



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101289482 B

(45) 授权公告日 2011.08.31

(21) 申请号 200710157223.9

A61K 31/7048(2006.01)

(22) 申请日 2007.09.29

A61P 35/00(2006.01)

(73) 专利权人 辽宁利锋科技开发有限公司  
地址 110041 辽宁省沈阳市大东区八王寺街  
90号

(56) 对比文件

CN 1738620 A, 2006.02.22, 全文.

CN 1563014 A, 2005.01.12, 全文.

WO 0044216 A, 2000.08.03, 全文.

(72) 发明人 徐利锋

冯锋等. 藤黄酸衍生物的研究. 《中国要科  
大学学报》. 2005, 第 36 卷 (第 4 期), 302-305.

(74) 专利代理机构 沈阳科威专利代理有限责任  
公司 21101

审查员 王晓晨

代理人 张述学 杨滨

(51) Int. Cl.

C07H 17/04(2006.01)

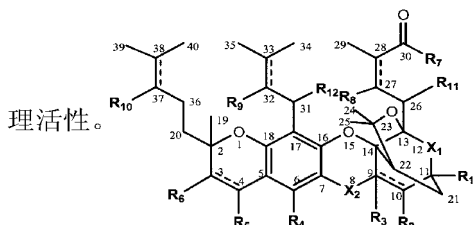
权利要求书 9 页 说明书 50 页 附图 2 页

(54) 发明名称

藤黄酸苷衍生物和类似物及其制备方法和用  
途

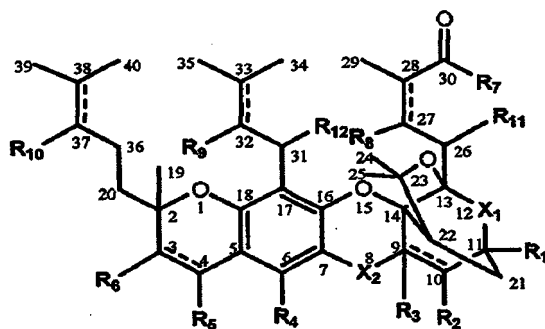
(57) 摘要

本发明提供一种经提取、纯化获得藤黄酸后  
进行藤黄酸苷及其类似物的化学合成与制备,在  
此基础上经结构修饰,获得半合成多系列藤黄酸  
苷衍生物和类似物,具有下列结构通式或药用盐  
及前药,并提供其制备和药理活性实验方法及药



R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>或 R<sub>12</sub>取代基  
至少含有一个糖基、含有取代基的糖基、多羟基脂  
肪链烷基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基、1-5  
个氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧  
基、1-4个磷酸氧基及取代磷酸氧基、磺酸氧基及  
取代磺酸氧基、烷氧基及取代烷氧基、芳香氧基及  
取代芳香氧基、杂环氧基及取代杂环氧基、含氧、  
硫、氮或磷原子的链烃、脂环、芳环基或杂环基。其  
它结构定义见说明书。

1. 一种藤黄酸苷衍生物和类似物,其特征是:分子式结构如下:



其中的虚线部分为双键、单键;

$X_1$  和  $X_2$  为  $C=O$ ,  $C=R_b-R_a$ ,  $CHOH$ ,  $CHOR_b$ ,  $CHR_b$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  为相同或不同取代基,  $R_b$  为含 C、N、P 原子,  $R_a$  为 H、 $H_2$ 、直链、支链烷基或含有取代基的烷基、1-10 个碳的饱和脂肪烃基、1-4 个双键或三键的不饱和脂肪烃基、饱和和不饱和脂环基、芳香基取代基、含羟基取代基、含卤素基取代基, 含氧取代基、含氮取代基、含硫取代基、含磷取代基, 其中含有取代基是氧、硫、氮或磷原子的 1-10 个碳链烃基、饱和和不饱和 3-7 元脂环基、芳环基或稠环基, 饱和和不饱和 3-7 元脂杂环基、芳杂环基和稠杂环基, 含有取代基的糖基、含多羟基脂肪链烃基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基、含 1-5 个氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧基、含 1-4 个磷酸氧基及取代磷酸氧基、磺酸氧基及取代磺酸氧基;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  或  $R_{12}$  为 H、卤素或  $XR_a$ ; 其中 X 为 C、O、S、Se、N 或 P 元素, 或者是含有取代的 C、O、S、Se、N、P 元素;

$R_3$  为  $X_aR_a$  亲电取代基, 其中  $X_a = C、S、P、Si$  原子或含有 C、S、P、Si 原子的取代基;

$R_4$  为糖基、含有取代基的糖基、含多羟基脂肪链烃基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基、含 1-5 个氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧基、含 1-4 个磷酸氧基及取代磷酸氧基、磺酸氧基及取代磺酸氧基、烷氧基及取代烷氧基、芳香氧基及取代芳香氧基、杂环氧基及取代杂环氧基、含氧、硫、氮或磷原子的链烃、脂环、芳环基或杂环基; 上述糖基为三碳糖, 四碳糖、五碳糖、六碳糖、七碳糖, 为羟基糖、氨基糖、去氧糖、硫酸基糖及含其它杂原子糖和糖苷, 为 1-8 个糖基或取代糖基, 上述糖基为 D- 和 L- 构型单糖、二糖、三糖或多糖基, 其苷键以 C-C 或 C-杂原子连接; 上述取代基为 1-10 个碳的饱和脂肪烃基、1-4 个双键或三键的不饱和脂肪烃基、饱和和不饱和脂环基、芳香基以及引入氧、硫、氮或磷原子的 1-10 个碳链烃基、饱和和不饱和 3-7 元脂环基、芳环基或稠环基, 饱和或不饱和 3-7 元脂杂环基、芳杂环基或稠杂环基;

$R_7$  为 H 或  $X_bR_a$ ;  $X_b = H、C、O$  或 N 原子或者是含有 C、O、N 原子的取代基。

2. 根据权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物,其特征是: $X_1$  和  $X_2$  为可相同不相同  $C=O$ ,  $C=R_b-R_a$ ,  $CHOH$ ,  $CHOR_b$  或  $CHR_b$ , 其中  $R_b$  为含 C、N、P 原子时,  $R_a$  取代形成烯烃, 炔烃、卤代烃、醇、醚、肟、脞或形成含有上述取代基的烯烃、烷烃、卤代烃、醇、醚、肟、脞基。

3. 根据权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物,其特征是:包括该衍生物和类似物的无机酸盐、有机酸盐、无机碱盐和有机碱盐及上述化合物的复盐。

4. 权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物的制备方法,对藤黄酸结构修饰所制备的藤黄酸苷衍生物和类似物,包括对权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物中的  $X_1$ 、

$X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  取代基引入的制备方法：

(1) 在催化剂的作用下,该催化剂可催化形成 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键,为有机碱或 / 和无机碱及其盐,采用下列其中一种试剂,四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉为溶剂,反应温度控制在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,引入糖基、含有取代基的糖基、含多羟基脂肪链烃基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基或保护了的上述取代基,制备成藤黄酸苷衍生物和类似物；

(2) 在催化剂的作用下,该催化剂可催化形成 C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键,为有机碱或 / 和无机碱及其盐,采用下列其中一种试剂,四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉为溶剂,反应温度控制在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,引入氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧基、磷酸氧基及取代磷酸氧基、磺酸氧基及取代磺酸氧基、烷氧基及取代烷氧基、芳香氧基及取代芳香氧基、杂环氧基及取代杂环氧基、含氧、硫、氮或磷原子的链烃、脂环、芳环基或杂环基,制备成藤黄酸苷的衍生物和类似物。

5. 根据权利要求 8 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物的制备方法,其特征是：

(1) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料,引入糖基、取代糖基或多羟基基团形成含有酯键藤黄酸苷衍生物和类似物,藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 6 位结构修饰,采用下列其中一种试剂,四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、二氯甲烷、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉为溶剂,反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,采用下列其中一种或多种催化剂:1- 乙基 -3(3- 二甲基丙胺) 碳二亚胺、二碳酸二叔丁酯、双(2- 氧代 -3- 恶唑烷基) 次磷酰氯、N, N' - 羰基二四氢吡咯、N, N' - 羰基二(1,2,4- 三氮唑)、6- 氯 -1- 羟基苯并三氮唑、N, N' - 二环己基碳二亚胺、4,5- 二氰基咪唑、3-( 二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3- 苯并三嗪 -4- 酮、氰代磷酸二乙酯、N, N' - 二异丙基碳二酰亚胺、N, N' - 二异丙基乙胺、4- 二甲氨基吡啶、4,4' - 二甲氧基三苯基氯甲烷、4-(4,6- 二甲氧基三嗪)-4- 甲基吗啉盐酸盐、N, N' - 琥珀酰亚胺基碳酸酯、1- 乙基 -(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐、2- 乙氧基 -1- 乙氧碳酰基 -1,2- 二氢喹啉、2-(7- 偶氮苯并三氮唑)-N, N, N', N' - 四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑 -N, N, N', N' - 四甲基脲六氟磷酸酯、6- 氯苯并三氮唑 -1,1,3,3- 四甲基脲六氟磷酸酯、1- 羟基 -7- 偶氮苯并三氮唑、1- 羟基 - 苯并 - 三氮唑、N- 羟基 -5- 降冰片稀 -2,3- 二酰亚胺、3- 羟基 -1,2,3- 苯并三嗪 -4(3H)- 酮、N- 羟基琥珀酰亚胺、三乙胺、苄甲氧羰酰氯、苄甲氧羰酰琥珀酰亚胺、9- 苄甲醇,该类催化剂可催化形成 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键,藤黄酸衍生物和类似物分别和保护了的或没有保护的带有羧基结构的各种糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸化合物反应,制成含有各种保护了的或没被保护的糖基、取代糖基、多羟基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸的藤黄酸苷衍生物和类似物,再经脱保护基得到藤黄酸苷衍生物和类似物；

(2) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料,引入糖基、取代糖基或多羟基形成含有苷键藤黄酸苷衍生物和类似物,藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 6 位结构修饰,采用下列其中一种试剂,四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、二氯甲烷、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉为溶剂,反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,采用下列其中一种或多种催化剂:  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  及其它含银催化剂、路易斯酸 (Lewis acid) 高氯酸、分子筛,该类催化剂可催

化形成 C-C 苷键、C-O 苷键和 C-S 苷键和 C-P 苷键,藤黄酸衍生物和类似物分别和酰化保护了的或没被保护的或带有卤素的各糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸化合物反应,制成含有各种保护了的或没被保护的各糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸基的藤黄酸苷衍生物和类似物,再经脱保护基得到藤黄酸苷衍生物和类似物;

(3) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料,引入亲电取代基或亲核取代基形成藤黄酸苷衍生物和类似物,藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 9 位结构修饰,采用下列其中一种试剂,四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、二氯甲烷、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉为溶剂,反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,采用一种或多种催化剂,该催化剂可催化引入  $R_3$  亲电取代基,形成含有 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键,藤黄酸衍生物或类似物和含有羰基的醛、酮类结构的脂肪、芳香环烃、芳香基或杂环化合物,形成藤黄酸苷衍生物和类似物反应,也可伴随 1,4 加成反应生成 9,10- 二取代引入  $R_2, R_3$  取代基形成藤黄酸苷衍生物和类似物;

(4) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料,对含烯丙基结构的烷基碳进行结构修饰,引入取代基形成藤黄酸苷衍生物和类似物,对藤黄酸衍生物和藤黄酸类似物的 11 位、26 位、31 位、36 位的结构修饰,采用下列其中一种试剂,四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、二氯甲烷、氯仿、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉为溶剂,反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,采用一种或多种催化剂,该催化剂可催化引入取代基,形成含有 C- 卤素键、C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键的藤黄酸苷衍生物和类似物;

(5) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料,引入磷酸基或多磷酸基形成含有磷酸酯键藤黄酸苷衍生物和类似物,藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 6 位结构修饰,采用下列其中一种试剂,四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、二氯甲烷、氯仿、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉为溶剂,反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,采用一种或多种催化剂,该催化剂可催化引入取代基,形成磷酸酯键,采用水杨酸膦酯氯试剂与藤黄酸反应生成藤黄酸磷酸酯衍生物和类似物,形成含有单磷酸酯键或多磷酸酯键,经水解获得藤黄酸单磷酸酯或多磷酸酯,进一步与焦磷酸反应可得到藤黄酸三磷酸酯衍生物和类似物。

6. 根据权利要求 1 或 3 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物在制备抗肿瘤药物和抗病毒及免疫药物中的应用。

7. 根据权利要求 6 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物在制备抗肿瘤药物和抗病毒及免疫药物中的用途,其中癌症为肺癌、胃癌、结肠癌、小细胞性肺癌、甲状腺癌、食管癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、头和颈癌、骨原性肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、维尔姆斯瘤、子宫颈瘤、睾丸癌、泌尿生殖器癌、皮肤癌、肾细胞癌、膀胱癌、原发性脑癌、前列腺癌、软组织肉瘤、成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、恶性黑色素瘤、恶性胰腺胰岛瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、恶性类癌性癌症、绒毛膜癌、急性和慢性淋巴细胞性白血病、原发性巨球蛋白血症、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞白血病、毛细胞白血病、蕈样霉菌病、恶性高钙血症、子宫颈增生或霍奇金病。

8. 根据权利要求 6 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物在制备抗肿瘤药物和抗病毒及免疫药物中的用途,其中该化合物与至少选自以下一种已知的癌症化疗剂、抗病毒剂或该试剂的可药用盐一起施用为环磷酰胺、长春新碱、白消安、长春碱、顺铂、卡铂、丝裂霉素 C、阿

霉素、秋水仙碱、依托泊苷、紫杉醇、多西他赛、喜树碱、托泊替康、三氧化二砷、5- 氨基胞苷、5- 氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5- 氟 -2- 去氧 - 尿苷、羟基脲、硫鸟嘌呤、美法仑、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、米托胍脞、表柔比星、阿柔比星、博来霉素、米托蒽醌、依利醋铵、氟达拉滨、奥曲肽、视黄酸、他莫昔芬、多沙唑嗪、特拉唑嗪、坦洛新、氟吡啶酚、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、丁立伐他汀、安普那韦、阿巴卡韦、黄酮吡啶酚、利托那韦、沙奎那韦、罗非昔布、阿拉诺新、视黄醛、托可维 A 酸、13- 顺式 - 视黄酸、9- 顺式 - 视黄酸、 $\alpha$  - 二氟甲基鸟氨酸、芬维 A 胺、N-4- 羧基苯基维胺酯、染料木黄酮、塞内划布、ara-C、CB-64D、CB-184、ILX23-7553、lactacystin、MG-132、PS-341、Glcevec、ZD1839 (Iressa)、SH268、Herceptin、Rituxan、gamcitabine、ABT-378、AG1776、BMS-232,632、CEP2563、SU6668、EMD121974、R115777、SCH66336、L-778,123、BAL9611、TAN-1813、UCN-01、roscovitine、olonoucine 和 Valecoxib。

9. 根据权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物,其特征是:

(1) 在 11 位取代基引入  $R_1$  取代基系列中,成为溴代的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 (4- 甲基吡嗪)、9,10- 二氢 -10- 吗啉基藤黄酸、9,10- 二氢 -10- 吗啉基藤黄酸甲酯、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄基 - 哌啶、9,10- 二氢 -10- (硝基甲烷) 藤黄酸甲酯、9,10- 二氢 -10- (1- 氨基哌啶基 - 藤黄基 (1- 氨基哌啶))、9,10- 二氢 -10- (苄酯 -L- 丙氨酸基) - 藤黄酸 (苄酯 -L- 丙氨酸)、9,10- 二氢 -10- (N- 甲基 -1- 萘甲胺基) - 藤黄基 (N- 甲基 -1- 萘甲胺)、在 11 位引入甲氨基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 (4- 甲基吡嗪)、9,10- 二氢 -10- 吗啉基藤黄酸、9,10- 二氢 -10- 吗啉基藤黄酸甲酯;在 11 位引入乙酰氧基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 (4- 甲基吡嗪)、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄酸;9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄酸甲酯;在 11 位引入苯甲酰氧基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 (4- 甲基吡嗪) -9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄酸;9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄酸甲酯;在 11 位引入甲基磺酰氧基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 (4- 甲基吡嗪);在 11 位引入三氟甲基磺酰氧基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 (4- 甲基吡嗪);

(2) 在 6 位取代基引入  $R_4$  取代基系列中,成为 6- 氧 -D- 葡萄糖基取代的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基 - 正丁胺、藤黄基 - 吗啉、藤黄基 - 哌啶、藤黄基 - 胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基 (4- 甲基吡嗪)、藤黄基 (4-  $\beta$  - 胺基 -4- 脱氧 -4 去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10- 二氢 -10- 吗啉基藤黄酸、9,10- 二氢 -10- 吗啉基藤黄酸甲酯、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄酸乙酯、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄基 - 哌啶、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄基 (苄酯基 -L- 丙氨酸)、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄基 - 吗啉、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 - 藤黄基 (4- 甲基哌嗪)、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 -11- 溴代藤黄酸甲酯、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 -11- 溴代藤黄基 - 吗啉、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 -11- 溴代藤黄基 - 哌啶、9,10- 二氢 -10- 吗啉基 -11- 溴代藤黄基 (4- 甲基吡嗪)、9,10- 二氢 -10- 吗

啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

(3) 在6位取代基引入 $R_4$ 取代基系列中,成为6-(4-氧-D-葡萄糖基)-苯甲酰氧取代的藤黄酸衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4- $\beta$ -胺基-4-脱氧-4'-去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲

基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

(4) 在6位取代基引入 $R_4$ 取代基系列中,成为6-(4-氧-D-葡萄糖基)-苯甲酰基-L-丙氨酰氧基代的藤黄酸衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4-β-胺基-4-脱氧-4'去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺

酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

(5) 在6位取代基引入R<sub>4</sub>取代基系列中,成为6-磷酸氧取代的藤黄酸衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4-β-胺基-4-脱氧-4'-去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗



啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

(6) 在6位取代基引入 $R_4$ 取代基系列中,成为6-三磷酸氧取代的藤黄酸衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4- $\beta$ -胺基-4'-脱氧-4'-去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌

嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

(7) 在 30 位取代基引入  $R_7$  取代基系列中,成为藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、藤黄基(苄酯-L-丙氨酸)、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啶-3-基)-6-D-葡萄糖基-藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啶-3-基)-6-(4-氧-D-葡萄糖基)-苯甲酰基-L-丙氨酸基-藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啶-3-基)-6-氧-磷酸基-藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啶-3-基)-6-氧-三磷酸基-藤黄酰胺、藤黄基(4 $\beta$ -胺基-4-脱氧-4'去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸二戊酰胺。

10. 根据权利要求 6 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物在制备抗肿瘤药物和抗病毒及免疫药物中的用途,其特征是:所述药物的给药途径是口服、非胃肠道、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、颊、鞘内、颅内、鼻内或局部途径进行给药。

## 藤黄酸苷衍生物和类似物及其制备方法和用途

[0001] 发明领域

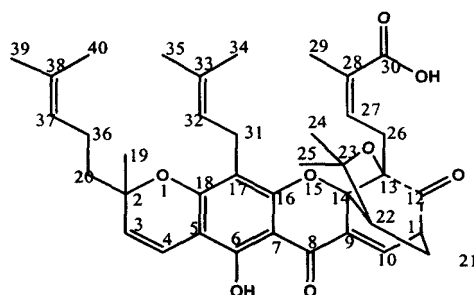
[0002] 本发明涉及新化合物藤黄酸苷衍生物和类似物作为抗肿瘤等活性的发现, 药物化学研究和制备方法。本发明还涉及该类化合物作为抗肿瘤等疾病药物的应用。

[0003] 背景技术

[0004] 药用藤黄为藤黄科植物藤黄树的茎干中取得的一种胶状树脂, 又名海藤、玉黄、月黄、腊黄等。原产于印度、泰国及南洋群岛诸地, 主产柬埔寨、泰国和越南, 我国广东省和海南省有栽培<sup>[1-2]</sup>。

[0005] 藤黄树脂含有藤黄酸 (gambogic acid) 约 23% -37%, 新藤黄酸 (neogambogic acid), 别藤黄酸 (allogambogic acid) 等成分。藤黄酸是从藤黄科植物藤黄中提取分离得到的化合物, 1965 年 W. Dollis 等首次报道确证了藤黄的主要化学成分藤黄酸 (gambogic acid) 的结构<sup>[3-6]</sup>, 其分子式结构如下:

[0006]



[0007] 中医学认为, 藤黄主治痈疽肿毒、溃疡、湿疮、肿瘤、顽癣。现代中医临床也广泛用于治疗癌症、疮疡、毛囊炎等<sup>[7]</sup>。江西省曾将藤黄制剂用于肿瘤的临床治疗, 证实对多种癌症有效, 并证明其主要的有效成分为藤黄酸<sup>[7]</sup>。国内曾组织区域性协作研究, 发现并经多次实验证明藤黄具有抗癌作用<sup>[8]</sup>。

[0008] 我国学者对藤黄酸等做了大量的研究, 实验表明藤黄酸能够抑制 HeLa 细胞生长, 对其有明显的杀伤作用, 对小鼠腹水型肝癌细胞和人体肝癌细胞有抑制作用。藤黄对 S<sub>37</sub>、S<sub>180</sub>、ARA<sub>4</sub>、W<sub>256</sub>、ECA 和肝癌腹水等六种动物瘤株有明显的抑制作用。而且藤黄酸可显著抑制人肝癌细胞的增殖<sup>[9-11]</sup>。藤黄乙醇提取物对小鼠网状细胞肉瘤具抗肿瘤活性, 对 ARS 瘤细胞的 ACP 活性和 DNA 合成功能具明显抑制作用<sup>[12]</sup>。最近研究表明藤黄酸对于胰腺癌细胞具有一定的抑制作用和诱导凋亡作用<sup>[13]</sup>。

[0009] 藤黄酸的国内外文献报道和专利发明中, 主要集中在从原植物药材中提取, 分离制备藤黄酸、新藤黄酸和别藤黄酸, 以及这些天然产物的药理和药效学研究, 而对这些天然产物结构修饰的专利相对很少。尤启冬等人<sup>[13]</sup>提出了以藤黄酸类化合物与不同碱基或离子形成水溶性的复合物, 主要针对藤黄酸羧基及 2 位进行结构修饰, 而且该复合物的稳定性不是很高。金彪<sup>[14]</sup>等人专利 [CN 1390839A] 又提出了以藤黄酸复合物与碱金属离子成盐。王树龙<sup>[15]</sup>发明的专利 [CN 1563014A] 针对新藤黄酸和别藤黄酸衍生物的制备, 没有涉及藤黄酸的研究。平其能发明的专利 [CN 840701] 主要是对藤黄酸结构进行聚乙二醇前药

的修饰,而段文虎等人发明的专利 [CN 1715283],是针对新藤黄酸结构 C-4 和 C-30 两个部位进行结构修饰,没有对 C-6 位结构进行化学修饰,也没有涉及糖基、取代糖基或多羟基化合物。综上所述,国内专利还没有对藤黄酸苷衍生物和类似物的研究,包括化学合成和制备及抗肿瘤活性等研究,没有对 C-11 的结构修饰的专利,没有对 C-6 位结构修饰和引入糖基、取代糖基或多羟基形成藤黄酸苷以及引入氨基酸、磷酸基、酰氧基等芳香和杂环氧基形成藤黄酸苷类似物的专利及报道。

[0010] 在国际文献和专利方面,藤黄酸类似物和衍生物的结构修饰发明和报道相对较少,主要是美国西托维亚公司发明的美国专利和世界专利,如世界专利 WO 06/44216,美国专利 US 7176,234, US 7138,620, US7138,428, US 6613,762, US 6462,041, US 2005/00040206, US 2004/0082066, US 2003/0078292, US 2002/0076733 和该公司在中国申请的专利 CN 1738620A<sup>[16]</sup> 这些专利对藤黄酸进行了结构修饰,包括化学合成和制备及抗肿瘤活性等研究,这些专利主要修饰了 C-10 和 C-30 位置,没有引入糖基、取代糖基或多羟基形成藤黄酸苷,也没有对藤黄酸苷衍生物和类似物的结构修饰研究、药物化学研究和抗肿瘤活性研究,同时结构修饰所引入取代基团相对体积较小,对 C-6 位的结构修饰仅限于引入甲氧基等,对取代基的引入不同类型研究也很少。因此全世界专利还没有对 C-11 的结构修饰,尤其是还没有对 C-6 位引入糖基、取代糖基、多羟基形成藤黄酸苷以及引入氨基酸、磷酸基、酰氧基等芳香和杂环氧基形成藤黄酸苷类似物的专利及报道,也没有通过引入大极性取代基增加其水溶性的构效关系研究,以便解决藤黄酸由于水溶性差、生物利用度低影响其抗癌活性和毒性较大的问题。

[0011] 这些国外专利发明的另一个问题是,在藤黄酸衍生物和类似物的抗癌活性研究方面还处于起步阶段,大量的研究与发明工作侧重体外抗癌细胞试验,研究和发明体外细胞凋亡的促进剂和诱导剂。

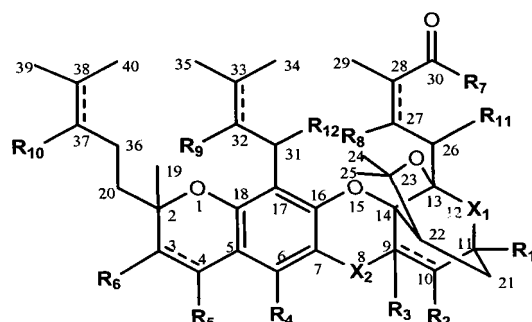
[0012] 藤黄酸在水中的溶解度很小,降低了生物利用度,直接影响了其抗癌活性,为此我们首先解决其低水溶性问题,即首先引入水溶性取代基,如糖基、取代糖基或多羟基基团化合物形成藤黄酸苷,进行构效关系研究,在增大其水溶性基础上进一步修饰藤黄酸结构的活性和毒性敏感部位,以提高抗癌活性并降低其毒性。

## 发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种经提取、纯化获得藤黄酸后首先进行藤黄酸苷及其类似物的化学合成与制备,在此基础上进一步结构修饰,获得半合成多系列藤黄酸苷的衍生物和类似物,具有下列通式或药用的盐及前药,并提供它们的制备和药理活性实验方法及药理活性。

[0014] 本发明的目的是这样实现的,其分子式结构如下:

[0015]



[0016] (1) 其中的虚线部分为双键、单键或含氧、硫、氮杂环基；

[0017] (2) 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$  或  $R_{12}$  取代基至少含有一个糖基、含有取代基的糖基、含多羟基脂肪链烃基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基、含 1-5 个氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧基、含 1-4 个磷酸氧基及取代磷酸氧基、含磺酸氧基及取代磺酸氧基、含烷氧基及取代烷氧基、芳香氧基及取代芳香氧基、杂环氧基及取代杂环氧基、含氧、硫、氮或磷原子的链烃、脂环、芳环基或杂环基。上述糖基为三碳糖、四碳糖、五碳糖、六碳糖、七碳糖，为羟基糖、氨基糖、去氧糖、硫酸基糖及含其它杂原子糖和糖苷，为 1-8 个糖基或取代糖基，包括单糖、二糖、三糖或多糖基，上述糖基为 D- 和 L- 构型，其苷键以 C-C 或 C- 杂原子键连接；上述多羟基、氨基酸基、酰氧基、磷酸氧基、磺酸氧基、烷氧基、芳香氧基及杂环氧基包括链烃基、脂环基、芳环基、脂杂环基、芳杂环基；上述取代基为 1-10 个碳的饱和脂肪烃基、1-4 个双键或三键的不饱和脂肪烃基、饱和和不饱和脂环基、芳香基以及引入氧、硫、氮或磷原子的 1-10 个碳链烃基、饱和和不饱和 3-7 元脂环基、芳环基或稠环基，饱和或不饱和 3-7 元脂杂环基、芳杂环基或稠杂环基；

[0018] (3)  $X_1$  和  $X_2$  或为  $C=O$ ， $C=R_b-R_a$ ， $CHOH$ ， $CHOR_b$ ， $CHR_b$ ， $X_1$ ， $X_2$  为相同或不同取代基， $R_b$  为含 C、N、P 原子， $R_a$  为 H、 $H_2$ 、直链、支链烷烃基或含有取代基的烷烃基、1-10 个碳的饱和脂肪烃基、1-4 个双键或三键的不饱和脂肪烃基、饱和和不饱和脂环基、芳香基、含羟基、卤素基，含氧取代基、含氮取代基、含硫取代基、含磷取代基、含有取代基的如引入氧、硫、氮或磷原子的 1-10 个碳链烃基、饱和和不饱和 3-7 元脂环基、芳环基或稠环基，饱和和不饱和 3-7 元脂杂环基、芳杂环基和稠杂环基，含有取代基的糖基、含多羟基脂肪链烃基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基、含 1-5 个氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧基、含 1-4 个磷酸氧基及取代磷酸氧基、磺酸氧基及取代磺酸氧基、烷氧基及取代烷氧基、芳香氧基及取代芳香氧基、杂环氧基及取代杂环氧基、含氧、硫、氮或磷原子的链烃、脂环、芳环基或杂环基。

[0019] 如权利要求 1 所述的  $R_1$ ， $R_2$ ， $R_5$ ， $R_6$ ， $R_8$ ， $R_9$ ， $R_{10}$ ， $R_{11}$  或  $R_{12}$  为 H、卤素或  $XR_a$ ；其中 X 为 C、O、S、Se、N 或 P 元素，或者是含有取代的 C、O、S、Se、N、P 元素。

[0020] 如权利要求 1 所述的  $R_3$  为  $X_aR_a$  亲电取代基，其中  $X_a = C$ 、S、P、Si 原子或含有 C、S、P、Si 原子的取代基。

[0021] 如权利要求 1 所述的  $R_4$  为糖基、含有取代基的糖基、含多羟基脂肪链烃基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基、含 1-5 个氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧基、含 1-4 个磷酸氧基及取代磷酸氧基、磺酸氧基及取代磺酸氧基、烷氧基及取代烷氧基、芳香氧基及取代芳香氧基、杂环氧基及取代杂环氧基、含氧、硫、氮或磷原子的链烃、脂环、芳环基或杂环基；上述糖基为三碳糖、四碳糖、五碳糖、六碳糖、七碳糖，为羟基糖、氨基糖、去氧糖、

硫酸基糖及含其它杂原子糖和糖苷,为 1-8 个糖基或取代糖基,包括单糖、二糖、三糖或多糖基,上述糖基为 D- 和 L- 构型,其苷键以 C-C 或 C- 杂原子连接;上述多羟基、氨基酸基、酰氧基、磷酸氧基、磺酸氧基、烷氧基、芳香氧基及杂环氧基包括链烃基、脂环基、芳环基、脂杂环基、芳杂环基;上述取代基为 1-10 个碳的饱和脂肪烃基、1-4 个双键或三键的不饱和脂肪烃基、饱和和不饱和脂环基、芳香基以及引入氧、硫、氮或磷原子的 1-10 个碳链烃基、饱和和不饱和 3-7 元脂环基、芳环基或稠环基,饱和或不饱和 3-7 元脂杂环基、芳杂环基或稠杂环基。

[0022] 如权利要求 1 所述的  $R_7$  为 H 或  $X_bR_a$ ;  $X_b = H, C, O$  或 N 原子或者是含有 C、O、N 原子的取代基。

[0023] 如权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物,当  $X_1$  和  $X_2$  或为  $C=O, C=R_b-R_a, CHOH, CHOR_b, CHR_b, X_1, X_2$  为相同或不同取代基,  $R_b$  为含 C、N、P 原子时,  $R_a$  取代形成烯烃、烷烃、卤代烃、醇、醚、肟、腙或形成含有上述取代基的烯烃、烷烃、卤代烃、醇、醚、肟、腙基。

[0024] 如权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物,包括该衍生物和类似物的无机酸盐、有机酸盐、无机碱盐和有机碱盐及上述化合物的复盐,以及它们的前药。

[0025] 如权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物的制备方法,对藤黄酸结构修饰所制备的藤黄酸苷衍生物和类似物,包括对权利要求 1 所述的藤黄酸苷衍生物和类似物中的  $X_1, X_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$  取代基引入的制备方法:

[0026] (1) 在催化剂的作用下,该催化剂可催化形成 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键,为有机碱或 / 和无机碱及其盐,采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂,反应温度控制在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,引入糖基、含有取代基的糖基、含多羟基脂肪链烃基、多羟基脂肪环基、多羟基芳香烃基或保护的上述取代基,制备成藤黄酸苷衍生物和类似物。

[0027] (2) 在催化剂的作用下,该催化剂可催化形成 C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键,为有机碱或 / 和无机碱及其盐,采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂,反应温度控制在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,引入氨基酸基或取代氨基酸基、酰氧基及取代酰氧基、磷酸氧基及取代磷酸氧基、磺酸氧基及取代磺酸氧基、烷氧基及取代烷氧基、芳香氧基及取代芳香氧基、杂环氧基及取代杂环氧基、含氧、硫、氮或磷原子的链烃、脂环、芳环基或杂环基,制备成藤黄酸苷的衍生物和类似物。

[0028] 如上所述的藤黄酸苷衍生物和类似物的制备方法,该方法包括:

[0029] (1) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料,引入糖基、取代糖基或多羟基基团形成含有酯键藤黄酸苷衍生物和类似物,藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 6 位结构修饰,采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙氰、二氯甲烷、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂,反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,采用下列其中一种或多种催化剂:1- 乙基-3(3- 二甲基丙胺) 碳二亚胺、二碳酸二叔丁酯、双(2- 氧代-3- 恶唑烷基) 次磷酰氯、N, N' - 羰基二四氢吡咯、N, N' - 羰基二(1,2,4- 三氮唑)、6- 氯-1- 羟基苯并三氮唑、N, N' - 二环己基碳二亚胺、4,5- 二氰基咪唑、3-( 二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3- 苯并三嗪-4- 酮、氰代磷酸二乙酯、N, N' - 二异丙基碳二酰亚胺、N, N' - 二异丙基乙胺、4- 二甲氨基吡啶、4,4' - 二甲氧基三苯基氯甲烷、4-(4,6- 二甲氧基

三嗪)-4-甲基吗啉盐酸盐、N, N' -琥珀酰亚胺基碳酸酯、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、2-乙氧基-1-乙氧碳酰基-1,2-氢喹啉、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N, N, N', N' -四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N, N, N', N' -四甲基脲六氟磷酸酯、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、1-羟基-苯并-三氮唑、N-羟基-5-降冰片稀-2,3-二酰亚胺、3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮、N-羟基琥珀酰亚胺、三乙胺、苄甲氧羰酰氯、苄甲氧羰酰琥珀酰亚胺、9-苄甲醇, 该类催化剂可催化形成 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键, 藤黄酸衍生物和类似物分别和保护了的或没有保护的带有羧基结构的各种糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸化合物反应, 制成含有各种保护了的或没被保护的的各种糖基、取代糖基、多羟基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸的藤黄酸衍生物和类似物, 再经脱保护基得到藤黄酸衍生物和类似物。

[0030] (2) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料, 引入糖基、取代糖基或多羟基形成含有苷键藤黄酸衍生物和类似物, 藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 6 位结构修饰, 采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙氰、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂, 反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下, 采用下列其中一种或多种催化剂:  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  及其它含银催化剂、路易斯酸 (Lewis acid) 高氯酸、分子筛等, 该类催化剂可催化形成 C-C 苷键、C-O 苷键和 C-S 苷键和 C-P 苷键, 藤黄酸衍生物和类似物分别和酰化保护了的或没被保护的或带有卤素的糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸化合物反应, 制成含有各种保护了的或没被保护的的各种糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸基的藤黄酸衍生物和类似物, 再经脱保护基得到藤黄酸衍生物和类似物。

[0031] (3) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料, 引入亲电取代基或亲核取代基形成藤黄酸衍生物和类似物, 藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 9 位结构修饰, 采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙氰、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂, 反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下, 采用一种或多种催化剂, 该催化剂可催化引入  $\text{R}_3$  亲电取代基, 形成含有 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键, 如藤黄酸衍生物或类似物和含有羰基的醛、酮类结构的脂肪、芳香环烃、芳香基或杂环化合物, 形成藤黄酸衍生物和类似物反应, 也可伴随 1,4 加成反应生成 9,10-二取代引入  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  取代基形成藤黄酸衍生物和类似物。

[0032] (4) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料, 对含烯丙基结构的烷基碳进行结构修饰, 引入取代基形成藤黄酸衍生物和类似物, 对藤黄酸衍生物和藤黄酸类似物的 11 位、26 位、31 位、36 位的结构修饰, 采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙氰、二氯甲烷、氯仿、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂, 反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下, 采用一种或多种催化剂, 该催化剂可催化引入取代基, 形成含有 C-卤素键、C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键的藤黄酸衍生物和类似物。

[0033] (5) 以藤黄酸衍生物或类似物为原料, 引入磷酸基或多磷酸基形成含有磷酸酯键藤黄酸衍生物和类似物, 藤黄酸衍生物或藤黄酸类似物的 6 位结构修饰, 采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙氰、二氯甲烷、氯仿、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂, 反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下, 采用一种或多

种催化剂,该催化剂可催化引入取代基,形成磷酸酯键,采用水杨酸磷酸酯氯试剂与藤黄酸反应生成藤黄酸磷酸酯衍生物和类似物,形成含有单磷酸酯键或多磷酸酯键,经水解获得藤黄酸单磷酸酯或多磷酸酯,进一步与焦磷酸反应可得到藤黄酸三磷酸酯衍生物和类似物。

[0034] 本发明所述的藤黄酸苷衍生物和类似物,包括抗肿瘤药理活性和作为抗肿瘤药物的应用,及抗病毒药理活性和作为抗病毒及免疫药物的应用,包括与其它已知的抗肿瘤和抗病毒及免疫药物配伍使用,还包括对肿瘤疾病和病毒性疾病以及免疫系统疾病的各种方法和途径治疗,其中该癌症为肺癌、胃癌、结肠癌、小细胞性肺癌、甲状腺癌、食管癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、头和颈癌、骨原发性肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、维尔姆斯瘤、子宫颈瘤、睾丸癌、泌尿生殖器癌、皮肤癌、肾细胞癌、膀胱癌、原发性脑癌、前列腺癌、软组织肉瘤、成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、恶性胰腺胰岛瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性黑素瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、恶性类癌性癌症、绒毛膜癌、急性和慢性淋巴细胞性白血病、原发性巨球蛋白血症、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞白血病、毛细胞白血病、蕈样霉菌病、恶性高钙血症、子宫颈增生或霍奇金病。

[0035] 本发明所述的藤黄酸苷衍生物和类似物,其中该化合物与至少选自以下一种已知的癌症化疗剂、抗病毒剂或该试剂的可药用盐一起施用:环磷酰胺、长春新碱、白消安、长春碱、顺铂、卡铂、丝裂霉素 C、阿霉素、秋水仙碱、依托泊苷、紫杉醇、多西他赛、喜树碱、托泊替康、三氧化二砷、5-氮杂胞苷、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5-氟-2-去氧-尿苷、羟基脲、硫鸟嘌呤、美法仑、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、米托蒽醌、表柔比星、阿柔比星、博来霉素、米托蒽醌、依利醋铵、氟达拉滨、奥曲肽、视黄酸、他莫昔芬、多沙唑嗪、特拉唑嗪、坦洛新、氟吡啶酚、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、丁立伐他汀、安普那韦、阿巴卡韦、黄酮吡啶酚、利托那韦、沙奎那韦、罗非昔布、阿拉诺新、视黄醛、托可维 A 酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸、芬维 A 胺、N-4-羧基苯基维胺酯、染料木黄酮、塞内划布、ara-C、CB-64D、CB-184、ILX23-7553、lactacystin、MG-132、PS-341、Gleevec、ZD1839 (Iressa)、SH268、Herceptin<sup>®</sup>、Rituxan、gemcitabine、ABT-378、AG1776、BMS-232、632、CEP2563、SU6668、EMD121974、R115777、SCH66336、L-778、123、BAL9611、TAN-1813、UCN-01、roscovitine、olonoucine 和 Valecoxib。

[0036] 本发明所获得的化合物包括:

[0037] (1) 在 11 位取代基引入  $R_1$  取代基系列中,成为溴代的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基-藤黄基(1-氨基哌啶))、9,10-二氢-10-(苄酯-L-丙氨酸基)-藤黄酸(苄酯-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、在 11 位引入甲氨基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯;在 11 位引入乙酰氧基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸甲酯、在 11 位引入苯甲酰氧基的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基-吗啉、藤



黄基-哌啶、藤黄基(4-甲基吡嗪)-9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸;9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸甲酯;在11位引入甲基磺酰氧基的藤黄酸衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基(4-甲基吡嗪);在11位引入三氟甲基磺酰氧基的藤黄酸衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基(4-甲基吡嗪);

[0038] (2) 在6位取代基引入 $R_4$ 取代基系列中,成为6-氧-D-葡萄糖基取代的藤黄酸衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4- $\beta$ -胺基-4'-脱氧-4'-去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌啶)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌啶)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄基(4-甲基哌啶)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、

11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

[0039] (3) 在6位取代基引入 $R_4$ 取代基系列中, 成为6-(4-氧-D-葡萄糖基)-苯甲酰氧取代的藤黄酸衍生物和类似物: 藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4- $\beta$ -胺基-4-脱氧-4'-去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

[0040] (4) 在6位取代基引入 $R_4$ 取代基系列中, 成为6-(4-氧-D-葡萄糖基)-苯甲酰

基-L-丙氨酰氧基代的藤黄酸苷衍生物和类似物：藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4-β-胺基-4-脱氧-4'去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

[0041] (5) 在6位取代基引入R<sub>4</sub>取代基系列中,成为6-磷酸氧取代的藤黄酸苷衍生物和类似物：藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡嗪)、藤黄基(4-β-胺

基-4-脱氧-4'-去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌啶)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡啶)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡啶)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡啶)、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-哌啶基-藤黄基(4-甲基哌啶)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基(1-氨基哌啶)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄基(4-甲基哌啶)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌啶基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啶、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啶、11-溴代藤黄基(4-甲基吡啶)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡啶)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啶、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡啶)；

[0042] (6) 在6位取代基引入 $R_4$ 取代基系列中,成为6-三磷酸氧取代的藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸、藤黄酸甲酯、藤黄酸乙酯、藤黄酸正丁酯、藤黄基-正丁胺、藤黄基-吗啉、藤黄基-哌啶、藤黄基-胞嘧啶、藤黄酰二戊胺、藤黄基(4-甲基吡啶)、藤黄基(4- $\beta$ -胺基-4-脱氧-4'-去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸一缩二乙二醇酯、藤黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-哌

啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基-哌啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啉、9,10-二氢-10-吗啉基-11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、9,10-二氢-10-哌啉基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-哌啉基-藤黄基-哌啉、9,10-二氢-10-哌啉基-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(1-氨基哌啉基)-藤黄基(1-氨基哌啉)、9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基(N-甲基-1-萘甲胺)、9,10-二氢-10-(苄酯基-L-丙氨酸基)-藤黄基(苄酯基-L-丙氨酸)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄酸乙酯、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-哌啉、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基(4-甲基哌嗪)、9,10-二氢-10-(4-甲基哌嗪基)-藤黄基-吗啉、9,10-二氢-10-甲氧基-藤黄基-哌啉、9,10-二氢-10-苄氧基-藤黄酸甲酯、9,10-二氢-10-吡咯烷基-藤黄酸、9-溴-10-氢-10-羟基-藤黄酸乙酯、9,10-环氧-藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄酸、11-溴代藤黄酸甲酯、11-溴代藤黄酸乙酯、11-溴代藤黄基-吗啉、11-溴代藤黄基-哌啉、11-溴代藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-乙酰氧基-藤黄酸甲酯、11-苯甲酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啉、11-甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸甲酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄酸乙酯、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-吗啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基-哌啉、11-三氟甲基磺酰氧基-藤黄基(4-甲基吡嗪)；

[0043] (7) 在 30 位取代基引入  $R_7$  取代基系列中,成为藤黄酸苷衍生物和类似物:藤黄酸一缩二乙二醇酯、黄酸二缩三乙二醇酯、藤黄酸邻氯苯甲醇酯、藤黄酸二苯甲醇酯、藤黄基(苄酯-L-丙氨酸)、N-(2,6-二氧代哌啉-3-基)藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啉-3-基)-6-D-葡萄糖基-藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啉-3-基)-6-(4-氧-D-葡萄糖基)-苯甲酰基-L-丙氨酰基-藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啉-3-基)-6-氧-磷酸基-藤黄酰胺、N-(2',6'-二氧代哌啉-3-基)-6-氧-三磷酸基-藤黄酰胺、藤黄基(4 $\beta$ -胺基-4-脱氧-4'去甲基鬼臼毒素)、藤黄酸二戊酰胺。

[0044] 本发明所述药物化合物的给药途径包括:口服、非胃肠道、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、颊、鞘内、颅内、鼻内或局部途径进行给药。

[0045] 附图说明

[0046] 图 1 是 4 种受试物及阳性对照药顺铂 (CDDP) 和五氟尿嘧啶 (5-FU) 抑制大肠癌细胞 (HT-29) 体外生长作用示意图。

[0047] 图 2 是 4 种受试物及阳性对照药顺铂 (CDDP) 抑制大肠癌细胞 (HT-29) 体外生长作用示意图。

[0048] 图 3 是 4 种受试物及阳性对照药顺铂 (CDDP) 和五氟尿嘧啶 (5-FU) 抑制胰腺癌细胞 (Panc-1) 体外生长作用示意图。

[0049] 图 4 是 4 种受试物及阳性对照药顺铂 (CDDP) 抑制肺癌细胞 (NC1-H460) 体外生长作用示意图。

[0050] 具体实施方式

[0051] 1. 藤黄酸的制备

[0052] 针对 S. A. Ahmad 法提取、分离、制备藤黄酸的工艺所得藤黄酸纯度低、耗时和成本高的缺点,我们采用乙醇渗滤提取粗品藤黄酸,制备藤黄酸吡啶盐,重结晶纯化粗品藤黄酸吡啶盐,再用稀盐酸置换藤黄酸,用柱层析方法纯化藤黄酸粗品,重结晶方法制得藤黄酸,具体步骤如下:

[0053] a. 粗品藤黄酸的制备:将粉碎的藤黄用乙醇渗滤提取,洗脱液减压蒸干后的固体溶于吡啶,加入石油醚和水萃取,取水层进一步萃取得到吡啶盐。再将吡啶盐溶于乙醇,配成过饱和溶液,重结晶,得到粗品藤黄酸盐。

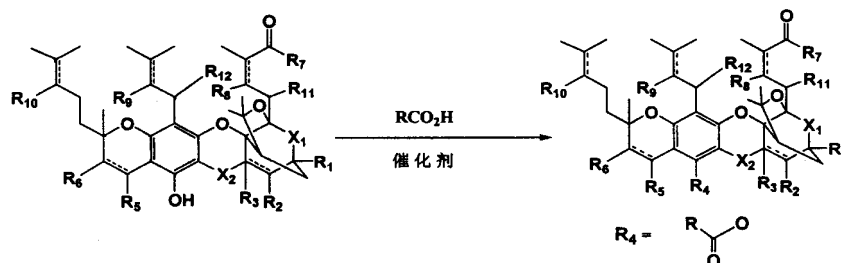
[0054] b. 高纯度藤黄酸的制备:将结晶后的吡啶盐干燥后,用稀盐酸和乙醚溶解萃取吡啶盐,取乙醚层减压蒸馏,得到橘黄色晶体为藤黄酸,再重结晶得到高纯度藤黄酸。

[0055] 2. 化学合成与制备

[0056] 藤黄酸苷类似物及衍生物的合成与制备:①对藤黄酸或藤黄酸类似物(藤黄酸类似物的定义见专利要求书第 1 项)的 6 位进行结构修饰,引入糖基、取代糖基或多羟基基团形成藤黄酸苷类似物。以藤黄酸或藤黄酸类似物为原料,采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙氰、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂,反应温度在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $90^{\circ}\text{C}$  条件下,采用下列其中一种或多种催化剂:1-乙基-3-(3-二甲基丙胺)碳二亚胺、二碳酸二叔丁酯、双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酸氯、N,N'-羰基二四氢吡咯、N,N'-羰基二(1,2,4-三氮唑)、6-氯-1-羟基苯并三氮唑、N,N'-二环己基碳二亚胺、4,5-二氰基咪唑、3-(二氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4-酮、氰代磷酸二乙酯、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、N,N'-二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、4,4'-二甲氧基三苯基氯甲烷、4-(4,6-二甲氧基三嗪)-4-甲基吗啉盐酸盐、N,N'-琥珀酰亚胺基碳酸酯、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、2-乙氧基-1-乙氧碳酰基-1,2-二氢喹啉、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、1-羟基-苯并-三氮唑、N-羟基-5-降冰片稀-2,3-二酰亚胺、3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮、N-羟基琥珀酰亚胺、三乙胺、苄甲氧羰酰氯、苄甲氧羰酰琥珀酰亚胺、9-苄甲醇,该类催化剂可催化形成 C-C 键、C-O 键、C-S 键、C-N 键、C-P 键,藤黄酸衍生物和类似物分别和保护了的或没有保护的带有羧基结构的各种糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸化合

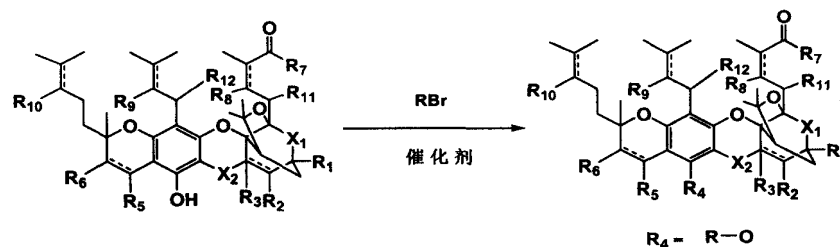
物反应,制成含有各种保护的或没被保护的各种糖基、取代糖基、多羟基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸的藤黄酸苷衍生物和类似物,再经脱保护基得到藤黄酸苷衍生物和类似物,在催化剂 EDCl、DMAP 的作用下,分别和酰化保护的带有羧基结构的糖基、取代糖基或多羟基化合物、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸化合物反应,制成含有各种酰化保护的糖基、取代糖基或多羟基的藤黄酸苷类似物,再经脱乙酰化得到藤黄酸苷衍生物和类似物。反应式如下:

[0057]



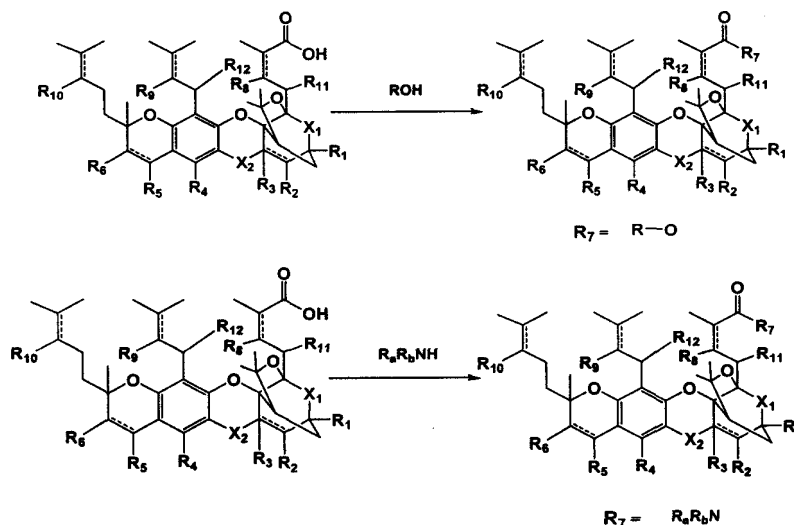
[0058] ②对藤黄酸或藤黄酸类似物(藤黄酸类似物的定义见专利要求书第1项)的6位进行结构修饰,引入糖基、取代糖基或多羟基基团形成藤黄酸苷类似物。以藤黄酸或藤黄酸类似物为原料,采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂,反应温度在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $90^{\circ}\text{C}$ 条件下,采用下列其中一种或多种催化剂: $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ 及其它含银催化剂、路易斯酸(Lewis acid)高氯酸、分子筛等,该类催化剂可催化形成C-C苷键、C-O苷键和C-S苷键和C-P苷键,藤黄酸衍生物和类似物分别和酰化保护的或没被保护的或带有卤素的糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸化合物反应,制成含有各种保护的或没被保护的糖基、取代糖基或多羟基、磷酸基、氨基酸、含有烷烃、芳香烃、脂环或杂环羧酸基的藤黄酸苷衍生物和类似物,再经脱保护基得到藤黄酸苷衍生物和类似物,反应式如下:

[0059]



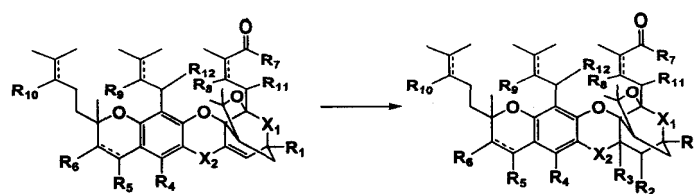
[0060] 藤黄酸苷结构30位成酯、酸酐和酰胺的合成与制备:在藤黄酸结构的30位进行结构修饰,将羧基修饰成酯类和酰胺类似物,以藤黄酸为原料,采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、正己烷、甲苯、喹啉等)为溶剂,反应温度在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $90^{\circ}\text{C}$ 条件下,采用下列其中一种或多种催化剂:(同上述2.化学合成与制备,藤黄酸苷类似物及衍生物的合成与制备:①中所述催化剂),该类催化剂可催化形成C-O键、C-S键、C-N键、C-P键,藤黄酸衍生物和类似物分别和含有各种取代基的或不取代基的醇、硫醇、酸、胺和含磷化合物反应,制成含有各种取代基的酯、酸酐和酰胺,反应式如下:

[0061]



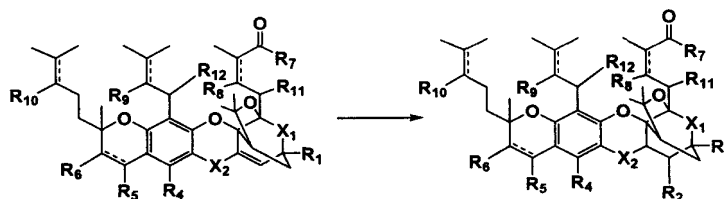
[0062] 藤黄酸苷结构 9, 10 位结构修饰物的合成与制备: ①对藤黄酸或藤黄酸类似物(藤黄酸类似物的定义见专利要求书第 1 项)的 9, 10 位进行修饰, 对 10 位修饰采用能形成 1, 4 加成反应的具有亲核基团的化合物, 包括含 C、N、S、O 等原子的脂肪、芳香环烃、芳香基或杂环如在碱的作用下引入  $R_2, R_3$  取代基形成藤黄酸类似物; 对 9 位修饰采用能形成 3 加成反应的具有亲电基团的化合物, 如含羰基的醛、酮类的脂肪、芳香环烃、芳香基或杂环化合物, 引入  $R_3$  取代基形成藤黄酸类似物。反应式如下:

[0063]



[0064] ②对藤黄酸或藤黄酸类似物(藤黄酸类似物的定义见专利要求书第 1 项)结构的 10 位进行结构修饰, 采用的合成方法是在保持 9, 10 位双键的结构的同时, 在有机或无机碱的作用下, 在 10 位引入  $R_2$  取代基, 所引入的典型取代基如:  $NO_2$ 、Br、Cl、F 等形成藤黄酸衍生物和类似物, 反应式如下:

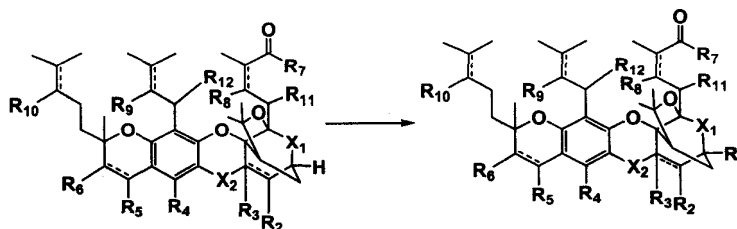
[0065]



[0066] 藤黄酸苷结构 11 位修饰物的合成与制备: 对藤黄酸或藤黄酸类似物(藤黄酸类似物的定义见专利要求书第 1 项)的 11 位进行修饰, 采用下列其中一种试剂(四氢呋喃、1, 4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、正己烷等)为溶剂, NBS 试剂直接引入卤素溴, 并利用烯丙基溴的反应活泼性和亲核试剂反应形成 11 位不同取代的藤黄酸类似物; 其  $R_1$  定义见专利要求书第 1 项所定义。反应式如下:

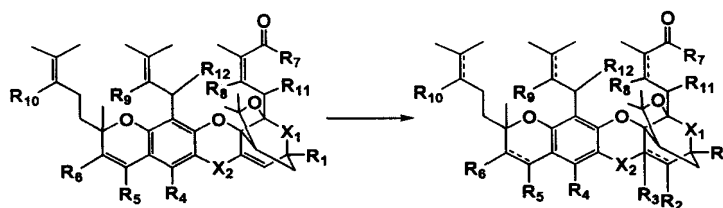


[0067]



[0068] 藤黄酸苷结构所含孤立双键的环氧化物的合成与制备：对藤黄酸苷及衍生物和类似物（藤黄酸类似物的定义见专利要求书第1项）在3,4位、9,10位、27,28位、32,33位、37,38位所含孤立双键的单一或多个双键的环氧化获得环氧化物。采用下列其中一种试剂（四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、正己烷等）为溶剂，采用过氧化物为氧化剂，如过氧苯甲酸，得到单一或多个藤黄酸苷类似物的环氧化产物，反应式如下：

[0069]



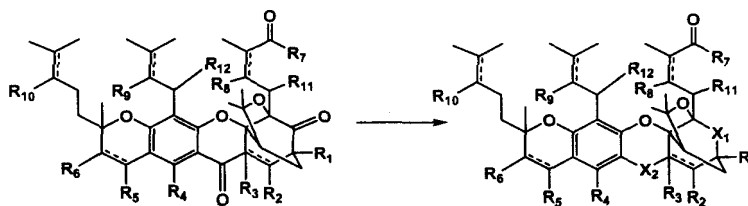
[0070] 藤黄酸苷结构8、12位羰基结构修饰物的合成与制备：对藤黄酸苷及衍生物和类似物（藤黄酸类似物的定义见专利要求书第1项）在8、12位所含羰基经不同方法结构修饰得一系列衍生物和类似物：

[0071] ①藤黄酸苷结构8、12位羰基的还原成羟基，藤黄酸苷醇类似物的合成与制备：藤黄酸苷8、12位羰基衍生物和类似物，用下列其中一种试剂（甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷等）为溶剂，硼氢化钠为还原剂在室温下反应，还原羰基得到羟基产物。

[0072] ②藤黄酸苷结构8、12位羰基与胺类反应成西弗碱(Schiff)基，藤黄酸苷西弗碱类似物的合成与制备：藤黄酸苷8、12位羰基衍生物和类似物，用下列其中一种试剂（四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、正己烷等）为溶剂，分别和脂肪胺、芳香胺、脂环胺和杂环胺反应生成碳氮双键，如和戊二胺、吗啉、苯胺、盐酸羟胺及胞嘧啶反应，生成藤黄酸苷西弗碱类似物。

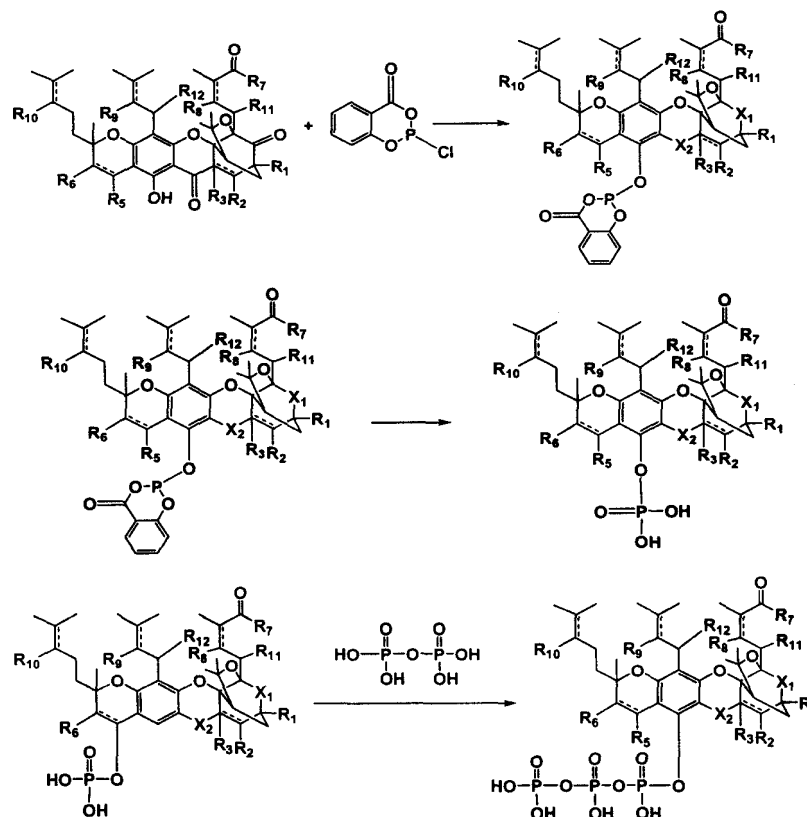
[0073] ③藤黄酸苷结构8、12位羰基与Wittig试剂类反应成烯，藤黄酸苷烯衍生物和类似物的合成与制备：藤黄酸苷8、12位羰基衍生物和类似物，用下列其中一种试剂（四氢呋喃、1,4-二氧六环、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、正己烷等）为溶剂，分别和由各种卤代物形成的Wittig试剂类反应，生成新的双键的藤黄酸苷烯衍生物和类似物，这些卤代物分别是卤代烃基、卤代芳基、卤代脂环、卤代杂环等，反应式如下：

[0074]



[0075] 藤黄酸结构 6 位结构修饰物, 磷酸酯类似物的合成与制备: 对藤黄酸、藤黄酸酯、酰胺及衍生物和类似物 (藤黄酸类似物的定义见专利要求书第 1 项) 结构的 6 位进行修饰, 引入单或多磷酸酯, 采用水杨酸磷酯氯试剂与藤黄酸反应生成藤黄酸磷酸酯, 经水解获得藤黄酸单磷酸酯, 进一步与焦磷酸反应可得到藤黄酸三磷酸酯, 反应式如下:

[0076]



[0077] 本发明化合物的可药用盐也在本发明范围内, 其酸可通过和碱反应成盐, 例如碳酸钠、氯化钠、氢氧化钾、氢氧化铵等。含有氮原子结构具有碱性可通过和酸反应成盐如盐酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸、草酸等。

[0078] 本发明化合物的前药也在本发明范围内。可将本发明药物修饰成前药, 增大其水溶性和分子体积, 并可降低其毒性。

[0079] 本发明药物化合物可通过任意途径给药。例如口服、非胃肠道、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、颊、鞘内、颅内、鼻内或局部途径进行给药。给药剂量可根据患者体重、年龄、病情、治疗方式及药物的配伍来决定, 其中该有效剂量范围为 0.001mg/kg-250mg/kg。

[0080] 具体实施方式

[0081] 下面将通过实施例对本发明做进一步说明, 但下述的实施例仅仅是本发明其中的例子而已, 并不代表本发明所限定的权利范围, 该权利范围以权利要求书为准。

[0082] 1. 合成与制备举例

[0083] 实施例 1. 藤黄酸甲酯的制备

[0084] 取一个干燥的 100ml 圆底烧瓶, 依次加入藤黄酸 2.00g (3.20mmol)、EDCI 1.23g (6.40mmol) 和 DMAP 0.78g (6.40mmol)。将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 在氮气保护下, 向反应瓶内加入 5.00ml THF 稀释的 1.02g 甲醇, 再加入 45ml THF, 室

温搅拌。反应一夜, 停止反应。将反应液倒入 100ml 的水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 100ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 40℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 得到目标产物 1.96g。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 2971, 2925, 1737, 1715, 1632, 1594, 1436, 1401, 1382, 1175, 1135;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  12.86(s, 1H), 7.54(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.66(d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.94(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.45(d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.05(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.32(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.51(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.31(m, 1H), 2.01(m, 2H), 1.73(br, 3H), 1.69(s, 3H), 1.69-1.67(m, 9H), 1.58(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.28(s, 3H)。

#### [0085] 实施例 2. 藤黄酸乙酯的制备

[0086] 取一个干燥好的 100ml 圆底烧瓶, 依次向瓶中加入藤黄酸 2.00g(3.20mmol)、EDCI 1.23g(6.40mmol) 和 DMAP 0.78g(6.4mmol)。将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭反应体系, 在氮气保护下。向反应瓶内加入 5.00ml THF 稀释的 1.02g 甲醇。再加入 45ml THF, 室温搅拌。反应一夜, 停止反应。将反应液倒入 100ml 的水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 100ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 40℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离产物, 得到目标产物 1.96g。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 2971, 2925, 1737, 1715, 1632, 1594, 1436, 1401, 1382, 1175, 1135;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  12.86(s, 1H), 7.54(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.66(d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.94(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.45(d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.05(m, 2H), 4.13(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.51(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.31(m, 1H), 2.01(m, 2H), 1.73(br, 3H), 1.69(s, 3H), 1.69-1.67(m, 9H), 1.58(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.28(s, 3H)。

#### [0087] 实施例 3. 藤黄酸一缩二乙二醇酯的制备

[0088] 取一个干燥的 25ml 茄形瓶, 依次加入藤黄酸 100.21mg(0.16mmol), EDCI 61.53mg(0.32mmol), DMAP 39.32mg(0.32mmol)。将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭反应体系。在氮气保护下, 向反应瓶内加入 THF 3ml 稀释的一缩二乙二醇 33.94mg(0.32mmol), 再补加 THF 2ml, 室温搅拌。反应 25h 后, 停止反应。将反应液倒入 80ml 水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 40ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 36℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 硅胶柱层析分离得到目标产物 101.34mg。IR(KBr  $\text{cm}^{-1}$ ) 3399, 2963, 2920, 1731, 1706, 1644, 1631, 1594, 1456, 1439, 1399, 1378, 1350, 1333, 1307, 1292, 1226, 1178, 1134, 1089;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  12.86(s, 1H), 7.55(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.66(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 2H), 5.47(t,  $J = 15\text{Hz}$ , 2H), 5.05(m, 3H), 3.72-3.57(m, 8H), 3.28-3.18(m, 3H), 2.06-1.85(m, 8H), 1.75-1.65(m, 6H), 1.56(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.25(s, 3H)。

#### [0089] 实施例 4. 藤黄酸二缩三乙二醇酯的制备

[0090] 取一个干燥的 50ml 茄形瓶, 依次加入藤黄酸 100.21mg(0.16mmol), EDCI 61.53mg(0.32mmol), DMAP 39.32mg(0.32mmol), 一缩二乙二醇 33.94mg(0.32mmol), THF 2.00ml, 室温搅拌, 反应完成后, 将反应液倒入 80ml 水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 40ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 101.34mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3399, 2963, 2920, 1731, 1706, 1644, 1631, 1594, 1456, 1439, 1399, 1378, 1350, 1333, 1307, 1292, 1226,

1178, 1134, 1089 ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  12.78 (s, 1H), 7.545 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (m, 1H), 5.46 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 5.15–5.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.59–3.49 (m, 12H), 3.29 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.51 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.06 (s, 2H), 1.74–1.63 (m, 9H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

[0091] 实施例 5. 藤黄酸邻氯苯甲醇酯的制备

[0092] 取一个干燥的 25ml 茄形瓶, 依次加入藤黄酸 100.07mg (0.16mmol), EDCI 61.53mg (0.32mmol), DMAP 39.27mg (0.32mmol)。将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭反应体系。在氮气保护下, 向反应瓶内加入 THF 3ml 溶解的 76.82mg (0.48mmol) 邻氯苯甲醇。再加入 THF 2ml, 室温搅拌, 反应 27h 后, 停止反应。将反应液倒入 80ml 水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 40ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥, 滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 36℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 102.11mg。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3444, 2976, 2924, 1722, 1651, 1630, 1596, 1438, 1401, 1384, 1366, 1328, 1312, 1297, 1263, 1247, 1229, 1174, 1146, 1091 ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  12.74 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.35–7.25 (m, 4H), 6.64 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (m, 1H), 5.44 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.30–5.02 (m, 4H), 3.49 (s, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.53 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.8–1.69 (m, 8H), 1.65 (m, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

[0093] 实施例 6. 藤黄酸二苯甲醇酯的制备

[0094] 取一个干燥的 25ml 烧瓶, 依次加入藤黄酸 100.17mg (0.16mmol)、EDCI 61.52mg (0.32mmol) 和 DMAP 39.14mg (0.32mmol)。将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭反应体系。在氮气保护下, 向反应瓶内加入 THF 3ml 稀释的二苯甲醇 58.91mg (0.32mmol), 再补加 THF 2ml, 室温搅拌, 反应 27h 后, 停止反应。将反应液倒入 80ml 的水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 40ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 36℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 93.21mg。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3457, 2968, 2923, 2853, 1737, 1715, 1632, 1593, 1494, 1455, 1436, 1401, 1383, 1366, 1331, 1239, 1174, 1137, 1090, 1047 ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  12.74 (1H), 7.44 (m, 11H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.45 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.16 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.68 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.32 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.71–1.64 (m, 13H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

[0095] 实施例 7. 藤黄基-(苄酯-L-丙氨酸)的制备

[0096] 取一个干燥的 50ml 的茄形瓶, 依次加入藤黄酸 150.00mg (0.24mmol)、EDCI 93.00mg (0.48mmol)、DMAP 58.50mg (0.48mmol) 和 HOBt 33.00mg (0.24mmol), 将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密封反应体系, 在氮气保护下, 向烧瓶中注入 10ml 的 DMF, 室温搅拌 30 分钟后加入用 2ml DMF 稀释的苄酯-L-丙氨酸对甲苯磺酸盐 168.50mg (0.48mmol), 室温搅拌。35 小时后停止反应, 将反应液倒入 100ml 的水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 40℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 106.00mg。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3326, 2972, 2925, 1739, 1630, 1592, 1532, 1498, 1454, 1383, 1297, 1175, 1154 ;

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.90 (1H), 7.55(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32(br, 5H), 6.67(d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.45(m, 2H), 5.16(m, 2H), 5.06(s, 2H), 4.52(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.79(q, 1H), 2.54(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.42(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.04(m, 2H), 1.79(s, 3H), 1.73(br, 4H), 1.69(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.56(s, 3H), 1.44(m, 3H), 1.28(s, 3H), 1.25(s, 6H)。

[0097] 实施例 8. 6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-藤黄基-二戊胺的制备

[0098] a. 取一个干燥的 125ml 的茄形瓶, 依次加入藤黄酸 3.00g(4.80mmol), EDCI 1.86g(9.63mmol), DMAP 1.17g(9.63mmol), HOBT 0.66g(4.80mmol), 将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密封反应体系。在干燥的氮气保护下, 向烧瓶中注入 THF 20ml, 二戊胺 1.50g(9.63mmol), 室温搅拌, 25h 后停止反应。将反应液倒入 20ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 20ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 36℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物。采用硅胶柱层析分离产物, 真空干燥后得到黄色膏状产物 2.88g。

[0099] b. 室温  $\text{N}_2$  保护下, 在 125ml 带搅拌棒的圆底烧瓶中加入 3g(3.9mmol) 上述物质(N, N-二戊基藤黄酸酰胺), 0.60g(4.9mmol) DMAP, 10ml 二氯甲烷, 3.1g(7.35mmol) 乙酰化保护的 4-氧-葡萄糖基-苯甲酰氯, 搅拌反应至藤黄酸甲酯完全消失, 过滤反应液, 滤液减压抽干后加入 20ml 水, 分别用 20ml、20ml、10ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥处理, 硅胶柱层析分离得产物 3.02g。其脱乙酰化方法同实施例 24, b 法, 脱乙酰化后经硅胶柱层析分离得到目标产物 750mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3430, 2959, 2928, 2859, 1740, 1682, 1663, 1603, 1508, 1460, 1430, 1383, 1321, 1244, 1172, 1108, 1082, 1042, 1011, 907, 848, 759, 688, 624, 574, 505;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.29(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.50(d,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 1H), 5.82(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 2H), 5.48-5.17(m, 3H), 4.25(s, 1H), 4.00-3.70(m, 10H), 3.49-3.24(m, 7H), 2.80(m, 8H), 2.60-2.20(m, 4H), 1.84-0.85(m, 39H)。

[0100] 实施例 9. 藤黄基-(3-氨基环戊二酰亚胺)的制备

[0101] 取一个干燥的 25ml 磨口瓶, 依次加入藤黄酸 150.34mg(0.24mmol)、EDCI 93.45mg(0.48mmol)、DMAP 58.57mg(0.48mmol) 和 HOBT 33.24mg(0.24mmol), 将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭体系。在氮气保护下, 加入 DMF 10ml, 30min 后加入用 DMF 2ml 稀释的 3-氨基环戊二酰亚胺三氟乙酸盐 114.72mg(0.48mmol), 室温搅拌, 38h 后停止反应。将反应液倒入 100ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 50ml, 合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 36℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 101.74mg。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.86(1H), 8.75(br, 2H), 7.69(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.72(d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.60(m, 1H), 5.44(m, 1H), 5.05(m, 4H), 4.66(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.23(m, 1H), 3.48(m, 2H), 2.99(m, 2H), 2.72(m, 2H), 2.54(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.18(m, 2H), 2.01(m, 2H), 1.83-1.22(m, 24H)。

[0102] 实施例 10. 藤黄基-(4 $\beta$ -胺基-4-脱氧-4' 去甲基鬼臼毒素)的制备

[0103] 取一个干燥过的 25ml 磨口瓶, 依次加入藤黄酸 150.71mg(0.24mmol)、EDCI 93.14mg(0.48mmol)、DMAP 58.57mg(0.48mmol) 和 HOBT 33.27mg(0.24mmol), 将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭体系。在氮气保护下, 加入 DMF 10ml, 30min 后加入用 DMF 3ml 溶解的 4 $\beta$ -胺基-4-脱氧-4' 去甲基鬼臼毒素 197.88mg(0.48mmol), 室温搅

拌,38h 后停止反应。将反应液倒入 100ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁,乙酸乙酯相在 36℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物,采用硅胶柱层析分离得到目标产物 132.71mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3436, 2967, 2923, 2855, 1773, 1736, 1632, 1593, 1504, 1483, 1457, 1435, 1384, 1331, 1304, 1227, 1175, 1136, 1115, 1039, 1000;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.83(s, 1H), 7.46(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.36(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82(m, 1H), 6.78(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.50(s, 1H), 6.31(s, 2H), 6.05(d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.98(d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.47(m, 1H), 5.33(m, 2H), 5.32(m, 2H), 5.05(m, 2H), 4.60(d,  $J = 4.2\text{Hz}$ , 1H), 4.42(m, 1H), 4.12(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.78(s, 6H), 3.50–3.22(m, 3H), 3.17(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.50(d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 2.22(m, 2H), 2.04(m, 2H), 1.84(s, 3H), 1.77(s, 3H), 1.66–1.62(m, 9H), 1.56(s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.29(s, 3H)。

#### [0104] 实施例 11. 藤黄酸正丁酯的制备

[0105] 取一个干燥好的 100ml 烧瓶,依次加入 藤黄酸 200mg(0.32mmol)、EDCI 123mg(0.64mmol) 和 DMAP78mg(0.64mmol)。将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上,密闭反应体系,在氮气保护下。向反应瓶内加入 5ml THF 稀释的 205mg(1.6mmol) 正丁醇,再加入 10ml THF,室温搅拌。反应一夜,停止反应。将反应液倒入 100ml 的水中,依次用乙酸乙酯萃取三次,每次 20ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁,乙酸乙酯相在 40℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物,采用硅胶柱层析分离得到目标产物 172g。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3353, 2968, 2926, 1738, 1633, 1593, 1534, 1436, 1383, 1332, 1174, 1136,  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.86(s, 1H), 7.56(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.68(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.55(br, 1H), 5.47(m, 1H), 5.25(m, 1H), 5.09–5.07(br, 2H), 3.49(m, 1H), 3.29(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.04(m, 2H), 1.79(s, 3H), 1.76(m, 2H), 1.73(s, 3H), 1.69(br, 6H), 1.56(s, 3H), 1.49(br, 2H), 1.45(s, 3H), 1.41(m, 3H), 1.35(br, 2H), 1.29(s, 3H), 0.92(m, 3H)。

#### [0106] 实施例 12. 9,10-二氢-10-(硝基甲烷)藤黄酸甲酯的制备

[0107] 取一个干燥的 50ml 茄形烧瓶,加入 藤黄酸乙酯 450.21mg(0.70mmol) 和 20ml THF,加等当量硝基甲烷 42mg。室温搅拌反应 12h 后停止反应,将反应液倒入 250ml 水中,依次用乙酸乙酯萃取三次,每次 120ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁,乙酸乙酯相在 36℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物,采用硅胶柱层析分离得到目标产物 256.07mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3438, 2970, 2926, 1742, 1712, 1625, 1556, 1457, 1398, 1383, 1332, 1292, 1235, 1177, 1133, 1077, 1060, 1037;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DCI}_3$ )  $\delta$  12.75(s, 1H), 6.59(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.10(m, 1H), 5.41(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.13(t, 1H), 5.04(t, 2H), 5.02–4.76(m, 5H, 9-H), 4.56(t, 1H), 3.55(s, 3H), 3.25(m, 1H), 3.12–2.94(m, 5H), 2.65(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.53(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 2.02(m, 1H), 1.76(s, 3H), 1.76–1.22(m, 21H)。

#### [0108] 实施例 13. 6-甲氧基藤黄酸甲酯的制备

[0109] 取一个干燥过的 100ml 磨口瓶,依次加入 900.00mg(1.4mmol) 藤黄酸甲酯,1.50g 碳酸钾和 3ml 碘甲烷,将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上,密闭体系,在氮气保护下,加入 20ml 丙酮,室温搅拌。30 小时后补加 3ml 碘甲烷。继续搅拌 30 小时后停止反应。将反应液在减压蒸干。加入 60ml 水,依次用乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁,乙酸乙酯相在 40℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物,采

用硅胶柱层析分离得到目标产物 773mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3453, 2971, 2926, 2856, 1736, 1715, 1662, 1610, 1588, 1463, 1427, 1382, 1223, 1174, 1136, 1047;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.66(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.95(m, 1H), 5.53(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.05(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.48(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.38(m, 1H), 3.26(br, 1H), 2.97(m, 2H), 2.49(d,  $J = 6.9$ , 1H), 2.29(m, 1H), 2.03(m, 2H), 1.75(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.65(br, 6H), 1.54(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.29(s, 3H)。

[0110] 实施例 14. 6-甲氧基藤黄基-哌啶的制备

[0111] 取一个干燥过的 100ml 磨口瓶, 依次加入 980.00mg(1.4mmol) 藤黄酸哌啶酰胺, 1.5g 碳酸钾和 3ml 碘甲烷, 将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭体系, 在氮气保护下, 加入 20ml 丙酮, 室温搅拌。30 小时后补加 3ml 碘甲烷。继续搅拌 30 小时后停止反应。将反应液在减压蒸干。加入 60ml 水, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在  $40^\circ\text{C}$  减压浓缩蒸干得到黄色粗产物。采用经硅胶柱层析分离得到目标产物 744mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3454, 2923, 2852, 1662, 1611, 1587, 1463, 1427, 1383, 1222, 1172, 1143, 1120;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.67(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.56(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.37(m, 1H), 5.09(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.60-3.28(m, 6H), 3.12(br, 2H), 2.50(m, 2H), 2.24(br, 2H), 2.04(m, 2H), 1.80-1.25(m, 32H)。

[0112] 实施例 15. 6-苯甲酰基-藤黄酸甲酯的制备

[0113] 取一个干燥的 150ml 茄形瓶, 加入藤黄酸甲酯 450.05mg(0.7mmol), 依次加入 THF 15ml 苯甲酰氯 127.9mg(0.9mmol), 搅拌反应 4h 后, 将反应液倒入 250ml 水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 120ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在  $36^\circ\text{C}$  减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 329.21mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3449, 2970, 2926, 1744, 1715, 1663, 1620, 1574, 1462, 1432, 1384, 1365, 1320, 1247, 1176, 1137, 1111, 1064, 1045, 756, 703;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21(t,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.67-7.27(m, 4H), 6.44(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.95(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.57(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.07(t, 2H), 3.50(s, 3H), 3.49(m, 1H), 3.45(m, 2H), 3.32(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.52(d,  $J = 10.3\text{Hz}$ , 1H), 2.26(q, 1H), 2.03(m, 2H), 1.79(br, 5H), 1.70(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.56(s, 3H), 1.47(s, 3H), 1.36(m, 1H), 1.28(s, 3H)。

[0114] 实施例 16. 9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基-(N-甲基-1-萘甲酰胺)的制备

[0115] 取一个干燥的 25ml 磨口瓶, 依次加入藤黄酸 150.48mg(0.24mmol), EDCI 93.35mg(0.48mmol), DMAP 58.52mg(0.48mmol), HOBT 33.21mg(0.24mmol)、DMF 10ml、DMF 2ml、N-甲基-1-萘甲胺 123.14mg(0.72mmol), 室温搅拌, 反应完成后停止反应。将反应液倒入 100ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 160.51mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 2970, 2923, 1736, 1624, 1585, 1510, 1483, 1454, 1398, 1375, 1324;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.09(s, 1H), 8.07-7.28(m, 14H), 6.67(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.05(t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 5.45(m, 1H), 5.09(t, 2H), 4.30(d,  $J = 13.8\text{Hz}$ , 1H), 4.12(q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.56-2.50(m, 6H), 2.13-1.16(m, 40H)。

[0116] 实施例 17. 藤黄酸正丁酰胺的制备

[0117] 取一个干燥过的 50ml 磨口瓶, 依次加入藤黄酸 360mg (0.58mmol)、EDCI 221mg (1.16mmol), DMAP 141mg (1.16mmol)、HOBT 78mg (0.58mmol), 加入 5ml DMF, 加入用正丁胺 73mg (1.16mmol), 室温搅拌。将反应液倒入 50ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 15ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 40℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 318mg。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3353, 2968, 2926, 1738, 1633, 1593, 1534, 1436, 1383, 1332, 1174, 1136;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.86 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.09–5.07 (br, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.79–1.25 (m, 31H), 0.92 (t, 3H)。

[0118] 实施例 18. 藤黄酸二戊酰胺的制备

[0119] 取一个干燥的 50ml 的茄形瓶, 依次加入藤黄酸 1.00g (1.6mmol)、EDCI 0.62g (3.2mmol), DMAP 0.39g (3.2mmol)、HOBT 0.22g (1.6mmol)、10ml DMF, 加入二戊胺 0.50g (3.2mmol), 室温搅拌。将反应液倒入 100ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 40℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物。采用硅胶柱层析分离得到目标产物 0.96g。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 2961, 2928, 2859, 1739, 1632, 1457, 1436, 1402, 1382, 1331, 1174, 1137, 1048;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.89 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (m, 2H, 3-H), 5.07 (br, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.28–2.80 (br, 6H), 2.60–2.00 (br, 5H), 1.74–1.58 (m, 20H), 1.56–1.12 (m, 20H), 0.985 (m, 6H)。

[0120] 实施例 19. 9,10-二氢-10-吗啉藤黄酸甲酯的制备

[0121] 取一个干燥的 100ml 的茄形瓶, 加入藤黄酸甲酯 400.00mg (0.62mmol) 加入 10ml THF 和 136mg (6.2mmol) 的咖啡因。反应混合物室温搅拌。反应混合物倒入 150ml 乙酸乙酯中。水洗三次, 每次 100ml。再用饱和食盐水洗涤两次。有机相用无水硫酸镁干燥 2 小时。滤除硫酸镁。滤液 40℃ 减压浓缩蒸干, 得到淡色固体粗产物, TLC 检测为混合物, 经硅胶柱层析分离得到目标产物 364mg。产率 80%。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3436, 2969, 2925, 2856, 1739, 1714, 1628, 1585, 1454, 1398, 1383, 1219, 1176, 1122;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.97 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.43–3.14 (m, 6H), 2.51 (m, 5H), 2.09–1.99 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.74–1.35 (m, 21H), 1.14 (s, 3H)。

[0122] 实施例 20. 9,10-二氢-10-哌啶藤黄酸甲酯的制备

[0123] 取一个干燥的 100ml 的茄形瓶, 加入藤黄酸甲酯 450mg (0.7mmol) 加入 15ml THF, 再注入 6mg (7.0mmol) 哌啶, 搅拌。停止反应。反应混合物倒入 1 : 1 的石油醚 : 乙酸乙酯 50ml。水洗三次, 每次 50ml。再用饱和食盐水洗涤两次。有机相用无水硫酸镁干燥 2 小时。滤除硫酸镁。滤液 40℃ 减压浓缩蒸干得到淡色固体粗产物。TLC 检测为混合物, 经硅胶柱层析分离得到目标产物 394mg。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 2928, 2854, 1739, 1713, 1629, 1586, 1438, 1383, 1175, 1150, 1124;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.01 (s, 1H), 7.24 (br, 1H), 6.66 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.09 (br, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40–3.05 (br, 4H), 3.00–2.75 (br, 3H), 2.60–2.20 (br, 5H), 2.20–1.90 (br, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.75 (s, 3H),



1.66-1.40 (m, 18H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

[0124] 实施例 21. 9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄基哌啶的制备

[0125] 取一个干燥的 25ml 的茄形瓶,加入藤黄酸哌啶酰胺 0.14g(0.20mmol) 加入 3ml THF 和吗啉 0.174g(2.0mmol)。反应混合物室温拌 40 小时。停止反应。反应混合物倒入 20ml 乙酸乙酯中。水洗三次,每次 30ml。再用饱和食盐水洗涤两次。有机相用无水硫酸镁干燥 2 小时。滤除硫酸镁。滤液 40℃减压浓缩蒸干得到淡色固体粗产物。TLC 检测为混合物。经硅胶柱层析分离得到目标产物 136mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3455, 2967, 2926, 2854, 1738, 1626, 1585, 1439, 1375, 1229, 1122, 1010;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.00 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (m, 1H), 5.44 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.07 (m, 2H), 3.72-3.21 (m, 12H), 2.80 (m, 3H), 2.59-2.40 (m, 4H), 2.20-1.84 (m, 6H), 1.76-1.26 (m, 28H), 1.16 (s, 3H)。

[0126] 实施例 22. 9,10-二氢-10-(1-氨基哌啶基)-藤黄基-(1-氨基哌啶)的制备

[0127] 取一个干燥的 50ml 圆底烧瓶,依次向瓶中加入藤黄酸 190mg(0.3mmol), EDCI 115mg(0.6mmol)、DMAP 73mg(0.6mmol)、HOBT 41mg(0.3mmol),加入 1.25ml DMF,冰浴,搅拌,30min 后加入用 1mlDMF 稀释的 1-氨基哌啶 60mg(1.5mmol),室温搅拌。将反应液倒入 50ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次,每次 15ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁,乙酸乙酯相在 40℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物,采用硅胶柱层析分离得到目标产物 155mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 2968, 2929, 1745, 1627, 1594, 1436, 1375, 1174, 1144, 1124, 1072, 1037;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.20 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.81 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.09-5.07 (br, 2H), 4.30 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.75-3.27 (br, 7H), 3.05 (m, 1H), 2.67 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.53 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.19 (m, 42H)。

[0128] 实施例 23. 9,10-二氢-10-(苄酯-L-丙氨酸基)-藤黄酸-(苄酯-L-丙氨酸)的制备

[0129] 取一个干燥的 50ml 的茄形瓶,依次加入藤黄酸 225mg(0.36mmol)、EDCI 140mg(0.72mmol)、DMAP 88mg(0.72mmol)、HOBT 50mg(0.36mmol) 加入 20ml 的 DMF,再加入苄酯-L-丙氨酸对甲苯磺酸盐 168.5mg(0.48mmol),室温搅拌。将反应液倒入 100ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁,乙酸乙酯相在 40℃减压浓缩蒸干得到黄色粗产物,采用硅胶柱层析分离得到目标产物 128mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3326, 2972, 2925, 1739, 1630, 1592, 1532, 1498, 1454, 1383, 1297, 1175, 1154;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.98 (s, 1H), 7.39 (m, 10H), 6.67 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (m, 4H), 5.02 (br, 2H), 4.56 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (br, 1H), 3.60-3.22 (m, 3H), 3.14 (br, 1H), 2.99 (br, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.50 (br, 2H), 2.16-1.12 (m, 39H)。

[0130] 实施例 24. 6-氧-葡萄糖基-藤黄酸甲酯的制备

[0131] a. 取一个干燥好的 150ml 三口瓶,加入碳酸银 96.61mg(0.40mmol),加入 THF 50ml,藤黄酸甲酯 225.32mg(0.35mmol),再加入乙酰化溴代葡萄糖 287.71mg(0.70mmol),室温下搅拌。反应至原料消失后,停止反应,将反应液过滤后依次用乙酸乙酯萃取三次,每次 100ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁,乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干,采用硅胶柱层析分离得到浅黄色产物 6-氧-乙酰化葡萄糖基-藤黄酸甲酯 180mg。

[0132] b. 取一个干燥的 150ml 茄形瓶,加入 a 法制得产物 176mg(0.16mmol),碳酸钾

44mg (0.32mmol) 和 40ml 甲醇, 搅拌, 反应完成后, 过滤, 减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 121mg。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 2968, 2926, 1736, 1712, 1648, 1620, 1457, 1383, 1320, 1231, 1174, 1138, 1070, 886, 804;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.43 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (d,  $J = 10.20\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (m,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.30 (s, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.28-4.08 (m, 1H), 3.95-3.15 (m, 16H), 3.15-2.49 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.93-1.13 (m, 27H)。

[0133] 实施例 25.9, 10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺基)-藤黄基-(N-甲基-1-萘甲酰胺)的制备

[0134] 取一个干燥的 25ml 磨口瓶, 依次加入藤黄酸 150.48mg (0.24mmol), EDCI 93.35mg (0.48mmol), DMAP 58.52mg (0.48mmol), HOBt 33.21mg (0.24mmol)、DMF 10ml、DMF 2ml、N-甲基-1-萘甲胺 123.14mg (0.72mmol), 室温搅拌, 反应完成后停止反应。将反应液倒入 100ml 的水中。依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 160.51mg。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 2970, 2923, 1736, 1624, 1585, 1510, 1483, 1454, 1398, 1375, 1324;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.09 (s, 1H), 8.07-7.28 (m, 14H), 6.67 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 6.05 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.30 (d,  $J = 13.8\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.56-2.50 (m, 6H), 2.13-1.16 (m, 40H)。

[0135] 实施例 26.6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-藤黄酸甲酯的制备

[0136] a. 取一个干燥的 250mL 茄形瓶, 依次加入藤黄酸 4.00 克 (6.40mmol), EDCI 2.51 克 (12.80mmol), DMAP 1.60 克 (12.80mmol)。将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭反应体系。在干燥的氮气保护下, 再向反应瓶内加入 THF 10mL 稀释的干燥的甲醇 2.10 克。再向反应瓶内补加 THF 90mL, 室温搅拌。反应 26h 后, 停止反应。将反应液倒入 200mL 水中, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 100mL。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 36°C 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物。柱层析分离 (正己烷: 乙酸乙酯 = 8 : 1), 得到黄色的藤黄酸乙酯 3.81 克。

[0137] b. 在 50ml 茄形瓶中依次加入 0.12 克 (0.3mmol) 乙酰化保护的 4-氧-葡萄糖基苯甲酸, 0.056 克 (0.3mmol) EDCI, 0.012 克 (0.1mmol) DMAP, THF 10ml、藤黄酸甲酯 225.32mg (0.35mmol), 室温下搅拌, 反应至原料消失, 减压蒸出溶剂, 用乙酸乙酯萃取 3 次后, 硅胶柱层析分离得到目标产物 0.04 克。IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2925, 285, 1739, 1651, 1606, 1509, 1463, 1384, 1322, 1243, 1174, 1140, 1083, 1043, 850, 759, 618。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMCO}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.7, 2\text{H}$ ), 7.23 (d,  $J = 9, 2\text{H}$ ), 6.49 (d,  $J = 10.2, 1\text{H}$ ), 5.90 (br, 1H), 5.78 (d,  $J = 10.2, 1\text{H}$ ), 5.41 (d,  $J = 7.8, 1\text{H}$ ), 5.30-5.05 (br, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.76-3.60 (m, 5H), 3.56-3.14 (m, 6H), 2.95 (m, 7H), 1.92-1.14 (m, 27H)。

[0138] 实施例 27.6-(4-氧-葡萄糖基-苯甲酰基)-藤黄基-(N-甲基-1-萘甲胺)的制备

[0139] a. 室温下, 在 50ml 茄形瓶中加入搅拌棒, 0.59 克 (1.48mmol) 乙酰化保护的 4-氧-葡萄糖基苯甲酸, 0.28 克 (1.48mmol) EDCI, 0.06 克 (0.5mmol) DMAP, THF 10ml、1 克 (1mmol) 9,10-二氢-10-(N-甲基-1-萘甲胺) 藤黄基 (N-甲基-1-萘甲胺), 反应至原料消失, 减压蒸出溶剂, 加乙酸乙酯萃取 3 次后硅胶柱层析分离, 得 0.24 克固体。IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ) 3479, 2960, 1755, 1633, 1608, 1510, 1373, 1227, 1044。

[0140] b. 其脱乙酰化方法同实施例 24, b 法, 脱乙酰化后经硅胶柱层析分离得到目标产物 0.08 克。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 2925, 1707, 1607, 1510, 1399, 1238, 1069;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.87-7.27 (m, 10H), 6.68 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (m, 2H), 5.08 (m, 3H), 4.80 (br, 9H), 3.75 (br, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.57-1.25 (m, 39H)。

[0141] 实施例 28. 6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-藤黄酸二苯甲醇酯的制备

[0142] a. 取一个干燥好的 150ml 三口瓶, 加入碳酸银 96.61mg (0.40mmol), 加入 THF 50ml, 藤黄酸二苯甲醇酯 278mg (0.35mmol), 再加入乙酰化溴代葡萄糖 287.71mg (0.70mmol), 室温下搅拌。反应至原料消失后, 停止反应, 将反应液过滤后依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 100ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到浅黄色产物 230mg。

[0143] b. 取一个干燥的 150ml 茄形瓶, 加入 a 法制得产物 200mg (0.16mmol), 碳酸钾 44mg (0.32mmol) 和 40ml 甲醇, 搅拌, 反应完成后, 过滤, 减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 121mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 2966, 2925, 1740, 1667, 1636, 1604, 1509, 1460, 1435, 1384, 1322, 1243, 1171, 1101, 1080, 1042, 908, 848, 759, 697, 623, 575, 502;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.18 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 7.95 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 7.22 (s, 10H), 7.04 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 3.87-3.61 (br, 5H), 3.5-3.15 (br, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.80-2.20 (m, 4H), 2.04 (m, 4H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.82-1.23 (m, 25H)。

[0144] 实施例 29. 6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-藤黄基正丁胺的制备

[0145] a. 取一个干燥好的 150ml 三口瓶, 加入碳酸银 96.61mg (0.40mmol), 加入 THF 50ml, 藤黄基正丁胺 240mg (0.35mmol), 再加入乙酰化溴代葡萄糖 287.71mg (0.70mmol), 室温下搅拌。反应至原料消失后, 停止反应, 将反应液过滤后依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 100ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到浅黄色产物 201mg 6-氧-乙酰化葡萄糖基-藤黄酸甲酯。

[0146] b. 取一个干燥的 150ml 茄形瓶, 加入 a 法制得产物 183mg (0.16mmol), 碳酸钾 44mg (0.32mmol) 和 40ml 甲醇, 搅拌, 反应完成后, 过滤, 减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 121mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3416, 2920, 2853, 1740, 1662, 1604, 1509, 1461, 1384, 1321, 1244, 1173, 1144, 1080, 1042, 954, 906, 851, 759, 688, 623, 502;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.17 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.45 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (d,  $J = 15.3\text{Hz}$ , 1H), 5.36 (s, 1H), 5.22 ~ 5.06 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.12 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.87 ~ 3.42 (m, 4H), 3.19 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 2H), 2.62 (s, 6H), 2.06 (d,  $J = 7.23\text{Hz}$ , 6H), 1.75 ~ 1.24 (m, 34H)。

[0147] 实施例 30. 6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-藤黄基哌啶的制备

[0148] a. 取一个干燥好的 150ml 三口瓶, 加入碳酸银 96.61mg (0.40mmol), 加入 THF 50ml, 藤黄基哌啶 243mg (0.35mmol), 再加入乙酰化溴代葡萄糖 287.71mg (0.70mmol), 室温下搅拌。反应至原料消失后, 停止反应, 将反应液过滤后依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 100ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到浅黄色产物 210mg 6-氧-乙酰化葡萄糖基-藤黄酸甲酯。

[0149] b. 取一个干燥的 150ml 茄形瓶, 加入 a 法制得产物 185mg (0.16mmol), 碳酸钾

44mg (0.32mmol) 和 40ml 甲醇, 搅拌, 反应完成后, 过滤, 减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 121mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3376, 2960, 2918, 2850, 1738, 1664, 1605, 1574, 1542, 1509, 1462, 1432, 1385, 1321, 1244, 1172, 1149, 1088, 1043, 907, 850, 760, 730, 688, 624, 504, 473;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.18(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.31(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.14(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.43(t,  $J = 13.8\text{Hz}$ , 1H), 5.58(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 5.41(m, 1H), 5.08(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.31(s, 2H), 4.12(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.90 ~ 3.21(m, 11H), 2.06(d,  $J = 14.7\text{Hz}$ , 7H), 1.96(s, 3H), 1.77 ~ 1.24(m, 32H)。

[0150] 实施例 31.6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-藤黄酸基-(苄酯-L-丙氨酸)的制备

[0151] a. 取一个干燥好的 150ml 三口瓶, 加入碳酸银 96.61mg (0.40mmol), 加入 THF 50ml, 藤黄酸基-(苄酯-L-丙氨酸) 277mg (0.35mmol), 再加入乙酰化溴代葡萄糖 287.71mg (0.70mmol), 室温下搅拌。反应至原料消失后, 停止反应, 将反应液过滤后依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 100ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到浅黄色产物 198mg 6-氧-乙酰化葡萄糖基-藤黄酸甲酯。

[0152] b. 取一个干燥的 150ml 茄形瓶, 加入 a 法制得产物 179mg (0.16mmol), 碳酸钾 44mg (0.32mmol) 和 40ml 甲醇, 搅拌, 反应完成后, 过滤, 减压浓缩蒸干, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 121mg。IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3463, 3064, 2967, 2926, 2856, 1755, 1663, 1606, 1509, 1462, 1433, 1374, 1321, 1227, 1174, 1147, 1088, 1043, 1012, 949, 910, 850, 758, 745, 700, 651, 619, 600, 565, 503;  $^1\text{H NMR}(\text{DMCO})$   $\delta$  8.15(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.55(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.37(d,  $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 7.25(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.54(d,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 1H), 6.03(m, 1H), 5.80(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.62(s, 1H), 5.42(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.15(m, 3H), 4.45(m, 2H), 4.21(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.05(q, 1H), 3.91(m, 2H), 3.87(m, 1H), 3.67(m, 7H), 3.52-3.210(m, 6H), 2.14-2.09(br, 2H), 1.90(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.693(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.57(s, 3H), 2.14-1.147(m, 16H)。

[0153] 实施例 32.6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-9,10-二氢-10-吗啉基-藤黄酸甲酯的制备

[0154] a. 在 125ml 带搅拌棒的圆底烧瓶中加入 3g (4.7mmol) 藤黄酸甲酯, 4.00g (47mmol) 吗啉, 20ml 四氢呋喃在室温下反应 2 小时。减压抽出 THF 溶剂, 加入 20ml 乙酸乙酯, 并分别用 20ml、20ml、10ml 水萃取吗啉。乙酸乙酯相无水硫酸钠干燥后, 硅胶柱层析分离得产物 2.6g。

[0155] b. 在 125ml 带搅拌棒的圆底烧瓶中加入 2.5g (3.4mmol) 上述产物 0.41g (3.4mmol), DMAP 10ml, 二氯甲烷 2ml, 乙酰化保护的 4-氧-葡萄糖基苯甲酰氯 2.16g (5.1mmol), 室温搅拌反应 0.5h 后检测藤黄酸甲酯完全消失。过滤反应液, 滤液减压抽干  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  后加入 20ml 水, 分别用 20ml、20ml、10ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥处理, 300-300 目硅胶柱层析分离出产物 1.92 克。脱乙酰化后得到目标产物, 其脱乙酰化方法同实施例 24, b 法, 经硅胶柱层析分离 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 20 : 1 下) 得到目标产物 0.62 克。  $^1\text{H NMR}(\text{DMCO})$   $\delta$  8.15(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.24(d,  $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 6.68(t,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 6.54(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.79(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.42(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H),

5.14 (br, 1H), 4.21 (t,  $J = 3\text{Hz}$ , 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.61-3.17 (m, 10H), 2.88 (br, 4H), 2.80-2.20 (m, 7H), 1.99-1.12 (m, 30H)。

[0156] 实施例 33. 6-(4-氧-葡萄糖基)-苯甲酰基-9,10-二氢-10-硝基甲基-藤黄酸甲酯的制备

[0157] a. 在 125ml 带搅拌棒的圆底烧瓶中加入 3.00g (4.7mmol) 藤黄酸甲酯, 硝基甲烷 20ml, 三乙胺 2ml, 反应 8 小时。减压抽出硝基甲烷, 加入 20ml 乙酸乙酯, 并分别用 20ml、20ml、10ml 水萃取。乙酸乙酯相无水硫酸钠干燥后, 柱层析分离得产物 1g。

[0158] b. 在 125ml 带搅拌棒的圆底烧瓶中加入 1.00g (1.4mmol) 化合物 3, 0.18g (1.5mmol) DMAP, 10ml 二氯甲烷, 1ml 三乙胺及乙酰化保护了的 4-氧-葡萄糖基苯甲酰氯 0.89g (2.1mmol), 室温下搅拌反应 0.5h 后检测藤黄酸甲酯完全消失。过滤反应液, 滤液减压抽干  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  后加入 10ml 水, 分别用 10ml、10ml、5ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥处理, 硅胶柱层析分离得产物 0.7 克。脱乙酰化后得到目标产物, 其脱乙酰化方法同实施例 24, b 法, 经硅胶柱层析分离得到目标产物 90mg。 $^1\text{H NMR}$  (DMCO)  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.49 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.78 (d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 5.13 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.96-3.85 (m, 3H), 3.76-3.40 (m, 9H), 3.30 (m, 2H), 2.86 (br, 9H), 2.51 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.87-1.25 (m, 26H)。

[0159] 实施例 34. 6-(4-葡萄糖基)-苯甲酰-L-丙氨酰基-9,10-二氢-10-N-甲基萘胺藤黄基-藤黄酸甲酯的制备

[0160] 室温下, 在 50ml 茄形瓶中加入搅拌棒, 4-葡萄糖基)-苯甲酰-L-丙氨酸 0.7g (1.48mmol), EDCI 0.28g (1.48mmol), DMAP 0.06g (0.5mmol), THF 10ml, 9,10-二氢-10-N-甲基萘胺基-藤黄酸甲酯 1g (1mmol), 反应 24 小时后检测原料消失。减压蒸出溶剂, 加入 10ml 水, 分别用 10ml、10ml、5ml 乙酸乙酯萃取 3 次后, 合并有机相, 硅胶柱层析分离, 得固体 0.98 克。脱乙酰化后得到目标产物, 其脱乙酰化方法同实施例 24, b 法, 经硅胶柱层析分离得到目标产物 0.42 克。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3402, 2958, 1755, 1639, 1607, 1499, 1372, 1227, 1092, 1044;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13-7.46 (m, 13H), 7.22 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 5.70 (m, 3H), 5.25-4.89 (m, 7H), 4.51 (m, 2H), 4.27 (m, 6H), 4.0-3.40 (br, 10H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.10-1.35 (m, 21H)。

[0161] 实施例 35. 6-氧-磷酸基-藤黄酸甲酯的制备

[0162] 在  $0^\circ\text{C}$  下, 于 50ml 三口瓶中加三氯化磷 1.29 克 (9.3mmol), THF 15ml, 藤黄酸甲酯 3.0g (4.6mmol)、三氮唑 0.65 克 (9.3mmol) 反应 0.5h 后升至室温, 14h 后检测原料消失, 低温减压蒸出 THF 与过量  $\text{PCl}_3$ , 加 20ml 饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 分别用 20ml、20ml、10ml 正丁醇萃取 3 次后, 合并有机相, 用 1N 的盐酸调至中性后, 分别用 20ml、20ml、10ml 水萃取 3 次, 柱层析分离得到目标产物 1.25 克。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.51 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 2.31 (q, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.73 (br, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.68-1.27 (m, 21H)。

[0163] 实施例 36. 6-氧-三磷酸基-藤黄酸甲酯的制备

[0164] a.  $-40^\circ\text{C}$  下, 于 50ml 三口瓶中加入搅拌棒, 藤黄酸甲酯 3g (4.7mmol), THF 25ml,

Et<sub>3</sub>N 0.97ml, 水杨酰磷酯氯 11.42g (7mmol)。4h 后, 减压抽出 THF, 加 20ml 乙酸乙酯, 分别用 20ml、20ml、10ml 饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液萃取乙酸乙酯相。减压回收乙酸乙酯, 真空干燥后得水杨酰磷酯基-藤黄酸甲酯 2.8g。

[0165] b. 在室温下, 于 50ml 三口瓶中加入上述化合物 2g (2.5mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25ml, 焦磷酸 0.48g, 及 2.54g 的吡啶氨气饱和溶液 5ml, 继续反应 10 小时后, 反应液用 1N 盐酸调成 PH = 3, 分别用 20ml、20ml、10ml 水萃取。有机相柱层析分离得目标产物 1.12 克。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.52 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.1Hz, 1H), 5.95 (t, J = 7.3Hz, 1H), 5.46 (d, J = 10.1Hz, 1H), 5.06 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.50 (d, J = 9.3Hz, 1H), 2.31-2.01 (m, 7H), 1.73 (br, 5H), 1.68-1.27 (m, 24H)。

[0166] 实施例 37. 11- 溴代藤黄酸甲酯的制备

[0167] 取一个干燥过的 50ml 磨口瓶, 依次加入藤黄酸甲酯 500mg (0.78mmol), NBS 153mg (0.8568mmol), AIBN 15mg, 将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭体系, 在氮气保护下, 加入 5ml THF, 室温搅拌 2.5h 检测反应完毕, 停止反应。将反应液在减压蒸干。加入 20ml 水, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 50ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相在 40℃ 减压浓缩蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 273mg; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3443, 2976, 2929, 1736, 1713, 1633, 1600, 1431, 1383, 1363, 1233, 1216, 1168, 1137, 1112; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 13.23 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.64 (m, J = 7.0Hz, 1H), 6.01-5.92 (m, 1H), 5.56 (d, J = 10.5Hz, 1H), 5.21-5.17 (br, 2H), 5.06-5.0 (m, 3H), 4.68 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.78-1.18 (m, 21H)。

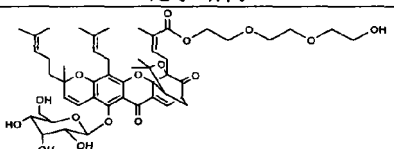
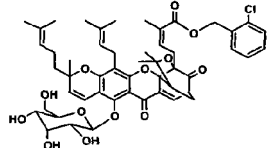
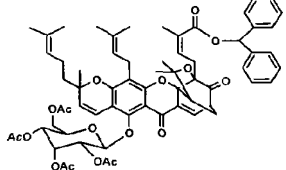
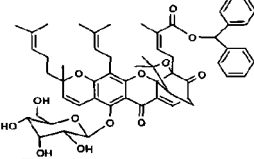
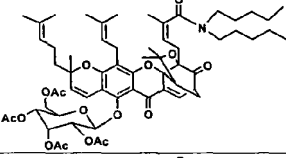
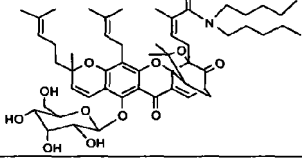
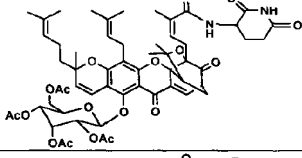
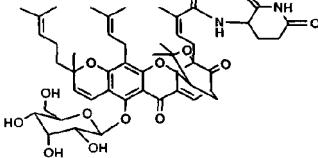
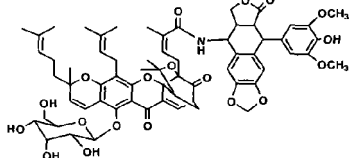
[0168] 实施例 38. 11- 苯氧基藤黄酸甲酯的制备

[0169] 取一个干燥过的 50ml 磨口瓶, 依次加入 NaH 20mg (0.8mmol), 苯酚 41.0mg (0.44mmol) 将反应体系置于集热式恒温加热磁力搅拌器上, 密闭体系, 在氮气保护下, 加入 5ml THF, 室温搅拌 2.5h 后加入 11- 溴代藤黄酸甲酯 283mg (0.4mmol), 检测反应完毕, 停止反应。将反应液在减压蒸干。加入 20ml 水, 依次用乙酸乙酯萃取三次, 每次 40ml。合并有机相并用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 乙酸乙酯相经减压蒸干得到黄色粗产物, 采用硅胶柱层析分离得到目标产物 153mg。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.83 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.4Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.60 (m, J = 7.0Hz, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.51 (d, J = 10.5Hz, 1H), 5.15-5.10 (br, 2H), 5.0-4.92 (m, 3H), 4.61 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.80-1.17 (m, 21H)。

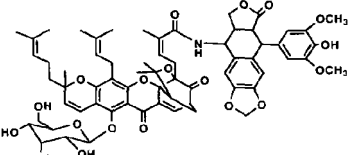
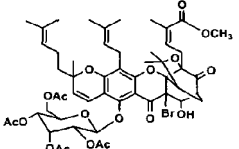
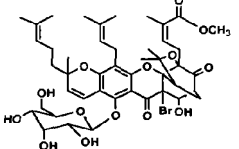
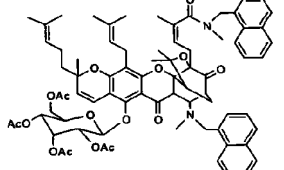
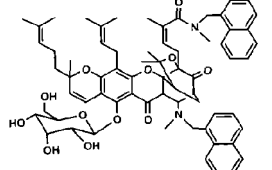
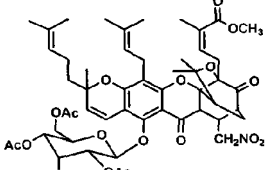
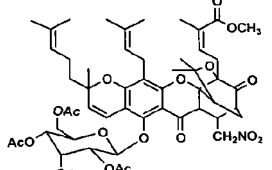
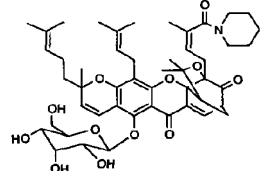
[0170] 实施例 39-182 见表 1

[0171] 表 1

[0172]

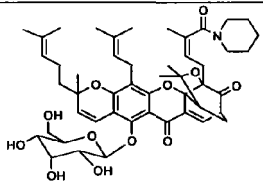
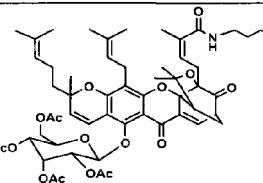
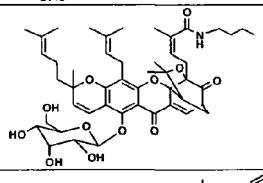
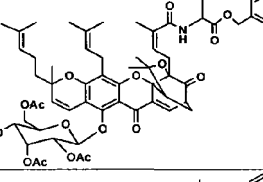
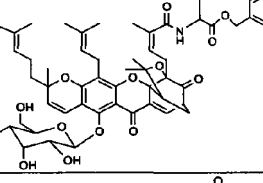
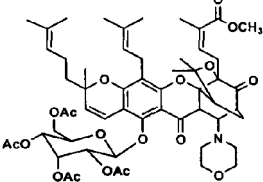
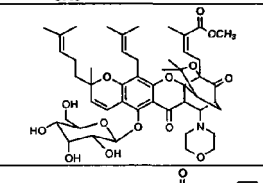
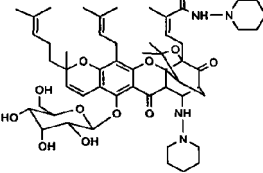
实施例 #	化学结构	分子式	分子量
39		$C_{50}H_{66}O_{16}$	923
40		$C_{51}H_{59}ClO_{13}$	915
41		$C_{65}H_{72}O_{17}$	1125
42		$C_{57}H_{64}O_{13}$	957
43		$C_{62}H_{83}NO_{16}$	1098
44		$C_{54}H_{75}NO_{12}$	930
45		$C_{37}H_{68}N_2O_{18}$	1069
46		$C_{49}H_{60}N_2O_{14}$	901
47		$C_{73}H_{81}NO_{23}$	1340

[0173]

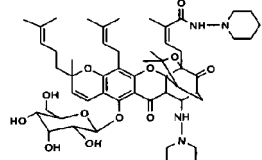
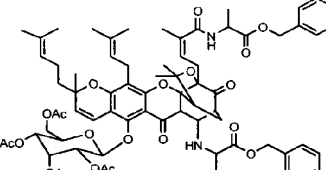
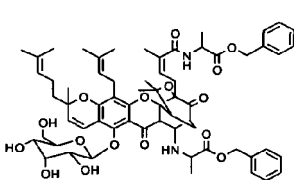
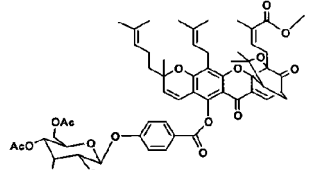
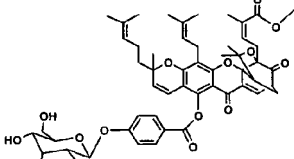
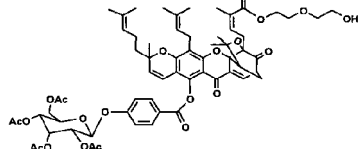
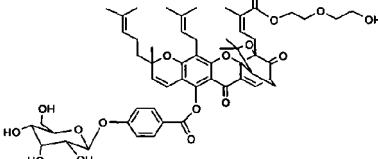
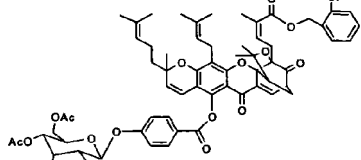
48		$C_{65}H_{73}NO_{19}$	1172
49		$C_{53}H_{65}BrO_{18}$	1070
50		$C_{45}H_{57}BrO_{14}$	902
51		$C_{76}H_{86}N_2O_{16}$	1284
52		$C_{68}H_{78}N_2O_{12}$	1115
53		$C_{54}H_{67}NO_{19}$	1034
54		$C_{46}H_{59}NO_{15}$	866
55		$C_{57}H_{71}NO_{16}$	1026

[0174]

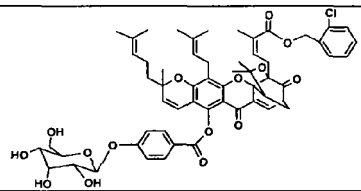
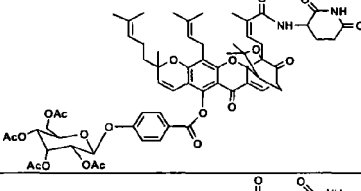
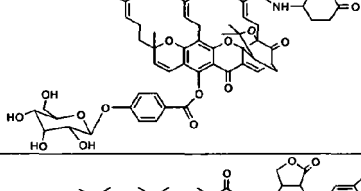
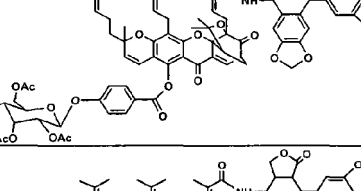
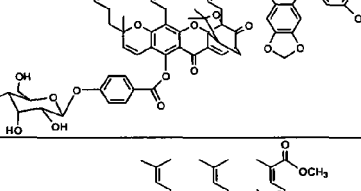
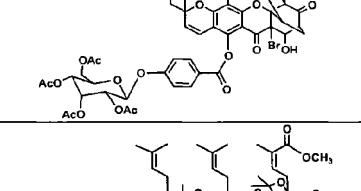
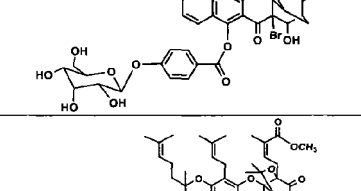
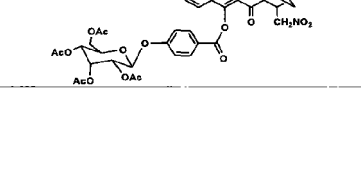


56		$C_{49}H_{63}NO_{12}$	858
57		$C_{56}H_{71}NO_{16}$	1014
58		$C_{48}H_{63}NO_{12}$	846
59		$C_{62}H_{73}NO_{18}$	1120
60		$C_{56}H_{63}NO_{14}$	952
61		$C_{57}H_{73}NO_{18}$	1060
62		$C_{49}H_{63}NO_{14}$	892
63		$C_{62}H_{84}N_4O_{16}$	1141

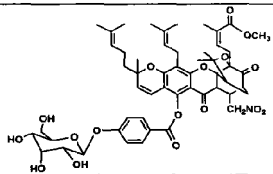
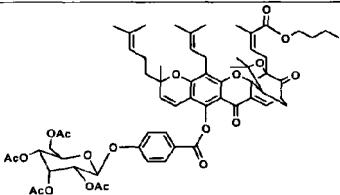
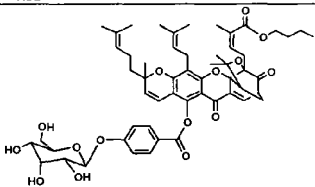
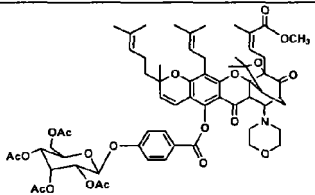
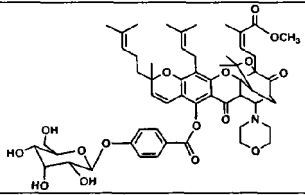
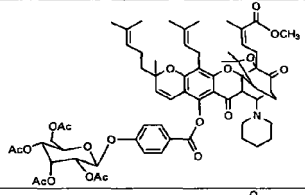
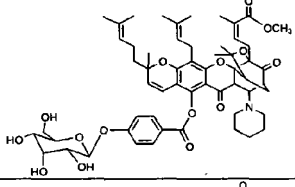
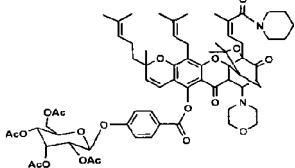
[0175]

64		$C_{54}H_{76}N_4O_{12}$	973
65		$C_{72}H_{86}N_2O_{20}$	1299
66		$C_{64}H_{78}N_2O_{16}$	1131
67		$C_{60}H_{68}O_{19}$	1093
68		$C_{52}H_{60}O_{15}$	925
69		$C_{63}H_{74}O_{21}$	1167
70		$C_{55}H_{66}O_{17}$	999
71		$C_{66}H_{71}ClO_{19}$	1203

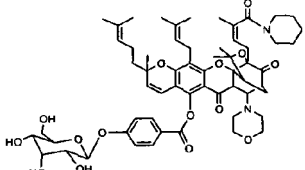
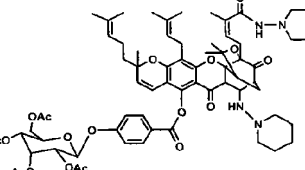
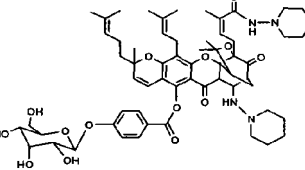
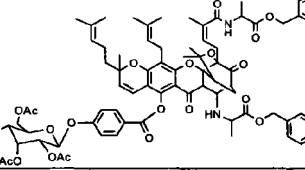
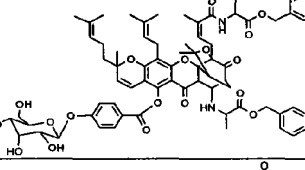
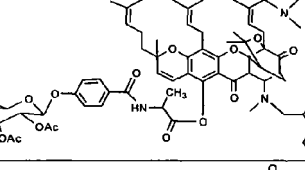
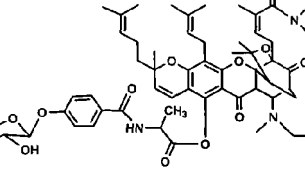
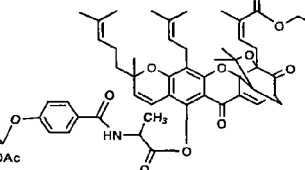
[0176]

72		$C_{58}H_{63}ClO_{15}$	1036
73		$C_{64}H_{72}N_2O_{20}$	1189
74		$C_{56}H_{64}N_2O_{16}$	1021
75		$C_{80}H_{85}NO_{20}$	1461
76		$C_{72}H_{77}NO_{21}$	1292
77		$C_{60}H_{69}BrO_{20}$	1190
78		$C_{52}H_{61}BrO_{16}$	1021
79		$C_{61}H_{71}NO_{21}$	1154

[0177]

80		$C_{53}H_{63}NO_{17}$	986
81		$C_{63}H_{74}O_{19}$	1135
82		$C_{55}H_{66}O_{15}$	967
83		$C_{64}H_{77}NO_{20}$	1180
84		$C_{56}H_{69}NO_{16}$	1012
85		$C_{65}H_{79}NO_{19}$	1178
86		$C_{57}H_{71}NO_{15}$	1010
87		$C_{68}H_{84}N_2O_{19}$	1233

[0178]

88		$C_{60}H_{76}N_2O_{15}$	1065
89		$C_{69}H_{88}N_4O_{18}$	1261
90		$C_{61}H_{80}N_4O_{14}$	1093
91		$C_{79}H_{90}N_2O_{22}$	1420
92		$C_{71}H_{82}N_2O_{18}$	1251
93		$C_{86}H_{95}N_3O_{19}$	1475
94		$C_{78}H_{87}N_3O_{15}$	1307
95		$C_{66}H_{79}NO_{22}$	1238

[0179]

96		$C_{58}H_{71}NO_{18}$	1070
97		$C_{69}H_{76}ClNO_{20}$	1275
98		$C_{61}H_{68}ClNO_{16}$	1107
99		$C_{75}H_{81}NO_{20}$	1316
100		$C_{67}H_{73}NO_{16}$	1148
101		$C_{72}H_{92}N_2O_{19}$	1290
102		$C_{64}H_{84}N_2O_{15}$	1121
103		$C_{67}H_{77}N_3O_{21}$	1260

[0180]

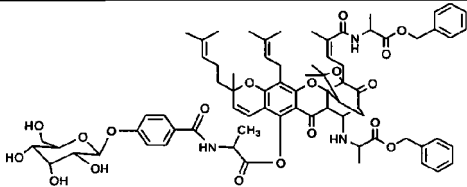
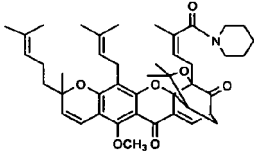
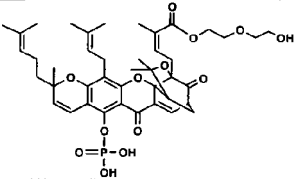
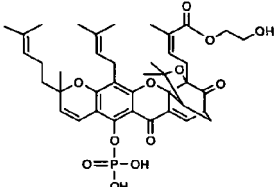
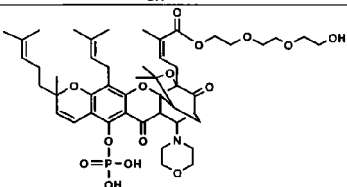
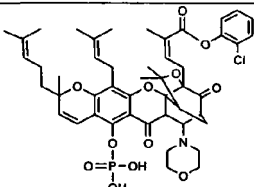
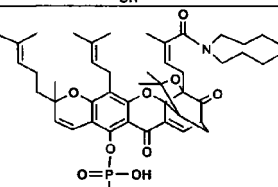
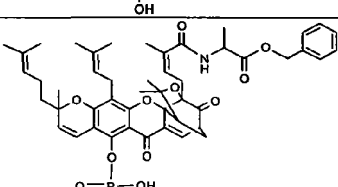
104		$C_{59}H_{69}N_3O_{17}$	1092
105		$C_{83}H_{90}N_2O_{26}$	1532
106		$C_{75}H_{82}N_2O_{22}$	1363
107		$C_{63}H_{74}BrNO_{21}$	1261
108		$C_{55}H_{66}BrNO_{17}$	1093
109		$C_{64}H_{76}N_2O_{22}$	1225
110		$C_{56}H_{68}N_2O_{18}$	1057
111		$C_{72}H_{82}N_2O_{21}$	1311

[0181]

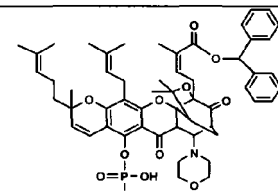
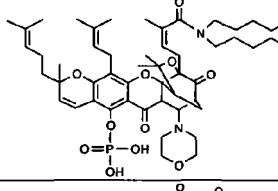
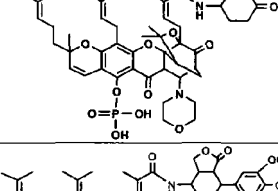
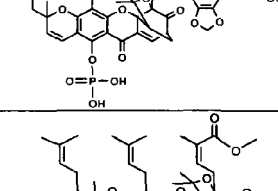
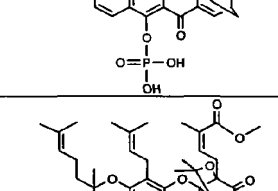
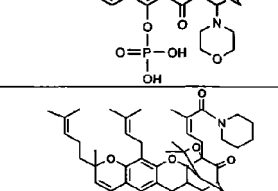
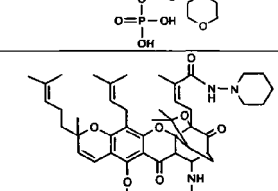
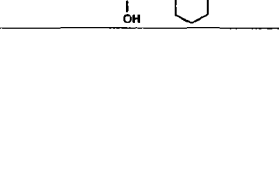
112		$C_{64}H_{74}N_2O_{17}$	1143
113		$C_{67}H_{82}N_2O_{21}$	1251
114		$C_{59}H_{74}N_2O_{17}$	1083
115		$C_{68}H_{84}N_2O_{20}$	1249
116		$C_{60}H_{76}N_2O_{16}$	1081
117		$C_{71}H_{89}N_3O_{20}$	1304
118		$C_{63}H_{81}N_3O_{16}$	1136
119		$C_{82}H_{95}N_3O_{23}$	1491

[0182]

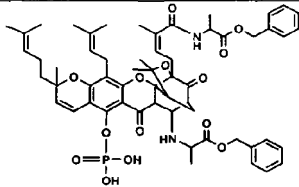
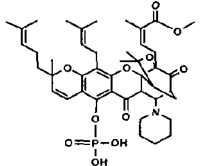
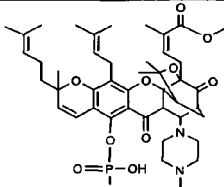
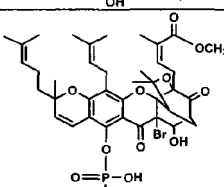
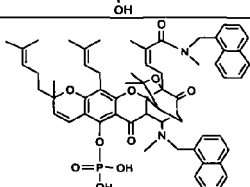
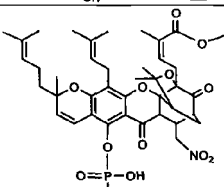
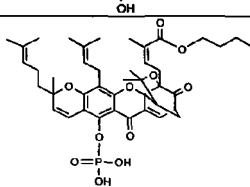
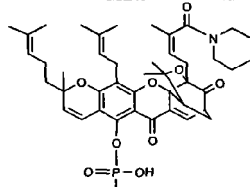


120		$C_{74}H_{87}N_3O_{19}$	1322
121		$C_{44}H_{55}NO_7$	710
122		$C_{42}H_{53}O_{13}P$	797
123		$C_{40}H_{49}O_{12}P$	753
124		$C_{48}H_{66}NO_{15}P$	928
125		$C_{48}H_{57}ClNO_{12}P$	906
126		$C_{46}H_{62}NO_{10}P$	820
127		$C_{48}H_{56}NO_{12}P$	870

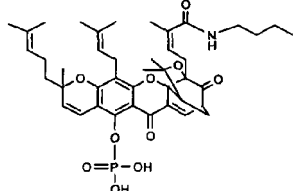
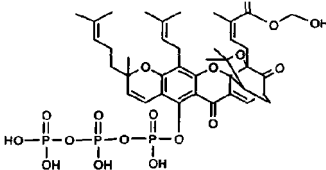
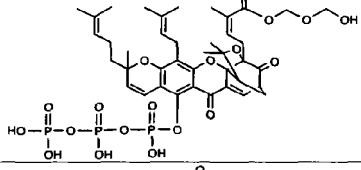
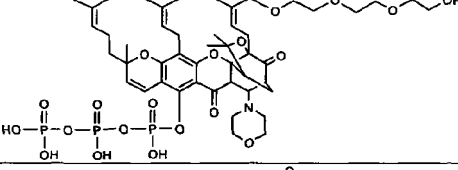
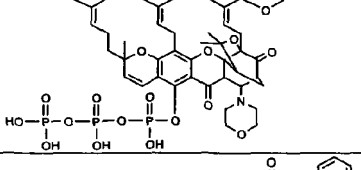
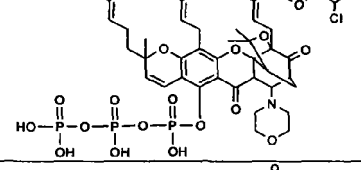
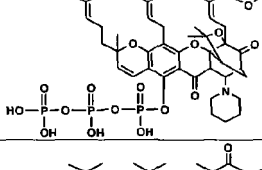
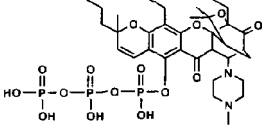
[0183]

128		$C_{55}H_{64}NO_{12}P$	962
129		$C_{52}H_{75}N_2O_{11}P$	935
130		$C_{47}H_{60}N_3O_{13}P$	906
131		$C_{59}H_{64}NO_{17}P$	1090
132		$C_{39}H_{47}O_{11}P$	723
133		$C_{43}H_{56}NO_{12}P$	810
134		$C_{47}H_{63}N_2O_{11}P$	863
135		$C_{48}H_{67}N_4O_{10}P$	891

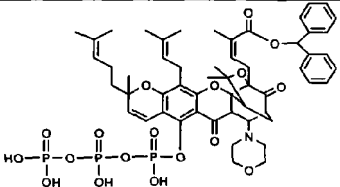
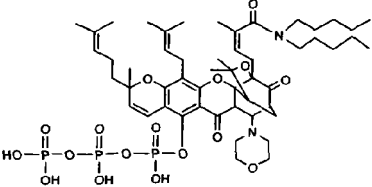
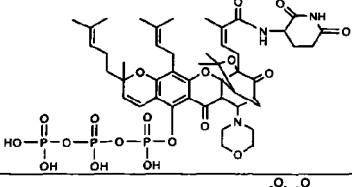
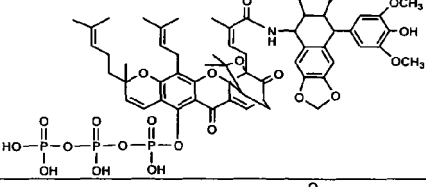
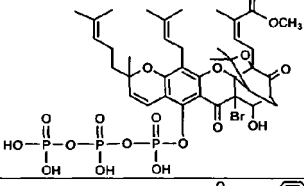
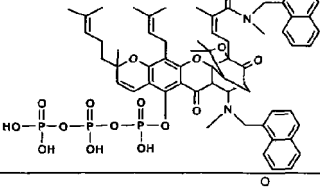
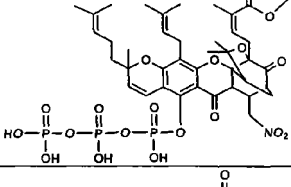
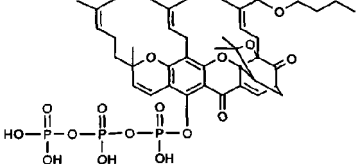
[0184]

136		$C_{58}H_{69}N_2O_{14}P$	1049
137		$C_{44}H_{58}NO_{11}P$	808
138		$C_{44}H_{59}N_2O_{11}P$	823
139		$C_{39}H_{48}BrO_{12}P$	820
140		$C_{62}H_{69}N_2O_{10}P$	1033
141		$C_{40}H_{50}NO_{13}P$	784
142		$C_{42}H_{53}O_{11}P$	765
143		$C_{43}H_{54}NO_{10}P$	776

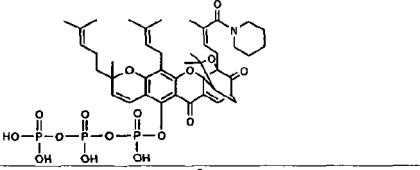
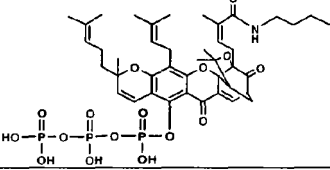
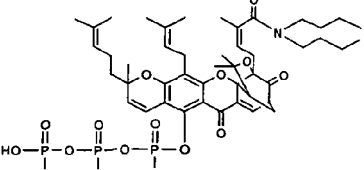
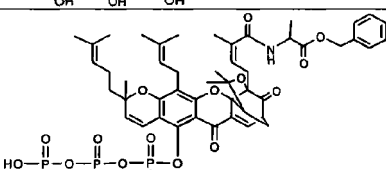
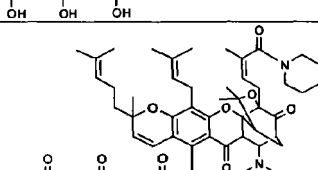
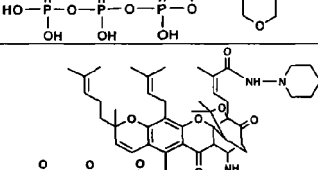
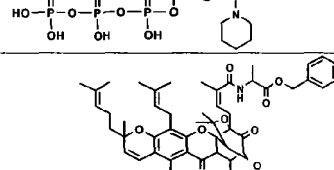
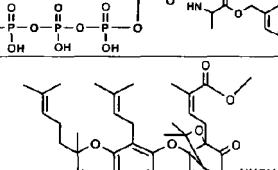
[0185]

144		$C_{42}H_{54}NO_{10}P$	764
145		$C_{39}H_{49}O_{18}P_3$	899
146		$C_{40}H_{51}O_{19}P_3$	929
147		$C_{48}H_{68}NO_{21}P_3$	1088
148		$C_{43}H_{58}NO_{18}P_3$	970
149		$C_{48}H_{59}ClNO_{18}P_3$	1066
150		$C_{44}H_{60}NO_{17}P_3$	968
151		$C_{44}H_{61}N_2O_{17}P_3$	983

[0186]

152		$C_{55}H_{66}NO_{18}P_3$	1122
153		$C_{52}H_{77}N_2O_{17}P_3$	1095
154		$C_{47}H_{62}N_3O_{19}P_3$	1066
155		$C_{59}H_{66}NO_{23}P_3$	1250
156		$C_{39}H_{50}BrO_{18}P_3$	980
157		$C_{62}H_{71}N_2O_{16}P_3$	1193
158		$C_{40}H_{52}NO_{19}P_3$	944
159		$C_{42}H_{55}O_{17}P_3$	925

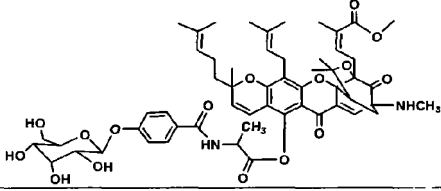
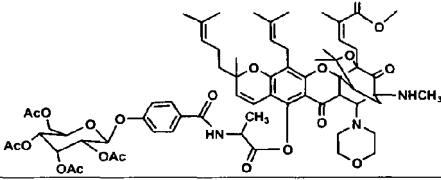
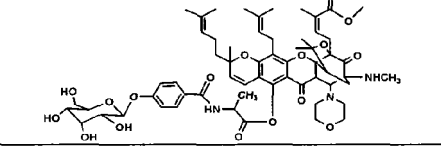
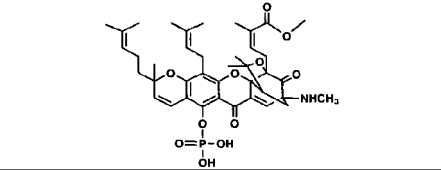
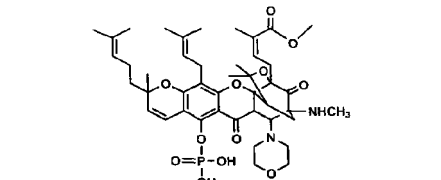
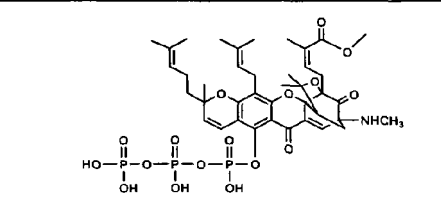
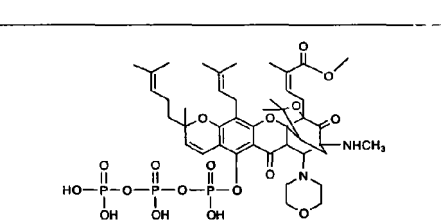
[0187]

160		$C_{43}H_{56}NO_{16}P_3$	936
161		$C_{42}H_{56}NO_{16}P_3$	924
162		$C_{46}H_{64}NO_{16}P_3$	980
163		$C_{48}H_{58}NO_{18}P_3$	1030
164		$C_{47}H_{65}N_2O_{17}P_3$	1023
165		$C_{48}H_{69}N_4O_{16}P_3$	1051
166		$C_{58}H_{71}N_2O_{20}P_3$	1209
167		$C_{54}H_{67}NO_{17}$	1002

[0188]

168		$C_{46}H_{59}NO_{13}$	834
169		$C_{58}H_{76}N_2O_{18}$	1089
170		$C_{50}H_{68}N_2O_{14}$	921
171		$C_{61}H_{71}NO_{19}$	1122
172		$C_{53}H_{63}NO_{15}$	954
173		$C_{65}H_{80}N_2O_{20}$	1209
174		$C_{57}H_{72}N_2O_{16}$	1041
175		$C_{64}H_{76}N_2O_{20}$	1193

[0189]

176		$C_{56}H_{68}N_2O_{16}$	1025
177		$C_{68}H_{85}N_3O_{21}$	1280
178		$C_{60}H_{77}N_3O_{17}$	1112
179		$C_{40}H_{50}NO_{11}P$	752
180		$C_{44}H_{59}N_2O_{12}P$	839
181		$C_{40}H_{52}NO_{17}P_3$	912
182		$C_{44}H_{61}N_2O_{18}P_3$	999

[0190] 注射剂制备实例

[0191] 实施例 183. 处方 1

[0192] 称取 5.0g 化合物 16, 加入乙醇 600ml, 搅拌使溶解, 溶解后加入 600ml 1,2-丙二醇和 100ml 吐温 80, 搅拌混合均匀, 加注射用水至总体积 5000ml, 用 0.22 μm 滤膜过滤, 分装, 100℃ 热压灭菌 30min, 检漏, 全检, 包装, 即得 5mg/5ml (氨瓶), 共 1000 支。

[0193] 实施例 184 处方 2

[0194] 称取 8.0g 化合物 26, 加入二甲基亚砜 50ml, 搅拌使溶解, 溶解后加入 500ml 1,



2-丙二醇和 100ml 吐温 80, 搅拌混合均匀, 加注射用水至总体积 5000ml, 用 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤, 分装, 100 $^{\circ}\text{C}$  热压灭菌 30min, 检漏, 全检, 包装, 即得 8mg/5ml (氨瓶), 共 1000 支。

[0195] 实施例 185. 体外抗肿瘤实验实例

[0196] 1 材料与amp;方法

[0197] (1) 细胞系

[0198] 选用人胰腺癌细胞系 Panc-1、人大肠癌细胞系 HT-29、人 EGM 癌细胞系 NCI-H460; 其培养基为 DMEM (Gibco BRL), 含 10% 胎牛血清 (Gibco BRL) 及 2mM L-谷氨酰胺 (Gibco BRL)。

[0199] (2) 测试样品: 化合物 3、化合物 18、化合物 25 和化合物 27。

[0200] 取上述样品溶解于二甲基亚砷 (DMSO, 美国 Sigma 公司产品), 然后用培养基倍比稀释。DMSO 在培养基中的终浓度为 0.5%, 该浓度已被证实无细胞毒性。阳性对照药为顺铂 (CDDP, 昆明贵金属研究所提供, 纯度 > 96%), 用培养基倍比稀释。

[0201] (3) 方法

[0202] 细胞经胰蛋白酶消化后, 分散成单个细胞, 并使其悬浮在含青霉素 (25U/ml) 和链霉素 (25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 的上述培养基中。将细胞接种于 96 孔培养板 (Coming Incorporated), 在 37 $^{\circ}\text{C}$ , 含 5%  $\text{CO}_2$  的空气, 相对湿度 100% 条件下培养 24 小时后, 弃去培养液, 加入含一系列浓度受试物的培养液, 每一浓度设平行孔, 培养 48 小时后, 弃去含受试物的培养液, 代之以含噻唑蓝 (MTT, 美国 Sigma 公司产品) 培养液, MTT 终浓度为 0.5g/L, 继续温育 4 小时后加酸化异丙醇溶解液, 1 小时后紫色结晶完全溶解, 在 SK601 型酶标仪 (日本国 Seikagaku 公司产品) 检测 570nm/630nm 的光密度 (OD)。按下式计算细胞存活率:

[0203] (实验组 OD / 对照组 OD)  $\times$  100%

[0204] 阳性对照药 CDDP 与上述受试物同步同样处理。

[0205] 2 结果与结论

[0206] 对大肠癌细胞抑制作用: 如图 1 所示, 4 种受试物对 HT-29 的抗增殖作用较强。化合物 27 与化合物 25 对 HT-29 的半数抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ ) 及其 95% 可信限分别为 .19 (1.30-4.74)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 3.75 (3.16-4.46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。这 2 种受试物的  $\text{IC}_{50}$  与 CDDP 的  $\text{IC}_{50}$  非常接近, 且显著地小于 5-FU 的  $\text{IC}_{50}$  ( $P < 0.05$ )。化合物 18 与化合物 3 的抗增殖作用则相对较弱,  $\text{IC}_{50}$  及其 95% 可信限分别为 20.8 (17.6-24.7)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 66.2 (59.7-73.3)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。CDDP 的  $\text{IC}_{50}$  及其 95% 可信限为 4.26 (3.08-5.89)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 5-FU 的  $\text{IC}_{50}$  及其可信限为 12.0 (10.1-14.1)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0207] 如图 2 所示, 受试物化合物 25 与化合物 27 对人大肠癌细胞系 HT-29 有明显的抗增殖作用, 其半数抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ ) 及其 95% 可信限分别为 0.69 (0.35-1.34)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 7.49 (4.33-13.0)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 其中化合物 25 的  $\text{IC}_{50}$  显著地小于 CDDP 的  $\text{IC}_{50}$  ( $P < 0.05$ )。化合物 27 的  $\text{IC}_{50}$  与 CDDP 的  $\text{IC}_{50}$  非常接近。化合物 3 与化合物 18 的抗增殖作用则相对较弱, 其  $\text{IC}_{50}$  及其 95% 可信限分别为 34.1 (28.0-41.6)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 46.7 (40.1-54.4)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。CDDP 的  $\text{IC}_{50}$  为 6.78 (4.94-9.30)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。该试验做二次, 重复性较好。

[0208] 对胰腺癌细胞抑制作用: 如图 3 所示, 4 种受试物对 Panc-1 的抗增殖作用各不相同。化合物 3、化合物 18、化合物 25 化合物 27 对 Panc-1 的半数抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ ) 及其 95% 可信限分别为 23.4 (19.6-8.1)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、79.9 (69.6-91.7)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、137.6 (109.6-172.8)  $\mu\text{g}/$

ml 和 148.6 (124.3-177.6)  $\mu\text{g/ml}$ 。从上述结果可以看出,化合物 27 的抗增殖作用较强,其  $\text{IC}_{50}$  相当于 5-FU 的  $\text{IC}_{50}$ 。CDDP 的  $\text{IC}_{50}$  及 95% 可信限为 2.17 (1.91-2.46)  $\mu\text{g/ml}$ ; 5-FU 的  $\text{IC}_{50}$  及 95% 可信限为 25.1 (20.2-31.4)  $\mu\text{g/ml}$ 。该试验做两次,重复性较好。

[0209] 对肺癌细胞抑制作用:如图 4 所示,阳性对照药 CDDP 的  $\text{IC}_{50}$  及 95% 可信限为 2.40 (2.04-2.83)  $\mu\text{g/ml}$ 。受试物化合物 3、化合物 18、化合物 25 及化合物 27 对 NCI-H460 细胞的  $\text{IC}_{50}$  及 95% 可信限分别为 6.18 (5.42-7.03)、4.73 (1.95-11.5)、37.1 (33.8-40.8) 和 12.45 (11.1-13.2)  $\mu\text{g/ml}$ 。NCI-H460 细胞对化合物 3、化合物 25 及化合物 27 较敏感,这 3 种受试物的  $\text{IC}_{50}$  显著地小于化合物 18 的  $\text{IC}_{50}$  ( $P < 0.05$ )。本试验做两次,重复性较好。

[0210] 本试验受试化合物为化合物 3,化合物 18,化合物 25,化合物 27,筛选细胞株为大肠癌 HT-29,胰腺癌 Panc-1,肺癌 NCI-H460。先期以顺铂为对照进行试验,经过两次试验,结果重复性很好。试验结果表明,大肠癌与肺癌细胞对此次化合物敏感性好,其中化合物 25 与化合物 27 活性为最高,  $\text{IC}_{50}$  与阳性药物顺铂相似,对大肠活性超过 5-FU。对胰腺癌 Panc-1 也表现一定的活性,其中化合物 3 活性强于 5-FU。

[0211] 表 2 4 种化合物  $\text{IC}_{50}$  (nM) 值

[0212]

$\text{IC}_{50}$	大肠癌 HT-29	大肠癌 HT-29	肺癌 NCI-H460	胰腺癌 Panc-1
化合物 3	76.9	149.4	13.9	52.8
化合物 18	111.9	49.8	88.9	329.9
化合物 25	1.6	8.7	10.9	343.3
化合物 27	17.4	2.7	29.0	54.5
CDDP	22.6	4.26	8	7.2
5-FU		92.3		193.0

[0213] 表 3 4 种化合物  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{g/ml}$ )

[0214]

$\text{IC}_{50}$	大肠癌 HT-29	大肠癌 HT-29	肺癌 NCI-H460	胰腺癌 Panc-1
化合物 3	34.1	66.2	6.18	23.4
化合物 18	46.7	20.8	37.1	137.6
化合物 25	0.69	3.75	4.73	148.6
化合物 27	7.49	1.19	12.45	23.4
CDDP	6.78	4.26	2.4	2.17
5-FU		12		25.1

[0215] 实施例 186. 体内抗肿瘤实验实例

[0216] 1. 材料

[0217] 测试样品:化合物 18、化合物 24、化合物 25、化合物 26、化合物 27

[0218] 试验动物:昆明种健康小鼠,体重 19 ~ 21g,雌雄各半分组,其它组单性别使用,由北京军事医学科学院药物研究所动物中心提供。

[0219] 瘤株:小鼠肉瘤  $\text{S}_{180}$  为腹水型传代,来源于北京军事医学科学院药物研究所。

[0220] 2. 方法

[0221] 肿瘤动物模型的制备:无菌吸取生 7 天的肉瘤  $\text{S}_{180}$  传代小鼠腹水,用生理盐水分别稀释成密度为  $4 \times 10^7 \text{cell} \cdot \text{ml}^{-1}$  的肿瘤细胞悬液,每只小鼠 0.2ml 接种于右前肢腋窝皮下,接种后 7 天,在造模小鼠右腋下长出大小较为一致的肿瘤,即为造模成功,为保证接种细胞的活力,实验过程中,将细胞悬液置于含冰的烧杯中,整个造模过程于 230min 内完成。

[0222] 方法:将接种后 24h 的小鼠随机分组,模型对照组、阳性药环磷酰胺对照组 (CTX) 25mg/kg、五氟尿嘧啶 (5-FU) 15mg/kg;化合物 25 分为高、中、低 3 个剂量组,分别为 4mg/kg、2mg/kg、1mg/kg;化合物 26 的三个剂量组分别为 12mg/kg、8mg/kg、4mg/kg;化合物 27 的两个剂量组分别为 30mg/kg 和 25mg/kg;化合物 18 的两个剂量组分别为 10mg/kg 和 5mg/kg;化合物 24 一个剂量组为 10mg/kg。

[0223] 各组动物每日给药 1 次,连续给药 7,停药次日处死瘤鼠,剥取瘤块,称量小鼠及瘤块重量,计算抑瘤率及体重变化情况。

[0224] 3. 结果:与空白组比较当  $p < 0.05$  为有显著性差异,因此具有明显抗肿瘤活性的是化合物 25 的三个剂量、化合物 26 的三个剂量、化合物 27 的两个剂量和化合物 24,当化合物 18 的剂量为 5mg/kg 时抗肿瘤作用不明显。试验结果见表 4。

[0225] 表 4 对肉瘤  $S_{180}$  生长的抑制作用 ( $X \pm SD$ ,  $n = 16$ )

[0226]

组别	剂量 mg/kg	体重/g			瘤重(g)	抑瘤率 (%)	P 值
		给药前	给药后	去瘤后			
Control	-	23.87±1.70	27.05±3.98	24.52±3.54	2.41±1.22	-	-
CTX	25	22.64±1.28	25.44±2.92	24.94±2.60	0.83±0.50	66	0.0002**
5-FU	15	23.07±1.75	28.66±2.89	27.19±2.88	1.37±0.53	43	0.0093**
化合物 18	10	27.32±2.2	26.08±2.8	25.06±2.09	0.91±0.52	52	0.04*
化合物 18	5	22.80±1.73	27.91±4.08	25.79±4.62	1.86±0.99	23	0.16
化合物 24	10	21.67±1.26	19.77±1.88	18.89±1.45	0.85±0.59	69	0.0001**
化合物 25	4	22.38±1.80	21.47±3.69	20.77±3.37	0.63±0.55	74	0.0024**
化合物 25	2	22.36±1.30	22.75±3.51	21.49±3.13	1.20±0.54	50	0.0012**
化合物 25	1	22.59±1.36	24.75±2.56	23.27±2.16	1.36±0.77	44	0.01**
化合物 26	12	25.58±2.48	26.71±5.56	26.07±5.40	0.48±0.11	83	0.0001**
化合物 26	8	24.41±2.28	21.42±0.88	20.66±0.54	0.80±0.51	71	0.001**
化合物 26	4	25.89±2.62	23.71±3.85	22.44±3.42	1.21±0.90	57	0.0001**
化合物 27	30	19.07±1.40	20.22±2.11	19.37±2.08	0.78±0.30	37	0.007**
化合物 27	25	18.90±1.06	19.83±1.36	19.00±1.39	0.86±0.47	32	0.018**

[0227] \* 与空白组比较  $p < 0.05$  \*\* 与空白组比较  $p < 0.01$ ;有差异者认为该组药物具有抗肿瘤的作用。

[0228] 参考文献

- [0229] [1] 王鸣,冯煦,赵友谊,傅晖,中药藤黄的研究和应用,中国野生植物资源,2003,22(1),1-3。
- [0230] [2] 柳文媛,冯锋,陈优生,尤启冬,赵守训,藤黄酸碱降解产物的结构研究,中国天然药物,2004,2(2),75-77。
- [0231] [3] Jun A. A., Kazuhiro CB, Masahiro TD, et al. Cytotoxic Xanthones from *Garcinia hanburyi* J. Phytochemistry, 1996, 41(3) :815-820.
- [0232] [4] Lin L. J, Lin L. Z., John M. P., et al. Isogambogic Acid and Isomorellinol from *Garcinia hanburyi* Magn Reson Chem, 1993, 31 :340-347.
- [0233] [5] Cao, S. G., Valerie, H. S., Wu X., et al. Novel Cytotoxic Polyprenylated xanthonoids from *Garcinia gaudichaudii* (Guttiferae). Tetrahedron, 1998, 54 :10915-10924.
- [0234] [6] Cao, S. G, Wu X., Sim K. Y., et al. Cytotoxic Caged Tetraprenylated Xanthonoids from *Garcinia gaudichaudii* (Guttiferae), Tetrahedron, 1998, 39 : 3353-3356.
- [0235] [7] 江苏新医学院编,《中药大辞典》(下册)[M1],上海科学技术出版社,19771, 26951。
- [0236] [8] Xiang S. R., Chen T. K., Huang, Y. C., et al, Effect on tumour 120 and Ascites by Gambogic Acid J. Acta Acad Med Jiang xi, 1981, (1), 172211.
- [0237] [9] 丘相寰,薛绍白,藤黄酸对 HeLa 细胞及小鼠腹水型肝癌细胞周期的影响,江西医药,1984, (5), 1-4。
- [0238] [10] 雷秋模,刘金妹,藤黄(总体)抗癌实验的临床研究报告,江西医药,1982, (3), 1-5. 13, 20。
- [0239] [11] 顾红燕,郭青龙,尤启冬等,藤黄酸促进 bax 和 p53 表达诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡,中国天然药物,2005, 3(3), 168-172。
- [0240] [12] 丘翥兴,“736-1”对小鼠网状细胞肉瘤的作用,江西医药,1984, (1), 1-9。
- [0241] [13] 尤启冬等,具抗癌活性的藤黄酸类化合物的复合物及其制备方法,中国发明专利申请 :CN1309125A。
- [0242] [14] 金彪,董辉,乔林,藤黄酸类化合物的复合物,其制备方法和以该复合物为活性成分的药物组合物,中国发明专利申请, CN 1390839A。
- [0243] [15] 王树龙,新化合物藤黄酸衍生物,中国发明专利申请 CN 1563014A。
- [0244] [16] B. 曾 N. S. 斯里索马,作为半胱天冬酶激活剂和细胞凋亡诱导剂的藤黄酸衍生物及其类似物,中国发明专利公开号 CN 1738620A。

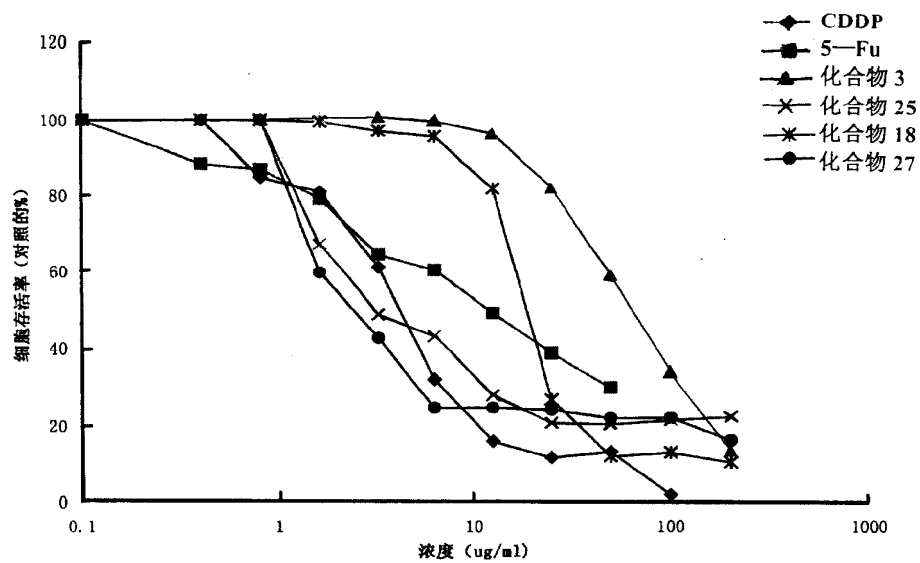


图 1

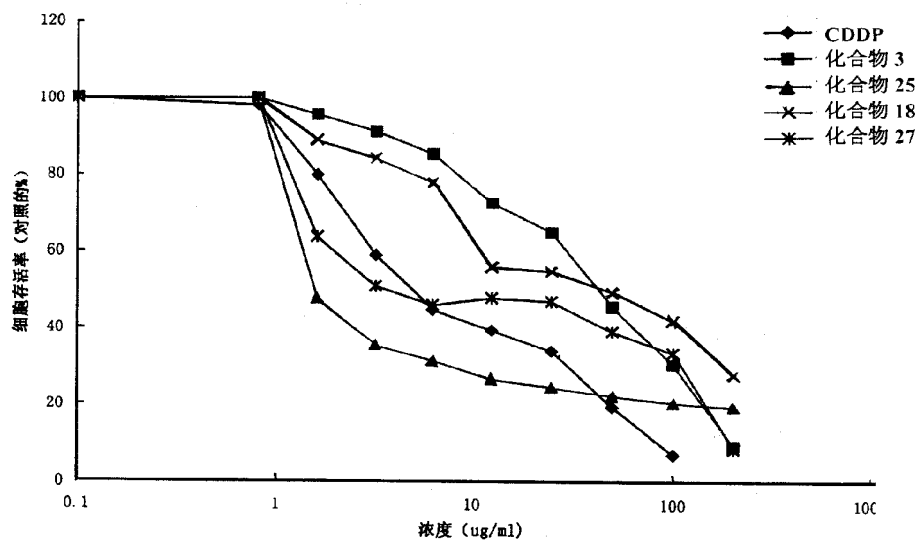


图 2

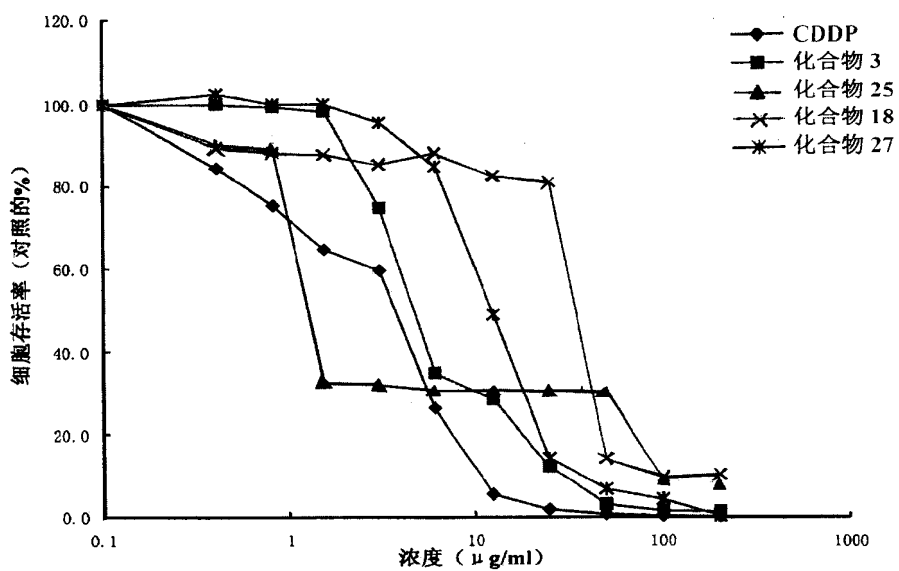


图 3

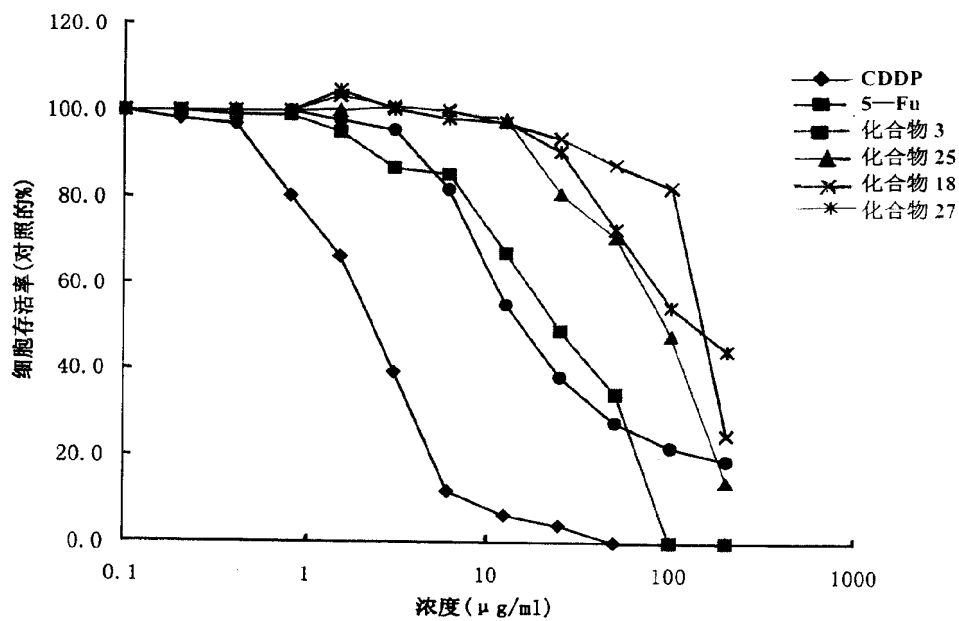


图 4