

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03116571.0

C07B 61/00 (2006.01)  
C07C 49/753 (2006.01)  
C07C 43/18 (2006.01)  
C07C 69/757 (2006.01)  
C07C 309/68 (2006.01)  
C07F 9/09 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1281561C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/122 (2006.01)  
A61K 31/13 (2006.01)  
A61K 31/16 (2006.01)  
A61K 31/255 (2006.01)  
A61K 31/215 (2006.01)  
A61K 31/661 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.4.23 [21] 申请号 03116571.0

[71] 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所  
地址 200032 上海市枫林路 354 号

[72] 发明人 田伟生 丁凯 吴秀静 陈玲  
审查员 杨永明

[74] 专利代理机构 上海开祺知识产权代理有限公司  
代理人 邬震中

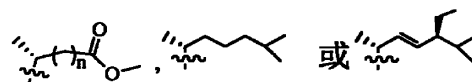
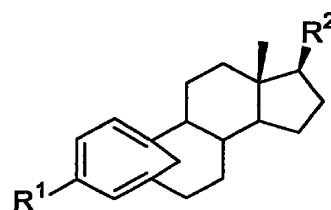
权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

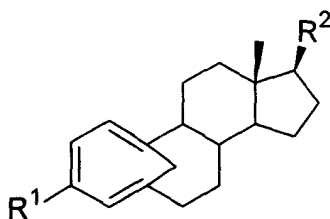
一种具有 1, 6 - 亚甲基 - [10] - 轮烯基本骨架的化合物及其用途

[57] 摘要

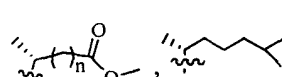
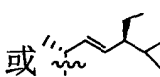
本发明涉及一种具有 1, 6 - 亚甲基 - [10] - 轮烯基本骨架的化合物。该化合物具有如下的结构式：其中  $R^1 = -OR'$ 、 $-OCOCH(OH)CH_3$  或  $-OCOCH_2CH_2COOH$ ； $R_2 = OR'$ 、 $-OCH_2OCH_3$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-OCOCH_3$ 、 $-OCOCH_2CH_3$ ，见右下式， $n = 0 - 2$ ， $R' = C1 - 10$  的烷基或环烷基、 $C1 - C10$  饱和的或不饱和的酰基、以及  $C2 - C10$  的烯基。此类化合物对肿瘤细胞具有抑制活性，可用于发展成为治疗肺癌、乳腺、癌肝或白血病的新抗肿瘤药物。



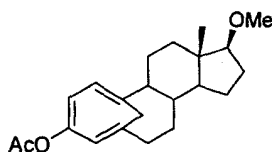
1. 一种具有 1, 6-亚甲基- [10]-轮烯基本骨架的化合物, 具有如下的结构式:



其中  $R^1 = -OR'$ 、 $-OCOCH(OH)CH_3$  或  $-OCOCH_2CH_2COOH$ ;  $R^2 = OR'$ 、 $-OCH_2OCH_3$ 、 $-CHO$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-OCOCH_3$ 、 $-OCOCH_2CH_3$ 、

 或 ,  $n=0-2$ ,  $R' = C1-10$  的烷基、 $C1-10$  饱和的或不饱和的酰基、以及  $C2-C10$  的烯基。

2. 如权利要求 1 所述的一种具有 1, 6-亚甲基- [10]-轮烯基本骨架的化合物, 其特征具有如下的结构式:



3. 如权利要求 1 所述的一种具有 1, 6-亚甲基- [10]-轮烯基本骨架的化合物的用途, 其特征是用于制备治疗肺癌、乳腺、癌肝或白血病的抗肿瘤药物。

## 一种具有 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯基本骨架的化合物及其用途

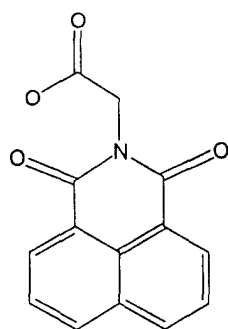
### 技术领域

本专利涉及一种具有 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯基本骨架的化合物及其用途。使用氟代磺酰氟诱发的碳正离子重排反应高效的合成了这类化合物。这类化合物显示出具有抗癌活性，是一种抗肿瘤的化合物。

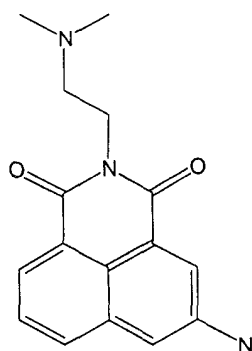
### 背景技术

为了发现和开发新药，具有特殊生物活性的、化学结构独特新颖的天然或非天然化合物的寻找一直是化学家、生物学家和药物制造商追逐的目标。为此，天然产物化学家孜孜不倦地、不断的变换手法从生物世界中寻觅具有特殊生物活性的、化学结构独特新颖天然化合物；药物化学家和合成化学家则依据人类已经获得的知识不知疲倦设计合成新分子。显而易见，发现化学结构独特新颖的化合物是寻找新药的基础。

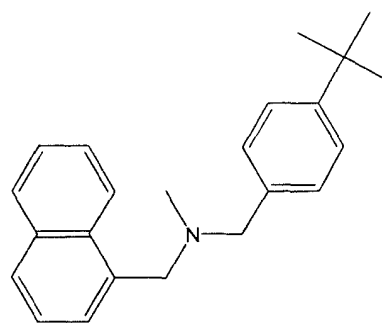
根据药物设计的一些基本原理，化学合成并考察一些结构独特新颖的分子的研究是寻找新药的重要途径之一。已知在许多生物活性分子含有萘的基本骨架，通过 MDL Comprehensive Medicinal Chemistry 数据库检索，具有萘骨架的药物就有 142 种。用途涉及酶抑制剂，抗肿瘤，抗真菌等等。



ALRESTATIN (酶抑制剂)



AMONAFIDE (抗肿瘤)



ALRESTATIN (抗真菌)

根据化学结构和物理化学性质上的相似性，1, 6-亚甲基-[10]-轮烯可以视为萘类化合物的对等体。但是通过文献检索获知：自 1964 年美国教授 Vogel 合成了这类分

子后仅仅考察了它们的理化性质，对其生物学性质研究近乎空白，对其类似物的研究工作更是微乎其微。在众多的天然产物中，目前已发现的具有 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯基本骨架的天然分子仅有 Spiniferin-1(参见 Tetra.Lett.1975(45), 3727; J.Amer.Chem.Soc. 1980(102), 4274)。为了了解具有 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯基本骨架的化合物的生物性质，我们已经合成了 Spiniferin-1 的二氢产物 (CN 02145067.6, *Chem. Commun.* 2003 (7) 838)，生物活性考察发现其具有一定的抗肿瘤活性 (CN 03115527.8)。鉴于天然的 Spiniferin-1 和其二氢产物化学性质的不稳定性，我们也设计合成了具有咪喃并 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯基本骨架的甾体分子 (CN 02145067.6)，后者同样显示出期望的抗肿瘤活性 (CN 03115525.1)。

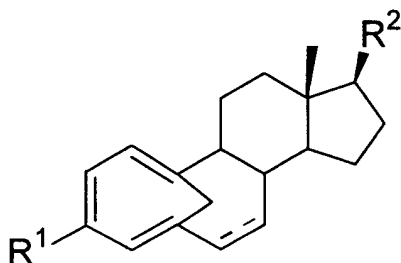
为了进一步探索具有 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯基本骨架的化合物的生物性质，我们设计了更易于合成的具有 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯基本骨架的分子，生物测试表明：它们比我们已经合成的咪喃并 1, 6-亚甲基-[10]-轮烯化合物具有更强的抗肿瘤活性。本发明专利涉及到这些新分子的设计合成、生物活性及潜在用途。

## 发明内容

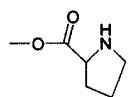
本发明目的是提供一类新型的具有多氢 1, 6-亚甲基--[10]-轮烯基本骨架的抗肿瘤化合物。

本发明的另一目的是提供一种上述抗肿瘤化合物的用途。

本发明的一类具有多氢 1, 6-亚甲基--[10]-轮烯基本骨架的化合物具有如下的结构式：

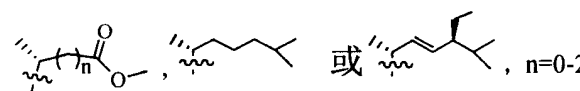


其中 --- 表示为单键或双键、R<sup>1</sup>= -OR'、-OCOCH(OH)CH<sub>3</sub>、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、



、-OCOCH(NH<sub>2</sub>)R<sup>3</sup> 或 OCOC(OH)CH(NHCOR<sup>4</sup>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup>=OR'、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、

=O、-CHO、-COCH<sub>3</sub>、-COOH、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCOCH<sub>3</sub>、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

 , n=0-2, R' = C1-10 的烷基或环烷基、C1-C10 饱和的或不饱和的酰基、以及 C2-C10 的烯基; R<sup>3</sup>=-H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CHCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; R<sup>4</sup>=-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、C1-C5 的烷基、-C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>、或 -CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>，其中 == 为单键和 R<sup>2</sup>=O 时，R<sup>1</sup>≠-OCH<sub>3</sub>、-OCOCH<sub>3</sub>、-OCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。

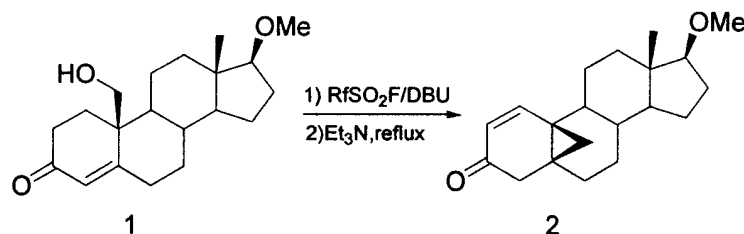
本发明的这类化合物的合成方法，使用氟代磺酰氟诱导的碳正离子重排反应高效地合成了这类化合物(参见 CN 97106576.4)。

本发明的化合物对肿瘤细胞具有抑制活性，有可能被发展成为一类新抗肿瘤的藥物。

### 具体实施方式

通过下述实施例将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

#### 实施例 1 化合物 2 的合成



取 320mg(1mmol)化合物 1，溶于 15mL 无水 THF 中，冰水浴冷却下加入 0.22mL(1.5mmol) 1,5-二氮二环[5.4.0]十一-5-烯 (1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene)，30min 后，加入 0.22mL(1.5mmol) HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F，继续 0℃ 搅拌反应。30min 后，TLC (P/E=1:1) 显示原料点消失。将反应液过一粗硅胶柱，THF(15mL)洗涤，合并洗脱液，加入 0.74mL(5mmol) 三乙胺，油浴回流反应。2 小时后停止反应。旋干，柱层析得化合物 2 254mg，收率：80%。

化合物 2: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (300.44)

IR(KBr):  $\nu$  2927,2872,1669, cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,300MHz):  $\delta$  0.32(1H, d, J=5Hz, 9-H), 2.48(1H, d, J=18Hz, cp-H),

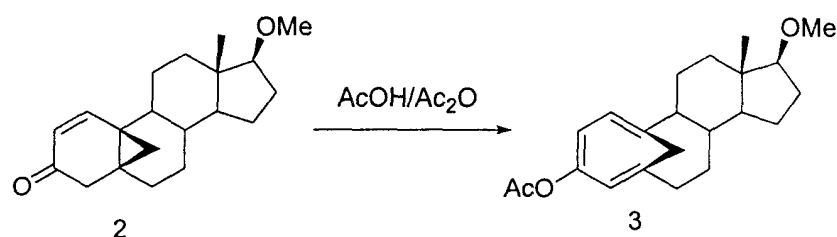
2.85(1H, d,  $J=18\text{Hz}$ , cp-H), 3.27(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ , 17-H), 3.36(3H, s, 17-OMe),  
5.76(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ , 1-H), 7.32(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ , 2-H)。

EIMS:m/e 300 (M).

元素分析: 计算值: C: 79.96%,H: 9.39%

实测值: C: 79.42%,H: 9.16%

### 实施例 2 化合物 3 的合成



取 100mg(0.33mmol)化合物 2 溶于 2.1mL 乙酸中, 加入 0.42mL 乙酐, 加入 125mg(0.66mmol)对甲苯磺酸, 室温搅拌反应。1 小时后, 向反应液中加入 5mL 冰水, 搅拌, 有浅黄色固体析出, 抽滤, 水洗滤饼, 滤液二氯甲烷提取, 提取液分别用水, 饱和 NaHCO<sub>3</sub>, 水洗涤; 滤饼用二氯甲烷溶解, 水洗 2 次。合并提取液和溶解液, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析得化合物 3 96mg, 收率: 85%。

化合物 3: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (342.48)

IR(KBr):  $\nu$ 2933,1747,1601cm<sup>-1</sup>

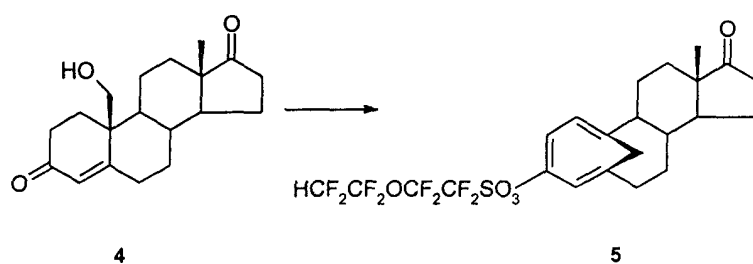
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,300MHz):  $\delta$  0.40(1H, m, 9-H), 0.91(3H, s, 18-Me), 2.20(3H, s, MeCO-),  
2.28~2.31(2H, m, cp-H), 3.26(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ , 17-H), 3.35(3H, s, 17-OMe),  
5.78(1H, s, 4-H), 5.96(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ , 1-H), 6.38(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ , 2-H)。

EIMS:m/e 342 (M),300 (M-Ac)

元素分析: 计算值: C: 77.16%,H: 8.83%

实测值:C: 76.69%,H: 9.05%

### 实施例 3 化合物 5 的合成



将 0.5 mmol 底物 4 溶于 10ml 无水四氢呋喃。冰水浴下滴加 1.5 eq. 的 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene 及 1.5 eq. 的  $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 。加毕，反应 30 分钟。将反应液经一短粗硅胶柱滤过，等体积的溶剂淋洗。合并洗液滤液。

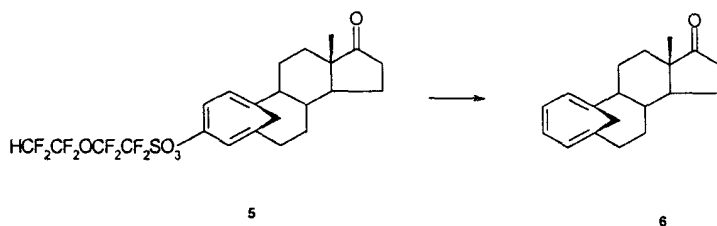
向其中加入 5 eq. 的三乙胺，加热至回流，反应至 TLC 检测原料点消失为止。减压蒸去溶剂及三乙胺。残留物经柱层析分离得中间体。

加入 4.0 eq. 的 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene 及 4.0 eq. 的  $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{SO}_2\text{F}$ ，将反应液经一短粗硅胶柱滤过。溶剂淋洗。合并洗液滤液。减压蒸去溶剂。残留物经柱层析分离得产物 5。

化合物 5  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$  (326.44)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.70 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, 1-H), 6.07 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz, 2-H), 6.07 (1H, s, 4-H), 5.87 (1H, tt,  $J = 52.6$  Hz and 3.0 Hz,  $\text{HCF}_2\text{CF}_2$ ), 3.41 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, 19-Ha), 1.03 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.88 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, 19-Hb)

#### 实施例 4 化合物 6 的合成

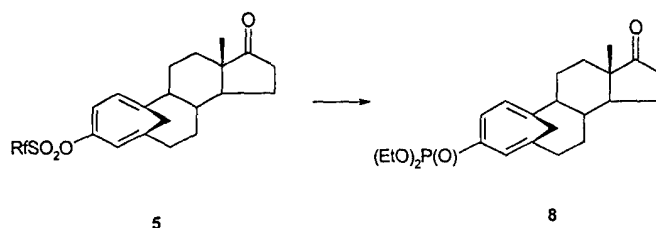


在干燥的 25 ml 蛋形瓶中加入 200 mg (0.35 mmol) 化合物 5，2 ml 无水二甲基甲酰胺使之溶解。再加入 16 mg (0.04 eq.) 四三苯基磷钨、140  $\mu\text{l}$  三乙胺及 33  $\mu\text{l}$  无水甲酸。搅拌，加热升温至 60  $^\circ\text{C}$ ，反应 1 小时。将反应液冷却至室温，倒入水中，加入 1 ml 2 N 稀盐酸，乙醚提取。合并有机相，水洗，饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，残留物经柱层析分离，得 86 mg (91%) 白色固体 6。

化合物 6  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$  (268.40)



### 实施例6 化合物8的合成



在干燥的 25 ml 三颈瓶中加入 290 mg (0.51 mmol) 化合物 **5**, 2 ml 无水二甲基甲酰胺使之溶解。再加入 23 mg (0.04 eq.) 四三苯基磷钯, 340  $\mu$ l 三乙胺及 90  $\mu$ l (1.5 eq.) 亚磷酸二乙酯。氮气保护下升温至 60  $^{\circ}$ C, 反应 30 小时。将反应液冷却至室温, 倒入 2 N 的稀盐酸中, 乙醚提取。合并有机相, 水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 残留物经柱层析分离, 得 173 mg (89%, 扣除未反应的原料) 化合物 **8**。

化合物 **8** C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>P (404.48)

IR (film):  $\nu$  1739 (酮 C=O), 1583 (C=C), 1242 cm<sup>-1</sup> (P=O)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42 (1H, dd,  $J_{HH} = 5.9$  Hz and  $J_{HP} = 20.4$  Hz, 2-H), 6.28 (1H, d,  $J_{HP} = 7.4$  Hz, 4-H), 6.09 (1H, d,  $J_{HH} = 5.1$  Hz, 1-H), 4.19-4.01 (4H, m, 2xOCH<sub>2</sub>), 3.34 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, 19-Ha), 1.33 (6H, m, 2xOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.03 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.63 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz, 19-Hb), 0.50 (1H, m, 6-H).

EIMS: m/e 404 (M), 277 (100%)

### 实施例7 化合物3的生理活性

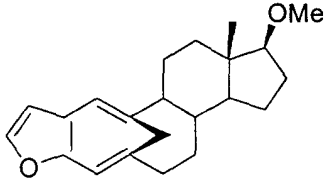
生理活性的测试结果如表 1 所示

表 1

结构式	浓度 (mmol/ml)	对肿瘤细胞生长的抑制率 %				
		细胞株	3 $\times$ 10 <sup>-3</sup>	7 $\times$ 10 <sup>-4</sup>	2 $\times$ 10 <sup>-4</sup>	5 $\times$ 10 <sup>-5</sup>
	MCF-7 人乳腺癌	83.7	95.9	95.0	96.7	95.0
	BEL-7402 人肝癌	92.5	97.5	96.5	95.0	93.5
	A-549 人肺癌	92.4	96.2	95.6	95.9	59.1
	P388 小鼠白血病	93.8	93.3	94.5	93.0	36.8

与专利化合物 (CN 03115527.8) 活性对照如表二所示

表 2

结构式	浓度 (mmol/ml)	对肿瘤细胞生长的抑制率 %				
		细胞株	$3 \times 10^{-3}$	$7 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$	$5 \times 10^{-5}$
	A-549 人肺癌	89.9	94.2	96.2	78.9	55.5
	MCF-7 人乳腺癌	87.0	94.9	89.0	76.2	24.2
	BEL-7402 人肝癌	89.1	97.6	87.8	65.9	13.9
	P388 小鼠白血病	89.1	96.8	97.6	64.3	14.4

测试方法如表 2 所示:

表 2

细胞株: <b>A-549 人肺癌</b>  筛选方法: 磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B,SRB)蛋白染色法  作用时间: 72h	细胞株: <b>MCF-7 人乳腺癌</b>  筛选方法: 磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B,SRB)蛋白染色法  作用时间: 72h
细胞株: <b>BEL-7402 人肝癌</b>  筛选方法: 磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B,SRB)蛋白染色法  作用时间: 72h	细胞株: <b>P388 小鼠白血病</b>  筛选方法: 四氮唑盐 (microculture tetrazolium, MTT)还原法  作用时间: 48h