

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610047236.6

[51] Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)

C07J 53/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 3 日

[11] 公开号 CN 1887899A

[22] 申请日 2006.7.19

[21] 申请号 200610047236.6

[71] 申请人 沈阳化工学院

地址 110142 辽宁省沈阳市经济技术开发区
11 号

[72] 发明人 孟艳秋 刘 丹 赵 娟 王 翥

[74] 专利代理机构 沈阳技联专利代理有限公司

代理人 张志刚

权利要求书 1 页 说明书 6 页

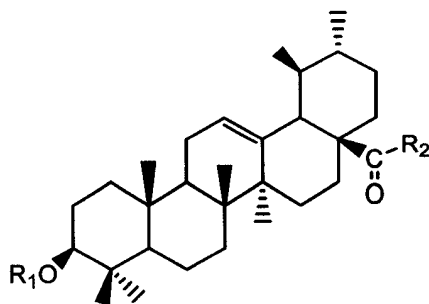
[54] 发明名称

熊果酸化学修饰物氨基醇

[57] 摘要

熊果酸化学修饰物氨基醇，涉及一种天然产物及它的半合成物，由以下步骤制备：(1)熊果酸化合物(I)和乙酸酐反应是的3-乙酰氧基熊果酸(II)；(2)3-乙酰氧基熊果酸与草酰氯反应，再与相应的氨基醇反应的化合物(III-VI)；(3)化合物(III-VI)经水解得化合物(VII-X)。将天然产物熊果酸进行化学修饰，得到一系列熊果酸的结构类似物，经过药理试验表明，它们对 HELA 人体宫颈癌细胞具有较好的抑制活性，且均优于母体化合物熊果酸。

1. 熊果酸化学修饰物氨基醇，其特征在于结构式如下：



其中：R₁为羟基或乙酰基，R₂为取代氨基醇或羟基。

2. 根据权利要求1所述的熊果酸化学修饰物氨基醇，其特征在于由以下步骤制备：

(1) 熊果酸化合物（I）和乙酸酐反应是的 3-乙酰氧基熊果酸（II）；

(2) 3-乙酰氧基熊果酸与草酰氯反应，再与相应的氨基醇反应的化合物（III—VI）；

(3) 化合物（III—VI）经水解得化合物（VII—X）。

3. 根据权利要求1所述的熊果酸化学修饰物氨基醇，其特征在于它们具有抗肿瘤活性，可用于治疗肿瘤疾病。

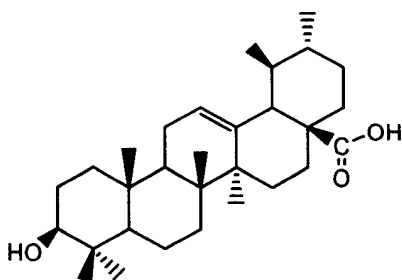
熊果酸化学修饰物氨基醇

技术领域

本发明涉及一种天然产物及它的半合成物，特别是涉及一种具有抗肿瘤活性的熊果酸化学修饰物氨基醇。

背景技术

熊果酸(ursolic acid, UA) (化合物 I) 又名乌苏酸、乌索酸，属于五环三萜类化合物。它在自然界中分布广泛，且具有多种生物学效应，对神经系统具有明显安定和降温作用；体外对 G^+ 和 G^- 菌及酵母菌均有抗菌活性；具有降血脂、抗动脉粥样硬化作用；还有保肝、抗肝炎作用。熊果酸的化学结构式为：



研究表明，熊果酸不仅对多种致癌、促癌物有抵抗作用，而且对多种恶性肿瘤如 P-388 和 L-1210 白血病细胞、A-549 人肺腺癌细胞有抑制生长作用；可诱导 F9 畸胎瘤细胞成为内胚层细胞；对 T 细胞淋巴瘤 Jurkat 细胞株具有杀伤抑制作用；此外，还具有抗肿瘤血管生成的作用。

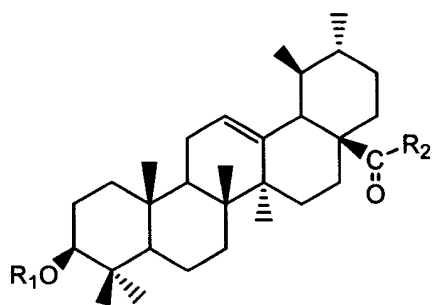
发明内容

本发明的目的在于提供一种具有多种生物活性的熊果酸作为先

导化合物，设计出一种具有抗肿瘤活性的熊果酸化学修饰物氨基醇。

本发明的目的是通过以下技术方案实现的：

熊果酸化学修饰物氨基醇，其结构式如下：



其中： R_1 为羟基或乙酰基， R_2 为取代氨基醇或羟基。

如上所述的熊果酸化学修饰物氨基醇，由以下步骤制备：

(1) 熊果酸化合物 (I) 和乙酸酐反应是的 3-乙酰氧基熊果酸 (II)；

(2) 3-乙酰氧基熊果酸与草酰氯反应，再与相应的氨基醇反应的化合物 (III—VI)；

(3) 化合物 (III—VI) 经水解得化合物 (VII—X)。

如上所述的熊果酸化学修饰物氨基醇，它们具有抗肿瘤活性，可用于治疗肿瘤疾病。

本发明的优点与效果是：

本发明对天然产物熊果酸进行化学修饰，得到一系列熊果酸的结构类似物，经过药理试验表明，它们对HELA人体宫颈癌细胞具有较好的抑制活性，且均优于母体化合物熊果酸。

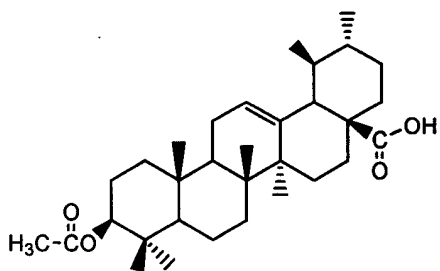
具体实施方式

下面对本发明进行详细说明。

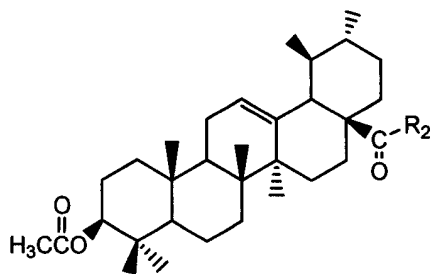
本发明是通过下列步骤完成的：

1. 枇杷叶的乙醇提取浸膏以石油醚、1%氢氧化钠和水洗至洗出液无色，无水乙醇加热溶解，活性炭脱色，滤液放置析出白色结晶，以热甲醇重结晶得化合物 I。

2. 化合物 I 与乙酸酐反应得化合物 II

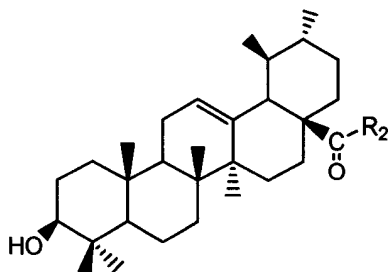


3. 化合物 II 与草酰氯在室温下反应，进一步于碱性条件下与氨基醇反应，得化合物 III-VI

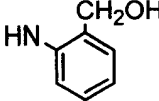
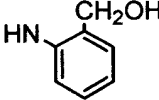


其中： R_2 为取代氨基醇

4. 化合物 III-VI 经水解得化合物 VII-X



其中： R_2 为取代氨基醇

化合物	R ₁	R ₂
II	CH ₃ CO	OH
III	CH ₃ CO	NHCH ₂ CH ₂ OH
IV	CH ₃ CO	NHCHCH ₃ CH ₂ OH
V	CH ₃ CO	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
VI	CH ₃ CO	
VII	OH	NHCH ₂ CH ₂ OH
VIII	OH	NHCHCH ₃ CH ₂ OH
IX	OH	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
X	OH	

该类五环三萜类化合物进行抗肿瘤的药理试验, 证明其对 HELA 人体宫颈癌细胞具有明显的抑制作用, 熊果酸的结构修饰物抑制 HELA 活性均高于母体化合物熊果酸。人体癌细胞试验采用 MTT 法。体外试验结果由表 1 所示。

表 1 熊果酸结构修饰物对 HELA 人体宫颈癌细胞株的抑制作用 (抑制率%)

化合物	浓度	10 ⁻⁵ mol/l	10 ⁻⁶ mol/l	10 ⁻⁷ mol/l	10 ⁻⁸ mol/l
I		12.36	2.24	0.26	0.16
II		37.83	6.22	2.76	2.07
III		50.34	33.00	11.53	6.54
IV		58.38	13.74	9.95	7.52

V	44.64	18.19	12.03	5.25
VI	77.52	16.08	11.72	7.41
VII	34.16	18.07	8.05	3.61
VIII	24.74	17.76	16.74	8.44
IX	26.56	21.92	16.14	8.28
X	25.98	22.40	20.68	16.33

下面举例说明：

实施例 1

化合物Ⅱ的制备：在 50ml 干燥的茄型瓶中加入 200mg 熊果酸 (0.44mmol)，用 THF 溶解，加入 1ml 吡啶，少许 DMAP，室温下搅拌 4.5 小时，蒸除溶剂，残余物加入适量的水，用 2N 的盐酸调 pH 3~4，抽滤，水洗滤饼至中性，柱层析纯化，得化合物Ⅱ (182mg, 82.94%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 5.23 (1H, t, H-12), 4.47 ~ 4.52 (1H, t, H3), 2.04 (3H, s, CH_3CO), 1.07 (3H, s) 0.95 (6H, s) 0.86 (3H, s) 0.84 (6H, s) 0.76 (3H, s) ($7\times\text{CH}_3$)。

实施例 2

化合物Ⅲ的制备：90mg (0.18 mmol) 化合物Ⅱ加二氯甲烷溶解，加入 0.08ml 草酰氯，室温反应 24 小时，反应混合物减压蒸除二氯甲烷及反应产生的气体后，再加入二氯甲烷溶解残余物，加三乙胺调 pH 8~9，加乙醇胺 0.05ml，反应完毕，反应液中加入 4ml 水，以 2N 盐酸调 pH 3~4，减压蒸除二氯甲烷，剩余物减压过滤，水洗至中性，柱层析纯化得化合物Ⅲ (47mg, 48%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6), δ : 7.05 (1H, d, NH), 5.19 (1H, t, H-12), 4.60 ~ 4.62 (1H, s, CH_2OH), 4.37 ~ 4.40 (1H, t, H-3) 3.30 ~ 3.33 (2H, t, CH_2OH), 3.00 ~ 3.09 (1H, m, NHCH_2) 2.96 ~ 2.98 (1H, m, NHCH_2), 2.00 (3H, s, CH_3CO), 1.04 (3H, s), 0.90 (6H, s), 0.83 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.70 (3H, s), ($7\times\text{CH}_3$)。

实施例 3

化合物VII的制备：化合物III 33mg 在甲醇/四氢呋喃的碱溶液中水解，反应完全，向混合物中加入适量的水，以 2N 盐酸调 pH 3~4，减压蒸除甲醇/四氢呋喃，剩余物减压过滤，水洗至中性，得化合物VII (26.7mg, 87.8%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6), δ : 7.05 (1H, t, NH), 5.20 (1H, t, H-12), 4.63 (1H, t, CH_2OH), 4.29 (1H, d, -OH 3 位), 3.6 (1H, t, H-3), 3.6 (2H, t, CH_2OH), 3.11 (1H, m, NHCH_2), 2.99 (1H, m, NHCH_2), 1.02 (3H, s), 0.89 (6H, s), 0.85 (6H, s), 0.69 (3H, s), 0.67 (3H, s), ($7\times\text{CH}_3$)。