[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 235/78 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02800220.2

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1269799C

[22] 申请日 2002.5.29 [21] 申请号 02800220.2

[30] 优先权

[32] 2001.5.29 [33] KR [31] 2001-0029813

[32] 2002.3.20 [33] KR [31] 2002-0015016

[86] 国际申请 PCT/KR2002/001014 2002.5.29

[87] 国际公布 WO2002/096857 英 2002.12.5

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.29

[71] 专利权人 株式会社开备传

地址 韩国首尔

[72] 发明人 申洪植 俨守钟 鲁永钊 朴时浩 权润子 朴明顺 韩慧淑 金昭美 金东明 吴德根 朴宗燮 裴泰成

审查员 李 勇

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 李华英

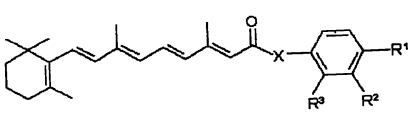
权利要求书 23 页 说明书 77 页 附图 15 页

[54] 发明名称

新型类维生素 A 衍生物和所述化合物的生产方法以及包括所述化合物的抗癌药物组合物

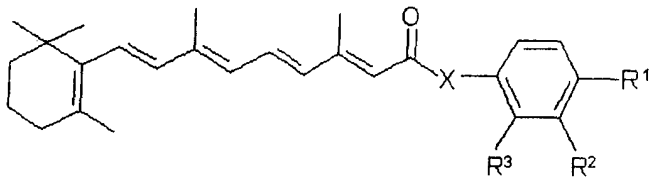
[57] 摘要

本发明涉及由下列通式 I 代表的新型类维生素 A 衍生化合物或其可药用盐，其中 X、R^1、R^2和 R^3 如本文所定义。 此外，本发明涉及通式 I 化合物的生产方法并涉及包括通式 I 化合物的抗癌组合物。本发明的通式 I 化合物发挥高度的抗癌作用而不会产生不良副作用。



(I)

1.通式 I 的化合物或其可药用盐:



(I)

其中

(i)X是O、NH或S; R^1和R^2可以相同或不同,它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$,其中各R为$CH_2$、O、NH或S, R^4是H或C_1-C_6烷基,且各m为0-5的整数;而R^3是H;

条件是如果X是O,R^1和R^2可以相同或不同,不各自独立为-OH,$-NH_2$,-COOH,$-R(CH_2)_mCH_3$,其中R是CH_2,NH或O,m是0-5;$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$,其中R是NH,m是0-5;$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$,其中R是NH,m是0-5;$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$,其中R是NH,m是0,R^4是H或C_{1-6}烷基;$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$,其中R是NH,m是0-5;

(ii)X与上述所定义的相同; R^1和R^3可以相同或不同,它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$,其中各R为$CH_2$、O、NH或S, R^4是H或C_1-C_6烷基,且各m为0-5的整数;而R^2是H;

条件是如果X是O,R^1和R^3可以相同或不同,不各自独立为-OH,$-NH_2$,

-COOH, $-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是CH_2，NH或O，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中R是NH，m是0，R^4是H或C_{1-6}烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5；

(iii)X与上述所定义的相同；R^1是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；$R^2$是H；而$R^3$是H、OH或Cl；

条件是当R^2和R^3是H时，a)如果X是NH，R^1不是-OH，-COOH，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是O，m是0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是O，m是0-5；或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是O，m是0或1，

b)如果X是O，R^1不是-COOH，$-NH_2$，-OH，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是CH_2、O或NH，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中R是O或NH，m是0，R^4是H或C_{1-6}烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5，

c)如果X是S，R^1不是$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-2；

(iv)X与上述所定义的相同；R^3是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；$R^2$是H；而$R^1$是H、OH或Cl；

条件是当R^1和R^2是H时，

a)如果X是NH，R^3不是COOH，

b)如果X是S，R^3不是$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-2，

c)如果 X 是 O，R^3不是-COOH,$-NH_2$,-OH,$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH,m 是 0-2;$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$,其中 R 是 NH,m 是 0-2;$-R(CH_2)_mCH_3$,其中 R 是 CH_2、O 或 NH，m 是 0-5;$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4是 H 或 C_{1-6}烷基;$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;或

(v)X 与上述所定义的相同;R^1、R^2和 R^3可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4是 H 或 C_1-C_6烷基，且各 m 为 0－5 的整数，

条件是如果 X 是 O，R^1、R^2和 R^3可以相同或不同，不各自独立为-OH,$-NH_2$,-COOH,$-R(CH_2)_mCH_3$,其中 R 是 CH_2、NH 或 O,m 是 0-5;$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4是 H 或 C_{1-6}烷基;$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5。

2.权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐，它选自下列化合物组成的组:

2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丁酸酯，即 KCBG10;

5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即 KCBG09;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丙酸酯，即 KCBG15;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代-丙酸酯，即 KCBG22;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-(二甲氨基)-乙酸酯，即 KCBG23;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG32;

2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即 KCBG34;

5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基-苯基丁酸酯，即 KCBG35;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG38;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-3-羟基-丁酸酯，即 KCBG39;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)-苯基酰胺，即 KCBG40;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(3-丁氨基-4-羟基)-苯基酰胺，即 KCBG41;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丁磺酸酯，即 KCBG43;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丙酸酯，即 KCBG45;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG47;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG50;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯

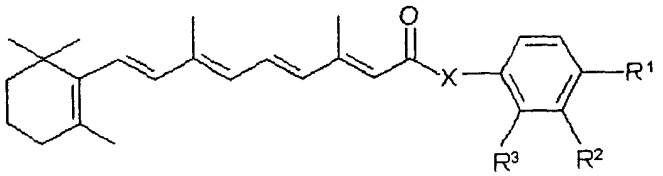
基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-己二酸，即 KCBG51;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基-丁酸酯，即 KCBG52;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-庚二酸，即 KCBG53; 和

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-辛二酸，即 KCBG54。

3.生产通式 I 化合物或其可药用盐的方法:



(I)

其中

(i)X 是 O、NH 或 S; R^1 和 R^2 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0-5 的整数; 而 R^3 是 H;

条件是如果 X 是 O，R^1 和 R^2 可以相同或不同，不各自独立为-OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，NH 或 O，m 是 0-5;$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基;$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;

(ii)X 与上述所定义的相同; R^1 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、

$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0－5的整数；而$R^2$是H；

条件是如果X是O，R^1和R^3可以相同或不同，不各自独立为-OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是CH_2，NH或O，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中R是NH，m是0，R^4是H或C_{1-6}烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5；

(iii)X与上述所定义的相同；R^1是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0－5的整数；$R^2$是H；而$R^3$是H、OH或C1；

条件是当R^2和R^3是H时，a)如果X是NH，R^1不是-OH，-COOH，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是O，m是0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是O，m是0-5；或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是O，m是0或1，

b)如果X是O，R^1不是-COOH，$-NH_2$，-OH，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是CH_2、O或NH，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中R是O或NH，m是0，R^4是H或C_{1-6}烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5，

c)如果X是S，R^1不是$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-2；

(iv)X与上述所定义的相同；R^3是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0－5的整数；$R^2$是H；而$R^1$是H、OH或C1；

条件是当 R^1 和 R^2 是 H 时，

a) 如果 X 是 NH，R^3 不是 COOH，

b) 如果 X 是 S，R^3 不是 $-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2，

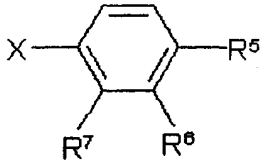
c) 如果 X 是 O，R^3 不是 $-COOH$，$-NH_2$，$-OH$，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2、O 或 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或

(v) X 与上述所定义的相同；R^1、R^2 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为 $-OH$、$-SH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数，

条件是如果 X 是 O，R^1、R^2 和 R^3 可以相同或不同，不各自独立为 $-OH$，$-NH_2$，$-COOH$，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2、NH 或 O，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；

该方法包括下列步骤：

使视黄酸与通式 II 的化合物反应，

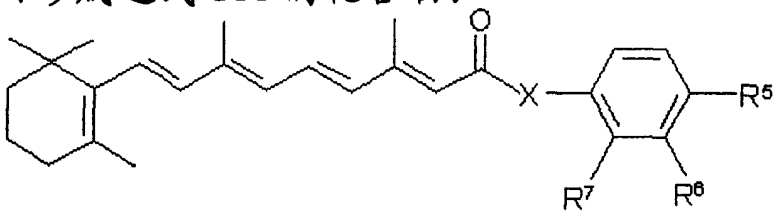


(II)

其中 X 与上述所定义的相同；且就制备上述通式 I 的(i)类化合物而言，R^5 和 R^6 各自独立为 OH、NH_2 或 SH 且 R^7 是 H 或 Cl；就制备上述通式 I 的(ii)类化合物而言，R^5 和 R^7 各自独立为 OH、NH_2 或 SH 且 R^6

是H；就制备上述通式I的(iii)类化合物而言，R^5是OH、NH_2或SH，R^6是H且R^7是H、OH或Cl；就制备上述通式I的(iv)类化合物而言，R^5是H、OH或Cl，R^6是H且R^7是OH、NH_2或SH；或就制备上述通式I的(v)类化合物而言，R^5、R^6和R^7各自独立为OH、NH_2或SH；

从而形成通式III的化合物：



(III)

其中X、R^5、R^6和R^7与上述所定义的相同；

且使通式III的化合物与通式IV的化合物反应：

W-Y (IV)

其中W是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$-RCOCH(NCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$且Y是OH或Cl；

从而形成上述通式I的化合物。

4.权利要求3所述的方法，其中所述的通式I的化合物选自下列化合物组成的组：

2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丁酸酯，即KCBG10；

5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即KCBG09；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丙酸酯，即KCBG15；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代-丙酸酯，即KCBG22；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-(二甲氨基)-乙酸酯，即 KCBG23;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG32;

2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即 KCBG34;

5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基-苯基丁酸酯，即 KCBG35;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG38;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-3-羟基-丁酸酯，即 KCBG39;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)-苯基酰胺，即 KCBG40;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(3-丁氨基-4-羟基)-苯基酰胺，即 KCBG41;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丁磺酸酯，即 KCBG43;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丙酸酯，即 KCBG45;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG47;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG50;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯

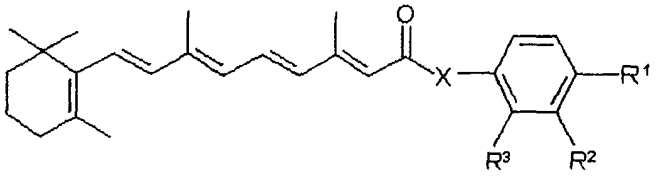
基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-己二酸，即 KCBG51;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基-丁酸酯，即 KCBG52;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-庚二酸，即 KCBG53; 和

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-辛二酸，即 KCBG54。

5.生产通式 I 化合物或其可药用盐的方法:



(I)

其中

(i)X 是 O、NH 或 S; R^1 和 R^2 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0-5 的整数; 而 R^3 是 H;

条件是如果 X 是 O，R^1 和 R^2 可以相同或不同，不各自独立为-OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，NH 或 O，m 是 0-5; $-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5; $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5; $-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基; $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;

(ii)X 与上述所定义的相同; R^1 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、

$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0－5的整数；而$R^2$是H；

条件是如果X是O，R^1和R^3可以相同或不同，不各自独立为-OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是CH_2，NH或O，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中R是NH，m是0，R^4是H或C_{1-6}烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5；

(iii)X与上述所定义的相同；R^1是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0－5的整数；$R^2$是H；而$R^3$是H、OH或C1；

条件是当R^2和R^3是H时，a)如果X是NH，R^1不是-OH，-COOH，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是O，m是0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是O，m是0-5；或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是O，m是0或1，

b)如果X是O，R^1不是-COOH，$-NH_2$，-OH，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-R(CH_2)_mCH_3$，其中R是CH_2、O或NH，m是0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中R是O或NH，m是0，R^4是H或C_{1-6}烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-5，

c)如果X是S，R^1不是$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中R是NH，m是0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中R是NH，m是0-2；

(iv)X与上述所定义的相同；R^3是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0－5的整数；$R^2$是H；而$R^1$是H、OH或C1；

条件是当 R^1 和 R^2 是 H 时，

a)如果 X 是 NH，R^3 不是 COOH，

b)如果 X 是 S，R^3 不是 $-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2，

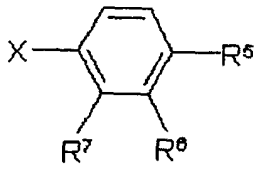
c)如果 X 是 O，R^3 不是 $-COOH$，$-NH_2$，$-OH$，$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2、O 或 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或

(v)X 与上述所定义的相同；R^1、R^2 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为 $-OH$、$-SH$、$-NH_2$、$-COOH$、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数，

条件是如果 X 是 O，R^1、R^2 和 R^3 可以相同或不同，不各自独立为 $-OH$，$-NH_2$，$-COOH$，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2、NH 或 O，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；

该方法包括下列步骤：

使通式 II 的化合物



(II)

其中 X 与上述所定义的相同；且就制备上述通式 I 的(i)类化合物而言，R^5 和 R^6 各自独立为 OH、NH_2 或 SH 且 R^7 是 H 或 Cl；就制备上述通式 I 的(ii)类化合物而言，R^5 和 R^7 各自独立为 OH、NH_2 或 SH 且 R^6

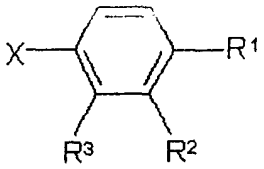
是H；就制备上述通式I的(iii)类化合物而言，R^5是OH、NH_2或SH，R^6是H且R^7是H、OH或Cl；就制备上述通式I的(iv)类化合物而言，R^5是H、OH或Cl，R^6是H且R^7是OH、NH_2或SH；或就制备上述通式I的(v)类化合物而言，R^5、R^6和R^7各自独立为OH、NH_2或SH；

与通式IV的化合物反应，

W-Y (IV)

其中W是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$-RCOCH(NCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，且Y是OH或Cl；

从而形成通式V的化合物：



(V)

其中X、R^1、R^2和R^3与上述所定义的相同；

且使通式V的化合物与视黄酸反应而形成上述通式I的化合物。

6.权利要求5所述的方法，其中所述的通式I的化合物选自下列化合物组成的组：

2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丁酸酯，即KCBG10；

5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即KCBG09；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丙酸酯，即KCBG15；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代-丙酸酯，即

KCBG22;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-(二甲氨基)-乙酸酯，即 KCBG23;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG32;

2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即 KCBG34;

5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基-苯基丁酸酯，即 KCBG35;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG38;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-3-羟基-丁酸酯，即 KCBG39;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)-苯基酰胺，即 KCBG40;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(3-丁氨基-4-羟基)-苯基酰胺，即 KCBG41;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丁磺酸酯，即 KCBG43;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丙酸酯，即 KCBG45;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG47;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG50;

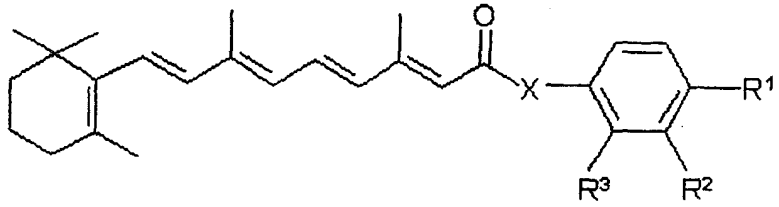
4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-己二酸，即 KCBG51;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基-丁酸酯，即 KCBG52;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-庚二酸，即 KCBG53; 和

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-辛二酸，即 KCBG54。

7.生产通式 Ia 化合物的方法:



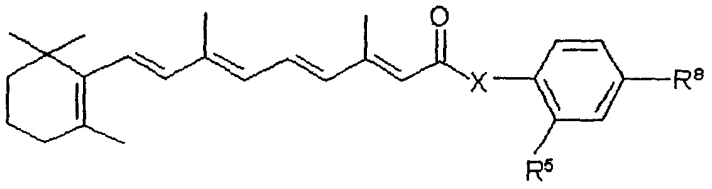
(Ia)

其中 X 是 O、NH 或 S; R^1 和 R^3 各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 O、NH 或 S，$R^4$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0-5 的整数; 而 R^2 是 H; 其中 R^1 和 R^3 不同时为-OH、-SH、$-NH_2$ 或-COOH;

条件是如果 X 是 O，R^1 和 R^3 可以相同或不同，不各自独立为-OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，NH 或 O，m 是 0-5; $-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5; $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5; $-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基; $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;

该方法包括下列步骤:

使通式 IIIa 的化合物



(IIIa)

其中 R^5 是 OH、NH_2 或 SH；且 R^8 是 OH 或 SH；

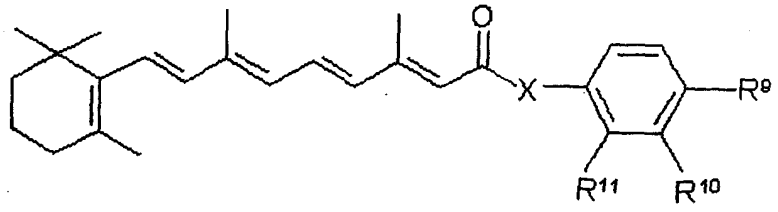
与通式 IV 的化合物反应，

W-Y (IV)

其中 W 是-RCOCO$(CH_2)_mCH_3$、-RCO$(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、-RCO$(CH_2)_mNR^4CH_3$、-RCOCHOH$(CH_2)_mCH_3$、-RCOC$H_2(CH_2)_mCH_3$、-RCOCH_2CHOH$(CH_2)_mCH_3$、-RCOC$H_2(CH_2)_m$COOH 或-RCOCH$(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$ 且 Y 是 OH 或 Cl；

且使所得物质脱酯化而得到上述通式 Ia 的化合物。

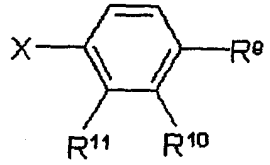
8. 生产通式 Ic 化合物的方法：



(Ic)

该方法包括下列步骤：

使通式 IIa 的化合物与视黄酸反应，

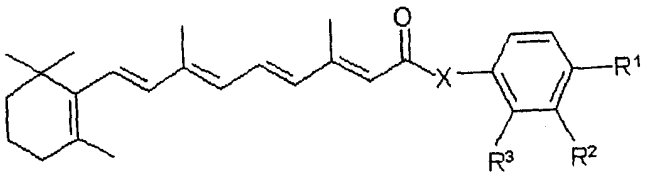


(IIa)

其中 X 为 O、NH 或 S；R^9 和 R^{10} 各自独立为-R$(CH_2)_mCH_3$ 且 R^{11} 是 H；R^9 和 R^{11} 各自独立为-R$(CH_2)_mCH_3$ 且 R^{10} 是 H；R^9 是-R$(CH_2)_mCH_3$，R^{10} 是 H 且 R^{11} 是 H、OH 或 Cl；R^9 是 H、OH 或 Cl，R^{10} 是 H 且 R^{11} 是-R$(CH_2)_mCH_3$；或 R^9、R^{10} 和 R^{11} 各自独立为-R$(CH_2)_mCH_3$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S 且各 m 为 0－5 的整数；

从而得到上述通式 Ic 的化合物。

9.一种抗癌组合物，它包括治疗有效量的以下通式 I 的化合物和可药用载体



(I)

其中

(i)X 是 O、NH 或 S; R^1 和 R^2 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数；而 R^3 是 H;

条件是如果 X 是 O，R^1 和 R^2 可以相同或不同，不各自独立为-OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，NH 或 O，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5;

(ii)X 与上述所定义的相同；R^1 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数；而 R^2 是 H;

条件是如果 X 是 O，R^1 和 R^3 可以相同或不同，不各自独立为-OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，NH 或 O，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；

$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；

(iii)X 与上述所定义的相同；R^1 是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数；R^2 是 H；而 R^3 是 H、OH 或 Cl；

条件是当 R^2 和 R^3 是 H 时，a)如果 X 是 NH，R^1 不是 -OH,-COOH,$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$,其中 R 是 O,m 是 0-5;$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$,其中 R 是 O，m 是 0-5；或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 O，m 是 0 或 1，

b)如果 X 是 O，R^1 不是-COOH,$-NH_2$,-OH,$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH,m 是 0-2;$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$,其中 R 是 NH,m 是 0-2;$-R(CH_2)_mCH_3$,其中 R 是 CH_2、O 或 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5，

c)如果 X 是 S，R^1 不是$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；

(iv)X 与上述所定义的相同；R^3 是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数；R^2 是 H；而 R^1 是 H、OH 或 Cl；

条件是当 R^1 和 R^2 是 H 时，

a)如果 X 是 NH，R^3 不是 COOH，

b)如果 X 是 S，R^3 不是$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-2，

c)如果 X 是 O，R^3 不是-COOH,$-NH_2$,-OH,$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH,m 是 0-2;$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$,其中 R 是 NH,m 是 0-2;$-R(CH_2)_mCH_3$,

其中 R 是 CH_2、O 或 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或

(v) X 与上述所定义的相同；R^1、R^2 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为 -OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数，

条件是如果 X 是 O，R^1、R^2 和 R^3 可以相同或不同，不各自独立为 -OH，$-NH_2$，-COOH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2、NH 或 O，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$，其中 R 是 O 或 NH，m 是 0，R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5。

10. 权利要求 9 所述的组合物，其中所述的通式 I 的化合物选自下列化合物组成的组：

2. 2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丁酸酯，即 KCBG10；

5-丁酰氧基-2-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即 KCBG09；

2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丙酸酯，即 KCBG15；

2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代-丙酸酯，即 KCBG22；

2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-(二甲氨基)-乙酸酯，

即 KCBG23;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG32;

2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯，即 KCBG34;

5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基-苯基丁酸酯，即 KCBG35;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG38;

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-3-羟基-丁酸酯，即 KCBG39;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)-苯基酰胺，即 KCBG40;

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(3-丁氨基-4-羟基)-苯基酰胺，即 KCBG41;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丁磺酸酯，即 KCBG43;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丙酸酯，即 KCBG45;

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丁酸酯，即 KCBG47;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，即 KCBG50;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-己二酸，即 KCBG51;

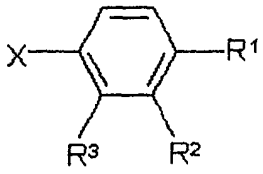
4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯

基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基-丁酸酯，即 KCBG52;

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-庚二酸，即 KCBG53；和

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-辛二酸，即 KCBG54。

11.通式 V 的化合物:



(V)

其中

(i)X 是 OH、NH_2 或 SH; R^1 和 R^2 可以相同或不同，它们各自独立为 -OH 、 -SH 、 $-NH_2$ 、 -COOH 、 $-R(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCO(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$ 、 $-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$ 、 $-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0-5 的整数；而 R^3 是 H，

条件是

a)如果 X 是 NH_2，R^1 和 R^2 可以相同或不同，不各自独立为-OH、$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 O 或 CH_2，m 是 0-5，

b)如果 X 是 OH 且 R^1 是 OH，R^2 不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0-5，

c)如果 X 是 OH 且 R^3 是 OH，R^1 不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0-5；

(ii)X 与上述所定义的相同；R^1 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为 -OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$ 、 $-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$ 、 $-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、

$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4是 H 或 C_1-C_6烷基，且各 m 为 0－5 的整数；而 R^2是 H，

条件是

a)如果 X 是 NH_2，R^1和 R^3可以相同或不同，不各自独立为-OH、$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 O 或 CH_2，m 是 0-5，

b)如果 X 是 NH_2且 R^1是 OH，R^3不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5，

c)如果 X 是 OH 且 R^1是 OH，R^3不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0-5，

d)如果 X 是 OH 且 R^3是 OH，R^1不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；

(iii)X 与上述所定义的相同；R^1是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4是 H 或 C_1-C_6烷基，且各 m 为 0－5 的整数；R^2是 H；而 R^3是 H、OH 或 Cl，

条件是

a)如果 X 是 NH_2，R^1不是-OH、$-NH_2$、$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 O 或 CH_2，m 是 0－5，

b)如果 X 是 OH 且 R^1是－$RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0－5，R^3不是-OH；

(iv)X 与上述所定义的相同；R^3是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4是 H 或

C_1-C_6烷基，且各 m 为 0－5 的整数；R^2是 H；而 R^1是 H、OH 或 Cl，

条件是

a)如果 X 是 NH_2，R^3不是-OH，$-NH_2$或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 O 或 CH_2，m 是 0-5，

b)如果 X 是 NH_2且 R^3是 NH_2，R^1不是 Cl 或 H，

c)如果 X 是 OH，R^1是 OH 且 R^2是 H，R^3不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或

(v)X 与上述所定义的相同；R^1、R^2和R^3可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或 $RCOCH(NHCOCH_3)$ $CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4是 H 或 C_1-C_6烷基，且各 m 为 0－5 的整数，

条件是当 X 是 OH 时，

a)如果 R^1是$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0－5；且 R^2是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5，R^3不是 OH，

b)如果 R^1是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；且 R^2是 OH，R^3不是 OH 或$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0-5，

c)如果 R^1是 OH 且 R^2是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5，R^3不是 OH，$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；或$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5，

d)如果 R^1是 OH 且 R^2是$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0-5，R^3不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5，

e)如果 R^1是$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0-5；且 R^2是 OH，R^3不是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5，

f)如果 R^1是$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 NH，m 是 0-5；且 R^2是$-R(CH_2)_mCH_3$，其中 R 是 CH_2，m 是 0-5，R^3不是 OH。

新型类维生素A衍生物和所述化合物的生产方法以及包括所述化合物的抗癌药物组合物

技术领域

本发明涉及具有抗癌活性的新型类维生素A衍生物或其可药用盐、所述化合物的生产方法和包括所述化合物作为活性组分的抗癌药物组合物。

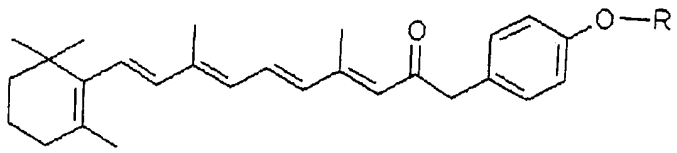
背景技术

已经开发了许多用于预防和治疗癌症的特定化学物质。这类抗癌物质的代表性实例包括维生素A（视黄醇）和类维生素A。美国专利US4,310,546中公开了N-(4-酰氧基苯基)-全反式-视黄酰胺（retinamide），美国专利US4,323,581中公开了N-(4-羟基苯基)-全反式-视黄酰胺，且美国专利US4,665,098中公开了称作fenretimide的N-(4-羟基苯基)视黄酰胺。

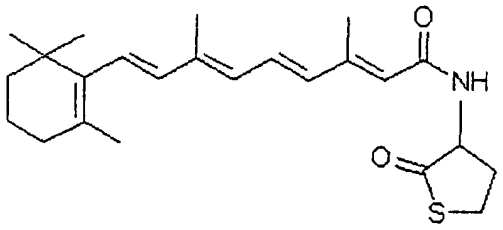
类维生素A通过与存在于细胞核中的RAR(视黄酸受体)或RXR(类维生素A的X受体）结合以有助于RAR/RXR的转录活性而与细胞分化和个体发育有关。已知这些化合物通过与转录激活物AP-1（激活蛋白-1)间接发生相互作用并抑制AP-1活性以防止涉及癌症发展和转移的AP-1的靶基因表达而发挥出抗癌作用（Yang-Yen H. F.等《新生物学》（New Biol.）3: 1206-1219, 1991）。另外已知视黄醇类和类维生素A抑制细胞过度增殖并诱导分化或编程性细胞死亡且由此可能用于预防和治疗癌症(Hong W. K.和Itri L. M.,《生物化学与药物》(Biol. Chem. Med.)第2版,Sporn等编辑,New York: Raven Press; 597-630, 1994）。然而，类维生素A的治疗用途受到限制，因为这些化合物伴随有由类维生素A与其受体结合而活化的某些蛋白质引起的不良副作用，例如皮肤刺激、对器官的毒性和器官畸形(Hathcock J. N.等《美

国临床营养学杂志》（Am. J. Clin. Nutr.）52, 183-202, 1990）。

近来，已经发现几种类维生素 A 衍生物表现出超过以前的类维生素 A 的改善的抗癌功效而副作用减少。美国专利 US6,117,845 中公开了由下列通式代表的抗癌化合物:



此外，美国专利 US6,274,742 中公开了由下列通式代表的 N-高半胱氨酸硫代内酯视黄酰胺化合物:

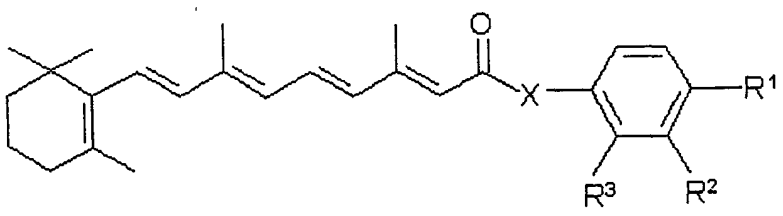


经证实上述化合物中的某些具有相当好的抗癌作用和低副作用且处于临床试验中。这类有代表性的实例包括 N-(4-羟基苯基)-全反式-视黄酰胺化合物。然而，甚至 N-(4-羟基苯基)-全反式-视黄酰胺化合物也不能满足对于抗癌药物的要求，即这些化合物在以高剂量口服给药时对组织有刺激作用，这是类维生素 A 族药物的一个固有难题。

本发明的公开内容

因此，本发明的一个目的是提供在结构上不同于迄今为止已知的类维生素 A 化合物且比它们发挥出提高的抗癌作用而不良副作用减少的新型类维生素 A 衍生物。

本发明的一个方面提供了一种由通式 I 代表的视黄酰胺化合物及其可药用盐:



(I)

其中

(i)X是O、NH或S；R^1和R^2可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH-(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；而$R^3$是H；

(ii)X与上述所定义的相同；R^1和R^3可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_m-CHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；而$R^2$是H；

(iii)X与上述所定义的相同；R^1是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；$R^2$是H；而$R^3$是H、OH或Cl；

(iv)X与上述所定义的相同；R^3是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；$R^2$是H；而$R^1$是H、OH或Cl；或

(v)X与上述所定义的相同；R^1、R^2和R^3可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、

$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)\ CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数。

本发明的另一个方面提供了上述通式 I 化合物的生产方法。

本发明的再一个方面提供了一种包括治疗有效量的上述通式 I 的化合物和可药用载体的抗癌组合物。

附图说明

从以下详细描述并结合附图可以更清楚地理解本发明的上述和其它目的、特征和其它优点。

附图 1 是有关用不同浓度的各种类维生素 A 衍生物处理后 48 小时不同的类维生素 A 衍生物对结肠癌细胞 HCT116 增殖的作用的 MTT 试验结果。

附图 2 是用 5μM 浓度的各种类维生素 A 衍生物处理后 48 小时结肠癌细胞 HCT116 和乳腺癌细胞 MCF-7 的光学显微镜照片（200X）。它们显示了类维生素 A 衍生物对癌细胞形态的作用。

附图 3 是为诱导编程性细胞死亡而用 5μM 浓度的各种类维生素 A 衍生物处理后 48 小时来源于结肠癌细胞 HCT116 和 MCF-7 的染色体 DNAs 的电泳结果。结果表明本发明的类维生素 A 衍生物产生因 DNA 断裂而形成的梯形 DNA 条带。

附图 4 是用 5μM 浓度的各种类维生素 A 衍生物处理后 36 小时用 DAPI 染色的结肠癌细胞 HCT116 中核的显微照片，表明核浓缩和碎裂。

附图 5 是用 5μM 浓度的各种类维生素 A 衍生物处理的结肠癌细胞 HCT116 和乳腺癌细胞 MCF-7 中通过 FACS 分析测定的 sub-G1 含量的定量结果，表明癌细胞的编程性细胞死亡水平。

附图 6 是来源于用各种类维生素 A 衍生物处理的结肠癌细胞 HCT116 的通过蛋白质印迹分析得到的 PARP 和 CPP-32 的裂解结果。

附图 7 显示作为 CAT ELISA 分析结果的类维生素 A 衍生物对类维生素 A 受体的作用。

附图 8 显示作为 ELISA 分析结果的类维生素 A 衍生物对 AP-1 活性的作用。

附图 9 显示作为 RT-PCR 结果的类维生素 A 衍生物对癌转移和浸润的抑制作用。

附图 10 显示用 KCBG60 或其前体处理并用吖啶橙和溴化乙锭吖啶双重染色的癌细胞。

附图 11 是用 KCBG60 或其前体处理的癌细胞的 FACS 分析结果。

附图 12 是用 KCBG60 或其前体处理的癌细胞的 DAPI 染色结果。

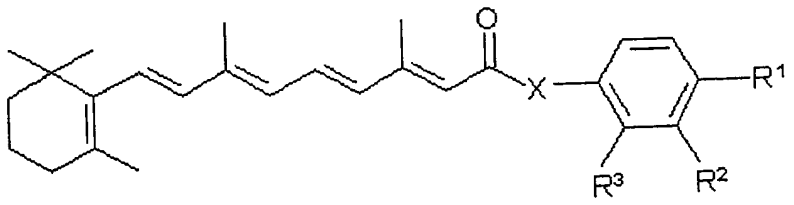
附图 13 显示用 KCBG60 或其前体处理的癌细胞中染色体 DNAs 的断裂程度。

附图 14 显示用 KCBG60 或其前体处理的癌细胞中 MMP 的表达水平。

附图 15 显示用 KCBG60 或其前体处理的癌细胞的浸润程度。

本发明的最佳实施方式

在第一种实施方式中，本发明的视黄酰胺衍生物包括通式 Ia 的化合物:



(Ia)

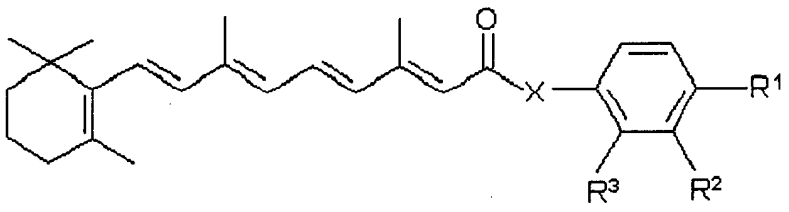
其中

X 是 O、NH 或 S;

R^1 和 R^2 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$ 、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$ 、 $-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$ 、 $-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数；而 R^3 是 H。

在第二种实施方式中，本发明的视黄酰胺衍生物包括通式 Ib 的化

合物:



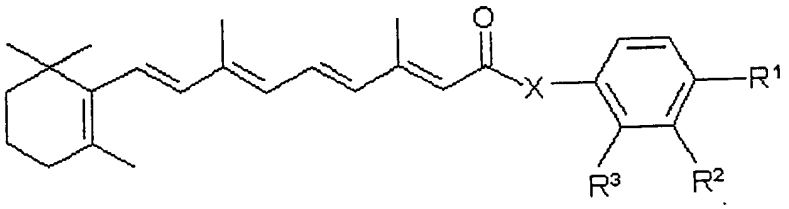
(Ib)

其中

X是O、NH或S;

R^1和R^3可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；而$R^2$是H。

在第三种实施方式中，本发明的视黄酰胺衍生物包括通式Ic的化合物:



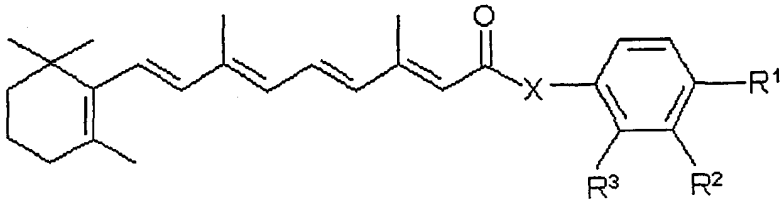
(Ic)

其中

X是O、NH或S;

R^1是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各R为$CH_2$、O、NH或S，$R^4$是H或$C_1$-$C_6$烷基，且各m为0-5的整数；而$R^2$是H;且$R^3$是H、OH或Cl。

在第四种实施方式中，本发明的视黄酰胺衍生物包括通式Id的化合物:



(Id)

其中

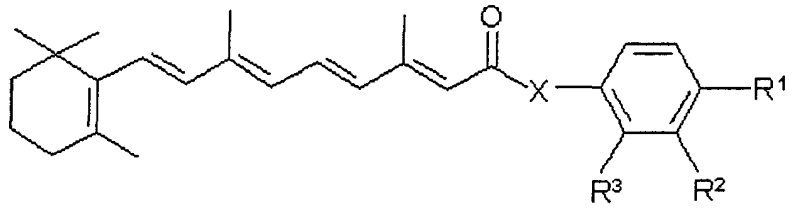
X 是 O、NH 或 S;

R^1 是 H、OH 或 Cl;

R^2 是 H; 而

R^3 是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，m 为 0－5 的整数。

在第五种实施方式中，本发明的视黄酰胺衍生物包括通式 Ie 的化合物:



(Ie)

其中

X 是 O、NH 或 S;

R^1、R^2 和 R^3 可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基，且各 m 为 0－5 的整数。

本发明类维生素 A 衍生物的优选实例包括:

2. 2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-环己-1-烯

基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丁酸酯（KCBG10）；

5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG09）；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丙酸酯（KCBG15）；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代-丙酸酯（KCBG22）；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-(二甲氨基)-乙酸酯（KCBG23）；

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸（KCBG32）；

2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG34）；

5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基-苯基丁酸酯（KCBG35）；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-2-氧代丁酸酯（KCBG38）；

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基-3-羟基-丁酸酯（KCBG39）；

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)-苯基酰胺（KCBG40）；

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基氨基]-(3-丁氨基-4-羟基)-苯基酰胺（KCBG41）；

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丁磺酸酯（KCBG43）；

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丙酸酯（KCBG45）；

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丁酸酯（KCBG47）；

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸（KCBG50）；

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代己二酸（KCBG51）；

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基-丁酸酯（KCBG52）；

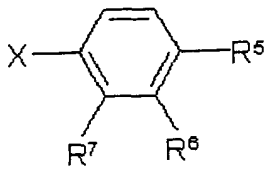
4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代庚二酸（KCBG53）；

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-辛二酸（KCBG54）；和

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-丁酸酯（KCBG60）。

可以通过下列步骤来制备本发明通式I的类维生素A化合物:

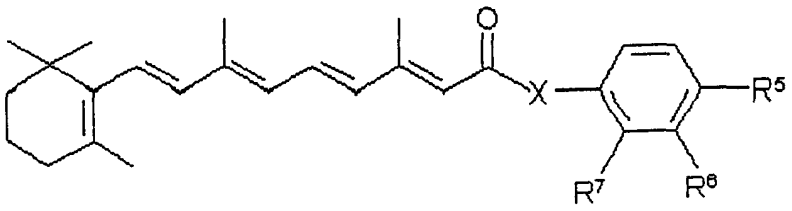
使视黄酸与通式II的化合物反应:



(II)

其中X是OH、NH_2或SH; 且就制备上述通式I的(i)类化合物而言, R^5和R^6各自独立为OH、NH_2或SH且R^7是H或Cl; 就制备上述通式I的(ii)类化合物而言, R^5和R^7各自独立为OH、NH_2或SH且R^6是H; 就制备上述通式I的(iii)类化合物而言, R^5是OH、NH_2或SH, R^6是H且R^7是H、OH或Cl; 就制备上述通式I的(iv)类化合物而言, R^5是H、OH或Cl, R^6是H且R^7是OH、NH_2或SH; 或就制备上述通式I的(v)类化合物而言, R^5、R^6和R^7各自独立为OH、NH_2或SH;

从而形成通式 III 的化合物:



(III)

其中 X、R^5、R^6和 R^7与上述所定义的相同;

且使通式 III 的化合物与通式 IV 的化合物反应:

W-Y (IV)

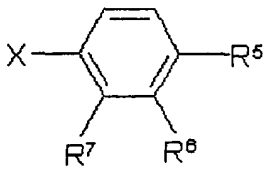
其中 W 是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NCOCH_3)\ CH_2CH_2CONH_2$;

且 Y 是 OH 或 Cl;

从而形成上述通式 I 的化合物。

或者,可以通过下列步骤来制备本发明通式 I 的类维生素 A 化合物:

使通式 II 的化合物



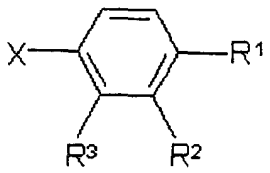
(II)

其中 X、R^5、R^6和 R^7与上述所定义的相同;与通式 IV 的化合物反应,

W-Y (IV)

其中 W 和 Y 与上述所定义的相同;

从而形成通式 V 的化合物:

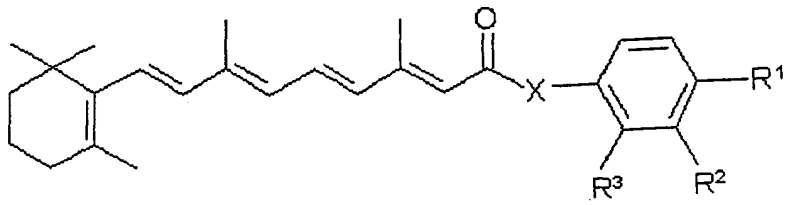


(V)

其中 X、R^1、R^2和R^3与上述所定义的相同;

且使通式 V 的化合物与视黄酸反应而形成上述通式 I 的化合物。

作为一类本发明通式 I 的类维生素 A 化合物，所述化合物由下列通式 Ia 代表:



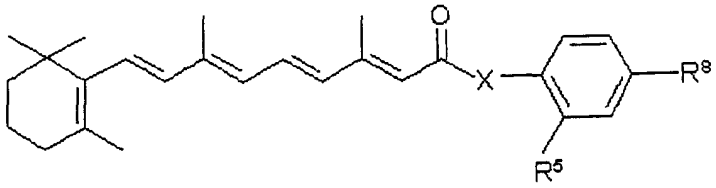
(Ia)

其中

X 是 OH、NH_2或 SH; R^1和R^3各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 O、NH 或 S，$R^4$是 H 或 C_1-C_6烷基，且各 m 为 0-5 的整数; 而R^2是 H;

且上述通式 Ia 所代表的化合物可以通过下列步骤来制备:

使通式 IIIa 的化合物



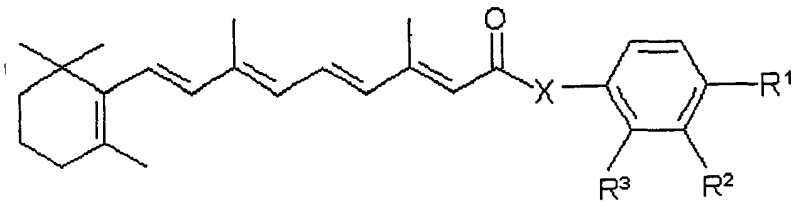
(IIIa)

其中R^5是 OH、NH_2或 SH; 且R^8是 OH 或 SH; 与通式 IV 的化合物反应，;

W-Y (IV)

其中 W 是$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$; 且 Y 是 OH 或 Cl;

从而形成通式 Ib 的化合物:

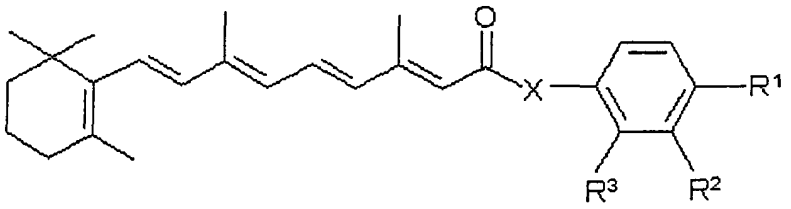


(Ib)

其中 X、R^1、R^2和R^3与上述所定义的相同；

且使通式 Ib 的化合物脱酯化而得到上述通式 Ia 的化合物。

作为另一类本发明通式 I 的类维生素 A 化合物，所述化合物由下列通式 Ic 代表：



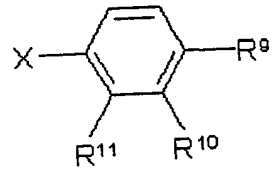
(Ic)

其中

X 是 O、NH 或 S；R^1是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S，R^4是 H 或 C_1-C_6烷基，且各 m 为 0－5 的整数；R^2是 H；而R^3是 H、OH 或 Cl；

且上述通式 Ic 所代表的化合物可以通过下列步骤来制备：

使通式 IIa 的化合物与视黄酸反应，



(IIa)

其中在通式 IIa 中，X 与上述所定义的相同；且R^9和R^{10}各自独立为$-R(CH_2)_mCH_3$且R^{11}是 H；R^9和R^{11}各自独立为$-R(CH_2)_mCH_3$且R^{10}是 H；R^9是$-R(CH_2)_mCH_3$，R^{10}是 H 且R^{11}是 H、OH 或 Cl；R^9是 H、OH 或 Cl，R^{10}是 H 且R^{11}是$-R(CH_2)_mCH_3$；或R^9、R^{10}和R^{11}各自独立为$-R(CH_2)_mCH_3$，其中各

R 为 CH_2、O、NH 或 S 且各 m 为 0－5 的整数;

从而得到上述通式 Ic 的化合物。

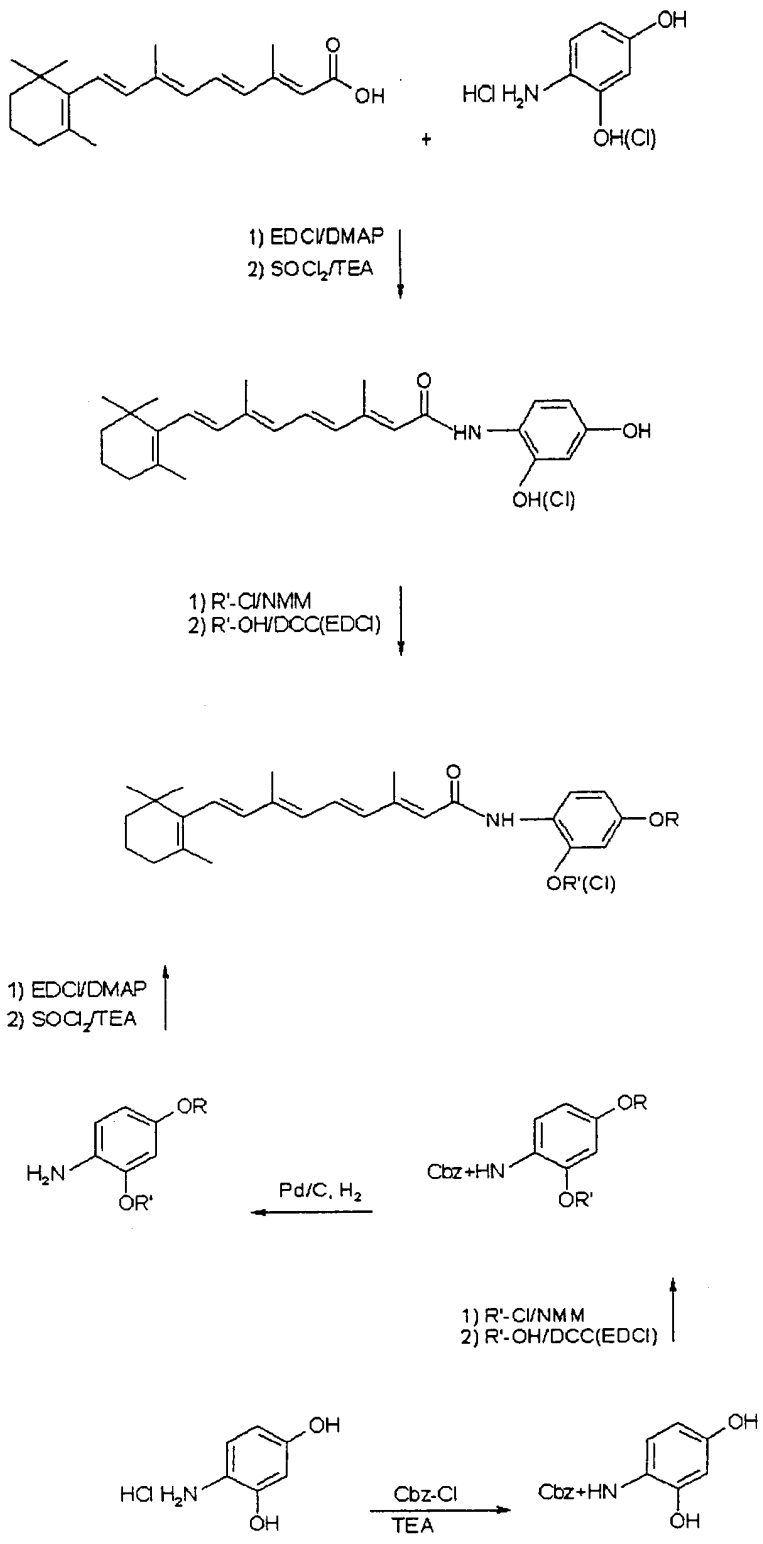
本发明通式 I 化合物的生产方法包括使芳族衍生物与视黄酸结合、酯化和脱酯化的步骤。这些反应可以在通常用于有机化学领域的条件下进行。例如，视黄酸与芳族衍生物的反应可以在有缩合剂存在的情况下进行。可用的缩合剂包括但不限于 4-氨基 N,N'-二环己基碳二亚胺（DCC）、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（EDCI）、N,N'-羰基咪唑（CDI）、N,N'-硫酰二咪唑（SDI）、二甲亚砜（DMSO）和 SO_2Cl（美国专利 US5,399,757 和 M. K. Dhaon 等《有机化学杂志》（J. Org. Chem.）1982, 47, 1962-1965）。用于促进缩合反应的催化剂包括但不限于 N,N'-二甲氨基吡啶（DMAP）。可以使用 EDCI 或 DCC 进行酯化反应（Gibson, F. S.等《有机化学杂志》（J. Org. Chem.）1994, 59, 7503-7507; 和 Kulikov, N. V., J. Int. J. dept. Prot. Res. 1993, 42, 20）、N-甲基吗啉（NMM）或三乙胺（TEA）（Torres, J. L.等《四面体》（Tetrahedron）1987, 43, 4031-4034）。脱酯化反应可以在 K_2CO_3 和甲醇中进行（美国专利 US5,863,942）。所有上述反应均可以在室温下进行。

除上述那些物质外，还可以将本领域技术人员众所周知的任意的碱、缩合剂、催化剂和溶剂用于本发明的方法中，条件是它们不会对所述反应产生不利影响。

下列反应流程 1－3 说明了间苯二酚衍生物、儿茶酚衍生物和 HPR 衍生物的生产方法，它们均属于本发明的类维生素 A 衍生物。

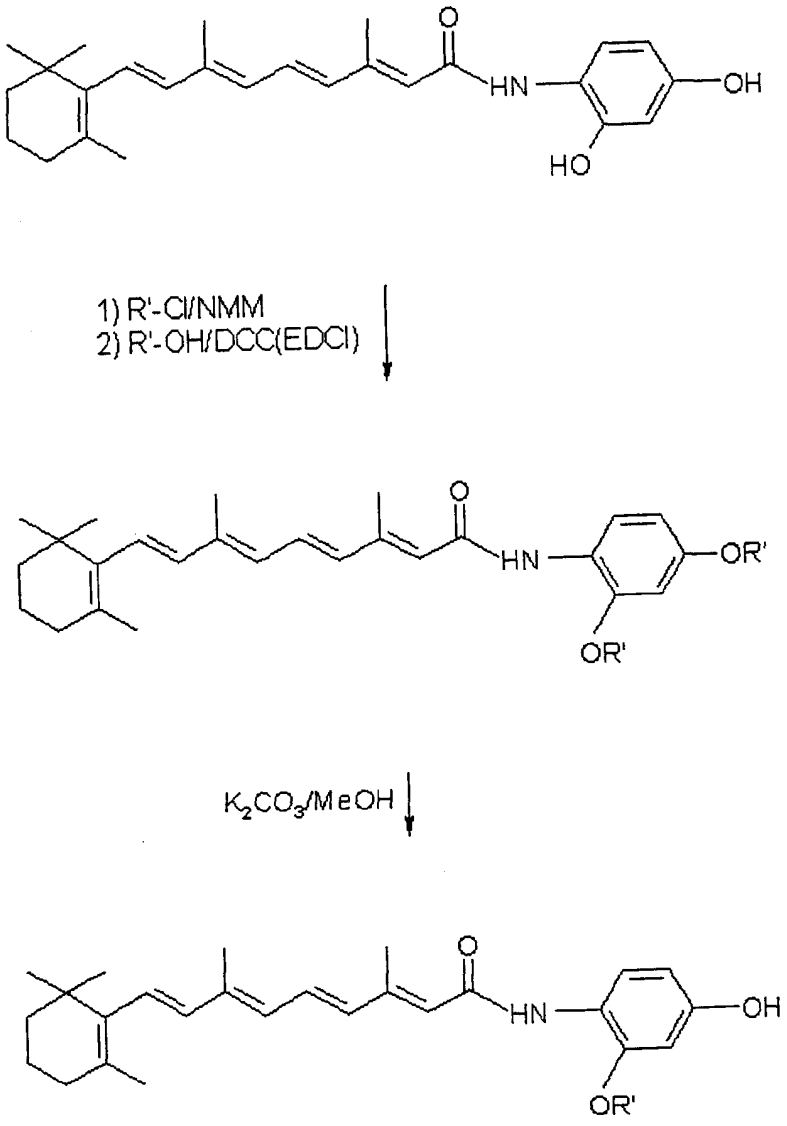
反应流程 1.间苯二酚衍生物的制备

[途径 1]


OH
O
OH
HCl H2N
OH(Cl)
+
1) EDCI/DMAP
2) SOCl2/TEA
HN
OH
OH(Cl)
1) R'-Cl/NMM
2) R'-OH/DCC(EDCI)
NH
OR
OR'(Cl)
1) EDCI/DMAP
2) SOCl2/TEA
OR
H2N
OR'
Pd/C, H2
Cbz+HN
OR
OR'
1) R'-Cl/NMM
2) R'-OH/DCC(EDCI)
OH
HCl H2N
OH
Cbz-Cl
TEA
Cbz+HN
OH
OH

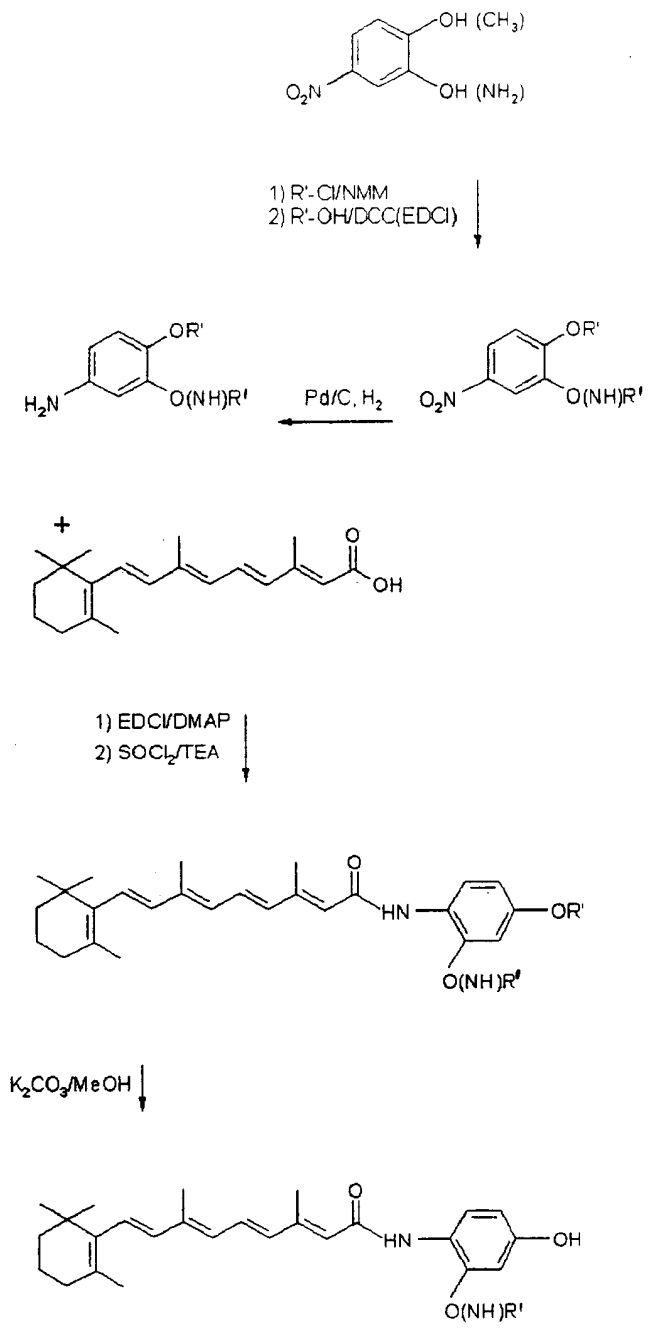
其中各 R 为 H 且各 R'为 $COCOCH_3$、$COCOCH_2CH_3$、$CO(CH_2)_nCH_3$（其中 n 是 1、2 或 3）、$COCH_2N(CH_3)_2$、$COCH_2CH(OH)CH_3$ 或 $COCH_2CH_2COOH$；或 R 和 R'各自代表 $COCOCH_2CH_3$、$CO(CH_2)_nCH_3$（其中 n 是 1、2 或 3）或 $COCH_2N(CH_3)_2$。

[途径 2]



其中各 R'为 $COCH_2CH_2CH_3$、$CO(CH_2)_nCH_3$（其中 n 是 1、2 或 3）或 $COCH_2N(CH_3)_2$。

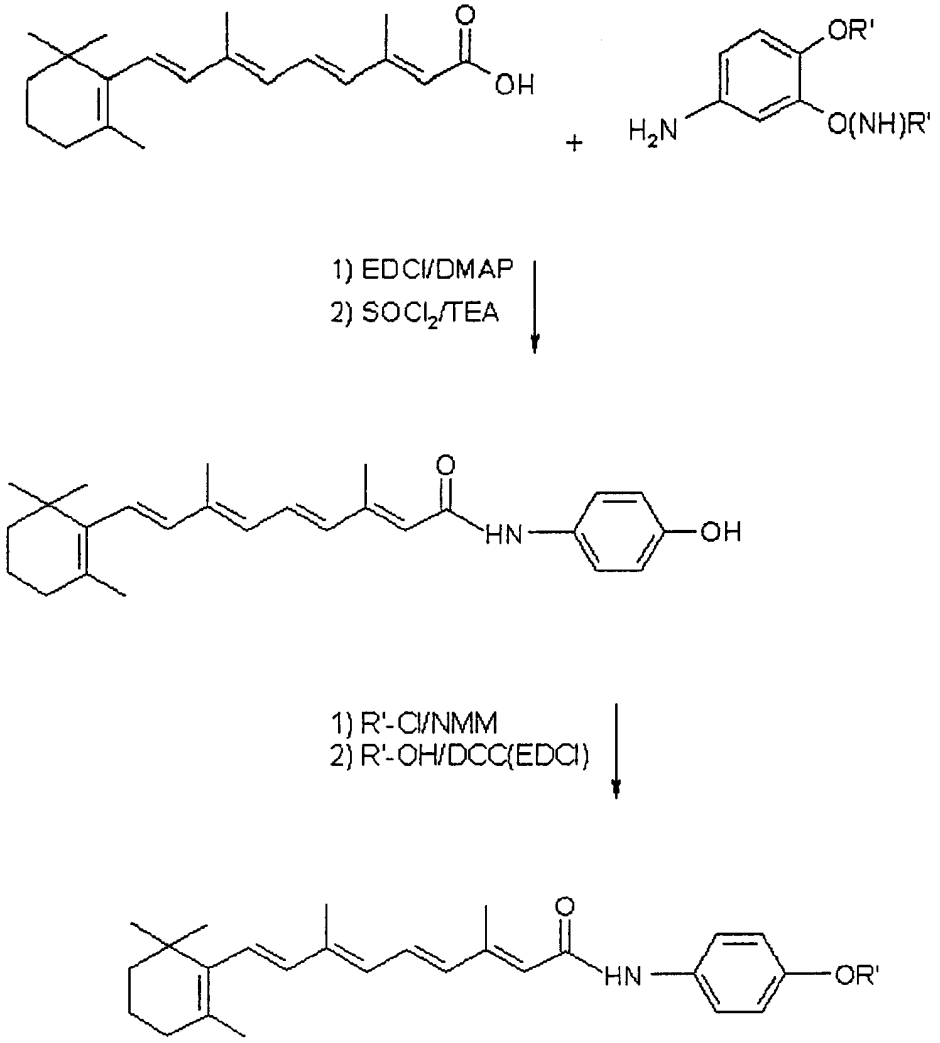
反应流程 2. 儿茶酚衍生物的制备



其中 R'是 CH_3，H 或 $COCH_2CH_2CH_3$。

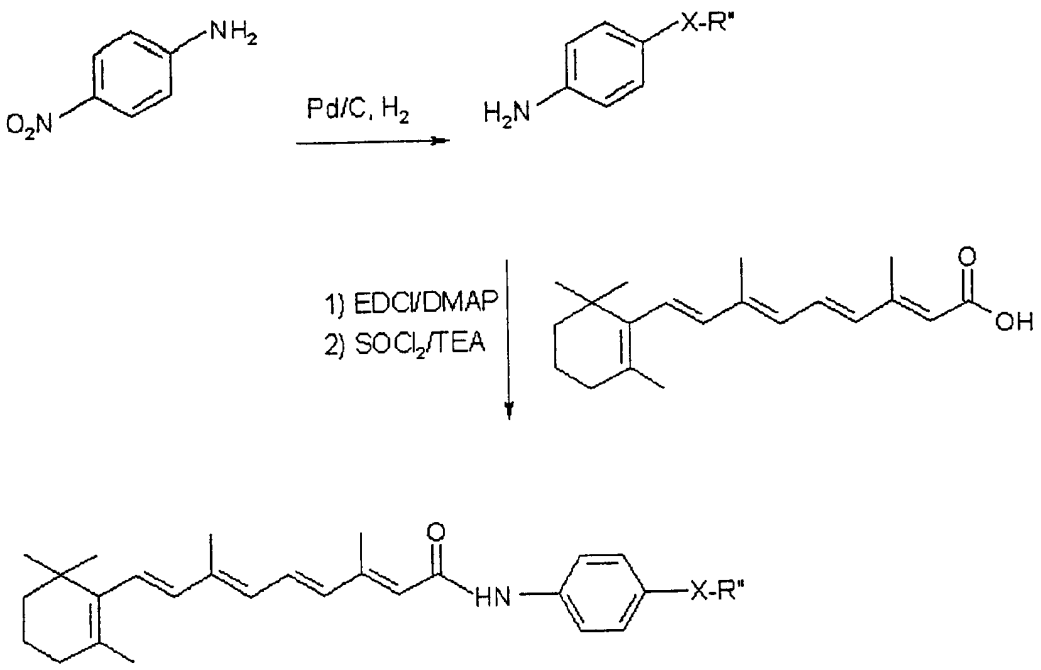
反应流程 3. HPR 衍生物的制备

[途径 1]



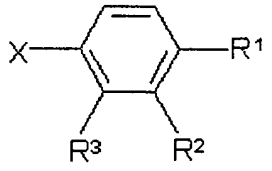
其中各 R'是 $COCOCH_3$、$COCOCH_2CH_3$、$CO(CH_2)_nCH_3$（其中 n 是 1、2 或 3）、$COCH_2CH(OH)CH_3$、$COCH_2N(CH_3)_2$、$CO_2(CH_2)_nCOOH$（其中 n 是 2－6 的整数）、$SO_2(CH_2)_nCH_3$（其中 n 是 2 或 3）、$PO_2(OH)(CH_2)_nCH_3$（其中 n 是 2 或 3）或 $COCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$。

[途径 2]



其中 X 是 N 且 R''是 $COCH_2CH_2CH_3$; X 是 O 且 R''是 $CH_2CH_2CH_3$; 或 X 是 CH_2 且 R''是 $CH_2CH_2CH_3$。

本发明的类维生素 A 化合物是一种芳族衍生物键合至视黄酸羧基的化合物。用于制备本发明类维生素 A 化合物的芳族衍生物是一种由通式 V 代表的新型化合物:



(V)

其中

X 是 OH、NH_2 或 SH; (i)R^1 和 R^2 可以相同或不同, 它们各自独立为 -OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$ 或 $RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$, 其中各 R 为 CH_2、O、NH 或 S, R^4 是 H 或 C_1-C_6 烷基, 且各 m 为 0-5 的整数; 而 R^3 是 H; (ii)R^1 和 R^3 可以相同或不同, 它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、

$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中R、$R^4$和m与上述所定义的相同；而$R^2$是H；(iii)$R^1$是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中R、$R^4$和m与上述所定义的相同；$R^2$是H；而$R^3$是H、OH或Cl；(iv)$R^3$是-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中其中R、$R^4$和m与上述所定义的相同；$R^2$是H；而$R^1$是H、OH或Cl；或(v)$R^1$、$R^2$和$R^3$可以相同或不同，它们各自独立为-OH、-SH、$-NH_2$、-COOH、$-R(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCO(CH_2)_mCH_3$、$-RCO(CH_2)_mCHCH_3CH_3$、$-RCO(CH_2)_mNR^4CH_3$、$-RCOCHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2CHOH(CH_2)_mCH_3$、$-RCOCH_2(CH_2)_mCOOH$、$-RSO_2CH_2(CH_2)_mCH_3$、$-RPO_2(OH)CH_2(CH_2)_mCH_3$或$RCOCH(NHCOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$，其中R、$R^4$和m与上述所定义的相同。在其它方面，本发明提供了上述通式V的化合物。

本发明通式I的类维生素A衍生物可以以可药用酸或碱式盐的形式存在。本文所用的术语“可药用盐”指的是在正确医学判定范围内具有适用于与人和低等动物组织接触而不会诱发过度毒性、刺激性、过敏反应等的合理的获益/危险比的盐。可药用盐在本领域中是众所周知的。例如，S. M. Berge等在《药物科学杂志》（J. Pharmaceutical Sciences）1977, 66:1中详细解释了可药用盐。

可以在最终分离和纯化本发明化合物的过程中在原位制备酸式盐，或通过使游离官能基与合适的酸反应单独制备酸式盐。有代表性

的酸加成盐包括但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐（异硫代酸盐(isothionate)）、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。此外，可以将碱性含氮基团制成季铵盐，例如：低级烷基卤，诸如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐，诸如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸盐；长链卤化物，诸如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤，诸如苄基和苯乙基的溴化物等。由此获得了水溶性或油溶性和可分散的产物。可以用于形成可药用酸加成盐的酸的实例包括诸如盐酸、溴酸、硫酸和磷酸这样的无机酸和诸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸这样的有机酸。

可以在最终分离和纯化本发明化合物的过程中在原位通过使羧酸部分与合适的碱（例如可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）或氨或有机伯胺类、仲胺类或叔胺类反应来制备碱加成盐。可药用碱式盐的实例包括但不限于诸如锂、钠、钾、钙、镁和铝盐这样的碱金属盐或碱土金属盐和诸如铵、四甲铵、四乙铵、甲铵、二甲铵、三甲铵、三乙铵、二乙铵和乙铵盐这样的无毒性季铵盐。可用于形成碱加成的盐的其它有代表性的有机胺类包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等。

本发明的类维生素 A 衍生物通过诱导癌细胞的编程性细胞死亡而发挥杀伤癌细胞或预防癌细胞增殖的活性。细胞天然编程性死亡即编程性细胞死亡通过激活引发由某些外源性或内源性因子编程的编程性细胞死亡的基因而发生，不同于意味着病理性细胞死亡的坏死。这类基因的活化导致其自身细胞中编程性死亡基因蛋白质的生物合成和消

化，从而诱导细胞本身自杀。通常通过使用生化方法检测 DNA 断裂的情况来测定编程性细胞死亡。近期报导已经显示诱导肿瘤细胞编程性细胞死亡的物质也可以调节肿瘤细胞的死亡并有效预防各种癌症。

本发明的类维生素 A 衍生物表现出抑制激活蛋白-1（AP-1）的活性。AP-1 是与称作 AP-1 位点的 TPA 效应元件或 DNA 调节序列发生相互作用的转录因子(Angel, P.等《细胞》(Cell)49, 729-739(1987))。包括肿瘤促进剂 TPA 和活性氧类在内的许多刺激调节 AP-1 与控制炎症、增殖和编程性细胞死亡的许多中期基因的启动子区 DNA 的结合（Ryseck, R. P.等《自然》（Nature）334, 535-537（1988）; Angel, P.等《生物化学与生物物理学学报》(Biochim. Biophys. Acta)1072, 129-157（1991）; 和 Muller, J. M.等《方法（Orlando）》（Methods（Orlando））11, 301-312（1997））。已知 AP-1 和由 AP-1 控制的基因表达在肿瘤转化、肿瘤发展和转移方面起关键作用(Bernstein, L. R.等《科学》（Science）244, 566-569（1989）; Barthelman, M.等《癌症研究》（Cancer Res.）58, 711-716（1998）; McDonnell, S.等《癌症转移综述》(cancer Metastasis Rev.)9,305-319(1990); 和 Crawford, H. C.等《酶蛋白》(Enzyme Protein)49, 20-37(1996))。

因此，本发明的类维生素 A 衍生物可用于预防或治疗各种癌症，包括但不限于：诸如膀胱癌、乳腺癌、肠癌、肾癌、肝癌、肺癌（包括小细胞肺癌）、脑癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌（包括鳞状细胞癌）这样的癌；淋巴系统中的造血肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤；骨髓系统中的造血肿瘤，包括急性和慢性髓细胞白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞白血病；来源于间充质的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；中枢神经系统和周围神经系统中的肿瘤，包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；和其它肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西

肉瘤。

可以单独施用本发明的视黄酰胺衍生物，或与诸如放疗或化疗方案（细胞抑制剂或细胞毒性剂、抗生素类药、烷化剂、抗代谢药、激素类药、免疫剂、干扰素类药、环加氧酶抑制剂（例如 COX-2 抑制剂）、金属基质蛋白酶抑制剂、端粒酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生长因子受体剂、抗 HER 剂、抗 EGFR 剂、抗血管生成剂、法尼基转移酶抑制剂、ras-raf 信号转导途径抑制剂、细胞周期抑制剂、其它 cdks 抑制剂、微管蛋白结合剂、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂等）这样的已知癌症疗法联合来施用本发明的视黄酰胺衍生物。例如，可以与至少一种化疗剂联合施用本发明的视黄酰胺衍生物，所述的化疗剂诸如紫杉烷；紫杉烷衍生物；包囊化紫杉烷类；CPT-11；喜树碱衍生物；蒽环类抗生素糖苷，例如阿霉素、伊达比星、表柔比星、依托泊苷、navelbine、长春碱、卡铂顺铂、雌莫司汀、celecoxib、Sugen SU-5416、Sugen SU-6668、Herceptin 等，可以将它们包囊在脂质体制剂内。

如果将所述的联用药物配制成固定剂量，那么视黄酰胺衍生化合物的用量在下述剂量范围内，同时其它药物活性成分在批准的剂量范围内。然而，如果联用不适宜，那么可以将本发明的视黄酰胺衍生化合物与任意已知的抗癌药一起依次施用。

可以使用本发明的类维生素 A 衍生化合物本身或与至少一种可药用载体组合作为药物组合物使用。本文所用的术语本发明化合物的“治疗有效量”指的是足以按照合理的获益/危险比治疗疾病从而可应用于医学治疗的用量。然而，可以理解的是本发明化合物或组合物的总每日剂量将由临床医师在正确医学判断范围内确定。用于任何特定患者的具体治疗有效剂量取决于各种因素，包括疾病及其严重程度、所用特定化合物的活性、所用的特定组合物、患者的年龄、体重、一般健康情况、性别和饮食情况；给药时间、给药途径和所用特定化合物的排泄率、治疗持续时间、与所用特定化合物联用或同时给予的药物以及医学领域中众所周知的因素。例如，本领域技术人员会理解确定低

于获得所需治疗作用需要水平的化合物剂量，然后逐步将剂量增加直至获得所需作用。

可以通过常规途径给予本发明的视黄酰胺衍生物，所述的常规途径例如有以片剂、胶囊剂、包糖衣丸或包薄膜衣片、溶液或混悬剂形式口服给药；以栓剂形式经直肠给药；和例如以肌内方式或通过静脉内和/或鞘内和/或脊柱内注射或输注的非肠道给药。

本发明的类维生素 A 衍生物的每日有效剂量优选为最初 8－16 周 0.75－1.0mg/kg 患者体重/天，且如果需要，在 8 周后再给予 0.5－1.7mg。当在这些条件下给药时，本发明的类维生素 A 衍生物表现出 0.3－0.7mg/ml 的最大血药浓度。该剂量可以随患者年龄、体重、一般健康情况、性别、疾病的严重程度、饮食、给药时间、排泄率和给药途径的不同而适当改变。

可以将本发明的类维生素 A 衍生物制成混有可药用载体、稀释剂或赋形剂的特定剂型的药物组合物。通常使用常规方法配制本发明的药物组合物并将其以药物上合适的形式给药。例如，固体口服剂型除含有活性化合物外还可以含有：稀释剂，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉；润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇类；粘合剂，例如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；解聚剂，例如淀粉、藻酸、藻酸盐或羟基乙酸淀粉钠；泡腾混合物；染料；增甜剂；湿润剂，诸如卵磷脂、聚山梨酯类和硫酸月桂酯类；和一般药物制剂中所用的无药学活性的物质。可以按照已知方式、例如通过混合、制粒、压片、包糖衣或包薄膜衣工艺来生产这些药物制剂。

用于本发明类维生素 A 衍生物口服给药的另一种方式以液体分散液为例，一般包括糖浆剂、乳剂或混悬剂。混悬剂和乳剂可以含有例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体。

用于肌内注射本发明的类维生素 A 衍生物的混悬剂或溶液除含有活性化合物外还可以含有可药用载体：例如，无菌水、橄榄油、油酸

乙酯、二元醇类，例如丙二醇；且如果需要，含有适量的盐酸利多卡因。用于静脉内注射或输注本发明的类维生素 A 衍生物的溶液可以含有例如无菌水作为载体，或优选可以将它们制成无菌、含水、等渗盐水溶液的形式，或它们可以含有丙二醇作为载体。

可用于施用本发明的类维生素 A 衍生物的栓剂除含有活性化合物外还可以含有可药用载体，例如：可可油、聚乙二醇、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

现在通过下列实施例来具体地解释本发明。然而，这些实施例仅给出了本发明的实施方式而不用来限定本发明的范围。

实施例

I. 间苯二酚衍生物的制备

实施例 1

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）

在 0℃下将 EDCI（0.076g，0.39mmol）和视黄酸（0.10g，0.33mmol）溶于无水 DMF（5ml）所得到的溶液搅拌 0.5 小时。向该溶液中加入 4-氨基间苯二酚 ·HCl（0.063g，0.39mmol）和 DMAP（催化量）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液。在室温下将所得混合物搅拌 4 小时。将该反应混合物用 EtOAc（30mL）稀释、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤并浓缩。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化粗产物而得到(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08，0.078g，58%）、为一种黄色固体。

实施例 2

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）

在氩气环境中将无水 DMF（2mL）和 $SOCl_2$（0.072mL，0.99mmol）

的混合物搅拌 1 小时。向该混合物中加入视黄酸（0.10g，0.33mmol）溶于无水 DMF（2mL）所得到的溶液。在 0℃下搅拌 45 分钟后，将澄清的深红色视黄酰氯溶液逐滴加入到蒸馏的三乙胺（0.14mL，0.99mmol）和 4-氨基间苯二酚·HCl（0.10g，0.66mmol）溶于干燥、脱气的 DMF（2mL）所得到的冷却溶液中。用 NH_4Cl（水溶液）使该反应骤停、用 EtOAc（30mL）提取。将该提取物用 H_2O（2 ×30mL）洗涤并浓缩。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化残余物而得到 KCBG08（0.11mg，86%）、为一种黄色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (br s, 1H, NH), 6.97 (dd, 1H, *J*=15.00), 6.76 (d, 1H, *J*=8.60, Ar-H), 6.09~6.43 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.99~2.03 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.71 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.89, 154.94, 151.98, 149.80, 139.67, 137.64, 137.25, 135.14, 131.06, 130.01, 129.57, 128.65, 123.60, 119.53, 119.01,107.88, 105.92, 39.57, 34.23, 33.10, 28.95, 21.76, 19.19, 14.15, 13.82, 12.89.

实施例 3

(2,4-二羟基苯基)-氨基甲酸苄基酯（KCBG02）

向冷却（0℃）的 4-氨基间苯二酚·HCl（1.0g，6.18mmol）溶于 H_2O（10mL）所得到的溶液中逐滴加入 NaOH（0.49g，12.3mmol）溶于 H_2O（15mL）所得到的水溶液。向该混合物中缓慢加入 Cbz-Cl（苄氧甲酰氯，1.06mL，7.43mmol）和 NaOH（0.25g）的 H_2O（5mL）溶液。在室温下搅拌 1 小时后，将该混合物用 EtOAc（2 ×50mL）提取。将有机层用 $MgSO_4$（10g）干燥、过滤并浓缩。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化残余物而得到(2,4-二羟基苯基)-氨基甲酸苄基酯（KCBG02，1.28g，80%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (br s, 1H, OH), 8.46 (br s, 1H), 7.47 (d, 1H, NH), 7.33~7.41 (m, 5H), 6.45 (d, 1H, *J*=2.50), 6.33 (dd, 1H, *J*=8.64, 2.50), 5.17 (s, 2H).

实施例 4

2-苄氧羰基氨基-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG03）和

2-苄氧羰基氨基-5-丁酰氧基苯基丁酸酯（KCBG04）

将(2,4-二羟基苯基)-氨基甲酸苄基酯 KCBG02（0.050g, 0.19mmol)溶于无水 CH_2Cl_2(10mL)并加入 NMM(N-甲基吗啉, 0.029ml, 0.29mmol）。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（0.029ml, 0.28mmol）的无水 CH_2Cl_2（2mL）溶液，并搅拌 0.5 小时且用 H_2O（2×10mL）洗涤该反应体系。将有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥并在减压条件下浓缩。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:10）纯化粗产物而得到 2-苄氧羰基氨基-5-羟基苯基丁酸酯（19mg, 30%）和 2-苄氧羰基氨基-5-丁酰氧基苯基丁酸酯（46mg, 60%）。

2-苄氧羰基氨基-5-羟基苯基丁酸酯

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 1H, J= 7.24, NH), 7.37 (m, 5H)1.00 (t, J=7.42, 3H), 6.65 (d, 1H, J=2.74), 6.56 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.50 (t, 2H, J=7.35), 1.68~1.76 (m, 2H).

^{13}H-NMR (100 MHz $CDCl_3$): δ 171.65, 155.01, 154.89, 135.87, 128.59, 128.38, 127.95, 121.73, 113.62, 109.77, 67.33, 36.00, 18.39, 13.54.

2-苄氧羰基氨基-5-丁酰氧基苯基丁酸酯

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 1H, J= 7.24, NH), 7.39 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J=2.62), 6.68 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.66~1.85 (m, 4H), 1.01 (t, J=7.42, 6H).

^{13}H-NMR (100 MHz $CDCl_3$): δ 171.73, 170.79, 153.07, 145.93, 140.12, 135.73, 128.60, 128.48, 128.30, 128.25, 127.22, 122.22, 119.09, 115.77, 67.13, 35.94, 35.82, 29.55, 18.19, 13.48, 13.41.

实施例 5

2-氨基-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG05）

在室温下向2-苄氧羰基氨基-5-羟基苯基丁酸酯(KCBG03)(0.07mg, 0.21mmol)溶于MeOH(5mL)所得到的溶液中加入Pd/C(10%, 5mg)。在H_2环境中搅拌20分钟后，将该反应混合物过滤并在真空中蒸发而得到2-氨基-5-羟基苯基丁酸酯(KCBG05, 39mg, 95%)、为一种白色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD): δ 7.18 (d, 1H, J= 8.60), 6.41 (d, 1H, J=2.60), 6.32 (dd, 1H, J=8.60, 2.60), 2.36 (t, 2H, J=7.42), 1.66~1.80 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.42, 3H).

实施例6

2-氨基-5-丁酰氧基苯基丁酸酯(KCBG06)

在室温下向2-苄氧羰基氨基-5-丁酰氧基苯基丁酸酯(KCBG04)(0.05g, 0.12mmol)溶于MeOH(5mL)所得到的溶液中加入Pd/C(10%, 4mg)。在H_2环境中搅拌20分钟后，将该反应混合物过滤并在真空中蒸发而得到2-氨基-5-丁酰氧基苯基丁酸酯(KCBG06, 0.031g, 96%)、为一种白色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.90 (d, 1H, J= 8.60), 6.65 (d, 1H, J=2.60), 6.50 (dd, 1H, J=8.60, 2.60), 2.54 (t, 2H, J=7.42), 2.36 (t, 2H, J=7.42), 1.64~1.86 (m, 4H), 0.95~1.07(m, 6H).

实施例7

2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯(KCBG10)

向EDCI(0.023g, 0.12mmol)溶于无水DMF(5mL)所得到的溶液中加入视黄酸(0.031g, 0.10mmol)溶于无水DMF(5mL)所得到的溶液。在室温下将该混合物搅拌0.5小时。向该混合物中加入2-氨基-5-羟基-苯基丁酸酯(KCBG05, 0.020g, 0.12mmol)和DMAP(催化量)溶于DMF(2mL)所得到的溶液并再搅拌4小时。用NH_4Cl(水溶液)使该反应骤停、用EtOAc(2 ×30mL)提取。将该提取物用H_2O(2 ×30mL)洗涤、用无水Na_2SO_4干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法(EtOAc:己

烷 = 1:6）纯化残余物而得到 2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10，0.038g，78%）、为一种黄色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.63 (s, 1H, OH), 7.48 (s, 1H, NH), 7.05 (dd, 1H, J=14.90), 6.86 (d, 1H, J=8.60), 6.73 (d, 1H, J=2.50), 6.57 (dd, 1H, J=8.60, 2.50), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 2.54 (t, 2H, J=7.30), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.89 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 0.96~1.09 (m, 3H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.41, 166.90, 152.86, 150.13, 149.19, 140.07, 137.67, 137.17, 134.85, 131.47, 130.11, 129.39, 128.96, 123.96, 122.46, 119.03, 113.29, 112.94, 39.57, 36.18, 34.24, 33.10, 29.68, 28.94, 21.74, 19.18, 18.43 13.83, 13.60, 12.94.

实施例 8

2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10） 和

5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG09）

向(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）（0.051g，0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（15mL）所得到的溶液中加入 NMM（0.019g，0.18mmol）。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（0.019ml，0.18mmol）的无水 CH_2Cl_2（2mL）溶液，并搅拌 0.5 小时且用 H_2O（2×20mL）洗涤该反应体系。将有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥并在减压条件下浓缩。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗产物而得到 2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基-苯基丁酸酯（KCBG10，24mg，40%）和 5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG09，30mg，45%）。

实施例 9

2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10） 和

5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG09）

向EDCI（0.07g, 0.36mmol）溶于无水CH_2Cl_2（15mL）所得到的溶液中加入丁酸（0.033mL, 0.36mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）（0.1g, 0.24mmol）和 DMAP（催化量）溶于无水CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液，并搅拌 2 小时。用H_2O（2 ×20mL）洗涤该反应体系、用无水Na_2SO_4干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化残余物而得到 2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10, 42mg, 35%）和 5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG09, 53mg, 40%）、为一种黄色固体。

5-丁酰氧基-2-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG09）

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.93~7.01 (m, 4H), 6.10~6.31 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 2.55 (q, 4H, J=7.35), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.89 (m, 4H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 0.96~1.09 (m, 6H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.88, 170.91, 139.47, 137.62, 137.17, 136.76, 135.02, 130.72, 130.55, 130.36, 129.90, 129.37, 128.60, 127.61, 126.13, 119.09, 115.75, 39.48, 36.03, 34.17, 33.01, 29.94, 28.86, 25.88, 25.81, 21.67, 21.00, 19.12, 18.33, 18.26, 13.55, 12.84.

实施例 10

2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯

基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10）

将(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）（0.10g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（15mL），并加入 NMM（0.049g, 0.49mmol）。在0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（0.050ml, 0.49mmol），并将所得溶液搅拌0.5小时。向该反应混合物中加入 K_2CO_3 细粉（0.30g）和 MeOH（3mL）。在搅拌1小时后，通过 TLC 证实反应完全。将该混合物用 CH_2Cl_2（30mL）和 H_2O（20mL）洗涤。将有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷=1:4）纯化残余物而得到 2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10, 97mg, 83%）、为一种黄色固体。

实施例 11

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-2-氧代丙酸酯（KCBG22）

向 EDCI（0.046g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入丙酮酸（0.17mL, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入 2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10, 0.05g, 0.12mmol）和 DMAP（催化量）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌1小时。将所得溶液加热至30℃并再搅拌3小时。将该反应体系用 EtOAc（30mL）稀释、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷=1:4）纯化粗产物而得到 2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-2-氧代丙酸酯（KCBG22, 0.017g, 30%）、为一种淡黄色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 1H, OH), 8.10 (d, J=8.70, NH) 7.15 (dd, 1H, J=14.90), 6.67~6.75 (m, 2H), 6.03~6.43 (m, 5H), 5.65 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s,

3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 190.92, 167.03, 158.75, 153.51, 150.28, 148.50, 140.38, 137.66, 137.12, 134.65, 131.83, 130.21, 129.31, 129.16, 124.70, 122.55, 118.61, 112.65, 112.61, 39.57, 34.25, 33.11, 28.94, 26.82, 21.75, 19.18, 13.89, 12.96.

实施例 12

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基 2-氧代丁酸酯（KCBG38）

向 EDCI（0.046g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 2-氧代丁酸（0.025g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入 2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10）（0.05g, 0.12mmol）和 DMAP（催化量）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液。将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。将该溶液加热至 30℃并再搅拌 3 小时。将该反应体系用 EtOAc（30mL）稀释、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化粗化合物而得到 2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-2-氧代丁酸酯（KCBG38, 0.021g, 35%）、为一种淡黄色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.74 (s, 1H, OH), 7.41 (br s, 1H) 7.15 (dd, 1H, J=14.90), 6.67~6.75 (m, 3H), 6.19~6.33 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 3.01 (q, 2H, J= 7.42), 2.44 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.17~1.29 (m, 3H), 1.04 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194.19, 166.70, 159.18, 139.98, 138.70, 137.19, 134.98, 131.31, 130.12, 129.42, 128.93, 125.11, 122.15, 119.56, 112.42, 111.75, 39.59, 34.27, 33.12, 33.07, 28.96, 21.77, 19.21, 13.84, 12.96.

实施例 13

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-

壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基(二甲氨基)乙酸酯(KCBG23)

向EDCI(0.046g, 0.24mmol)溶于无水CH_2Cl_2(5mL)所得到的溶液中加入N,N-二甲基甘氨酸(glysine)(肌氨酸, 0.025g, 0.24mmol)溶于无水CH_2Cl_2(5mL)所得到的溶液。在室温下将该溶液搅拌0.5小时。向该混合物中加入2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯(KCBG10)(0.051g, 0.12mmol)和DMAP(催化量)溶于无水DMF(2mL)所得到的溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时。将该溶液加热至30℃并再搅拌3小时。将该反应体系用EtOAc(30mL)稀释、用H_2O(2×30mL)洗涤、用Na_2SO_4干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法(EtOAc:己烷=2:1)纯化粗化合物而得到2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基(二甲氨基)乙酸酯(KCBG23, 0.045g, 75%)、为一种淡黄色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.37 (s, 1H, OH), 8.01 (d, NH, J=9.48), 7.12 (dd, 1H, J=14.90), 6.63~6.83 (m, 2H), 6.11~6.40 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.03 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.34, 164.66, 159.67, 154.09, 142.40, 140.92, 137.59, 137.05, 134.32, 132.58, 130.32, 129.43, 129.22, 123.99, 121.83, 115.96, 113.44, 109.97, 63.12, 55.66, 45.84, 39.53, 34.22, 33.05, 29.15, 28.92, 21.73, 19.14, 14.10, 12.95.

实施例14

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-3-羟基丁酸酯(KCBG39)

向EDCI(0.046g, 0.24mmol)溶于无水CH_2Cl_2(5mL)所得到的溶液中加入3-羟基丁酸(0.023mL, 0.24mmol)溶于无水CH_2Cl_2(2mL)所得到的溶液。在室温下将该溶液搅拌0.5小时。向该混合物中加入2.2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬

-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丁酸酯（KCBG10，0.051g，0.12mmol）和DMAP（催化量）溶于无水CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时、加热至30℃并再搅拌3小时。将该反应体系用EtOAc（30mL）稀释，然后将有机层用H_2O（2×30mL）洗涤、用Na_2SO_4干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷=1:1）纯化粗化合物而得到2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-3-羟基丁酸酯（KCBG39，0.045g，73%）、为一种淡黄色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 6.91~7.04 (m, 3H), 6.08~6.32 (m, 4H), 5.82 (s, 1H), 4.27~4.32 (m, 1H), 2.62~2.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.20~1.31 (m, 3H), 1.04 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.06, 169.23, 150.94, 139.28, 137.66, 137.19, 135.47, 130.39, 129.93, 129.49, 129.00, 128.50, 121.50, 119.31, 116.03, 64.23, 43.78, 42.96, 39.54, 34.21, 33.06, 28.91, 23.28, 22.54, 21.71, 19.16, 13.69, 12.85.

实施例15

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-丙酰氧基苯基丙酸酯（KCBG14）和

2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丙酸酯（KCBG15）

将(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）（0.051g，0.12mmol）溶于无水CH_2Cl_2（15mL），并加入NMM（0.020ml，0.18mmol）。在0℃下向所得混合物中逐滴加入丙酰氯（0.016ml，0.18mmol）并搅拌0.5小时。将该混合物用H_2O（2×20mL）洗涤、用CH_2Cl_2提取。将有机层用$MgSO_4$干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷=1:5）纯化残余物而得到2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基

-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-丙酰氧基苯基丙酸酯（KCBG14，0.023g，35%）和2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丙酸酯（KCBG15，0.028g，43%）、为黄色固体。

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-丙酰氧基苯基丙酸酯（KCBG14）

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (bsr , 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.94~7.02 (m, 4H), 6.09~6.32 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 2.55 (q, 4H, *J*=7.38), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.247 (t, 3H, *J*=7.38), 1.245 (t, 3H, *J*=7.41), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.98, 170.81, 139.46, 137.60, 137.15, 136.66, 134.92, 130.62, 130.38, 130.38, 129.91, 129.29, 128.78, 127.51, 126.13, 119.09, 115.75, 39.57, 34.23, 33.01, 29.94, 28.86, 25.81, 21.67, 21.00, 19.12, 18.33, 18.26, 13.82, 12.89.

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基丙酸酯

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.58 (s, 1H, OH), 7.40 (s, 1H, NH), 7.05 (dd, 1H, *J*=14.90), 6.86 (d, 1H, *J*=8.56), 6.75 (d, 1H, *J*=2.60), 6.60 (dd, 1H, *J*=8.60, 2.60), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 2.58 (q, 2H, *J*=7.35), 2.42 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.21~1.29 (t, 3H, *J*=7.44), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.69, 165.90, 151.86, 149.11, 148.89, 140.02, 137.66, 137.16, 134.88, 131.40, 130.09, 129.39, 128.93, 123.96, 122.34, 119.14, 113.33, 112.82, 39.55, 34.24, 33.89, 29.88, 28.92, 21.73, 19.25, 19.17, 13.80, 13.71, 12.93.

实施例 16

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-(3-甲基丁酰氧基)苯基-3-甲基丁

酸酯（KCBG16）和

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-3-甲基丁酸酯（KCBG17）

将(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基]-(2,4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）（0.051g, 0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（15mL），并加入 NMM（0.020ml, 0.18mmol）。在0℃下向所得混合物中逐滴加入异戊酰氯（0.016ml, 0.18mmol）并搅拌0.5小时。将该反应混合物用 CH_2Cl_2 提取并用 H_2O（2 ×20mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化残余物而得到 2-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-(3-甲基丁酰氧基)苯基-3-甲基丁酸酯（KCBG16, 0.027g, 38%）和 2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-3-甲基丁酸酯（KCBG17, 0.028g, 45%）。

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-(3-甲基丁酰氧基)苯基-3-甲基丁酸酯

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.92~7.02 (m, 4H), 6.09~6.32 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 2.42~2.49 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.21~2.25 (m, 2H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.03~1.08 (m, 12H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.27, 170.30, 151.33, 140.42, 139.56, 137.68, 137.21, 135.03, 130.90, 130.79, 130.57, 129.98, 129.40, 128.80, 127.72, 122.65, 119.23, 115.78, 43.19, 39.55, 34.24, 33.07, 32.69, 30.02, 29.67, 28.93, 25.90, 25.73, 22.38, 21.73, 21.05, 19.52, 19.18, 17.54, 13.71, 12.89.

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基-3-甲基丁酸酯（KCBG17）

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.59 (s, 1H, OH), 7.39 (s, 1H, NH), 7.04 (dd, 1H, J=14.90), 6.86 (d, 1H, J=8.56), 6.75 (d, 1H, J=2.60), 6.60 (dd, 1H, J=8.60, 2.60), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 2.39~2.42 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 0.98~1.05 (m, 6H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.94, 166.89, 153.16, 152.73, 150.15, 149.09, 139.98, 137.67, 137.19, 134.91, 131.37, 130.08, 129.40, 128.91, 124.02, 122.51, 120.54, 119.11, 118.84, 113.23, 112.88, 105.15, 43.31, 43.25, 39.56, 34.24, 33.09, 29.67, 28.94, 25.89, 22.37, 21.74, 19.18, 13.82, 12.93.

实施例 17

[(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-戊酰氧基苯基戊酸酯（KCBG18）和

2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基戊酸酯（KCBG19）

将(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基]-(2, 4-二羟基)苯基酰胺（KCBG08）（0.051g, 0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（15mL）并加入 NMM（0.020ml, 0.18mmol）。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入戊酰氯（0.021ml, 0.18mmol）并搅拌 0.5 小时。将该混合物用 CH_2Cl_2提取并用 H_2O（2 ×20mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化残余物而得到 2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-戊酰氧基苯基戊酸酯（KCBG18, 0.026g, 36%）和 2-[(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基戊酸酯（KCBG19, 0.028g, 45%）。

[(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-5-戊酰氧基苯基戊酸酯（KCBG18）

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (br s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.93~7.02 (m, 4H), 6.09~6.32 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 2.554 (t, 2H, *J*=7.43), 2.557 (t, 2H, *J*=7.44), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.79~1.68 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.88~1.01 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.99, 171.01, 153.10, 151.22, 139.51, 137.67, 137.21, 135.03, 130.75, 129.95, 129.40, 128.65, 127.70, 120.54, 119.14, 118.76, 115.71, 105.15, 39.54, 34.22, 34.00, 33.06, 28.92, 26.28, 26.92, 26.87, 22.23, 22.19, 21.72, 19.17, 13.71, 13.69, 12.89.

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-5-羟基苯基戊酸酯（KCBG19）

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.61 (s, 1H, OH), 7.52 (s, 1H, NH), 7.05 (dd, 1H, *J*=14.90), 6.86 (d, 1H, *J*=8.60), 6.73 (d, 1H, *J*=2.50), 6.57 (dd, 1H, *J*=8.60, 2.50), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 2.54 (t, 2H, *J*=7.40), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.89 (m, 2H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 4H), 1.02 (s, 6H), 0.93~1.03 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.67, 166.90, 152.78, 150.17, 149.16, 140.02, 137.66, 137.18, 134.89, 131.41, 130.10, 129.39, 128.92, 123.98, 122.51, 119.07, 113.23, 112.90, 39.56, 34.24, 34.09, 33.01, 28.94, 26.97, 22.21, 21.74, 19.18, 13.83, 13.72, 12.94.

实施例 18

[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(2-氯-4-羟基苯基)酰胺（KCBG27）

向 4-氨基-3-氯苯酚（0.086g, 0.48mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.092g, 0.48mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入视黄酸（0.072g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。将所得溶液搅拌 1 小时、加热至 30℃并再搅拌 4 小时。将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O（2 ×50mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc: 己烷 = 1:4）纯化粗化合物而得到[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯

基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(2-氯-4-羟基)苯基酰胺(KCBG27,0.030g,42%)。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, 1H, J=8.56), 7.37 (br s, 1H), 7.05 (dd, 1H, J=14.90), 6.94 (d, 1H, J=2.60), 6.73 (dd, 1H, J=8.80, 2.60), 6.10~6.45 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).

实施例 19

3-氯-4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]苯基丁酸酯(KCBG28)

向[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(2-氯-4-羟基苯基)酰胺(KCBG27)(0.08g,0.18mmol)溶于无水 CH_2Cl_2(5mL)所得到的溶液中加入 NMM(0.024mL,0.23mmol)。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯(0.024mL,0.23mmol)的无水 CH_2Cl_2(5mL)溶液并搅拌 0.5 小时。将该反应混合物用 EtOAc(50mL)提取并用 H_2O(2×30mL)洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法(EtOAc:己烷 = 1:5)纯化残余物而得到 3-氯-4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己 1-烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]苯基丁酸酯(KCBG28, 0.008g,89%)。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (d, 1H, J=8.90), 7.58 (s, 1H), 6.96~7.25 (m, 3H), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.84 (s, 1H), 2.54 (t, 2H, J=7.40), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.89 (m, 2H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 0.96~1.09 (m, 3H), 1.02 (s, 6H).

II. 儿茶酚衍生物的制备

实施例 20

4-氨基苯-1,2-二醇（KYJ3-018）

在室温下向4-硝基儿茶酚（0.052g, 0.33mmol）溶于MeOH（2mL）所得到的溶液中加入Pd/C（10%, 0.005g）。在H_2环境中搅拌30分钟后，将该反应混合物过滤并在真空中蒸发而得到4-氨基苯-1,2-二醇（0.048g, 100%）、为一种白色固体。

实施例21

2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基氨基]-(3,4-二羟基苯基)酰胺（KYJ3-020）

向EDCI（0.076g, 0.39mmol）溶于无水DMF（5mL）所得到的冷却溶液（0℃）中加入视黄酸（0.10g, 0.33mmol）。在室温下将该溶液搅拌0.5小时。向该混合物中加入4-氨基儿茶酚（0.048g, 0.39mmol）和DMAP（催化量）溶于无水DMF（5mL）所得到的溶液并在室温下搅拌4小时。将该反应体系用EtOAc（30mL）提取、用H_2O（2 ×30mL）洗涤、用Na_2SO_4干燥并蒸发。通过硅胶闪式柱色谱法（EtOAc:己烷=1:4）纯化粗化合物而得到2-[(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(3,4-二羟基苯基)酰胺（KYJ3-020, 0.093g, 69%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H, J=14.90), 6.78 (d, 1H, J=8.50), 6.55 (dd, 1H, J=8.50, 2.50), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.49 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.26, 166.17, 150.29, 144.18, 141.93, 139.42, 137.69, 137.25, 135.01, 130.61, 130.13, 129.96, 129.46, 128.58, 121.13, 114.77, 112.55, 109.13, 60.43, 39.58, 34.24.33.09, 28.94, 21.74, 21.04, 19.20, 14.17, 14.00, 12.89.

实施例22

2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]苯基丁酸酯（KCBG34）和

5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基苯基丁酸酯（KCBG35）

向 KYJ3-020（0.051g，0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（15mL）所得到的溶液中加入 NMM（0.019g，0.18mmol）。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（0.019mL，0.18mmol）的无水 CH_2Cl_2（5mL）溶液并搅拌 0.5 小时。将该反应混合物用 H_2O（2 ×20mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化残余物而得到 2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]苯基丁酸酯（KCBG34，19mg，30%）和 5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基苯基丁酸酯（KCBG35，28mg，50%）。

实施例 23

2-丁酰氧基-5-硝基苯基丁酸酯（KYJ2-181A）和 2-羟基-5-硝基苯基丁酸酯（KYJ2-181B）。

向 4-硝基儿茶酚（1.0g，6.44mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（30mL）所得到的溶液中加入 TEA（三乙胺，1.34mL，9.67mmol）。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（1.0mL，9.67mmol）的无水 CH_2Cl_2（2mL）溶液并搅拌 0.5 小时。将该反应混合物用 H_2O（2 ×30mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:6）纯化残余物而得到 2-丁酰氧基-5-硝基苯基丁酸酯（KYJ2-181A，0.58g，30%）和 2-羟基-5-硝基苯基丁酸酯（KYJ2-181B，1.1g，69%）。

2-丁酰氧基-5-硝基苯基丁酸酯（KYJ2-181A）

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12~8.16 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J=8.70), 2.56 (t, 4H, J=7.31), 1.73~1.84 (m, 4H), 1.051 (t, 3H, J=7.45), 1.05 (t, 3H, J=7.43).

2-羟基-5-硝基苯基丁酸酯（KYJ2-181B）

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (s, 1H), 8.02~8.07 (m, 1H), 7.80~7.83 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, *J*=7.50), 2.65 (t, 2H, *J*=7.35), 1.77~1.88 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, *J*=7.35).

实施例 24

4-氨基儿茶酚-1,2-二丁酸酯（KYJ2-183A）

在室温下向 KYJ2-181A（0.15g, 0.51mmol）溶于 MeOH（5mL）所得到的溶液中加入 Pd/C（10%, 0.015g）。在 H_2 气环境中搅拌 0.5 小时后，将该反应体系过滤并在真空中蒸发而得到 4-氨基儿茶酚-1,2-二丁酸酯（KYJ2-183A, 0.13g, 100%）、为一种白色固体。

实施例 25

2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]苯基丁酸酯（KCBG34）

向 EDCI（0.12g, 0.61mmol）溶于无水 DMF（3mL）所得到的冷却溶液（0℃）中加入视黄酸（0.15g, 0.51mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入 KYJ2-183A（0.13g, 0.51mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）并在室温下搅拌 4 小时。将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O（2 ×50mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗化合物而得到 2-丁酰氧基-5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]苯基丁酸酯（KCBG34, 0.20g, 75%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.92~7.01 (m, 4H), 6.10~6.31 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 2.40~2.54 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.82 (m, 4H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 0.96~1.09 (m, 6H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.38, 171.32, 165.09, 150.74, 141.91, 139.25, 137.69, 137.25, 136.91, 135.38, 130.38, 129.88, 128.49, 128.49, 123.22, 121.19, 117.30,

114.69, 39.55, 35.82, 34.22, 33.06, 29.65, 28.91, 21.70, 19.18, 18.37, 18.35, 13.65, 13.62, 12.86.

实施例 26

5-氨基-2-羟基-苯基丁酸酯（KYJ2-183B）

在室温下向 KYJ2-181B（0.10g, 0.44mmol）溶于 MeOH（5mL）所得到的溶液中加入 Pd/C（10%, 0.010g）。在 H_2 气环境中搅拌 30 分钟后，将该反应体系过滤并在真空中蒸发而得到 5-氨基-2-羟基苯基丁酸酯（KYJ2-183B, 0.086g, 100%）、为一种白色固体。

实施例 27

5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基苯基丁酸酯（KCBG35）

向 EDCI（0.12g, 0.61mmol）溶于无水 DMF（3mL）所得到的冷却溶液（0℃）中加入视黄酸（0.13g, 0.44mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入 4-氨基儿茶酚-2-丁酸酯(KYJ2-183B, 0.086g, 0.44mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）并在室温下搅拌 4 小时。将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O(2 ×50mL)洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法(EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗化合物而得到 5-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-2-羟基苯基丁酸酯（KCBG35, 0.14g, 68%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.83~7.01 (m, 3H), 6.60 (d, 1H, J =8.80), 6.10~6.31 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 2.57 (t, 2H, J =7.35), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.89 (m, 2H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 1.01~1.08 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.78, 164.98, 148.41, 138.39, 139.34, 137.17,

136.95, 135.52, 135.46, 129.44, 129.33, 127.86, 122.29, 122.17, 110.36, 108.33, 35.54, 33.89, 32.72, 28.61, 21.42, 18.85, 18.11, 18.06, 13.34, 13.24, 12.54.

实施例 28

2-丁酰氨基-4-硝基苯基丁酸酯（KYJ3-007A）和

2-氨基 N-(2-羟基-5-硝基苯基)丁酰胺（KYJ3-007B）。

向 2-氨基-4-硝基苯酚（1.01g, 6.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（30mL）所得到的溶液中加入 TEA（三乙胺, 1.35mL, 9.72mmol）。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（0.95mL, 9.72mmol）的无水 CH_2Cl_2（5mL）溶液并搅拌 0.5 小时。将该反应混合物用 H_2O（2 ×30mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化残余物而得到 2-丁酰氨基-4-硝基苯基丁酸酯（KYJ3-007A, 0.70g, 36.8%）和 2-氨基 N-(2-羟基-5-硝基苯基)丁酰胺（KYJ3-007B, 0.91g, 63%）。

实施例 29

2-丁酰氨基-4-硝基苯基丁酸酯（KYJ3-007A）。

向 2-氨基-4-硝基苯酚（0.51g, 3.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（20mL）所得到的溶液中加入 TEA（三乙胺, 1.81mL, 12.96mmol）。在 0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（1.23mL, 12.96mmol）的无水 CH_2Cl_2（5mL）溶液并搅拌 0.5 小时。将该反应混合物用 H_2O（2 ×30mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。使粗产物从 EtOAc:己烷（1:3）中重结晶而得到 2-丁酰氨基-4-硝基苯基丁酸酯（KYJ3-007A, 0.90g, 95%）、为一种白色针状结晶。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.23 (br s, 1H), 8.00 (dd, 1H, J =9.01, 2.82), 7.34 (d, 2H, J =9.01), 2.66 (t, 2H, J =7.33), 2.39 (t, 2H, J =7.33), 1.71~1.88 (m, 4H), 1.055 (t, 3H, J =7.34), 1.053 (t, 3H, J =7.33).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.13, 170.19, 145.34, 144.18, 130.58, 122.42, 119.15, 117.31, 39.48, 36.06, 18.71, 18.33, 13.62, 13.55.

实施例 30

2-氨基 N-(2-羟基-5-硝基苯基)丁酰胺（KYJ3-007B）

在 0℃ - 10℃的温度下向 2-氨基-4-硝基苯酚 1,2-二丁酸酯（KYJ3-007A, 0.5g）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）和 MeOH（2mL）所得到的溶液中加入 K_2CO_3 细粉（0.5g）。在搅拌 0.5 小时后，将该反应体系用 CH_2Cl_2（30mL）提取并 H_2O（20mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。使粗产物从 EtOAc/己烷（1:3）中重结晶而得到 2-氨基 N-(2-羟基-5-硝基苯基)丁酰胺（KYJ3-007B, 0.34g, 89%）、为一种淡棕色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.91 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.81~7.87 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H, J=8.80, 0.88), 2.43 (t, 2H, J=7.28), 1.68~1.79 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, J=7.24).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.56, 154.85, 149.02, 135.07, 125.72, 122.95, 120.06, 118.06, 115.55, 114.09, 111.16, 38.76, 19.08, 13.59.

实施例 31

4-氨基-2-丁酰氨基苯基丁酸酯（KYJ3-056）

在室温下向 KYJ3-007A（2.21g, 7.47mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）和 MeOH（10mL）所得到的溶液中加入 Pd/C（10%, 0.15g）。在 H_2 气环境中搅拌 0.5 小时后，将该反应体系过滤并在真空中蒸发而得到 4-氨基-2-丁酰氨基苯基丁酸酯（KYJ3-056, 1.97g, 100%）、为一种淡棕色油。

实施例 32

2-丁酰氨基-4-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-

环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-苯基丁酸酯（KCBG42）

向视黄酸（2.24g，7.45mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的冷却溶液（0℃）中加入 EDCI（1.71g，8.94mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入 KYJ3-056（1.97g，7.45mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）并在室温下搅拌 4 小时。将该反应体系用 EtOAc（100mL）提取、用 H_2O（2 ×100mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗化合物而得到 2-丁酰氨基-4-(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]苯基丁酸酯（KCBG42，2.43g，68%）、为一种黄色固体。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (d, 2H, J =6.85), 7.54 (d, 1H, J =8.75), 7.35 (br s, 1H), 6.90~7.03 (m, 3H), 6.10~6.31 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 2.54 (t, 2H, J =7.32), 2.41 (s, 3H), 2.31 (t, 2H, J=7.44), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.82 (m, 4H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 0.96~1.09 (m, 6H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.74, 171.60, 165.23, 150.34, 139.03, 137.70, 137.39, 137.32, 136.51, 135.59, 130.13, 129.84, 129.60, 129.39, 128.34, 122.22, 121.50, 116.98, 115.23, 39.56, 39.30, 36.03, 34.23, 33.07, 28.93, 21.72, 19.20, 19.02, 18.45, 13.70, 13.65, 13.62, 12.86.

实施例 33

N-(5-氨基-2-羟基苯基)丁酰胺（KYJ3-057）

在室温下向 KYJ3-007B（2.02g，9.00mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）和 MeOH（10mL）所得到的溶液中加入 Pd/C（10%，0.15g）。在 H_2 气环境中搅拌 4 小时后，将该反应体系过滤并在真空中蒸发而得到 N-(5-氨基-2-羟基苯基)丁酰胺（KYJ3-057，1.56g，89%）、为一种淡棕色固体。

实施例 34

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(3-丁酰氨基-4-羟基)苯基酰胺（KCBG41）

向视黄酸（2.39g，7.98mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的冷却溶液（0℃）中加入 EDCI（1.83g，9.57mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入 KYJ3-057（1.56g，7.98mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）并在室温下搅拌 4 小时。将该反应体系用 EtOAc（100mL）提取、用 H_2O（2 ×100mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗化合物而得到(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(3-丁酰氨基-4-羟基)苯基酰胺（KCBG41，2.23g，59%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.12 (dd, 1H, J=14.9), 6.90 (d, 1H, J=8.7), 6.12~6.43 (m, 6H), 6.00 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (t, 2H, *J*=7.44), 2.01 (bs, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.76 (m, 4H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.95~1.01 (t, 3H, *J*=7.38).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.02, 165.21, 156.63, 144.56, 140.91, 137.60, 137.04, 134.36, 132.56, 132.10, 130.54, 130.32, 129.42, 129.20, 122.48, 116.02, 110.36, 108.17, 39.77, 39.54, 34.22, 33.09, 28.92, 21.72, 19.15, 18.92, 14.13, 13.63, 12.95.

实施例 35

[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(3-羟基-4-甲氧基苯基)酰胺（KCBG025）

向 5-氨基-2-甲氧基苯酚(0.066g，0.48mmol)溶于无水 DMF(10mL)所得到的溶液中加入 EDCI（0.092g，0.48mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入视黄酸（0.072g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量），在室温下搅拌

1小时并加热至30℃4小时。将该反应体系用EtOAc（50mL）提取、用H_2O（2 ×50mL）洗涤、用Na_2SO_4干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化粗化合物而得到[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(3-羟基-4-甲氧基苯基)酰胺（KCBG25，0.054g，54%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04~7.07 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J=14.90), 6.79 (d, 1H, J=8.64), 6.10~6.30 (m, 4H), 5.77 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150.32, 145.73, 139.18, 137.72, 135.34, 130.29, 129.91, 129.55, 128.58, 127.69, 127.00, 121.33, 110.85, 107.13, 56.20, 39.58, 34.25, 33.10, 28.96, 21.76, 19.22, 18.19, 13.60, 12.90.

实施例36

5-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-氨基-2-甲氧基苯基丁酸酯（KCBG26）

向5-氨基-(N-视黄基)-2-甲氧基苯酚（0.10mL，0.25mmol）溶于无水CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入NMM（0.033mL，0.31mmol）。在0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（0.032mL，0.31mmol）的无水CH_2Cl_2（5mL）溶液并搅拌0.5小时。将该反应混合物用EtOAc（50mL）提取并用H_2O（2 ×30mL）洗涤。将有机层用$MgSO_4$干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗产物而得到5-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-氨基-2-甲氧基苯基丁酸酯（KCBG26，0.097g，79%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.15~7.25 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J=14.90), 6.85 (d, 1H, J=8.64), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 2.57 (t, 2H,

J=7.35), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.71~1.89 (m, 2H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.45~1.47 (m, 2H), 0.96~1.09 (m, 3H), 1.02 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.21, 164.95, 150.24, 147.44, 139.37, 139.13, 137.68, 137.25, 135.42, 131.81, 130.20, 129.88, 129.52, 128.41, 121.28, 117.69, 115.30, 112.34, 50.96, 39.54, 35.83, 34.22, 33.06, 28.91, 25.86, 21.72, 21.06, 18.49, 13.57, 12.86.

III. HPR 衍生物的制备

实施例 37

(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-4-羟基苯基酰胺（HPR）

向视黄酸（1.01g, 3.33mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.76g, 3.99mmol）。在室温下将该溶液搅拌 0.5 小时。向该混合物中加入 4-氨基苯酚（0.43g, 3.99mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）并在室温下搅拌 4 小时。将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O（2 ×50mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化粗化合物而得到(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-4-羟基苯基酰胺（HPR, 1.01g, 78%）。

实施例 38

(2E, 4E, 6E, 8E)-[3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]-4-羟基苯基酰胺（HPR）

在氩气环境中将无水 DMF（2mL）和 $SOCl_2$（0.072mL, 0.99mmol）的混合物搅拌 1 小时。向该溶液中加入视黄酸（0.10g, 0.33mmol）的无水 DMF（2mL）溶液。在 0℃弱光中搅拌 45 分钟后，将澄清的深红色视黄酰氯溶液逐滴加入到三乙胺（0.14mL, 0.99mmol）和 4-氨基苯酚（0.10g, 0.66mmol）溶于干燥的脱气 DMF（2mL）中所得到的冷却溶液中。将该溶液逐滴加入到预先制备的溶液中。将所得溶液搅拌 1 小

时，同时将其保持在0℃。用NH_4Cl（水溶液）使该反应骤停、用EtOAc（30mL）提取。将该提取物用H_2O（2×30mL）洗涤、用Na_2SO_4干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷=1:4）纯化残余物而得到(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-4-羟基苯基酰胺（HPR，0.12g，96%）、为一种黄色固体。

实施例39

N-(4-氨基-苯基)丁酰胺（KYJ3-006-2）

向1,4-苯二胺（0.5g，4.62mmol）溶于无水CH_2Cl_2（15mL）所得到的溶液中加入NMM（0.51mL，4.62mmol）。在0℃下向所得混合物中逐滴加入丁酰氯（0.45mL，4.62mmol）溶于无水CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液，并搅拌0.5小时。将该反应混合物用CH_2Cl_2（20mL）提取并用H_2O（20mL）洗涤。将有机层用$MgSO_4$干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷=1:3）纯化残余物而得到N-(4-氨基苯基)丁酰胺（KYJ3-006-2，0.31g，36%）、为一种无色油。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, 2H, J=8.60), 7.09 (br s, 1H), 6.65 (d, 2H, J=8.60), 2.30 (t, 2H, J=7.44), 1.75 (q, 2H, J=7.45), 1.00 (t, 3H, J=7.44).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.03, 143.08, 129.29, 121.98, 115.36, 39.45, 19.15, 13.75

实施例40

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)苯基酰胺（KCBG40）

向视黄酸（0.50g，1.68mmol）溶于无水DMF（5mL）所得到的冷却溶液（0℃）中加入EDCI（0.38g，2.01mmol）并在室温下搅拌0.5小时。向该反应混合物中加入KYJ3-006-2（0.30g，1.68mmol）溶于

无水 DMF（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 4 小时后，将该反应体系用 EtOAc（30mL）提取、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗化合物而得到(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)苯基酰胺（KCBG40，0.46g，60%）。

实施例 41

(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)苯基酰胺（KCBG40）

向 4-硝基苯胺（1.01g，7.23mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（20mL）所得到的溶液中加入 NMM（0.95mL，8.68mmol）。在 0℃下向该反应混合物中逐滴加入丁酰氯（1.00mL，8.68mmol）。搅拌 0.5 小时后，将该反应体系用 CH_2Cl_2（20mL）提取、用 H_2O（30mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并在真空中蒸发而得到 N-(4-硝基苯基)丁酰胺（1.50g，100%）、为一种白色固体。

在室温下向 4-硝基苯胺-1-丁酸酯（1.50g，7.20mmol）溶于 MeOH（10mL）和 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液中加入 Pd/C（10%，0.12g）。在 H_2 气环境中搅拌 3 小时后，将该反应体系过滤并在真空中蒸发而得到 N-(4-氨基苯基)丁酰胺（1.28g，100%）、为一种淡棕色固体。

向视黄酸（2.16g，7.20mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的冷却溶液（0℃）中加入 EDCI（1.65g，8.64mmol）的无水 DMF（2mL）溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物中加入 N-(4-氨基苯基)丁酰胺（1.28g，7.20mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液和 DMAP(催化量)。在室温下搅拌 4 小时后，将该反应体系用 EtOAc(100mL)提取、用 H_2O（2 ×100mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗化合物而得到(2E,4E,6E,8E)-[3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]-(4-丁酰氨基)苯基酰胺（KCBG40，2.09g，63%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39~7.49 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H, J=14.90), 6.90 (d, 1H, J=8.70), 6.09~6.35 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (t, 2H, J=7.45), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58~1.76 (m, 4H), 1.45~1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.95~1.01 (t, 3H, J=7.45).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.70, 139.25, 137.69, 137.26, 135.35, 130.36, 129.93, 129.52, 128.50, 120.95, 120.70, 39.57, 39.38, 34.24, 33.08, 28.94, 21.74, 19.20, 19.08, 13.75, 13.69, 12.89.

实施例 42

4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丙酸酯（KCBG45）

向丙酮酸（0.017mL, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.047g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物中加入 HPR（0.047g, 0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃3 小时后，将该反应体系用 EtOAc（30mL）提取、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化粗化合物而得到 4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丙酸酯（KCBG45, 0.028g, 52%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 2H, J = 8.90 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.90 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 14.80 Hz), 6.09 ~ 6.32 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.03, 158.98, 151.30, 145.86, 139.56, 137.68, 137.21, 136.71, 135.98, 135.07, 130.76, 130.00, 129.43, 128.67, 121.39, 120.62, 39.55, 34.24, 33.08, 29.68, 28.94, 26.82, 21.74, 19.18, 13.73, 12.91.

MS: *m/z*(%) = 69(100), 109(92), 149 (95), 201(25), 255(128), 391(28), 461(16, M^+).

实施例 43

4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丁酸酯（KCBG47）

向 2-氧代丁酸（0.025g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.046g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物中加入 HPR（0.047g, 0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃3 小时后，将该反应体系用 EtOAc（30mL）提取、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:4）纯化粗化合物而得到 4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基-2-氧代丁酸酯（KCBG47, 0.028g, 50%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 2H, J = 8.90 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.90 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 14.8 Hz), 6.09 ~ 6.32 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 2.98 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J = 7.20 Hz), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194.14, 159.32, 151.30, 139.55, 137.67, 137.21, 136.66, 135.06, 130.75, 129.99, 129.43, 128.66, 125.45, 121.46, 120.58, 39.55, 34.24, 33.08, 33.02, 28.93, 21.74, 19.87, 13.72, 12.90, 11.17.

MS: *m/z*(%) = 69(93), 109(100), 119 (65), 161(69), 202(42), 255(28), 391(55), 475(18, M^+).

实施例 44

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸（KCBG32）

向 N,N-二甲基甘氨酸（glysine）（肌氨酸，0.025g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.046g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物中加入 HPR（0.047g，0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃3 小时后，将该反应体系用 EtOAc（30mL）提取、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷=2:1）纯化粗化合物而得到 4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸（KCBG32，0.043g，75%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, 2H, J = 8.70 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.70 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 14.80 Hz), 6.09 ~ 6.31 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 169.31, 150.78, 146.16, 139.29, 137.65, 137.23, 136.10, 135.22, 130.46, 130.13, 129.89, 129.47, 128.49, 122.14, 121.76, 121.09, 120.63, 115.74, 60.19, 45.20, 39.52, 34.20, 33.05, 29.65, 28.91, 21.73, 19.71, 13.66, 12.87.

MS: m/z(%) =58(100), 69(6), 149(8), 476(73, M^+).

实施例 45

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-3-羟基丁酸酯（KCBG37）

向 3-羟基丁酸（0.023g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.046g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加

入 HPR（0.047g，0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃3 小时后，将该反应体系用 EtOAc（30mL）提取、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:1）纯化粗化合物而得到 4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-3-羟基丁酸酯（KCBG37，0.035g，62%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, 2H, J = 8.70 Hz), 7.25 (br s, 1H), 6.93 ~ 7.06 (m, 3H), 6.09 ~ 6.32 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 4.31 ~ 4.40 (m, 1H), 2.68 ~ 2.81 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 3H), 1.20 ~ 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.20, 148.29, 138.39, 137.20, 136.80, 136.63, 135.27, 129.34, 129.17, 127.81, 121.86, 121.23, 121.08, 120.65, 120.58, 119.91, 63.67, 43.23, 33.76, 32.59, 28.50, 22.62, 22.56, 21.29, 19.18, 18.72, 13.15, 12.43.

MS: m/z(%) =58(100), 69(77), 109(77), 119 (64), 161(56), 201(33), 255(32), 391(23), 477(28, M^+).

实施例 46

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丙磺酸酯（KCBG44）

向 HPR（0.10g，0.25mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液中加入 NMM（0.033mL，0.31mmol）。在 0℃下向该反应混合物的溶液中逐滴加入 1-丙磺酰氯（0.034mL，0.31mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物用 H_2O（2 × 30mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:3）纯化残余物而得到 4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯

基-1-丙磺酸酯（KCBG44，0.095g，75%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 2H, J = 8.90 Hz), 7.18 ~ 7.27 (m, 3H), 7.01 (dd, 1H, J = 14.80 Hz), 6.09 ~ 6.31 (m, 4H), 5.78 (s, 1H), 3.22 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.95 ~ 2.06 (m, 7H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.10 (t, 3H, J = 7.30 Hz), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.30, 151.24, 144.66, 139.52, 137.64, 137.41, 137.17, 135.07, 130.72, 129.97, 129.41, 128.64, 122.47, 120.90, 120.77, 51.82, 39.54, 34.21, 33.09, 28.91, 21.70, 19.16, 17.26, 13.72, 12.87, 12.81.

MS: m/z(%) = 69(14), 108(100), 123 (12), 215(13), 267(6), 497(50, M^+).

实施例 47

4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丁磺酸酯（KCBG43）

向 HPR（0.10g，0.25mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液中加入 NMM（N-甲基吗啉，0.033mL，0.31mmol）。在 0℃下向所得的反应混合物中逐滴加入 1-丁磺酰氯（0.039mL，0.31mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物用 H_2O（2 ×30mL）洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc: 己烷 = 1:3）纯化残余物而得到 4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基-1-丁磺酸酯（KCBG43，0.095g，73%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 2H, J = 8.90 Hz), 7.53 (br s, 1H), 7.18 (d, 2H, J = 8.90 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 14.80 Hz), 6.09 ~ 6.31 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 3.22 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.87 ~ 2.01 (m, 7H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 4H), 1.01 (s, 6H), 0.97 (t, 3H, J = 7.30 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.23, 151.38, 144.71, 139.58, 137.66, 137.37, 137.19, 135.05, 130.80, 130.00, 129.41, 128.69, 122.52, 120.86, 120.70, 49.95, 39.54, 34.23, 33.07, 28.92, 25.36, 21.73, 21.39, 19.17, 13.73, 13.45, 12.89.

MS: *m/z*(%) = 69(16), 108(100), 136(12), 204(10), 229(7), 511(70 M^+).

实施例 48

4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基丙基磷酸氢酯（KCBG48）

在 0℃下向丙醇（0.8mL, 10.0mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液中逐滴加入 $POCl_3$（3.0mL, 32.0mmol）。在 0℃下搅拌 1 小时后，将该混合物回流 5 小时，然后进行真空蒸馏（bp38～42℃/0.2torr）而得到二氯磷酸丙酯。

向二氯磷酸丙酯（1 当量）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的冷却溶液中加入 HPR（0.1g, 0.33mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液和 TEA（0.11mL, 0.83mmol）。搅拌 1 小时后加入 H_2O（2mL）。在室温下将该混合物搅拌 2 小时并用 NH_4Cl（20mL 水溶液）使反应骤停。将水层用 CH_2Cl_2（2 ×10mL）提取并将合并的有机层用 H_2O（20mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:3）纯化残余物而得到 4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基丙基磷酸氢酯（0.12g, 73%）、为一种黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 7.39 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H, J = 8.70 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 14.80 Hz), 6.12 ~ 6.30 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (br s, 5H), 1.79 ~ 1.83 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.60 ~ 1.63 (m, 2H), 1.45 ~ 1.48 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.96 ~ 1.00 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.19, 151.73, 145.59, 139.51, 137.69, 137.22, 136.89, 135.13, 130.70, 129.99, 129.44, 128.65, 121.12, 120.85, 120.80, 72.15, 72.08,

39.58, 34.24, 33.09, 28.94, 23.29, 21.74, 19.20, 13.72, 12.91.

MS: *m/z*(%) = 58(34), 108(100), 119 (41), 159(71), 202(25), 225(18), 391(38), 513(66, M^+).

实施例 49

丁基-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基)磷酸氢酯（KCBG49）

在 0℃下向丁醇（0.98mL, 10.0mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液中逐滴加入 $POCl_3$（3.0mL, 32.0mmol）。在 0℃下搅拌 1 小时后，将该混合物回流 5 小时，然后进行真空蒸馏而得到二氯磷酸丁酯。

向二氯磷酸丁酯（1 当量）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的冷却溶液中加入 HPR（0.1g, 0.33mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液和 TEA（0.11mL, 0.83mmol）。搅拌 1 小时后加入 H_2O（2mL）。在室温下将该混合物搅拌 2 小时并用 NH_4Cl（20mL 水溶液）使反应聚停。将水层用 CH_2Cl_2（2 ×10mL）提取并将合并的有机层用 H_2O（20mL）洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:3）纯化残余物而得到丁基-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯基)磷酸氢酯（KCBG49, 0.12g, 71%）、为一种黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (br s, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 7.80 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.70 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 14.80 Hz), 6.12 ~ 6.29 (m, 4H), 5.84 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (br s, 5H), 1.74 ~ 1.81 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.60 ~ 1.63 (m, 2H), 1.41 ~ 1.48 (m, 4H), 1.03 (s, 6H), 0.97 (t, 3H, J = 7.30Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.29, 150.83, 144.89, 139.29, 137.66, 137.21, 136.69, 135.30, 130.43, 129.92, 129.48, 128.57, 120.99, 120.69, 120.64, 70.52, 70.44,

39.54, 34.22, 33.06, 31.74, 31.67, 28.91, 21.71, 19.17, 18.53, 13.67, 13.43, 12.87.

MS: *m/z*(%) = 69(46), 108(83), 119(30), 201(20), 255(15), 391(14), 527(42, M^+).

实施例 50

4-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸（KCBG50）

向琥珀酸（0.028g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.046g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加入 HPR（0.047g, 0.12mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃3 小时后，将该反应体系用 EtOAc（30mL）提取、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 2:1）纯化粗化合物而得到 4-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸(KCBG50, 0.042g, 72%)。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 ~ 7.50 (br s, 2H), 6.99 ~ 7.04 (m, 3H), 6.09 ~ 6.30 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 4.40 ~ 4.55 (br s, 1H), 2.82 ~ 2.84 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.52, 171.23, 159.32, 146.16, 139.55, 137.60, 137.19, 135.57, 130.75, 129.80, 129.53, 128.21, 121.65, 120.36, 39.89, 34.14, 33.01, 29.32, 29.06, 28.97, 28.87, 21.67, 19.12, 13.55, 12.81.

MS: *m/z*(%) = 58(100), 69(22), 105(9), 135 (8), 161(8), 391(7), 491(35, M^+).

实施例 51

4-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-己二酸（KCBG51）

向己二酸（0.071g，0.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.092g，0.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加入 HPR（0.094g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃4 小时后，将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O（2 ×50mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 2:1）纯化粗化合物而得到 4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-己二酸（KCBG51，0.062g，51%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD): δ 7.57~7.61 (m, 2H), 6.99 ~ 7.04 (m, 3H), 6.09 ~ 6.30 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 2.40~2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33~2.40 (m, 2H), 2.00 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.78 (m, 4H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 175.60, 172.04, 146.39, 139.09, 137.70, 137.28, 136.42, 135.53, 130.16, 129.89, 129.57, 128.41, 121.80, 120.48, 34.25, 34.01, 33.68, 33.08, 28.95, 24.37, 24.31, 21.75, 21.06, 19.20, 14.19, 13.66, 12.90.

实施例 52

4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基丁酸酯（KCBG52）

向 N-乙酰基谷氨酰胺（0.090g，0.48mmol）溶于无水 DMF（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.092g，0.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加入 HPR（0.094g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃4 小时后，将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O（2 ×50mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 2:1）纯化粗化

合物而得到 4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2,4,6,8-四烯酰基氨基]苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基丁酸酯（KCBG52，0.069g，48%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD): δ 7.86 (br s, 1H), 7.57~7.61 (m, 2H) 6.99 ~ 7.04 (m, 3H), 6.09 ~ 6.30 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 4.63~4.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25~2.40 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.78 (m, 4H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.67, 170.98, 170.78, 170.71, 165.37, 149.85, 145.84, 138.86, 137.50, 137.09, 136.81, 135.41, 129.93, 129.70, 129.40, 128.20, 125.76, 121.72, 121.38, 120.42, 60.19, 52.15, 34.06, 33.60, 32.90, 31.47, 28.77, 27.11, 25.79, 25.70, 22.72, 21.57, 20.87, 19.02, 14.00, 13.48, 12.71.

实施例 53

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-庚二酸（KCBG53）

向庚二酸（0.076g，0.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.092g，0.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加入 HPR（0.094g，0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃4 小时后，将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O（2 ×50mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 2:1）纯化粗化合物而得到 4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-庚二酸（KCBG53，0.069g，54%）。

.^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD): δ 7.50~7.57 (m, 2H), 6.92 ~ 7.03 (m, 3H), 6.09 ~ 6.30 (m, 4H), 5.77 (s, 1H), 2.56 (t, 2H, J=7.44), 2.42 (s, 3H), 2.35~2.41 (m, 2H), 2.00 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.77 (m, 6H), 1.44 ~ 1.49 (m, 4H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 175.87, 172.25, 150.12, 139.06, 137.70, 137.27, 135.54, 130.13, 129.88, 129.57, 128.39, 121.79, 120.48, 34.10, 33.88, 33.08, 28.95, 28.54, 24.59, 24.53, 21.75, 19.20, 13.65, 12.90.

实施例 54

4-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-辛二酸（KCBG54）

向辛二酸（0.083g, 0.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.092g, 0.48mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加入 HPR（0.094g, 0.24mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（10mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 1 小时并加热至 30℃ 4 小时后，将该反应体系用 EtOAc（50mL）提取、用 H_2O（2 ×50mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 2:1）纯化粗化合物而得到 4-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-氧代-辛二酸（KCBG54, 0.072g, 55%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD): δ 7.56~7.61 (m, 2H), 6.98 ~ 7.03 (m, 3H), 6.09 ~ 6.30 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 2.54 (t, 2H, J=7.38), 2.42 (s, 3H), 2.31 (t, 2H, J=7.40), 2.00 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.77 (m, 8H), 1.44 ~ 1.49 (m, 8H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 176.03, 172.35, 150.21, 139.09, 137.70, 137.28, 135.51, 130.17, 129.89, 129.57, 128.41, 121.80, 120.49, 34.25, 34.00, 33.09, 28.95, 28.75, 24.71, 21.75, 19.20, 13.66, 12.90.

实施例 55

[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(4-丁基苯基)酰胺（KCBG055）

向视黄酸（0.050g，0.16mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.038g，0.19mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加入 4-丁基苯胺（0.026mL，0.16mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液和 DMAP（催化量）。在室温下搅拌 2 小时后，将该反应体系用 EtOAc（30mL）提取、用 H_2O（2 ×30mL）洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法（EtOAc:己烷 = 1:5）纯化粗化合物而得到[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(4-丁基苯基)酰胺（KCBG055，0.039g，55%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (d, 2H, J=8.90), 7.09~7.15 (m, 3H), 7.05 (dd, 1H, J=14.90), 6.10~6.35 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 2.56 (t, 2H, J=7.80), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.45~1.68 (m, 6H), 1.25~1.42 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.87~0.99 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.55, 148.04, 138.14, 137.25, 137.17, 136.97, 136.00, 130.10, 129.68, 129.33, 128.34, 127.42, 122.77, 118.98, 34.23, 33.83, 33.20, 32.58, 28.78, 21.67, 21.50, 18.70, 13.75, 13.22, 12.56.

实施例 56

[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(4-丁氧基苯基)酰胺（KCBG056）

向视黄酸（0.050g，0.16mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的溶液中加入 EDCI（0.038g，0.19mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2mL）所得到的溶液并在室温下搅拌 0.5 小时。向该反应混合物的溶液中加入 4-丁氧基苯胺（0.027mL，0.16mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（5mL）所得到的

溶液和 DMAP(催化量)。在室温下搅拌 2 小时后,将该反应体系用 EtOAc(30mL)提取、用 H_2O(2 ×30mL)洗涤、用无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法(EtOAc:己烷 = 1:6)纯化粗化合物而得到[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]-(4-丁氧基苯基)酰胺(KCBG56, 0.048g, 65%)。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, 2H, J =8.90), 7.26 (br s, 1H), 7.05 (dd, 1H, J =14.90), 6.84 (d, 2H, J= 8.80), 6.10~6.30 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (t, 2H, J = 7.38), 2.41 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s 3H), 1.58 ~1.74 (m, 4H), 1.42 ~ 1.53 (m, 4H), 1.02 (s, 6H), 0.92~0.96 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.29, 154.47, 147.74, 138.05, 137.25, 136.97, 136.05, 132.58, 130.11, 129.55, 129.32, 127.38, 122.83, 120.40, 114.35, 67.18, 33.83, 32.58, 30.79, 28.78, 21.50, 18.73, 13.69, 13.20, 12.56.

实施例 57

4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-丁酸酯(KCBG60)

将丁酸苯酯(0.47mL, 5.11mmol)、二环己基碳二亚胺(1.58g, 7.66mmol)和二氯甲烷(50mL)置于反应器中并在冰浴中搅拌 30 分钟。向所得溶液中加入 4-HPR(1.00g, 2.55mmol)然后加入 4-(二甲氨基)吡啶(0.31g, 2.55mmol)并在室温下搅拌 1.5 小时。

在减压条件下将该混合物浓缩以除去溶剂。将残余物加入到乙酸乙酯中。将所得溶液过滤以除去 DCC 和 DCC-脲并用水(2 ×100mL)洗涤然后用盐水(100mL)洗涤。将有机层用硫酸镁在真空中浓缩以除去溶剂。通过柱色谱法(EtOAc:二氯甲烷: 己烷 = 1:1:6)纯化粗产物而得到 4-(4-[(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)-2,4,6,8-壬四烯酰基]氨基苯基-丁酸酯(KCBG60, 72%)、为一种

黄色固体。

m.p. = 146~148°C, U.V. = λ max(ε): 369

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, 2H, J=7.8, 15, 18-ArH), 7.19 (s, 1H, 14 -NH), 7.04 (d, 2H, J=8.8, 16, 17-ArH), 7.00 (dd, 1H, J=15.1 and 11.7, 10-CH), 6.30 (s, 1H, 6-CH), 6.26 (s, 1H, 11-CH), 6.16 (s, 1H, 9-CH), 6.13 (d, 1H, J=4.9, 7-CH), 5.78 (s, 1H, 13 -CH), 2.53 (t, 2H, J=7.3, 19-CH_2), 2.42 (s, 3H, 12-CH_3), 2.03 (t, 2H, J=5.9, 4-CH_2), 2.01 (s, 3H, 8-C_3), 1.78 (sext, 2H, J=7.3, 20-CH_3), 1.72 (s, 3H, 5-CH_3), 1.62 (m, 2H, 3-CH_2), 1.47 (m, 2H, 2-CH_2), 1.04 (t, 3H, J=7.3, 21-CH_3), 1.03 (s, 6H, 1-CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.21, 165.01, 150.48, 146.53, 139.12, 137.60, 137.14, 135.85, 135.16, 130.30, 129.77, 129.39, 128.39, 121.77, 121.07, 120.61, 39.69, 36.26, 34.33, 33.18, 29.03, 21.83, 21.79, 19.33, 18.54, 13.85, 13.79, 13.74, 13.02, 12.96.

实施例 58

4-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸（KCBG50），钠盐（KCBG57）

向 KCBG50（0.1g, 0.20mmol）溶于无水 EtOAc（10mL）和丙酮（2mL）所得到的溶液中加入 2-乙基己酸钠（0.04g, 0.24mmol）并轻度加热。在室温下将所得混合物搅拌至盐析出为止。在搅拌 1 小时后，将该反应混合物过滤，用 EtOAc（20mL）洗涤并干燥而得到 4-(4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯基)-2, 4, 6, 8-壬四烯酰基]氨基苯氧基)-4-氧代丁酸，钠盐（KCBG57, 0.099g, 95%）。

^{1}H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 7.40 ~ 7.50 (br s, 2H), 6.99 ~ 7.04 (m, 3H), 6.09 ~ 6.30 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 4.40 ~ 4.55 (br s, 1H), 2.82 ~ 2.84 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 174.52, 171.23, 159.32, 146.16, 139.55, 137.60, 137.19, 135.57, 130.75, 129.80, 129.53, 128.21, 121.65, 120.36, 39.89, 34.14, 33.01, 29.32, 29.06, 28.97, 28.87, 21.67, 19.12, 13.55, 12.81.

实施例 59

4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基丁酸酯（KCBG52）

盐酸盐（KCBG58）

将 KCBG52（0.2g, 0.35mmol）溶于无水丙酮（3mL）和 MeOH（0.5mL）所得到的溶液中加入 2.0M-HCl 溶液（0.2mL, 溶于乙醚）。在室温下将所得混合物搅拌至盐析出为止。在加入 Et_2O（20mL）并再搅拌 1 小时后，将该反应混合物过滤、用 Et_2O（20mL）洗涤并干燥而得到 4-[(2E, 4E, 6E, 8E)-3, 7-二甲基-9-(2, 6, 6-三甲基环己-1-烯基)-壬-2, 4, 6, 8-四烯酰基氨基]苯基-2-乙酰氨基-4-氨基甲酰基丁酸酯，盐酸盐（KCBG58, 0.19g, 92%）。

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD): δ 7.86 (br s, 1H), 7.57~7.61 (m, 2H) 6.99 ~ 7.04 (m, 3H), 6.09 ~ 6.30 (m, 4H), 5.89 (s, 1H), 4.63~4.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25~2.40 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (br s, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.56 ~ 1.78 (m, 4H), 1.44 ~ 1.49 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.67, 170.98, 170.78, 170.71, 165.37, 149.85, 145.84, 138.86, 137.50, 137.09, 136.81, 135.41, 129.93, 129.70, 129.40, 128.20, 125.76, 121.72, 121.38, 120.42, 60.19, 52.15, 34.06, 33.60, 32.90, 31.47, 28.77, 27.11, 25.79, 25.70, 22.72, 21.57, 20.87, 19.02, 14.00, 13.48, 12.71.

实验例 1

类维生素 A 衍生物对各种癌细胞增殖的作用

使用 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物（MTT, Sigma)试验以剂量依赖性方式检测受试化合物对各种癌细胞增殖的作用。在 MTT 试验中，用不同浓度的测试化合物处理结肠、肝、宫颈、卵巢和乳腺的癌细胞系。存活的癌细胞将 MTT 还原成可以通过吸光度测定的深蓝色 MTT 甲臜。

将按照本发明制备的新型类维生素 A 衍生化合物用作测试化合物，同时将 N-视黄基-4-氨基苯酚（HPR）和全反式视黄酸（ATRA）用作对照。以 3000 个细胞/孔的初始密度将结肠癌细胞 HCT116、DLD-1 和 HT29、宫颈癌细胞 HeLa 和 CaSki、卵巢癌细胞 SKOV-3、2774 和 OVCAR-3、肝癌细胞 SK-Hep-1、PLCPRF5 和 HepG2 以及乳腺癌细胞 ZR75-1 和 MDA-MB 231 接种在 96 孔板中。在细胞贴附于孔壁后，用不同浓度（0.5μM、1μM、2.5μM、5μM、10μM）的新制类维生素 A 将培养基处理 48 小时。将 50μl 的 MTT 溶液（2mg/ml 的 PBS 溶液）加入到细胞培养基中。在 37℃和 5％ CO_2 气氛下将该反应混合物温育 4 小时。除去上清液并加入 150μl 的 DMSO。用分光光度法在 550nm 处测定光密度。附图 1 显示用本发明类维生素 A 衍生物 KCBG8、9、10、11 或 41 和对照化合物 HPR 处理的细胞培养基的吸光度。对于本发明的其它类维生素 A 衍生物，通过该步骤测定吸光度并测定 50％生长抑制所需的浓度即 IC_{50} 值。结果如下面的表 1 和表 2 中所示。

表 1

各种类维生素 A 衍生物在结肠癌细胞中的活性

化合物	(IC_{50}: μM)
ATRA	20
HPR	6 - 8
KCBG08	>100
KCBG09	10 - 20
KCBG10	3
KCBG15	8
KCBG22	6
KCBG23	3.5
KCBG32	5
KCBG34	3
KCBG35	2
KCBG38	2
KCBG39	3
KCBG40	0.6
KCBG41	0.3
KCBG42	7
KCBG43	4
KCBG45	7
KCBG47	1.8
KCBG50	5.5
KCBG51	4.5
KCBG52	7
KCBG53	6.5
KCBG54	3.5

表 2

类维生素 A 衍生物 KCBG10 和 KCBG41、HPR 和 ATRA 在不同癌细胞中的活性（IC_{50}：μM）

癌细胞		ATRA	HPR	KCBG10	KCBG41
结肠癌	HCT116	20	6-8	3	1.4
	DLD-1	20	9	6	1.5
	HT29	18	8	6	1.2
子宫癌	HeLa	5	3	0.5	3
	CaSki	20	2	0.5	3
卵巢癌	SKOV-3	>100	2	0.5	3
	2774	>100	30	8	2.5
	OVCAR-3	>100	8	0.8	3.7
肝癌	SK-Hep-1	>500	>100	4.5	0.8
	PLCPRF5	>500	20	12	ND
	HepG2	>500	>100	>100	>100
乳腺癌	ZR75-1	>500	15	2	4.1
	MDA-MB-231	>100	10	3.5	3.3
	MCF-7	ND	7	1.3	5.5

*ND：未测定

正如表中所示，所有的类维生素 A 衍生物在肝癌 HepG 细胞中均未表现出抗癌活性。在其它细胞中，ATRA 表现出极低的抗癌活性，而目前已知具有最高活性的 HPR 的 IC_{50} 为 3－20μM，KCBG10 具有的 IC_{50} 为 0.5－12μM 且 KCBG41 具有的 IC_{50} 为 0.8－5.5μM。这些衍生物对不同细胞表现出的活性存在差异。特别显示了 KCBG10 对诸如宫颈癌、卵巢癌和乳腺癌这样的妇女癌症更为有效，而 KCBG41 对结肠癌和肝癌更为有效。从这些结果中可以注意到类维生素 A 衍生物 KCBG10 和 KCBG41 对癌细胞的抗增殖作用明显优于 HPR 和 ATRA，但在细胞与细胞之间存

在差异。

实验例 2

将结肠癌 HCT116 细胞和乳腺癌 MCF-7 细胞均用 5μM 类维生素 A 衍生物 KCBG10 和 KCBG41 处理 48 小时并用光学显微镜（×200）照相。作为对照化合物，使用相同浓度的 HPR。结果如附图 2 中所示。在附图 2 中，对照代表未处理的细胞。

从结果中可以看出，用本发明 KCBG10 和 KCBG41 处理的细胞系比常规的抗癌化合物 HPR 处理的细胞系在存活癌细胞数量上显著减少。此外，根据死亡细胞的形态判断，认为细胞数量减少是由于编程性细胞死亡所导致的。此外，与实施例 1 中检测的对癌细胞增殖的作用结果相似， KCBG10 对 MCF-7 细胞的杀伤远大于相同浓度的其它衍生物，KCBG41 对 HCT116 比相同浓度的其它衍生物更为有效。这些结果证实本发明的化合物具有比 HPR 更优的抗癌作用且对不同类型的癌细胞以不同方式起作用。

实验例 3

类维生素 A 衍生物诱导编程性细胞死亡的作用

为了确定本发明类维生素 A 衍生物抑制癌细胞增殖的机理，检测受试化合物 KCBG10 和 KCBG41、包括 KCBG40 作为比较引起的癌细胞的改变。作为对照化合物，使用 DMSO 和 HPR。将 KCBG41 对之有效的结肠癌 HCT116 细胞和 KCBG10 对之有效的乳腺癌 MCF-7 细胞用于功能差异比较。

3-1）生化 DNA 断裂试验

在用不同浓度（2.5、5.0、10μM）的各种类维生素 A 衍生物处理 48 小时后，将 HCT116 或 MCF-7 细胞倾入 1mL 的 PBS 并在 4℃下以 13,000rpm 的速率离心 1 分钟。将所得细胞沉淀重悬于 700μl 含有 17.5μl 蛋白酶 K（20mg/ml）的裂解缓冲液（500mM Tris, 100mM EDTA, 0.5%SDS）中并在 55℃的水浴上温育 3 小时。将溶胞产物与 700μl 苯

酚溶液混合，同时缓慢搅拌并以 12,000rpm 离心 5 分钟。分离出上清液并再用苯酚提取一次。将上清液与 600μl 的 100％乙醇和 60μl 的 3M NaOAc（pH 7.0）混合并在-20℃下保持 2 小时。通过以 12,000rpm 离心 10 分钟除去上清液而得到沉淀。在用 70％乙醇洗涤并干燥后，将 DNA 沉淀重悬于 100μl 的 TE（Tris-EDTA）缓冲液中并用 RNA 酶 A 处理。使获得的样本在 1.8%琼脂糖凝胶上在 75V 下电泳 2 小时。将回收的 DNA 用溴化乙锭染色并通过 UV 灯观察而显示出 DNA 梯。用 0.01％DMSO（表示为附图 3 中的 C）和 HPR 处理的对照组没有显示出任何 DNA 梯，而当用本发明的 KCBG10 和 KCBG41 处理细胞时，清楚地检测到了因 DNA 断裂产生的梯形 DNA 条带（附图 3）。此外，与从对细胞增殖的作用观察到的结果相似，低浓度的 KCBG10 在 MCF-7 细胞中显示出 DNA 断裂，而 KCBG41 以相似浓度在 HCT116 细胞中显示出 DNA 片断裂。

3-2）细胞生物学试验

在使用 DAPI（4,6-二脒基-2-苯基吲哚）对细胞核中 DNA 染色的染色试验中观察到了编程性细胞死亡的特征即核浓缩和碎裂。用 5μM 浓度的 HPR、KCBG10、KCBG40 和 KCBG41 处理 36 小时的 HCT116 细胞大部分表现出核碎裂（附图 4）。在附图 4 中，对照代表未处理的细胞。通过 FACS（荧光激活细胞分选仪）分析来测定结肠癌 HTC116 细胞和乳腺癌 MCF-7 细胞中 sub-G1 DNA 含量以对编程性细胞死亡进行定量（附图 5）。最终，为了进一步表征在用类维生素 A 衍生物处理的细胞中观察到的编程性细胞死亡，通过蛋白质印迹分析与编程性细胞死亡相关的蛋白质、包括 PARP（聚(ADP-核糖)聚合酶）和 CPP32（天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3）的裂解情况。5μM 浓度的 KCBG10 和 KCBG41 诱导所述蛋白质裂解（附图 6A）。PARP 裂解以时间依赖性方式发生，同时诱导编程性细胞死亡（附图 6B）。附图 6 中的 C 代表未处理细胞的蛋白质印迹结果。

这些结果提示本发明的类维生素 A 衍生物通过诱导癌细胞的编程性细胞死亡而具有抑制癌细胞增殖的作用且本发明类维生素 A 衍生物

对癌细胞的这类抗癌细胞增殖作用主要因诱导编程性细胞死亡而导致。

实验例 4

类维生素衍生物对类维生素 A 受体的作用

为了证实本发明类维生素 A 衍生物对类维生素 A 受体的作用，用各受体亚族的表达载体和报道基因共转染细胞。作为报道基因，使用氯霉素乙酰转移酶（CAT）基因。按照制造商提供的方案、通过使用 SuperFect（QIAGEN）的活化树枝状聚合物法（activated-dendrimer method）进行转染。将结肠癌细胞以 10^6 平板培养于 6-孔中。在第 2 天，将 DNA（2μg）和 SuperFect 试剂的混合物加入到细胞中。在转染过夜后，将培养基与含有不同浓度的类维生素 A 的新鲜培养基交换 24 小时并用冷的 1 ×PBS 洗涤。收集细胞、将其悬浮于 100μl 的 0.25M Tris-HCl（pH 7.6）中并通过 3 个冻－融循环来进行裂解。在离心（12,000 ×g，10 分钟，4℃）后，回收 100μl 上清液。按照标准步骤（Sambrook 等，1989）对 10μl 回收的上清液测试其β-半乳糖苷酶活性并通过 CAT ELISA（Boeringer Mannheim, Germany）法对 50μl 回收的上清液测试其报道基因活性。将获得的报道基因活性的数据相对β-半乳糖苷酶活性进行校准以用于比较。用 1μM 作为测试化合物的类维生素 A 衍生物 KCBG10 和 KCBG41 和作为对照化合物的 ATRA 和 HPR 处理细胞并比较 CAT 酶的表达水平。结果如附图 7 中所示。

将 KCBG10 和 KCBG41 的活性与 ATRA（全反式视黄酸）和 HPR 的活性进行比较。当浓度增加时，在三种 RAR 亚族中（视黄酸受体：RARα、RARβ、RARγ）KCBG41 表现出约 50％ATRA 和 HPR 水平的活性。KCBG10 在低浓度下没有活性，但随浓度增加表现出活性提高。由于 ATRA 的显著副作用是由于缺乏对 RAR 亚族的特异性或对它们的高活性所导致的，所以推定 HPR 具有相对低的副作用。推测 KCBG41 具有 50％ATRA 和 HPR 水平的副作用，而 HPR 和 KCBG10 具有与 HPR 相似或低于它的副作用。

实验例 5

类维生素 A 衍生物抑制 AP-1 的作用

为了观察本发明的类维生素 A 衍生物是否类似于现存的类维生素 A 而直接抑制 AP-1，用各受体亚族的表达载体、AP-1 成分 c-Jun 和报道基因共转染细胞。作为报道基因，使用带有识别胶原酶 AP-1 位点的 CAT 酶基因。用 1μM 作为测试化合物的类维生素 A 衍生物 KCBG10、KCBG40 和 KCBG41 和作为对照化合物的 DMSO、HPR 和 ATRA（视黄酸）处理细胞并比较 CAT 酶的表达水平。结果如附图 8 中所示。

本发明的 KCBG10 和 KCBG41 对 AP-1 活性的抑制程度（50％）类似于常规的 ATRA 和 HPR。从这些结果中注意到 KCBG10 和 KCBG41 维持了抑制 AP-1 的作用。

实验例 6

类维生素 A 衍生物抑制癌转移和浸润的作用

之前显示了合成的类维生素 A 衍生物抑制 AP-1 的转录活性。此外，众所周知 AP-1 的主要靶基因 MMP（基质金属蛋白酶）涉及癌细胞的转移。因此，通过 RT-PCR 分析来检测类维生素 A 衍生物对癌转移的抑制作用。用 1μM 类维生素 A 将结肠癌 HCT116 细胞处理 36 小时。从该细胞中分离 RNA 并通过 RT-PCR 分析 MMP-1、-2 和-3 的 mRNA 表达水平。就 MMP-1 和 MMP-2 而言，HPR 和 KCBG40 对其表达影响极小，KCBG10 对其表达影响较弱而 KCBG41 显著抑制其表达。作为对照，使用 GAPDH 且证实其表达不受类维生素 A 影响。同时，MMP-3 的表达水平受 KCBG40 影响较弱、受 KCBG41 中度影响，而受 KCBG10 影响显著（附图 9）。从这些结果中注意到 KCBG10 和 KCBG41 根据 MMPs 的种类调节其表达。

因此，可能本发明的 KCBG10 和 KCBG41 对癌细胞的转移和侵袭的抑制远强于常用的类维生素 A。

实验例 7

KCBG60 对癌细胞增殖的作用

为了证实 KCBG60 对癌细胞增殖的作用，用不同浓度的 KCBG60 及其前体、ATRA、4-HPR 和丁酸苯酯处理结肠癌细胞和肝癌细胞并用选择性渗透入死亡细胞的锥虫蓝染色。对未被锥虫蓝染色的存活细胞进行计数且结果在表 3 中表示为相对存活细胞（%）

表 3

KCBG60 及其前体对癌细胞增殖的作用

	HCT116					DLD-1					SK-HEP-1				
μM	0	0.5	1	5	10	0	0.5	1	5	10	0	0.5	1	5	10
RA	100	95	92	85	78	100	110	105	103	70	100	105	103	89	70
B	100	103	103	95	90	100	105	103	102	92	100	102	103	95	87
HPR	100	91	70	45	13	100	94	85	63	28	100	90	73	45	15
KCBG60	100	90	75	45	10	100	95	85	60	30	100	90	75	48	10

RA: ATRA; B: 丁酸苯酯

当用 10μM ATRA 和丁酸苯酯处理结肠癌 HCT116 细胞时，对增殖的抑制作用低至 10－30%。另一方面，KCBG60 在 0.5μM 浓度下开始抑制增殖且在 10μM 抑制率达到 90% 以上。在结肠癌 DLD-1 细胞和肝癌 SK-Hep-1 细胞中获得了相似的数据。

从上述结果中发现 KCBG60 发挥对癌细胞增殖的抑制作用。

实验例 8

KCBG60 诱导编程性细胞死亡的作用

据推定 JCBG60 抑制细胞增殖的作用是由于诱导编程性细胞死亡和阻断细胞分裂所导致的。为了确定 KCBG60 抑制癌细胞增殖的机理，观察 KCBG60 及其前体导致的形态改变。

用 10μM 浓度的 KCBG60 及其前体、ATRA、HPR 和丁酸苯酯将细胞处理 96 小时并用吖啶橙和溴化乙锭双重染色（附图 10）。当用 0.01

%DMSO 或丁酸苯酯处理时，细胞保持正常的绿色，这表明大多数细胞存活。与此相比，当用 10μM 的 KCBG60 处理时，细胞染上橙色，表明出现编程性细胞死亡，染色试剂透入细胞。因此，KCBG60 的抗增殖作用是由于诱导编程性细胞死亡所导致的。

为了定量测定编程性细胞死亡的水平，对用如上所述相同条件处理的细胞进行 FACS 分析以测定 DNA 含量（附图 11）。在比较具有 2N 或 2N 以下 DNA 含量的死亡细胞的相对比例时，KCBG60 处理组和 HPR 处理组显示出的比例远高于其它组。

同时，已知 KCBG60 合成过程中的前体 HPR 诱导编程性细胞死亡。考虑到在用 KCBG60 处理时细胞聚集成小球形团，所以预计 KCBG60 诱导编程性细胞死亡。为了再次证实 KCBG60 诱导的编程性细胞死亡，用 DAPI 对用 KCBG60 处理的 HCT116 细胞进行染色并观察核浓缩的情况，所述核浓缩提示编程性细胞死亡（附图 12）。当用 0.01%DMSO 或丁酸苯酯处理时，观察到细胞核是正常的。与此相比，用 KCBG60 和已知诱导编程性细胞死亡的类维生素 A 衍生物处理的细胞显示出小斑点，表明核浓缩。

为了证实上述结果，从如上所述处理的细胞中分离 DNA 并通过琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 断裂情况（附图 13）。用 0.01%DMSO 或丁酸苯酯处理不诱导染色体 DNA 的任何断裂。相反，当用 KCBG60 和 ATRA 处理细胞时，检测到了由染色体 DNA0 断裂产生的 DNA 梯。

从这些结果中注意到本发明的 KCBG60 通过使癌细胞编程性细胞死亡而抑制增殖。

实验例 9

KCBG60 对类维生素 A 受体活性的作用

为了证实本发明 KCBG60 对类维生素 A 受体活性的作用，用受体亚族的表达载体和报道基因共转染细胞。作为报道基因，使用带有与相应受体反应的转录控制位点的氯霉素乙酰转移酶（CAT）。用 1μM 浓度的 KCBG60 及其前体、ATRA、HPR 和丁酸苯酯处理转染的细胞并测定

CAT 酶的表达水平（表 4）。作为 RA（视黄酸），将全反式 RA（ATRA）用于 RAR 受体并将 9-反式 RA 用于 RXR 受体。

表 4

KCBG60 及其前体对类维生素 A 受体活性的作用

	RARα		RARβ		RARγ		RXRα		RXRβ		RXRγ	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
对照	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
RA	17.3	66.7	17.3	65.2	14.1	49.3	2.6	11.5	1.2	15.6	1.8	21.3
HPR	9.9	30.4	9.1	25.3	4.5	24.8	1.0	1.5	0.6	1.4	1.3	1.5
KCBG60	0.7	1.1	0.8	1.0	0.6	1.9	0.9	1.3	0.5	1.1	1.2	1.4
B	0.7	0.8	0.7	0.9	0.8	1.1	1.1	1.2	0.5	1.1	1.1	1.2

已知通过受体依赖性机制起作用的 HPR 对于全部 3 种 RARs 均表现出约 50％的 ATRA 活性。与此相比，KCBG60 处理组表现出与对照组和丁酸苯酯处理组一样低的活性。在对 RXR 型受体转录活性中，获得了相似的结果。

这些结果表明 KCBG60 不同于常用的类维生素 A 而几乎对 RARs 和 RXRs 没有活性且由此可能与副作用更少相关。

实验例 10

KCBG60 抑制 AP-1 活性的作用

为了观察本发明的 KCBG60 是否类似于现存的类维生素 A 而直接抑制 AP-1，用相应受体亚族的表达载体、AP-1 成分 c-Jun 和报道基因共转染细胞。作为报道基因，使用带有识别胶原酶 AP-1 位点的 CAT 酶基因。用 1μM 的 KCBG60 及其前体、ATRA、HPR 和丁酸苯酯处理细胞并比较 CAT 酶的表达水平（表 5）。

表 5

KCBG60 及其前体对 AP-1（c-Jun）活性的作用

	-c-Jun/-RARα	+c-Jun/-RARα	+c-Jun/+RARα
对照	1.0	5.0	5.0
RA	0.6	3.5	2.0
HPR	0.7	3.7	2.2
HPR-B	0.6	3.6	2.4
B	1.0	4.7	5.3

正如表 5 中所示，KCBG60 将 AP-1 活性抑制到与 ATRA 或 HPR 相似的程度（约 50%）。与 AP-1 活性无关的丁酸苯酯正如所预计的没有产生影响。

从这些结果中注意到本发明的 KCBG60 维持了抑制 AP-1 的作用。

实验例 11

KCBG60 对癌转移和侵袭的作用

为了检测本发明的 KCBG60 是否抑制癌细胞的转移，测定由 KCBG60 抑制的已知涉及癌细胞转移的 MMP（基质金属蛋白酶）的表达水平。用 1μM 的 KCBG60 及其前体、ATRA 和丁酸苯酯将结肠癌 HCT116 细胞处理 24 小时。从该细胞中分离 RNA 并通过 RT-PCR 分析 MMP-1、-2 和-3 的 mRNA 表达水平（附图 14）。

RT-PCR 分析显示就 MMP-1 而言，MMPs 的 mRNA 水平减少了约 50%，这一结果比 ATRA 和丁酸苯酯增加了 2 倍。就 MMP-2 而言，KCBG60 表现出的抑制表达水平比 ATRA 高两倍。与此相比，丁酸苯酯完全不影响 MMP-2 的表达。

同时，为了确定 KCBG60 对 HCT116 细胞的侵袭潜力的作用，进行体外试验。用 1μM 浓度 KCBG60 及其前体、ATRA 和丁酸苯酯将结肠癌 HCT116 细胞处理 8 小时并转入在表层包被了 matrigel（一种人工构建的基底膜）的滤器。在培养预定时间期限后，测定迁移至滤器下侧的

细胞数量以确定侵袭程度（附图 15）。KCBG60 显著（50％）减少了侵袭细胞的数量，超过了 ATRA（40％）。丁酸苯酯没有表现出对侵袭的抑制作用。

从上述结果中注意到本发明的KCBG60与其成分相比显著抑制了癌细胞的转移和浸润。

如上所述，本发明所属领域的技术人员会理解可以按照另一种实施方式实施本发明而不会脱离本发明的实质或特征。因此，应理解上述实施例和实验例用于解释目的而不起限定作用。本发明包括由所附权利要求所定义的源于本发明实质和范围的所有改变和修改及其等同技术方案，而不仅仅限于上述对本发明的具体描述。

本发明的类维生素 A 衍生物通过成分之间的互补作用对癌细胞增殖的抑制作用比其前体更为有效，且由此预计会表现出极佳的抗癌作用。本发明的类维生素 A 衍生物对所有的类维生素 A 受体亚型具有相对低的活性但有效抑制 AP-1 的活性。因此，它们具有低于现存类维生素 A 类型药物 ATRA 的副作用且特别是与 HPR 的副作用相当或低于 HPR 的副作用。因此，包括本发明类维生素 A 衍生物作为活性成分的抗癌药可以克服其前体功效差和副作用的难题并表现出优越的抗癌作用，可用于对癌症进行化学预防和治疗。

图1

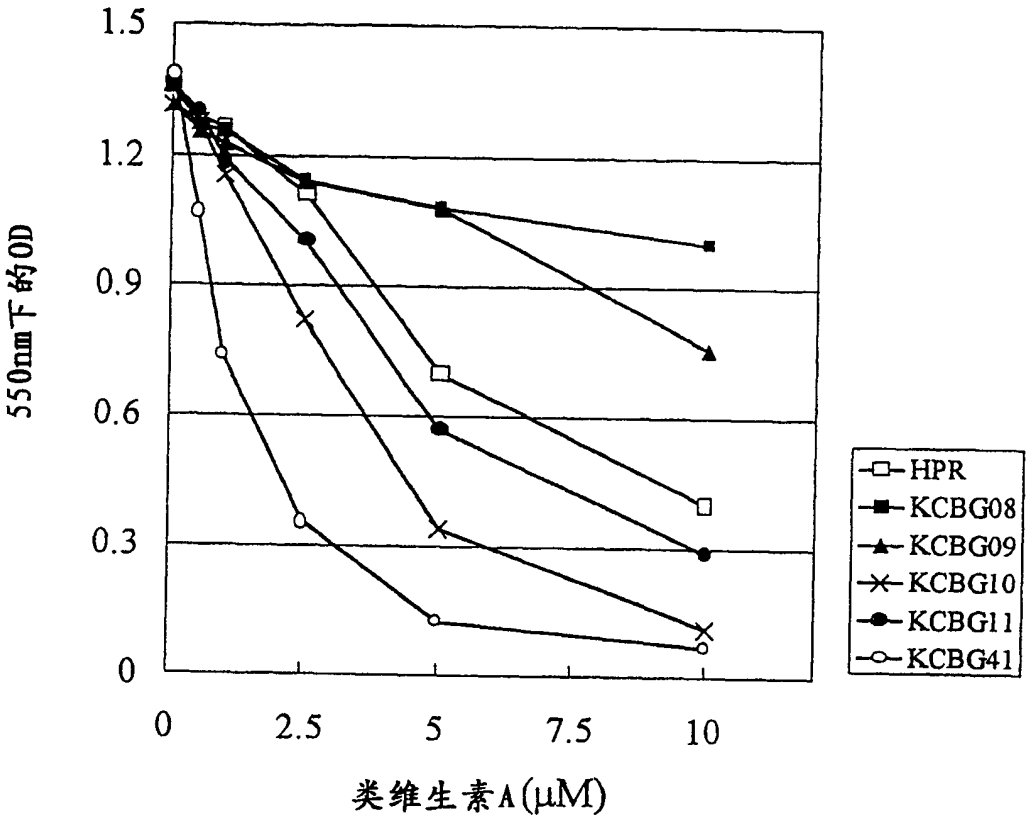

1.5
1.2
0.9
0.6
0.3
0
550nm下的OD
0
2.5
5
7.5
10
类维生素A(μM)
HPR
KCBG08
KCBG09
KCBG10
KCBG11
KCBG41

图2

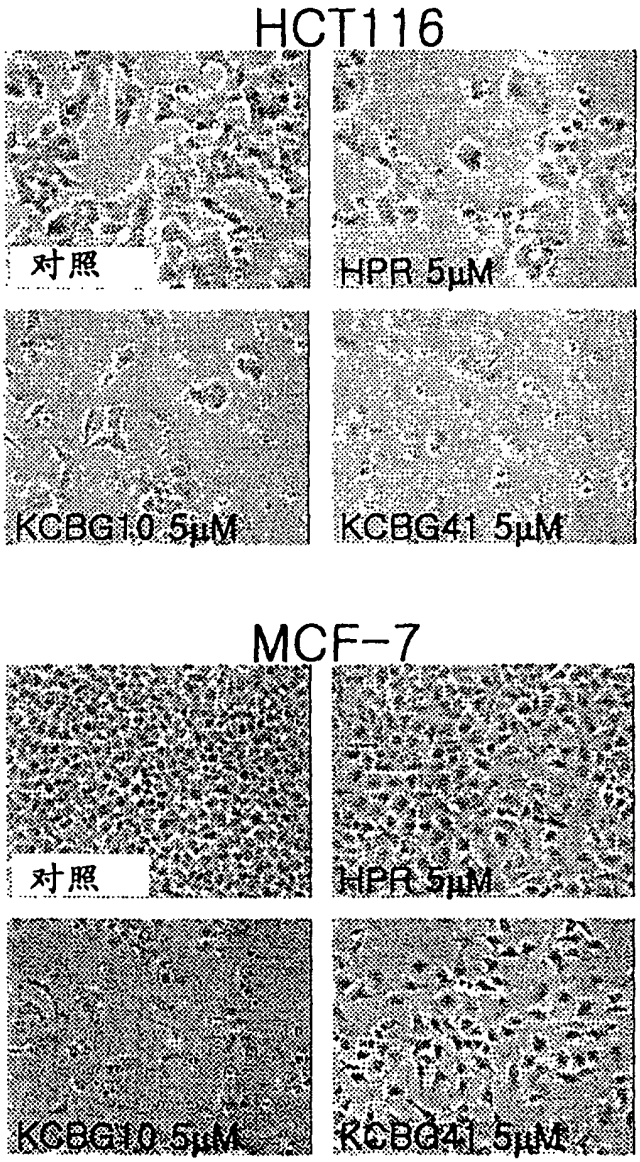

HCT116
对照
HPR 5μM
KCBG10 5μM
KCBG41 5μM
MCF-7
对照
HPR 5μM
KCBG10 5μM
KCBG41 5μM

图 3

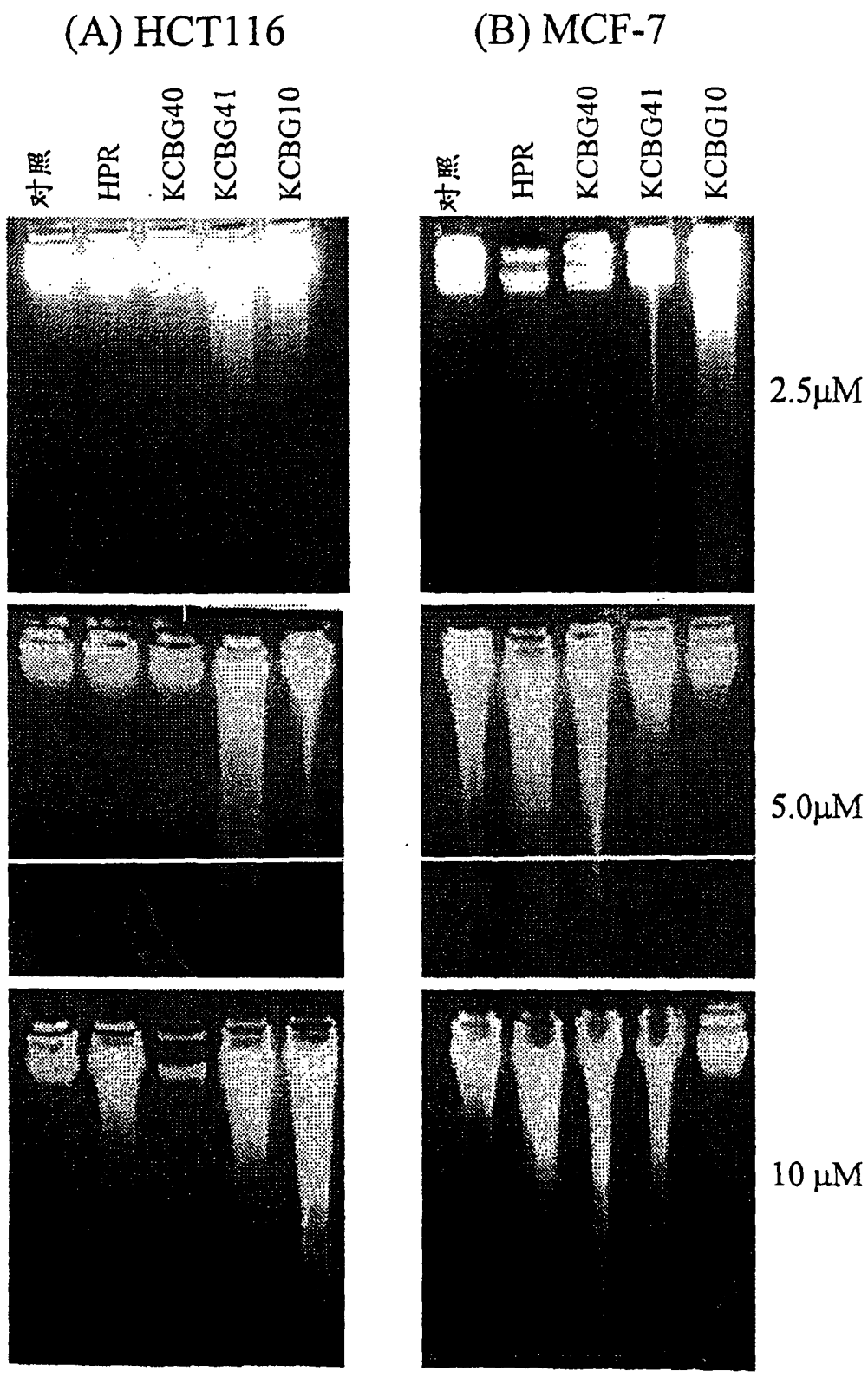


图4

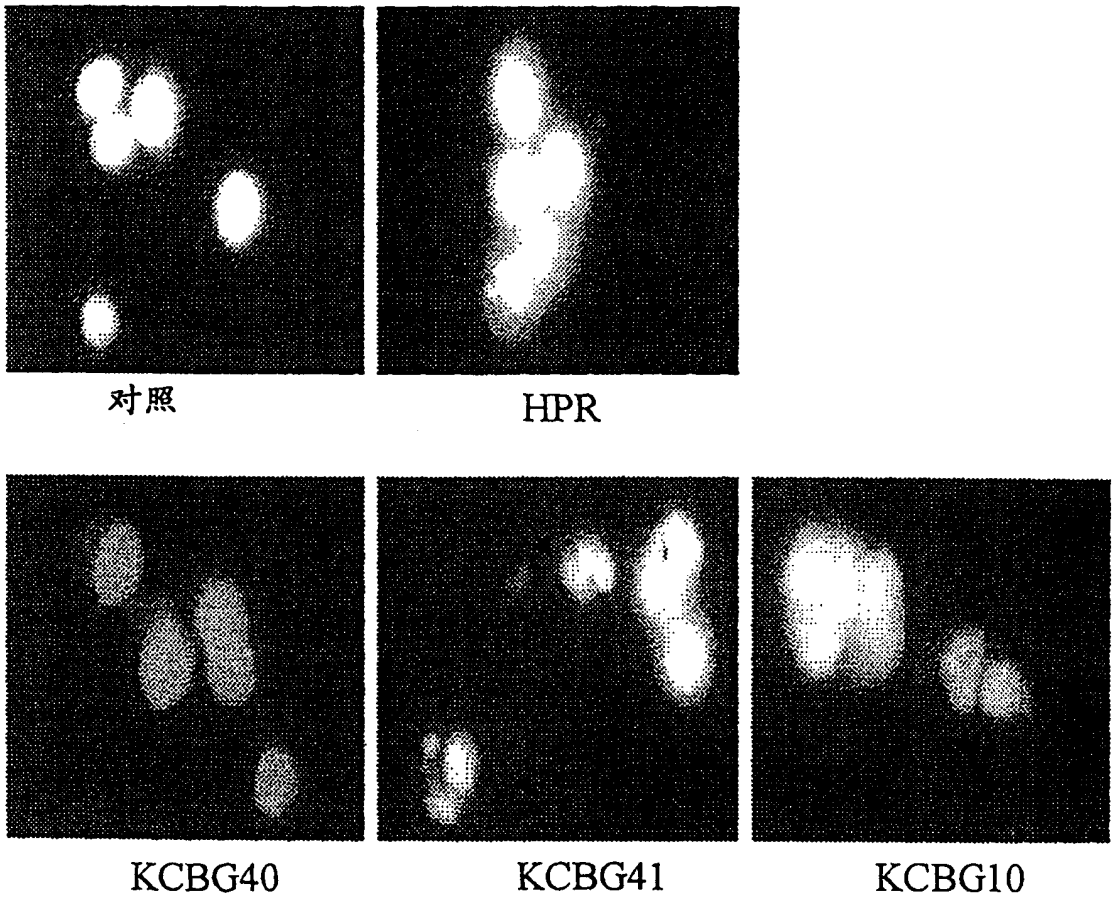


图5

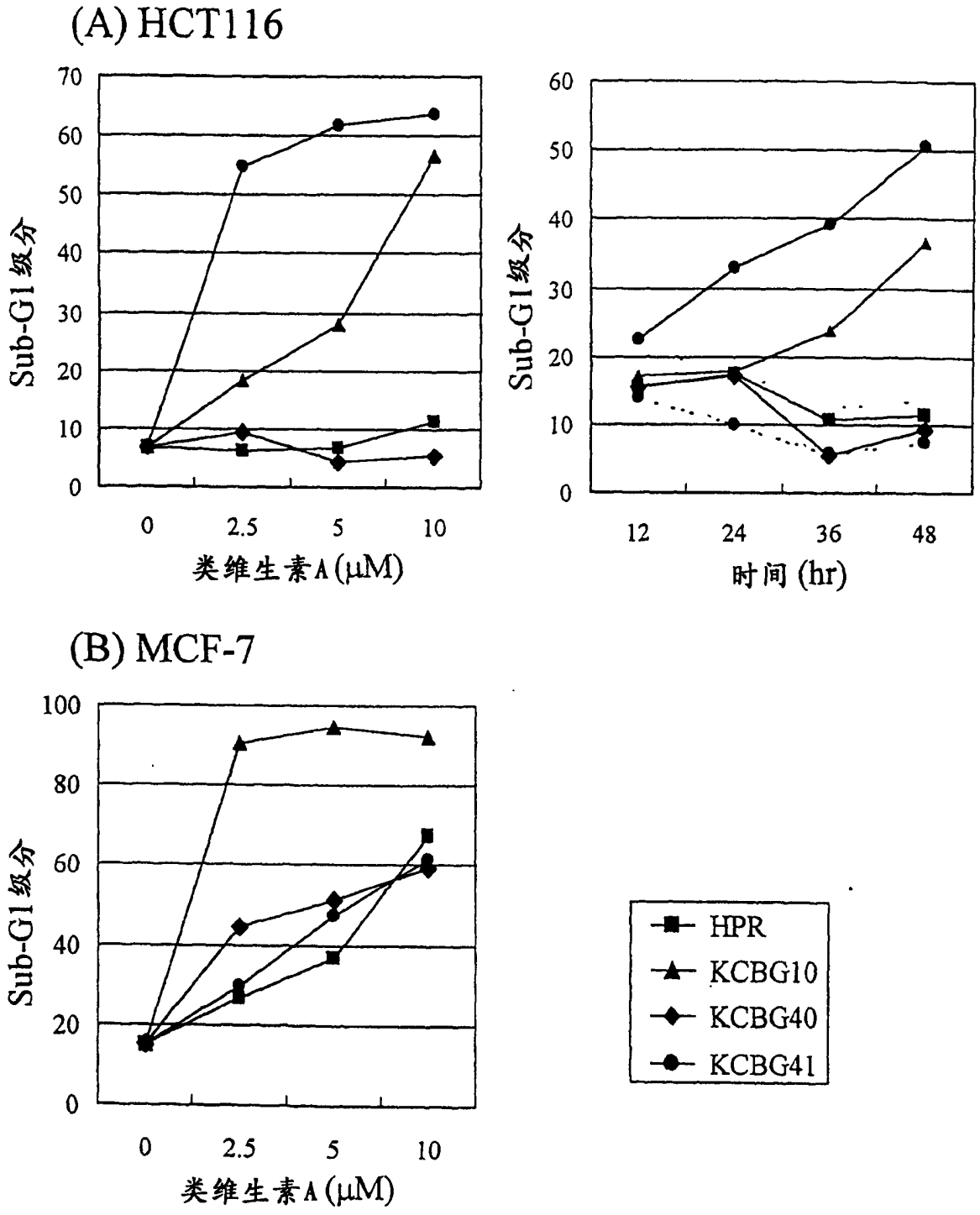

(A) HCT116
Sub-G1级分
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2.5
5
10
类维生素A (μM)
Sub-G1级分
60
50
40
30
20
10
0
12
24
36
48
时间 (hr)
(B) MCF-7
Sub-G1级分
100
80
60
40
20
0
0
2.5
5
10
类维生素A (μM)
HPR
KCBG10
KCBG40
KCBG41

图6

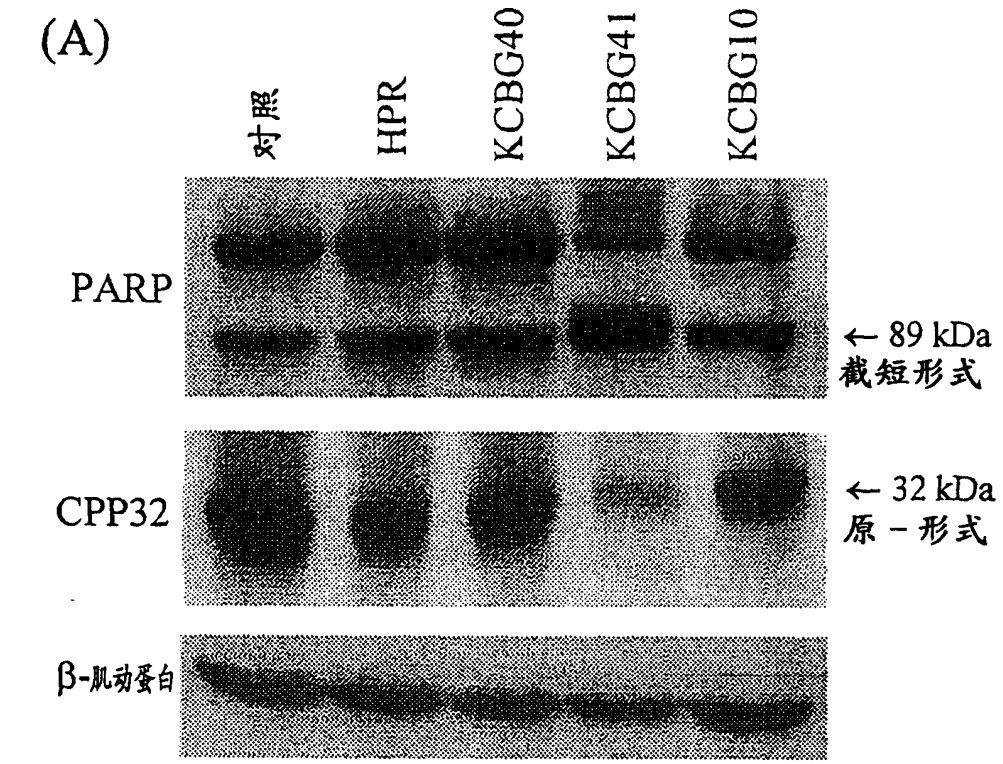

(A)
对照
HPR
KCBG40
KCBG41
KCBG10
PARP
← 89 kDa
截短形式
CPP32
← 32 kDa
原－形式
β-肌动蛋白
(B)
0 6 12 24 36 48（小时）
KCBG41
KCBG10

图7

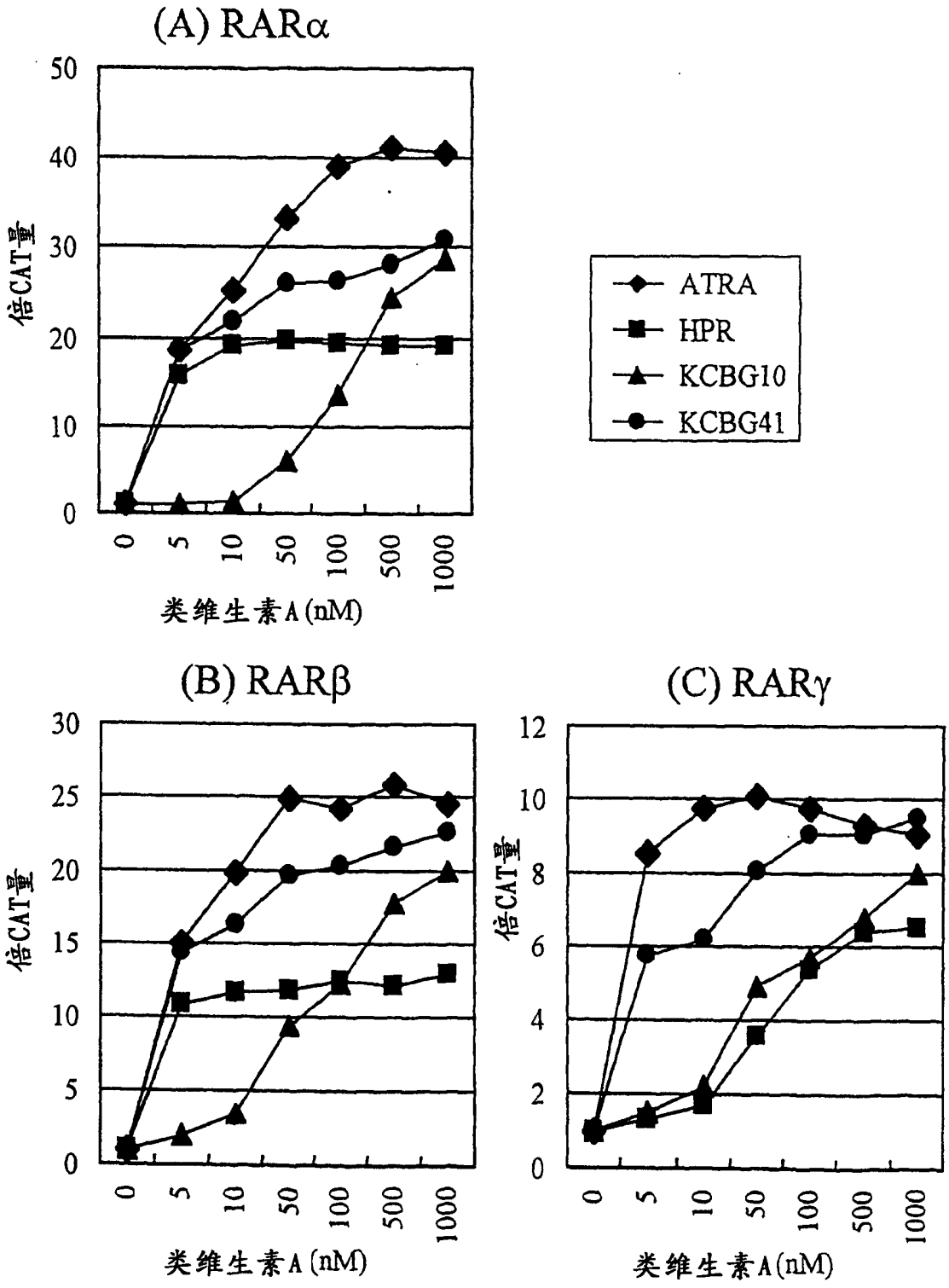

(A) RARα
50
40
30
20
10
0
倍CAT量
0
5
10
50
100
500
1000
类维生素A(nM)
ATRA
HPR
KCBG10
KCBG41
(B) RARβ
30
25
20
15
10
5
0
倍CAT量
0
5
10
50
100
500
1000
类维生素A(nM)
(C) RARγ
12
10
8
6
4
2
0
倍CAT量
0
5
10
50
100
500
1000
类维生素A(nM)

图8

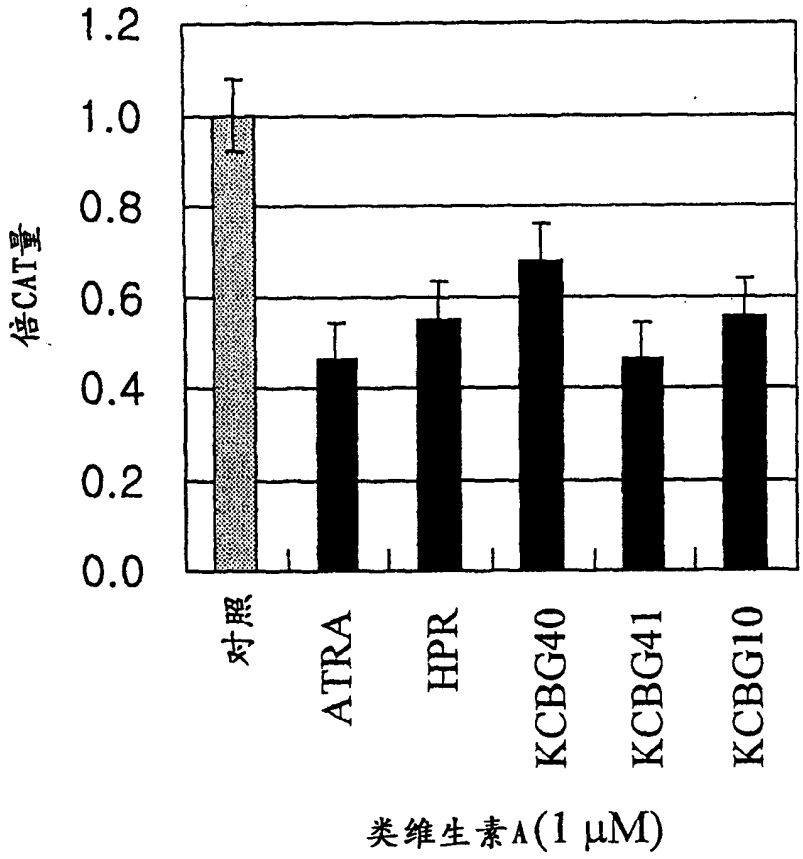

1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
倍CAT量
对照
ATRA
HPR
KCBG40
KCBG41
KCBG10
类维生素A(1 μM)

图9

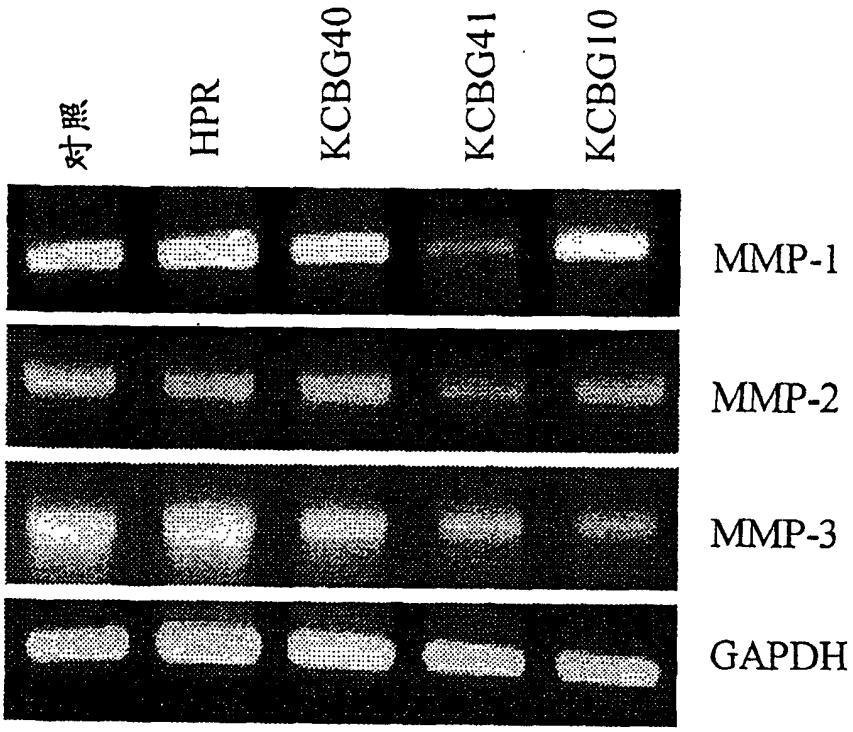


图10

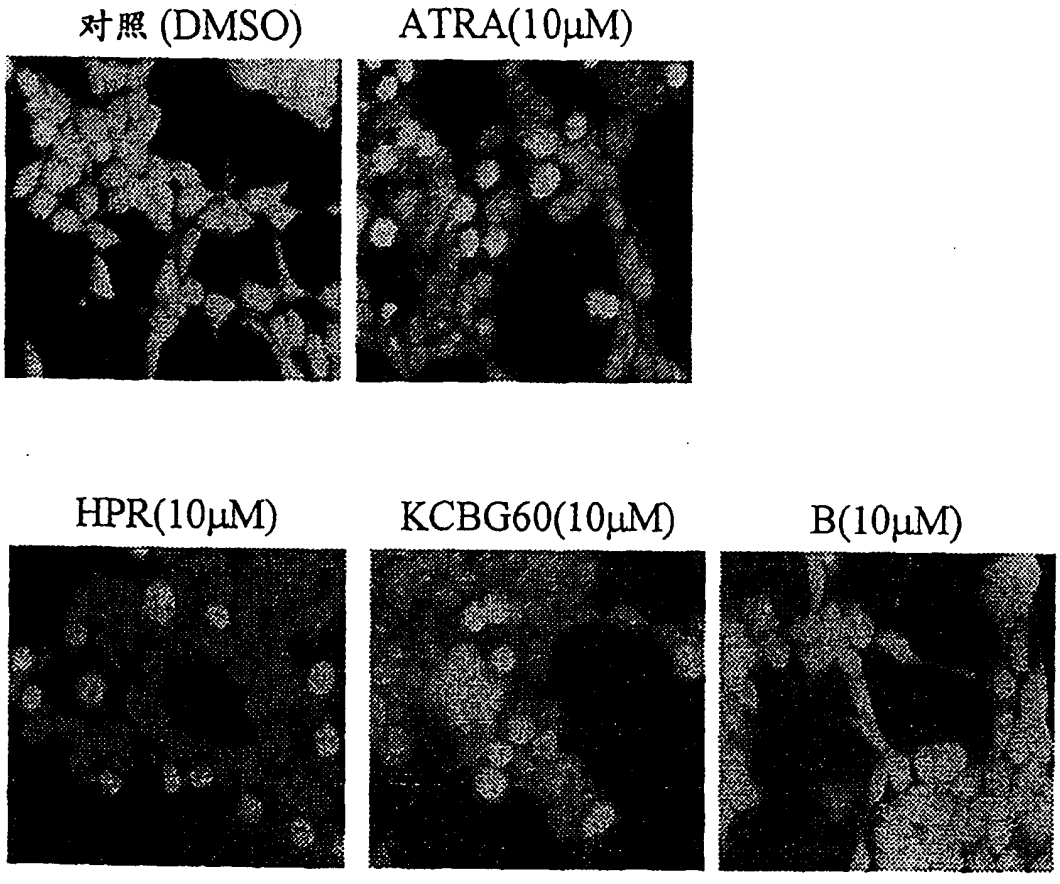


图11

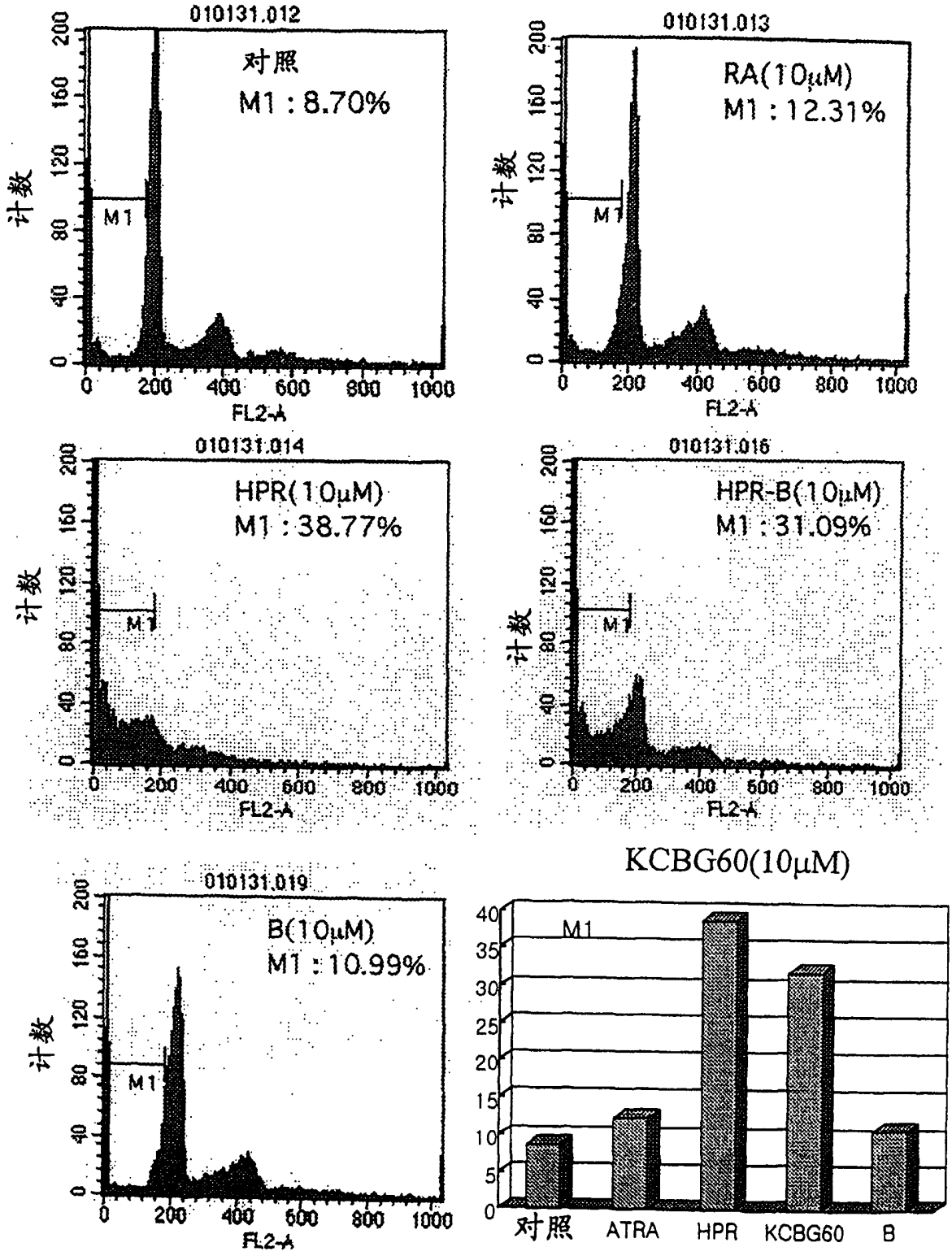

010131.012
对照
M1 : 8.70%
010131.013
RA(10μM)
M1 : 12.31%
010131.014
HPR(10μM)
M1 : 38.77%
010131.016
HPR-B(10μM)
M1 : 31.09%
010131.019
B(10μM)
M1 : 10.99%
KCBG60(10μM)
M1
计数
FL2-A
对照
ATRA
HPR
KCBG60
B

图12

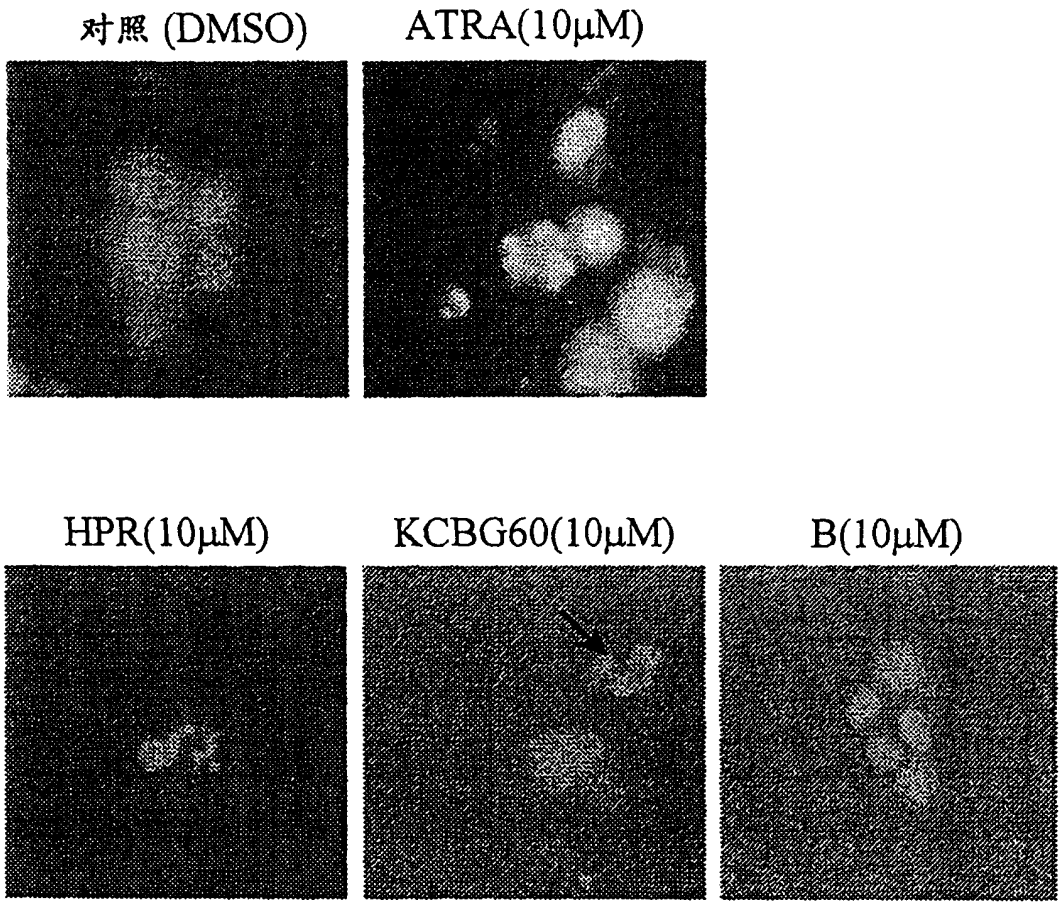


图13

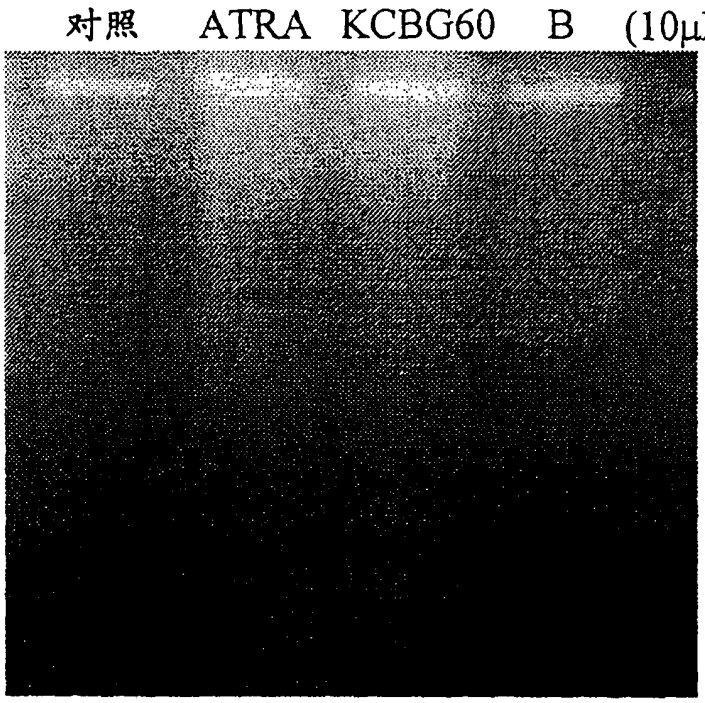


图14

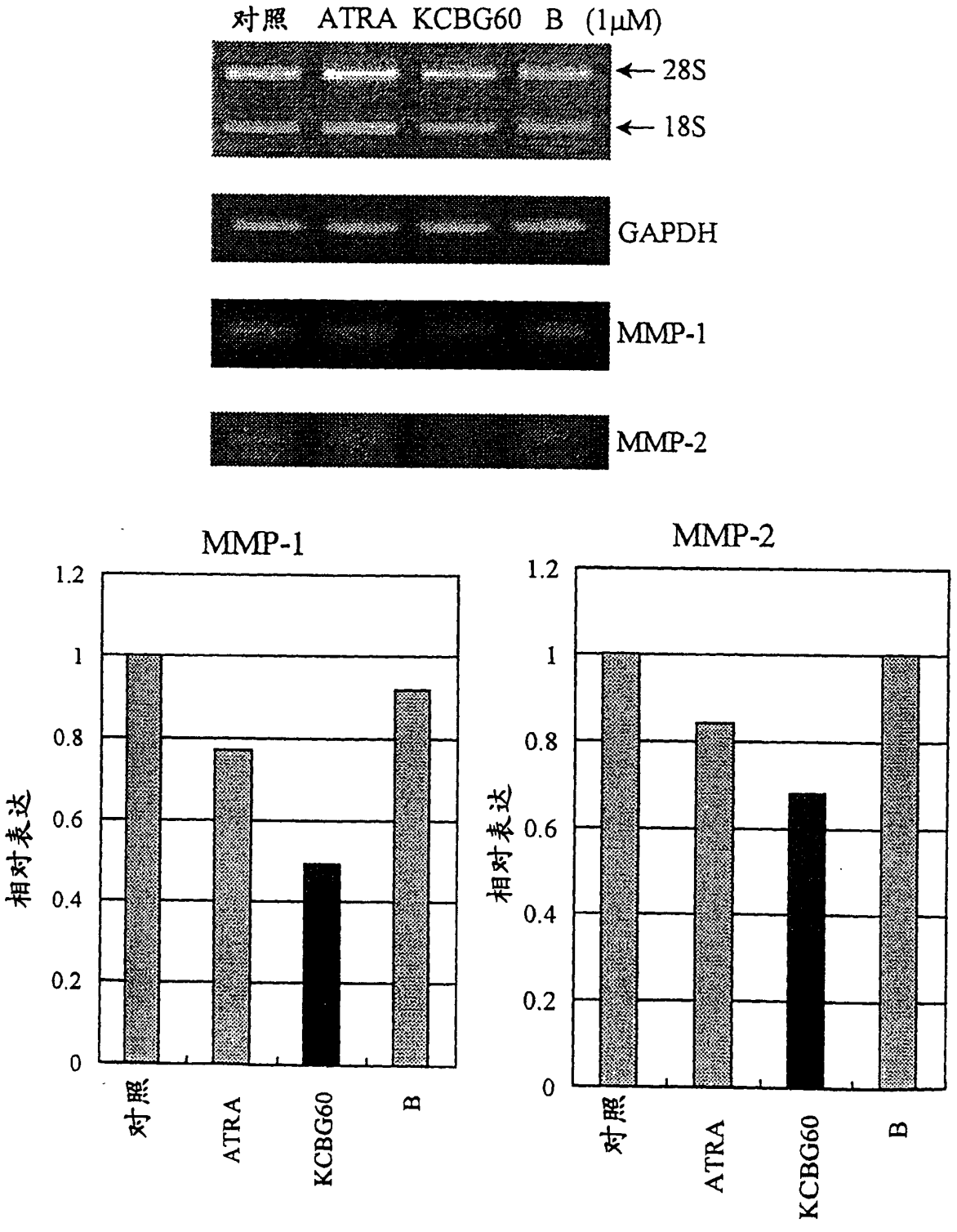

对照 ATRA KCBG60 B (1μM)
28S
18S
GAPDH
MMP-1
MMP-2
MMP-1
MMP-2
相对表达
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
对照
ATRA
KCBG60
B

图15

