

环巴胺类似物的合成及体外抗肿瘤细胞活性研究

郑晓红, 管童伟, 韩旭然, 王世盛*, 赵伟杰

大连理工大学制药科学与技术学院, 大连 116023

摘要: 环巴胺是一种选择性抑制 Hedgehog 信号通路的甾体生物碱, 具有显著的抗肿瘤活性。为研究环巴胺类似物抗肿瘤作用的构效关系, 本文以介芬胺为原料, 采用选择性还原、甲基化及氧化反应合成了环巴胺及 8 个类似物, 其中化合物 **4**、**9**、**10** 的结构未见文献报道。运用 MS、NMR 对产物进行了结构表征, 以 MTT 法研究产物对人胰腺癌 Aspc-1 和人胃癌 SGC-7901 细胞体外增殖的抑制作用, 结果化合物 **5** 对两种细胞均有抑制作用, 但活性略低于环巴胺。

关键词: 介芬胺; 环巴胺; Hedgehog 信号通路; 抗肿瘤

中图分类号: R931.6

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.05.027

Synthesis and Antitumor Activity of Cyclopamine Analogues

ZHENG Xiao-hong, GUAN Tong-wei, HAN Xu-ran, WANG Shi-sheng*, ZHAO Wei-jie

Dalian University of Technology, College of pharmaceutical science and technology, Dalian 116023, China

Abstract: Cyclopamine is a steroid alkaloid with Hedgehog signal pathway inhibitory activity and exhibits significant antitumor activity. In this study, cyclopamine analogues were synthesized by reduction, oxidation and methylation from an available alkaloid, jervine. The structures of the yielded compounds were determined by MS, 1D and 2D NMR. Structures of compounds **4**, **9** and **10** have not been reported previously. The antitumor activities of the 10 synthesized compounds against Aspc-1 and SGC-7901 cancer cells were evaluated by MTT method.

Key words: jervine; reduction; Aspc-1; SGC-7901; MTT method

Hedgehog (Hh) 信号通路的紊乱及其信号相关成分的突变可导致多种肿瘤的发生及发展^[1]。近年来, Hh 信号通路抑制剂在国内外引起了广泛的关注及研究, 有望成为肿瘤治疗的新靶点。

环巴胺 (Cyclopamine, **2**) 作为特异性 Hh 通路抑制剂, 对包括基底细胞瘤、神经胶质瘤、小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤均有显著的抑制活性^[2-4]。然而, 环巴胺的水溶性和稳定性都很差, 在植物中的含量极低, 严重限制了临床应用。目前, 针对环巴胺类似物的研究大多集中于对 D 环进行扩环的结构修饰, 其中 IPI-926 显示了较好的稳定性与药代动力学性质^[5,6], 目前已进入 II 期临床实验阶段。但以环巴胺为原料的半合成仍然受原料来源困难、价格昂贵的限制, 临床应用仍有一定困难。

介芬胺 (Jervine, **1**) 为环巴胺的 11-氧代衍生物, 在藜芦中含量较高。两者虽然结构相似, 但介芬胺的抗肿瘤活性明显弱于环巴胺。为研究环巴胺类甾

体生物碱抗肿瘤作用的构效关系, 本文以来源较为丰富的介芬胺为原料进行结构修饰, 合成环巴胺类似物并进行体外抗肿瘤活性研究。由于 11 位羰基对该类生物碱的抗肿瘤活性有显著影响, 本文首先采用不同的还原剂对介芬胺的 α 、 β -不饱和酮进行了选择性还原^[7,8], 得到环巴胺等 3 种还原产物; 其次, 采用氧化及甲基化反应对 3 位羟基和哌啶环的胺基进行修饰, 合成了 6 种衍生物。运用 MTT 法研究了介芬胺及其衍生物对人胰腺癌 Aspc-1 和人胃癌 SGC-7901 细胞体外增殖的影响。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

介芬胺 (纯度 > 98%, 由本实验室从藜芦中提取); Aspc-1 人胰腺癌细胞和 SGC-7901 人胃癌细胞 (由大连医科大学药学院提供, 由我室传代保存); DMEM 培养液 (Gibco 产品); 四甲基唑氮蓝 (Sigma 公司产品); 二氧化碳培养箱 (Hera Cell 150); 酶标仪 (Synergy H₁); 倒置显微镜 (Olympus 1X71); 核磁共振波谱仪 (AVANCE II 400)。

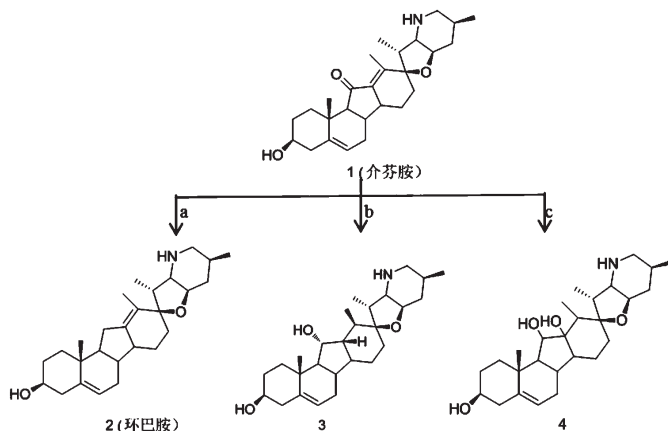


图1 介芬胺的选择性还原

Fig. 1 The selective reduction of jervine

反应条件及试剂(反应时间,收率):(a)一缩二乙二醇,水合肼,200 ℃(4 h,40%);(b)NaBH₄,CH₃OH,二氧六环,80 ℃(48 h,67%);(c)Li-AlH₄,THF,0 ℃(12 h,35%)

1.2 介芬胺 α,β -不饱和酮的选择性还原

化合物 **2** 称取 40 mg 介芬胺于 25 mL 三口瓶中,加入 5 mL 一缩二乙二醇,80% 水合肼 600 μ L,120 mg NaOH,油浴加热至 160 ℃,回流 4 h,减压蒸馏除尽水分和残余的水合肼。600 W,200 ℃下,微波反应 4 h。薄层检测反应终止后,自然冷却至室温。后处理:加入 5 mL 水,氯仿萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸馏回收溶剂得粗产品。硅胶柱色谱分离,洗脱剂比例为氯仿:石油醚:三乙胺 = 1:7:0.1,得固体 15 mg。白色无定型粉末,Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 410 [M + H]⁺,分子式为 C₂₇H₄₁NO₂。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-21), 0.97 (3H, d, J = 1.7 Hz, H-27), 1.09 (3H, s, H-19), 1.64 (3H, s, H-18), 2.66 (1H, t, J = 9.6 Hz, H-22), 3.05 (2H, dd, J = 10.1, 5.5 Hz, H-26), 3.41 (1H, m, H-3), 3.55 (1H, td, J = 24.7, 5.7 Hz, H-23), 5.38 (1H, t, J = 2.6 Hz, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 36.3 (C-1), 30.6 (C-2), 71.1 (C-3), 39.2 (C-4), 143.1 (C-5), 121.2 (C-6), 28.4 (C-7), 41.1 (C-8), 48.6 (C-9), 31.3 (C-10), 30.4 (C-11), 125.9 (C-12), 141.7 (C-13), 42.0 (C-14), 24.1 (C-15), 27.4 (C-16), 85.9 (C-17), 11.8 (C-18), 17.6 (C-19), 38.3 (C-20), 9.5 (C-21), 65.5 (C-22), 74.5 (C-23), 38.0 (C-24), 30.6 (C-25), 52.0 (C-26), 17.5 (C-27)。与文献^[9]数据对照,确定化合物 **2** 为环巴胺。

化合物 **3** 室温下,将 20 mg 介芬胺溶于 2 mL 二

氧六环中,缓慢滴加 2 mL 甲醇,搅拌至介芬胺完全溶解。加入 NaBH₄ 40 mg,反应 48 h。薄层检测反应终止后,自然冷却至室温。后处理:丙酮淬灭反应,抽滤除去不溶物。减压回收溶剂后,加水、氯仿振荡。氯仿萃取多次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压回收溶剂得白色固体残渣。乙酸乙酯:石油醚:三乙胺 = 1:2:0.1 为展开剂,薄层制备板分离,得白色固体 13.5 mg。白色无定型粉末,Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 430 [M + H]⁺,分子式为 C₂₇H₄₃NO₃。核磁数据见表 2。

化合物 **4** 称取 15 mg 的介芬胺,溶于 5 mL THF 中,冰浴下加入 40 mg LiAlH₄,N₂ 保护下反应,薄层检测反应终止后,停止反应。后处理:加饱和 NH₄Cl 溶液淬灭反应,乙酸乙酯萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,减压回收溶剂得白色固体残渣。二氯甲烷:石油醚:三乙胺 = 9:1:0.1 制备板分离,得白色固体 5.5 mg。白色无定型粉末,Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 446 [M + H]⁺,分子式为 C₂₇H₄₃NO₄。核磁数据见表 2。

1.3 介芬胺的氧化及甲基化

化合物 **5** 称取 40 mg 介芬胺溶于 10 mL 甲苯中,加入环己酮 0.1 mL 和异丙醇铝 40 mg,110 ℃下回流反应 4 h,薄层检测反应终止后,反应液冷却至室温。后处理:减压蒸馏蒸除甲苯,加入少许二氯甲烷溶解,制备板分离(展开剂为二氯甲烷:石油醚:三乙胺 = 1:2:0.1),得固体 32 mg。白色粉末,Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 424 [M + H]⁺,分

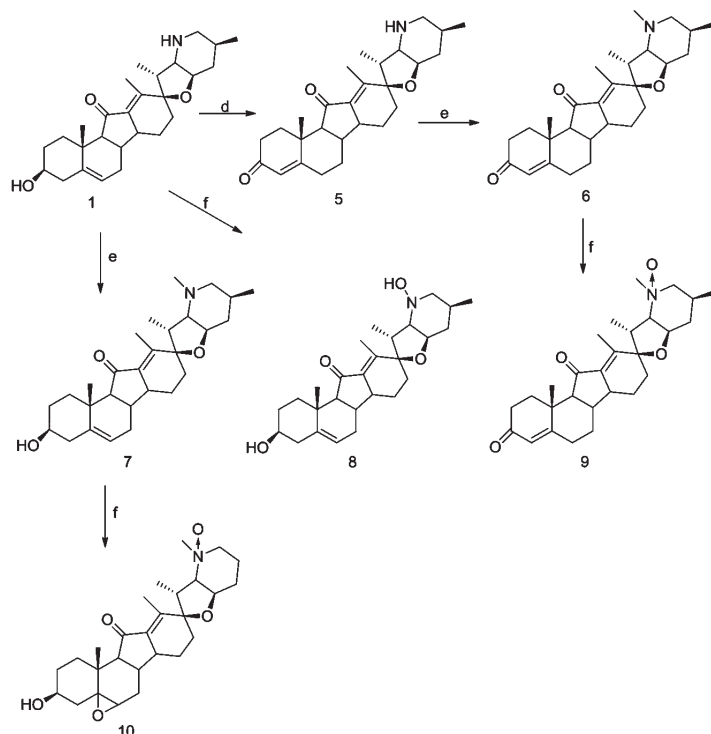


图2 介芬胺的氧化及甲基化反应

Fig. 2 The oxidation and methylation of Jervine

条件及试剂(反应时间,收率):(d) 异丙醇铝,环己酮,110 °C (48 h,80%) (e) CH_3I , K_2CO_3 , 0 °C (24 h,92%) (f) mCPBA, CH_2Cl_2 , 25 °C (24 h,30%)

子式为 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_3$ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, s, H-5), 3.33 (1H, td, $J = 10.6, 3.9$ Hz, H-23), 3.10 (1H, dd, $J = 12.5, 3.8$ Hz, H-26a), 2.73 (1H, t, $J = 9.3$ Hz, H-22), 2.15 (3H, s, H-18), 1.17 (3H, s, H-19), 0.98 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, H-21), 0.96 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, H-27)。

化合物 6 称取 40 mg 4-烯-3-酮介芬胺(5) 溶于 5 mL 乙醇中,加入 K_2CO_3 70 mg,冰浴下,加入 CH_3I 0.25 mL。TLC 检测反应终止,停止反应。后处理:减压蒸馏蒸除溶剂,加水和氯仿萃取,氯仿层无水硫酸钠干燥,过滤,减压回收溶剂。制备板分离(乙酸乙酯:石油醚:三乙胺 = 1:1:0.1),得固体 38 mg 白色固体。Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 438 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, s, H-5), 3.33 (1H, td, $J = 10.6, 3.9$ Hz, H-23), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.97 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-27), 1.16 (3H, s, H-19), 2.22 (3H, s, H-18), 2.26 (3H, s, N- CH_3)。

化合物 7 制备方法同化合物 6。白色固体,Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 440 $[\text{M} +$

$\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_3$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 5.42 (1H, s, H-5), 3.41 (1H, m, H-3), 3.52 (1H, td, $J = 10.6, 3.9$ Hz, H-23), 2.87 (1H, $J = 12.5, 3.8$ Hz, H-26a), 2.28 (3H, s, N- CH_3), 2.18 (3H, s, H-18), 0.99 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-27), 1.05 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 1.02 (3H, s, H-19)。

化合物 8 称取 40 mg 介芬胺溶于 4 mL 二氯甲烷中,称取 32.4 mg mCPBA 溶于二氯甲烷中,滴加至反应液中,28 °C 下反应 24 h。TLC 检测反应终止后,停止反应。后处理:加饱和 NaHCO_3 溶液 5 mL,剧烈搅拌 15 min,二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,减压回收溶剂。制备板分离(二氯甲烷:石油醚:三乙胺 = 2:1:0.5),得 12 mg 白色固体,Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 442 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 5.41 (1H, s, H-5), 3.48 (1H, m, H-3), 3.38 (1H, m, H-3), 3.28 (1H, dd, $J = 12.5, 3.8$ Hz, H-26a), 2.17 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 1.12 (3H, d, H-21), 1.02 (3H, d, H-27)。

化合物 9 制备方法同化合物 8。白色粉末,Dra-

gendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 454 [M + H]⁺, 分子式为 C₂₈H₃₉NO₄, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.76 (1H, s, H-5), 4.32 (1H, td, J = 10.6, 3.9 Hz, H-23), 3.44 (1H, J = 12.5, 3.8 Hz, H-26a), 2.95 (1H, t, J = 9.3 Hz, H-22), 3.35 (3H, s, N-CH₃), 2.13 (3H, s, H-18), 1.40 (3H, d, H-21), 1.16 (3H, s, H-19), 1.04 (3H, d, H-27); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 204.3 (C-11), 199.4 (C-3), 168.1 (C-5), 144.9 (C-13), 137.4 (C-12), 125.7 (C-4), 85.2 (C-17), 77.5 (C-26), 77.2 (C-23), 70.7 (C-22), 64.3 (C-9), 57.2 (N-CH₃), 43.7 (C-14), 41.4 (C-8), 39.1 (C-24), 38.4 (C-1), 37.6 (C-10), 35.2 (C-2), 33.6 (C-6), 32.7 (C-20), 30.9 (C-16), 29.8 (C-7), 25.3 (C-15), 23.8 (C-25), 17.9 (C-27), 16.9 (C-19), 12.7 (C-18), 12.2 (C-21)。

化合物 10 制备方法同化合物 8。白色粉末, Dragendorff 试剂显橘红色。ESI-MS: m/z 472 [M + H]⁺, 分子式为 C₂₈H₄₁NO₅, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 4.11 (1H, td, J = 10.6, 3.9 Hz, H-23), 3.73 (1H, m, H-3), 2.10 (3H, s, H-18), 1.34 (3H, d, H-21), 1.01 (3H, d, H-27), 1.05 (3H, s, H-19); ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 207.2 (C-11), 144.7 (C-13), 137.2 (C-12), 85.2 (C-17), 76.7 (C-26), 76.3 (C-23), 70.5 (C-22), 67.8 (C-3), 67.1 (C-5), 59.5 (C-6), 56.2 (N-CH₃), 48.3 (C-9), 44.5 (C-14), 38.6 (C-4), 37.9 (C-24), 36.8 (C-10), 36.0 (C-1), 35.4 (C-20), 31.6 (C-8), 30.4 (C-16), 29.9 (C-2), 27.1 (C-7), 25.0 (C-15), 23.6 (C-25), 16.3 (C-27), 14.6 (C-19), 11.6 (C-18), 10.8 (C-21)。

1.4 环巴胺及类似物对人胰腺癌 Aspc-1 和人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响

以人胰腺癌 Aspc-1 和人胃癌 SGC-7901 为测试细胞株,以 DMEM 培养基进行培养。取对数生长期的细胞,以 0.25% 胰酶消化 1 至 3 min,用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液配成单个细胞悬液,以每孔 3000 个细胞接种到 96 孔板上,每孔体积 100 μ L,培养 24 h。用 DMSO 溶解待测样品,以 DMEM 培养液稀释成不同浓度 (分别为 1、10、30、50、80、100 μ mol/L)。分别培养 48 h、72 h 后,以 MTT 法测定样品的抑制率,计算 IC₅₀ (μ mol/L),结果如表 1 所示。

表 1 环巴胺及类似物对 Aspc-1 和 SGC-7901 癌细胞的体外抑制作用

Table 1 The effect of synthesized compounds on Aspc-1 and SGC-7901 cancer cells by MTT assay

编号 No.	SGC-7901			ASPC-1		
	抑制率/% Inhibitory rate (100 μ mol/L)	IC ₅₀ (48 h)	IC ₅₀ (72 h)	抑制率/% Inhibitory rate (100 μ mol/L)	IC ₅₀ (48 h)	IC ₅₀ (72 h)
1	30.5	>100	>100	39.0	>100	>100
2	92.9	52.47 \pm 0.69	50.39 \pm 0.92	95.7	53.55 \pm 0.55	58.55 \pm 0.23
3	21.0	>100	>100	26.7	>100	>100
4	24.3	>100	>100	24.4	>100	>100
5	82.7	83.86 \pm 1.71	66.68 \pm 1.87	85.6	86.68 \pm 0.55	61.33 \pm 1.89
6	45.4	>100	>100	78.4	>100	98.22 \pm 2.01
7	15.1	>100	>100	19.5	>100	>100
8	59.6	78.20 \pm 0.62	82.09 \pm 0.49	52.5	>100	>100
9	15.8	>100	>100	17.1	>100	>100
10	10.2	>100	>100	5.6	>100	>100

2 结果与讨论

2.1 介芬胺的选择性还原

微波反应以其热效率高、加热速度快可以进行

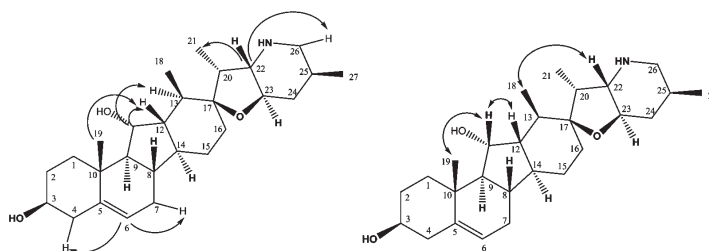
一些常规加热方式下不能进行的反应等优点而成为有用的有机合成工具之一。在以黄鸣龙反应还原介芬胺的实验中,常规反应条件下反应时间长且条件苛刻。本实验中尝试微波反应,设置微波功率为

600 W, 在 200 °C 反应 4 h, 较文献^[10]报道的 14.5 h 明显缩短了反应时间。

此外, 氯化铝锂和硼氢化钠是两种常用的金属氢化物还原剂, 还原能力很强, 且具有较高的选择性。一般情况下, 这类还原剂只还原羰基, 不还原碳碳双键, 但 α, β -不饱和酮有可能被还原。本文运用硼氢化钠和氯化铝锂对介芬胺进行还原, 其中的 11 位羰基和 12、13 烯键均被还原, 而 5、6 位的孤立双键不受影响, 分别得到了两种还原产物: 11-羟基-12,13-二氢环巴胺(化合物 3)和 11,12-二羟基-12,13-二氢环巴胺(化合物 4)。

2.2 还原产物 3 和 4 的结构表征

化合物 3: ESI-MS: m/z 430 $[M + H]^+$, 分子式为 $C_{27}H_{43}NO_3$ 。¹³C NMR (100 MHz, CD_3OD) 给出 27



化合物 3 的主要 HMBC 相关(C(H)) 化合物 3 的主要 NOESY 相关
图 3 化合物 3 的 HMBC 和 NOESY

Fig. 3 Key HMBC and NOESY correlations of compound 3

化合物 4: ESI-MS: m/z 456 $[M + H]^+$, 分子式为 $C_{27}H_{43}NO_4$ 。¹³C NMR 中存在 2 个双键碳信号 δ 143.7 (C-5) 和 δ 121.7 (C-6), 无介芬胺的 11 位羰基信号和 C-12、C-13 双键碳信号, 提示 11 位羰基和

个碳信号, 其中有 2 个双键碳信号 δ 144.1 (C-5) 和 δ 120.7 (C-6), 无介芬胺的 12 位羰基信号和 C-12、C-13 双键信号, 提示 α, β -不饱和酮的双键和羰基均被还原。 δ 86.8、75.1、76.2、71.1 为 4 个连氧碳的信号, δ 9.4、11.4、17.8 和 20.4 为四个甲基碳信号。结合 HSQC、COSY、HMBC 谱(见图 3), 推测化合物 3 的结构为 11-羟基-12,13-二氢环巴胺, 核磁数据见表 2。在 NOESY 谱(见图 3)中, H-22 与 18- CH_3 有 NOE 效应, 推测 18- CH_3 为 β 构型, 即 H-13 为 α -H。由 H-11 与 19- CH_3 有 NOE 效应, 推测 H-11 为 β -H。而 H-11 与 H-12 有 NOE 效应, 则 H-12 为 β -H。因此化合物 3 的立体构型确定为 11- β H、12- β H、13- α H。

表 2 化合物 3 和 4 的¹³C 和¹H 核磁数据(in CD_3OD)

Table 2 ¹H NMR and ¹³C NMR data of compound 3 and 4 (in CD_3OD)

Position	化合物 3 Compound 3		化合物 4 Compound 4	
	δ_c	δ_H (J in Hz)	δ_c	δ_H (J in Hz)
1	30.5	2.14, 2H, m	37.5	1.29, 2H, m
2	36.6	1.19, 1H, m; 2.17, 1H, m	40.5	2.24, 2H, m
3	71.1	3.38, 1H, m	71.3	3.40, 1H, m
4	39.0	1.60, 2H, d	49.7	1.88, 2H, m
5	143.6		143.7	
6	120.7	5.24, 1H, t (3.6)	121.7	5.31, 1H, d (5.0)
7	40.6	2.22, 2H, m	33.7	1.91, 1H, m; 2.32, 1H, m
8	30.4	1.76, 1H, m	38.0	1.91, 1H, m
9	57.5	1.24, 1H, m	55.5	1.91, 1H, m
10	38.0		30.5	

12、13 位双键均被还原。与介芬胺相比, 增加了一个含氧碳信号 δ 85.46 (C-12)。结合¹H NMR、HSQC、COSY, 推测化合物 4 的结构为 11,12-二羟基-12,13-二氢环巴胺, 核磁数据见表 2。

11	76.2	4.05, 1H, dd (8.5, 7.4)	76.6	3.92, 1H, s
12	56.8	1.41, 1H, m	85.5	
13	45.8	1.40, 1H, m	39.7	2.49, 1H, m
14	48.8	0.75, 1H, m	49.3	1.49, 1H, m
15	25.4	1.37, 1H, m; 1.70, 1H, m	30.4	1.86, 1H, m; 1.41, 1H, m
16	32.2	1.21, 1H, m; 1.86, 1H, m	28.9	1.30, 2H, m
17	86.8		86.8	
18	17.8	1.02, 3H, d (5.8)	17.1	1.05, 3H, d (7.2)
19	20.4	1.23, 3H, s	19.8	1.20, 3H, s
20	39.6	2.27, 1H, m	41.5	1.91, 1H, m
21	9.4	0.91, 3H, d (6.5)	7.7	1.18, 3H, d (7.1)
22	64.5	2.43, 1H, t (9.6)	63.0	2.88, 1H, t (9.5)
23	75.1	3.28, 1H, m	63.1	3.65, 1H, m
24	38.6	1.08, 1H, m; 2.12, 1H, m	37.0	2.26, 2H, m
25	30.4	1.60, 1H, m	28.7	1.87, 1H, m
26	53.8	2.95, 1H, dd (12.8, 4.0) 2.18, 1H, m	52.0	3.20, 1H, dd (12.6, 3.7) 2.61, 1H, m
27	11.4	0.92, 3H, d (6.6)	9.1	1.05, 3H, d (6.6)

2.3 环巴胺及类似物对人胰腺癌 Aspc-1 和人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响

实验结果可以发现,介芬胺的三种还原产物中只有环巴胺显示了良好的抑制活性,而其它两个还原产物的抑制活性与介芬胺类似,说明 11 位的取代基与化合物的抗肿瘤活性密切相关,当 11 位为亚甲基时抗肿瘤活性较强,羟基和羰基均降低活性。此外,在氧化产物和甲基化产物中,只有化合物 **5** 对 Aspc-1 和 SGC-7901 两种细胞均具有较好的抑制活性,其 IC_{50} (72 h) 分别达到 66.68 和 66.31 $\mu\text{mol/L}$, 表明 3 位羟基的氧化可能会增强化合物的抗肿瘤活性。

参考文献

- Altaba AR, Sánchez P, Dahmane N. Gli and hedgehog in cancer: tumors, embryos and stem cells. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2: 361-372.
- Zhang X, Harrington N, Moraes RC, et al. Cyclopamine inhibition of human breast cancer cell growth independent of Smoothened (Smo). *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115: 505-521.
- Sasai K, Romer JT, Lee Y, et al. Shh pathway activity is down-regulated in cultured medulloblastoma cells; implications for preclinical studies. *Cancer Res*, 2006, 66: 4215-

- 4222.
- Chen JK, Taipale J, Cooper MK, et al. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev*, 2002, 16: 2743-2748.
- Tremblay MR, Lescarbeau A, Grogan MJ, et al. Discovery of a potent and orally active hedgehog pathway antagonist (IPI-926). *J Med Chem*, 2009, 52: 4400-4418.
- Rudin AJ, Miller WH, Eigel BJ, et al. A phase I study of IPI-926, a novel hedgehog pathway inhibitor, in patients (pts) with advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3014.
- Wintersteiner O, Moore M, Jervine. XIV. Isojervin-11 β -ol and related reduction products of isojervine. *J Organ Chem*, 1965, 30: 528-533.
- Masamune T, Sato N, Kobayashi I, et al. Syntheses and NMR spectra of 22, 27-imino-17, 23-oxidojervane derivatives. *Tetrahedron*, 1967, 23: 1591-1612.
- Giannis A, Heretsch P, Sarli V, et al. Synthesis of cyclopamine using a biomimetic and diastereoselective approach. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 7911-7914.
- Murai A, Arita K, Masamune T. Stereochemistry of the C and D rings of C-Nor-D-homosteroids. I. The Birch reduction of Jervine-11 β -ol and related compounds. *Bull Chem Soc Japan*, 1973, 46: 3536-3544.