



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116829538 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 29

(21) 申请号 202280013900.2

小幡裕希 西田俊朗 冈本康司

(22) 申请日 2022.01.28

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

(30) 优先权数据

务所(普通合伙) 11277

2021-020207 2021.02.10 JP

专利代理师 刘新宇 李茂家

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2023.08.08

C07D 213/40 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/003317 2022.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/172786 JA 2022.08.18

(71) 申请人 学校法人东京理科大学

地址 日本东京都

申请人 国立研究开发法人国立癌症研究中心

(72) 发明人 椎名勇 下仲基之 村田贵嗣

权利要求书3页 说明书35页 附图3页

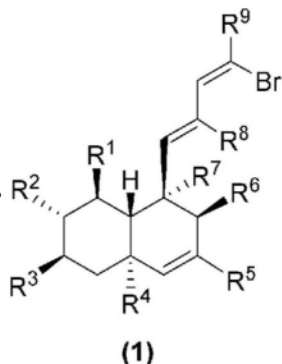
(54) 发明名称

新型化合物及其制造方法、以及药物组合物

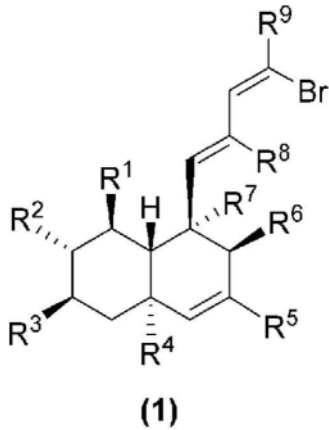
(57) 摘要

提供对癌治疗等有用的下述式(1)所示的化合物。式中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基; R^2 表示氢原子、或者 $-OR^a$ 等所示的基团; R^9 表示 $-C(O)NR^eR^f$ 等所示的基团; R^a 、 R^e 、 R^f 各自独立地表示氢原子、任选具有取代基的杂芳基、杂芳基烷基等。另外, 提供能够高效率地制造该化合物的制造方法、以及含有该化合物作为有效成分的

分的药物组合物。



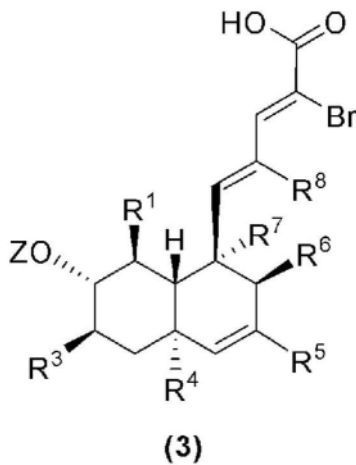
1. 一种下述式(1)所示的化合物,



式(1)中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基; R^2 表示氢原子、或者 $-OR^a$ 或 $-NR^bR^c$ 所示的基团; R^9 表示 $-\text{CH}_2OR^d$ 、 $-\text{C}(O)OR^d$ 、 $-\text{C}(O)R^d$ 、 $-\text{CH}_2NR^eR^f$ 或 $-\text{C}(O)NR^eR^f$ 所示的基团; $R^a \sim R^f$ 各自独立地表示氢原子、烷基、任选具有取代基的芳基、任选具有取代基的杂芳基、任选具有取代基的芳基烷基或任选具有取代基的杂芳基烷基。

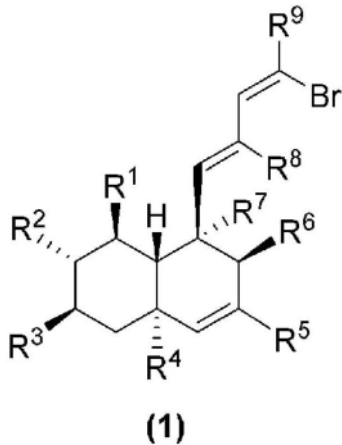
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中,所述式(1)中, R^1 、 R^6 各自独立地为烷基, R^2 为羟基, R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 为氢原子, R^9 为 $-\text{C}(O)OR^d$ 或 $-\text{C}(O)NR^eR^f$ 所示的基团, R^d 为芳基烷基或杂芳基烷基, R^e 为氢原子, R^f 为芳基烷基或杂芳基烷基。

3. 一种权利要求1或2所述的化合物的合成中间体,其由下述式(3)表示,

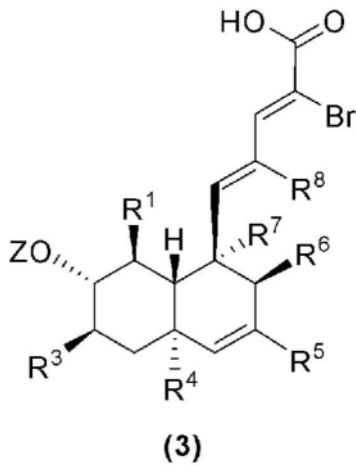


式(3)中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基,Z表示羟基的保护基。

4. 一种制造下述式(1)所示的化合物的制造方法,其包括由下述式(3)所示的化合物制造下述式(1)所示的化合物的步骤,

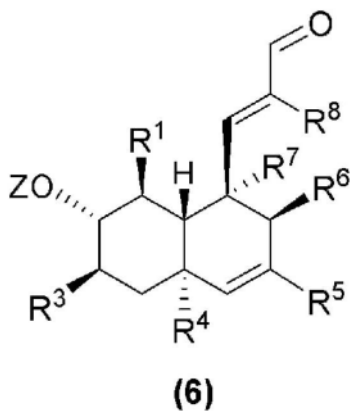


式(1)中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基; R^2 表示氢原子、或者 $-OR^a$ 或 $-NR^bR^c$ 所示的基团; R^9 表示 $-\text{CH}_2OR^d$ 、 $-\text{C}(O)OR^d$ 、 $-\text{C}(O)R^d$ 、 $-\text{CH}_2NR^eR^f$ 或 $-\text{C}(O)NR^eR^f$ 所示的基团; $R^a \sim R^f$ 各自独立地表示氢原子、烷基、任选具有取代基的芳基、任选具有取代基的杂芳基、任选具有取代基的芳基烷基或任选具有取代基的杂芳基烷基;

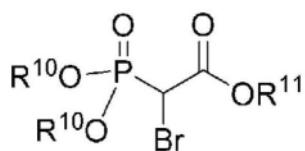


式(3)中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 与上述含义相同; Z 表示羟基的保护基。

5. 根据权利要求4所述的制造方法,其包括下述步骤:将下述式(6)所示的化合物和下述式(5)所示的化合物供于霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应后,经过水解而制造所述式(3)所示的化合物,



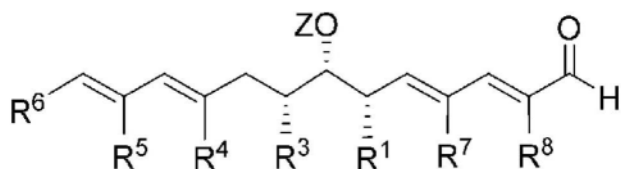
式(6)中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 、 Z 与上述含义相同,



(5)

式(5)中,R¹⁰、R¹¹各自独立地表示烷基。

6. 根据权利要求5所述的制造方法,其包括下述步骤:将下述式(7)所示的化合物通过分子内狄尔斯-阿尔德反应而环化,制造所述式(6)所示的化合物,



(7)

式(7)中,R¹、R³~R⁸、Z与上述含义相同。

7. 一种药物组合物,其含有权利要求1或2所述的化合物以及药学上允许的载体。

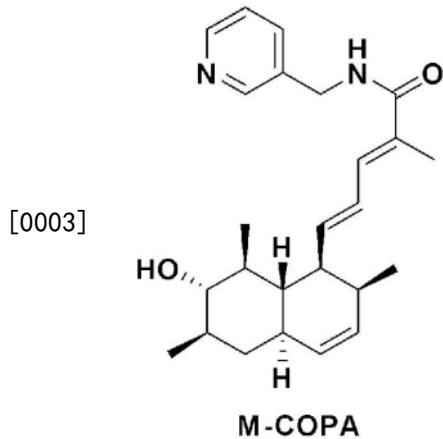
新型化合物及其制备方法、以及药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新型化合物及其制备方法、以及药物组合物。

背景技术

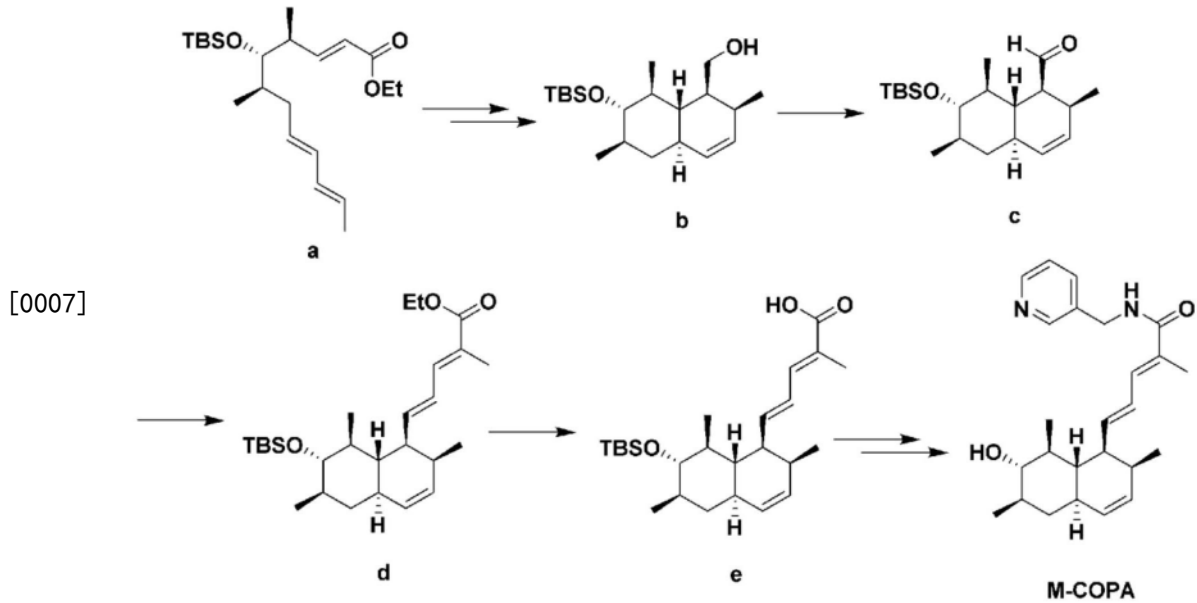
[0002] M-COPA (Methylcoprophilinamide [AMF-26]) 为具有以下结构的化合物, 已知显示抗癌作用。

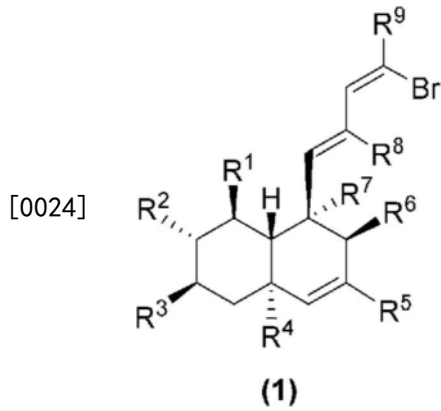


[0004] 近年已经明确, M-COPA通过抑制受体型酪氨酸激酶 (MET、EGFR、KIT等) 在内质网-高尔基体间的输送而抑制向高尔基体或细胞膜的移动等, 由此表现出抗癌作用 (例如, 参照非专利文献1~5), 有望用作靶向高尔基体的下一代分子靶向抗癌剂。

[0005] M-COPA原本是以子囊菌-木霉来源的天然化合物为原料进行合成的, 难以大量合成。因此, 专利文献1提出了不使用天然物质而合成M-COPA及其类似物的方法。

[0006] 精选了专利文献1中记载的M-COPA合成方法的一部分示于以下。首先, 将化合物a通过分子内狄尔斯-阿尔德反应而环化、还原, 由此得到化合物b, 然后将化合物b氧化而得到化合物c。接着, 将化合物c供于霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应而得到化合物d, 然后进行水解而得到化合物e。然后使化合物e与3-氨基吡啶反应而酰胺化后, 通过脱保护得到M-COPA。

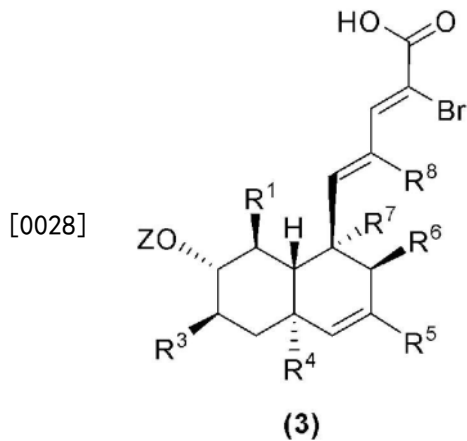




[0025] [式中, $R^1, R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基。 R^2 表示氢原子、或者 $-OR^a$ 或 $-NR^bR^c$ 所示的基团。 R^9 表示 $-CH_2OR^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-CH_2NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 所示的基团。 $R^a \sim R^f$ 各自独立地表示氢原子、烷基、任选具有取代基的芳基、任选具有取代基的杂芳基、任选具有取代基的芳基烷基或任选具有取代基的杂芳基烷基。]

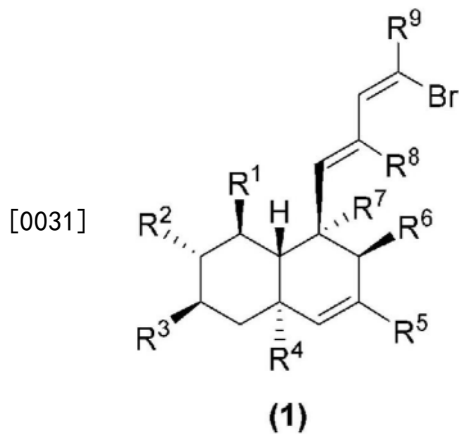
[0026] <2>根据<1>所述的化合物,其中,在上述式(1)中, R^1, R^6 各自独立地为烷基, R^2 为羟基, R^4, R^5, R^7, R^8 为氢原子, R^9 为 $-C(O)OR^d$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 所示的基团, R^d 为芳基烷基或杂芳基烷基, R^e 为氢原子, R^f 为芳基烷基或杂芳基烷基。

[0027] <3>一种<1>或<2>所述的化合物的合成中间体,其由下述式(3)表示。

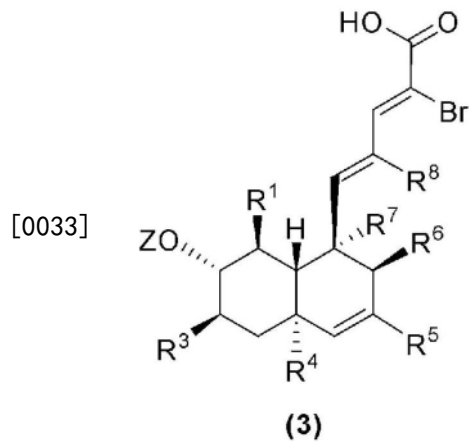


[0029] [式中, $R^1, R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基。Z表示羟基的保护基。]

[0030] <4>一种制造下述式(1)所示的化合物的制造方法,其包括由下述式(3)所示的化合物制造下述式(1)所示的化合物的步骤。

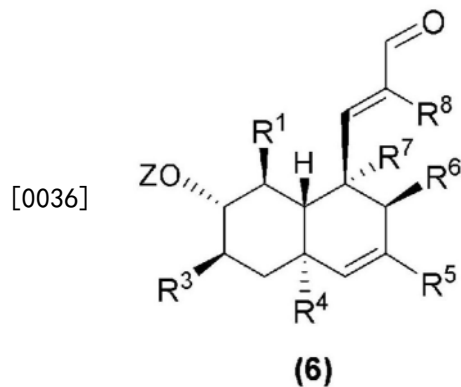


[0032] [式中, $R^1, R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基。 R^2 表示氢原子、或者 $-OR^a$ 或 $-NR^bR^c$ 所示的基团。 R^9 表示 $-\text{CH}_2\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 所示的基团。 $R^a \sim R^f$ 各自独立地表示氢原子、烷基、任选具有取代基的芳基、任选具有取代基的杂芳基、任选具有取代基的芳基烷基或任选具有取代基的杂芳基烷基。]

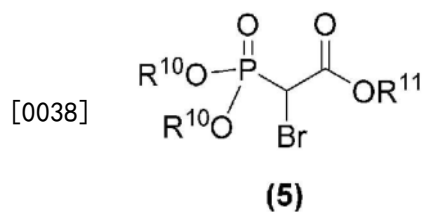


[0034] [式中, $R^1, R^3 \sim R^8$ 与上述含义相同。Z表示羟基的保护基。]

[0035] <5>根据<4>所述的制造方法,其包括下述步骤:将下述式(6)所示的化合物和
下述式(5)所示的化合物供于霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应后,经过水解而制造上述式(3)
所示的化合物,

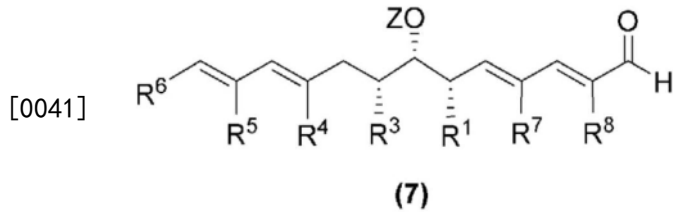


[0037] [式中, $R^1, R^3 \sim R^8, Z$ 与上述含义相同。]



[0039] [式中, R^{10}, R^{11} 各自独立地表示烷基。]

[0040] <6>根据<5>所述的制造方法,其包括下述步骤:将下述式(7)所示的化合物通
过分子内狄尔斯-阿尔德反应而环化,制造上述式(6)所示的化合物。



[0042] [式中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 、 Z 与上述含义相同。]

[0043] <7>一种药物组合物,其含有<1>或<2>所述的化合物以及药学上允许的载体。

[0044] 发明的效果

[0045] 根据本发明,可以提供对于癌治疗等有用的新型化合物、能够高效率地制造该新型化合物的制造方法、以及含有该新型化合物作为有效成分的药物组合物。

附图说明

[0046] 图1为示出在各种浓度的化合物(RS1、RS2、RS5、或M-COPA)的存在下培养GIST-T1细胞时的细胞培养曲线的图。

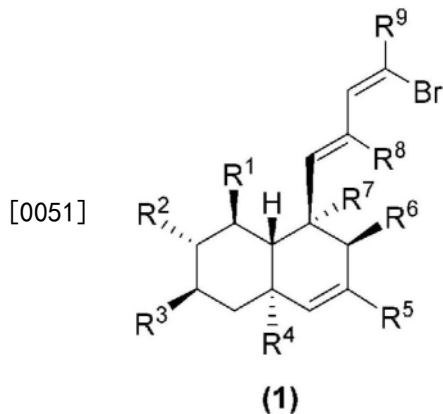
[0047] 图2为示出在各种浓度的化合物(RS1、RS2、RS5、或M-COPA)的存在下培养GIST-R9细胞时的细胞培养曲线的图。

[0048] 图3为示出在各种浓度的化合物(RS1、RS2、RS5、或M-COPA)的存在下培养HMC-1.2细胞时的细胞培养曲线的图。

具体实施方式

[0049] <式(1)所示的化合物>

[0050] 本实施方式的化合物由下述式(1)表示。



[0052] 上述式(1)中, R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 各自独立地表示氢原子或烷基。 R^2 表示氢原子、或者 $-OR^a$ 或 $-NR^bR^c$ 所示的基团。 R^9 表示 $-CH_2OR^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-CH_2NR^eR^f$ 、或 $-C(O)NR^eR^f$ 所示的基团。 $R^a \sim R^f$ 各自独立地表示氢原子、烷基、任选具有取代基的芳基、任选具有取代基的杂芳基、任选具有取代基的芳基烷基或任选具有取代基的杂芳基烷基。

[0053] 作为 R^1 、 $R^3 \sim R^8$ 的烷基,优选碳数1~20的烷基,更优选碳数1~6的烷基。烷基可以为直链状、支链状、环状中的任意者。作为烷基的具体例,可列举甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、环戊基、己基、环己基等。

[0054] 作为 R^1 、 R^6 ，各自独立地优选为烷基(特别是碳数1~6的烷基)，作为 R^3 ，优选为氢原子或烷基(特别是碳数1~6的烷基)，作为 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 ，优选氢原子。

[0055] 作为 $R^a \sim R^f$ 的烷基，优选碳数1~20的烷基，更优选碳数1~6的烷基。烷基可以为直链状、支链状、环状中的任意者。作为烷基的具体例，可列举甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、环戊基、己基、环己基等。

[0056] 作为 $R^a \sim R^f$ 的芳基，优选碳数6~20的单环式或多环式芳香族烃基，更优选为碳数6~12的单环式或多环式芳香族烃基。作为芳基的具体例，可列举苯基、萘基、蒽基、菲基、苝基等。

[0057] 作为 $R^a \sim R^f$ 的杂芳基，优选包含1~4个选自氧原子、硫原子及氮原子中的杂原子且成环碳数2~9的单环式或多环式芳香族杂环基，更优选成环碳数3~5的单环式芳香族杂环基。作为杂芳基的具体例，可列举吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、四氢喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡啶并吡嗪基、嘌呤基、蝶啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噁吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、噻唑并吡啶基等。

[0058] 作为 $R^a \sim R^f$ 的芳基烷基，优选被上述芳基取代的碳数1~6的烷基，更优选被上述芳基取代的碳数1~4的烷基。作为芳基烷基的具体例，可列举苄基、苯乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、1-苯基乙基、2-苯基丙烷-2-基等。

[0059] 作为 $R^a \sim R^f$ 的杂芳基烷基，优选被上述杂芳基取代的碳数1~6的烷基，更优选被上述杂芳基取代的碳数1~4的烷基。作为杂芳基烷基的具体例，可列举吡啶基甲基、吡啶基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、吡唑基甲基、吡唑基乙基、吡嗪基甲基、吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、哒嗪基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、噁唑基甲基、噁唑基乙基、噻唑基甲基、噻唑基乙基等。

[0060] 作为上述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基任选具有的取代基，可列举羟基、碳数1~4的烷氧基、碳数1~4的羟基烷基、氨基、具有碳数1~4的烷基的单或二烷基氨基、具有碳数1~4的烷氧基的烷氧基羰基、卤素原子等。作为取代基的具体例，可列举羟基、甲氧基、乙氧基、羟基甲基、羟基乙基、氨基、单甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氯原子、氟原子等。

[0061] 作为 R^2 ，优选 $-OR^a$ 所示的基团，作为此时的 R^a ，优选氢原子、碳数1~6的烷基。作为优选的 R^2 ，可列举羟基、甲氧基、乙氧基等。

[0062] 作为 R^9 ，优选 $-CH_2OR^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 所示的基团，更优选 $-C(O)OR^d$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 所示的基团。 R^9 为 $-CH_2OR^d$ 所示的基团时，作为 R^d ，优选氢原子或碳数1~6的烷基。作为此时的 R^d 的具体例，可列举氢原子、甲基等。 R^9 为 $-C(O)OR^d$ 所示的基团时，作为 R^d ，优选氢原子、碳数1~6的烷基、芳基烷基或杂芳基烷基。作为此时的 R^d 的具体例，可列举氢原子、甲基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、噁唑-4-基甲基、噁唑-5-基甲基、噻唑-2-基甲基、噻唑-5-基甲基等。 R^9 为 $-C(O)NR^eR^f$ 所示的基团时，作为 R^e ，优选氢原子，作为 R^f ，优选芳基烷基或杂芳基烷基。作为此时的 R^f 的具体例，可列举吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、噁唑-4-基

甲基、噁唑-5-基甲基、噻唑-2-基甲基、噻唑-5-基甲基等。

[0063] 作为上述式(1)所示的化合物中的优选化合物,可列举例如 R^1 、 R^6 各自独立地为烷基、 R^2 为羟基、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 为氢原子、 R^9 为-C(O)OR^d或-C(O)NR^eR^f所示的基团、 R^d 为芳基烷基或杂芳基烷基、 R^e 为氢原子、 R^f 为芳基烷基或杂芳基烷基的化合物。烷基、芳基烷基、杂芳基烷基的优选例示如上所述。

[0064] 上述式(1)所示的化合物具有酸性官能团或碱性官能团时,该化合物可以为盐的形态。例如,上述式(1)所示的化合物具有酸性官能团时,该化合物可以为碱金属盐(钠盐、钾盐等)、碱土金属盐(钙盐、镁盐等)、铵盐等形态。另外,上述式(1)所示的化合物具有碱性官能团时,该化合物可以为与盐酸、磷酸等无机酸的盐的形态,也可以为与乙酸、富马酸、甲磺酸等有机酸的盐的形态。

[0065] <式(1)所示的化合物的制造方法>

[0066] 上述式(1)所示的化合物例如可以经由以下的(A)~(L)的各工序而制造。

[0067] (A)通过不对称烷基化制造式(20)所示的化合物

[0068] (B)通过还原制造式(19)所示的化合物

[0069] (C)通过氧化及使用埃文斯不对称辅基的向山羟醛反应制造式(16)所示的化合物

[0070] (D)由式(16)所示的化合物制造式(15)所示的化合物(温勒伯酰胺)

[0071] (E)通过羟基保护制造式(14)所示的化合物

[0072] (F)通过还原及维蒂希反应制造式(11)所示的化合物

[0073] (G)通过还原制造式(10)所示的化合物

[0074] (H)通过维蒂希反应制造式(8)所示的化合物

[0075] (I)通过还原制造式(7)所示的化合物

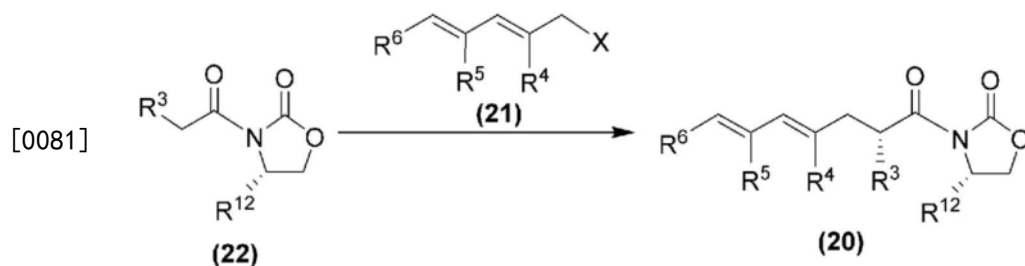
[0076] (J)通过分子内狄尔斯-阿尔德反应制造式(6)所示的化合物

[0077] (K)通过霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应及水解制造式(3)所示的化合物

[0078] (L)由式(3)所示的化合物制造式(1)所示的化合物

[0079] 以下对本实施方式的制造方法的各工序进行详细说明。需要说明的是,式中的 R^1 ~ R^9 、 R^a ~ R^f 与上述含义相同。

[0080] [(A)通过不对称烷基化制造式(20)所示的化合物]



[0082] 上述式(22)中, R^{12} 表示烷基、芳基或芳基烷基。作为 R^{12} 的烷基,优选碳数1~6的烷基,更优选碳数1~4的烷基。烷基可以为直链状、支链状、环状中的任意者。作为烷基的具体例,可列举甲基、乙基、异丙基、异丁基、环己基等。另外,作为 R^{12} 的芳基,优选碳数6~20的单环式或多环式芳香族烃基,更优选碳数6~12的单环式或多环式芳香族烃基。作为芳基的具体例,可列举苯基、萘基、蒽基、菲基、芘基等。另外,作为 R^{12} 的芳基烷基,优选被上述芳基取代的碳数1~6的烷基,更优选被上述芳基取代的碳数1~4的烷基。作为芳基烷基的具体例,

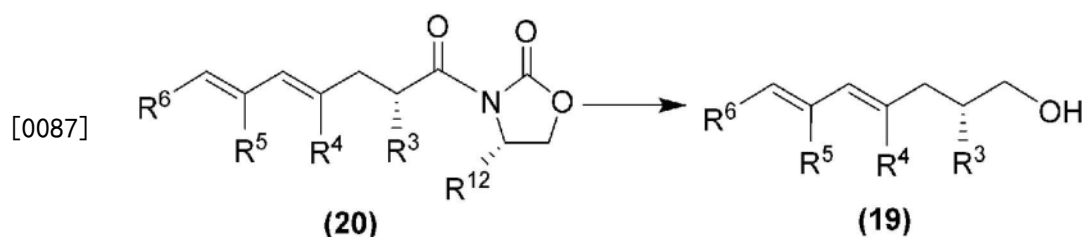
可列举苄基、苯乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、1-苯基乙基、2-苯基丙烷-2-基等。这些中，作为 R^{12} ，特别优选苄基、苯基、异丙基。

[0083] 上述式(21)中，X表示卤素原子(氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)。

[0084] 使碱作用于上述式(22)所示的化合物，生成烯醇化物，使其与作为烷基化剂的式(21)所示的化合物(卤化物)反应则可以制造上述式(20)所示的化合物(光学活性异噁唑啉衍生物)。作为碱，可以使用二异丙基氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾等。进而，可以添加四丁基碘化铵作为催化剂。反应在四氢呋喃、醚等有机溶剂中进行。反应温度优选为 -78°C ~室温左右。反应后回收目标物，用柱色谱等纯化。

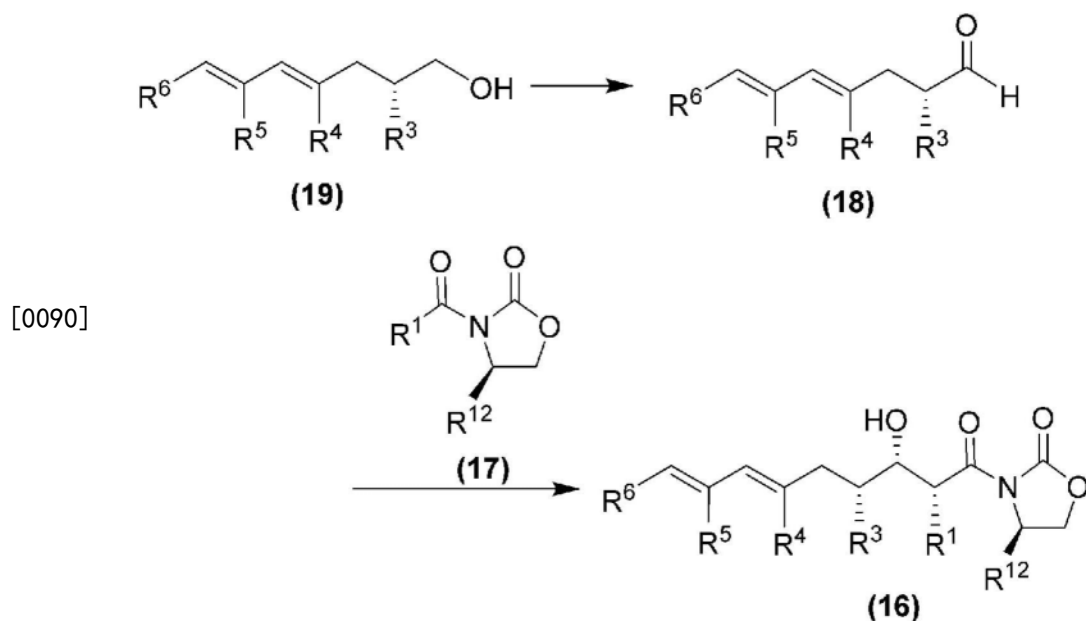
[0085] 需要说明的是，上述式(20)所示的化合物中的 R^3 的立体构型由上述式(22)所示的化合物中的 R^{12} 的立体构型决定。

[0086] [(B)通过还原制造式(19)所示的化合物]



[0088] 上述式(20)所示的化合物(光学活性异噁唑啉衍生物)通过用还原剂处理可以损害光学纯度地转化为上述式(19)所示的化合物(醇)。作为还原剂，可以使用 LiAlH_4 、 LiBH_4 -EtOH、 $\text{NaH}_2\text{Al}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ 等。反应在四氢呋喃、醚等有机溶剂中进行。反应温度优选为 0°C ~室温左右。反应后回收目标物，用柱色谱等纯化。

[0089] [(C)通过氧化及使用埃文斯不对称辅基的向山羟醛反应制造式(16)所示的化合物]

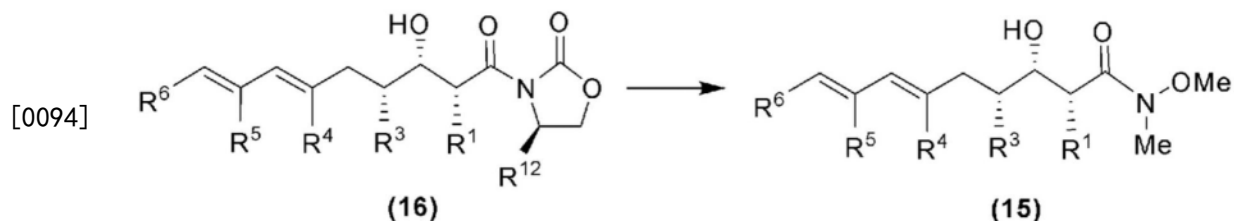


[0091] 首先，将上述式(19)所示的化合物(醇)氧化而制造上述式(18)所示的化合物(醛)。氧化反应中，可以使用二甲基亚砷、四丙基高钨酸铵、戴斯马丁氧化剂等弱氧化剂。反

应在二氯甲烷等有机溶剂中进行。反应温度优选为0℃~室温左右。得到的上述式(18)所示的化合物可以不经分离直接用于之后的反应中。

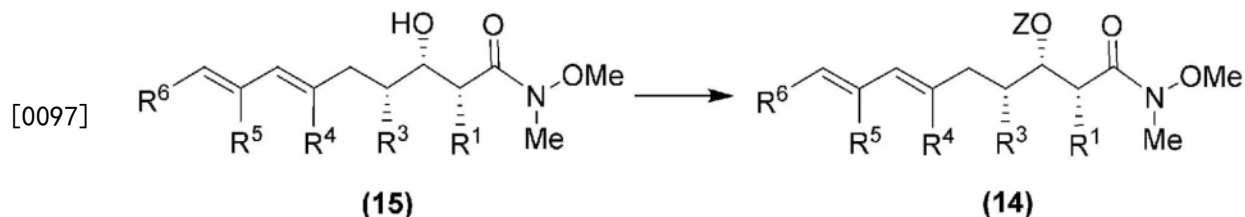
[0092] 接着,在硼-三氟甲磺酸盐及胺的存在下,将上述式(18)所示的化合物和上述式(17)所示的化合物供于向山羟醛反应,由此可以制造上述式(16)所示的化合物。上述式(17)中, R^{12} 与上述式(22)含义相同。作为胺,可以使用三乙胺、2,6-二甲基吡啶等。反应在二氯甲烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等有机溶剂中进行。反应温度优选为-78℃~0℃左右。反应后回收目标物,用柱色谱等纯化。

[0093] [(D)由式(16)所示的化合物制造式(15)所示的化合物(温勒伯酰胺)]



[0095] 通过使上述式(16)所示的化合物与N,O-二甲基羟胺反应,可以容易地转化为上述式(15)所示的化合物(温勒伯酰胺)。上述式(15)中,Me表示甲基。反应在四氢呋喃等有机溶剂中进行。反应温度优选为0℃左右。反应后回收目标物,用柱色谱等纯化。

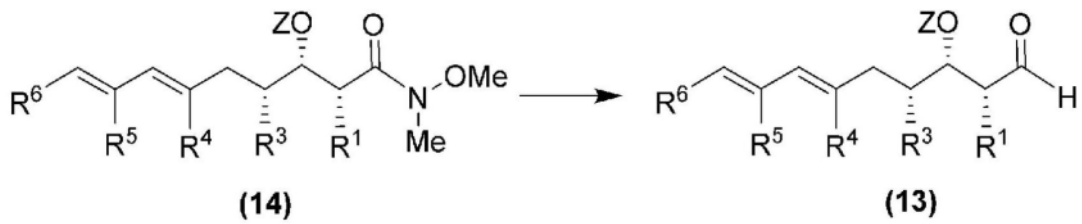
[0096] [(E)通过羟基保护制造式(14)所示的化合物]



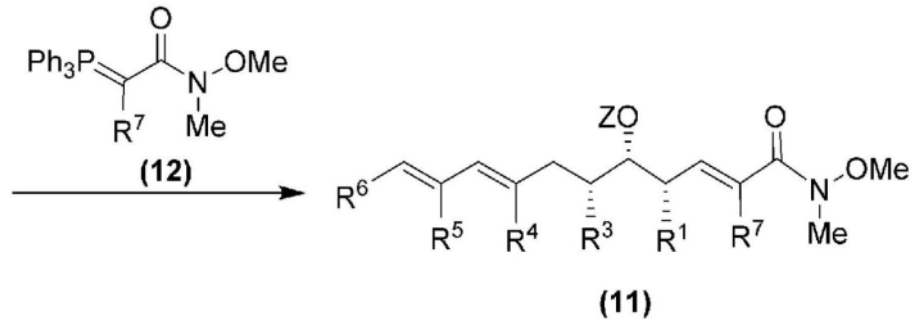
[0098] 上述式(14)中,Z表示羟基的保护基。作为Z,优选能够在温和的条件下保护羟基且在碱性条件下稳定的保护基。作为优选的保护基,可列举三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等三烷基甲硅烷基。

[0099] 羟基的保护优选如下进行:在二氯甲烷等有机溶剂中,使用作为弱碱的2,6-二甲基吡啶等作为催化剂而使三烷基甲硅烷基三氟甲磺酸酯等反应。反应温度优选为0℃左右。反应后回收目标物,用柱色谱等纯化。

[0100] [(F)通过还原及维蒂希反应制造式(11)所示的化合物]



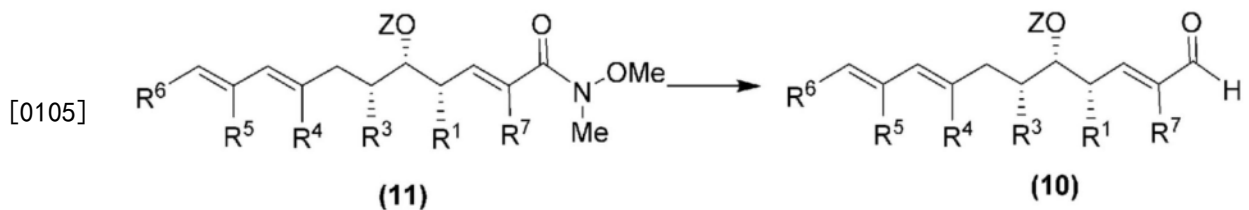
[0101]



[0102] 首先,将上述式(14)所示的化合物(酰胺)还原而制造上述式(13)所示的化合物(醛)。此时优选使用二异丁基氢化铝作为还原剂,因为可以用醛使还原停止。反应在四氢呋喃、甲苯、己烷、二氯甲烷等有机溶剂中进行。反应温度优选为 $-78^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 左右。反应后回收目标物。

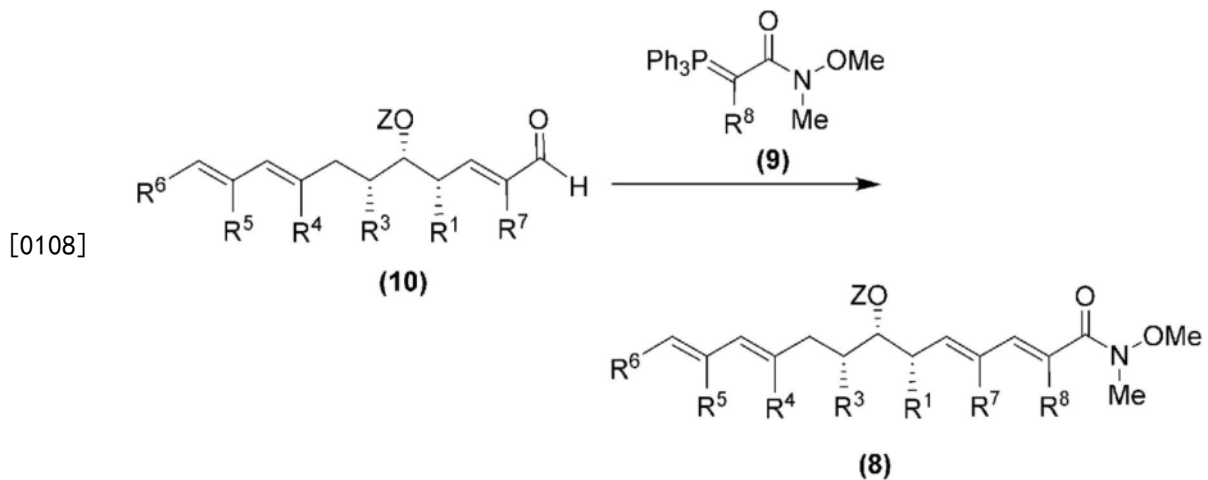
[0103] 接着,可以通过将上述式(13)所示的化合物(醛)和上述式(12)所示的化合物(维蒂希试剂)供于维蒂希反应而制造上述式(11)所示的化合物。反应在二氯甲烷等有机溶剂中进行。反应温度优选为 35°C 左右。反应后回收目标物,用柱色谱等纯化。

[0104] [(G)通过还原制造式(10)所示的化合物]



[0106] 通过与上述工序(F)同样地将上述式(11)所示的化合物(酰胺)还原,可以制造上述式(10)所示的化合物(醛)。反应条件等与上述工序(F)同样即可。

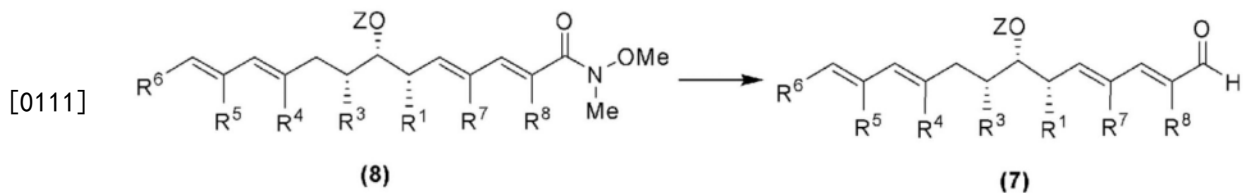
[0107] [(H)通过维蒂希反应制造式(8)所示的化合物]



[0109] 通过与上述工序(F)同样地将上述式(10)所示的化合物(醛)和上述式(9)所示的

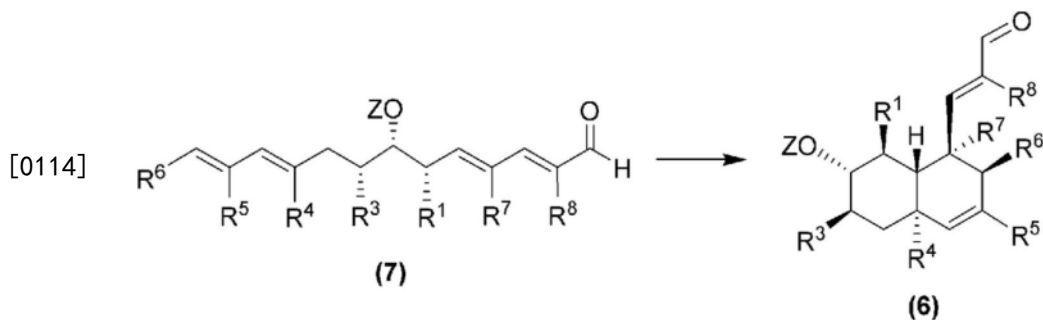
化合物(维蒂希试剂)供于维蒂希反应,可以制造上述式(8)所示的化合物。反应条件等与上述工序(F)同样即可。

[0110] [(I)通过还原制造式(7)所示的化合物]



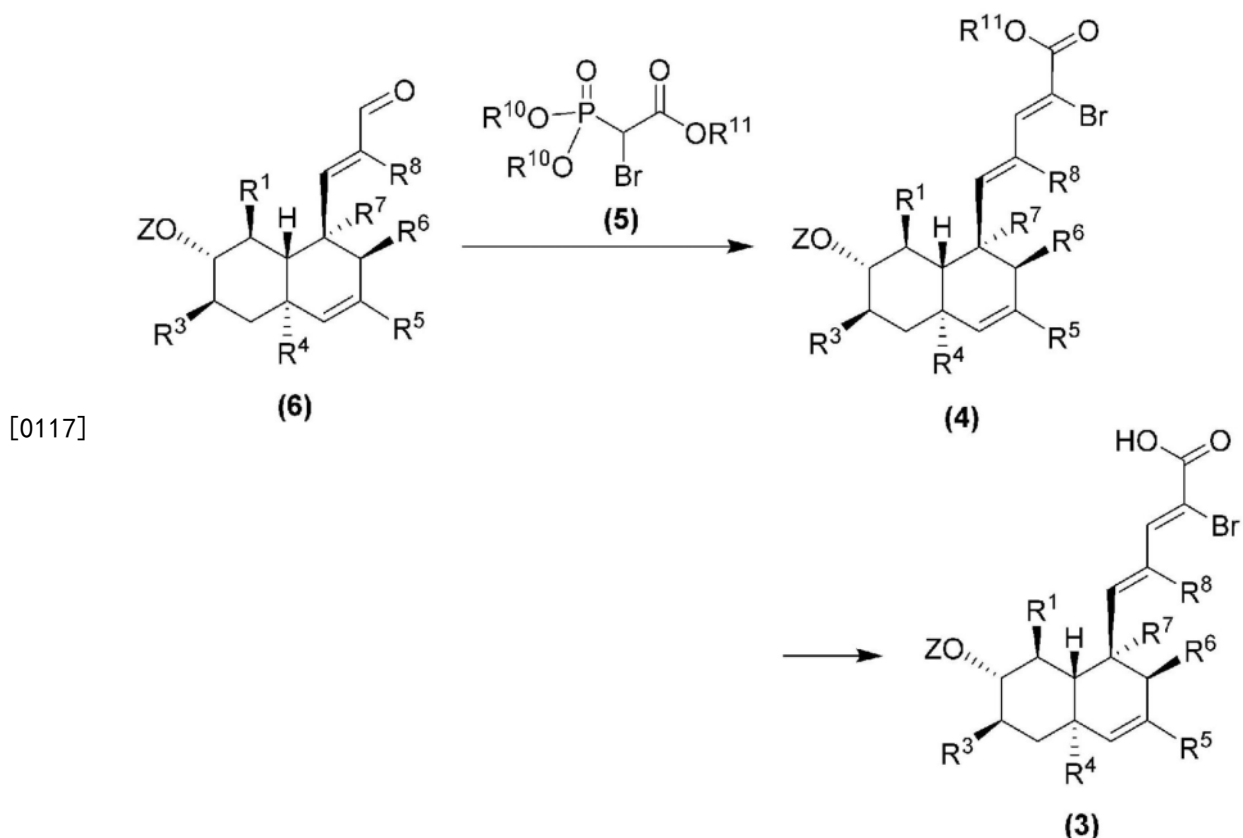
[0112] 通过与上述工序(F)同样地将上述式(8)所示的化合物(酰胺)还原,可以制造上述式(7)所示的化合物(醛)。反应条件等与上述工序(F)同样即可。

[0113] [(J)通过分子内狄尔斯-阿尔德反应制造式(6)所示的化合物]



[0115] 分子内狄尔斯-阿尔德反应可通过链状结构分子中的 8π 体系转化为更稳定的环状结构分子中的 $4\pi+4\sigma$ 体系这一驱动力而被促进。反应中,优选使用二乙基氯化铝等催化剂。反应在二氯甲烷等有机溶剂中进行。反应温度优选为 -78°C ~室温左右。粗产物中除了上述式(6)所示的化合物以外还包含立体结构不同的化合物,因此将粗产物用薄层色谱等纯化,回收目标物。

[0116] [(K)通过霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应及水解制造式(3)所示的化合物]

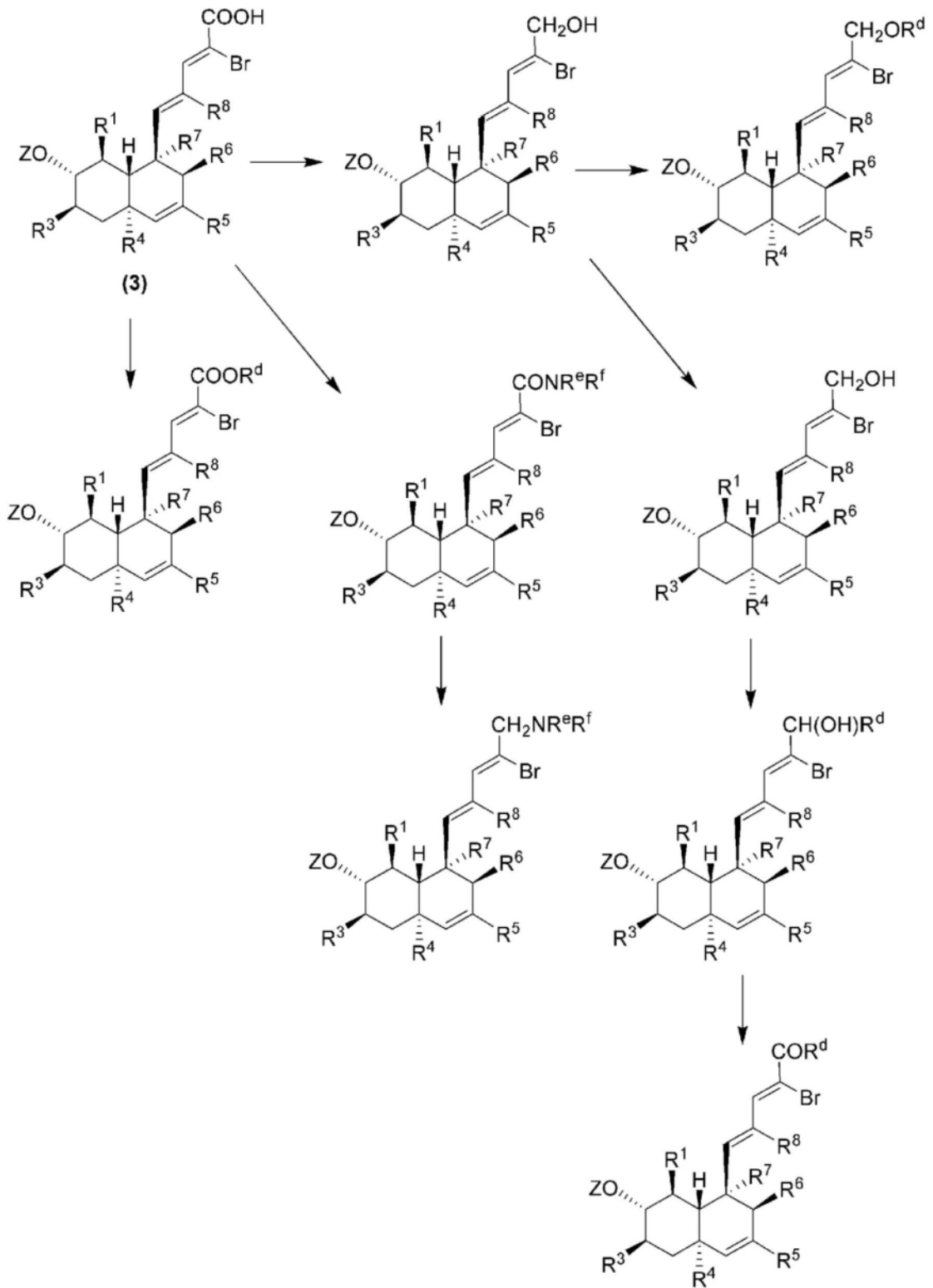


[0118] 上述式(5)中, R^{10} 、 R^{11} 各自独立地表示烷基。作为 R^{10} 、 R^{11} 的烷基,优选碳数1~6的烷基,更优选碳数1~4的烷基。烷基可以为直链状、支链状、环状中的任意者。作为烷基的具体例,可列举甲基、乙基、异丙基、异丁基、环己基等,优选甲基、乙基。

[0119] 首先,将上述式(6)所示的化合物和上述式(5)所示的化合物供于霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应而制造上述式(4)所示的化合物。具体而言,使碱作用于上述式(5)所示的化合物(烷基磺酸酯)而产生碳阴离子,使其与上述式(6)所示的化合物(醛)反应而制造上述式(4)所示的化合物(烯烃)。作为碱,优选使用双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂等。反应在四氢呋喃、二氯甲烷等有机溶剂中进行。反应温度优选为 -78°C ~室温左右。粗产物中除了上述式(4)所示的化合物以外还包含立体结构不同的化合物,因此将粗产物用薄层色谱等纯化,回收目标物。

[0120] 接着,可以通过将上述式(4)所示的化合物水解而制造上述式(3)所示的化合物。在羟基受保护的状态下进行水解时,在氢氧化钠、氢氧化锂等碱催化剂下进行水解即可。

[0121] [(L)由式(3)所示的化合物制造式(1)所示的化合物]

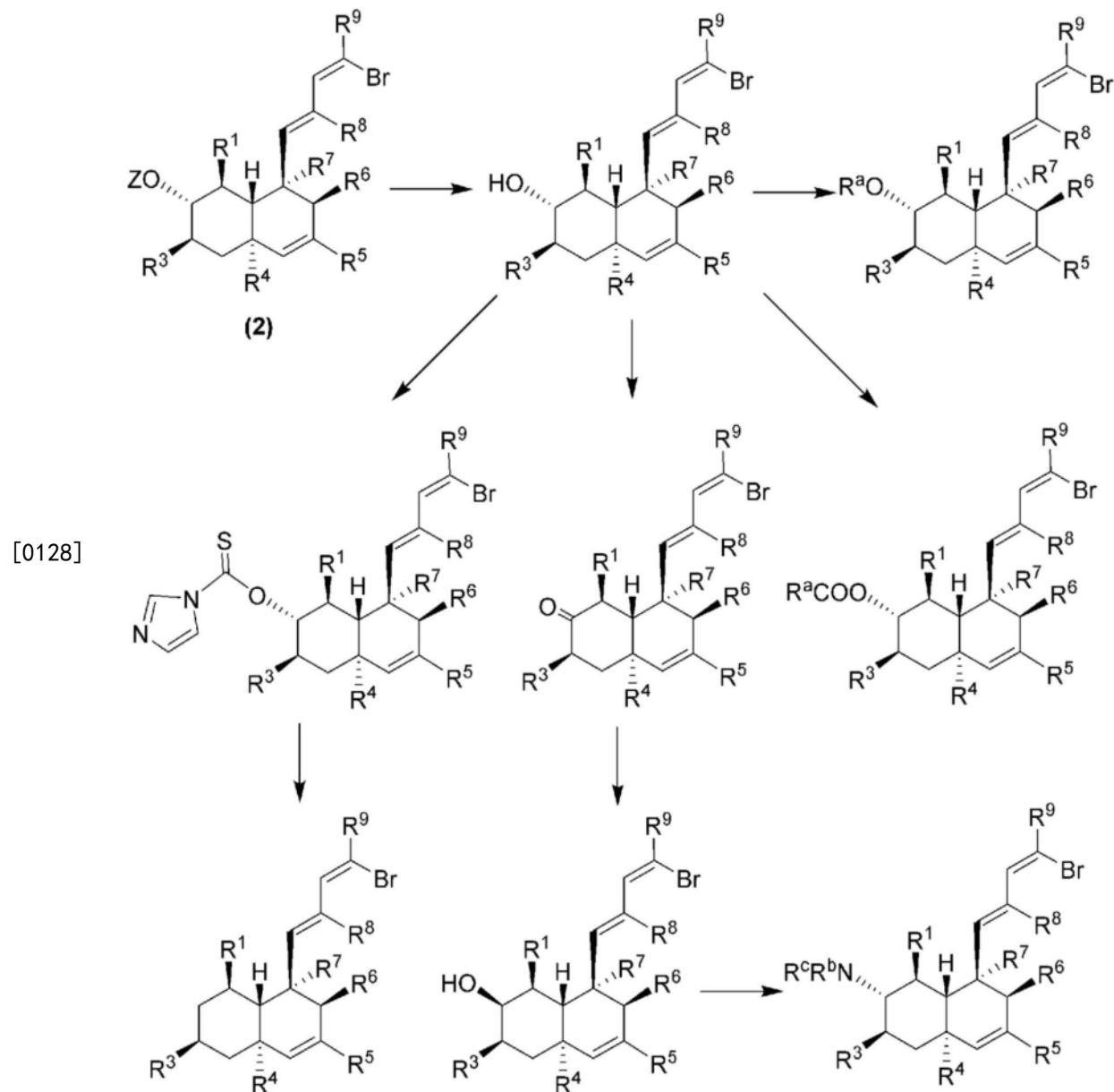


[0125]

[0126] 将上述式(3)所示的化合物的羧基用氢化铝锂等还原剂还原,进行与 R^dX 所示的卤代烷基反应的威廉姆逊合成,则可以得到 R^9 为 $-CH_2OR^d$ 的化合物。另外,使上述式(3)所示的化合物的羧基与 NHR^eR^f 所示的胺进行脱水缩合反应,则可以得到 R^9 为 $-C(O)NR^eR^f$ 的化合物。另外,使用氢化铝锂等还原剂将 R^9 为 $-C(O)NR^eR^f$ 的化合物还原,则可以得到 R^9 为 $-CH_2NR^eR^f$ 的化合物。另外,使上述式(3)所示的化合物的羧基与 R^dOH 所示的醇进行脱水缩合反应,则可以得到 R^9 为 $-C(O)OR^d$ 的化合物。另外,将上述式(3)所示的化合物的羧基还原成羟基甲基后,

氧化成甲酰基,与 R^dMgX 所示的格氏试剂反应,则可以得到 R^9 为 $-CH(OH)R^d$ 的化合物。然后将 R^9 为 $-CH(OH)R^d$ 的化合物氧化,则可以得到 R^9 为 $-COR^d$ 的化合物。

[0127] 从上述式(2)所示的化合物向上述式(1)所示的化合物的转化通过通常的有机合成中使用的方法进行即可,例如可以将酯化、醚化、卤化、氨基化、氧化、还原、保护、脱保护等进行各种组合来进行。作为转化的中间体,在向 R^9 导入羟基、羧基、氨基等的情况下,如果之后进行的反应中有需要,可以进行这些基团的保护、脱保护。以下示出反应例。



[0129] 首先,从上述式(2)所示的化合物的 $-OZ$ 脱除保护基 Z 而使其成为羟基后,使其转化为各种基团。例如,如果进行使羟基与 R^aX 所示的卤代烷基反应的威廉姆逊合成,则可以得到 R^2 为 $-OR^a$ 的化合物。另外,如果使羟基与 R^aCOOH 所示的羧酸进行脱水缩合反应,则可以得到 R^2 为 $-O(CO)R^a$ 的化合物。另外,如果将具有羟基的醇氧化成酮,使用二异丁基氢化铝等还原剂将其还原,则从 R^1 及 R^3 的取代基方向的相反侧进行氢化物攻击,因此得到立体翻转的醇。将该醇的羟基用偶氮二羧酸二乙酯及三苯基膦活化而与 R^bR^cNH 反应、即进行光延反应,则导入再次发生立体翻转的氨基,可以得到 R^2 为 $-NR^cR^d$ 的化合物。另外,使羟基与 $1,1'$ -硫代

羰基二咪唑反应而成为硫代氨基甲酸酯后,使用三丁基氢化锡及偶氮双异丁腈进行自由基还原,则可以得到R²为氢原子的化合物。

[0130] <药物组合物>

[0131] 本实施方式的药物组合物含有上述式(1)所示的化合物和药学上允许的载体。

[0132] 上述式(1)所示的化合物与类似物M-COPA同样地对各种癌显示细胞增殖抑制作用。因此,本实施方式的药物组合物可以作为用于治疗各种癌的药物组合物使用。需要说明的是,“治疗”除了包括使疾病的症状消失或减轻以外,还包括抑制症状的进展程度。

[0133] 特别地,上述式(1)所示的化合物与类似物M-COPA同样能够通过抑制受体型酪氨酸激酶(KIT、FLT3、FGFR3、EGFR、MET等)在内质网-高尔基体间的输送而抑制向高尔基体或细胞膜的移动等。因此,本实施方式的药物组合物对于下述癌等的治疗也有效:具有KIT活化变异的癌(例如消化道间质瘤、肥大细胞白血病、急性髓系白血病);高表达FLT3、FGFR3、EGFR、MET等的酪氨酸激酶受体高表达癌(例如急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、肺腺癌、胃癌等);酪氨酸激酶受体抑制剂抗性癌(例如伊马替尼抗性急性髓系白血病、伊马替尼抗性消化道间质瘤、多发性骨髓瘤、吉非替尼抗性及奥西替尼抗性非小细胞肺腺癌)。

[0134] 作为药学上允许的载体,可列举作为制剂材料惯用的有机或无机的载体。该载体在固体制剂中可以作为赋形剂、润滑剂、结合剂、崩解剂等来配合,在液状制剂中,可以作为溶剂、溶解助剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂等来配合。另外,药物组合物可以含有防腐剂、抗氧化剂、着色剂等制剂添加物。

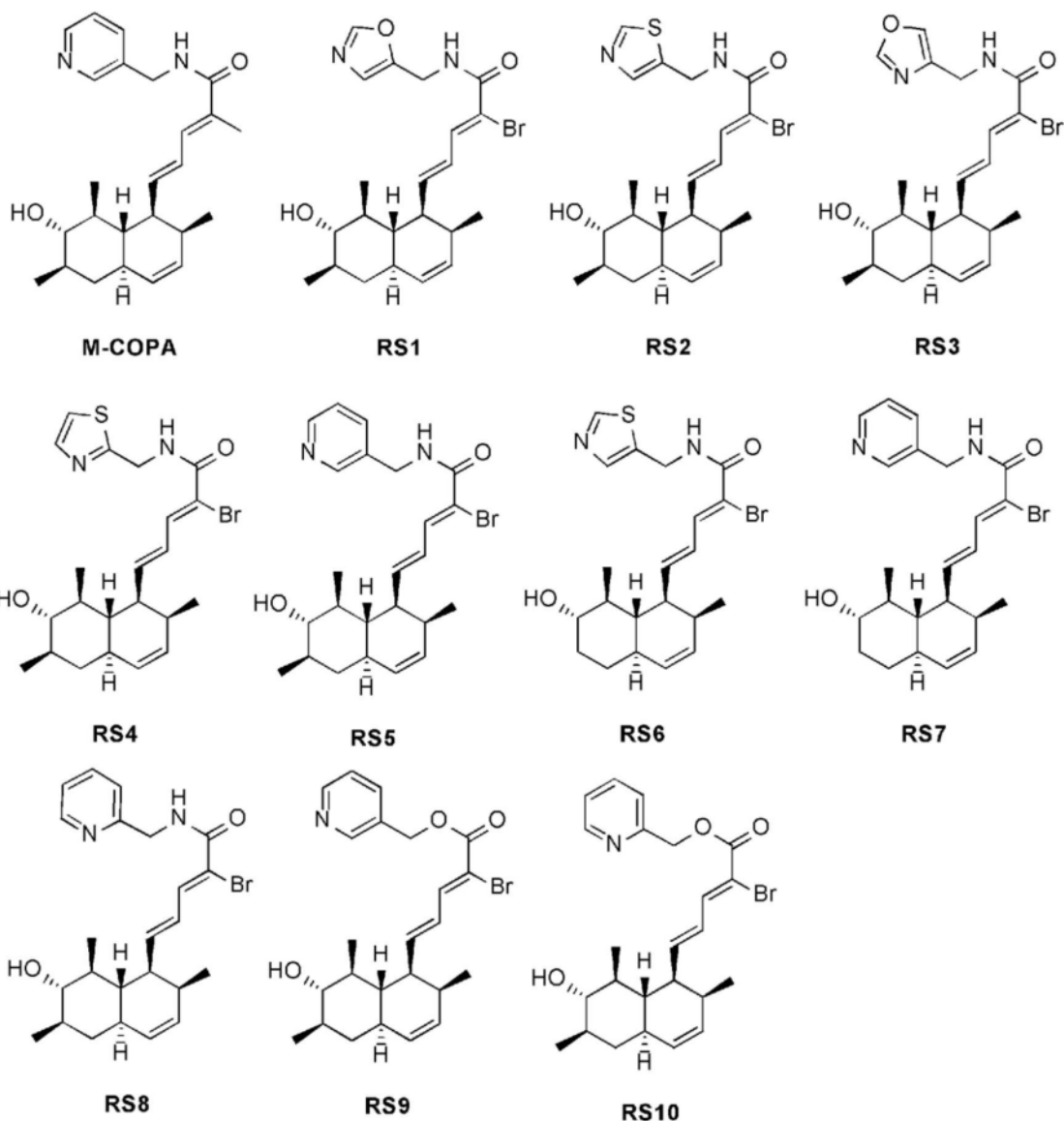
[0135] 药物组合物的剂形没有特别限制。作为药物组合物的剂形,可列举片剂、胶囊剂、乳剂、悬浮剂等经口剂;注射剂、点滴剂、外用剂等非经口剂;等。

[0136] 药物组合物的给予量可以根据给予对象、给予途径、对象疾病、症状等适宜决定。

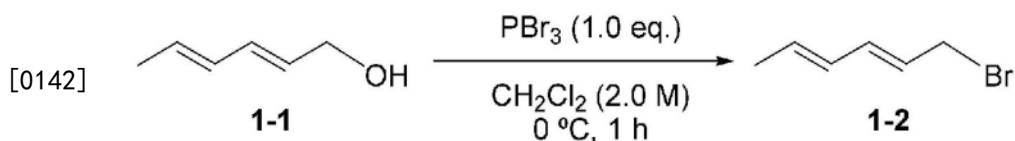
[0137] 实施例

[0138] 以下说明本发明的实施例,但是本发明的范围不受这些实施例限定。

[0139] 以下的实施例中,制造作为上述式(1)所示的化合物的下述化合物RS1~RS10。另外,为了比较,还准备了M-COPA。

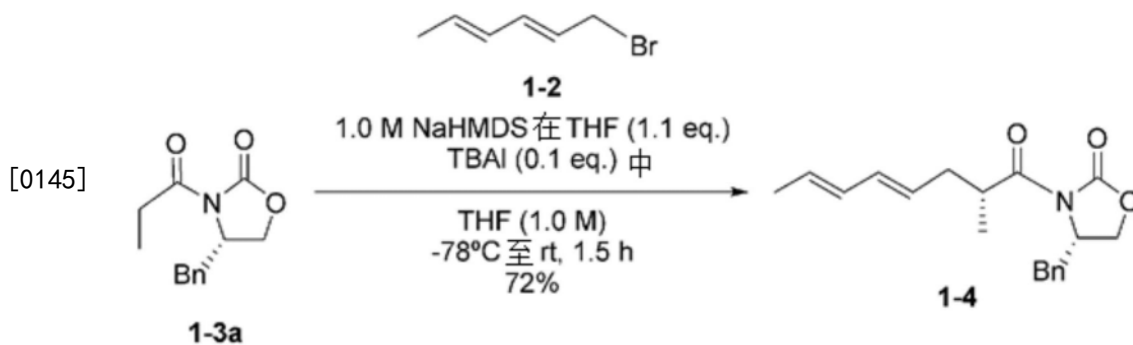


[0141] <合成例1: (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-5"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS1)的合成>



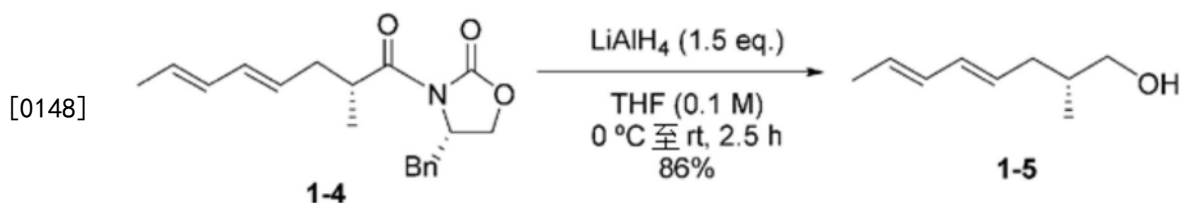
[0143] [(2E,4E)-1-溴己-2,4-二烯(化合物1-2)的制备]

[0144] 对于包含2,4-己二烯-1-醇(10.0g,102mmol)的二氯甲烷溶液(51mL),在0°C下滴加三溴化磷(9.7mL,102mmol),搅拌1小时。在0°C下向反应体系中加入水而进行稀释后,从反应混合液中分取有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。使用预先进行了冷却的二氧化硅凝胶,进行基于凝胶过滤(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=10/1、使用事先冷却到0°C的展开溶剂)的粗纯化。进行过滤及减压浓缩,得到化合物1-2的粗产物。该粗产物不进行纯化而直接用于接下来的反应中。



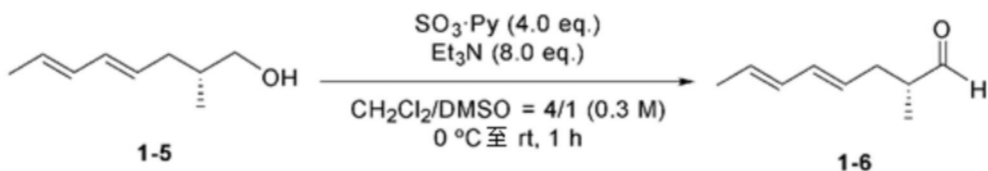
[0146] [不对称烷基化]

[0147] 对于包含(S)-4-苄基-3-丙酰基噁唑啉-2-酮(化合物1-3a) (9.0g, 38.7mmol) 的四氢呋喃溶液 (39mL), 在-78°C下滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基钠的四氢呋喃溶液 (1.0M, 43mL, 43.0mmol)。将反应混合液搅拌15分钟后, 加入(2E, 4E)-1-溴己-2, 4-二烯(化合物1-2) (12.5g, 77.4mmol) 和四丁基碘化铵 (1.48g, 4.0mmol), 升温至室温并搅拌1.5小时。在0°C下向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液而使反应停止, 加入乙酸乙酯, 分取有机层后, 用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 进行过滤及减压浓缩, 得到粗产物。将得到的粗产物用柱色谱(展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯=7/1) 纯化, 得到(S)-4-苄基-3-((R, 4'E, 6'E)-2'-甲基辛-4', 6'-二烯酰基)噁唑啉-2-酮(化合物1-4) (8.8g, 72%)。

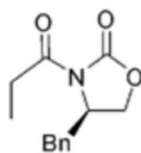


[0149] [还原]

[0150] 对于包含氢化铝锂 (3.4g, 89.6mmol) 的四氢呋喃溶液 (133mL), 在0°C下滴加(S)-4-苄基-3-((R, 4'E, 6'E)-2'-甲基辛-4', 6'-二烯酰基)噁唑啉-2-酮(化合物1-4) (18.7g, 59.7mmol) 的四氢呋喃溶液 (66mL), 将反应混合液在室温下搅拌2.5小时。在0°C下向反应体系中加入甲醇及1.0M盐酸而使反应停止, 加入乙酸乙酯, 分取有机层后, 用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 进行过滤及减压浓缩, 得到粗产物。将得到的粗产物用柱色谱(展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯=5/1) 纯化, 得到(R, 4E, 6E)-2-甲基辛-4, 6-二烯-1-醇(化合物1-5) (7.2g, 86%)。

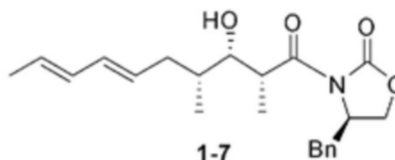


[0151]



1.0 M $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ 在 CH_2Cl_2 (1.0 eq.)
 Et_3N (1.0 eq.) 中

CH_2Cl_2 (0.3 M)
 -78 至 0°C , 1 h
 80%



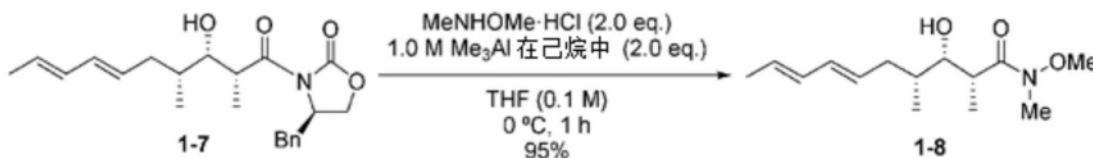
[0152] [氧化]

[0153] 对于包含(R,4E,6E)-2-甲基辛-4,6-二烯-1-醇(化合物1-5)(6.9g,49.3mmol)的二氯甲烷溶液(131mL),在室温下加入二甲基亚砷(32.8mL,462mmol)和三乙胺(54.6mL,394mmol)。使反应混合液达到 0°C 后,加入三氧化硫-吡啶络合物(31.4g,197mmol),在室温下将反应混合物搅拌1小时。将包含化合物1-6的粗产物的反应混合液不进行纯化而直接用于接下来的反应中。

[0154] [使用埃文斯不对称辅基的向山羟醛反应]

[0155] 对于包含(R)-4-苄基-3-丙酰基噁唑啉-2-酮(化合物1-3b)(11.5g,49.3mmol)的二氯甲烷溶液(164mL),在 0°C 下加入三氟甲磺酸二丁基硼的二氯甲烷溶液(49.3mL,49.3mmol)和三乙胺(6.8mL,49.3mmol),搅拌10分钟。使反应混合液达到 -78°C 后,将包含化合物1-6的粗产物的反应混合液用管加入,搅拌30分钟,升温到 0°C ,进一步搅拌1小时。在 0°C 下向反应体系中加入磷酸缓冲溶液(pH7)而使反应停止,加入二氯甲烷,分取有机层后,用二氯甲烷对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用柱色谱(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=10/1 \rightarrow 3/1)纯化,得到(R)-4-苄基-3-((2'R,3'S,4'R,6'E,8'E)-3'-羟基-2',4'-二甲基癸-6',8'-二烯酰基)噁唑啉-2-酮(化合物1-7)(14.6g,两工序收率80%)。

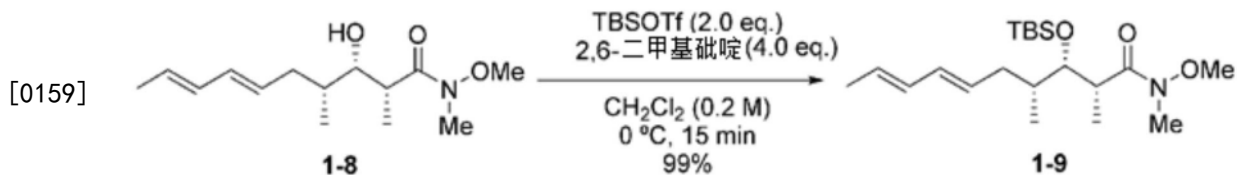
[0156]



[0157] [向温勒伯酰胺的转化]

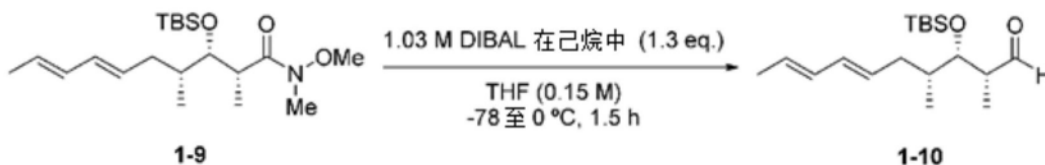
[0158] 对于N,0-二甲基羟胺盐酸盐(6.83g,70.0mmol)的四氢呋喃溶液(230mL),在 0°C 下加入三甲基铝的正己烷溶液(1.0M,70mL,70.0mmol),将反应液在 0°C 下搅拌15分钟后,升温至室温并搅拌15分钟。在 0°C 下向反应混合液中加入(R)-4-苄基-3-((2'R,3'S,4'R,6'E,8'E)-3'-羟基-2',4'-二甲基癸-6',8'-二烯酰基)噁唑啉-2-酮(化合物1-7)(13.0g,35.0mmol)的四氢呋喃溶液(120mL),搅拌15分钟。在 0°C 下向反应体系中加入饱和酒石酸钾钾水溶液而使反应停止,加入乙酸乙酯,分取有机层后,用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有

机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用柱色谱(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=3/1→1/1)纯化,得到(2R,3S,4R,6E,8E)-3-羟基-N-甲氧基-N,2,4-三甲基癸-6,8-二烯酰胺(化合物1-8)(8.5g,95%)。

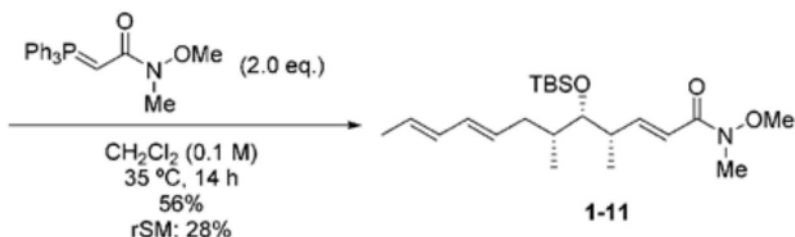


[0160] [羟基保护]

[0161] 对于包含(2R,3S,4R,6E,8E)-3-羟基-N-甲氧基-N,2,4-三甲基癸-6,8-二烯酰胺(化合物1-8)(8.63g,33.8mmol)的二氯甲烷溶液(170mL),在0°C下加入2,6-二甲吡啶(15.8mL,135mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(15.5mL,67.6mmol),将反应混合液在0°C下搅拌15分钟。在0°C下向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液而使反应停止,加入二氯甲烷,分取有机层后,用二氯甲烷对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用柱色谱(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=20/1→5/1)纯化,得到(2R,3S,4R,6E,8E)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲氧基-N,2,4-三甲基癸-6,8-二烯酰胺(化合物1-9)(12.4g,99%)。



[0162]



[0163] [还原]

[0164] 对于包含(2R,3S,4R,6E,8E)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲氧基-N,2,4-三甲基癸-6,8-二烯酰胺(化合物1-9)(211mg,0.570mmol)的四氢呋喃溶液(5.7mL),在-78°C下加入二异丁基铝的正己烷溶液(1.03M,0.72mL,0.74mmol),升温到0°C并搅拌1.5小时。在0°C下向反应体系中加入甲醇及饱和酒石酸钠钾水溶液而使反应停止,加入乙酸乙酯,分取有机层后,用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到化合物1-10的粗产物。该粗产物不进行纯化而直接用于接下来的反应中。

[0165] [维蒂希反应]

[0166] 对于包含化合物1-10的粗产物的二氯甲烷溶液(5.7mL),在室温下加入N-甲氧基-N-甲基2-(三苯基-λ⁵-磷亚基)乙酰胺(414mg,1.140mmol),升温到35°C并搅拌16小时。将反应混合液减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用柱色谱(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到(2E,4S,5S,6R,8E,10E)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲氧基-N,4,6-三甲基十二-2,8,10-三烯酰胺(化合物1-11)(132mg,两工序收率56%)。此时,回收了

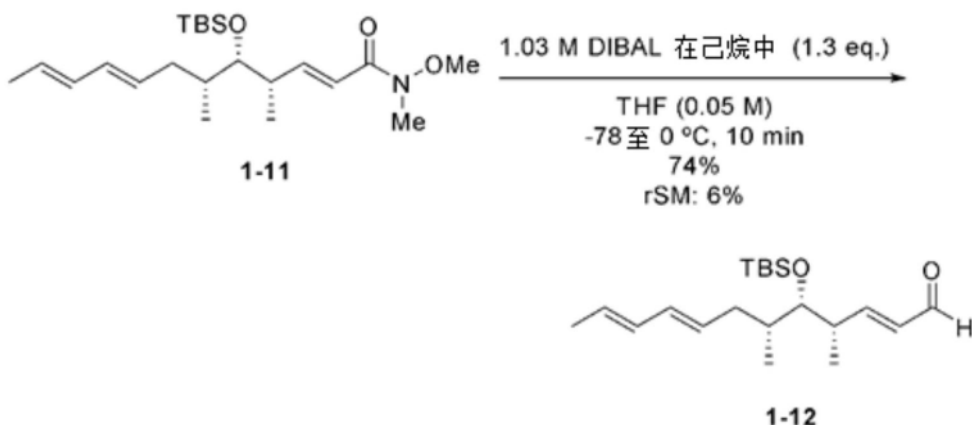
59.4mg (28%) 化合物1-10。化合物1-10及化合物1-11的物性值如下。

[0167] (2R,3S,4R,6E,8E)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,4-二甲基癸-6,8-二烯醛(化合物1-10):

[0168] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.81 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H, CHO), 6.07-5.93 (m, 2H, H-7, H-8), 6.07-5.93 (m, 1H, H-9), 5.50-5.40 (m, 1H, H-6), 4.00 (dd, $J=4.8, 4.0\text{Hz}$, 1H, H-3), 2.58-2.47 (m, 1H, H-2), 2.27-2.16 (m, 1H, H-5), 1.94-1.83 (m, 1H, H-5), 1.07 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, 2-Me), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.84 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, 4-Me), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS).

[0169] (2E,4S,5S,6R,8E,10E)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲氧基-N,4,6-三甲基十二-2,8,10-三烯酰胺(化合物1-11):

[0170] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 6.94 (dd, $J=15.6, 8.8\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.34 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H, H-2), 6.04-5.90 (m, 2H, H-9, H-10), 5.61-5.50 (m, 1H, H-11), 5.50-5.40 (m, 1H, H-8), 3.67 (s, 3H, NMe), 3.50 (dd, $J=6.4, 3.2\text{Hz}$, 1H, H-5), 3.22 (s, 3H, OMe), 2.61-2.47 (m, 1H, H-4), 1.94-1.84 (m, 1H, H-7), 1.71 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, H-12), 1.66-1.56 (m, 1H, H-6), 1.05 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 3H, 4-Me), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.81 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, 6-Me), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS).



[0171]

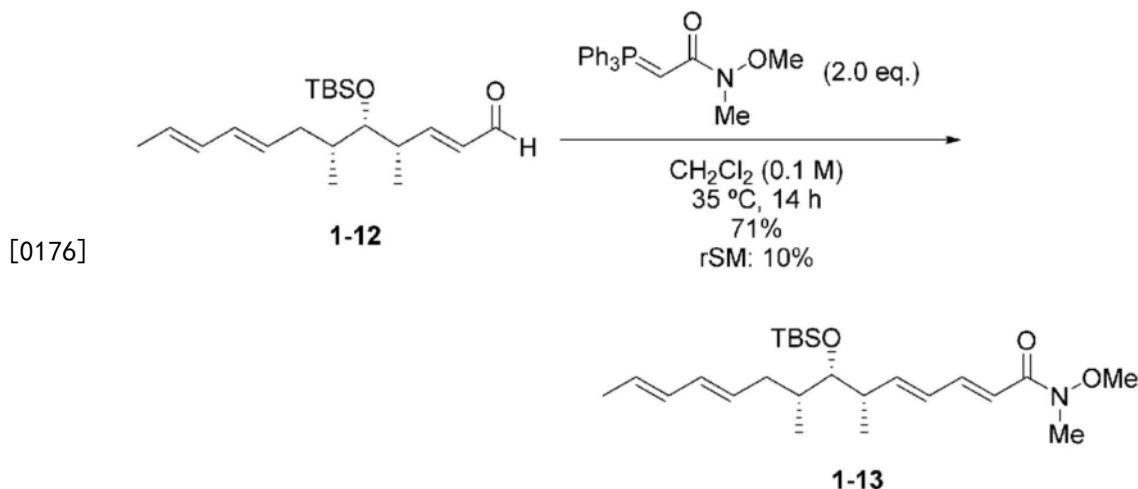
[0172] [还原]

[0173] 对于包含(2E,4S,5S,6R,8E,10E)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲氧基-N,4,6-三甲基十二-2,8,10-三烯酰胺(化合物1-11) (132mg, 0.332mmol) 的四氢呋喃溶液(6.6mL), 在-78°C下加入二异丁基氢化铝的正己烷溶液(1.03M, 0.42mL, 0.43mmol), 升温到0°C并搅拌10分钟。在0°C下向反应体系中加入甲醇及饱和酒石酸钠钾水溶液而使反应停止, 加入乙酸乙酯, 分取有机层后, 用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 进行过滤及减压浓缩, 得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得到(2E,4S,5S,6R,8E,10E)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4,6-二甲基十二-2,8,10-三烯醛(化合物1-12) (82.8mg, 74%)。此时, 回收了7.5mg (6%) 化合物1-11。化合物1-12的物性值如下。

[0174] (2E,4S,5S,6R,8E,10E)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4,6-二甲基十二-2,8,10-三烯醛(化合物1-12):

[0175] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, CHO), 6.94 (dd, $J=16.0, 6.8\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.08 (ddd, $J=16.0, 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H, H-2), 6.03-5.93 (m, 2H, H-9, H-10), 5.64-5.52 (m, 1H, H-11), 5.49-5.40 (m, 1H, H-8), 3.63 (dd, $J=6.0, 2.8\text{Hz}$, 1H, H-5), 2.66 (dq, $J=6.8,$

6.8, 6.4Hz, 1H, H-4), 2.17-2.08 (m, 1H, H-7), 1.97-1.85 (m, 1H, H-7), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-12), 1.64-1.55 (m, 1H, H-6), 1.09 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 4-Me), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.79 (d, $J=7.6$ Hz, 3H, 4-Me), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS).

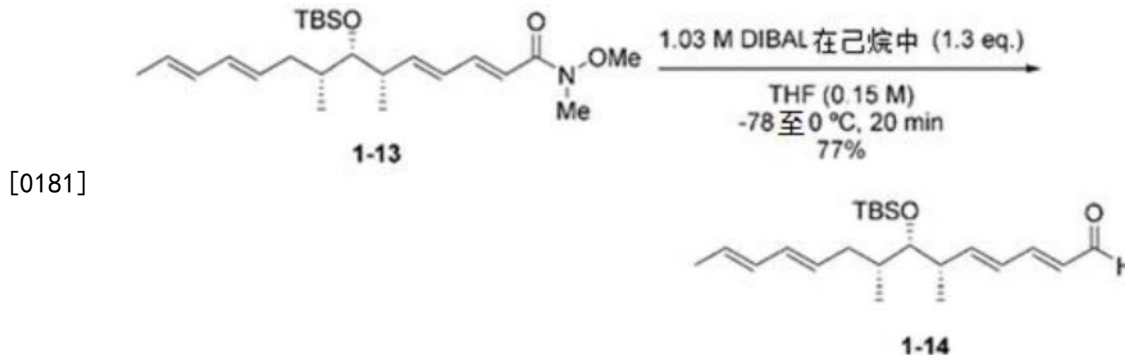


[0177] [维蒂希反应]

[0178] 对于包含 (2E, 4S, 5S, 6R, 8E, 10E) -5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4,6-二甲基十二-2,8,10-三烯醛(化合物1-12)的二氯甲烷溶液(2.5mL),在室温下加入N-甲氧基-N-甲基2-(三苯基- λ^5 -磷亚基)乙酰胺(179mg, 0.492mmol),升温到35°C并搅拌16小时。将反应混合液减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到(2E, 4E, 6S, 7S, 8R, 10E, 12E) -7-(叔丁基二甲基硅氧基)-N-甲氧基-N,6,8-三甲基十四-2,4,10,12-四烯酰胺(化合物1-13) (73.5mg, 71%)。此时,回收了59.4mg (10%) 化合物1-12。化合物1-13的物性值如下。

[0179] (2E, 4E, 6S, 7S, 8R, 10E, 12E) -7-(叔丁基二甲基硅氧基)-N-甲氧基-N,6,8-三甲基十四-2,4,10,12-四烯酰胺(化合物1-13):

[0180] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, $J=15.6, 10.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.22-6.06 (m, 2H, H-4, H-5), 6.06-5.90 (m, 2H, H-11, H-12), 5.62-5.51 (m, 1H, H-11), 5.49-5.40 (m, 1H, H-10), 3.70 (s, 3H, NMe), 3.46 (dd, $J=6.4, 3.2$ Hz, 1H, H-7), 3.24 (s, 3H, OMe), 2.53-2.40 (m, 1H, H-6), 2.30-2.18 (m, 1H, H-9), 1.94-1.82 (m, 1H, H-9), 1.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, H-14), 1.63-1.58 (m, 1H, H-8), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 6-Me), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.80 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, 8-Me), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS).

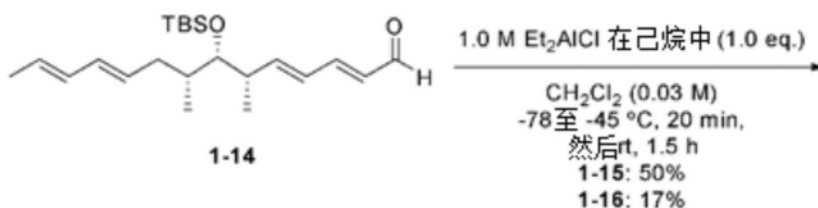


[0182] [还原]

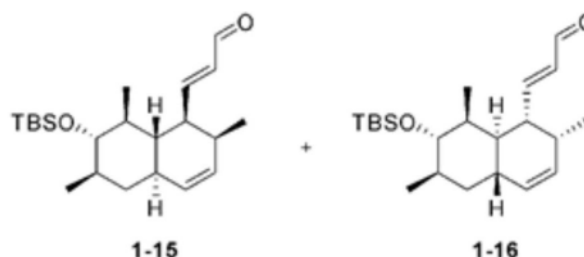
[0183] 对于包含(2E,4E,6S,7S,8R,10E,12E)-7-(叔丁基二甲基硅氧基)-N-甲氧基-N,6,8-三甲基十二-2,4,10,12-四烯酰胺(化合物1-13)(73.5mg,0.174mmol)的四氢呋喃溶液(1.7mL),在-78℃下加入二异丁基氢化铝的正己烷溶液(1.03M,0.22mL,0.23mmol),升温到0℃并搅拌20分钟。在0℃下向反应体系中加入甲醇及饱和酒石酸钠钾水溶液而使反应停止,加入乙酸乙酯,分取有机层后,用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到(2E,4E,6S,7S,8R,10E,12E)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6,8-二甲基十四-2,4,10,12-四烯醛(化合物1-14)(82.8mg,74%)。化合物1-14的物性值如下。

[0184] (2E,4E,6S,7S,8R,10E,12E)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6,8-二甲基十四-2,4,10,12-四烯醛(化合物1-14):

[0185] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CHO), 7.08 (dd, $J=15.2, 9.6\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.34-6.24 (m, 2H, H-4, H-6), 6.09 (dd, $J=15.2, 8.4$, 1H, H-2), 6.04-5.94 (m, 2H, H-11, H-12), 5.64-5.52 (m, 1H, H-13), 5.52-5.40 (m, 1H, H-10), 3.51 (dd, $J=6.0, 3.2\text{Hz}$, 1H, H-7), 2.58-2.50 (m, 1H, H-6), 2.18-2.08 (m, 1H, H-9), 1.96-1.86 (m, 1H, H-9), 1.73 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, H-14), 1.69-1.56 (m, 1H, H-8), 1.06 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, 6-Me), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.82 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 3H, 8-Me), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS).



[0186]



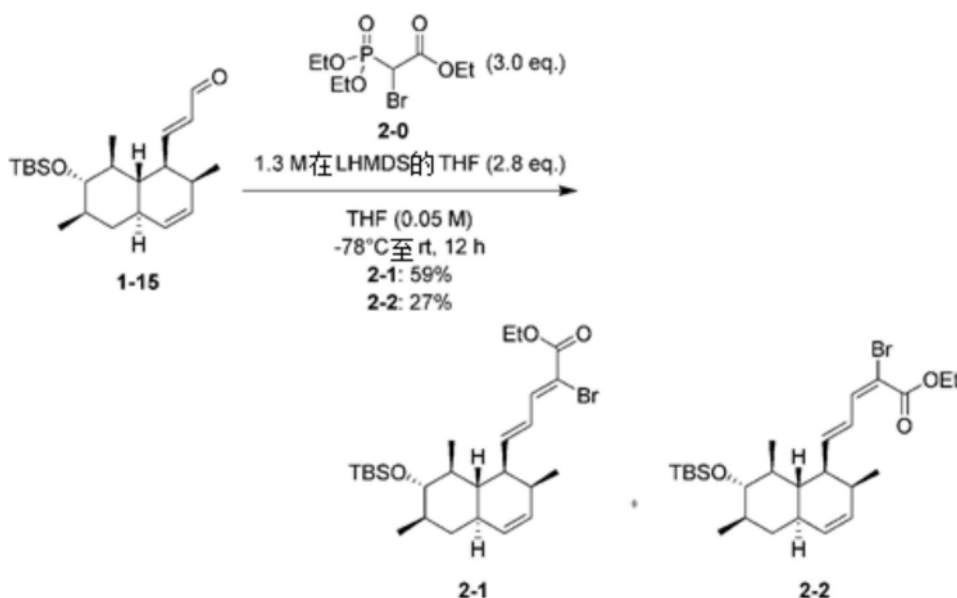
[0187] [分子内狄尔斯-阿尔德反应]

[0188] 对于包含(2E,4E,6S,7S,8R,10E,12E)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6,8-二甲基十四-2,4,10,12-四烯醛(化合物1-14)(21.2mg,0.0585mmol)的二氯甲烷溶液(2.0mL),在-78℃下加入二乙基氯化铝的正己烷溶液(1.0M,0.06mL,0.06mmol)。将反应体系升温到-45℃并搅拌20分钟后,升温至室温并搅拌1.5小时。在0℃下向反应体系中加入甲醇及饱和酒石酸钠钾水溶液而使反应停止,加入二氯甲烷,分取有机层后,用二氯甲烷对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂:己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到(E)-3-((1' S,2' S,4' aR,6' R,7' S,8' S,8' aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)丙烯醛(化合物1-15)(10.5mg,50%)、及(E)-3-((1' R,2' R,4' aS,6' R,7' S,8' S,8' aR)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-

1', 2', 4', 5', 6', 7', 8', 8' a-八氢萘-1'-基) 丙烯醛 (化合物1-16) (3.7mg, 17%)。化合物1-15的物性值如下。

[0189] (E)-3-((1' S, 2' S, 4' aR, 6' R, 7' S, 8' S, 8' aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4', 5', 6', 7', 8', 8' a-八氢萘-1'-基) 丙烯醛 (化合物1-15) :

[0190] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 9.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, CHO), 6.82 (dd, $J=15.6, 10.8\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.04 (dd, $J=15.6, 8.0\text{Hz}$, 1H, H-2), 5.64-5.52 (m, 2H, H-3', H-4'), 2.86 (dd, $J=9.6, 9.6\text{Hz}$, 1H, H-7), 2.63 (ddd, $J=10.4, 7.6, 6.0\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.38-2.22 (m, 1H, H-2'), 1.92-1.83 (m, 1H, H-4' a), 1.80 (ddd, $J=13.2, 7.2, 3.6\text{Hz}$, 1H, H-5'), 1.64-1.48 (m, 3H, H-5', H-6', H-8'), 1.48-1.36 (m, 1H, 8' a-H), 0.98 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 0.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H, 6'-Me), 0.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H, 8'-Me), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS) .

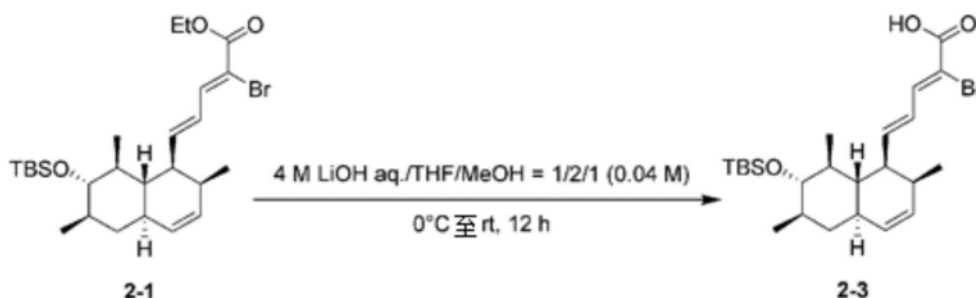


[0192] [霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应]

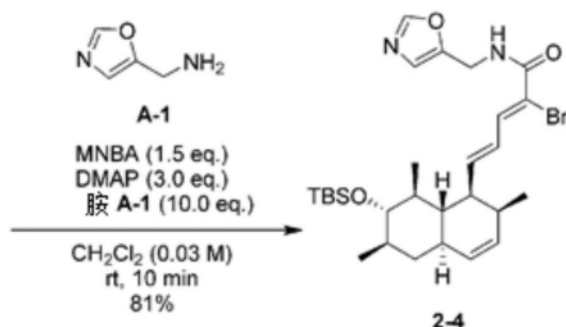
[0193] 对于包含二乙基膦酰基溴乙酸乙酯 (化合物2-0) (26.3mg, 0.0869mmol) 的四氢呋喃溶液 (0.7mL), 在 -78°C 下滴加双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂的四氢呋喃溶液 (1.0M, 0.08mL, 0.946mmol)。将反应混合液在 -78°C 下搅拌30分钟后, 加入包含化合物1-15 (10.5mg, 0.0290mmol) 的四氢呋喃溶液 (0.3mL), 升温至室温并搅拌10分钟。在 0°C 下向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液而使反应停止, 加入乙酸乙酯, 分取有机层后, 用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 进行过滤及减压浓缩, 得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱 (展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯=4/1) 纯化, 得到 (2Z, 4E)-2-溴-5-((1' S, 2' S, 4' aR, 6' R, 7' S, 8' S, 8' aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4', 5', 6', 7', 8', 8' a-八氢萘-1'-基) 戊-2, 4-二烯酸乙酯 (化合物2-1) (8.8mg, 两工序收率59%) 及 (2E, 4E)-2-溴-5-((1' S, 2' S, 4' aR, 6' R, 7' S, 8' S, 8' aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4', 5', 6', 7', 8', 8' a-八氢萘-1'-基) 戊-2, 4-二烯酸乙酯 (化合物2-2) (4.0mg, 两工序收率27%)。化合物2-1的物性值如下。

[0194] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)戊-2,4-二烯酸乙酯(化合物2-1):

[0195] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.47-6.30 (m, 2H, H-4, H-5), 5.58 (ddd, $J=9.5, 3.0, 2.5\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.49 (ddd, $J=9.5, 2.0, 2.0\text{Hz}$, 1H, H-3'), 4.29 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H, OEt), 2.86 (dd, $J=9.5, 9.5\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.54 (ddd, $J=9.0, 9.0, 5.0\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.30-2.18 (m, 1H, H-2'), 1.91-1.82 (m, 1H, H-4' a), 1.76 (ddd, $J=13.0, 3.5, 3.5\text{Hz}$, 1H, H-5'), 1.60-1.49 (m, 3H, H-5', H-6', H-8'), 1.46-1.36 (m, 1H, H-8' a), 1.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, OEt), 1.00 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 0.98 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 8'-Me), 0.96 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 6'-Me), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS).



[0196]



[0197] [水解]

[0198] 对于包含(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)戊-2,4-二烯酸乙酯(化合物2-1) (84.7mg, 0.166mmol)的甲醇(1.0mL)与四氢呋喃(2.0mL)的混合溶液,在0°C下加入4.0M氢氧化锂水溶液(1.0mL, 4.00mmol),升温至室温并搅拌12小时。在0°C下向反应体系中加入1.0M盐酸而使反应停止,加入乙酸乙酯,分取有机层后,用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到化合物2-3的粗产物。该粗产物不进行纯化而直接用于接下来的反应中。

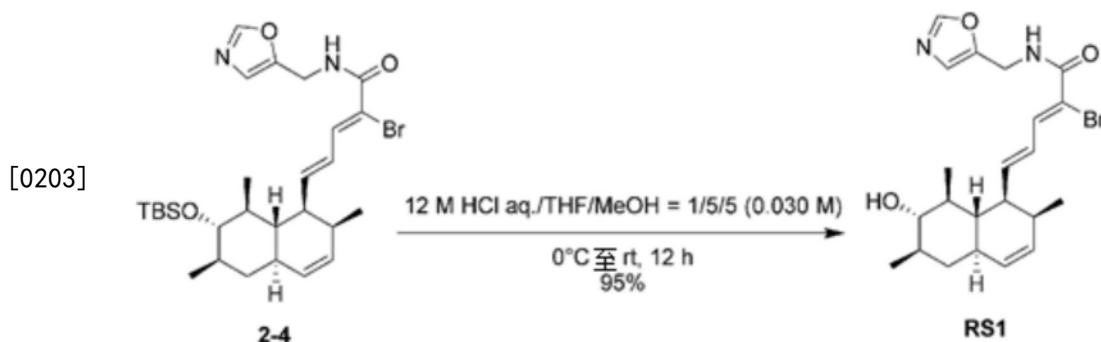
[0199] [酰胺化]

[0200] 对于包含化合物2-3的粗产物的二氯甲烷溶液(5.5mL),在室温下加入2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(85.5mg, 0.248mmol)和4-二甲基氨基吡啶(60.7mg, 0.497mmol)。将反应混合液搅拌10分钟后,加入5-氨基甲基-1,3-噁唑(胺A-1) (162.4mg, 1.66mmol),在室温下搅拌10分钟。在0°C下向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液而使反应停止,加入二氯甲烷,分取有机层后,用二氯甲烷对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂:氯仿/甲醇=20/1)纯化,得

到(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-5"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物2-4)(75.6mg,两工序收率81%)。化合物2-1的物性值如下。

[0201] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-5"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物2-4):

[0202] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.85(s, 1H, H-2"), 7.77(d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.04(s, 1H, H-4"), 6.94(brt, $J=5.5\text{Hz}$, 1H, NH), 6.36(dd, $J=15.0, 10.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.28(dd, $J=15.0, 10.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.57(ddd, $J=9.5, 4.0, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.47(ddd, $J=9.5, 2.0, 2.0\text{Hz}$, 1H, H-3'), 4.60(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H, CH_2Ar), 2.85(dd, $J=9.5, 9.5\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.51(ddd, $J=10.0, 8.5, 6.0\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.27-2.17(m, 1H, H-2'), 1.91-1.78(m, 1H, H-4'a), 1.88-1.71(m, 2H, H-6', H-8'), 1.58-1.47(m, 1H, H-5'), 1.44-1.30(m, 1H, H-8'a), 0.98(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 0.97(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 8'-Me), 0.94(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 6'-Me), 0.89(s, 9H, TBS), 0.06(s, 6H, TBS).



[0204] [脱保护]

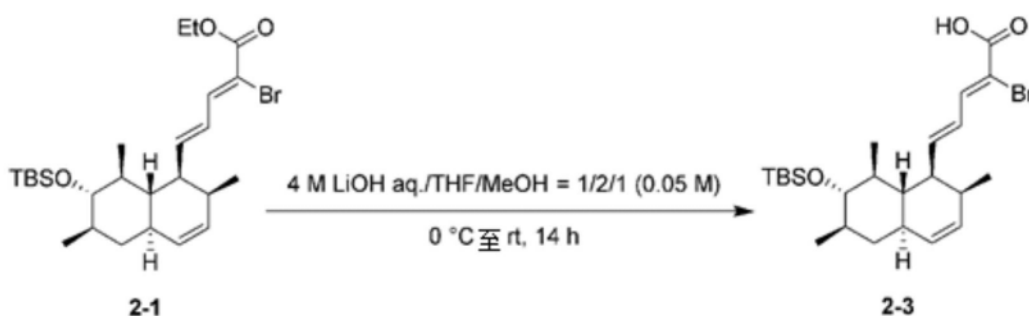
[0205] 对于包含(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-5"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物2-4)(75.6mg,0.134mmol)的甲醇(2.0mL)与四氢呋喃(2.0mL)的混合溶液,在0°C下加入12M盐酸(0.40mL,4.80mmol),升温至室温并搅拌12小时。在0°C下向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液而使反应停止,加入乙酸乙酯,分取有机层后,用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂:氯仿/甲醇=20/1)纯化,得到(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-5"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS1)(57.3mg,95%)。化合物RS1的物性值如下。

[0206] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-5"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS1):

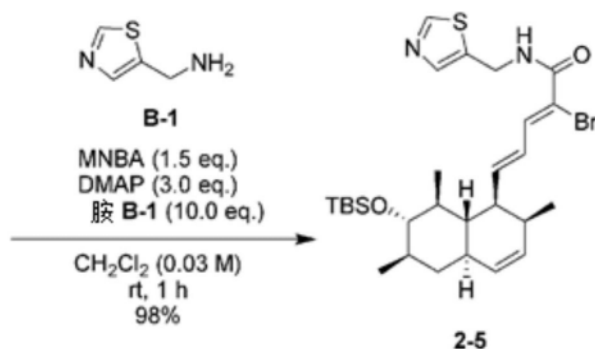
[0207] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.85(s, 1H, H-2"), 7.78(d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.04(s, 1H, H-4"), 6.95(brt, $J=5.5\text{Hz}$, 1H, NH), 6.41(dd, $J=15.0, 10.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.30(dd, $J=15.0, 10.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.58(ddd, $J=9.5, 4.0, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.45(ddd, $J=9.5, 2.0,$

2.0Hz, 1H, H-3'), 4.61 (d, J=5.5Hz, 2H, CH₂Ar), 2.73 (dd, J=9.5, 9.5Hz, 1H, H-7'), 2.54 (ddd, J=10.0, 10.0, 5.0Hz, 1H, H-1'), 2.27-2.17 (m, 1H, H-2'), 1.92-1.82 (m, 1H, H-4' a), 1.80-1.71 (m, 2H, H-5'), 1.76-1.64 (m, 2H, H-6', H-8'), 1.54-1.44 (m, 1H, H-5'), 1.36-1.22 (m, 1H, H-8' a), 1.07 (d, J=6.5Hz, 3H, 2'-Me), 1.04 (d, J=7.0Hz, 3H, 8'-Me), 0.95 (d, J=6.5Hz, 3H, 6'-Me).

[0208] <合成例2: (2Z, 4E)-2-溴-5-((1'S, 2'S, 4'aR, 6'R, 7'S, 8'S, 8'aS)-7'-羟基-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4'a, 5', 6', 7', 8', 8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5''-基甲基)戊-2, 4-二烯酰胺(化合物RS2)的合成>



[0209]



[0210] [水解]

[0211] 对于包含(2Z, 4E)-2-溴-5-((1'S, 2'S, 4'aR, 6'R, 7'S, 8'S, 8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4'a, 5', 6', 7', 8', 8'a-八氢萘-1'-基)戊-2, 4-二烯酸乙酯(化合物2-1) (45.7mg, 0.089mmol)的甲醇(0.45mL)与四氢呋喃(0.90mL)的混合溶液, 在0℃下加入4.0M氢氧化锂水溶液(0.45mL, 1.80mmol), 升温至室温并搅拌14小时。在0℃下向反应体系中加入1.0M盐酸而使反应停止, 加入乙酸乙酯, 分取有机层后, 用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 进行过滤及减压浓缩, 得到化合物2-3的粗产物。该粗产物不进行纯化而直接用于接下来的反应中。

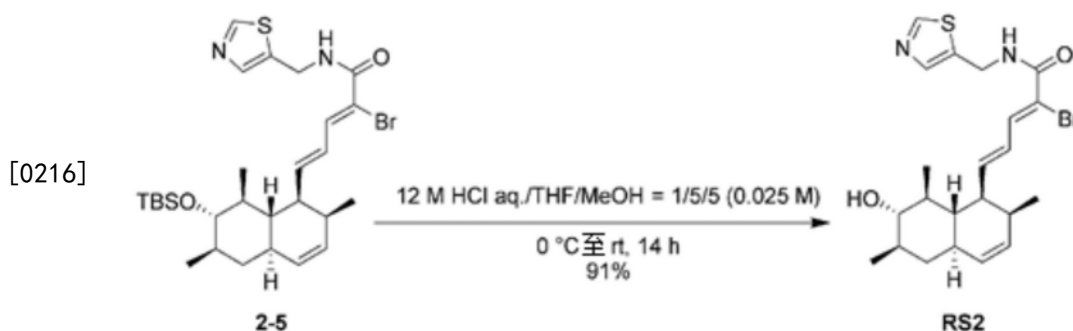
[0212] [酰胺化]

[0213] 对于包含化合物2-3的粗产物的二氯甲烷溶液(3.0mL), 在室温下加入2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(46.1mg, 0.134mmol)和4-二甲基氨基吡啶(32.7mg, 0.268mmol)。将反应混合液搅拌10分钟后, 加入5-氨基甲基-1, 3-噻唑(胺B-1) (102.0mg, 0.893mmol), 在室温下搅拌1小时。在0℃下向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液而使反应停止, 加入二氯甲烷, 分取有机层后, 用二氯甲烷对水层进行萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥后, 进行过滤及减压浓缩, 得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂: 氯仿/甲醇=20/1)纯化, 得到(2Z, 4E)-2-溴-5-((1'S, 2'S, 4'aR, 6'R, 7'S, 8'S, 8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧

基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物2-5)(50.6mg,两工序收率98%)。化合物2-5的物性值如下。

[0214] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物2-5):

[0215] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.80 (s, 1H, H-2''), 7.84 (s, 1H, H-4''), 7.78 (d, J=10.5Hz, 1H, H-3), 7.05 (brt, J=5.5Hz, 1H, NH), 6.38 (dd, J=15.0, 10.5Hz, 1H, H-4), 6.28 (dd, J=15.0, 10.0Hz, 1H, H-5), 5.60-5.54 (m, 1H, H-4'), 5.50-5.45 (m, 1H, H-3'), 4.75 (d, J=5.5Hz, 2H, CH_2Ar), 2.86 (dd, J=9.0, 9.0Hz, 1H, H-7'), 2.52 (ddd, J=10.0, 10.0, 5.5Hz, 1H, H-1'), 2.27-2.18 (m, 1H, H-2'), 1.92-1.60 (m, 4H, H-4'a, H-5', H-6', H-8'), 1.60-1.44 (m, 1H, H-5'), 1.44-1.34 (m, 1H, H-8'a), 0.98 (d, J=6.0Hz, 3H, 2'-Me), 0.97 (d, J=6.0Hz, 3H, 8'-Me), 0.96 (d, J=7.0Hz, 3H, 6'-Me), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS) .



[0217] [脱保护]

[0218] 对于包含(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物2-5)(50.6mg,0.087mmol)的甲醇(1.6mL)与四氢呋喃(1.6mL)的混合溶液,在0°C下加入12M盐酸(0.32mL,3.84mmol),升温至室温并搅拌14小时。在0°C下向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液而使反应停止,加入乙酸乙酯,分取有机层后,用乙酸乙酯对水层进行萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥后,进行过滤及减压浓缩,得到粗产物。将得到的粗产物用薄层色谱(展开溶剂:氯仿/甲醇=20/1)纯化,得到(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS2)(37.0mg,91%)。化合物RS2的物性值如下。

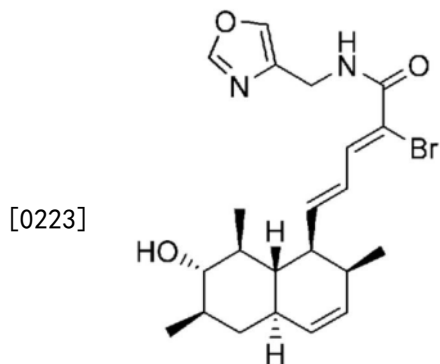
[0219] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS2):

[0220] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.92 (s, 1H, H-2''), 7.91 (s, 1H, H-4''), 7.80 (d, J=10.5Hz, 1H, H-3), 7.14-7.11 (brm, 1H, NH), 6.44 (dd, J=15.5, 10.5Hz, 1H, H-4), 6.31 (dd, J=15.0, 10.0Hz, 1H, H-5), 5.61-5.55 (m, 1H, H-4'), 5.48-5.42 (m, 1H, H-3'), 4.76 (d, J=6.0Hz, 2H, CH_2Ar), 2.74 (dd, J=10.0, 10.0Hz, 1H, H-7'), 2.55 (ddd, J=10.0, 10.0, 5.5Hz, 1H, H-1'), 2.30-2.17 (m, 1H, H-2'), 1.97-1.70 (m, 4H, H-4'a, H-5', H-6', H-8'), 1.56-1.43 (m, 1H, H-5'), 1.37-1.28 (m, 1H, H-8'a), 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H, 2'-Me), 1.05 (d, J=6.0Hz,

3H, 8'-Me), 0.96 (d, J=7.0Hz, 3H, 6'-Me).

[0221] <合成例3: (2Z, 4E)-2-溴-5-((1'S, 2'S, 4'aR, 6'R, 7'S, 8'S, 8'aS)-7'-羟基-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4'a, 5', 6', 7', 8', 8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-4''-基甲基)戊-2, 4-二烯酰胺(化合物RS3)的合成>

[0222] 在化合物2-3的酰胺化时, 代替5-氨基甲基-1, 3-噁唑而使用4-氨基甲基-1, 3-噁唑, 除此以外与合成例1同样地进行, 合成了化合物RS3。化合物RS3的物性值如下。



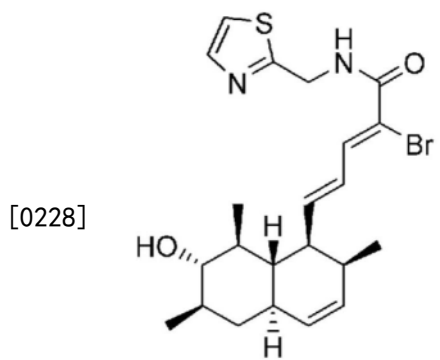
RS3

[0224] (2Z, 4E)-2-溴-5-((1'S, 2'S, 4'aR, 6'R, 7'S, 8'S, 8'aS)-7'-羟基-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4'a, 5', 6', 7', 8', 8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-4''-基甲基)戊-2, 4-二烯酰胺(化合物RS3):

[0225] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H, H-2''), 7.75 (s, 1H, H-3), 7.65 (s, 1H, H-5''), 7.18-7.09 (brm, 1H, NH), 6.44-6.25 (m, 2H, H-4, H-5), 5.62-5.53 (m, 1H, H-3'), 4.47 (d, J=5.0Hz, 2H, CH_2Ar), 2.78-2.68 (m, 1H, H-7'), 2.53 (ddd, J=9.5, 9.5, 5.0Hz, 1H, H-1'), 2.28-2.16 (m, 1H, H-2'), 1.94-1.82 (m, 1H, H-6'), 1.80-1.71 (m, 1H, H-5'), 1.71-1.56 (m, 1H, H-8'), 1.56-1.42 (m, 1H, H-5'), 1.38-1.22 (m, 1H, H-8'a), 1.06 (d, J=6.0Hz, 3H, 2'-Me), 1.04 (d, J=6.0Hz, 3H, 8'-Me), 0.95 (d, J=7.0Hz, 3H, 6'-Me).

[0226] <合成例4: (2Z, 4E)-2-溴-5-((1'S, 2'S, 4'aR, 6'R, 7'S, 8'S, 8'aS)-7'-羟基-2', 6', 8'-三甲基-1', 2', 4'a, 5', 6', 7', 8', 8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噁唑-2''-基甲基)戊-2, 4-二烯酰胺(化合物RS4)的合成>

[0227] 在化合物2-3的酰胺化时, 代替5-氨基甲基-1, 3-噁唑而使用2-氨基甲基-1, 3-噁唑, 除此以外与合成例1同样地进行, 合成了化合物RS4。化合物RS4的物性值如下。



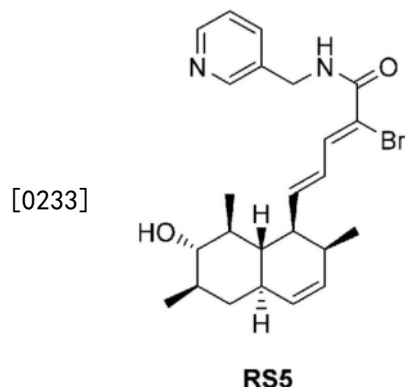
RS4

[0229] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-2"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS4):

[0230] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.72(s, 1H, H-4"), 7.63(s, 1H, H-3), 7.52(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H, H-5"), 6.54-6.36(m, 2H, H-4, H-5), 5.61(ddd, $J=9.2, 4.4, 2.8\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.49(ddd, $J=9.2, 1.6, 1.6\text{Hz}$, 1H, H-3'), 4.77(s, 2H, CH_2Ar), 2.63(dd, $J=9.6, 9.6\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.57(ddd, $J=8.4, 8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.30-2.14(m, 1H, H-2'), 1.95-1.82(m, 1H, H-4'a), 1.77(ddd, $J=13.2, 3.6, 3.6\text{Hz}$, 1H, H-5'), 1.54-1.40(m, 1H, H-6'), 1.37-1.21(m, 3H, H-5', H-8', H-8'a), 1.08(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 1.03(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, 8'-Me), 0.99(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, 6'-Me).

[0231] <合成例5: (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(吡啶-3"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS5)的合成>

[0232] 在化合物2-3的酰胺化时,代替5-氨基甲基-1,3-噁唑而使用3-氨基甲基吡啶,除此以外与1同样地进行,合成了化合物RS5。化合物RS5的物性值如下。

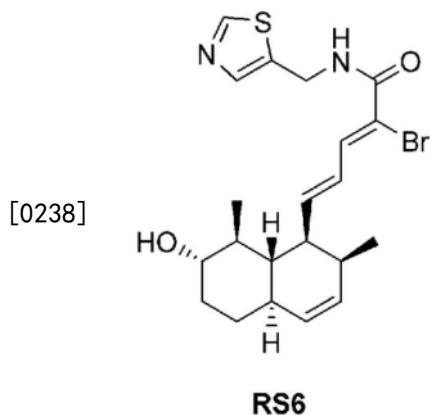


[0234] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(吡啶-3"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS5):

[0235] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, C_6D_6): δ 8.40(s, 1H, H-2"), 8.37(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H, H-6"), 8.08(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.16-7.09(m, 1H, H-4"), 6.59(dd, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$, 1H, H-5"), 6.46(brt, $J=6.5\text{Hz}$, 1H, NH), 6.37(dd, $J=15.5, 10.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.05(dd, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.44(ddd, $J=9.5, 4.0, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.33(ddd, $J=9.5, 2.0, 2.0\text{Hz}$, 1H, H-3'), 3.96(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H, CH_2Ar), 2.35(dd, $J=10.0, 10.0\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.22(ddd, $J=9.5, 9.5, 5.5\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.00-1.90(m, 1H, H-2'), 1.59-1.51(m, 1H, H-4'a), 1.43(ddd, $J=13.0, 3.5, 3.5\text{Hz}$, 1H, H-5'), 1.39-1.19(m, 2H, H-6', H-8'), 1.24-1.12(m, 1H, H-5'), 1.04-0.88(m, 1H, H-8'a), 0.92(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 0.91(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 8'-Me), 0.73(d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 6'-Me).

[0236] <合成例6: (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',8'-二甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5"-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS6)的合成>

[0237] 在氧化及使用埃文斯不对称辅基的向山羟醛反应时,代替化合物1-5而使用(4E,6E)-辛-4,6-二烯-1-醇,除此以外与合成例2同样地进行,合成了化合物RS6。化合物RS6的物性值如下。

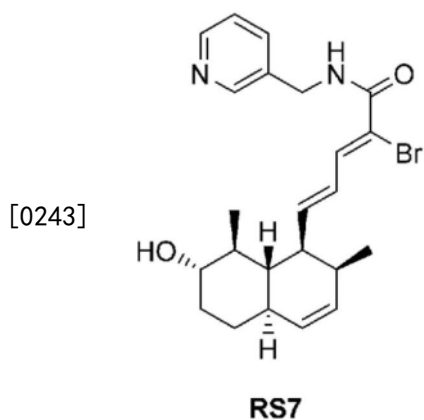


[0239] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',8'-二甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(噻唑-5''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS6):

[0240] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 8.89(s, 1H, H-2''), 7.79(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H, H-4''), 7.59(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H, H-3), 6.53-6.30(m, 2H, H-4, H-5), 5.60(ddd, $J=9.3, 3.6, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.48(ddd, $J=9.3, 1.8, 1.8\text{Hz}$, 1H, H-3'), 4.67(s, 2H, CH_2Ar), 3.08(ddd, $J=10.8, 10.8, 4.5\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.56(ddd, $J=9.3, 9.3, 5.4\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.30-2.12(m, 1H, H-2'), 2.04-1.90(m, 1H, H-4'a), 1.90-1.70(m, 1H, H-5'), 1.48-1.27(m, 1H, H-8'), 1.37-1.12(m, 2H, H-6', H-8'a), 1.15-1.10(m, 1H, H-6'), 1.06(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 0.97(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, 8'-Me).

[0241] <合成例7: (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',8'-二甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(吡啶-3''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物RS7)的合成>

[0242] 在氧化及使用埃文斯不对称辅基的向山羟醛反应时,代替化合物1-5而使用(4E,6E)-辛-4,6-二烯-1-醇,除此以外与合成例5同样地进行,合成了化合物RS7。化合物RS7的物性值如下。



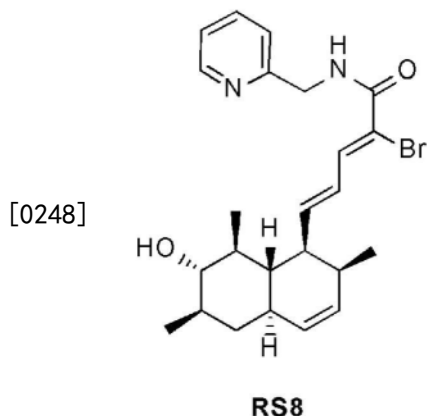
[0244] (2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',8'-二甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)-N-(吡啶-3''-基甲基)戊-2,4-二烯酰胺(化合物

RS7) :

[0245] ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) : δ 8.50 (s, 1H, H-2''), 8.42 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.81-7.74 (m, 1H, H-4''), 7.59 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.40 (dd, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$, 1H, H-5''), 6.49-6.35 (m, 2H, H-4, H-5), 5.60 (ddd, $J=9.0, 4.0, 2.5\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.49 (ddd, $J=9.0, 3.0, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-3'), 4.50 (s, 2H, CH_2Ar), 3.07 (ddd, $J=11.0, 11.0, 5.0\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.70-2.16 (m, 1H, H-2'), 2.05-1.93 (m, 1H, H-4' a), 1.86-1.75 (m, 1H, H-5'), 1.45-1.31 (m, 1H, H-8'), 1.37-1.19 (m, 2H, H-6', H-8' a), 1.26-1.14 (m, 1H, H-6'), 1.06 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 0.97 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 8'-Me) .

[0246] <合成例8: (2Z, 4E) -2-溴-5-((1' S, 2' S, 4' aR, 6' R, 7' S, 8' S, 8' aS) -7' -羟基-2', 6', 8' -三甲基-1', 2', 4' a, 5', 6', 7', 8', 8' a-八氢萘-1' -基) -N-(吡啶-2''-基甲基) 戊-2, 4-二烯酰胺(化合物RS8)的合成>

[0247] 在化合物2-3的酰胺化时, 代替5-氨基甲基-1, 3-噁唑而使用2-氨基甲基吡啶, 除此以外与合成例1同样地进行, 合成了化合物RS8。化合物RS8的物性值如下。



[0249] (2Z, 4E) -2-溴-5-((1' S, 2' S, 4' aR, 6' R, 7' S, 8' S, 8' aS) -7' -羟基-2', 6', 8' -三甲基-1', 2', 4' a, 5', 6', 7', 8', 8' a-八氢萘-1' -基) -N-(吡啶-2''-基甲基) 戊-2, 4-二烯酰胺(化合物RS8) :

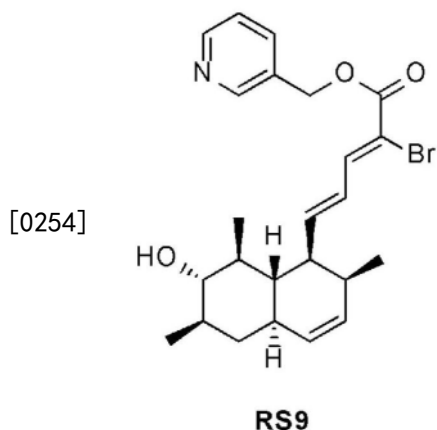
[0250] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) : δ 8.56-8.50 (m, 1H, H-6''), 8.23 (brt, $J=5.2\text{Hz}$, 1H, NH), 7.76 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H, H-4''), 7.75 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.38-7.33 (m, 1H, H-3''), 7.29-7.23 (m, 1H, H-5''), 6.56 (dd, $J=15.2, 10.4\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.41 (dd, $J=15.2, 10.4\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.61 (ddd, $J=9.2, 4.4, 2.8\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.48 (ddd, $J=9.2, 2.0, 2.0\text{Hz}$, 1H, H-5'), 4.60 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H, CH_2Ar), 3.50 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.67-2.57 (m, 1H, H-8'), 2.60 (ddd, $J=10.4, 9.2, 5.2\text{Hz}$, 1H, H-1'), 2.30-2.18 (m, 1H, H-2'), 1.96-1.84 (m, 1H, H-4' a), 1.74 (ddd, $J=13.2, 3.6, 3.6\text{Hz}$, 1H, H-5'), 1.54-1.39 (m, 1H, H-5'), 1.38-1.25 (m, 1H, H-8' a), 1.11 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, 8'-Me), 1.02 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 1.00 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 3H, 6'-Me) .

[0251] HRMS (ESI) : 针对 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Na}$ 计算的 m/z 481.1461 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 发现为481.1444.

[0252] <合成例9: 吡啶-3''-基甲基 (2Z, 4E) -2-溴-5-((1' S, 2' S, 4' aR, 6' R, 7' S, 8' S, 8' aS) -7' -羟基-2', 6', 8' -三甲基-1', 2', 4' a, 5', 6', 7', 8', 8' a-八氢萘-1' -基) 戊-2, 4-二烯酸酯(化合物RS9)的合成>

[0253] 在化合物2-3的脱水缩合反应时, 代替5-氨基甲基-1, 3-噁唑而使用3-吡啶甲醇,

除此以外与合成例1同样地进行,合成了化合物RS9。化合物RS9的物性值如下。



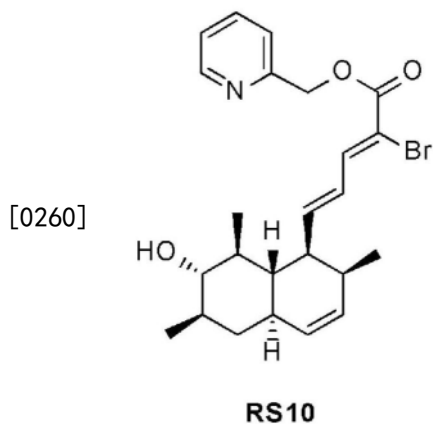
[0255] 吡啶-3''-基甲基(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)戊-2,4-二烯酸酯(化合物RS9):

[0256] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 丙酮- d_6): δ 8.69 (s, 1H, H-2''), 8.57 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H, H-6''), 7.88-7.85 (m, 1H, H-4''), 7.85 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.43-7.38 (m, 1H, H-5''), 6.68 (dd, $J=15.0, 10.5\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.46 (dd, $J=15.0, 10.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.60 (ddd, $J=9.0, 3.0, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.48 (ddd, $J=9.0, 2.5, 1.5\text{Hz}$, 1H, H-3'), 5.33 (s, 2H, CH_2Ar), 3.49 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.66-2.56 (m, 2H, H-8', H-1'), 2.30-2.14 (m, 1H, H-2'), 1.94-1.84 (m, 1H, H-4'a), 1.75 (ddd, $J=13.0, 3.0, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-5'), 1.55-1.40 (m, 1H, H-5'), 1.39-1.25 (m, 1H, H-8'a), 1.08 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, 8'-Me), 1.01 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, 2'-Me), 0.97 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H, 6'-Me).

[0257] HRMS (ESI): 针对 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrNO}_3$ 计算的 m/z 460.1482 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 发现为460.1483.

[0258] <合成例10: 吡啶-2''-基甲基(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)戊-2,4-二烯酸酯(化合物RS10)的合成>

[0259] 在化合物2-3的脱水缩合反应时,代替5-氨基甲基-1,3-噁唑而使用2-吡啶甲醇,除此以外与合成例1同样地进行,合成了化合物RS10。化合物RS10的物性值如下。



[0261] 吡啶-2''-基甲基(2Z,4E)-2-溴-5-((1'S,2'S,4'aR,6'R,7'S,8'S,8'aS)-7'-羟基-2',6',8'-三甲基-1',2',4'a,5',6',7',8',8'a-八氢萘-1'-基)戊-2,4-二烯酸酯(化

合物RS10)：

[0262] ^1H NMR (500MHz, 丙酮- d_6) : δ 8.56 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H, H-6"), 7.89 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H, H-3), 7.82 (ddd, $J=8.0, 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H, H-4"), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, H-3"), 7.32 (dd, $J=7.5, 4.5\text{Hz}$, 1H, H-5"), 6.70 (dd, $J=15.0, 11.0\text{Hz}$, 1H, H-4), 6.49 (dd, $J=15.0, 10.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 5.60 (ddd, $J=9.0, 4.0, 3.0\text{Hz}$, 1H, H-4'), 5.48 (ddd, $J=10.0, 2.0, 1.5\text{Hz}$, 1H, H-3'), 5.34 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 2H, CH_2Ar), 3.49 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H, H-7'), 2.67-2.58 (m, 2H, H-8', H-1'), 2.31-2.19 (m, 1H, H-2'), 1.95-1.85 (m, 1H, H-4' a), 1.75 (ddd, $J=13.5, 3.5, 3.5\text{Hz}$, 1H, H-5'), 1.57-1.40 (m, 1H, H-5'), 1.38-1.25 (m, 1H, H-8' a), 1.09 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H, 8' -Me), 1.02 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 2' -Me), 0.99 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 6' -Me) .

[0263] HRMS (ESI) : 针对 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{BrNO}_3\text{Na}$ 计算的 m/z 482.1301 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 发现为 482.1318.

[0264] < 试验例1 >

[0265] 对于合成例1、2、5中得到的化合物RS1、RS2、RS5及与专利文献1的合成例1同样合成的M-COPA, 调查对于KIT酪氨酸激酶中具有变异的人培养癌细胞的细胞增殖抑制活性。作为人培养癌细胞, 使用作为消化道间质瘤细胞株的GIST-T1细胞 (KIT $^{\Delta 560-578}$ 、伊马替尼敏感) 及GIST-R9细胞 (KIT $^{\Delta 560-578/\text{D820V}}$ 、伊马替尼抗性)、以及作为肥大细胞白血病细胞株的HMC-1.2细胞 (KIT $^{\text{V560G}/\text{D816V}}$ 、伊马替尼抗性)。将各癌细胞播种于96孔板, 培养一晚, 添加逐级稀释的各化合物并培养2天后, 通过对ATP产生进行定量而测定细胞增殖 ($n=3$)。将GIST-T1细胞、GIST-R9细胞、HMC-1.2细胞的细胞增殖曲线示于图1~图3。另外, 将各化合物的 IC_{50} 示于表1。

[0266] [表1]

IC_{50} (nM)	M-COPA	RS1	RS2	RS5
GIST-T1	347 \pm 21	268	128	169
GIST-R9	528 \pm 59	363	169	292
HMC-1.2	86 \pm 9	50	37	42

[0268] 如图1~图3、表1所示, 化合物RS1、RS2、RS5浓度依赖性地抑制GIST-T1细胞、GIST-R9细胞、HMC-1.2细胞的细胞增殖, 其 IC_{50} 低于M-COPA。特别地, 对比化合物RS5和M-COPA可知, 通过将M-COPA的结构中的甲基置换为溴原子, 抗癌活性显示出显著提高。

[0269] < 试验例2 >

[0270] 对于合成例1~7中得到的化合物RS1~RS7及与专利文献1的合成例1同样合成的M-COPA, 调查对人培养癌细胞的细胞增殖抑制活性。作为癌细胞, 使用人癌细胞株8株 (皮肤癌1株、卵巢癌1株、前列腺癌1株、肺腺癌2株、大肠癌1株、乳腺癌2株)。将各癌细胞播种于96孔板并培养2天, 添加逐级稀释的各化合物并培养2天后, 通过使用水溶性四唑鎓盐 (WST-8) 的比色定量来测定细胞增殖。然后, 由细胞增殖曲线计算50%细胞增殖抑制浓度 (GI_{50})。将各化合物的 GI_{50} 示于表2。

[0271] [表2]

[0272]

GI ₅₀ (μM)	M-COPA	RS1	RS2	RS3	RS4	RS5	RS6	RS7
Hs925t 皮肤癌细胞株	0.05	0.001	0.0003	0.03	0.01	0.0001	0.003	0.03
SK-OV3 卵巢癌细胞株	0.03	0.005	0.003	0.03	0.04	0.001	0.005	0.05
DU-145 前列腺癌细胞株	0.1	0.04	0.01	0.2	0.3	0.01	0.05	0.3
H1650 肺腺癌细胞株	0.08	0.005	0.03	0.08	0.07	0.05	0.1	0.1
H2228 肺腺癌细胞株	0.04	0.01	0.04	0.05	0.07	0.03	0.1	1
DLD-1 大肠癌细胞株	0.03	0.003	0.001	0.03	0.04	0.0003	0.04	0.03
MCF-7 乳腺癌细胞株	0.35	0.03	0.03	0.3	0.5	0.08	0.1	1
Hs578t 乳腺癌细胞株	0.04	0.003	0.03	0.003	0.03	0.03	0.03	0.01

[0273] 如表2所示,化合物RS1~RS7与M-COPA相比,对多个癌细胞株显示出显著优异的细胞增殖抑制活性。

[0274] <试验例3>

[0275] 对于合成例8~10中得到的化合物RS8~RS10,调查对人培养癌细胞的细胞增殖抑制活性。作为癌细胞,使用人肺腺癌细胞株3株。将各癌细胞播种于96孔板并培养2天,添加逐级稀释的各化合物并培养2天后,通过使用水溶性四唑鎓盐(WST-8)的比色定量来测定细胞增殖。然后由细胞增殖曲线计算50%细胞增殖抑制浓度(GI₅₀)。将各化合物的GI₅₀示于表3。

[0276] [表3]

[0277]

GI ₅₀ (μM)	RS8	RS9	RS10
H1650 肺腺癌细胞株	0.3	0.2	0.5
H2228 肺腺癌细胞株	0.3	0.4	0.7
H226 肺腺癌细胞株	0.04	0.04	0.3

[0278] 如表3所示,化合物RS8~RS10对各癌细胞株、特别是肺腺癌细胞株H226显示出优异的细胞增殖抑制活性。

GIST-T1

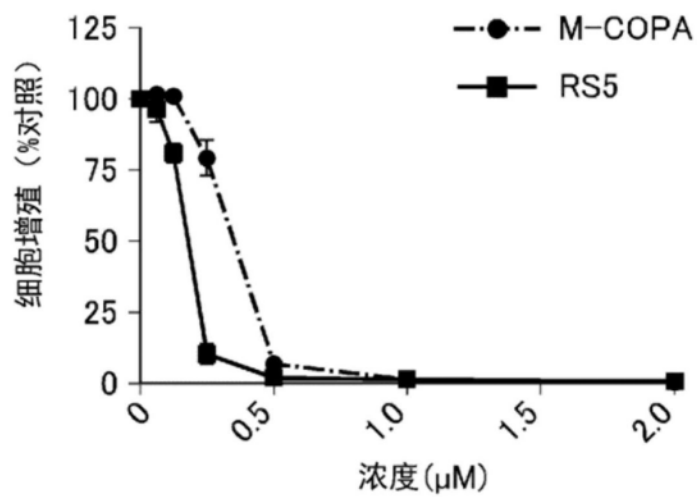
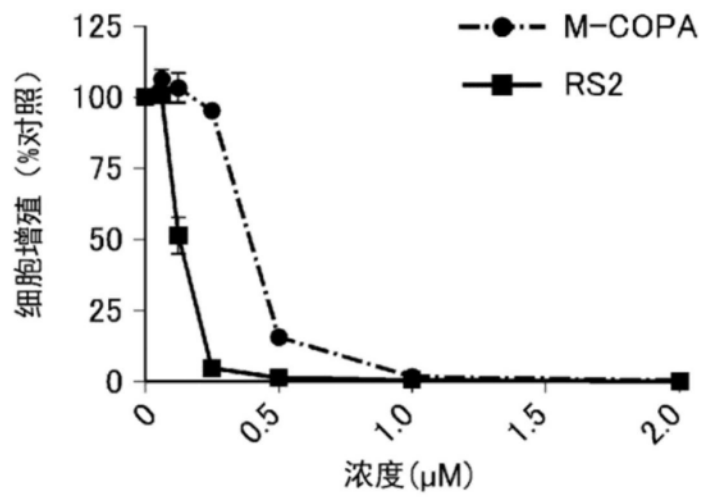
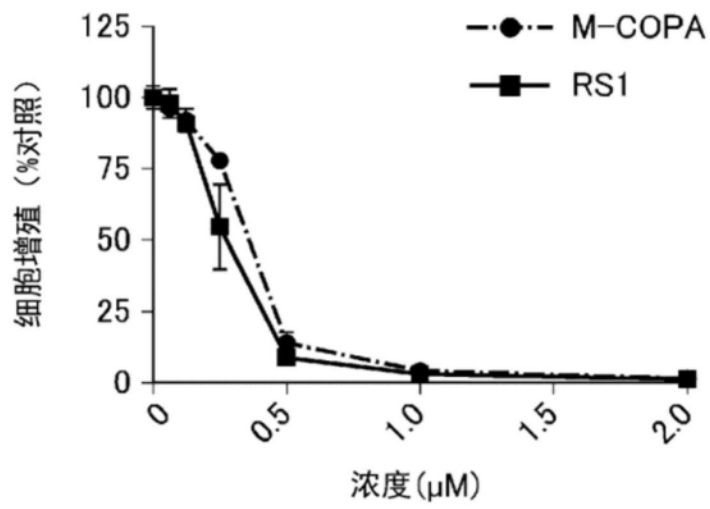


图1

GIST-R9

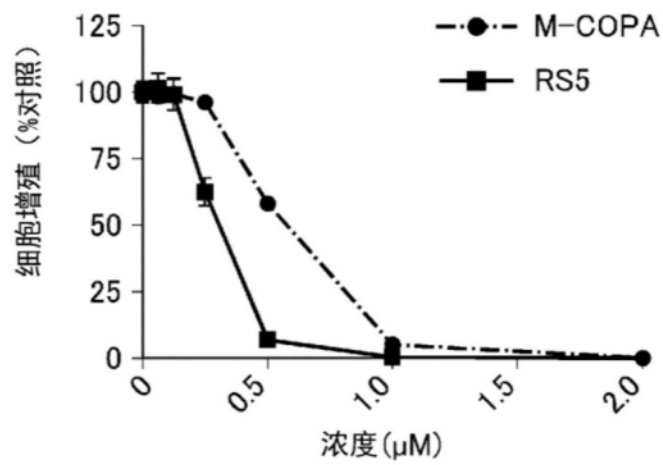
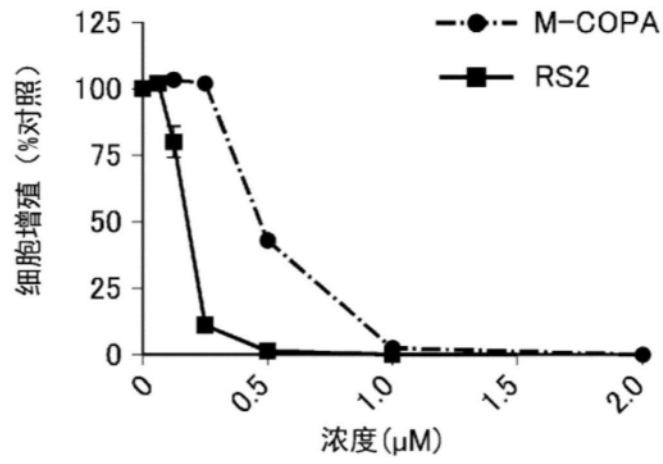
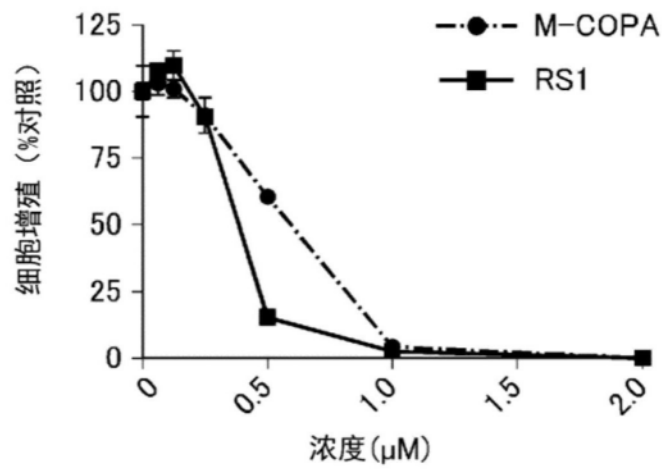


图2

HMC-1.2

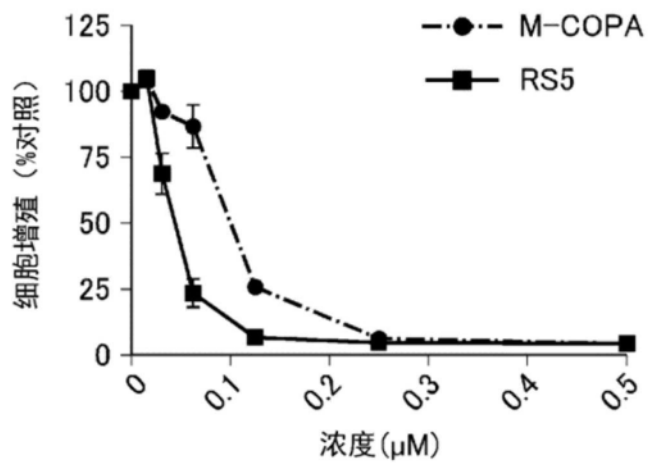
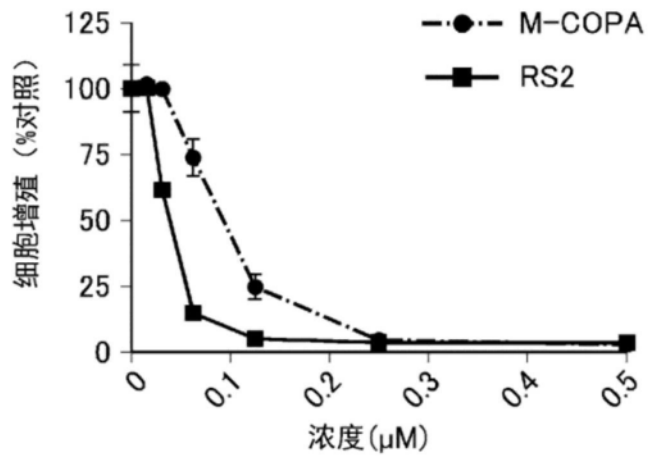
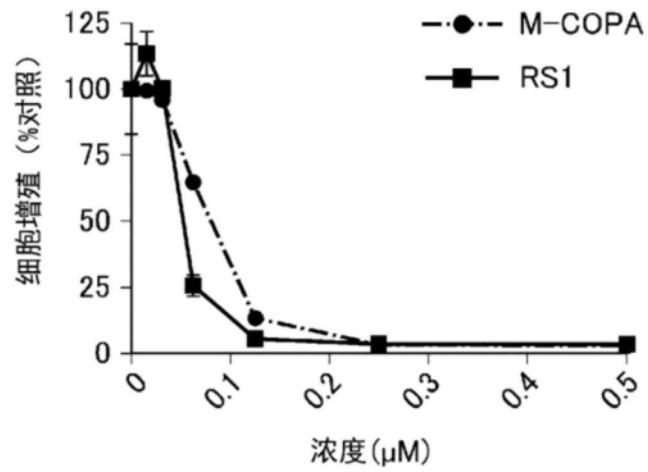


图3