



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103450133 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 18

(21) 申请号 201310420962. 8

(22) 申请日 2013. 09. 16

(71) 申请人 中国药科大学

地址 210009 江苏省南京市童家巷 24 号

(72) 发明人 夏玉凤 陈莉 李林虎 赵鹏

胡经林 戴岳

(74) 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任

公司 32102

代理人 孙立冰

(51) Int. Cl.

C07D 311/16 (2006. 01)

A61K 31/352 (2006. 01)

A61K 31/5377 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

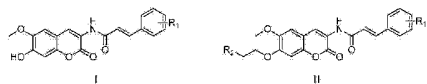
权利要求书1页 说明书9页

### (54) 发明名称

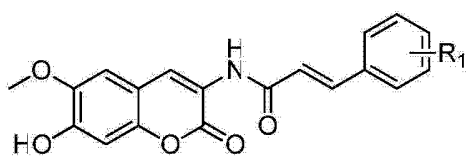
具有抗肿瘤活性的东莨菪素衍生物、其制备方法及其用途

### (57) 摘要

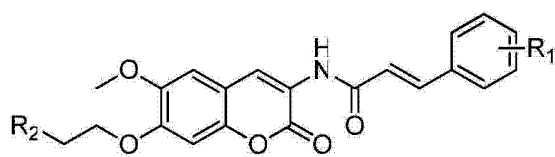
本发明涉及有机合成和药物化学领域, 具体涉及一类通式 I 或 II 的具有抗肿瘤活性的东莨菪素衍生物, 它们的制备方法, 含有它们的药物组合物及其用途。药效学试验证明, 本发明的东莨菪素衍生物具有抗肿瘤活性, 能用于治疗乳腺癌、肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、神经胶质瘤、卵巢癌、宫颈癌、甲状腺癌、胰腺癌或组织细胞淋巴瘤细胞。



1. 通式(I)或通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐：

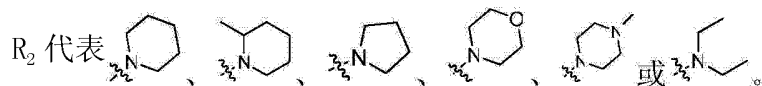


I



II

其中  $R_1$  代表羟基、卤素、C1 ~ C10 的烷基、硝基、甲氧基、氰基、乙酰基、三氟甲基、正丁基或磺酰胺基；



2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R_1$  代表氯原子。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $R_2$  代表

4. 一种药物组合物, 其中含有权利要求 1 的通式(I)或通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

5. 权利要求 1 的通式(I)或通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗肿瘤疾病的药物的用途。

6. 权利要求 5 的用途, 其中肿瘤疾病是乳腺癌、肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、神经胶质瘤、卵巢癌、宫颈癌、甲状腺癌、胰腺癌或组织细胞淋巴瘤细胞。

## 具有抗肿瘤活性的东莨菪素衍生物、其制备方法及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成和药物化学领域,具体涉及一类东莨菪素衍生物,它们的制备方法,含有它们的药物组合物及其抗肿瘤用途。

### 背景技术

[0002] 癌症,即恶性肿瘤,由于其早期症状不易发现、晚期病情发展迅速、容易复发转移,是当今死亡率最高的常见疾病之一。抗肿瘤药物研究一直是人们关注的焦点,由于传统细胞毒类药物主要作用于 DNA、RNA 等与所有细胞生死攸关的共有部分,致使其选择性低、毒性大,带来严重的不良反应及耐药性等问题,影响其临床应用。因此,寻找高效、毒副作用低,不易产生耐药性的新型抗肿瘤药物,是药学工作者研究的重要方向。香豆素类抗肿瘤化合物由于其低毒、较高的选择性而备受关注。

[0003] 东莨菪素(Scopoletin)又称东莨菪内酯、莨菪亭,属于香豆素类化合物,化学名为 7-羟基-6-甲氧基香豆素,存在于茄科植物东莨菪(*Scopolia japonica* Maxim.)、颠茄(*Atropa balladonna* L.)及伞形植物兴安白芷(*Angelica dahurica* Benth.et Hook.)根等中。东莨菪素具有多种药理活性,如镇痛、抗炎、降血压、解痉、抗肿瘤和防治高尿酸血症等。

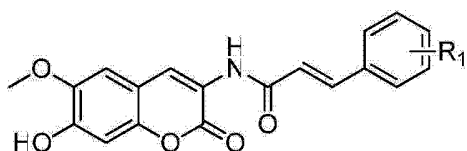
[0004] 文献报道,东莨菪素可抑制人前列腺癌细胞 PC3、PPA,人白血病细胞 HL-60 以及 HeLa 细胞的增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。研究还表明东莨菪素呈时间和浓度依赖性地抑制 PC3 细胞的增殖,并引起细胞内蛋白质含量减少和 APC 活性降低。分别用东莨菪素 0、100、200 和 400mg/L 处理后,PC3 细胞的凋亡率分别为 0.3%、5.1%、13.3% 和 54.1%,G2 期细胞显著减少。近期发现东莨菪素在无细胞毒作用的情况下显著抑制碱性成纤维细胞因子(bFGF)诱导的内皮细胞增殖,同时对内皮细胞的迁移和成管也有抑制作用,而对内皮细胞的黏附无影响,从而发挥肿瘤血管抑制作用。

[0005] 东莨菪素虽具有抗肿瘤活性,但其有效浓度较高,体内代谢不稳定,作用时间短,限制了其临床应用。因而,有必要对其进行结构修饰研究。

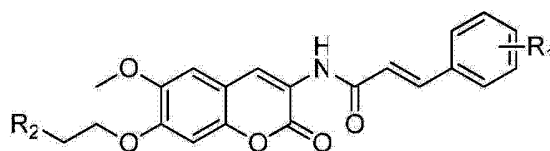
### 发明内容

[0006] 本发明公开了一类东莨菪素衍生物,其结构式为下列 I 或 II 的通式:

[0007]




I




II

[0008] 其中  $R_1$  代表羟基、卤素、C1 ~ C10 的烷基、硝基、甲氧基、氰基、乙酰基、三氟甲基、正丁基或磺酰胺基;

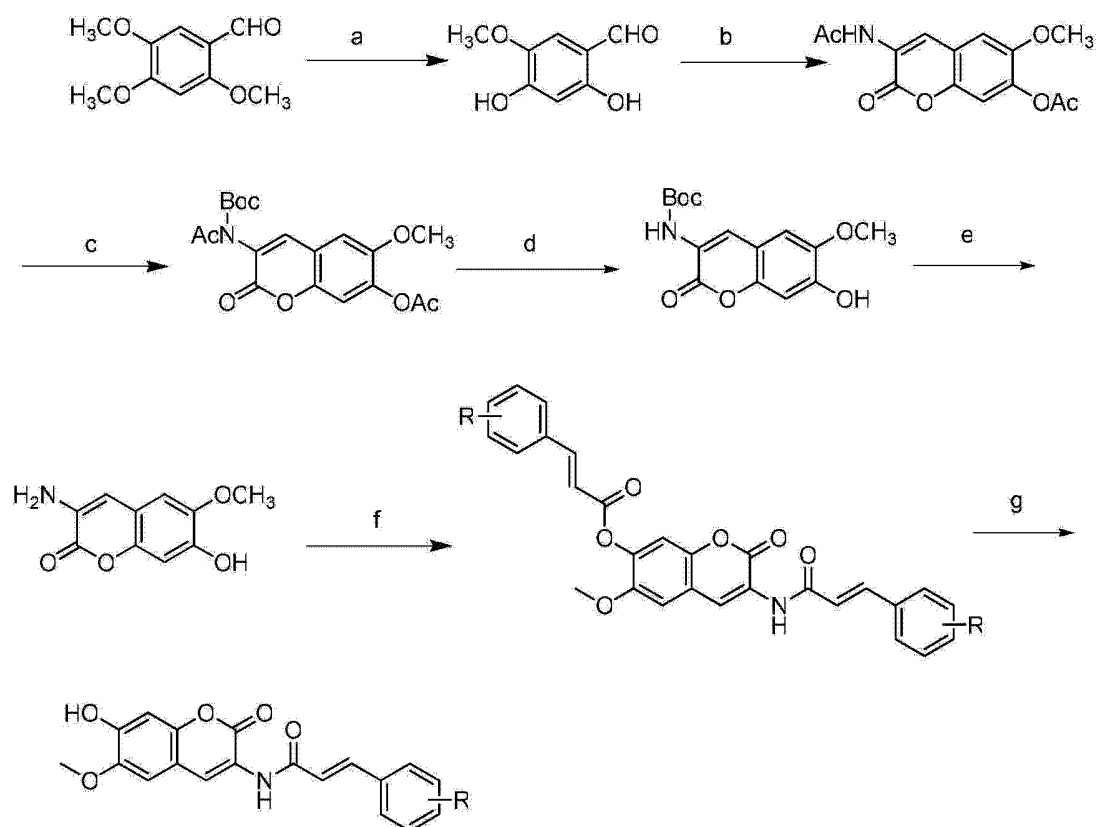
[0009]  $R_2$  代表 

[0010]  $R_1$  优选代表氯原子。

[0011]  $R_2$  优选代表 

[0012] 本发明通式 I 化合物可用以下方法制备：

[0013]



[0014] 其中 a. 三氯化铝, 二氯甲烷

[0015] b. 甘氨酸, 乙酸钠, 回流

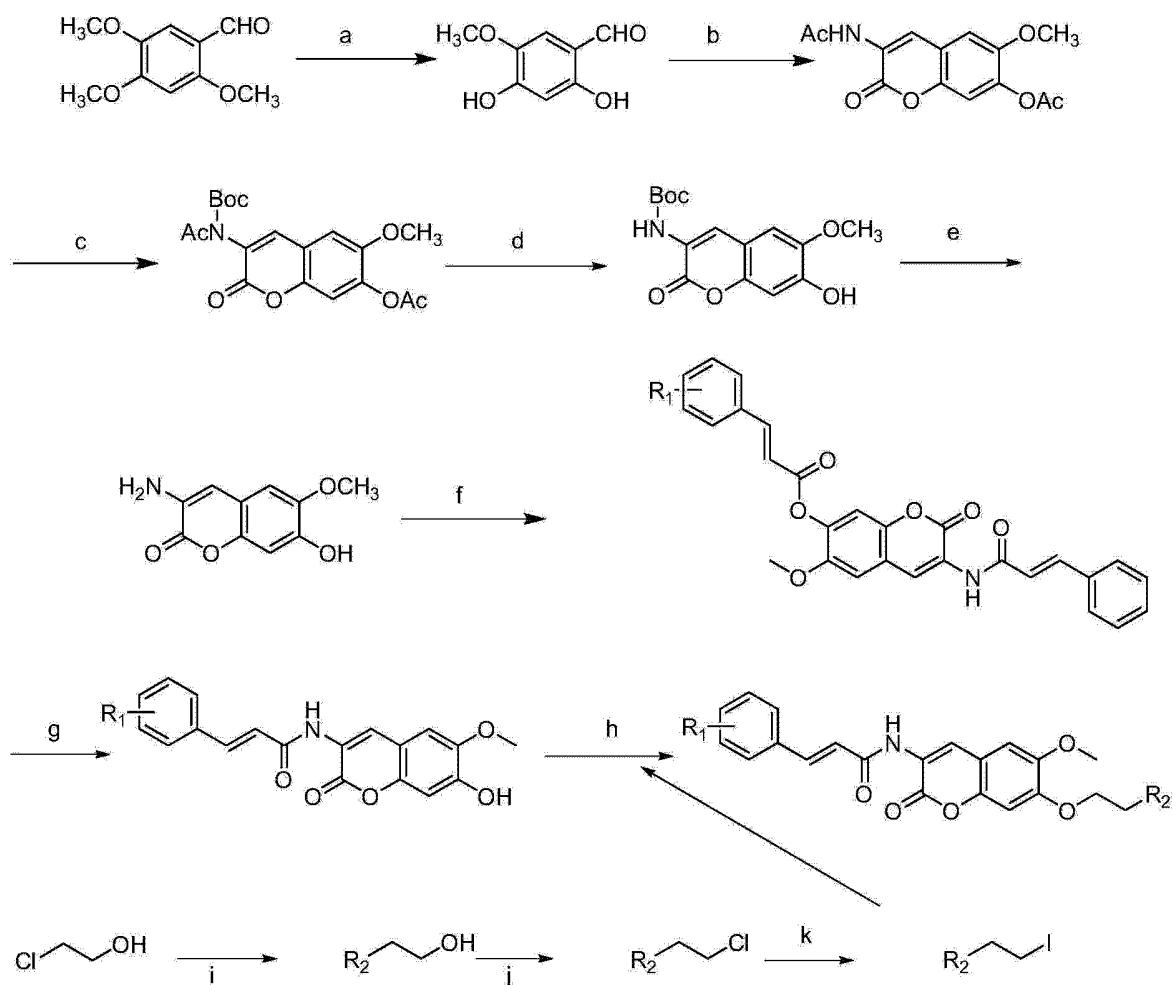
[0016] c. 二碳酸叔丁酯, THF (四氢呋喃), DMAP (4-二甲氨基吡啶), 回流

[0017] d. 80% 水合肼, 甲醇, 回流 e. 三氟乙酸 f. 吡啶 g. 甲醇, 碳酸钾

[0018] R 的定义同前。

[0019] 通式 II 的化合物可用以下方法制备：

[0020]



[0021] 其中 a. 三氯化铝, 二氯甲烷

[0022] b. 甘氨酸, 乙酸钠, 回流

[0023] c. 二碳酸叔丁酯, THF (四氢呋喃), DMAP (4-二甲氨基吡啶), 回流

[0024] d. 80% 水合肼, 甲醇, 回流

[0025] e. 三氟乙酸

[0026] f. 吡啶

[0027] g. 甲醇, 碳酸钾

[0028] h. 丁酮, 碳酸钾

[0029] i. 甲苯, 回流

[0030] j. 氯化亚砷

[0031] k. 丙酮, 碘化钾

[0032] 本发明的公开了一种药物组合物, 其包括药物有效剂量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0033] 本发明所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂, 如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、针剂, 可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

[0034] 本发明所述的化合物在临床上的给药方式可以采用口服、注射等方式。

[0035] 一般地, 本发明的通式 I 化合物用于治疗时, 人用剂量范围为 1mg ~ 5000mg/ 天。

也可根据剂型的不同和疾病严重程度,使用剂量超出该范围。

[0036] 药效学试验证明,本发明的化合物具有较好的抗肿瘤作用,特别是对乳腺癌、肺癌、结直肠癌或肝癌具有一定的疗效。本发明的药学上可接受的盐与其化合物具有同样的药效。下面是本发明部分药效学试验,其中化合物代号同实施例。

[0037] 以下是本发明部分化合物的药理学实验数据:

[0038] 体外抗肿瘤活性筛选,筛选项目为 MCF-7 (人乳腺癌细胞)、A549 (人肺癌细胞系)、HCF-116 (人结直肠癌细胞系)、HepG2 (人肝癌细胞)、BGC803 (胃癌)、U87MG (神经胶质瘤)、A2780 (卵巢癌)、Hela (宫颈癌)、SW579 (甲状腺癌)、PANK-1 (胰腺癌)、U937 (组织细胞淋巴瘤细胞)。

[0039] 实验方法:

[0040] 取对数生长期的 MCF-7,以  $7 \times 10^3$  细胞/孔的密度接种于 96 孔培养板。24h 后加入不同化合物,置  $37^{\circ}\text{C}$ , 5% $\text{CO}_2$  条件下培养 72h。实验结束前 4h,每孔中加入 MTT 溶液 (5mg/mL)  $20 \mu\text{L}$ ,继续温育 4h,吸去各孔内上清液,每孔加入 DMSO  $150 \mu\text{L}$ ,振荡 10min,使结晶物充分溶解,酶标仪测定 OD570。

[0041] A549、HCT-116、MCF-7、BGC803、U87MG、A2780、Hela、SW579、PANK-1、U937、HepG2。

[0042] MTT 实验采用相同方法和操作。

[0043]

化合物	浓度 ( $\mu\text{M}$ )	MCF-7 抑制率 (%)	A549 抑制率 (%)	HCT-116 抑制率 (%)	BGC803 抑制率 (%)	U87MG 抑制率 (%)	A2780 抑制率 (%)	Hela 抑制率 (%)	SW579 抑制率 (%)	PANK-1 抑制率 (%)	U937 抑制率 (%)	HepG2 抑制率 (%)
东莨菪	30	8.63	4.23	5.36	2.78	9.01	3.2	7.9	10.15	2.12	3.91	5.09

[0044]

砒素												
I <sub>1</sub>	10	6.06	65.72	60.34	50.3	60.2	78.23	67.29	59.33	80.2	69.23	78.93
I <sub>2</sub>	10	10.11	87.92	64.34	77.34	83.2	79.3	80.02	74.32	76.29	79.3	89.03
I <sub>3</sub>	10	58.40	85.60	54.24	55.89	69.34	78.92	81.23	79.29	69.89	67.29	78.34
I <sub>4</sub>	10	62.63	86.42	76.97	68.38	78.22	73.87	62.12	59.89	70.12	76.22	69.91
I <sub>5</sub>	10	18.34	4.87	7.11	19.44	13.22	9.3	7.9	7.29	17.94	14.93	19.38
I <sub>6</sub>	10	27.31	36.92	14.08	29.33	18.93	23.19	14.29	13.49	12.22	21.32	31.24
I <sub>7</sub>	10	44.81	88.61	75.67	72.39	81.29	82.19	79.14	75.11	73.18	79.89	68.79
I <sub>8</sub>	10	12.89	67.09	39.89	34.24	42.13	50.12	39.27	29.39	21.08	35.19	49.87
I <sub>9</sub>	10	51.33	66.89	19.02	17.34	30.18	29.01	24.08	39.97	42.19	51.09	69.21
I <sub>10</sub>	30	25.62	78.57	69.06	30.79	69.08	71.09	73.29	77.85	67.35	70.98	76.89
I <sub>11</sub>	10	49.71	71.02	34.42	45.89	69.09	62.97	73.79	76.01	81.09	71.72	72.19
I <sub>12</sub>	30	67.50	71.88	84.63	81.09	79.03	69.46	63.93	67.2	77.87	71.09	83.21
I <sub>13</sub>	30	67.50	71.88	84.63	83.09	79.02	77.1	74.2	76.39	69.01	82.61	64.39
苏尼替尼	5	65.45	63.98	59.15	73.43	68.39	78.93	65.92	69.39	72.98	75.34	76.29

[0045]

化合物	MCF-7 (IC <sub>50</sub> μM)	HCT-116 (IC <sub>50</sub> μM)	HepG2(IC <sub>50</sub> μM)	Hela(IC <sub>50</sub> μM)
I <sub>3</sub>	19.78±2.67	0.53±0.13	0.51±0.01	1.34±0.12
I <sub>4</sub>	0.48±0.065	0.12±0.06	0.0428±0.012	0.97±0.07
I <sub>7</sub>	13.25±1.28	0.56±0.12	0.47±0.12	0.54±0.03
苏尼替尼	7.13±1.06	3.29±0.67	1.59±0.42	1.32±0.23

[0046] 从上述表格可以看出,本发明的化合物都具有较好的抗肿瘤活性。

## 具体实施方式

[0047] 实施例 1

[0048] 2,4-二羟基-5-甲氧基苯甲醛的制备:

[0049] 1000mL 三颈瓶中加入三氯化铝(80g, 0.60mol)和无水二氯甲烷(400mL),再加入

1gCTAB, 搅拌。2, 4, 5-三甲氧基苯甲醛 (20g, 0.10mol) 溶于无水二氯甲烷 (100mL), 滴加至反应瓶中, 加热回流 4h。将反应物倒至已加入 100mL 浓盐酸的 500g 碎冰中, 搅拌 0.5h, 分取有机层, 有机层经饱和氯化钠水溶液洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发溶剂, 甲苯重结晶, 得淡黄色固体 (15.50g, 90.42%), mp. 145°C。

[0050]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (1H, s, OH), 6.50 (1H, s, phenyl-H), 6.69 (1H, s, phenyl-H), 9.80 (1H, s, OH), 10.70 (1H, s, CHO). ESI-MS ( $m/z$ ): 168  $[\text{M-H}]^-$ .

[0051] 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素的制备

[0052] 2, 4-二羟基-5-甲氧基苯甲醛 (16.8g, 100mmol) 和甘氨酸 (15.2g, 200mmol) 加入反应瓶, 再加入乙酸钠 (32.8g, 400mmol) 和乙酸酐 (200mL), 加热回流 3h, 冷却, 过滤, 滤饼用适量水洗涤, 过滤, 滤饼用乙酸重结晶, 得淡黄色固体 8.20g, 产率 28.17%, 直接用于下步反应。

[0053] 6-甲氧基-3-乙酰胺基-7-乙酯基香豆素 (335mg, 1.15mmol) 与 0.53mL (2.3mmol) Boc 酸酐置于反应瓶中, 加入 10mL THF 及 2.8mg (0.23mmol) DMAP, 回流搅拌 4h; 冷却至室温, 再加入 4mL 甲醇和 0.14mL 80% 水合肼, 室温搅拌 4h; 将反应液倒入 15mL 二氯甲烷中, 依次用 1N 的稀盐酸、1N 硫酸铜溶液和饱和碳酸氢钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 将剩余物用氯仿溶解, 加入 0.5mL 三氟乙酸, 室温搅拌 12h, 蒸除氯仿, 加水溶解, 滤除不溶物, 碳酸氢钠调 pH 至碱性, 放置析晶, 乙醇重结晶, 得黄色固体粉末 100mg, 产率 42%。mp 251-253°C。

[0054] ESI-MS ( $m/z$ ): 206  $[\text{M-H}]^-$ .

[0055] IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3409 (N-H); 3127 (C=C); 1712 (C=O).

[0056]  $^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.88 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ , H3), 6.66 (1H, s, H8), 6.68 (1H, s, H5), 6.89 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ , H4), 7-OH, 3-NH<sub>2</sub> 未显示。

[0057] N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基) 苯丙烯酰胺 (I<sub>1</sub>)

[0058] 240mg (1.5eq) 肉桂酸加入反应瓶中, 再加入 5mL 氯化亚砷及 2 滴 DMF, 回流 1h, 将氯化亚砷减压蒸除, 再加 10mL 无水二氯甲烷, 旋干溶剂, 得黄色固体粉末, 冰浴下将此固体少量多次加入到 91mg 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素的 2.5mL 的吡啶溶液中, 加毕, 自然升温至室温反应 2h, 加入 20mL 水淬灭反应, 有固体析出, 过滤, 依次用水、稀盐酸、水洗涤, 乙醇重结晶得 234mg 黄白色固体粉末, 置于反应瓶中, 加入 6mL 甲醇和 80mg 碳酸钾, 回流加热 1h 后, 蒸干溶剂, 加水溶解, 滤除不溶物, 酸化后有固体析出, 静置后抽滤, 乙醇重结晶, 得黄色粉末 140mg, 产率 94.5%。mp > 250°C。

[0059] ESI-MS ( $m/z$ ): 336  $[\text{M-H}]^-$ .

[0060] IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3122 (C=C); 1765, 1689 (C=O).

[0061]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 3.83 (3H, m,  $\text{OCH}_3$ ), 6.81 (1H, s, H8), 7.27 (1H, d,  $J=13.9\text{Hz}$ , CH), 7.34-7.45 (3H, m, Ar-H), 7.50 (1H, s, H5), 7.60-7.62 (2H, m, Ar-H), 7.64 (1H, d,  $J=13.9\text{Hz}$ , CH), 8.72 (1H, s, H4), 9.7 (1H, s, NH), 10.15 (1H, s, OH).

[0062] 实施例 2

[0063] 3-(4-氯苯基)-N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基) 丙烯酰胺 (I<sub>2</sub>)

[0064] 参照实施例 1 的制备方法, 以对氯肉桂酸和 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素为



原料,乙醇重结晶得约 120mg,黄白色粉末,收率 81.4%, mp>250℃。

[0065] ESI-MS (m/z): 366 [M-H]<sup>-</sup>。

[0066] IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3334 (OH); 3120 (C=C); 1708, 1677 (C=O)。

[0067] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ: 3.83 (3H, m, OCH<sub>3</sub>), 6.81 (1H, s, H8), 7.28 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 7.35 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.51 (1H, s, H5), 7.53 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.64 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 8.73 (1H, s, H4), 9.76 (1H, s, NH), 10.10 (1H, s, OH)。

[0068] 实施例 3

[0069] 3-(4-氟苯基)-N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基)丙烯酰胺 (I<sub>3</sub>)

[0070] 参照实施例 1 的制备方法,以对氟肉桂酸和 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素为原料,乙醇重结晶得约 125mg,黄色粉末,收率 75.2%, mp>250℃。

[0071] ESI-MS (m/z): 354 [M-H]<sup>-</sup>。

[0072] IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3331 (OH); 3144 (C=C); 1710, 1673 (C=O)。

[0073] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ: 3.83 (3H, m, OCH<sub>3</sub>), 6.81 (1H, s, H8), 7.23 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 7.32 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.49 (1H, s, H5), 7.54 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.67 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 8.86 (1H, s, H4), 9.84 (1H, s, NH), 10.17 (1H, s, OH)。

[0074] 实施例 4

[0075] 3-(4-三氟甲基苯基)-N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基)丙烯酰胺 (I<sub>4</sub>)

[0076] 参照实施例 1 的制备方法,以 4-三氟甲基肉桂酸和 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素为原料,乙醇重结晶得约 101mg,黄白色粉末,收率 65.2%, mp>250℃。

[0077] ESI-MS (m/z): 404 [M-H]<sup>-</sup>。

[0078] IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3327 (OH); 3113 (C=C); 1703, 1675 (C=O)。

[0079] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ: 3.84 (3H, m, OCH<sub>3</sub>), 6.81 (1H, s, H8), 7.28 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 7.41 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.48 (1H, s, H5), 7.62 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.67 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 8.74 (1H, s, H4), 9.88 (1H, s, NH), 10.10 (1H, s, OH)。

[0080] 实施例 5

[0081] 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基)丙烯酰胺 (I<sub>8</sub>)

[0082] 参照实施例 1 的制备方法,以 3,4,5-三甲氧基肉桂酸和 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素为原料,乙醇重结晶得约 98mg,黄白色粉末,收率 85.8%, mp>250℃。

[0083] ESI-MS (m/z): 426 [M-H]<sup>-</sup>。

[0084] IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3375 (OH); 3142 (C=C); 1704, 1664 (C=O)。

[0085] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ: 3.70 (3H, m, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (9H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.81 (1H, s, H8), 6.99 (1H, s, H5), 7.28 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.48 (2H, d, J=8.1Hz, Ar-H), 7.53 (1H, d, J=13.8Hz, CH), 8.73 (1H, s, H4), 9.62 (1H, s, NH), 10.08 (1H, s, OH)。

[0086] 实施例 6

[0087] 3-(4-甲氧基苯基)-N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基)丙烯酰胺 (I<sub>7</sub>)

[0088] 参照实施例 1 的制备方法,以对甲氧基肉桂酸和 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素为原料,乙醇重结晶得约 129mg,黄白色粉末,收率 73.6%, mp196-198。

[0089] ESI-MS ( $m/z$ ): 366  $[M-H]^-$ .

[0090] IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3331 (OH); 3123 (C=C); 1704, 1665 (C=O).

[0091]  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 3.81 (3H, m,  $OCH_3$ ), 3.85 (3H, m,  $OCH_3$ ), 6.81 (1H, s, H8), 7.18 (1H, d,  $J=13.8$ Hz, CH), 7.02 (1H, d,  $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.28 (1H, s, H5), 7.50 (2H, d,  $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d,  $J=13.8$ Hz, CH), 8.72 (1H, s, H4), 9.64 (1H, s, NH), 10.07 (1H, s, OH).

[0092] 实施例 7

[0093] 3-(4-胍基苯基)-N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基)丙烯酰胺 (I<sub>9</sub>)

[0094] 参照实施例 1 的制备方法,以 4-氰基肉桂酸和 6-甲氧基-7-羟基-3-氨基香豆素为原料,乙醇重结晶得约 180mg,黄白色粉末,收率 87.3%, mp>250℃。

[0095] ESI-MS ( $m/z$ ): 361  $[M-H]^-$ .

[0096] IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3322 (OH); 3110 (C=C); 2226 (CN); 1703, 1673 (C=O).

[0097]  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 3.84 (3H, m,  $OCH_3$ ), 6.81 (1H, s, H8), 7.28 (1H, d,  $J=13.8$ Hz, CH), 7.45 (2H, d,  $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.48 (1H, s, H5), 7.82 (2H, d,  $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.92 (1H, d,  $J=13.8$ Hz, CH), 8.74 (1H, s, H4), 9.80 (1H, s, NH), 10.10 (1H, s, OH)

[0098] 实施例 8

[0099] 3-(4-三氟甲基苯基)-N-(6-甲氧基-7-(2-吗啡啉基乙氧基)-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基)丙烯酰胺 (I<sub>13</sub>)

[0100] 3-(4-三氟甲基苯基)-N-(6-甲氧基-7-羟基-2H-1-苯并吡喃-2-酮-3-基)丙烯酰胺 (58mg, 0.145mmol) 和碳酸钾 (42mg, 0.434mmol) 置入反应瓶中,加入 3.5mL 2-丁酮,搅拌 25min 后加入 1-(2-氯乙基)吗啡啉盐酸盐 (42mg, 0.289mmol) 和 42mg 碳酸钾,回流搅拌 4h,减压蒸干溶剂,残余物加入二氯甲烷和水萃取,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩后,乙酸乙酯重结晶,得 30mg 白色粉末,产率 40.8%。 mp196-198℃。

[0101] ESI-MS ( $m/z$ ): 517  $[M-H]^-$ .

[0102] IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3128 (C=C); 1698, 1666 (C=O).

[0103]  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$ : 2.50 (4H, t,  $J=9.4$ Hz,  $CH_2$ ), 2.69 (2H, t,  $J=14.4$ Hz,  $CH_2$ ), 3.70 (3H, m,  $OCH_3$ ), 3.74 (4H, t,  $J=9.4$ Hz,  $CH_2$ ), 4.17 (2H, t,  $J=14.4$ Hz,  $CH_2$ ), 6.81 (1H, s, H8), 6.99 (1H, s, H5), 7.28 (1H, d,  $J=13.8$ Hz, CH), 7.31 (2H, d,  $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.48 (2H, d,  $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.53 (1H, d,  $J=13.8$ Hz, CH), 8.73 (1H, s, H4), 9.62 (1H, s, NH).

[0104] 实施例 9

	片剂	
	实施例 2 制备的 I <sub>2</sub>	50g
	羟丙甲基纤维素 E5	15g
[0105]	微晶纤维素 MCC102	18g
	8%聚维酮 K30	适量
	硬酯酸镁	2g
		1000 片