但是，并没有可以满意地用于此目的的药物。贝特类和 HMG-CoA 还原酶抑制剂在提高 HDL 胆固醇水平方面活性较低；烟酸衍生物可以显著提高 HDL 胆固醇水平，

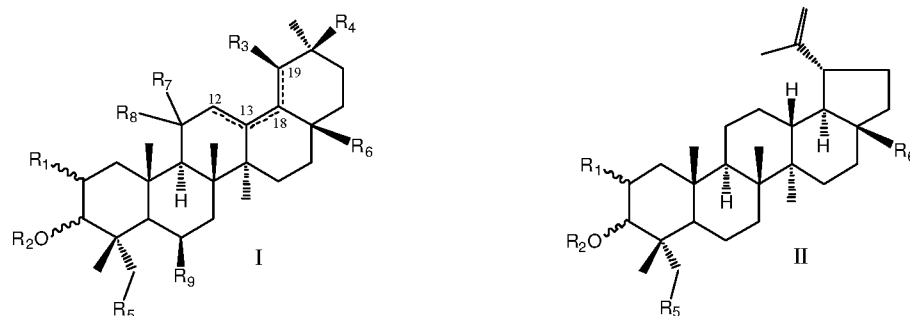
但是具有严重的耐受性问题。因此，临床上需要耐受性良好的药物，其能够显著提高 HDL 胆固醇水平，从而预防或逆转动脉粥样硬化的进行。

胆固醇酯转移蛋白(CETP)主要由肝脏合成的一种 476 个氨基酸序列的糖蛋白，分泌入血后与 HDL 呈结合状态，其能够催化胆固醇酯(CE)从含量高的 HDL 转向 VLDL 和 LDL，从而使 HDL 胆固醇减少，VLDL 胆固醇和 LDL 胆固醇增多。因此，人们预计能够抑制 CETP 活性的化合物，可以阻断胆固醇酯从 HDL 向 VLDL 和 LDL 的迁移，从而升高 HDL 胆固醇水平和降低 LDL 胆固醇水平。目前，尚未有小分子 CETP 抑制剂上市。2006 年，辉瑞公司(Pfizer)终止了第一个 CETP 小分子抑制剂 Torcetrapib 的 III 期临床研究，因为受试者出现了高血压升高和醛固酮水平升高的副作用。2012 年，由于“缺乏有意义的临床疗效”，罗氏/日本烟草联合终止了 Dalcetrapib (RG-1658 或 JTT-705)的 III 期临床试验。Merck 公司的 Anacetrapib (MK-0859)和 Eli Lilly 公司的 Evacetrapib(LY-2484595)正处于 III 期临床试验阶段。

然而，目前在研的小分子 CETP 抑制剂都具有明显的缺陷。例如，这些化合物水溶性差，在体内不能被充分吸收，甚至以普通制剂形式口服给药时也不能获得产生药用效果的充足的血液水平。此外，这些化合物具有潜在的升高体内醛固酮水平的能力，从而引发高血压风险。因此，临床上迫切需要开发更安全、有效的新型 CETP 抑制剂。

发明内容

本发明公开了五环三萜化合物作为胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂的用途，这是一类新型的 CETP 抑制剂。本发明提供的胆固醇酯转运蛋白抑制剂包括通式 I 或 II 所示的五环三萜类化合物及其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：



其中， R_1 代表氢或 OR_{10} ， R_{10} 代表氢、 $R_{11}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{11} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ ；

R_2 代表氢、 $R_{12}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团、D-吡喃葡萄糖基、D-吡喃葡萄糖醛酸基、D-吡喃葡萄糖醛酸基-D-吡喃葡萄糖醛酸基； R_{12} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、SH、OH、O(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOO(CH₂)_nCH₃、SO₃H、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；n=0, 1, 2, 3；

R_3 代表氢或甲基， R_4 代表氢、甲基或羧基，并且，当 R_3 代表氢时， R_4 仅代表甲基或羧基；当 R_3 代表甲基时， R_4 仅代表氢；当 R_3 代表氢，并且 R_4 仅代表甲基时，双键位于 12(13)位，13(18)位或 18(19)位；当 R_3 代表甲基时，并且 R_4 仅代表氢时，双键位于 12(13)位；

R_5 代表氢或 OR₁₃， R_{13} 代表氢、 $R_{14}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{14} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、SH、OH、O(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOO(CH₂)_nCH₃、SO₃H、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；n=0, 1, 2, 3；

R_6 代表 CH₃、CN、CH₂OR₁₅、COOR₁₇、CONR₁₈R₁₉、CH₂NR₂₀R₂₁； R_{15} 代表氢、COR₁₆、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{16} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{17} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{18} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{19} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{20} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{21} 代表氢、COR₂₂、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{22} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、SH、OH、O(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOO(CH₂)_nCH₃、SO₃H、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；n=0, 1, 2, 3；

R_7 、 R_8 代表氢，或者， R_7 和 R_8 一起代表一个羰基；

R_9 代表氢或 OR₂₃， R_{23} 代表氢、 $R_{24}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{24} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取

代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、SH、OH、O(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOO(CH₂)_nCH₃、SO₃H、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；n=0, 1, 2, 3。

优选的通式 I 或 II 的化合物，其特征在于：

R₁ 和 R₉ 代表氢；

R₅ 代表氢或羟基；

R₇、R₈ 代表氢，或者，R₇ 和 R₈ 一起代表一个羰基；

当 R₃ 代表氢，并且 R₄ 代表甲基时，双键位于 12(13)位，13(18)位或 18(19)位；当 R₃ 代表氢，并且 R₄ 代表羧基时，双键位于 12(13)位；当 R₃ 代表甲基时，并且 R₄ 代表氢时，双键位于 12(13)位；

R₂ 代表氢、R₁₂CO、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团、D-吡喃葡萄糖基、D-吡喃葡萄糖醛酸基、D-吡喃葡萄糖醛酸基-D-吡喃葡萄糖醛酸基；R₁₂ 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、SH、OH、O(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOO(CH₂)_nCH₃、SO₃H、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；n=0, 1, 2, 3；

R₆ 代表 CH₃、CN、CH₂OR₁₅、COOR₁₇、CONR₁₈R₁₉、CH₂NR₂₀R₂₁；R₁₅ 代表氢、COR₁₆、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；R₁₆ 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；R₁₇ 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；R₁₈ 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；R₁₉ 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；R₂₀ 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；R₂₁ 代表氢、COR₂₂、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；R₂₂ 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、SH、OH、O(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOO(CH₂)_nCH₃、SO₃H、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；n=0, 1, 2, 3。

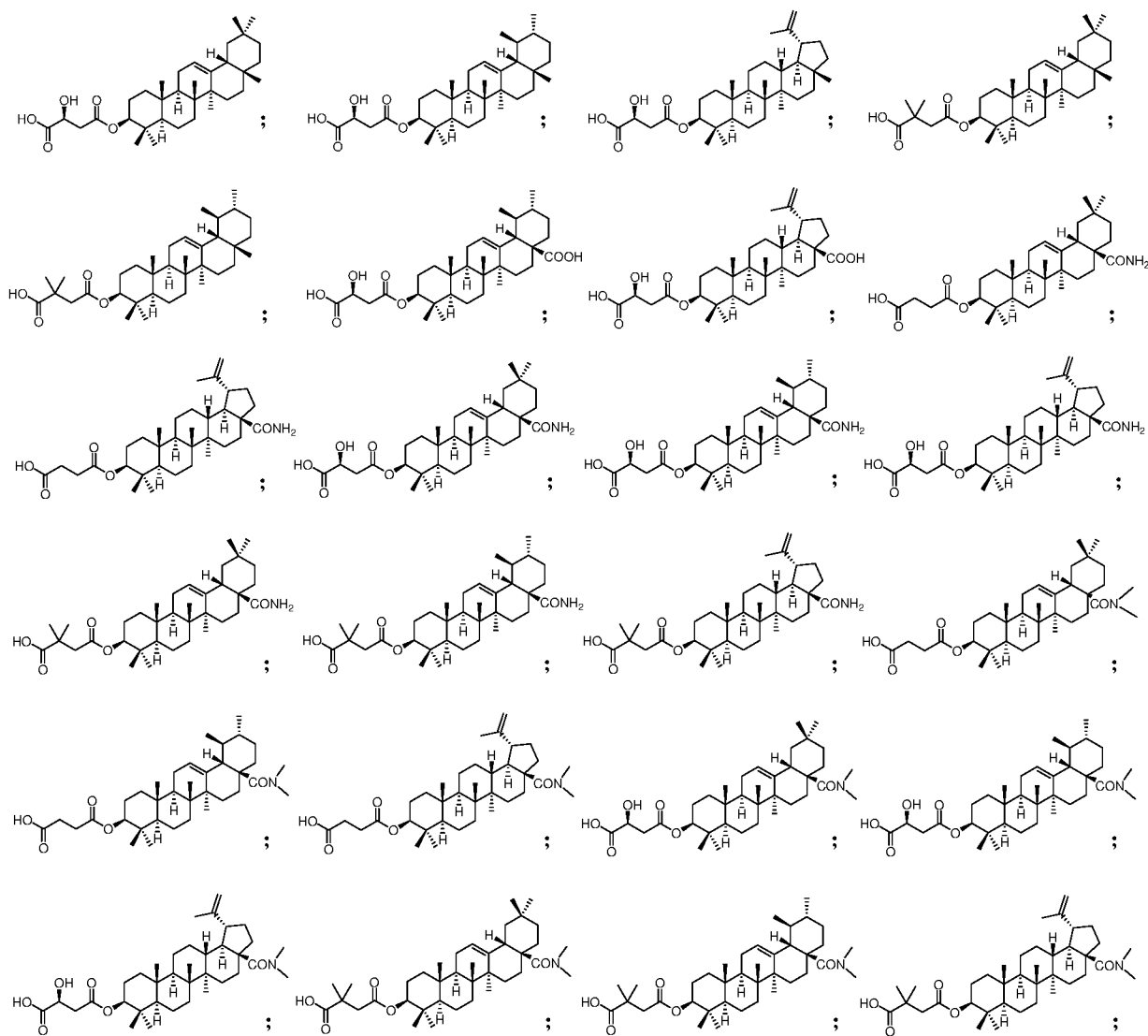
更优选的通式 I 或 II 的化合物可以是下列任一化合物：3 β -羟基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -羟基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -羟基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -乙酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -乙酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -乙酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -油酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -油酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -油酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -琥珀酸单酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -琥珀酸单酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -苹果酸单酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -苹果酸单酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -苹果酸单酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -羟基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -羟基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -乙酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -乙酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -油酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -油酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -己二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -己二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β [(2-羧基

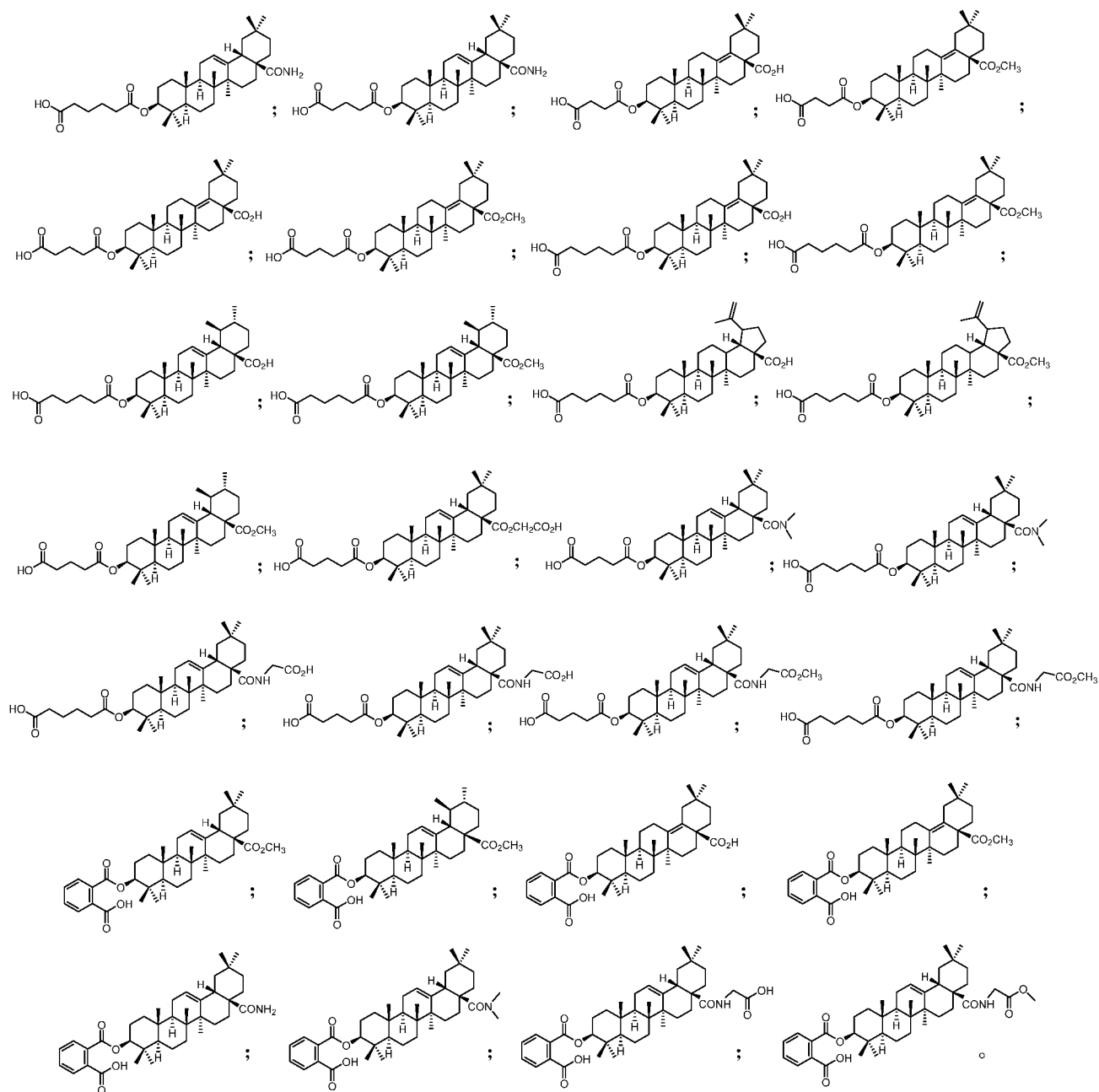
苯基)-羰基氧基]-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、 3β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-熊果烷-12-烯-28-羧酸、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、 3β 苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、 3β 苹果酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、 3β 苹果酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、 3β 羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β 羟基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β 羟基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、 3β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β -乙酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β -乙酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、 3β -油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β -油酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β -油酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、 3β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-熊果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、 3β 苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β 苹果酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、 3β 苹果酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、 3β 羟基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β 羟基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β 羟基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -乙酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -乙酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -油酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -油酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β (2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β 苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β 苹果酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)或 3β 苹果酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)。

上述五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物具有胆固醇酯转运蛋白抑制活性，或者，其在体内可经过代谢转化为具有胆固醇酯转运蛋白抑制作用的活性化合物。本发明的五环三萜化合物可用于制备预防或治疗与胆固醇酯转运蛋白(CETP)相关疾病的药物，这些疾病包括动脉粥样硬化、外周血管病、血脂异常、高 β 脂蛋白血症、低 α 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管病、心绞痛、缺血、心脏缺血、

中风、心肌梗死、伤害性再灌注、血管成形术之后的再狭窄、高血压、脑梗死、脑中风、糖尿病、糖尿病的血管并发症、血栓性疾病、肥胖病、内毒素血症、代谢综合症、脑血管病、冠状动脉疾病、心室功能异常、心律失常、肺部血管病、肾血管病、肾病、内脏血管病、血管止血病、脂肪肝、脂肪性肝炎、炎性疾病、自体免疫疾病和其它系统疾病指征、免疫功能调节、肺病、抗氧剂病、性功能失调、认知功能异常、血吸虫病、癌、黄色瘤退化或阿尔茨海默病。

本发明还公开了如下所示的五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：

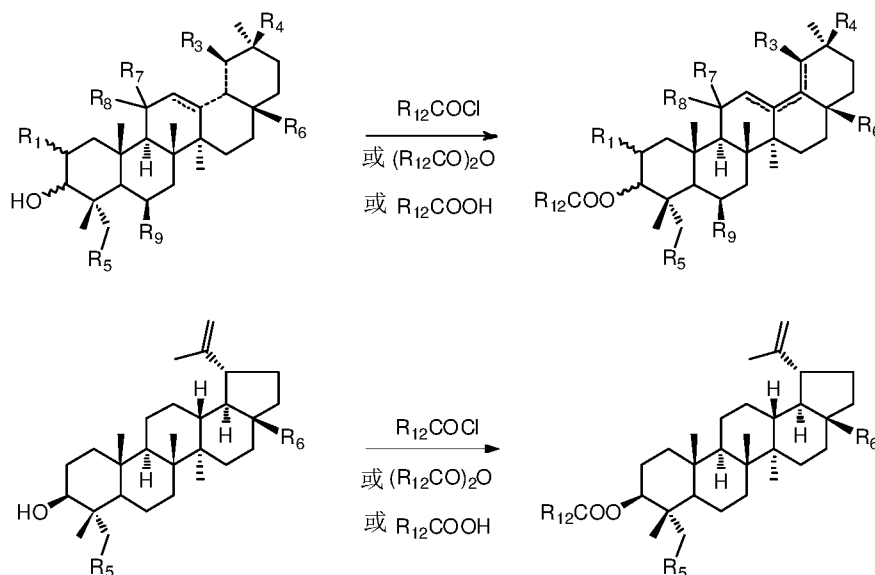




本发明还公开了如上图所示的五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物作为 CETP 抑制剂的用途。如上图所示的五环三萜化合物可用于制备预防或治疗与胆固醇酯转运蛋白(CETP)相关疾病的药物，这些疾病包括动脉粥样硬化、外周血管病、血脂异常、高 β 脂蛋白血症、低 α 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管病、心绞痛、缺血、心脏缺血、中风、心肌梗死、伤害性再灌注、血管成形术之后的再狭窄、高血压、脑梗死、脑中风、糖尿病、糖尿病的血管并发症、血栓性疾病、肥胖病、内毒素血症、代谢综合症、脑血管病、冠状动脉疾病、心室功能异常、心律失常、肺部血管病、肾血管病、肾病、内脏血管病、血管止血病、脂肪肝、脂肪性肝炎、炎症性疾病、自体免疫疾病和其它系统疾病指征、免疫功能调节、肺病、抗氧剂病、性功能失调、认知功能异常、血

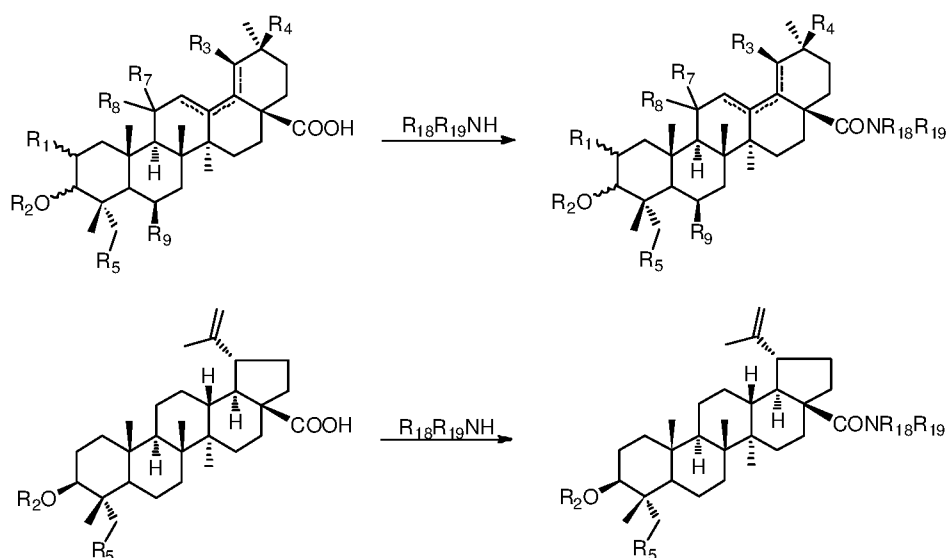
吸虫病、癌、黄色瘤退化或阿尔茨海默病。

本发明的五环三萜化合物可以用常规的方法制备，例如，3-O-酰基-五环三萜化合物的制备如下所示：



上式中， R_1 、 R_{3-9} 和 R_{12} 的定义如前所述。

再如，五环三萜-28-酰胺类化合物的制备如下所示：



上式中， R_{1-5} 、 R_{7-9} 、 R_{18} 和 R_{19} 的定义如前所述。

本发明还提供了一种预防或治疗与胆固醇酯转运蛋白(CETP)相关疾病的药物组合物，其包含作为活性成分的通式 I、通式 II 或如前图所示的本发明首次公开的五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物和药学可接受的载体。该药物组合物可以被配制以用于特定的施用途径，例如口服施用、胃肠道外施用和直肠施用等。此外，本发明的药物组合物还可以制备在固体形式中，包括胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、粉末或栓剂，或液体形式，包

括溶液剂、混悬剂或乳剂。本发明的药物组合物可以经过常规的药物操作如灭菌和/或可以含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂，以及佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

优选地，药物组合物是包含活性成分以及如下成分的片剂和明胶胶囊剂：

- a) 稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；
- b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇；对于片剂还包含
- c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、碳甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要
- d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或者泡腾混合物；和/或
- e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

可以按照本领域已知的方法对片剂进行薄膜包衣或肠溶包衣。

适于口服施用的组合物包括片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂或者糖浆剂形式的有效量的本发明化合物。按照本领域已知的制备药物组合物的任一方法制备用于口服使用的组合物，这类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质，以提供药学上美观和适口的制剂。片剂含有与无毒、适于制备片剂的药学可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂例如：惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；以及润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未被包衣的，或者通过已知的技术对其进行包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收并由此提供历经较长时间的持久作用。例如，可以采用时间延缓材料、例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂可以被制备成硬明胶胶囊剂，其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或者被制备成软明胶胶囊剂，其中活性成分与水或油基质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

可注射的组合物优选是水性等张溶液或混悬液，栓剂可由脂肪乳或混悬剂来有力地制备。所述组合物可以被灭菌和/或含有佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外，它们还可以含有其它在治疗上有价值的物质。所述组合物可分别按照常规的混合、制粒或包衣方法来制备，且含有约 0.1-75%、优选约 1-50%的活性成分。

适于透皮应用的组合物包含有效量的本发明化合物和载体。有利的载体包括可吸收的药

理学可接受的溶剂，以帮助穿过宿主的皮肤。例如，透皮装置是绷带剂的形式，该绷带剂包括背衬部分、含有化合物和任选的载体的贮库、任选的速率控制屏障已历经延长的时间以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤，和固定该装置于皮肤的手段。

适于局部应用、例如应用于皮肤和眼的组合物包括水性溶液剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或可喷雾的制剂。这类局部递送系统将特别适于皮肤应用，例如用于治疗皮肤癌，例如在防晒霜、洗剂、喷雾剂中的预防性应用等。因此，它们特别适用于本领域众所周知的局部制剂、包括美容剂。这类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

本发明还提供了包含作为活性成分的本发明化合物的无水药物组合物和剂型，因为水可以促进一些化合物的降解。例如，在药学领域中，加入水（例如 5%）作为模拟长期贮存测定制剂随时间的特性如贮存期限或稳定性的方法被广泛接受。实际上，水和热可加速一些化合物的分解。因此，水对制剂的影响可以是非常显著的，因为在制备、处理、包装、贮存、运输和使用制剂的过程中水分和/或湿度是常遇到的。

可以使用无水或含水量低的成分以及低水分或低湿度的条件来制备本发明的无水药物组合物和剂型。如果预计在制备、包装和/或贮存的过程中与水分和/或湿度有大量接触，则包含乳糖和至少一种半酞伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型优选是无水的。

应该制备和贮存无水药物组合物，以便保持其无水的性质。因此，优选使用已知可阻止与水接触的材料来包装无水组合物，以便它们可以被包含在适宜的制剂药盒中。适宜包装的实例包括但不限于密封的箔、塑料、单位剂量溶剂（例如小瓶）、泡罩袋和窄条袋。

此外，本发明的五环三萜化合物可以与可用于治疗这些疾病的其它药物结合使用。例如，本发明的化合物可以与下列物质结合使用：胆固醇合成抑制剂，例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂；胆固醇吸收抑制剂，如依折麦布；降低甘油三酯药物，如苯扎贝特或非诺贝特；抗高血压药，如 ACE 抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、钙拮抗剂或 β 阻断剂；减肥胖药，如中枢减食欲药、酯酶抑制剂、CB1R 拮抗剂或 DGAT 抑制剂；抗糖尿病药物，如胰岛素增敏剂、D2 激动剂、磺酰基脲、二甲双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、SGLT 抑制剂或 DPP-IV 抑制剂，或者其它降胆固醇剂，如 ACAT 抑制剂。

具体实施方式

下面通过实施例具体说明本发明的内容。在本发明中，以下所述的实施例是为了更好的阐述本发明，而不是用来限制本发明的范围。

实施例 1

3 β -乙酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷

将 3 β -羟基-12-烯-28-甲基齐墩果烷(100 mg, 0.234 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入乙酸酐(96 mg, 0.937 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)(29 mg, 0.234 mmol), 室温搅拌 24h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 1)得到白色固体(90 mg, 82%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.18 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03-0.79 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ESI MS m/z 491.39 [M + Na]⁺。

实施例 2

3 β -油酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷

将 3 β -羟基-12-烯-28-甲基齐墩果烷(100 mg, 0.234 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 依次加入油酸(132 mg, 0.468 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)(90 mg, 0.468 mmol) 和 DMAP(57 mg, 0.468 mmol), 加热到 50°C, 搅拌 6h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 400 : 1)得到白色固体(145 mg, 90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.02-0.66 (m, 52H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.87 (s, 12H), 0.83 (s, 3H); ESI MS m/z 691.16 [M + Na]⁺。

实施例 3

3 β -琥珀酸单酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷

将 3 β -羟基-12-烯-28-甲基齐墩果烷(100 mg, 0.234 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入丁二酸酐(94 mg, 0.937 mmol)和 DMAP (29 mg, 0.234 mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5 : 1)得到白色固体(92 mg, 75%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.18 (s, 1H), 4.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.00-0.70 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ESI MS m/z 549.78 [M + Na]⁺。

实施例 4

3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-12-烯-28-甲基齐墩果烷

将 3 β -羟基-12-烯-28-甲基齐墩果烷(100 mg, 0.234 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入 2,2-二甲基丁二酸酐(120 mg, 0.937 mmol)和 DMAP (29 mg, 0.234mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1)得到白色固体(90 mg, 70%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.20 (s, 1H), 4.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.82-2.80 (m, 6H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.00-0.70 (m, 23H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ESI MS m/z 577.83 [M + Na]⁺。

实施例 5

3 β -苹果酸单酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷

将 3 β -羟基-12-烯-28-甲基齐墩果烷(100 mg, 0.234 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 依次加入 2-(2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸 (82 mg, 0.468 mmol), EDCI (90 mg, 0.468 mmol) 和 DMAP (58 mg, 0.234 mmol), 加热到 50°C, 搅拌 6h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干溶剂, 得白色固体 120 mg。将 120 mg 白色固体溶于 5 mL 四氢呋喃中, 再加入 1 mL 50%醋酸水溶液, 室温搅拌 6 h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1)得到白色固体(76 mg, 60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.18 (s, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.75-2.53 (m, 2H), 2.00-0.70 (m, 23H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ESI MS m/z 569.78 [M + Na]⁺。

实施例 6

3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸(100 mg, 0.219 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入乙酸酐(89 mg, 0.876 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.219 mmol), 室温搅拌 24h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐

酸和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂，经快速柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 20 : 1）得到白色固体(87 mg, 80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (s, 1H), 4.56-4.42 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.3, 2.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99-0.65 (m, 22H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85(s, 3H), 0.75 (s, 3H); ESI MS *m/z* 521.36 [M + Na]⁺。

实施例 7

3β-油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸苄酯(100 mg, 0.173 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中，加入油酰氯(104 mg, 0.346 mmol)，室温搅拌 6h。TLC 检测原料消失，减压蒸干溶剂，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(3×10mL)，合并有机层，有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸干溶剂，得无色油状物 130mg。将 130mg 无色油状物溶于 5mL 二氯甲烷中，加入 1.5 mL 苯甲醚和 50 mg 质子化蒙脱土，室温搅拌 12h。TLC 检测原料消失，过滤，将滤液蒸干，经快速柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 20 : 1）得到白色固体(100 mg, 80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.58-4.44 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12-0.70 (m, 51H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.79 (s, 3H); ESI MS *m/z* 743.60 [M + Na]⁺。

实施例 8

3β-琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸(100 mg, 0.219 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中，加入丁二酸酐(88 mg, 0.876 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.219 mmol)，加热到 110°C，搅拌 12h。TLC 检测原料消失，减压蒸干溶剂，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(3×10mL)，合并有机层，有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂，经快速柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 5: 1）得到白色固体(98 mg, 81%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.29 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.00-0.70 (m, 22H), 1.13 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ESI MS *m/z* 579.37 [M + Na]⁺。

实施例 9

3β-(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸(100 mg, 0.219 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入 2,2-二甲基丁二酸酐(112 mg, 0.876 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.219 mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1)得到白色固体(80 mg, 63%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.29 (s, 1H), 4.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.85-2.82 (m, 6H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.00-0.70 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ESI MS m/z 607.40 [M + Na]⁺。

实施例 10

3 β -苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸苄酯(100 mg, 0.183 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 依次加入 2-(2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸 (64 mg, 0.366 mmol), EDCI (70 mg, 0.366 mmol) 和 DMAP (45 mg, 0.366 mmol), 加热到 50°C, 搅拌 6h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干溶剂, 得无色油状物 140 mg。将 140 mg 无色油状物溶于 5 mL 四氢呋喃中, 再加入 1 mL 50%醋酸水溶液, 室温搅拌 6 h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 得白色固体 120 mg。将 120 mg 白色固体溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 在氢气体系下, 室温搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 过滤, 滤液蒸干, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1)得到白色固体(55 mg, 52%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.29 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.00-0.70 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ESI MS m/z 595.36 [M + Na]⁺。

实施例 11

3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基

将 3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸(100 mg, 0.201 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯(0.18 mL, 2.01 mmol), 室温搅拌 4h。减压蒸干溶剂, 得淡黄色油状物。再用 3 mL 二氯甲烷溶解淡黄色油状物, 然后缓慢通入氨气, 室温搅拌 2h。TLC 检测原料消失, 减压蒸

干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 得到白色固体(82 mg, 89%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 1H), 4.56-4.40 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.17-0.65 (m, 22H), 2.04 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS *m/z* 520.38 [M + Na]⁺。

实施例 12

3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

将 3β-乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基(100 mg, 0.201mmol)溶解于 5 mL 甲醇中, 加入 KOH(123 mg, 2.01 mmol), 加热回流 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 得白色固体(87 mg, 95%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.17-0.65 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS *m/z* 478.37 [M + Na]⁺。

实施例 13

3β-油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基

将 3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基(100 mg, 0.219 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 依次加入油酸(124 mg, 0.438 mmol), EDCI (84 mg, 0.438 mmol) 和 DMAP(53 mg, 0.438 mmol), 加热到 50°C, 搅拌 6h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 1) 得到白色固体(96 mg, 60%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.58-4.44 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12-0.70 (m, 51H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS *m/z* 742.61 [M + Na]⁺。

实施例 14

3β-琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基

将 3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基(100 mg, 0.219 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入丁二酸酐(88 mg, 0.876 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.219 mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检

测原料消失，减压蒸干溶剂，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(3×10mL)，合并有机层，有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂，经快速柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 5: 1）得到白色固体(108 mg, 89%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.25 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.05-0.72 (m, 22H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS *m/z* 578.38 [M + Na]⁺。

实施例 15

3β-(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基

将 3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基(100 mg, 0.219 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中，加入 2,2-二甲基丁二酸酐(112 mg, 0.876 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.219 mmol)，加热到 110°C，搅拌 12h。TLC 检测原料消失，减压蒸干溶剂，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(3×10mL)，合并有机层，有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂，经快速柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 5: 1）得到白色固体(85 mg, 67%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.24 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.00-0.70 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); ESI MS *m/z* 606.41 [M + Na]⁺。

实施例 16

3β-苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基

将 3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基(100 mg, 0.183 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，依次加入 2-(2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸 (64 mg, 0.366 mmol)，EDCI (70 mg, 0.366 mmol) 和 DMAP (45 mg, 0.366 mmol)，加热到 50°C，搅拌 6h。TLC 检测原料消失，加入 50 mL 水，用二氯甲烷萃取(3×10mL)，合并有机层，有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸干溶剂，得无色油状物 130 mg。将 130 mg 无色油状物溶于 5 mL 四氢呋喃中，再加入 1 mL 50%醋酸水溶液，室温搅拌 8 h。TLC 检测原料消失，加入 50 mL 水，用二氯甲烷萃取(3×10mL)，合并有机层，有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂，经快速柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 2: 1）得到白色固体(50 mg, 47%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.27 (s, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 4.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.02-0.68 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H),

0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ESI MS m/z 594.38 $[M + Na]^+$ 。

实施例 17

3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)

将 3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸(100 mg, 0.201 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯(0.18 mL, 2.01 mmol), 室温搅拌 4h。减压蒸干溶剂, 得淡黄色油状物。再用 3 mL 二氯甲烷溶解淡黄色油状物, 然后加入二甲氨基盐酸盐(33 mg, 0.402 mmol), 室温搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1)得到白色固体(82 mg, 82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 1H), 4.56-4.40 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.17-0.65 (m, 22H), 2.04 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS m/z 548.41 $[M + Na]^+$ 。

实施例 18

3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)

将 3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺) (100 mg, 0.19 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中, 加入 KOH(123 mg, 1.9 mmol), 加热回流 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 得白色固体(90 mg, 93%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.17-0.65 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS m/z 506.40 $[M + Na]^+$ 。

实施例 19

3 β -油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)

将 3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺) (100 mg, 0.207 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 依次加入油酸(106 mg, 0.414 mmol), EDCI (79 mg, 0.414 mmol) 和 DMAP(50 mg, 0.414 mmol), 加热到 50°C, 搅拌 6h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 100 : 1)得到白色固体(100 mg, 65%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 5.37 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.12-0.70 (m, 51H), 3.01 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS m/z 770.64 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

实施例 20

3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)

将 3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺) (100 mg, 0.207 mmol) 溶解于 3 mL 吡啶中, 加入丁二酸酐(83 mg, 0.828 mmol)和 DMAP (25 mg, 0.207 mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 得到白色固体(95 mg, 79%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.25 (s, 1H), 4.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.17-0.65 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS m/z 606.41 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

实施例 21

3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)

将 3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基(100 mg, 0.207 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入 2,2-二甲基丁二酸酐(112 mg, 0.828 mmol)和 DMAP (25 mg, 0.207 mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 得到白色固体(90 mg, 70%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.26 (s, 1H), 4.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.85-2.80 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.17-0.65 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ESI MS m/z 634.44 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

实施例 22

3 β -苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)

将 3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺) (100 mg, 0.207 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷中, 依次加入 2-(2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸 (72 mg, 0.414 mmol), EDCI (79 mg, 0.414 mmol) 和 DMAP (51 mg, 0.366 mmol), 加热到 50°C, 搅拌 6h。TLC 检测

原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干溶剂, 得无色油状物 120 mg。将 120 mg 无色油状物溶于 5 mL 四氢呋喃中, 再加入 1 mL 50%醋酸水溶液, 室温搅拌 8 h。TLC 检测原料消失, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 2 : 1) 得到白色固体(60 mg, 48%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.27 (s, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.02-0.70 (m, 23H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); ESI MS *m/z* 622.41 [M + Na]⁺。

实施例 23

3β-戊二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸

将 3β-羟基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸(100 mg, 0.219 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入戊二酸酐(100 mg, 0.876 mmol)和 DMAP (27 mg, 0.219 mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得到白色固体(107 mg, 86%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (brs, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.84-0.7 (m, 22H), 1.14 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。ESI-MS: *m/z* 569.3 [M - H]⁻。

实施例 24

2-(3β-戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰基)乙酸

将 2-(3β-羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰基)乙酸(100 mg, 0.195 mmol)溶解于 3 mL 吡啶中, 加入戊二酸酐(89 mg, 0.778 mmol)和 DMAP (24 mg, 0.195 mmol), 加热到 110°C, 搅拌 12h。TLC 检测原料消失, 减压蒸干溶剂, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层分别用 1 N 盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 得到白色固体(14 mg, 11%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 1H), 4.62-4.47 (m, 2H), 4.47-4.45 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.15-0.70 (m, 24H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

ESI-MS: m/z 674.4 $[M + 2Na]^{2+}$.

实施例 25

3 β -(4-氨基-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.155 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 通入氨气, 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 8: 1)得到 3 β -(4-氨基-4-氧代)丁酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(85 mg, 85%)。

将 3 β -(4-氨基-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(85 mg, 0.132 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1)得到白色固体(69 mg, 94%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.06-0.70 (m, 22H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 668.5 $[M + Na]^+$.

实施例 26

3 β -(4-(N,N-二甲基氨基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.155 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入二甲胺盐酸盐(20 mg, 0.233 mmol)和三乙胺(0.032 mL, 0.233 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 8: 1)得到 3 β -(4-(N,N-二甲基氨基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(84 mg, 80%)。

将 3 β -(4-(N,N-二甲基氨基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(84 mg, 0.125 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1)得到白色固体(60 mg, 82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 4H), 2.06-0.70 (m, 22H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.90 (s,

3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 582.4 [M - H].

实施例 27

3 β -(4-(吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.155 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入吡咯烷(0.02 mL, 0.233 mmol)和三乙胺(0.032 mL, 0.233 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 8: 1)得到 3 β -(4-(吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(95 mg, 88%)。

将 3 β -(4-(吡咯烷-1-基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(95 mg, 0.136 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1)得到白色固体(65 mg, 78%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.04-0.71 (m, 26H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 608.5 [M - H].

实施例 28

3 β -(4-吗啉代-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.155 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入吗啉(0.02 mL, 0.233 mmol)和三乙胺(0.032 mL, 0.233 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 6: 1)得到 3 β -(4-吗啉代-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 90%)。

将 3 β -(4-吗啉代-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.155 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1)得到白色固体(68 mg, 70%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.70-3.65 (s, 4H), 3.63-3.60 (s, 2H), 3.50-3.48 (s, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 4H), 2.04-0.70 (m, 22H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 624.5 [M - H].

实施例 29

3 β -(4-((2-羟基乙基)氨基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.155 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入乙醇胺(0.014 mL, 0.233 mmol)和三乙胺(0.032 mL, 0.233 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1)得到 3 β -(4-((2-羟基乙基)氨基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(95 mg, 89%)。

将 3 β -(4-((2-羟基乙基)氨基)-4-氧代丁酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(95 mg, 0.138 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1)得到白色固体(66 mg, 80%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.18 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.04-0.70 (m, 22H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 6H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 622.4 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

实施例 30

3 β -(5-氨基-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.151 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 通入氨气, 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 6: 1)得到 3 β -(5-氨基-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(85 mg, 85%)。

将 3 β -(5-氨基-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(85 mg, 0.129 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1)得到淡黄色固体(51 mg, 70%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.18 (brs, 1H), 5.53 (brs, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.31-0.70 (m, 24H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s,

6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). HRMS calcd for $C_{35}H_{54}NO_5$ $[M - H]^-$ m/z 568.4002, found 568.4015.

实施例 31

3 β -(5-(N,N-二甲氨基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.151 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入二甲胺盐酸盐(18 mg, 0.227 mmol)和三乙胺(0.031 mL, 0.227 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 8: 1)得到 3 β -(5-(N,N-二甲氨基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(84 mg, 81%)。

将 3 β -(5-(N,N-二甲氨基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(84 mg, 0.122 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1)得到淡黄色固体(57 mg, 78%)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.28 (s, 1H), 4.63-4.44 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 4H), 2.31-0.70 (m, 24H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). HRMS calcd for $C_{37}H_{58}NO_5$ $[M - H]^-$ m/z 596.4315, found 596.4329.

实施例 32

3 β -(5-(吡咯烷-1-基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.151 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入吡咯烷(0.02 mL, 0.233 mmol)和三乙胺(0.032 mL, 0.233 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3 $\times$ 10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 6: 1)得到 3 β -(5-(吡咯烷-1-基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(75 mg, 70%)。

将 3 β -(5-(吡咯烷-1-基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(75 mg, 0.106 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1)得到淡黄色固体(46 mg,

78%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 4H), 2.24-0.70 (m, 28H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.76 (s, 3H). HRMS calcd for C₃₉H₆₀NO₅ [M - H]⁻ *m/z* 622.4471, found 622.4485.

实施例 33

3β-(5-吗啉代-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3β-戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.151 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入吗啉(0.02 mL, 0.233 mmol)和三乙胺(0.032 mL, 0.233 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1)得到 3β-(5-吗啉代-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(91 mg, 83%)。

将 3β-(5-吗啉代-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(91 mg, 0.125 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1)得到淡黄色固体(64 mg, 80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (s, 1H), 4.57-4.40 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 4H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 4H), 2.20-0.70 (m, 24H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). HRMS calcd for C₃₉H₆₀NO₆ [M - H]⁻ *m/z* 638.4421, found 638.4438.

实施例 34

3β-(5-((2-羟基乙基)氨基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

将 3β-戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(100 mg, 0.151 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入草酰氯 0.5 mL, 室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 再溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入乙醇胺(0.014 mL, 0.233 mmol)和三乙胺(0.032 mL, 0.233 mmol), 室温下搅拌 2 小时。TLC 检测原料消失, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(3×10mL), 合并有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂, 经快速柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1)得到 3β-(5-((2-羟基乙基)氨基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(98 mg, 92%)。

将 3β-(5-((2-羟基乙基)氨基)-5-氧代戊酰氧基)齐墩果烷-12-烯-28-苄酯(98 mg, 0.139 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入催化量的 Pd/C, 通入氢气, 室温下搅拌过夜。TLC 检测原料

消失, 滤除 Pd/C, 减压蒸干溶剂, 经快速柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得到淡黄色固体 (75 mg, 88%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (brs, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.12-0.70 (m, 24H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.77 (s, 3H). HRMS calcd for C₃₇H₅₈NO₆ [M - H]⁻ *m/z* 612.4264., found 638.4278.

实施例 35

3β-[(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸

参照实施例 1 的方法, 将邻苯二甲酸酐替代乙酸酐, 制得标题化合物 (100 mg, 76% yield). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 5.15 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.00-0.70 (m, 22H), 1.10 (s, 3H), 0.88 (s, 6H), 0.85 (s, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

实施例 36

在本发明的实际应用中, 为了更好的表述五环三萜化合物及其药学上可接受的盐或酯具有胆固醇酯转运蛋白(CETP)的抑制活性, 我们检测了五环三萜化合物对胆固醇酯转运蛋白(CETP)的体外抑制活性。

1、实验目的: 检测五环三萜化合物对胆固醇酯转移蛋白(CETP)的抑制活性。
2、实验材料和仪器: 多标记微孔板检测仪(Flex Station III); 稀释板: 96 孔微量滴定板(Nunc-442587); 试验板: 黑色平底 96 孔微型板块(Greiner-65509); CETP 抑制剂药物筛选试剂盒(Catalog # RB-RPAK; Roar); 人重组胆固醇酯转移蛋白(Catalog # R8899; Roar); 五环三萜类化合物 (溶于 DMSO 中, 振动摇匀, 氮气下保存)。

3、实验步骤:

- 1) 配制人重组胆固醇酯转移蛋白(rCETP)缓冲液, 浓度为80 μg/ml。
- 2) 在96孔微量滴定板上, 将待测化合物按1:5比值依次稀释8个滴定点, 浓度分别为10000 nM, 2000 nM, 400 nM, 80 nM, 16 nM, 3.2 nM, 0.64 nM和0.128 nM。
- 3) 检测系统的制备
 - 空白对照: 200 μL的总缓冲液体积中包括4 μL Donor Particle和4 μL Acceptor Particle。
 - 阳性对照: 200 μL的总缓冲液体积中包括4 μL Donor Particle, 4 μL Acceptor Particle和30 ng rCETP。

➤ 测试组: 200 μL 的总缓冲液体积中包括4 μL Donor Particle, 4 μL Acceptor Particle, 1 μL 待测化合物和30 ng rCETP。

4) 在37 $^{\circ}\text{C}$ 下, 孵化3小时。

5) 使用荧光计测量样品的荧光值, Ex: 465 nm及Em: 535 nm。读数时去除空白对照孔的背景值。

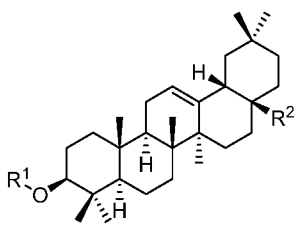
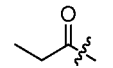
6) 待测五环三萜化合物CETP抑制率的计算

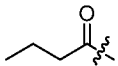
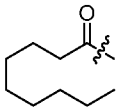
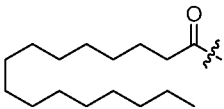
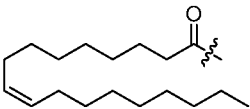
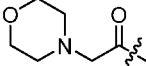
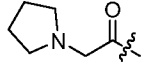
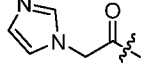
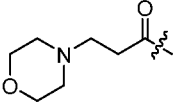
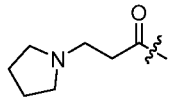
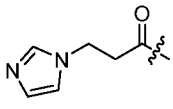
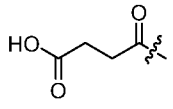
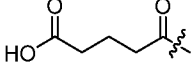
$$\% \text{抑制率} = (1 - (\text{测试孔} - \text{空白孔}) / (\text{阳性孔} - \text{空白孔})) \times 100\%$$

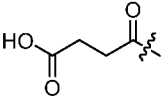
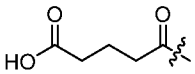
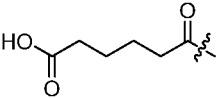
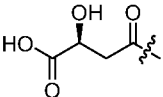
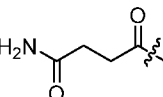
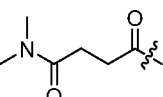
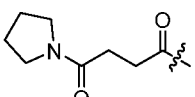
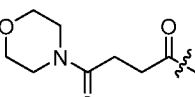
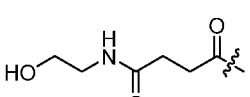
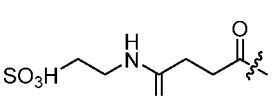
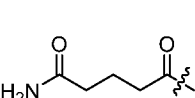
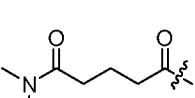
通过 GraphPad 软件中的“Sigmoidal dose-response (variable slope)”模块拟合曲线。

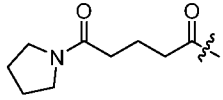
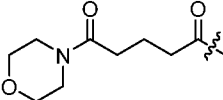
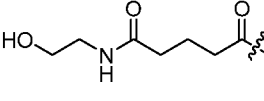
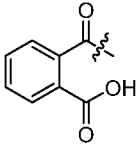
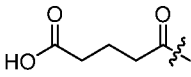
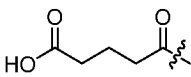
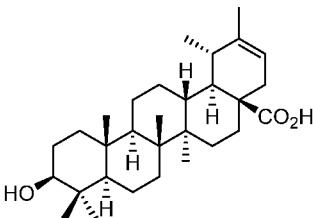
4、实验结果: 表 1 中列出了部分五环三萜化合物对胆固醇酯转运蛋白(CETP)的体外抑制活性数据, 结果显示, 本发明的五环三萜化合物对胆固醇酯转运蛋白(CETP)具有显著的抑制活性。

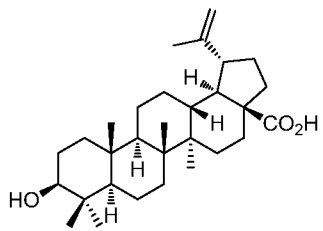
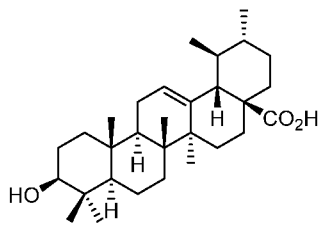
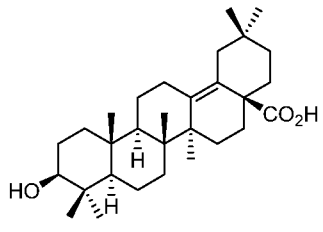
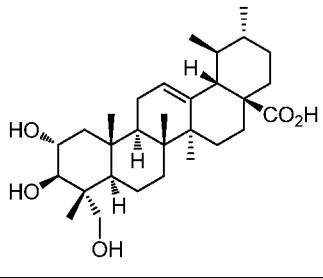
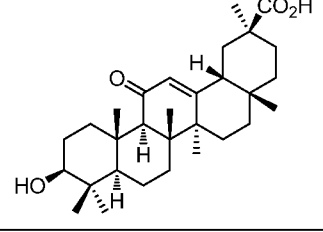
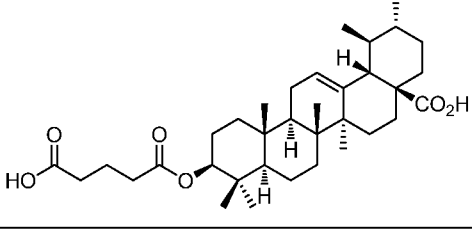
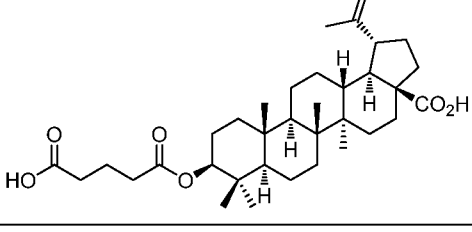
表 1. 五环三萜化合物对胆固醇酯转运蛋白(CETP)的体外抑制活性测试结果

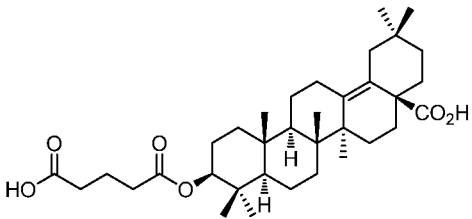
					
化合物 编号	R^1	R^2	体外抗 CETP 活性		
			IC_{50} (μM)	% 抑制率 (10 μM)	% 抑制率 (1 μM)
1	H	CO_2H	n.d. ^a	12.3	10.3
2		CO_2H	n.d. ^a	34.6	5.5
3		CO_2H	n.d. ^a	9.2	2.9

4		CO ₂ H	n.d. ^a	19.0	8.9
5		CO ₂ H	n.d. ^a	9.3	9.2
6 ^b		CO ₂ H	n.d. ^a	2.8	3.7
7		CO ₂ H	n.d. ^a	-	5.0
8		CO ₂ H	n.d. ^a	22.2	10.9
9		CO ₂ H	n.d. ^a	32.7	22.5
10		CO ₂ H	n.d. ^a	18.0	14.9
11		CO ₂ H	68.5	36.7	21.5
12		CO ₂ H	n.d. ^a	32.4	4.8
13		CO ₂ H	n.d. ^a	12.6	23.8
14		CH ₃	n.d. ^a	2.7	6.4
15		CH ₃	n.d. ^a	18.3	22.5

16		CO ₂ H	4.3	54.1	18.8
17		CO ₂ H	3.5	57.8	18.6
18		CO ₂ H	7.0	55.3	16.7
19		CO ₂ H	n.d. ^a	12.9	23.9
20		CO ₂ H	n.d. ^a	-	25.4
21		CO ₂ H	n.d. ^a	-	15.3
22		CO ₂ H	n.d. ^a	-	31.1
23		CO ₂ H	n.d. ^a	-	21.5
24		CO ₂ H	n.d. ^a	-	17.5
25		CO ₂ H	23.1	54.7	27.3
26		CO ₂ H	n.d. ^a	-	22.5
27		CO ₂ H	n.d. ^a	-	22.2

28		CO ₂ H	n.d. ^a	-	25.0
29		CO ₂ H	n.d. ^a	-	14.5
30		CO ₂ H	n.d. ^a	-	29.8
31		CO ₂ H	2.7	67.2	17.8
32		CO ₂ CH ₂ CO ₂ H	38.9	39.8	29.7
33		CO ₂ CH ₃	0.061	50.0	31.0
34	H	CONH ₂	n.d. ^a	25.1	21.8
35	H	CO ₂ CH ₂ CO ₂ H	n.d. ^a	29.7	19.1
化合物 编号	化合物结构	体外抗 CETP 活性			
		IC ₅₀ (μM)	% 抑制率 (10 μM)	% 抑制率 (1 μM)	
36		-	37.5	35.2	

37		-	28.7	30.9
38		46.6	32.1	30.7
39		n.d. ^a	-	-
40		n.d. ^a	-	-
41		n.d. ^a	-	-
42		3.4	59.9	19.0
43		38.0	38.4	25.3

44		10.3	57.3	25.1
^a n.d.: 在 10 μ M 浓度下, 化合物对人 CETP 的抑制率低于 30%, 未测试其 IC ₅₀ 值。 ^b 由于化合物的溶解性不好, 测试其 5 μ M 和 0.5 μ M 浓度下的% 抑制率。				

上述活性测试结果显示, 本发明的化合物五环三萜化合物(如 11、16、17、18、25、31、32、33、34、36、38、42、43 和 44) 具有显著的 CETP 抑制活性。提示本发明的五环三萜化合物可用于制备预防或治疗与胆固醇酯转运蛋白(CETP)相关疾病的药物。

实施例 37

五环三萜化合物对豚鼠血脂水平的影响

方法: 对雄性 Hartley 豚鼠 (南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供, 普通级, 7-8 周龄, 体重 240 g-260 g, 合格证号: SCXK 苏 2012-0008) 适应性喂养 1 周后, 随机分成 2 组: 分别为 10 只喂以标准鼠饲料的正常对照组和 30 只喂以高脂饲料的模型组。高脂饲料配方为: 1% 胆固醇, 10% 猪油与 89% 普通饲料均匀混合组成。模型组每日给予高脂饲料喂养, 正常对照组不施加干预因素。高脂造模 4 周后, 模型组的豚鼠随机分为高脂模型组(10 只)(喂以溶媒)、化合物 17 组 (10 只) 和化合物 31 组 (10 只)。加原正常对照组共为 4 组。其中化合物 17 组喂以化合物 17 (30 mg/kg/d); 化合物 31 组喂以化合物 31 (30 mg/kg/d)。所有受试药物的溶媒为 DMSO/聚氧乙烯氢化蓖麻油/生理盐水(4:4:92)溶液。口服给药 3 天, 每天 1 次。给药 3 天, 在最后一次给药前天禁食, 最后一天眼眶取血, 收集血液, 离心取血清, 用于血清脂质水平的测定。参照试剂盒说明书于全自动生化分析仪上测定血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。TC 采用 CHOD-PAP 法, TG 采用 GPO-PAP 法, LDL-C 和 HDL-C 采用直接酶法测定。

结果: 受试药物对豚鼠高脂模型血脂水平的影响结果见表 2。

表 2、受试药物对豚鼠高脂模型血脂水平的影响

受试药物组别	动物数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常对照	10	0.70±0.18	0.58±0.17	0.28±0.07	0.58±0.17
高脂模型	10	5.60±1.21**	0.84±0.35*	2.90±0.75**	4.10±1.01**
化合物 17 (30 mg/kg)	10	3.25±0.80##	0.73±1.03#	3.09±1.15#	2.81±0.88##
化合物 31 (30 mg/kg)	10	3.03±0.84##	0.76±1.06#	3.14±0.65##	2.65±0.391##

*P<0.05, **P<0.01 与正常对照组相比 (t 检验);

#P<0.05, ##P<0.01 与模型组相比 (t 检验)。

上述活性测试结果显示：在豚鼠高脂模型上，化合物 17 和 31 能够显著降低血清中 TC 和 LDL-C 水平，同时能够升高 HDL-C 水平。提示本发明的五环三萜化合物可用于制备预防或治疗血脂异常相关疾病的药物。

实施例 38

药用组合物的制备：片剂

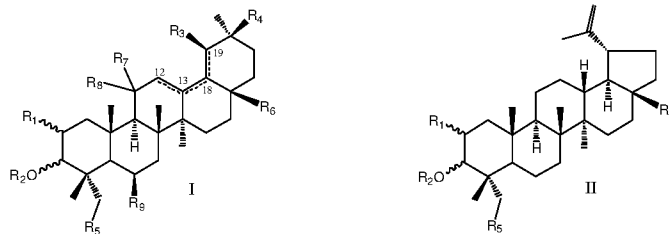
将实施例 35 中制备的 3β-[(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸或其药学上可接受的盐或酯(1 g)与乳糖(23 g)和微晶纤维素(5.7 g)用混合机混合。用滚轴压紧机将所得混合物压制成型，值得薄片状压制物料。用锤式粉碎机将所述薄片状压制物料研磨成粉，使所得粉状物料通过 20 目筛过筛。将一份轻质二氧化硅(0.3 g)和硬脂酸镁(0.3 g)加入到已过筛的物料中，并混合。所得混合产物用制片机压片，制备片剂。

实施例 39

药用组合物的制备：明胶胶囊剂

将实施例 35 中制备的 3β-[(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸或其药学上可接受的盐或酯(1 g)与微晶纤维素(0.35 g)和乳糖(0.15 g)用水制粒，然后将该颗粒与铰链羧甲基纤维素钠(0.04 g)和硬脂酸镁(0.01 g)混合。所得混合产物填充明胶胶囊，制备明胶胶囊剂。(本发明中所用的明胶胶囊由中国苏州胶囊有限公司生产，该明胶胶囊符合药用标准)。

1、通式 I 或 II 所示的五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物用于制备胆固醇酯转运蛋白抑制剂的用途：



其中， R_1 代表氢或 OR_{10} ， R_{10} 代表氢、 $R_{11}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{11} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ ；

R_2 代表氢、 $R_{12}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团、D-吡喃葡萄糖基、D-吡喃葡萄糖醛酸基、D-吡喃葡萄糖醛酸基-D-吡喃葡萄糖醛酸基； R_{12} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ ；

R_3 代表氢或甲基， R_4 代表氢、甲基或羧基，并且，当 R_3 代表氢时， R_4 仅代表甲基或羧基；当 R_3 代表甲基时， R_4 仅代表氢；当 R_3 代表氢，并且 R_4 仅代表甲基时，双键位于 12(13)位，13(18)位或 18(19)位；当 R_3 代表甲基时，并且 R_4 仅代表氢时，双键位于 12(13)位；

R_5 代表氢或 OR_{13} ， R_{13} 代表氢、 $R_{14}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{14} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ ；

R_6 代表 CH_3 、CN、 CH_2OR_{15} 、 $COOR_{17}$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $CH_2NR_{20}R_{21}$ ； R_{15} 代表氢、 COR_{16} 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{16} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{17} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{18} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取

代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{19} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{20} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{21} 代表氢、 COR_{22} 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{22} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ ；

R_7 、 R_8 代表氢，或者， R_7 和 R_8 一起代表一个羰基；

R_9 代表氢或 OR_{23} ， R_{23} 代表氢、 $R_{24}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{24} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ 。

2、如权利要求 1 的用途，其中，通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物的特征在于：

R_1 和 R_9 代表氢；

R_5 代表氢或羟基；

R_7 、 R_8 代表氢，或者， R_7 和 R_8 一起代表一个羰基；

当 R_3 代表氢，并且 R_4 代表甲基时，双键位于 12(13)位，13(18)位或 18(19)位；当 R_3 代表氢，并且 R_4 代表羧基时，双键位于 12(13)位；当 R_3 代表甲基时，并且 R_4 代表氢时，双键位于 12(13)位；

R_2 代表氢、 $R_{12}CO$ 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团、D-吡喃葡萄糖基、D-吡喃葡萄糖醛酸基、D-吡喃葡萄糖醛酸基-D-吡喃葡萄糖醛酸基； R_{12} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ ；

R_6 代表 CH_3 、CN、 CH_2OR_{15} 、 $COOR_{17}$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $CH_2NR_{20}R_{21}$ ； R_{15} 代表氢、 COR_{16} 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳

杂基团； R_{16} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{17} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{18} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{19} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{20} 代表氢、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{21} 代表氢、 COR_{22} 、1~18 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； R_{22} 代表 1~17 个碳的非取代的或 X 取代的直链或支链烷基、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团；X 代表 H、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、SH、OH、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_nCH_3$ 、 SO_3H 、苯基或取代的苯基、芳杂基团或取代的芳杂基团； $n=0, 1, 2, 3$ 。

3、如权利要求 1 和 2 的用途，其中，通式 I 或 II 的化合物可以是下列任一化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：3 β -羟基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -羟基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -羟基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -乙酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -乙酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -乙酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -油酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -油酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -油酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -琥珀酸单酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -琥珀酸单酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -琥珀酸单酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -苹果酸单酰氧基-12-烯-28-甲基齐墩果烷、3 β -苹果酸单酰氧基-12-烯-28-甲基熊果烷、3 β -苹果酸单酰氧基-21(29)-烯-28-甲基羽扇豆烷、3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -羟基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -羟基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -乙酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -乙酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -油酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -油酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -己二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -己二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、

3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -戊二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -己二酸单酰氧基齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-熊果烷-12-烯-28-羧酸甲酯、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸甲酯、3 β [(2-羧基苯基)-羰基氧基]-齐墩果烷-13(18)-烯-28-羧酸甲酯、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -苹果酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-羧酸、3 β -苹果酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-羧酸、3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -羟基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -羟基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -乙酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -乙酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、3 β -油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -油酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -油酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-熊果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、3 β -苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -苹果酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺基、3 β -苹果酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-酰胺基、3 β -羟基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -羟基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -羟基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -乙酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -乙酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -乙酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -油酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -油酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -油酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、3 β -琥珀酸单酰氧基齐墩果烷-12-

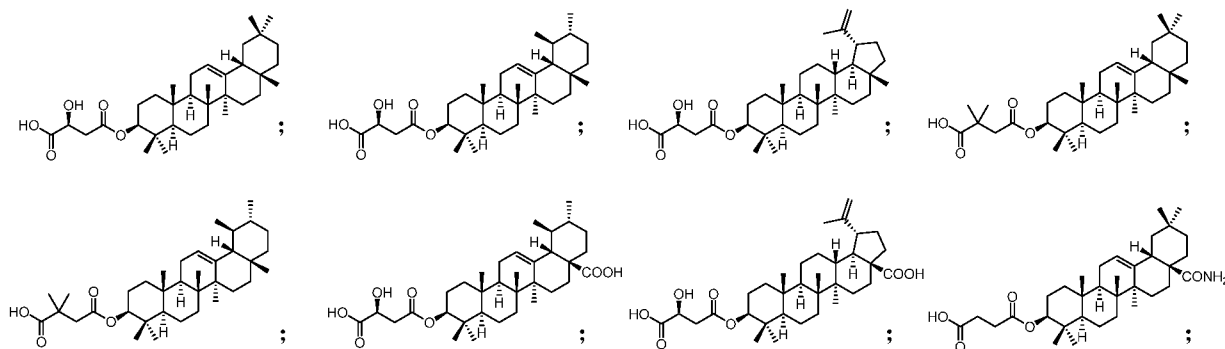
烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -琥珀酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -琥珀酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -(2,2-二甲基琥珀酸单酰氧基)-羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -苹果酸单酰氧基齐墩果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)、 3β -苹果酸单酰氧基熊果烷-12-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)或 3β -苹果酸单酰氧基羽扇豆烷-21(29)-烯-28-(N,N-二甲基酰胺)。

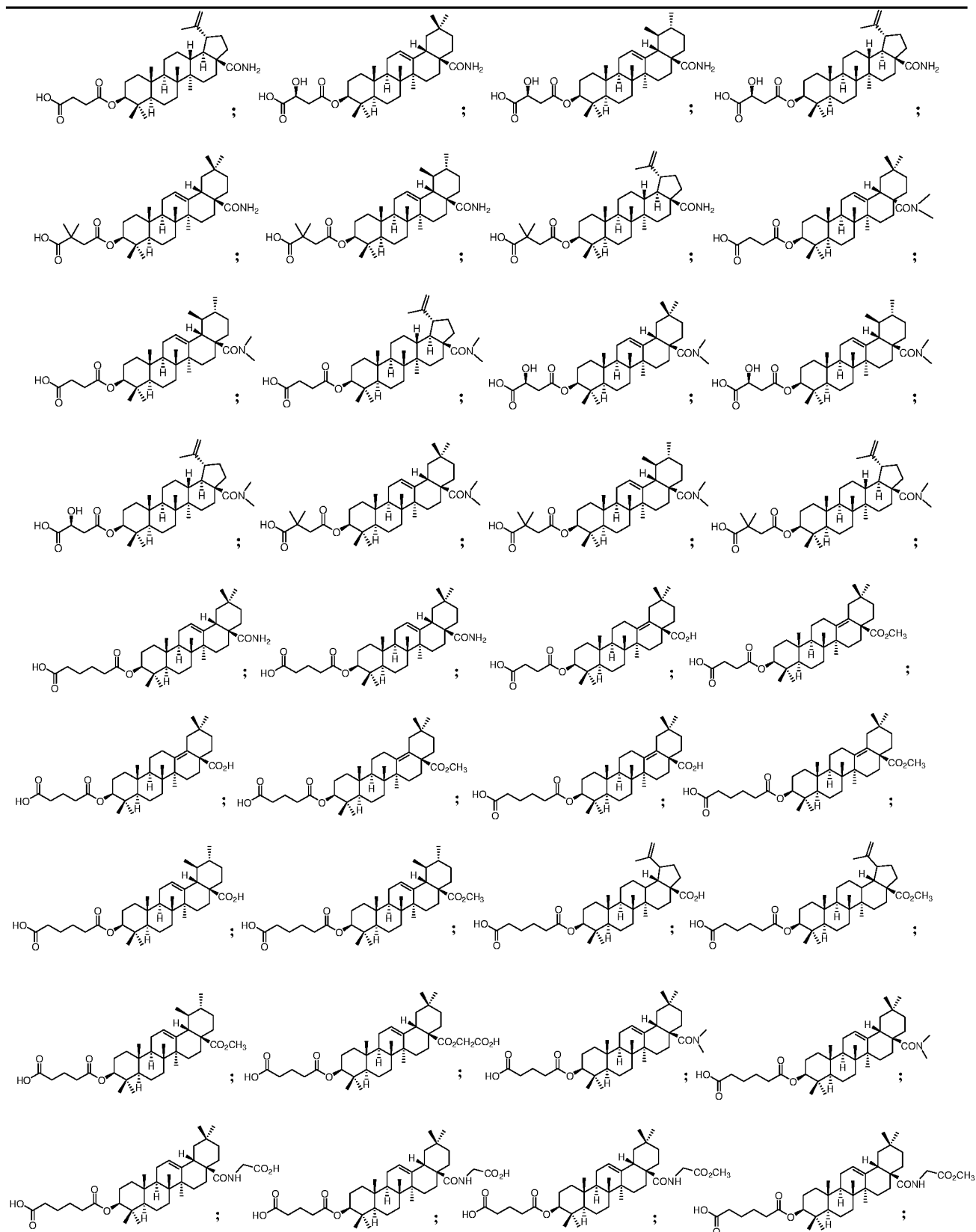
4、如权利要求1的用途，所述通式I或II所示的五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物可用于制备预防或治疗与胆固醇酯转运蛋白(CETP)相关疾病的药物。

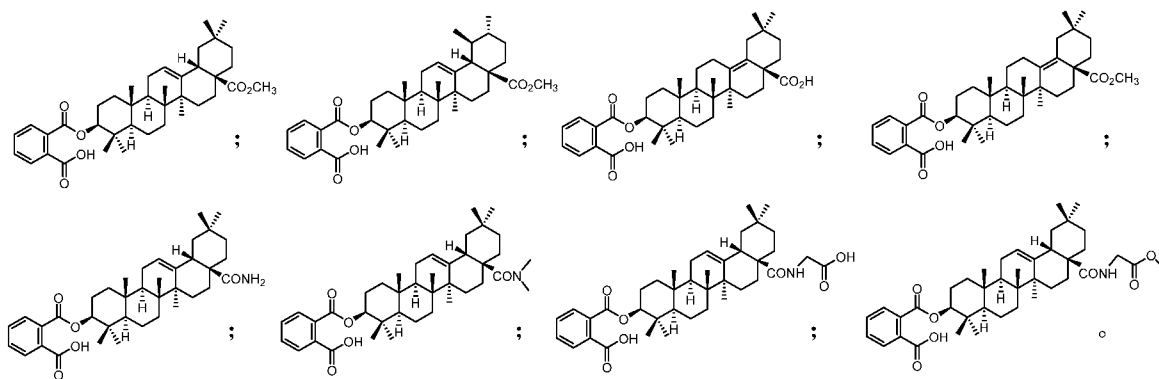
5、如权利要求4的用途，其特征在于，所述疾病包括动脉粥样硬化、外周血管病、血脂异常、高 β 脂蛋白血症、低 α 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管病、心绞痛、缺血、心脏缺血、中风、心肌梗死、伤害性再灌注、血管成形术之后的再狭窄、高血压、脑梗死、脑中风、糖尿病、糖尿病的血管并发症、血栓性疾病、肥胖病、内毒素血症、代谢综合症、脑血管病、冠状动脉疾病、心室功能异常、心律失常、肺部血管病、肾血管病、肾病、内脏血管病、血管止血病、脂肪肝、脂肪性肝炎、炎性疾病、自体免疫疾病和其它系统疾病指征、免疫功能调节、肺病、抗氧剂病、性功能失调、认知功能异常、血吸虫病、癌、黄色瘤退化或阿尔茨海默病。

6、如权利要求5的用途，其特征在于，所述疾病是动脉粥样硬化、高胆固醇血症、血脂异常或心脑血管疾病。

7、下列任一五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：







8、如权利要求 7 所示的五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备预防或治疗与胆固醇酯转运蛋白(CETP)相关疾病的药物的用途。

9、如权利要求 8 的用途，其特征在于，所述疾病包括动脉粥样硬化、外周血管病、血脂异常、高 β 脂蛋白血症、低 α 脂蛋白血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管病、心绞痛、缺血、心脏缺血、中风、心肌梗死、伤害性再灌注、血管成形术之后的再狭窄、高血压、脑梗死、脑中风、糖尿病、糖尿病的血管并发症、血栓性疾病、肥胖病、内毒素血症、代谢综合征、脑血管病、冠状动脉疾病、心室功能异常、心律失常、肺部血管病、肾血管病、肾病、内脏血管病、血管止血病、脂肪肝、脂肪性肝炎、炎症性疾病、自体免疫疾病和其它系统疾病指征、免疫功能调节、肺病、抗氧剂病、性功能失调、认知功能异常、血吸虫病、癌、黄色瘤退化或阿尔茨海默病。

10、如权利要求 9 的用途，其特征在于，所述疾病是动脉粥样硬化、高胆固醇血症、血脂异常或心脑血管疾病。

11、一种预防或治疗与胆固醇酯转运蛋白(CETP)相关疾病的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物中含有治疗有效量的通式 I、通式 II 或权利要求 7 所示的任意一个五环三萜化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物作为活性成分和药学上可接受的载体。

12、如权利要求 11 的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、糖浆剂、口服液或注射剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/093899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 63/00 (2006.01) i; A61K 31/56 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 3/06 (2006.01) i; A61P 9/12 (2006.01) i; A61P 3/10 (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)

Data Bases: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA

Key Words: pentacyclic triterpene, cholesteryl ester transfer protein, CETP, inhibitor, diabetes, stroke, hyperlipemia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102172354 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY), 07 September 2011 (07.09.2011), the whole document	1-12
A	CN 101337984 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY), 07 January 2009 (07.01.2009), the whole document	1-12
A	CN 101367861 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY), 18 February 2009 (18.02.2009), the whole document	1-12

☐ 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 02 September 2015 (02.09.2015)	Date of mailing of the international search report 14 December 2015 (14.12.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: 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 ZHANG, Zhicong Telephone No.: (86-10) 62411129

International application No.
PCT/CN2014/093899

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

A. 主题的分类		
C07J 63/00(2006.01)i; A61K 31/56(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 3/10(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))		
数据库: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA 关键词: 五环三萜, 胆固醇酯转运蛋白, 胆固醇酯转移蛋白, 抑制剂, 糖尿病, 中风, 高血脂, pentacyclic triterpene, cholesteryl ester transfer protein, CETP, inhibitor, diabetes, stroke, hyperlipemia		
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
A	CN 102172354 A (中国药科大学) 2011年 9月 7日 (2011 - 09 - 07) 全文	1-12
A	CN 101337984 A (中国药科大学) 2009年 1月 7日 (2009 - 01 - 07) 全文	1-12
A	CN 101367861 A (中国药科大学) 2009年 2月 18日 (2009 - 02 - 18) 全文	1-12
☐ 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
2015年 9月 2日		2015年 12月 14日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		张志聪
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62411129

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/093899

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	102172354	A	2011年 9月 7日	无	
CN	101337984	A	2009年 1月 7日	无	
CN	101367861	A	2009年 2月 18日	无	