

(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
2020 年 12 月 30 日 (30.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/259205 A1

(51) 国际专利分类号:

C07J 63/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/093248

(22) 国际申请日: 2020 年 5 月 29 日 (29.05.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910572404.0 2019年6月27日 (27.06.2019) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。

(72) 发明人: 孙宏斌(SUN, Hongbin); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。 胡凯文(HU, Kaiwen); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。 刘柳(LIU, Liu); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu

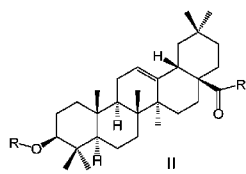
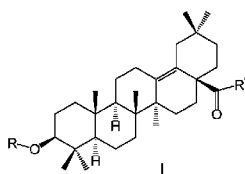
210009 (CN)。 程亚龙(CHENG, Yalong); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。 秦鹿柘(QIN, Luzhe); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。 李浩斌(LI, Haobin); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。 戴量(DAI, Liang); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。 柳军(LIU, Jun); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, 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,

(54) Title: DERIVATIVES OF OLEANOLIC ACID AND δ -OLEANOLIC ACID AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 齐墩果酸和 δ -齐墩果酸的衍生物及其医药用途



(57) Abstract: Disclosed are derivatives of novel pentacyclic triterpenoid AMPK agonists, oleanolic acid and δ -oleanolic acid, and medicinal use thereof, specifically, a compound represented by formula I or formula II, and a pharmaceutically acceptable salt or ester or solvate, which can be used for preparing AMPK agonists having the activity of enhancing an AMPK phosphorylation level and used for preparing a drug for preventing or treating AMPK-mediated diseases. The novel pentacyclic triterpenoid compounds of the present invention have significant AMPK agonist activity, and the activity thereof is significantly better than that of recognized AMPK agonist AICAR, and the compounds also have better pharmacokinetic properties such as oral bioavailability and very good safety.

(57) 摘要: 本发明公开了一种五环三萜类新型AMPK激动剂齐墩果酸和 δ -齐墩果酸的衍生物及其医药用途, 具体如式I或式II所示的化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物, 它们可用制备具有增强AMPK磷酸化水平活性的AMPK激动剂以及用于制备预防或治疗AMPK介导的疾病的药物。本发明的新型五环三萜类化合物具有显著的AMPK激动活性, 且其活性显著优于公认的AMPK激动剂AICAR, 同时具有更好的口服生物利用度等药代动力学性质和非常好的安全性。



PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, 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)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

齐墩果酸和 δ -齐墩果酸的衍生物及其医药用途

技术领域

本发明涉及生物医药领域，涉及具有 AMPK 激动活性的新型五环三萜类化合物，具体涉及齐墩果酸和 δ -齐墩果酸的衍生物及其医药用途，本发明还涉及该类化合物在制备预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物中的用途及其药物组合物。

背景技术

AMPK (腺苷酸活化蛋白激酶) 是调控机体能量代谢及炎症反应的关键激酶，其磷酸化激活可克服胰岛素抵抗、降血糖、降血脂 (通过抑制脂肪酸及胆固醇的合成)、抗炎、抗凋亡、抗纤维化、促进线粒体合成、增强线粒体的氧化代谢、抗衰老和抗肿瘤等 (*Physiol. Rev.* 2009, 89, 1025)。近年来，AMPK 的抗炎及抗纤维化作用已越发受到关注 (*Nature* 2013, 493, 346)，其可能的机制是 AMPK 通过增强雌激素相关受体 α (ERR α) 的转录功能而发挥抗炎和抗纤维化作用 (*Immunity* 2015, 43, 80)。

越来越多的证据表明，AMPK 功能异常与多种疾病的发生发展密切相关。AMPK 介导的疾病包括代谢性疾病和心脑血管疾病，如胰岛素抵抗、代谢综合征、1 型或 2 型糖尿病、高脂血症、肥胖症、动脉粥样硬化、心肌缺血、心肌梗死、心律失常、冠心病、高血压、心衰、心肌肥大、心肌炎、糖尿病并发症 (包括糖尿病心肌病、糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变和糖尿病溃疡等)、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪肝、肝硬化、痛风、中风或脑梗死等；AMPK 介导的疾病还包括炎症疾病、自身免疫性疾病、器官纤维化疾病、神经损伤性疾病或病原体感染所致的继发性疾病，如肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、肺气肿、闭塞性细支气管炎、特发性肺纤维化、囊性纤维化肺病、过敏性鼻炎、炎性肠病 (如克罗恩病和溃疡性结肠炎)、多囊肾病、多囊卵巢综合征 (PCOS)、白塞氏病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、椎关节炎、骨关节炎、滑膜炎、肌腱炎、血栓闭塞性脉管炎、静脉炎、间歇性跛行、瘢痕瘤、银屑病、鱼鳞癣、大疱性类天疱疮、皮炎、接触性皮炎、胰腺炎、慢性肾炎、膀胱炎、脑膜炎、胃炎、败血症、坏疽性脓皮症、葡萄膜炎、帕金森病、阿尔茨海默病、 α -共核蛋白病、抑郁症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化病、纤维肌痛综合症、神经痛、唐氏综合征、哈勒沃登-施帕病、亨廷顿舞蹈病或威尔逊病等。

文献报道 AMPK 激动剂可预防和治疗多种 AMPK 介导的疾病 (*J. Med. Chem.*, 2015, 58 2; *Nature* 2013, 493, 346; *Experimental Neurology* 2017, 298, 31;

Biochemical Pharmacology 2010, 80, 1708; Current Drug Targets, 2016, 17, 908; Nat Rev Drug Discov, 2019, DOI: 10.1038/s41573-019-0019-2)。例如，临床上广泛使用的降糖药二甲双胍认为主要是通过激活 AMPK 而发挥多种临床功效 (J. Clin. Invest. 2001, 108, 1167)。尽管 AMPK 激动剂具有广泛的临床应用前景，然而，迄今为止，研制新型安全、有效的 AMPK 激动剂尚未取得实质性进展。由于安全性或有效性的原因，在研的 AMPK 激动剂进入临床研究阶段的寥寥无几。例如，广谱 AMPK- β 亚基激动剂 MK-8722 尽管可以降血糖，但在大鼠和猴子实验中发现动物心脏发生不可逆性心肌肥厚副作用 (Science 2017, 357, 507)。此外，AICAR 作为最常用的 AMPK 激动剂之一 (Eur. J. Biochem. 1995, 229, 558)，也因其较大的毒副作用而被终止了临床实验 (J Clin Pharmacol 1991, 31: 342 - 347)。

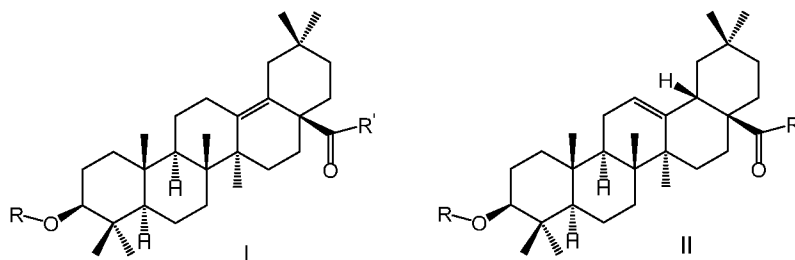
总之，临床上亟需开发活性高、毒副作用小的新型 AMPK 激动剂。另一方面，齐墩果酸是药用植物中常见的一个五环三萜，其具有广泛的生物活性 (Nat Prod Rep 2011, 28, 543)。而 3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 (δ -齐墩果酸) 是一个在自然界中非常罕见的五环三萜酸 (Phytochemistry 1999, 51, 83)。迄今，极少有文献报道 δ -齐墩果酸的生物活性。

发明内容

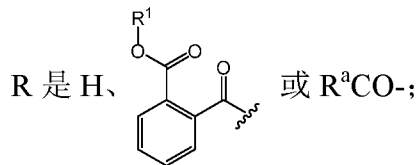
发明目的：针对 AMPK 激动剂研发领域现有技术存在的问题，本发明提供一种新型齐墩果酸和 δ -齐墩果酸的衍生物；本发明提供的新型齐墩果酸衍生物或者 δ -齐墩果酸衍生物是一种新型的 AMPK 激动剂，因而可用于制备预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物。

本发明人在对 δ -齐墩果酸和齐墩果酸进行结构改造时，意外地发现了一系列强效的新型 AMPK 激动剂，且其 AMPK 激动活性显著地优于公认的 AMPK 激动剂 AICAR。

技术方案：为了实现上述目的，如本发明所述如下式 I 或式 II 所示的 δ -齐墩果酸衍生物或齐墩果酸衍生物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：

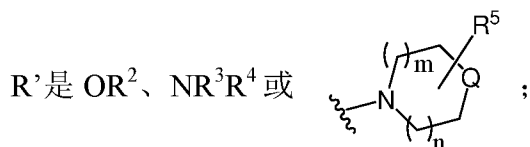


其中，



R¹ 是 H、C₁-C₅ 烷基或取代基 Y 取代的 C₁-C₅ 烷基，所述取代基 Y 是 OH、C(O)OH、C(O)NH₂、NH₂、NHC(O)CH₃、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基；

R^a 是非取代的或取代基 L 取代的 C₁-C₅ 烷基，所述取代基 L 是一个或两个独立地选自下列的取代基：OH、C(O)OH、NH₂、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基或 NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH；



R² 是取代基 Z 取代的 C₁-C₅ 烷基，所述取代基 Z 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基；

R³ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

R⁴ 是取代基 W 取代的 C₁-C₅ 烷基，所述取代基 W 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基、二乙醇胺基或乙酰基氨基；

R⁵ 是连接在环上任一碳上的 H、OH、F、NH₂、C₁-C₃ 烷基氨基、COOH、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、环烷基氧基或杂环烷基氧基；

Q 是 CH₂、O、NR⁶、S、SO₂、CHR⁷ 或化学键；

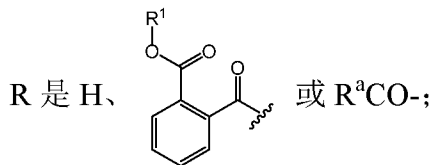
R⁶ 是 H、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷基酰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基或取代基 P 取代的 C₁-C₃ 烷基，所述取代基 P 是 OH、COOH、NH₂ 或 C₁-C₃ 烷基氨基；

R⁷ 是 OH、NH₂、COOH、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 烷氧基、环烷基氧基或杂环烷基氧基；

n 是 0、1 或 2；

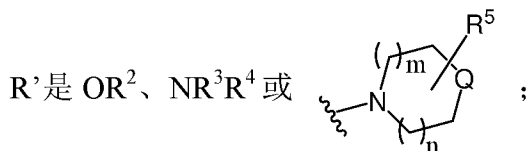
m 是 0、1 或 2。

在某些优选的实施方案中，所述的式 I 或式 II 化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，



R¹ 是 H、C₁-C₅ 烷基或取代基 Y 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 Y 是 OH、C(O)OH、C(O)NH₂、NH₂、NHC(O)CH₃、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基;

R^a 是非取代的或取代基 L 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 L 是一个或两个独立地选自下列的取代基: OH、C(O)OH、NH₂、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基或 NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH;



R² 是取代基 Z 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 Z 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基; R³ 是 H;

R⁴ 是取代基 W 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 W 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基、二乙醇胺基或乙酰基氨基;

R⁵ 是连接在环上任一碳上的 H、OH、F、NH₂、C₁-C₃ 烷基氨基或 COOH;

Q 是 CH₂、O、NR⁶、S、SO₂ 或 CHR⁷;

R⁶ 是 H、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷基酰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基或取代基 P 取代的 C₁-C₃ 烷基, 所述取代基 P 是 OH、COOH、NH₂ 或 C₁-C₃ 烷基氨基;

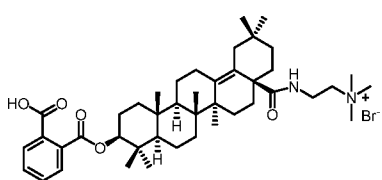
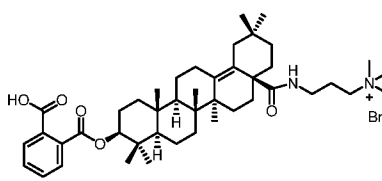
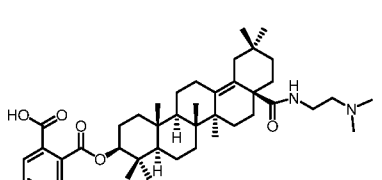
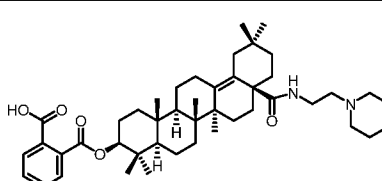
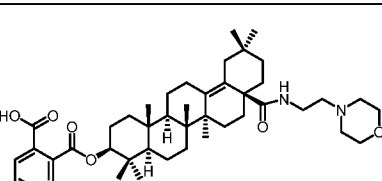
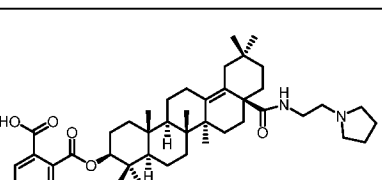
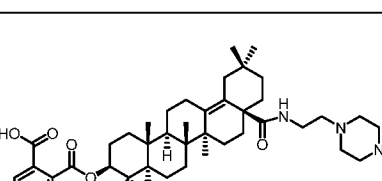
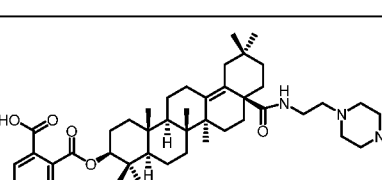
R⁷ 是 OH、NH₂、COOH 或 C₁-C₃ 烷基氨基;

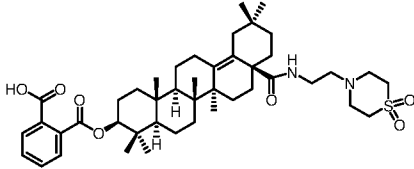
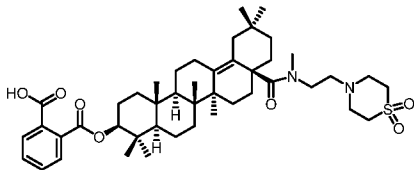
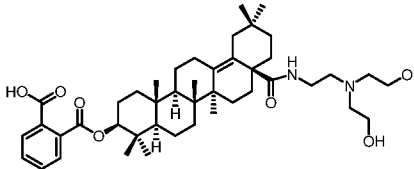
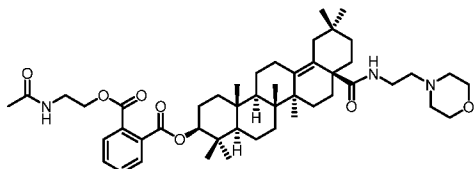
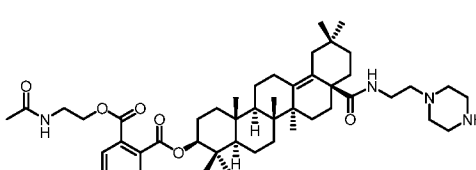
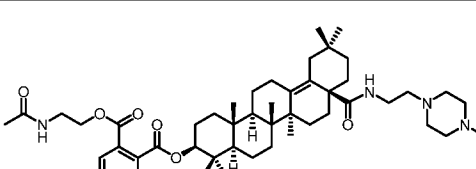
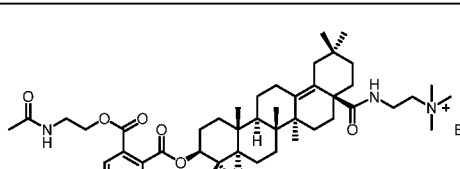
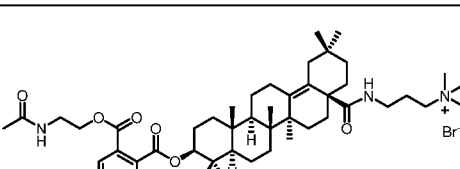
n 是 0 或 1;

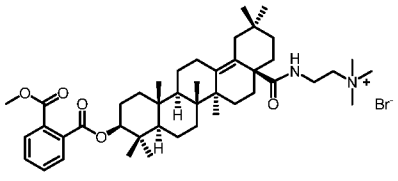
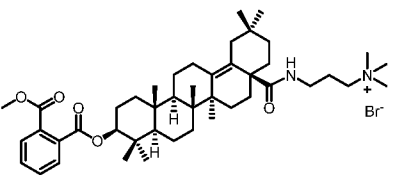
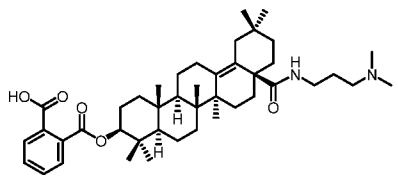
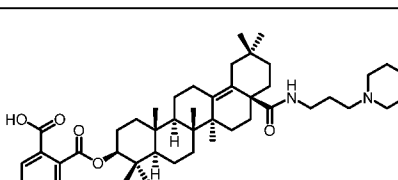
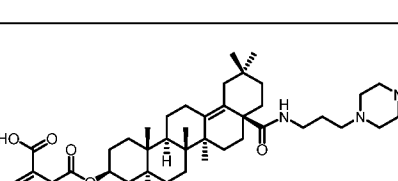
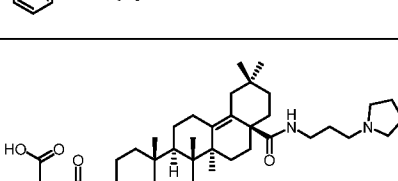
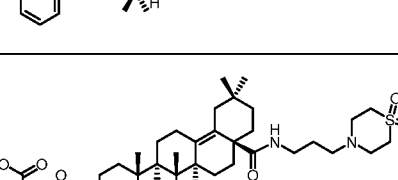
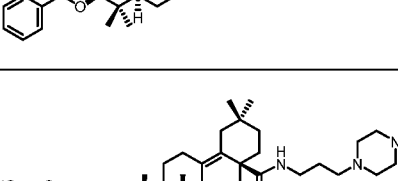
m 是 0 或 1。

更进一步地, 在所述式 II 化合物中, 当取代基 Z 是 N,N-二甲基氨基或三甲基铵基时, R 不是 H; 当取代基 W 是乙酰基氨基时, R 不是 H。

在某些更优选的实施方案中, 所述化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物选自如下化合物:

化合物 编号	结构式	命名
A-1		N-(2-(三甲基铵基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-2		N-(3-(三甲基铵基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-3		N-(2-(二甲基氨基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-4		N-(2-(1-哌啶基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-5		N-(2-(4-吗啉基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-6		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-7		N-(2-(1-哌嗪基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-8		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

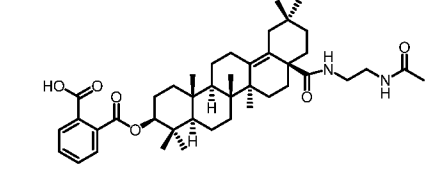
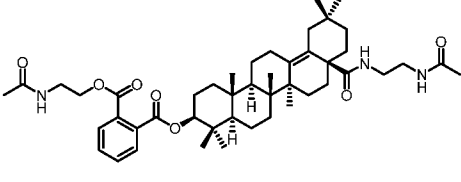
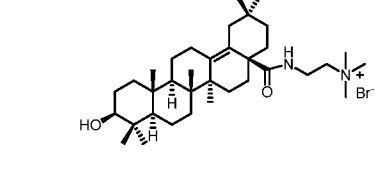
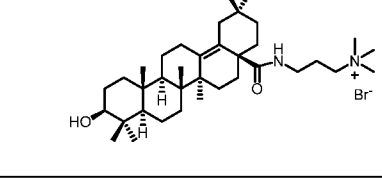
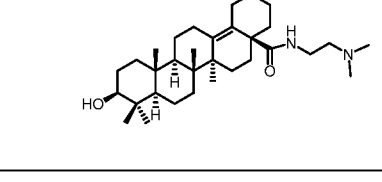
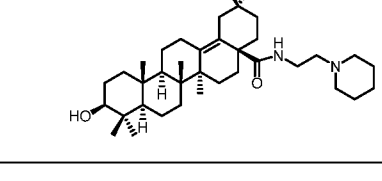
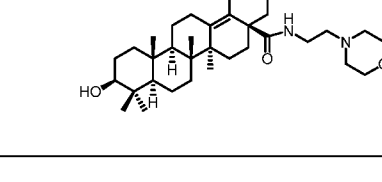
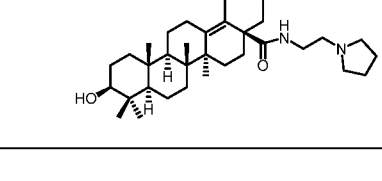
A-9		N-(2-(1,1-二氧代硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-10		N-甲基-N-(2-(1,1-二氧代硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-11		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-12		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-13		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-14		N-(2-(4-甲基-1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-15		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-16		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物

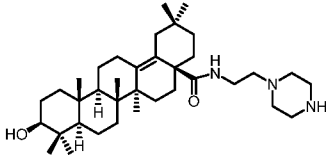
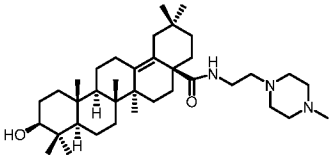
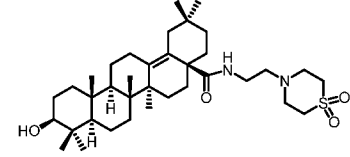
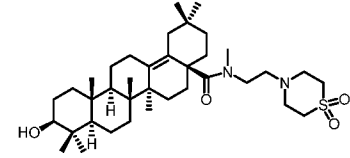
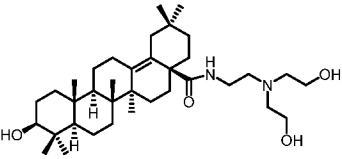
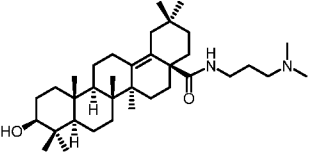
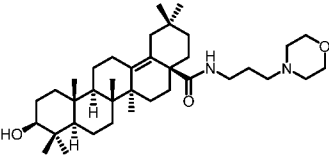
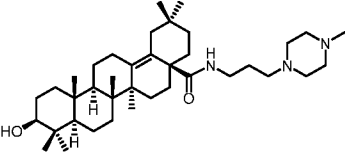
A-17		N-(2-(三甲基铵基)乙基) -3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-18		N-(3-(三甲基铵基)丙基) -3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-19		N-(3-(二甲基氨基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-20		N-(3-(4-吗啉基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-21		N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-22		N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-23		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-24		N-(3-(1-哌啶基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

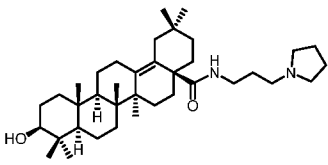
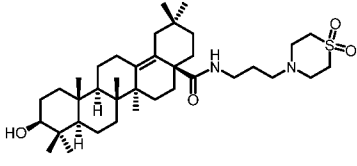
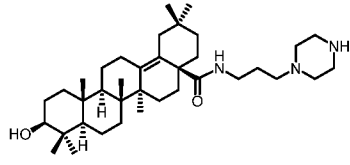
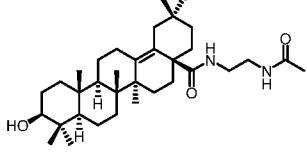
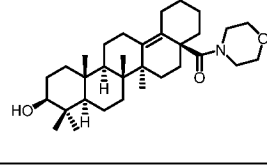
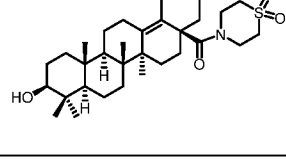
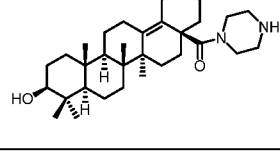
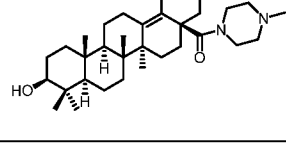
A-25		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-26		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-(三甲基铵基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺二溴化物
A-27		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吗啉
A-28		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
A-29		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌嗪
A-30		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-4-甲基哌嗪
A-31		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-四氢吡咯
A-32		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)乙酯溴化物

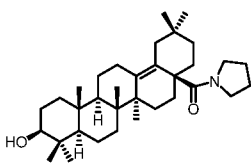
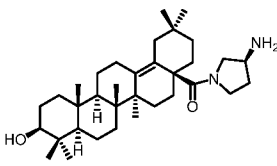
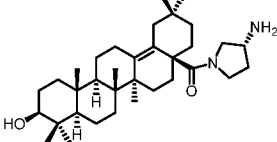
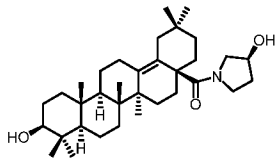
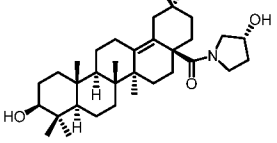
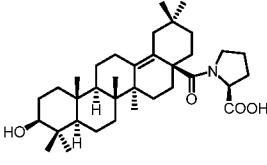
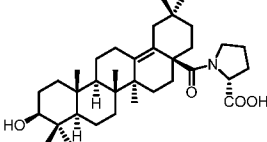
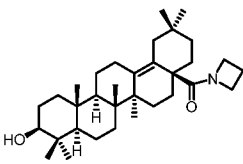
A-33		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)丙酯溴化物
A-34		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙酯
A-35		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-二甲氨基乙酯
A-36		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
A-37		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯
A-38		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯
A-39		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
A-40		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯

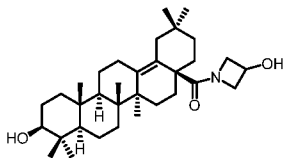
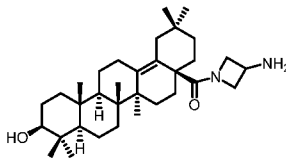
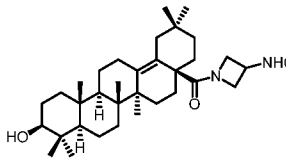
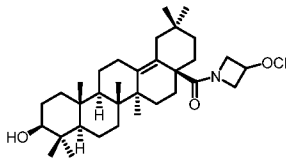
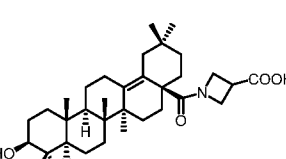
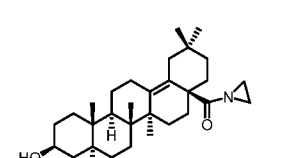
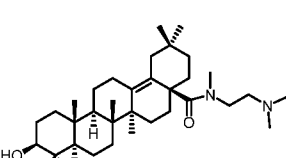
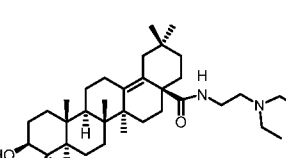
A-41		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(N,N-二羟乙基)氨基乙酯
A-42		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1-四氢吡咯基)丙酯
A-43		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-二甲氨基丙酯
A-44		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
A-45		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-三甲基铵基乙酯溴化物
A-46		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-三甲基铵基丙酯溴化物
A-47		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
A-48		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯

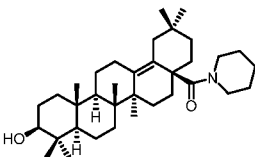
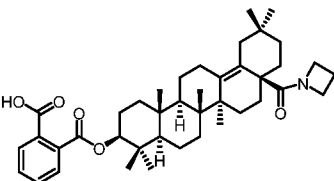
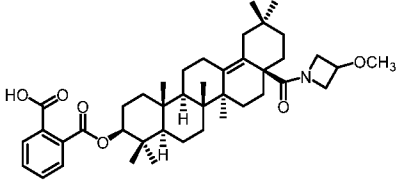
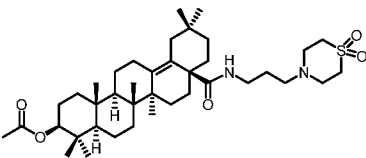
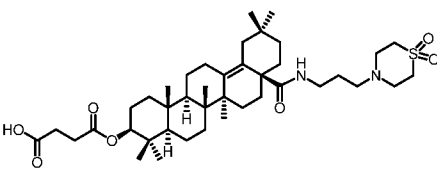
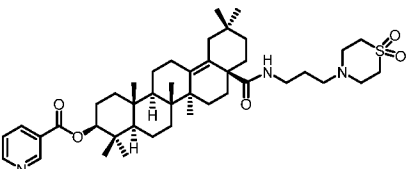
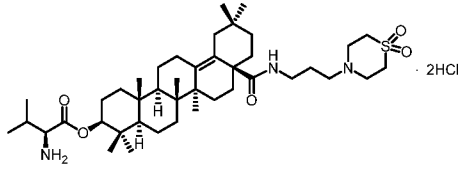
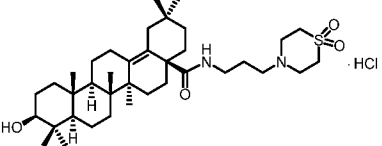
A-64		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-65		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-66		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-67		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-68		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-69		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-70		N-(2-(4-吗啉烷基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-71		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

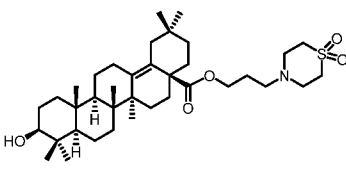
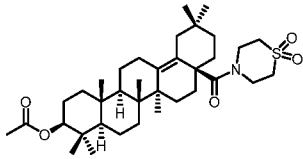
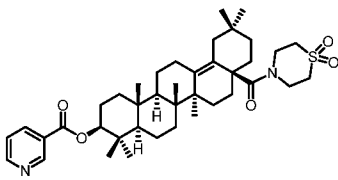
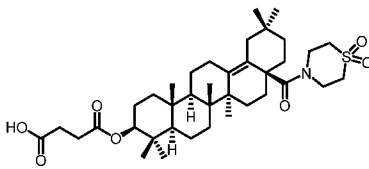
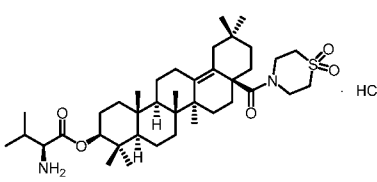
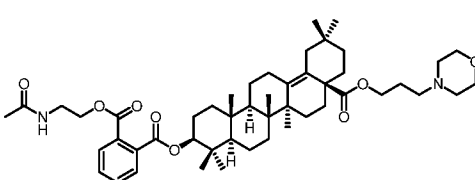
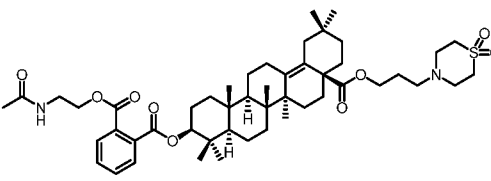
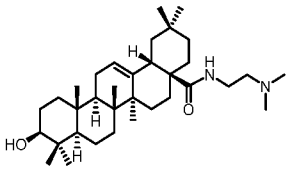
A-72		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-73		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-74		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-75		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-76		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-77		N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-78		N-(3-(4-吗啉烷基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-79		N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

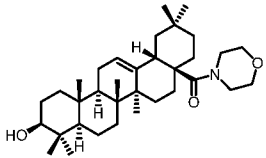
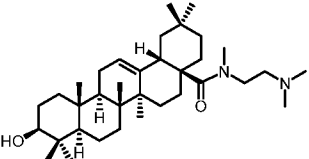
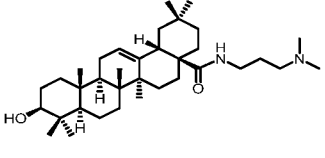
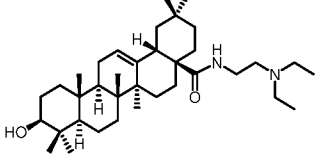
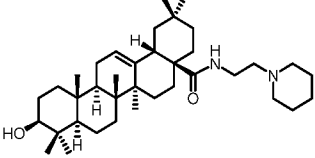
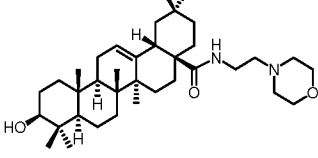
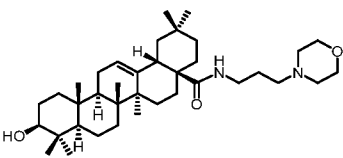
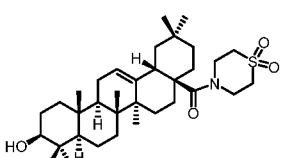
A-80		N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-81		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-82		N-(3-(1-哌嗪基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-83		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-84		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吗啉
A-85		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
A-86		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌嗪
A-87		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-4-甲基哌嗪

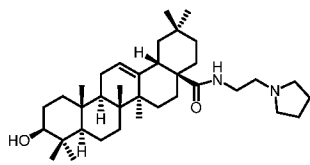
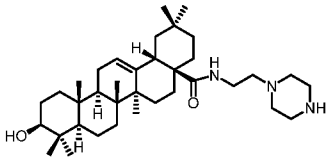
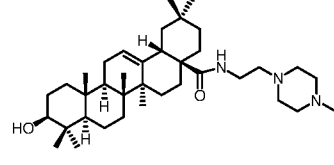
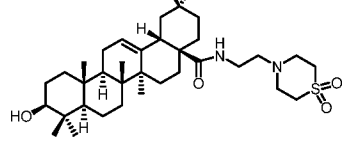
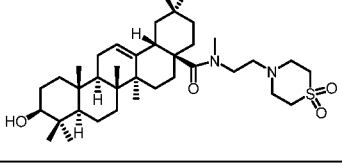
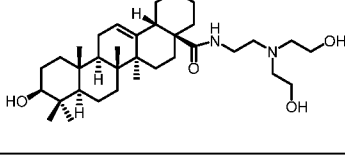
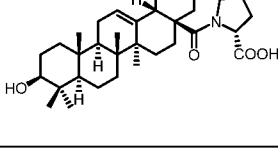
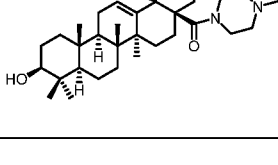
A-88		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-四氢吡咯
A-89		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3S)-氨基-四氢吡咯
A-90		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3R)-氨基-四氢吡咯
A-91		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯
A-92		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯
A-93		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(2R)-羧基-四氢吡咯
A-94		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(2S)-羧基-四氢吡咯
A-95		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吡啶丁

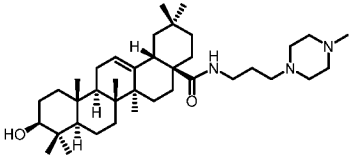
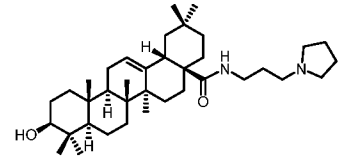
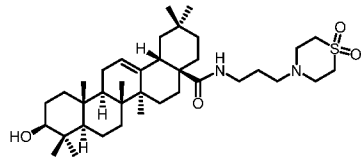
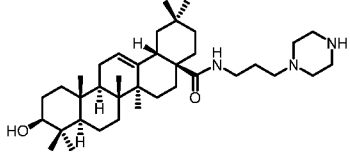
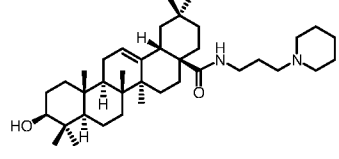
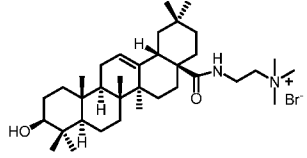
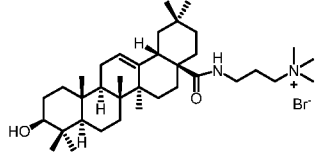
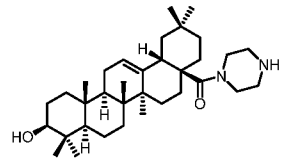
A-96		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-羟基-吡咯啉
A-97		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-氨基-吡咯啉
A-98		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氨基-吡咯啉
A-99		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡咯啉
A-100		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-羧基-吡咯啉
A-101		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-氮杂环丙烷
A-102		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-103		N-(2-(二乙基氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

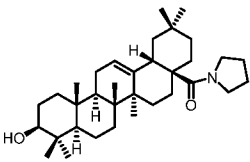
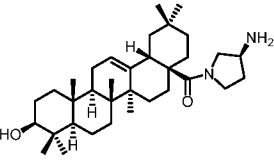
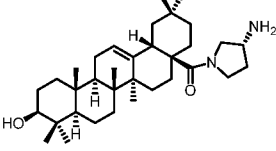
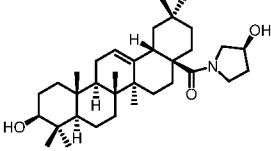
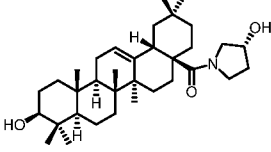
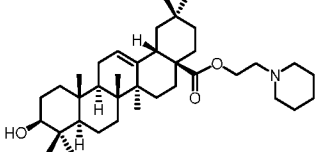
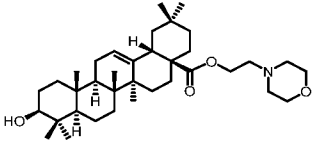
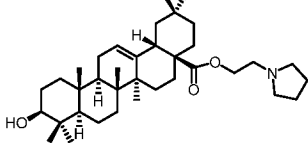
A-104		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌啶
A-106		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吡咯啉
A-107		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡咯啉
A-108		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-乙酰氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-109		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-110		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-111		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺二盐酸盐
A-112		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺盐酸盐

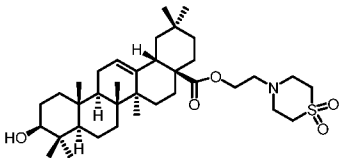
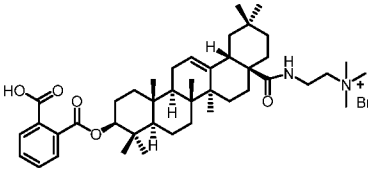
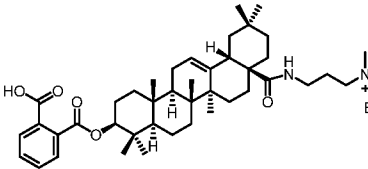
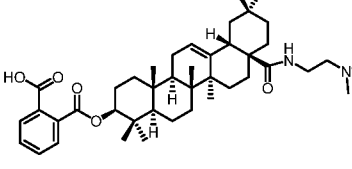
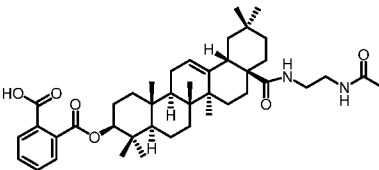
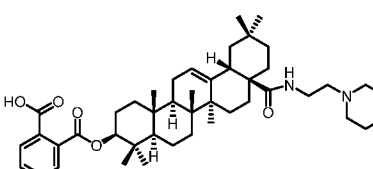
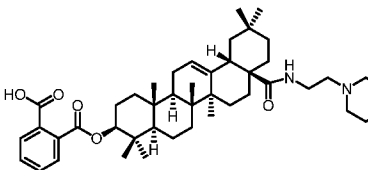
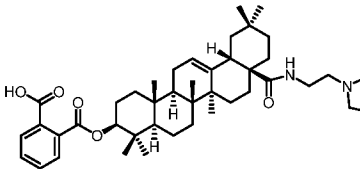
A-113		3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙酯
A-114		N-(3β-乙酰氧基-齐墩果烷-13(18)- 烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化 物
A-115		N-(3β-(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷 -13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1- 二氧化物
A-116		N-(3β-(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷 -13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1- 二氧化物
A-117		N-(3β-(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基- 齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代 吗啉-1,1-二氧化物盐酸盐
A-118		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰 基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(4-吗啉基)丙酯
A-119		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰 基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙酯
B-1		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-羟基- 齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

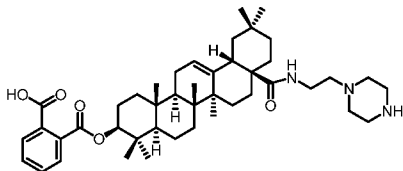
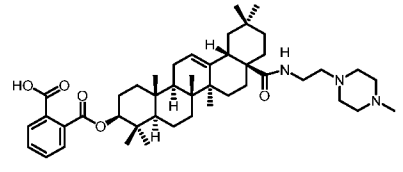
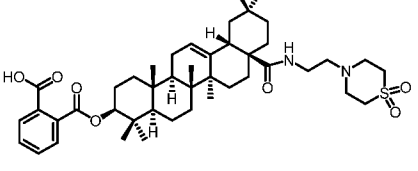
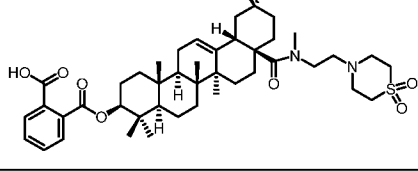
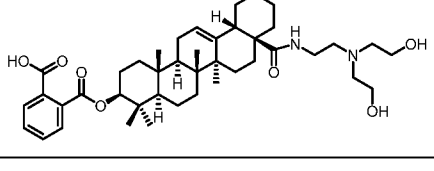
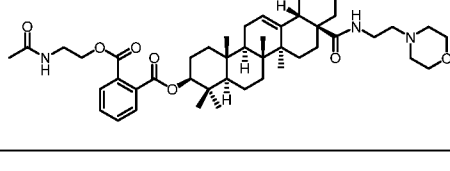
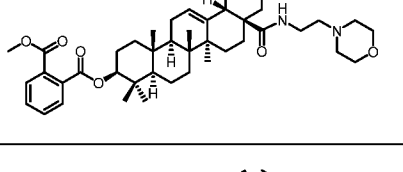
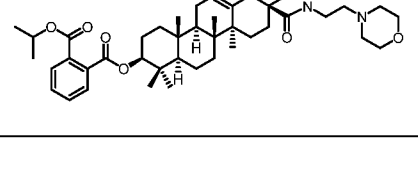
B-2		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-3		N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-4		N-(3-(二甲氨基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-5		N-(2-(二乙氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-6		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-7		N-(2-(4-吗啉烷基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-8		N-(3-(4-吗啉烷基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-9		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物

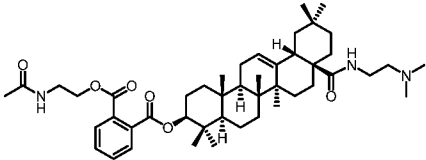
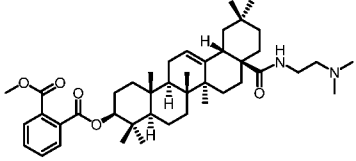
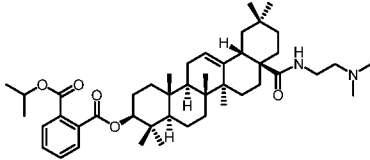
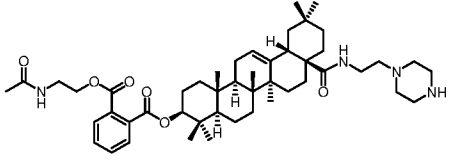
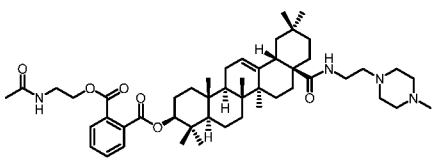
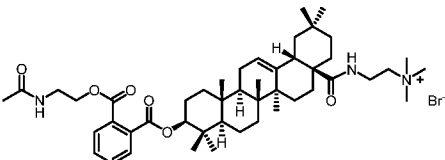
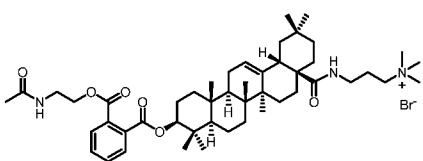
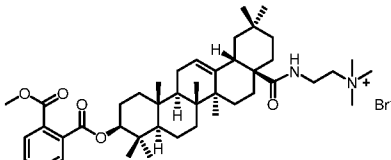
B-10		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-11		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-12		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-13		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-14		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-15		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-16		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(2S)-羧基-四氢吡咯
B-17		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-甲基-哌嗪

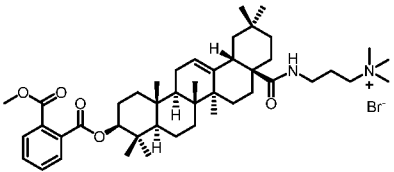
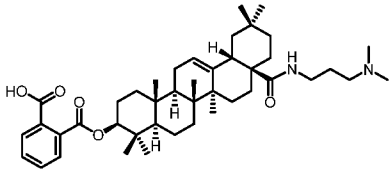
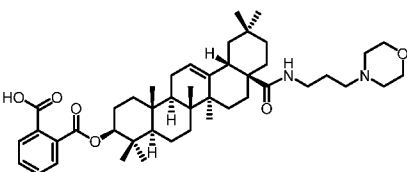
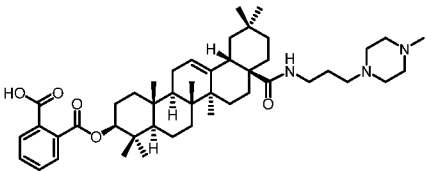
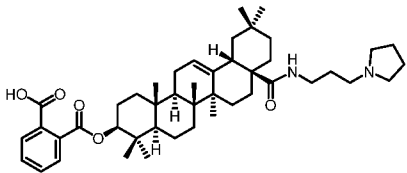
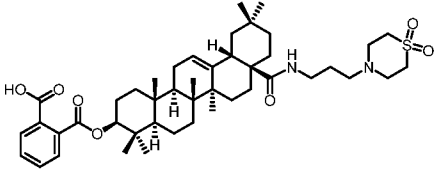
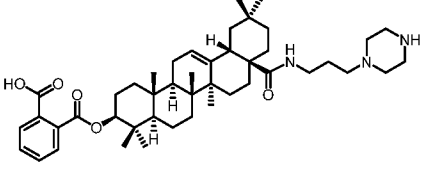
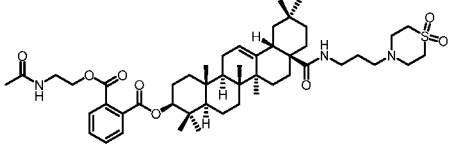
B-18		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-19		N-(2-(1-四氢吡咯基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-20		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-21		N-(2-(1-哌嗪基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-22		N-(2-(1-哌啶基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-23		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-24		N-(2-(三甲基铵基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-25		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-哌嗪

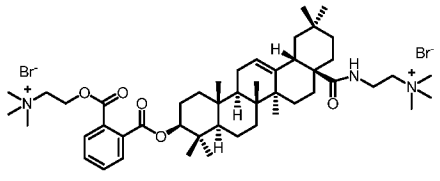
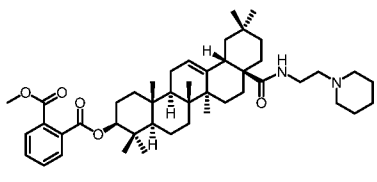
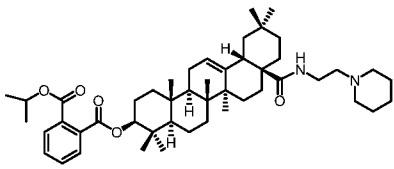
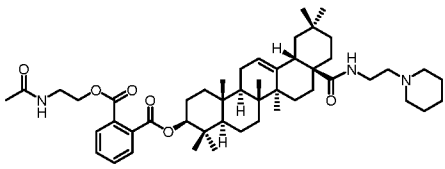
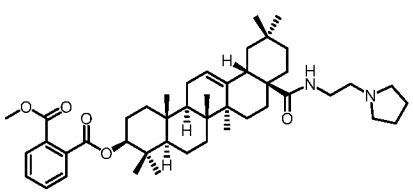
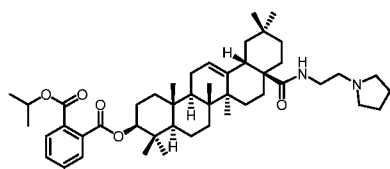
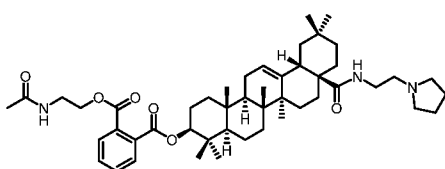
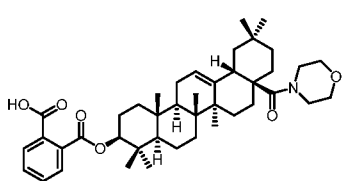
B-26		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-四氢吡咯
B-27		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-氨基-四氢吡咯
B-28		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-氨基-四氢吡咯
B-29		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯
B-30		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯
B-31		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯
B-32		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
B-33		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯

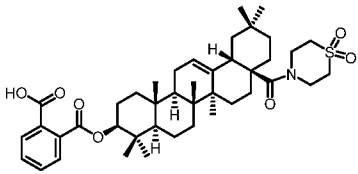
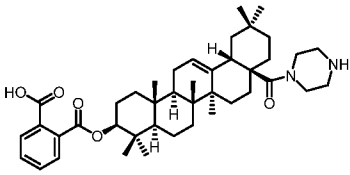
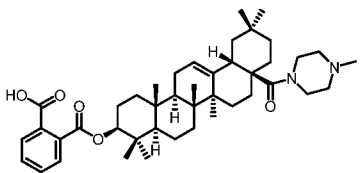
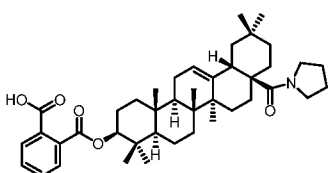
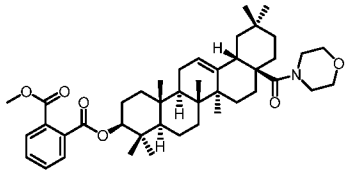
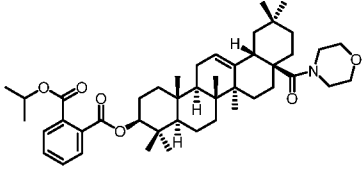
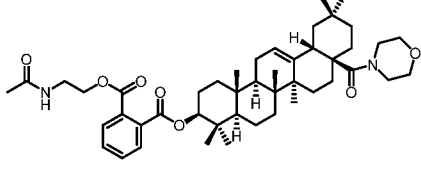
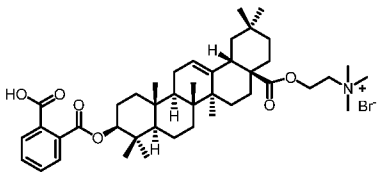
B-34		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1,1-二氧化硫代-4-吗啉基)乙酯
B-35		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺溴化物
B-36		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺溴化物
B-37		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺
B-38		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺
B-39		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺
B-40		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺
B-41		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-羧 基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯 -28-酰胺

B-42		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-43		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-44		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-45		N-甲基-N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-46		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-47		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-48		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3 β -(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-49		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3 β -(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

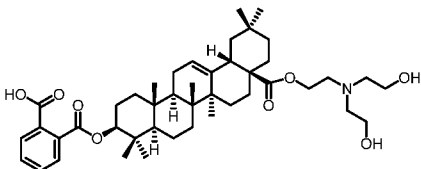
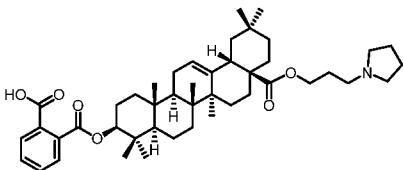
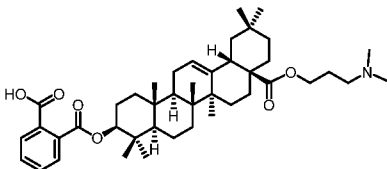
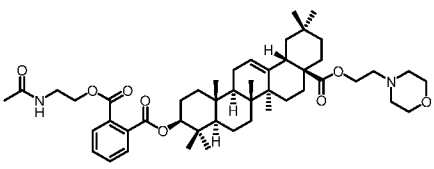
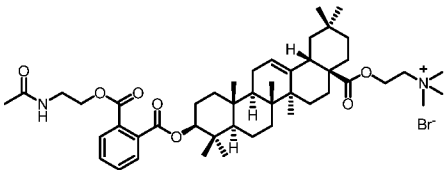
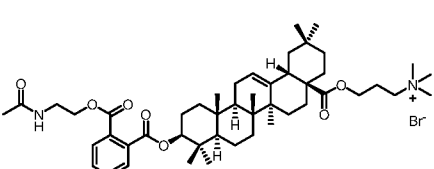
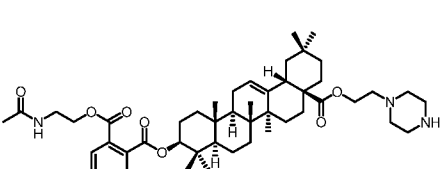
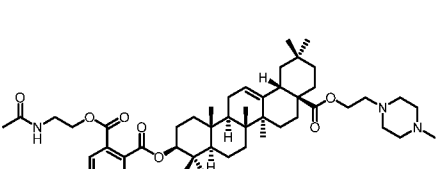
B-50		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-(2-乙氧基乙氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-51		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-(甲氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-52		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-(异丙基氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-53		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-(2-乙氧基乙氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-54		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-(2-乙氧基乙氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-55		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-乙氧基乙氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-56		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-(2-乙氧基乙氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-57		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-甲氧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物

B-58		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-59		N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-60		N-(3-(4-吗啉基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-61		N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-62		N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-63		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-64		N-(3-(1-哌嗪基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-65		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

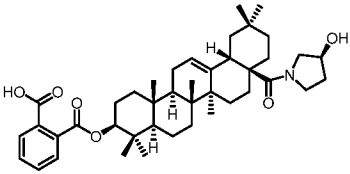
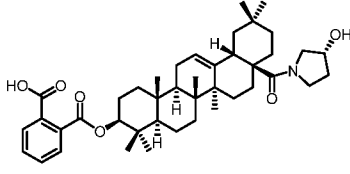
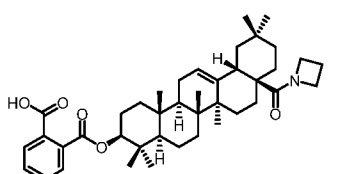
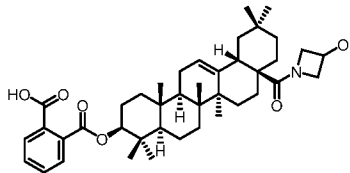
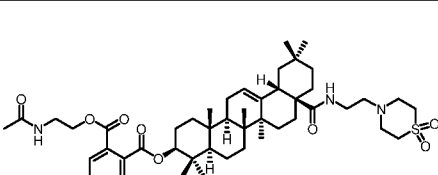
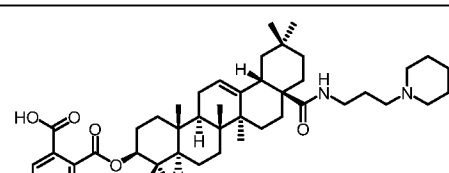
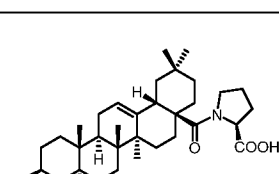
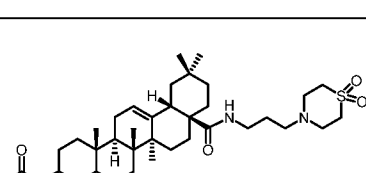
B-66		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-三甲基铵基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺二溴化物
B-67		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-68		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-69		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-70		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-71		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-72		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-73		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉

B-74		N-(3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
B-75		N-(3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-哌嗪
B-76		4-甲基-1-(3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-哌嗪
B-77		N-(3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-四氢吡咯
B-78		N-(3β-(2-(甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-79		N-(3β-(2-(异丙基氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-80		N-(3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-81		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)乙酯溴化物

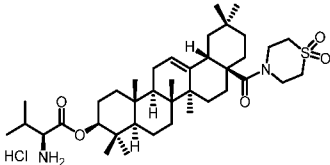
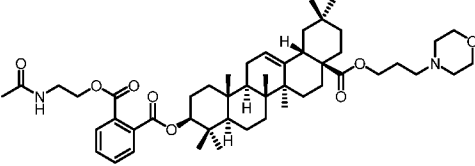
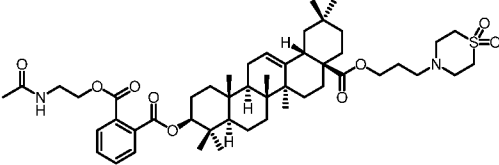
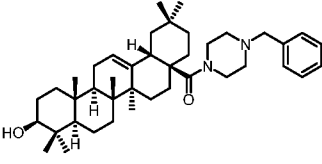
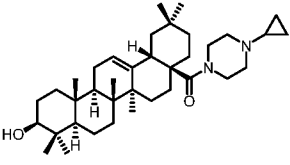
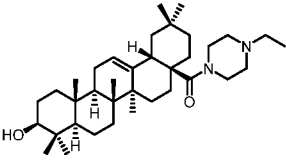
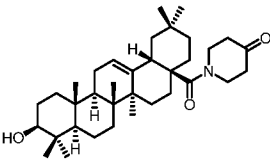
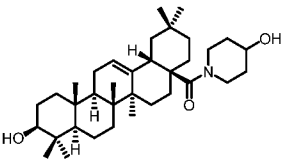
B-82		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)丙酯溴化物
B-83		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1,1-二氧化硫代-4-吗啉基)乙酯
B-84		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-二甲氨基乙酯
B-85		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
B-86		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯
B-87		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯
B-88		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
B-89		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯

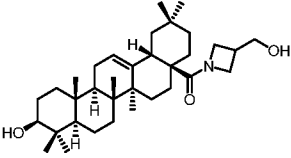
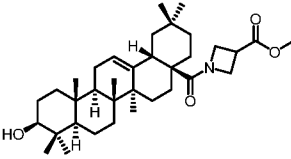
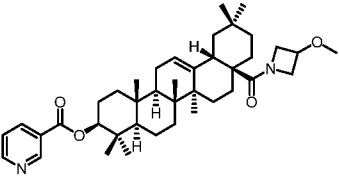
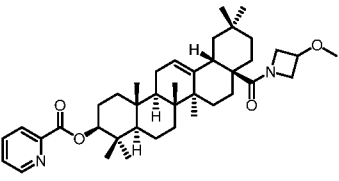
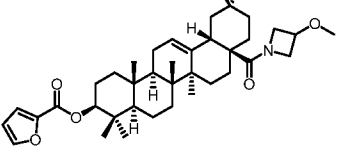
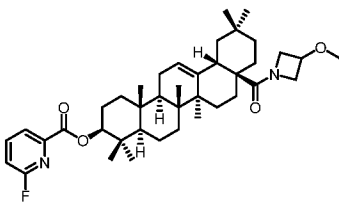
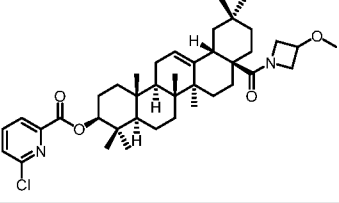
B-90		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(N,N-二羟乙基)氨基乙酯
B-91		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1-四氢吡咯基)丙酯
B-92		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-二甲氨基丙酯
B-93		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
B-94		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-三甲基铵基乙酯溴化物
B-95		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-三甲基铵基丙酯溴化物
B-96		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
B-97		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯

B-105		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-106		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吡咯啉
B-107		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羟基-吡咯啉
B-108		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-氨基-吡咯啉
B-109		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氨基-吡咯啉
B-110		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡咯啉
B-111		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羧基-吡咯啉
B-112		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-氮杂环丙烷

B-113		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯
B-114		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯
B-116		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吡丁啶
B-117		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啶
B-118		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-119		N-(3-(1-哌啶基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-120		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(2R)-羧基-四氢吡咯
B-121		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-乙酰氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

B-122		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)-3 β -(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-123		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)-3 β -(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-124		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)-3 β -(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺二盐酸盐
B-125		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺盐酸盐
B-126		3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙酯盐酸盐
B-127		N-(3 β -乙酰氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
B-128		N-(3 β -(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
B-129		N-(3 β -(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物

B-130		N-(3β-(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物盐酸盐
B-131		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(4-吗啉基)丙酯
B-132		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙酯
B-133		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-苄基-哌嗪
B-134		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-环丙基-哌嗪
B-135		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-乙基-哌嗪
B-136		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-氧代-哌啶
B-137		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-羟基-哌啶

B-138		N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羟甲基-吡啶
B-139		N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧甲酰基-吡啶
B-140		N-(3 β -(吡啶-3-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-141		N-(3 β -(吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-142		N-(3 β -(呋喃-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-143		N-(3 β -(6-氟吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-144		N-(3 β -(6-氯吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶

本发明的化合物也可作为药用盐使用。该盐可为下列酸中的至少一种的酸盐：半乳糖二酸、D-葡萄糖醛酸、甘油磷酸、马尿酸、羟乙磺酸、乳糖酸、马来酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、新戊酸、对苯二甲酸、硫氰酸、胆酸、正十二烷基硫酸、苯磺酸、柠檬酸、D-葡萄糖，乙醇酸、乳酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、磷酸、丙酸、盐酸、硫酸、酒石酸、琥珀酸、甲酸、氢碘酸、氢溴酸、甲烷磺酸、

烟酸、硝酸、乳清酸、草酸、苦味酸、L-焦谷氨酸、糖精酸、水杨酸、龙胆酸、对甲苯磺酸、戊酸、棕榈酸、癸二酸、硬脂酸、月桂酸、乙酸、己二酸、碳酸、苯磺酸、乙烷二磺酸、乙基琥珀酸、富马酸、3-羟基萘-2-甲酸、1-羟基萘-2-甲酸、油酸、十一碳烯酸、抗坏血酸、樟脑酸、樟脑磺酸、二氯乙酸、乙烷磺酸。另一方面，该盐也可以是本发明的化合物与金属（包括钠、钾、钙等）离子或药学上可接受的胺（包括乙二胺、氨丁三醇等）、铵离子或胆碱形成的盐。本发明的化合物也可以按酯、前药形式、N-氧化物或其溶剂化物组成药物组合物。

齐墩果酸可商业化购买。 δ -齐墩果酸的合成可参照文献方法（Org. Biomol. Chem., 2016, 14, 11154）进行，即首先参照文献方法制得 δ -齐墩果酸的苄酯，再经过常规的催化氢化脱苄反应即可制得 δ -齐墩果酸。 δ -齐墩果酸和齐墩果酸衍生物的合成可参照实施例的方法或改进的方法进行。

本发明提供了所述的式 I 或式 II 化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备具有增强 AMPK 磷酸化水平活性的 AMPK 激动剂中的应用。本发明的化合物对 AMPK 具有显著的激动活性，因而可用于制备具有增强 AMPK 磷酸化水平活性的 AMPK 激动剂。

本发明还提供了所述的式 I 或式 II 化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物中的用途。

其中，所述 AMPK 介导的疾病包括代谢性疾病、心脑血管疾病、炎症疾病、自身免疫性疾病、器官纤维化疾病、神经退行性疾病、病原体感染所致的继发性疾病、线粒体功能障碍或紊乱疾病或肿瘤。

所述 AMPK 介导的疾病，如代谢性疾病和心脑血管疾病，包括：如胰岛素抵抗、代谢综合征、1 型或 2 型糖尿病、高脂血症、肥胖症、动脉粥样硬化、心肌缺血、心肌梗死、心律失常、冠心病、高血压、心衰、心肌肥大、心肌炎、糖尿病并发症（包括糖尿病心肌病、糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变和糖尿病溃疡等）、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪肝、肝硬化、痛风、中风或脑梗死等。

所述 AMPK 介导的疾病，如炎症疾病、自身免疫性疾病、器官纤维化疾病、神经损伤性疾病或病原体感染所致的继发性疾病，包括：肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、肺气肿、闭塞性细支气管炎、特发性肺纤维化、囊性纤维化肺病、过敏性鼻炎、炎性肠病（如克罗恩病和溃疡性结肠炎）、多囊肾病、多囊卵巢综合征（PCOS）、白塞氏病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、脊柱关节炎、骨关节炎、滑膜炎、肌腱炎、血栓闭塞性脉管炎、静脉炎、间歇性跛行、瘢痕瘤、银屑病、鱼鳞癣、大疱性类天疱疮、皮炎、接触性皮炎、胰腺炎、慢性

肾炎、膀胱炎、脑膜炎、胃炎、败血症、坏疽性脓皮症、葡萄膜炎、帕金森病、阿尔茨海默病、 α -共核蛋白病、抑郁症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化病、纤维肌痛综合症、神经痛、唐氏综合征、哈勒沃登-施帕病、亨廷顿舞蹈病或威尔逊病等。

所述 AMPK 介导的疾病，如线粒体功能障碍和紊乱疾病，包括：肌无力、肌阵挛、运动不耐受、卡恩斯-赛尔综合征、慢性疲乏综合征、利氏综合征、线粒体肌病-脑病-高乳酸血症、中风综合征或中风样发作。同样，本发明的化合物也可用于治疗肌肉营养不良状态，例如，杜氏肌营养不良、贝壳肌营养不良或弗立德希氏共济失调。

所述 AMPK 介导的疾病，如肿瘤，包括：骨癌、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞系白血病、慢性淋巴细胞系白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤（松果体瘤）、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质细胞瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、纤维神经瘤、肉瘤、食道癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、前列腺癌、淋巴瘤、睾丸癌、间质细胞瘤、肺癌、肝癌、皮肤癌、恶性黑素瘤或基底细胞癌等。

本发明所述一种预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物组合物，其中含有治疗有效量的式 I 或式 II 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份和药学上可接受的辅料。可任意混合的辅料根据剂型、给药形式等可以改变。辅料的例子包括赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、香味剂、着色剂或甜味剂等。所述药物组合物可以是胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、软膏剂、栓剂或贴剂等制剂学上常规的制剂形式。

如果需要，本发明的式 I 或式 II 化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物可与一种或多种其他类型的预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物联合使用，包括但不限于以下几种联合用药的情形。

可选择与本发明的化合物联合使用的药物可以是一种或多种抗糖尿病药物，包括二甲双胍、磺酰脲类降糖药（如格列苯脲和格列美脲等）、葡萄糖苷酶抑制剂（如阿卡波糖和米格列醇等）、PPAR γ 激动剂（如吡格列酮和罗格列酮）、PPAR α/γ 双重激动剂、二肽基肽酶 IV（DPP-IV）抑制剂（如西格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀等）、格列奈类降糖药（如瑞格列奈和那格列奈等）、SGLT2 抑制剂（如坎格列净、达格列净、恩格列净、依格列净、鲁格列净和托格列净等）、葡萄糖激酶激动剂（如 HMS5552 等）、胰岛素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 类药

物（如埃塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、杜拉鲁肽、贝那鲁肽和阿必鲁肽等）、PTP1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、AMPK 激动剂、GPR40 激动剂或 GPR120 激动剂。

可选择与本发明的化合物联合使用的药物可以是一种或多种减肥药物，包括氯卡色林、奥利司他和胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 类药物（如埃塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、杜拉鲁肽、贝那鲁肽和阿必鲁肽等）等。

可选择与本发明的化合物联合使用的药物可以是一种或多种抗非酒精性脂肪性肝病药物，包括：AMPK 激动剂（如二甲双胍）、法尼酯 X 受体(FXR)激动剂（如奥贝胆酸、GS-9674、EDP-305 和 LJN452 等）、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 抑制剂（如 GS-0976 等）、凋亡信号调节激酶-1 (ASK1) 抑制剂（如 Selonsertib 等）、PPAR 激动剂（如 Elafibranor、Saroglitazar、IVA337 和 MSDC-0602K 等）、半胱天冬酶 (caspase) 抑制剂（如 Emricasan 等）、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 抑制剂（如 Aramchol 等）、长效胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂（如 Semaglutide 等）、顶端钠依赖性胆盐转运体(ASBT) 抑制剂（如 Volixibat 等）、血管粘附蛋白 1 (VAP-1) 抑制剂（如 BI 1467335 等）、CCR5R 阻断剂（如 Cenicriviroc 等）和甲状腺激素受体 β (THR- β) 激动剂（如 MGL-3196 等）等。

可选择与本发明的化合物联合使用的药物可以是一种或多种降血脂药物，包括烟酸、他汀类药物（如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、美伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗伐他汀和 pitavastatin）、胆固醇吸收抑制剂（如依折麦布等）、贝特类药物（如氯贝特、苯扎贝特、非诺贝特等）、PCSK9 抑制剂（如 Evolocumab 和 Alirocumab 等）、CETP 抑制剂（如 anacetrapib 等）、AMPK 激动剂和 ACC 抑制剂（如 GS-0976 等）等。

本发明的式 I 或式 II 化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物的用量可根据患者年龄、体重、症状和给药途径等而适当改变。当对成人(约 60 kg)给药时，式 I 或式 II 化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物的给药剂量是 1 mg~1000 mg/次，优选 5 mg~500 mg/次，更优选 10 mg~60 mg/次，每天给药 1~3 次。也可根据疾病程度的不同和剂型的不同而偏离此剂量范围。

有益效果：与现有技术相比，本发明具有如下优点：

(1) 本发明的新型齐墩果酸和 δ -齐墩果酸的衍生物具有强效的 AMPK 激动活性，且其活性显著优于公认的 AMPK 激动剂 AICAR。

(2) 与先导化合物 δ -齐墩果酸和齐墩果酸相比，本发明的新型五环三萜类化合物具有更好的口服生物利用度等药代动力学性质。

(3) 与现有的 AMPK 激动剂 AICAR（因毒副作用大而终止了临床试验）和

MK-8722（可导致不可逆性心肌肥厚副作用）相比，本发明的新型五环三萜类化合物具有非常好的安全性。

（4）本发明的新型五环三萜类化合物作为 AMPK 激动剂，比现有的 AMPK 激动剂具有成本低廉、易于制备及潜在的副作用小等优点，其即可单独使用，也可与一种或多种其他类型的预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物联合使用，有望成为新型预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物。

附图说明

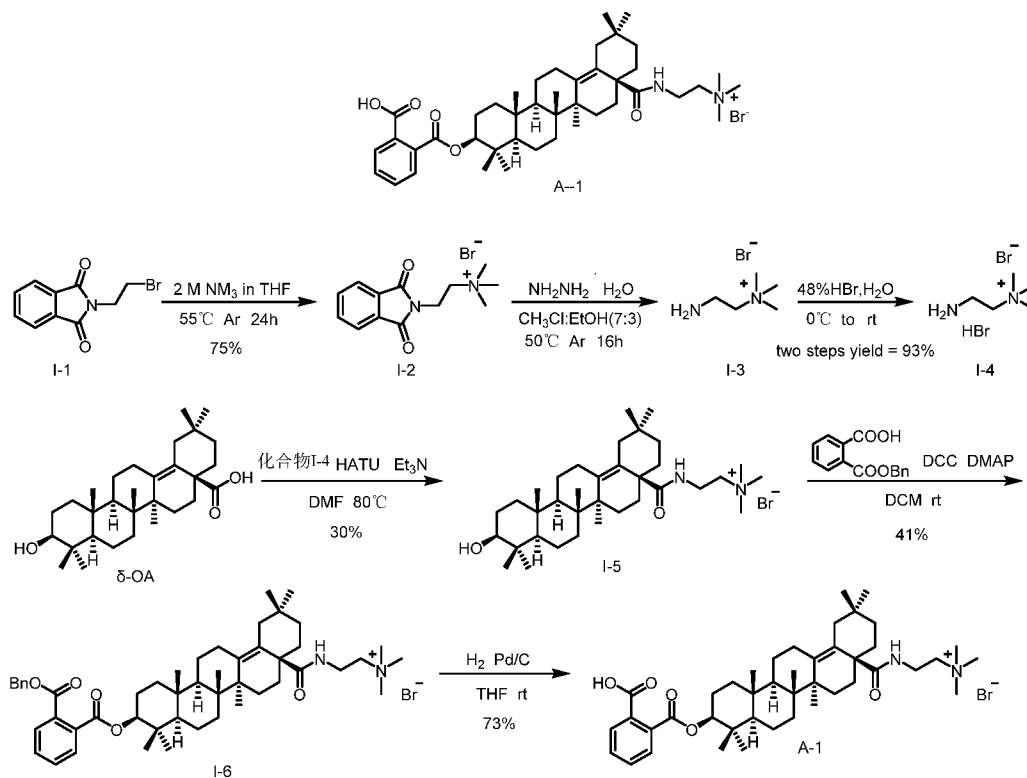
图 1 为部分化合物对 Huh-7 细胞 AMPK 下游信号通路的影响图（Western Blot 检测）。

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，并不是用来限制本发明的范围。在不背离本发明的精神和范围的前提下，可以对本发明进行各种变化和修饰。

实施例 1

(2-(三甲基铵基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物（化合物 A-1）



取化合物 I-1（1.27 g，5.0 mmol）置于史莱克管中，加入三甲胺的四氢呋喃溶液（20 mL，40 mmol），氩气氛围下，55°C 加热反应 24 小时。反应完毕后，用二氯甲烷将反应管中的混合物移至茄形瓶中，减压浓缩，残渣抽滤，滤饼用二氯甲烷（5 mL $\times$ 3）洗涤，得化合物 I-2（白色固体，1.166 g，产率 75%）。

取化合物 I-2 (1.166 g, 3.723 mmol) 悬浮于三氯甲烷和乙醇 (20 mL, v:v = 7:3) 的混合溶液中, 冷却至 0℃ 后加入水合肼 (340 μ L), 氩气氛围下, 50℃ 加热回流反应 12 小时。反应完毕后, 反应液抽滤, 滤饼用三氯甲烷和乙醇 (5 mL $\times$ 3, v:v = 8.5:1.5) 的混合溶剂洗涤, 滤液浓缩, 干燥, 得到化合物 I-3 的粗品直接用于下一步反应。

将上步得到化合物 I-3 的粗品溶于去离子水 (2 mL) 中, 冷却至 0℃, 加入氢溴酸水溶液 (2 mL, 48%), 0℃ 下搅拌 1 小时。反应液中加入甲苯和甲醇 (5 mL, v:v = 4.5:0.5) 的混合溶剂, 与 45℃ 下减压浓缩, 此操作重复两次后大量白色固体析出, 抽滤, 滤饼用去离子水 (1 mL $\times$ 2) 洗涤。滤液继续加入甲苯和甲醇 (5 mL, v:v = 4.5:0.5) 的混合溶剂, 与 45℃ 下减压浓缩直至除去绝大部分溶剂, 加入乙腈 (5 mL) 打浆, 抽滤, 滤饼用少量甲醇 (1 mL) 洗涤, 干燥, 得化合物 I-4 (白色固体, 915 mg, 两步产率 93%): ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 9H).

取 δ -齐墩果酸 (δ -OA, 100 mg, 0.219 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (122 μ L, 0.876 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU, 108 mg, 0.284 mmol), 反应 1 小时后加入化合物 I-4 (58 mg, 0.219 mmol), 反应液升温至 50℃。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和去离子水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 去离子水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 纯化, 得化合物 I-5 (白色固体, 41 mg, 产率 30%)。

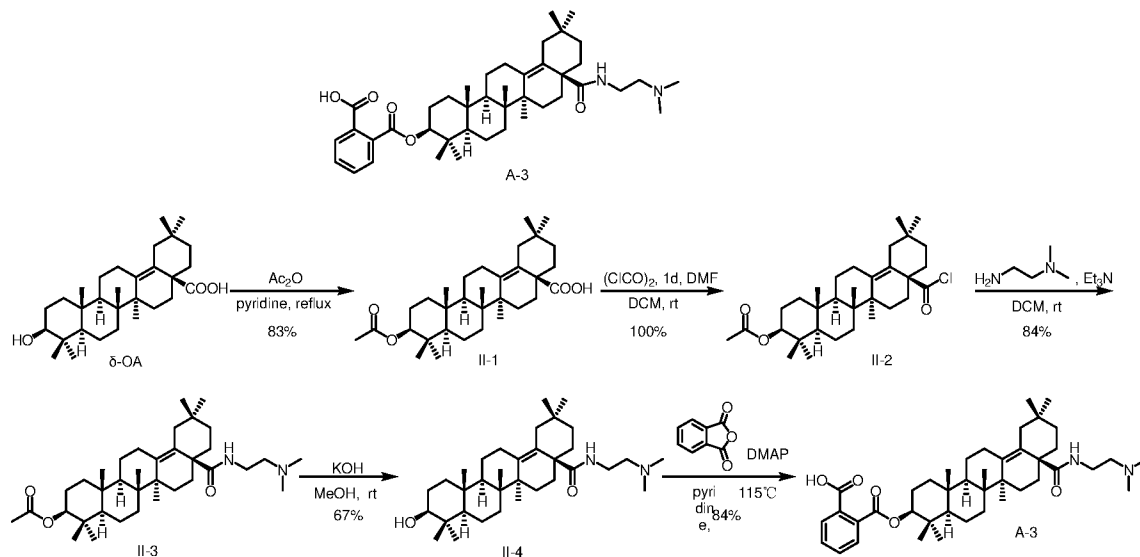
取化合物 I-5 (175 mg, 0.281 mmol) 悬浮于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (DCC, 232 mg, 1.124 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 34 mg, 0.281 mmol) 和邻苯二甲酸单苄酯 (86 mg, 0.337 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用去离子水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 I-6 (白色固体, 100 mg, 产率 41%)。

取化合物 I-6 (100 mg, 0.116 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (10 mg), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后, 过滤硅藻土, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 纯化, 得化合物 A-1 (白色固体, 66 mg, 产率 73%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 3.12 (s, 9H), 2.81 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.17 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

ESI-MS: m/z 689.6 $[M-Br]^+$ 。

实施例 2

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-3)



取 δ -齐墩果酸 (5 g, 0.011 mol) 溶于无水吡啶 (35 mL) 中, 搅拌下缓慢滴加醋酸酐 (4 mL), 滴加完毕后加热回流反应 1 小时。TLC 检测反应完全后, 反应液冷却至室温, 将其滴入冰水 (20 mL $\times$ 2) 中, 析出大量白色固体, 抽滤, 滤饼用水洗 (10 mL $\times$ 3), 正己烷洗 (10 mL $\times$ 3), 真空干燥, 乙醇重结晶, 得化合物 II-1 (白色固体, 4.52 g, 产率 83%)。

取化合物 II-1 (150 mg, 0.30 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下缓慢滴加草酰氯 (130 μ L, 1.50 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴), 室温反应 3 小时。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 得化合物 II-2 (黄色固体, 155 mg, 产率 100%)。

将 N,N-二甲基乙二胺 (66 μ L, 0.60 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下缓慢滴加化合物 II-2 (155 mg, 0.30 mmol) 的无水二氯甲烷 (5 mL) 溶液和三乙胺 (84 μ L, 0.60 mmol), 室温反应 5 小时。TLC 检测反应完全后, 加入二氯甲烷 (10 mL) 稀释反应液, 反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL $\times$ 3)、水 (10 mL $\times$ 3) 和饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 II-3 (白色固体, 143 mg, 产率 84%)。

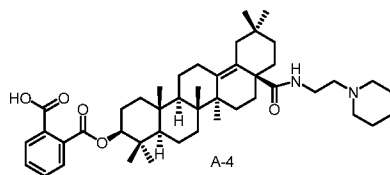
将化合物 II-3 (141 mg, 0.248 mmol) 悬浮于甲醇 (10 mL) 中, 加入氢氧化钾 (140 mg, 2.48 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 反应液冷却

至室温，减压蒸除溶剂，残余物用乙酸乙酯（20 mL）和水（20 mL）处理，有机相依次用水（20 mL × 3）和饱和食盐水（20 mL × 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化，得化合物 II-4（白色固体，87 mg，产率 67%）。

将化合物 II-4（87 mg，0.165 mmol）溶于无水吡啶（10 mL）中，加入邻苯二甲酸酐（245 mg，1.65 mmol）和 4-二甲氨基吡啶（20 mg，0.165 mmol），反应液升温至 115℃ 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后，加入二氯甲烷（20 mL）稀释反应液，反应液依次用 1N 稀盐酸（10 mL × 3）和水（10 mL × 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化，得化合物 A-3（白色固体，93 mg，产率 84%）：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 2H), 6.72 – 6.50 (m, 1H), 4.82 – 4.59 (m, 1H), 3.77 – 3.43 (m, 2H), 3.07 – 2.83 (m, 2H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.41 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.18 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 673.3 [M-H]⁻。

实施例 3

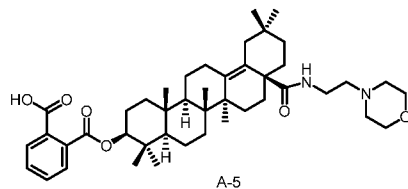
N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺（化合物 A-4）



参照实施例 2 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)哌啶，制得化合物 A-4：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 6.77 – 6.64 (m, 1H), 4.78 – 4.59 (m, 1H), 3.75 – 3.46 (m, 2H), 3.08 – 2.67 (m, 7H), 2.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 715.5 [M+H]⁺。

实施例 4

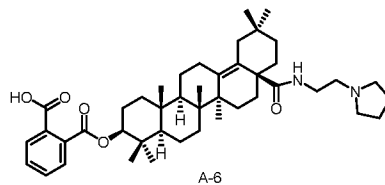
N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺（化合物 A-5）



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 4-(2-氨基乙基)吗啉, 制得化合物 A-5: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 6.57 – 6.46 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.57 – 3.38 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.45 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 715.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 5

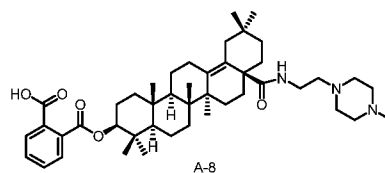
N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-6)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 制得化合物 A-6: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 19.0, 7.3$ Hz, 2H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 3.72 – 3.54 (m, 2H), 3.26 – 3.08 (m, 4H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 699.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 6

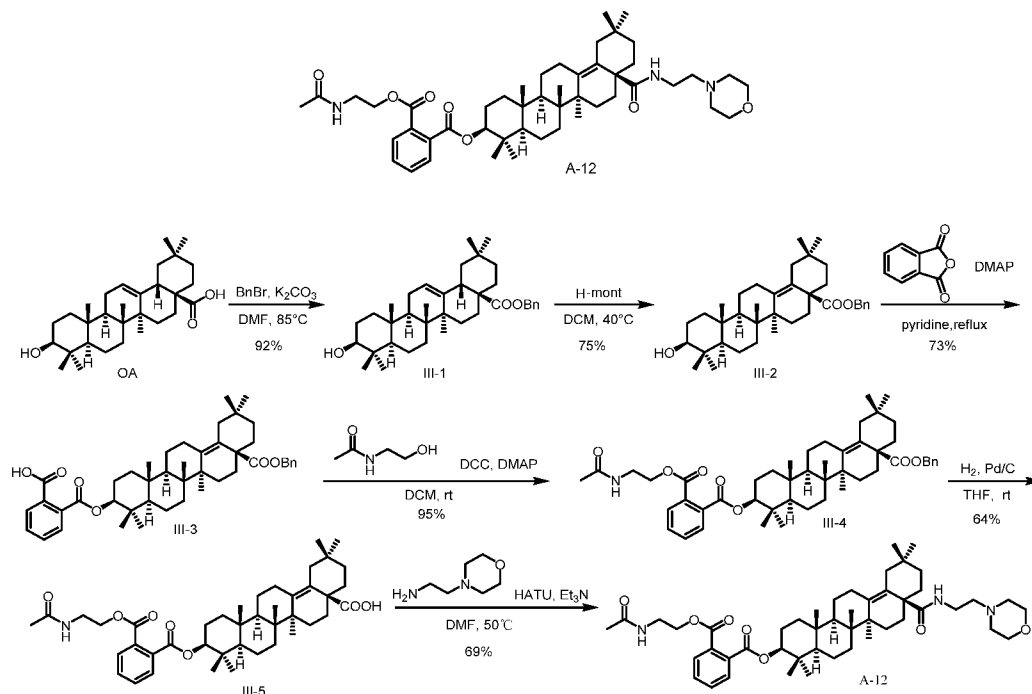
N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-8)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 A-8: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 2H), 6.46 – 6.36 (m, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 1H), 3.54 – 3.30 (m, 2H), 3.04 – 2.80 (m, 4H), 2.73 (s, 5H), 2.57 (s, 5H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 730.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 7

N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-12)



取齐墩果酸 (OA, 20 g, 0.044 mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (200 mL) 中, 加入碳酸钾 (6 g, 0.044 mol), 搅拌下缓慢滴加溴化苄 (8 mL, 0.044 mol), 滴加完毕后将反应液升温至 85°C, 反应 10 小时。TLC 检测反应完全后, 趁热抽滤, 滤饼用热的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 滤液冷却至室温后滴入冰水 (100 mL $\times$ 2) 中, 析出大量白色固体, 抽滤, 滤饼用水洗 (50 mL $\times$ 3), 正己烷洗 (50 mL $\times$ 3), 真空干燥, 得化合物 III-1 (白色固体, 22.02 g, 产率 92%)。

取化合物 III-1 (22 g, 0.040 mol) 溶于二氯甲烷 (200 mL) 中, 加入质子化蒙脱土 (44 g), 将反应液升温至 40°C, 反应 8 小时。TLC 检测反应完全后, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 纯化, 得化合物 III-2 (白色固体, 16.52 g, 产率 75%)。

将化合物 III-2 (1 g, 1.829 mmol) 溶于无水吡啶 (10 mL) 中, 加入邻苯二甲酸酐 (2.708 g, 18.29 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (223 mg, 1.829 mmol), 反应液升温至 115°C 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释反应液, 反应液依次用 1N 稀盐酸 (10 mL $\times$ 3) 和水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 III-3 (白色固体, 925 mg, 产率 73%)。

取化合物 III-3 (150 mg, 0.216 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (134 mg, 0.647 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (27 mg,

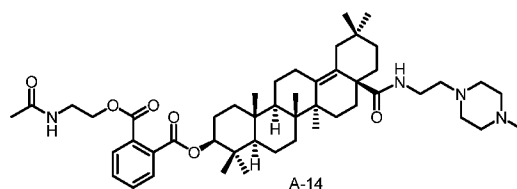
0.216 mmol) 和 N-乙酰乙醇胺 (30 μ L, 0.324 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化, 得化合物 III-4 (白色固体, 159 mg, 产率 95%)。

取化合物 III-4 (159 mg, 0.204 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (16 mg), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后, 过滤硅藻土, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 纯化, 得化合物 III-5 (白色固体, 90 mg, 产率 64%)

取化合物 III-5 (100 mg, 0.145 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 加入三乙胺 (40 μ L, 0.290 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (72 mg, 0.188 mmol), 反应 1 小时后加入 N-(2-氨基乙基)吗啉 (23 μ L, 0.174 mmol), 反应液升温至 50 $^{\circ}$ C。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 A-12 (白色固体, 80 mg, 产率 69%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 6.60 – 6.49 (m, 1H), 6.49 – 6.36 (m, 1H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.56 (m, 6H), 3.47 – 3.25 (m, 2H), 2.86 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.53 – 2.33 (m, 8H), 2.03 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 824.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 8

N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-14)

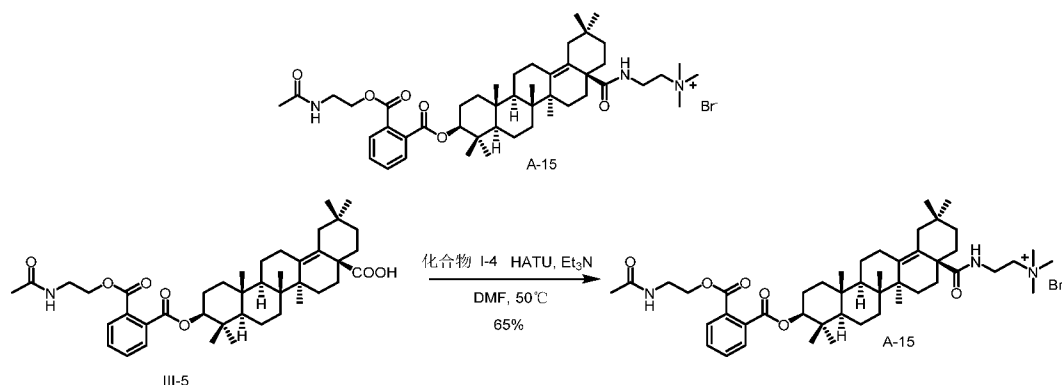


参照实施例 7 的方法, 将 4-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 A-14: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 6.58 – 6.48 (m, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.73 – 3.55 (m, 2H), 3.43 – 3.21 (m, 2H), 2.85 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 6H), 2.51 – 2.42 (m, 4H), 2.42 – 2.38 (m,

1H), 2.36 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 815.7 $[M+H]^+$ 。

实施例 9

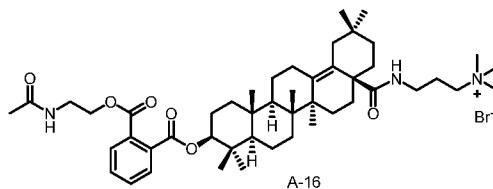
N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物 (化合物 A-15)

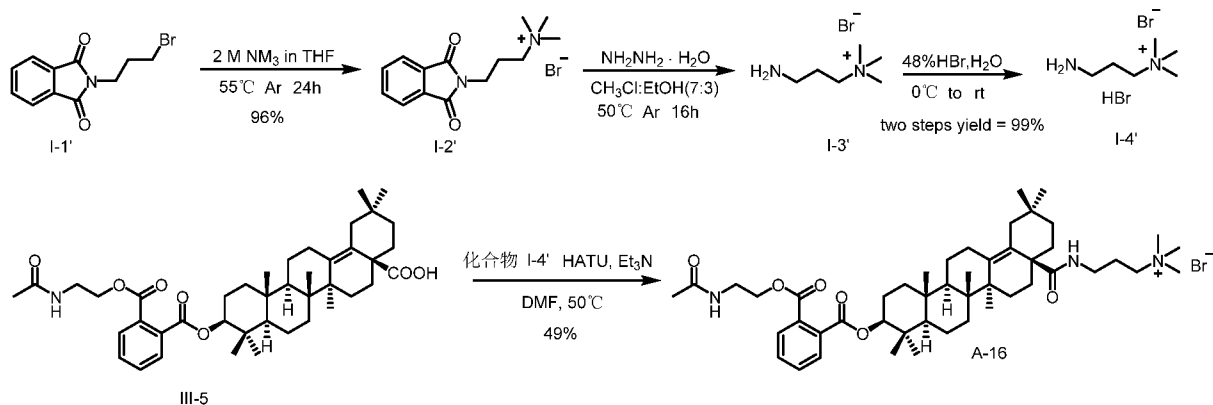


参照实施例 7 的方法制得化合物 III-5, 取化合物 III-5 (100 mg, 0.145 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (80 μ L, 0.580 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (72 mg, 0.188 mmol), 反应 1 小时后加入化合物 I-4 (60 mg, 0.174 mmol) (由实施例 1 制得), 反应液升温至 50°C。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和去离子水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 去离子水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 A-15 (白色固体, 80 mg, 产率 65%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 – 7.98 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 3.59 – 3.45 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 4H), 3.13 (s, 9H), 2.91 – 2.72 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.18 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (s, 12H), 0.86 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 774.6 $[M-\text{Br}]^+$ 。

实施例 10

N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物 (化合物 A-16)

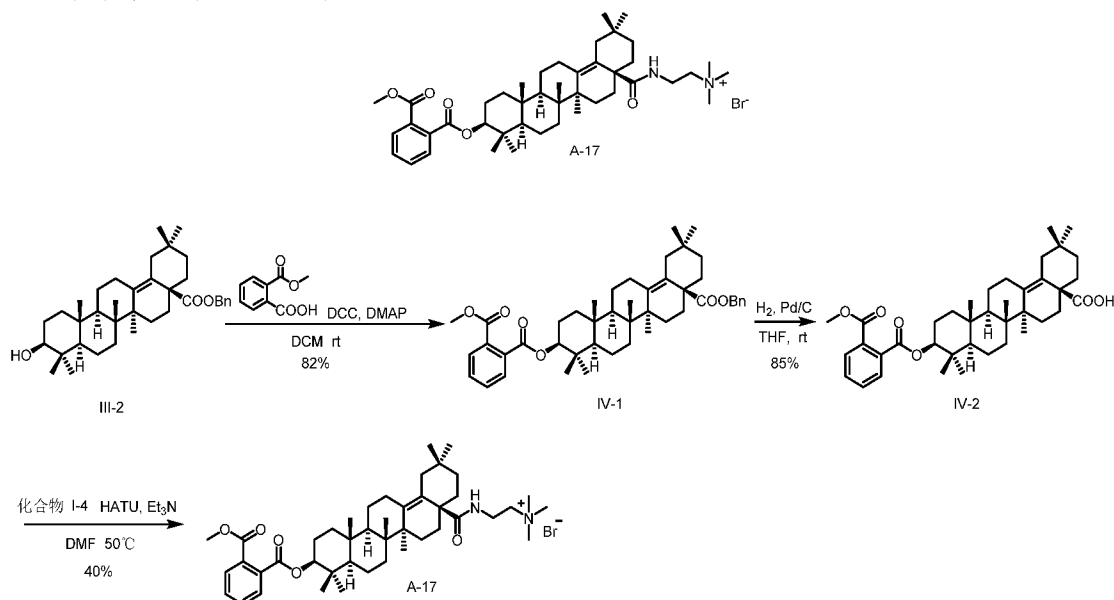




参照实施例 1 的方法, 将化合物 I-1 替换成 I-1', 制得化合物 I-4'。再参照实施例 9 的方法, 将化合物 I-4 替换成 I-4', 制得化合物 A-16: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 – 7.96 (m, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.04 – 6.88 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 3.04 (s, 9H), 2.79 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.90 (s, 12H), 0.83 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 788.6 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 。

实施例 11

N-(2-(三甲基铵基)乙基) -3 β -(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物 (化合物 A-17)



参照实施例 7 的方法制得化合物 III-2, 取化合物 III-2 (150 mg, 0.274 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (170 mg, 0.823 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (34 mg, 0.274 mmol) 和邻苯二甲酸单甲酯 (54 mg,

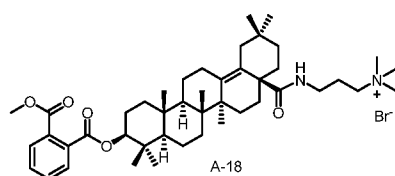
0.302 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 纯化, 得化合物 IV-1 (白色固体, 159 mg, 产率 82%)。

取化合物 IV-1 (159 mg, 0.224 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (20 mg), 氢气氛围下室温搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 过滤硅藻土, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 纯化, 得化合物 IV-2 (白色固体, 118 mg, 产率 85%)。

取化合物 IV-2 (150 mg, 0.242 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (135 μ L, 0.970 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (120 mg, 0.315 mmol), 反应 1 小时后加入化合物 I-4 (128 mg, 0.485 mmol), 反应液升温至 50 $^{\circ}$ C。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和去离子水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 去离子水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 A-17 (白色固体, 77 mg, 产率 40%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 – 7.64 (m, 4H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 – 3.45 (m, 2H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 3.13 (s, 9H), 2.83 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 703.6 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 。

实施例 12

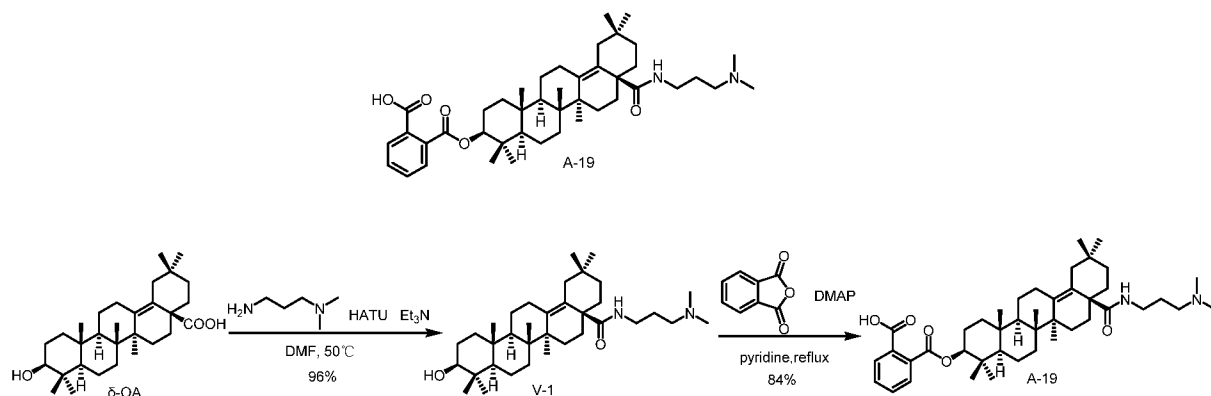
N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3 β -(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物 (化合物 A-18)



参照实施例 11 的方法, 将化合物 I-4 替换成 I-4', 制得化合物 A-18: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 – 7.63 (m, 4H), 7.02 – 6.89 (m, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 9H), 2.81 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 12H), 0.86 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 717.7 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 。

实施例 13

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-19)

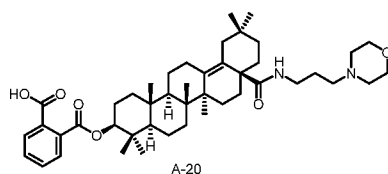


取 δ -齐墩果酸 (δ -OA, 100 mg, 0.219 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (122 μ L, 0.876 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (108 mg, 0.285 mmol), 反应 1 小时后加入 3-二甲氨基丙胺 (55 μ L, 0.438 mmol), 反应液升温至 50°C。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 V-1 (白色固体, 113 mg, 产率 96%)。

将化合物 V-1 (113 mg, 0.209 mmol) 溶于无水吡啶 (8 mL) 中, 加入邻苯二甲酸酐 (309 mg, 2.09 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (26 mg, 0.209 mmol), 反应液升温至 115°C 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释反应液, 反应液依次用 1N 稀盐酸 (10 mL $\times$ 3) 和水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 A-19 (白色固体, 121 mg, 产率 84%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 6.36 – 6.27 (m, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 1H), 3.46 – 3.18 (m, 2H), 2.91 – 2.72 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.43 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 689.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 14

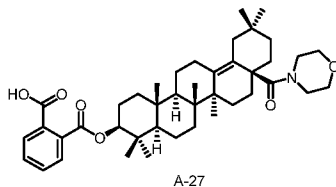
N-(3-(4-吗啉基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-20)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 N-(3-氨丙基)吗啉, 制得化合物 A-20: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 6.40 – 6.25 (m, 1H), 4.79 – 4.66 (m, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 4H), 3.50 – 3.22 (m, 2H), 3.21 – 3.04 (m, 2H), 3.04 – 2.88 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 0.73 (s, 3H).

实施例 15

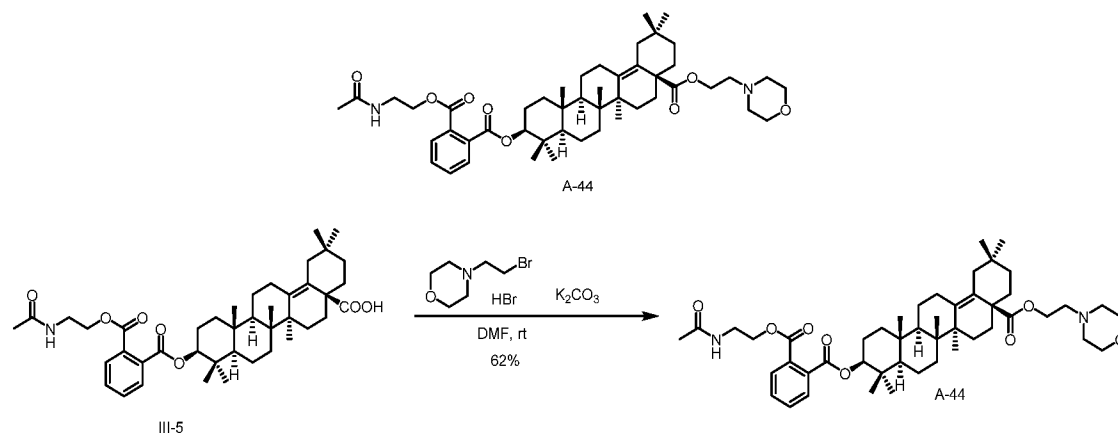
N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吗啉 (化合物 A-27)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成吗啉, 制得化合物 A-27: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 2H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.63 (s, 4H), 2.77 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 672.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 16

3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯 (化合物 A-44)

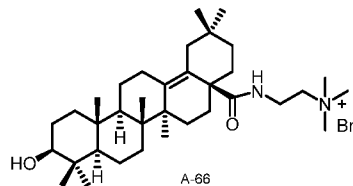


参照实施例 7 的方法制得化合物 III-5, 取化合物 III-5 (120 mg, 0.174 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 4-(2-溴乙基)吗啉氢溴酸盐 (57 mg, 0.208 mmol) 和碳酸钾 (70 mg, 0.522 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (20 mL) 和 (10 mL) 处理反应液, 水层用乙酸乙酯 (10 mL)

萃取，合并有机相，水（10 mL × 2）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化，得化合物 A-44（白色固体，87 mg，产率 62%）：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 2H), 6.64 – 6.47 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.30 – 4.13 (m, 2H), 3.77 – 3.55 (m, 6H), 2.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 4H), 2.42 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 825.6 [M+Na]⁺。

实施例 17

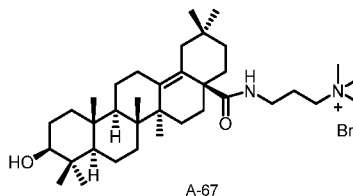
N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物（化合物 A-66）



参照实施例 1 的方法制得化合物 A-66：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.16 – 7.03 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.59 – 3.41 (m, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 541.5 [M-Br]⁺。

实施例 18

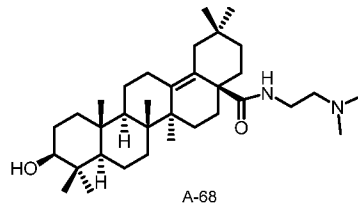
N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物（化合物 A-67）



参照实施例 1 的方法，将化合物 I-4 替换成 I-4'，制得化合物 A-67：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.00 – 6.89 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 9H), 2.79 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 555.5 [M-Br]⁺。

实施例 19

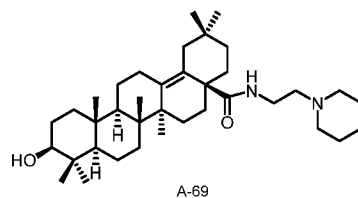
N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺（化合物 A-68）



参照实施例 2 的方法制得化合物 A-68: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.45 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.45 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.54 – 2.31 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 527.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 20

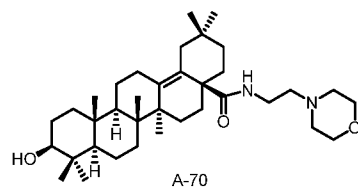
N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-69)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)哌啶, 制得化合物 A-69: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.71 – 6.26 (m, 1H), 3.47 – 3.32 (m, 1H), 3.32 – 3.16 (m, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 1H), 2.55 – 2.22 (m, 8H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 567.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 21

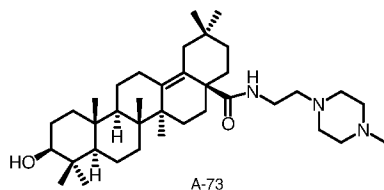
N-(2-(4-吗啉烷基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-70)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 4-(2-氨基乙基)吗啉, 制得化合物 A-70: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 – 6.40 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 3.45 – 3.29 (m, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.55 – 2.31 (m, 8H), 1.19 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 569.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 22

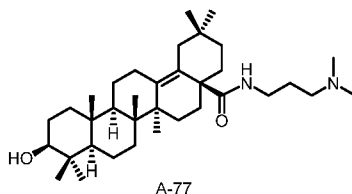
N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-73)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 A-73: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.53 – 6.44 (m, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 1H), 3.34 – 3.18 (m, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.64 – 2.33 (m, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 582.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 23

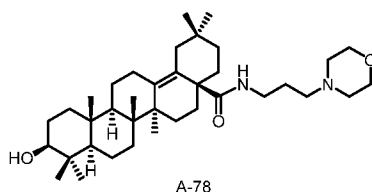
N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺(化合物 A-77)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 3-二甲氨基丙胺, 制得化合物 A-77: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.24 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.46 – 3.32 (m, 1H), 3.29 – 3.11 (m, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 541.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 24

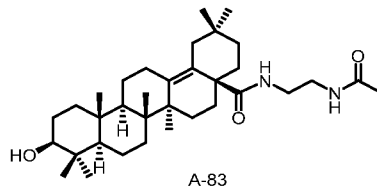
N-(3-(4-吗啉烷基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺(化合物 A-78)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-(3-氨丙基)吗啉, 制得化合物 A-78: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.43 – 3.28 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.53 – 2.30 (m, 8H), 1.19 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 583.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 25

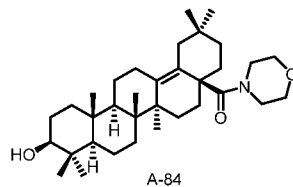
N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺(化合物 A-83)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-乙酰基乙二胺, 制得化合物 A-83: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.49 – 6.35 (m, 1H), 6.34 – 6.17 (m, 1H), 3.55 – 3.28 (m, 4H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 539.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 26

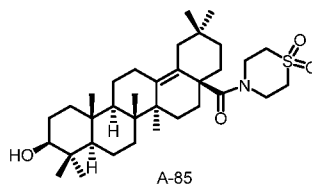
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吗啉 (化合物 A-84)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成吗啉, 制得化合物 A-84: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.01 – 3.69 (m, 4H), 3.68 – 3.52 (m, 4H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.54 – 2.38 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 548.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 27

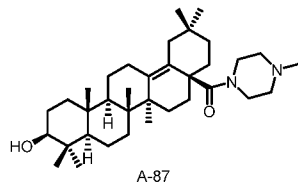
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 A-85)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成吗啉硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 A-85: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.38 – 4.12 (m, 4H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 4H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 572.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 28

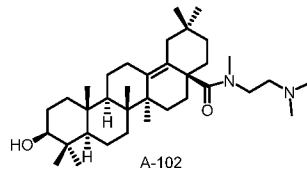
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-4-甲基哌嗪 (化合物 A-87)



参照实施例 2 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-甲基哌嗪，制得化合物 A-87：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.01 – 3.58 (m, 4H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.54 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 539.5 [M+H]⁺。

实施例 29

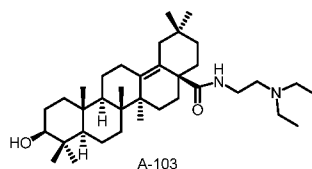
N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺（化合物 A-102）



参照实施例 2 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N,N,N'-三甲基乙二胺，制得化合物 A-102：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.57 – 2.36 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 541.5 [M+H]⁺。

实施例 30

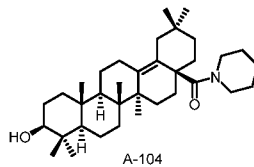
N-(2-(二乙基氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺（化合物 A-103）



参照实施例 2 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N,N-二乙基乙二胺，制得化合物 A-103：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.54 – 6.29 (m, 1H), 3.50 – 3.32 (m, 1H), 3.31 – 3.06 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.60 – 2.32 (m, 8H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 555.4 [M+H]⁺。

实施例 31

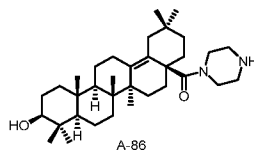
N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌啶（化合物 A-104）



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成哌啶, 制得化合物 A-104:
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.88 – 3.54 (m, 4H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ESI-MS: m/z 546.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 32

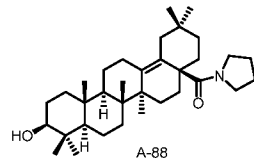
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌嗪 (化合物 A-86)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成哌嗪, 制得化合物 A-86:
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.87 – 3.64 (m, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 3H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 6H), 0.77 (s, 6H). ESI-MS: m/z 525.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 33

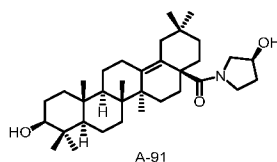
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-四氢吡咯 (化合物 A-88)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成四氢吡咯, 制得化合物 A-88:
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.66 – 3.49 (m, 4H), 3.21 (dd, $J = 10.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 532.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 34

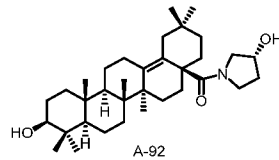
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯 (化合物 A-91)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成(S)-3-吡咯烷醇, 制得化合物 A-91: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.29 (s, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 3.91 – 3.72 (m, 1H), 3.73 – 3.54 (m, 3H), 3.22 (dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 526.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 35

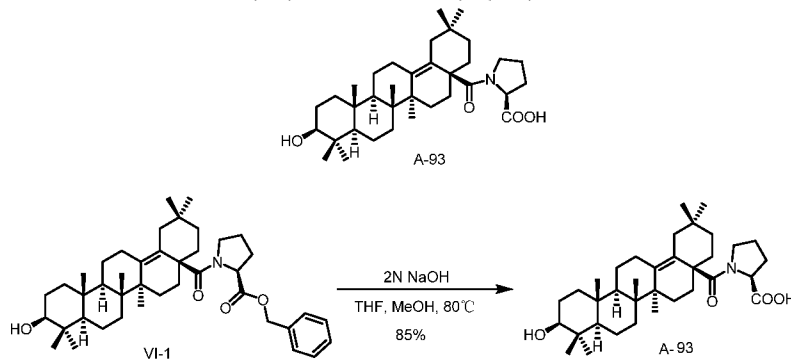
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯(化合物 A-92)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成(R)-3-吡咯烷醇, 制得化合物 A-92: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.50 – 4.34 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.30 – 3.12 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 526.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 36

N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(2R)-羧基-四氢吡咯(化合物 A-93)



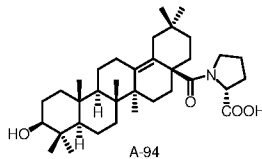
参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 D-脯氨酸苄酯盐酸盐, 制得化合物 VI-1。

取化合物 VI-1 (120 mg, 0.186 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 和甲醇 (1 mL) 的混合溶液中, 加入 2N 氢氧化钠溶液 (1 mL), 80°C 下反应 2 小时。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 用 1N 盐酸溶液调节 pH 至弱酸性, 二氯甲烷萃取 (5 mL $\times$ 2), 水洗 (5 mL $\times$ 2) 有机相, 饱和食盐水洗涤 (5 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷和乙腈的混合溶剂 (5.5 mL, v: v = 10: 1) 于超声中处理, 析出白色固体, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷和乙腈的混合溶剂 (5.5 mL, v: v = 10: 1) 洗涤两次, 红外下干燥, 得化合物 A-93 (白色固体,

88 mg, 产率 85%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (q, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.94 – 3.79 (m, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 15.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.53 – 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 552.4 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 37

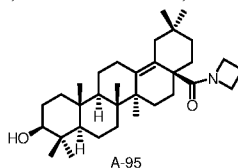
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(2S)-羧基-四氢吡咯 (化合物 A-94)



参照实施例 36 的方法, 将 D-脯氨酸苄酯盐酸盐替换成 L-脯氨酸苄酯盐酸盐, 制得化合物 A-94: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.77 – 4.62 (m, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.56 (m, 1H), 3.34 – 3.18 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 576.53 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 38

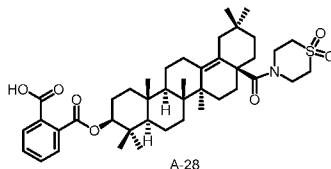
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吡啶 (化合物 A-95)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成杂氮环丁烷, 制得化合物 A-95: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.48 – 3.89 (m, 4H), 3.30 – 3.14 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 518.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 39

N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 A-28)

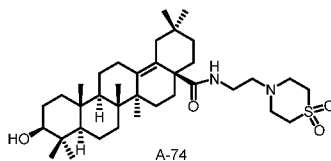


参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 A-28: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.37 – 4.12 (m, 4H), 3.08 – 2.92 (m,

4H), 2.77 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 720.5 $[M-H]^-$.

实施例 40

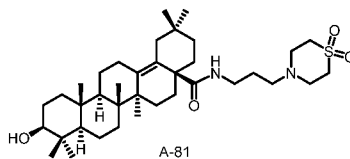
N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺(化合物 A-74)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 A-74: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.27 – 6.11 (m, 1H), 3.48 – 3.29 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 3.13 – 2.91 (m, 8H), 2.82 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 615.5 $[M-H]^-$.

实施例 41

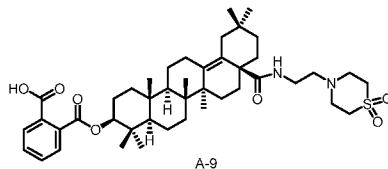
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺(化合物 A-81)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 A-81: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 – 5.95 (m, 1H), 3.38 – 3.17 (m, 3H), 3.12 – 2.90 (m, 8H), 2.81 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.59 – 2.32 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 629.5 $[M-H]^-$.

实施例 42

N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺(化合物 A-9)

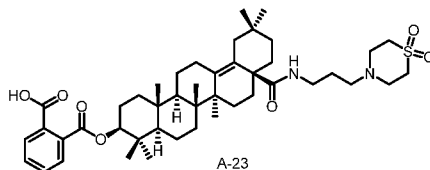


参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 A-9: 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.20 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 6.63 – 6.52 (m, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 3.29 –

3.15 (m, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 4H), 2.98 – 2.87 (m, 4H), 2.83 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.47 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.24 – 1.17 (m, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 763.6 $[M-H]^-$.

实施例 43

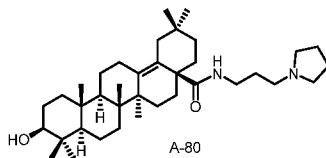
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-23)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 A-23: ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 4.80 – 4.67 (m, 1H), 3.42 – 3.23 (m, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 4H), 3.07 – 2.97 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.64 – 2.49 (m, 3H), 2.31 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ESI-MS: m/z 777.6 $[M-H]^-$.

实施例 44

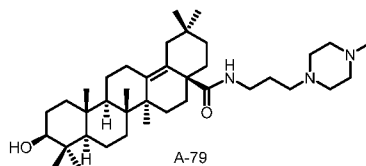
N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-80)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 1-(3-氨基丙基)吡咯烷, 制得化合物 A-80: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.22 – 6.12 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.61 – 2.37 (m, 8H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 567.5 $[M+H]^+$.

实施例 45

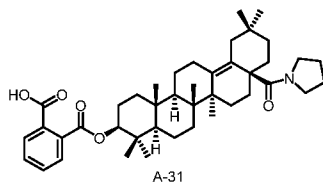
N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-79)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 A-79: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.09 – 5.96 (m, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.86 – 2.72 (m, 1H), 2.65 – 2.31 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 2.02 – 1.79 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.88 (s, 6H), 0.76 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 596.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 46

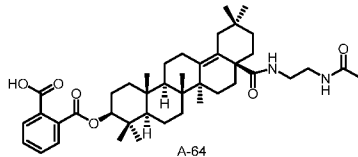
N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺)四氢吡咯 (化合物 A-31)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成四氢吡咯, 制得化合物 A-31: ^1H NMR (300 MHz, $\text{methanol-}d_4$) δ 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 2H), 4.80 – 4.70 (m, 1H), 3.81 – 3.44 (m, 4H), 2.86 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.95 (s, 6H), 0.85 (s, 3H). ESI-MS: m/z 656.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 47

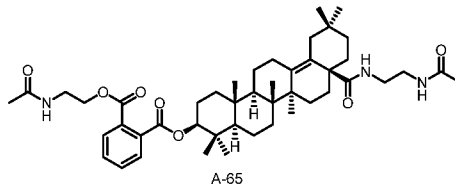
N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-64)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 N-乙酰基乙二胺, 制得化合物 A-64: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 6.62 – 6.45 (m, 1H), 6.38 – 6.21 (m, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 1H), 3.57 – 3.20 (m, 4H), 2.82 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 12H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 687.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 48

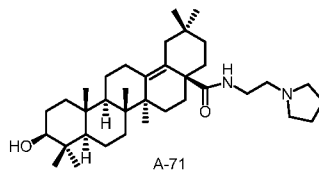
N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-65)



参照实施例 7 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 N-乙酰基乙二胺, 制得化合物 A-65: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.60 – 6.47 (m, 1H), 6.43 – 6.34 (m, 1H), 6.33 – 6.23 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.49 – 3.26 (m, 4H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.48 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 796.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 49

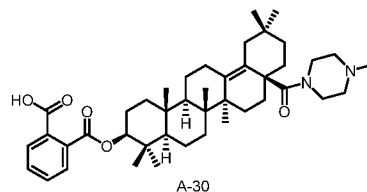
N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-71)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 制得化合物 A-71: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.59 – 6.45 (m, 1H), 3.46 – 3.17 (m, 3H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 2.60 – 2.30 (m, 7H), 1.18 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 553.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 50

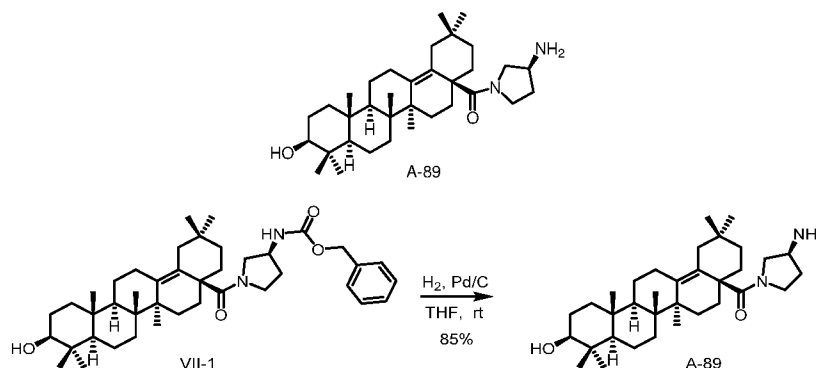
1-甲基-4-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺)哌嗪 (化合物 A-30)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-甲基哌嗪, 制得化合物 A-30: ^1H NMR (300 MHz, $\text{methanol-}d_4$) δ 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 10.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.28 – 3.84 (m, 4H), 3.28 – 3.12 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ESI-MS: m/z 687.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 51

N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3S)-氨基-四氢吡咯(化合物 A-89)

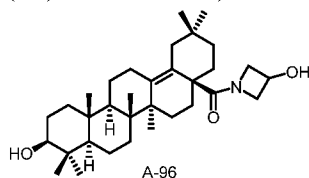


参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成(S)-3-N-苄氧羰基氨基吡咯烷, 制得化合物 VII-1。

取化合物 VII-1 (200 mg, 0.303 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (20 mg), 氢气氛围下室温搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 过滤硅藻土, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 纯化, 得化合物 A-89 (白色固体, 135 mg, 产率 85%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.51 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.24 (td, $J = 10.6, 5.9$ Hz, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.04 (dt, $J = 12.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 525.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 52

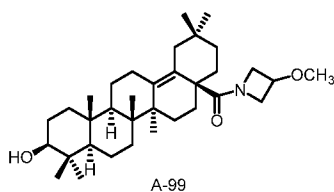
N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-羟基-吡丁啉(化合物 A-96)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成氮杂环丁烷-3-醇, 制得化合物 A-96: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.29 – 5.20 (m, 1H), 3.90 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.40 (m, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). ESI-MS: m/z 510.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 53

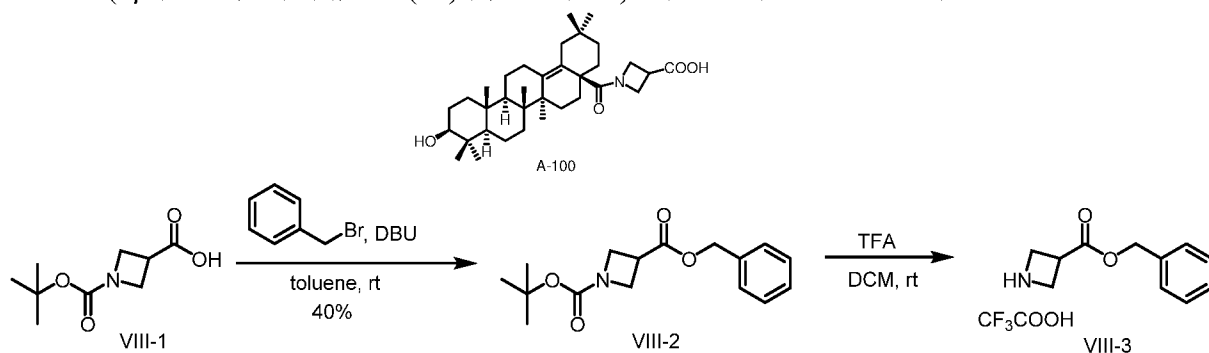
N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啉(化合物 A-99)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 3-甲氧基氮杂丁烷, 制得化合物 A-99: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.56 – 4.17 (m, 2H), 4.11 (dt, $J = 9.4$, 4.9 Hz, 1H), 4.07 – 3.71 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 548.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 55

N-(3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-羧基-吡啶 (化合物 A-100)



将化合物 VIII-1 (500 mg, 2.485 mmol) 溶于甲苯 (7.5 mL) 中, 依次加入 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (576 mg, 3.728 mmol) 和溴化苄 (467 mg, 2.73 mmol), 室温下搅拌反应 4 小时。TLC 检测反应完全后, 加入水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 水 (10 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6: 1) 纯化, 得化合物 VIII-2 (无色油状液体, 296 mg, 产率 40%)。

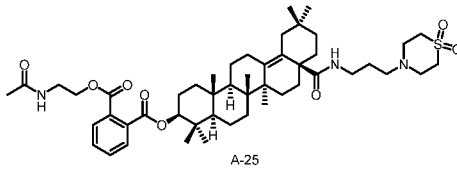
将化合物 VIII-2 (296 mg, 1.016 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 得化合物 VIII-3, 直接用于下一步。

参照实施例 36 的方法, 将 D-脯氨酸苄酯盐酸盐替换成化合物 VIII-3, 制得化合物 A-100: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.65 – 4.01 (m, 4H), 3.42 – 3.30 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 10.3$, 5.5 Hz, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 1H), 2.26 – 2.04 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 538.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 55

N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基) -3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)

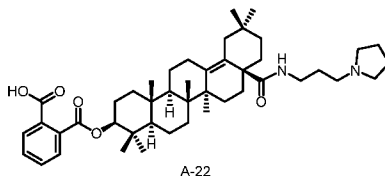
氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-25)



参照实施例 7 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 A-25: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 6.58 – 6.46 (m, 1H), 6.11 – 5.97 (m, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.38 – 3.24 (m, 2H), 3.18 – 2.94 (m, 6H), 2.84 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.48 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 862.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 56

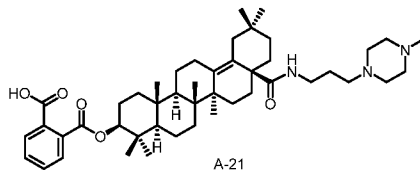
N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基) -3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-22)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 1-(3-氨基丙基)吡咯烷, 制得化合物 A-22: ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.84 (s, 2H). ESI-MS: m/z 713.6 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 57

N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基) -3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-21)

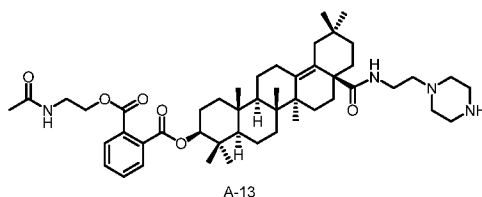


参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲胺丙胺替换成 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 A-21: ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 4.78 (dd, $J = 11.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.82 – 3.43 (m, 8H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H),

2.62 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS: m/z 742.6 $[M-H]^-$.

实施例 58

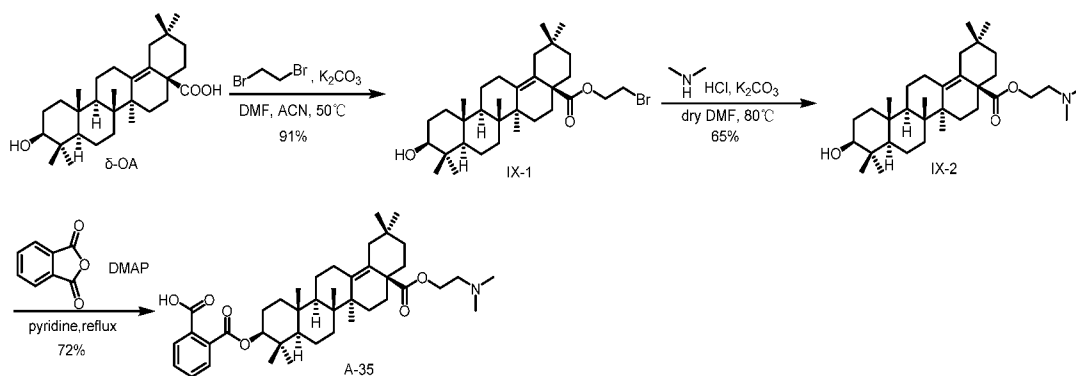
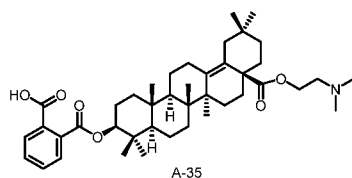
N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-13)



参照实施例 7 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 N-氨乙基哌嗪, 制得化合物 A-13: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 6.57 – 6.47 (m, 1H), 6.19 – 6.11 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.49 – 3.28 (m, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 4H), 2.90 – 2.71 (m, 5H), 2.59 – 2.35 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 801.6 $[M+H]^+$.

实施例 59

3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-二甲氨基乙酯 (化合物 A-35)



取 δ -齐墩果酸 (δ -OA, 2 g, 4.379 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 依次加入 1,2-二溴乙烷 (3.75 mL, 43.79 mmol)、碳酸钾 (605 mg, 4.379 mmol) 和乙腈 (2 mL), 将反应液升温至 50°C, 搅拌反应 3 小时。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (10 mL) 处理反应液, 水层用乙酸乙酯 (20 mL)

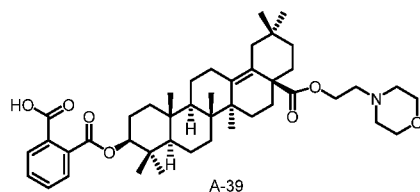
萃取，合并有机相，水（20 mL × 2）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 5：1）纯化，得化合物 IX-1（白色固体，2.25 g，产率 91%）。

取化合物 IX-1（150 mg，0.266 mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（8 mL）中，依次加入二甲胺盐酸盐（33 mg，0.405 mmol）和碳酸钾（56 mg，0.405 mmol），将反应液升温至 50℃，搅拌反应。TLC 检测反应完全后，用二氯甲烷（10 mL）和水（5 mL）处理反应液，水层用二氯甲烷（10 mL × 2）萃取，合并有机相，水（10 mL × 2）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 30：1）纯化，得化合物 IX-2（白色固体，91 mg，产率 65%）。

将化合物 IX-2（91 mg，0.172 mmol）溶于无水吡啶（8 mL）中，加入邻苯二甲酸酐（255 mg，1.72 mmol）和 4-二甲氨基吡啶（21 mg，0.172 mmol），反应液升温至 115℃ 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后，加入二氯甲烷（10 mL）和水（10 mL）处理反应液，水层用二氯甲烷（10 mL）萃取，合并有机相，有机相依次用 1N 稀盐酸（10 mL × 3）和水（10 mL × 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 30：1）纯化，得化合物 A-35（白色固体，83 mg，产率 72%）：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.45 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 674.5 [M-H]⁻。

实施例 60

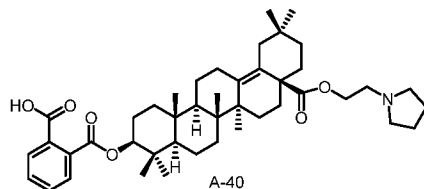
3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯(化合物 A-39)



参照实施例 59 的方法，将二甲胺盐酸盐替换成吗啉，制得化合物 A-39：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.81 (m, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 4H), 2.81 – 2.66 (m, 3H), 2.66 – 2.50 (m, 4H), 2.42 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 12H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 716.5 [M-H]⁻。

实施例 61

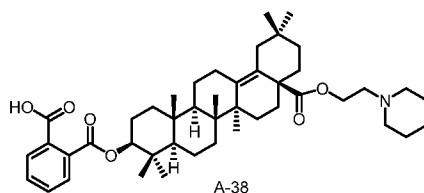
3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯
(化合物 A-40)



参照实施例 59 的方法, 将二甲胺盐酸盐替换成四氢吡咯, 制得化合物 A-40: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 4.76 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.55 – 4.35 (m, 2H), 3.31 – 3.05 (m, 6H), 2.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 700.5 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 62

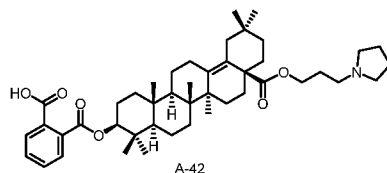
3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯(化合物 A-38)



参照实施例 59 的方法, 将二甲胺盐酸盐替换成哌啶, 制得化合物 A-38: ^1H NMR (300 MHz, $\text{methanol-}d_4$) δ 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 4H), 2.56 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ESI-MS: m/z 714.5 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 63

3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1-四氢吡咯基)丙酯
(化合物 A-42)

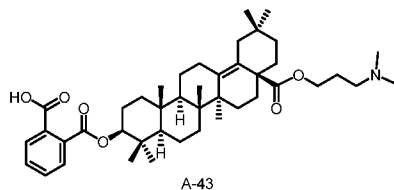


参照实施例 59 的方法, 将 1,2-二溴乙烷替换成 1,3-二溴丙烷, 二甲胺盐酸盐替换成四氢吡咯, 制得化合物 A-42: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 2H), 4.78 – 4.69 (m, 1H), 4.24

– 4.03 (m, 2H), 3.19 (s, 4H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.26 – 2.01 (m, 7H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 714.5 $[M-H]^-$.

实施例 64

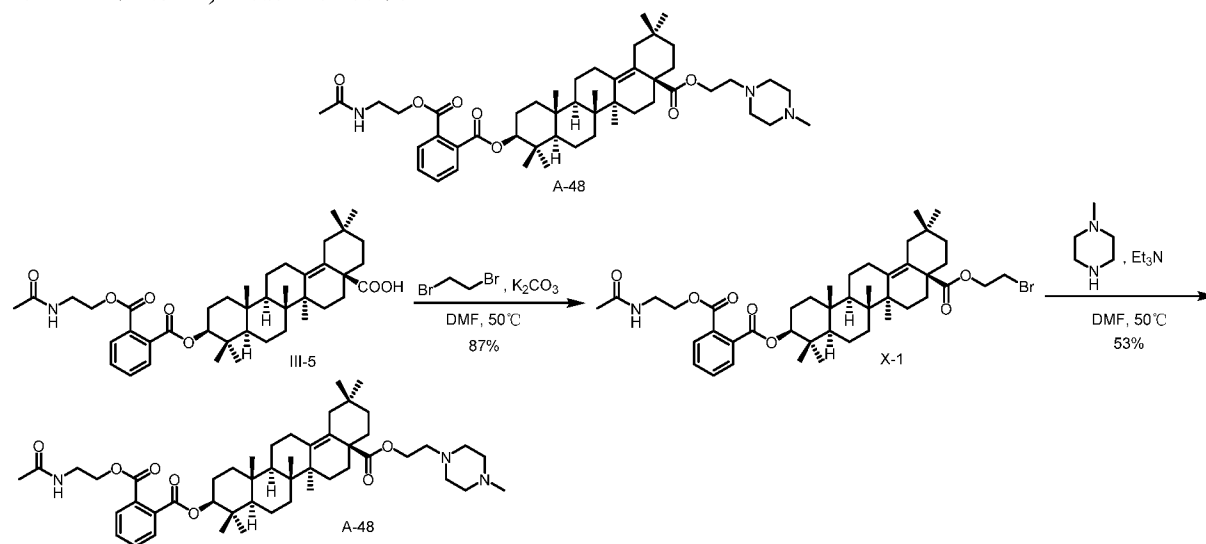
3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-二甲氨基丙酯 (化合物 A-43)



参照实施例 59 的方法, 将 1,2-二溴乙烷替换成 1,3-二溴丙烷, 制得化合物 A-43: ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 2.86 (s, 7H), 2.55 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.04 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS: m/z 690.6 $[M+H]^+$.

实施例 65

3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯 (化合物 A-48)



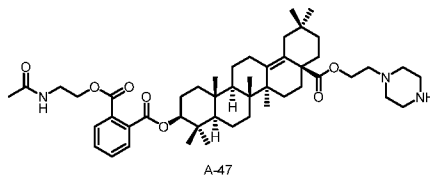
参照实施例 7 的方法制得化合物 III-5。取化合物 III-5 (345 mg, 0.500 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入 1,2-二溴乙烷 (435 μL , 5.00 mmol) 和碳酸钾 (70 mg, 0.500 mmol), 将反应液升温至 50 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌反应 3 小时。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 处理反应液, 水层用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (10 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠

干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 纯化, 得化合物 X-1 (白色固体, 348 mg, 产率 87%)。

取化合物 X-1 (116 mg, 0.145 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入 N-甲基哌嗪 (33 μ L, 0.291 mmol) 和三乙胺 (41 μ L, 0.291 mmol), 将反应液升温至 50°C, 搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL) 处理反应液, 水层用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (10 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 A-48 (白色固体, 63 mg, 产率 53%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 2H), 6.62 – 6.50 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 2.75 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.33 (m, 11H), 2.29 (s, 3H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 816.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 66

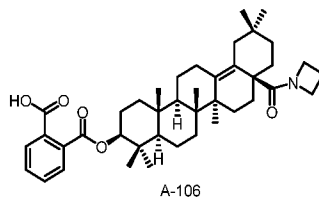
3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯 (化合物 A-47)



参照实施例 65 的方法, 将 N-甲基哌嗪替换成哌嗪, 制得化合物 A-47: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.61 – 6.50 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.26 – 4.12 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 2.91 – 2.70 (m, 5H), 2.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 802.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 67

N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吡啶丁啉 (化合物 A-106)

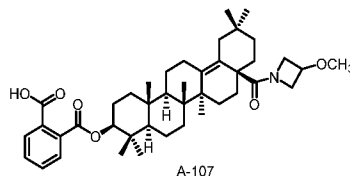


参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成杂氮环丁烷, 制得化合

物 A-106: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 – 7.36 (m, 4H), 4.88 – 4.64 (m, 1H), 4.34 – 3.93 (m, 4H), 2.83 – 2.66 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.85 (s, 6H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 642.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 68

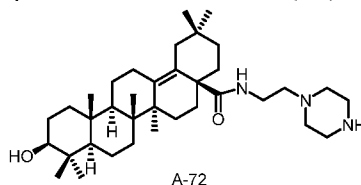
N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶啉
(化合物 A-107)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 3-甲氧基氮杂丁烷, 制得化合物 A-107: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.24 (s, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 4.71 – 4.56 (m, 1H), 4.50 – 3.58 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 672.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 69

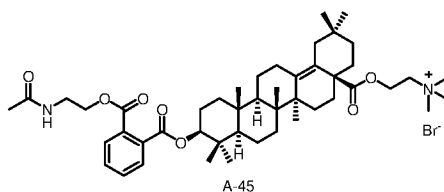
N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-72)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 N-氨乙基哌嗪, 制得化合物 A-72: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.77 – 9.47 (m, 2H), 7.71 – 7.58 (m, 1H), 5.30 – 5.19 (m, 1H), 3.97 – 3.58 (m, 4H), 3.52 – 3.32 (m, 6H), 3.14 – 2.95 (m, 3H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ESI-MS: m/z 568.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 70

3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-三甲基铵基乙酯溴化物 (化合物 A-45)

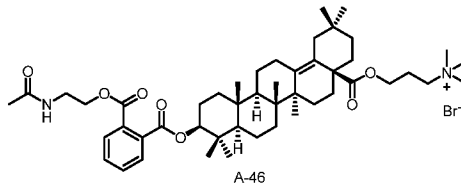


参照实施例 65 的方法, 将 N-甲基哌嗪替换成三甲胺, 制得化合物 A-45: ^1H NMR (300 MHz, $\text{methanol}-d_4$) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 4.76 – 4.67 (m, 2H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.36 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H),

3.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 9H), 2.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.24 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 775.6 $[M-Br]^+$.

实施例 71

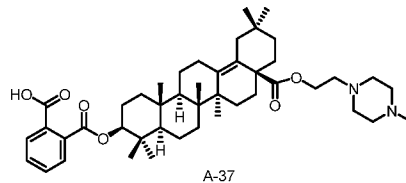
3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-三甲胺基丙酯溴化物 (化合物 A-46)



参照实施例 65 的方法, 将 1,2-二溴乙烷替换成 1,3-二溴丙烷, N-甲基哌嗪替换成三甲胺, 制得化合物 A-46: 1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.48 (dd, $J = 10.2, 6.5$ Hz, 2H), 3.23 (s, 9H), 2.86 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 3H), 2.01 (s, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS: m/z 789.6 $[M-Br]^+$.

实施例 72

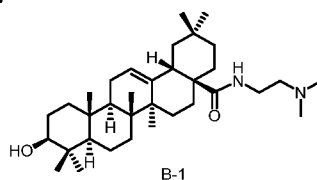
3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯 (化合物 A-37)

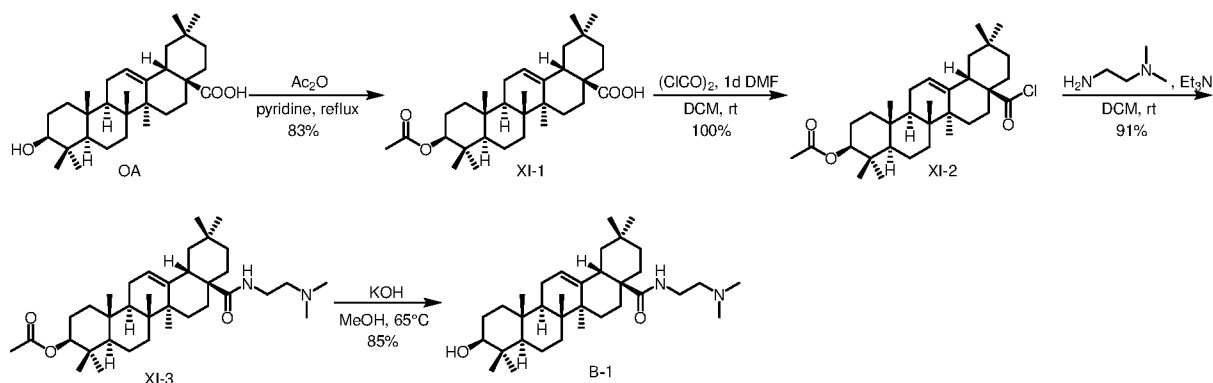


参照实施例 59 的方法, 将二甲胺盐酸盐替换成 N-甲基哌嗪, 制得化合物 A-37: 1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 4.77 (dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 3.80 – 3.25 (m, 10H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS: m/z 731.6 $[M+H]^+$.

实施例 73

N-(2-(二甲氨基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-1)





取齐墩果酸 (OA, 5 g, 0.011 mol) 溶于无水吡啶 (35 mL) 中, 搅拌下缓慢滴加醋酸酐 (4 mL), 滴加完毕后加热回流反应 1 小时。TLC 检测反应完全后, 反应液冷却至室温, 将其滴入冰水 (20 mL $\times$ 2) 中, 析出大量白色固体, 抽滤, 滤饼用水洗 (10 mL $\times$ 3), 正己烷洗 (10 mL $\times$ 3), 真空干燥, 乙醇重结晶, 得化合物 XI-1 (白色固体, 4.52 g, 产率 83%)。

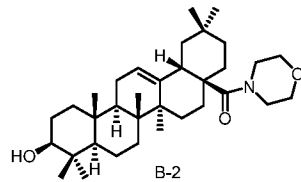
取化合物 XI-1 (150 mg, 0.301 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (8 mL) 中, 搅拌下缓慢滴加草酰氯 (130 μL , 1.504 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴), 室温反应 3 小时。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 得化合物 XI-2 (黄色固体, 155 mg, 产率 100%)。

将 N,N-二甲基乙二胺 (66 μL , 0.602 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下缓慢滴加化合物 XI-2 (155 mg, 0.301 mmol) 的无水二氯甲烷 (5 mL) 溶液和三乙胺 (84 μL , 0.602 mmol), 室温反应 5 小时。TLC 检测反应完全后, 加入二氯甲烷 (10 mL) 稀释反应液, 反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL $\times$ 3)、水 (10 mL $\times$ 3) 和饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 100: 1 ~ 50: 1) 纯化, 得化合物 XI-3 (白色固体, 156 mg, 产率 91%)。

将化合物 XI-3 (156 mg, 0.274 mmol) 悬浮于甲醇 (10 mL) 中, 加入氢氧化钾 (154 mg, 2.74 mmol), 将反应液升温至 65°C , 反应 5 小时。TLC 检测反应完全后, 反应液冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL) 处理, 有机相依次用水 (20 mL $\times$ 3) 和饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 纯化, 得化合物 B-1 (白色固体, 123 mg, 产率 85%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.59 – 6.45 (m, 1H), 5.35 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.44 – 3.29 (m, 1H), 3.27 – 3.07 (m, 2H), 2.59 – 2.46 (m, 1H), 2.37 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 527.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 74

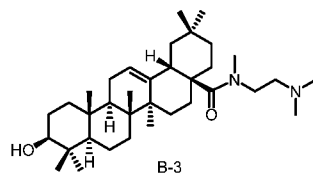
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺)-吗啉 (化合物 B-2)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成吗啉, 制得化合物 B-2:
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.33 – 5.21 (m, 1H), 3.76 – 3.54 (m, 8H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 526.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 75

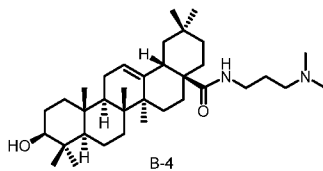
N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-3)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N,N,N'-三甲基乙二胺, 制得化合物 B-3: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.54 – 2.31 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 541.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 76

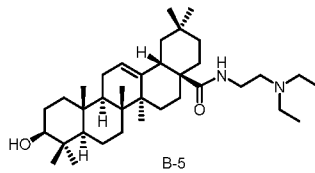
N-(3-(二甲氨基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-4)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 3-二甲氨基丙胺, 制得化合物 B-4: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03 – 6.96 (m, 1H), 5.33 – 5.28 (m, 1H), 3.59 – 3.45 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.60 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 563.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 77

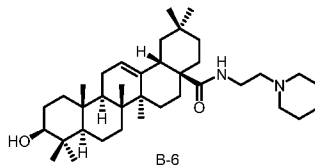
N-(2-(二乙氨基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-5)



参照实施例 73 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N,N-二乙基乙二胺，制得化合物 B-5： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.63 – 6.53 (m, 1H), 5.38 – 5.33 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.65 – 2.39 (m, 7H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 577.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 78

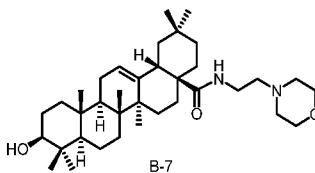
N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺（化合物 B-6）



参照实施例 73 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)哌啶，制得化合物 B-6： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.65 – 6.55 (m, 1H), 5.43 – 5.28 (m, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 1H), 3.27 – 3.08 (m, 2H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.24 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 567.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 79

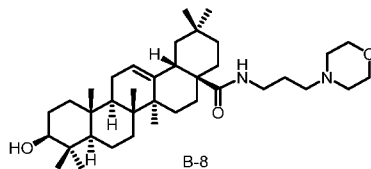
N-(2-(4-吗啉烷基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺（化合物 B-7）



参照实施例 73 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-(2-氨基乙基)吗啉，制得化合物 B-7： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.54 – 6.42 (m, 1H), 5.42 – 5.30 (m, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 4H), 3.50 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.08 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.49 – 2.32 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 569.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 80

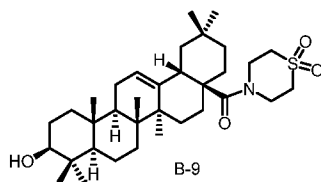
N-(3-(4-吗啉烷基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺（化合物 B-8）



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-(3-氨基丙基)吗啉, 制得化合物 B-8: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.30 – 6.21 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 4H), 3.51 – 3.36 (m, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 2.61 – 2.50 (m, 1H), 2.50 – 2.31 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 569.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 81

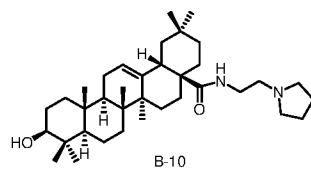
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 B-9)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 B-9: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32 – 5.23 (m, 1H), 4.09 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 3.11 – 2.90 (m, 4H), 2.29 – 2.10 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). ESI-MS: m/z 574.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 82

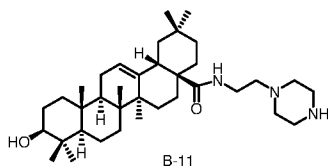
N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-10)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 制得化合物 B-10: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.64 – 6.52 (m, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 4H), 1.14 (s, 2H), 0.97 (s, 2H), 0.89 (s, 5H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 553.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 83

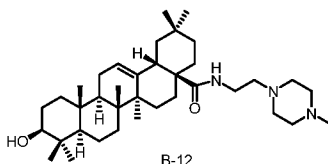
N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-11)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-氨乙基哌嗪, 制得化合物 B-11: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 – 9.47 (m, 2H), 7.71 – 7.58 (m, 1H), 5.30 – 5.19 (m, 1H), 3.97 – 3.58 (m, 4H), 3.52 – 3.32 (m, 6H), 3.14 – 2.95 (m, 3H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). ESI-MS: m/z 568.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 84

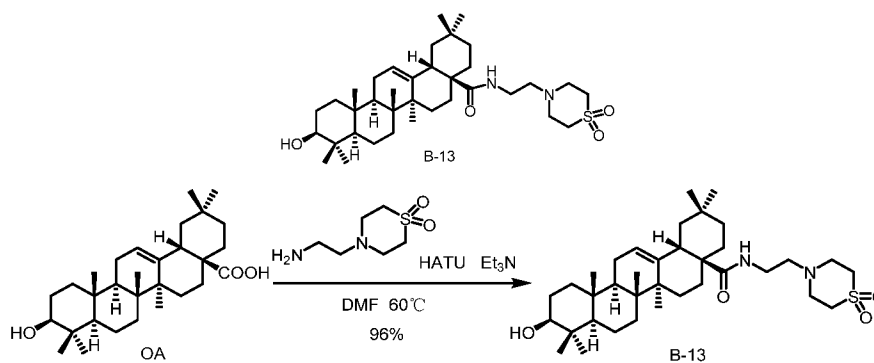
N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-12)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-(2-氨乙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 B-12: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.55 – 6.44 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 2H), 2.61 – 2.36 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.75 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 582.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 85

N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-13)

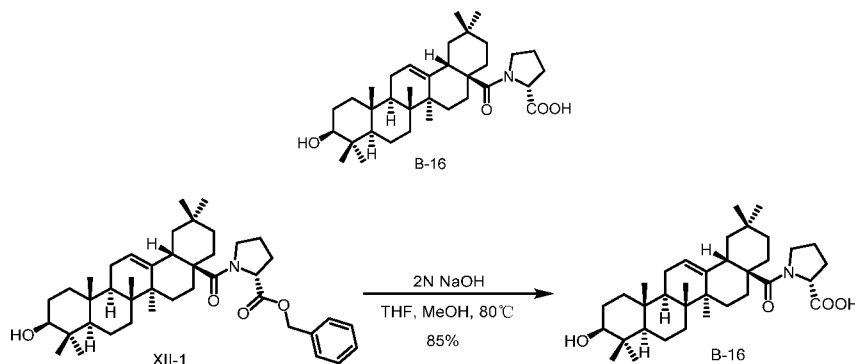


取齐墩果酸 (OA, 200 mg, 0.438 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (243 μL , 1.752 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (216 mg, 0.569 mmol), 反应 1 小时后加入化合物 4-(2-氨乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物 (156 mg, 0.875 mmol), 反应液升温

至 60℃。TLC 检测反应完全后，用乙酸乙酯（10 mL）和水（5 mL）处理反应液，水层用乙酸乙酯（10 mL × 2）萃取，合并有机层，水（5 mL × 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 50：1）纯化，得化合物 B-13（白色固体，175 mg，产率 65%）：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.49 (dd, *J* = 13.6, 6.2 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 8H), 2.63 (s, 2H), 2.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 2H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 2H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 617.5 [M+H]⁺。

实施例 86

N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(2S)-羧基-四氢吡咯（化合物 B-16）

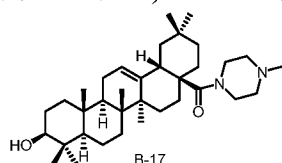


参照实施例 73 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 L-脯氨酸苄酯盐酸盐，制得化合物 XII-1。

取化合物 XII-1（120 mg，0.186 mmol）溶于四氢呋喃（1 mL）和甲醇（1 mL）的混合溶液中，加入 2N 氢氧化钠溶液（1 mL），80℃下反应 2 小时。TLC 检测反应完全后，减压蒸除溶剂，用 1N 盐酸溶液调节 pH 至弱酸性，二氯甲烷萃取（5 mL × 2），水洗（5 mL × 2）有机相，饱和食盐水洗涤（5 mL × 2），无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂，残余物用二氯甲烷和乙腈的混合溶剂（5.5 mL，v：v = 10：1）于超声中处理，析出白色固体，抽滤，滤饼用二氯甲烷和乙腈的混合溶剂（5.5 mL，v：v = 10：1）洗涤两次，红外下干燥，得化合物 B-16（白色固体，88 mg，产率 85%）：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 1H), 3.53 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.26 – 3.06 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 552.3 [M-H]⁻。

实施例 87

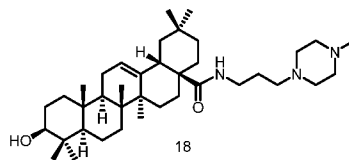
N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-甲基-哌嗪（化合物 B-17）



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-甲基哌嗪, 制得化合物 B-17: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 – 5.24 (m, 1H), 3.76 – 3.58 (m, 4H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 539.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 88

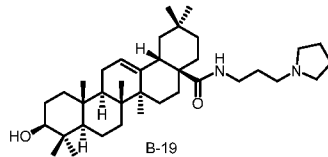
N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-18)



参照实施例 85 的方法, 将 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物替换成 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 B-19: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.41 – 6.18 (m, 1H), 5.41 – 5.27 (m, 1H), 3.54 – 3.35 (m, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 1H), 2.70 – 2.33 (m, 11H), 2.29 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 596.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 89

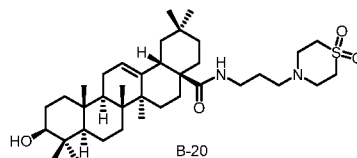
N-(2-(1-四氢吡咯基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-19)



参照实施例 85 的方法, 将 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物替换成 1-(3-氨基丙基)吡咯烷, 制得化合物 B-19: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.63 – 5.33 (m, 1H), 3.65 – 3.33 (m, 4H), 3.30 – 2.98 (m, 6H), 2.75 – 2.43 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). ESI-MS: m/z 567.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 90

N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-20)

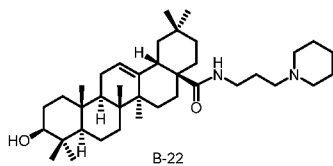


参照实施例 85 的方法, 将 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物替换成 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物制得化合物 B-20: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10 – 5.98 (m, 1H), 5.43 – 5.28 (m, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 1H),

3.12 – 2.90 (m, 9H), 2.59 – 2.42 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 631.5 $[M+H]^+$.

实施例 91

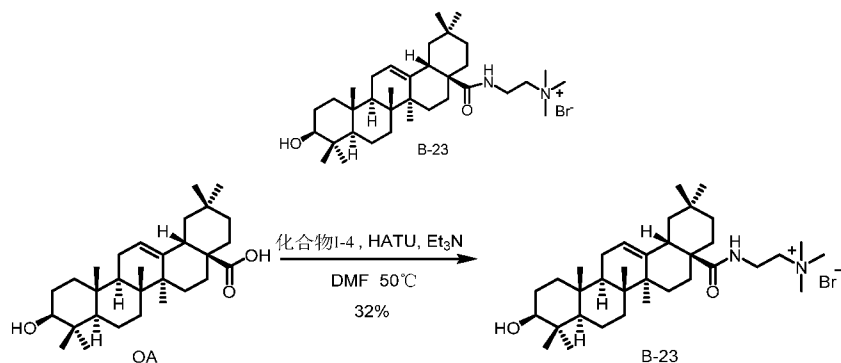
N-(2-(1-哌啶基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-22)



参照实施例 85 的方法, 将 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物替换成 1-(3-氨基丙基)哌啶, 制得化合物 B-22: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (2H), 3.01 – 2.95 (s, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). ESI-MS: m/z 581.5 $[M+H]^+$.

实施例 92

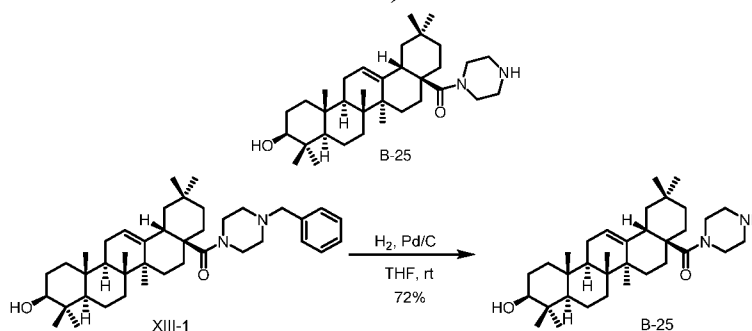
N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物 (化合物 B-23)



取齐墩果酸 (OA, 100 mg, 0.219 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (122 μ L, 0.876 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU, 108 mg, 0.284 mmol), 反应 1 小时后加入化合物 I-4 (116 mg, 0.438 mmol), 反应液升温至 50°C。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和去离子水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 去离子水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 纯化, 得化合物 B-23 (白色固体, 43 mg, 产率 32%): 1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.75 – 7.66 (m, 1H), 5.46 – 5.39 (m, 1H), 3.79 – 3.54 (m, 2H), 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 10H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ESI-MS: m/z 541.5 $[M-Br]^+$.

实施例 93

N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-哌嗪 (化合物 B-25)

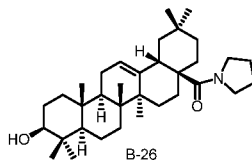


参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-苄基哌嗪, 制得化合物 XIII-1。

取化合物 XIII-1 (100 mg, 0.163 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (10 mg), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后, 过滤硅藻土, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 B-25 (白色固体, 61 mg, 产率 72%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (s, 2H), 5.15 – 5.02 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 3.86 – 3.60 (m, 4H), 3.09 – 2.87 (m, 6H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). ESI-MS: m/z 525.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 94

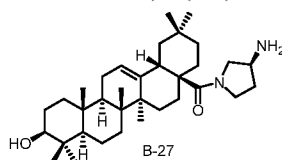
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-四氢吡咯 (化合物 B-26)

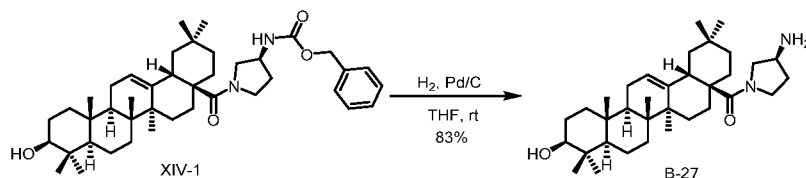


参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成四氢吡咯, 制得化合物 B-26: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 – 6.85 (m, 1H), 5.44 – 5.22 (m, 1H), 3.63 – 3.42 (m, 1H), 3.29 – 3.13 (m, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 1H), 2.67 – 2.48 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.15 (s, 4H), 0.99 (s, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 541.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 95

N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-氨基-四氢吡咯 (化合物 B-27)



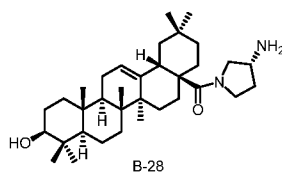


参照实施例 73 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成(S)-3-N-苄氧羰基氨基吡咯烷制得化合物 XIV-1。

取化合物 XIV-1 (216 mg, 0.328 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中，加入 10% 钯碳 (20 mg)，氢气氛围下室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后，过滤硅藻土，滤液浓缩，经硅胶柱层析 (二氯甲烷：甲醇 = 20: 1) 纯化，得化合物 B-27 (白色固体, 143 mg, 产率 83%)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.29 – 5.22 (m, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 3.25 – 3.07 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 525.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 96

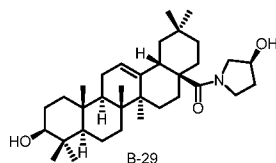
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-氨基-四氢吡咯 (化合物 B-28)



参照实施例 95 的方法，将(S)-3-N-苄氧羰基氨基吡咯烷替换成(R)-3-N-苄氧羰基氨基吡咯烷制得化合物 B-28： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.29 – 5.20 (m, 1H), 3.90 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.40 (m, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). ESI-MS: m/z 525.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

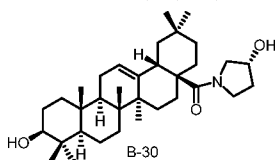
实施例 97

N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯 (化合物 B-29)



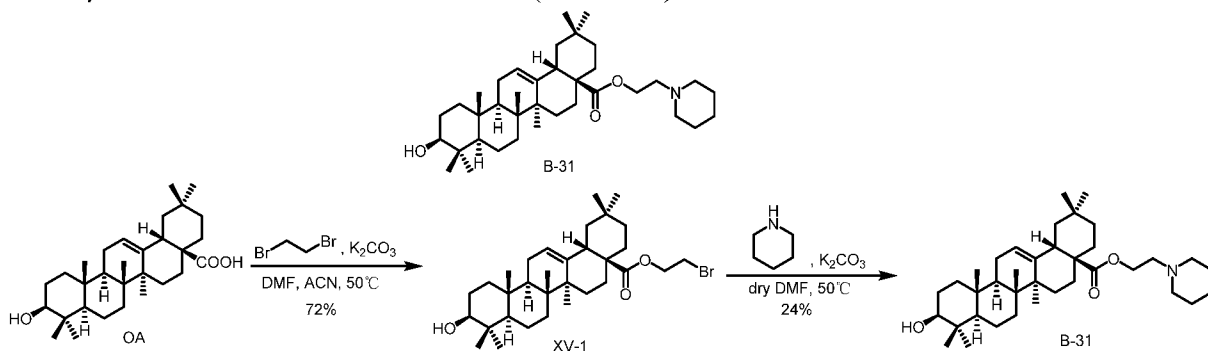
参照实施例 73 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成(S)-3-吡咯烷醇，制得化合物 B-29： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (m, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 548.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

实施例 98

N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯 (化合物 B-30)

参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成(R)-3-吡咯烷醇, 制得化合物 B-30: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.24 (m, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 1H), 3.81 – 3.57 (m, 3H), 3.56 – 3.43 (m, 1H), 3.29 – 3.13 (m, 1H), 3.14 – 2.95 (m, 1H), 2.56 – 2.16 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). ESI-MS: m/z 548.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 99

3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯 (化合物 B-31)

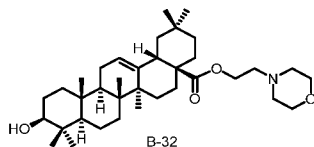
取齐墩果酸 (OA, 5 g, 10.9 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 依次加入 1,2-二溴乙烷 (10.2 mL, 109 mmol)、碳酸钾 (1.506 g, 10.9 mmol) 和乙腈 (4 mL), 将反应液升温至 50°C, 搅拌反应 3 小时。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (100 mL) 和水 (100 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (100 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 纯化, 得化合物 XV-1 (白色固体, 4.44 g, 产率 72%)。

取化合物 XV-1 (200 mg, 0.35 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入哌啶 (70 μL , 0.70 mmol) 和碳酸钾 (48 mg, 0.35 mmol), 将反应液升温至 50°C, 搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 水 (10 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 B-31 (白色固体, 47 mg, 产率 24%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.29 – 5.23 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.89 –

2.79 (m, 1H), 2.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.54 – 2.42 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 568.6 $[M+H]^+$.

实施例 100

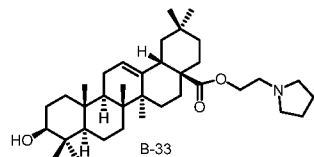
3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯 (化合物 B-32)



参照实施例 99 的方法, 将哌啶替换成吗啉, 制得化合物 B-32: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 – 5.18 (m, 1H), 4.70 – 4.52 (m, 2H), 4.42 – 4.11 (m, 2H), 4.11 – 3.79 (m, 2H), 3.63 – 3.31 (m, 2H), 3.31 – 3.08 (m, 3H), 3.04 – 2.84 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). ESI-MS: m/z 570.6 $[M+H]^+$.

实施例 101

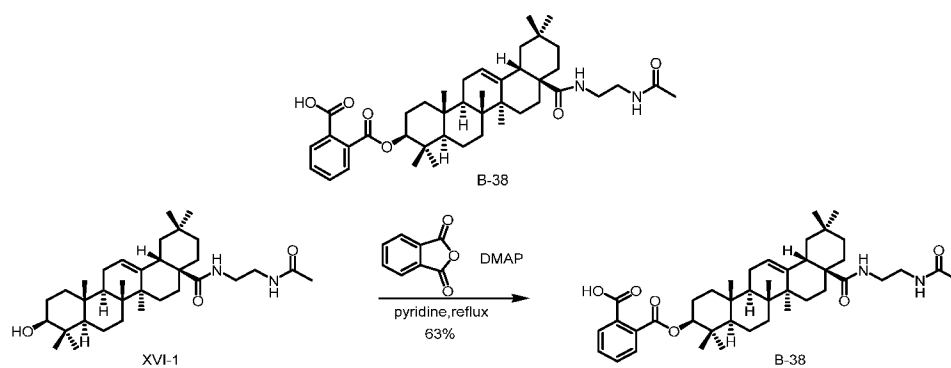
3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯 (化合物 B-33)



参照实施例 99 的方法, 将哌啶替换成四氢吡咯, 制得化合物 B-33: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.31 – 5.21 (m, 1H), 4.67 – 4.48 (m, 2H), 3.90 – 3.71 (m, 2H), 3.39 – 3.12 (m, 3H), 2.92 – 2.72 (m, 3H), 2.35 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ESI-MS: m/z 554.6 $[M+H]^+$.

实施例 102

N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-38)

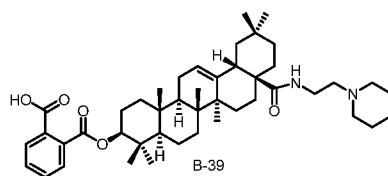


参照实施例 85 的方法, 将 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物替换成 N-乙酰基乙二胺, 制得化合物 XVI-1。

将化合物 XVI-1 (120 mg, 0.222 mmol) 溶于无水吡啶 (8 mL) 中, 加入邻苯二甲酸酐 (329 mg, 2.22 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (28 mg, 0.222 mmol), 反应液升温至 115°C 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释反应液, 反应液依次用 1N 稀盐酸 (10 mL × 3) 和水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 B-38 (白色固体, 96 mg, 产率 63%): 制得化合物 B-38: ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 1H), 5.52 – 5.44 (m, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 4.77 – 4.61 (m, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 1H), 1.21 – 1.19 (m, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 687.5 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 103

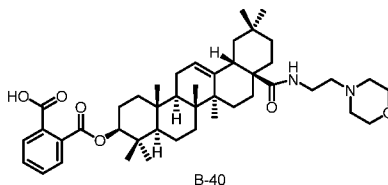
N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-39)



参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)哌啶, 制得化合物 B-39: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.41 – 5.25 (m, 1H), 4.79 – 4.55 (m, 1H), 3.88 – 3.55 (m, 3H), 3.17 – 2.76 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 715.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 104

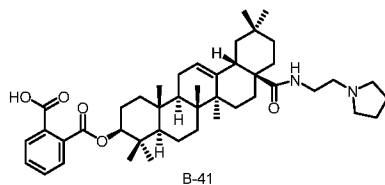
N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-40)



参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 N-(2-氨基乙基)吗啉, 制得化合物 B-40: ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 5.45 – 5.32 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 4H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 3.38 – 3.24 (m, 3H), 2.83 – 2.58 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ESI-MS: m/z 718.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 105

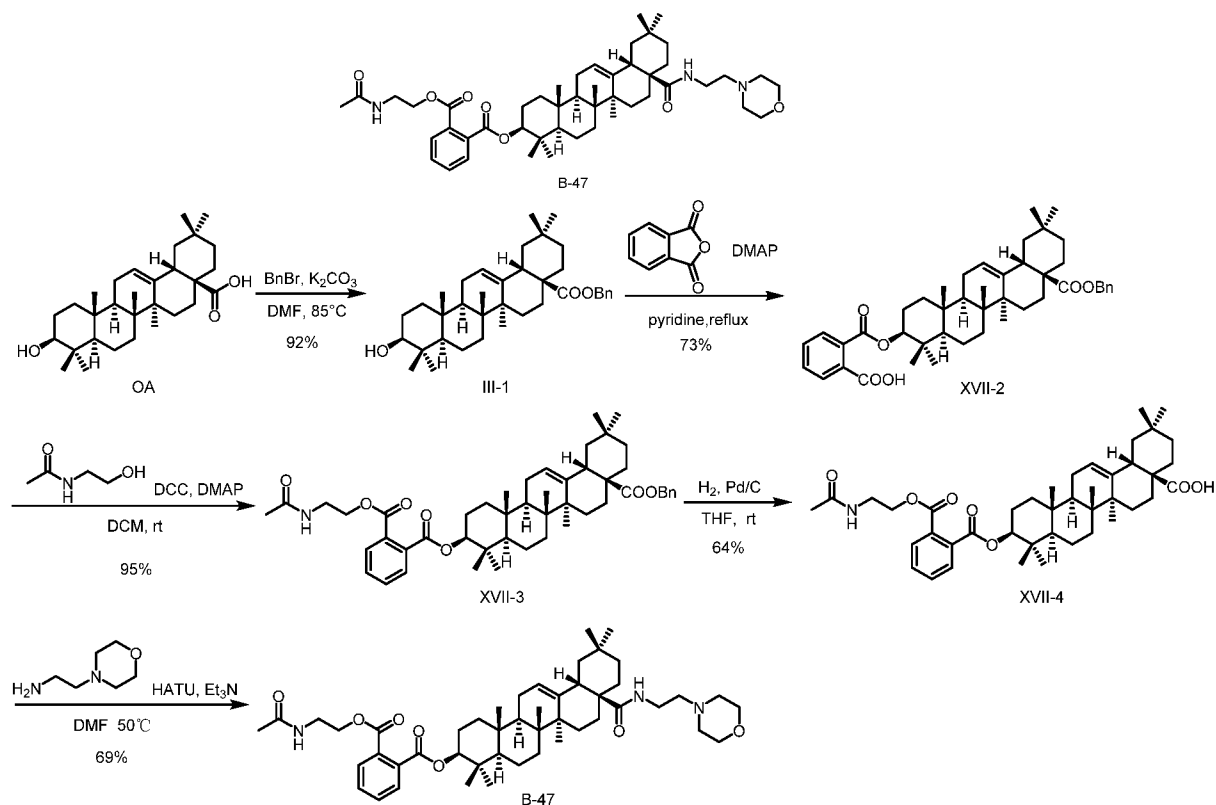
N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-41)



参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 制得化合物 B-41: ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 7.82 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.72 – 4.64 (m, 1H), 3.67 – 3.45 (m, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.94 – 2.76 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ESI-MS: m/z 702.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 106

N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-47)



取齐墩果酸 (OA, 20 g, 0.044 mol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (200 mL) 中, 加入碳酸钾 (6 g, 0.044 mol), 搅拌下缓慢滴加溴化苄 (8 mL, 0.044 mol), 滴加完毕后将反应液升温至 85°C, 反应 10 小时。TLC 检测反应完全后, 趁热抽滤, 滤饼用热的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 滤液冷却至室温后滴入冰水

(100 mL × 2) 中, 析出大量白色固体, 抽滤, 滤饼用水洗 (50 mL × 3), 正己烷洗 (50 mL × 3), 真空干燥, 得化合物 III-1 (白色固体, 22.02 g, 产率 92%)。

将化合物 III-1 (1 g, 1.829 mmol) 溶于无水吡啶 (10 mL) 中, 加入邻苯二甲酸酐 (2.708 g, 18.29 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (223 mg, 1.829 mmol), 反应液升温至 115°C 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释反应液, 反应液依次用 1N 稀盐酸 (10 mL × 3) 和水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 XVII-2 (白色固体, 925 mg, 产率 73%)。

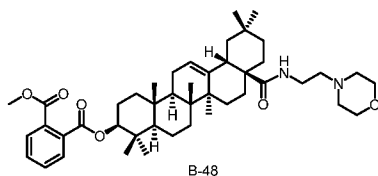
取化合物 XVII-2 (150 mg, 0.216 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (6 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (134 mg, 0.647 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (27 mg, 0.216 mmol) 和 N-乙酰乙醇胺 (30 μL, 0.324 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用水 (5 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化, 得化合物 XVII-3 (白色固体, 159 mg, 产率 95%)。

取化合物 XVII-3 (159 mg, 0.204 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (16 mg), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全后, 过滤硅藻土, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 纯化, 得化合物 XVII-4 (白色固体, 90 mg, 产率 64%)。

取化合物 XVII-4 (100 mg, 0.145 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 加入三乙胺 (40 μL, 0.290 mmol), 室温搅拌下加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (72 mg, 0.188 mmol), 反应 1 小时后加入 N-(2-氨基乙基)吗啉 (23 μL, 0.174 mmol), 反应液升温至 50°C。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 水 (5 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 B-47 (白色固体, 80 mg, 产率 69%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 5.34 – 5.23 (m, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 3.52 – 2.98 (m, 6H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。ESI-MS: *m/z* 802.7 [M+H]⁺。

实施例 107

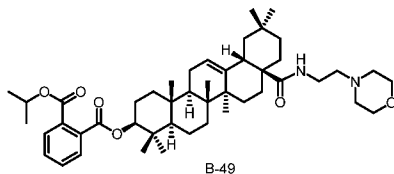
N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-48)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成甲醇, 制得化合物 B-48:
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 5.43 – 5.35 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 – 3.68 (m, 4H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 3.28 – 3.11 (m, 1H), 2.58 – 2.39 (m, 7H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 753.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 108

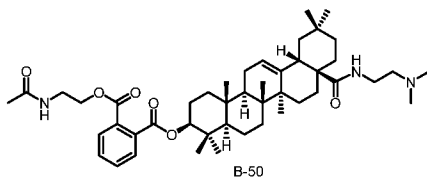
N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3 β -(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-49)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成异丙醇, 制得化合物 B-49:
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 6.59 – 6.44 (m, 1H), 5.47 – 5.36 (m, 1H), 5.34 – 5.20 (m, 1H), 4.77 (dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 4H), 3.53 – 3.39 (m, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 2.62 – 2.38 (m, 7H), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.80 (s, 3H). ESI-MS: m/z 759.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 109

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-50)

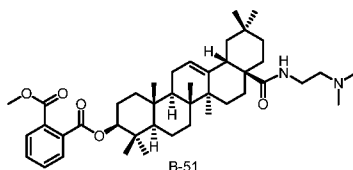


参照实施例 106 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 N,N-二甲基乙二胺, 制得化合物 B-50: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.62 – 6.50 (m, 1H), 5.49 – 5.41 (m, 1H), 4.79 – 4.67 (m, 1H), 4.46 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.75 – 2.57 (m, 7H), 2.04 (s, 3H), 1.21

(s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ESI-MS: m/z 760.6 $[M+H]^+$.

实施例 110

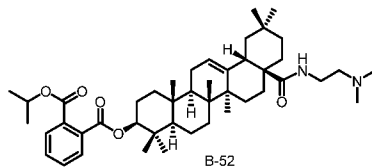
N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3 β -(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-51)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成甲醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 N,N-二甲基乙二胺, 制得化合物 B-51: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 – 7.63 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 6.60 – 6.45 (m, 1H), 5.45 – 5.30 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 – 3.30 (m, 1H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.37 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.81 (s, 3H). ESI-MS: m/z 689.5 $[M+H]^+$.

实施例 111

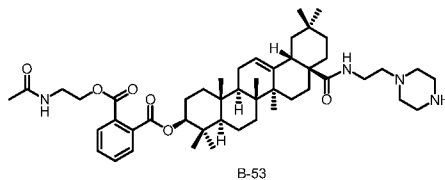
N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3 β -(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-52)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成异丙醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 N,N-二甲基乙二胺, 制得化合物 B-52: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 6.66 – 6.47 (m, 1H), 5.48 – 5.36 (m, 1H), 5.35 – 5.22 (m, 1H), 4.79 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.49 – 3.31 (m, 1H), 3.29 – 3.09 (m, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 1H), 2.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.39 (d, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.85 (s, 3H). ESI-MS: m/z 717.5 $[M+H]^+$.

实施例 112

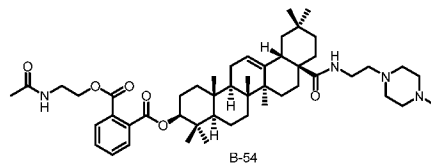
N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-53)



参照实施例 106 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 N-氨乙基哌嗪, 制得化合物 B-53: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 6.62 – 6.40 (m, 2H), 5.47 – 5.31 (m, 1H), 4.78 – 4.64 (m, 1H), 4.44 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 3H), 2.64 – 2.38 (m, 6H), 2.31 (2, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (s, 6H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 801.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 113

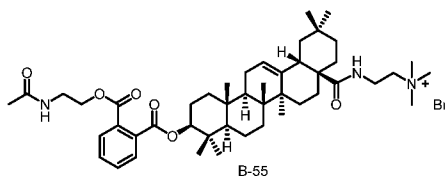
N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-54)



参照实施例 106 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 B-54: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 5.34 – 5.23 (m, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 3.52 – 2.98 (m, 6H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 816.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 114

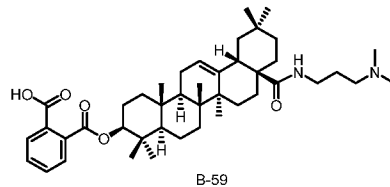
N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物 (化合物 B-55)



参照实施例 107 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成化合物 I-4, 制得化合物 B-55: ^1H NMR (300 MHz, $\text{methanol-}d_4$) δ 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 1H), 4.40 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.24 (s, 9H), 2.87 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.86 (s, 3H). ESI-MS: m/z 774.6 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

实施例 115

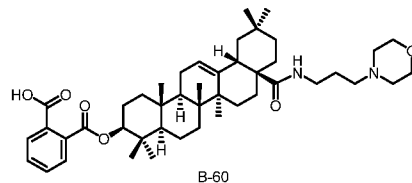
N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
(化合物 B-59)



参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 3-二甲氨基丙胺, 制得化合物 B-59: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.30 (m, 2H), 6.97 – 6.78 (m, 1H), 5.45 – 5.29 (m, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 3.51 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 1H), 3.07 – 2.84 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 689.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 116

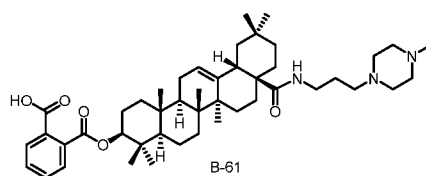
N-(3-(4-吗啉基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-60)



参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 N-(3-氨丙基)吗啉, 制得化合物 B-60: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.67 (m, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.36 (m, 2H), 6.54 – 6.35 (m, 2H), 5.51 – 5.24 (m, 1H), 4.95 – 4.60 (m, 1H), 4.04 – 3.77 (m, 4H), 3.54 – 3.34 (m, 1H), 3.24 – 3.03 (m, 1H), 2.91 – 2.55 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 731.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 117

N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-61)

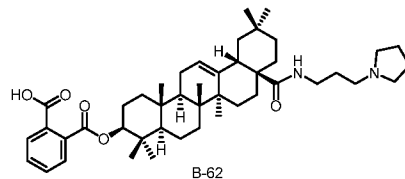


参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 1-(3-氨丙基)-4-甲基哌嗪, 制得化合物 B-61: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.37 (m,

2H), 6.60 – 6.19 (m, 3H), 5.44 – 5.34 (m, 1H), 4.79 – 4.57 (m, 1H), 3.57 – 3.33 (m, 1H), 3.27 – 3.04 (m, 8H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 1.19 – 1.15 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 744.7 $[M+H]^+$.

实施例 118

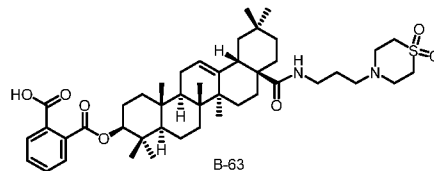
N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-62)



参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 1-(3-氨基丙基)吡咯烷, 制得化合物 B-62: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 1H), 5.39 – 5.27 (m, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 3.32 – 2.91 (m, 7H), 2.81 – 2.65 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 715.7 $[M+H]^+$.

实施例 119

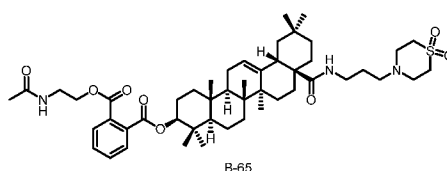
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-63)



参照实施例 102 的方法, 将 N-乙酰基乙二胺替换成 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 B-63: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 6.17 – 6.02 (m, 1H), 5.40 – 5.34 (m, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.83 – 4.62 (m, 1H), 3.53 – 3.33 (m, 1H), 3.16 – 2.96 (m, 8H), 2.62 – 2.42 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 12H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 779.7 $[M+H]^+$.

实施例 120

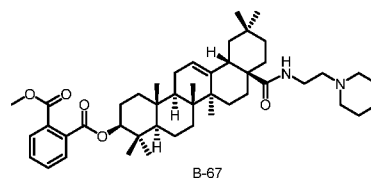
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-65)



参照实施例 106 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 制得化合物 B-65: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.56 – 6.46 (m, 1H), 6.05 – 5.96 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.44 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.10 – 2.93 (m, 8H), 2.58 – 2.45 (m, 3H), 2.02 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.91 (s, 6H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 866.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 121

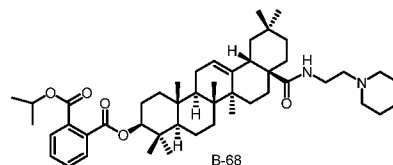
N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3 β -(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-67)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成甲醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)哌啶, 制得化合物 B-67: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 6.68 – 6.58 (m, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.46 – 3.32 (m, 1H), 3.27 – 3.09 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 729.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 122

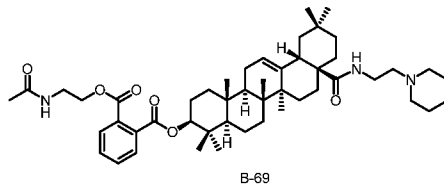
N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3 β -(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-68)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成异丙醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)哌啶, 制得化合物 B-68: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 6.67 – 6.57 (m, 1H), 5.43 – 5.34 (m, 1H), 5.32 – 5.16 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.47 – 3.31 (m, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.27 (m, 6H), 1.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 757.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 123

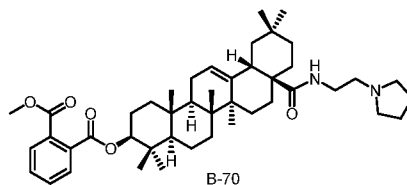
N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-69)



参照实施例 106 的方法将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)哌啶, 制得化合物 B-69: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.56 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.08 – 6.93 (m, 1H), 6.59 – 6.46 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 2H), 3.72 – 3.35 (m, 5H), 3.25 – 2.90 (m, 5H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 800.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 124

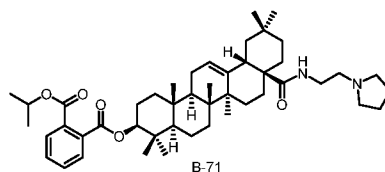
N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3 β -(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-70)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成甲醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 制得化合物 B-70: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 6.62 – 6.52 (m, 1H), 5.40 – 5.28 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 2.68 – 2.41 (m, 7H), 1.81 – 1.76 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.81 (s, 3H). ESI-MS: m/z 715.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 125

N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3 β -(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-71)

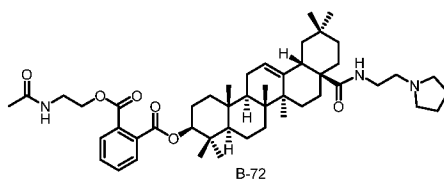


参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成异丙醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 制得化合物 B-71: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 6.64 – 6.46 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 1H),

5.30 – 5.19 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.53 – 3.32 (m, 1H), 3.26 – 3.09 (m, 1H), 2.69 – 2.35 (m, 7H), 1.81 – 1.75 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.81 (s, 3H). ESI-MS: m/z 743.6 $[M+H]^+$.

实施例 126

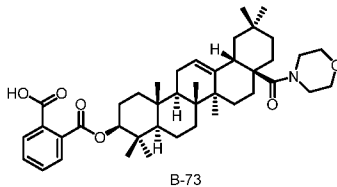
N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-72)



参照实施例 106 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 1-(2-氨基乙基)吡咯烷, 制得化合物 B-72: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.56 (qd, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 2H), 7.08 – 6.96 (m, 1H), 6.64 – 6.48 (m, 1H), 5.52 – 5.42 (m, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.45 (tq, $J = 12.3, 6.5, 5.6$ Hz, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.58 – 3.34 (m, 6H), 2.71 – 2.56 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 786.7 $[M+H]^+$.

实施例 127

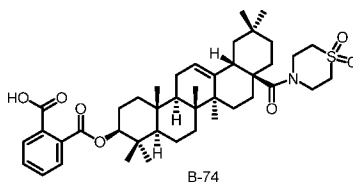
N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉 (化合物 B-73)



参照实施例 102 的方法, 将化合物 XVI-1 替换成化合物 B-2, 制得化合物 B-73: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.66 – 4.55 (m, 1H), 3.50 (s, 8H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.85 (s, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). ESI-MS: m/z 672.5 $[M-H]^-$.

实施例 128

N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 B-74)

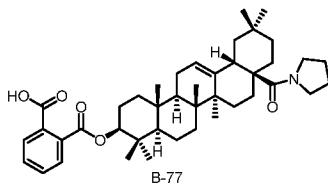


参照实施例 102 的方法, 将化合物 XVI-1 替换成化合物 B-9, 制得化合物 B-74: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (s, 1H), 7.58 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.62

(s, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.15 – 2.96 (m, 4H), 2.92 (s, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). m/z 720.4 $[M-H]^-$.

实施例 129

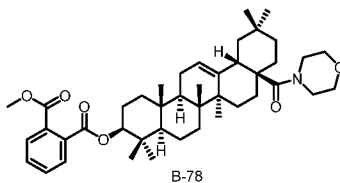
N-(3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-四氢吡咯 (化合物 B-77)



参照实施例 102 的方法, 将化合物 XVI-1 替换成化合物 B-26, 制得化合物 B-77: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.70 – 3.33 (m, 4H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.89 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). ESI-MS: m/z 656.5 $[M-H]^-$.

实施例 130

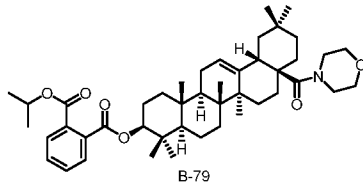
N-(3 β -(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉 (化合物 B-78)



参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成甲醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成吗啉, 制得化合物 B-78: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 5.34 – 5.22 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 – 3.54 (m, 8H), 3.17 – 3.01 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 688.5 $[M+H]^+$.

实施例 131

N-(3 β -(2-异丙基氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉 (化合物 B-79)

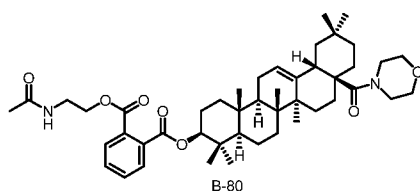


参照实施例 106 的方法, 将 N-乙酰乙醇胺替换成异丙醇, N-(2-氨基乙基)吗啉替换成吗啉, 制得化合物 B-79: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 5.37 – 5.15 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 11.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.84 –

3.42 (m, 8H), 3.18 – 3.01 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 738.5 $[M+Na]^+$.

实施例 132

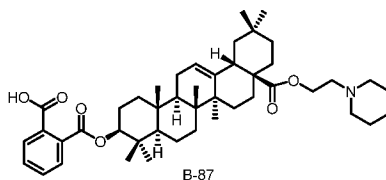
N-(3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉 (化合物 B-80)



参照实施例 106 的方法, 将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成吗啉, 制得化合物 B-80: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.75 (m, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 6.64 – 6.50 (m, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 4.80 – 4.63 (m, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 2H), 3.80 – 3.41 (m, 9H), 3.20 – 2.99 (m, 1H), 2.32 – 2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 781.7 $[M+Na]^+$.

实施例 133

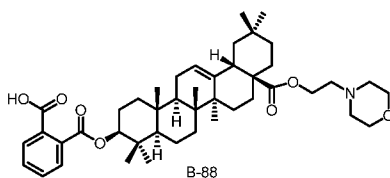
3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯 (化合物 B-87)



参照实施例 102 的方法, 将化合物 XVI-1 替换成化合物 B-31, 制得化合物 B-87: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 5.34 – 5.23 (m, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 3.52 – 2.98 (m, 6H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 717.6 $[M+H]^+$.

实施例 134

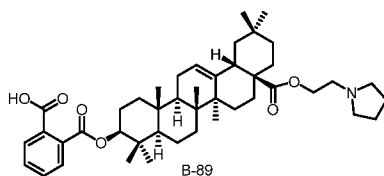
3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯 (化合物 B-88)



参照实施例 102 的方法, 将化合物 XVI-1 替换成化合物 B-32, 制得化合物 B-88: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 4.76 (dd, $J = 11.5, 4.3$ Hz, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 2H), 3.88 – 3.75 (m, 4H), 2.91 – 2.78 (m, 3H), 2.77 – 2.62 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ESI-MS: m/z 716.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 135

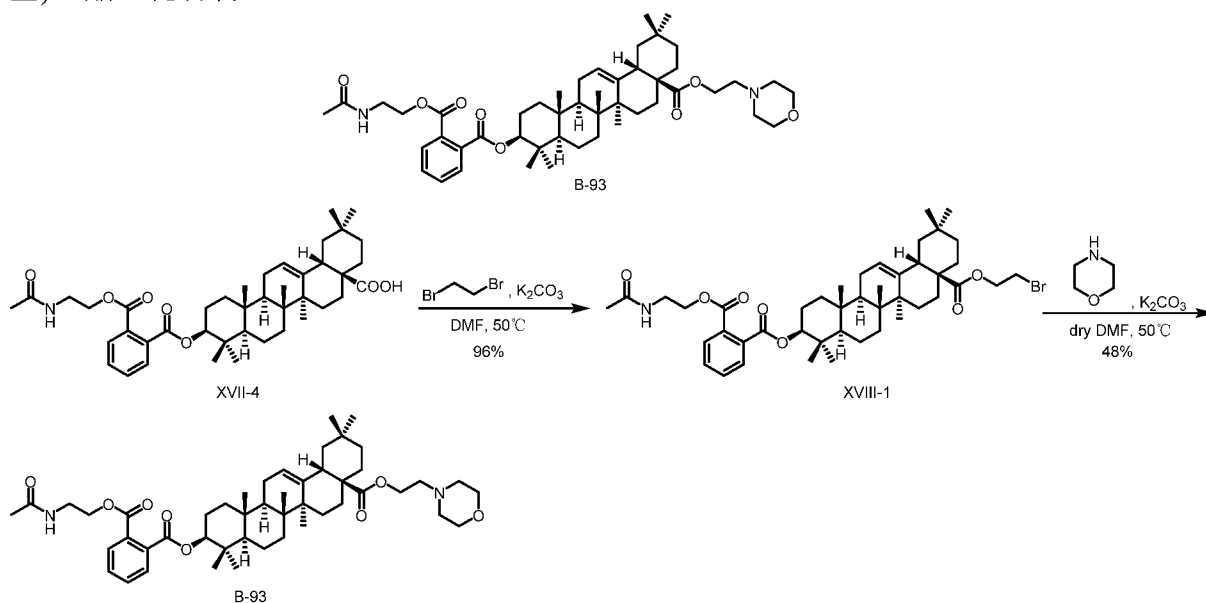
3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯 (化合物 B-89)



参照实施例 102 的方法, 将化合物 XVI-1 替换成化合物 B-33, 制得化合物 B-89: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 5.33 – 5.25 (m, 1H), 4.79 – 4.67 (m, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 3.34 – 3.11 (m, 6H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 1.15 (s, 4H), 0.98 (s, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 702.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 136

3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯 (化合物 B-93)

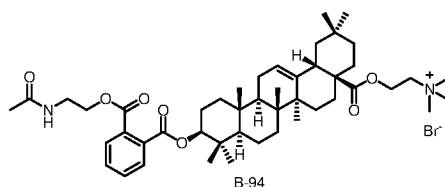


参照实施例 106 的方法制得化合物 XVII-4, 取化合物 XVII-4 (300 mg, 0.435 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入 1,2-二溴乙烷 (375 μ L, 4.348 mmol)、碳酸钾 (60 mg, 0.435 mmol), 将反应液升温至 50 $^{\circ}$ C, 搅拌反应 3 小时。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (8 mL) 稀释反应液, 水洗 (8 mL) 反应液, 水层用二氯甲烷 (8 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (8 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化, 得化合物 XVIII-1 (白色固体, 331 mg, 产率 96%)。

取化合物 XVIII-1 (200 mg, 0.251 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入吗啉 (45 μ L, 0.52 mmol) 和碳酸钾 (48 mg, 0.35 mmol), 将反应液升温至 50 $^{\circ}$ C, 搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用二氯甲烷 (10 mL) 和水 (5 mL) 处理反应液, 水层用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 水 (10 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 纯化, 得化合物 B-93 (白色固体, 97 mg, 产率 48%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 – 7.76 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 6.62 – 6.51 (m, 1H), 5.37 – 5.18 (m, 1H), 4.86 – 4.59 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.08 (m, 2H), 3.82 – 3.58 (m, 6H), 2.99 – 2.81 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.58 – 2.44 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 803.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 137

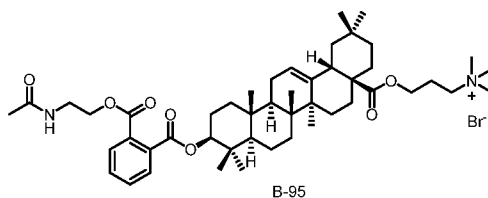
3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-三甲基铵基乙酯溴化物 (化合物 B-94)



参照实施例 136 的方法, 将吗啉替换成三甲胺的四氢呋喃溶液, 制得化合物 B-94: ^1H NMR (300 MHz, $\text{methanol-}d_6$) δ 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 5.37 – 5.31 (m, 1H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 9H), 2.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 0.85 (s, 3H). ESI-MS: m/z 775.7 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 。

实施例 138

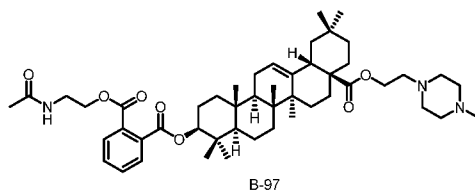
3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-三甲基铵基丙酯溴化物 (化合物 B-95)



参照实施例 136 的方法，将 1,2-二溴乙烷替换成 1,3-二溴丙烷，吗啉替换成三甲胺，制得化合物 B-95： ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_6) δ 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 5.39 – 5.33 (m, 1H), 4.76 (dd, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.48 (dd, $J = 11.0, 5.7$ Hz, 2H), 3.23 (s, 9H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 0.85 (s, 3H). ESI-MS: m/z 789.6 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

实施例 139

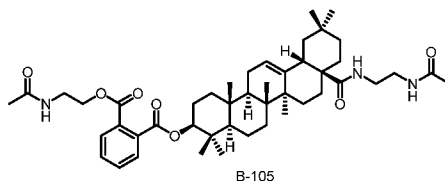
3β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯 (化合物 B-97)



参照实施例 136 的方法，将吗啉替换成 N-甲基哌嗪，制得化合物 B-97： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.59 – 6.48 (m, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 2H), 4.28 – 4.04 (m, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.73 – 2.38 (m, 8H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 816.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 140

N-(2-(乙酰胺基)乙基)- 3β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-105)

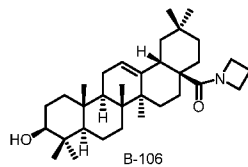


参照实施例 106 的方法，将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 N-乙酰基乙二胺，制得化合物 B-105： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.57 (qt, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 2H), 6.68 – 6.52 (m, 2H), 6.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 1H), 4.44 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.54 –

3.16 (m, 4H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (s, 6H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 796.7 $[M+Na]^+$.

实施例 141

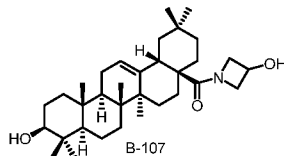
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吡啶 (化合物 B-106)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成杂氮环丁烷, 制得化合物 B-106: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.24 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.50 – 3.83 (m, 4H), 3.29 – 3.12 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.21 (t d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 518.4 $[M+Na]^+$.

实施例 142

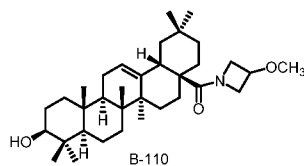
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羟基-吡啶 (化合物 B-107)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成氮杂环丁烷-3-醇, 制得化合物 B-107: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (m, 1H), 4.68 – 4.53 (m, 1H), 4.49 – 4.20 (m, 2H), 4.14 – 3.77 (m, 2H), 3.28 – 3.12 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 510.4 $[M-H]^+$.

实施例 143

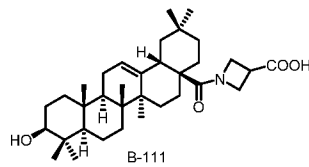
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶 (化合物 B-110)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 3-甲氧基氮杂丁烷, 制得化合物 B-110: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.28 – 5.21 (m, 1H), 4.55 – 3.75 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 548.5 $[M+Na]^+$.

实施例 144

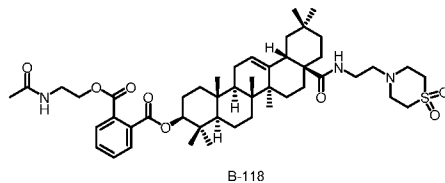
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羧基-吡啶丁啉（化合物 B-111）



参照实施例 86 的方法，将 L-脯氨酸苄酯盐酸盐替换成化合物 VIII-3，制得化合物 B-111：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.34 – 5.16 (m, 1H), 4.71 – 4.02 (m, 4H), 3.40 – 3.28 (m, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.94 – 2.71 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 538.4 [M-H]⁻.

实施例 145

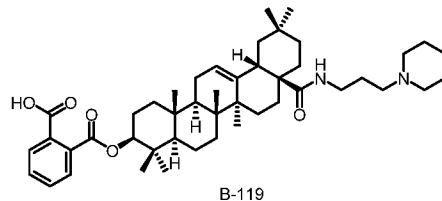
N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3 β -(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺（化合物 B-118）



参照实施例 106 的方法，将 N-(2-氨基乙基)吗啉替换成 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物，制得化合物 B-118：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 6.58 – 6.47 (m, 1H), 6.27 – 6.12 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 1H), 3.23 – 3.01 (m, 9H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 872.7 [M+Na]⁺.

实施例 146

N-(3-(1-哌啶基)丙基)-3 β -(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺（化合物 B-119）

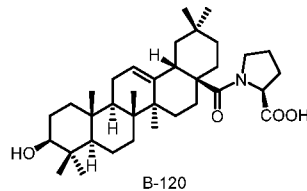


参照实施例 102 的方法，将 N-乙酰基乙二胺替换成 1-(3-氨基丙基)哌啶，制得化合物 B-119：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

ESI-MS: m/z 727.6 $[M-H]^-$ 。

实施例 147

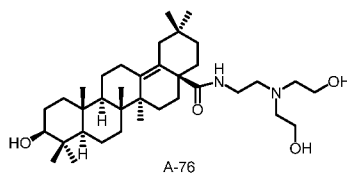
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(2R)-羧基-四氢吡咯 (化合物 B-120)



参照实施例 86 的方法, 将 L-脯氨酸苄酯盐酸盐替换成 D-脯氨酸苄酯盐酸盐, 制得化合物 B-120: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.26 (m, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ESI-MS: m/z 552.4 $[M-H]^-$ 。

实施例 148

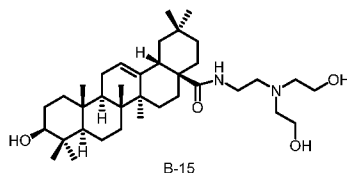
N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-76)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 N,N-双(2-羟乙基)乙二胺, 制得化合物 A-76: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.61 – 6.53 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 4.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 4H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 4H), 2.43 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ESI-MS: m/z 587.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 149

N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-15)

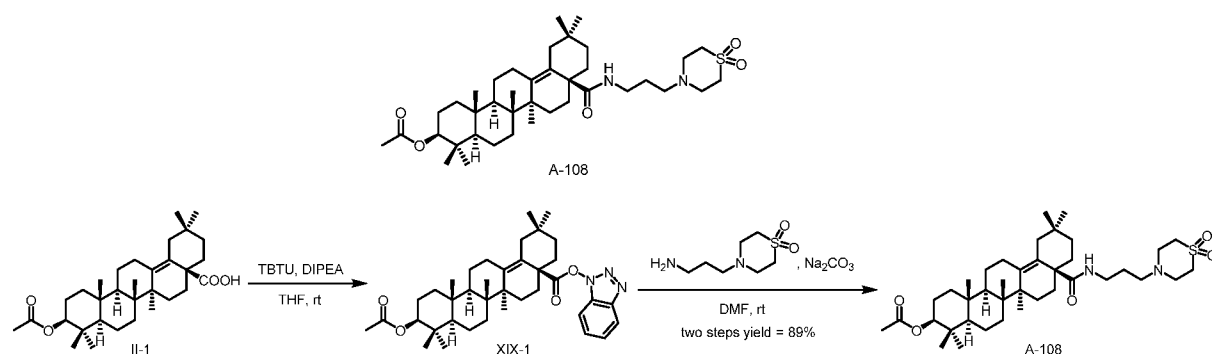


参照实施例 85 的方法, 将 4-(2-氨基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物替换成 N,N-双(2-羟乙基)乙二胺, 制得化合物 B-15: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.14 – 7.05 (m, 1H), 5.27 – 5.22 (m, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.49

– 3.39 (m, 4H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.69 (s, 6H).
ESI-MS: m/z 587.5 $[M+H]^+$.

实施例 150

N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -乙酰氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-108)

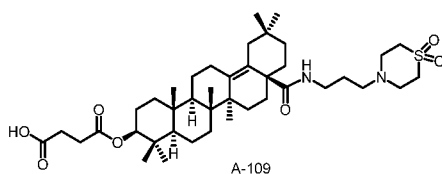


参照实施例 2 的方法, 制得化合物 II-1。取化合物 II-1 (150 mg, 0.300 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (50 μ L, 0.300 mmol) 和 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸 (116 mg, 0.361 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯 (8 mL) 溶解, 水洗 (8 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 纯化, 得化合物 XIX-1, 直接用于下一步。

将化合物 XIX-1 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入 4-(3-氨丙基) 硫代吗啉-1,1-二氧化物 (58 mg, 0.300 mmol) 和碳酸钠 (32 mg, 0.300 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (8 mL) 稀释反应液, 水洗 (8 mL) 反应液, 水层用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (8 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 A-108 (白色固体, 179 mg, 产率 89%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 3.09 – 2.93 (m, 8H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.57 – 2.34 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 671.5 $[M-H]^-$.

实施例 151

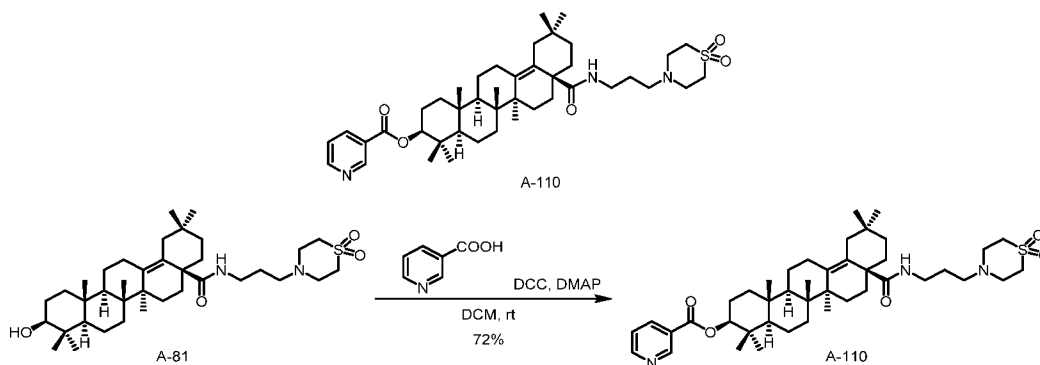
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-109)



参照实施例 13 的方法, 将 3-二甲氨基丙胺替换成 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物, 邻苯二甲酸酐替换成丁二酸酐, 制得化合物 A-109: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.06 – 5.95 (m, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 3.39 – 3.18 (m, 2H), 3.13 – 2.91 (m, 8H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 4H), 2.59 – 2.33 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 729.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 152

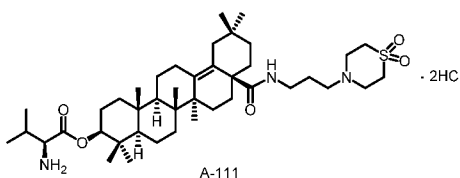
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基) -3 β -(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺 (化合物 A-110)

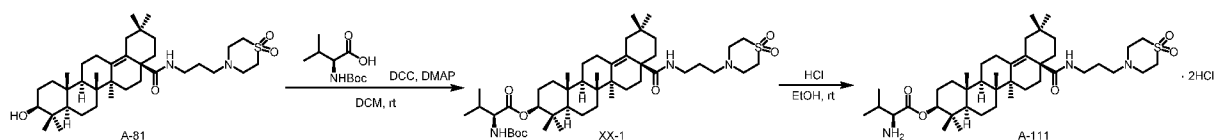


取化合物 A-81 (100 mg, 0.158 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (8 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (66 mg, 0.317 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (20 mg, 0.158 mmol) 和烟酸 (30 mg, 0.238 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用水 (8 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 A-110 (白色固体, 83 mg, 产率 72%): ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 5.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 3.09 – 2.93 (m, 8H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.57 – 2.34 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 736.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 153

N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基) -3 β -(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺二盐酸盐 (化合物 A-111)



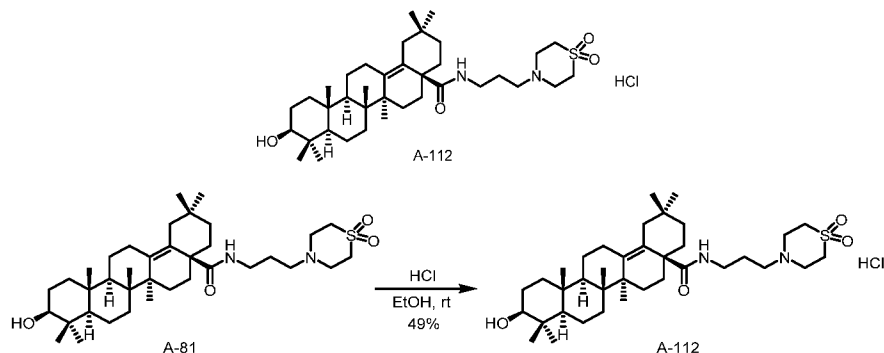


取化合物 A-81 (100 mg, 0.158 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (8 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (66 mg, 0.317 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (20 mg, 0.158 mmol) 和 N-Boc-L-缬氨酸 (52 mg, 0.238 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用水 (8 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 XX-1 (白色固体, 127 mg, 产率 97%)。

将化合物 XX-1 (127 mg, 0.158 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL) 中, 通入氯化氢气体 30 分钟, 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯和甲醇重结晶, 得化合物 A-111 (白色固体, 95 mg, 产率 77%): ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.00 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.34 – 3.13 (m, 8H), 2.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.87 – 2.71 (m, 2H), 2.61 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS: m/z 730.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 154

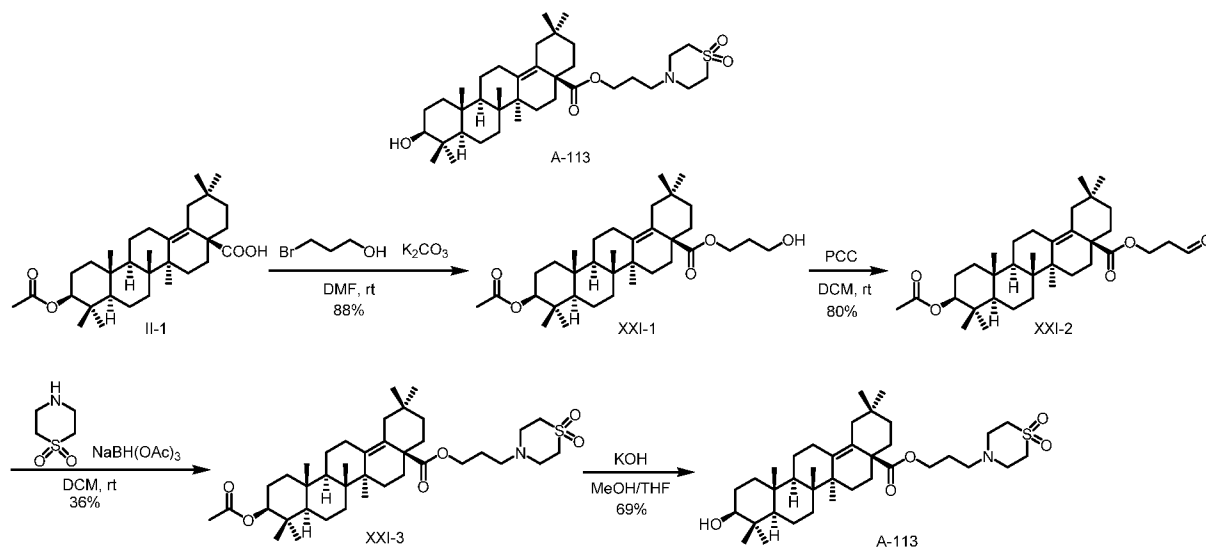
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺盐酸盐 (化合物 A-112)



将化合物 A-81 (100 mg, 0.158 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL) 中, 通入氯化氢气体 30 分钟, 室温搅拌反应。反应完全后减压蒸除溶剂直至剩余 2 mL, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (1 mL × 2) 洗涤, 烘干, 得化合物 A-111 (白色固体, 52 mg, 产率 49%) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.99 – 6.91 (m, 1H), 3.90 – 3.51 (m, 8H), 3.21 – 3.08 (m, 4H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.77 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). ESI-MS: m/z 631.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 155

3 β -羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙酯 (化合物 A-113)



取化合物 II-1 (200 mg, 0.401 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入 3-溴-1-丙醇 (73 μ L, 0.802 mmol) 和碳酸钾 (111 mg, 0.802 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (8 mL) 稀释反应液, 水洗 (8 mL) 反应液, 水层用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (8 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 纯化, 得化合物 XXI-1 (白色固体, 197 mg, 产率 88%)。

取化合物 XXI-1 (197 mg, 0.354 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 加入氯铬酸吡啶盐 (153 mg, 0.707 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 过滤硅藻土, 滤液旋干, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1) 纯化, 得化合物 XXI-2 (白色固体, 157 mg, 产率 80%)。

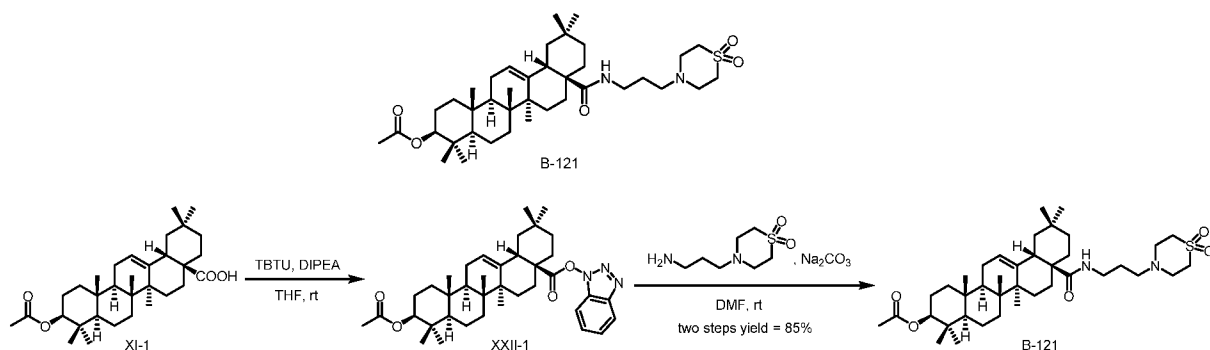
将化合物 XXI-2 (157 mg, 0.283 mmol) 和 1,1-二氧化硫代吗啉 (39 mg, 0.283 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 室温搅拌 1 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (90 mg, 0.424 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL), 分液, 水 (5 mL $\times$ 2) 洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化, 得化合物 XXI-3 (白色固体, 69 mg, 产率 36%)。

取化合物 XXI-3 (69 mg, 0.102 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钾 (57 mg, 1.024 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯 (10 mL) 溶解, 水 (10 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 =

3: 1) 纯化, 得化合物 A-113 (白色固体, 45 mg, 产率 69%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21 – 4.02 (m, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 3.14 – 2.89 (m, 8H), 2.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 632.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 156

N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -乙酰氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
(化合物 B-121)

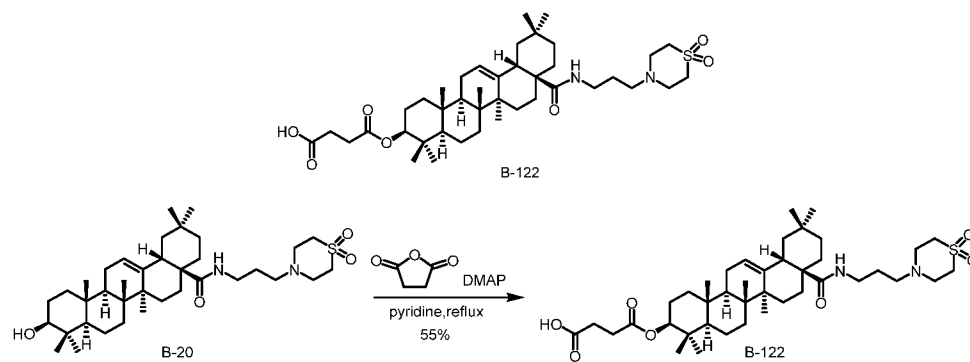


参照实施例 73 的方法, 制得化合物 XI-1。取化合物 XI-1 (150 mg, 0.300 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (50 μL , 0.300 mmol) 和 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸 (116 mg, 0.361 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯 (8 mL) 溶解, 水洗 (8 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1) 纯化, 得化合物 XXII-1, 直接用于下一步。

将化合物 XXII-1 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入 4-(3-氨基丙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物 (58 mg, 0.300 mmol) 和碳酸钠 (32 mg, 0.300 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (8 mL) 稀释反应液, 水洗 (8 mL) 反应液, 水层用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (8 mL $\times$ 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 B-121 (白色固体, 172 mg, 产率 85%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10 – 5.97 (m, 1H), 5.41 – 5.33 (m, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 1H), 3.17 – 2.92 (m, 8H), 2.63 – 2.43 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 673.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 157

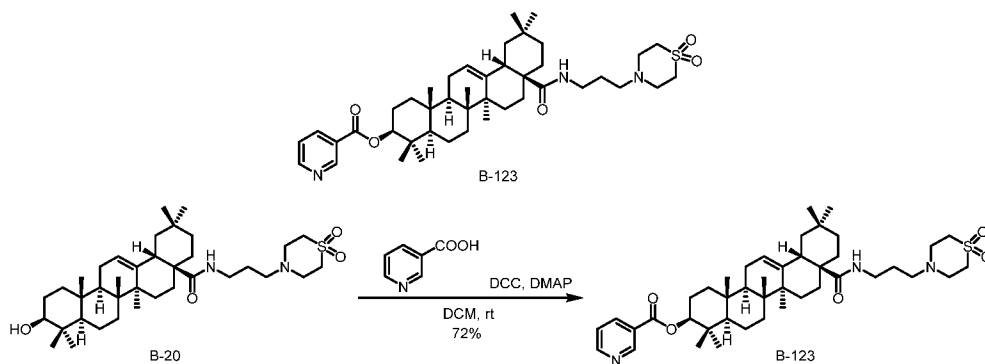
N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-122)



将化合物 B-20 (100 mg, 0.158 mmol) 溶于无水吡啶 (8 mL) 中, 加入丁二酸酐 (159 mg, 1.585 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (20 mg, 0.158 mmol), 反应液升温至 115°C 搅拌过夜。TLC 检测反应完全后, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释反应液, 反应液依次用 1N 稀盐酸 (10 mL × 3) 和水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 B-122 (白色固体, 64 mg, 产率 55%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.07 – 5.97 (m, 1H), 5.39 – 5.33 (m, 1H), 4.59 – 4.45 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 1H), 3.12 – 2.90 (m, 8H), 2.74 – 2.57 (m, 4H), 2.57 – 2.42 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 731.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 158

N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺 (化合物 B-123)

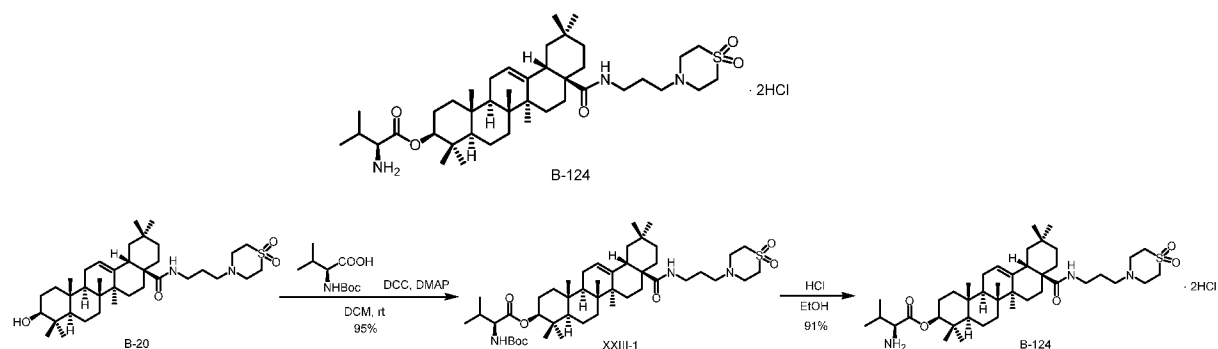


取化合物 B-20 (141 mg, 0.223 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (8 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (184 mg, 0.894 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (28 mg, 0.223 mmol) 和烟酸 (55 mg, 0.447 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用水 (8 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 B-123 (白色固体, 118 mg, 产率 72%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 6.07 – 5.96 (m, 1H), 5.41

– 5.33 (m, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 3.51 – 3.34 (m, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 8H), 2.59 – 2.45 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 736.6 $[M+H]^+$.

实施例 159

N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺二盐酸盐 (化合物 B-124)

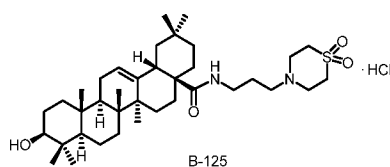


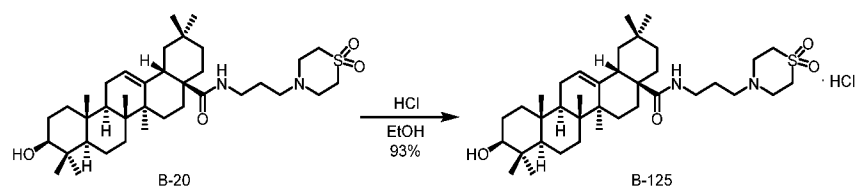
取化合物 B-20 (100 mg, 0.158 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (8 mL) 中, 依次加入 N,N'-二环己基碳酰亚胺 (66 mg, 0.317 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (20 mg, 0.158 mmol) 和 N-Boc-L-缬氨酸 (52 mg, 0.238 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 抽滤, 滤液用水 (8 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化, 得化合物 XXIII-1 (白色固体, 125 mg, 产率 95%)。

将化合物 XXIII-1 (125 mg, 0.158 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL) 中, 通入氯化氢气体 30 分钟, 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯打浆, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 2) 洗涤, 烘干, 得化合物 B-124 (白色固体, 110 mg, 产率 91%): 1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 5.45 – 5.39 (m, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 1H), 4.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.64 – 3.40 (m, 8H), 3.32 – 3.18 (m, 1H), 3.17 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ESI-MS: m/z 730.6 $[M+H]^+$.

实施例 160

N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺盐酸盐 (化合物 B-125)

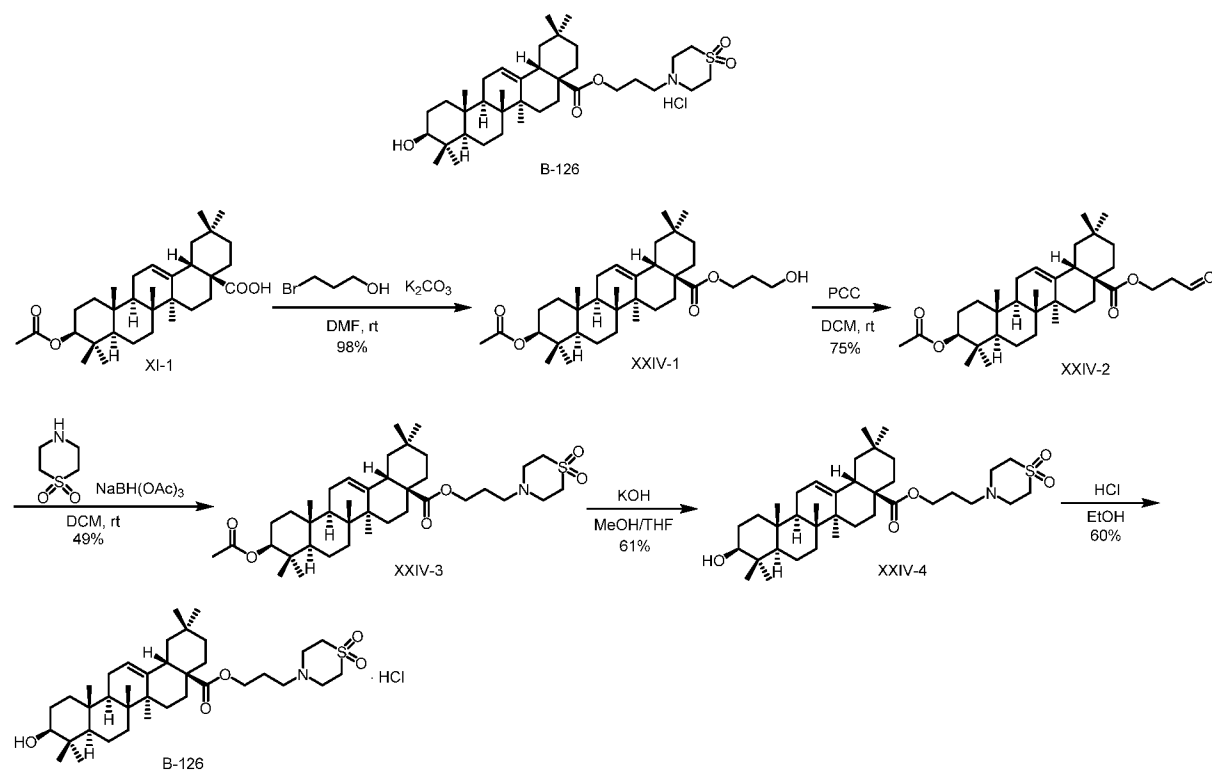




将化合物 B-20 (70 mg, 0.111 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL) 中, 通入氯化氢气体 30 分钟, 室温搅拌反应。反应完全后减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯打浆, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 (2 mL × 2) 洗涤, 烘干, 得化合物 B-125 (白色固体, 69 mg, 产率 93%) : ^1H NMR (300 MHz, methanol- d_4) δ 5.47 – 5.41 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 4H), 3.73 – 3.60 (m, 4H), 3.46 – 3.26 (m, 4H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). ESI-MS: m/z 631.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 161

3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙酯盐酸盐 (化合物 B-126)



取化合物 XI-1 (200 mg, 0.401 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入 3-溴-1-丙醇 (73 μL , 0.802 mmol) 和碳酸钾 (111 mg, 0.802 mmol), 室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后, 用乙酸乙酯 (8 mL) 稀释反应液, 水洗 (8 mL) 反应液, 水层用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取, 合并有机相, 水 (8 mL × 2)

洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 5: 1）纯化，得化合物 XXIV-1（白色固体，220 mg，产率 98%）。

取化合物 XXIV-1（220 mg，0.395 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入氯铬酸吡啶盐（170 mg，0.790 mmol），室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后，过滤硅藻土，滤液旋干，经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 4: 1）纯化，得化合物 XXIV-2（白色固体，164 mg，产率 75%）。

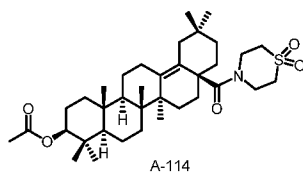
将化合物 XXIV-2（220 mg，0.396 mmol）和 1,1-二氧化硫代吗啉（54 mg，0.396 mmol）溶于二氯甲烷（8 mL）中，室温搅拌 1 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠（126 mg，0.595 mmol），室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后，加入饱和碳酸氢钠溶液（5 mL），分液，水（5 mL × 2）洗有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 3: 1）纯化，得化合物 XXIV-3（白色固体，131 mg，产率 49%）。

取化合物 XXIV-3（131 mg，0.194 mmol）溶于甲醇（5 mL）和四氢呋喃（5 mL）的混合溶液中，加入氢氧化钾（109 mg，1.943 mmol），室温搅拌反应。TLC 检测反应完全后，减压蒸除溶剂，残余物用乙酸乙酯（10 mL）溶解，水（10 mL × 2）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 2: 1）纯化，得化合物 XXIV-4（白色固体，75 mg，产率 61%）。

将化合物 XXIV-4（75 mg，0.119 mmol）溶于无水乙醇（10 mL）中，通入氯化氢气体 30 分钟，室温搅拌反应。反应完全后减压蒸除溶剂，残余物用乙酸乙酯打浆，抽滤，滤饼用乙酸乙酯（2 mL × 2）洗涤，烘干，得化合物 B-126（白色固体，78 mg，产率 60%）：¹H NMR (300 MHz, methanol-*d*₄) δ 5.36 – 5.27 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.28 – 3.09 (m, 8H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 654.5 [M+Na]⁺。

实施例 162

N-(3β-乙酰氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物（化合物 A-114）

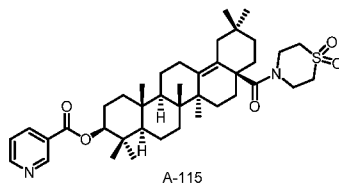


参照实施例 2 的方法，将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1,1-二氧化硫代吗啉，制得化合物 A-114：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.36 – 4.13 (m, 4H), 3.05 – 2.93 (m, 4H), 2.76 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H),

2.39 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 616.5 $[M+H]^+$.

实施例 163

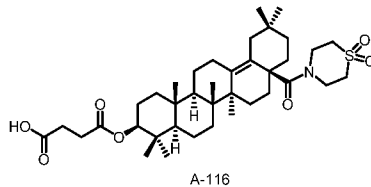
N-(3 β -(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 A-115)



参照实施例 152 的方法, 将化合物 A-81 替换成化合物 A-85, 制得化合物 A-115: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.27 – 9.19 (m, 1H), 8.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.39 – 4.11 (m, 4H), 3.13 – 2.90 (m, 4H), 2.78 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ESI-MS: m/z 679.5 $[M+H]^+$.

实施例 164

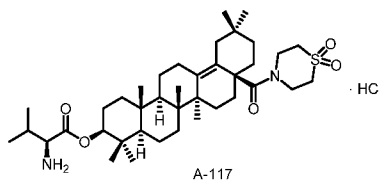
N-(3 β -(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 A-116)



参照实施例 2 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1,1-二氧化硫代吗啉, 邻苯二甲酸酐替换成丁二酸酐, 制得化合物 A-116: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.38 – 4.12 (m, 4H), 3.06 – 2.92 (m, 4H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 4H), 2.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 674.5 $[M+H]^+$.

实施例 165

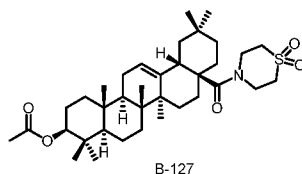
N-(3 β -(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物盐酸盐 (A-117)



参照实施例 153 的方法, 将化合物 A-81 替换成化合物 A-85, 制得化合物 A-117: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.55 – 8.28 (m, 3H), 5.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.15 – 3.93 (m, 4H), 3.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.22 – 3.01 (m, 4H), 2.71 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 673.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 166

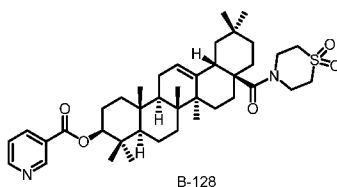
N-(3 β -乙酰氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 B-127)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1,1-二氧化硫代吗啉, 制得化合物 B-127: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32 – 5.25 (m, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 4H), 3.12 – 2.90 (m, 5H), 2.21 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). ESI-MS: m/z 616.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 167

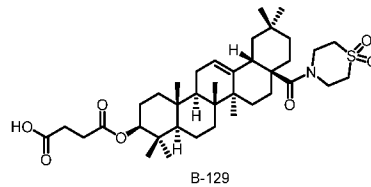
N-(3 β -(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 B-128)



参照实施例 152 的方法, 将化合物 A-81 替换成化合物 B-9, 制得化合物 B-128: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 4H), 3.14 – 2.91 (m, 5H), 2.30 – 2.13 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 679.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 168

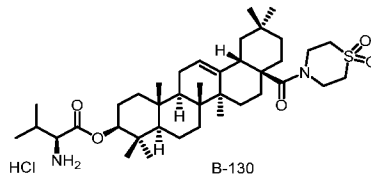
N-(3 β -(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (化合物 B-129)



参照实施例 127 的方法, 将化合物 B-2 替换成化合物 B-9, 制得化合物 B-129: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 4H), 3.15 – 2.88 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.81 (s, 6H), 0.66 (s, 3H). ESI-MS: m/z 674.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 169

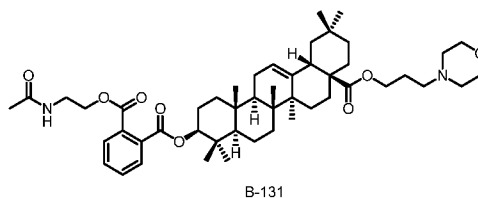
N-(3 β -(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物盐酸盐 (化合物 B-130)



参照实施例 159 的方法, 将化合物 B-20 替换成化合物 B-9, 制得化合物 B-130: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 – 8.37 (m, 3H), 5.15 – 5.06 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.02 – 3.82 (m, 5H), 3.18 – 2.87 (m, 5H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.66 (s, 3H). ESI-MS: m/z 671.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 170

3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(4-吗啉基)丙酯 (化合物 B-131)

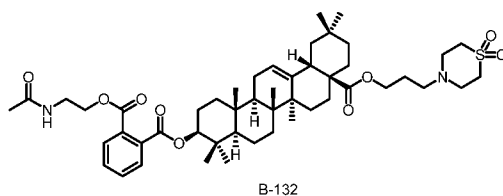


参照实施例 136 的方法, 将 1,2-二溴乙烷替换成 1,3-二溴丙烷, 制得化合物 B-131: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 6.60 – 6.50 (m, 1H), 5.32 – 5.26 (m, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 2H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 817.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 171

3 β -(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1,1-二

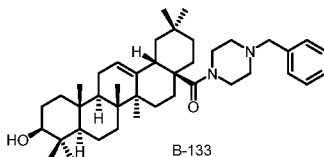
氧代硫代吗啉基)丙酯 (化合物 B-132)



参照实施例 161 的方法, 将化合物 XI-1 替换成化合物 XVII-4, 制得化合物 B-132: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.77 (m, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.60 – 6.45 (m, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 2H), 4.14 – 4.01 (m, 2H), 3.73 – 3.54 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 13.2$ Hz, 8H), 2.86 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.92 (s, 6H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 865.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 172

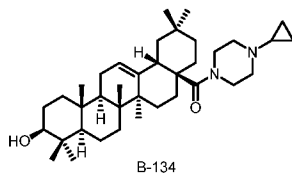
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-苄基-哌嗪 (化合物 B-133)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-苄基哌嗪, 制得化合物 B-133: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 3.78 – 3.60 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 2.58 – 2.31 (m, 4H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). ESI-MS: m/z 615.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 173

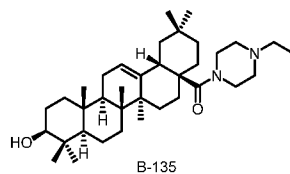
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-环丙基-哌嗪 (化合物 B-134)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 1-环丙基哌嗪, 制得化合物 B-134: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32 – 5.21 (m, 1H), 3.72 – 3.44 (m, 4H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.70 – 2.45 (m, 4H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 565.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 174

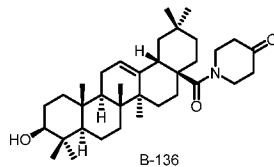
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-乙基-哌嗪 (化合物 B-135)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 N-乙基哌嗪, 制得化合物 B-135: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.32 – 5.23 (m, 1H), 3.77 – 3.58 (m, 4H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 1H), 2.54 – 2.30 (m, 6H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). ESI-MS: m/z 553.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 175

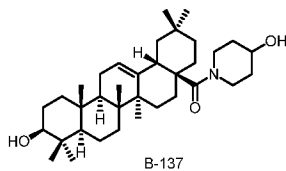
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-氧代-哌啶 (化合物 B-136)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 4-哌啶酮, 制得化合物 B-136: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.33 – 5.26 (m, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 4H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.56 – 2.33 (m, 4H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 560.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 176

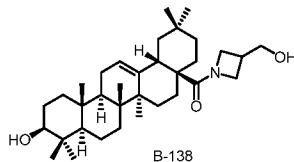
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-羟基-哌啶 (化合物 B-137)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 4-羟基哌啶, 制得化合物 B-137: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.18 – 3.99 (m, 2H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 3.28 – 3.01 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ESI-MS: m/z 540.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 177

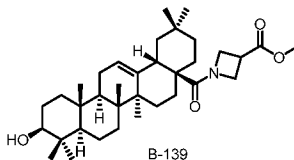
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羟甲基-吡啶 (化合物 B-138)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 3-氮杂丁烷甲醇, 制得化合物 B-138: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.54 – 3.82 (m, 4H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.86 (dd, $J = 13.6, 3.1$ Hz, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ESI-MS: m/z 524.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 178

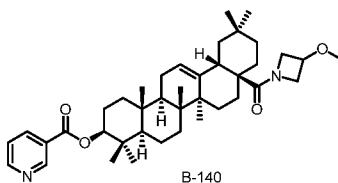
N-(3 β -羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧甲酰基-吡丁啉 (化合物 B-139)



参照实施例 73 的方法, 将 N,N-二甲基乙二胺替换成 3-甲酸甲酯氮杂环丁烷盐酸盐, 制得化合物 B-139: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.38 – 5.19 (m, 1H), 4.69 – 4.00 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.42 – 3.29 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 9.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.8, 3.5$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 552.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 179

N-(3 β -(吡啶-3-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啉 (化合物 B-140)

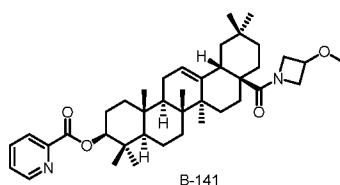


参照实施例 158 的方法, 将化合物 B-20 替换成化合物 B-110, 制得化合物 B-140: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.37 – 8.23 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 5.27 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.86 – 4.70 (m, 2H), 4.44 – 3.86 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 631.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 180

N-(3 β -(吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啉 (化

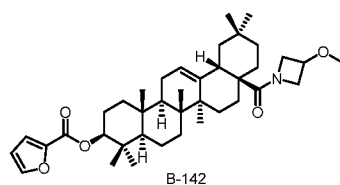
物 B-141)



参照实施例 158 的方法, 将化合物 B-20 替换成化合物 B-110, 烟酸替换成 2-吡啶甲酸, 制得化合物 B-141: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 – 8.74 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.93 – 4.80 (m, 1H), 4.45 – 3.81 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 631.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 181

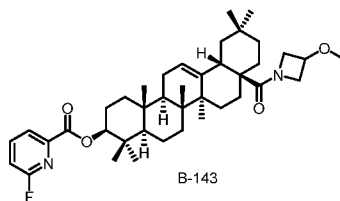
N-(3 β -(呋喃-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啉(化合物 B-142)



参照实施例 158 的方法, 将化合物 B-20 替换成化合物 B-110, 烟酸替换成糠酸, 制得化合物 B-142: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 7.98 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.81 – 6.73 (m, 1H), 5.30 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 9.3$, 6.8 Hz, 1H), 4.55 – 3.86 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 13.3$, 3.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ESI-MS: m/z 631.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 182

N-(3 β -(6-氟吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啉(化合物 B-143)

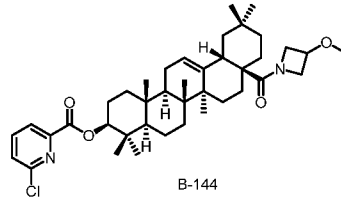


参照实施例 158 的方法, 将化合物 B-20 替换成化合物 B-110, 烟酸替换成 2-氟吡啶-6-羧酸, 制得化合物 B-143: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 – 7.87 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 4.38 – 3.87 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90

(s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 649.5 $[M+H]^+$.

实施例 183

N-(3 β -(6-氯吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
(化合物 B-144)



参照实施例 158 的方法, 将化合物 B-20 替换成化合物 B-110, 烟酸替换成 2-氯吡啶-6-羧酸, 制得化合物 B-144: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.43 – 3.85 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). ESI-MS: m/z 665.5 $[M+H]^+$.

实施例 184

化合物对 Huh-7 细胞 AMPK 激动作用的活性评价

采用 Western Blot 方法检测化合物对 Huh-7 细胞 AMPK 的激动活性。

1、细胞系: Huh-7 细胞(人源肝癌细胞, 购自中国科学院干细胞库), 用 DMEM 完全培养基(含 10%胎牛血清和 1% streptomycin/penicillin), 在 37 °C 含有 5% CO_2 的细胞培养箱中培养。

2、抗体: anti-AMPK (Cell Signaling Technology 2532S); anti-pAMPK (Thr172, Cell Signaling Technology 2535S); GAPDH (arigobio), HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗, HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG 二抗(碧云天)。

3、Western Blot 实验: 检测化合物对 Huh-7 细胞 AMPK 磷酸化水平的影响。

取活细胞比例 90%以上的细胞进行实验。在 12 孔板中, Huh-7 细胞按照 20 万每孔铺板。在 37°C 含有 5% CO_2 的培养箱中培养 24 小时, 贴壁。在完全培养基条件下给予受试化合物, 化合物终浓度均设置为 10 μ M, 给药时间为 12 小时, 采用 AICAR (100 μ M) 作为阳性对照化合物。随后提取蛋白进行 Western Blot 检测。具体步骤如下:

蛋白样品制备: 弃去原培养液, 用 1 $\times$ PBS 洗涤 3 次, 弃去 PBS, 每孔加入 100 μ l RIPA buffer (1 $\times$ PBS, 1% NP40, 0.5% 脱氧胆酸钠, 0.1% SDS, PMSF 等), 冰上孵育 15 min, 用细胞刮刀将细胞刮下, 吸至新的 1.5 ml EP 管中, 4°C, 12000g, 离心 15 min, 将上清转移至新的 1.5 ml EP 管中, 放置于冰上, 加入 1/5 体积的 6 $\times$ loading buffer, 95°C 金属浴加热 10 min 后离心 1 min, 冻存至 -20°C 备用。

蛋白定量：将蛋白样品 20 倍稀释，在 96 孔板中，依次加入 20 μ l 稀释后的蛋白样品，200 μ l BCA（A 液：B 液=5：1）试剂，37℃ 孵育 30 min，在酶标仪上 562 nm 波长下测定 OD 值，根据标准曲线计算蛋白浓度。

电泳：灌制 SDS-PAGE 胶，分离胶浓度为 10%，浓缩胶浓度为 4%。蛋白样品预先在 95℃ 金属浴加热 4 min 后离心 1 min，每个样品上样 30 μ g 总蛋白，用微量进样器逐个加样。连接电源（注意正负极连接），开始时以 60 V 恒压电泳，当蛋白样品进入分离胶时将电压调至 100V 继续恒压电泳。当溴酚蓝到达分离胶底部时，根据蛋白 marker 的分离情况终止电泳。

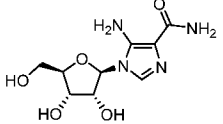
转膜：将电泳后的胶轻轻取出，切去不需要的部分，将需要的胶浸入 Transfer buffer。准备与胶的大小一致的 PVDF 膜，用前将 PVDF 膜用甲醇浸透 1 min，转移至 Transfer buffer 中，同时将滤纸放入 Transfer buffer 中浸透。在转印仪阴极的电极板上依次铺上海绵、滤纸、胶、PVDF 膜、滤纸和海绵。每层之间都避免有气泡。接通电源，200 mA 恒流冰浴转印 2.5 h。

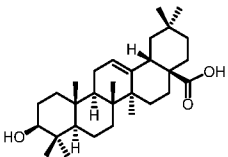
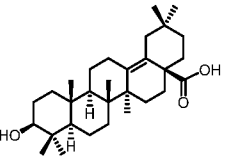
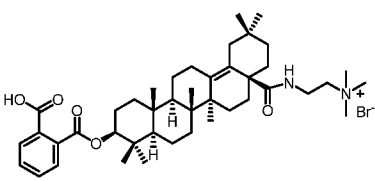
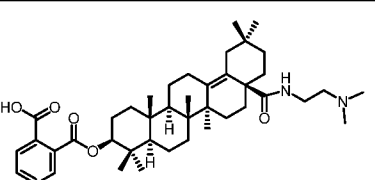
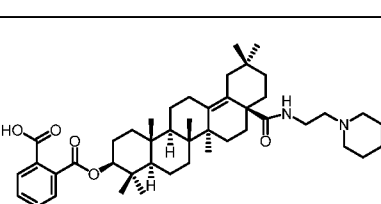
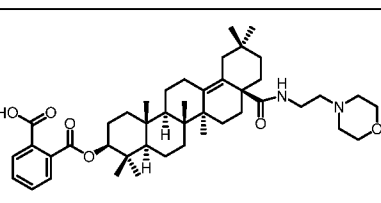
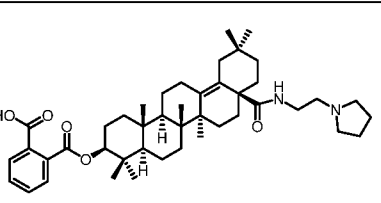
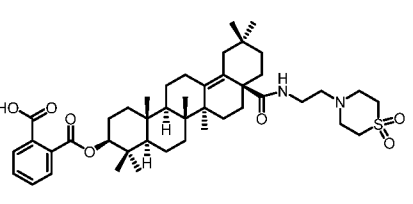
抗体杂交：转膜结束后，取出 PVDF 膜用 1×TBST 清洗 1 遍，放入预先准备好的封闭液中（含 0.1% Tween20 的 1×TBS 配置的 5% BSA 溶液），室温封闭 1 h。一抗孵育 4℃ 过夜。第二天（12 h 后），用 1×TBST 洗 3 次，每次 10 min。二抗孵育：用 5% BSA 稀释的二抗（1：10000）室温孵育 1 h，1×TBST 洗 3 次，每次 10 min。吸去 PVDF 膜上的多余液体，铺在曝光板上，加入等体积混合的 ECL 试剂盒液体 Tanon™ High-sig ECL Western Blotting Peroxide Buffer 和 Tanon™ High-sig ECL Western Blotting Luminol/Enhancer Solution，运用 Tanon 化学发光成像仪，ECL 显影，采集免疫反应带。

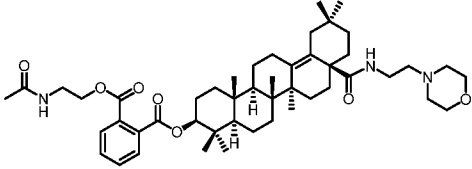
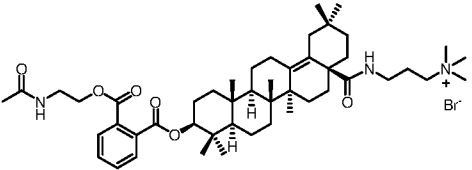
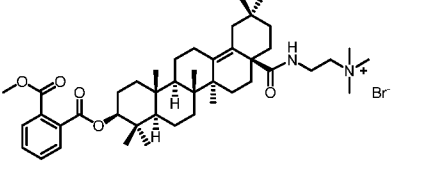
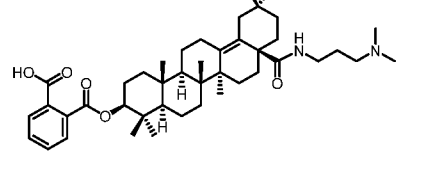
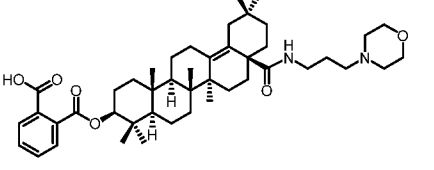
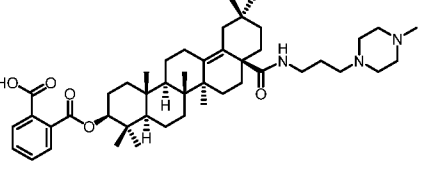
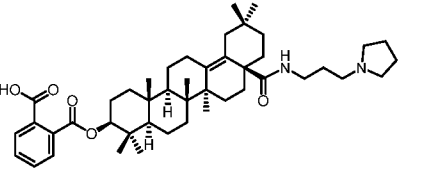
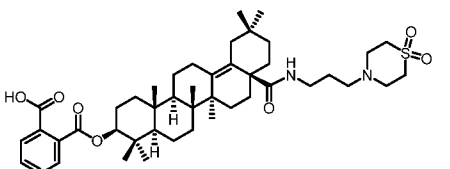
4、实验结果：对 Western Blot 实验结果进行灰度扫描后将阴性对照 DMSO 的 p-AMPK/AMPK 比值定义为 1，本发明合成的受试化合物 p-AMPK/AMPK 比值为阴性对照组的相对比值，该数值越大，表明化合物的 AMPK 激动活性越强，活性数据结果如表 1 所示。

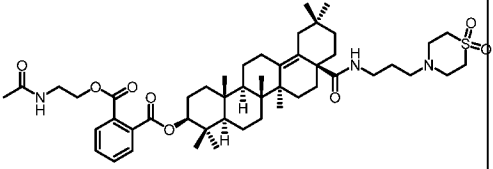
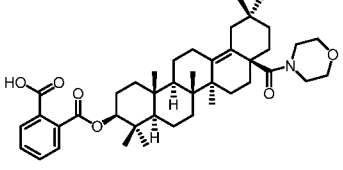
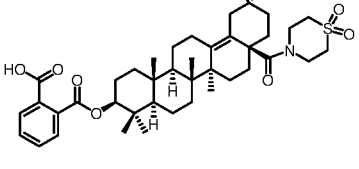
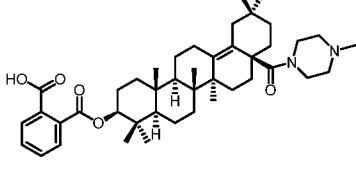
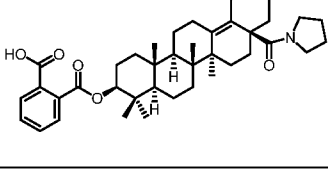
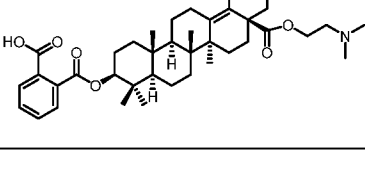
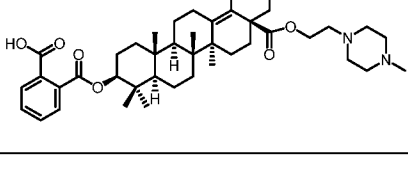
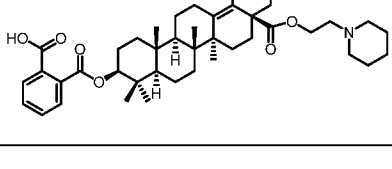
表 1、化合物的 AMPK 激动活性

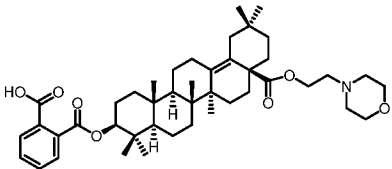
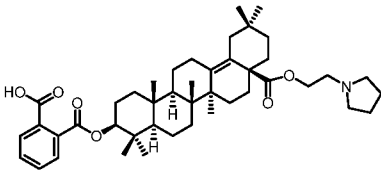
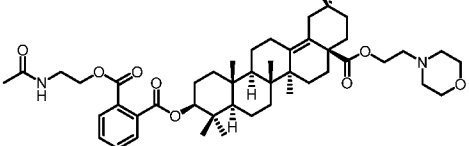
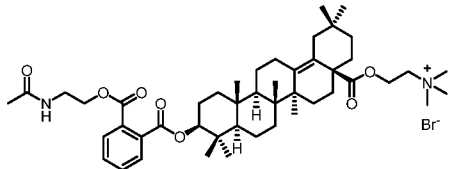
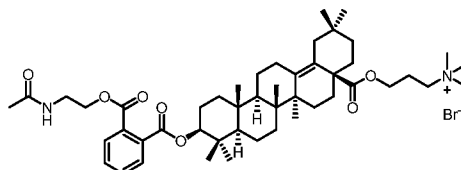
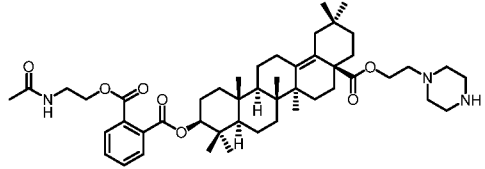
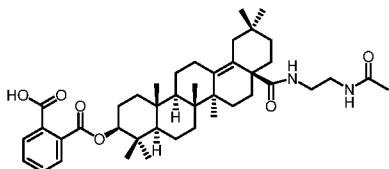
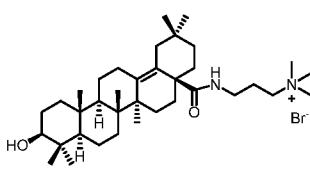
（阳性对照 AICAR 浓度为 100 μ M；受试化合物浓度为 10 μ M）

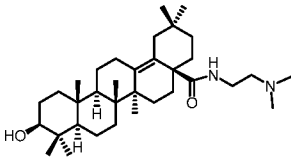
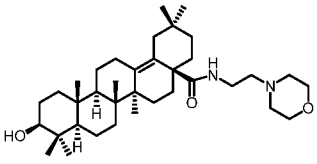
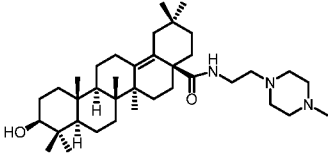
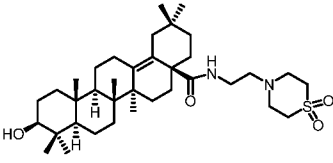
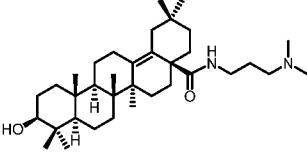
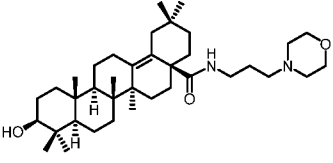
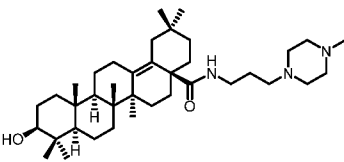
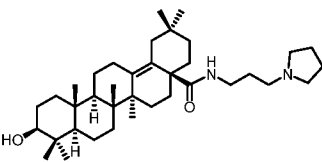
化合物	结构式	pAMPK/AMPK 比值
DMSO	DMSO	1.0
AICAR		1.40

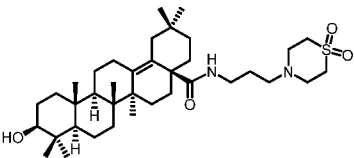
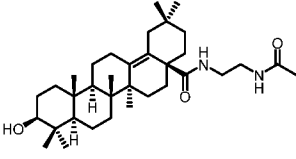
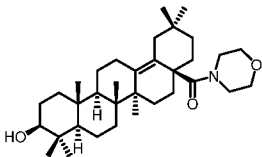
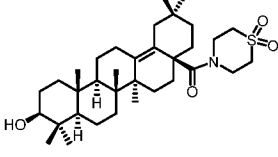
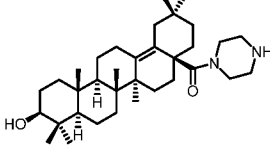
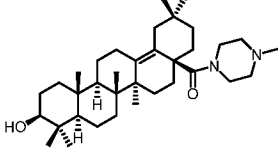
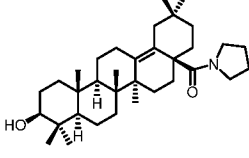
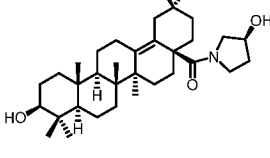
齐墩果酸 (10 μ M)		1.36
δ -齐墩果酸 (10 μ M)		1.45
A-1		1.68
A-3		1.59
A-4		2.02
A-5		2.32
A-6		1.89
A-9		1.97

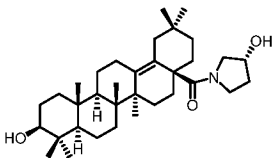
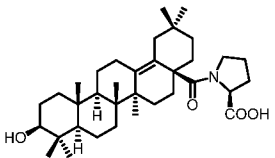
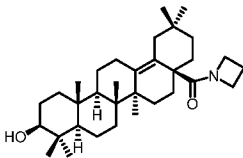
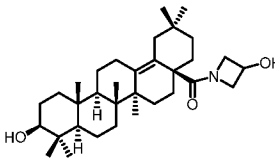
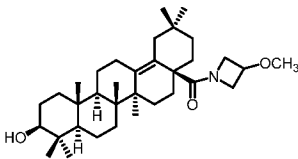
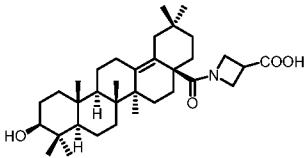
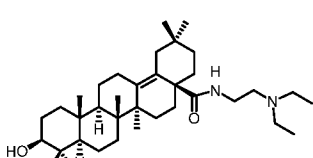
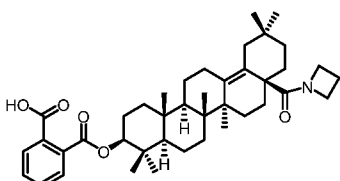
A-12		1.95
A-16		2.07
A-17		1.58
A-19		1.61
A-20		1.65
A-21		1.70
A-22		1.51
A-23		1.93

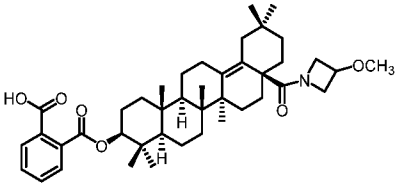
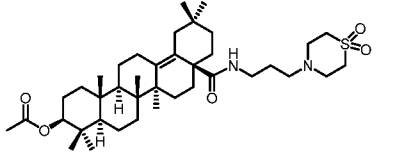
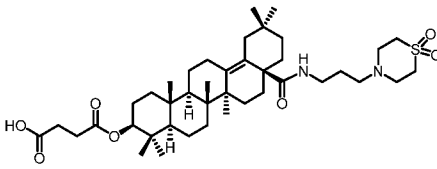
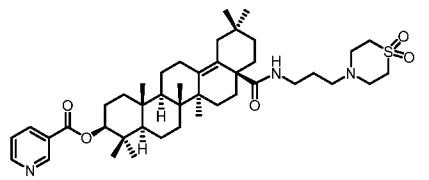
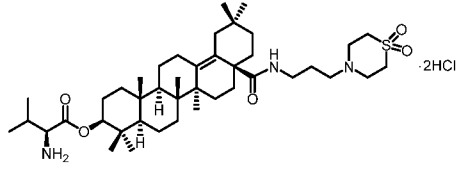
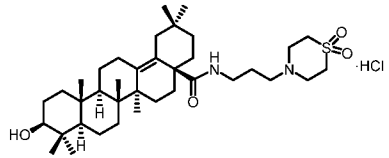
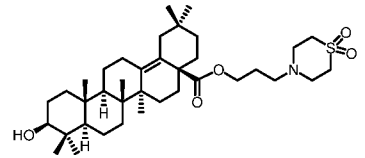
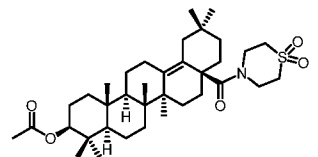
A-25		2.29
A-27		2.07
A-28		2.64
A-30		2.37
A-31		2.16
A-35		1.66
A-37		1.74
A-38		2.08

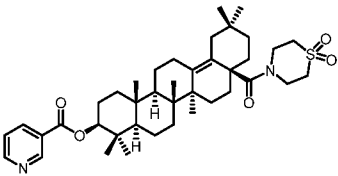
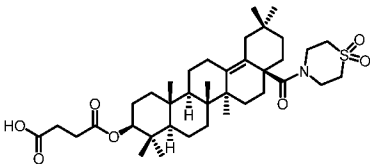
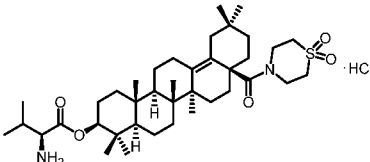
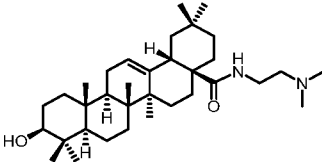
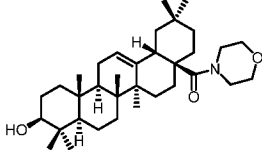
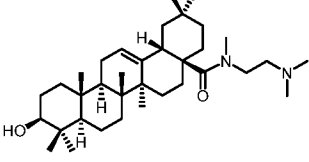
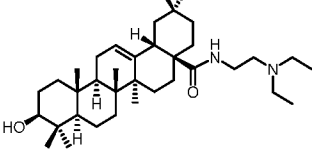
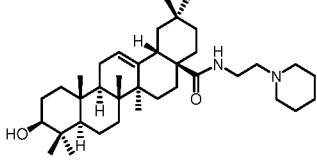
A-39		2.64
A-40		1.96
A-44		1.79
A-45		1.69
A-46		1.83
A-47		1.76
A-64		2.23
A-67		1.85

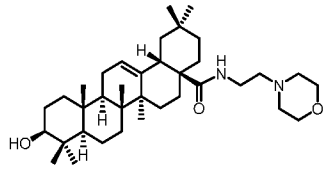
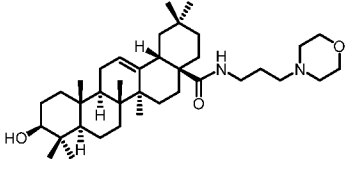
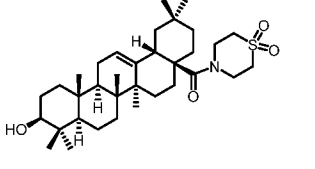
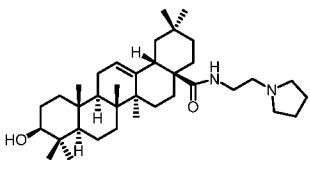
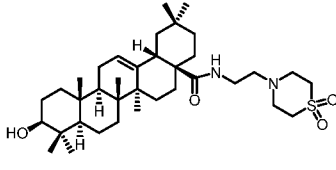
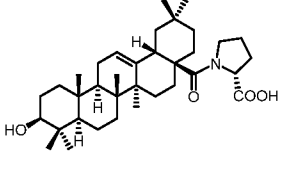
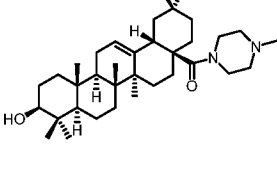
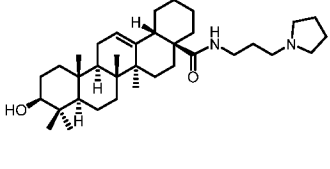
A-68		5.48
A-70		1.58
A-73		1.70
A-74		1.74
A-77		4.38
A-78		1.79
A-79		3.86
A-80		2.22

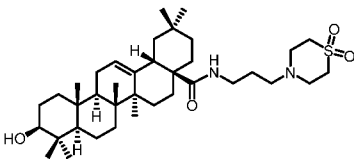
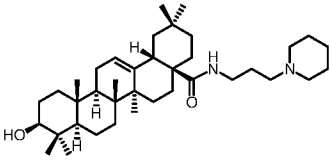
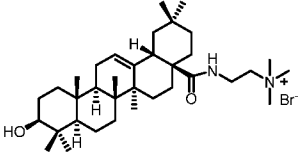
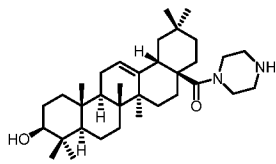
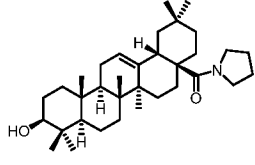
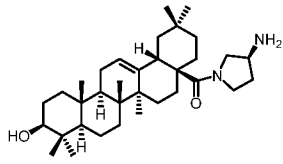
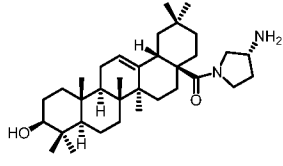
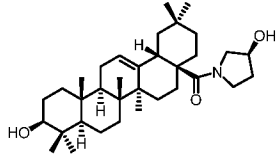
A-81		2.13
A-83		3.10
A-84		1.63
A-85		2.14
A-86		1.50
A-87		2.13
A-88		1.75
A-91		1.87

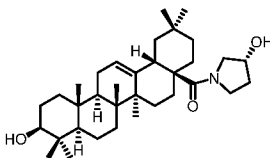
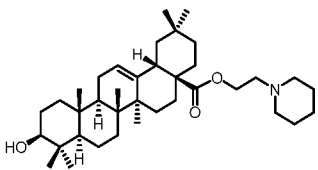
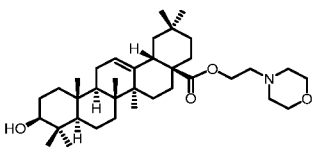
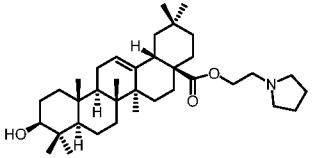
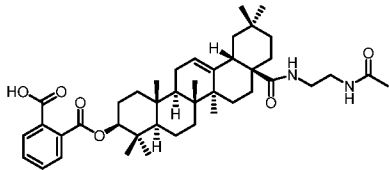
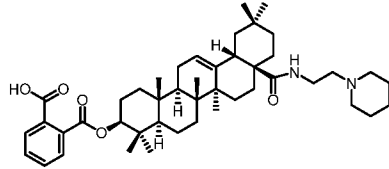
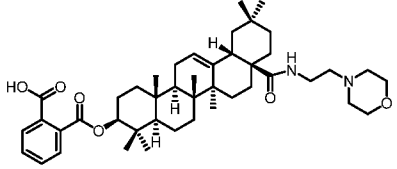
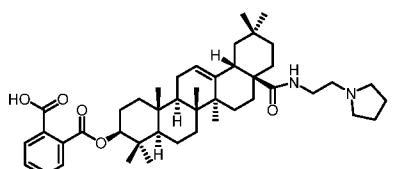
A-92		1.57
A-93		1.54
A-95		2.94
A-96		2.81
A-99		3.35
A-100		2.57
A-103		1.56
A-106		1.68

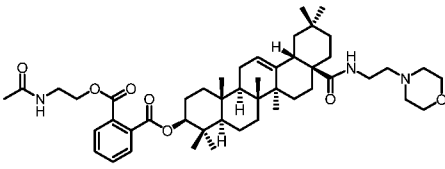
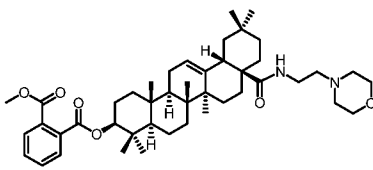
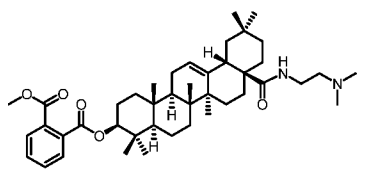
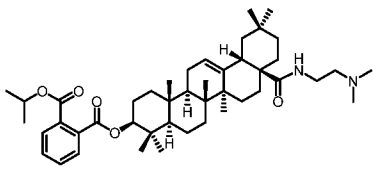
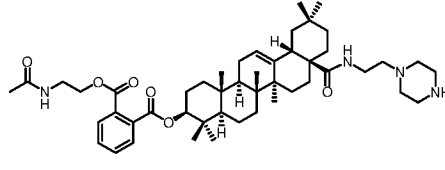
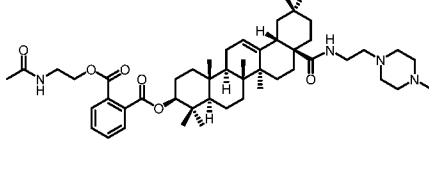
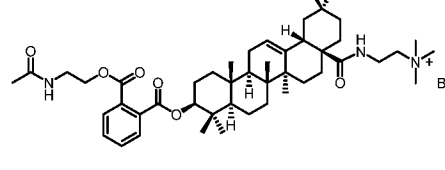
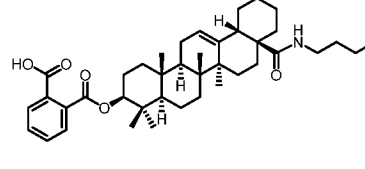
A-107		1.72
A-108		2.59
A-109		2.45
A-110		2.96
A-111		2.25
A-112		2.44
A-113		1.75
A-114		1.71

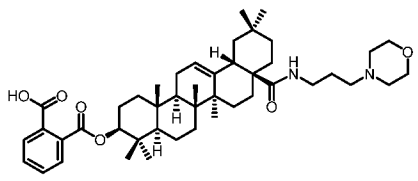
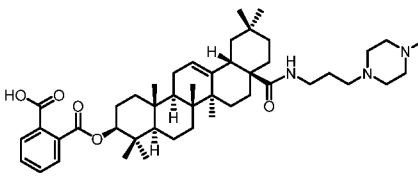
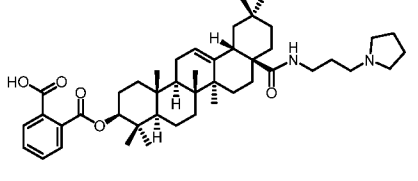
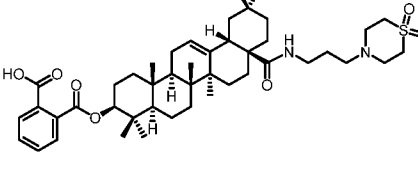
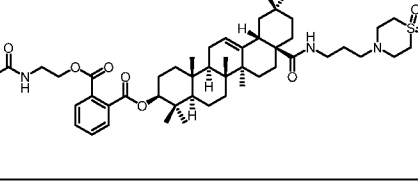
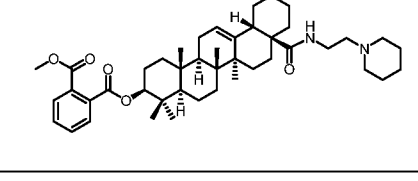
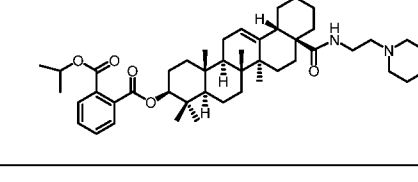
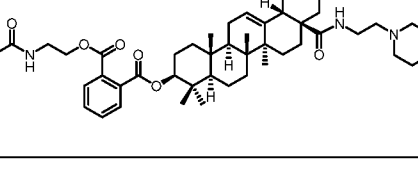
A-115		2.01
A-116		2.14
A-117		2.26
B-1		3.11
B-2		1.63
B-3		1.70
B-5		2.63
B-6		2.25

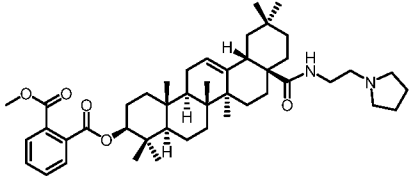
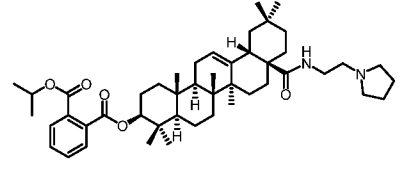
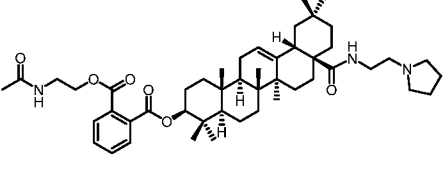
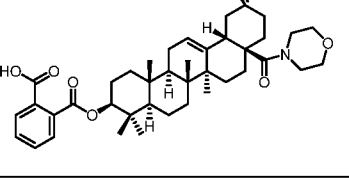
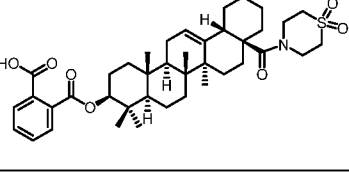
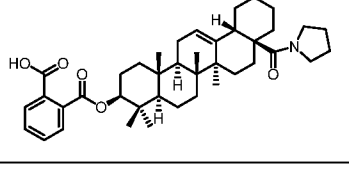
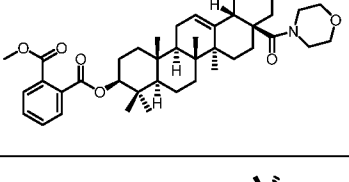
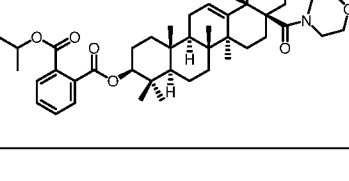
B-7		5.96
B-8		1.80
B-9		2.01
B-10		1.65
B-13		1.52
B-16		1.49
B-17		1.73
B-19		2.08

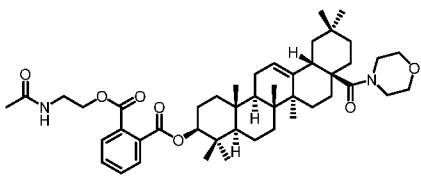
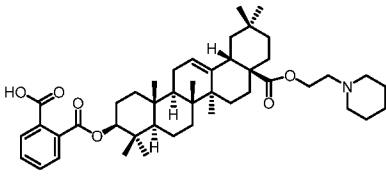
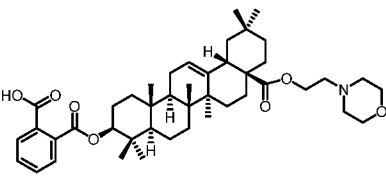
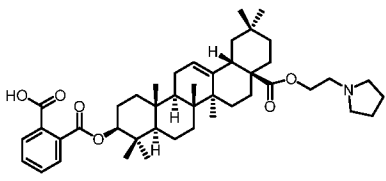
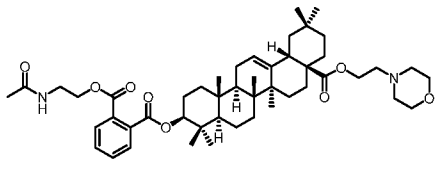
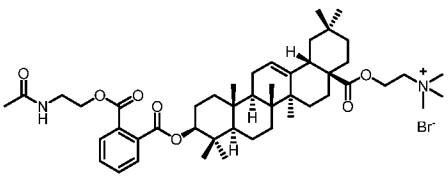
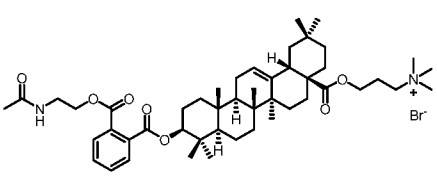
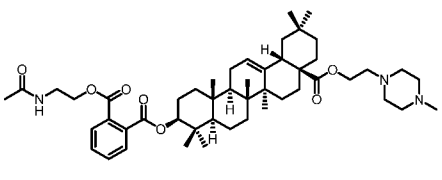
B-20		1.65
B-22		4.21
B-23		1.47
B-25		2.03
B-26		1.78
B-27		1.97
B-28		3.05
B-29		1.50

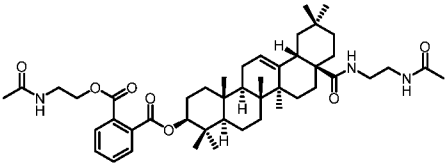
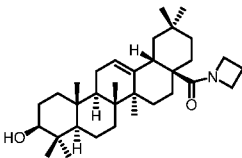
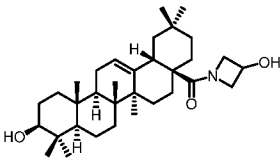
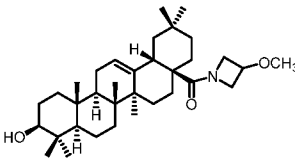
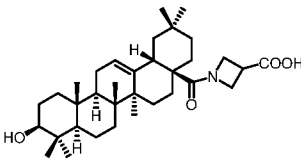
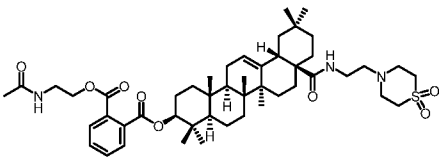
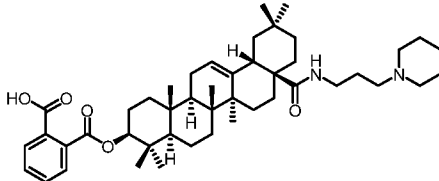
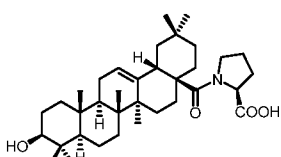
B-30		1.55
B-31		1.64
B-32		1.58
B-33		1.53
B-38		1.72
B-39		1.64
B-40		1.70
B-41		1.55

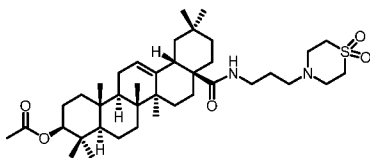
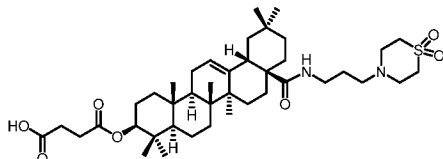
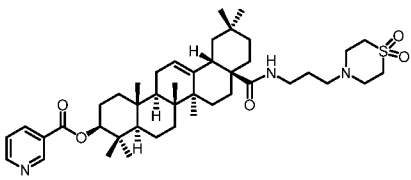
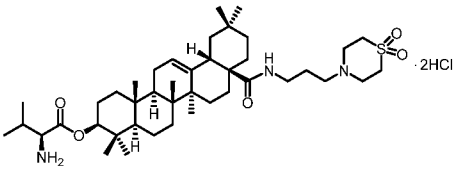
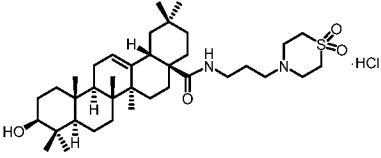
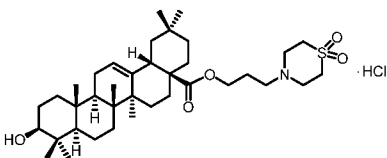
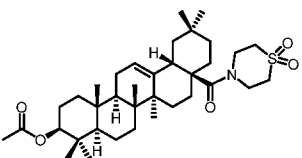
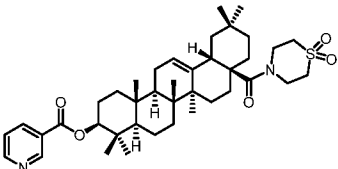
B-47		1.89
B-48		1.66
B-51		1.93
B-52		2.75
B-53		3.66
B-54		4.10
B-55		1.57
B-59		1.83

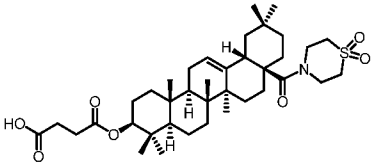
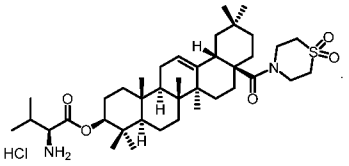
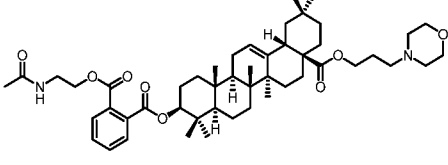
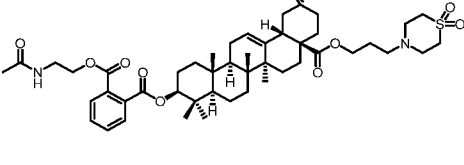
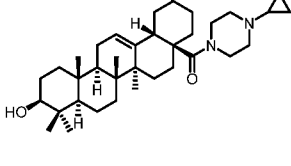
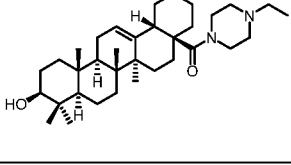
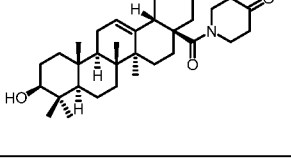
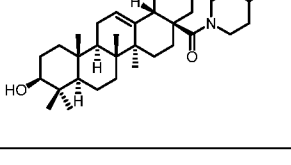
B-60		1.69
B-61		1.74
B-62		1.67
B-63		2.14
B-65		1.75
B-67		1.57
B-68		2.05
B-69		1.88

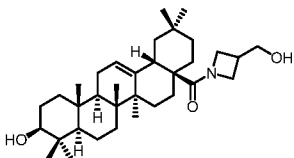
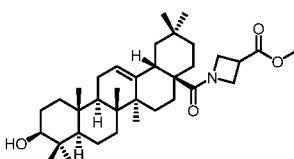
B-70		1.67
B-71		1.54
B-72		3.58
B-73		1.64
B-74		1.81
B-77		1.73
B-78		1.52
B-79		1.54

B-80		1.98
B-87		1.59
B-88		2.03
B-89		1.87
B-93		3.90
B-94		1.97
B-95		1.86
B-97		2.45

B-105		1.96
B-106		1.67
B-107		3.01
B-110		4.17
B-111		2.30
B-118		1.75
B-119		1.61
B-120		1.58

B-121		2.41
B-122		2.16
B-123		2.68
B-124		1.84
B-125		1.95
B-126		1.86
B-127		1.65
B-128		1.85

B-129		1.67
B-130		1.60
B-131		1.71
B-132		1.76
B-134		1.59
B-135		1.64
B-136		1.69
B-137		1.91

B-138		1.83
B-139		2.82

如表 1 的实验结果所示, 在 10 μM 浓度下, 本发明提供的新型齐墩果酸和 δ -齐墩果酸的衍生物具有显著的 AMPK 激动活性。例如, 化合物 A-9、A-12、A-23、A-25、A-27、A-28、A-68、A-81、A-85、A-108、A-109、A-110、A-112、B-9、B-20、B-63、B-65、B-80、B-94、B-110、B-121、B-122、B-123、B-125 等化合物均是强效的 AMPK 激动剂, 且活性显著优于 100 μM 的 AICAR 以及齐墩果酸和 δ -齐墩果酸。其中, 化合物 A-68 的 AMPK 激动活性 ($\text{pAMPK/AMPK}=5.48$) 是 δ -齐墩果酸活性 ($\text{pAMPK/AMPK}=1.45$) 的 3 倍以上。以上实验结果表明, 本发明的化合物对 AMPK 具有显著的激动活性, 因而可用于制备具有增强 AMPK 磷酸化水平活性的 AMPK 激动剂, 并进而可用于制备预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物。本发明实施例中其他未列举化合物其合成方法均可参考上述实施例, 并且对 AMPK 也同样具有显著的激动活性。

实施例 185

化合物对 Huh-7 细胞 AMPK 下游信号通路的影响

采用 Western Blot 方法检测化合物对 Huh-7 细胞 AMPK 下游信号通路的影响。

细胞培养条件: Huh-7 细胞: DMEM 完全培养基 (含 10%胎牛血清和 1% streptomycin/penicillin) 在 5% CO_2 的 37 $^\circ\text{C}$ 培养箱中培养。

抗体: anti-ACC (CST, 3676S); anti-pACC (CST, 11818S); anti-mTOR (CST, 2983S); anti-pmTOR (CST, Ser2448)。

Western Blot 实验: 检测化合物对 Huh-7 细胞 AMPK 下游信号通路的影响:

取活细胞比例 90%以上的细胞进行实验。在 12 孔板中, 将 Huh-7 细胞按照 25 万每孔铺板, 置于含 5% CO_2 的 37 $^\circ\text{C}$ 培养箱中培养, 12 小时后, 弃去原先培养基, 加入含有化合物的完全培养基, 受试化合物的终浓度均设置为 10 μM , 给药时间为 12 小时。阳性对照化合物采用 AICAR (100 μM)。随后提取蛋白进行 Western Blot 检测, 检测 pACC/ACC 和 pmTOR/mTOR 的蛋白变化情况。实验结

果如图 1 所示。

实验结果（图 1）表明，本发明的化合物均能有效地引起 AMPK 下游蛋白的变化，且其变化趋势与 AMPK 激动相关。例如，化合物 B-125、A-112、B-122、A-109、B-121、A-108、B-123、A-110、B-20 和 A-81 等均能增加 AMPK 的磷酸化水平，降低 mTOR 的磷酸化水平，并同时增加 ACC 的磷酸化水平。此外，本发明其他化合物均能增加 AMPK 的磷酸化水平，降低 mTOR 的磷酸化水平，并同时增加 ACC 的磷酸化水平。

实施例 186

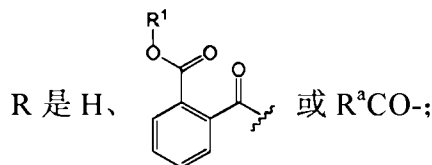
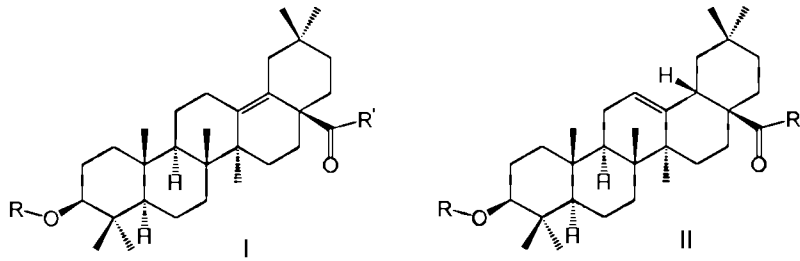
片剂

将实施例 41 中制得的化合物 A-81 或者其他实施例的化合物（50 g）、羟丙甲基纤维素 E（150 g）、淀粉（200 g）、聚维酮 K30 适量和硬脂酸镁（1 g）混合，制粒，压片。

此外，可以根据药典 2015 版常规制剂法，将实施例 1~183 制得的化合物赋予不同的药物辅料制成胶囊剂、散剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、软膏剂、栓剂或贴剂等。

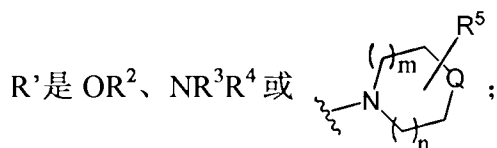
权 利 要 求 书

1、如下式 I 或式 II 所示的 δ -齐墩果酸衍生物或齐墩果酸衍生物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：



R^1 是 H、 C_1-C_5 烷基或取代基 Y 取代的 C_1-C_5 烷基，所述取代基 Y 是 OH、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 NH_2 、 $NHC(O)CH_3$ 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基；

R^a 是非取代的或取代基 L 取代的 C_1-C_5 烷基，所述取代基 L 是一个或两个独立地选自下列的取代基：OH、 $C(O)OH$ 、 NH_2 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基或 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH$ ；



R^2 是取代基 Z 取代的 C_1-C_5 烷基，所述取代基 Z 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基；

R^3 是 H 或 C_1-C_3 烷基；

R^4 是取代基 W 取代的 C_1-C_5 烷基，所述取代基 W 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基、二乙醇胺基或乙酰基氨基；

R^5 是连接在环上任一碳上的 H、OH、F、 NH_2 、 C_1-C_3 烷基氨基、 $COOH$ 、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、环烷基氧基或杂环烷基氧基；

Q 是 CH_2 、O、 NR^6 、S、 SO_2 、 CHR^7 或化学键；

R^6 是 H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基酰基、 C_1-C_3 烷基磺酰基或取代基 P 取代的

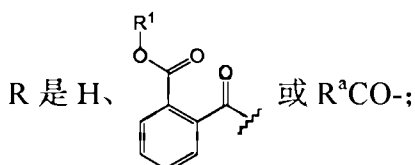
C₁-C₃ 烷基, 所述取代基 P 是 OH、COOH、NH₂ 或 C₁-C₃ 烷基氨基;

R⁷ 是 OH、NH₂、COOH、C₁-C₃ 烷基氨基、C₁-C₃ 烷氧基、环烷基氧基或杂环烷基氧基;

n 是 0、1 或 2;

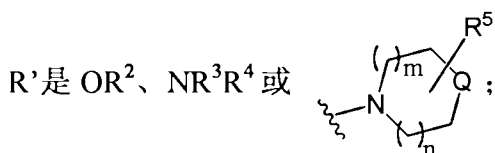
m 是 0、1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物, 其特征在于,



R¹ 是 H、C₁-C₅ 烷基或取代基 Y 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 Y 是 OH、C(O)OH、C(O)NH₂、NH₂、NHC(O)CH₃、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基;

R^a 是非取代的或取代基 L 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 L 是一个或两个独立地选自下列的取代基: OH、C(O)OH、NH₂、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基或 NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH;



R² 是取代基 Z 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 Z 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基或二乙醇胺基;

R³ 是 H;

R⁴ 是取代基 W 取代的 C₁-C₅ 烷基, 所述取代基 W 是吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基铵基、二乙醇胺基或乙酰基氨基;

R⁵ 是连接在环上任一碳上的 H、OH、F、NH₂、C₁-C₃ 烷基氨基或 COOH;

Q 是 CH₂、O、NR⁶、S、SO₂ 或 CHR⁷;

R⁶ 是 H、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷基酰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基或取代基 P 取代的 C₁-C₃ 烷基, 所述取代基 P 是 OH、COOH、NH₂ 或 C₁-C₃ 烷基氨基;

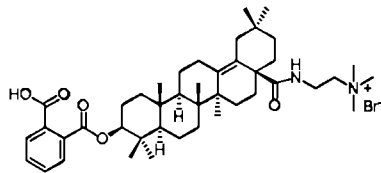
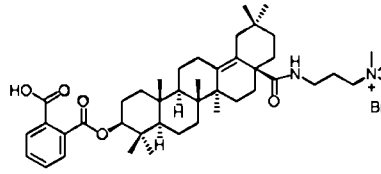
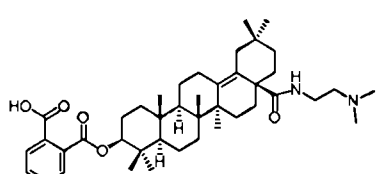
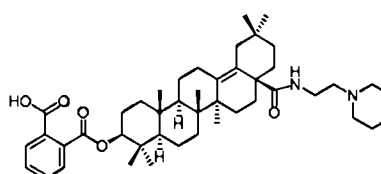
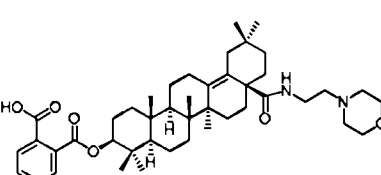
R^7 是 OH、 NH_2 、COOH 或 C_1 - C_3 烷基氨基；

n 是 0 或 1；

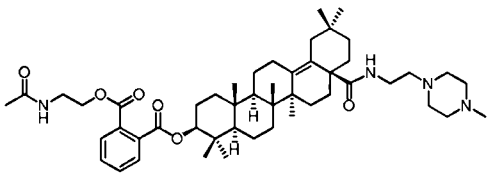
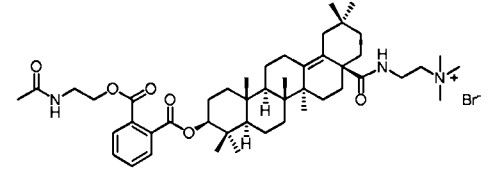
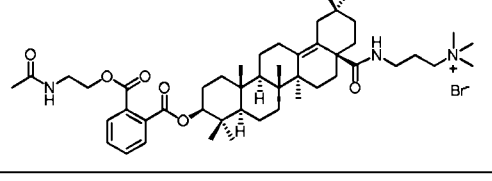
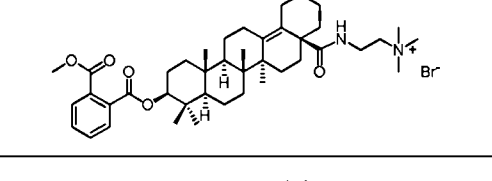
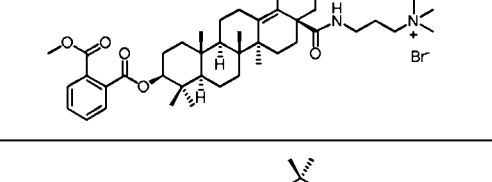
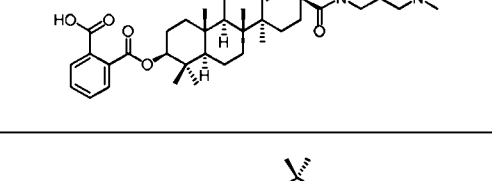
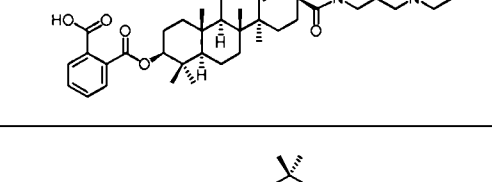
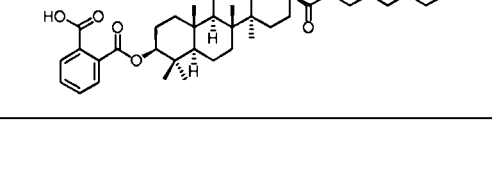
m 是 0 或 1。

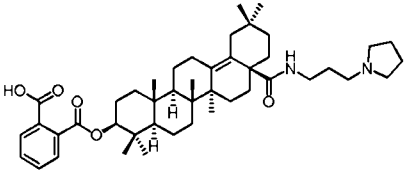
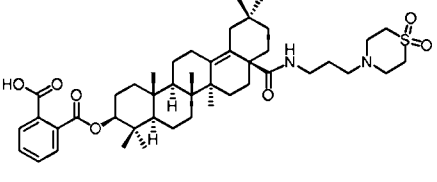
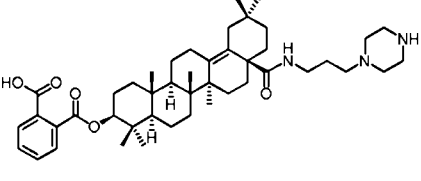
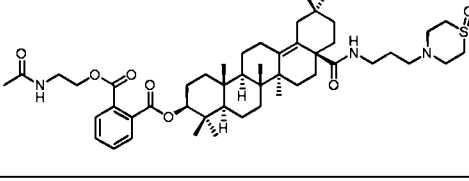
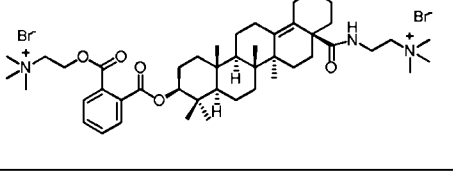
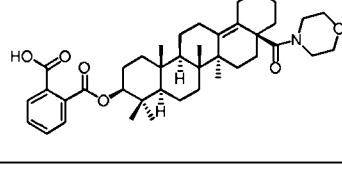
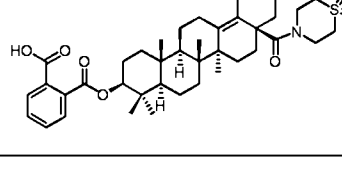
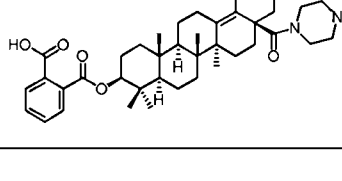
3、根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，其特征在于，在所述式 II 化合物中，当取代基 Z 是 N,N -二甲基氨基或三甲基铵基时，R 不是 H；当取代基 W 是乙酰基氨基时，R 不是 H。

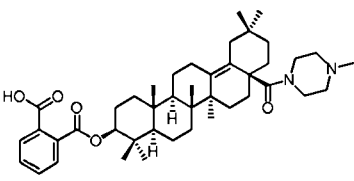
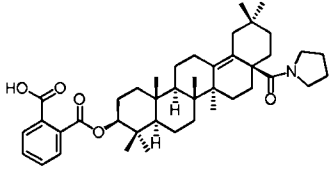
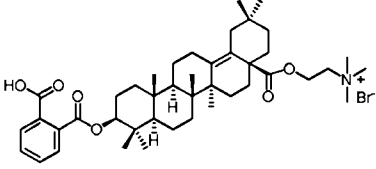
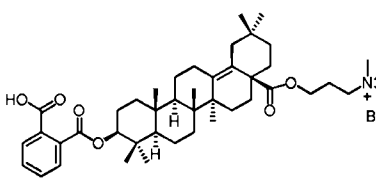
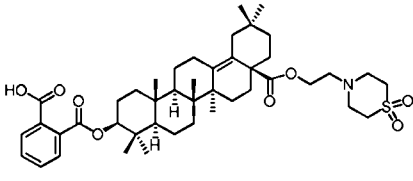
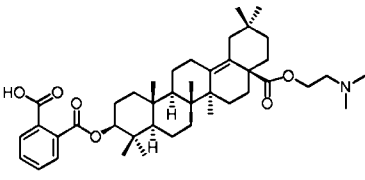
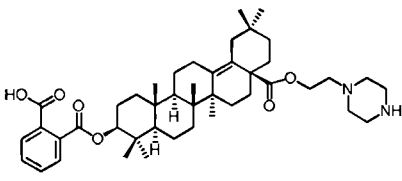
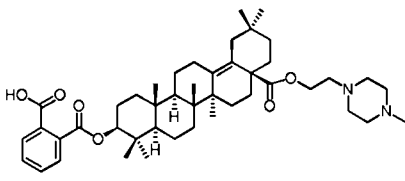
4、根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，其特征在于，所述化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物选自如下化合物：

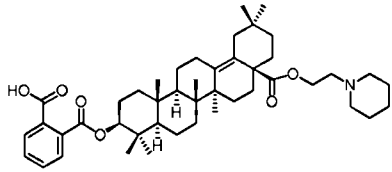
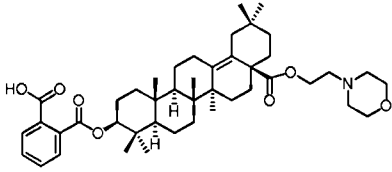
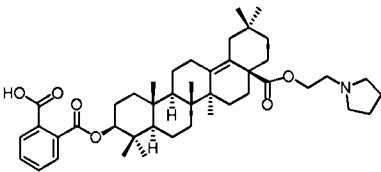
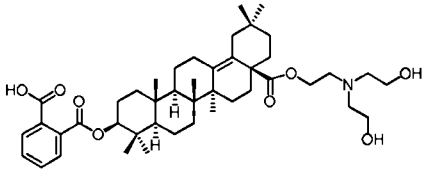
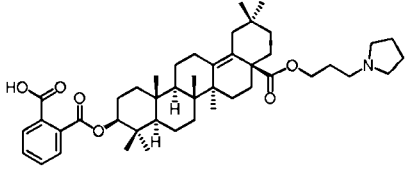
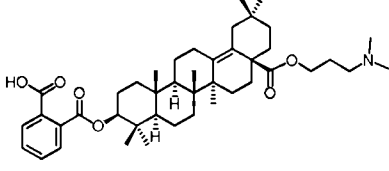
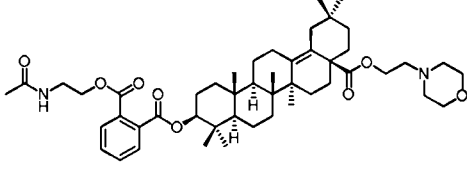
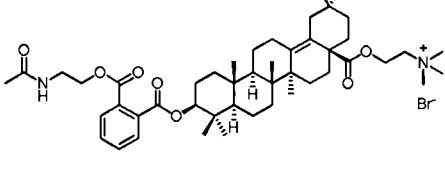
化合物编号	结构式	命名
A-1		N-(2-(三甲基铵基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-2		N-(3-(三甲基铵基)丙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-3		N-(2-(二甲基氨基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-4		N-(2-(1-哌啶基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-5		N-(2-(4-吗啉基)乙基) -3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

A-6		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-7		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-8		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-9		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-10		N-甲基-N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-11		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-12		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-13		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

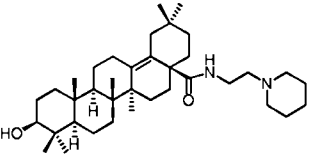
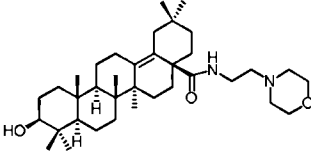
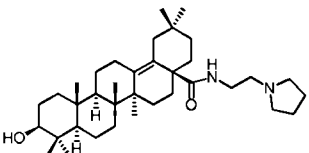
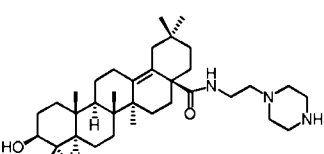
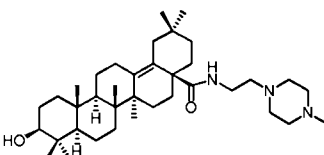
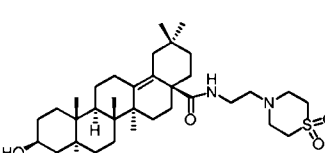
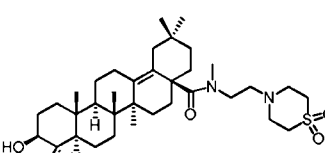
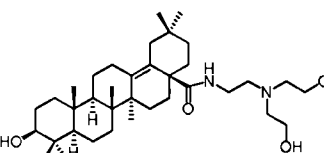
A-14		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-15		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-16		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-17		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-18		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-19		N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-20		N-(3-(4-吗啉基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-21		N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

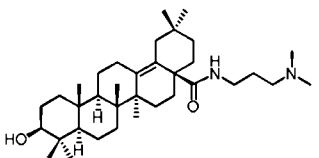
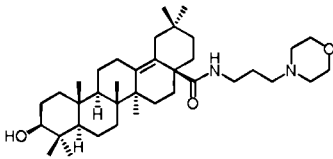
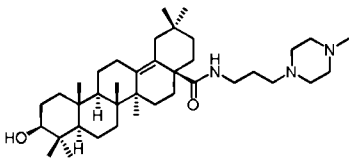
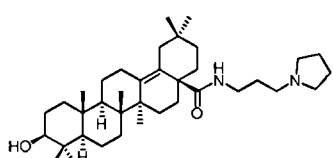
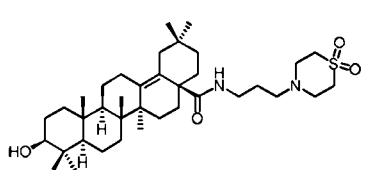
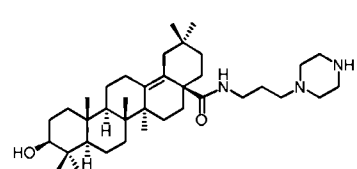
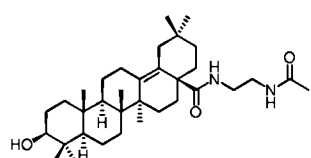
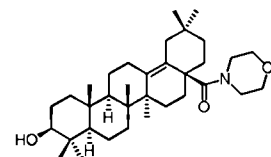
A-22		N-(3-(1-(四氢吡咯基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-23		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-24		N-(3-(1-哌嗪基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-25		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-26		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-(三甲基铵基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺二溴化物
A-27		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吗啉
A-28		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
A-29		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌嗪

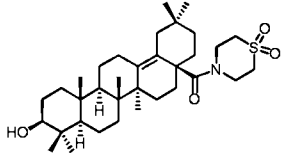
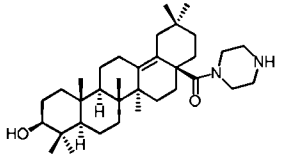
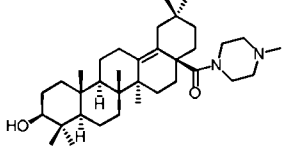
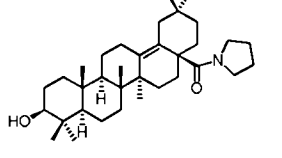
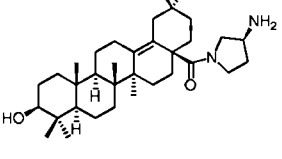
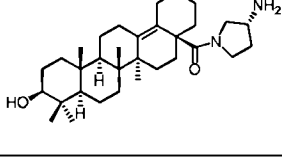
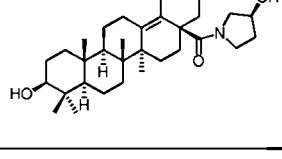
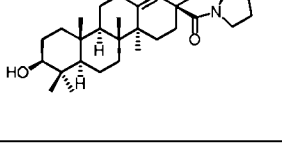
A-30		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-4-甲基哌嗪
A-31		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-四氢吡咯
A-32		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)乙酯溴化物
A-33		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)丙酯溴化物
A-34		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(-1,1-二氧化硫代吗啉基)乙酯
A-35		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-二甲氨基乙酯
A-36		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
A-37		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯

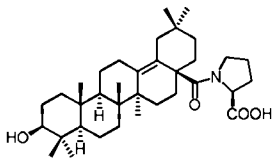
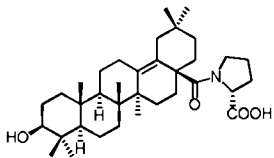
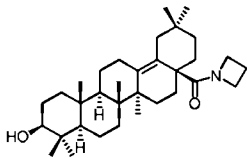
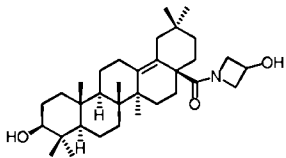
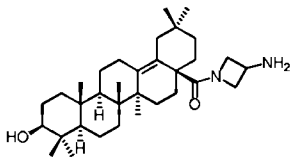
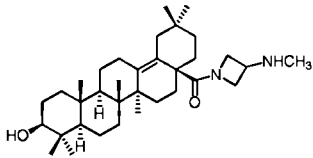
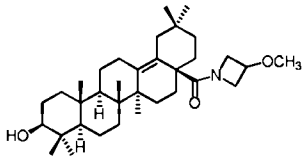
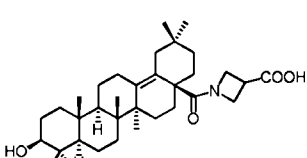
A-38		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯
A-39		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
A-40		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯
A-41		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(N,N-二羟乙基)氨基乙酯
A-42		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1-四氢吡咯基)丙酯
A-43		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-二甲氨基丙酯
A-44		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
A-45		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-三甲基铵基乙酯溴化物

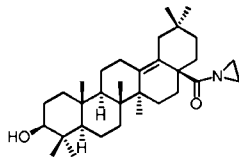
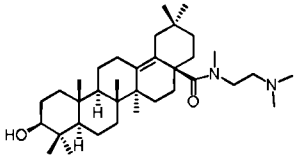
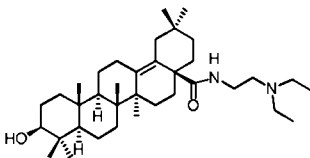
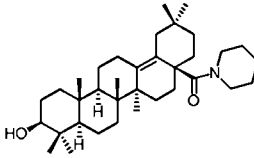
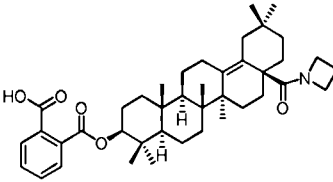
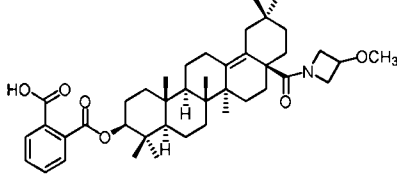
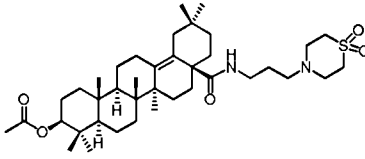
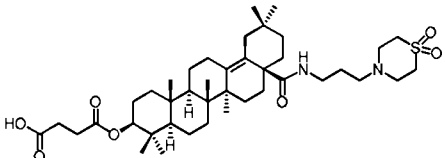
A-46		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-三甲基铵基丙酯溴化物
A-47		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
A-48		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯
A-64		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-65		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-66		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-67		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺溴化物
A-68		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

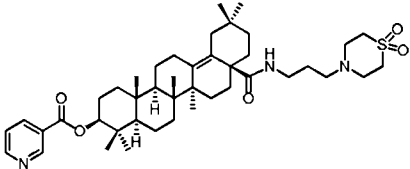
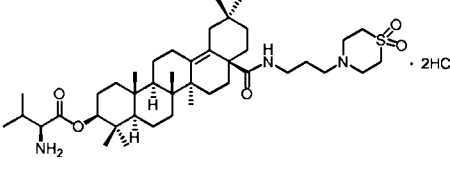
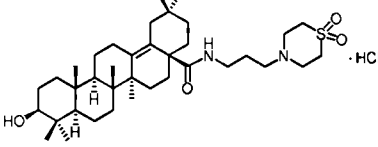
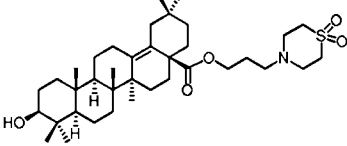
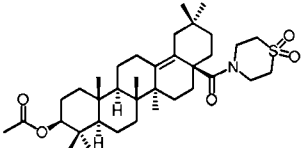
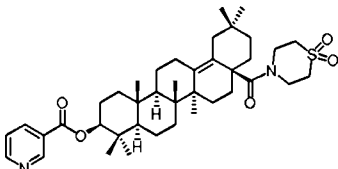
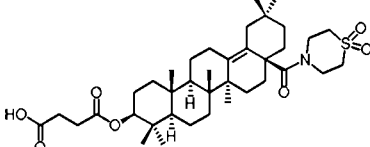
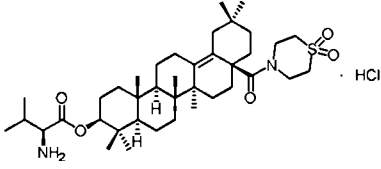
A-69		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-70		N-(2-(4-吗啉烷基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-71		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-72		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-73		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-74		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-75		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-76		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

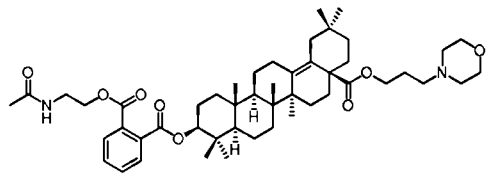
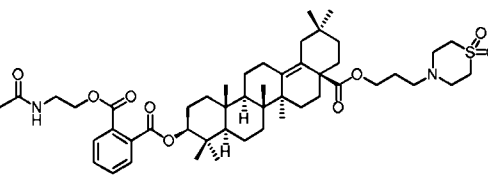
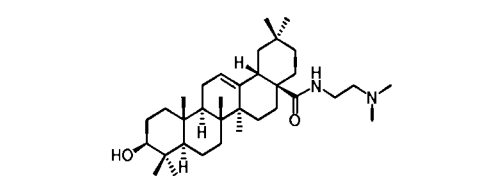
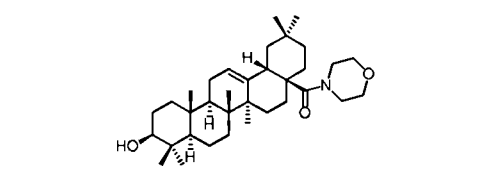
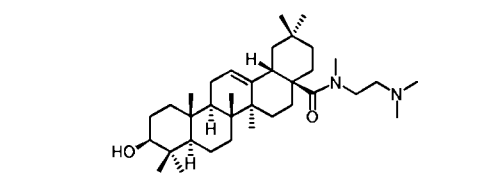
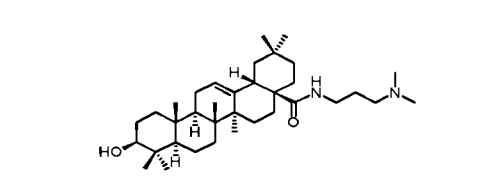
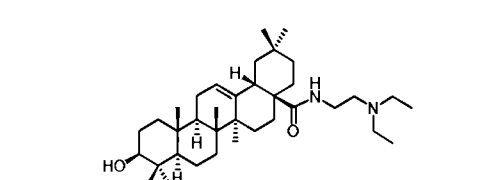
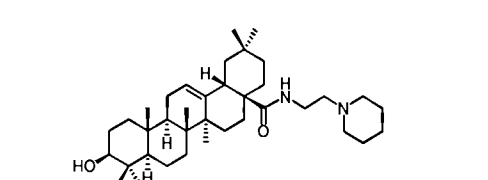
A-77		N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-78		N-(3-(4-吗啉烷基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-79		N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-80		N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-81		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-82		N-(3-(1-哌嗪基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-83		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-84		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吗啉

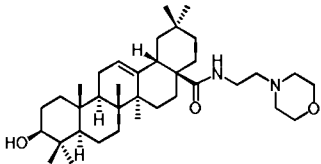
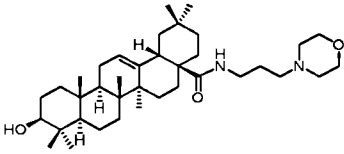
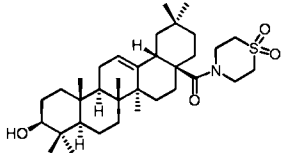
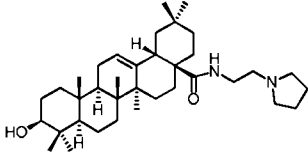
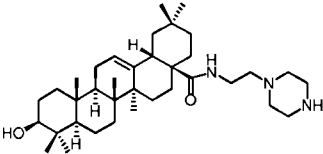
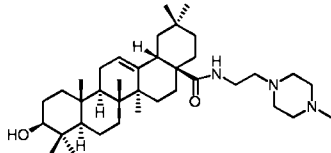
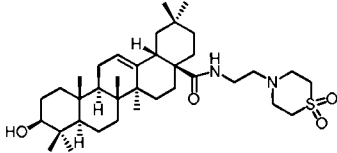
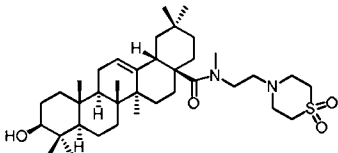
A-85		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
A-86		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌嗪
A-87		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-4-甲基哌嗪
A-88		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-四氢吡咯
A-89		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3S)-氨基-四氢吡咯
A-90		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3R)-氨基-四氢吡咯
A-91		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯
A-92		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯

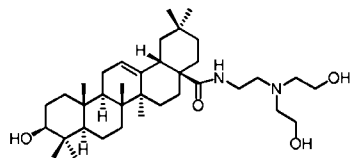
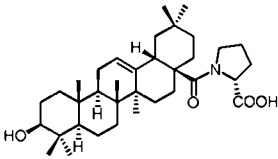
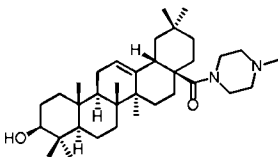
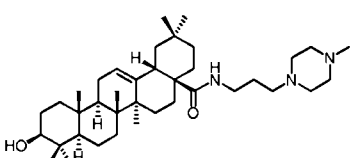
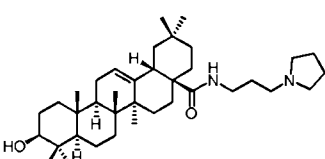
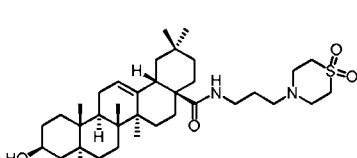
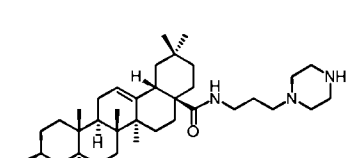
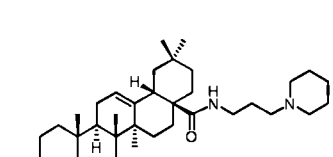
A-93		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(2R)-羧基-四氢吡咯
A-94		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-(2S)-羧基-四氢吡咯
A-95		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吡丁啶
A-96		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-羟基-吡丁啶
A-97		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-氨基-吡丁啶
A-98		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氨基-吡丁啶
A-99		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啶
A-100		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-羧基-吡丁啶

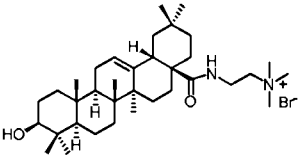
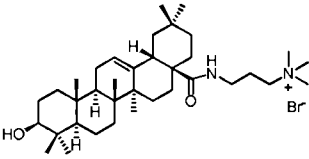
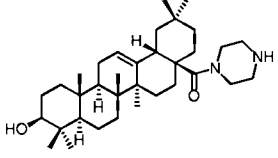
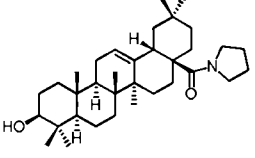
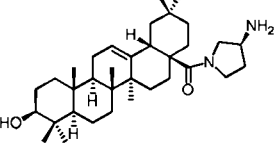
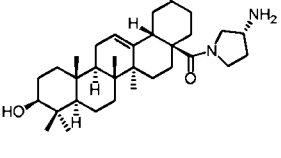
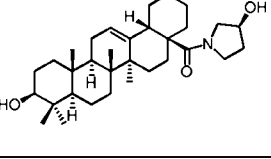
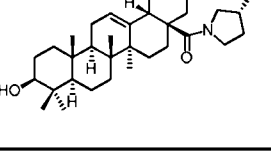
A-101		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-氮杂环丙烷
A-102		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-103		N-(2-(二乙基氨基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-104		N-(3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-哌啶
A-106		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-吡咯啉
A-107		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡咯啉
A-108		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-乙酰氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺
A-109		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺

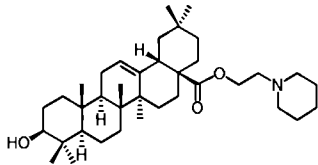
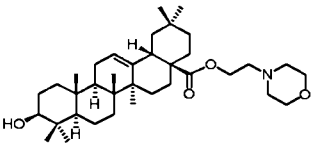
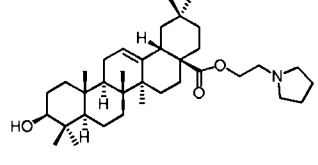
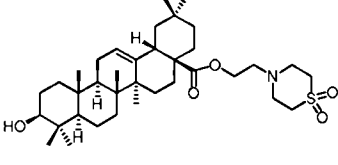
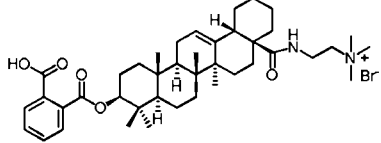
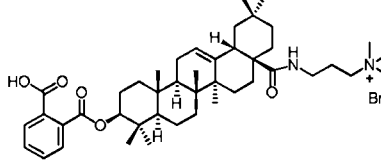
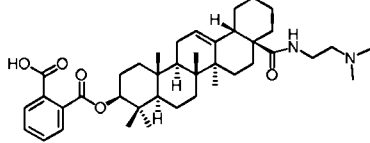
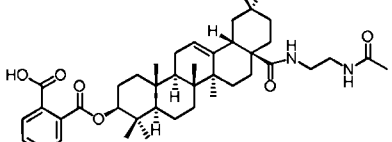
A-110		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)- -3β-(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷 -13(18)-烯-28-酰胺
A-111		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)- -3β-(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐 墩果烷-13(18)-烯-28-酰胺二盐酸盐
A-112		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)- -3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰 胺盐酸盐
A-113		3β-羟基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙酯
A-114		N-(3β-乙酰氧基-齐墩果烷-13(18)- 烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化 物
A-115		N-(3β-(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷 -13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1- 二氧化物
A-116		N-(3β-(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷 -13(18)-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1- 二氧化物
A-117		N-(3β-(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基- 齐墩果烷-13(18)-烯-28-酰基)-硫代 吗啉-1,1-二氧化物盐酸盐

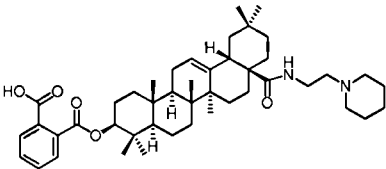
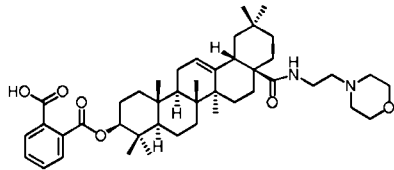
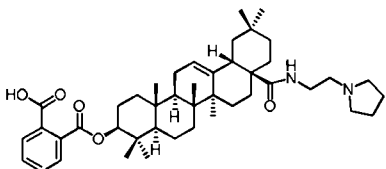
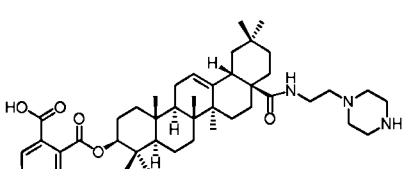
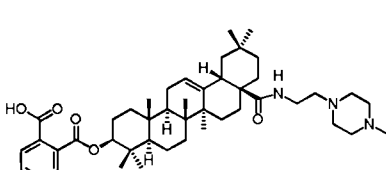
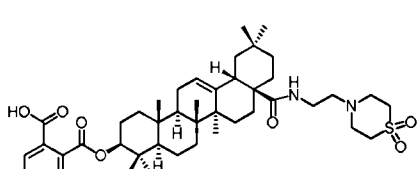
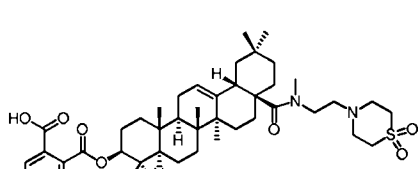
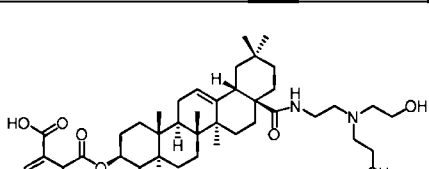
A-118		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(4-吗啉基)丙酯
A-119		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-13(18)-烯-28-酸 3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙酯
B-1		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-羟基- 齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-2		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-3		N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-3β- 羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-4		N-(3-(二甲氨基)丙基)-3β-羟基-齐 墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-5		N-(2-(二乙氨基)乙基)-3β-羟基-齐 墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-6		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-羟基-齐墩 果烷-12-烯-28-酰胺

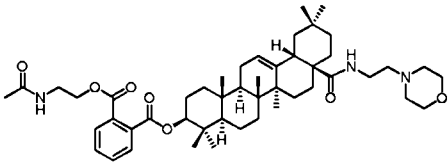
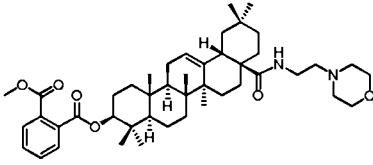
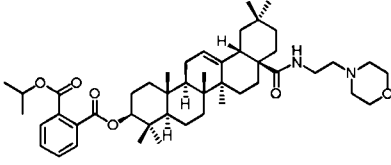
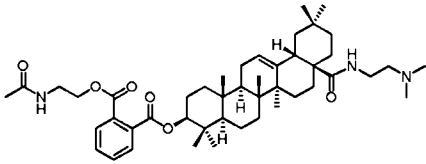
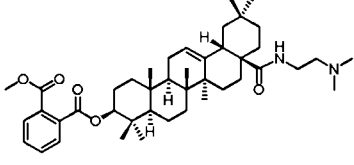
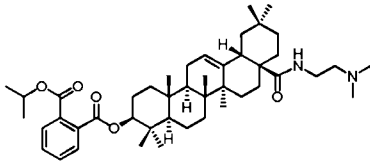
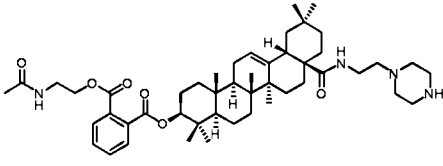
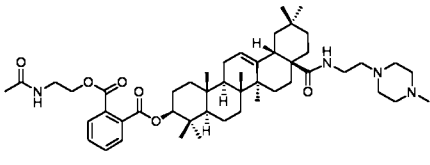
B-7		N-(2-(4-吗啉烷基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-8		N-(3-(4-吗啉烷基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-9		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
B-10		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-11		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-12		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-13		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-14		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-N-甲基-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

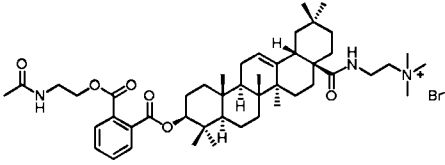
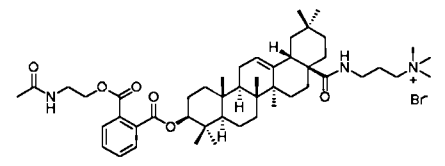
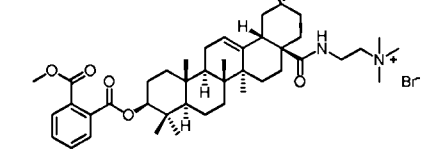
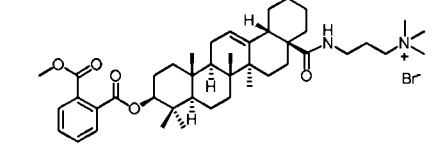
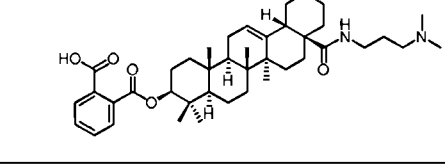
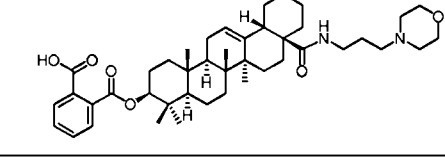
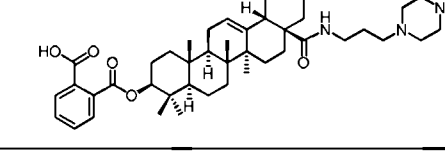
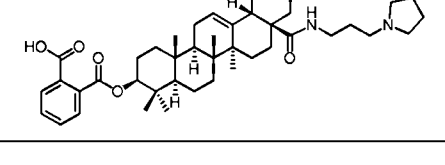
B-15		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-16		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(2S)-羧基-四氢吡咯
B-17		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-甲基-哌嗪
B-18		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-19		N-(2-(1-四氢吡咯基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-20		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-21		N-(2-(1-哌啶基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-22		N-(2-(1-哌啶基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

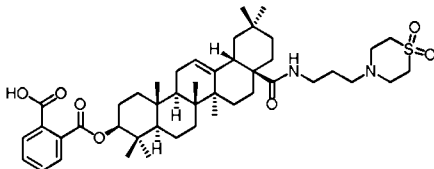
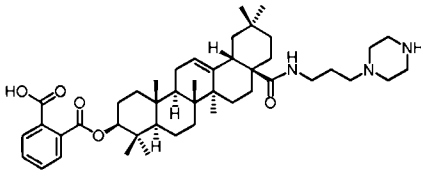
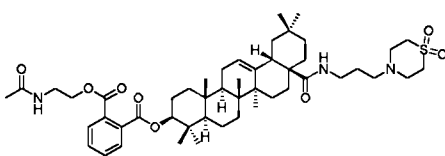
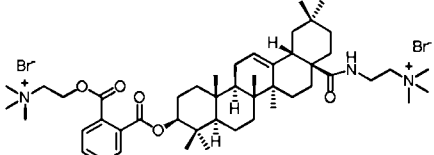
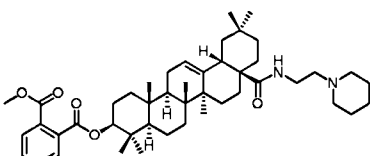
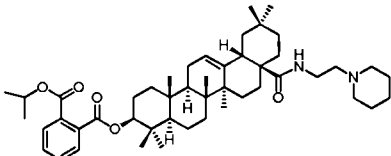
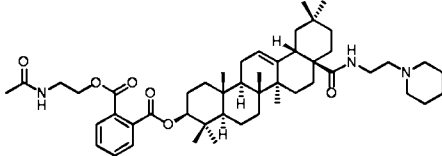
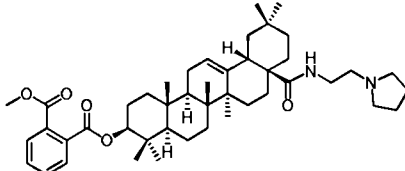
B-23		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-24		N-(2-(三甲基铵基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-25		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-哌嗪
B-26		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-四氢吡咯
B-27		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-氨基-四氢吡咯
B-28		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-氨基-四氢吡咯
B-29		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯
B-30		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯

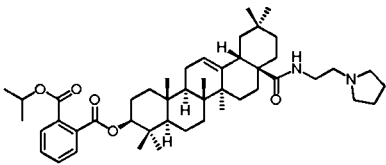
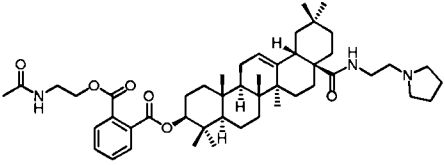
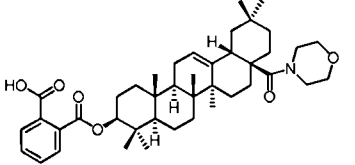
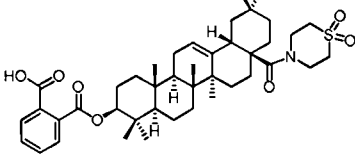
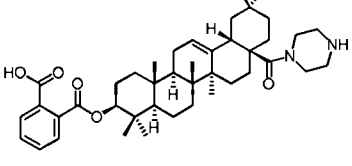
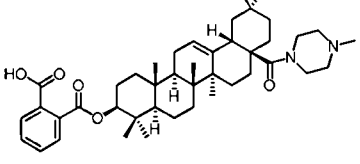
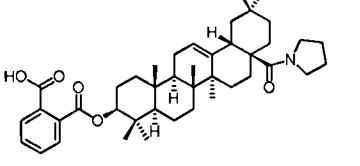
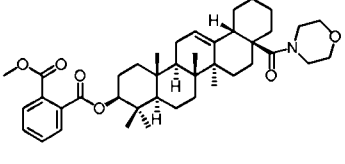
B-31		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯
B-32		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
B-33		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-四氢吡咯基)乙酯
B-34		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1,1-二氧化硫代-4-吗啉基)乙酯
B-35		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺溴化物
B-36		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺溴化物
B-37		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-羧基 苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28- 酰胺
B-38		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-羧基苯 甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰 胺

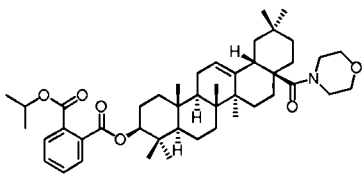
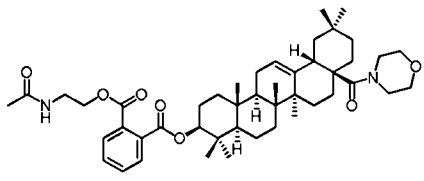
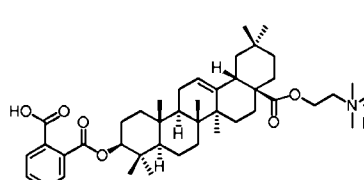
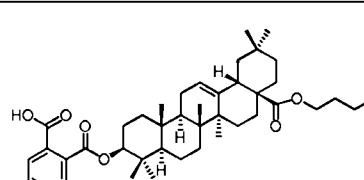
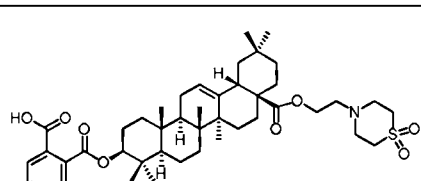
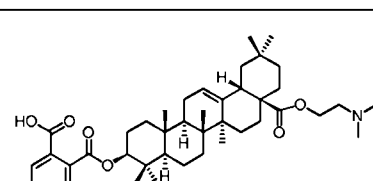
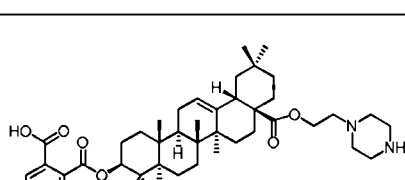
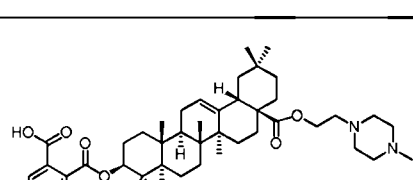
B-39		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-40		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-41		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-42		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-43		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-44		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-45		N-甲基-N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-46		N-(2-(N,N-二羟乙基)氨基乙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

B-47		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-48		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-49		N-(2-(4-吗啉基)乙基)-3β-(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-50		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-51		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-52		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3β-(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-53		N-(2-(1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-54		N-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

B-55		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-56		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-57		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-58		N-(3-(三甲基铵基)丙基)-3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺溴化物
B-59		N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-60		N-(3-(4-吗啉基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-61		N-(3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-62		N-(3-(1-四氢吡咯基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

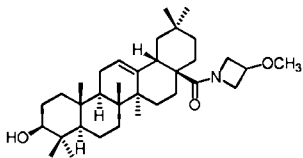
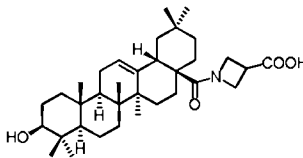
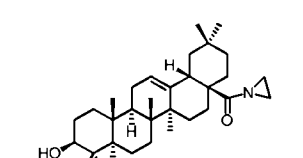
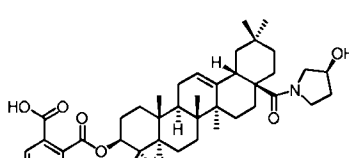
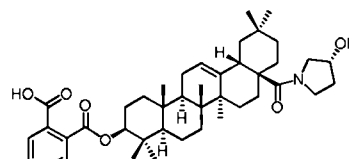
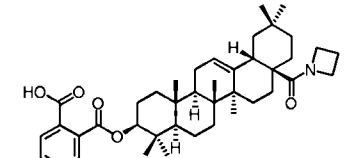
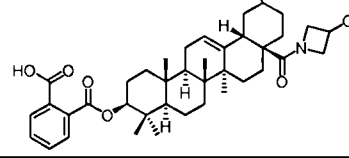
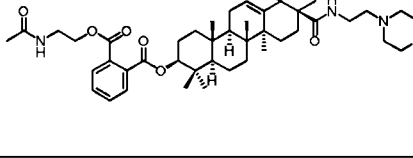
B-63		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-64		N-(3-(1-哌嗪基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-65		N-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉基)丙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-66		N-(2-(三甲基铵基)乙基)-3β-(2-(2-三甲基铵基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺二溴化物
B-67		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-68		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-69		N-(2-(1-哌啶基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-70		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-(甲氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

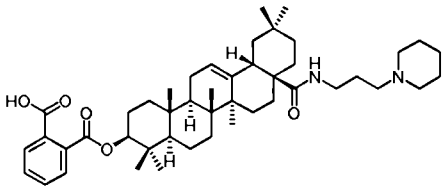
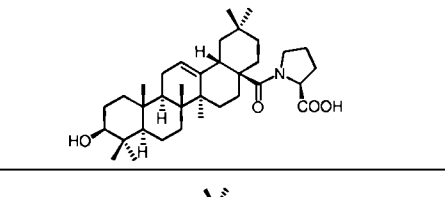
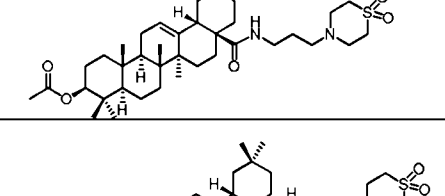
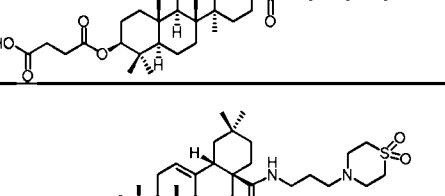
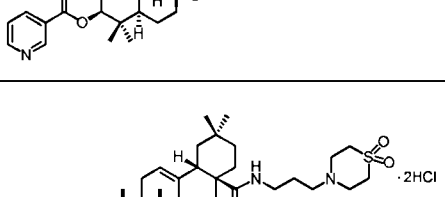
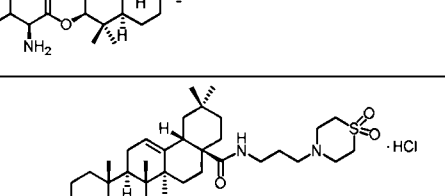
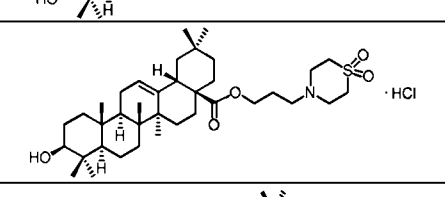
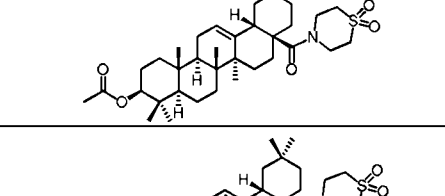
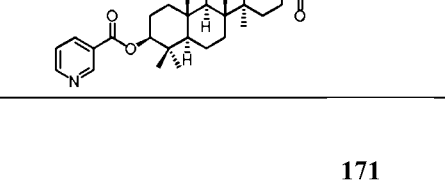
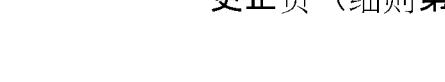
B-71		N-(2-(1- 四 氢 吡 咯 基) 乙基)-3β-(2-(异丙基氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-72		N-(2-(1-四氢吡咯基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-73		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-74		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
B-75		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-哌嗪
B-76		4-甲基-1-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-哌嗪
B-77		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-四氢吡咯
B-78		N-(3β-(2-甲氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉

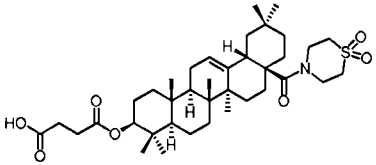
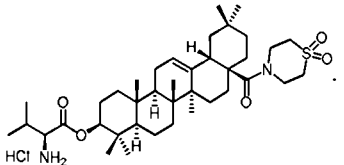
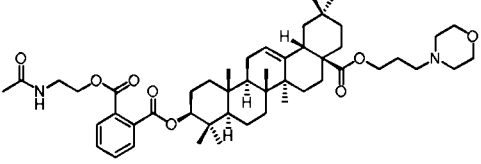
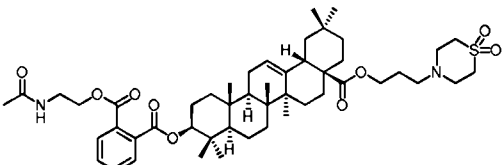
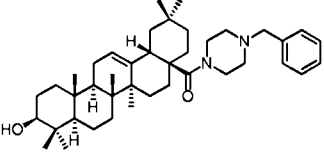
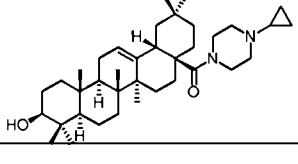
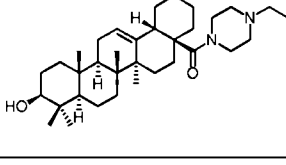
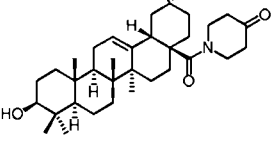
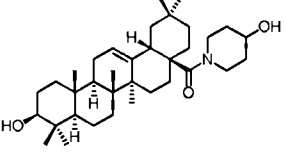
B-79		N-(3β-(2-异丙基氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-80		N-(3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吗啉
B-81		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)乙酯溴化物
B-82		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(三甲基铵基)丙酯溴化物
B-83		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1,1-二氧化硫代-4-吗啉基)乙酯
B-84		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-二甲氨基乙酯
B-85		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
B-86		3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯

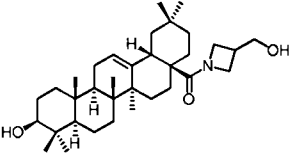
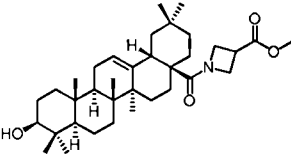
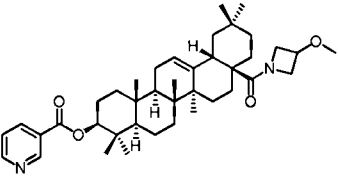
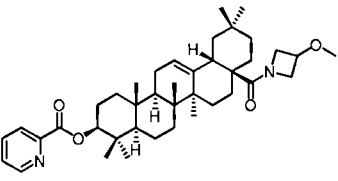
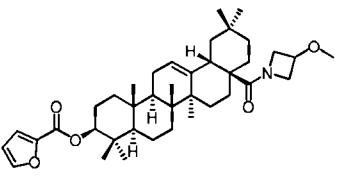
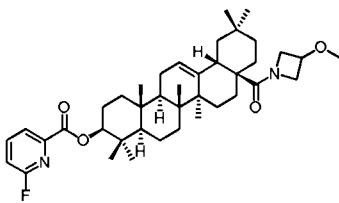
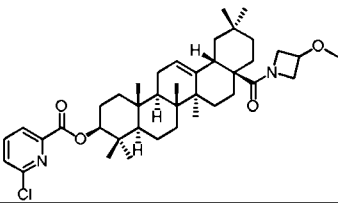
B-87		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌啶基)乙酯
B-88		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
B-89		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-(四氢吡咯基)乙酯
B-90		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(N,N-二羟乙基)氨基乙酯
B-91		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1-(四氢吡咯基)丙酯
B-92		3β-(2-(羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-二甲氨基丙酯
B-93		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-吗啉基)乙酯
B-94		3β-(2-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-三甲基铵基乙酯溴化物

B-95		3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-三甲基铵基丙酯溴化物
B-96		3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(1-哌嗪基)乙酯
B-97		3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酯
B-105		N-(2-(乙酰氨基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-106		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吡丁啶
B-107		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羟基-吡丁啶
B-108		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-氨基-吡丁啶
B-109		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氨基-吡丁啶

B-110		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啉
B-111		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羧基-吡丁啉
B-112		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-氮杂环丙烷
B-113		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3S)-羟基-四氢吡咯
B-114		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(3R)-羟基-四氢吡咯
B-116		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-吡丁啉
B-117		N-(3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡丁啉
B-118		N-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉基)乙基)-3β-(2-(2-乙酰氨基)乙氧酰基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺

B-119		N-(3-(1-哌啶基)丙基)-3β-(2-羧基苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-120		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-(2R)-羧基-四氢吡咯
B-121		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-乙酰氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-122		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-123		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺
B-124		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺二盐酸盐
B-125		N-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙基)-3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰胺盐酸盐
B-126		3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙酯盐酸盐
B-127		N-(3β-乙酰氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
B-128		N-(3β-(3-吡啶甲酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物

B-129		N-(3β-(3-羧基丙酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物
B-130		N-(3β-(2S-氨基-3-甲基丁酰)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-硫代吗啉-1,1-二氧化物盐酸盐
B-131		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(4-吗啉基)丙酯
B-132		3β-(2-(2-乙酰氨基乙氧酰基)苯甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酸 3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙酯
B-133		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-苄基-哌嗪
B-134		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-环丙基-哌嗪
B-135		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-乙基-哌嗪
B-136		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-氧代-哌啶
B-137		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-4-羟基-哌啶

B-138		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-羟甲基-吡啶
B-139		N-(3β-羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧甲酰基-吡啶
B-140		N-(3β-(吡啶-3-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-141		N-(3β-(吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-142		N-(3β-(呋喃-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-143		N-(3β-(6-氟吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶
B-144		N-(3β-(6-氯吡啶-2-甲酰基)氧基-齐墩果烷-12-烯-28-酰基)-3-甲氧基-吡啶

5、一种权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备具有增强 AMPK 磷酸化水平活性的 AMPK 激动剂中的应用。

6、一种权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物中的用途。

7、根据权利要求 6 所述的用途，所述 AMPK 介导的疾病包括代谢性疾病、心

脑血管疾病、炎症疾病、自身免疫性疾病、器官纤维化疾病、神经退行性疾病、病原体感染所致的继发性疾病、线粒体功能障碍或紊乱疾病或肿瘤。

8、根据权利要 6 所述的用途，所述 AMPK 介导的疾病包括胰岛素抵抗、代谢综合征、1 型或 2 型糖尿病、高脂血症、肥胖症、动脉粥样硬化、心肌缺血、心肌梗死、心律失常、冠心病、高血压、心衰、心肌肥大、心肌炎、糖尿病并发症、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪肝、肝硬化、痛风、中风、脑梗死、肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、肺气肿、闭塞性细支气管炎、特发性肺纤维化、囊性纤维化肺病、过敏性鼻炎、炎性肠病、多囊肾病、多囊卵巢综合征、白塞氏病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、脊柱关节炎、骨关节炎、滑膜炎、肌腱炎、血栓闭塞性脉管炎、静脉炎、间歇性跛行、癭瘤、银屑病、鱼鳞病、大疱性类天疱疮、皮炎、接触性皮炎、胰腺炎、慢性肾炎、膀胱炎、脑膜炎、胃炎、败血症、坏疽性脓皮症、葡萄膜炎、帕金森病、阿尔茨海默病、 α -共核蛋白病、抑郁症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化病、纤维肌痛综合征、神经痛、唐氏综合征、哈勒沃登-施帕病、亨廷顿舞蹈病、威尔逊病、肌无力、肌阵挛、运动不耐受、卡恩斯-赛尔综合征、慢性疲乏综合征、利氏综合征、线粒体肌病-脑病-高乳酸血症、中风综合征、中风样发作、杜氏肌营养不良、贝壳肌营养不良、弗立德希氏共济失调或肿瘤。

9、一种预防或治疗 AMPK 介导的疾病的药物组合物，其包含如权利要求 1~4 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或酯或溶剂化合物作为活性成分和药学上可接受的辅料。

10、根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、软膏剂、栓剂或贴剂。

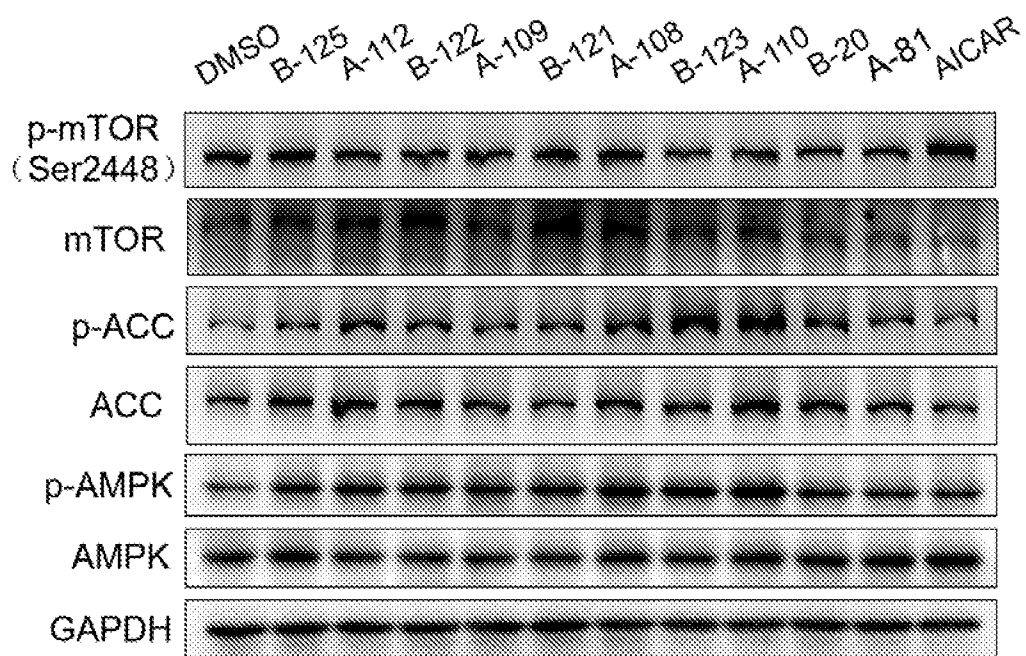


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/093248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 63/00(2006.01)i; A61K 31/56(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i;
A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 11/00(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)

CNABS; CNTXT; CJFD; DWPI; SIPOABS; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方; 超星读秀; ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus; 中国药科大学, 孙宏斌, 胡凯文, 刘柳, 程亚龙, 秦鹿栢, 李浩斌, 戴量, 柳军, 齐墩果酸, 庆四素石紫竹, 石竹素, 丁香素, 齐墩果酮酸, 土当归酸, 齐墩果醇酸, 庆四素, 齐墩果烷, 齐墩果烯, 腺苷酸活化蛋白激酶, Oleanolic Acid, Oleanonic Acid, Oleanol, Caryophyllin, Oleanic Acid, Olean+ Acid, AMPK, structural formula (I), structural formula (II)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	BLANCO-CABRA, N. et al. "Novel Oleanolic and Maslinic Acid Derivatives as a Promising Treatment against Bacterial Biofilm in Nosocomial Infections: An in Vitro and in Vivo Study" <i>ACS Infectious Diseases</i> , Vol. 5, No. 9, 03 July 2019 (2019-07-03), ISSN: 2373-8227, page 1583, compound OA-DMPA in table 1	1-4
X	CN 108552175 A (GUANGXI TIANYUAN BIOCHEMISTRY CO., LTD.) 21 September 2018 (2018-09-21) compounds shown in figures 4-6	1-4
X	GB 1426370 A (BIOREX LAB LTD) 25 February 1976 (1976-02-25) compounds in embodiments 1-3	1-4
X	CN 108640964 A (KUNMING UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 12 October 2018 (2018-10-12) last compound in claim 10	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "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)
 "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

"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
 "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
 "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
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2020

Date of mailing of the international search report

19 August 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAHNT, Michael et al. "The Cytotoxicity of Oleanane Derived Aminocarboxamides Depends on Their Aminoalkyl Substituents" <i>Steroids</i> , Vol. vol. 149, 06 June 2019 (2019-06-06), ISSN: 0039-128X, page 3, compounds 14-16, 18-20 in flowchart 2	1-4
X	BEDNARCZYK-CWYNAR, B. et al. "Simple Amides of Oleanolic Acid as Effective Penetration Enhancers" <i>PLOS ONE</i> , Vol. 10, No. 5, 26 May 2015 (2015-05-26), ISSN: 1932-6203, page 3, compounds 4a-c, f and 5a-c, f in figure 1	1-4
X	BEDNARCZYK-CWYNAR, B. et al. "Strong and Long-Lasting Antinociceptive and Anti-inflammatory Conjugate of Naturally Occurring Oleanolic Acid and Aspirin" <i>Frontiers in Pharmacology</i> , Vol. 7, 12 July 2016 (2016-07-12), ISSN: 1663-9812, page 5, compounds 4 and 5 in flowchart 1	1-4
X	WRZECIONO, U. et al. "Nitrogenous Triterpene Derivatives. Part 10: Hemisuccinates of Some Derivatives of Oleanolic Acid and Their Antiulcerous Response" <i>Pharmazie</i> , Vol. 40, No. 8, 31 December 1985 (1985-12-31), ISSN: 0031-7144, page 542 right-hand column compounds 6, 7, 13	1-4
X	LINDE, Hermann. "On the Synthesis of Some Nitrogen-Containing Derivatives of Oleanolic and Ursolic Acid" <i>Archiv der Pharmazie</i> , Vol. 312, No. 10, 31 December 1979 (1979-12-31), ISSN: 0365-6233, page 833 compounds 3c, 3d, 4a, 4b	1-4
X	CN 109485688 A (CHEN, Zhong) 19 March 2019 (2019-03-19) compounds 12 and 13 in claim 10	1-3
X	HELLER, Lucie et al. "Synthesis and Proapoptotic Activity of Oleanolic Acid Derived Amides" <i>Bioorganic Chemistry</i> , Vol. 68, 06 August 2016 (2016-08-06), ISSN: 1090-2120, page 146, compounds 27 and 28 in flowchart 2	1-3
X	BIEDERMANN, David et al. "Synthesis and Evaluation of Biological Activity of the Quaternary Ammonium Salts of Lupane-, Oleanane-, and Ursane-Type Acids" <i>Synthesis</i> , No. 22, 08 October 2010 (2010-10-08), ISSN: 1437-210X, page 3841, compounds 6c and 6f in flowchart 5	1-3
X	KAHNT, Michael et al. "Transformation of Asiatic Acid into a Mitocanic, Bimodal-Acting Rhodamine B Conjugate of Nanomolar Cytotoxicity" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. vol. 159, 26 September 2018 (2018-09-26), ISSN: 1768-3254, page 145, compound 6 in flowchart 2	1-3
X	李群林 等 (LI, Qunlin et al.). "齐墩果酸衍生物的合成 (Synthesis of Oleanolic Acid Derivatives)" <i>Chinese Journal of Synthetic Chemistry</i> , Vol. 18, No. 3, 30 June 2010 (2010-06-30), ISSN: 1005-1511, page 291, compound 4 in flowchart 1	1-3
X	CHEN, Jun et al. "Pentacyclic Triterpenes. Part 3: Synthesis and Biological Evaluation of Oleanolic Acid Derivatives as Novel Inhibitors of Glycogen Phosphorylase" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 16, No. 111, 20 March 2006 (2006-03-20), ISSN: 1464-3405, page 2916, compound 15 in flowchart 1	1, 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/093248

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107880093 A (DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 06 April 2018 (2018-04-06) description, paragraph [0048], second compound in table 1	1, 2
X	"RN108247-54-7". <i>REGISTRY enters STN</i> , 23 May 1987 (1987-05-23),	1, 2
X	WOLFRAM, R. K. et al. "Homopiperazine-Rhodamine B Adducts of Triterpenoic Acids are Strong Mitocans" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 155, 27 June 2018 (2018-06-27), ISSN: 1768-3254, page 874 right-hand column paragraph 4 compound 13	1,
A	CN 105998032 A (GUIZHOU MEDICAL UNIVERSITY) 12 October 2016 (2016-10-12) description, paragraphs [0013]-[0015]	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/093248

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108552175	A	21 September 2018	None			
GB	1426370	A	25 February 1976	DE	2450353	A1	07 May 1975
				JP	S5077380	A	24 June 1975
CN	108640964	A	12 October 2018	None			
CN	109485688	A	19 March 2019	None			
CN	107880093	A	06 April 2018	None			
CN	105998032	A	12 October 2016	CN	105998032	B	03 December 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/093248

A. 主题的分类

C07J 63/00(2006.01)i; A61K 31/56(2006.01)i; A61K 31/58(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 11/00(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))

CNABS;CNTXT;CJFD;DWPI;SIPOABS;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-registry;STN-caplus; 中国药科大学, 孙宏斌, 胡凯文, 刘柳, 程亚龙, 秦鹿柘, 李浩斌, 戴量, 柳军, 齐墩果酸, 庆四素石紫竹, 石竹素, 丁香素, 齐墩果酮酸, 土当归酸, 齐墩果醇酸, 庆四素, 齐墩果烷, 齐墩果烯, 腺苷酸活化蛋白激酶, Oleanolic Acid, Oleanonic Acid, Oleanol, Caryophyllin, Oleanlic Acid, Olean+ Acid, AMPK, 结构式I, 结构式II

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
PX	BLANCO-CABRA, N. 等. "Novel Oleanolic and Maslinic Acid Derivatives as a Promising Treatment against Bacterial Biofilm in Nosocomial Infections: An in Vitro and in Vivo Study" ACS Infectious Diseases, 第5卷, 第9期, 2019年 7月 3日 (2019 - 07 - 03), ISSN: 2373-8227, 第1583页表1中化合物0A-DMPA	1-4
X	CN 108552175 A (广西田园生化股份有限公司) 2018年 9月 21日 (2018 - 09 - 21) 说明书附图图4-图6中所示化合物	1-4
X	GB 1426370 A (BIOREX LAB LTD) 1976年 2月 25日 (1976 - 02 - 25) 实施例1-3的化合物	1-4
X	CN 108640964 A (昆明理工大学) 2018年 10月 12日 (2018 - 10 - 12) 权利要求10中倒数第1个化合物	1-4

☒ 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

2020年 6月 30日

国际检索报告邮寄日期

2020年 8月 19日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(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

受权官员

蒋薇薇

电话号码 (86-512)88996871

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	KAHNT, Michael 等. "The Cytotoxicity of Oleanane Derived Aminocarboxamides Depends on Their Aminoalkyl Substituents" Steroids, 第149卷, 2019年 6月 6日 (2019 - 06 - 06), ISSN: 0039-128X, 第3页流程图2中化合物14-16、18-20	1-4
X	BEDNARCZYK-CWYNAR, B. 等. "Simple Amides of Oleanolic Acid as Effective Penetration Enhancers" PLOS ONE, 第10卷, 第5期, 2015年 5月 26日 (2015 - 05 - 26), ISSN: 1932-6203, 第3页图1中化合物4a-c、f以及5a-c、f	1-4
X	BEDNARCZYK-CWYNAR, B. 等. "Strong and Long-Lasting Antinociceptive and Anti-inflammatory Conjugate of Naturally Occurring Oleanolic Acid and Aspirin" Frontiers in Pharmacology, 第7卷, 2016年 7月 12日 (2016 - 07 - 12), ISSN: 1663-9812, 第5页流程图1中化合物4和5	1-4
X	WRZECIONO, U. 等. "Nitrogenous Triterpene Derivatives. Part 10: Hemisuccinates of Some Derivatives of Oleanolic Acid and Their Antiulcerous Response" Pharmazie, 第40卷, 第8期, 1985年 12月 31日 (1985 - 12 - 31), ISSN: 0031-7144, 第542页右栏化合物6、7、13	1-4
X	LINDE, Hermann. "On the Synthesis of Some Nitrogen-Containing Derivatives of Oleanolic and Ursolic Acid" Archiv der Pharmazie, 第312卷, 第10期, 1979年 12月 31日 (1979 - 12 - 31), ISSN: 0365-6233, 第833页化合物3c、3d、4a、4b	1-4
X	CN 109485688 A (陈重) 2019年 3月 19日 (2019 - 03 - 19) 权利要求10中化合物12和13	1-3
X	HELLER, Lucie 等. "Synthesis and Proapoptotic Activity of Oleanolic Acid Derived Amides" Bioorganic Chemistry, 第68卷, 2016年 8月 6日 (2016 - 08 - 06), ISSN: 1090-2120, 第146页流程图2中化合物27和28	1-3
X	BIEDERMANN, David 等. "Synthesis and Evaluation of Biological Activity of the Quaternary Ammonium Salts of Lupane-, Oleanane-, and Ursane-Type Acids" Synthesis, 第22期, 2010年 10月 8日 (2010 - 10 - 08), ISSN: 1437-210X, 第3841页流程图5中化合物6c和6f	1-3
X	KAHNT, Michael 等. "Transformation of Asiatic Acid into a Mitocanic, Bimodal-Acting Rhodamine B Conjugate of Nanomolar Cytotoxicity" European Journal of Medicinal Chemistry, 第159卷, 2018年 9月 26日 (2018 - 09 - 26), ISSN: 1768-3254, 第145页流程图2中化合物6	1-3
X	李群林 等. "齐墩果酸衍生物的合成" 合成化学, 第18卷, 第3期, 2010年 6月 30日 (2010 - 06 - 30), ISSN: 1005-1511, 第291页流程图1中化合物4	1-3

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	CHEN, Jun 等. "Pentacyclic Triterpenes. Part 3: Synthesis and Biological Evaluation of Oleanolic Acid Derivatives as Novel Inhibitors of Glycogen Phosphorylase" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第16卷, 第111期, 2006年 3月 20日 (2006 - 03 - 20), ISSN: 1464-3405, 第2916页流程图1中化合物15	1、2
X	CN 107880093 A (中国科学院大连化学物理研究所) 2018年 4月 6日 (2018 - 04 - 06) 说明书第[0048]段表1中第2个化合物	1、2
X	"RN108247-54-7". REGISTRY进入STN, 1987年 5月 23日 (1987 - 05 - 23),	1、2
X	WOLFRAM, R. K. 等. "Homopiperazine-Rhodamine B Adducts of Triterpenoic Acids are Strong Mitocans" European Journal of Medicinal Chemistry, 第155卷, 2018年 6月 27日 (2018 - 06 - 27), ISSN: 1768-3254, 第874页右栏第4段化合物13	1
A	CN 105998032 A (贵州医科大学) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 说明书第[0013]-[0015]段	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/093248

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	108552175	A	2018年 9月 21日	无			
GB	1426370	A	1976年 2月 25日	DE	2450353	A1	1975年 5月 7日
				JP	S5077380	A	1975年 6月 24日
CN	108640964	A	2018年 10月 12日	无			
CN	109485688	A	2019年 3月 19日	无			
CN	107880093	A	2018年 4月 6日	无			
CN	105998032	A	2016年 10月 12日	CN	105998032	B	2019年 12月 3日