



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102875630 A

(43) 申请公布日 2013.01.16

(21) 申请号 201210383102.7

(22) 申请日 2012.10.11

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 刘颖 刘登科 解晓帅 路亮

祁浩飞 魏巍

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)

C07J 75/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

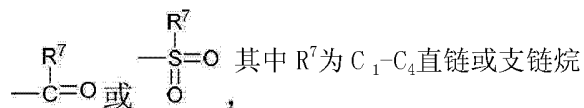
权利要求书 3 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

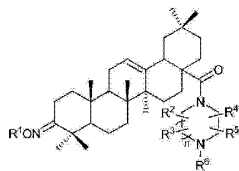
齐墩果酸的哌嗪衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明属于镇痛作用药物技术领域,提供具有式 I 结构的齐墩果酸的哌嗪衍生物及其盐,其中 $n=1$ 或 2 ; R^1 为氢, C_1-C_4 直链或支链烷基; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 为氢, C_1-C_4 直链或支链烷基; R^6 为氢,

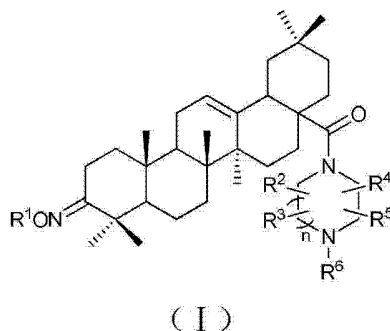


基。本发明还涉及上述化合物及其盐的制备方法,并同时公开了以该化合物作为活性有效成分的药物组合物,以及它们在作为镇痛药物方面的应用。



(I)

1. 具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

$n=1$ 或 2 ；

R^1 为氢， C_1-C_4 直链或支链烷基；

R^2, R^3, R^4, R^5 为氢， C_1-C_4 直链或支链烷基；

R^6 为氢， $\begin{matrix} R^7 \\ | \\ -C=O \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R^7 \\ | \\ -S(=O)_2- \end{matrix}$ ，其中 R^7 为 C_1-C_4 直连或支链烷基。

2. 如权利要求 1 所述的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐：

其中：

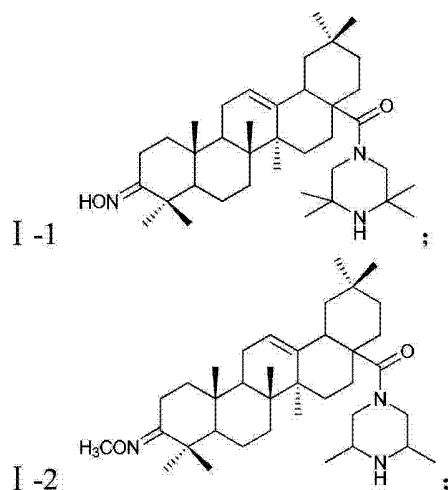
$n=1$ 或 2 ；

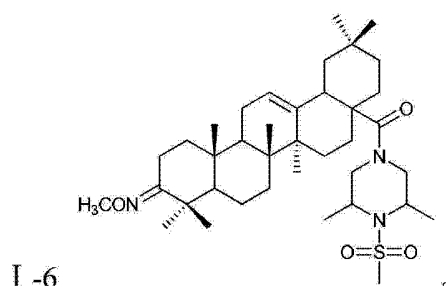
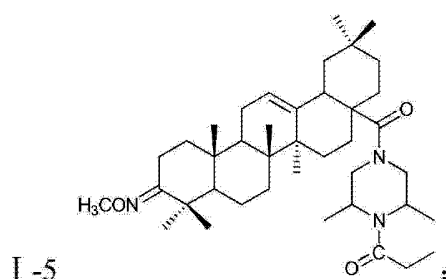
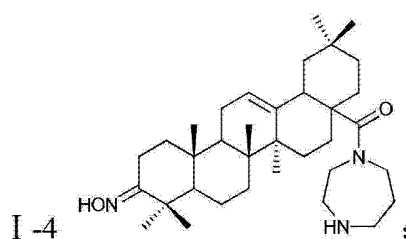
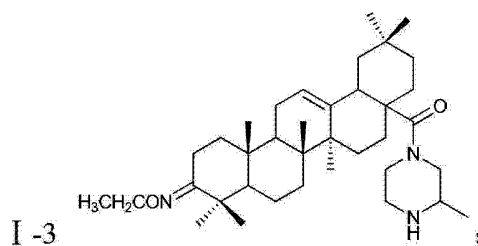
R^1 为氢，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基，叔丁基；

R^2, R^3, R^4, R^5 为氢，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基，叔丁基；

R^6 为氢， $\begin{matrix} R^7 \\ | \\ -C=O \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R^7 \\ | \\ -S(=O)_2- \end{matrix}$ ，其中 R^7 为甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基，叔丁基。

3. 如权利要求 2 所述的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐，选自：

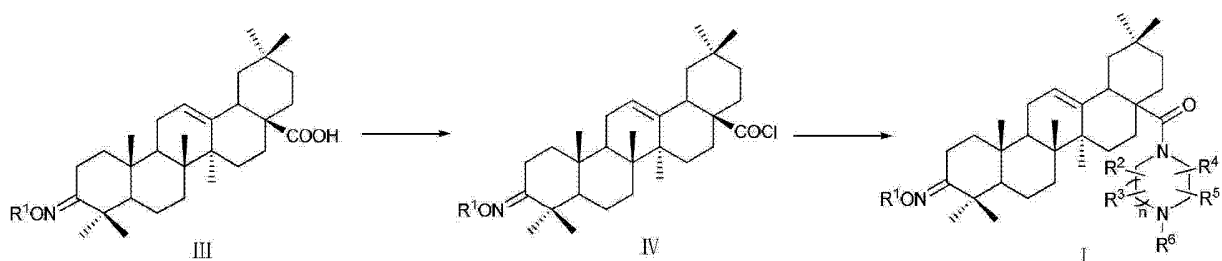




4. 如权利要求 1-3 任一项所述的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其药学上可接受的盐为:式 I 化合物与无机酸、有机酸所成的盐。

5. 如权利要求 4 所述的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其药学上可接受的盐为:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、牛磺酸盐、葡萄糖酸盐、氨基酸盐。

6. 一种如权利要求 1-3 任一项所述的具有式 I 结构的化合物的制备方法,其特征在于:将中间体 III 溶于二氯亚砷,回流反应,即可得到中间体 IV,将中间体 IV 溶于二氯甲烷或三氯甲烷中,在缚酸剂的催化下,与取代哌嗪反应得到目标化合物 I;或者化合物 I-2 与酰卤类化合物或磺酰卤类化合物反应得到化合物 I,



其中 n , $R^1 \sim R^6$ 的定义如权利要求 1 所述。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述缚酸剂为三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

8. 一种具有镇痛作用的药物组合物,它包含治疗有效量的如权利要求 1 所述的式 I 结构的化合物或其盐及一种或多种药用赋形剂。

9. 如权利要求 1-3 任一项所述的式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐在用于制备具有镇痛作用药物方面的应用。

齐墩果酸的哌嗪衍生物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更确切地说,是涉及一类具有镇痛作用的化合物及其盐的制备方法和用途。

背景技术

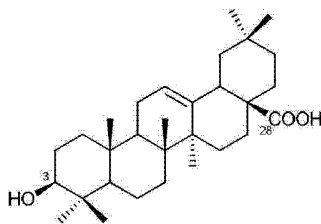
[0002] 齐墩果酸(Oleanic acid, OA)别名土当归酸,庆四素。以游离形式或结合成苷的形式广泛存在于自然界中。特别是在青叶胆全草、女贞子果实、白花蛇舌草、山楂、丁香、大枣、枇杷叶、夏枯草等植物中含量较高。OA 是一种齐墩果烷型五环三萜类化合物,白色针状结晶,不溶于水,可溶于乙醇、氯仿、乙醚、丙酮、由于其在自然界分布广泛且结构较为复杂人工合成困难,目前主要从中药植物中提取。国内外的大量研究表明 OA 具有护肝降酶、解肝毒、降糖、降脂、治疗胃溃疡、抗炎、抗 HIV、强心利尿、抗肿瘤、抗突变抗氧化等药理作用(昌盛,李龙. 齐墩果酸药理作用研究进展,广州化工,2011,39 (14):30-32),尤其对急性黄疸型肝炎和慢性病毒性肝炎疗效显著,又因其毒性低,副作用小应用安全广泛应用于临床。OA 临床制剂主要以片剂和滴丸剂为主,由于其水溶性很差(20℃时 0.11461g,为了提高生物利用度近几年来新剂型的研究和开发成为了一个热点。例如将其制备成脂质体(王梅,高晓黎. 齐墩果酸新型前体脂质体的制备和性质研究,2007,42 (11):839-843)。

[0003] 此外,还有研究表明可以通过将 OA 成盐(CN1248583)或进行结构修饰的方法来提高 OA 的水溶性进而改善其生物利用度。陈莉等将其 3 和 28 位进行结构改造,得到了一种新型的 NO 供体型具有协同保肝活性的新化合物(陈莉,许昌胜,孟飞,等. 单 / 双硝酸酯类齐墩果酸衍生物的合成及生物活性,药学进展,2010,34 (12):559-564)。赵龙铉等研究了 28 位酯化后化合物的抗癌活性(赵龙铉,贺兴隆,金礼吉,等. 齐墩果酸和甘草次酸衍生物的合成与表征及抗癌活性研究,辽宁师范大学学报,2010,33 (4):474-479)。李群林等在 3 位或 28 位引入取代基以提高其抗 HIV 活性(李群林,顾军,李灵芝. 齐墩果酸衍生物的合成,合成化学,2010,18, (3):290-296),Yoshikawa 等对连接不同糖基后 OA 降糖活性的改变进行了研究(Ma Chaomei, Nakamura Norio, Miyashiro Hirotsugu, et al. Inhibitory effects of constituents from Cynomoriumsogongaricum and related triterpene derivatives on HIV-1 Protease. Chem Pharm Bul 1. 1999. 47(2):141),还有在其母核上引入羰基、羟基和双键等官能团。还有一些专利文献中也涉及了 OA 结构改造方面的工作:CN1414012, CN101235071, CN1715291, CN1724556, CN102286056A, CN101402667, CN101525366, CN101724007A, CN102070697A。

[0004] 目前临床常用的镇痛药可分为麻醉性中枢神经系统镇痛药和抗炎镇痛药物。阿片类中枢镇痛药不良反应较强,特别是由于其成瘾性、依赖性,临床上属于依法限用的范围。解热镇痛药又分为甾体类和非甾体类。甾体类药物长期使用具有严重的副作用,特别是会导致肾上腺皮质功能衰退。非甾体类抗炎镇痛药治疗效果令人满意,广泛用于关节痛、术后痛、经期痛、肿瘤和神经退行性疾病。但是长期大量服用非甾体类抗炎镇痛药会诱发胃肠道疾病、肝肾毒性、血液系统和严重的心血管方面的疾病,因此不宜长期大量使用(刘学

文. 非甾体类抗炎镇痛药的研究进展与应用评价, 齐鲁药事, 2009, 28 (10):614-615)。中药镇痛药的研究近几年不断升温, 并以其毒副作用小, 不具有成瘾性等特点逐渐成为我国医药工作者的一个新的研究热点。

[0005]



[0006] 齐墩果酸(Oleanic acid, OA)

发明内容

[0007] 本发明的一个目的在于, 公开一类齐墩果酸的哌嗪衍生物及其药用盐。

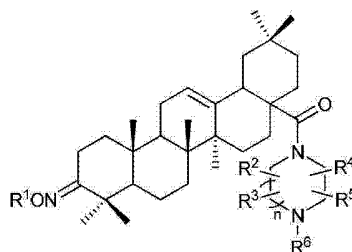
[0008] 本发明的另一个目的在于, 公开了以一类齐墩果酸的哌嗪衍生物及其药用盐为主要活性成分的药物组合物。

[0009] 本发明的再一个目的在于, 公开了一类齐墩果酸的哌嗪衍生物类化合物及其药用盐的制备方法。

[0010] 本发明还有一个目的在于, 公开了一类齐墩果酸的哌嗪衍生物类化合物及其药用盐, 作为制备镇痛药物方面的应用。

[0011] 本发明具体涉及通式 I 结构的化合物及其盐:

[0012]



(I)

[0013] 其中:

[0014] $n=1$ 或 2 ;

[0015] R^1 为氢, C_1-C_4 直链或支链烷基;

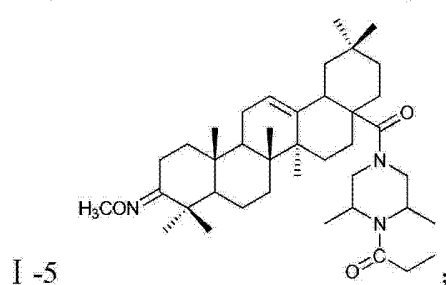
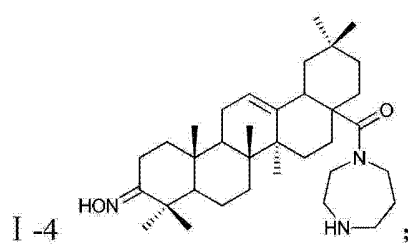
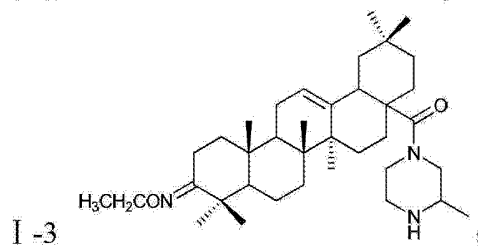
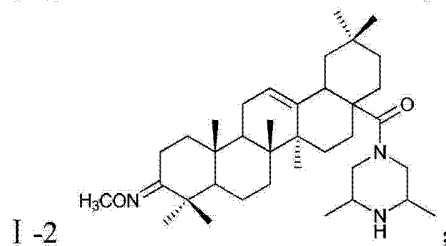
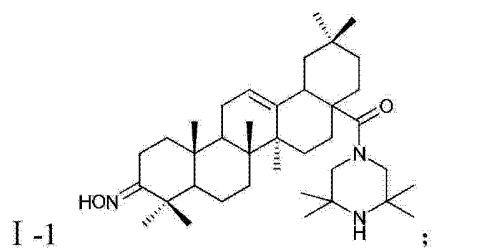
[0016] R^2, R^3, R^4, R^5 为氢, C_1-C_4 直链或支链烷基;

[0017] R^6 为氢, $\begin{matrix} R^7 \\ | \\ -C=O \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R^7 \\ | \\ -S=O \\ || \\ O \end{matrix}$, 其中 R^7 为 C_1-C_4 直链或支链烷基。

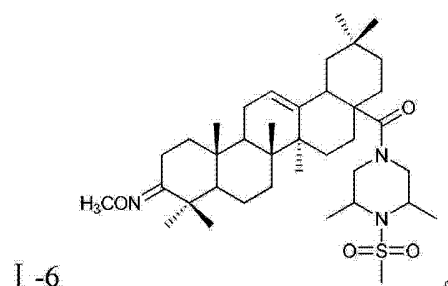
[0018] 本发明所述的 C_1-C_4 直链或支链烷基具体代表甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基, 叔丁基等。

[0019] 本发明涉及的具有式 I 结构的化合物, 其中部分化合物为:

[0020]

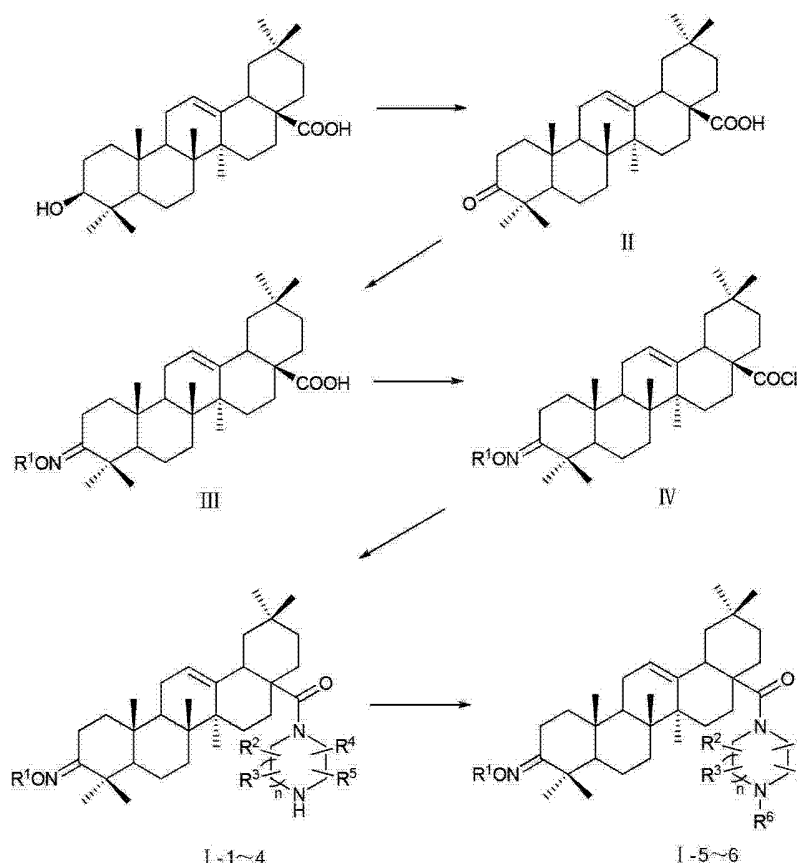


[0021]



[0022] 本发明中的具有式 I 结构的化合物其药学上可接受的盐系指：本发明化合物与无机酸、有机酸所成的盐。其中特别优选的盐是：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、牛磺酸盐、葡萄糖盐、氨基酸盐等等。

[0023]



[0024] 其中 $n, R^1 \sim R^6$ 的定义如前所述。

[0025] 将齐墩果酸溶于二氯甲烷、三氯甲烷、乙醇、甲醇、丙酮等溶剂中, 再加入 Sarrett 试剂和与其等量的硅藻土, 搅拌反应。反应完毕后过滤, 滤液水洗, 干燥, 柱分离得到中间体 II。中间体 II 在甲醇、乙醇或丙酮等溶剂中, 与盐酸羟氨类化合物在三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾等缚酸剂的催化下, $-30 \sim 85^{\circ}\text{C}$ 反应制得关键中间体 III。将中间体 III 溶于二氯亚砷, 回流反应, 即可得到中间体 IV。

[0026] 将中间体 IV 溶于二氯甲烷或三氯甲烷中,在三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾等缚酸剂的催化下,与取代哌嗪反应得到目标化合物 I-1 ~ 4 ; 化合物 I-2 与酰卤类化合物或磺酰卤类化合物反应得到化合物 I-5 和 I-6。

[0027] 反应制得各种化合物或将所得产物溶于 DMF、丙酮、甲醇、乙醇或 DMSO 中滴加无机酸、或有机酸制成药学上可接受的盐。

[0028] 具体是将所得产物溶于 DMF、丙酮、甲醇、乙醇或 DMSO 中,滴加盐酸乙醇至 pH2,制成盐酸盐。或将所得产物溶于 DMF、丙酮、甲醇或乙醇,加入等摩尔乳酸,得其乳酸盐。

[0029] 此类化合物对于缓解疼痛是有效的。尽管本发明的化合物可以不经任何配制直接给药,但所述的各种化合物优选以药物制剂的形式使用,给药途径可以是非肠道途径(如静脉、肌肉给药)及口服给药。

[0030] 本发明化合物的药物组合物制备方法如下:使用标准和常规的技术,使本发明化合物与制剂学上可接受的固体或液体载体结合,以及使之任意地与制剂学上可接受的辅助剂和赋形剂结合制备成微粒或微球。固体剂型包括片剂、分散颗粒、胶囊、缓释片、缓释微丸等等。固体载体可以是至少一种物质,其可以充当稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、

粘合剂、崩解剂以及包裹剂。惰性固体载体包括磷酸镁、硬脂酸镁、滑粉糖、乳糖、果胶、丙二醇、聚山梨酯 80、糊精、淀粉、明胶、纤维素类物质例如甲基纤维素、微晶纤维素、低熔点石蜡、聚乙二醇、甘露醇、可可脂等。液体剂型包括溶剂、悬浮液例如注射剂、粉剂等等。

[0031] 药物组合物以及单元剂型中含有的活性成份(本发明化合物)的量可以根据患者的病情、医生诊断的情况特定地加以应用,所用的化合物的量或浓度在一个较宽的范围内调节。通常,活性化合物的量范围为组合物的 0.5%~90% (重量),另一优选的范围为 0.5%~70%。

[0032] 本发明的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐,对疼痛有明显的抑制作用,药理试验如下。

[0033] (1) 实验方法:

[0034] 小鼠热板法镇痛实验。

[0035] (2) 实验材料:

[0036] 实验动物:昆明种小白鼠,SPF 级,♀,体重(20±2)g,购于中国医学科学院放射医学研究所,合格证号:SCXK(津)2005-0001。

[0037] 实验样品:齐墩果酸的衍生物类化合物 I-1~I-6 及 I-1 的盐酸盐,由发明人自制提供。

[0038] 实验仪器:RB-200 智能热板仪(成都泰盟科技有限公司)、FA1204B 电子天平(上海精科——上海天平仪器厂)、1mL 注射器、注射针头、鼠笼、秒表。

[0039] (3) 实验步骤:

[0040] ①筛选实验动物:使热板表面温度维持在 55±1℃,然后将小白鼠置于热板上,密切观察它的活动。记录小鼠足部刚接触热板到开始舔后足的时间。10 分钟后再测量一次,挑选热板痛阈在 5~30s 之间的小鼠(5s 或 30s 的小鼠剔除),同时弃去逃避或跳跃的小鼠。取两次测量的平均值作为给药前的基础痛阈值记录下来。

[0041] ②测试:将热板仪调温至 55℃,选取 80 只小鼠,随机分为八组,分别为空白对照组,化合物 I-1~I-6 组、I-1 的盐酸盐组,每组小鼠 10 只。将化合物配制成 2% 的溶液,各给药组均按照 0.3mL/10g 体重的用量灌服给药,对照组给予同体积生理盐水。每日给药 1 次,连续给药 4 天,并于末次给药后第 60min 测定小鼠的痛阈,超出 60s 无反应的小鼠直接取出,以避免小鼠足部造成烫伤,并按 60s 计。

[0042] (4) 实验结果:

[0043] 表 1 各组小鼠热板法致痛的痛阈值比较

	组别	动物数 (n)	给药剂量 (g/kg)	痛阈 (t/s)	
				给药前	给药后
[0044]	Control	10	—	13.86±2.59	14.05±3.14
	I -1	10	0.6	15.32±3.21	26.89±9.36
	I -2	10	0.6	12.54±1.03	28.74±1.52
	I -3	10	0.6	13.46±6.32	30.83±3.66
	I -4	10	0.6	14.95±7.02	25.61±4.52
	I -5	10	0.6	13.77±2.83	31.45±5.01
	I -6	10	0.6	15.19±4.38	28.00±3.64
	I -1 的盐酸盐	10	0.6	13.59±7.65	34.25±2.68

[0045] (5) 结论：

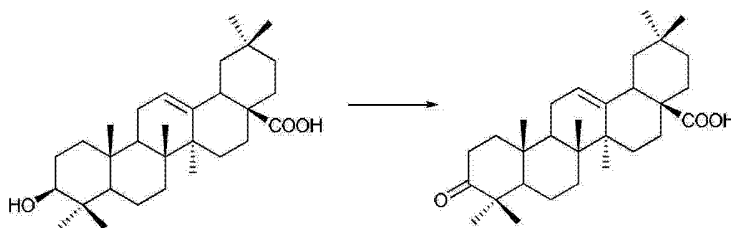
[0046] 根据上述试验结果（见表1），我们可以看出具有式I结构的化合物具有明显的镇痛作用，其中化合物I-1的盐镇痛作用较突出，提示此类结构盐的镇痛作用较强，值得进一步研究。

具体实施方式

[0047] 下面结合实施例对本发明做进一步地说明，实施例仅为解释性的，决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。所述的化合物经高效液相色谱（HPLC），薄层色谱（TLC）进行检测。随后可以采用诸如红外光谱（IR），核磁共振谱（¹H NMR, ¹³C NMR），质谱（MS）等更进一步确证其结构。

[0048] 参考实施例1：中间体II的合成

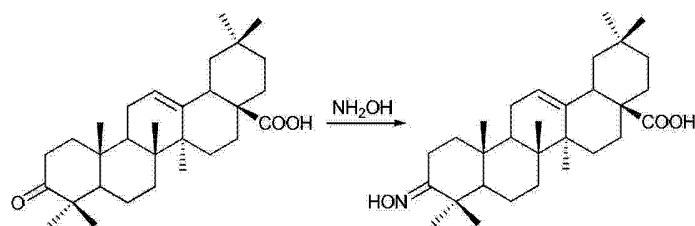
[0049]



[0050] 将 4.57g (0.01mol) 齐墩果酸溶解于 25mL 二氯甲烷中，滴加 5.40g (0.025mol) PCC 的二氯甲烷溶液 30mL，再加入与 PCC 等量的硅藻土，室温下搅拌反应，TLC 监控反应进程。反应完毕后过滤，滤液用 3×50mL 水洗涤，分取二氯甲烷层，用无水硫酸钠充分干燥，过滤，减压蒸尽二氯甲烷，柱分离 [流动相：v(石油醚):v(乙酸乙酯)=4:1]，即得白色固体产物 2.77g (HPLC:99.3%)，收率 60.8%。

[0051] 参考实施例2：中间体III-1的合成

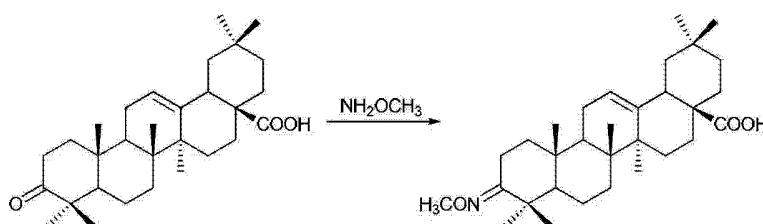
[0052]



[0053] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 4.55g (0.01mol) 中间体 II, 用 30mL 无水甲醇将其溶解, 搅拌下加入吡啶 10mL。将 2.78g (0.04mol) 盐酸羟氨分批加入反应体系。加完, 于 50℃ 下继续反应 3.5h (板层显示反应完全)。将无水甲醇蒸干, 用 3×30mL 水洗涤反应液, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得白色固体 2.0g (HPLC :94.5%), 收率 43.5%。

[0054] 参考实施例 3: 中间体 III-2 的合成

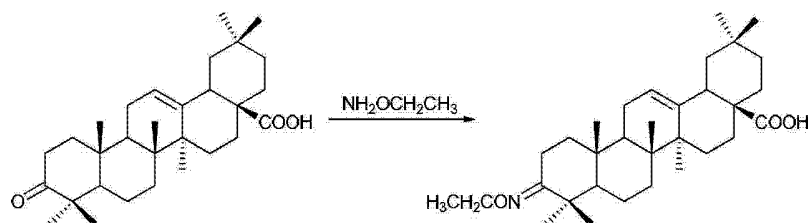
[0055]



[0056] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 4.55g (0.01mol) 中间体 II, 用 25mL 丙酮将其溶解, 搅拌下加入氢氧化钾 2.24g。将 3.34g (0.04mol) 甲氧基胺盐酸盐分批加入反应体系。加完, 于 40℃ 下继续反应 2h (板层显示反应完全)。将丙酮蒸干, 用 3×30mL 水洗涤反应液, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得白色固体 3.0g (HPLC :96.7%), 收率 62.5%。

[0057] 参考实施例 4: 中间体 III-3 的合成

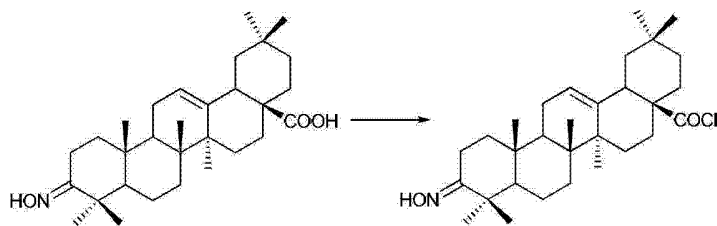
[0058]



[0059] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 4.55g (0.01mol) 中间体 II, 用 40mL 无水乙醇将其溶解, 搅拌下加入三乙胺 4.05g。将 3.90g (0.04mol) 乙氧基胺盐酸盐分批加入反应体系。加完, 于 70℃ 下继续反应 1.5h (板层显示反应完全)。将无水乙醇蒸干, 用 3×30mL 水洗涤反应液, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得浅黄色固体 3.50g (HPLC :90.2%), 收率 70.3%。

[0060] 参考实施例 5: 中间体 IV-1 的合成

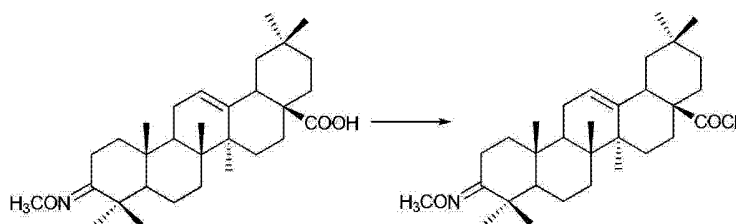
[0061]



[0062] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 4.70g (0.01mol) 中间体 III-1, 再加入 20mL 二氯亚砷将其溶解, 升温至回流反应, 待不放出酸性气体后停止反应。减压蒸尽二氯亚砷, 得中间体 IV-1。

[0063] 参考实施例 6: 中间体 IV-2 的合成

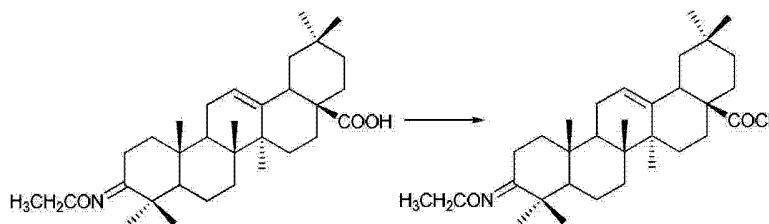
[0064]



[0065] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 4.84g (0.01mol) 中间体 III-2, 再加入 20mL 二氯亚砷将其溶解, 升温至回流反应, 待不放出酸性气体后停止反应。减压蒸尽二氯亚砷, 得中间体 IV-2。

[0066] 参考实施例 7: 中间体 IV-3 的合成

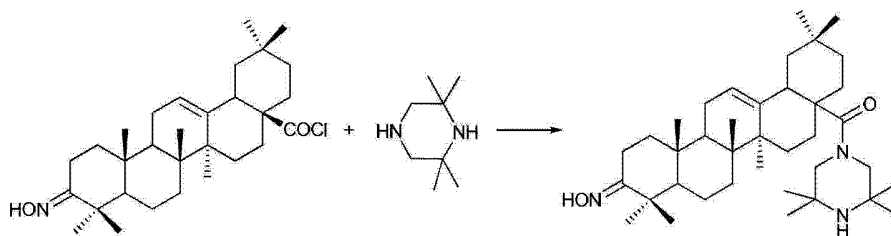
[0067]



[0068] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 4.98g (0.01mol) 中间体 III-3, 再加入 20mL 二氯亚砷将其溶解, 升温至回流反应, 待不放出酸性气体后停止反应。减压蒸尽二氯亚砷, 得中间体 IV-3。

[0069] 实施例 1: 化合物 I-1 的合成

[0070]

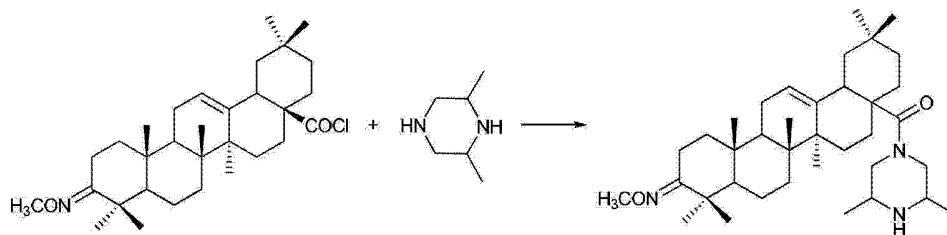


[0071] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入中间体 IV-1 4.88g (0.01mol), 用 30mL 二氯甲烷将其溶解, 搅拌下冷却至 -5℃, 加入无水碳酸钾 4.2g。将 2,2,6,6-四甲基哌嗪 1.42g (0.01mol) 分批加入反应体系中, 加毕升温至回流继续反应 1.5h (板层显示反应完全)。过滤, 用 3×30mL 水洗涤反应液, 分取二氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得白色固体产物 5.1g (HPLC: 95.2%), 收率 85.6%。R_f = 0.35 [单点,

展开剂 :v(石油醚):v(乙酸乙酯)=4:1]。MS, m/Z :594.5 (M+1)。

[0072] 实施例 2:化合物 I-2 的合成

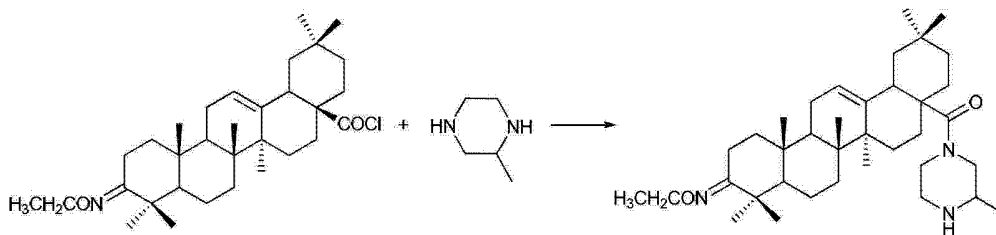
[0073]



[0074] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入中间体 IV-2 5.02g (0.01mol), 用 30mL 三氯甲烷将其溶解, 搅拌下冷却至 -5°C , 加入三乙胺 3.0g。将 2,6-二甲哌嗪 1.14g (0.01mol) 分批加入反应体系中, 加毕升温至回流继续反应 2h (板层显示反应完全)。过滤, 用 $3 \times 30\text{mL}$ 水洗涤反应液, 分取三氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽三氯甲烷, 即得白色固体产物 4.7g (HPLC :94.6%), 收率 81.3%。Rf = 0.37 [单点, 展开剂 :v(石油醚):v(乙酸乙酯)=4:1]。MS, m/Z :579.5 (M)。

[0075] 实施例 3:化合物 I-3 的合成

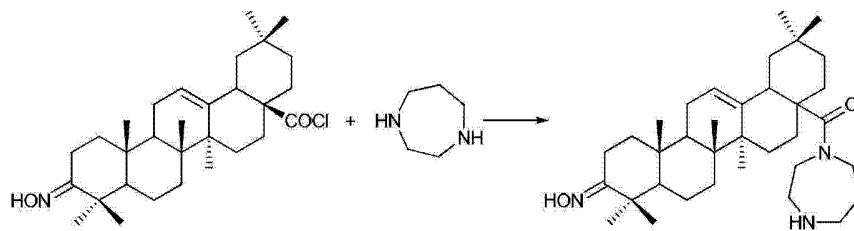
[0076]



[0077] 参照实施例 2 的制备方法, 用中间体 IV-3 和 2-甲基哌嗪反应, 可制得化合物 I-3 白色固体产物, HPLC :90.6%, 收率 86.7%。Rf = 0.38 [单点, 展开剂 :v(石油醚):v(乙酸乙酯)=4:1]。MS, m/Z :579.5 (M)。

[0078] 实施例 4:化合物 I-4 的合成

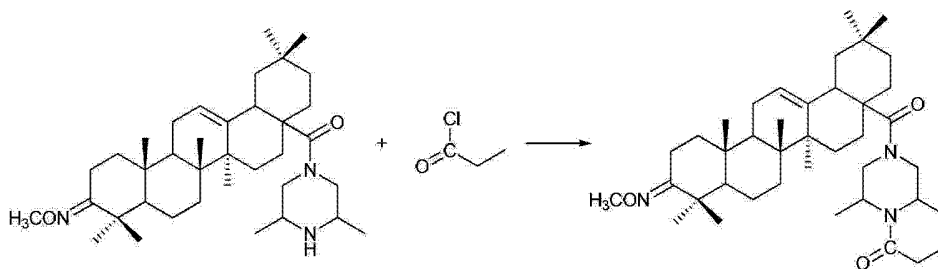
[0079]



[0080] 参照实施例 1 的制备方法, 用中间体 IV-1 和高哌嗪反应, 可制得化合物 I-4 白色固体产物, HPLC :90.3%, 收率 76.9%。Rf = 0.33 [单点, 展开剂 :v(石油醚):v(乙酸乙酯)=4:1]。MS, m/Z :551.5 (M)。

[0081] 实施例 5:化合物 I-5 的合成

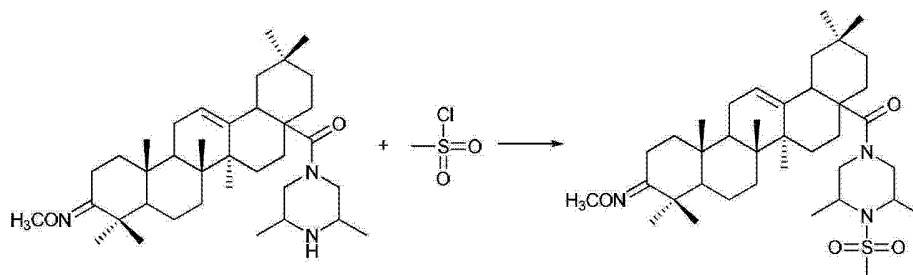
[0082]



[0083] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 I-2 5.80g (0.01mol), 用 40mL 二氯甲烷将其溶解, 搅拌下冷却至 -10°C , 加入无水碳酸钾 4.2g。将丙酰氯 0.93g (0.01mol) 缓慢滴加入反应体系中, 加毕升温至回流继续反应 1h (板层显示反应完全)。过滤, 用 $3 \times 40\text{mL}$ 水洗涤反应液, 分取二氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得白色固体产物 5.0g (HPLC : 89.5%), 收率 79.4%。Rf = 0.56 [单点, 展开剂 : v (石油醚) : v (乙酸乙酯) = 5:1]。MS, m/z : 635.5 (M)。

[0084] 实施例 6 : 化合物 I-6 的合成

[0085]



[0086] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 I-2 5.80g (0.01mol), 用 40mL 三氯甲烷将其溶解, 搅拌下冷却至 -10°C , 加入三乙胺 3.0g。将甲基磺酰氯 1.15g (0.01mol) 缓慢滴加入反应体系中, 加毕升温至回流继续反应 1.5h (板层显示反应完全)。过滤, 用 $3 \times 40\text{mL}$ 水洗涤反应液, 分取三氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽三氯甲烷, 即得淡黄色固体产物 5.5g (HPLC : 91.7%), 收率 82.9%。Rf = 0.53 [单点, 展开剂 : v (石油醚) : v (乙酸乙酯) = 5:1]。MS, m/z : 657.5 (M)。

[0087] 实施例 7 : 化合物 I-1 的盐酸盐的制备

[0088] 取 I-1 白色固体产物 1.0g, 溶于 10mL 无水乙醇。冰水浴冷却至 5°C , 滴加 11.1% 盐酸乙醇溶液至 pH 为 2, 继续于冰水浴下搅拌约 1h。过滤, 得白色固体。

[0089] 实施例 8 : 化合物 I-2 的硫酸盐的制备

[0090] 取 I-2 白色固体产物 2.0g, 溶于 15mL 丙酮。冰水浴冷却至 5°C , 滴加 9.8% 硫酸丙酮溶液至 pH 为 3, 继续于冰水浴下搅拌约 1h。过滤, 得白色固体。

[0091] 实施例 9 : 化合物 I-3 的乳酸盐的制备

[0092] 取 I-4 白色固体产物 2.0g, 溶于 20mL 无水甲醇。加热至回流后加入等摩尔乳酸, 继续于回流下搅拌反应约 1h。反应完毕, 于室温下静置 24h。析出白色结晶。

[0093] 为了更充分地说明本发明的齐墩果酸的哌嗪衍生物的药物组合物, 下面提供下列制剂实施例, 所述实施例仅用于说明, 而不是用于限制本发明的范围。所述制剂可以使用本发明化合物中的任何活性化合物及其盐, 优选使用实施例 1~9 中所描述的化合物。

[0094] 实施例 10 :

[0095] 用下述成分制备硬明胶胶囊：

[0096]

	用量/囊
化合物 I -4	75 mg
预胶化淀粉	100 mg
泊洛沙姆	4 mg
羧甲基淀粉钠	10 mg
硬脂酸镁	20 mg
10%聚维酮乙醇溶液	适量

[0097] 制备工艺：将原辅料预先干燥，过 100 目筛备用。按处方量将上述成分混匀，过 60 目筛三次，加适量 10% 聚维酮乙醇（95%）溶液制软材，过 18 目筛制粒，40℃干燥，过 16 目筛整粒，填充入硬明胶胶囊中。

[0098] 实施例 11：

[0099] 用下述成分制备片剂：

[0100]

	用量/片
化合物 I -5	75 mg
淀粉	45 mg
微晶纤维素	40 mg
羧甲基淀粉钠盐	4.5 mg
硬脂酸镁	1 mg
滑石粉	1 mg
泊洛沙姆	3 mg

[0101] 制备工艺：将原辅料预先干燥，过 100 目筛备用。先将处方量的辅料充分混匀。将原料药以递增稀释法加到辅料中，每次加时充分混匀 2—3 次，保证药与辅料充分混匀，过 20 目筛，在 55℃通风烘箱中干燥 2h，干颗粒过 16 目筛整粒，测定中间体含量，混合均匀，在压片机上压片。

[0102] 实施例 12：

[0103] 注射液的制备：

[0104]

化合物 I -1 的盐酸盐	45 mg
丙二醇	100 mg
聚山梨酯 80	适量
蒸馏水	300 mL

[0105]

[0106] 制备方法:取活性成分加入到已溶解山梨醇和丙二醇的注射用水中,加入药用碱调节 pH 值至 4~8 使其溶解。加入活性炭,搅拌吸附 30min,除炭、精滤、灌封、灭菌。

[0107] 实施例 13:

[0108] 注射用冻干粉的制备:

[0109] 化合物 I-3 的乳酸盐 50mg

[0110] 药用碱 0.1-7.0%

[0111] 甘露醇 55 — 80%

[0112] 制备方法:取活性成分加入注射用水,药用碱调节 pH 值至 4~8 使其溶解。再加入甘露醇,按注射剂的要求进行高压灭菌,加入活性炭,采用微孔滤膜过滤,滤液进行分装,采用冷冻干燥法,制得疏松块状物,封口,即得。