



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103222970 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 31

(21) 申请号 201310149960. X

(22) 申请日 2013. 04. 10

(71) 申请人 温州医学院

地址 325035 浙江省温州市茶山高教园区温州医学院

(72) 发明人 吴建章 杨全志 梁广 李校堃  
姜鑫 翁碧霞 范蕾 汪秀梅

(51) Int. Cl.

A61K 31/122 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

A61K 31/5375 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 35/02 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书6页 附图2页

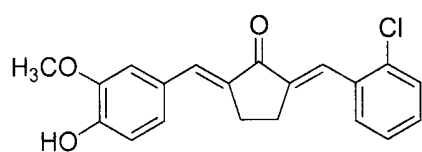
(54) 发明名称

不对称单羰基姜黄素类似物在制备抗肿瘤药物中的应用

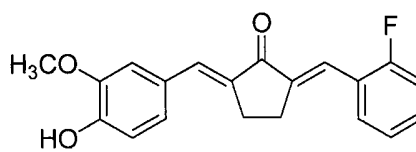
(57) 摘要

本发明属于医药技术领域, 具体为 10 个新型不对称单羰基姜黄素类似物在制备抗肿瘤药物中的应用。经实验测得这 10 个新型不对称姜黄素类似物对五种肿瘤细胞均表现了不同程度的抑制生长活性, 且部分化合物抗肿瘤活性与阳性姜黄素相当, 对正常细胞毒性比姜黄素低, 具有较好的研发前景。

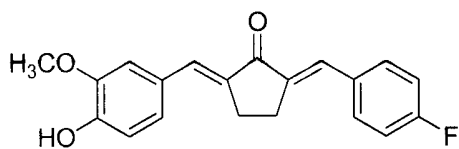
1. 如下所示的化合物之任一在在制备抗肿瘤药物中的应用：



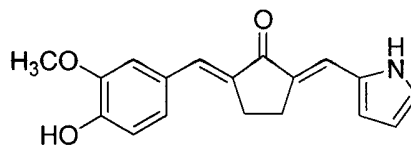
Da0304



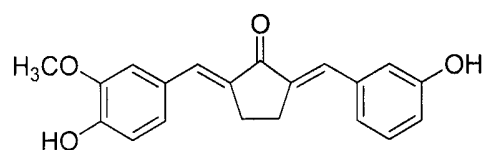
Da0308



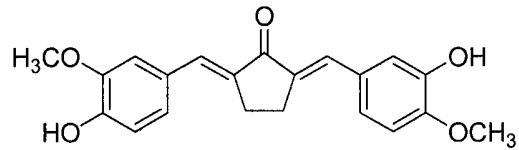
Da0311



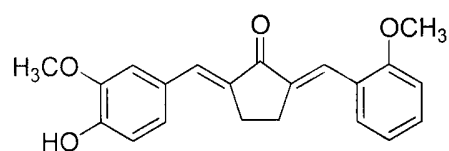
Da0342



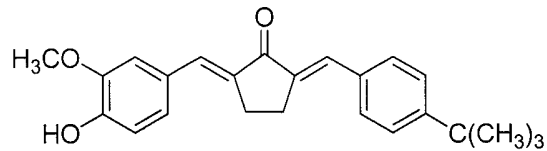
Da0312



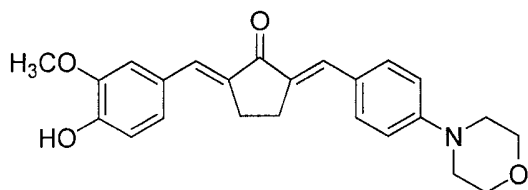
Da0315



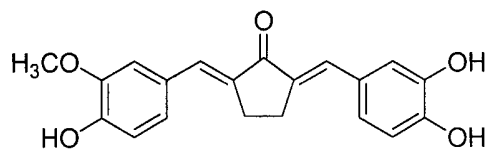
Da0317



Da0354



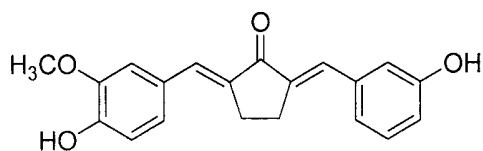
Da0319



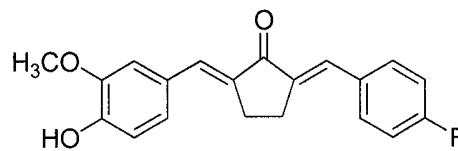
Da0323

2. 根据权利要求 1 所述的应用,所述肿瘤可用于但不限于以下肿瘤:脑肿瘤、口腔癌、咽喉癌、食管癌、肺癌、胃癌、肝癌、肾癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、皮肤癌、白血病、肉瘤。

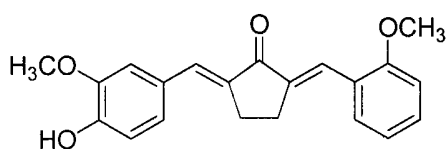
3. 根据权利要求 1 所述的应用,其中化合物优选选自如下化合物之任一：



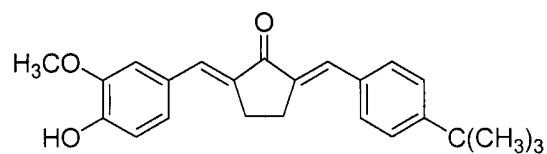
Da0312



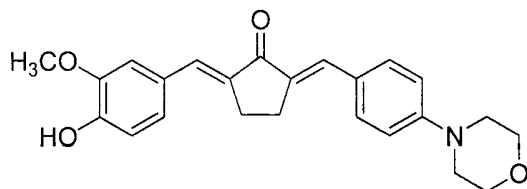
Da0311



Da0317

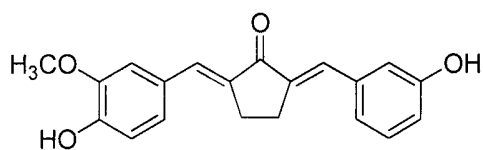


Da0354

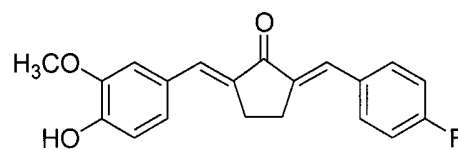


Da0319

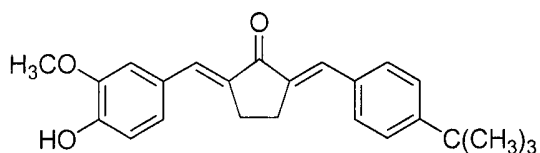
4. 根据权利要求 3 所述的应用,其中化合物优选选自如下化合物之一:



Da0312



Da0311



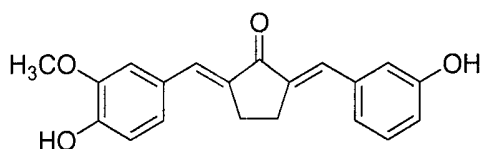
Da0354

5. 权利要求 1、3 或 4 所述的化合物或其可药用盐或其它制剂。

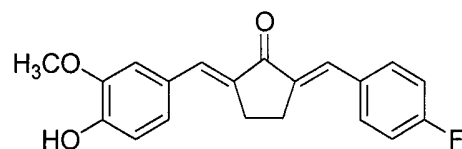
6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其可药用盐,所述化合物优选选自如下化合物之任

一:

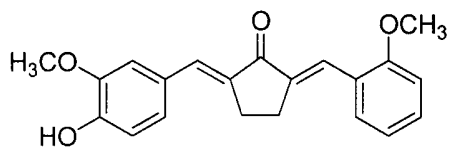
2



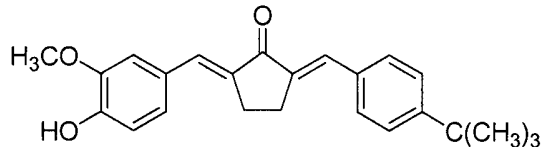
Da0312



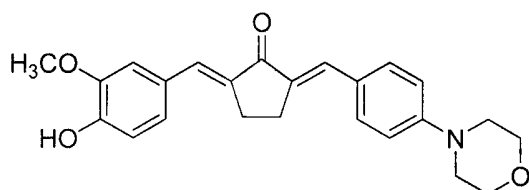
Da0311



Da0311



Da0354



Da0319

7. 用于治疗肿瘤的药物组合物,其含有治疗有效量的权利要求 1、3 或 4 所述的化合物

或其可药用盐和药用辅料。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其中权利要求 1、3 或 4 所述的化合物或其可药用盐作为唯一的活性成分。

9. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其特征是:所述药物组合物的制剂形式选自注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、软膏剂、控释或缓释剂和纳米制剂。

## 不对称单羰基姜黄素类似物在制备抗肿瘤药物中的应用

### 技术领域：

[0001] 本发明属医药技术领域，具体而言，本发明涉及特定的不对称单羰基姜黄素类似物在制备抗肿瘤药物中的应用。

### 背景技术：

[0002] 姜黄素是中药材“温郁金”中的主要活性成分，具有抗肿瘤、抗炎和保护心血管等多种药理作用。美国 NCI 已经将其列为第三代防癌药来进行研究。但由于其具有  $\beta$  二酮的不稳定结构，因此其体内稳定性差，半衰期短，这极大地限制了它的临床应用。把  $\beta$  二酮结构的姜黄素改造为单羰基的姜黄素，除了能明显增加其稳定性外，也能够改善活性。因此，单羰基姜黄素类似物的设计、合成、药理活性筛选成为了姜黄素类似物研究的热点。到目前为止，单羰基姜黄素类似物的研究主要集中在对称单羰基姜黄素类似物的研究，而不对称单羰基姜黄素类似物的研究极少。本课题组在前期也设计、合成、并筛选到了多种具有很好抗肿瘤活性的对称单羰基姜黄素类似物，通过构效关系分析，我们预期不对称单羰基姜黄素类似物可能也具有很好的抗肿瘤药理活性。因此，我们设计合成了分子中间为环戊酮的不对称单羰基姜黄素类似物，发现了多个高效、低毒、有较好研究前景的类似物。

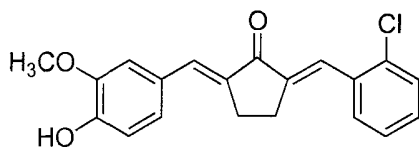
### 发明内容：

[0003] 本发明目的在于提供 10 个姜黄素类似物在制备抗肿瘤活性药物及相关疾病的治疗药物中的应用。

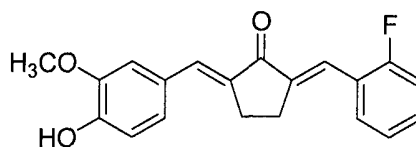
[0004] 本发明的另一目的是提供一种用于治疗肿瘤疾病的药物组合物，其含有治疗有效量的作为活性成分的权利要求 1 所述的姜黄素类似物的化合物中的任何一种或多种或其可药用盐及其药用辅料。

[0005] 具体而然，本发明所述 10 个查尔酮化合物为如下所述结构：

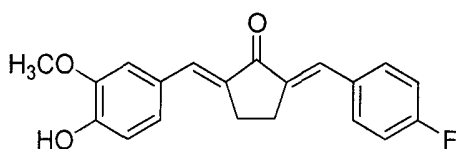
[0006]



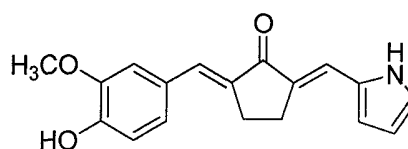
Da0304



Da0308

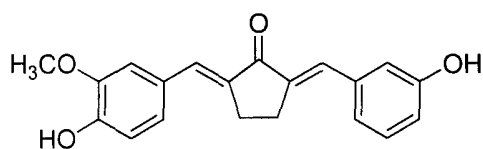


Da0311

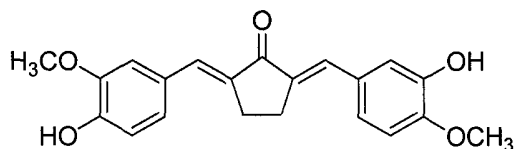


Da0342

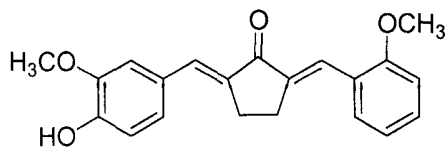
[0007]



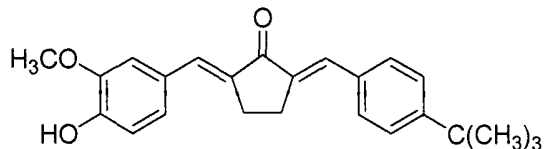
Da0312



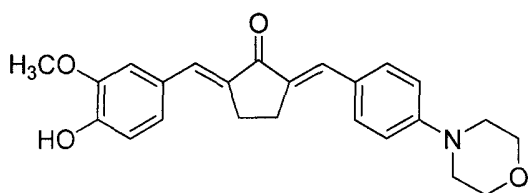
Da0315



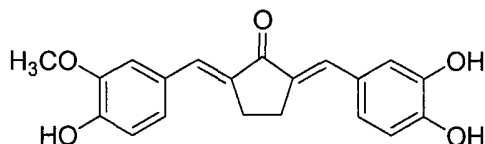
Da0311



Da0354



Da0319



Da0323

[0008] Da0304 的分子式为  $C_{20}H_{17}ClO_3$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(2-chlorophenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0308 的分子式为  $C_{20}H_{17}ClO_3$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(2-fluorophenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0311 的分子式为  $C_{20}H_{17}FO_4$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(4-fluorophenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0312 的分子式为  $C_{20}H_{18}O_4$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(3-hydroxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0315 的分子式为  $C_{21}H_{20}O_5$ , 化学名称为 (2E,5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0317 的分子式为  $C_{21}H_{20}O_4$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(2-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0319 的分子式为  $C_{24}H_{25}NO_4$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(4-(morpholin-4-yl)phenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0354 的分子式为  $C_{24}H_{26}O_3$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(4-tert-butylphenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one。Da0342 的分子式为  $C_{24}H_{25}NO_3$ , 化学名称为: (2E,5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methylidene]cyclopentan-1-one。

[0009] 本发明所述的以上化合物可用于但不限于以下肿瘤的治疗: 脑肿瘤、口腔癌、咽喉癌、食管癌、肺癌、胃癌、肝癌、肾癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、皮肤癌、白血病、肉瘤。

[0010] 本发明的有益效果为: 以上 10 个化合物对小鼠皮肤黑色素瘤细胞 (B16-F10)、神

经胶质瘤细胞 (U251)、人胃癌细胞株 (SGC7901)、人非小细胞肺癌 (A549)、人大细胞肺癌细胞株 (NCI-H460) 具有不同程度的增殖抑制作用 (详见实施例 2); 部分化合物的活性与姜黄素相当, 其半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 达到了  $10 \mu M$  左右的水平; 其中化合物 Da0311、Da0312、Da0354 还体现了对正常细胞低的毒性, 三者对大鼠肾细胞 (NRK-52E) 生长抑制活性的  $IC_{50}$  分别为  $49.37 \mu M$ 、 $35.50 \mu M$  和  $25.27 \mu M$ , 而姜黄素为  $10.23 \mu M$ 。

[0011] 一种用于治疗肿瘤疾病的药物组合物, 其含有治疗有效量的作为活性成分的以上所述 23 个查尔酮类化合物中的任何一种或多种或其可药用盐及其药用辅料。“药物组合物”指本发明所述 10 不对称姜黄素类似物的任何一种或多种或其可药用盐与现已上市的抗炎药物联合使用, 制备得到的抗肿瘤活性的组合物, 已上市的抗肿瘤药物包括各种细胞毒类抗肿瘤药物和激素类抗肿瘤药物以及生物反应调节剂类。

[0012] 本文中所用“药用辅料”指药学领域常规的药物载体, 例如: 稀释剂、赋形剂如水等, 填充剂如淀粉、蔗糖等; 粘合剂如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮; 湿润剂如甘油; 崩解剂如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠; 吸收促进剂如季铵化合物; 表面活性剂如十六烷醇; 吸附载体如高岭土和皂粘土; 润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙/镁、聚乙二醇等。另外还可以在组合物中加入其它辅剂如香味剂、甜味剂等。

[0013] 本发明药物组合物的各种剂型可以按照药学领域的常规生产方法制备。例如使活性成分与一种或多种载体混合, 然后将其制成所需的剂型。所述药物的制剂形式包括注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、软膏剂、控释或缓释剂或纳米制剂。本发明可以组合物的形式通过口服, 鼻吸入、直肠或者肠胃外给药的方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服时, 可将其制成常规的固体制剂如片剂、粉剂、粒剂、胶囊等, 制成液体制剂如水或油悬浮剂或其它液体制剂如糖浆、酏剂等; 用于肠胃外给药时, 可将其制成注射用的溶液、水或油性悬浮剂等。

[0014] 下面将结合实施例及说明书附图详细说明本发明。

#### 附图说明:

[0015] 图 1 化合物的合成示意图及结构。

[0016] 图 2 化合物对肿瘤细胞增殖抑制活性的半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ )。取对数期生长的小鼠皮肤黑色素瘤细胞 (B16-F10)、神经胶质瘤细胞 (U251)、人胃癌细胞株 (SGC7901)、人非小细胞肺癌 (A549)、人大细胞肺癌细胞株 (NCI-H460) 经胰蛋白酶液消化后, 用培养液配置成细胞悬液, 5000 个细胞/孔加入 96 孔板,  $37^{\circ}C$  过夜培养贴壁后, 饥饿培养 24h, 每孔加入  $1 \mu L$  DMSO 溶解的药物溶液, 继续培养 72h。用 MTT 法在酶标仪上测 OD (490nm) 值, 计算抑制率及  $IC_{50}$ 。测定时以 DMSO 为空白对照, 用姜黄素为阳性对照, 每个药物设置 5 个浓度梯度, 重复三次实验, 每次三个复孔。

[0017] 图 3 活性化合物对大鼠肾细胞 (NRK-52E) 的浓度生存曲线及半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ )。取对数期生长的 NRK-52E 经胰蛋白酶液消化后, 用培养液配置成细胞悬液, 5000 个细胞/孔加入 96 孔板,  $37^{\circ}C$  过夜培养贴壁后, 饥饿培养 24h, 每孔加入  $1 \mu L$  DMSO 溶解的药物溶液, 继续培养 72h。用 MTT 法在酶标仪上测 OD (490nm) 值, 计算抑制率及生存率, 绘制生存率-浓度曲线图。测定时以 DMSO 为空白对照, 用姜黄素为阳性对照, 每个药物设置  $0.096 \mu M$ 、 $0.48 \mu M$ 、 $2.4 \mu M$ 、 $12 \mu M$ 、 $60 \mu M$  共 5 个浓度梯度, 重复三次实验, 每次三个复孔。

**具体实施方式：**

[0018] 本发明在以下的实施例中进一步说明。这些实施例只是为了说明的目的，而不是用来限制本发明的范围。

[0019] 实施例 1 化合物的合成

[0020] 将环戊酮与吗啡啉按照物质的量为 1 : 1.5 的比例混合，用环己烷为溶剂，加入对甲苯磺酸做催化剂，回流 1h。加水萃取，浓缩有机层，得到的烯胺粗品为淡黄色液体。在此液体中加入 0.5 倍量的香草醛或 3,4-OH 苯甲醛，用无水乙醇做溶剂，反应 1 小时后，再加 HCl 的乙醇溶液，静置析出橙黄色沉淀，过滤得到 2E)-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基亚甲基)环戊酮 (Da03) 或者 (E)-2-(3,4-二羟基苯基亚甲基)环戊酮 (Da23)。把 Da03 或者 Da23 和各种取代苯甲醛等量混合，用无水乙醇溶解，用 HCl 催化反应。反应完后析出沉淀得粗产品，再用硅胶柱层析纯化。

[0021] 10 个有效化合物的理化性质如下：

[0022] (2E,5E)-2-[(2-chlorophenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0304) orange yellow power, 49.8 % yield, mp 169.4 ~ 171.3 °C. <sup>1</sup>H-NMR(d-CDC1<sub>3</sub>) δ : 7.892(s, 1H, H-5), 7.575(d, 2H, H-2, H-6), 7.460(dd, J = 1.2Hz, 7.8Hz, 1H, H-5'), 7.279-7.327(m, 2H, Ar = CH×2), 7.201(d, J = 7.8Hz, 1H, H-6'), 7.093(s, 1H, H-4'), 6.989(d, J = 7.8Hz, 1H, H-3'), 3.950(s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.059-3.080(t, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 340.8(M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub> : 340.09.

[0023] (2E,5E)-2-[(2-fluorophenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0308) black green power, 10.2 % yield, mp 167.6 ~ 173.2 °C. <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 9.746(s, 1H, -OH), 7.752(t, J = 7.8Hz, 1H, H-5), 7.497(t, 1H, H-3'), 7.433(s, 1H, H-2), 7.345(d, 2H, -CH = CH×2), 7.267(s, 1H, H-5'), 7.186(t, 2H, H-4', H-6), 6.900(d, J = 8.4Hz, 1H, H-6'), 3.327(s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.070(s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 325.0(M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>3</sub> : 324.12.

[0024] (2E,5E)-2-[(4-fluorophenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0311) orange yellow power, 35.8 % yield, mp 178.5 ~ 183.7 °C. <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 7.736-7.759(m, 2H, CO-CH×2), 7.407(s, 2H, H-3', H-5'), 7.325(t, J = 8.4Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.261(d, J = 1.8Hz, 1H, H-5), 6.896(d, J = 8.4Hz, 1H, H-6), 6.857(d, J = 7.8Hz, 1H, H-2), 3.839(s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.071(d, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 324.9(M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>4</sub> : 324.12.

[0025] (2E,5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(3-hydroxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0312) orange yellow power, 16.4 % yield, mp 193.4 ~ 197.3 °C. <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 7.398(s, 1H, H-5'), 7.259-7.280(m, 2H, CO-CH×2), 7.303(s, 1H, H-4'), 7.184(d, J = 8.4Hz, 1H, H-6'), 7.099(d, J = 7.8Hz, 1H, H-2'), 7.073(s, 1H, H-5), 6.896(d, J = 8.4Hz, 1H, H-6), 6.832(d, J = 8.4Hz, 1H, H-2), 3.840(d, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.065(d, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 322.9(M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> : 322.12.

[0026] (2E,5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(3-hydroxy-4-m



ethoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0315) orange yellow power, 8.3 % yield, mp 209.4 ~ 213.9 °C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 7.333 (s, 1H, H-2'), 7.263 (s, 1H, H-5'), 7.130 (s, 1H, H-5), 7.080-7.100 (m, 2H, CO-CH×2), 7.049 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-2), 6.928 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-6'), 6.855 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-6), 3.833 (d, 6H, 4'-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.027 (d, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 353.0 (M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> : 352.13.

[0027] (2E, 5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(2-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0317) orange yellow power, 7.9 % yield, mp 170.5 ~ 177.7 °C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 7.742 (s, 1H, H-6'), 7.611 (d, 1H, H-4'), 7.391-7.416 (m, 2H, CO-CH×2), 7.252 (d, J = 1.8Hz, 1H, H-3'), 7.173 (dd, J = 1.8Hz, 8.4Hz, 1H, H-6), 7.108 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-2), 7.054 (m, 1H, H-5'), 6.891 (d, 1H, H-5), 3.855 (d, 6H, 2'-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.036 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 337.0 (M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> : 336.14.

[0028] (2E, 5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[[4-(morpholin-4-yl)phenyl]methylidene]cyclopentan-1-one (Da0319) brown power, 7.3 % yield, mp > 300 °C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 7.485 (d, 2H, CO-CH×2), 7.317 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.117 (s, 1H, H-2), 7.085 (dd, J = 1.8Hz, 7.8Hz, 1H, H-6), 6.935 (d, 2H, H-3', H-5'), 6.850 (d, 1H, H-5), 3.835 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.745 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-), 3.214 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3.026 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 391.9 (M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> : 391.18.

[0029] (2E, 5E)-2-[(4-tert-butylphenyl)methylidene]-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0354) yellow power, 37.5 % yield, mp 177.3 ~ 179.6 °C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 7.613 (d, 2H, CO-CH×2), 7.507 (d, J = 9.0Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.389 (d, J = 8.4Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.259 (d, J = 1.8Hz, 1H, H-5), 7.179 (dd, J = 1.8Hz, 8.4Hz, 1H, H-6), 6.894 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-2), 3.840 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.074 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.299 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). ESI-MS m/z : 362.9 (M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> : 362.19.

[0030] (2E, 5E)-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-5-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da0342) orange yellow power, 6.8 % yield, mp 190.0 ~ 192.5 °C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 7.404 (s, 1H, H-6), 7.309 (s, 1H, H-2), 7.241 (s, 1H, H-5), 7.130 (s, 1H, H-4'), 7.094 (d, 2H, CO-CH×2), 6.598 (d, 1H, H-2'), 6.255 (t, 1H, H-3'), 3.838 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.813 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.764 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>). ESI-MS m/z : 309.8 (M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> : 309.14.

[0031] (2E, 5E)-2-(3,4-dihydroxybenzylidene)-5-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclopentanone (Da0323) green power, 70% yield, mp 260 °C 碳化. <sup>1</sup>H-NMR (d-DMSO) δ : 7.345 (s, 1H, CO-CH), 7.248 (d, 2H, CO-CH, H-2), 7.162 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-5), 7.120 (s, J = 1.8Hz, 1H, H-2'), 7.009 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-5'), 6.892 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-6), 6.844 (d, J = 8.4Hz, 1H, H-6'), 3.837 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 2.500 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS m/z : 338.9 (M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub> : 338.12.

[0032] 对比化合物的理化性质如下：

[0033] (2E, 5E)-2-[(3,4-dihydroxyphenyl)methylidene]-5-[(3,4,

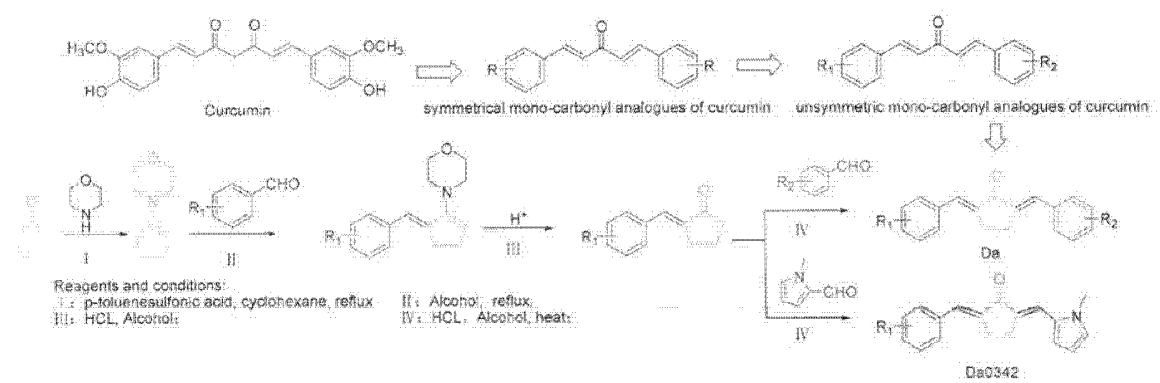
5-trimethoxyphenyl)methylidene]cyclopentan-1-one (Da2337) black green power, 20% yield, mp 106.09 ~ 115.4°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7.365 (s, 1H, Ar = CH), 7.292 (s, 1H, Ar = CH), 7.118 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.027 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.995 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.846 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-2), 3.731 (d, 9H, 3'-OCH<sub>3</sub>, 4'-OCH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.010-3.136 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). ESI-MS  $m/z$ : 382.9 (M+1)<sup>+</sup>, calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: 382.14.

[0034] 实施例 2 化合物的抗肿瘤活性

[0035] 用 MTT 法测定了化合物对五种肿瘤细胞小鼠皮肤黑色素瘤细胞 (B16-F10)、神经胶质瘤细胞 (U251)、人胃癌细胞株 (SGC7901)、人非小细胞肺癌 (A549)、人大细胞肺癌细胞株 (NCI-H460) 的细胞增殖抑制活性, 对肿瘤细胞生长抑制活性的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 见图 2。化合物对肿瘤细胞均表现了不同程度的抑制生长活性。部分化合物的抗肿瘤活性与姜黄素相近, 对肿瘤细胞的 IC<sub>50</sub> 达到了 10  $\mu\text{M}$  左右的水平, 部分化合物对部分肿瘤细胞的活性甚至超过姜黄素。

[0036] 实施例 3 活性化合物对正常细胞大鼠肾细胞 (NRK-52E) 的细胞毒性。

[0037] 选择 Da0311、Da0312、Da0354 三个化合物, 用姜黄素做对照, 用 MTT 法测试了化合物对大鼠肾细胞 (NRK-52E) 的细胞毒活性。由 3 可知, 在高浓度 (12  $\mu\text{M}$ 、60  $\mu\text{M}$ ) 下, 所选三个化合物组的细胞生存率都明显高于阳性对照药物姜黄素组; Da0311、Da0312、Da0354 对 NRK-52E 生长抑制活性的 IC<sub>50</sub> 分别为 49.37  $\mu\text{M}$ 、35.50  $\mu\text{M}$  和 25.27  $\mu\text{M}$ , 而姜黄素为 10.23  $\mu\text{M}$ ; 因此它们对 NRK-52E 的细胞毒活性均明显低于姜黄素。



Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Da0304	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	2-Cl	Da0319	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	4-OH
Da0308	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	2-F	Da0323	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	3,4-OH
Da0311	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	4-F	Da0342	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	4-OH
Da0312	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	3-OH	Da0354	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Da0315	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	3-OH,4-OCH <sub>3</sub>	Da2337	3,4-OH	3,4,5-OCH <sub>3</sub>
Da0317	3-OCH <sub>3</sub> ,4-OH	2-OCH <sub>3</sub>			

图 1

Com.	IC <sub>50</sub> (μM)				
	H460	U251	B16-F10	A549	SGC7901
Da0304	26.71±9.74	25.03±0.39	25.26±5.14	8.94±2.69	9.03±1.62
Da0308	12.49±11.33	>60	15.55±4.33	>60	43.1±3.69
Da0311	10.08±4.36	31.30±9.52	10.83±3.00	9.90±2.88	14.31±3.79
Da0312	7.86±2.89	29.93±3.83	9.21±0.87	8.28±4.94	5.09±1.68
Da0315	27.76±14.67	>60	22.98±5.99	21.07±0.40	>60
Da0317	4.68±2.55	>60	6.49±0.93	5.57±0.88	2.12±1.19
Da0319	6.23±1.00	16.82±5.78	11.25±0.44	5.51±2.37	>60
Da0323	>60	17.75±2.52	18.03±5.52	>60	>60
Da0342	>60	18.06±4.27	4.19±1.40	20.51±6.89	47.35±24.16
Da0354	10.82±4.03	12.22±2.50	7.89±1.39	5.65±0.75	6.89±3.04
Da2337	>60	>60	>60	5.48±0.64	>60
姜黄素	8.45±1.12	8.57±1.4	7.08±1.25	6.77±0.23	10.4±4.2

图 2

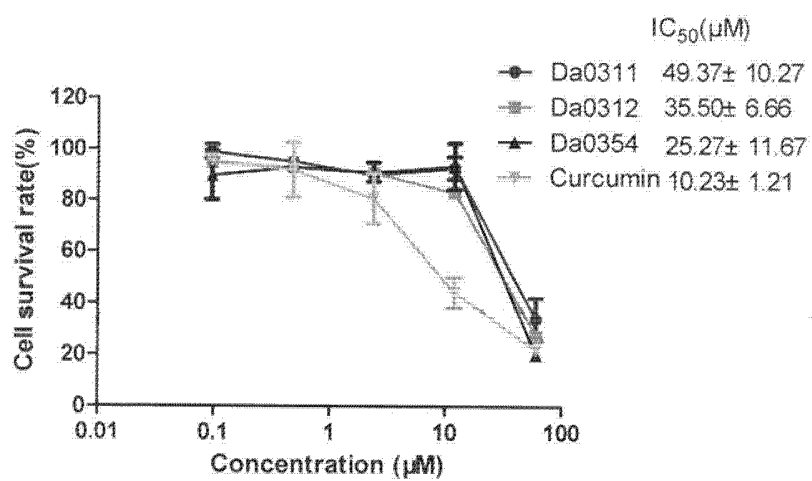


图 3