

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910012317.6

[51] Int. Cl.

C07D 311/22 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 311/64 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 2 日

[11] 公开号 CN 101591316A

[22] 申请日 2009.6.30

[21] 申请号 200910012317.6

[71] 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号

[72] 发明人 张为革 张 良 宋宏锐 吴英良
马恩龙 包 凯 卢汉翔 宋志春

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司

代理人 李宇彤

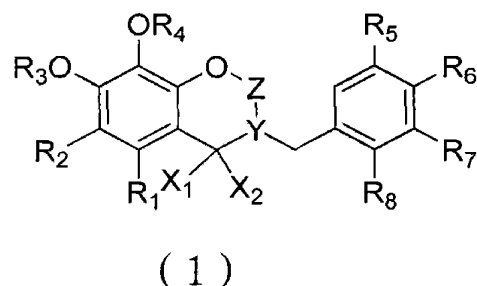
权利要求书 7 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物及其用途

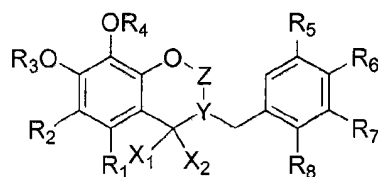
[57] 摘要

本发明属于医药技术领域，涉及一种高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物，其结构如(1)所示：其中 X_1 、 X_2 一起代表氧，或 X_1 、 X_2 同时分别代表氢； $Z-Y$ 为 $-CH=C-$ 或 $-CH_2CH-$ ； R_1 为氢或者卤素原子； R_2 、 $R_5 \sim R_8$ 各自独立地为氢、甲氧基、羟基、卤素原子、氨基，或者相邻的两个取代基可以为 $-OCH_2O-$ 从而构成五元环； R_3 、 R_4 独立地为氢、 $C_1 \sim C_3$ 烷基或者为 $-OCH_2O-$ 从而构成五元环；本发明还提供了上述结构式所示衍生物所形成的在药学上可接受的无毒盐及其水合物，这些药学上可接受的无毒盐包括该衍生物与酸所形成的盐。药理活性试验结果表明，该类衍生物具有较好的抑瘤活性，可用于肿瘤细胞增殖抑制剂在制备肿瘤的药物方面的应用。



(1)

1、高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物，其特征在于：其结构式如下：



(1)

X_1 、 X_2 一起代表氧，或 X_1 、 X_2 同时分别代表氢； $Z-Y$ 为 $-CH=C-$ 或 $-CH_2CH-$ ； R_1 为氢或者卤素原子；

R_2 、 $R_5 \sim R_8$ 各自独立地为氢、甲氧基、羟基、卤素原子、氨基，或者相邻的两个取代基为 $-OCH_2O-$ 从而构成五元环； R_3 、 R_4 独立地为氢、 $C_1 \sim C_3$ 烷基或者为 $-OCH_2O-$ 从而构成五元环；

其前提条件是：

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH=C-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH=C-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH=C-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 、 R_6 同时为甲基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH=C-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基， R_6 为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH=C-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基则 R_2 、 R_5 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 为 $-OCH_2O-$ 从而构成五元环， R_6 为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_5 、 R_6 同时为甲氧基则 R_2 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 、 R_7 同时为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基， R_5 、 R_6 同时为甲氧基则 R_2 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基， R_6 、 R_7 同时为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_5 、 R_6 同时为羟基则 R_2 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 、 R_7 同时为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 、 R_3 同时为氢， R_4 为甲基， R_6 为羟

基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 H 、 H ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 、 R_3 同时为氢， R_4 为甲基， R_6 为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 H 、 H ， $Z-Y$ 为 $-CH_2CH-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 为 $-OCH_2O-$ 从而构成五元环， R_6 为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢。

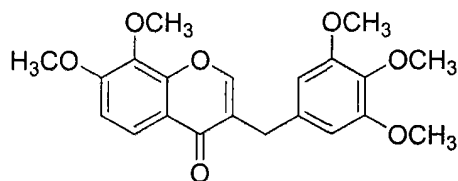
2、根据权利要求 1 所述的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物，其特征在于：该化合物还包括高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物所形成的在药学上可接受的无毒盐及其水合物。

3、根据权利要求 2 所述的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物，其特征在于：所形成的在药学上可接受的无毒盐为该衍生物与酸所形成的盐；所述水合物的结晶水数目为 $0 \sim 16$ 中的任意实数。

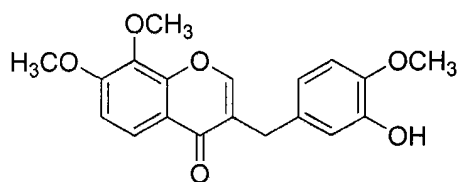
4、根据权利要求 3 所述的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物，其特征在于：其中所述的酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、磷酸的无机酸或选自乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸、苯甲酸、苹果酸的有机酸。

5、根据权利要求 1 所述的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物，其特征在于：其中该化合物为以下化合物：

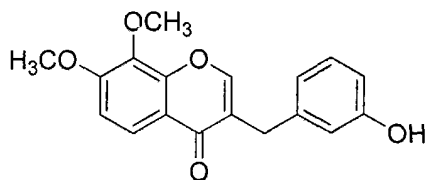
化合物 1-1



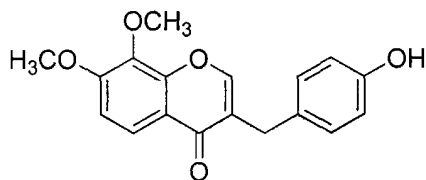
化合物 1-2



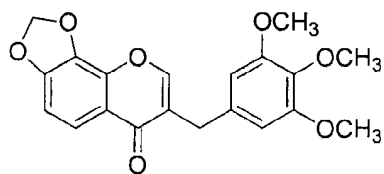
化合物 1-3



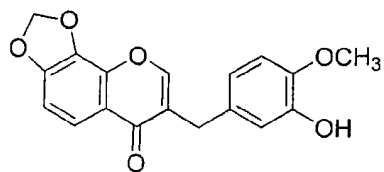
化合物 1-4



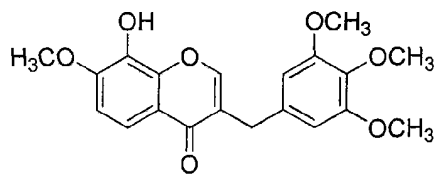
化合物 1-5



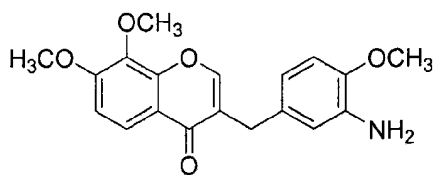
化合物 1-6



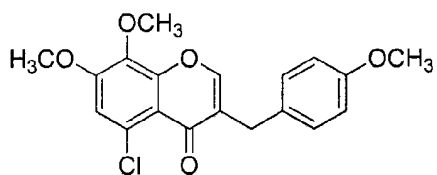
化合物 1-7



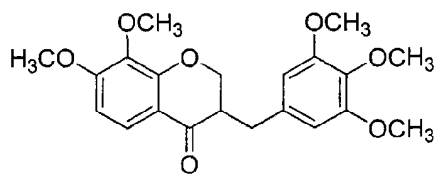
化合物 1-8



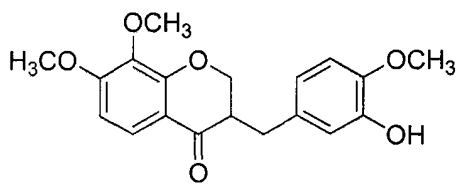
化合物 1-9



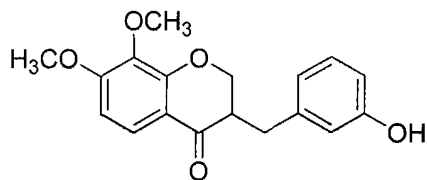
化合物 2-1



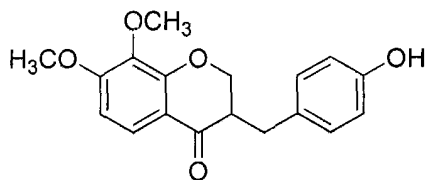
化合物 2-2



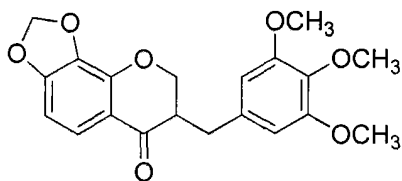
化合物 2-3



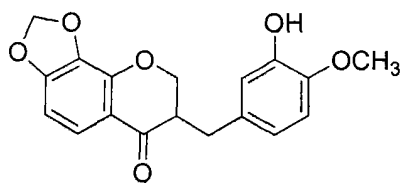
化合物 2-4



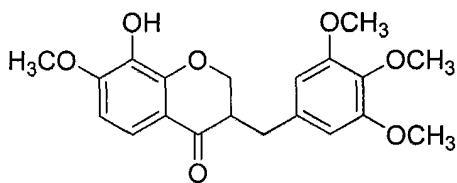
化合物 2-5



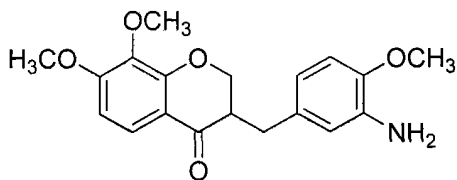
化合物 2-6



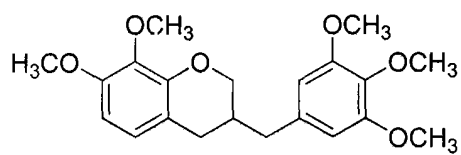
化合物 2-7



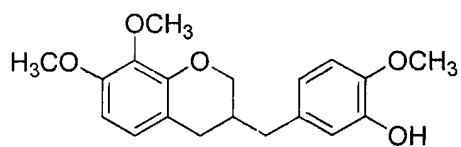
化合物 2-8



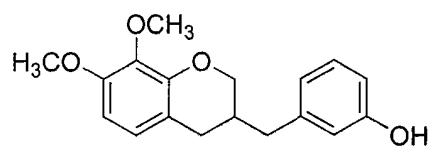
化合物 3-1



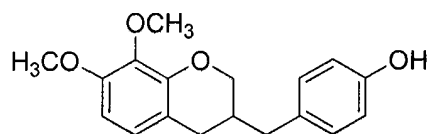
化合物 3-2



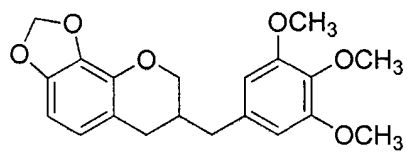
化合物 3-3



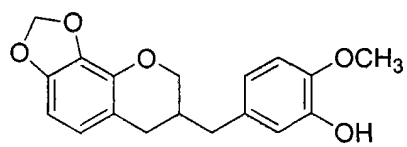
化合物 3-4



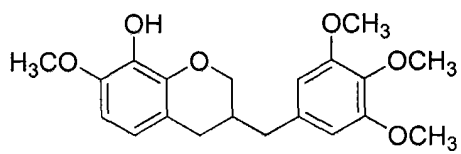
化合物 3-5



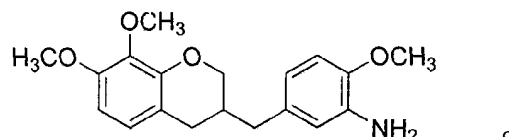
化合物 3-6



化合物 3-7



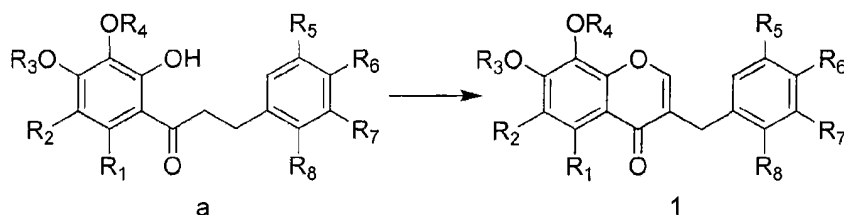
化合物 3-8



6、高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

7、一种如权利要求1所述的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物的制备方法，其特征在于：

所述的高异黄酮类衍生物可以按照以下反应路线合成得到：

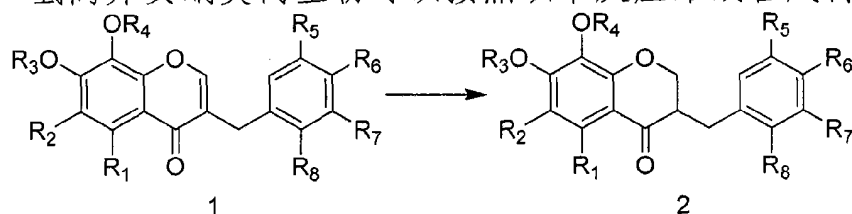


将二氢查尔酮原料 a 溶解于无水甲苯中，加入 1.2-2 当量 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛，在 110℃ 回流反应 8 小时左右，反应完毕后，冷却至室温，减压蒸除甲苯后加入水，用乙酸乙酯萃取，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，分出有机层并用无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到产物 1，收率 69-84%；

其中， $R_1 \sim R_8$ 为氨基的高异黄酮类衍生物可由相应的 $R_1 \sim R_8$ 为 *N*-叔丁氧羰基氨基的化合物经去保护基反应制备，去保护基的试剂为盐酸。

8、一种如权利要求1所述的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物的制备方法，其特征在于：

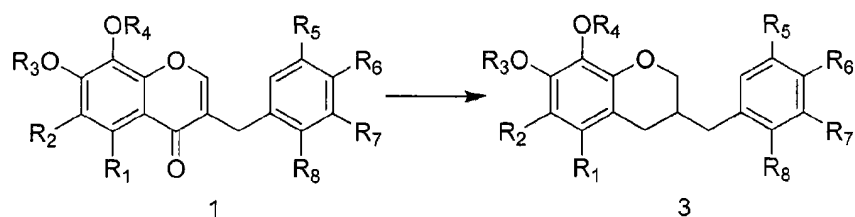
所述的二氢高异黄酮类衍生物可以按照以下反应路线合成得到：



将高异黄酮类衍生物 1 (1.0-1.5 毫摩尔) 溶于乙醇 (10mL) 中，加入新制 Raney Ni (0.5 当量)，氢气氛围下室温搅拌反应 10 小时左右。反应完毕后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得到粗品。经柱层析分离得到产物 2，收率 72-87%。

9、一种如权利要求1所述的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物的制备方法，其特征在于：

所述的高异黄酮类衍生物可以按照以下反应路线合成得到：



将 1.0-1.2 毫摩尔高异黄酮类衍生物 1 溶于乙酸 8mL 中，加入 0.5 当量 10% 钨碳，氢气氛围下室温超声反应 1.5 小时左右，反应完毕后，过滤，滤液倾入水中，用乙酸乙酯萃取，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，分出有机层并用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂后，得到粗品，经柱层析分离得到产物 3，收率 75-85 %。

高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄烷类 衍生物及其用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及一种高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄烷类衍生物及其用途，确切地说，涉及该类化合物及其作为肿瘤细胞增殖抑制剂在制备抗肿瘤的药物的应用。

背景技术

恶性肿瘤是威胁人类健康与生命的严重疾病，在中国为第一致死病因。寻找和发现治疗与预防肿瘤的新药是当前面临的重大课题。

Combretastatin A-4 (CA-4) 是从南非柳树中分离得到的顺式二苯乙烯类天然产物，其化学名称为(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧基苯乙烯基)苯酚。CA-4 为微管蛋白聚合抑制剂，呈现很强的抑制肿瘤细胞增殖活性，其前药 CA-4 磷酸盐 (CA-4P) 已在美国进入三期临床研究阶段。以 CA-4 为先导化合物设计、合成新的抗肿瘤活性化合物的研究已有大量报道，但多数 CA-4 类似物存在或毒性较大、或合成比较复杂等缺点。相关报道参见 Pettit G. R., et al. *Experientia*, **1989**, 45, 209; Nam N.H. *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10, 1697; Tron G.C., et al. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3033。

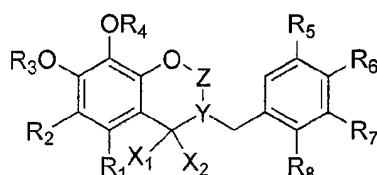
高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄烷也是来源于植物的天然产物，化学结构上与 CA-4 具有一定相似性，具有抗氧化、抗分枝杆菌、抗血管生成及蛋白酶抑制等生物活性，但迄今未见抗细胞增殖活性报道。相关报道参见 Siddaiah, V., et al. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 841; O'Donnell, G., et al. *Phytochemistry*. **2006**, 67, 178; Shim, J.S., et al. *Planta. Med.* **2004**, 70, 171; Tsukamoto, S., *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. **2005**, 28, 1798。

目前也未发现将高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄烷骨架与 Combretastatin A-4 的结构特征相结合，合成高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄烷类衍生物，用于抗肿瘤活性研究的相关报道。

发明内容

本发明的目的在于设计、合成具有良好抗肿瘤活性的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄烷类衍生物。所制备的化合物在体外抗肿瘤活性测试中显现良好的结果。

本发明的目标产物可用以下结构式来表示：



(1)

X_1 、 X_2 一起代表氧，或 X_1 、 X_2 同时分别代表氢；Z-Y 为 -CH=C- 或 -CH₂CH-； R_1 为氢或者卤素原子；

， R_2 、 $R_5 \sim R_8$ 各自独立地为氢、甲氧基、羟基、卤素原子、氨基，或者相邻的两个取代基可以为 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 从而构成五元环； R_3 、 R_4 独立地为氢、 $C_1 \sim C_3$ 烷基或者为 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 从而构成五元环；

其前提条件是：

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}=\text{C}-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}=\text{C}-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}=\text{C}-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 、 R_6 同时为甲基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}=\text{C}-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基， R_6 为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}=\text{C}-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基则 R_2 、 $R_5 \sim R_8$ 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 为 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 从而构成五元环， R_6 为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_5 、 R_6 同时为甲氧基则 R_2 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 、 R_7 同时为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基， R_5 、 R_6 同时为甲氧基则 R_2 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 同时为甲基， R_6 、 R_7 同时为甲氧基则 R_2 、 R_5 、 R_8 不同时为氢；

，假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_5 、 R_6 同时为羟基则 R_2 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 、 R_3 、 R_4 同时为氢， R_6 、 R_7 同时为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 O，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 、 R_3 同时为氢， R_4 为甲基， R_6 为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

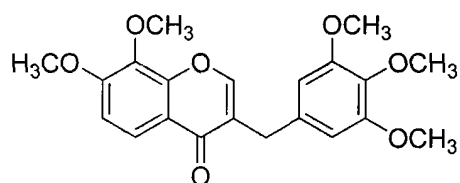
，假如 X 为 H、H，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 、 R_3 同时为氢， R_4 为甲基， R_6 为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

假如 X 为 H、H，Z-Y 为 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ ， R_1 为氢， R_3 、 R_4 为 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 从而构成五元环， R_6 为羟基则 R_2 、 R_5 、 R_7 、 R_8 不同时为氢；

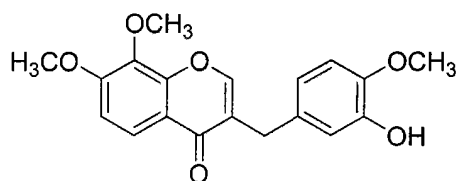
本发明所述的化合物还包括高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物所形成的在药学上可接受的无毒盐及其水合物。且所形成的在药学上可接受的无毒盐为该衍生物与酸所形成的盐；所述水合物的结晶水数目为 0~16 中的任意实数。

所述的酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、磷酸的无机酸或选自乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸、苯甲酸、苹果酸的有机酸。

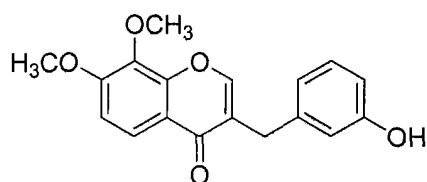
本发明的化合物优选以下化合物：
化合物 1-1



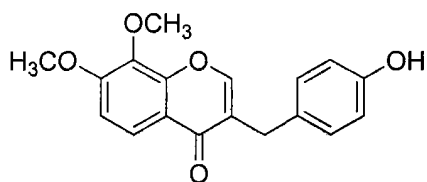
化合物 1-2



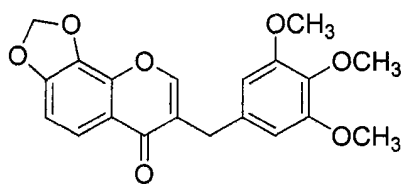
化合物 1-3



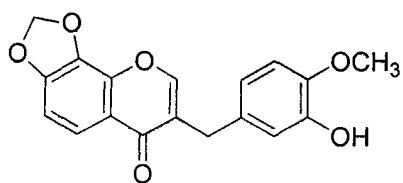
化合物 1-4



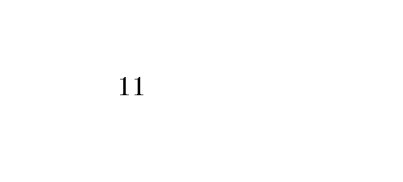
化合物 1-5

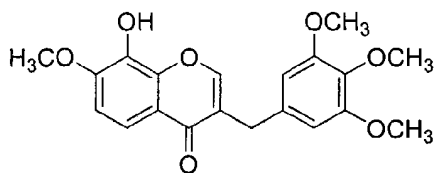


化合物 1-6

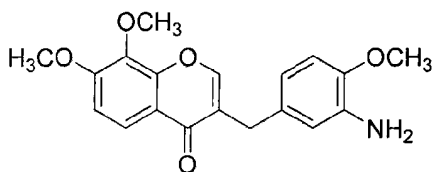


化合物 1-7

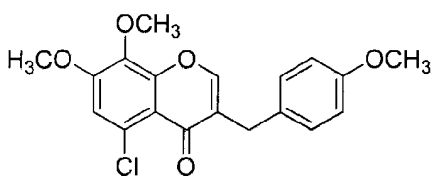




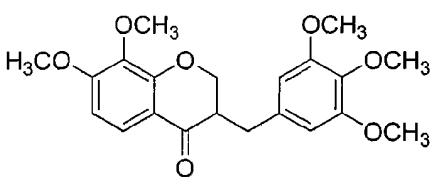
化合物 1-8



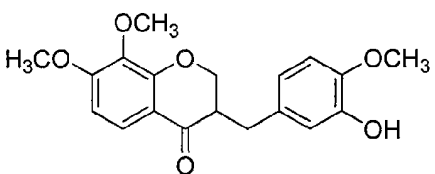
化合物 1-9



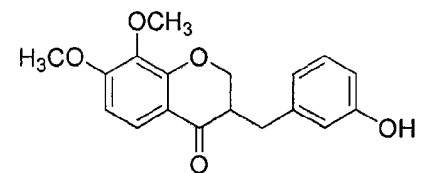
化合物 2-1



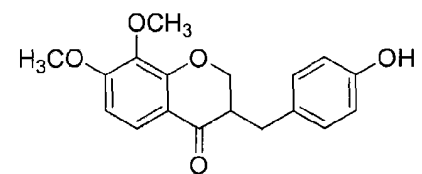
化合物 2-2



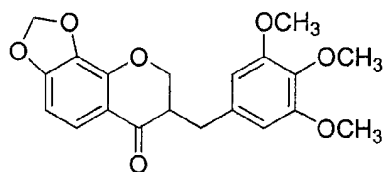
化合物 2-3



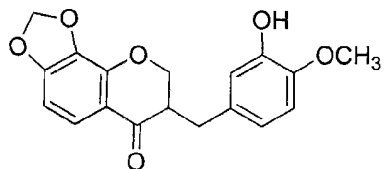
化合物 2-4



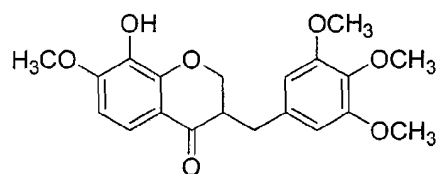
化合物 2-5



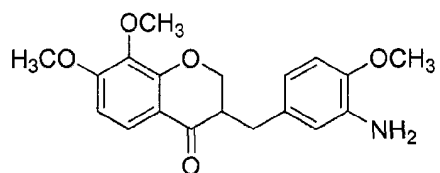
化合物 2-6



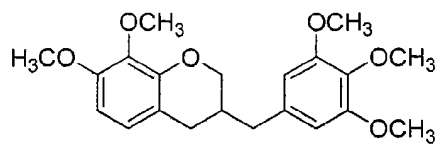
化合物 2-7



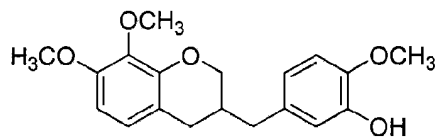
化合物 2-8



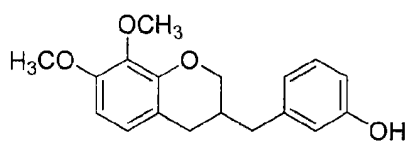
化合物 3-1



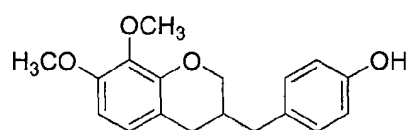
化合物 3-2



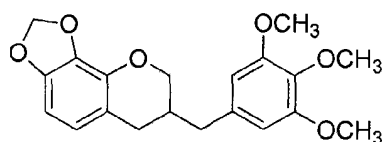
化合物 3-3



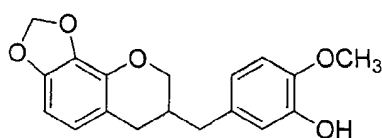
化合物 3-4



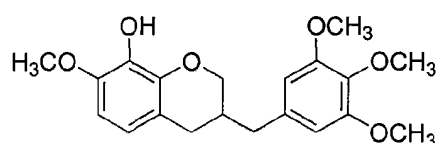
化合物 3-5



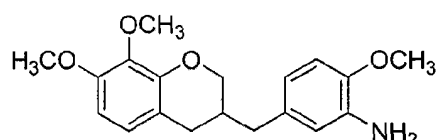
化合物 3-6



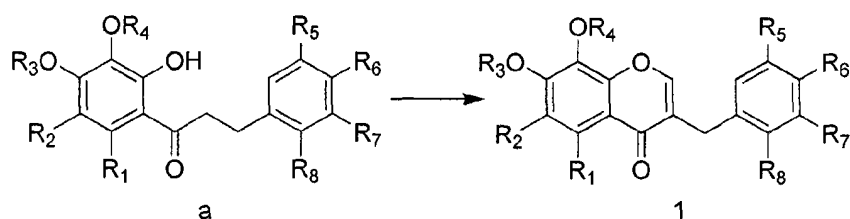
化合物 3-7



化合物 3-8



本发明还提供了该类化合物的制备方法, 本发明的高异黄酮类衍生物 (1) 可以按照以下两条反应路线合成得到:

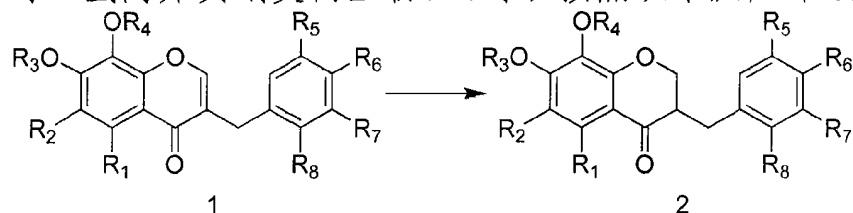


将二氢查尔酮原料 **a** 溶解于无水甲苯中, 加入 1.2-2 当量 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛, 在 110°C 回流反应 8 小时左右, 反应完毕后, 冷却至室温, 减压蒸除甲苯后加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 分出有机层并用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后, 经柱层析分离得到产物 **1**, 收率 69-84%。本方法的相关文献参见 Kirkiacharian, B.S.; et al. *Synthetic Communications*. 2005, 35, 563.

其中, $R_1 \sim R_8$ 为氨基的高异黄酮类衍生物可由相应的 $R_1 \sim R_8$ 为 *N*-叔

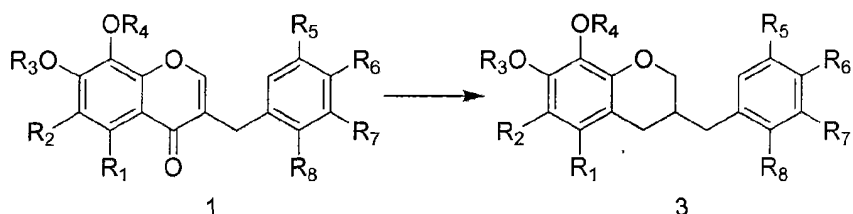
丁氧羰基胺基的化合物经去保护基反应制备，去保护基的试剂为盐酸；

本发明的二氢高异黄酮类衍生物(2)可以按照以下反应路线合成得到：



将高异黄酮类衍生物 1 (1.0-1.5 毫摩尔) 溶于乙醇 (10mL) 中，加入新制 Raney Ni (0.5 当量)，氢气氛围下室温搅拌反应 10 小时左右。反应完毕后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得到粗品。经柱层析分离得到产物 2，收率 72-87%；

本发明的高异黄酮类衍生物可以按照以下反应路线合成得到：



将 1.0-1.2 毫摩尔高异黄酮类衍生物 1 溶于乙酸 8mL 中，加入 0.5 当量 10% 钨碳，氢气氛围下室温超声反应 1.5 小时左右，反应完毕后，过滤，滤液倾入水中，用乙酸乙酯萃取，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，分出有机层并用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂后，得到粗品，经柱层析分离得到产物 3，收率 75-85%。

本发明所提供的高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物制备方法简单可行，收率较高。

本发明进一步提供了上述化合物在制备治疗肿瘤疾病的药物中的应用。

高异黄酮、二氢高异黄酮、高异黄酮类衍生物具有较好的治疗肿瘤疾病的作用，在制备抗肿瘤药物中具有较好的发展前景。

具体实施方式

通过下述实例将有助于理解本发明，但本发明的内容并不限于所举实例。

本发明所用试剂均为市售，核磁共振谱由 AVANCE-400、Bruker ARX-300 傅立叶变换核磁共振波谱仪测定，质谱由 Bruker Esquire 2000、Shimadzu GCMS-QP5050A 型质谱仪测定。

实施例 1：3',4',5',7,8-五甲氧基高异黄酮（化合物 1-1）的制备

将 2'-羟基-3',4',3'',4'',5''-五甲氧基二氢查尔酮 (0.75g, 2.0mmol) 溶解于无水甲苯 (10mL) 中，加入 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (0.29g, 2.4mmol)，在 110℃ 回流反应 8 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压蒸除甲苯后加入水，用乙酸乙酯萃取，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，分出有机层并

用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂后，得到粗品。经柱层析分离得到产物 1-1，收率为 82%。

实施例 2: 3'-羟基-4',7,8-三甲氧基高异黄酮（化合物 1-2）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 1 相同的方法制备化合物 1-2，收率为 76%；化合物 1-2 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 3: 3'-羟基-7,8-二甲氧基高异黄酮（化合物 1-3）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 1 相同的方法制备化合物 1-3，收率为 73%；化合物 1-3 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 4: 4'-羟基-7,8-二甲氧基高异黄酮（化合物 1-4）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 1 相同的方法制备化合物 1-4，收率为 72%；化合物 1-4 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 5: 3',4',5'-三甲氧基-7,8-亚甲二氧基高异黄酮（化合物 1-5）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 1 相同的方法制备化合物 1-5，收率为 72%；化合物 1-5 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 6: 3'-羟基-4'-甲氧基-7,8-亚甲二氧基高异黄酮（化合物 1-6）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 1 相同的方法制备化合物 1-6，收率为 72%；化合物 1-6 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 7: 8-羟基-3',4',5',7-四甲氧基高异黄酮（化合物 1-7）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 1 相同的方法制备化合物 1-7，收率为 74%；化合物 1-7 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 8: 3'-氨基-4',7,8-三甲氧基高异黄酮（化合物 1-8）的制备

将原料 *N*-叔丁氧羰基-2'-羟基-3',4',4''-二甲氧基-3''-氨基-二氢查尔酮（0.86g, 2.0mmol）溶于无水甲苯（10mL），加入 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛（0.29g, 2.4mmol），在 110℃ 下反应 8 小时。反应完毕后，冷却至室温，减压蒸除甲苯后加入 3N 的盐酸，回流 6 小时。反应液以 10% 的氢氧化钠水溶液调节至中性，乙酸乙酯萃取，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，分出有机层并用无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂后，得到粗品。经柱层析分离得到产物 1-7，收率 69%。

实施例 9: 5-氯-4',7,8-三甲氧基高异黄酮的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 1 相同的方法制备化合物 1-9，收率为 81%；化合物 1-9 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 10: 3',4',5',7,8-五甲氧基二氢高异黄酮（化合物 2-1）的制备

将 3',4',5',7,8-三甲氧基高异黄酮（化合物 1-1）（0.39g, 1.0mmol）溶于乙醇（10mL）中，加入 Raney Ni（0.20g），室温搅拌反应 10 小时左右。反应完毕后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得到粗品。经柱层析分离得到产物 2-1，收率为 87%。

实施例 11: 3'-羟基-4',7,8-三甲氧基二氢高异黄酮（化合物 2-2）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 10 相同的方法制备化合物 2-2，收率为 83%；化合物 2-2 的结构式以及 ¹H-NMR 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 12: 3'-羟基-7,8-二甲氧基二氢高异黄酮 (化合物 2-3) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 10 相同的方法制备化合物 2-3, 收率为 76%; 化合物 2-3 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 13: 4'-羟基-7,8-二甲氧基二氢高异黄酮 (化合物 2-4) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 10 相同的方法制备化合物 2-4, 收率为 78%; 化合物 2-4 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 14: 3',4',5'-三甲氧基-7,8-亚甲二氧基二氢高异黄酮 (化合物 2-5) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 10 相同的方法制备化合物 2-5, 收率为 86%; 化合物 2-5 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 15: 3'-羟基-4'-甲氧基-7,8-亚甲二氧基二氢高异黄酮 (化合物 2-6) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 10 相同的方法制备化合物 2-6, 收率为 80%; 化合物 2-6 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 16: 8-羟基-3',4',5',7-四甲氧基二氢高异黄酮 (化合物 2-7) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 10 相同的方法制备化合物 2-7, 收率为 77%; 化合物 2-7 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 17: 3'-氨基-4',7,8-三甲氧基高异黄酮 (化合物 2-8) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 10 相同的方法制备化合物 2-8, 收率为 72%; 化合物 2-8 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 18: 3',4',5',7,8-五甲氧基高异黄烷 (化合物 3-1) 的制备

将 3',4',5',7,8-三甲氧基高异黄酮 (化合物 1-1) (0.39g, 1.0mmol) 溶于乙酸 (10mL) 中, 加入 10% 钯碳 (0.20g), 室温超声反应 1.5 小时左右。反应完毕后, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得到粗品。经柱层析分离得到产物 2-1, 收率为 84%。

实施例 19: 3'-羟基-4',7,8-三甲氧基高异黄烷 (化合物 3-2) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 18 相同的方法制备化合物 3-2, 收率为 82%; 化合物 3-2 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 20: 3'-羟基-7,8-二甲氧基高异黄烷 (化合物 3-3) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 18 相同的方法制备化合物 3-3, 收率为 80%; 化合物 3-3 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 21: 4'-羟基-7,8-二甲氧基高异黄烷 (化合物 3-4) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 18 相同的方法制备化合物 3-4, 收率为 78%; 化合物 3-4 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 22: 3',4',5'-三甲氧基-7,8-亚甲二氧基高异黄烷 (化合物 3-5) 的制备

除了使用相应的原料外, 以实施例 18 相同的方法制备化合物 3-5, 收率为 82%; 化合物 3-5 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 23: 3'-羟基-4'-甲氧基-7,8-亚甲二氧基高异黄烷 (化合物 3-6) 的制备

除了使用相应的原料外,以实施例 18 相同的方法制备化合物 3-6,收率为 79%; 化合物 3-6 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

实施例 24: 8-羟基-3',4',5',7-四甲氧基高异黄烷 (化合物 3-7) 的制备

除了使用相应的原料外,以实施例 18 相同的方法制备化合物 3-7,收率为 76%; 化合物 3-7 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

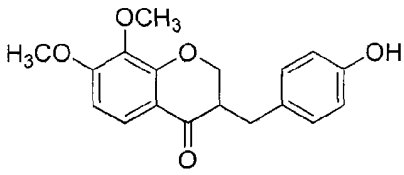
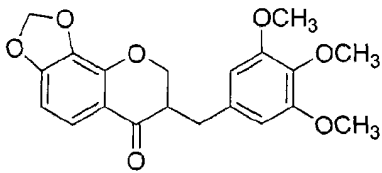
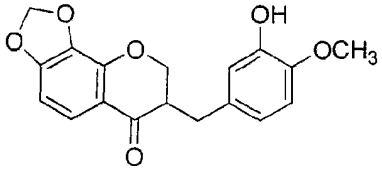
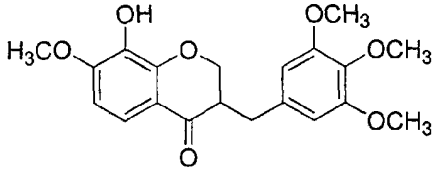
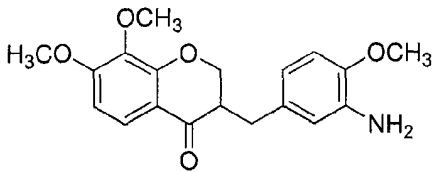
实施例 25: 3'-氨基-4',7,8-三甲氧基高异黄烷 (化合物 3-8) 的制备

除了使用相应的原料外,以实施例 18 相同的方法制备化合物 3-8,收率为 75%; 化合物 3-8 的结构式以及 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 数据列于下表 1 中。

表 1

编号	结构	$^1\text{H-NMR}$ (溶剂为 CDCl_3)	MS
1-1		3.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.84 (6H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.52 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	386
1-2		3.71 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.58 (1H, s), 6.82 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	342
1-3		3.75 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 9.0$, 1.5 Hz), 6.82 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	312
1-4		3.72 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.96 (1H, br), 6.75 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	312
1-5		3.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.84 (6H, s), 6.08 (2H, dd, $J = 2.9$, 1.3), 6.51 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	370
1-6		3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 5.60 (1H, s), 6.08 (2H, dd, $J = 3.0$, 1.2), 6.78-6.83 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	326

1-7		3.71 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.84 (6H, s), 3.96 (3H, s), 6.50 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	372
1-8		3.70 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.59 (2H, m), 6.70 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	341
1-9		3.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.60 (1H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 13.8, 10.5$ Hz), 2.89 (1H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.86 (6H, s), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.25 (1H, dd, $J = 11.4, 7.2$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz), 6.45 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	360
2-1		2.65 (1H, dd, $J = 14.1, 10.7$ Hz), 2.86 (1H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 14.1, 4.62$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.23 (1H, dd, $J = 11.4, 7.4$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz), 5.38 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.70 (1H, m), 6.81 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	388
2-2		2.67 (1H, dd, $J = 13.6, 10.5$ Hz), 2.89 (1H, m), 3.21 (1H, dd, $J = 13.6, 4.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.24 (1H, dd, $J = 11.4, 8.1$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz), 5.66 (1H, br), 6.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (3H, m), 7.17 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	344
2-3			314

2-4		2.69 (1H, dd, $J = 13.5, 10.2$ Hz), 2.83 (1H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 13.8, 4.2$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.24 (1H, dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz), 5.60 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	314
2-5		2.70 (1H, dd, $J = 13.8, 10.5$ Hz), 2.89 (1H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.86 (6H, s), 4.29 (1H, dd, $J = 11.4, 7.2$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz), 6.09 (2H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.46 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	372
2-6		2.65 (1H, dd, $J = 14.1, 10.7$ Hz), 2.86 (1H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 14.1, 4.62$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.25 (1H, dd, $J = 11.4, 7.4$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz), 5.60 (1H, br), 6.08 (2H, dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 6.81 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	328
2-7		2.71 (1H, dd, $J = 13.7, 10.5$ Hz), 2.89 (1H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 13.7, 4.3$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.86 (6H, s), 3.88 (3H, s), 4.27 (1H, dd, $J = 11.4, 7.2$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.46 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	374
2-8		2.65 (1H, dd, $J = 14.0, 10.7$ Hz), 2.86 (1H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 14.0, 4.62$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.23 (1H, dd, $J = 11.4, 7.4$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 11.4, 4.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.72 (1H, m), 6.81 (2H, m)	343

3-1		7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 2.30 (1H, m), 2.43-2.66 (3H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 15.4, 4.7$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.85 (9H, s), 3.90 (3H, s), 3.91 (1H, s), 4.28 (1H, dd, $J = 10.6, 1.4$ Hz), 6.39 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz) 2.26 (1H, m), 2.41-2.77 (4H, m), 3.82 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.26 (1H, m), 5.28 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.77-6.79 (2H, m). 2.29 (1H, m), 2.42-2.79 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.87 (1H, m), 4.26 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.67-6.76 (4H, m), 7.13-7.19 (1H, m) 2.25 (1H, m), 2.41-2.71 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (1H, m), 4.24 (1H, m), 5.60 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz) 2.33 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 15.8, 8.4$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 13.7, 7.9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 15.8, 5.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.85 (6H, s), 3.91 (1H, m), 4.26 (1H, m), 5.95 (2H, dd, $J = 11.4, 1.4$ Hz), 6.39 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) 2.28 (1H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 15.9, 8.7$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 13.7, 7.9$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 13.7, 7.1$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 15.9, 5.0$ Hz), 3.86 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.24 (1H, m), 5.59 (1H, s), 5.94 (2H, dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 7.9$	374
3-2			330
3-3			300
3-4			300
3-5			358
3-6			314

3-7		Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz) 2.30 (1H, m), 2.43-2.66 (3H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 15.4, 4.7$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.85 (6H, s), 3.90 (3H, s), 3.92 (1H, s), 4.25 (1H, dd, $J = 10.6, 1.4$ Hz), 6.37 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	360
3-8		2.26 (1H, m), 2.41-2.77 (4H, m), 3.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.24 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.77-6.79 (2H, m)	329

实施例 26: 本发明的化合物的药理活性测试

1. 体外活性测试方法和结果如下: 其中, 临床常用的抗肿瘤药物顺铂为阳性对照实验组。

抗肿瘤活性体外筛选试验 1

筛选方法: 四氮唑盐 (micoculture tetrazolium, MTT) 还原法

细胞株: 人肺腺癌细胞株 Anip 973 cell line

作用时间: 72 h

当各化合物的浓度为 $1.0\mu\text{M}$ 时, 对肿瘤细胞增殖的抑制率 (%) 见表

2:

表 2

化合物	Anip 973 抑制率 (%)	化合物	Anip 973 抑制率 (%)
1-1	17.2	2-5	33.2
1-2	21.4	2-6	40.3
1-3	15.3	2-7	43.7
1-4	18.6	3-1	42.9
1-5	19.7	3-2	48.9
1-6	15.1	3-3	40.1
1-7	17.6	3-4	43.6
1-8	18.9	3-5	47.8
1-9	20.3	3-6	41.4
2-1	37.3	3-7	40.7
2-2	36.5	3-8	48.2
2-3	32.9	3-9	43.6
2-4	34.7	Cisplatin	37.4