[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 333/32 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03818556.3

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 100513404C

[22] 申请日 2003.7.9 [21] 申请号 03818556.3

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 9 [33] US [31] 60/394,585

[86] 国际申请 PCT/US2003/021700 2003.7.9

[87] 国际公布 WO2004/005277 英 2004.1.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.1

[73] 专利权人 法斯根公司

地址 美国马里兰

共同专利权人 约翰斯霍普金斯大学

[72] 发明人 F·P·库哈杰达

S·M·麦德格哈尔奇

J·M·麦科法登 J·图帕里

C·A·唐森德

[56] 参考文献

US6391912A 2002.5.21

US6376682A 2002.4.23

US6380214A 2002.4.30

审查员 于保华

[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 郭建新

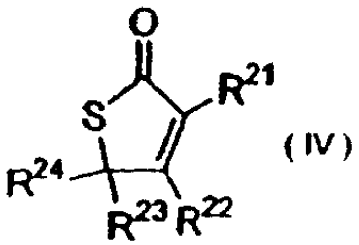
权利要求书 10 页 说明书 66 页 附图 12 页

[54] 发明名称

新化合物、含该化合物的药物组合物以及该化合物的应用方法

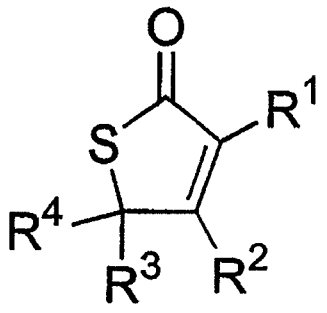
[57] 摘要

包含药物稀释剂和式 IV 的化合物的药物组合物：见右式，其中：R^{21} = H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基、$-CH_2OR^{25}$、$-C(O)R^{25}$、$-CO(O)R^{25}$、$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-CH_2C(O)R^{25}$或$-CH_2C(O)NHR^{25}$，其中 R^{25} 和 R^{26} 每个独立地是 H、C_1-C_{10}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，可任选会有一个或多个卤原子。R^{22} = $-OH$、$-OR^{27}$、$-OCH_2C(O)R^{27}$、$-OCH_2C(O)NHR^{27}$、$-OC(O)R^{27}$、$-OC(O)OR^{27}$、$-OC(O)NHNH-R^5$或$-OC(O)NR^{27}R^{28}$，其中 R^{27} 和 R^{28} 每个独立地是 H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，以及其中 R^{27} 和 R^{28} 每个可以任选含有卤原子；R^{23} 和 R^{24}，彼此相同或不同，是 C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基。使用这类制剂治疗癌症、引起体重减轻、治疗由微生物引起的感染、抑制神经肽 -Y 和/或脂肪酸合酶以及刺激 CPT-1 的方法。



(IV)

1. 下式的化合物:



I

其中:

R^1=H

R^2=-OH、$-OR^5$、$-OCH_2C(O)R^5$、$-OCH_2C(O)NHR^5$、$-OC(O)R^5$、$-OC(O)OR^5$、$-OC(O)NHNH-R^5$或$-OC(O)NR^5R^6$，其中R^5是 H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基或烷芳基，以及其中R^5可以任选含有卤原子;

R^3是C_1-C_{10}烷基;

R^4是C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基;

条件是：当R^2是-OH、$-OCH_3$或$-OC(O)CF_3$以及R^3是$-CH_3$时，那么R^4不是$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2-(C_6H_5)$，或$-CH=CH-CH_3$。

2. 权利要求 1 的化合物，其中R^5是 H、C_1-C_{10}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基。

3. 权利要求 2 的化合物，其中R^5是 H 或C_1-C_{10}烷基。

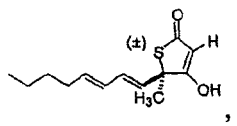
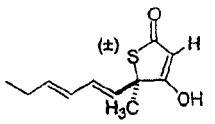
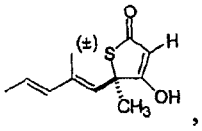
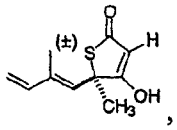
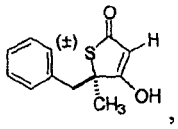
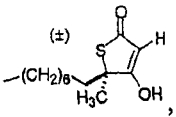
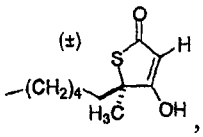
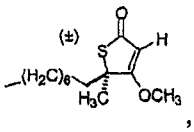
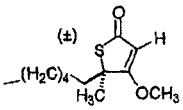
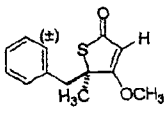
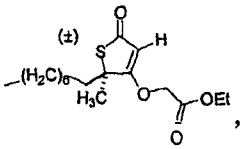
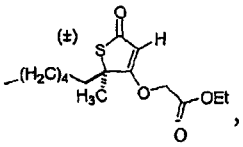
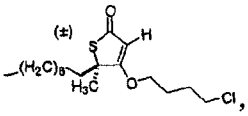
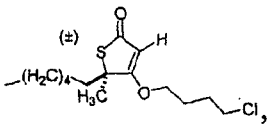
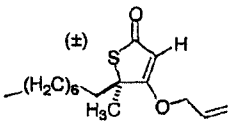
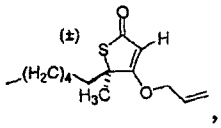
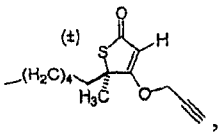
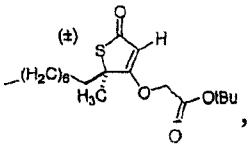
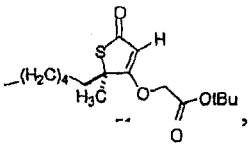
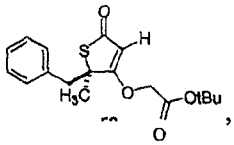
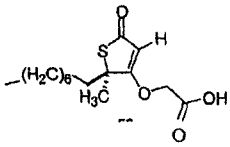
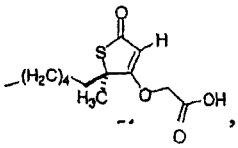
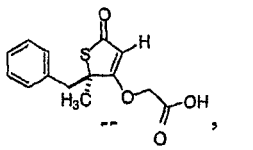
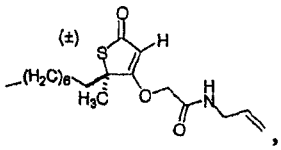
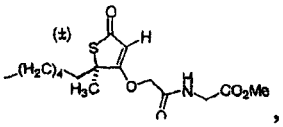
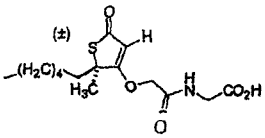
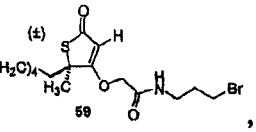
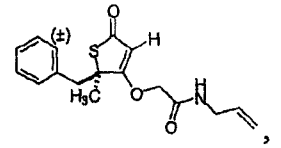
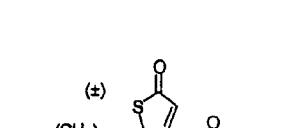
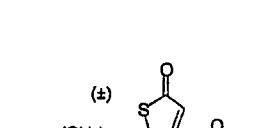
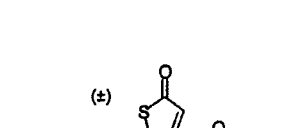
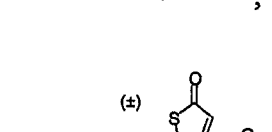
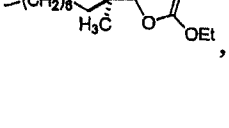
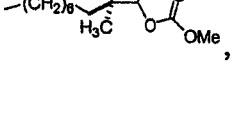
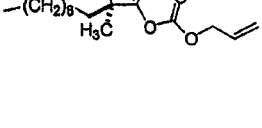
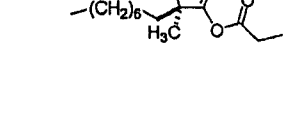
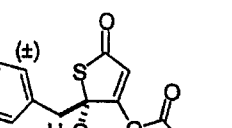
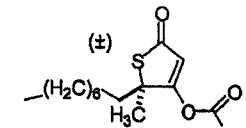
4. 权利要求 1 的化合物，其中R^4是C_1-C_{10}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中R^4是C_1-C_{10}烷基。

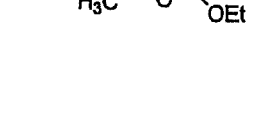
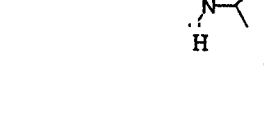
6. 权利要求 1 的化合物，其中，R^3是$-CH_3$。

7. 权利要求 1 的化合物，其中R^4是$-nC_6$-C_8烷基。

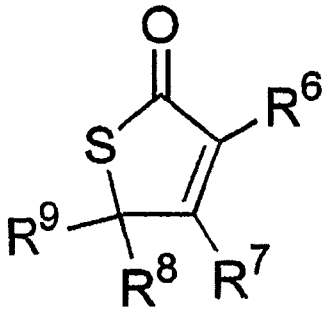
8. 权利要求 1 的化合物，其中所述的化合物选自由下列化合物组成的组：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

和

。

9. 式 II 的化合物



II

其中

R^6=C_2-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、或烷芳基，任选含有卤原子，但是R^6不是二-、三-或四-烷基取代的苯基;

R^7=-OH、-OR^{12}、-$OCH_2C(O)R^{12}$、-$OCH_2C(O)NHR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)OR^{12}$、-$OC(O)NHNH$-R^{12}或-$OC(O)NR^{12}R^{13}$，其中 R^{12}和 R^{13}每个独立地是 H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，以及其中R^{12}和R^{13}可以任选含有卤原子;

R^8是C_1-C_{10}烷基;

R^9是C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基，

条件如下:

当R^6是乙基时，如果R^8和R^9不相同，那么R^8或R^9不是乙基、-CH_2COOH、-$CH_2C(O)NH_2$、-CH_2-(C_6H_5)，但是R^8和R^9可以相同，即使R^6是乙基，以及

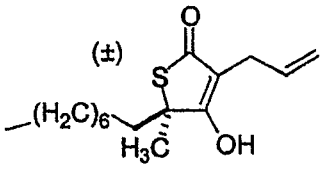
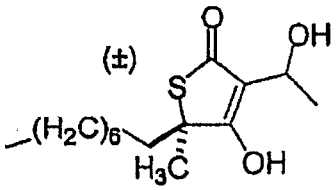
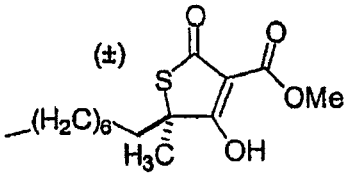
当R^6是苯基，以及R^7是-OH 时，R^8和R^9不能同时是-CH_3，以及

当R^6是苯基时，R^8和R^9不能同时是-CH_3。

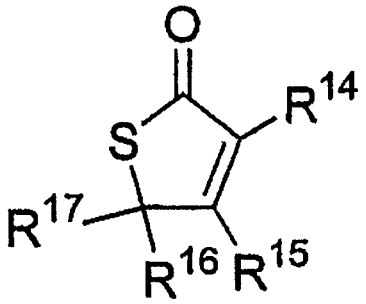
10. 权利要求 9 的化合物，其中R^8是-CH_3。

11. 权利要求 9 的化合物，其中R^9是-nC_6-C_8烷基。

12. 权利要求 9 的化合物，其中所述的化合物选自由下列化合物组成的组:


、

和

。

13. 式 III 的化合物:



III

其中

R^{14}=-C(O)R^{18}，其中 R^{18} 是 H、C_1-C_{10} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基，任选含有卤原子;

R^{15}=-OH、-OR^{19}、-OCH_2C(O)R^{19}、-OCH_2C(O)NHR^{19}、-OC(O)R^{19}、-OC(O)OR^{19}、-OC(O)NHNH-R^{19} 或-OC(O)N$R^{19}R^{20}$，其中 R^{19} 和 R^{20} 每个独立地是 H、C_1-C_{20} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基，以及其中 R^{19} 和 R^{20} 每个可以任选含有卤原子;

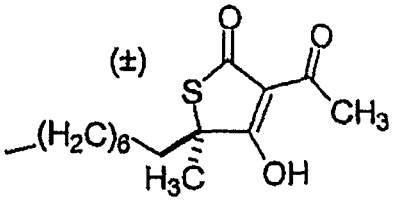
R^{16} 是 C_1-C_{10} 烷基;

R^{17} 是 C_1-C_{20} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基，条件如下:

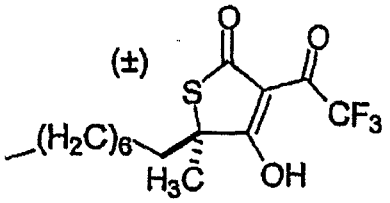
-当 R^{14} 是-C(O)CH_3 以及 R^{16} 和 R^{17} 不相同时，那么 R^{16} 不是甲基或 R^{17} 不是香叶基、对氟苄基、肉桂基、法呢基、或-CH_2-(C_6H_5)，以及

-当 R^{14} 是-C(O)C_6H_5 时，那么 R^{16} 或 R^{17} 不是甲基。

14. 权利要求 13 的化合物，其中所述的化合物选自由下列化合物组成的组：

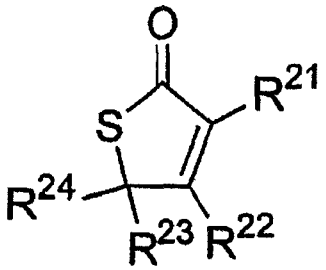


和



。

15. 包含药物稀释剂和式 IV 的化合物的药物组合物：



IV

其中：

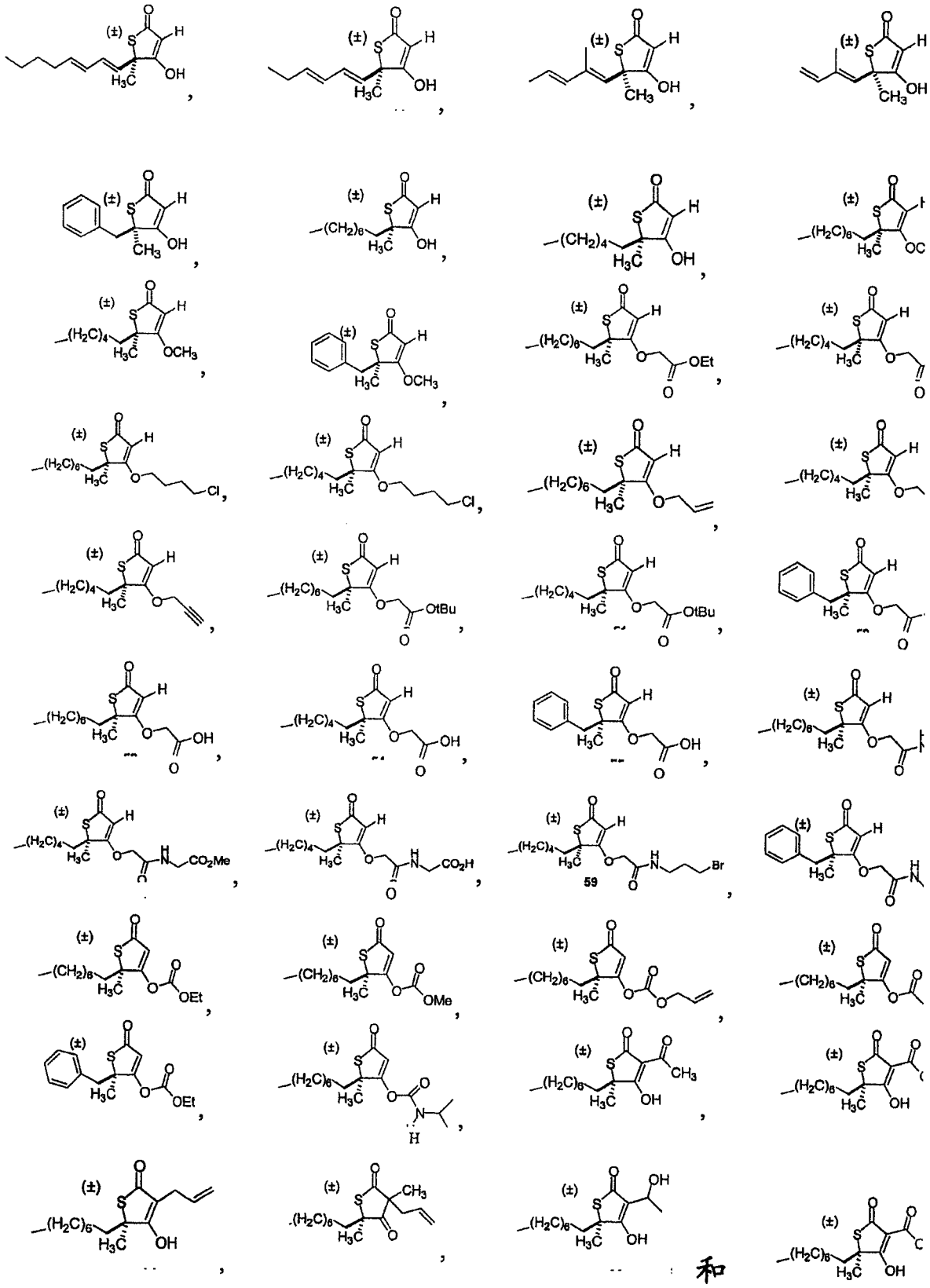
R^{21}=C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，任选含有一个或多个卤原子；

R^{22}=-OH、-OR^{27}、-$OCH_2C(O)R^{27}$、-$OCH_2C(O)NHR^{27}$、-$OC(O)R^{27}$、-$OC(O)OR^{27}$、-$OC(O)NHNH$-R^{27}或-$OC(O)NR^{27}R^{28}$，其中 R^{27}和 R^{28}每个独立地是 H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基，以及其中 R^{27}和 R^{28}每个可以任选含有卤原子；

R^{23}是 C_1-C_{10}烷基；以及

R^{24}是 C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基，或烷芳基。

16. 权利要求 15 的药物组合物，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：



和

17. 包含药物稀释剂和式I化合物的药物组合物。

18. 包含药物稀释剂和式 II 化合物的药物组合物。

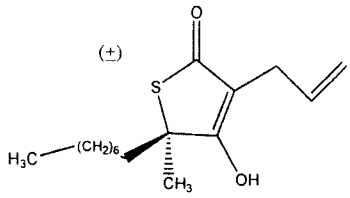
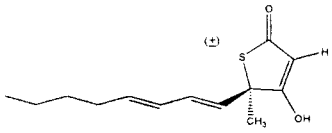
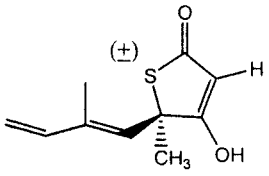
19. 包含药物稀释剂和式 III 化合物的药物组合物。

20. 式 IV 的化合物在制备用于引起体重减轻的药物中的用途。

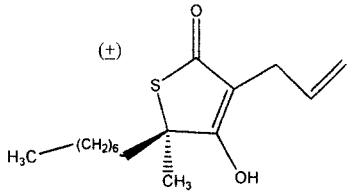
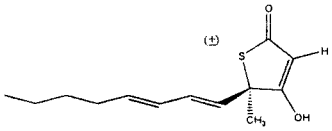
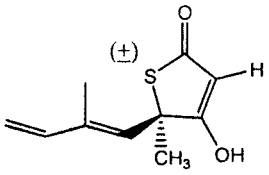
21. 权利要求 20 的化合物的用途，其中所述药物给人施用。

22. 权利要求 20 的化合物的用途，其中所述药物给动物施用。

23. 权利要求 20 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：


、

或

。

24. 权利要求 22 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：

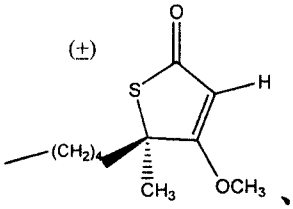
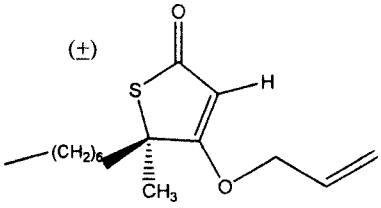
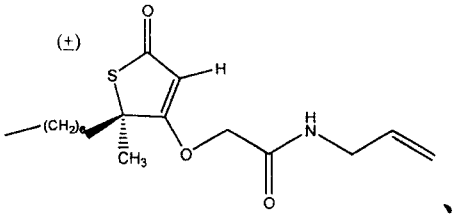

、

或

。

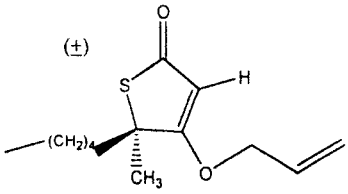
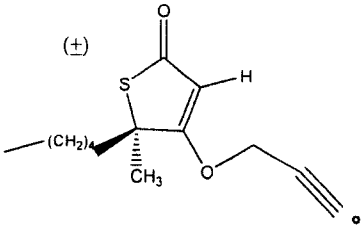
25. 式 IV 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

26. 权利要求 25 的化合物的用途，其中所述药物给人施用。

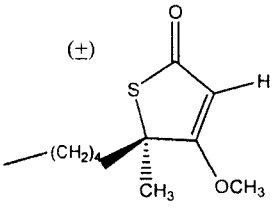
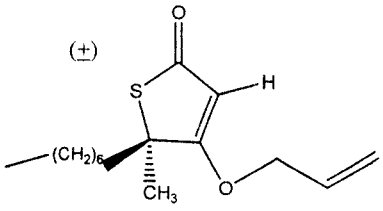
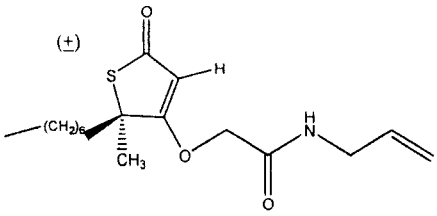
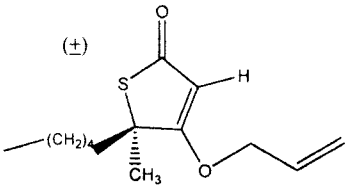
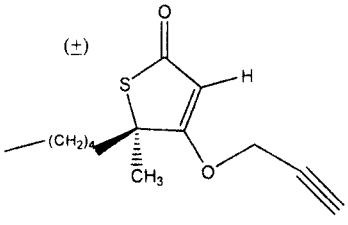
27. 权利要求 25 的化合物的用途，其中所述药物给动物施用。

28. 权利要求 26 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：


、

、

、


、

。

29. 权利要求 27 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：

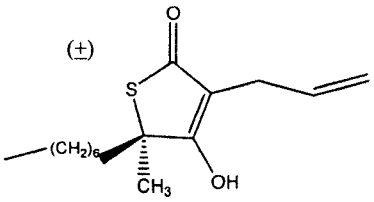
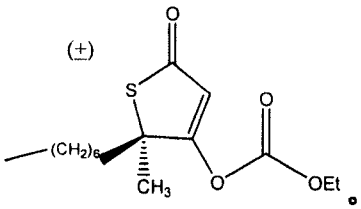

、

、

、

、

。

30. 式 IV 的化合物在制备用于刺激 CPT-1 的药物中的用途。

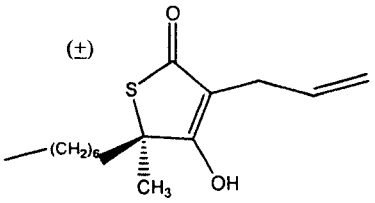
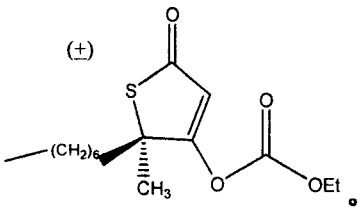
31. 权利要求 30 的化合物的用途，其中所述药物给人施用。

32. 权利要求 30 的化合物的用途，其中所述药物给动物施用。

33. 权利要求 31 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：


和

。

34. 权利要求 32 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：


和

。

35. 式 IV 的化合物在制备用于抑制神经肽-Y 的药物中的用途。

36. 权利要求 35 的化合物的用途，其中所述药物给人施用。

37. 权利要求 35 的化合物的用途，其中所述药物给动物施用。

38. 式 IV 的化合物在制备用于抑制脂肪酸合酶活性的药物中的用途。

39. 权利要求 38 的化合物的用途，其中所述药物给人施用。

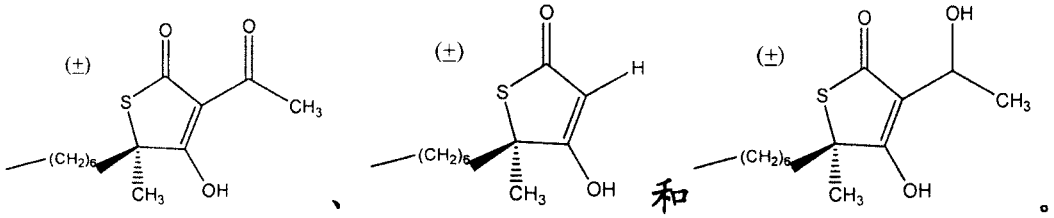
40. 权利要求 38 的化合物的用途，其中所述药物给动物施用。

41. 式 IV 的化合物在制备用于抑制动物或人中侵入性微生物细胞生长的药物中的用途。

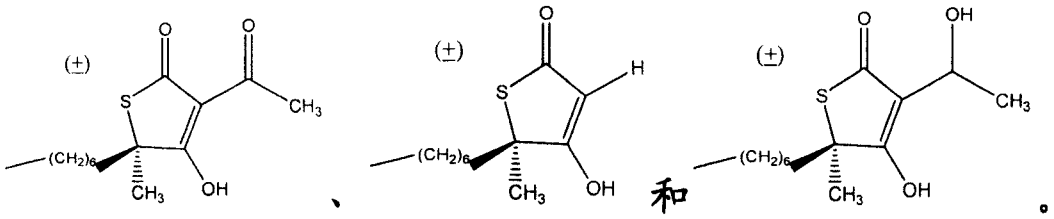
42. 权利要求 41 的化合物的用途，其中所述药物给人施用。

43. 权利要求 41 的化合物的用途，其中所述药物给动物施用。

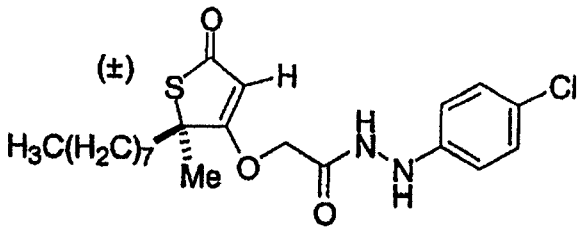
44. 权利要求 42 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：



45. 权利要求 43 的化合物的用途，其中所述化合物选自由下列化合物组成的组：



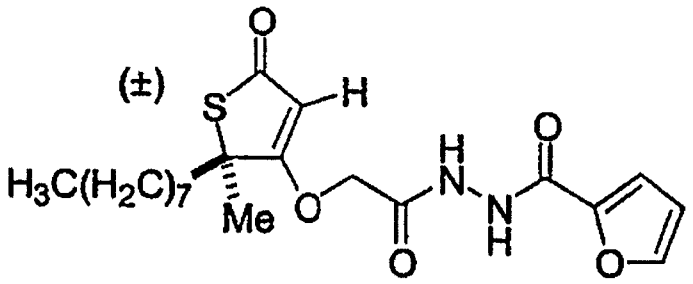
46. 下式的化合物：



47. 包含药物稀释剂和权利要求 46 的化合物的药物组合物。

48. 权利要求 46 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

49. 下式的化合物:

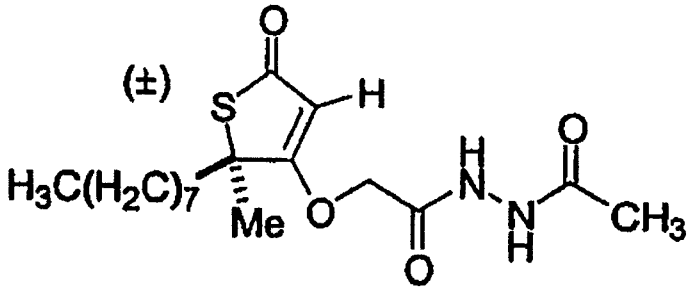


。

50. 包含药物稀释剂和权利要求 49 的化合物的药物组合物。

51. 权利要求 49 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

52. 下式的化合物:



53. 包含药物稀释剂和权利要求 52 的化合物的药物组合物。

54. 权利要求 52 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

55. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 是 H;

R^2 是-$OCH_2C(O)NHR^5$, 其中 R^5 是含有卤素原子的 C_1-C_{10} 芳基;

R^3 是-CH_3;

R^4 是-正-C_6-C_8 烷基。

56. 包含药物稀释剂和权利要求 55 的化合物的药物组合物。

57. 权利要求 55 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

新化合物、含该化合物的药物组合物以及该化合物的应用方法

发明背景

脂肪酸合酶

在细胞的生理学中，脂肪酸具有三个主要作用。首先，它们是生物膜的构件。其次，脂肪酸衍生物起激素和胞内信使的作用。第三，对本发明特别重要的，脂肪酸是燃料分子，其可以作为三酰甘油酯储存在脂肪组织，其亦称为中性脂肪。

在脂肪酸合成路径中涉及四种主要酶，它们是脂肪酸合酶(FAS)、炔基 CoA 羧基酶(ACC)、苹果酸酶和柠檬酸裂解酶。首要的酶，FAS，催化前体丙二酰基-CoA 和炔基-CoA 的 NADPH-依赖性缩合，生成脂肪酸。NADPH 是一种还原剂，在 FAS 反应周期中的两处通常起主要电子供体的作用。其它三种酶(即，ACC、苹果酸酶和柠檬酸裂解酶)产生必要的前体。 其它酶，例如产生 NADPH 的酶，也涉及脂肪酸的合成。

FAS 具有一个酶学专门委员会(E.C.)号码 2.3.1.85，又名脂肪酸合成酶、脂肪酸连接酶，它的系统名酰基-CoA: 丙二酰基-CoA C-酰基转移酶（脱羧基、氧酰基-和烯酰基-还原和硫代酸酯-水解）。 在 FAS 催化合成脂肪酸中，存在 7 种不同的酶或不同的催化区：炔基转酰酶、丙二酰转酰酶、β-酮脂酰合成酶(缩合酶)、β-酮脂酰还原酶、β-羟酰脱水酶、烯酰还原酶和硫酯酶。(Wakil, S. J., Biochemistry, 28: 4523-4530, 1989)。所有这 7 种酶共同形成 FAS。

虽然 FAS 催化合成脂肪酸在低等生物例如细菌与在高等生物例如分枝杆菌、酵母和人中相似，但是还是存在一些重要的区别。在细菌中，七种酶反应是通过七种单独的非结合多肽进行的。将此分类为 II 型 FAS。相反，在分枝杆菌、酵母和人中的酶反应通过多功能多肽进行。例如，酵母具有一种由两种单独的多肽组成的络合物，而在分枝

杆菌和人中，所有七种反应都是通过单一的多肽进行。将此分类为 I 型 FAS。

FAS 抑制剂

已经表明，许多化合物抑制脂肪酸合酶(FAS)。FAS 抑制剂可以通过化合物抑制纯化 FAS 的酶活性的能力进行确认。通过测定结合到脂肪酸中的放射性标记前体(即，炔基-CoA 或丙二酰基-CoA)，或者通过分光光度法测定 NADPH 的氧化，可以测定 FAS 活性。(Dils 等人，Methods Enzymol.，35:74-83)。

表 1，在下阐述，列出若干 FAS 抑制剂。

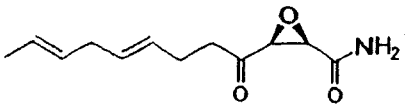
表 1 脂肪酸合成路径的酶的代表性抑制剂	
脂肪酸合酶的抑制剂	
1,3-二溴丙酮	浅蓝菌素
埃尔曼试剂(5,5′-二硫代二(2-硝基苯甲酸)，DTNB)	Phenyocerulenin
4-(4′-氯苄氧基)苄基烟酸盐(KCD-232)	米拉索普
	碘醋酸盐
	苯肿氧化物
4-(4′-氯苄氧基)苯甲酸(MII)	锑酰葡糖酸钠
2(5(4-氯苯基)戊基)环氧乙烷-2-羧化物(POCA)及其辅酶 A 衍生物	蜂毒肽
乙氧基甲酸酐	硫乳覆素
柠檬酸裂解酶抑制剂	苹果酸酶抑制剂
(-)羟基柠檬酸盐	高碘酸盐氧化的 3-氨基吡啶腺嘌呤
(R,S)-S-(3,4-二羧基-3-羟基-3-甲基-丁基)-辅酶 A	磷酸二核苷酸
S-羧甲基-辅酶 A	5,5′-二硫代二(2-硝基苯甲酸)
	对羟基苯甲酸汞
	N-乙基马来酰亚胺
	草酰基硫羟酸酯例如 S-草酰基谷胱甘肽
	棉子酚
	苯甲酰甲醛
	2,3-丁二酮
	溴代丙酮酸酯
	孕烯诺龙

炔基 CoA 羧化酶抑制剂	
稀禾定	9-癸烯基-1-戊烯二酸
Haloxyfop 及其 CoA 酯	癸基-2-戊烯二酸
Diclofop 及其 CoA 酯	癸基-1-戊烯二酸
clethodim	(S)-ibuprofenyl-CoA
alloxydim	(R)-ibuprofenyl-CoA
Trifop	Fluazifop 及其 CoA 酯
祛酯酸	Clofop
2,4-D 2 甲 4 氯丙酸	5-(十四烷氧基)-2-糠酸
茅草枯	β,β′-四甲基十六二酸
2-烷基戊二酸	tralkoxydim
2-十四烷基戊二酸(TDG)	游离的β,β伯-甲基-取代的十六二酸
2-辛基戊二酸	或其一硫代酯(MEDICA16)
N6,02-双丁酰腺苷环状 3′,5′-单磷酸盐	α-cyanco-4-羟基肉桂酸盐
N2,02-双丁酰鸟苷环状 3′,5′-单磷酸盐	S-(4-溴-2,3-二氧丁基)-CoA
	p-羟基汞基苯甲酸(PHMB)
5-(十四氧基)-2-糠酸的 CoA 衍生物(TOFA)	N6,02-双丁酰腺苷环状 3′,5′-单磷酸盐
2, 3, 7, 8-四氯二苯并-p-二噁英	

在脂肪酸合成路径的四种酶当中，FAS 是优选的抑制靶标，因为 FAS 唯一在脂肪酸合成路径内起作用，而其它三种酶涉及到其它细胞功能。因此，抑制其它三种酶中的一种更可能影响正常细胞。在由 FAS 进行的 7 种酶催化步骤当中，由缩合酶(即，β-酮脂酰合成酶)和烯酰还原酶催化的步骤是减少或停止脂肪酸合成的抑制剂的最常见候选。依据结构和功能很好地对 FAS 络合物的缩合酶进行表征。缩合酶的活性位点包含一种关键的半胱氨酸硫醇，其是抗血脂药例如抑制剂浅蓝菌素的靶标。

缩合酶的优选抑制剂包括各种化学化合物，包括烷基化剂、氧化剂和能够进行二硫化物交换的试剂。酶的结合袋优选长链，E,E,二烯烃。

首要的是，含侧链二烯烃和一种对硫醇盐阴离子表现出反应的基团的试剂可能是一种好的缩合酶抑制剂。浅蓝菌素[(2S,3R)-2,3-环氧-4-氧代-7,10 十二二烯酰基酰胺]是一个例子:



浅蓝菌素与脂肪酸合酶的缩合酶的活性部位中关键的半胱氨酸硫醇基团共价结合，使这种关键酶催化步骤失活(Funabashi 等人 J. Biochem., 105:751-755, 1989)。虽然已经指明浅蓝菌素具有其它活性，但是这些或者存在于微生物中，这些微生物可能不是人细胞的相关模型(例如，真菌中胆固醇合成的抑制，Omura(1976), Bacteriol. Rev., 40:681-697; 或病毒中减少的 RNA 合成，Perez 等人(1991), FEBS, 280:129-133)，在基本上更高的药物浓度下出现(在 5 mg/ml 时抑制病毒性HIV蛋白酶,Moelling等人(1990), FEBS, 261:373-377)或可以是抑制内源性脂肪酸合成的直接结果(B 淋巴细胞和巨噬细胞中的抗原加工的抑制，Falo 等人(1987), J. Immunol., 139:3918-3923)。某些数据表明：浅蓝菌素没有特定抑制蛋白质的肉豆蔻酰化(Simon 等人 J. Biol. Chem. , 267:3922-3931,1992)。

更多一些 FAS 抑制剂公开在美国专利申请号 08/096,908 以及其 1994 年 1 月 24 日申请的 CIP 中，其内容在此引入作为参考。包括脂肪酸合酶、柠檬酸裂解酶、CoA 羧化酶和苹果酸酶的抑制剂。

Tomoda 及同事(Tomoda 等人 Biochim. Biophys. Act 921:595-598 1987; Omura 等人 J. Antibiotics 39:1211-1218 1986)描述了三氮菌素 C(有时称为 WS-1228A)，一种天然存在的酰基辅酶 A 合成酶抑制剂，其是 Streptomyces sp. SK-1894 的一种产物。三氮菌素 C 的化学结构是 1-羟基-3-(E,E,E-2′,4′,7′-undecatrienylidine)三氮烯。在 8.7μM 时，三氮菌素 C 引起大鼠肝酰基辅酶 A 合成酶 50%的抑制；一种有关的化合物，三氮菌素 A，通过一种与长链脂肪酸竞争的机理抑制酰辅酶 A 合成酶。酰基辅酶 A 合成酶的抑制对动物细胞来说是毒性的。Tomoda 等人(Tomoda 等人,J. Biol. Chem. 266:4214-4219, 1991)教导了：在 1.0μM 时，三氮菌素 C 引起 Raji 细胞中的生长抑制，以及还表明:三氮菌素 C 抑制 Vero 细胞和 Hela 细胞的生长。此外，tomoda

等人教导了酰基辅酶 A 合成酶在动物细胞中是重要的，抑制该酶具有致死作用。

在美国专利号 5,981,575(其内容在此引入作为参考)中所示的一族化合物(γ-取代的-α-亚甲基-β-羧基-γ-丁内酯)抑制脂肪酸的合成，抑制肿瘤细胞的生长以及引起体重减轻。在治疗用途上，与天然产物浅蓝菌素相比，575 专利中公开的化合物具有一些优点：[1]它们不含有浅蓝菌素的高活性环氧基团，[2]它们在水溶液中是稳定的并且是可溶的，[3]它们可以通过两步合成反应制备，因此可以容易地大量制备，以及[4]它们容易被氚化成高比活性，以便进行生化分析和药理学分析。这族化合物的合成，其是脂肪酸合酶抑制剂，描述在‘575 专利中，也描述了它们用作治疗表达 FAS 的肿瘤细胞的手段，以及它们用作减少体重的手段。‘575 专利还公开了任何脂肪酸合酶抑制剂全身地减少脂肪细胞物质(脂肪细胞数量或大小)的应用，作为减少体重的方法。

在小鼠和人中，脂肪酸合成的主要部位是肝脏(参见 Roncari, Can. J. Biochem., 52:221-230, 1974; Triscari 等人, 1985, Metabolism, 34:580-7; Barakat 等人, 1991, Metabolism, 40:280-5)，泌乳的乳腺(参见 Thompson 等人, Pediatr. Res., 19:139-143, 1985)和脂肪组织(Goldrick 等人, 1974, Clin. Sci. Mol. Med., 46:469-79)。

脂肪酸合成抑制剂作为抗微生物剂

最初从 cephalosporium caerulens 的培养肉汤中分离得到的浅蓝菌素作为潜在的抗真菌抗生素。浅蓝菌素的化学结构是(2R,3S)-环氧-4-氧代-7,10-反,反-十二烷酸酰胺。现已证明，它的作用机理是通过不可逆结合，抑制 β-酮脂酰基-ACP 合酶，是脂肪酸的生物合成所需的所述的缩合酶。现已将浅蓝菌素分类为抗真菌剂，主要是抗念珠菌属(candida)和 Saccharomyces sp.。此外，表明其抗某些细菌、放线菌和分枝杆菌的一些体外活性，但是还没有发现抗结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)活性。没有对脂肪酸合成抑制剂和特别是浅蓝菌素抗原生动物例如鼠弓形体(Toxoplasma gondii)或其

它感染性真核病原体例如卡氏肺孢子虫（Pneumocystis carinii）、兰伯贾弟虫（Giardia lamblia）、plasmodium sp.、阴道毛滴虫（Trichomonas vaginalis）、隐孢子虫属（Cryptosporidium）、锥虫属（Trypanosoma）、利氏曼虫属（Leishmania）和血吸虫属（Schistosoma）和裂体吸虫的活性进行评价。

对治疗特别敏感的感染性疾病是这样的疾病，其在感染动物的可及外表面造成损伤。可及外表面包括可以通过非侵入性方法(没有割破或穿透皮肤)达到的所有表面，包括皮肤表面本身、粘膜例如覆盖鼻腔、口腔、胃肠道或尿道表面的那些、以及肺面例如肺泡囊。易感疾病包括：(1)皮真菌病或癣，尤其是由小孢子菌属（Microsporum）、发癣菌属（Trichophyton）、表皮癣菌属（Epidermophyton）或粘膜皮肤念珠菌（Mucoculaneous candidiasis）引起的；(2)mucotic 角膜炎，尤其是由曲霉菌属（Aspergillus）、镰刀菌属（Fusarium）或念株菌属引起的；(3)阿米巴角膜炎，尤其是由棘阿米巴属（Acanthamoeba）引起的；(4)胃肠道疾病，尤其是由兰伯贾第虫、内阿米巴属（Entamoeba）、隐孢子虫属或念株菌属(在无免疫应答的动物中最常见)；(5)泌尿生殖器感染，尤其是由白色念株菌（Candida albicans）或阴道毛滴虫引起的；以及(6)肺病，尤其是由结核分枝杆菌、曲霉属或卡氏肺囊虫引起的。对用脂肪酸合成抑制剂治疗敏感的感染生物包括结核分枝杆菌，尤其是抗多种药物的菌株，以及原生动物例如弓形体属（Toxoplasma）。

抑制脂肪酸合成的任何化合物可以用于抑制微生物细胞生长。但是，给予患者的化合物必须是对患者和目标微生物细胞具有不同的毒性。因此，选择这样的抑制剂是有益的，其仅仅或主要影响靶标微生物细胞。

依赖于它们自己内源性合成脂肪酸的真核微生物细胞将表达 I 型 FAS。这可以通过以下两个事实证明：即 FAS 抑制剂是生长抑制性的，以及外部加入脂肪酸可以保护正常的患者细胞而不是这些微生物细胞免受 FAS 抑制剂作用。因此，防止细胞合成脂肪酸的药剂可以用来治

疗感染。在真核生物中，使用底物炔基 CoA、丙二酰 CoA 和 NADPH，由 I 型 FAS 合成脂肪酸。因此，其它可以将底物送入这种途径的酶也可以对脂肪酸合成的速率产生影响，因此在依赖内源性合成脂肪酸的微生物中是重要的。抑制任何这些酶的表达或活性将影响依赖于内源性合成脂肪酸的微生物细胞的生长。

在各种生物中，I 型 FAS 的产物不同。例如，在真菌 S.cerevisiae 中，产物主要是与辅酶-A 酯化的棕榈酸酯和硬脂酸酯（sterate）。在耻垢分枝杆菌（Mycobacterium smegmatis）中，产物是碳长度在 16 到 24 之间的饱和脂肪酸辅酶 A 酯。这些脂质往往被进一步加工，以满足细胞对各种脂质组分的需要。

预期对下游中脂肪酸加工或使用的关键步骤的抑制可以抑制细胞功能，不管是依赖内源性脂肪酸的细胞还是使用由外部供给脂肪酸的细胞，因此，这些下游步骤的抑制剂对依赖内源性脂肪酸的微生物细胞并不具有足够地选择性。但是，现已发现，当给予这些微生物 I 型脂肪酸合成抑制剂时，可以使它们对通过的下游脂肪酸加工和/或使用抑制剂的抑制更敏感。由于这种协同作用，脂肪酸合成抑制剂与在脂质生物合成和/或使用中的一种或多种下游步骤的抑制剂一起给药，将选择性地对那些依赖内源性合成脂肪酸的微生物细胞产生影响。优选的组合包括一种 FAS 抑制剂和炔基 CoA 羧化酶，或者 FAS 和 MAS 抑制剂。

当确定哺乳动物被表达 I 型 FAS 的生物的细胞感染时，或者如果在患者的生物流体中发现 FAS，那么所述的哺乳动物或患者可以通过给予一种脂肪酸合成抑制剂进行治疗(专利号 5,614,551)。

抑制神经肽-Y 从而降低食欲并刺激体重减轻的描述在国际专利申请 No.PCT/US01/05316 中，其内容在此引入作为参考。但是该申请没有描述或公开任何在本申请中公开的化合物。

刺激肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)以刺激体重减轻描述在美国专利申请序列 No.60/354,480 中，其内容在此引入作为参考。该申请也没有描述或公开任何在在此公开的化合物。

使用 FAS 抑制剂抑制癌细胞的生长描述在美国专利 No. 5,759,837 中，其内容在此引入作为参考。该申请没有描述或公开任何在在此公开的化合物。

使用 FAS 抑制剂抑制癌细胞的生长描述在美国专利 No. 5,759,837 中，其内容在此引入作为参考。但美国专利 No. 5,759,837 没有描述或公开任何在在此公开的化合物。

发明概述

现已发现新类型化合物，其具有各种在治疗上有价值的性质，例如 FAS-抑制、NPY-抑制、CPT-1 刺激、引起重量减轻的能力以及抗癌和抗微生物性质。

本发明的另一目的是，通过给予一种含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物的药物组合物，提供一种引起动物和人中重量减轻的方法。

本发明的另一目的是，通过给予人或动物一种含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物的药物组合物，提供一种刺激 CPT-1 活性的方法。

本发明的另一目的是，通过给予一种含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物的药物组合物，提供一种抑制动物或人中神经肽 Y 合成的方法。

本发明的另一目的是，通过给予一种含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物的药物组合物，提供一种抑制动物或人中脂肪酸合酶活性的方法。

本发明的另一目的是，通过给予一种含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物的药物组合物，提供一种治疗动物和人中癌症的方法。

本发明的还有另一目的是，通过给予一种含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物的药物组合物，提供一种预防动物和人中癌细胞生长的方法。

本发明的还有另一目的是，通过给予一种含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物的药物组合物，提供一种抑制侵入性微生物细胞生长的方法。

附图的简要说明

图 1 表示制备硫乳霉素的合成方案。

图 2 表示制备本发明某些化合物的合成方案。

图 3 表示制备本发明某些化合物的合成方案。

图 4 表示制备本发明某些化合物的合成方案。

图 5 表示制备本发明某些化合物的合成方案。

图 6 表示制备本发明某些化合物的合成方案。

图 7 表示制备本发明的一个化合物的合成方案。

图 8 表示制备本发明某些化合物的合成方案。

图 9 表示制备本发明某些化合物的两种合成方案。

图 10 表示制备本发明某些化合物的合成方案。

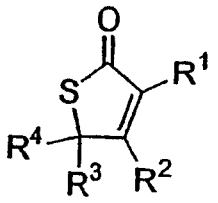
图 11 表示本发明某些化合物重量减轻的体内试验结果。

图 12 表示本发明的一种化合物抗癌活性的体内试验结果。

发明的详细说明

本发明的化合物可以通过常规方法进行制备。一些化合物的合成描述在实施例中。所述化合物可用于治疗肥胖症、癌症或由微生物引起（microbially-based）的感染。

本发明的一种实施方案是具有以下通式的化合物:



I

其中：

R^1=H

R^2=-OH、$-OR^5$、$-OCH_2C(O)R^5$、$-OCH_2C(O)NHR^5$、$-OC(O)R^5$、$-OC(O)OR^5$、$-OC(O)NHNH-R^5$或$-OC(O)NR^5R^6$，其中 R^5是 H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，以及其中 R^5可以任选含有卤原子；

R^3和 R^4，彼此相同或不同，是 C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基；

条件是当 R^2是-OH、$-OCH_3$或$-OC(O)CF_3$以及 R^3是$-CH_3$时，那么 R^4不是$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2-(C_6H_5)$或$-CH=CH-CH_3$，

以及进一步的条件是当 R^3是$-CH_2-(C_6H_5)$时，那么 R^4不是$-CH_3$或$-CH_2CH_3$。

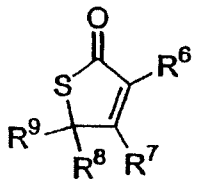
(应该理解，当适用时，上述化合物的酮互变异构形式也包括在式 I 中)

在一种优选实施方案中，R^5是 C_1-C_{10}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基。

在另一种优选实施方案中，R^3是-H 或$-CH_3$。

在另一种优选实施方案中，R^4是 n-C_6-C_8烷基。

本发明的另一种实施方案是式 II 的化合物



II

其中

R^6=C_2-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、烷芳基、$-CHR^{10}OR^{11}$、$-CO(O)R^{10}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-CH_2C(O)R^{10}$或$-CH_2C(O)NHR^{10}$，其中 R^{10}和 R^{11}每个独立地是 H、C_1-C_{10}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，但是 R^6不是二-、三-或四-烷基取代的苯基，

R^7=-OH、-OR^{12}、-$OCH_2C(O)R^{12}$、-$OCH_2C(O)NHR^{12}$、-$OC(O)R^{12}$、-$OC(O)OR^{12}$、-$OC(O)NHNH-R^{12}$或-$OC(O)NR^{12}R^{13}$，其中R^{12}和R^{13}每个独立地是H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，以及其中R^{12}和R^{13}可以任选含有卤原子；

R^8和R^9，彼此相同或不同，是C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，

条件如下：

当R^6是乙基时，如果R^8和R^9不相同，那么R^8或R^9不是乙基、-CH_2COOH、-$CH_2C(O)NH_2$、-CH_2-(C_6H_5)，但是R^8和R^9可以相同，即使R^6是乙基，以及

当R^6是苯基以及R^7是-OH时，R^8和R^9不能同时是-CH_3和-丙烯基，以及

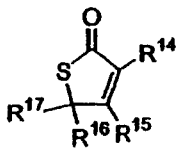
当R^6是苯基时，R^8和R^9不能同时是-CH_3或-CH_2-(C_6H_5)。

在一种优选实施方案中，R^{10}是C_1-C_{10}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基。

在另一种优选实施方案中，R^8是-H或-CH_3。

在另一种优选实施方案中，R^9是n-C_6-C_8烷基。

本发明的另一种实施方案包括式III的化合物：



III

其中

R^{14}=-$C(O)R^{18}$，其中R^{18}是H、C_1-C_{10}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，任选含有卤原子，

R^{15}=-OH、-OR^{19}、-$OCH_2C(O)R^{19}$、-$OCH_2C(O)NHR^{19}$、-$OC(O)R^{19}$、-$OC(O)OR^{19}$、-$OC(O)NHNH-R^{19}$或-$OC(O)NR^{19}R^{20}$，其中R^{19}和R^{20}每个独立地是H、C_1-C_{20}烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，以及

其中 R^{19} 和 R^{20} 每个可以任选含有卤原子；

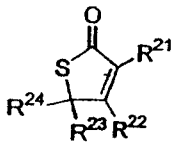
R^{16} 和 R^{17}，彼此相同或不同，是 C_1-C_{20} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，

条件如下：

-当 R^{14} 是 $-C(O)CH_3$ 以及 R^{16} 和 R^{17} 不相同时，那么 R^{16} 或 R^{17} 不是香叶基、p-氟苄基、肉桂基、法呢基、甲基或 $-CH_2-(C_6H_5)$，以及

-当 R^{14} 是 $-C(O)C_6H_5$ 时，那么 R^{16} 或 R^{17} 都不是甲基。

本发明的另一种实施方案是一种药物组合物，包含药物稀释剂和式 I、II、III 或 IV 的化合物：



IV

其中：

R^{21}=H、C_1-C_{20} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基、$-CH_2OR^{25}$、$-C(O)R^{25}$、$-CO(O)R^{25}$、$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-CH_2C(O)R^{25}$ 或 $-CH_2C(O)NHR^{25}$，其中 R^{25} 和 R^{26} 每个独立地是 H、C_1-C_{10} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，

R^{22}=-OH、$-OR^{27}$、$-OCH_2C(O)R^{27}$、$-OCH_2C(O)NHR^{27}$、$-OC(O)R^{27}$、$-OC(O)OR^{27}$、$-OC(O)NHNH-R^{27}$ 或 $-OC(O)NR^{27}R^{28}$，其中 R^{27} 和 R^{28} 每个独立地是 H、C_1-C_{20} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基，以及其中 R^{27} 和 R^{28} 每个可以任选含有卤原子；

R^{23} 和 R^{24}，彼此相同或不同，是 C_1-C_{20} 烷基、环烷基、链烯基、芳基、芳烷基或烷芳基。

本发明的组合物可以以单位剂型的形式给予人和其它动物，例如片剂、胶囊、丸剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或悬浮液、口服溶液或悬浮液、含合适量所述化合物的水包油和油包水乳剂、栓剂以及流体悬浮液或溶液。当在本说明书中使用时，术语"药物稀释剂"和"

药物载体"具有相同的含义。对于口服给药，可以制备固体或流体单位剂型。对于固体组合物例如片剂的制备，所述化合物可以与常规组分例如滑石粉、硬脂酸镁、磷酸二钙、硅酸铝镁、硫酸钙、淀粉、乳糖、阿拉伯胶、甲基纤维素和作为药物稀释剂或载体的功能相似的材料。如下制备胶囊：所述化合物与一种惰性药物稀释剂混合，接着将所述的混合物填充到一个合适大小的硬明胶胶囊中。如下制备软明胶胶囊：用机器将化合物与一种可接受的植物油、轻质液状石蜡或其它惰性油的浆液进行包囊。

可以制备流体单位剂型或口服给药例如糖浆剂、酏剂和悬浮液。所述的剂型可与糖、芳香调味剂和防腐剂一起溶于含水赋形剂中，形成一种糖浆剂。借助于悬浮剂例如阿拉伯胶、黄蓍胶、甲基纤维素等等，可以用一种含水赋形剂制备悬浮液。

可以使用所述的化合物和一种无菌赋形剂制备用于肠胃外给药的流体单位剂型。在制备溶液中，可以将所述化合物溶于注射用水中，过滤灭菌，然后填充到合适的瓶或安瓿中并密封。佐剂例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂可以溶于赋形剂中。填充到瓶中后，可以将组合物冷冻并在真空中除去水。然后，可以称重冷冻干燥粉末，在使用前重构。

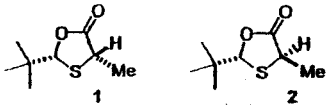
预见的本发明化合物临床治疗适应症包括：(1)由侵入性微生物例如葡萄球菌属（staphylococci）和肠道球菌属（enterococci）引起的感染；(2)在细胞过度表达脂肪酸合酶的许多组织中出现的癌症，以及(3)由于摄入过量卡路里引起的肥胖症。治疗的剂量和持续时间取决于各种因素，包括(1)患者的年龄、体重和器官功能(例如肝脏和肾功能)；(2)所治疗疾病过程的性质和程度，以及任何现有显著的并存病和服用的伴随药物，以及(3)与药物有关的参数例如产生治愈所需的给药途径、给药频率和持续时间、以及药物的治疗指数。通常，为了达到在靶标位置约1μg/ml-10μg/ml的有效浓度的目的，选择剂量以使血清水平达到1ng/ml-100 ng/ml。

实施例

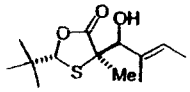
本发明将通过下列实施例进行说明，但是本发明并不受这些实施例的限制：

按照如下所述合成了本发明的一系列化合物。某些化合物的生物学活性如下测定：对每个化合物测试：[1]纯化人 FAS 的抑制，[2]整个细胞中脂肪酸合成活性的抑制以及[3]对培养的 MCF-7 人乳腺癌细胞的细胞毒性，已知该细胞具有高水平的 FAS 和脂肪酸合成活性，使用结晶紫和 XTT 试验。选择低细胞毒性水平的化合物，然后在 Balb/C 小鼠中进行体重减轻测试。此外，在 Balb/C 小鼠中测试来自表现出显著体重减轻以及低水平细胞毒性组的代表性化合物对脂肪酸氧化和肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)活性的影响，以及通过 Northern 分析对下丘脑 NPY 表达的影响。还测试了一些化合物抗革兰氏阳性和/或阴性菌的活性。

化合物的化学合成

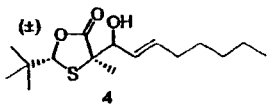


(2S,5R)-2-叔丁基-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷（oxathiolan）-4-酮(1)。[1]向(S)-硫代乳酸[1](4.0 g，37.7 mmol)在戊烷(24 mL)中的溶液中加入三甲基炔基醛(4.5 mL，41.5 mmol)和三氟乙酸(TFA)(48 μL)。使用迪安-斯达克榻分水器，将溶液在回流下加热 20 小时。冷却后，除去溶剂，得到 1 和 2 的顺:反混合物(2.5:1)(6.4 g，99%)。重结晶(戊烷/Et_2O(8:1)-78℃)，得到纯的 1 $[\alpha]_D^{24}$=-38(c 0.4，$CHCl_3$)。^1H NMR(300 MHz，$CDCl_3$)顺式异构体 δ 0.99(s，9 H)；1.53(d，J=7 Hz，3H)；3.94(q，J=7 Hz，1H)；5.17(s，1 H)。外消旋的 1 同样从(±)-硫代乳酸中制备。



3

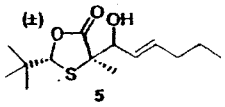
一般方法 A. (2S,5R)-2-(叔丁基)-5-(1-羟基-2-甲基-2-丁烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(3)。在-78℃下,向二异丙胺(0.6 mL, 4.6 mmol)在 THF(8.0 mL)中的混合物中加入正丁基锂(3.3 mL, 1.4 M, 在正己烷中), 所得溶液在 0℃搅拌 30 分钟, 然后冷却至-78℃。然后,在-78℃下,通过套管滴加在 THF 中的 1(800 mg, 4.6 mmol), 所得溶液在-78℃下搅拌 30 分钟。然后, 在-78℃下, 通过套管加入在 THF(1.4 mL)中的反式 2-甲基-2-丁烯醛(0.4 mL, 4.6 mmol)。在-78℃下搅拌 1.5 小时后, 加入 1N 的 HCl(25 mL), 溶液用 Et_2O(3 x 30 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$), 过滤, 然后蒸发。快速色谱(10%的 EtOAc/己烷, rf=0.1), 得到 3(955 mg, 81%), 是 1.6:1 的非对映体的混合物。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)δ(大多数的非对映体)0.99(s, 9 H), 1.40(s, 3 H), 1.63(d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.69(m, 3 H), 4.36(s, 1 H), 5.25(s, 1 H), 5.60-5.65(m, 1H); (少量的非对映体)0.98(s, 9 H), 1.59(s, 3 H), 1.63(d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.72(m, 3 H), 4.25(s, 1 H), 5.07(s,1 H), 5.60-5.64(m, 1H) ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$)δ(大多数的非对映体)12.5, 13.2, 24.3, 24.8, 60.7, 81.8, 87.9, 126.3, 133.8, 178.3 ; IR(ATR)3466, 1743cm^{-1}。$C_{13}H_{22}O_3S$ 的分析计算值: C, 60.4 ; H, 8.58 ; 实测值 C, 60.4 ; H, 8.60。



4

(±)-(2-(叔丁基)-5-(1-羟基-2-辛烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(4)。按照一般方法 A, 由(±)1(800 mg, 4.59)和 2-反辛烯醛(0.58 mL, 5.1 mmol), 经快速色谱法(10% EtOAc/己烷)后, 获得 4(1.1g, 81%), 是 1.2:1 的非对映体混合物。^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)

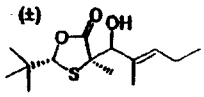
大多数的非对映体 δ 0.85(t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.97(bs, 9 H), 1.18-1.35(m, 6 H), 1.56(s, 3 H), 2.00-2. 08(m, 2 H), 2.38(d, J=5Hz, 1 H), 4.15-4. 19(m, 1 H), 5.13(s, 1 H), 5.45-5.59(dd, J=7,14 Hz, 1 H), 5.72-5. 77(m, 1 H); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7, 22.3, 24.7, 28.5, 31.3, 32.1, 35.2, 60.6, 78.8, 87.4, 127.2, 136.5, 175.7. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)少量的非对映体 ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85(t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.97(s, 9 H), 1.18-1. 35(m, 6 H), 1.40(s, 3 H), 2.00-2. 07(m, 2 H), 2.31(d, J=5 Hz,1 H), 4.25-4. 30(m,1 H), 5.27(s, 1 H), 5.45-5. 59(dd, J=7, 14 Hz, 1 H), 5.79-5. 83(m, 1 H); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7, 22.3, 23.9, 24.8, 28.5, 31.2, 32.1, 35.3, 61.1, 78.3, 87.8, 127.2, 137.2, 177.0. IR(NaCl)2959, 1765 cm^{-1}. $C_{16}H_{28}O_3S$ 的分析计算值: C, 63.9 ; H, 9.39 ; 实测值: C, 63.9 ; H, 9.41.



5

(±)-2-(叔丁基)-5-(1-羟基-2-己烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(5)。按照一般方法 A, 由(±)1(800 mg, 4.59)和 2-反己烯醛(0.58 mL, 5.1 mmol), 经快速色谱法(10%的 EtOAc/己烷)后, 获得 5(813mg, 65%), 是 2.4:1 的非对映体混合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 1.38-1.45 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 2.02 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.26-4.31 (m, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 5.45-5.63 (m, 1 H), 5.74-5.83 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.6, 21.6, 24.1, 24.9, 35.2, 37.2, 61.2, 78.5, 87.9,127.3, 137.3, 179.1. IR (NaCl) 2960 1765 cm^{-1}. 分析计算值 $C_{14}H_{24}O_3S$: C, 61.7; H, 8.88; 实测值: C, 61.74; H, 8.89.

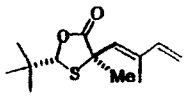


6

(±)-2-(叔丁基)-5-(1-羟基-2-甲基-2-戊烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(6)。按照一般方法 A, 由(±)1(800 mg, 4.59 mmol)

和 2-甲基-2-戊烯醛(0.58 mL,5.0 mmol),经快速色谱法(10%的 EtOAc/己烷)后,获得 6(884mg, 71%),是 1.8:1 的非对映体混合物。

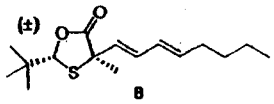
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93-0.99 (m, 12 H), 1.40 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.01-2.06 (m 2 H), 4.33 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.48-5.54 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12.6, 13.8, 20.9, 21.1, 24.8, 35.4, 60.6, 81.8, 87.9, 132.6, 133.9, 178.3. IR (NaCl) 2961, 1767 cm^{-1}. 分析计算值 $C_{14}H_{24}O_3S$: C, 61.7; H, 8.88; 实测值: C, 61.6; H, 8.90.



7

一般方法 B. (2S,5R)-2-(叔丁基)-5-(2-甲基-丁-1,3-二烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(7)。向冷却至 0℃的 3(3.23 g, 12.5 mmol)在 $Cl(CH_2)_2Cl$(115 mL)中的溶液中加入 NEt_3(4.2 ml, 30 mmol)和 2,4-二硝基苄基亚磺酰氯(6.6 g, 28.2mmol)。溶液温热至室温,持续 30分钟,或者直到 TLC(10% EtOAc/己烷,rf=.55 大多数 rf=.48 少量)表明非对映的亚磺酰酯(sulfenate esters)的完全生成为止。然后,混合物于 90℃回流 4 小时,或者通过 TLC 表明亚磺酰酯的转化完成为止。冷却至 0℃后,然后加入戊烷(50 mL),将此混合物通过硅藻土过滤,蒸发。快速色谱法(2%的 EtOAc/己烷,rf=0.4),得到纯的 7(2.3 g, 75%)。

$[\alpha]_D^{24}$ = +237 (c 1.0, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.98 (s, 9 H), 1.72 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 5.06 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 5.24 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 6.24-6.33 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5, 25.1, 26.6, 34.9, 53.7, 87.4, 113.7, 132.6, 137.8, 140.9, 176.3; 分析计算值 $C_{13}H_{20}O_2S$: C, 64.9; H, 8.38. 实测值:C, 63.8; H, 8.28.

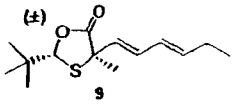


8

(±)-2-(叔丁基)-5-(辛-1,3-二烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(8)。按照一般方法 B,由(±)4(306 mg, 1.00 mmol),经快速

色谱法(2%的 EtOAc/己烷)后，获得 8(212 mg，75%，4:1 反:顺)。

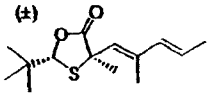
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 反式异构体 δ 0.84-0.89 (m, 3 H), 1.01 (s, 9 H), 1.22-1.38 (m, 4 H), 1.61 (s, 3 H), 2.04-2.11 (m, 2 H), 5.03 (s, 1 H), 5.58 (d, J = 15 Hz, 1 H), 5.64-5.78 (m, 1 H), 0.96-6.05 (m, 1 H), 6.19 (dd, J = 10.1, 15.1 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 反式异构体 δ 13.6, 22.0, 22.5, 25.2, 31.2, 32.1, 34.6, 55.9, 87.0, 128.5, 129.6, 130.2, 137.2, 174.7. IR (NaCl) 2959, 1772 cm^{-1}; HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{16}H_{26}O_2S$ (M^+) 282.1653,观察值282.1681.



9

(±)-2-(叔丁基)-5-(己-1,3-二烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(9)。按照一般方法 B，由(±)5(690 mg，2.53 mmol)，经快速色谱法(2%的 EtOAc/己烷)后，获得 9(461 mg，72%，4:1 反:顺)。

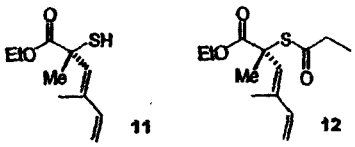
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95-1.01 (m, 12 H), 1.61 (s, 3 H), 2.07-2.12 (m, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 5.58 (d, J = 15 Hz, 1 H), 5.81 (dt, J = 6, 15 Hz, 1 H), 6.00-6.05 (m, 1 H), 6.15-6.24 (dd, J = 10, 15.2 Hz, 1 H); ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.3, 24.8, 25.3, 25.7, 34.5, 56.1, 87.2, 127.4, 129.4, 130.0, 138.9, 175.1. IR (NaCl) 2966, 1771 cm^{-1}. HRMS (ES) m/z 计算值 $C_{14}H_{22}O_2SNa^+$ (M+ Na^+) 277.1232,观察值277.1237.



10

(±)-2-(叔丁基)-5-(2-甲基-戊-1,3-二烯基)-5-甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-4-酮(10)。按照一般方法 B，由(±)6(500 mg，2.51 mmol)，经快速色谱法(2%的 EtOAc/己烷)后，获得 10(342 mg，73%，14:1 反:顺)。

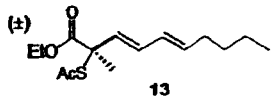
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (s, 9 H), 1.70 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 5.18 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.75 (dq, J = 6.6, 16 Hz, 1 H), 5.97 (d, J = 16 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) d 13.0, 18.0, 25.2, 27.4, 34.8, 53.8, 87.4, 125.4, 129.3, 135.5, 137.8, 176.3. IR (NaCl) 2961, 1770 cm^{-1}. HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{14}H_{22}O_2S$ (M^+) 254.1341,观察值254.1309.



11 12

一般方法 C。2-(R)-2,4-二甲基-2-硫代丙酰基-己-3,5-二烯酸乙酯(12)。将碳酸铯(332 mg，1.0 mmol)直接加入到 7(250 mg，1.0 mmol)在 EtOH(3.9 mL)中的溶液中。20 分钟后，将此混合物倒入到 NH_4Cl(饱和)/1N 的 HCl(15 mL，3:1)的混合物中，然后用 Et_2O(3 x 20 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发，得到粗的 11。向 11 中加入 CH_2Cl_2(7.5 mL)，接着将溶液冷却至 0℃。加入 NEt_3(0.14mL，1.0 mmol)和丙酰氯(.09mL，1.0 mmol)，接着在 0℃搅拌所述溶液。40 分钟后，加入 NH_4Cl(饱和)(20 mL)，接着将此混合物用 CH_2Cl_2(3 x 15 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发。快速色谱法(5%的 EtOAc/己烷，rf=0.4)，得到纯的 12(261 mg，72%)。

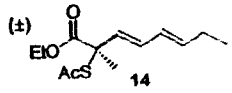
$[\alpha]_D^{23}$ = + 4.2 (*c* 0.9, $CHCl_3$) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.48 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 5.02 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 5.18 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 6.24-6.34 (dd, *J* = 10.7, 17.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43, 12.9, 13.9, 26.1, 36.5, 55.2, 61.9, 113.1, 131.4, 138.2, 141.4, 172.1, 198.9. IR (NaCl) 2981, 1735, 1694 cm^{-1}. HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{13}H_{20}O_3S$ (M^+) 256.1133 观察值256.1127.



13

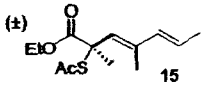
(±)-2-硫代炔基-2-甲基-癸-3,5-二烯酸乙酯(13)。按照一般方法 C，由 8(200 mg，0.71 mmol)和炔基氯(55μL，0.78 mmol)，经快速色谱法(5%的 EtOAc/己烷)后，获得 13(119 g，59%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84-0.89 (m, 3 H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.28-1.38 (m, 4 H), 1.71 (s, 3 H), 2.01-2.08 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 5.66-5.76 (m, 2 H), 5.89-6.03 (m, 1 H), 6.20 (dd, *J* = 10.3, 15.3 Hz, 1 H).; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8, 13.9, 22.2, 22.8, 29.9, 31.2, 32.3, 56.1, 61.9, 128.4, 129.2, 132.2, 137.1, 171.6, 194.6. IR (NaCl) 2930, 1737, 1694 cm^{-1}. HRMS (ES) m/z 计算值 $C_{15}H_{24}O_3SNa^+$ ($M+Na^+$) 307.1338 观察值 307.1339.



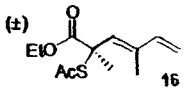
(±)-2-硫代炔基-2-甲基-辛-3,5-二烯酸乙酯(14)。按照一般方法C，由9(353 mg，1.39 mmol)和炔基氯(98 mL，1.39 mmol)，经快速色谱法(5%的EtOAc/己烷)后，获得14(142 g，40%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.03-2.17 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.72-5.81 (m, 2 H), 5.95-6.04 (dd, J = 10, 15 Hz, 1 H), 6.18-6.27 (dd, J = 10, 15 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.2, 13.9, 22.8, 25.6, 30.2, 56.1, 61.9, 128.2, 128.4, 132.1, 138.5, 171.6, 194.8. IR (NaCl) 2929, 1736, 1693 cm^{-1}; HRMS (ES) m/z 计算值 $C_{13}H_{20}O_3SNa^+$ ($M+Na^+$) 279.1025 观察值279.1032.



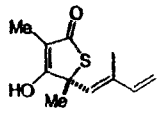
(±)-2-硫代炔基-2,4-二甲基-庚-3,5-二烯酸乙酯(15)。按照一般方法C，由10(369 mg，1.46 mmol)和炔基氯(103μL，1.46 mmol)，经快速色谱法(5%的EtOAc/己烷)后，获得15(271 mg，77%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 5.65-5.73 (dq, J = 6.6, 16 Hz, 1 H), 5.99 (d, J = 16 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8, 14.1, 18.2, 26.2, 30.5, 55.6, 62.0, 125.2, 128.3, 135.7, 138.5, 172.2, 194.8. IR (NaCl) 2926, 1737, 1694 cm^{-1}; HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{13}H_{20}O_3S$ (M^+) 256.1133 观察值256.1118.



(±)-2-硫代炔基-2,4-二甲基-己-3,5-二烯酸乙酯(16)。按照一般方法C，由(±)7(380 mg，1.56 mmol)和炔基氯(110μL，1.56 mmol)，经快速色谱法(5%的EtOAc/己烷)后，获得16(230 mg，61%)。

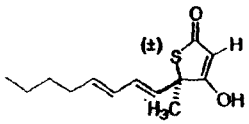
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.03 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 5.21 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.26-6.35 (dd, J = 10.6, 17.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 12.9, 13.9, 25.9, 30.1, 55.8, 62.0, 113.3, 131.3, 138.3, 141.3, 182.3, 194.6. IR (NaCl) 2982, 1735, 1692 cm^{-1}.



17

一般方法 D. 5-(R)-4-羟基-3,5-二甲基-5-(2-甲基-丁-1,3-二烯基)-5-H-噻吩-2-酮(17)(硫乳霉素)。在-78℃下，向在 THF(18.5 mL)中的 12(315 mg，1.23 mmol)中加入 LiHMDS(3.1mL，3.1 mmol，1.0 M，在 THF 中)，将所述溶液缓慢温热至-5℃。然后，将溶液倒入到 1N 的 HCl(25 mL)中，用 EtOAc(3 x 15 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发。将此粗混合物倒入到 $NaHCO_3$(饱和，15 mL)中，用 Et_2O(3 x 10 mL)萃取。然后，用 1N 的 HCl 将水层酸化至 pH 3(pH 试纸)，用 Et_2O(3 x 10 mL)萃取，接着用 EtOAc(2 x 10 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发，得到纯的 17。(182 mg，70%，96% ee)。用己烷/丙酮(3:1)重结晶，得到旋光富集的 17。

$[\alpha]_D^{24}$ = +174 (c 0.6, MeOH), mp 119.5-121 °C (lit $[\alpha]_D^{20}$ +176 (c 1.0, MeOH), mp 120 °C)[2]. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 5.05 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 5.23 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 6.23-6.33 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60, 12.0, 29.8, 55.3, 110.6, 113.9, 129.1, 140.3, 140.7, 179.2, 196.7. IR (NaCl) 3422, 1607 cm^{-1}. 分析计算值 $C_{11}H_{14}O_2S$: C, 62.8; H, 6.71; 实测值: C, 62.1, 6.71.

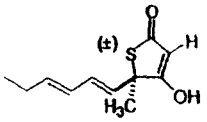


18

(±)-4-羟基-5-甲基-5-辛-1,3-二烯基-5-H-噻吩-2-酮(18)。按照一般方法 D，由 13(62 mg，0.22 mmol)得到 18(21 mg，41%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (酮式互变体) δ 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.19-1.41 (m, 4 H), 1.75 (s, 3 H), 2.03-2.19 (m, 2 H), 3.22 (d, J = 21 Hz, 1 H), 3.51 (d, J = 21 Hz, 1 H), 5.67 (d, J = 15 Hz, 1 H), 5.80 (dt, J

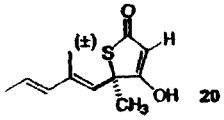
= 7, 17 Hz, 1 H), 6.02 (dd, J = 10, 15 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 10, 15 Hz, 1 H). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)烯醇式互变体δ 0.97-1.03 (m, 3 H), 1.36-1.53 (m, 4 H), 1.87 (s, 3 H), 2.15-2.22 (m, 2 H), 5.78 (d, J = 15 Hz, 1 H), 5.82- 5.90 (m, 1 H), 6.10-6.19 (m, 1 H), 6.38 (dd, J = 10.3, 15.4 Hz, 1 H); ^{13}C (75 MHz, MeOD)烯醇式互变体δ 14.4, 23.3, 25.2, 32.6, 33.4, 60.9, 102.1 (m), 130.7, 131.7, 132,7, 137.5, 188.9, 196.9. IR (NaCl) 2927, 1588 cm^{-1}; HRMS (ES) 计算值 $C_{13}H_{18}O_2SNa^+$ (M+Na$^+$) 261.0911;观察值261.0912.



19

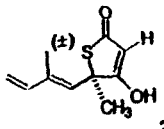
(±)-4-羟基-5-甲基-5-己-1, 3-二烯基-5-H-噻吩-2-酮(19)。按照一般方法D，由14(364 mg，0.46 mmol)得到19(180 mg，60%)。 ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$,

以2.3:1的酮式互变体:烯醇式互变体的混合物存在) 酮式互变体：δ 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); 1.76 (s, 3 H); 2.09-2.16 (m, 2 H); 3.21 (d, J = 21 Hz, 1 H); 3.52 (d, J = 21 Hz, 1 H); 5.70 (d, J = 15 Hz, 1 H); 5.86 (dt, J = 15 Hz, 6Hz, 1 H), 6.02 (dd, J = 10, 15 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 15, 10 Hz, 1 H); ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD)烯醇式互变体δ 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.14-2.29 (m, 2 H), 5.78 (d, J = 15 Hz, 1 H), 5.87 (dt, J = 15, 6.57 Hz, 1 H), 6.09-6.18 (m, 1 H), 6.38 (dd, J = 10.2, 15 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD)烯醇式互变体δ 14.1, 25.2, 26.9, 61.0, 101 (m), 129.7, 131.7, 132.7, 138.9, 188.9, 197.1. IR (NaCl) 2965, 1592 cm^{-1}; HRMS (ES) m/z 计算值 $C_{11}H_{14}O_2SNa^+$ (M+Na$^+$) 233.0607,观察值233.0626.



20

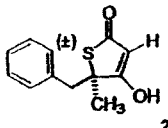
(±)-4-羟基-5-甲基-5-(2-甲基-戊-1, 3-二烯基)-5-H-噻吩-2-酮(20)。按照一般方法D，由15(226 mg，0.9 mmol)得到20(95 mg，49%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (酮式互变体) δ 1.75 (s, 3 H), 1.77 (d, J = 3.2 Hz, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 3.42 (d, J = 1 .5 Hz, 2 H), 5.43 (d, J = 21 Hz, 1 H), 5.66 (bs, 1 H), 5.78 (dd, J = 6, 22 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 15 Hz, 1 H); ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) (烯醇式互变体)δ 1.80-1.85 (m, 6 H), 1.90 (s, 3 H), 5.59 (s, 1 H), 5.80-5.95 (m, 1 H), 6.17 (d, J = 15 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) (烯醇式互变体) δ 13.4, 18.4, 30.7, 59.2, 101.2 (m) 126.2, 128.4 , 136.9, 140.6, 190.2, 197.6. IR (NaCl) 2929, 1593 cm^{-1}; HRMS (ES) m/z 计算值 $C_{11}H_{14}O_2SNa^+$ (M+Na$^+$) 233.0607 观察值233.0597.



21

(±)-4-羟基-5-甲基-5(2-甲基-丁-1,3-二烯基)-5-H-噻吩-2-酮(21)。按照一般方法 D，由 16(181 mg，0.75 mmol)得到 21(66 mg，45%)。

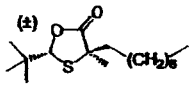
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (酮式互变体) δ 1.78 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 3.43 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.12 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 5.27 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 6.27-6.37 (dd, J = 10.6, 17.3 Hz, 1 H). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) (烯醇式互变体) δ 1.79 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 5.04 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 5.25 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 6.36 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 12.6, 30.4, 59.0, 102 (m), 116.9, 131.4, 140.6, 142.3, 189.9, 197.3. HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{10}H_{12}O_2S^+$ (M^+) 196.0552 观察值 196.0552.



22

(±)-5-苄基-4-羟基-5-甲基-5-H-噻吩-2-酮(22)。按照一般方法 D，由 31(1.4 mg，5.0 mmol)得到 22(500 mg，45 %)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.71 (s, 3 H), 2.89 (ab q, J = 22 Hz, 2 H), 3.17 (ab q, J = 14 Hz, 2 H), 7.26 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) d 26.2, 46.6, 48.5, 67.9, 127.7, 128.6, 130.6, 134.9, 195.3, 207.3.

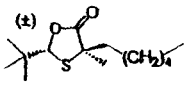


23

一般方法 E. (±)-2-叔丁基-5-甲基-5-辛基-[1,3]-氧硫杂环戊烷-4-酮(23)。在-78℃下，向 LiHMDS(6.2 mL，6.20 mmol，1M，在 THF 中)在 THF(9.7 mL)中的混合物中，通过套管滴加在 THF(9.60 mL)中的(±)-1(1.00 g，5.75 mmol)，然后将所得溶液在-78℃下搅拌 30 分钟。然后，在-78℃下通过套管加入在 THF(4 mL)中的三氟甲磺酸辛酯(1.63 g，6.20 mmol)。在-78℃下搅拌 2 小时后，加入 1N 的 HCl(10 mL)，所述溶液用 Et_2O(3 x 15 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$)，

过滤，蒸发。快速色谱法(2%的 EtOAc/己烷)，得到纯的 23，是可分离非对映体的 2:1-6:1 的混合物(1.33 g，81%)。

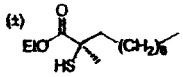
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J= 6.5 Hz, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 1.24-1.26 (m, 12 H), 1.54 (s, 3 H), 1.72-1.84 (m, 2 H), 5.13 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz,$CDCl_3$) δ 13.9, 22.6, 24.9, 25.1, 25.9, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 35.2, 41.2, 55.3, 86.5, 177.7. IR (NaCl) 3443, 2929, 1829, 1769 cm^{-1}; 分析计算值 $C_{16}H_{30}O_2S$: C, 67.0; H, 10.6; 实测值:C, 66.3; H, 10.5. HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{16}H_{30}O_2S^+$ (M^+) 286.1967 观察值 286.1969.



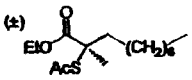
24

(±)-2-叔丁基-5-甲基-5-己基-[1, 3]-氧硫杂环戊烷-4-酮(24)。由(±)-1(500 mg，2.87 mL)和三氟甲磺酸己酯(738 mg，2.87 mmol)，按照一般方法 E，获得 24(557 mg，75%)，产物是可分离非对映体的 2:1-6:1 的混合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (t, J= 6.5 Hz, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 1.24-1.29 (m, 8 H), 1.54 (s, 3 H), 1.72-1.80 (m, 2 H), 5.13 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 22.5, 24.9, 24.9, 25.1, 25.9, 29.1, 31.6, 41.2, 55.3, 86.7, 177.8. IR (NaCl) 分析计算值 $C_{14}H_{26}O_2S$: C, 65.1; H, 10.1;实测值:C, 64.5; H, 10.1. HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{14}H_{26}O_2S^+$ (M^+) 258.1654 观察值 286.1653..



25

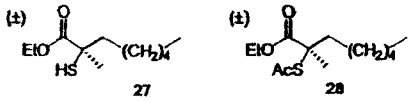


26

一般方法 F. (±)-2-炔基硫烷基-2-甲基-癸酸乙酯(26)。向在 EtOH(14.1 mL)中的 23(650 mg，2.27 mmol)中加入 NaOEt (2.1 M) (2.16 mL, 4.54 mmol) (刚刚从在 EtOH(4.0 mL)中的金属 Na (200 mg, 8.3 mmol)制备)，然后将所述溶液在室温下进行搅拌。2 小时后，将所述溶液倒入到 NH_4Cl (饱和)/1N HCl (25 mL，3:1)中，然后将这种混合物用 Et_2O (3 x 20 mL)萃取。然后，合并的有机物用 H_2O (3 x 25 mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发，得到粗的 25。在 0℃下，向溶于 CH_2Cl_2 (26 mL)中的 25 中加入 NEt_3 (0.5mL，3.49 mmol)和炔基氯(0.3 mL，3.49 mmol)。在 0

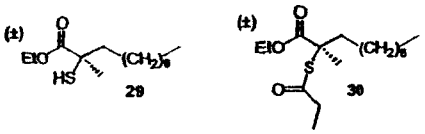
℃下 40 分钟后，加入 NH_4Cl (饱和) (30mL)，溶液用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机物进行干燥 ($MgSO_4$)，过滤，蒸发。快速色谱法 (5%的 EtOAc/己烷)，得到纯的 26 (542 mg，79%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3 H),; 1.22-1.27 (m, 15 H), 1.61 (s, 3 H), 1.75-1.84 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 14.1, 22.6, 23.4, 24.4, 29.1, 29.2, 29.6, 30.3, 31.8, 38.3, 55.8, 61.5, 173.1, 195.8. IR (NaCl) 3430, 1868, 1693, 1644 cm^{-1}; 分析计算值 $C_{15}H_{28}O_3S$: C, 62.5; H, 9.78; 实测值: C, 62.6; H, 9.83.



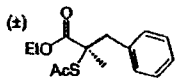
(±)-2-炔基硫烷基-2-甲基-辛酸乙酯 (28)。由 24 (940 mg，3.63 mmol) 和炔基氯 (0.3 mL，3.63 mmol) 按照一般方法 F，经快速色谱法 (5%的 EtOAc/己烷) 后，获得 28 (727mg，77%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.22-1.27 (m, 11 H), 1.61 (s, 3 H), 1.75-1.79 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 4.17 (q, J = 7 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 14.1, 22.4, 23.4, 24.4, 29.3, 30.3, 31.5, 38.4, 55.7, 61.5 173.0, 194.7. IR (NaCl) 3449, 1736, 1694 cm^{-1}; 分析计算值 $C_{13}H_{24}O_3S$: C, 59.9; H, 9.29; 实测值: C, 60.6; H, 9.44.



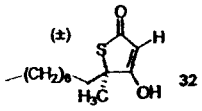
(±)-2-甲基 2-丙酰基硫烷基-癸酸乙酯 (30)。由 23 (613 mg，2.14 mmol) 和丙酰氯 (0.19 mL，2.14 mmol)，按照一般方法 F，经快速色谱法 (5%的 EtOAc/己烷) 后，获得 30 (484 mg，75%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.19-1.24 (m, 15 H), 1.58 (s, 3 H), 1.72-1.77 (m, 2 H), 2.48 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.17 (q, J = 7 Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45, 14.1, 14.1, 22.6, 23.5, 24.5, 29.1, 29.3, 29.7, 31.8, 36.9, 38.5, 55.5, 61.4, 173.2, 199.2. 分析计算值 $C_{16}H_{30}O_3S$: C, 63.5; H, 10.0; 实测值: C, 63.7; H, 10.0.



31

（±）-2-炔基硫烷基-2-甲基-3-苯基-癸酸乙酯(31)。由 5-苄基-2-叔丁基-5-甲基-[1,3]氧硫杂环戊烷-4-酮 [1](1.2 g，4.7 mmol)按照一般方法 F，经快速色谱法(5%的 EtOAc/己烷)后，获得 31(954 mg，76%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 3.13 (q, J = 13 Hz, 2 H), 4.13 (q, J=7 Hz, 2 H), 7.1 (m, 2 H), 7.2 (m, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 23.1, 30.3, 43.6, 56.3, 61.7, 127.2, 128.1, 130.7, 135.4, 172.8, 194.8.

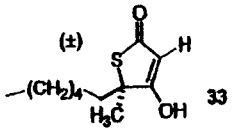


32

一般方法 G. (±)-4-羟基-5-甲基-5-辛基-5-H-噻吩-2-酮(32)。在-78℃下，向在甲苯(27 mL)中的 26(500 mg，1.7 mmol)中加入 LiHMDS(4.3mL，4.3 mmol，1.0 M，在 THF 中)，将所述溶液缓慢温热至-5℃。然后，将溶液倒入到 1N 的 HCl(40 mL)中，用 EtOAc(3 x 25mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发。快速色谱法(20%的 EtOAc/2%的 CH_3CO_2H/己烷)，得到 32(308 mg，73%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (酮式互变体) δ 0.86 (t, J = 6 Hz, 3 H), 1.19-1.24 (m, 10 H), 1.48-1.53 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.77-1.85 (m, 1 H), 1.94-2.01 (m, 1 H), 3.36 (s, 2 H); 1H NMR (300 MHz, MeOD) (烯醇式互变体) 0.87-0.89 (m, 3 H), 1.29 (m, 10 H), 3.29 (s, 3 H), 1.81-1.87 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) (烯醇式互变体) δ 14.7, 23.8, 26.4, 27.1, 30.5, 30.6, 30.8, 33.2, 39.8, 61.3, 103.1 (m), 189.8, 197.8. IR (NaCl) 3422, 1593 cm^{-1};

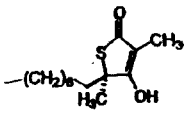
分析计算值 $C_{13}H_{22}O_2S$: C, 64.4; H, 9.15; 实测值: C, 64.3; H, 9.10.



33

(±)-4-羟基-5-甲基-5-己基-5-H-噻吩-2-酮(33)。由 28(715 mg, 2.75 mmol)按照一般方法 G，经快速色谱法(20%的 EtOAc/2%的 CH_3CO_2H/己烷)后，获得 33(402 mg，69%)。

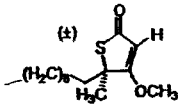
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (酮式互变体) 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.27 (bs, 8 H), 1.68 (s, 3 H), 1.94-2.26 (m, 2 H), 3.35 (s, 2 H). ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) (烯醇式互变体) δ 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.21-1.36 (m, 7 H), 1.46-1.54 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.80-1.90 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 14.6, 23.8, 26.3, 27.1, 30.5, 32.9, 39.8, 61.3, 103.5 (m), 189.8, 197.8. 分析计算值 $C_{11}H_{18}O_2S$: C, 61.6; H, 8.47; 实测值: C, 61.7; H, 8.67.



34

(±)-4-羟基-3,5-二甲基-5-辛基-5-H-噻吩-2-酮(34)。由 30(469 mg，1.55 mmol)和 NaHMDS(3.87 mL，3.87 mmol，1.0 M，在 THF 中)，按照一般方法 G，获得 34(397 mg，70%)。

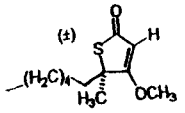
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (烯醇式互变体) δ 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 (s, 11 H), 1.30-1.45 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.84-1.88 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48, 14.0, 22.6, 25.2, 25.9, 29.2, 29.4, 29.6, 31.8, 38.5, 58.2, 110.5, 180.9, 198.0. IR (NaCl) 2927, 1601 cm^{-1}



35

一般方法 H. (±)-4-甲氧基-5-甲基-5-辛基-5-H-噻吩-2-酮(35)。向冷却至-40℃的在 DMF(1.1 mL)中的 32(70 mg，0.27 mmol)中加入 NaH(14 mg，0.35 mmol，60%，在矿物油中)，允许所述溶液温热并在 0℃搅拌 30 分钟。然后，直接加入硫酸二甲酯(50μl，0.55 mmol)，允许混合物温热，并在室温下搅拌 2.5 小时。加入 NH_4Cl(饱和/1N HCl(3:1，10 mL)，所述溶液用 Et_2O(3 x 10 mL)萃取。合并的有机物用 H_2O(3 x 15 mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发。经快速色谱法(15%的 EtOAc/己烷)，得到纯的 35(59 mg，80%)。

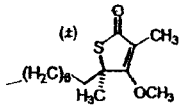
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J=7 Hz, 3 H); 1.07-1.18 (m, 1 H), 1.23 (s, 10 H), 1.43-1.49 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.74-1.81 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 5.29 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.6, 25.1, 26.4, 29.1, 29.3, 29.5, 31.8. 38.8, 59.3, 59.4, 101.3, 187.3, 193.8. 分析计算值 $C_{14}H_{24}O_2S$: C, 65.6; H, 9.50; 实测值: C, 65.8; H, 9.50.



36

(±)-4-甲氧基-5-甲基-5-己基-5-H-噻吩-2-酮(36)。由 33(40.3 mg, 0.19 mmol)和硫酸二甲酯(35 μL, 0.37 mmol), 按照一般方 H, 经快速色谱法(15%的 EtOAc/己烷)后, 获得 36(25 mg, 58%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J=6.7 Hz, 3 H), 1.08-1.13 (m, 1 H), 1.24 (s, 6 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.75-1.82 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 5.30 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 Mz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.5, 25.1, 26.4, 29.2, 31.5, 38.9, 59.4, 59.4, 101.3, 187.3, 193.8.

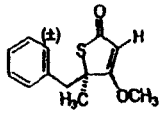


37

(±)-4-甲氧基-3,5-二甲基-5-辛基-5-H-噻吩-2-酮(37)。由 34(40 mg, 0.16 mmol)、KH(27 mg, 0.20 mmol, 30%, 在矿物油中)和硫酸二甲酯(30 μL, 0.31 mmol), 按照一般方法 H, 获得 37(30 mg, 71%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J=7 Hz, 3 H), 1.06-1.09 (m, 1 H), 1.24 (s, 10 H), 1.41-1.48 (m, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.71-1.79 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 4.09 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59, 14.1, 22.6, 25.2, 26.5, 29.2, 29.4, 29.6, 31.8, 38.9, 58.7, 59.8, 111.3, 180.2, 195.7. IR (NaCl) 2927, 1676, 1631, 1582 cm^{-1}.

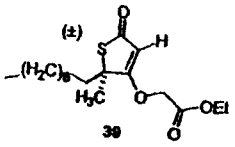
分析计算值 $C_{15}H_{26}O_2S$: C, 66.6; H, 9.69; 实测值: C, 66.5; H, 9.67.



38

(±)-5-苄基-4-甲氧基-5-甲基-5-H-噻吩-2-酮(38)。由22(50 mg, 0.23 mmol)和硫酸二甲酯(44 μL, 0.45 mmol), 按照一般方法H, 获得38(38 mg, 74 %)。

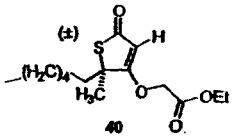
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (s, 3 H), 3.1 (q, J = 7 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 5.19 (s, 1 H), 7.21 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26.0, 45.0, 59.3, 59.9, 101.9, 127.2, 128.0, 130.4, 135.9, 186.5, 192.9.



39

(±)-5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸乙酯(39)。由32(39 mg, 0.16 mmol)和溴乙酸乙酯(36 μL, 0.32 mmol), 按照一般方法H, 经快速色谱法(15%的EtOAc/己烷)后, 获得39(39 mg, 73%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6 Hz, 3 H), 1.24 (s, 11 H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.47-1.48 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.85-1.88 (m, 2 H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 14.1, 22.6, 25.1, 26.4, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 38.8, 59.7, 61.9, 67.9, 102.3 166.2, 185.3, 193.4. IR (NaCl) 2928, 1762, 1682, 1612 cm^{-1}. 分析计算值 $C_{17}H_{28}O_4S$: C, 62.2; H, 8.59: 实测值: C, 62.2; H, 8.67.

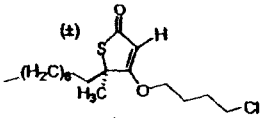


40

(±)-5-甲基-5-己基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸乙酯(40)。由33(20 mg, 0.09 mmol)和溴乙酸乙酯(20 μL, 0.2 mmol), 按照一般方法H, 经快速色谱法(15%的EtOAc/己烷)后, 获得40(18 mg, 67%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.24-1.27 (m, 7 H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.47-1.48 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.84-1.88 (m, 2 H); 4.25 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 5.21 (s, 1 H);

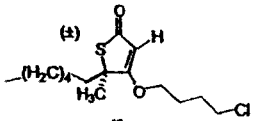
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 14.1, 22.5, 25.1, 26.4, 29.2, 31.6, 38.9, 59.7, 61.9, 68.0, 102.3, 166.2, 185.3, 193.3. IR (NaCl) 2932, 1762, 1682, 1612 cm^{-1}. 分析计算值 $C_{15}H_{24}O_4S$: C, 59.9; H, 8.05: 实测值: C, 59.9; H, 8.08.



41

(±)-4-(4-氯-丁氧基)-5-甲基-5-辛基-5H-噻吩-2-酮(41)。由32(47 mg, 0.18 mmol)和3-碘代-1-氯丁烷(40μL, 0.36 mmol), 按照一般方法H, 经快速色谱法(20%的EtOAc/己烷)后, 获得41(46 mg, 85%)。

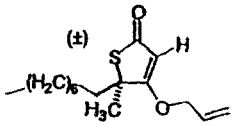
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.07-1.27 (m, 1 H), 1.24 (s, 10 H) 1.48-1.51 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.75-1.82 (m, 2 H), 1.89-1.98 (m, 4 H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.95-3.98 (m, 2 H), 5.28 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.1, 26.0, 26.5, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 29.7, 31.8, 44.1, 59.6, 71.7, 101.6, 186.1, 193.8. 分析计算值 $C_{17}H_{29}ClO_2S$: C, 61.3, H, 8.78, 实测值: C, 61.9; H, 9.01.



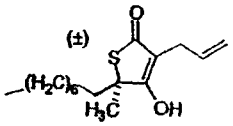
42

(±)-4-(4-氯-丁氧基)-5-甲基-5-己基-5H-噻吩-2-酮(42)。由33(36 mg, 0.17 mmol)和3-碘代-1-氯丁烷(40μL, 0.34 mmol), 按照一般方法H, 经快速色谱法(20%的EtOAc/己烷)后, 获得42(32 mg, 75%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 5.1 Hz, 3 H), 1.09-1.14 (m, 1 H), 1.25 (s, 6 H), 1.44-1.53 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.77-1.85 (m, 2 H), 1.90-2.00 (m, 4 H), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 2 H), 3.95-3.99 (m, 2 H), 5.28 (s, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7, 22.3, 25.1, 26.1, 26.4, 29.1, 29.1, 31.5, 39.0, 43.9, 59.5, 71.6, 101.5, 185.9, 192.9. IR (NaCl) 2927, 1683, 1607 cm^{-1}.
分析计算值 $C_{15}H_{25}ClO_2S$: C, 59.1; H, 8.27; 实测值: C, 59.3; H, 8.39.



43



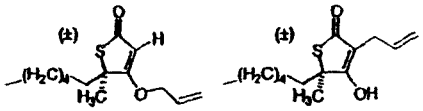
44

(±)-4-烯丙氧基-5-甲基-5-辛基-5H-噻吩-2-酮(43)。由 32(31 mg，0.12 mmol)和烯丙基溴(21μL，0.25 mmol)，按照一般方法 H，获得 43 和 44 的 3:1 的混合物(26 mg，74%)，其可以使用快速色谱法(15%的 EtOAc/己烷)进行分离和提纯。O-烷基化的产物 43。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.12-1.17 (m, 1 H), 1.24 (s, 10 H), 1.45-1.49 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.77-1.84 (m, 2 H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 5.31 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 17 Hz, 1 H), 5.90-5.99 (ddd, J = 5.6, 11, 17 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.1, 26.5, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 38.9, 59.7, 72.8, 102.0, 119.5, 130.8, 185.8, 193.8. IR (NaCl) 3441, 1681, 1609 cm^{-1}.

分析计算值 $C_{16}H_{26}O_2S$: C, 68.0, H, 9.20, 实测值: C, 68.1; H, 9.34.

(44) C-烷基化的产物 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.25 (m, 12 H), 1.54 (s, 3 H), 1.79-1.84 (m, 2 H), 2.43-2.47 (m, 2 H), 5.05-5.11 (m, 2 H), 5.57-5.69 (1 H).

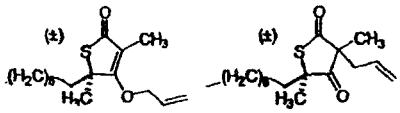


45 46

(±)-4-烯丙氧基-5-甲基-5-己基-5H-噻吩-2-酮(45)。由 33(270 mg，1.3 mmol)和烯丙基溴(0.2 mL，2.52 mmol)，按照一般方法 H，获得 45 和 46 的 2.3:1 的混合物(205 mg，58%)，其可以使用快速色谱法(15%的 EtOAc/己烷)进行分离和提纯。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (45) (O-烷基化). δ 0.84 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.09-1.17 (m, 1 H), 1.23 (s, 6 H), 1.40-1.51 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.73-1.83 (m, 2 H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.33 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 17 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 5.87-5.98 (ddd, J = 5.6, 10, 17 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.5, 25.1, 26.5, 29.2, 31.6, 38.9, 59.7, 72.8, 101.9, 119.6, 130.7, 185.8, 193.9. 分析计算值 $C_{14}H_{22}O_2S$: C, 66.10; H, 8.72; 实测值: C, 66.04; H, 8.72.

(46) (C-烷基化) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.24 (bs, 8 H), 1.54 (s, 3 H), 1.81-1.84 (m, 2 H), 2.42-2.48 (m, 2 H), 5.05-5.10 (m, 2 H), 5.56-5.67 (m, 1 H).



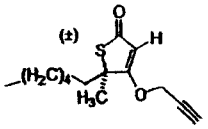
47 48

(±)-4-烯丙氧基-3,5-二甲基-5-辛基-5 H-噻吩-2-酮(47)。(±)-

烯丙基-3,5-二甲基-5-辛基-噻吩-2,4-二酮(48)。由 34(70 mg, 0.27 mmol)和烯丙基溴(47μL, 0.55 mmol), 按照一般方法 H, 获得 47 和 48 的 2.3:1 的混合物(C-烷基化数据没有给出)(67 mg, 82 %), 其可以使用快速色谱法(20%的 EtOAc/己烷)进行分离和提纯。

(47). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.06-1.48 (m, 12 H), 1.58 (s, 3 H), 1.71-1.82 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 4.80-4.82 (m, 2 H), 5.28-5.46 (m, 2 H), 5.89-5.03 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65, 14.0, 22.6, 25.2, 26.6, 29.2, 29.3, 29.6, 31.8, 39.2, 57.5, 72.5, 118.2. 119.5, 132.6, 179.4, 193.8. IR (NaCl) 2855. 1676. 1628. 1580 cm^{-1}.

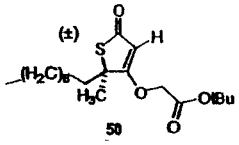
(48). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.16-1.47 (m, 15 H), 1.57 (s, 3 H), 1.74-1.96 (m, 2 H), 2.42-2.46 (m, 2 H),. 5.04-5.10 (m, 2 H), 5.53-5.67 (m, 1 H).



49

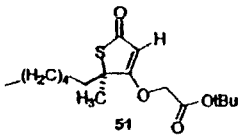
(±)-5-甲基-5-4-丙-2-炔基氧基-5H-噻吩-2-酮(49)。由 33(45 mg, 0.21 mmol)和炔丙基溴(37μl, 0.21 mmol), 按照一般方法 H, 获得 49(21 mg, 40%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.11-1.20 (m, 1 H), 1.24 (s, 6 H), 1.41-1.49 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.76-1.86 (m, 2 H), 2.59 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H).



50

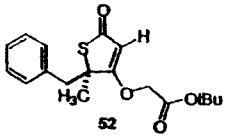
(±)-5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸叔丁酯(50)。由 32(60 mg, 0.25 mmol)和溴乙酸叔丁酯(73μL, 0.49 mmol), 按照一般方法 H, 经快速色谱法(15%的 EtOAc/己烷)后, 获得 50(62 mg, 70%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.24 (s, 12 H), 1.49 (s, 9 H), 1.68 (s, 3 H), 1.83-1.86 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 5.19 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.6, 25.2, 26.3, 28.1, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 38.9, 59.7, 68.5, 83.4, 102.1, 165.2, 185.5, 193.4. 分析计算值 $C_{19}H_{32}O_4S$: C, 64.0; H, 9.05;实测值: C, 64.1; H, 9.08.



51

(±)-5-甲基-5-己基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸叔丁酯(51)。由 33(169 mg, 0.79 mmol)和溴乙酸叔丁酯(0.23 mL, 1.58 mmol),按照一般方法 H,经快速色谱法(15%的 EtOAc/己烷),获得 51(206 mg, 80%)。

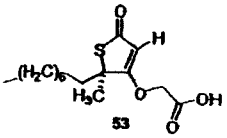
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.21 (s, 8 H), 1.47 (s, 9 H), 1.64 (s, 3 H), 1.78-1.83 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 5.15 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.5, 25.1, 26.3, 28.0, 29.1, 31.5, 38.9, 59.6, 68.4, 83.4, 102.1, 165.2, 185.5, 193.4.



52

(±)-5-苯基-5-甲基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸叔丁酯(52)。由 22(150 mg, 0.68 mmol)和溴乙酸叔丁酯(0.20 mL, 1.36 mmol),按照一般方法 H,经快速色谱法(20%的 EtOAc/己烷),获得 52(159 mg, 74 %)。

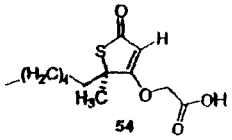
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9 H), 1.69 (s, 3 H), 3.17 (s, 2 H), 4.44 (q, J = 8 Hz, 2 H), 5.13 (s, 1 H), 7.24 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 25.8, 28.1, 45.0, 60.1, 68.4, 83.6, 102.6, 127.2, 128.1, 130.5, 135.9, 165.3, 184.9, 192.8.



53

一般方法 I. (±)-5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸(53)。向溶于 CH_2Cl_2(1.4 mL)中的 50(65 mg, 0.18 mmol)中加入三氟乙酸(TFA) (0.7 mL),然后将所述溶液在室温下搅拌 4 小时。蒸发溶剂,粗物料进行色谱分离(20%的 EtOAc/2%的 CH_3CO_2H/己烷),得到纯的 53(48 mg, 89%)。

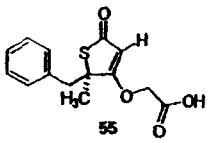
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (s, 11 H), 1.47-1.48 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.84-1.88 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.31 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.1, 26.1, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 38.9, 60.1, 67.7, 102.4, 169.8, 185.8, 195.4. IR (NaCl) 3442, 1645 cm^{-1}; 分析计算值 $C_{15}H_{24}O_4S$: C, 59.9; H, 8.05; 实测值: C, 60.0; H, 8.09.



54

(±)-5-甲基-5-己基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸(54)。由51(177 mg, 0.54 mmol)和三氟乙酸(TFA)(2.61 mL), 按照一般方法 I, 经快速色谱法(20%的 EtOAc/2%的 CH_3CO_2H/己烷)后, 获得 54(144 mg, 98%)。

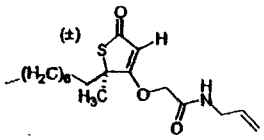
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.24 (s, 7 H), 1.44-1.47 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.84-1.91 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.33 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.1, 26.1, 29.2, 31.6, 38.9, 60.3, 67.7, 102.4, 169.8, 185.9, 196.1.



55

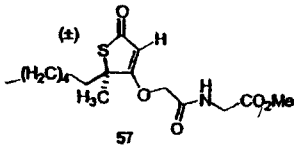
(±)-5-苯基-5-甲基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸(55)。由52(117 mg, 0.35 mmol)和三氟乙酸(TFA)(1.4 mL), 按照一般方法 I, 经快速色谱法(30%的 EtOAc/2%的 CH_3CO_2H/己烷)后, 获得 55(68 mg, 70 %)。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.63 (s, 3 H), 3.11 (dd, J = 6.8 Hz, 13.6 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 7.1 (m, 5 H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 26.7, 45.7, 61.9, 67.1, 103.9, 128.3, 129.1, 131.8, 137.5, 169.3, 187.3, 195.8.



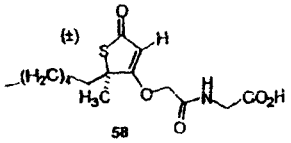
58

(±)-N-烯丙基-(5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酰胺(41)。向冷却的 53(64 mg, 0.21 mmol)在 CH_2Cl_2(1.1 mL)中的溶液(0℃)中加入 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)(49 mg, 0.25 mmol)、DMAP(3 mg, 0.02 mmol)和烯丙胺(18μL, 0.25 mmol),然后将混合物温热至室温并搅拌 12 小时。将所述溶液倒入到 1N 的 HCl/(饱和)(1:3)溶液中,并用 Et_2O(3 x 10 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$),过滤,蒸发,得到粗的 56。快速色谱法(50%的 EtOAc/己烷),得到纯的 56(50 mg, 66%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.12-1.22 (m, 1 H), 1.24 (s, 10 H), 1.41-1.51 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.82-1.87 (m, 2 H), 3.98 (app t, J = 6 Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 5.20 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.80-5.90 (ddd, J = 6, 10, 17 Hz, 1 H), 6.19 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.6, 25.3, 26.5, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8, 39.1, 41.6, 59.3, 70.3, 103.4, 117.2, 133.2, 165.3, 183.9, 192.8. 分析计算值 $C_{18}H_{29}NO_3S$: C, 63.7; H, 8.61; 实测值: C, 63.4; H, 8.67.



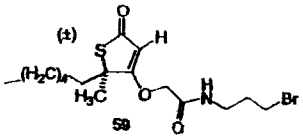
57

一般方法 J. (±)-(5-甲基-5-己基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-炔基-甲基氨基乙酸酯(57)。向 54(42.4 mg, 0.15 mmol)在 CH_3CN(0.86 mL)的溶液中加入三(2-氧代-3-噁唑啉基)氧化膦 3(91 mg, 0.20 mmol)、甲基氨基乙酸酯盐酸盐(19.7 mg, 0.16 mmol)和 NEt_3(43μL, 0.31 mmol),接着将溶液在室温下搅拌 20 分钟。将混合物倒入到 NH_4Cl(饱和)/1N HCl(10 mL)的溶液中,并用 Et_2O(3 x 10 mL)萃取。合并的有机物干燥($MgSO_4$),过滤,蒸发,色谱分离(40-50%的 EtOAc/己烷),得到纯的 57(43 mg, 80%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23-1.26 (m, 7 H), 1.49-1.55 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.84-1.90 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.11 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 5 Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 6.76 (bs, 1 H).



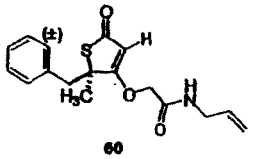
58

(±)-(5-甲基-5-己基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-炔基氨基乙酸酯(58)。向冷却至 0℃的溶于 THF/H_2O(0.5 mL，3:1)中的 57(22 mg，0.06 mmol)中加入 LiOH(3 mg，0.07 mmol)，接着将此溶液搅拌 45 分钟。然后，将所述混合物倒入到 HCl(10 mL，1N)的溶液中，并用 Et_2O(3 x 10 mL)萃取。合并的有机物进行干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发，得到粗的 58。快速色谱法(50%的 EtOAc/2%的 CH_3CO_2H/己烷)，得到纯的 58(19 mg，86%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.25 (s, 7 H), 1.48-1.52 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 2.08-2.10 (m, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 5.41 (s, 1 H).



59

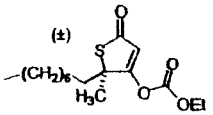
(±)N-(4-溴丁基)-(5-甲基-5-己基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酰胺(59)。向 54(61 mg，0.22 mmol)和 1-氨基丙醇氢溴酸盐(50 mg，0.23 mmol)中，按照一般方法 J，经快速色谱法(50%的 EtOAc/己烷)，得到 59(65 mg，74%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.12-1.15 (m, 1 H), 1.23-1.28 (s, 6 H), 1.46- 1.53 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.82-1.88 (m, 2 H), 2.14 (quint. J = 6 Hz, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.54 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 5.35 (s, 1H) 6.45 (bs, 1 H).



60

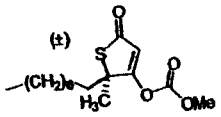
(±)N-烯丙基-(5-苯基-5-甲基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酰胺(60)。向 55(72 mg，0.26 mmol)和烯丙胺(21 μL，0.28 mmol)中，按照一般方法 J，经快速色谱法(梯度 10-50%的 EtOAc/己烷)后，得到

60(39 mg, 47%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73 (s, 3 H), 3.17 (s, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 5.22 (m, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 7.24 (m, 5 H) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 26.0, 41.6, 45.4, 59.7, 70.3, 103.9, 117.1, 127.5, 128.3, 130.2, 133.3, 135.6, 165.3, 183.4, 192.0.



一般方法 K. (±)-4-碳酸乙酯-5-甲基-5-辛基-5H-噻吩-2-酮(61)。向冷却至-78℃的 32(95 mg, 0.39 mmol)在 THF(1.8 mL)中的溶液中加入 LiHMDS(0.58 mL, 0.58 mmol, 1M, 在 THF 中), 所述溶液在-78℃下搅拌 30 分钟。然后, 加入氯甲酸乙酯(60 μL, 0.62 mmol), 混合物转入到冰浴中, 然后缓慢温热至室温。在室温下 1 小时后, 将所述混合物倒入到 HCl(1N)/$NH_4Cl_{(饱和)}$(10 mL)的溶液中, 并用 Et_2O(3 x 10 mL)萃取。合并的有机物干燥($MgSO_4$), 过滤, 蒸发, 色谱分离(20%的 EtOAc/己烷), 得到纯的 61(111 mg, 91%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.12-1.17 (m, 11 H), 1.38 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.42-1.50 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.82 (d, J = 9 Hz, 1 H), 1.85 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.33 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.38 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.0, 22.6, 25.2, 25.8, 29.1, 29.2, 20.4, 31.8, 38.4, 60.1, 66.0, 112.8, 150.2, 175.6, 193.9. IR (NaCl) 2928, 1782, 1690, 1625 cm^{-1}.

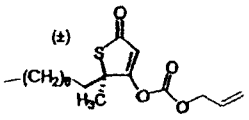
分析计算值 $C_{16}H_{26}O_4S$: C, 61.1; H, 8.33; 实测值:C, 61.5; H, 8.32.



62

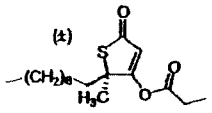
(±)-4-碳酸甲酯-5-甲基-5-辛基-5H-噻吩-2-酮(62)。由 32(73 mg, 0.30 mmol)和氯甲酸甲酯(37 μL, 0.48 mmol), 按照一般方法 K, 经快速色谱法(20%的 EtOAc/己烷)后, 获得 62(63 mg, 70 %)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.15-1.21 (m, 1 H), 1.22 (s, 10 H), 1.41-1.51 (m, 1 H),

1.66 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 9 Hz, 1 H), 1.83 (d, J = 9 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.39 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.2, 25.9, 29.2, 29.3, 29.4, 31.8, 38.4, 56.2, 60.2, 112.9, 150.9, 175.5, 194.1. IR (NaCl) 3382, 1626, 1560, 1542 cm^{-1}. 分析计算值 $C_{15}H_{24}O_4S$: C, 59.9; H, 8.05; 实测值: C, 60.3; H, 8.10.



63

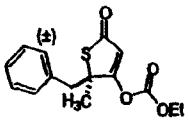
(±)-4-碳酸烯丙酯-5-甲基-5-辛基-5H-噻吩-2-酮(63)。由32(51.5 mg, 0.21 mmol)和氯甲酸烯丙酯(33μL, 0.32 mmol), 按照一般方法K, 经快速色谱法(15%的EtOAc/己烷)后, 获得63(46.3 mg, 67%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 7, 3 H), 1.16-1.23 (bs, 10 H), 1.41-1.51 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.81-1.87 (m, 2 H), 4.74 (app dt, J = 6, 1.3 Hz, 2 H), 5.37 (app dq, J = 10.3, 1.02 Hz, 1 H), 5.44 (app dq, J = 15.9, 1.02 Hz, 1 H), 5.90-6.0 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 14.0, 22.6, 25.2, 25.8, 29.1, 29.2, 29.4, 31.8, 38.4, 60.1, 70.2, 112.9, 120.6, 130.23, 150.0, 175.5, 193.7. IR (NaCl) 2927, 1782, 1691, 1606 cm^{-1}. 分析计算值 $C_{17}H_{26}O_4S$: C, 62.5; H, 8.03; 实测值: C, 62.6; H, 8.07.



64

(±)-4-丙酰基5-甲基-5-辛基-5H-噻吩-2-酮(64)。由32(40 mg, 0.17mmol)和丙酰氯(20μL, 0.22mmol), 按照一般方法K, 经快速色谱法(15%的EtOAc/己烷)后, 获得64(23.1 mg, 47%)。

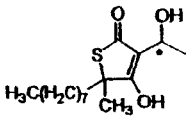
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.12-1.25 (m, 13 H), 1.42-1.49 (m, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 1.78-1.84 (m, 2 H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.39 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71, 14.0, 22.6, 25.1, 25.9, 27.9, 29.1, 29.3, 29.5, 31.8, 38.6, 60.4, 113.8, 169.1, 177.0, 179.9. IR (NaCl) 2928, 1787, 1688 cm^{-1}; 分析计算值 $C_{16}H_{26}O_3S$: C, 64.4; H, 8.78; 实测值: C, 64.3; H, 8.89.



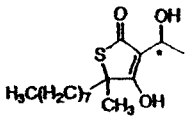
65

(±)-4-碳酸乙酯-5-苯基-5-甲基-5H-噻吩-2-酮(65)。由 22(50 mg, 0.23mmol)和氯甲酸乙酯(35μL, 0.36 mmol), 按照一般方法K, 获得 65(67 mg, 88%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 3.15 (s, 2 H), 4.36 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 7.18-7.27 (m, 5 H); 13C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 25.3, 44.6, 60.6, 66.2, 113.2, 127.4, 128.2, 130.3, 135.4, 150.1, 175.1, 193.3.



66

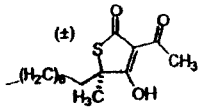


67

4-羟基-3-(1-羟乙基)-5-甲基-5-辛基-5-H-噻吩-2-酮。(66, 67)。向溶于己烷的 32(247 mg, 1.02 mmol)中加入三乙胺(0.23 mL, 1.68 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(0.21 mL, 1.64 mmol), 将所述溶液在室温下搅拌 4h。混合物通过硅藻土过滤, 蒸发, 得到 5-甲基-5-辛基-4-三甲基硅烷氧基-5-H-噻吩-2-酮。在-78℃下, 向 $TiCl_4$(0.7mL, 0.7 mmol)在 CH_2Cl_2(1.95 mL)中的溶液中加入乙醛(54 μL, 0.97 mmol), 然后将这种溶液在-78℃下搅拌 5 分钟。然后, 将溶于 CH_2Cl_2(0.4 mL)的 5-甲基-5-辛基-4-三甲基硅烷氧基-5-H-噻吩-2-酮通过导管导入到 $TiCl_4$/乙醛溶液中, 得到一种亮橙色。将此混合物温热, 并在 0℃下搅拌 20 分钟。将所述混合物倒入到 $NH_4Cl_{(饱和)}$(15 mL)中, 并用 CH_2Cl_2(3 x15mL)进行萃取。合并有机物, 干燥($MgSO_4$), 过滤, 蒸发。快速色谱法(10%的 EtOAc/己烷), 得到纯的 66(34 mg)和 67(24 mg)(50%)。(66) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.05-1.08 (m, 1 H), 1.24 (bs, 11 H), 1.49 (d, J= 6.5 Hz, 3 H, 旋转异构体) 1.55 (d, J= 5.2 Hz, 3 H, 旋转异构体), 1.62 (s, 3 H), 1.78-1.82 (m, 2 H), 4.68 (q, J = 6.5 Hz, 1 H, 旋转异构体), 5.04 (q, J = 5.2 Hz, 1 H, 旋转异构体). HRMS (ES) m/z 计算值 $C_{16}H_{28}O_3SNa^+$ ($M+CH_2+Na^+$) 323.1660 观察值 323.1660.

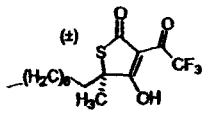
(67) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (bs, 12 H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz,

3 H, 旋转异构体), 1.54 (d, J = 5.4 Hz, 3 H, 旋转异构体), 1.59 (s, 3 H), 1.76-1.82 (m, 2 H), 4.65 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.06 (q, J = 5.4 Hz, 1 H). HRMS (ES) m/z 计算值 $C_{16}H_{28}O_3SNa^+$ ($M+CH_2+Na^+$) 323.1660观察值323.1660.



68

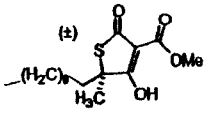
一般方法 L. 3-炔基-4-羟基-5-甲基-5-辛基-5H-噻吩-2-酮。(68)。在 0℃下，向在 CH_2Cl_2(1.9 mL)中的 32(94 mg，0.38 mmol)中加入 NEt_3(58μL，0.42mmol)、二甲基氨基吡啶(DMAP)(19 mg，0.15 mmol)和乙酸酐(43μL，0.47 mmol)。所述溶液在 0℃搅拌 15 分钟，然后进行温热，并在室温下搅拌 2-14h，或者直到 TLC 表明反应完成为止。将所述混合物倒入到 $NH_4Cl_{(饱和)}$/HCl(1N)(3:1，8 mL)中，并用 CH_2Cl_2(3 x 10 mL)萃取。合并有机物，干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发，得到粗的 68。快速色谱法 30%的 EtOAc/2%的 AcOH/己烷，(rf=0.44)，得到纯的 68(83 mg，78%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (m, 3 H), 1.22 (bs, 10 H), 1.48 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.77-1.92 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 22.6, 23.8, 25.1, 26.3, 29.1, 29.2, 29.5, 31.7, 39.4, 59.7, 109.7, 190.5, 195.5, 204.9. HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{15}H_{24}O_3S^+$ (M^+) 284.1441 观察值 284.1414.



69

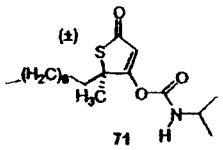
4-羟基-5-甲基-5-辛基-3-(2,2,2-三氟-炔基)-5H-噻吩-2-酮。(69)。由 32(90 mg，0.37 mmol)、三氟醋酐(114μL，0.81 mmol)、二甲基氨基吡啶(DMAP)(18 mg，0.15 mmol)和 NEt_3(108μL，0.77 mmol)，按照一般方法 L，经快速色谱法(40%的己烷/10%的 THF/2%的 AcOH/EtOAc)后，获得 69(107 mg，86%)。

1H NMR (300 MHz, MeOD) d 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.09 (m, 1 H), 1.21 (bs, 11 H), 1.38 (s, 3 H), 1.51-1.60 (m, 1 H), 1.65-1.71 (m, 1 H). HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{15}H_{21}F_3O_3S^+$ (M^+) 338.1158观察值338.1171.



70

4-羟基-5-甲基-5-辛基-2-氧代-2,5-二氢-噻吩-3-羧酸甲酯(70)。由 32(91 mg, 0.37 mmol)、氯甲酸甲酯(63μL, 0.81 mmol)、二甲基氨基吡啶(DMAP)(23 mg, 0.18 mmol)和 NEt_3(108μL, 0.77 mmol), 按照一般方法 L, 经快速色谱法(30%的 EtOAc/2%的 AcOH/己烷-10%的 THF/2%的 AcOH/EtOAc)后, 获得 70(66mg, 59%, 79%基于回收的原料)。 ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.20 (bs, 12 H), 1.35 (s, 3 H), 1.55 (m, 1 H), 1.71-1.75 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 13.3, 21.8, 24.4, 27.0, 28.5, 28.6, 29.0, 30.2, 31.0, 50.4, 58.3, 124.6, 168.1, 187.7, 196.7. HRMS (EI) m/z 计算值 $C_{15}H_{24}O_4S^+$ (M^+) 300.1389观察值300.1375.

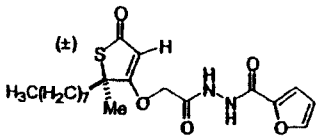


71

异丙基-氨基甲酸 2-甲基-2-辛基-5-氧代-2,5-二氢-噻吩-3-基酯(71)。向溶于己烷的 32(46 mg, 0.19 mmol)中加入三乙胺(43μL, 0.31 mmol)和三甲基甲硅烷基氯(36μL, 0.29 mmol), 将所述溶液在室温下搅拌 4h。混合物通过硅藻土过滤, 蒸发, 得到 5-甲基-5-辛基-4-三甲基硅烷氧基-5-H-噻吩-2-酮, 其再溶解在 CH_2Cl_2(0.4 mL)中。向此混合物中加入异氰酸异丙酯(19.2 mL, 0.19 mmol), 所述溶液在室温下搅拌 2 小时。加入 $NH_4Cl_{(饱和)}$(5ml), 接着将所述混合物用 CH_2Cl_2(3 x 10 mL)萃取。合并有机物, 干燥($MgSO_4$), 过滤, 蒸发, 得到粗的 71。快速色谱法(20%的 EtOAc/2%的 AcOH/己烷), 得到纯的 71(35 mg, 60%)。

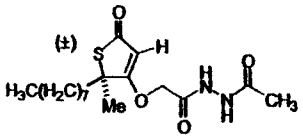
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.14-1.24 (m, 17 H), 1.45 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.76-1.79 (m, 2 H), 3.81-3.88 (m, 1 H), 5.16 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.33

(s, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 20.4, 22.5, 22.8, 25.1, 25.9, 29.1, 29.3, 29.5, 31.8, 38.7, 44.0, 60.2, 111.6, 149.7, 176.2, 194.5.



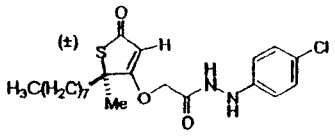
72

一般方法M. (±)-(5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸-N′-(2-糠)-酰肼(72)。向53(100 mg, 0.33 mmol)在CH_2Cl_2 (1.61 mL)中的冷却溶液(0℃)中加入1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC) (128 mg, 0.43 mmol)、DMAP(6.0 mg, 0.05 mmol)和2-糠酰肼(54 mg, 0.43 mmol)。将此混合物在0℃下搅拌30分钟，然后温热至室温并搅拌12 h。将所述溶液倒入到NH_4Cl(10 mL, 饱和)中，并用CH_2Cl_2(3 x 10 mL)萃取。合并的有机物进行干燥(Na_2SO_4)，过滤，蒸发，得到粗的72。快速色谱法(10%的EtOAc/己烷)，得到纯的72(91 mg, 68%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.21 (m, 11 H), 1.43-1.47 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.81-1.86 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 6.47 (dd, J = 1.6, 3.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 9.32 (d, J = 4 Hz, 1 H), 9.44 (d, J = 4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.6, 25.3, 26.0, 29.2, 29.3, 29.5, 31.7, 38.8, 59.7, 69.1, 103.0, 112.3, 116.5, 145.1, 145.4, 156.4, 164.2, 184.8, 193.9.



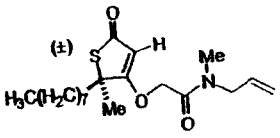
73

(±)-(5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸-N′-乙酰基酰肼(73)。由53(100 mg, 0.33 mmol)和乙酸酰肼(26.8 mg, 0.36 mmol)，按照一般方法M，经快速色谱法(2%的AcOH/EtOAc)，获得73(70.4 mg, 60%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.23 (m, 11 H), 1.48-1.52 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.84-1.86 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 4.64 (s, 2 H), 5.42 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 20.6, 22.6, 25.2, 26.0, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 38.8, 59.8, 68.9, 102.9, 163.1, 168.1, 184.9, 194.2.



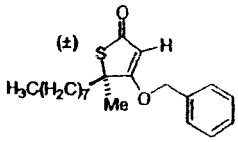
74

(±)-(5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酸-N′-(4-氯-苯基)-酰肼(74)。由 53(100 mg, 0.33 mmol)和 4-氯苯肼盐酸盐(76.8 mg, 0.43 mmol),按照一般方法 M,经快速色谱法(50%的 EtOAc/己烷),获得 74(74 mg, 53%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6 Hz, 3 H), 1.24 (m, 11 H), 1.46-1.54 (m, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.82-1.90 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 5.39 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.3, 26.1, 29.2, 29.3, 29.5, 31.8, 38.8, 59.7, 69.7, 103.2, 114.7, 126.4, 145.8, 129.2, 165.9, 184.3, 193.5. IR (NaCl) 2957, 1695, 1658, 1609 cm^{-1}.



75

(±)-N-烯丙基-N-甲基-(5-甲基-5-辛基-2-氧代-噻吩-4-基氧基)-乙酰胺(75)。由 53(83 mg, 0.28 mmol)和 N-甲基,N-allyalmine(29 μL, 0.30 mmol),按照一般方法 M,经快速色谱法(40%的 EtOAc/己烷),获得 75(51 mg, 52%)。 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.22 (m, 11 H), 1.43-1.47 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.82-1.86 (m, 2 H), 旋转异构体 1: 2.91 (s, 3 H), 旋转异构体 2: 2.95 (s, 3 H), 旋转异构体 1: 3.84 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 旋转异构体 2: 3.98 (d, J = 6 Hz, 2 H), 旋转异构体 1: 4.62 (s, 2 H), 旋转异构体 2: 4.65 (s, 2 H), 5.12-5.28 (m, 2 H), 旋转异构体 1: 5.18 (s, 1 H), 旋转异构体 2: 5.25 (s, 1 H), 5.65-5.81 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 22.5, 25.1, 26.2, 29.1, 29.3, 29.4, 31.7, 33.4 (旋转异构体 2: 33.9), 38.8, 50.2 (旋转异构体 2: 51.0), 59.7, 69.0 (旋转异构体 2: 69.3), 102.3, 117.4 (旋转异构体 2: 118.2), 131.6 (旋转异构体 2: 131.8), 164.5 (旋转异构体 2: 164.9), 185.5 (旋转异构体 2: 185.6), 193.4.



76

(±)-4-苄氧基-3,5-二甲基-5-辛基-5-H-噻吩-2-酮(76)。由32(50 mg, 0.21 mmol)和苄基溴(37 mL, 0.31 mmol),按照一般方法H,经快速色谱法(15%的EtOAc/己烷),获得76(49 mg, 75%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (m, 11 H), 1.41-1.48 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.79-1.86 (m, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 5.39 (s, 1 H), 7.31-7.42 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.0, 26.4, 29.1, 29.3, 29.4, 31.8, 38.8, 59.7, 74.0, 102.2, 127.6, 128.8, 128.8, 134.3, 185.8, 194.1. IR (NaCl) 2928, 1681, 1610 cm_{-1}.

参考文献:

1. Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. Tetrahedron. 1987, 43, 5039-5054。

2. Sasaki, H.; Oishi, H.; Hayashi, T.; Matsuura, I.; Ando K.; Sawada, M. J. Antibiotics 1982。

3. Kunieda, T.; Nagamatsu, T.; Higuchi, T.; Hirobe, M. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2203-2206。

生物和生化方法

从ZR-75-1人乳腺癌细胞中提纯FAS

人FAS从培养的ZR-75-1人乳腺癌细胞中提纯,该细胞从美国典型培养物保藏中心获得。该方法改编自Linn等人1981和Kuhajda等人1994的方法,使用低渗性裂解、连续性聚乙二醇(PEG)沉淀以及阴离子交换色谱。ZR-75-1细胞在37℃下用5%的CO_2在含10%胎牛血清、青霉素和链霉素的RPMI培养基中进行培养。

将10个T150瓶的汇合细胞用1.5 ml裂解缓冲液(20 mM Tris-HCl,

pH 7.5，1 mM EDTA，0.1 mM 苯甲磺酰氟(PMSF)，0.1 % Igepal CA-630)溶解，在冰上匀浆 20 次的 dounce 裂解。在 4℃下，将裂解产物在 JA-20 离心机转子(Beckman)中以 20,000 rpm 离心 30 分钟，上清液用裂解缓冲液加至 42 ml。将 50%的 PEG 8000 在裂解缓冲液中的溶液缓慢地加入到上清液上，使其最终浓度为 7.5%。在 4℃摇动 60 分钟后，溶液在 4℃下在 JA-20 离心机转子(Beckman)中以 15,000 rpm 离心 30 分钟。然后，将固体 PEG 8000 加入到上清液中，使其最终浓度为 15%。重复如上所述的摇动和离心后，粒状沉淀在 4℃下在 10 ml 缓冲液 A(20 mM K_2HPO_4，pH 7.4)中再悬浮过夜。0.45 μM 过滤后，将蛋白质溶液应用于 Mono Q5/5 阴离子交换柱(Pharmacia)。柱子用缓冲液 A 以 1ml/分钟洗脱 15 分钟，接着结合材料以在 60 分钟内升至 1M KCl 的线性 60-ml 梯度溶液洗脱。FAS(MW-270 kD)通常在 0.25 M KCl 洗脱在三个 0.5 ml 级份中，这些级份使用 4-15%的带有考马斯(Bio-Rad)G250 着色剂（Bio-Rad）的 SDS-PAGE 进行确定。FAS 蛋白浓度使用考马斯加蛋白测定试剂(Pierce)根据厂商的指示使用 BSA 作为标准进行测定。此方法制得基本上纯的 FAS(> 95%)的制备物，根据 Coomassie-染色凝胶进行判断。

FAS 酶活性的测定以及化合物 IC_{50} 的测定

通过在 OD_{340} 处，在 96 孔板中，使用分光光度法监测 NADPH 的丙二酰基-CoA 依赖性氧化 (Dils 等人和 Arslanian 等人，1975)，来测定 FAS 活性。每个孔中含有 2 μg 纯化 FAS、100 mM K_2HPO_4、pH 6.5、1 mM 二硫苏糖醇(Sigma)和 187.5 μM β-NADPH(Sigma)。以 2、1 和 0.5 mg/ml 在 DMSO 中制备抑制剂的储备液，当每孔中加入 1 μL 储备液时，最终浓度为 20、10 和 5 μg/ml。对于每一个实验，使用浅蓝菌素(Sigma)作为阳性对照，以及 DMSO 对照、抑制剂和空白(没有 FAS 酶)所有都是一式两份。

在 Molecular Devices SpectraMax Plus 分光光度计上进行测定。将含 FAS、缓冲液、抑制剂和对照物的平板放在加热至 37℃的分光光

度计中。使用动力学方案，使含100μl 100 mM的K_2HPO_4，pH 6.5的孔为空白，一式两份，平板在OD_{340}处以10秒间隔读数5分钟，以测定任何NADPH的丙二酰基-CoA非依赖性氧化。将平板从分光光度计上移去，除空白外，每个孔中加入丙二酰基-CoA(67.4μM，每孔的最终浓度)和炔基-CoA(61.8μM，每孔的最终浓度)。使用动力学方案，如同上述对平板进行再次读数，以测定丙二酰基-CoA依赖性NADPH氧化。丙二酰基-CoA依赖性NADPH氧化和非丙二酰基-CoA依赖性NADPH氧化之间的ΔOD_{340}的差异是特定的FAS活性。由于FAS制剂的纯度，非丙二酰基-CoA依赖性NADPH氧化是可忽视的。

化合物抗FAS的IC_{50}通过对每个所测抑制剂浓度的ΔOD_{340}进行绘图，进行线性回归并计算最佳拟合线，r^2值和95%的置信区间来测定。化合物产生50%FAS抑制的浓度是IC_{50}。对于每一化合物浓度，由SOFTmax PRO软件(Molecular Devices)，描绘ΔOD_{340}对时间图。使用Prism 3.0版(Graph Pad软件)计算线性回归、最佳拟合线，r^2和95%置信区间的计算。

结晶紫细胞生长试验

结晶紫试验测定细胞生长而不是细胞毒性。此试验使用在96孔板中的结晶紫染色的固定细胞，随后进行溶解并在分光光度计上测定OD_{490}。OD_{490}相应于所测的每单位时间的细胞生长。细胞用目的化合物或载体对照进行处理，计算每个化合物的IC_{50}。

为了测定特定化合物抗癌细胞的细胞毒性，将5×10^4 MCF-7人乳腺癌细胞(从美国典型培养物保藏中心获得)平铺在24孔板中，每个孔中含带有10%胎牛血清、青霉素和链霉素的DMEM培养基。在37℃和5%CO_2下过夜培养后，将溶于DMSO中的测试化合物以50、40、30、20和10μg/ml的浓度一式三份加入到孔中，加入量为1μl。如果需要的话，测试其它的浓度。将1μl DMSO加入到一式三份孔中，是载体对照。使用C75以10和5μg/ml一式三份作为阳性对照。

孵育72小时后，每个孔中的细胞用0.5 ml结晶紫染色剂(0.5%

在 25%甲醇中)染色。10 分钟后，冲洗孔，风干，然后振动下用 0.5 ml 10%的十二烷基硫酸钠溶解 2 小时。从每个孔中转移 100μl 到 96 孔板后，平板在 OD_{490}处在 Molecular Devices SpectraMax Plus 分光光度计上进行读数，使用 SOFTmax Pro 软件(Molecular Devices)计算平均 OD_{490}值，使用 Prism 3.02 版(Graph Pad 软件，San Diego)通过线性回归分析确定 IC_{50}值。

XTT 细胞毒性试验

XTT 试验是[^{51}Cr]释放细胞毒性试验的非放射性替代。XTT 是一种四唑盐，其唯一由代谢活性的活细胞还原成甲臜染料。XTT 的还原通过分光光度法以 OD_{490}-OD_{650}进行测定。

为了测定特定化合物抗癌细胞的细胞毒性，将 9 x 10^3 MCF-7 人乳腺癌细胞（从美国典型培养物保藏中心获得），平铺在 96 孔板中，每个孔中含带有 10%胎牛血清、胰岛素、青霉素和链霉素的 DMEM 培养基。在 37℃和 5%CO_2下过夜培养后，将 1μl 体积溶于 DMSO 中的测试化合物以下列浓度加入到孔中：80、40、20、10、5、2.5、1.25 和 0.625 μg/ml，一式三份。如果需要的话，测试其它浓度。将 1μl DMSO 加入到一式三份孔中，是载体对照。使用 C75 以 40、20、10、15、12.5、10 和 5μg/ml 一式三份作为阳性对照。孵育 72 小时后，按照厂商的指示(细胞增殖试剂盒 II(XTT)Roche)，将细胞与 XTT 试剂一起培养 4 小时。在 OD_{490}和 OD_{650}处在 Molecular Devices SpectraMax Plus 分光光度计上对平板读数。三个含 XTT 试剂而没有细胞的孔用作板空白。XTT 数据以 OD_{490}-OD_{650}的方式报道。使用 SOFTmax Pro 软件(Molecular Dynamics)计算平均值和平均值的标准偏差。

化合物的 IC_{50}被定义为：与对照相比，引起 OD_{490}-OD_{650} 50%减少的药物浓度。对于每一化合物浓度，由 SOFTmax PRO 软件(Molecular Devices)计算 OD_{490}-OD_{650}。通过线性回归将以对照百分比表示的 FAS 活性对药物浓度绘图，计算 IC_{50}。使用 Prism 3.0 版(Graph Pad 软件)测定线性回归、最佳拟合线、r^2和 95%置信区间。

掺入到总脂质中的[^{14}C]乙酸的测定和化合物 IC_{50}的测定

本试验测定[^{14}C]乙酸向总脂质中的掺入，并且是体外脂肪酸合成路径活性的尺度。用它来测量体外脂肪酸合成的抑制。

将如上所述培养的 MCF-7 人乳腺癌细胞，以每孔 5 x 10^4细胞平铺在 24 孔板中。过夜孵育后，将溶解在 DMSO 中的测试化合物以 5、10 和 20μg/ml 一式三份加入，如有必要使用更低的测试浓度。对于载体对照，将 DMSO 加入到一式三份孔中。使用 C75 以 5 和 10μg/ml 一式三份作为阳性对照。孵育 4 小时后，每个孔中加入 0.25μCi 的[^{14}C]乙酸(10μl 体积)。

再孵育 2 小时后，从孔中吸出培养基，向每个孔中加入 800μL 的氯仿:甲醇(2:1)和 700μL 的 4mM 的 $MgCl_2$。将每个孔中的内含物转到 1.5 Eppendorf 管中，在高速 Eppendorf 微量离心机 5415D 中全速旋转 2 分钟。除去含水层(上部)后，向每个管中加入另外 700μL 的氯仿:甲醇(2:1)和 500μl 的 4mM 的 $MgCl_2$，然后如上所述离心 1 分钟。用巴斯德吸管除去水层并弃去。向每个管中再加入另外 400μL 的氯仿:甲醇(2:1)和 200μl 的 4mM 的 $MgCl_2$，然后，离心，弃去水层。将底层(有机)相转移到闪烁瓶中，在 40℃和 N_2气下干燥。一旦干燥，加入 3 ml 的闪烁剂(APB#NBC5104)，对瓶进行 ^{14}C 计数。贝克曼闪烁计数器计算一式三份的平均 cpm 值。

化合物的 IC_{50}被定义为：与对照组相比，引起[^{14}C]乙酸向脂质中掺入减少 50%的药物浓度。通过对每个所测试的抑制剂浓度的平均 cpm 绘图，进行线性回归并计算最佳拟合线、r^2值和 95%的置信区间，来测定该值。对于每个化合物浓度，通过贝克曼闪烁计数器(型号 LS6500)计算平均 cpm 值。使用 Prism 3.0 版(Graph Pad 软件)计算线性回归、最佳拟合线 r^2和 95%置信区间的求解。

肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)试验

CPT-1 催化长链脂肪酸从酰基-CoA 向酰基-肉碱的 ATP 依赖性转

移，丙二酰基-CoA 抑制该转移。由于 CPT-1 活性需要线粒体膜，因此酶活性在可通透细胞或线粒体中进行测定。本试验使用可通透细胞测定[甲基-^{14}C] L-肉碱向有机可溶性酰基-肉碱衍生物的转移。

将 MCF-7 细胞以 10^6 细胞平铺在 24 孔板中的含 10%胎牛血清的 DMEM 中，对照、药物和丙二酰基-CoA 一式三份。开始试验前两小时，以标明的浓度加入药物，这些浓度由在 DMSO 中的浓度为 10 mg/ml 的储备液配制得到，载体对照由不含药物的 DMSO 组成。由于丙二酰基-CoA 不能进入完整细胞，它仅仅加入到没有与药物进行预孵育的细胞的试验缓冲液中。在 37℃孵育过夜后，除去培养基，用 700μl 试验缓冲液代替，其中所述的试验缓冲液由下面组成:50 mM 咪唑、70 mM KC1、80 mM 蔗糖、1mM EGTA、2mM $MgCl_2$、1mM DTT、1mM KCN、1mM ATP、0.1%无脂肪酸的牛血清清蛋白、70μM 棕榈酰基-CoA、 0.25μCi [甲基-^{14}C] L-肉碱、40μg 洋地黄皂苷，具有 DMSO 载体对照、或 20μM 丙二酰基-CoA。在试验缓冲液中的药物的浓度和 DMSO 与在 2 小时预孵育中使用的相同。在 37℃孵育 6 分钟后，通过加入 500μl 冰冷的 4M 高氯酸停止反应。然后，采集细胞，以 13,000 x g 离心 5 分钟。粒状沉淀用 500μl 冰冷的 2mM 高氯酸洗涤，并再次离心。所得粒状沉淀再悬浮在 800μL dH_2O 中，用 150μl 丁醇萃取。丁醇相通过液体闪烁法进行计数，并代表酰肉碱衍生物。

新 FAS 抑制剂的体重减轻筛选

使用 Balb/C 小鼠(Jackson 实验室)进行初始体重减轻筛选。将动物养在温度和 12 小时白天/黑夜循环的房间中，给予小鼠食物和水，自由进食。每个测试化合物和载体对照使用三只小鼠，每个实验一式三份。在实验中，将每个测试化合物的小鼠分开放养，三只小鼠共用一个笼。将化合物以 10 mg/ml 的浓度稀释在 DMSO 中，小鼠通过腹膜内注射给予 60 mg/kg 在约 100μl DMSO 中的剂量或者仅仅给予载体。多天观察小鼠，并对小鼠进行称重；用 Excel(微软公司)计算平均重量和标准误差。继续实验，直到所治疗的动物的体重达到治疗前的体

重为止。

选择化合物在代谢笼中放养的动物中进行测试。动物的剂量与筛选实验相同，三只动物放养在一只代谢笼中。每日测定动物的体重、水和食物的消耗量、以及尿和粪便的产生。化合物 21 和 44 的测试结果表示在图 10 中。

抗微生物性质

使用肉汤微稀释试验来评价化合物的抗微生物活性。化合物以二倍系列稀释进行测定，抑制可见生长的浓度(OD_{600} 为对照的 10%)被定义为 MIC。测试的微生物包括金黄色葡萄球菌（staphylococcus aureus）(ATCC#29213)、粪肠球菌（Enterococcus faecalis）(ATCC#29212)、绿脓杆菌（Pseudomonas aeruginosa）(ATCC#27853)和大肠杆菌（Escherichia coli）(ATCC#25922)。试验在两种生长培养基中进行，培养基分别为米勒欣顿肉汤（Mueller Hinton Broth）和胰酶解酪蛋白大豆肉汤（Trypticase Soy Broth）。

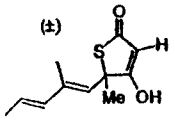
血液(Tsoy/5%的绵羊血)琼脂平板从维持在含10%甘油的T大豆肉汤中的冰冻贮备液中接种，然后在 37℃孵育过夜。将菌落悬浮在灭菌肉汤中，以便浊度与 0.5 麦克法兰标准的浊度相当。将接种物以 1:10 稀释在灭菌肉汤中(米勒欣顿或胰酶解酪蛋白大豆)，在 96 孔板的每个孔中分配 195 ul。向孔中加入 5 ul 体积下列浓度的溶于 DMSO 中的测试化合物: 25、12.5、6.25、3.125、1.56 和 0.78 ug/ml 一式两份。如果需要的话，测试其它浓度。加入一式两份孔的 5 ul DMSO 是载体对照。在每次测试中包括阳性对照化合物——万古霉素(粪肠杆菌和金黄色葡萄球菌)和托普霉素(大肠杆菌和绿脓杆菌)的系列稀释。

在 37℃孵育 24 小时后，平板在 OD_{600} 处在 Molecular Devices SpectraMax Plus 分光光度计上进行读数。使用 SOFTmax Pro 软件(Molecular Devices)计算平均 OD_{600}值，使用 Prism 3.02 版(Graph Pad 软件，圣迭戈)通过线性回归分析确定 MIC 值。MIC 被定义为产生相当于 10%的载体对照读数的 OD_{600}读数所需的化合物浓度。

抗肿瘤活性的体内试验

本实验的结果表示在图 11 中。使用人结肠癌细胞系，HCT-116 在 nu/nu 雌性小鼠（Harlan）中的皮下侧面异种移植来研究化合物 36 在体内的抗肿瘤作用。所有动物试验遵守规定的动物护理指南。将 10^7 HCT-116 细胞（~0.1 ml 压紧细胞）从补充有 10% FBS 的 DMEM 中的培养物中异种移植到 10 只无胸腺小鼠中。接种约 4 天后，当可测量的肿瘤形成时，开始处理。化合物 36（10 mg/kg）稀释成 20μl DMSO 中，并通过腹膜内注射 i.p.处理。5 只动物在图 11 中箭头所示的天腹膜内注射接受 JMM-II-265，以及 5 只动物接受 DMSO 对照。 在所示天测量肿瘤。误差线代表平均标准误差。

生物试验的结果



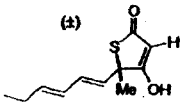
17

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
71.2 ug/ml	17.3 ug/ml	>80μg/ml	>50μg/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 4.1%(第 1 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
52 ug/ml	87 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
阴性	阴性	阴性	阴性



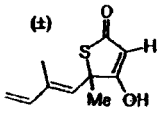
19

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
50.0 ug/ml	16.9 ug/ml	>80 ug/ml	50 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 3.2%(第 5 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
202 ug/ml	85 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
186 ug/ml	阴性	225 ug/ml	阴性



21

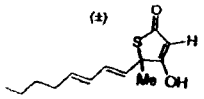
FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
8.8 ± 0.02 ug/ml	40.3 ± 11.5 ug/ml	>80 ug/ml	>50 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
对照的 95%	60 mg/kg: 7.8%(第 3 天)

以 20 ug/ml(MCF7)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
235 ug/ml	102 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
220 ug/ml	阴性	290 ug/ml	阴性



18

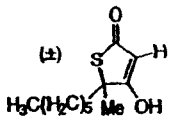
FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
8.6 ± 1.7 ug/ml	25.7 ug/ml	59.4 ± 6.4 ug/ml	43.9 ± 4.8 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
对照的 115%	60mg/kg:11%（第 6 天）

以 20 ug/ml(MCF7)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
阴性	55 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
78 ug/ml	42 ug/ml	阴性	263 ug/ml



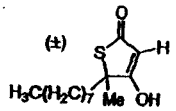
33

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	16.5 ± 3.8 ug/ml	>80μg/ml	>50μg/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg:3 只中的 3 只死亡(第 4 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
48 ug/ml	31 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
98 ug/ml	43 ug/ml	阴性	阴性



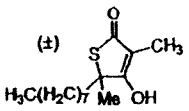
32

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
4.5 ug/ml	12.6 ± 4.4 ug/ml	17.6 ± 0.1 ug/ml	28.7 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg:2%和 0.3%(第 1 天), 30mg/kg:4.8%(第 3 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
阴性	47 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
16.9 ug/ml	3.3 ug/ml	阴性	278 ug/ml



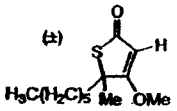
34

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
49.2 ± 1.9 ug/ml	16.5 ± 5.7 ug/ml	48.0 ± 1.4 ug/ml	29.4 ± 4.3 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 0%(第 1 天), 30mg/kg: +1%(第 1 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
45 ± 2 ug/ml	23.5 ± o.4 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
44 ug/ml	105 ug/ml	阴性	290 ug/ml



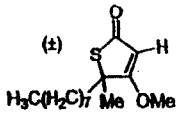
36

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	14.0 ± 2.8 ug/ml	9.4 ± 1.5 ug/ml	26.3 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 3 只中的 3 只死亡(第 1 天); 30mg/kg: 8.7%(第 1 天)
	10mg/kg(多剂量): 1%(第 3 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
45 ug/ml	48 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
43 ug/ml	126 ug/ml	阴性	264 ug/ml



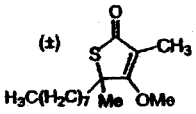
35

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	11.0 ug/ml	16.4 ± 2.3 ug/ml	21.4 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 6.1%(第 1 天);没有恢复;30mg/kg:0 和 5.7%(第 4 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
252 ug/ml	67 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
72 ug/ml	阴性	阴性	阴性



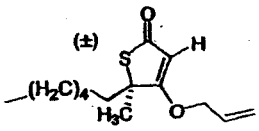
37

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	63.8 ug/ml	17.3 ± 5.9 ug/ml	15.9 ± 1.9 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
132 ug/ml	108 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
208 ug/ml	94 ug/ml	阴性	阴性



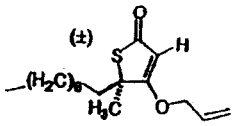
45

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	阴性	9.0 ± 1.1 ug/ml	8.1 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 3 只中的 2 只死亡(第 2 天); 30mg/kg:8.8%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
73 ug/ml	54 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
阴性	158 ug/ml	阴性	阴性



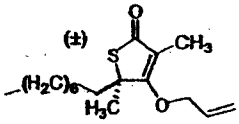
43

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	阴性	14.5 ± 1.5 ug/ml	11.0 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 3 只中的 3 只死亡(第 3 天); 30mg/kg: 4.7 和 3%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
127 ug/ml	85 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
238 ug/ml	108 ug/ml	阴性	阴性



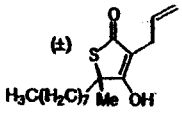
47

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
未测试	阴性	未测试	15.1 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



44

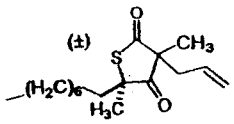
FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	23.1 ± 17.4 ug/ml	55.0 ± 2.0 ug/ml	22.3 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
对照的 125%	60mg/kg: 7.9%和 8.0%(第 1 天)

以 20ug/ml(MCF7)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
阴性	98 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
阴性	169 ug/ml	阴性	阴性



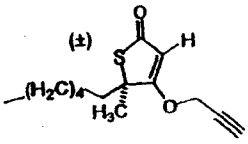
48

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	14.9 ug/ml	50.4 ± 4.7 ug/ml	>50 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
阴性	97 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
133 ug/ml	91 ug/ml	阴性	阴性



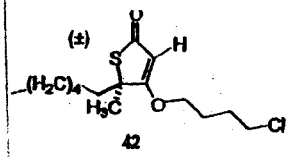
49

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	21.9 ± 14.4 ug/ml	8.9 ± 2.3 ug/ml	12.1 ± 1.5 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 3 只中的 3 只死亡(第 2 天); 30mg/kg: 5.9%(第 3 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
53 ug/ml	80 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
阴性	83 ug/ml	203 ug/ml	阴性



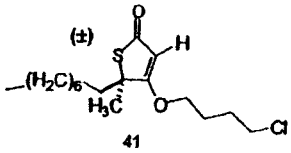
42

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	8.6 ug/ml	20.8 ± 0.9 ug/ml	16.3 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
164 ug/ml	50 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
117 ug/ml	165 ug/ml	阴性	阴性



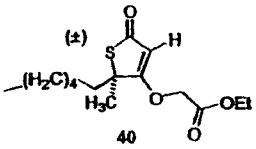
41

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	6.8 ug/ml	35.3 ± 2.2 ug/ml	10.3 ± 0.3 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
115 ug/ml	134 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
64 ug/ml	阴性	阴性	阴性



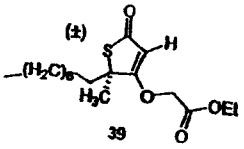
40

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	14.2 ± 0.2 ug/ml	39.6 ± 2.2 ug/ml	17.0 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
阴性	129 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
21.3 ug/ml	阴性	阴性	281 ug/ml



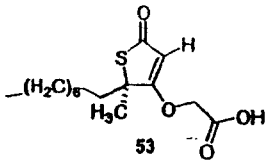
39

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	10.8 ± 5.8 ug/ml	35.3 ± 10.4 ug/ml	17.9 ± 5.1 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 1.8%和 3.6%(第 1 天); 30mg/kg:4.5%(第 1 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
阴性	83 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
86 ug/ml	阴性	阴性	阴性



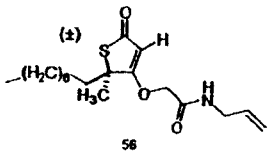
53

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	13.8 ± 1.1 ug/ml	50.3 ± 2.8 ug/ml	33.7 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
98 ug/ml	60 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
77 ug/ml	164 ug/ml	阴性	阴性



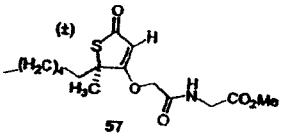
56

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	阴性	12.1 ± 0.6 ug/ml	10.4 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	30mg/kg: 1.8%(第 2 天); 15mg/kg: 0%(第 1 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
28 ug/ml	31 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



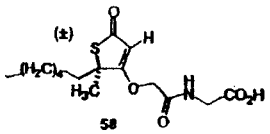
57

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	9.85 ug/ml	40.5 ± 5.1 ug/ml	32.5 ± 11.7 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
69ug/ml	111 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
阴性	阴性	156 ug/ml	阴性



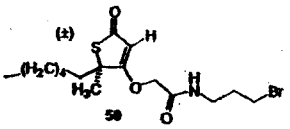
58

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	6.6 ug/ml	>80 ug/ml	>50 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 3.5%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
78 ug/ml	225 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
121 ug/ml	173 ug/ml	阴性	235 ug/ml



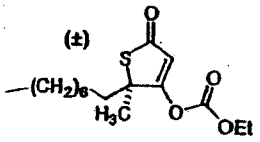
59

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	6.7 ug/ml	21.2 ± 1.1 ug/ml	12.6 ± 3.7 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
147 ug/ml	237 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
99 ug/ml	121 ug/ml	阴性	293 ug/ml



61

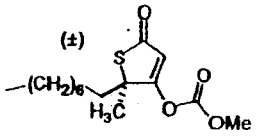
FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
3.0 ± 0.8	14.5 ± 6.9 ug/ml	15.1 ± 2.6 ug/ml	31.4 ± 5.7 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
对照的 150%	60 mg/kg: 6.9%和 5.7%(第 2 天); 60 mg/kg: 1.3%(第 4 天);

以 20 ug/ml(MCF7)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
45 ug/ml	69 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
97 ug/ml	62 ug/ml	阴性	阴性



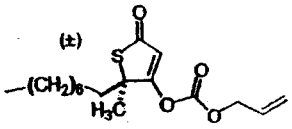
62

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
1.8 ug/ml	10.7 ug/ml	21.6 ± 0.2 ug/ml	41.1 ± 14.1 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 7.65%(第 1 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
64 ug/ml	41 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
73 ug/ml	65 ug/ml	296 ug/ml	阴性



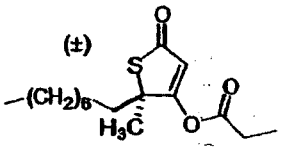
63

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
5.5 ug/ml	14.2 ug/ml	34.9 ± 10.0 ug/ml	35.8 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 6.2%(第 2 天); 30 mg/kg: 1%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
57ug/ml	28ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
79 ug/ml	75 ug/ml	82 ug/ml	87 ug/ml



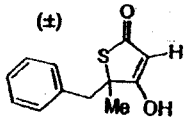
64

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	22.6 ug/ml	26.8 ± 0.6 ug/ml	38.6 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
88 ug/ml	62 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
102 ug/ml	147 ug/ml	阴性	阴性



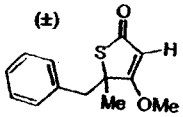
22

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	阴性	>80 ug/ml	>50 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 1.6%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
57 ug/ml	67 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
128 ug/ml	阴性	阴性	299 ug/ml



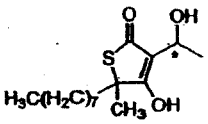
38

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	未测试	61.3 ± 3.9 ug/ml	20.9 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
83 ug/ml	129 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
170 ug/ml	189 ug/ml	阴性	阴性



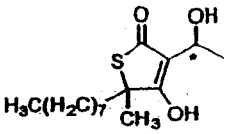
66

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
2.8 ug/ml	21.7 ug/ml	21.0 ± 2.9 ug/ml	23.2 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	30mg/kg: 0.2%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
53.0 ± 2.1 ug/ml	16.2 ± 3.8 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
77 ug/ml	25 ug/ml	阴性	249 ug/ml



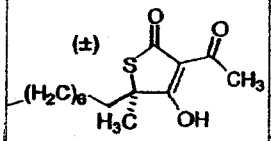
67

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
3.3 ug/ml	17.6 ug/ml	23.9 ± 2.9 ug/ml	19.5 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
53.1 ± 0.5 ug/ml	12.0 ± 0.5 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
66 ug/ml	21 ug/ml	阴性	阴性



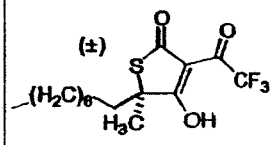
68

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	12.1 ± 0.1 ug/ml	12.5 ± 0.7 ug/ml	8.4 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 8.2%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
3.4 ug/ml	1.4 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
2.5 ug/ml	2.0 ug/ml	阴性	177 ug/ml



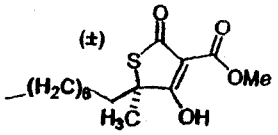
69

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
41.0	14.7 ug/ml	18.4 ± 2.7 ug/ml	45.3 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
54 ug/ml	65 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



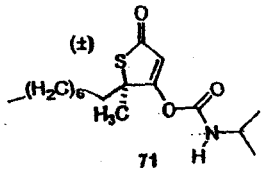
70

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
未测试	未测试	未测试	未测试

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
未测试	23 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



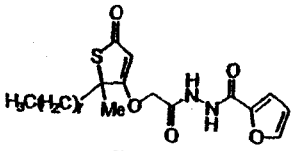
71

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
80.6 ug/ml	23.1 ± 13.2 ug/ml	45.7 ± 25.9 ug/ml	22.5 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	未测试

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
32 ug/ml	39 ug/ml	阴性	阴性

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
60 ug/ml	64 ug/ml	阴性	阴性



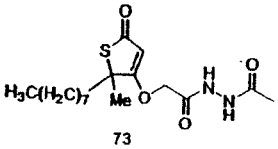
72

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	16.4 ug/ml	26.4 ± ug/ml(M)	26.3 ug/ml
		21.3 ug/ml(OV)	

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 6.3%(第 4 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



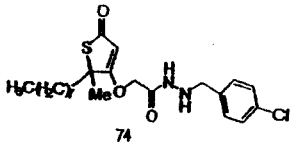
73

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
	11.5 ug/ml	25.34 ± ug/ml(M)	28.7 ug/ml
		16.0 ug/ml(OV)	

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 5.93%(第 4 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



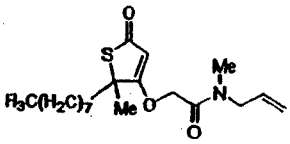
74

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	10.5 ± 2.6 ug/ml	6.7 ± ug/ml(M)	< 5 ug/ml
		8.8 ug/ml(OV)	

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60 mg/kg: 1.4%(第 2 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



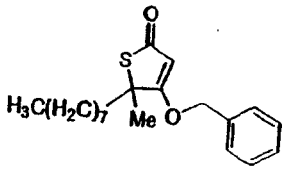
75

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	25.7 ug/ml	9.2 ± 2.2 ug/ml(M)	9.0 ug/ml

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 1.5%(第 3 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试



76

FAS（IC_{50}）	^{14}C（IC_{50}）	XTT（IC_{50}）	结晶紫(IC_{50})
阴性	阴性（刺激）	29.2 ± ug/ml(M)	9.5 ug/ml
		27.8 ug/ml(OV)	

CPTI 刺激	体重减少
未测试	60mg/kg: 5.2%(第 3 天)

SA/MH（MIC）	SA/Tsoy(MIC)	PSAE/MH(MIC)	PSAE/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试

EF/MH(MIC)	EF/Tsoy(MIC)	Ecoli/MH(MIC)	Ecoli/Tsoy(MIC)
未测试	未测试	未测试	未测试

图1

方案1，5-（R）-硫乳霉素的不对称合成

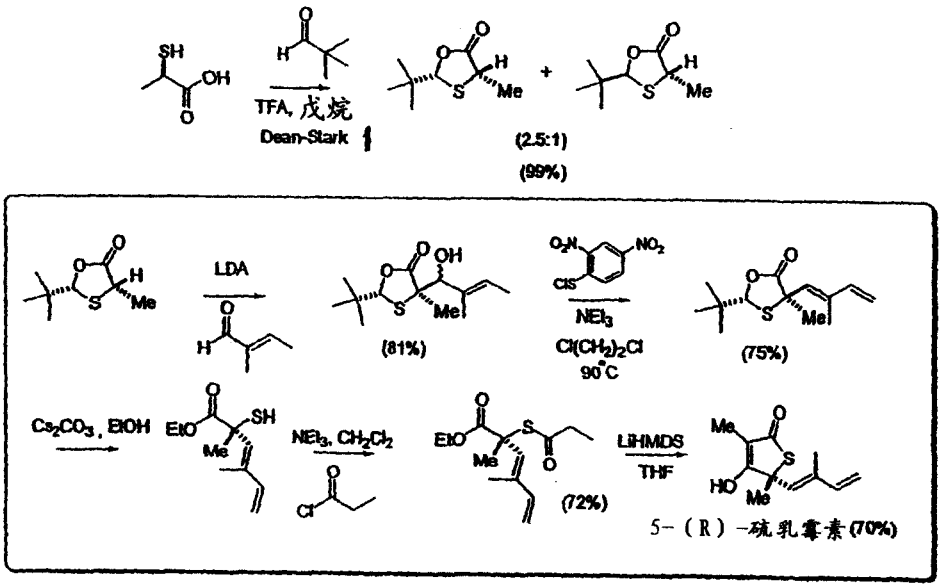


图2

方案2

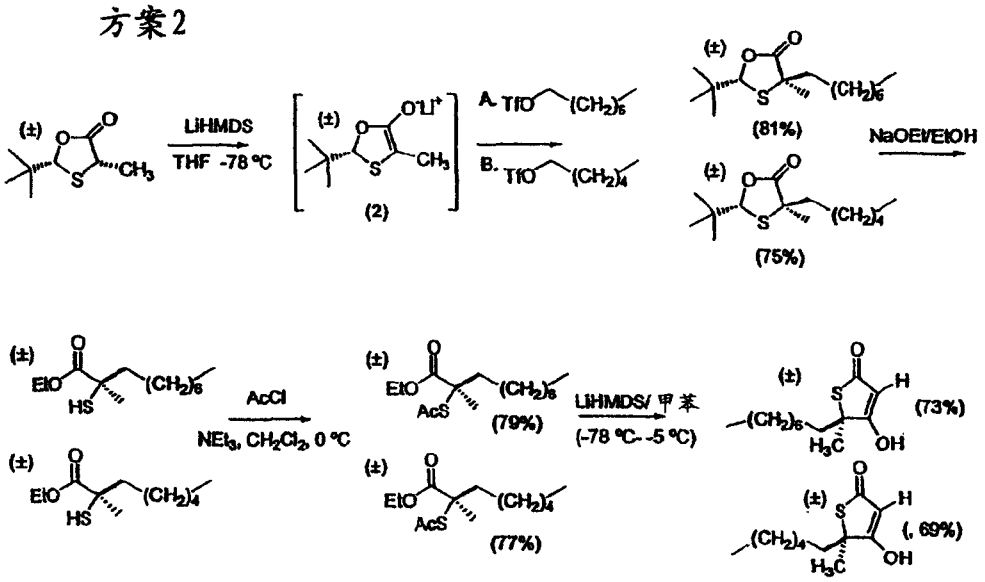

(±)
LiHMDS
THF -78 ℃
(2)
A. TfO (CH2)6
B. TfO (CH2)4
(81%)
(75%)
NaOEt/EtOH
AcCl
NEt3, CH2Cl2, 0 ℃
(79%)
(77%)
LiHMDS/ 甲苯
(-78 ℃- -5 ℃)
(73%)
(, 69%)

图3

方案3

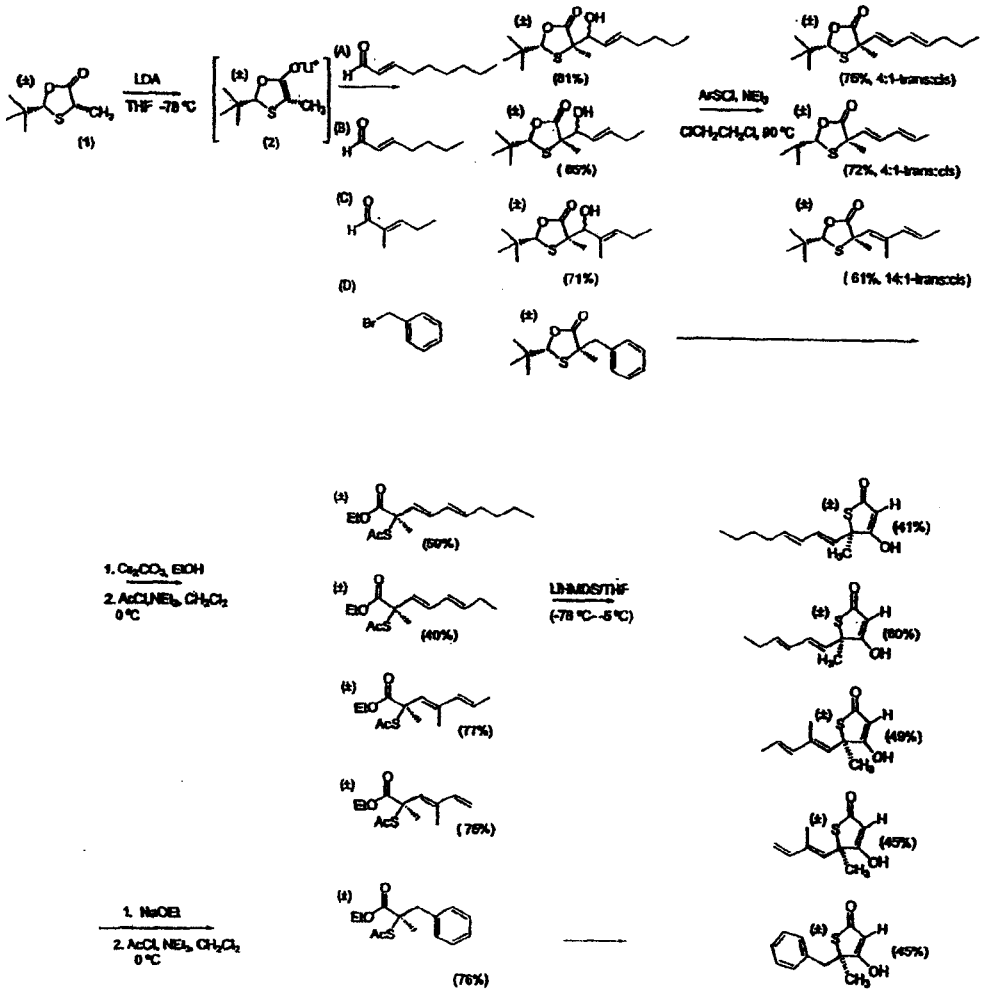

LDA
THF -78 °C
(1)
(2)
(A)
(B)
(C)
(D)
(81%)
(85%)
(71%)
ArSCl, NEt3
ClCH2CH2Cl, 80 °C
(76%, 4:1-trans:cis)
(72%, 4:1-trans:cis)
(61%, 14:1-trans:cis)
1. Cs2CO3, EtOH
2. AcCl, NEt3, CH2Cl2
0 °C
(50%)
(40%)
(77%)
(76%)
LiHMDS/THF
(-78 °C→-5 °C)
(41%)
(60%)
(49%)
(45%)
1. NaOEt
2. AcCl, NEt3, CH2Cl2
0 °C
(76%)
(45%)

图4

方案4

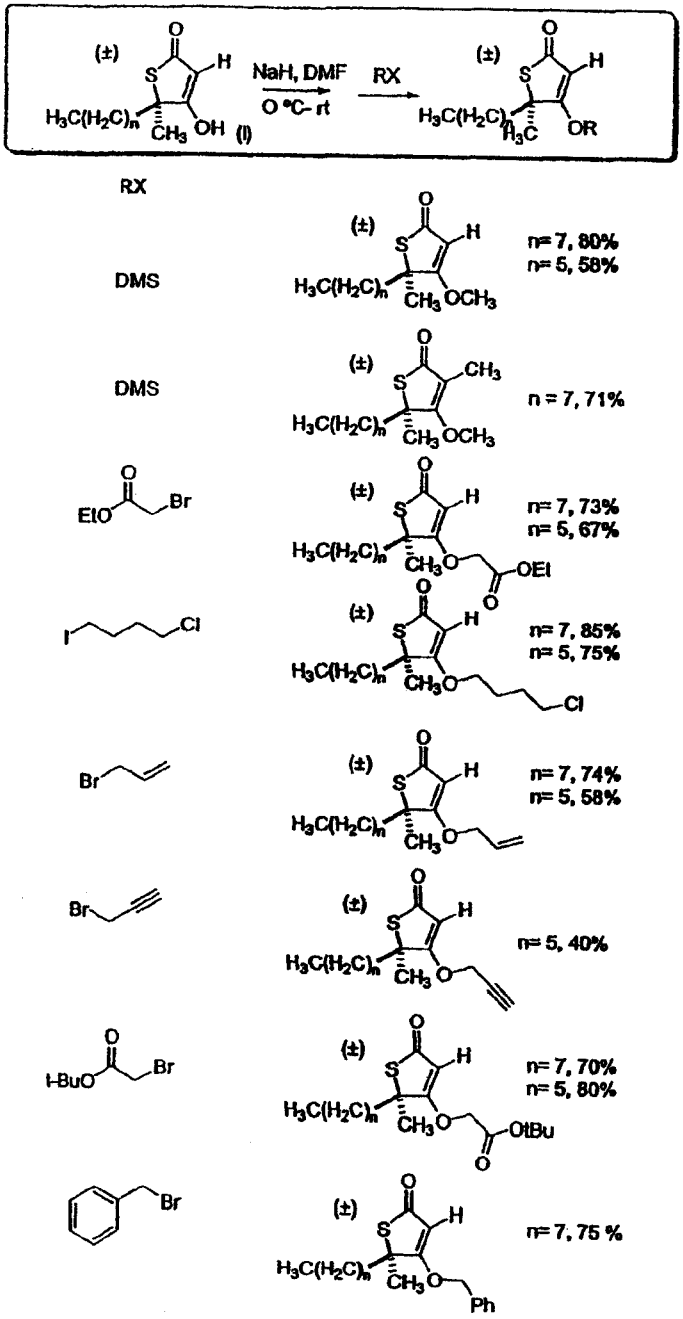

NaH, DMF
0 °C- rt
RX
RX
DMS
n=7, 80%
n=5, 58%
DMS
n = 7, 71%
n=7, 73%
n=5, 67%
n=7, 85%
n=5, 75%
n=7, 74%
n=5, 58%
n=5, 40%
n=7, 70%
n=5, 80%
n=7, 75 %

图5

方案5

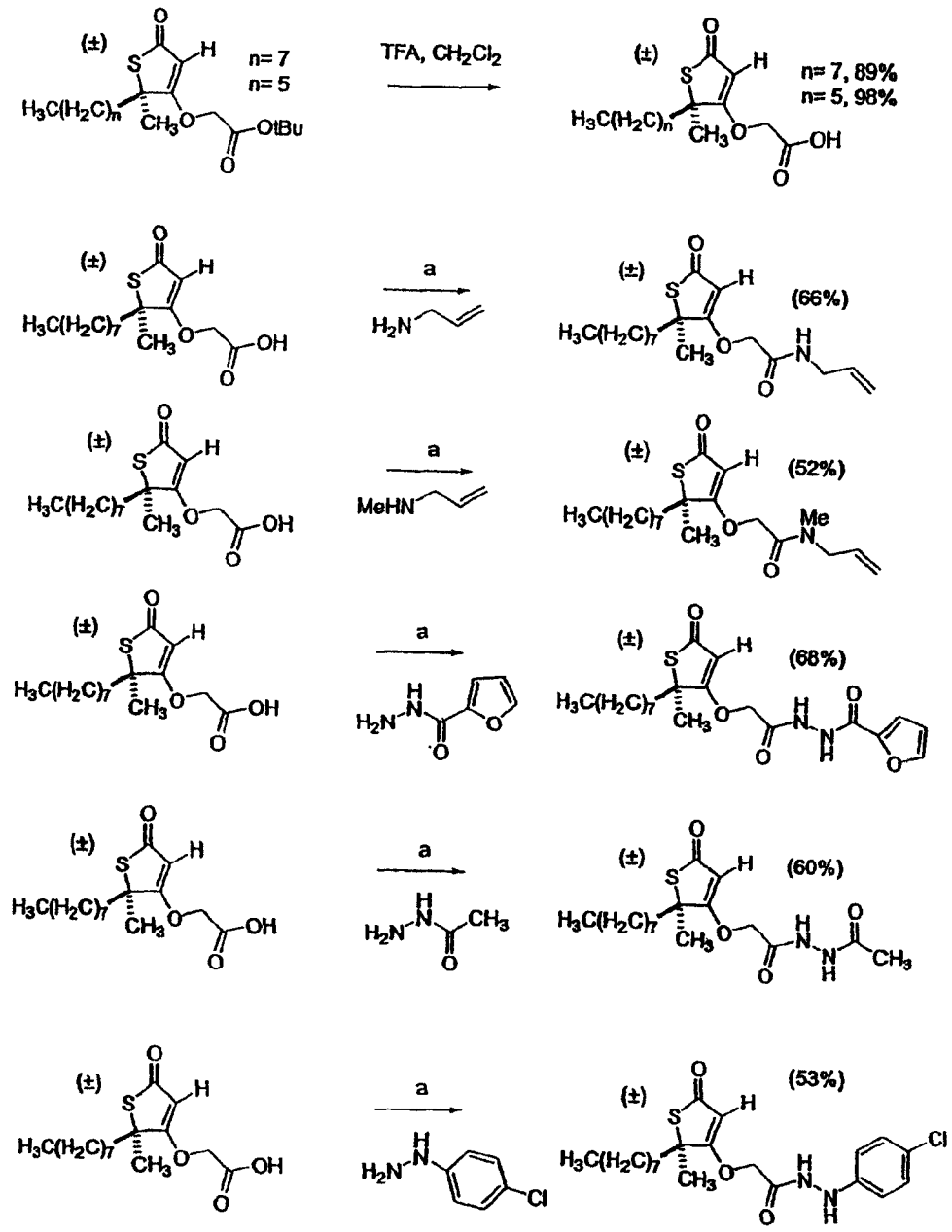

(±)
n=7
n=5
TFA, CH2Cl2
n=7, 89%
n=5, 98%
a
(66%)
(52%)
(68%)
(60%)
(53%)
a. EDC, DMAP, CH2Cl2, 0 °C-rt

图6

方案6

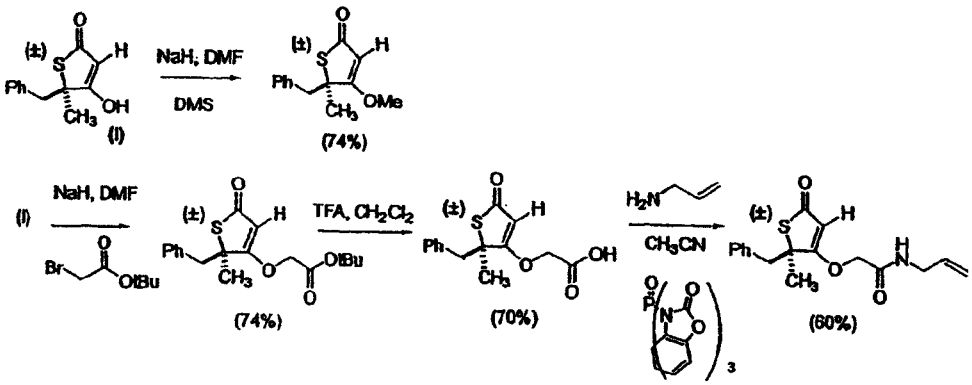


图7

方案7

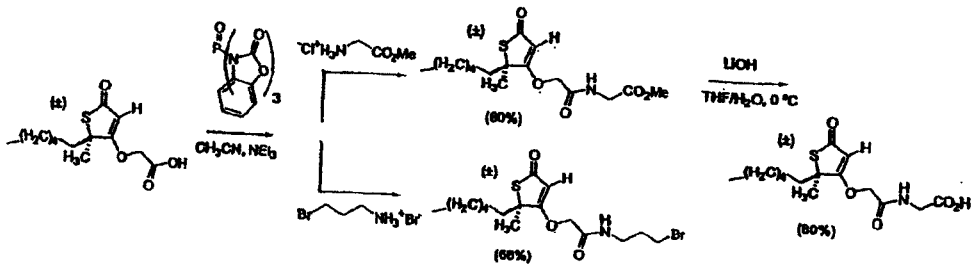


图8

方案8

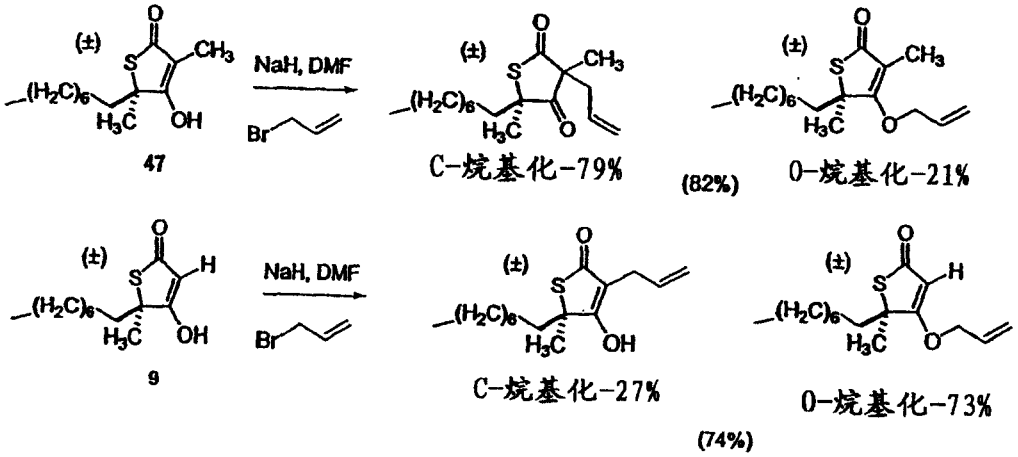


图9

方案9

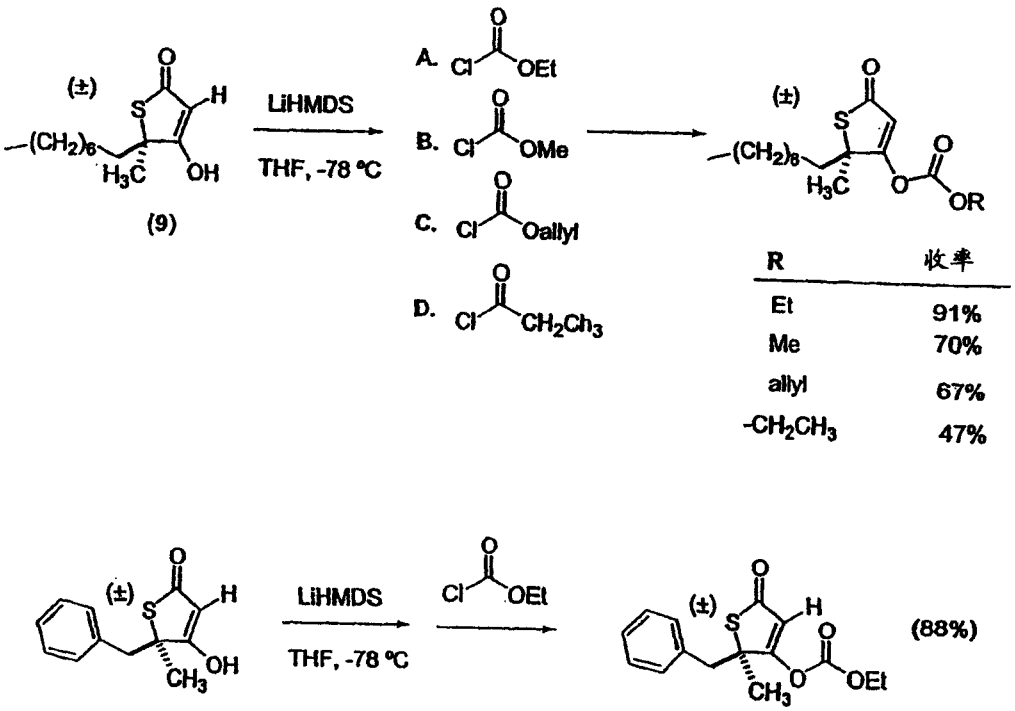

(±)
(9)
LiHMDS
THF, -78 °C
A.
B.
C.
D.
OEt
OMe
Oallyl
CH2Ch3
(±)
OR
R
收率
Et
91%
Me
70%
allyl
67%
-CH2CH3
47%
(±)
LiHMDS
THF, -78 °C
OEt
(88%)

图10

方案10

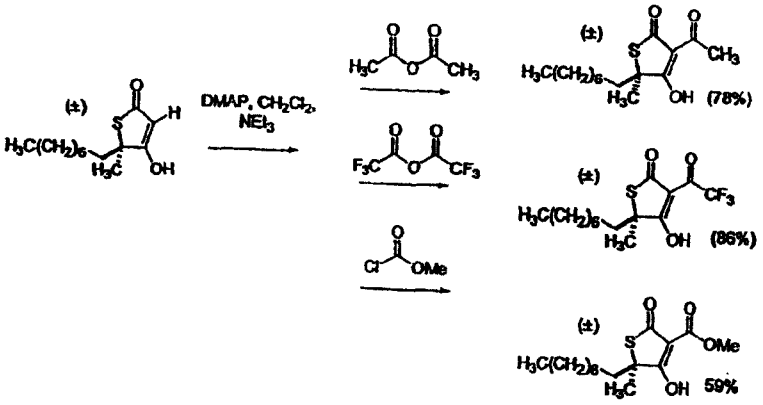
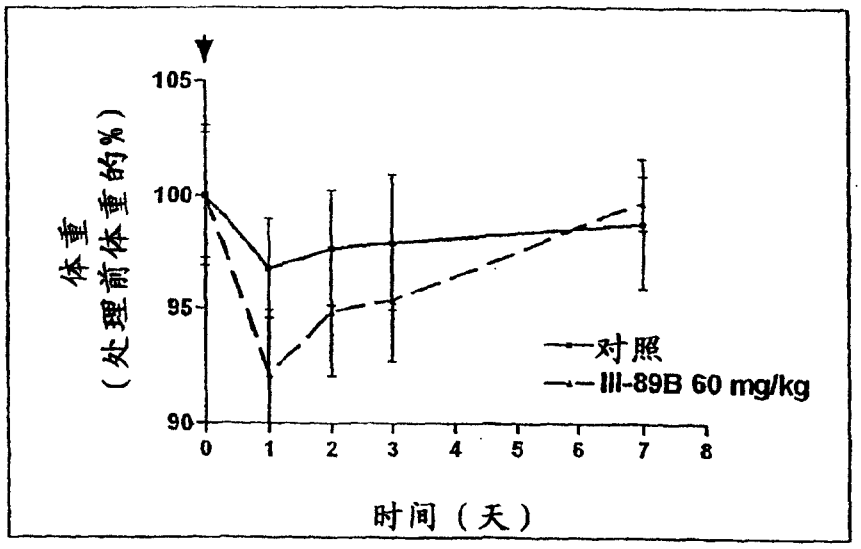


图11


105
100
95
90
体重
（处理前体重的%）
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间（天）
对照
III-89B 60 mg/kg

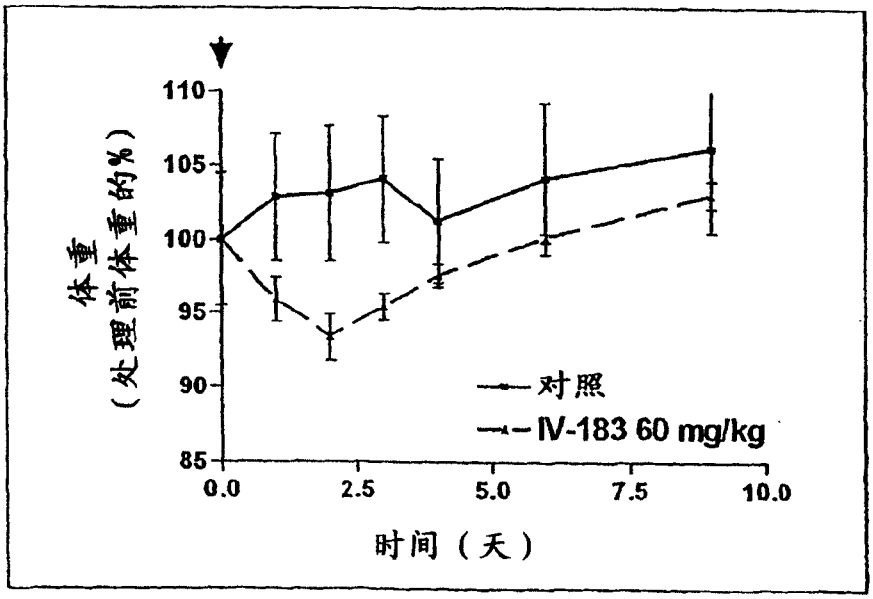
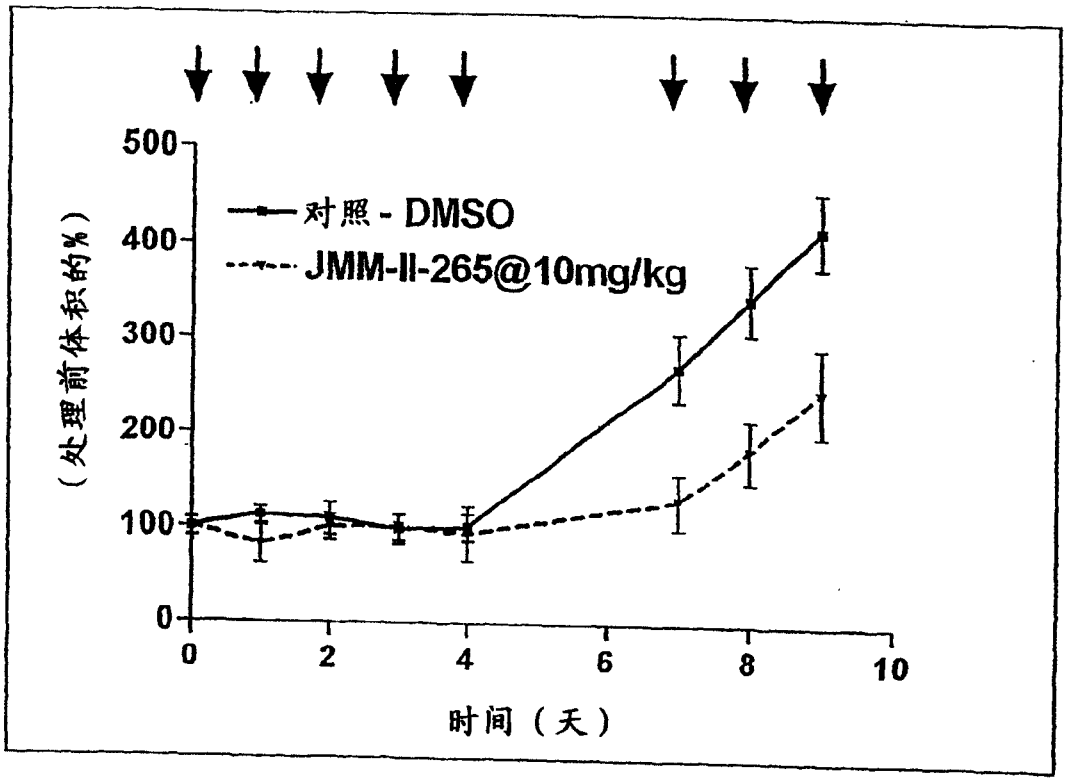

110
105
100
95
90
85
体重
（处理前体重的%）
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
时间（天）
对照
IV-183 60 mg/kg

图12


500
400
300
200
100
0
（处理前体积的%）
对照 - DMSO
JMM-II-265@10mg/kg
0
2
4
6
8
10
时间（天）