



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102993150 A

(43) 申请公布日 2013.03.27

(21) 申请号 201210590455.4

(22) 申请日 2012.12.29

(71) 申请人 吉首大学

地址 416000 湖南省湘西土家族苗族自治州
吉首市人民南路 120 号

(72) 发明人 肖竹平 黄莘 周银 蔺万强
谭超

(74) 专利代理机构 南京知识律师事务所 32207
代理人 黄嘉栋

(51) Int. Cl.

C07D 311/30 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

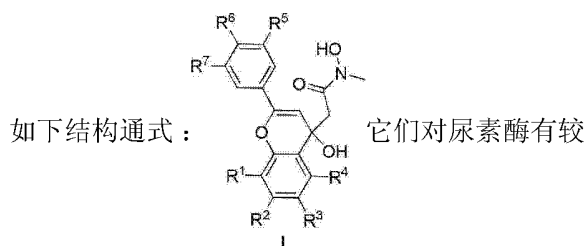
权利要求书 2 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

黄酮-N-甲基氧肟酸类尿素酶抑制剂及其合成和用途

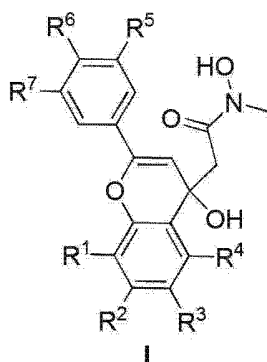
(57) 摘要

一类黄酮-N-甲基氧肟酸化合物,它们具有



好的抑制作用,可以用于制备抗胃炎、胃溃疡、尿路结石等药物,本发明公开了其制法。

1. 一类黄酮 -N- 甲基氧肟酸化合物,其特征是它们具有如下结构通式:



式 I 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义取自下列各组之任一组:

- (1) $R^1=R^3=R^5=H$ 和 $R^2=R^4=R^6=OH$, $R^7=H, OH, NO_2, F, Cl, Br, Me$ 或 Et ;
- (2) $R^1=R^3=H$ 和 $R^2=R^4=R^5=R^6=OH$, $R^7=OH, NO_2, F, Cl, Br, Me$ 或 Et ;
- (3) $R^1=R^5=R^6=R^7=H$ 和 $R^2=R^4=OH$, $R^3=H, OH, NO_2, F, Cl, Br$ 或 Me ;
- (4) $R^1=R^5=R^7=H$ 和 $R^2=R^3=R^4=OH$, $R^6=OH, OMe$ 或 OEt ;
- (5) $R^1=R^3=R^4=R^7=H$ 和 $R^2=R^6=OH$, $R^5=H, OH, OMe, F, Cl, Br, Me$ 或 Et ;
- (6) $R^1=R^4=H$ 和 $R^2=R^3=OH$, $R^5=R^6=R^7=H, OMe$ 或 OEt ;
- (7) $R^1=R^4=H$ 和 $R^2=R^3=R^6=R^7=OH$, $R^5=OMe$;
- (8) $R^1=R^2=R^4=H$ 和 $R^3=OH$, $R^5=R^6=R^7=OH, OCH_3$ 或 OC_2H_5 ;
- (9) $R^1=R^2=R^3=OH$ 和 $R^4=R^5=R^7=H$, 则 $R^6=H, OH, NO_2, F, Cl, Br, Me, Et, OMe$ 或 OEt 。

2. 一种制备权利要求 1 所述的黄酮 -N- 甲基氧肟酸系列化合物的方法,其特征是它包括下列步骤:

步骤 1. 在搅拌下,将 2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6- 羟基苯乙酮(II)和 3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯甲醛(III)溶于 KOH 的乙醇溶液中,物质的量之比:2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6- 羟基苯乙酮(II):3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 苯甲醛(III):KOH=1:(1~1.3):(2~3),升温至 40~70℃之间,反应 6~48h,抽滤,洗涤,得到 2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6- 羟基-3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代查尔酮(IV);

步骤 2. 在搅拌下,将 I_2 加入到 2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6- 羟基-3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代查尔酮(IV)的 DMSO 溶液中,物质的量之比:2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6- 羟基-3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代查尔酮(IV): I_2 =10:(0.1~1),升温至 80~120℃之间,反应 3~12h,加水析出沉淀,抽滤,洗涤,若无沉淀,即用 AcOEt 萃取,粗产物用 EtOH-H₂O 重结晶,得到 5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代黄酮(V);

步骤 3. 将 5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代黄酮(V)、Zn、NH₄Cl、溴乙酸乙酯一起研磨均匀,物质的量之比:5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代黄酮(V):Zn:NH₄Cl:溴乙酸乙酯=1:10:9:(1~5)。室温静置 10~24h 后,倒入饱和 NH₄Cl 溶液,AcOEt 萃取,无水 MgSO₄ 干燥,蒸去溶剂,用硅胶柱纯化,洗脱剂体积比:AcOEt:石油醚=3:1~1:12,得到 2-(2-(3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯基)-4- 羟基-5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -4H- 苯并吡喃-4-基)乙酸乙酯(VI);

步骤 4. 将 2-(2-(3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯基)-4- 羟基-5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -4H- 苯并吡喃-4-基)乙酸乙酯(VI)溶于无水甲醇,加入 CH₃NHOH·HCl、甲醇钠,物质的量之比为:

2-(2-(3-R⁵-4-R⁶-5-R⁷ 取代苯基)-4-羟基-5-R⁴-6-R³-7-R²-8-R¹-4H-苯并吡喃-4-基)乙酸乙酯(VI):CH₃NHOH·HCl:CH₃ONa=1:4:(2~9),搅拌 11~30h,蒸去甲醇,加去离子水,用 AcOEt 萃取,合并有机层,MgSO₄ 干燥,蒸去溶剂,用硅胶柱纯化,洗脱剂体积比:AcOEt:石油醚=1:4~5:1,得 2-(2-(3-R⁵-4-R⁶-5-R⁷ 取代苯基)-4-羟基-5-R⁴-6-R³-7-R²-8-R¹-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(I);

其中所述的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 的定义与权利要求 1 所述的定义相同。

3. 权利要求 1 所述的黄酮-N-甲基氧肟酸化合物在制备抗胃炎、胃溃疡或抗尿路结石药物中的应用。

黄酮-N-甲基氧肟酸类尿素酶抑制剂及其合成和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一类黄酮-N-甲基氧肟酸型尿素酶抑制剂及其制法和它们在制备抗胃炎、胃溃疡药物中的应用。

技术背景

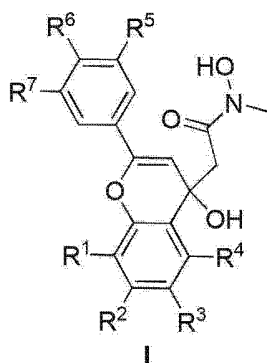
[0002] 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)会引发胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃萎缩、肠上皮化生、胃癌、胃淋巴瘤等多种疾病。1994年世界卫生组织和国际癌症研究中心将*H. pylori*列为第一类致癌因子。据统计,世界人口大约有一半感染了*H. pylori*,在发展中国家中感染率高达80-90%。我国的感染率为60%左右。胃炎患者的*H. pylori*检出率为80-90%,消化性溃疡患者更高,达95%以上。超过90%的十二指肠溃疡和80%左右的胃溃疡是*H. pylori*所致。根除*H. pylori*是治疗上述疾病以及防止复发的前提。目前根除*H. pylori*最常用的是三联法:一种质子泵抑制剂(奥美拉唑或兰索拉唑)和两种抗生素(阿莫西林、氧氟沙星或甲硝唑)。但是,奥美拉唑有明显的副作用:除会引起腹痛、呕吐、胀气等副作用外,还会引起肝重量增大等;还有诱发胃类癌、引起肾衰等危险。此外*H. pylori*对所用的抗生素容易产生耐药性,因此,这一方法的有效率正逐年下降。

[0003] 众所周知,胃内是一个强酸环境,幽门螺旋杆菌能在胃内存活的最主要原因是它的尿素酶活性。尿素酶水解尿素释放出来的氨能提高pH值,并且最新研究显示,受体结构中尿素分子是幽门螺旋杆菌感知和避免胃酸环境的关键因素。因此尿素酶的作用为*H. pylori*营造了一个适宜的微环境。其他一些病菌,如普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、解脲脲原体(*Ureaplasma urealyticum*)等,当它们感染尿路系统后,因为尿素酶的作用引起尿的pH升高,导致磷酸铵镁等物质的沉淀,进而发展成尿路结石。具有尿素酶活性的病原菌要么靠尿素酶水解尿素产生氨为自身的生命活动提供氮源,要么利用氨的碱性为其生存提供一个适宜的微环境。故阻断了尿素酶活性,就能有效的杀灭这类病菌。因此,尿素酶抑制剂必将成为治疗这类疾病的一线药物。但现有的尿素酶抑制剂存在一些不足,比如乙酰氧肟酸由于活性低,用量大,导致了一些副作用,而高活性的磷酸二酰胺类尿素酶抑制剂在酸性环境中不稳定,阻碍了其在临床上的应用。因此新型高效低毒尿素酶抑制剂的筛选是开发这类药物的关键。

发明内容

[0004] 利用计算机模拟技术,基于骨架迁越原理,设计并合成了具有I所示结构的新型尿素酶抑制剂。试验表明,有些化合物对尿素酶表现出了优良的抑制活性。

[0005]

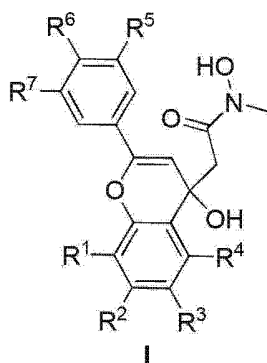


[0006] 本发明的目的在于设计并合成一系列黄酮-N-甲基氧肟酸(I)类尿素酶抑制剂,在深入研究构效关系的基础上,发现了活性更高、毒副作用更低新型尿素酶抑制剂,并提供黄酮-N-甲基氧肟酸化合物的制法。

[0007] 本发明的技术方案如下:

[0008] 一类黄酮-N-甲基氧肟酸化合物,它们具有如下结构通式:

[0009]



[0010] 式 I 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义取自下列各组之任一组:

[0011] (1) $R^1=R^3=R^5=H$ 和 $R^2=R^4=R^6=OH$, $R^7=H, OH, NO_2, F, Cl, Br, Me$ 或 Et ;

[0012] (2) $R^1=R^3=H$ 和 $R^2=R^4=R^5=R^6=OH$, $R^7=OH, NO_2, F, Cl, Br, Me$ 或 Et ;

[0013] (3) $R^1=R^5=R^6=R^7=H$ 和 $R^2=R^4=OH$, $R^3=H, OH, NO_2, F, Cl, Br$ 或 Me ;

[0014] (4) $R^1=R^5=R^7=H$ 和 $R^2=R^3=R^4=OH$, $R^6=OH, OMe$ 或 OEt ;

[0015] (5) $R^1=R^3=R^4=R^7=H$ 和 $R^2=R^6=OH$, $R^5=H, OH, OMe, F, Cl, Br, Me$ 或 Et ;

[0016] (6) $R^1=R^4=H$ 和 $R^2=R^3=OH$, $R^5=R^6=R^7=H, OMe$ 或 OEt ;

[0017] (7) $R^1=R^4=H$ 和 $R^2=R^3=R^6=R^7=OH$, $R^5=OMe$;

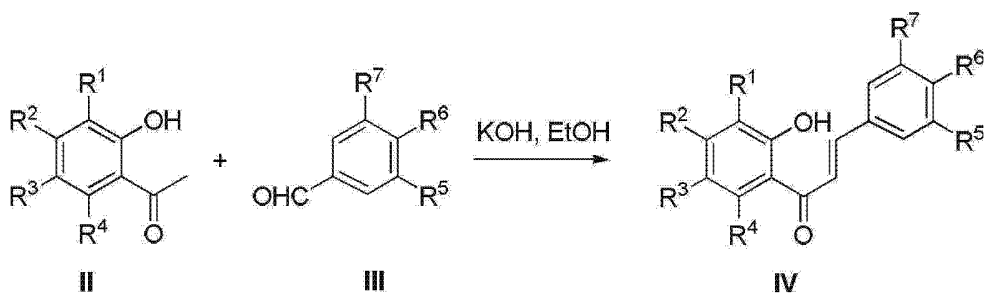
[0018] (8) $R^1=R^2=R^4=H$ 和 $R^3=OH$, $R^5=R^6=R^7=OH, OCH_3$ 或 OC_2H_5 ;

[0019] (9) $R^1=R^2=R^3=OH$ 和 $R^4=R^5=R^7=H$, 则 $R^6=H, OH, NO_2, F, Cl, Br, Me, Et, OMe$ 或 OEt 。

[0020] 一种制备上述黄酮-N-甲基氧肟酸类化合物的方法,它包括下列步骤:

[0021] 步骤 1. 在搅拌下,将 2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6-羟基苯乙酮(II)和 3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯甲醛(III)溶于 KOH 的乙醇溶液中,物质的量之比:2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6-羟基苯乙酮(II):3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 苯甲醛(III):KOH=1:(1~1.3):(2~3),升温至 40~70℃之间,反应 6~48h,抽滤,洗涤,得到 2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6-羟基-3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代查尔酮(IV);

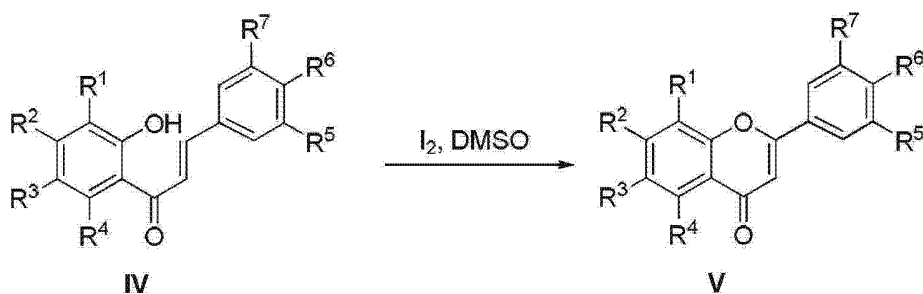
[0022]



[0023]

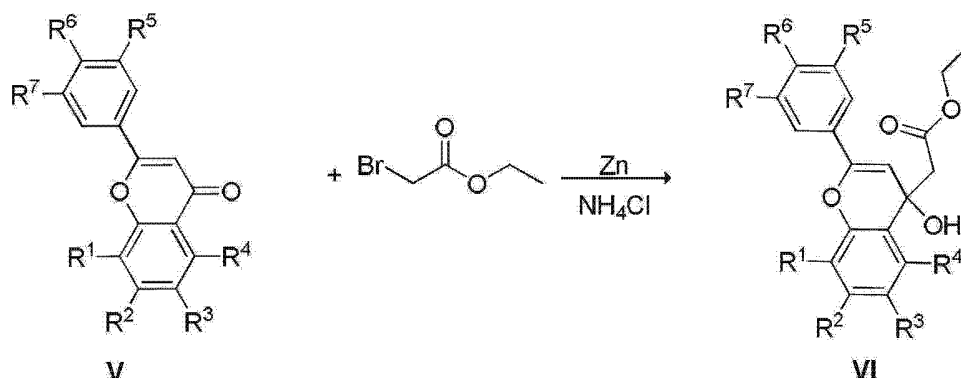
步骤2. 在搅拌下, 将 I_2 加入到2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6-羟基-3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代查尔酮(IV)的DMSO溶液中, 物质的量之比: 2- R^4 -3- R^3 -4- R^2 -5- R^1 -6-羟基-3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代查尔酮(IV): I_2 =10:(0.1~1), 升温至80-120℃之间, 反应3~12h, 加水直至沉淀完全, 抽滤, 洗涤, 得粗产物; 若无沉淀, 即用AcOEt萃取, 蒸去AcOEt得粗产物, 粗产物用EtOH-H₂O重结晶, 得到5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代黄酮(V);

[0024]



[0025] 步骤3. 将5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代黄酮(V)、Zn、NH₄Cl、溴乙酸乙酯一起研磨均匀, 物质的量之比: 5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代黄酮(V):Zn:NH₄Cl: 溴乙酸乙酯=1:10:9:(1~5), 室温静置10~24h后, 倒入饱和NH₄Cl溶液, AcOEt萃取, 无水MgSO₄干燥, 蒸去溶剂, 用硅胶柱纯化, 洗脱剂体积比: AcOEt: 石油醚=3:1~1:12, 得到2-(2-(3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯基)-4-羟基-5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -4H-苯并吡喃-4-基)乙酸乙酯(VI):

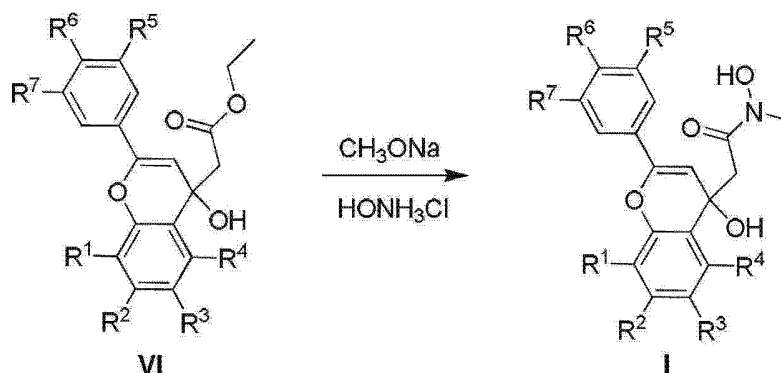
[0026]



[0027] 步骤4. 将2-(2-(3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯基)-4-羟基-5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -4H-苯并吡喃-4-基)乙酸乙酯(VI)溶于无水甲醇, 加入CH₃NHOH·HCl、甲醇钠, 物质的量之比为: 2-(2-(3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯基)-4-羟基-5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -4H-苯并吡喃-4-基)乙

酸乙酯(VI): $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}:\text{CH}_3\text{ONa}=1:4:(2\sim 9)$, 搅拌 11 ~ 30h, 蒸去甲醇, 加去离子水, 用 AcOEt 萃取, 合并有机层, MgSO_4 干燥, 蒸去溶剂, 用硅胶柱纯化, 洗脱剂体积比: AcOEt: 石油醚 = 1:4 ~ 5:1, 得 2-(2-(3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯基)-4-羟基-5- R^4 -6- R^3 -7- R^2 -8- R^1 -4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(I), 其中所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义与上述的定义相同。

[0028]



[0029] 本发明所述的黄酮-N-甲基氧肟酸系列化合物对尿素酶有较好的抑制活性, 其中有些比阳性对照乙酰氧肟酸的活性更好。因此可以用于制备抗胃炎、胃溃疡或抗尿路结石的药物。

具体实施方式

[0030] 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。

[0031] 实施例 1: 2-(2-(4-羟基-3-氯苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(5)的制备

[0032] 将 2,4,6-三羟基苯乙酮 16.8g 和 3-氯 4-羟基苯甲醛 17.2g 溶于 150mL 含 KOH 12.9g 的 EtOH 溶液中, 在搅拌下升温至 65℃, 反应 12h, 冷却后抽滤, 固体用水洗涤, 得产物 2,4,6,4'-四羟基-3'-氯-查尔酮 26.7g, 产率 87%。将所得查尔酮 15.3g 溶于 50mL DMSO 中, 加入 1.3g 碘, 在搅拌下升温至 100℃, 反应 8h, 冷却, 加入 150mL 水, 收集沉淀, 并用水洗涤, 得 5,7,4'-三羟基-3'-氯黄酮 11.6g, 产率 76%;

[0033] 将 6.1g 5,7,4'-三羟基-3'-氯黄酮、13g Zn、9.6g NH_4Cl 、6.7mL 溴乙酸乙酯一起研磨, 静置 15h, 倒入 100mL 饱和 NH_4Cl 溶液后用 AcOEt 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 蒸去溶剂, 硅胶柱层析纯化 (AcOEt: 石油醚 = 1:2), 得淡黄色油状液体 2-(2-(4-羟基-3-氯苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)乙酸乙酯 5.4g, 产率 69%。将 2-(2-(4-羟基-3-氯苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)乙酸乙酯 3.9g 溶于 50mL 无水甲醇, 搅拌下加入 $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ 13.3g、 CH_3ONa 2.9g, 室温搅拌 27h, 蒸去甲醇后加 60mL 去离子水, AcOEt 萃取, 合并有机层, 无水 MgSO_4 干燥, 蒸去溶剂, 硅胶 (200-300 目) 柱层析纯化, 洗脱剂体积比: AcOEt: 石油醚 = 2:3, 得白色固体 2-(2-(4-羟基-3-氯苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(5) 2.9g, 产率 74%。熔点: 208 ~ 210℃; EIMS m/z : 393 [M^+]; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 10.26 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.54 (s, 1H),

5. 35 (s, 2H), 3. 32 (s, 3H), 2. 54~2. 43 (m, 2H)。

[0034] 实施例 2 :

[0035] 按实施例 1 相似的方法, 用不同的取代形式的黄酮为原料, 合成了表 1 所列的黄酮 -N- 甲基氧肟酸系列化合物 1 ~ 50。

[0036] 表 1 通式 I 中黄酮 -N- 甲基氧肟酸系列化合物的各 R 基团

[0037]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	OH	H	OH	H	OH	H
2	H	OH	H	OH	H	OH	OH
3	H	OH	H	OH	H	OH	NO ₂
4	H	OH	H	OH	H	OH	F
5	H	OH	H	OH	H	OH	Cl

[0038]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
6	H	OH	H	OH	H	OH	Br
7	H	OH	H	OH	H	OH	Me
8	H	OH	H	OH	H	OH	Et
9	H	OH	H	OH	OH	OH	OH
10	H	OH	H	OH	OH	OH	NO ₂
11	H	OH	H	OH	OH	OH	F
12	H	OH	H	OH	OH	OH	Cl
13	H	OH	H	OH	OH	OH	Br
14	H	OH	H	OH	OH	OH	Me
15	H	OH	H	OH	OH	OH	Et
16	H	OH	H	OH	H	H	H
17	H	OH	OH	OH	H	H	H
18	H	OH	NO ₂	OH	H	H	H

19	H	OH	F	OH	H	H	H
20	H	OH	Cl	OH	H	H	H
21	H	OH	Br	OH	H	H	H
22	H	OH	Me	OH	H	H	H
23	H	OH	OH	OH	H	OH	H
24	H	OH	OH	OH	H	OMe	H
25	H	OH	OH	OH	H	OEt	H
26	H	OH	H	H	H	OH	H
27	H	OH	H	H	OH	OH	H
28	H	OH	H	H	F	OH	H
29	H	OH	H	H	Cl	OH	H
30	H	OH	H	H	Br	OH	H
31	H	OH	H	H	Me	OH	H
32	H	OH	H	H	Et	OH	H

[0039]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
33	H	OH	H	H	OMe	OH	H
34	H	OH	OH	H	H	H	H
35	H	OH	OH	H	OMe	OH	OH
36	H	OH	OH	H	OMe	OMe	OMe
37	H	OH	OH	H	OEt	OEt	OEt
38	H	H	OH	H	OH	OH	OH
39	H	H	OH	H	OMe	OMe	OMe
40	H	H	OH	H	OEt	OEt	OEt

41	OH	OH	OH	H	H	H	H
42	OH	OH	OH	H	H	OH	H
43	OH	OH	OH	H	H	F	H
44	OH	OH	OH	H	H	Cl	H
45	OH	OH	OH	H	H	Br	H
46	OH	OH	OH	H	H	Me	H
47	OH	OH	OH	H	H	Et	H
48	OH	OH	OH	H	H	NO ₂	H
49	OH	OH	OH	H	H	OMe	H
50	OH	OH	OH	H	H	OEt	H

[0040] 注：初始原料均购自于 aldrich 公司

[0041] 实施例 3：化合物的抑酶活性

[0042] 往 96 孔板中加入 25 μ L Jack bean (刀豆) 尿素酶 (4U) 和 25 μ L (1mM) 被测化合物的溶液, 在 37 $^{\circ}$ C 下培育 2h, 然后加入含有 100mM 尿素和 100mM 的磷酸缓冲液 55 μ L, 在 30 $^{\circ}$ C 下培育 15min, 加入 45 μ L 酚试剂 (含苯酚 1% 与含硝普钠 0.005% 的混合溶液) 和 70 μ L 碱试剂 (含 NaOH 0.5% 与 0.1% 活性氯的 NaOCl 的混合溶液), 在室温下放置 50min 后, 用酶标仪测定 630nm 下的 OD 值, 百分抑制率按下式计算:

[0043]

$$I\% = 100 - \frac{OD_{\text{测试}}}{OD_{\text{对照}}} \times 100$$

[0044] 所有的试验都在 pH 为 8.2 的溶液中进行 (0.01M 的 K₂HPO₄, 1mM 的 EDTA, 0.01M 的 LiCl), 活性的高低以半抑制率 IC₅₀ 来表示, IC₅₀ 越小, 此化合物的活性越高, 结果见表 2。结果表明: 本发明所述的部分黄酮-N-甲基氧肟酸系列化合物对尿素酶有较好的抑制活性, 一些比阳性对照乙酰氧肟酸的活性更高。

[0045] 表 2 黄酮-N-甲基氧肟酸系列化合物对刀豆尿素酶的抑制作用 (IC₅₀)

[0046]

序号	IC ₅₀ (μ M)	序号	IC ₅₀ (μ M)	序号	IC ₅₀ (μ M)
1	86	18	93	35	58
2	1.1	19	3.1	36	297
3	67	20	27	37	0.3

4	367	21	68	38	515
5	0.1	22	142	39	337
6	583	23	125	40	383
7	61	24	6.3	41	86
8	447	25	218	42	454
9	26	26	197	43	36
10	82	27	71	44	99
11	1145	28	175	45	64
12	89	29	83	46	0.7
13	153	30	126	47	205
14	3.1	31	583	48	6.1
15	195	32	2.6	49	128
16	942	33	519	50	342
17	21	34	0.4	乙酰氧肟酸	17

[0047] 结果表明,化合物 2、5、14、19、24、32、34、37、46、48 对刀豆尿素酶有显著的抑制作用,且抑制作用较乙酰氧肟酸更高,活性最好的达到乙酰氧肟酸的 170 倍。

[0048] 本发明的上述实施例表明:在合成的黄酮-N-甲基氧肟酸系列化合物中,一部分的尿素酶抑制作用高于阳性对照物乙酰氧肟酸,对大鼠的急毒实验表明,化合物 5、14、34、46、48 的剂量达到 5g/kg (此剂量为药典规定的无毒剂量)时,没有发现大鼠有中毒迹象,因此在正常剂量下,它们作为药物应用是安全的。

[0049] 化合物 1~50 的熔点、质谱及氢谱数据:

[0050] 2-(2-(4-羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(1):

[0051] Mp173~174℃;EIMS m/z:359[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.32 (s,1H), 8.74 (s,1H),7.59 (dd,2H),6.67 (dd,2H),5.99 (d,1H),5.81 (s,1H),5.80 (d,1H),5.67 (s,1H),5.35 (s,3H),3.30 (s,3H),2.79~2.59 (m,2H)。

[0052] 2-(2-(3,4-二羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(2):Mp182~184℃;EIMS m/z:375[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.29 (s,1H),8.75 (s,1H),7.15 (dd,1H),6.92 (d,1H),6.72 (d,1H),5.94 (d,1H),5.80 (s,1H),5.76 (d,1H),5.59 (s,1H),5.35 (s,4H),3.32 (s,3H),2.62~2.51 (m,2H)。2-(2-(4-羟

基-3-硝基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(3):

[0053] Mp218 ~ 219°C ;EIMS m/z :404[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.55~2.46 (m, 2H)。2-(2-(4-羟基-3-氟苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(4):Mp188 ~ 190°C ;EIMS m/z :377[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.63~2.50 (m, 2H)。

[0054] 2-(2-(4-羟基-3-氯苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(5):Mp209 ~ 211°C ;EIMS m/z :393[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.28 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.55~2.41 (m, 2H)。

[0055] 2-(2-(3-溴-4-羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(6):Mp236 ~ 238°C ;EIMS m/z :437[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.45 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.66~2.57 (m, 2H)。

[0056] 2-(2-(3-甲基-4-羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(7):

[0057] Mp181 ~ 183°C ;EIMS m/z :373[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.36 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.78~2.66 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)。

[0058] 2-(2-(3-乙基-4-羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(8):

[0059] Mp186 ~ 187°C ;EIMS m/z :387[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.65 (q, 2H), 2.56~2.48 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。

[0060] 2-(2-(3,4,5-三羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(9):

[0061] Mp195 ~ 197°C ;EIMS m/z :391[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.42 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.27 (d, 2H), 6.05 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.34 (s, 5H), 3.27 (s, 3H), 2.70~2.54 (m, 2H)。

[0062] 2-(2-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(10):

[0063] Mp230 ~ 232°C ;EIMS m/z :420[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.32 (s, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.66~2.51 (m, 2H)。

[0064] 2-(2-(3,4-二羟基-5-氟苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(11):

[0065] Mp208 ~ 209°C ;EIMS m/z :393[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.45 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.33 (s, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.74~2.58 (m, 2H)。

[0066] 2-(2-(3,4-二羟基-5-氯苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(12) :

[0067] Mp226 ~ 228°C ;EIMS m/z :409[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.36 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.65~2.51 (m, 2H)。

[0068] 2-(2-(3,4-二羟基-5-溴苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(13) :

[0069] Mp241 ~ 243°C ;EIMS m/z :453[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.37 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.71 ~ 2.65 (m, 2H)。

[0070] 2-(2-(5-甲基-3,4-二羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(14) :

[0071] Mp205 ~ 207°C ;EIMS m/z :389[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.34 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.60~2.49 (m, 2H), 2.11 (s, 3H)。2-(2-(5-乙基-3,4-二羟基苯基)-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(15) :

[0072] Mp215 ~ 217°C ;EIMS m/z :403[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.03 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.38 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.71 ~ 2.56 (m, 2H), 2.52 (q, 2H), 1.05 (t, 3H)。

[0073] 2-(2-苯基-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(16) :

[0074] Mp163 ~ 165°C ;EIMS m/z :343[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.42 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.79~7.73 (m, 2H), 7.43~7.32 (m, 3H), 6.01 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.79~2.58 (m, 2H)。

[0075] 2-(2-苯基-4,5,6,7-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(17) :

[0076] Mp174 ~ 176°C ;EIMS m/z :359[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.49 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.80~7.70 (m, 2H), 7.42~7.31 (m, 3H), 5.87~5.80 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.70~2.52 (m, 2H)。

[0077] 2-(2-苯基-4,5,7-三羟基-6-硝基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(18) :

[0078] Mp196 ~ 198°C ;EIMS m/z :388[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.78~7.70 (m, 2H), 7.43~7.26 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.68~2.55 (m, 2H)。

[0079] 2-(2-苯基-4,5,7-三羟基-6-氟-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(19) :

[0080] Mp177 ~ 179°C ;EIMS m/z :344[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.80~7.72 (m, 2H), 7.44~7.31 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.71 (s,

1H), 5.60 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.75~2.54 (m, 2H)。

[0081] 2-(2-苯基-4,5,7-三羟基-6-氯-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(20):

[0082] Mp187~189°C; EIMS m/z: 377[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.38 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.83~7.75 (m, 2H), 7.45~7.36 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.67~2.49 (m, 2H)。

[0083] 2-(2-苯基-4,5,7-三羟基-6-溴-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(21):

[0084] Mp235~237°C; EIMS m/z: 421[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.83~7.75 (m, 2H), 7.40~7.29 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.70~2.53 (m, 2H)。

[0085] 2-(2-苯基-6-甲基-4,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(22):

[0086] Mp169~171°C; EIMS m/z: 357[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.82~7.75 (m, 2H), 7.42~7.34 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.68~2.55 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[0087] 2-(2-(4-羟基苯基)-4,5,6,7-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(23): Mp183~184°C; EIMS m/z: 375[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.29 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.56 (dd, 2H), 6.65 (dd, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.37 (s, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.59~2.51 (m, 2H)。

[0088] 2-(2-(4-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(24): Mp204~206°C; EIMS m/z: 389[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.47 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.67 (dd, 2H), 6.94 (dd, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.38 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.63~2.51 (m, 2H)。

[0089] 2-(2-(4-乙氧基苯基)-4,5,6,7-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(25): Mp214~216°C; EIMS m/z: 403[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.28 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.66 (dd, 2H), 6.92 (dd, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.34 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.63~2.54 (m, 2H), 1.12 (t, 3H)。

[0090] 2-(2-(4-羟基苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(26):

[0091] Mp165~167°C; EIMS m/z: 343[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.39 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.65 (dd, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.73~2.57 (m, 2H), 。

[0092] 2-(2-(3,4-二羟基苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(27): Mp173~175°C; EIMS m/z: 359[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.67~2.51 (m, 2H), 。

[0093] 2-(2-(4-羟基-3-氟苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(28): Mp175~176°C; EIMS m/z: 361[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.47 (s, 1H),

8.79 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.64~2.51 (m, 2H)。

[0094] 2-(2-(4-羟基-3-氯苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(29):Mp187~188℃;EIMS m/z:377[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.37 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.70~2.57 (m, 2H)。

[0095] 2-(2-(4-羟基-3-溴苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(30):Mp232~234℃;EIMS m/z:421[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.68~2.54 (m, 2H), 。

[0096] 2-(2-(3-甲基-4-羟基苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(31):Mp167~169℃;EIMS m/z:357[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.71~2.59 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[0097] 2-(2-(3-乙基-4-羟基苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(32):Mp179~181℃;EIMS m/z:371[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H),

[0098] 2.61~2.47 (m, 2H), 2.57 (q, 2H), 1.04 (t, 3H)。

[0099] 2-(2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(33):Mp164~166℃;EIMS m/z:373[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.29 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.66~2.52 (m, 2H)。

[0100] 2-(2-苯基-4,6,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(34):

[0101] Mp165~167℃;EIMS m/z:343[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82~7.75 (m, 2H), 7.45~7.30 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.82 (s, 1H),

[0102] 5.63 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.72~2.56 (m, 2H)。

[0103] 2-(2-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-4,6,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(35):

[0104] Mp221~223℃;EIMS m/z:405[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.32 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.74~2.58 (m, 2H)。2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,6,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(36):

[0105] Mp234~235℃;EIMS m/z:433[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.25 (s, 1H),

8.66 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (d, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80 (s, 9H), 3.32 (s, 3H), 2.64~2.53 (m, 2H)。

[0106] 2-(2-(3,4,5-三乙氧基苯基)-4,6,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(37):

[0107] Mp247 ~ 249°C; EIMS m/z: 475[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.39 (d, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.09 (q, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.66~2.51 (m, 2H), 1.02 (t, 9H)。2-(2-(3,4,5-三羟基苯基)-4,6-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(38): Mp185 ~ 187°C; EIMS m/z: 375[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.95~6.83 (m, 3H), 6.28 (d, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.38 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.69~2.58 (m, 2H)。

[0108] 2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,6-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(39):

[0109] Mp228 ~ 229°C; EIMS m/z: 417[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.28 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.94~6.83 (m, 3H), 6.38 (d, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.83 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 2.71~2.59 (m, 2H)。

[0110] 2-(2-(3,4,5-三乙氧基苯基)-4,6-二羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(40):

[0111] Mp243 ~ 245°C; EIMS m/z: 459[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.31 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.92~6.79 (m, 3H), 6.35 (d, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.08 (q, 6H), 3.31 (s, 3H), 2.71~2.58 (m, 2H), 1.12 (t, 9H)。

[0112] 2-(2-苯基-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(41):

[0113] Mp174 ~ 176°C; EIMS m/z: 359[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.80~7.72 (m, 2H), 7.40~7.32 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.70~2.53 (m, 2H)。

[0114] 2-(2-(4-羟基苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(42): Mp185 ~ 186°C; EIMS m/z: 375[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.42 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.61 (dd, 2H), 6.65 (dd, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.39 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.74~2.58 (m, 2H)。

[0115] 2-(2-(4-氟苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(43): Mp189 ~ 191°C; EIMS m/z: 377[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.36 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.15 (dd, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.71~2.58 (m, 2H)。

[0116] 2-(2-(4-氯苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(44): Mp210 ~ 212°C; EIMS m/z: 393[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.44 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.32 (dd, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.68~2.55 (m, 2H)。

[0117] 2-(2-(4-溴苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(45): Mp237 ~ 239°C; EIMS m/z: 437[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.34 (s, 1H),

8.76 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.31 (dd, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.71~2.59 (m, 2H)。

[0118] 2-(2-(4-甲基苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(46):Mp179~180℃;EIMS m/z:373[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.34 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.18 (dd, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.64~2.46 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0119] 2-(2-(4-乙基苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(47):Mp195~197℃;EIMS m/z:387[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.42 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 6.77 (dd, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.70~2.54 (m, 2H), 2.58 (q, 2H), 1.05 (t, 3H)。

[0120] 2-(2-(4-硝基苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(48):Mp218~220℃;EIMS m/z:404[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (dd, 2H), 7.67 (dd, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.62~2.48 (m, 2H), 。

[0121] 2-(2-(4-甲氧基苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(49):Mp165~167℃;EIMS m/z:389[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.63 (dd, 2H), 6.95 (dd, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.37 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.76~2.63 (m, 2H)。

[0122] 2-(2-(4-乙氧基苯基)-4,6,7,8-四羟基-4H-苯并吡喃-4-基)-N-甲基乙酰氧肟酸(50):Mp203~205℃;EIMS m/z:403[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.67 (dd, 2H), 6.95 (dd, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.73~2.52 (m, 2H), 1.03 (t, 3H)。