

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510039048.4

[51] Int. Cl.

*C07C 255/37 (2006.01)*

*C07C 253/30 (2006.01)*

*A61K 31/277 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1854125A

[22] 申请日 2005.4.25

[21] 申请号 200510039048.4

[71] 申请人 南京理工大学

地址 210094 江苏省南京市孝陵卫 200 号

共同申请人 江苏先声药物研究有限公司

[72] 发明人 方志杰 殷晓进 高军峰 丁磊  
王远兴 韩雪莲

[74] 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公司  
代理人 徐冬涛

权利要求书 2 页 说明书 15 页

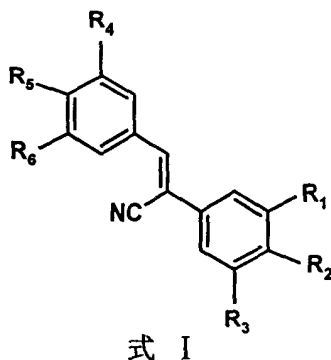
[54] 发明名称

芳基取代丙烯腈类化合物及其制备方法和用途

[57] 摘要

本发明涉及芳基取代丙烯腈类化合物及其制备方法，以及该类化合物在制备用于抗肿瘤药物中的用途，特别是治疗白血病、肝癌、胃癌和乳腺癌药物中的应用。

- 1、下述通式 I 所示的芳基取代丙烯腈类化合物：



其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> 所代表的基团选自 C<sub>1-20</sub> 的链状烷氧基、苄氧基、萘氧基、C<sub>1-6</sub> 的单烷基取代氨基、C<sub>1-6</sub> 的双烷基取代氨基、糖基、羟基、卤素或氢原子。

- 2、权利要求 1 所述的化合物，其中所述的化合物是其药学上可接受的盐或溶剂化物。

- 3、权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物选自：

(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-二甲氨基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

(Z)-3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

(Z)-2-(4-甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

(Z)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(3,4-二甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-葡萄糖基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

(Z)-2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

- 4、权利要求 1 所述的化合物的制备方法，其特征为：将 1 当量取代苯乙腈和 1.0~1.6 当量取代苯甲醛溶于无水乙醇中，在 N<sub>2</sub> 保护和干燥条件下，加热至回流后，搅拌的同时向其中缓慢滴入 1M 的甲醇钠的乙醇溶液，滴完后搅拌回流反应 2~8h；冷却后抽滤，用无水乙醇洗涤，干后得芳基取代丙烯腈类化合物产品。

- 5、按照权利要求 4 所述的制备方法，其特征是所用的取代苯甲醛为链状烷氧基取代苯甲醛，链状烷氧基取代苯甲醛是通过以下方法制得：将 1 当量的对羟基苯甲醛和 1.0~1.5 当量的溴代链状烷烃溶于体积比为 2:1 的甲苯和水混合溶液中，在 N<sub>2</sub> 保护下，

加热至回流后,缓慢向其中滴入 NaOH 的水溶液,再搅拌回流约 5~10h;冷后,分出有机相、用甲苯多次提取水相、合并有机相、水洗、干燥、减压蒸干即得。

- 6、按照权利要求 4 所述的制备方法,其特征是所用的取代苯甲醛为苄氧基取代苯甲醛,苄氧基取代苯甲醛是通过以下方法制得:将 1 当量的对羟基苯甲醛和 1.0~1.5 当量的氯化苄溶于无水乙醇中,在 N<sub>2</sub> 保护和干燥条件下,加热至回流后,搅拌的同时向其中缓慢滴入 NaOH 的乙醇溶液,滴完后搅拌回流反应 3~8h;减压蒸去乙醇,得粗产品,还有少量氯化苄,干后用无水乙醇重结晶得精制产物。
- 7、按照权利要求 4 所述的制备方法,其特征是所用的取代苯甲醛为糖基取代苯甲醛,糖基取代苯甲醛是通过以下方法制得:在反应瓶中将四丁基溴化铵溶于等体积比的氯仿和水的溶液中,另将 1.0~3.0 当量的溴代四乙酰葡萄糖溶于氯仿溶液中,1 当量的对羟基苯甲醛溶于 NaOH 水溶液中;在剧烈搅拌下将上述两种溶液滴入反应瓶中,反应控制在 50~60℃,反应时间 3~6h;反应完毕后,冷却、分离有机相,水洗、干燥、减压蒸干、重结晶得对羟基苯甲醛-O-β-D-四乙酰葡萄糖苷;将对羟基苯甲醛-O-β-D-四乙酰葡萄糖苷溶解在含甲醇钠的无水甲醇稀溶液中,保温在 20~50℃ 搅拌 1~6h,冷后抽滤得产品。
- 8、一种药物组合物,该组合物包含治疗有效量的权利要求 1 至 3 任何一项所述的化合物和药学上可接受的载体。
- 9、按照权利要求 1 至 3 任何一项所述的化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。
- 10、按照权利要求 9 所述的化合物在制备抗白血病、肝癌、胃癌或乳腺癌药物中的应用。

## 芳基取代丙烯腈类化合物及其制备方法和用途

### 技术领域

本发明涉及芳基取代丙烯腈类化合物及其制备方法，以及该类化合物在制备用于抗肿瘤药物中的用途，特别是治疗白血病、肝癌、胃癌和乳腺癌药物中的应用。

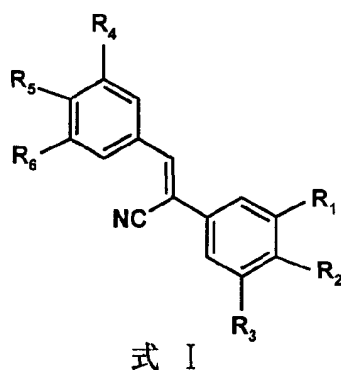
### 背景技术

恶性肿瘤是威胁人类生命的恶性疾病之一，它也是严重威胁人类健康的常见病和多发病，人类因恶性肿瘤而引发的死亡率居所有疾病死亡率的第二位，仅次于心脑血管疾病；全世界因患肿瘤死亡人数每年在 500 万以上，在中国每年新发现肿瘤患者有 160 多万，死亡 130 多万。肿瘤的治疗方法有手术治疗、放射治疗、药物治疗（化学治疗），但很大程度上仍是以化学治疗为主。目前在临床使用的抗肿瘤药物已有相当数量（新药还在不断出现），然而疗效好、毒副作用小、不产生交叉耐药性特别是治疗实体瘤的药物仍然不多，与根治肿瘤的目标相差甚远，而且价格昂贵，因此开发新的抗肿瘤药物仍是十分需要的。

### 发明内容

本发明的目的是提供一类新的芳基取代丙烯腈类化合物、其制备方法和在抗肿瘤药物中的应用，特别是在抗白血病、肝癌、胃癌和乳腺癌药物中的应用。

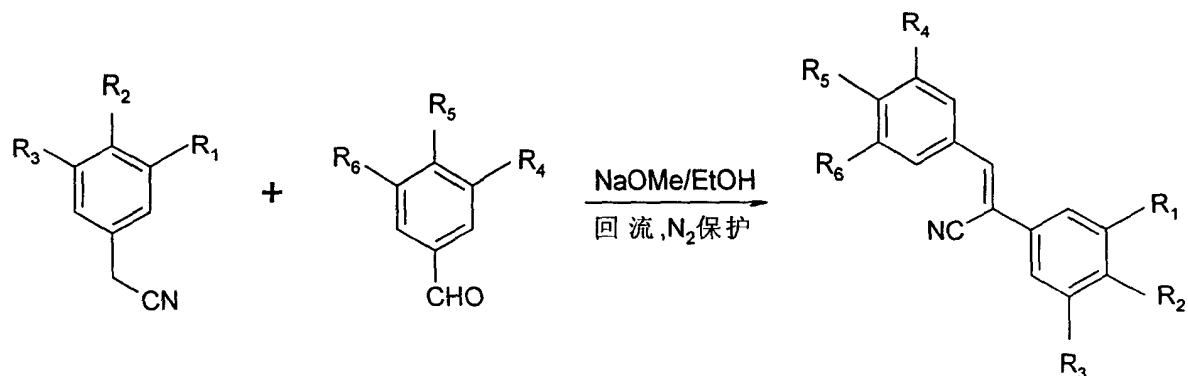
本发明的芳基取代丙烯腈的化学结构式如下式 I 所示（以下简称为式 I 化合物）：



式 I 中的  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  所代表的基团可以相同，也可以不同，选自  $C_{1-20}$  的

链状烷氧基、苄氧基、萘氧基、C<sub>1-6</sub>的单烷基取代氨基、C<sub>1-6</sub>的双烷基取代氨基、糖基、羟基、卤素或氢原子等。

本发明的式 I 所示的芳基取代丙烯腈类化合物, 可以通过相应的取代苯乙腈和取代苯甲醛反应制得, 其合成过程如下反应式所示:

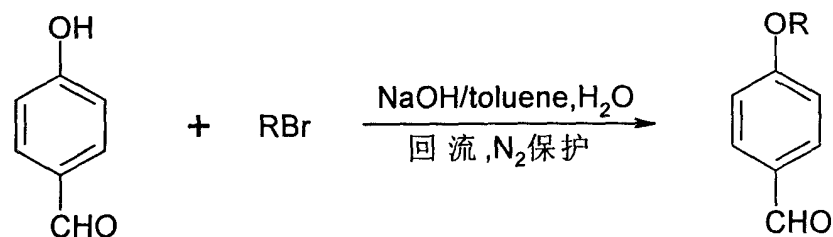


具体的制备方法为:

将 1 当量取代苯乙腈和 1.0~1.6 当量取代苯甲醛溶于无水乙醇中, 在 N<sub>2</sub> 保护和干燥条件下, 加热至回流后, 搅拌的同时向其中缓慢滴入 1M 的甲醇钠的乙醇溶液, 滴完后搅拌回流反应 2~8h; 冷却后抽滤, 用少量的无水乙醇洗涤, 干后得芳基取代丙烯腈类化合物产品。

上述本发明式 I 化合物制备方法中, 取代苯乙腈可从市场上购买到, 取代苯甲醛中链状烷氧基取代苯甲醛、4-苄氧基取代苯甲醛和糖基取代苯甲醛可经如下合成方法制备:

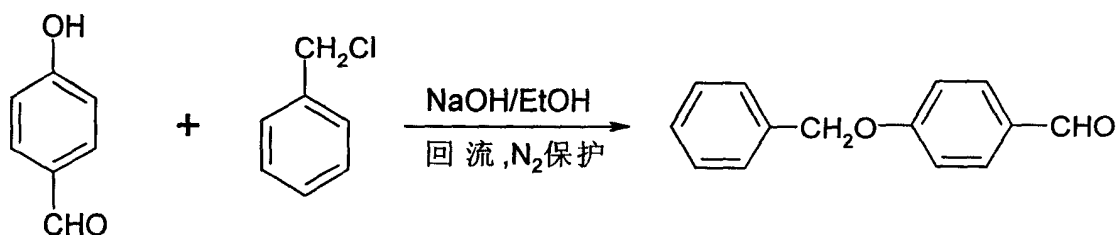
(1)链状烷氧基取代苯甲醛的制备:



R为链状烷基

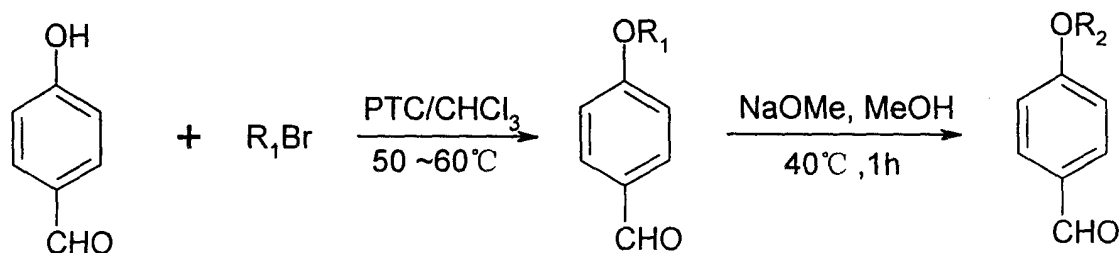
将 1 当量的对羟基苯甲醛和 1.0~1.5 当量的溴代链状烷烃溶于甲苯和水混合溶液中 (体积比为 2:1), 在 N<sub>2</sub> 保护下, 加热至回流后, 缓慢向其中滴入 NaOH 的水溶液, 再搅拌回流约 5~10h; 冷后, 分出有机相, 用甲苯多次提取水相, 合并有机相、水洗、干燥、减压蒸干, 即得链状烷氧基取代苯甲醛。

## (2)4-苄氧基取代苯甲醛的制备:



将 1 当量的对羟基苯甲醛和 1.0~1.5 当量的氯化苄溶于无水乙醇中, 在  $\text{N}_2$  保护和干燥条件下, 加热至回流后, 搅拌的同时向其中缓慢滴入 NaOH 的乙醇溶液, 滴完后搅拌回流反应 3~8h; 减压蒸去乙醇, 得粗产品 4-苄氧基取代苯甲醛 (还有少量氯化苄), 干后用无水乙醇重结晶得精制产物 (浅黄色针状晶体)。

## (3)糖基取代苯甲醛的制备:

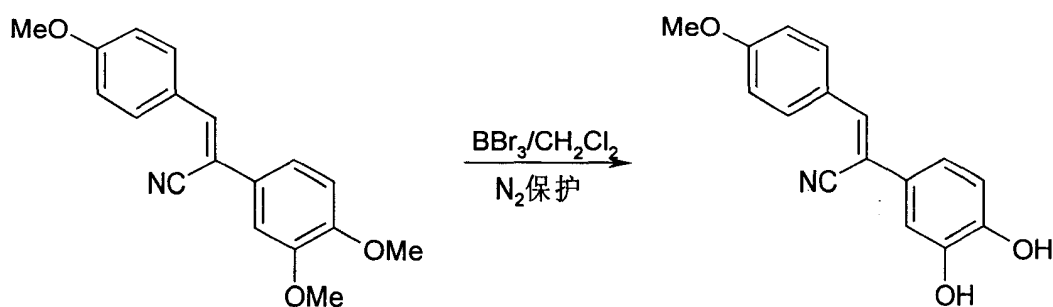


$\text{R}_1\text{Br}$  为乙酰化的溴代糖,  $\text{R}_2$  为脱乙酰后的糖基。

①在反应瓶中将四丁基溴化铵溶于氯仿和水的溶液 (等体积) 中, 另将 1.0~3.0 当量的溴代四乙酰葡萄糖溶于氯仿溶液中, 1 当量的对羟基苯甲醛溶于  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液中。在剧烈搅拌下将上述两种溶液滴入反应瓶中, 反应控制在  $50\sim60^\circ\text{C}$ , 反应时间 3~6h; 反应完毕后, 冷却、分出有机相, 水相用氯仿抽提, 合并后水洗、干燥、减压蒸干、重结晶得对羟基苯甲醛-O- $\beta$ -D-四乙酰葡萄糖苷。

②将羟基苯甲醛-O- $\beta$ -D-四乙酰葡萄糖苷溶解在含甲醇钠的无水甲醇稀溶液中, 保温在  $20\sim50^\circ\text{C}$  搅拌 1~6h, 冷后抽滤得产品。

除上述方法外, 本发明式 I 化合物如 (Z)-2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯腈还可经以下方法制备:



具体的制备方法步骤是：

将原料溶于无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，用冰水浴冷至  $0\sim 5^\circ\text{C}$ ，在  $\text{N}_2$  保护下，缓慢向其中滴入含  $\text{BBr}_3$  的无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液，滴完后，常温下继续搅拌  $5\sim 10\text{h}$ ；然后向其中滴加冷却的蒸馏水，搅拌一段时间，接着倒入到冰水中，搅拌；用乙酸乙酯抽提，合并有机相，饱和氯化钠洗至中性，干后蒸去溶剂得粗产品，用 50% 的乙醇重结晶得精制产物 (Z)-2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯腈。

根据本领域内技术人员熟知的细胞毒活性化合物的常规筛选方法，通过体外多种肿瘤细胞株的筛选研究，本发明惊奇地发现式 I 化合物，特别是化合物 (Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈、(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-二甲氨基苯基)丙烯腈、(Z)-3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-甲氧苯基)丙烯腈、(Z)-2-(4-甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈、(Z)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(3,4-二甲氧苯基)丙烯腈、(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-葡萄糖基苯基)丙烯腈、(Z)-2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯腈这七种对于肿瘤细胞株具有显著的杀伤和生长抑制作用，尤其对白血病、肝癌、胃癌和乳腺癌细胞的作用更明显。

因此本发明涉及式 I 化合物及其制备方法和作为活性成分在制备药物、尤其是抗肿瘤药物中的用途，特别是抗白血病、肝癌、胃癌和乳腺癌的作用。

本发明涉及式 I 化合物和它们药学上可接受的溶剂化物或盐，具体的如 (Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-二甲氨基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；(Z)-3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；(Z)-2-(4-甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；(Z)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(3,4-二甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-葡萄糖基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物；(Z)-2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物，作为活性成分在制备药物、尤其是抗肿瘤药物中的用途，特别是抗白血病、肝癌、胃癌和乳腺癌的作用。

式 I 化合物, 或/和它们药学上可接受的溶剂化物或盐, 具体的如(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物; (Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-二甲氨基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物; (Z)-3-(3,5-二甲氧苯基)-2-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物; (Z)-2-(4-甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物; (Z)-3-(4-甲氧苯基)-2-(3,4-二甲氧苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物; (Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-葡萄糖基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物; (Z)-2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯腈或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以以其自身的形式施用, 也可以和药学上可接受的载体组成药物组合物而应用。

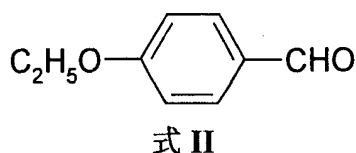
本发明所述的式 I 化合物作为活性成分可以制备成抗肿瘤药物组合物, 由有效剂量的抗肿瘤活性成分式 I 化合物和药学上可接受的载体所组成, 可以按常规方法制备成口服或注射用途的常规剂型。通常地, 载体可以包括稀释剂、填充剂、崩解剂、湿润剂、润滑剂、着色剂、调味剂和/或其他常规地添加剂。

### 具体实施方式

以下通过实施例对本发明做进一步的说明。

#### 实施例一：对乙氧基苯甲醛（式 II 化合物）的合成

将 1.22 g 对羟基苯甲醛 (10mmol)、1mL 溴乙烷 (13.4 mmol) 加入到 10mL 甲苯和 5mL 水的混合溶液中; 在  $N_2$  保护下, 加热至回流后, 缓慢向其中滴入 NaOH 溶液 (2g NaOH 溶于 5mL 水中), 然后继续搅拌回流 5~10h; 冷后, 分出有机相, 用 3×25mL 甲苯抽提, 合并有机相, 水洗, 干燥后, 减压蒸去溶剂, 得对乙氧基苯甲醛 (式 II 化合物)。  
IR(KBr)  $\nu$ : 1696, 1602, 1577, 1509, 1258, 1216 $cm^{-1}$ 。

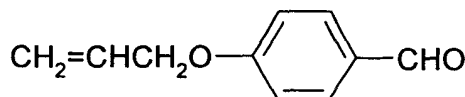


#### 实施例二：4-(烯丙氧基)苯甲醛（式 III 化合物）的合成

将 2.44g 对羟基苯甲醛 (20mmol)、2.44g 烯丙溴 (20mmol)、2.76g  $K_2CO_3$  (20mmol) 加入到 20mL 丙酮中, 搅拌使其溶解; 在干燥条件和  $N_2$  保护下, 激烈搅拌下回流 5~10h; 反应混合物用乙酸乙酯提取、水洗、干燥、蒸去有机溶剂, 得黄色液体 (式 III 化合物)



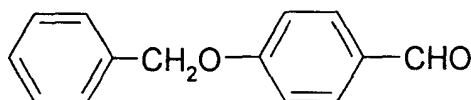
的产品。<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>+TMS) δ: 4.63(m, 2H), 5.30~5.40(m, 2H), 5.96~6.15(m, 1H), 7.03(m, 2H), 7.84(m, 2H), 9.89(s, 1H); IR(KBr) ν: 1692, 1600, 1508, 1259, 1229cm<sup>-1</sup>。



式 III

### 实施例三：对苄氧基苯甲醛（式 IV 化合物）的合成

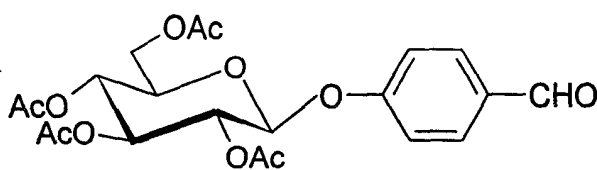
将 1.22 g 对羟基苯甲醛 (10mmol)、1.70mL 氯化苄 (约 15 mmol) 加入到 18mL 无水乙醇中；在干燥条件和 N<sub>2</sub> 保护下，加热至回流后，缓慢向其中滴入 NaOH 的乙醇溶液 (0.6g NaOH 溶于 10mL 无水乙醇中)，然后继续搅拌回流 3~8h；减压蒸去乙醇 (还有少量氯化苄)，真空干燥得粗产品，用无水乙醇重结晶得针状浅黄色晶体，重 1.07g，产率为 50.47%，熔点 69~71℃。IR(KBr) ν: 1688, 1601, 1575, 1509, 1261, 1214 cm<sup>-1</sup>。



式 IV

### 实施例四：对羟基苯甲醛-O-β-D-四乙酰葡萄糖苷（式 V 化合物）的合成

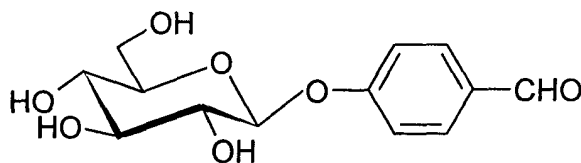
将 0.97g 四丁基溴化铵 (约 3mmol) 溶于 10mL 氯仿和 10mL 水混合溶液中，加热至 40℃使其溶解，另将 6.17g 溴代四乙酰葡萄糖 (15 mmol) 溶于 10mL 氯仿溶液中，1.22g 对羟基苯甲醛 (10mmol) 溶于含 4g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 的 12mL 水溶液中；在剧烈搅拌下将上述两种溶液滴入反应瓶中，反应温度保持在 50~60℃，滴完后继续搅拌 3h；反应完毕后，冷却、分出有机相、水相用 3×20mL 氯仿抽提、合并有机相、用 3×50mL 蒸馏水洗、用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、蒸去溶剂后得棕黑色糖浆、用热的无水乙醇溶解，放入冰箱冷冻过夜，抽滤得棕黄色晶体，用无水乙醇重结晶得针状浅灰色晶体，干后重 2.80g，产率为 61.90%，熔点 149~150℃。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, acetone-d<sub>6</sub>) δ: 2.10~2.30(m, 12H), 4.30~4.35(m, 1H), 4.42~4.50(m, 2H), 5.30(t, 1H), 5.39(dd, 1H), 5.58(t, 1H), 5.80(d, 1H), 7.40(d, 2H), 8.07 (d, 2H), 10.10(s, 1H); IR(KBr) ν: 1753, 1739, 1693, 1601, 1505, 1236, 1156, 1127, 1084 cm<sup>-1</sup>; MS(ESI, M/Z): 474.92[M+Na]<sup>+</sup>。



式 V

#### 实施例五：对羟基苯甲醛-O-β-D-葡萄糖苷（式 VI 化合物）的合成

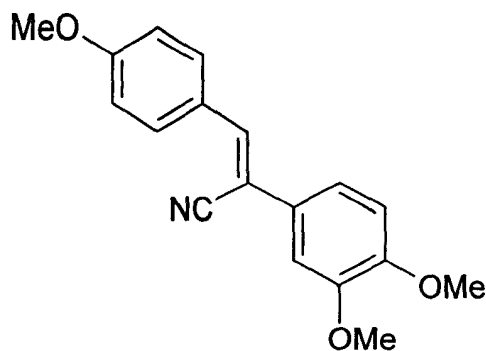
将 1.81g 化合物 4 (4mmol) 溶于 35mL 无水甲醇中，加热至 40℃，搅拌使其溶解；保持温度在 40℃，滴入 0.8mL 0.2M 的甲醇钠甲醇溶液，滴完后继续保温搅拌 1h；蒸去部分溶剂，放入冰箱冷冻，抽滤得白色针状晶体，干后重 1.04g，产率为 91.55%，熔点 157~159℃。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+TMS) δ: 3.13~3.23(m,1H), 3.25~3.32(m,2H), 3.37~3.51(m,2H), 3.66~3.72(q,1H), 4.61(t,1H), 5.05 (d,1H), 5.10(d,1H), 5.17(d,1H), 5.44(d,1H), 7.20 (d,2H), 7.87(d,2H), 9.89(s,1H); IR(KBr) ν: 3482, 1689, 1608, 1511, 1247, 1169, 1074 cm<sup>-1</sup>; MS(ESI, M/Z): 307.00[M+Na]<sup>+</sup>。



式 VI

#### 实施例六：(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈（式 VII 化合物）的合成

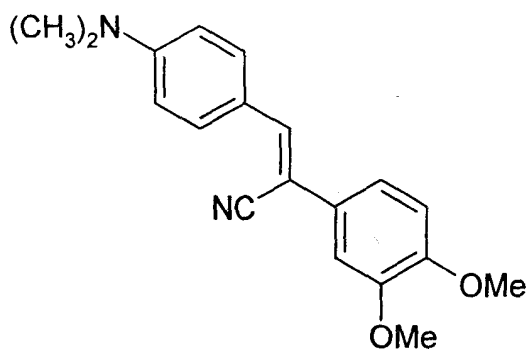
将 8.85g 3,4-二甲氧基苯乙腈 (50mmol)、6.07mL 对甲氧基苯甲醛 (50mmol) 溶于 125mL 无水乙醇中，在干燥条件和 N<sub>2</sub> 保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 4.86g NaOMe 的无水乙醇溶液 (100mL 无水乙醇)，滴完后，继续搅拌回流 2h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得浅黄绿色固体，干后重 14.50g，产率为 98.30%，熔点 133~135℃。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>+TMS) δ: 3.89 (s,3H), 3.94 (s,3H), 3.98 (s,3H), 6.92 (d,1H), 6.99 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.38 (s,1H), 7.59 (d,2H); IR(KBr) ν: 2838, 2212, 1604, 1512, 1255, 1219cm<sup>-1</sup>; MS(EI, m/z): 295[M]<sup>+</sup>, 296[M+H]<sup>+</sup>。



式 VII

实施例七：(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-二甲氨基苯基)丙烯腈（式 VIII 化合物）的合成

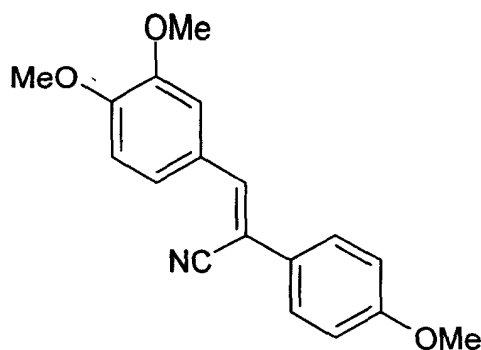
将 1.77g 3,4-二甲氧基苯乙腈（10mmol）、1.49g 对二甲氨基苯甲醛（10mmol）溶于 25mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $N_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 0.97g NaOMe 的无水乙醇溶液（20mL 无水乙醇），滴完后，继续搅拌回流 2h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得橙黄色针状固体，干后重 2.57g，产率为 83.44%，熔点 119~121℃。 $^1H$ NMR（300MHz,  $CDCl_3$ +TMS） $\delta$ : 3.05（s,6H），3.91（d,6H），6.70（d,2H），6.87（d,1H），7.11（d,1H），7.18（dd,1H），7.30（s,1H），7.82（d,2H）；IR(KBr)  $\nu$ : 2829, 2197, 1608, 1525, 1371, 1269, 1252 $cm^{-1}$ 。



式 VIII

实施例八：(Z)-2-(4-甲氧苯基)-3-(3,4-二甲氧苯基)丙烯腈（式 IX 化合物）的合成

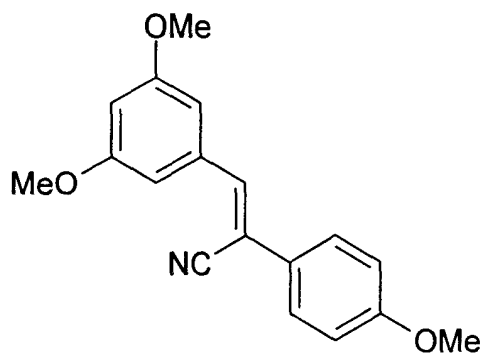
将 8.30g 3,4-二甲氧基苯甲醛（50mmol）、6.81mL 对甲氧基苯乙腈（50mmol）溶于 100mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $N_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 3.90g NaOMe 的无水乙醇溶液（80mL 无水乙醇），滴完后，继续搅拌回流 3h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得浅黄绿色针状固体，干后重 14.04g，产率为 95.19%，熔点 106~109℃。IR(KBr)  $\nu$ : 2829, 2220, 1593, 1517, 1271, 1254, 1233 $cm^{-1}$ ；MS(ESI, M/Z): 318.13 $[M+Na]^+$ 。



式 IX

#### 实施例九：(Z)-2-(4-甲氧苯基)-3-(3,5-二甲氧苯基)丙烯腈（式 X 化合物）的合成

将 8.30g 3,5-二甲氧基苯甲醛 (30mmol)、6.81mL 对甲氧基苯乙腈 (30mmol) 溶于 100mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $N_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中滴入含 3.90g NaOMe 的无水乙醇溶液 (80mL 无水乙醇)，滴完后，继续搅拌回流 5h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得浅黄绿色粉末状固体，干后重 13.10g，产率为 88.80%，熔点  $84\sim 86^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{TMS}$ )  $\delta$ : 3.83 (t, 9H), 6.52 (t, 1H), 6.94 (dd, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.59 (dd, 2H); IR(KBr)  $\nu$ : 2835, 2213, 1600, 1581, 1515, 1258, 1204 $\text{cm}^{-1}$ ; MS(ESI, M/Z): 318.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

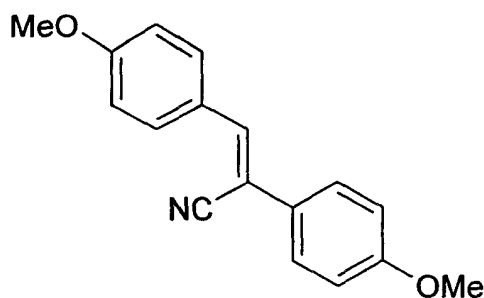


式 X

#### 实施例十：(Z)-2-(4-甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈（式 XI 化合物）的合成

将 6.07mL 对甲氧基苯甲醛 (50mmol)、6.81mL 对甲氧基苯乙腈 (50mmol) 溶于 100mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $N_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 3.90g NaOMe 的无水乙醇溶液 (80mL 无水乙醇)，滴完后，继续搅拌回流 3h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得亮黄色针状固体，干后重 12.42g，产率为 93.74%，熔点  $108\sim 110^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{TMS}$ )  $\delta$ : 3.84 (d, 6H), 6.91 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.83 (d, 2H); IR(KBr)  $\nu$ : 2837,

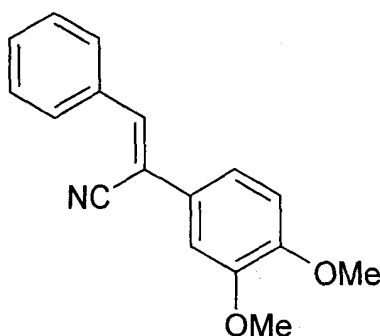
2213, 1605, 1515, 1255, 1203 $\text{cm}^{-1}$ 。



式 XI

实施例十一：(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(苯基)丙烯腈（式 XII 化合物）的合成

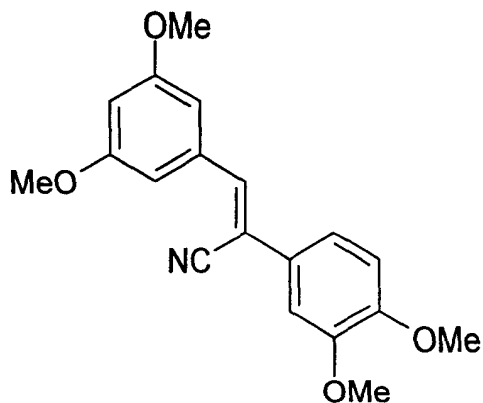
将 1.77g 3,4-二甲氧基苯乙腈（10mmol）、1.02mL 苯甲醛（10mmol）溶于 25mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $\text{N}_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 0.97g NaOMe 的无水乙醇溶液（20mL 无水乙醇），滴完后，继续搅拌回流 4h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得浅黄色针状固体，干后重 2.18g，产率为 82.26%，熔点 85~87 $^{\circ}\text{C}$ 。IR(KBr)  $\nu$ : 2837, 2220, 1604, 1521, 1267, 1254, 1215 $\text{cm}^{-1}$ 。



式 XII

实施例十二：(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(3,5-二甲氧苯基)丙烯腈（式 XIII 化合物）的合成

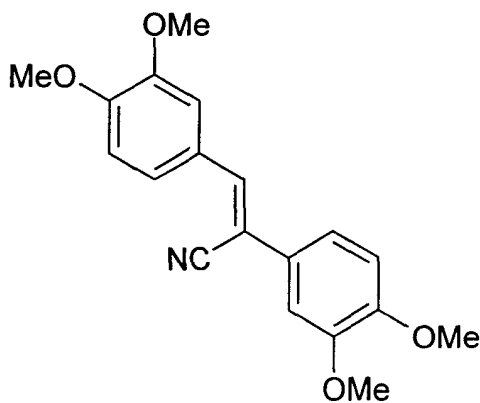
将 1.77g 3,4-二甲氧基苯乙腈（10mmol）、1.66g 3,5-二甲氧基苯甲醛（10mmol）溶于 25mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $\text{N}_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 0.97g NaOMe 的无水乙醇溶液（20mL 无水乙醇），滴完后，继续搅拌回流 3h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得亮黄绿色针状固体，干后重 3.21g，产率为 98.80%，熔点 109~112 $^{\circ}\text{C}$ 。IR(KBr)  $\nu$ : 2835, 2211, 1591, 1524, 1275, 1251, 1207 $\text{cm}^{-1}$ 。



式 XIII

实施例十三：(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(3,4-二甲氧苯基)丙烯腈（式 XIV 化合物）的合成

将 5.30g 3,4-二甲氧基苯乙腈（30mmol）、5.00 g 3,4-二甲氧基苯甲醛（30mmol）溶于 100mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $N_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 3.06g NaOEt 的无水乙醇溶液（83mL 无水乙醇），滴完后，继续搅拌回流 3h；冷后，放入冰箱冷冻，抽滤，用少量冷的无水乙醇洗涤得浅黄绿色固体，干后重 9.70g，产率为 96.01%，熔点 150~153℃。 $^1H$ NMR（300MHz,  $CDCl_3$ +TMS） $\delta$ ：3.92（s,3H），3.94（s,3H），3.96（s,3H），3.97（s,3H），6.90（q,2H），7.12（d,1H），7.22（m,1H），7.35（m,2H），7.66（d,1H）；IR(KBr)  $\nu$ ：2851，2208，1592，1520，1275，1237。

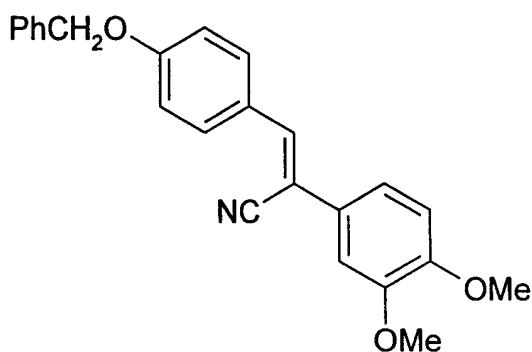


式 XIV

实施例十四：(Z)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(3,4-二甲氧苯基)丙烯腈（式 XV 化合物）的合成

将 0.36g 3,4-二甲氧基苯乙腈（2mmol）、0.43g 对苄氧基苯甲醛（2mmol）溶于 5mL 无水乙醇中，在干燥条件和  $N_2$  保护下，搅拌使其溶解，加热至回流后，向其中慢慢滴入含 0.20g NaOMe 的无水乙醇溶液（4mL 无水乙醇），滴完后，继续搅拌回流 5h；冷后，

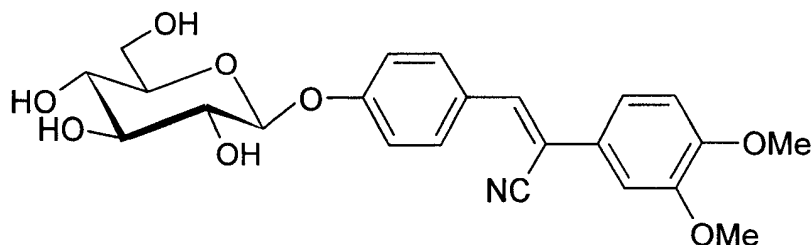
放入冰箱冷冻, 抽滤, 用少量冷的无水乙醇洗涤得黄绿色片状固体, 干后重 0.73g, 产率为 98.40%, 熔点 121~122°C。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>+TMS) δ: 3.92 (d, 6H), 5.12 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34~7.46 (m, 5H), 7.84 (d, 2H); IR(KBr) ν: 2834, 2210, 1602, 1515, 1255 cm<sup>-1</sup>; MS(ESI, M/Z): 394.04[M+Na]<sup>+</sup>。



式 XV

实施例十五: (Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-葡萄糖基苯基)丙烯腈 (式 XVI 化合物) 的合成

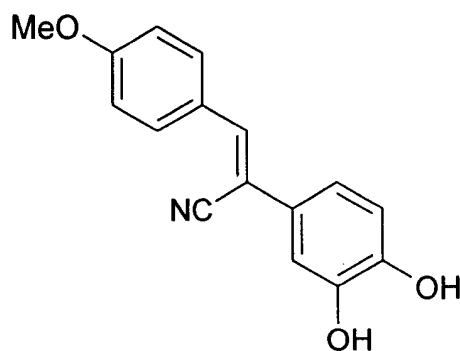
将 0.36g 3,4-二甲氧基苯乙腈 (2mmol)、0.57g 对羟基苯甲醛-O-β-D-葡萄糖苷 (化合物 5) (2mmol) 溶于 10mL 无水乙醇中, 在干燥条件和 N<sub>2</sub> 保护下, 搅拌使其溶解, 加热至回流后, 向其中慢慢滴入含 0.40g NaOMe 的无水乙醇溶液 (8mL 无水乙醇), 滴完后, 继续搅拌回流 5h; 冷后, 放入冰箱冷冻, 抽滤, 用少量冷的无水乙醇洗涤得黄色粉末状固体, 干后重 0.83g, 产率为 93.70%, 熔点 184~186°C。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+TMS) δ: 3.16~5.07 (11H, 葡萄糖单元上的 H), 3.83 (d, 6H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.89 (q, 3H); IR(KBr) ν: 3420, 2846, 2212, 1604, 1520, 1250; MS(ESI, M/Z): 466.03[M+Na]<sup>+</sup>。



式 XVI

实施例十六: (Z)-2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯腈 (式 XVII 化合物) 的合成

将 1.60g(Z)-2-(3,4-二甲氧苯基)-3-(4-甲氧苯基)丙烯腈（化合物 10，5.4mmol）溶于 80mL 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，用冰水冷却至  $0\sim 5^\circ\text{C}$ ，在  $\text{N}_2$  保护下，缓慢向其中滴入含 6.25g  $\text{BBr}_3$  的 100mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液；滴完后，继续保持  $0\sim 5^\circ\text{C}$  搅拌 5min；撤去冰水浴，在常温下搅拌 5~10h；然后再用冰水浴冷至  $0^\circ\text{C}$  后，滴加冷的 100mL 蒸馏水，搅拌 10min，将以上溶液倒入到 400mL 冰水中搅拌；用  $3\times 100\text{mL}$  乙酸乙酯抽提，再用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗至中性，干燥，蒸去溶剂得黄色固体 1.32g（粗产品）；用 50% 的乙醇重结晶，得黄色针状晶体 1.0g，产率为 72.90%，熔点  $160\sim 162^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{TMS}$ )  $\delta$ : 3.87 (s, 3H), 5.69 (b, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.82 (d, 2H); IR(KBr)  $\nu$ : 2843, 2222, 1601, 1514, 1274, 1205 $\text{cm}^{-1}$ ; MS(ESI,  $M/Z$ ): 290.06 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。



式 XVII

实施例 17：式 I 化合物对于肿瘤细胞株的杀伤和生长抑制作用

以 MTT 法测定此类化合物对 HL-60、MCF-7、K562、Bel-7402、SGC-7901 五种肿瘤细胞株的抑制作用。将处于对数生长期的细胞接种于 96 孔板，培养 24 小时，加入不同浓度的化合物，每个浓度各设 3 个复孔。加入化合物后继续培养 72 小时，加入 MTT 20  $\mu\text{L}$ /孔。对于 MCF-7、Bel-7402、SGC-7901 细胞株，4 小时后去上清加 DMSO 100 $\mu\text{L}$ /孔，结晶溶解后立即上机测量 OD 值。对于 K562、HL-60 细胞株，4 小时后加 SDS 50 $\mu\text{L}$ /孔，过夜，第二天测量 OD 值。根据每一浓度的 3 个复孔的平均 OD 值及细胞对照孔的平均 OD 值计算不同浓度的化合物对细胞的抑制作用：

$$\text{抑制率} = (1 - \text{OD 值}_{\text{处理组}} / \text{OD 值}_{\text{对照组}}) \times 100\%$$

下表为七种化合物对五种细胞株的抑制作用：



化合物序号	细胞系	不同浓度化合物的抑制率(%)				
		0.01uM	0.1uM	1uM	10uM	100uM
式 VII 化合物	K562	/	8.18	28.18	85.49	/
	MCF-7	/	31.57	56.78	63.55	/
	HL-60	-8.01	4.52	74.82	80.79	83.56
	Bel-7402	4.42	8.17	27.61	63.25	82.18
	SGC-7901	1.49	3.54	42.64	59.78	71.88
式 VIII 化合物	K562	/	25.46	31.64	84.91	/
	MCF-7	/	43.85	45.78	47.35	/
	HL-60	4.48	5.14	32.78	33.37	81.7
	Bel-7402	42.19	55.75	66.72	74.67	83.14
	SGC-7901	21.42	37.43	47.49	48.79	52.89
式 X 化合物	K562	0.60	6.32	7.03	17.04	62.57
	MCF-7	-10.46	-12.76	-12.55	6.69	49.58
	HL-60	-11.77	-25.72	-8.49	74.15	90.53
	Bel-7402	-1.82	9.34	62.50	79.37	86.77
	SGC-7901	20.26	26.22	45.29	53.87	58.16
式 XI 化合物	K562	2.94	1.93	12.79	45.48	49.46
	MCF-7	9.01	11.76	-5.88	48.03	59.80
	HL-60	10.05	10.05	22.95	71.91	84.37
	Bel-7402	9.51	21.33	34.10	45.29	50.52
	SGC-7901	21.62	43.24	48.65	48.65	49.85
式 XV 化合物	K562	6.08	4.53	7.75	15.73	27.29
	MCF-7	-0.41	-6.06	-2.92	0.41	12.51
	HL-60	-21.48	-15.65	-12.62	8.25	35.32
	Bel-7402	9.16	10.36	28.23	23.57	24.77
	SGC-7901	-5.51	6.26	-13.61	2.92	14.94
式 XVI 化合物	K562	2.74	10.49	8.46	7.27	33.97
	MCF-7	9.91	17.27	21.92	16.22	18.62
	HL-60	-7.40	-9.10	-22.94	-0.97	26.33
	Bel-7402	2.19	3.55	-5.43	6.38	21.12
	SGC-7901	7.01	2.00	-3.89	-0.38	3.96
式 XVII 化合物	K562	/	0.26	-5.19	1.95	/
	MCF-7	/	-2.19	-1.70	25.72	/
	HL-60	12.62	7.67	2.47	14.97	35.99
	Bel-7402	11.32	12.18	43.93	44.38	47.76
	SGC-7901	2.65	-8.48	-0.20	23.64	48.43

对照药物	细胞系	不同浓度药物的抑制率(%)				
		0.0001uM	0.001uM	0.01uM	0.1uM	1uM
VCR (长春新碱)	HL-60	7.15	11.03	16.56	27.50	81.8
	K562	15.44	14.97	12.28	18.71	72.16
5-FU (5-氟尿嘧啶)		10uM	100uM	500uM	1000uM	2000uM
	MCF-7	11.16	56.12	60.89	61.49	78.80
	Bel-7402	6.08	4.53	27.75	55.73	62.29
	SGC-7901	-0.83	5.85	22.17	48.74	69.53

注： K562（人慢性髓性白血病细胞系，南京医科大学）  
MCF-7（人乳腺癌细胞系，中国药科大学）  
HL-60（人早幼粒细胞白血病细胞系，中国药科大学）  
Bel-7402（肝癌细胞系，中山医科大学）  
SGC-7901（低分化胃腺癌细胞系，上海第二医科大学）

由上表可以看出，本发明的式 I 化合物，特别是式 VII、式 VIII、式 X、式 XI、式 XV、式 XVI 和式 XVII 化合物对肝癌、胃癌、白血病、乳腺癌细胞系有明显的抑制作用，可以作为新型的抗肿瘤药物来开发。