



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102351852 A

(43) 申请公布日 2012.02.15

(21) 申请号 201110242547.9

A61K 31/422 (2006.01)

(22) 申请日 2011.08.23

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(71) 申请人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

(72) 发明人 傅磊 刘井宝 姜发琴 蒋玺臻

刘晶晶 刘文陆

(74) 专利代理机构 上海汉声知识产权代理有限

公司 31236

代理人 郭国中 樊昕

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

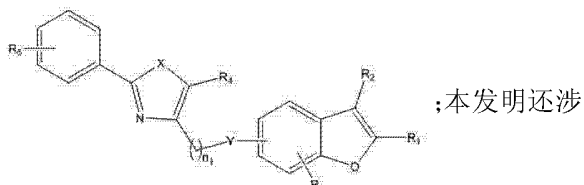
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 1 页

(54) 发明名称

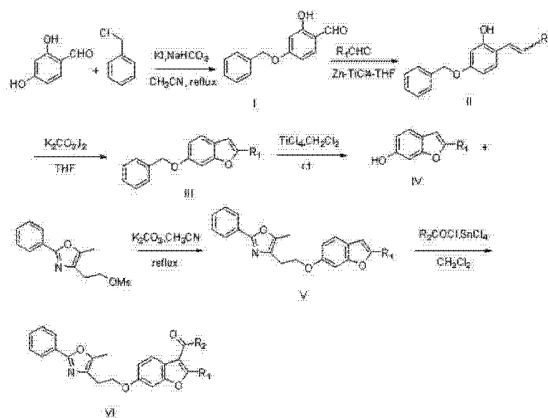
苯并呋喃类化合物及其制备方法、用途

(57) 摘要

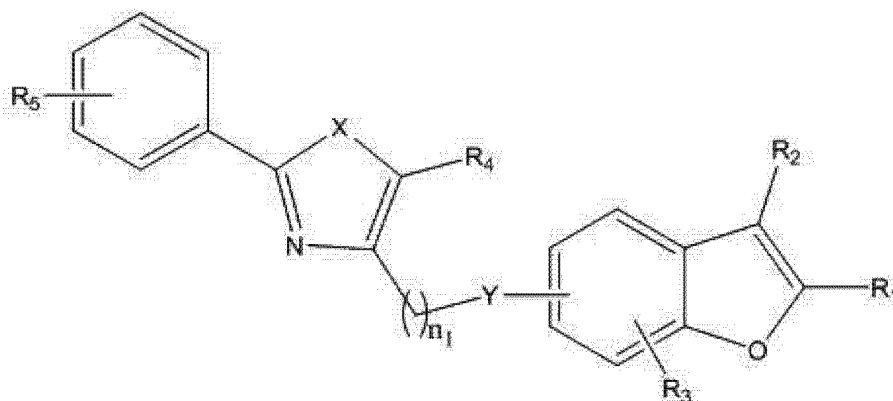
一种药物和化工领域内的苯并呋喃类化合物及其制备方法、用途,所述苯并呋喃类化合物的结构式如下式所示:



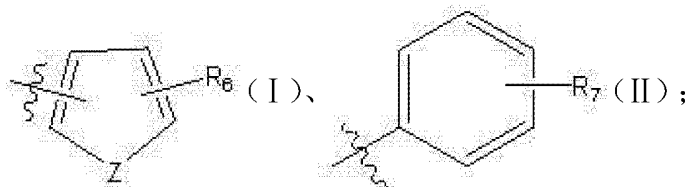
及所述化合物的制备方法以及该化合物在制备用于抑制肿瘤细胞生物活性药物中的用途。本发明以传统的 PPAR 激动剂疏水尾部和柔性中间连接链作为母核,参考 CombretastinA-4 的顺式结构具有良好的抗肿瘤活性,以苯并呋喃结构作为 PPAR 激动剂中酸性头部与柔性连接链之间的芳环中心,建立和优化化合物的制备方法,并对制备的新型化合物进行肿瘤细胞筛选实验,通过初步抗肿瘤试验确认所制备的部分新化合物具有针对人前列腺癌细胞特异专一性的肿瘤抑制活性,可以用于制备抗肿瘤治疗和预防肿瘤的药物。



1. 一种苯并呋喃类化合物,其特征在于,其结构式为:

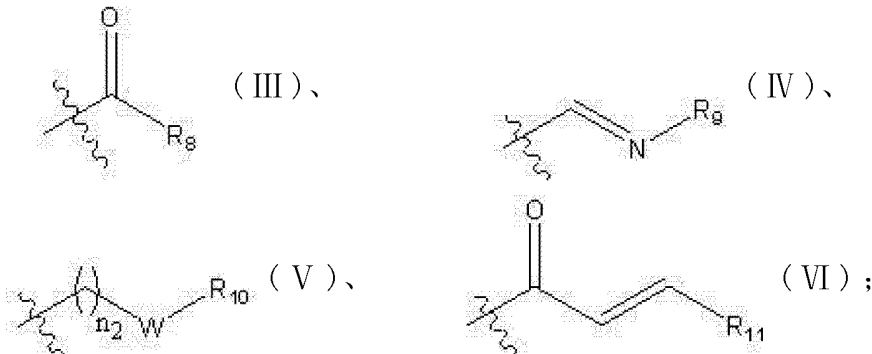


R_1 为式 (I) 或式 (II) 所示的结构:



其中, Z 为 O、S、NH 中的任意一种; R_6, R_7 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种;

(b) R_2 为式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 所示的结构:



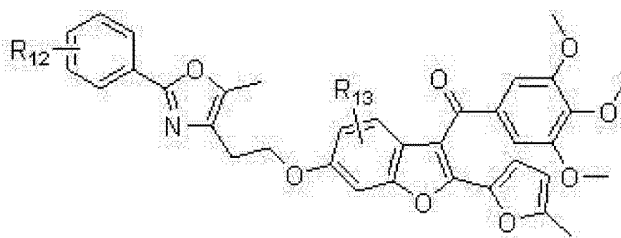
其中, n_2 为 1 ~ 3 的整数, W 为 O、S、NH 中的任意一种, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 为任意基团取代的芳香基或杂芳香基;

(c) R_3 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种; X, Y 为 O、S、NH 中的任意一种; n_1 为 1 ~ 4 的整数;

(d) R_4 为氢或 C_1-C_5 的直链或支链烷基;

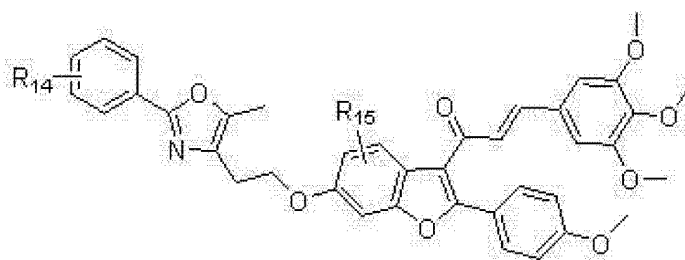
(e) R_5 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种。

2. 根据权利要求 1 所述的苯并呋喃类化合物,其特征在于,其结构式为:



其中, R_{12}, R_{13} 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种。

3. 根据权利要求 1 所述的苯并呋喃类化合物, 其特征在于, 其结构式为:



其中, R_{14}, R_{15} 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种。

4. 一种制备权利要求 1 所述苯并呋喃类化合物的方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

(1) 取 1 摩尔当量的 2,4-二羟基苯甲醛与 1.2 摩尔当量的氯化苄在乙腈中回流 12 小时得到 4-(苄氧基)-2-羟基苯甲醛;

(2) 取 1 摩尔当量的 4-(苄氧基)-2-羟基苯甲醛与 1.2 摩尔当量的取代醛在锌-四氯化钛-四氢呋喃体系中回流 2 小时得到 (E)-5-(苄氧基)-2-取代乙烯基苯酚;

(3) 取 1 摩尔当量的 (E)-5-(苄氧基)-2-取代乙烯基苯酚在 6 摩尔当量碳酸钾和 6 摩尔当量碘中室温搅拌 12 小时得到 6-(苄氧基)-2-取代苯并呋喃;

(4) 取 1 摩尔当量的 6-(苄氧基)-2-取代苯并呋喃溶解在二氯甲烷中, 加入 1.3 摩尔当量的四氯化钛得到 6-羟基-2-取代苯并呋喃;

(5) 取 1 摩尔当量的 6-羟基-2-取代苯并呋喃溶于乙腈中, 加入 1 摩尔当量的 2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲磺酸乙酯和 2 摩尔当量的碳酸钾回流 12 小时得到 5-甲基-2-苯基-4-(2-(2-取代苯并呋喃-6-氧基)乙基)噁唑;

(6) 取 1 摩尔当量的 5-甲基-2-苯基-4-(2-(2-取代苯并呋喃-6-氧基)乙基)噁唑和 1.5 摩尔当量的取代酰氯溶于二氯甲烷中, 加入 1.2 摩尔当量的四氯化锡, 室温搅拌 12 小时得到 1-(2-取代-6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并呋喃-3-基)取代甲酮;

(7) 取 1 摩尔当量的 5-甲基-2-苯基-4-(2-(2-取代苯并呋喃-6-氧基)乙基)噁唑与 8 摩尔当量的三氯氧磷和 8 摩尔当量的 N,N-二甲基甲酰胺在 1,2-二氯乙烷中回流得到 6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛;

(8) 取 1 摩尔当量的 6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛与 1 摩尔当量的 3,4,5-三甲氧基苯胺在甲苯中回流 12 小时得到 (E)-3,4,5-三

甲氧基 -N-((6-(2-(5- 甲基 -2- 苯基噁唑 -4- 基) 乙氧基) -2- 苯基苯并呋喃 -3- 基) 亚甲基) 苯胺;

(9) 取 1 摩尔当量的 (E)-3, 4, 5- 三甲氧基 -N-((6-(2-(5- 甲基 -2- 苯基噁唑 -4- 基) 乙氧基) -2- 苯基苯并呋喃 -3- 基) 亚甲基) 苯胺与 1.5 摩尔当量的硼氢化钠在甲醇中搅拌得到 3, 4, 5- 三甲氧基 -N-((6-(2-(5- 甲基 -2- 苯基噁唑 -4- 基) 乙氧基) -2- 苯基苯并呋喃 -3- 基) 甲基) 苯胺。

5. 一种权利要求 1 所述苯并呋喃类化合物在制备用于抑制肿瘤细胞生物活性药物中的用途。

6. 如权利要求 5 所述的用途, 其特征在于, 所述肿瘤细胞为人乳腺癌细胞、人前列腺癌细胞、非洲绿猴肾成纤维细胞、人宫颈癌细胞、小鼠白血病细胞。

苯并呋喃类化合物及其制备方法、用途

技术领域

[0001] 本发明涉及的是一种药物和化工领域内的化合物及其制备方法、用途，具体是一种

苯并呋喃类化合物及其制备方法、用途。

背景技术

[0002] 过氧化物酶增长因子活化受体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, PPARS)是一个核激素受体超家族,包括 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 三种亚型,这些亚型首先是在非洲蟾蜍群中被发现。PPARS 是一类配体依赖型转录因子,可以调节与脂肪和葡萄糖代谢相关的靶体基因的表达。每一个 PPAR 受体都可以和维甲酸 X 受体形成一个配合物,这一配合物可以和特定的过氧化物酶增殖子响应因子(PPRE)结合以识别靶体基因的 DNA 序列。从 20 世纪 90 年代 PPAR 被发现到现在,PPARS 受体被视为潜在的治疗和预防代谢综合症的靶点,药物化学家主要针对这一点来研究相关药物以治疗心血管疾病、二型糖尿病等代谢综合症。目前 PPAR 激动剂主要有 PPAR α 激动剂(氯呋特类)、PPAR γ 激动剂(噻唑烷二酮类)和 PPAR α/γ 双靶点激动剂三类,其中尤以 PPAR γ 激动剂研究最多。这三类激动剂各自都有药物上市,PPAR α 激动剂代表有 fenofibrate 和 gemfibrozil ;PPAR γ 激动剂代表有 pioglitazone 和 rosiglitazone ;PPAR α/γ 激动剂代表有 muraglitazar 和 tesaglitazar。尽管这些药物在治疗代谢综合症方面都有显著疗效,但是这一类药物的副作用都比较严重,肝毒性,水肿,体重增加等等。

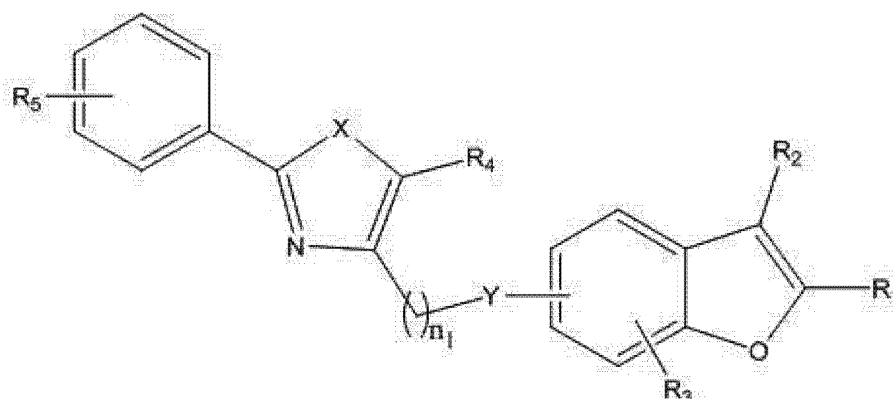
[0003] 研究人员发现 PPAR γ 受体在诱导脂细胞分化的同时可以抑制细胞的增殖,从而引起了药物学家对于 PPAR γ 激动剂潜在的抗肿瘤作用的研究。如 Christian Hafner 等在 2005 年的《Current Cancer Drug Targets》第 5 卷第 6 期 393 页的《New Indications for Established Drugs: Combined Tumor-Stroma-Targeted Cancer Therapy with PPAR γ Agonists, COX-2 Inhibitors, mTOR Antagonists and Metronomic Chemotherapy》中指出 PPAR γ 可能作为一个新的抗肿瘤治疗靶点,活性数据显示 PPAR γ 激动剂具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,其可能的机制有两点:(1) 使用 PPAR γ 激动剂抗肿瘤可以上调细胞周期蛋白依赖性抑制剂,导致 cyclin/cdk 混合物被钝化,同时可以稳定非磷酸化状态的 retinoblastoma 蛋白;(2) PPAR γ 激动剂可以诱导肿瘤细胞编程性细胞死亡,部分由于上调促凋亡蛋白 BAX 和 BAD,同时激发几个效应器胱天蛋白酶的表达。尽管对 PPAR 激动剂抗肿瘤的作用研究已经开展了一段时间,但是目前药物化学家研究的重点都是利用已知的抗糖尿病药物主要是噻唑烷二酮类化合物作为模板来研究其抗肿瘤机制,针对全新的具有抗肿瘤作用的 PPAR 激动剂的研究比较少。

发明内容

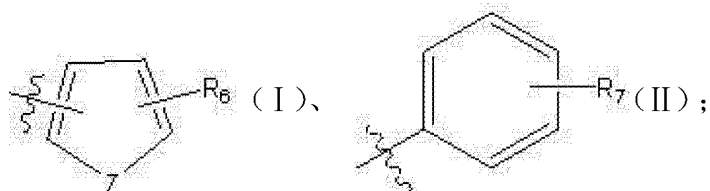
[0004] 本发明针对现有技术存在的不足,提供一类新型苯并呋喃类化合物及其制备方法、用途,通过初步抗肿瘤试验,确认本发明新型苯并呋喃类化合物可抑制多种肿瘤细胞的

活性,可以用于制备抗肿瘤治疗和预防肿瘤的药物。

[0005] 本发明是通过以下技术方案实现的,本发明涉及的苯并呋喃类化合物,其结构式为:

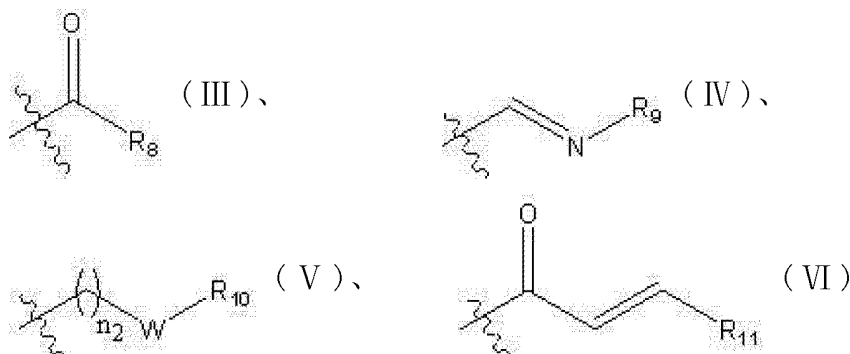


(a) R_1 为式 (I) 或式 (II) 所示的结构:



其中, Z 为 O 、 S 、 NH 中的任意一种; R_6 , R_7 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种;

(b) R_2 为式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 所示的结构:



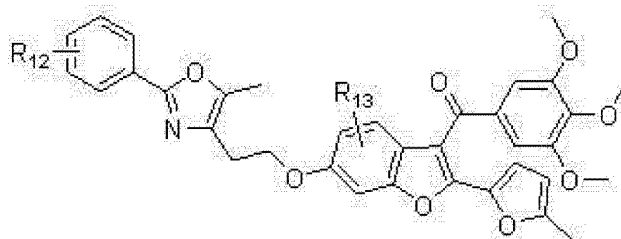
其中, n_2 为 $1 \sim 3$ 的整数, W 为 O 、 S 、 NH 中的任意一种, R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 为任意基团取代的芳香基或杂芳香基;

(c) R_3 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种; X , Y 为 O , S , NH 中的任意一种; n_1 为 $1 \sim 4$ 的整数;

(d) R_4 为氢或 C_1-C_5 的直链或支链烷基;

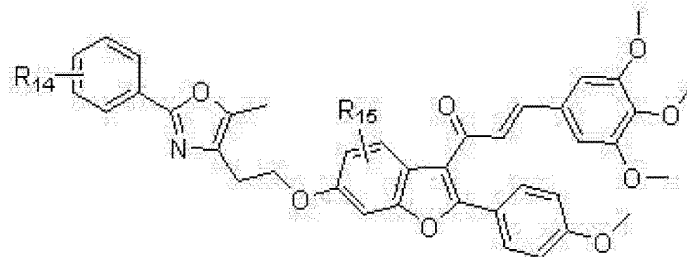
(e) R_5 为氢、 C_1-C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种。

[0006] 优选地,其结构式为:



其中, R_{12} , R_{13} 为氢、 C_1 - C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种。

优选地, 其结构式为:



其中, R_{14} , R_{15} 为氢、 C_1 - C_5 的烷基、硝基、羧基、氟、氯、溴、酯基、羟基、氨基、酰胺基、烷氧基、醛基、芳香基、杂芳香基中的任意一种。

[0007] 第二方面, 本发明还涉及前述苯并呋喃类化合物的方法, 包括如下步骤:

(1) 取 1 摩尔当量的 2,4-二羟基苯甲醛与 1.2 摩尔当量的氯化苄在乙腈中回流 12 小时得到 4-(苄氧基)-2-羟基苯甲醛;

(2) 取 1 摩尔当量的 4-(苄氧基)-2-羟基苯甲醛与 1.2 摩尔当量的取代醛在锌-四氯化钛-四氢呋喃体系中回流 2 小时得到 (E)-5-(苄氧基)-2-取代乙烯基苯酚;

(3) 取 1 摩尔当量的 (E)-5-(苄氧基)-2-取代乙烯基苯酚在 6 摩尔当量碳酸钾和 6 摩尔当量碘中室温搅拌 12 小时得到 6-(苄氧基)-2-取代苯并呋喃;

(4) 取 1 摩尔当量的 6-(苄氧基)-2-取代苯并呋喃溶解在二氯甲烷中, 加入 1.3 摩尔当量的四氯化钛得到 6-羟基-2-取代苯并呋喃;

(5) 取 1 摩尔当量的 6-羟基-2-取代苯并呋喃溶于乙腈中, 加入 1 摩尔当量的 2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 甲磺酸乙酯和 2 摩尔当量的碳酸钾回流 12 小时得到 5-甲基-2-苯基-4-(2-(2-取代苯并呋喃-6-氧基) 乙基) 噁唑;

(6) 取 1 摩尔当量的 5-甲基-2-苯基-4-(2-(2-取代苯并呋喃-6-氧基) 乙基) 噁唑和 1.5 摩尔当量的取代酰氯溶于二氯甲烷中, 加入 1.2 摩尔当量的四氯化锡, 室温搅拌 12 小时得到 1-(2-取代-6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙氧基) 苯并呋喃-3-基) 取代甲酮;

(7) 取 1 摩尔当量的 5-甲基-2-苯基-4-(2-(2-取代苯并呋喃-6-氧基) 乙基) 噁唑与 8 摩尔当量的三氯氧磷和 8 摩尔当量的 N,N-二甲基甲酰胺在 1,2-二氯乙烷中回流得到 6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛;

(8) 取 1 摩尔当量的 6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛与 1 摩尔当量的 3,4,5-三甲氧基苯胺在甲苯中回流 12 小时得到 (E)-3,4,5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基) 乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基) 亚甲基) 苯胺;

(9) 取 1 摩尔当量的 (E)-3, 4, 5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)亚甲基)苯胺与 1.5 摩尔当量的硼氢化钠在甲醇中搅拌得到 3, 4, 5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)甲基)苯胺。

[0008] 第三方面, 本发明还涉及前述苯并呋喃类化合物在制备用于抑制肿瘤细胞生物活性药物中的用途。

[0009] 优选地, 所述肿瘤细胞为人乳腺癌细胞、人前列腺癌细胞、非洲绿猴肾成纤维细胞、人子宫颈癌细胞、小鼠白血病细胞。

[0010] 本发明具有如下的有益效果: 本发明以传统的 PPAR 激动剂疏水尾部和柔性中间连接链作为母核, 参考 Combretastin A-4 的顺式结构具有良好的抗肿瘤活性, 以苯并呋喃结构作为 PPAR 激动剂中酸性头部与柔性连接链之间的芳环中心, 建立和优化化合物的制备方法, 并对制备的新型化合物进行肿瘤细胞筛选实验, 通过初步抗肿瘤试验确认所制备的部分新化合物具有针对人前列腺癌细胞特异专一性的肿瘤抑制活性, 可以用于制备抗肿瘤治疗和预防肿瘤的药物。

附图说明

[0011] 图 1 为苯并呋喃化合物的制备方法合成路线示意图。

具体实施方式

[0012] 下面结合具体实施例对本发明进行详细说明。以下实施例将有助于本领域的技术人员进一步理解本发明, 但不以任何形式限制本发明。应当指出的是, 对本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干变形和改进。这些都属于本发明的保护范围。

[0013] 实施例 1

4-(苄氧基)-2-羟基苯甲醛 I 的合成 (图 1): 将 2, 4-二羟基苯甲醛 (100mg, 0.72 mmol) 溶于乙腈 (15ml) 中, 然后加入碘化钾 (179.3mg, 1.08mmol) 和碳酸氢钠 (90.7 mg, 1.08mmol), 加完以后, 缓慢滴加氯化苄 (100 μ l, 0.87mmol), 回流 12 小时。反应完成后, 加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩, 经硅胶色谱柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 得到 4-(苄氧基)-2-羟基苯甲醛 110mg (无色固体, 收率 67%)。¹HNMR (CDCl₃; 300MHz), δ 5.12 (s, 2H, OCH₂Ph) 6.40-6.64 (m, 2H, ArH), 7.41-7.43 (m, 6H, ArH), 9.73 (s, 1H, CHO), 11.44 (brs, 1H, OH)。

[0014] 实施例 2

(E)-5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酚 II₁ 的合成 (图 1): 在氮气环境下, 将锌粉 (1.4g, 22mmol) 加到无水四氢呋喃 (20ml) 中, 然后将反应体系的温度降到 -5 ~ 0°C, 在此温度下滴加四氯化钛 (1.2ml, 11mmol), 加完后将反应体系的温度升至室温, 搅拌半小时, 然后再回流 2.5 小时。回流结束后, 将反应体系的温度再次降到 -5 ~ 0°C, 逐滴加入 4-(苄氧基)-2-羟基苯甲醛 (1g, 4.4mmol) 和对甲氧基苯甲醛 (721mg, 5.3mmol) 的四氢呋喃溶液, 滴完后回流 2 小时。反应结束后, 用 10% 的碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 然

后用二氯甲烷萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,经硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到(E)-5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酚 280 mg(无色固体,收率 20%)。¹HNMR(CDCl₃;300MHz), δ 3.84(s, 3H, OCH₃), 5.05(s, 2H, OCH₂Ph), 6.48-6.49(d, 1H, Ar, J=2.4Hz), 6.58-6.62(dd, 1H, ArH, J=8.7Hz, 2.7Hz), 6.988-6.934(dd, 2H, ArH, J=3Hz, 8.7Hz), 6.951-6.989(d, 1H, CH, J=11.4Hz), 7.133-7.155(d, 1H, ArH, J=6.6Hz), 7.365-7.548(m, 8H, ArH, CH)。

[0015] 实施例 3

6-(苄氧基)-2-甲氧基苯并呋喃 III₁ 的合成(图 1):将(E)-5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酚(280mg, 0.84mmol)溶于四氢呋喃(15ml)中,加入无水碳酸钾(695 mg, 5.04mmol),搅拌 10 分钟后,加入碘(1.28g, 5.04mmol),室温搅拌 12 小时。反应结束后,用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭反应,然后滴加饱和的亚硫酸氢钠水溶液除掉残留的碘,再用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,无水硫酸钠干燥后,减压浓缩,经硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到 6-(苄氧基)-2-甲氧基苯并呋喃 150 mg(黄色固体,收率 54%)。¹HNMR(CDCl₃;300MHz), δ 3.87(s, 3H, OCH₃), 5.14(s, 2H, OCH₂Ph), 6.826(s, 1H, ArH), 6.889-6.918(d, 1H, ArH, J=8.7Hz), 6.968-6.991(d, 2H, ArH, J=6.9Hz), 7.132(s, 1H, CH), 7.350-7.503(m, 6H, ArH), 7.739-7.768(d, 2H, ArH, J=8.7Hz)。

[0016] 实施例 4

2-甲氧基-6-羟基苯并呋喃 IV₁ 的合成(图 1):将 6-(苄氧基)-2-甲氧基苯并呋喃(50mg, 0.15mmol)溶于二氯甲烷(10ml)中,室温下滴加四氯化钛(21.8ul, 0.20 mmol),滴完后室温搅拌半小时。反应结束后,用甲醇淬灭,减压浓缩后经硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到 2-甲氧基-6-羟基苯并呋喃 23mg(无色固体,收率 63%)。¹HNMR(CDCl₃;300MHz), δ 3.968(s, 3H, OCH₃), 4.94(brs, 1H, OH), 6.854-6.878(d, 1H, ArH, J=7.2Hz), 6.914(s, 1H, CH), 7.060-7.104(m, 3H, ArH), 7.470-7.498(d, 1H, ArH, J=8.4Hz), 7.836-7.864(d, 2H, ArH, J=8.4Hz)。

[0017] 实施例 5

2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙酸甲酯的合成(图 1):将 4-溴-3-氧代戊酸甲酯(10g, 45mmol)溶解在甲苯中(200ml),然后分批加入苯甲酰胺(5.45g, 45mmol),加完后回流 12 小时。反应完成后,过滤减压浓缩,硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1),得到 2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙酸甲酯 4.4g(黄色油,收率 40%)。¹HNMR((CD₃)₂CO;300MHz), δ 2.378(s, 3H, CH₃), 3.587(s, 2H, CH₂), 3.665(s, 3H, OCH₃), 7.473-7.499(m, 3H, ArH), 7.950-7.982(m, 2H, ArH)。

[0018] 实施例 6

2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙醇的合成(图 1):将四氢铝锂(207.1mg, 5.45 mmol)溶于无水乙醚(20ml)中,在-5℃时滴加 2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙酸甲酯(890mg, 3.63mmol)的乙醚溶液,滴加结束后,常温搅拌半小时。反应完成后,向反应体系中滴加饱和的氯化铵水溶液淬灭,直至反应体系出现白色絮状物。过滤,水相用乙酸乙酯洗涤,合并有机相,用饱和的食盐水洗涤三次,用无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到 2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙醇 710 mg(无色固体,收率 96%)。

^1H NMR(CDCl_3 ;300MHz), δ 2.347(s, 3H, CH_3), 2.754-2.792(t, 2H, CH_2CH_2 , $J=5.7\text{Hz}$), 3.924-3.963(t, 2H, CH_2CH_2 , $J=5.8\text{Hz}$), 6.0-6.5(brs, 1H, OH), 7.431-7.450(m, 3H, ArH), 7.989-8.021(m, 2H, ArH)。

[0019] 实施例 7

2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲磺酸乙酯的合成(图1):将2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙醇(630mg, 3.1mmol)溶于二氯甲烷(15ml)中,滴加三乙胺(0.64ml, 4.65 mmol),然后将甲磺酰氯(0.37ml, 4.65mmol)在0℃时滴加到反应体系中,滴加结束后,常温搅拌4小时。反应完成后,向反应体系中滴加饱和的氯化铵水溶液淬灭,水相用乙酸乙酯洗涤,合并有机相,用饱和的食盐水洗涤三次,用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲磺酸乙酯700 mg(无色固体,收率80%)。 ^1H NMR(CDCl_3 ;300 MHz), δ 2.365(s, 3H, CH_3), 2.935-2.978(m, 5H, CH_2CH_2 , CH_3), 4.509-4.553(t, 2H, CH_2CH_2 , $J=6.6\text{Hz}$), 7.423-7.446(m, 3H, ArH), 7.957-7.990(m, 2H, ArH)。

[0020] 实施例 8

4-(2-(2-(4-甲氧基苯)苯并呋喃-6-氧基)乙基)-5-甲基-2-苯基噁唑 V_1 的合成(图1):将2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)甲磺酸乙酯(690mg, 2.45mmol)、2-甲氧基-6-羟基苯并呋喃(588.2mg, 2.45mmol)和碳酸钾(675.8mg, 4.9mmol)溶于乙腈(20ml)中,回流12小时。反应完成后,向反应体系中滴加饱和的氯化铵水溶液淬灭,水相用乙酸乙酯洗涤,合并有机相,用饱和的食盐水洗涤三次,用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到4-(2-(2-(4-甲氧基苯)苯并呋喃-6-氧基)乙基)-5-甲基-2-苯基噁唑520mg(黄色固体,收率50%)。 ^1H NMR(CDCl_3 ;300 MHz), δ 2.415(s, 3H, CH_3), 3.065-3.021(t, 2H, CH_2CH_2 , $J=6.6\text{Hz}$), 3.852(s, 3H, OCH_3), 4.334-4.292(t, 2H, CH_2CH_2 , $J=6.3\text{Hz}$), 6.802(s, 1H, CH), 6.830-6.859(d, 1H, ArH, $J=8.7\text{Hz}$), 6.951-6.980(d, 2H, ArH, $J=8.7\text{Hz}$), 7.065(s, 1H, ArH), 7.353-7.447(m, 4H, ArH), 7.723-7.748(d, 2H, ArH, $J=7.5\text{Hz}$), 8.001-8.025(m, 2H, ArH)。

[0021] 实施例 9

1-(2-(4-甲氧基苯基)-6-(2-(5-甲基-2-苯基-4-基)乙氧基)苯并呋喃-3-基)乙酮 VI_1 的合成(图1):将4-(2-(2-(4-甲氧基苯)苯并呋喃-6-氧基)乙基)-5-甲基-2-苯基噁唑(50mg, 0.12mmol)和乙酰氯(12.7ul, 0.18mmol)溶于二氯甲烷(10ml)中,滴加四氯化锡(17.1ul, 0.144mmol),室温搅拌12小时。反应结束后,用水淬灭,然后用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和的食盐水洗涤三次,用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到1-(2-(4-甲氧基苯基)-6-(2-(5-甲基-2-苯基-4-基)乙氧基)苯并呋喃-3-基)乙酮28mg(黄色固体,收率51%)。 ^1H NMR(CDCl_3 ;300 MHz), δ 2.051(s, 3H, CH_3), 2.415(s, 3H, CH_3), 3.065-3.021(t, 2H, CH_2CH_2 , $J=6.6\text{Hz}$), 3.852(s, 3H, OCH_3), 4.334-4.292(t, 2H, CH_2CH_2 , $J=6.3\text{Hz}$), 6.830-6.859(d, 1H, ArH, $J=8.7\text{Hz}$), 6.951-6.980(d, 2H, ArH, $J=8.7\text{Hz}$), 7.065(s, 1H, ArH), 7.353-7.447(m, 4H, ArH), 7.723-7.748(d, 2H, ArH, $J=7.5\text{Hz}$), 8.001-8.025(m, 2H, ArH)。

[0022] 实施例 10

(E)-1-(2-(4-甲氧基苯基)-6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并呋喃-3-基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮 VI₂ 的合成(图1);将1-(2-(4-甲氧基苯基)-6-(2-(5-甲基-2-苯基-4-基)乙氧基)苯并呋喃-3-基)乙酮(28mg, 0.059mmol)和3,4,5-三甲氧基苯甲醛(12mg, 0.059mmol)溶于甲醇(15ml)中,然后加入氢氧化钾(6.6mg, 0.118mmol),回流12小时。反应结束后,用1N盐酸淬灭,将溶液的PH值调到1。然后用二氯甲烷萃取,合并有机相,用饱和的食盐水洗涤三次,用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到(E)-1-(2-(4-甲氧基苯基)-6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)苯并呋喃-3-基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮10mg(固体, 25%)。¹H NMR(CDCl₃;300MHz), δ 2.586(s, 3H, CH₃), 3.035-3.079(d, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 3.853(s, 12H, 4OCH₃), 4.428-0.472(d, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 6.510(s, 1H, ArH), 6.809-6.861(d, 1H, CH=CH, J=15.6Hz), 7.003-7.107(m, 5H, ArH), 7.429-7.443(m, 2H, ArH), 7.654-7.743(m, 4H, ArH), 7.992-8.021(m, 2H, ArH)。

[0023] 实施例 11

(E)-5-(苄氧基)-2-(2-(5-甲基呋喃-2-基)乙烯基)苯酚 II₂ 的合成(图1):参照实施例2,收率60%。¹H NMR(CDCl₃;300MHz), δ 2.355(s, 3H, CH₃), 5.057(s, 2H, CH₂), 6.149-6.177(d, 1H, CHCH, J=8.4 Hz), 6.189-6.200(d, 1H, CHCH, J=3.3 Hz), 6.472-6.480(d, 1H, ArH, J=2.4 Hz), 6.571-6.579(d, 1H, ArH, J=2.4 Hz), 6.688(s, 1H, ArH), 6.765-6.819(d, 1H, CH=CH, J=16.2 Hz), 7.073-7.128(d, 1H, CH=CH, J=16.5 Hz), 7.372-7.426(m, 5H, ArH), 8.634-8.653(brs, 1H, OH)。

[0024] 实施例 12

(E)-5-(苄氧基)-2-苯乙烯基苯酚 II₃ 的合成(图1):参照实施例2,收率32%。¹H NMR(CDCl₃;300 MHz), δ 5.079(s, 2H, CH₂), 6.474-6.482(d, 1H, ArH, J=2.4Hz), 6.523-6.531(d, 1H, ArH, J=2.4Hz), 6.608-6.644(d, 1H, CH=CH, J=10.8Hz), 6.993-7.048(d, 1H, CH=CH, J=16.5Hz), 7.138(s, 1H, ArH), 7.365-7.534(m, 5H, ArH), 8.105-8.133(brs, 1H, OH)。

[0025] 实施例 13

6-(苄氧基)-2-(5-甲基呋喃-2-基)苯并呋喃 III₂ 的合成(图1):参照实施例3,收率15%。¹H NMR(CDCl₃;300MHz), δ 2.385(s, 3H, CH₃), 5.112(s, 2H, CH₂), 6.085-6.093(d, 1H, CHCH, J=2.4Hz), 6.611-6.600(d, 1H, CHCH, J=3.3Hz), 6.754(s, 1H, ArH), 6.923-6.931(d, 1H, ArH, J=2.4Hz), 6.952-6.959(d, 1H, ArH, J=2.1Hz), 7.256(s, 1H, CH), 7.375-7.452(m, 5H, ArH)。

[0026] 实施例 14

6-(苄氧基)-2-苯基苯并呋喃 III₃ 的合成(图1):参照实施例3,收率54%。¹H NMR(CDCl₃;300 MHz), δ 5.134(s, 2H, CH₂), 6.937-6.972(m, 2H, ArH), 7.116-7.141(m, 1H, ArH), 7.257-7.465(m, 10H, ArH), 7.822(s, 1H, CH)。

[0027] 实施例 15

2-苯基-6-羟基苯并呋喃 IV₂ 的合成(图1):参照实施例4,收率90%。¹H NMR(CDCl₃; 300 MHz), δ 4.5-5.0(brs, 1H, OH), 6.957-7.025(m, 2H, ArH), 7.269-7.302(m, 1H,

ArH), 7.405-7.441(m, 5H, ArH), 7.839(s, 1H, CH)。

[0028] 实施例 16

2-(5-甲基咪唑-2-基)-6-羟基苯并咪唑 IV₃ 的合成(图 1):参照实施例 4, 收率 60%。¹H NMR(CDCl₃; 300 MHz), δ 2.478(s, 3H, CH₃), 6.864-6.893(d, 1H, CHCH, J=8.7 Hz), 6.955-6.984(d, 1H, CHCH, J=8.7 Hz), 7.066(s, 1H, CH), 7.523(s, 1H, ArH), 7.872-7.892(m, 2H, ArH), 9.843(brs, 1H, OH)。

[0029] 实施例 17

4-(2-(2-苯基)苯并咪唑-6-氧基)乙基)-5-甲基-2-苯基噁唑 V₂(图 1):参照实施例 8, 收率 48%。¹H NMR(CDCl₃; 300 MHz), δ 2.420(s, 3H, CH₃), 3.010-3.054(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 4.277-4.321(t, 3H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 6.818(s, 1H, ArH), 6.872-6.890(m, 2H, ArH), 6.950(s, 1H, CH), 7.088-7.433(m, 10H, ArH)。

[0030] 实施例 18

5-甲基-4-(2-(2-(5-甲基咪唑-2-基)苯并咪唑-6-氧基)乙基)-2-苯基噁唑 V₃(图 1):参照实施例 8, 收率 66%。¹H NMR(CDCl₃; 300 MHz), δ 2.058(s, 3H, CH₃), 2.389(s, 3H, CH₃), 3.014-3.058(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 4.283-4.327(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 6.089-6.097(d, 1H, CHCH, J=2.4 Hz), 6.602-6.613(d, 1H, CHCH, J=3.3 Hz), 6.749(s, 1H, CH), 6.868-6.875(d, 1H, ArH, J=2.1 Hz), 7.050-7.054(d, 1H, ArH, J=1.2 Hz), 7.270-7.292(m, 2H, ArH), 7.431-7.450(m, 3H, ArH), 7.998-8.030(m, 2H, ArH)。

[0031] 实施例 19

(6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-(5-甲基咪唑-2-基)苯并咪唑-3-基)(3,4,5-三甲氧基苯基)甲酮 VI₃ 的合成(图 1):参照实施例 9, 收率 35%。¹H NMR(CDCl₃; 300 MHz), δ 2.056(s, 3H, CH₃), 2.436(s, 3H, CH₃), 3.075-3.119(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 3.993(s, 9H, 3OCH₃), 4.223-4.367(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 6.863-6.874(d, 1H, CHCH, J=3.3 Hz), 6.892-6.912(d, 1H, CHCH, J=2.4 Hz), 7.102-7.116(m, 3H, ArH), 7.378-7.462(m, 3H, ArH), 7.463-7.472(m, 2H, ArH)。

[0032] 实施例 20

1-(6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-(5-甲基咪唑-2-基)苯并咪唑-3-基)乙酮 VI₄ 的合成(图 1):参照实施例 9, 收率 33%。¹H NMR(CDCl₃; 300 MHz), δ 2.413(s, 3H, CH₃), 2.453(s, 3H, CH₃), 2.677(s, 3H, CH₃), 3.029-3.073(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 4.298-4.342(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 6.213-6.224(d, 1H, CHCH, J=3.3 Hz), 6.947-6.658(d, 1H, CHCH, J=3.3 Hz), 7.137-7.144(d, 1H, ArH, J=2.1 Hz), 7.147-7.159(d, 1H, ArH, J=3.6 Hz), 7.430-7.485(m, 3H, ArH), 7.834(s, 1H, ArH), 8.003-8.024(m, 2H, ArH)。

[0033] 实施例 21

(6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-(5-甲基咪唑-2-基)苯并咪唑-3-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮 VI₅ 的合成(图 1):参照实施例 9, 收率 14%。¹H NMR(CDCl₃; 300 MHz), δ 2.287(s, 3H, CH₃), 2.265(s, 3H, CH₃), 2.967-3.011(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 4.253-4.297(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6 Hz), 6.213-6.224(d, 1H, CHCH, J=3.3 Hz), 6.947-6.658(d, 1H, CHCH, J=3.3 Hz), 7.039-7.061(d, 2H, ArH,

J=6.6Hz), 7.137-7.144(d, 1H, ArH, J=2.1Hz), 7.147-7.159(d, 1H, ArH, J=3.6Hz), 7.393-7.402(m, 5H, ArH), 7.834(s, 1H, ArH), 7.997-8.010(m, 2H, ArH)。

[0034] 实施例 22

1-(6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)乙酮 VI₆ 的合成(图1):参照实施例9,收率61%。¹HNMR(CDCl₃;300 MHz), δ 2.223(s, 3H, CH₃), 2.532(s, 3H, CH₃), 3.006-3.050(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 4.206-4.250(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 7.137-7.144(d, 1H, ArH, J=2.1Hz), 7.147-7.159(d, 1H, ArH, J=3.6Hz), 7.376-7.627(m, 10H, ArH), 7.834(s, 1H, ArH)。

[0035] 实施例 23

(E)-1-(6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-酮 VI₇ 的合成(图1):参照实施例10,收率35%。¹HNMR(CDCl₃;300MHz), δ 2.435(s, 3H, CH₃), 3.011-3.055(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 4.483-4.527(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 6.610-6.637(d, 2H, ArH, J=8.1Hz), 6.983-6.997(d, 1H, ArH, J=4.2Hz), 7.060-7.079(d, 1H, ArH, J=5.7Hz), 7.393-7.605(m, 13H, ArH, CH=CH), 7.743(s, 1H, ArH)。

[0036]

实施例 24

6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛 VI₈ 的合成(图1):在0~5℃时将三氯氧磷(94.9μl, 1.04mmol)滴加到N,N-二甲基甲酰胺(80.8μl, 1.04 mmol)和1,2-二氯乙烷(10ml)中,搅拌10分钟后,将4-(2-(2-苯基)苯并呋喃-6-氧基)乙基)-5-甲基-2-苯基噁唑(50mg, 0.13mmol)加入到混合物溶液中,回流12小时。反应结束后,将反应液倒入冰水中,用二氯甲烷萃取,依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后经硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛20mg(固体,收率37%)。¹HNMR(CDCl₃;300 MHz), δ 2.417(s, 3H, CH₃), 3.020-3.064(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 4.317-4.361(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 7.174-8.137(m, 13H, ArH), 10.312(s, 1H, CHO)。

[0037] 实施例 25

(6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)甲醇 VI₉ 的合成(图1):将6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛(60mg, 0.14mmol)溶于甲醇(10ml)中,加入硼氢化钠(8.1mg, 0.21mmol)后,室温搅拌45分钟。反应结束后,将反应液倒入冰水中,用二氯甲烷萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次,再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后经硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到(6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)甲醇12mg(黄色固体,收率20%)。¹HNMR(CDCl₃;300MHz), δ 2.390(s, 3H, CH₃), 2.977-3.021(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 4.234-4.278(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 4.936(s, 2H, CH₂OH), 6.861-6.889(d, 2H, ArH, J=8.4Hz), 7.043(s, 1H, ArH), 7.376-7.470(m, 10H, ArH)。

[0038] 实施例 26

(E)-3,4,5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯

并呋喃-3-基)亚甲基)苯胺 VI₁₀ 的合成(图1):将 6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-甲醛(50mg, 0.118mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺(21.6mg, 0.118mmol)溶于甲苯(10ml)中,回流 12 小时。反应结束后,减压浓缩,经硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到(E)-3,4,5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)亚甲基)苯胺 23mg(黄色固体,收率 33%)。¹HNMR(CDCl₃;300MHz), δ 2.416(s, 3H, CH₃), 3.022-3.067(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 3.906(s, 9H, 3OCH₃), 4.327-4.371(t, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 6.462-6.497(d, 2H, ArH, J=10.5Hz), 6.982(s, 1H, ArH), 6.989-7.145(m, 2H, ArH), 7.425-7.505(m, 6H, ArH), 7.751-7.769(m, 2H, ArH), 7.990-8.011(m, 2H, ArH), 8.784(s, 1H, CH=N)。

[0039] 实施例 27

3,4,5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)甲基)苯胺 VI₁₁ 的合成(图1):将(E)-3,4,5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)亚甲基)苯胺(17mg, 0.0289mmol)溶于甲醇(5 ml)中,加入硼氢化钠(1.65mg, 0.0433mmol)和醋酸(催化量),室温搅拌 12 小时。反应结束后,将反应液倒入冰水中,用二氯甲烷萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤三次后,再用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后经硅胶色谱柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到 3,4,5-三甲氧基-N-((6-(2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基)-2-苯基苯并呋喃-3-基)甲基)苯胺 17mg(黄色固体,收率 100%)。¹HNMR(CDCl₃;300 MHz), δ 2.411(s, 3H, CH₃), 3.016-3.060(d, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 3.789(s, 9H, 3OCH₃), 4.299-4.343(d, 2H, CH₂CH₂, J=6.6Hz), 5.917(s, 2H, CH), 7.094-7.172(m, 3H, ArH), 7.421-7.476(m, 8H, ArH), 7.774-7.800(m, 2H, ArH), 7.979-7.994(m, 2H, ArH)。

[0040] 实施例 28、化合物的抗肿瘤活性

采用体外肿瘤细胞模型,MTT 法进行活性筛选试验,试验操作步骤包括:

(1) 细胞培养

培养人乳腺癌细胞(MCF-7)、人前列腺癌细胞(DU-145)和非洲绿猴肾成纤维细胞(COS-7),均使用含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液培养,人子宫颈癌细胞(HeLa)、小鼠白血病细胞(K562)使用含 10%胎牛血清的 1640 的培养液培养。

[0041] 取液氮中冻存的人乳腺癌细胞(MCF-7)、人前列腺癌细胞(DU-145)及人子宫颈癌细胞(HeLa)各一管,于 37℃水浴复苏,加入 6 ml 培养液,1000 rpm 离心 5 min,倾去上清液,重复两次后,加入 10 ml 含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基吹打均匀后,平均分成两份种入 10 ml 培养瓶中,置于 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中孵育,适时传代,以备实验所需。

[0042] (2) 药物配制

所有化合物现配现用,化合物以 DMSO 配制,最高浓度为 100mM,配好后置于 -20℃ 保存,供多次使用。给药时再根据所需浓度,用 DMSO 进行逐步稀释。

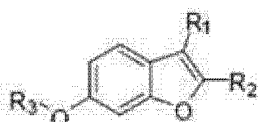
[0043] (3) MTT 分析法

取对数生长期的所需细胞,调整为适当浓度后种入 96 孔培养板,每孔 100 μl (约 2000 ~ 4000 个细胞),并分别置于 37℃、5% CO₂ 的条件下孵育 24 h,将配好的药物依次加入培养板孔内,每孔 1 μl,使其终浓度分别为 100 μM、75 μM、50 μM、25 μM、10 μM,每个浓度均设 3 个复孔。阴性对照为等体积培养基,同时设相应浓度的 DMSO 溶剂对照。将给药

后的 96 孔培养板置于 37℃、5% CO₂ 的条件下孵育 48 h。在 96 孔细胞培养板的每孔中加入 20 μl 的 5.0 mg/ml MTT,并置于 37℃、5% CO₂ 的条件下孵育 4 h,然后吸去培养液,并在每孔加入 150 μl DMSO,使用酶标仪检测各孔 A490 值或 A470 值,计算抑制率,使用 SPSS 软件计算抑制浓度 IC₅₀ 值。

[0044] 表 1 中所用阳性对照样品是具有抗肿瘤活性的经典糖尿病治疗药物罗格列酮(Rosiglitazone) 和经典抗肿瘤药物紫杉醇 Taxol。体外肿瘤细胞抑制试验结果表明,除了不带侧链的苯并呋喃化合物对非洲绿猴肾成纤维细胞 COS-7 有一定的细胞毒性外,其他化合物对非洲绿猴肾成纤维细胞 COS-7 的细胞毒性均 >100μM,说明这类化合物毒性较小。与阳性对照样品紫杉醇(Taxol)、罗格列酮(Rosiglitazone) 比较,化合物(1、4、7) 的 IC₅₀ 基本都在 10 ~ 50 μM 之间;化合物 9 和 12 针对人前列腺癌细胞 (DU-145) 有专一性的肿瘤抑制作用。

[0045] 表 1 苯并呋喃类化合物抗肿瘤生物活性测试



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	细胞毒性 (IC ₅₀ , μM)				
				MCF-7	DU-145	HeLa	K562	COS-7
1	氢	4-甲氧基苯基	苄基	35.5	61.8	>100	>100	44.8
2	氢	2-甲基-5-呋喃基	苄基	>100	>100	>100	>100	>100
3	氢	苯基	苄基	>100	>100	>100	>100	>100
4	氢	苯基	氢	25.2	24.7	55.9	16.8	32.1
5	氢	苯基	(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙基	>100	>100	>100	>100	>100
6	氢	4-甲氧基苯基	氢	>100	>100	>100	>100	>100
7	氢	2-甲基-5-呋喃基	氢	39.3	31.9	58.8	14	43.4
8	氢	对甲氧基苯基	(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙基	>100	>100	>100	>100	>100
9	3,4,5-三甲氧基苯甲酰基	2-甲基-5-呋喃基	(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙基	>100	14	>100	52.6	>100
10	乙酰基	2-甲基-5-呋喃基	(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙基	>100	>100	>100	>100	>100
11	4-三氟甲基苯甲酰基	2-甲基-5-呋喃基	(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙基	>100	>100	>100	>100	>100

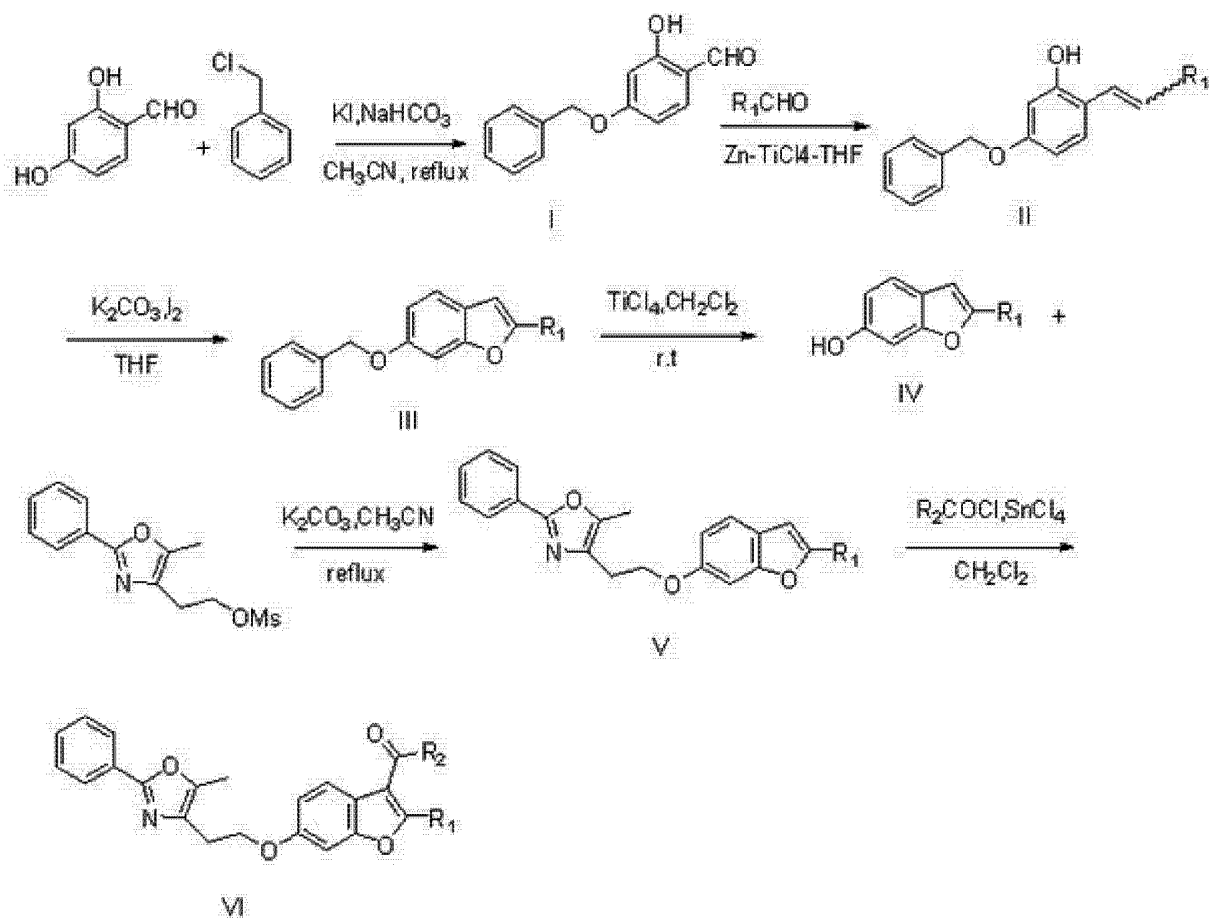


图 1