



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105175377 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201510718982. 2

(22) 申请日 2015. 10. 29

(71) 申请人 南华大学

地址 421001 湖南省衡阳市蒸湘区常胜西路
28 号

(72) 发明人 唐国涛 赵子淇 郑兴 王哲
邓湘萍

(51) Int. Cl.

C07D 311/30(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

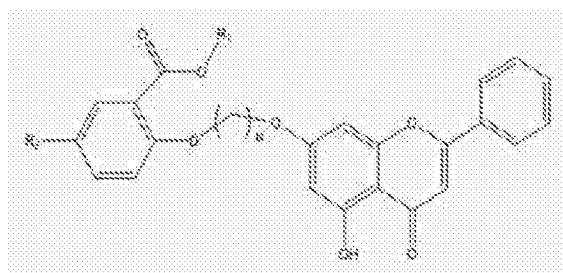
权利要求书1页 说明书10页 附图6页

(54) 发明名称

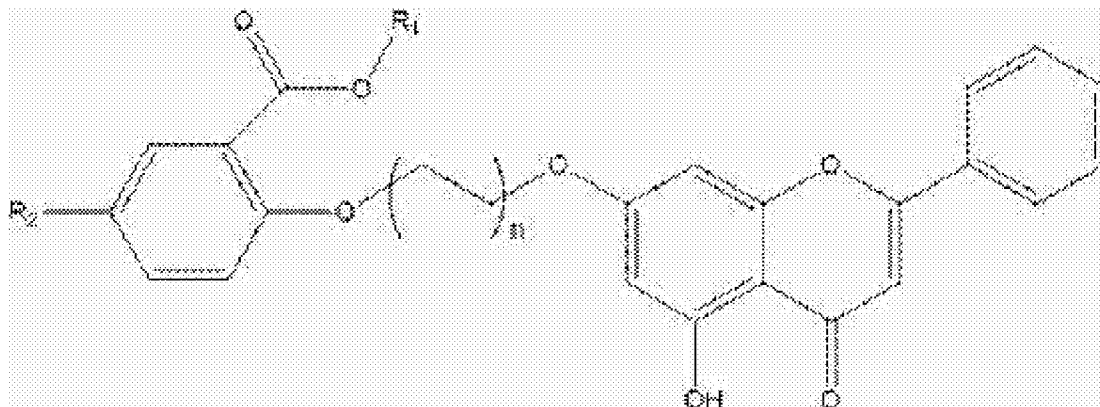
一类白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物及其制法和用途

(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域。本发明设计合成了一类新型白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物，它有如下通式(摘要附图)式中： $n=2, 3$ 或 4 ； $R_1=CH_3$ 或 CH_2CH_3 ， $R_2=H, Cl$ 或 Br 。本发明的新型白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物能够对 A549(人肺癌细胞)、MGC-803(人胃癌细胞)、HepG2(人肝癌细胞)具有明显抑制作用，有望成为得到一类抗肿瘤药物。本发明公开其制备方法。



1. 一系列白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物,其特征是它有如下通式:



式中: $n=1, 2$ 或 3 ; $R_1=CH_3$ 或 CH_2CH_3 ; $R_2=H, Cl$ 或 Br 。

2. 一种制备权利要求 1 所述白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物的方法,其特征是它包括如下步骤:

步骤 1. 在无水丙酮中依次加入白杨素和无水碳酸钾,然后逐滴加入 1, 2- 二溴乙烷或 1, 3- 二溴丙烷或 1, 4- 二溴丁烷,在 60° 下回流加热 6h~24h; 其中白杨素与无水碳酸钾的物质的量之比为 1:0.5~4, 白杨素与 1, 2- 二溴乙烷或 1, 3- 二溴丙烷或 1, 4- 二溴丁烷的物质的量之比为 1:1~6. 待反应物白杨素完全反应后,停止加热; 完全冷却后,加冰水析出固体,真空抽滤得到淡黄色固体,95% 的乙醇或丙酮重结晶,真空干燥得到淡黄色固体;

步骤 2. 将第一步得到的淡黄色固体溶于 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 中,然后加入各种取代水杨酸甲酯或者乙酯、无水碳酸钾和四丁基溴化铵 (TBAB),在 60° 回流 6h~24h,其中反应物淡黄色固体与各种取代的水杨酸甲酯或者乙酯的物质的量之比是 1:1~6,与无水碳酸钾的物质的量之比是 1:0.5~4,与四丁基溴化铵 (TBAB) 的物质的量之比是 1:0.1~0.5,反应完全后,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗,然后用无水硫酸钠干燥,溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离,洗脱液位:乙酸乙酯:石油醚=1:2~1:8,得到白杨素取代水杨酸酯类化合物。

3. 权利要求 1 所述的白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物在制备非甾体抗炎药物及抗癌药物中的应用。

一类白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物及其制法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一类新型白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物(又名:2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)取代苯甲酸酯,2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)取代苯甲酸酯,2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)取代苯甲酸酯)及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 白杨素(Chrysin,5,7-二羟基黄酮)是一种具有广泛生物活性的黄酮类化合物,具有多种药理活性,如抗病毒、抗氧化、抗肿瘤等。研究表明,白杨素能抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,逆转肿瘤细胞多药耐药作用和抑制肿瘤新生血管形成,同时能抑制多种炎症介质和细胞因子的产生,表明白杨素具有抗肿瘤和抗炎活性。

[0003] 阿司匹林,又名乙酰水杨酸,是常用的历史悠久的非甾体类抗炎药,最早用于解热、镇痛、抗炎;后发现可抑制血小板聚集而用于防治冠心病。随着基础和临床研究的发展,发现使用阿司匹林可减少消化道癌症发生。研究表明,阿司匹林可通过抑制环氧合酶,诱导一氧化碳合酶,抑制亚硝酸盐介导的DNA损伤,降低生存素,抑制核转录因子,蛋白酶体以及钙激活中性蛋白酶体基因的表达等机制发挥预防乃至抗癌作用。

[0004] 鉴于以上研究,我们通过醚化反应在天然小分子化合物白杨素的羟基位置上引入取代水杨酸酯,合成一系列白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物,提高白杨素的脂溶性,此系列新型化合物可能具有非常低的毒性和很好的抗炎、抗癌活性,为发现高效低毒的抗炎抗癌药物提供研究基础。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于合成一类白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物,得到有较强抗肿瘤、抗炎活性的化合物。

[0005] 本发明的技术方案如下:

[0006] 图1是一类白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物的通式。

[0007] 式中: $n = 2, 3$ 或 4 ; $R_1 = CH_3$ 或 CH_2CH_3 , $R_2 = H, Cl$ 或 Br 。

[0008] 一种制备上述白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物的方法,一般制备步骤为:

[0009] 步骤1. 在无水丙酮依次加入白杨素和无水碳酸钾,然后逐滴加入1,2-二溴乙烷或1,3-二溴丙烷或1,4-二溴丁烷,60°条件下加热回流12h~24h。待反应物白杨素完全反应后,停止加热。完全冷却后,加冰水析出固体,真空抽滤,真空抽滤得到淡黄色固体,95%的乙醇或丙酮重结晶,真空干燥得到淡黄色固体。

[0010] 图2是制备上述白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物的方法步骤1的反应式。

[0011] 步骤2. 将第一步得到的淡黄色固体溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,然后加入各种取代的水杨酸甲酯或者乙酯、无水碳酸钾、四丁基溴化铵(TBAB),加热60°反应6h~

24h,其中反应物淡黄色固体与各种取代水杨酸甲酯或者乙酯的物质的量之比是 1:1 ~ 1:4,反应完全后,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗,然后用无水硫酸钠干燥,溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离,洗脱剂为:乙酸乙酯:石油醚=1:2~1:8,得到上述本发明的白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物。

[0012] 图 3 是制备上述白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物的方法步骤 2 的反应式。

[0013] 实验结果表明,本发明的新型白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物,具有良好的抗肿瘤活性,大部分化合物的抗肿瘤活性优于白杨素,个别活性优秀的化合物抗肿瘤活性超过 5-氟尿嘧啶,因此本发明化合物可以用于制备抗肿瘤药物。

[0014] 本发明化合物的药理活性使其可以用于制备抗肿瘤药物。该药物组合物可以是固体形式或是液体形式。

具体实施方式

[0015] 通过以下实施例进一步详细说明本发明,但应注意本发明的范围并不受这些实施例的任何限制。

[0016] 实施例 1:7-(2-溴乙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(图 4)

[0017] 在无水丙酮依次加入白杨素依次加入白杨素(2.54g,0.01mol),无水碳酸钾(0.69g,0.005mol)及丙酮(150ml),加热至沸直至溶液变澄清,再逐滴加入 1,2-二溴乙烷(4.4ml,0.05mol)和丙酮(10ml)的混合溶液,加热回流 24h。加水析出固体,抽滤得到淡黄色固体,95%的乙醇重结晶,真空干燥后得到此目标化合物。淡黄色固体 1.5g,收率 42%。

[0018] 实施例 2:7-(3-溴丙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(图 5)

[0019] 在无水丙酮依次加入白杨素依次加入白杨素(2.54g,0.01mol),无水碳酸钾(1.38g,0.01mol)及丙酮(150ml),加热至沸直至溶液变澄清,再逐滴加入 1,3-二溴丙烷(5ml,0.05mol)和丙酮(10ml)的混合溶液,加热回流 24h。加水析出固体,抽滤得到淡黄色固体,95%的乙醇重结晶,真空干燥后得到此目标化合物。淡黄色固体 1.6g,收率 41%。

[0020] 实施例 3:7-(4-溴丁氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(图 6)

[0021] 在无水丙酮依次加入白杨素依次加入白杨素(2.54g,0.01mol),无水碳酸钾(0.69g,0.005mol)及丙酮(150ml),加热至沸直至溶液变澄清,再逐滴加入 1,4-二溴丁烷(6ml,0.05mol)和丙酮(10ml)的混合溶液,加热回流 24h。加水析出固体,抽滤得到淡黄色固体,95%的乙醇重结晶,真空干燥后得到此目标化合物。淡黄色固体 1.8g,收率 46%。

[0022] 实施例 4:2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯(图 7)

[0023] 将实施例 1 得到的淡黄色固体 7-(2-溴乙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.36g,0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中,然后加入水杨酸甲酯(0.76g,0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g,0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g,0.0001mol),加热 60° 反应 12h。反应完全后,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗,然后用无水硫酸钠干燥,溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离,洗脱剂为:乙酸乙酯:石油醚=1:2~1:8,得到化合物 2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯,淡黄色粉末,产率为 41%。M.P.:172~175°C。¹H NMR(400MHz,cdcl₃) δ 12.72(s,1H),7.88(dd,J=7.9,1.7Hz,2H),7.79(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.56-

7.47(m, 4H), 7.03(t, J = 7.5Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 6.58(d, J = 2.3Hz, 1H), 6.41(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.43(s, 4H), 3.84(s, 3H); ESI-MS(m/z): 433.1 [M+H]⁺

[0024] 实施例 5: 2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯(图 8)

[0025] 将实施例 1 得到的淡黄色固体 7-(2-溴乙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.36g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入水杨酸乙酯(0.83g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末, 产率为 48%。M.P.: 143 ~ 146 °C。¹H NMR(400MHz, cdc₁₃) δ 12.71(s, 1H), 7.88(dd, J = 7.9, 1.7Hz, 2H), 7.79(dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.55 - 7.49(m, 3H), 7.45(dd, J = 7.5, 1.9Hz, 1H), 7.03(dd, J = 7.6, 5.1Hz, 2H), 6.67(s, 1H), 6.57(d, J = 2.3Hz, 1H), 6.40(d, J = 2.3Hz, 1H), 4.43(s, 4H), 4.31(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.30(t, J = 7.1Hz, 3H).; ESI-MS(m/z): 447.2 [M+H]⁺

[0026] 实施例 6: 5-氯-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯(图 9)

[0027] 将实施例 1 得到的淡黄色固体 7-(2-溴乙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.36g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-氯水杨酸甲酯(0.93g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-氯-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末, 产率为 39%。M.P.: 174 ~ 177 °C。¹H NMR(400MHz, cdc₁₃) δ 12.72(s, 1H), 7.88(dd, J = 7.7, 1.7Hz, 2H), 7.77(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.54 - 7.50(m, 3H), 7.42(dd, J = 8.9, 2.8Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.56(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.40(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.41(d, J = 2.3Hz, 4H), 3.83(s, 3H). ESI-MS(m/z): 468.1 [M+H]⁺

[0028] 实施例 7: 5-氯-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯(图 10)

[0029] 将实施例 1 得到的淡黄色固体 7-(2-溴乙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.36g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-氯水杨酸乙酯(1g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-氯-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末, 产率为 45%。M.P.: 171 ~ 174 °C。¹H NMR(400MHz, cdc₁₃) δ 12.72(s, 1H), 7.88(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 2H), 7.76(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.56 - 7.48(m, 3H), 7.41(dd, J = 8.9, 2.7Hz, 1H), 6.97(d, J =

8.9Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.56(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.39(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.41(d, J = 2.7Hz, 4H), 4.30(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.30(t, J = 7.1Hz, 3H) ESI-MS(m/z): 482.1[M+H]⁺

[0030] 实施例 8 :5-溴-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯(图 11)

[0031] 将实施例 1 得到的淡黄色固体 7-(2-溴乙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.36g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-溴水杨酸甲酯(1.15g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-溴-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末, 产率为 35%。M. P.: 182 ~ 185°C。¹H NMR(400MHz, cdc1₃) δ 12.72(s, 1H), 7.92 - 7.82(m, 3H), 7.58 - 7.46(m, 4H), 6.92(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.55(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.39(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.41(d, J = 3.4Hz, 4H), 4.30(q, J = 7.2Hz, 2H), 1.30(t, J = 7.2Hz, 3H). ESI-MS(m/z): 512.0[M+H]⁺

[0032] 实施例 9 :5-溴-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯(图 12)

[0033] 将实施例 1 得到的淡黄色固体 7-(2-溴乙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.36g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-溴水杨酸乙酯(1.27g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-溴-2-(2-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)乙氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末, 产率为 30%。M. P.: 171 ~ 174°C。¹H NMR(400MHz, cdc1₃) δ 12.72(s, 1H), 7.91 - 7.86(m, 3H), 7.57 - 7.51(m, 4H), 6.94(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.56(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.40(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.41(d, J = 3.1Hz, 4H), 3.83(s, 3H). ESI-MS(m/z): 526.0[M+H]⁺

[0034] 实施例 10 :2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸甲酯(图 13)

[0035] 将实施例 2 得到的淡黄色固体 7-(3-溴丙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.37g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入水杨酸甲酯(0.76g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末, 产率为 30%。M. P.: 142 ~ 145°C。¹H NMR(400MHz, cdc1₃) δ 12.66(s, 1H), 7.86(dd, J = 7.9, 1.6Hz, 2H), 7.78(dd, J = 8.0, 1.7Hz, 1H), 7.54 - 7.48(m, 3H), 7.46 - 7.41(m, 1H), 6.96(t, J = 7.5Hz, 2H), 6.64(s, 1H), 6.55(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.38(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.33(t, J = 6.1Hz, 2H), 4.22(t, J = 5.8Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 2.33(p, J = 6.0Hz, 2H). ESI-MS(m/z): 447.1[M+H]⁺

[0036] 实施例 11 :2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸乙酯(图 14)

[0037] 将实施例 2 得到的淡黄色固体 7-(3-溴丙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.37g,0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中,然后加入水杨酸乙酯(0.83g,0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g,0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g,0.0001mol),加热 60° 反应 12h。反应完全后,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗,然后用无水硫酸钠干燥,溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离,洗脱剂为:乙酸乙酯:石油醚=1:2~1:8,得到化合物 2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末,产率为 35%。M.P.:135~138 °C。¹H NMR(400MHz,cdCl₃) δ 12.66(s,1H),7.86(dd,J=7.9,1.6Hz,2H),7.77(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.54-7.47(m,3H),7.46-7.39(m,1H),6.99-6.93(m,2H),6.64(s,1H),6.54(d,J=2.2Hz,1H),6.37(d,J=2.2Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,4H),4.22(t,J=5.9Hz,2H),2.33(p,J=6.0Hz,2H),1.34(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS(m/z):461.1[M+H]⁺

[0038] 实施例 12 :5-氯-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸甲酯(图 15)

[0039] 将实施例 2 得到的淡黄色固体 7-(3-溴丙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.37g,0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中,然后加入 5-氯水杨酸甲酯(0.93g,0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g,0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g,0.0001mol),加热 60° 反应 12h。反应完全后,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗,然后用无水硫酸钠干燥,溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离,洗脱剂为:乙酸乙酯:石油醚=1:2~1:8,得到化合物 5-氯-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末,产率为 36%。M.P.:172~175 °C。¹H NMR(400MHz,cdCl₃) δ 12.67(s,1H),7.86(dd,J=7.8,1.5Hz,2H),7.75(d,J=2.6Hz,1H),7.55-7.47(m,3H),7.38(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),6.91(d,J=8.9Hz,1H),6.64(s,1H),6.53(d,J=2.2Hz,1H),6.37(d,J=2.1Hz,1H),4.33-4.28(m,2H),4.20(t,J=5.9Hz,2H),3.86(s,3H),2.36-2.28(m,2H)。ESI-MS(m/z):482.0[M+H]⁺

[0040] 实施例 13 :5-氯-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸乙酯(图 16)

[0041] 将实施例 2 得到的淡黄色固体 7-(3-溴丙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.37g,0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中,然后加入 5-氯水杨酸乙酯(1g,0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g,0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g,0.0001mol),加热 60° 反应 12h。反应完全后,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗,然后用无水硫酸钠干燥,溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离,洗脱剂为:乙酸乙酯:石油醚=1:2~1:8,得到化合物 5-氯-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末,产率为 38%。M.P.:181~184 °C。¹H NMR(400MHz,cdCl₃) δ 12.67(s,1H),7.85(dd,J=7.9,1.3Hz,2H),7.74(d,J=2.4Hz,1H),7.55-7.47(m,3H),7.38(d,J=9.1Hz,1H),6.90(d,J=8.9Hz,1H),6.64(s,1H),6.53(s,1H),6.37(s,1H),4.36-4.27(m,4H),4.19(t,J=5.6Hz,2H),2.36-

2.28(m, 2H), 1.34(t, J = 7.1Hz, 3H). ESI-MS(m/z): 496.1[M+H]⁺

[0042] 实施例 14 :5-溴-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸甲酯(图 17)

[0043] 将实施例 2 得到的淡黄色固体 7-(3-溴丙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.37g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-溴水杨酸甲酯(1.2g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-溴-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末, 产率为 38%。M. P.: 179 ~ 182°C。¹H NMR(400MHz, cdc₁₃) δ 12.67(s, 1H), 7.90 - 7.83(m, 3H), 7.55 - 7.47(m, 4H), 6.86(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.53(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.37(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.32 - 4.28(m, 2H), 4.19(t, J = 5.9Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 2.36 - 2.28(m, 2H). ESI-MS(m/z): 526.1[M+H]⁺

[0044] 实施例 15 :5-溴-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸乙酯(图 18)

[0045] 将实施例 2 得到的淡黄色固体 7-(3-溴丙氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.37g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-溴水杨酸乙酯(1.27g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-溴-2-(3-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丙氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末, 产率为 38%。M. P.: 185 ~ 187°C。¹H NMR(400MHz, cdc₁₃) δ 12.67(s, 1H), 7.88 - 7.84(m, 3H), 7.55 - 7.48(m, 4H), 6.85(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.53(d, J = 2.3Hz, 1H), 6.37(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.36 - 4.28(m, 4H), 4.19(t, J = 5.9Hz, 2H), 2.36 - 2.28(m, 2H), 1.34(t, J = 7.1Hz, 3H). ESI-MS(m/z): 540.0[M+H]⁺

[0046] 实施例 16 :2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸甲酯(图 19)

[0047] 将实施例 3 得到的淡黄色固体 7-(4-溴丁氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.39g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入水杨酸甲酯(0.76g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末, 产率为 40%。M. P.: 111 ~ 114°C。¹H NMR(400MHz, cdc₁₃) δ 12.67(s, 1H), 7.87(dd, J = 7.9, 1.7Hz, 2H), 7.78(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.54 - 7.49(m, 3H), 7.46 - 7.40(m, 1H), 6.98 - 6.93(m, 2H), 6.65(s, 1H), 6.50(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.36(d, J = 2.1Hz, 1H), 4.13(dt, J = 11.6, 5.8Hz, 4H), 3.86(s, 3H), 2.04(s,

4H). ESI-MS(m/z): 496.1 [M+H]⁺

[0048] 实施例 17: 2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸乙酯(图 20)

[0049] 将实施例 3 得到的淡黄色固体 7-(4-溴丁氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.39g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入水杨酸乙酯(0.83g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末, 产率为 40%。M. P.: 104 ~ 107°C。¹H NMR(400MHz, cdcl₃) δ 12.68(s, 1H), 7.91 - 7.83(m, 2H), 7.77(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.51(d, J = 7.5Hz, 3H), 7.43(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.00 - 6.91(m, 2H), 6.65(s, 1H), 6.49(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.36(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.33(q, J = 7.1Hz, 2H), 4.12(dt, J = 11.2, 5.7Hz, 4H), 2.05(dd, J = 11.8, 6.5Hz, 4H), 1.35(t, J = 7.1Hz, 3H)。ESI-MS(m/z): 475.1 [M+H]⁺

[0050] 实施例 18: 5-氯-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸甲酯(图 21)

[0051] 将实施例 3 得到的淡黄色固体 7-(4-溴丁氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.39g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-氯水杨酸甲酯(0.93g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-氯-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末, 产率为 42%。M. P.: 133 ~ 136 °C。¹H NMR(400MHz, cdcl₃) δ 12.68(s, 1H), 7.86(dd, J = 7.7, 1.5Hz, 2H), 7.75(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.57 - 7.46(m, 3H), 7.38(dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.47(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.35(d, J = 2.0Hz, 1H), 4.11(dt, J = 17.2, 5.6Hz, 4H), 3.86(s, 3H), 2.12 - 1.95(m, 4H)。ESI-MS(m/z): 496.1 [M+H]⁺

[0052] 实施例 19: 5-氯-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸乙酯(图 22)

[0053] 将实施例 3 得到的淡黄色固体 7-(4-溴丁氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.39g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-氯水杨酸乙酯(1g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-氯-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末, 产率为 44%。M. P.: 125 ~ 128 °C。¹H NMR(400MHz, cdcl₃) δ 12.68(s, 1H), 7.87(dd, J = 7.9, 1.6Hz, 2H), 7.74(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.55 - 7.48(m, 3H), 7.37(dd, J = 8.9, 2.7Hz, 1H), 6.88(d, J =

8.8Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.48(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.35(d, J = 2.1Hz, 1H), 4.33(q, J = 7.1Hz, 2H), 4.11(dt, J = 17.7, 5.5Hz, 4H), 2.09 - 2.00(m, 4H), 1.35(t, J = 7.1Hz, 3H). ESI-MS(m/z): 510.2[M+H]⁺

[0054] 实施例 20 :5-溴-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸甲酯(图 23)

[0055] 将实施例 3 得到的淡黄色固体 7-(4-溴丁氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.39g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-溴水杨酸甲酯(1.15g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-溴-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸甲酯。淡黄色粉末, 产率为 34%。M. P.: 137 ~ 140°C。¹H NMR(400MHz, cdcl₃) δ 12.69(s, 1H), 7.93 - 7.82(m, 3H), 7.57 - 7.46(m, 4H), 6.84(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.48(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.35(d, J = 2.1Hz, 1H), 4.11(dd, J = 12.8, 5.6Hz, 4H), 3.86(s, 3H), 2.04(s, 4H)。ESI-MS(m/z): 540.0[M+H]⁺

[0056] 实施例 21 :5-溴-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸乙酯(图 24)

[0057] 将实施例 3 得到的淡黄色固体 7-(4-溴丁氧基)-5-羟基-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-4-酮(0.39g, 0.001mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)10ml 中, 然后加入 5-溴水杨酸乙酯(1.27g, 0.005mol)、无水碳酸钾(0.28g, 0.002mol)、四丁基溴化铵(TBAB)(0.03g, 0.0001mol), 加热 60° 反应 12h。反应完全后, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 溶剂减压蒸干后用硅胶柱分离, 洗脱剂为: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2 ~ 1:8, 得到化合物 5-溴-2-(4-((5-羟基-4-酮-2-苯基-4H-苯并吡喃酮-7-基)氧基)丁氧基)苯甲酸乙酯。淡黄色粉末, 产率为 39%。M. P.: 124 ~ 127°C。¹H NMR(400MHz, cdcl₃) δ 12.69(s, 1H), 7.93 - 7.81(m, 3H), 7.56 - 7.47(m, 4H), 6.83(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.48(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.35(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.32(q, J = 7.1Hz, 2H), 4.11(dt, J = 17.8, 5.5Hz, 4H), 2.03(d, J = 2.7Hz, 4H), 1.34(t, J = 7.1Hz, 3H)。ESI-MS(m/z): 540.0[M+H]⁺

[0058] 实施例 22 :本发明化合物的抗肿瘤活性试验

[0059] 对本发明的化合物进行肿瘤细胞增殖抑制试验, 试验方法采用常规的 MTT 法。

[0060] 细胞株选用 MGC-803(人胃癌细胞)、HepG2(人肝癌细胞)。培养液为 DMEM+15% NBS+ 双抗。

[0061] 样品液配制: 用 DMSO(Merck) 溶解后, 加入 PBS(-) 配成 1mmol/mL 的溶液或均匀的混悬液, 然后用 DMSO 的 PBS(-) 稀释, 最终浓度分别为 384 μmol/L、192 μmol/L、96 μmol/L、48 μmol/L、24 μmol/L、12 μmol/L、6 μmol/L、3 μmol/L。

[0062] 将上市的抗肿瘤药物 5-氟尿嘧啶和白杨素以同样的条件配成对照品溶液。

[0063] 96 孔板每孔加入浓度为 3×10⁴个/mL 的细胞悬液 100 μL, 即 3000 个细胞/孔, 置 37°C、5% CO₂ 培养箱内。24 小时后, 分别加入样品液和对照品液, 10 μL/孔, 37°C 作用 72 小时。每孔加入 5mg/mL 的 MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑翁溴化物)

溶液 20 μL , 作用 4 小时后加入溶解液 DMSO, 100 μL /孔, 置培养箱内, 次日用 MK-2 全自动酶标仪测 570nm OD 值。计算半数抑制浓度 IC₅₀。

[0064] 试验结果详见表 1, 其中, 样品是指相应实施例中制备的白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物, 如化合物 4 表示在实施例 4 中所得到的白杨素取代水杨酸酯酚醚类化合物化合物, 同理类推。

[0065] 表 1 化合物对肿瘤细胞的半数抑制浓度 IC₅₀ (单位: $\mu\text{mol/L}$)

[0066] 以上实验结果表明, 本发明的化合物具有良好的抗肿瘤活性, 白杨素水杨酸酯衍生物在体外对 MGC-803 (人胃癌细胞) 和 HepG2 (人肝癌细胞) 细胞均显示出一定程度的抑制活性。其中化合物 2d、2e、3a、3b、3d、4a、4e 对 HepG2 (人肝癌细胞) 细胞的生长具有较好的抑制作用。化合物 3e、4b、4d 对 MGC-803 (人胃癌细胞) 细胞的生长具有较好的抑制作用。其中化合物 3b 对 HepG2 (人肝癌细胞) 细胞株具有较强活性强于阳性对照药物 5-氟尿嘧啶。化合物 3e 对 MGC-803 (人胃癌细胞) 细胞株具有较强活性强于阳性对照药物 5-氟尿嘧啶。

[0067] 白杨素水杨酸酯衍生物对肿瘤细胞 HepG2 和 MGC-803 的增殖影响

化合物	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	
	HepG2	MG
2a	88.04	45.8
2b	91	58.67
2c	151.9	63.8

2d	39.55	77.36
2e	32	62.7
2f	68.07	75.56
3a	20	76
3b	9	99.8
3c	88	48.8
3d	53	41.2
3e	164	21.19
3f	120	130
4a	20.04	128.5
4b	147	39.06
4c	240	74.46
4d	101	40.34
4e	53	104.8
4f	199.4	97.13
1	70.86	48.8
5-FU	65	41.2

白杨素水杨酸酯衍生物对肿瘤细胞 HepG2 和 MGC-803 的增殖影响。

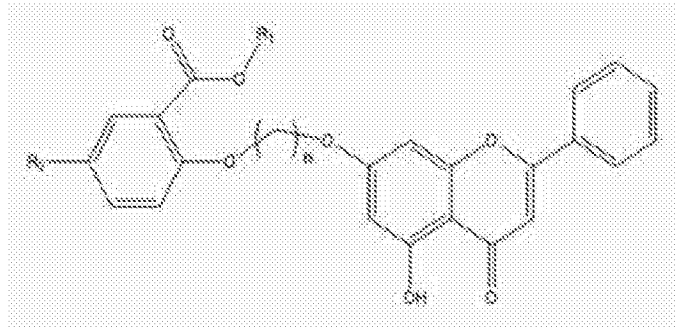


图 1

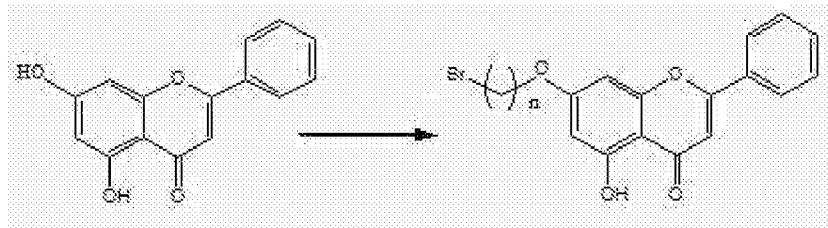


图 2

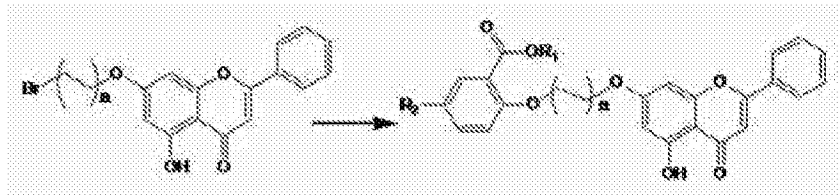


图 3

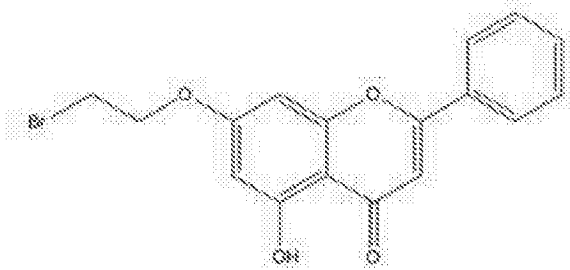


图 4

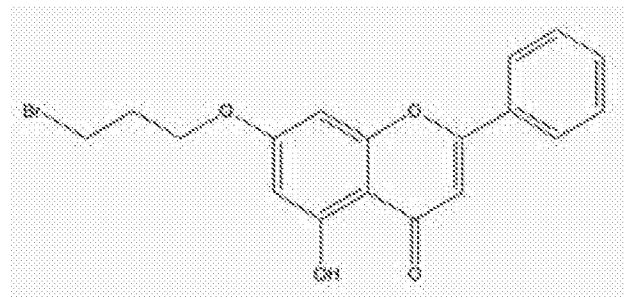


图 5

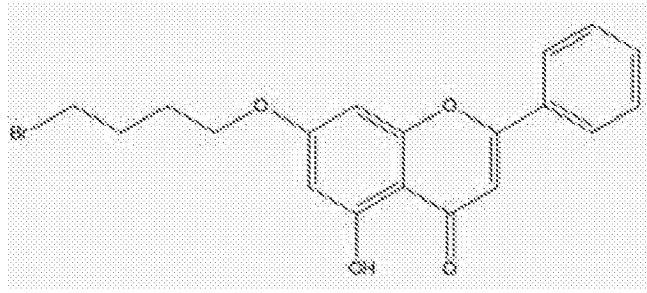


图 6

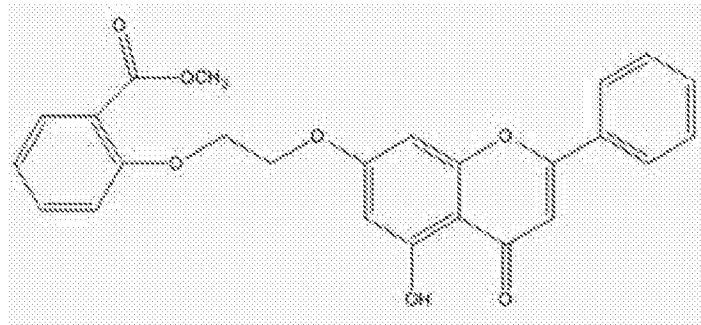


图 7

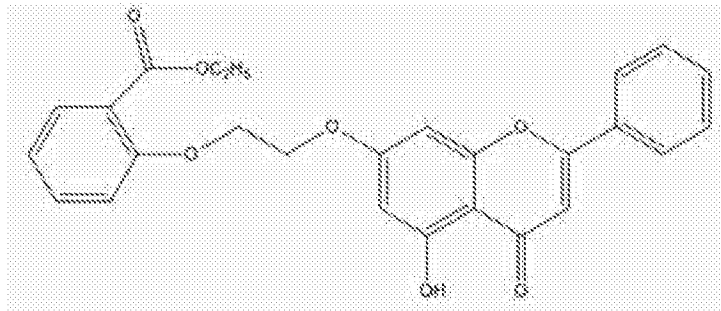


图 8

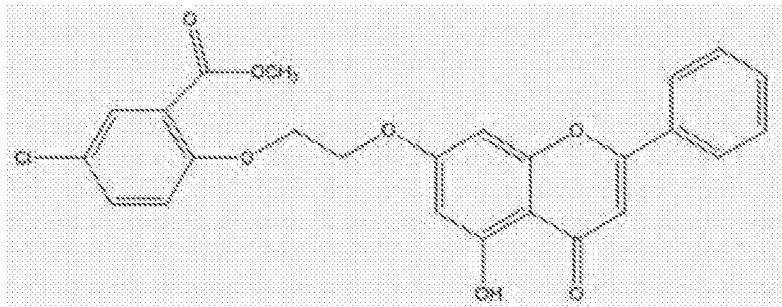


图 9

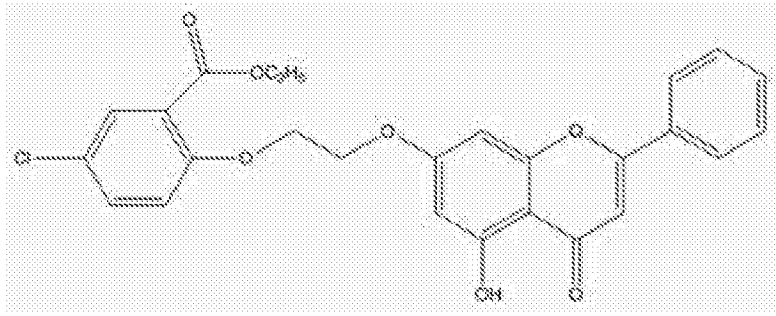


图 10

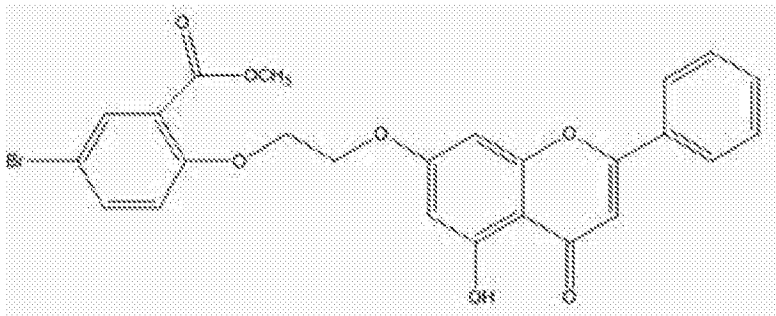


图 11

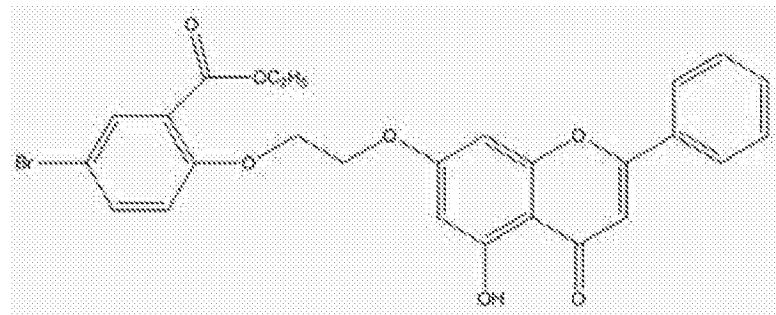


图 12

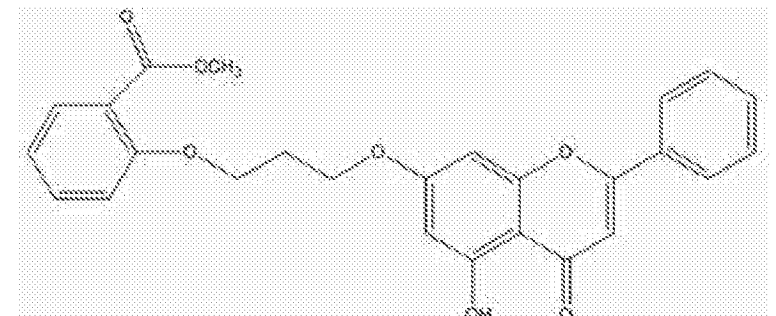


图 13

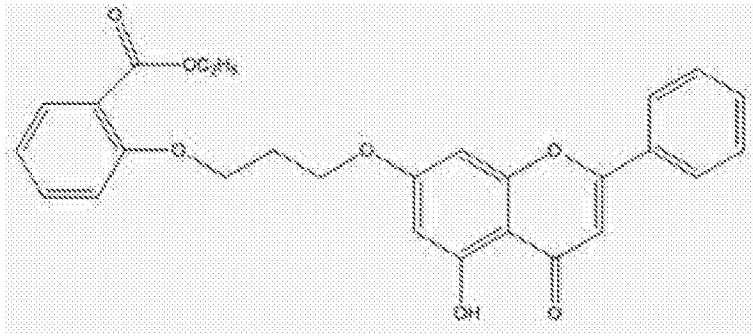


图 14

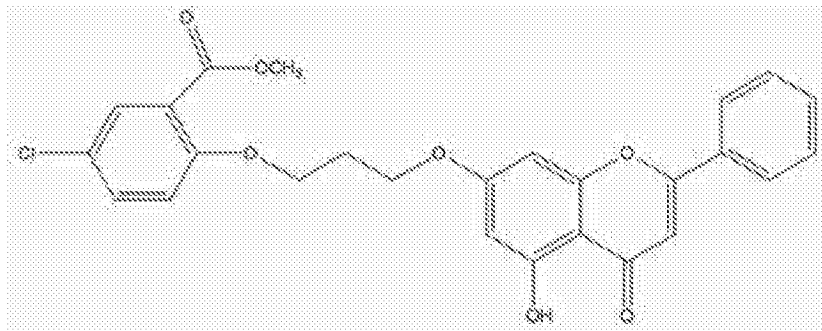


图 15

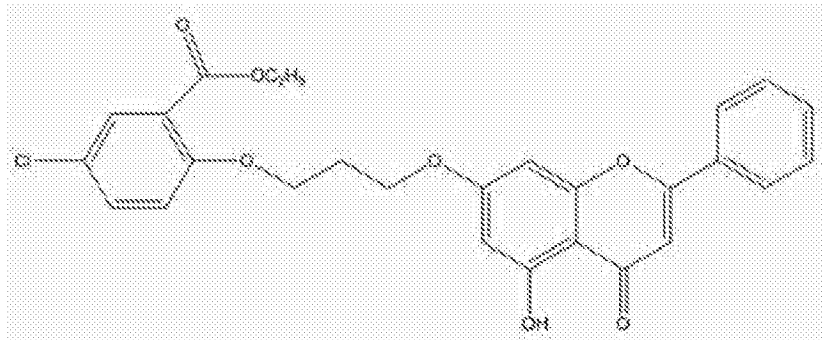


图 16

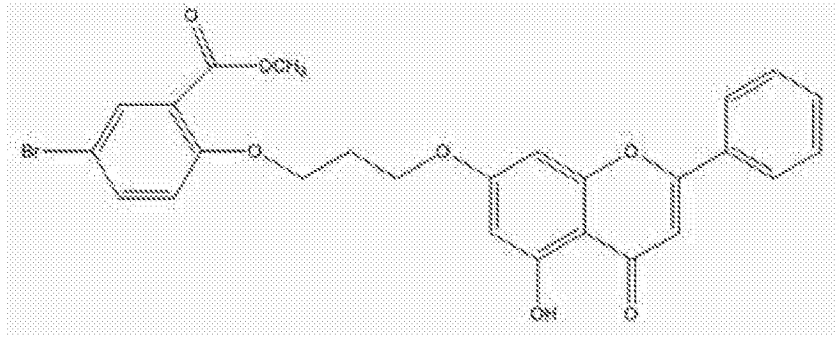


图 17

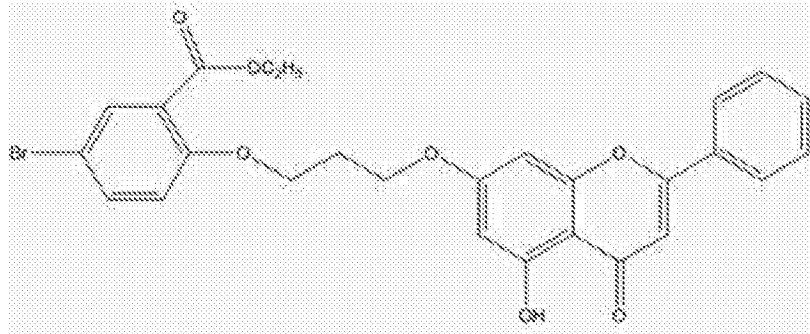


图 18

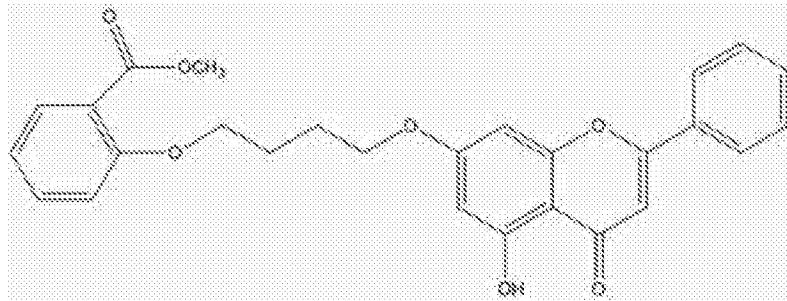


图 19

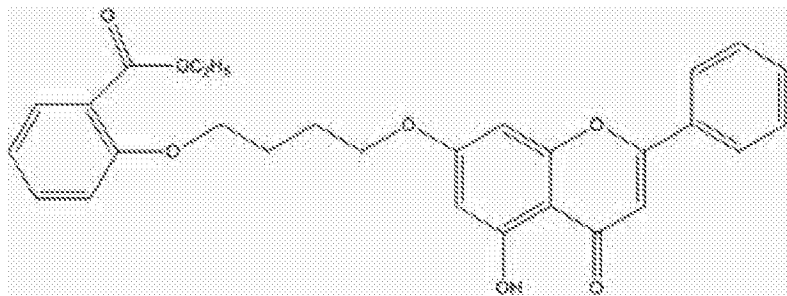


图 20

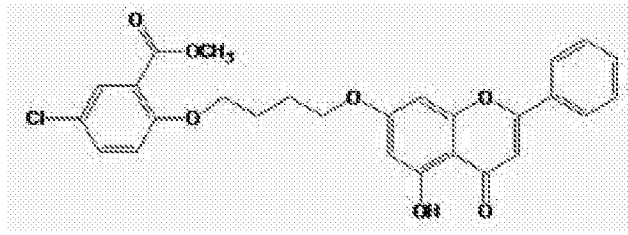


图 21

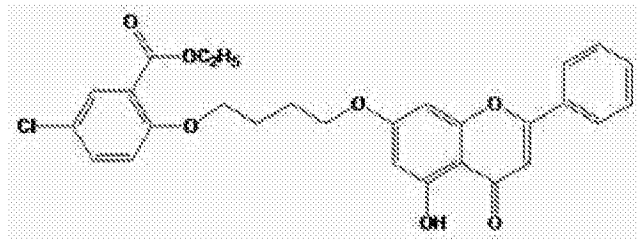


图 22

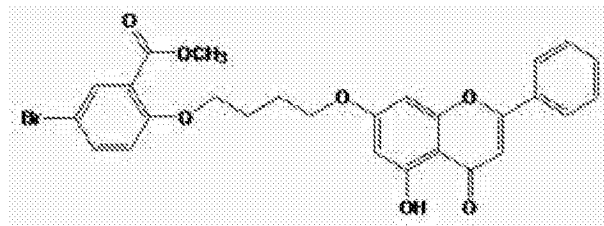


图 23

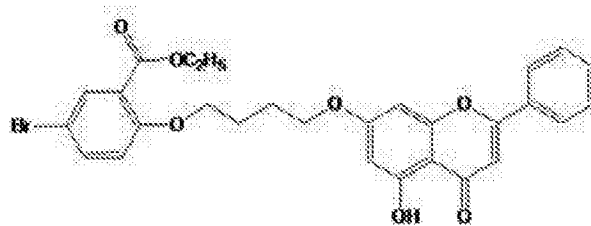


图 24