

[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 200910011325.9

[51] Int. Cl.

C07D 307/60 (2006.01)

C07D 207/46 (2006.01)

C07D 207/444 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 23 日

[11] 公开号 CN 101538256A

[22] 申请日 2009.4.28

[21] 申请号 200910011325.9

[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 姜楠 马恩龙 吴岚  
张良 包凯

[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

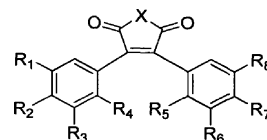
权利要求书 4 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物与 3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物及其用途

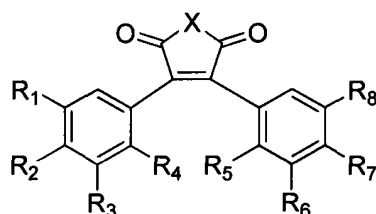
[57] 摘要

本发明属于医药技术领域,涉及一种 3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物与 3,4-二取代芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物,其结构如上,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。可作为肿瘤细胞增殖抑制剂应用于制备抗肿瘤药物。



X 为 O、NOH、NOR、NR, R 为 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>烷基

1、3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物与 3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物,其结构式如下:



X 为 O、NOH、NOR、NR,R 为  $C_1 \sim C_6$  烷基

$R_1 \sim R_8$  各自独立地为氢、甲氧基、羟基、卤素原子、硝基、氨基或苄氧基,或者相邻的两个取代基可以为  $-OCH_2O-$  从而构成五元环,或者相邻的两个取代基可以为  $-CH=CH-CH=CH-$  从而构成六元环;

其前提条件是:

$R_1 \sim R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 O,  $R_1$  为羧基、甲氧基或氟,则  $R_2 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_8$  为羧基、甲氧基或氟,则  $R_1 \sim R_7$  不同时为氢;  $R_1, R_2$  同时为氟,羧基、甲氧基或甲基,则  $R_3 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_7, R_8$  同时为氟,羧基、甲氧基或甲基,则  $R_1 \sim R_6$  不同时为氢;  $R_1$  与  $R_8$  同时为胺基、硝基、甲基,则  $R_2 \sim R_7$  不同时为氢;  $R_3$  与  $R_6$  同时为胺基、硝基、甲基,则  $R_1, R_2, R_4 \sim R_5, R_7 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_2$  与  $R_7$  同时为羟基、溴、氯、叔丁基、乙酰氧基、二苯基胺基、苯氧基、甲氧基、甲基、硝基、甲氧酰胺基,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为甲基,且  $R_7$  为甲氧酰胺基、甲氧基、硝基或氯,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为甲基,且  $R_2$  为甲氧酰胺基、甲氧基、硝基或氯,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为甲氧基,且  $R_7$  为甲氧酰胺基或苯基,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为甲氧基,且  $R_2$  为甲氧酰胺基或苯基,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为氯,且  $R_7$  为硝基,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为氯,且  $R_2$  为硝基,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为甲磺酰基,且  $R_7$  为乙酰氧基,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为甲磺酰基,且  $R_2$  为乙酰氧基,则  $R_1, R_3 \sim R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_2$  与  $R_5$  同时为甲氧基,则  $R_1, R_3, R_4, R_6 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_4$  与  $R_7$  同时为甲氧基,则  $R_1 \sim R_3, R_5, R_6, R_8$  不同时为氢;  $R_4$  为羧基,则  $R_1 \sim R_3, R_5 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_5$  为羧基,则  $R_1 \sim R_4, R_6 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_4$  与  $R_5$  同时为羟基或甲氧基,则  $R_1 \sim R_3, R_6 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_4$  为甲氧基,且  $R_5$  为苯酰氧基,则  $R_1 \sim R_3, R_6 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_5$  为甲氧基,且  $R_4$  为苯酰氧基,则  $R_1 \sim R_3, R_6 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_5$  为氟,则  $R_1 \sim R_4, R_6 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_4$  为氟,则  $R_1 \sim R_3, R_5 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_1, R_2, R_3$  同时为甲氧基,则  $R_4 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_6, R_7, R_8$  同时为甲氧基,则  $R_1 \sim R_5$  不同时为氢;  $R_1, R_2, R_7, R_8$  同时为羟基,则  $R_3 \sim R_6$  不同时为氢;  $R_2$  为羟基,且  $R_6, R_8$  同时为溴,且  $R_7$  为甲氧基,则  $R_1, R_3 \sim R_5$  不同时为氢;  $R_7$  为羟基,且  $R_1, R_3$  同时为

溴, 且  $R_2$  为甲氧基, 则  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  同时为甲氧基, 则  $R_3 \sim R_6$  不同时为氢;  $R_1$  为溴、 $R_2$  为羟基、 $R_3$  为溴, 且  $R_6$  为溴、 $R_7$  为甲氧基、 $R_8$  为溴, 则  $R_4$ 、 $R_5$  不同时为氢;  $R_7$  为溴、 $R_8$  为羟基、 $R_6$  为溴, 且  $R_3$  为溴、 $R_2$  为甲氧基、 $R_1$  为溴, 则  $R_4$ 、 $R_5$  不同时为氢;  $R_1$  为溴、 $R_2$  为羟基、 $R_3$  为溴, 且  $R_6$  为溴、 $R_7$  为羟基、 $R_8$  为溴, 则  $R_4$ 、 $R_5$  不同时为氢;  $R_2$ 、 $R_3$  为  $OCH_2O$  连接的五元环, 则  $R_1$ 、 $R_4 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_6$ 、 $R_7$  为  $OCH_2O$  连接的五元环, 则  $R_1 \sim R_5$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_2$ 、 $R_3$  为  $OCH_2O$  连接的五元环, 且  $R_7$ 、 $R_8$  为  $OCH_2O$  连接的五元环, 则  $R_1$ 、 $R_4 \sim R_6$  不同时为氢;  $R_6$ 、 $R_7$  为  $OCH_2O$  连接的五元环, 且  $R_1$ 、 $R_2$  为  $OCH_2O$  连接的五元环, 则  $R_3 \sim R_5$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_1$ 、 $R_2$  为  $-CH=CH-CH=CH-$  连接的六元环, 则  $R_3 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_7$ 、 $R_8$  为  $-CH=CH-CH=CH-$  连接的六元环, 则  $R_1 \sim R_6$  不同时为氢;

假如 X 为 NOH,  $R_2$  为甲氧基, 且  $R_7$  为苯基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为甲氧基, 且  $R_2$  为苯基则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 NOR,  $R$  为甲氧基,  $R_2$  为氯或甲基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为氯或甲基, 则  $R_1 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为氯, 且  $R_7$  为甲基、硝基或氯, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为氯, 且  $R_2$  为甲基、硝基或氯, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为甲基, 且  $R_7$  为硝基或甲基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为甲基, 且  $R_2$  为硝基或甲基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为硝基, 且  $R_7$  为硝基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 NR,  $R$  为甲基,  $R_1$ 、 $R_8$  同为三氟甲基, 则  $R_2 \sim R_7$  不同为氢;  $R_3$ 、 $R_6$  同为三氟甲基, 则  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  不同为氢;  $R_2$ 、 $R_7$  同为溴、甲氧基、三氟甲基、胺基、二乙胺基、二苯胺基、苯氧基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同为氢;

假如 X 为 NR,  $R$  为丙基,  $R_2$  为羟甲基, 且  $R_7$  为甲磺酰基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为羟甲基, 且  $R_2$  为甲磺酰基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 NR,  $R$  为丁基,  $R_2$ 、 $R_7$  同时为甲氧基或溴, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_1$ 、 $R_8$  同时为氯, 则  $R_2 \sim R_7$  不同时为氢;  $R_3$ 、 $R_6$  同时为氯, 则  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 NR,  $R$  为戊基,  $R_2$ 、 $R_7$  同时为溴, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢。

2、根据权利要求 1 所述的 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和 3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物, 其特征在于: 所述 X 优选 O、NOH、 $NOCH_3$ 、 $NCH_3$ 。

3、根据权利要求 1 所述的 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和 3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物, 其特征在于: 该化合物还包括 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和 3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物形成的在药学上可接受的无毒盐及其水合物。

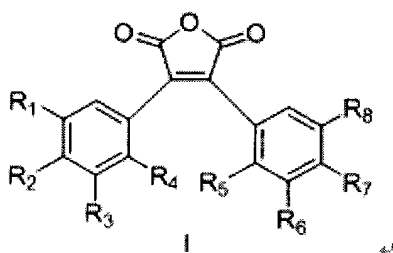
4、根据权利要求3所述的3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物,其特征在于:所形成的在药学上可接受的无毒盐为该衍生物与酸所形成的盐;所述水合物的结晶水数目为0~16中的任意实数。

5、根据权利要求4所述的3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物,其特征在于:其中所述的酸选自盐酸、硫酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、酒石酸、苯甲酸、苹果酸。

6、一种如权利要求1所述的3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物的制备方法,其特征在于:

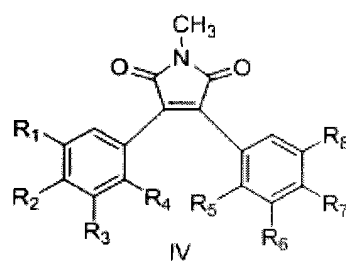
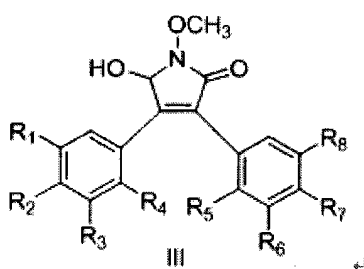
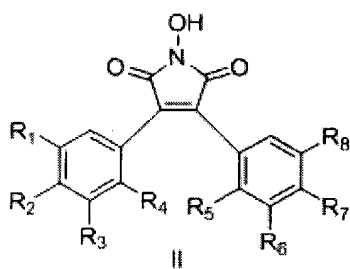
3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物的制备如下:

将2-氧代-2-苯乙基-2-苯乙酸乙酯类衍生物溶于乙腈中,室温下缓慢滴加3当量的DBU,滴加完毕后,保持25℃反应6h,反应完毕后,减压蒸除溶剂,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或无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂后,经柱层析分离得到产物1,收率50-70%;



3,4-二取代芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物制备如下:

将3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物(I)溶于吡啶中,加入10当量的盐酸羟胺或甲氧基羟胺盐酸盐或甲胺盐酸盐,放入微波反应器中,反应30秒,反应完毕后加入5%的稀盐酸,将pH值调至3-4,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或无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂后,经柱层析分离得到产物II、III、IV,收率90-95%。



7、根据权利要求6所述的3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物的制备方法,其特征在于:3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物制备中,R<sub>1</sub>~R<sub>8</sub>中含有氨基的3,4-二芳基呋喃

-2,5-二酮类衍生物可由相应的  $R_1 \sim R_8$  中含有硝基的化合物经还原反应制备，还原剂为锌粉/醋酸体系；其中， $R_1 \sim R_8$  中含有羟基的 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物可由相应的  $R_1 \sim R_8$  中含有苄氧基等的化合物经去保护基反应制备，去保护基的试剂为四氯化钛。

**8、** 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物与 3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物或可药用的盐在制备抗肿瘤药物中的应用。

### 3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物与3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物及其用途

#### 技术领域

本发明属于医药技术领域,涉及一种3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物及3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物及其用途,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。

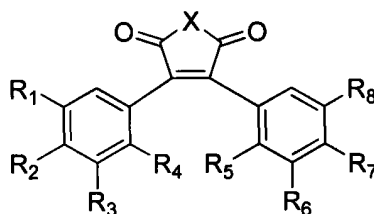
Combretastatin A-4 (CA-4) 是从南非柳树中分离得到的顺式二苯乙烯类天然产物,其化学名称为(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧基苯乙烯基)苯酚。CA-4 为微管蛋白聚合抑制剂,呈现很强的抑制肿瘤细胞增殖活性,其前药 CA-4 磷酸盐 (CA-4P) 已在美国进入三期临床研究阶段。以 CA-4 为先导化合物设计、合成新的抗肿瘤活性化合物的研究已有大量报道,但多数 CA-4 类似物存在或活性不够高、或毒性较大、或合成比较复杂等缺点。相关报道参见 Pettit G. R., et al. *Experientia*, **1989**, 45, 209; Nam N.H. *Current Medicinal Chemistry*, **2003**, 10, 1697; Tron G.C., et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, 49(11), 3033-3044.

3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物作为COX-2抑制剂已有报道(参见 Lee Jae Yeol, et al. PCT Int. Appl. WO 2008140251),但其抗肿瘤活性研究目前尚未见报道。

#### 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 Combretastatin A-4 的结构类似物,即3,4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物和3,4-二芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物;所制备的化合物在体内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:



X 为 O、NOH、NOR、NR, R 为 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 烷基

R<sub>1</sub> ~ R<sub>8</sub> 各自独立地为氢、甲氧基、羟基、卤素原子、硝基、氨基或

苄氧基,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,或者相邻的两个取代基可以为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 从而构成六元环;

其前提条件是:

$\text{R}_1 \sim \text{R}_8$ 不同时为氢;

假如 X 为 O,  $\text{R}_1$  为羧基、甲氧基或氟, 则  $\text{R}_2 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_8$  为羧基、甲氧基或氟, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_7$  不同时为氢;  $\text{R}_1, \text{R}_2$  同时为氟, 羧基、甲氧基或甲基, 则  $\text{R}_3 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_7, \text{R}_8$  同时为氟, 羧基、甲氧基或甲基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_6$  不同时为氢;  $\text{R}_1$  与  $\text{R}_8$  同时为胺基、硝基、甲基, 则  $\text{R}_2 \sim \text{R}_7$  不同时为氢;  $\text{R}_3$  与  $\text{R}_6$  同时为胺基、硝基、甲基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_4 \sim \text{R}_5, \text{R}_7 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_2$  与  $\text{R}_7$  同时为羟基、溴、氯、叔丁基、乙酰氧基、二苯基胺基、苯氧基、甲氧基、甲基、硝基、甲氧酰胺基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_2$  为甲基, 且  $\text{R}_7$  为甲氧酰胺基、甲氧基、硝基或氯, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_7$  为甲基, 且  $\text{R}_2$  为甲氧酰胺基、甲氧基、硝基或氯, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_2$  为甲氧基, 且  $\text{R}_7$  为甲氧酰胺基或苯基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_7$  为甲氧基, 且  $\text{R}_2$  为甲氧酰胺基或苯基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_2$  为氯, 且  $\text{R}_7$  为硝基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_7$  为氯, 且  $\text{R}_2$  为硝基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_2$  为甲磺酰基, 且  $\text{R}_7$  为乙酰氧基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_7$  为甲磺酰基, 且  $\text{R}_2$  为乙酰氧基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_2$  与  $\text{R}_5$  同时为甲氧基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_6 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_4$  与  $\text{R}_7$  同时为甲氧基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_3, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_4$  为羧基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_3, \text{R}_5 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_5$  为羧基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_4, \text{R}_6 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_4$  与  $\text{R}_5$  同时为羟基或甲氧基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_3, \text{R}_6 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_4$  为甲氧基, 且  $\text{R}_5$  为苯酰氧基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_3, \text{R}_6 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_5$  为甲氧基, 且  $\text{R}_4$  为苯酰氧基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_3, \text{R}_6 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_5$  为氟, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_4, \text{R}_6 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_4$  为氟, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_3, \text{R}_5 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$  同时为甲氧基, 则  $\text{R}_4 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8$  同时为甲氧基, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$  不同时为氢;  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_7, \text{R}_8$  同时为羟基, 则  $\text{R}_3 \sim \text{R}_6$  不同时为氢;  $\text{R}_2$  为羟基, 且  $\text{R}_6, \text{R}_8$  同时为溴, 且  $\text{R}_7$  为甲氧基, 则  $\text{R}_1, \text{R}_3 \sim \text{R}_5$  不同时为氢;  $\text{R}_7$  为羟基, 且  $\text{R}_1, \text{R}_3$  同时为溴, 且  $\text{R}_2$  为甲氧基, 则  $\text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_7, \text{R}_8$  同时为甲氧基, 则  $\text{R}_3 \sim \text{R}_6$  不同时为氢;  $\text{R}_1$  为溴、 $\text{R}_2$  为羟基、 $\text{R}_3$  为溴, 且  $\text{R}_6$  为溴、 $\text{R}_7$  为甲氧基、 $\text{R}_8$  为溴, 则  $\text{R}_4, \text{R}_5$  不同时为氢;  $\text{R}_7$  为溴、 $\text{R}_8$  为羟基、 $\text{R}_6$  为溴, 且  $\text{R}_3$  为溴、 $\text{R}_2$  为甲氧基、 $\text{R}_1$  为溴, 则  $\text{R}_4, \text{R}_5$  不同时为氢;  $\text{R}_1$  为溴、 $\text{R}_2$  为羟基、 $\text{R}_3$  为溴, 且  $\text{R}_6$  为溴、 $\text{R}_7$  为羟基、 $\text{R}_8$  为溴, 则  $\text{R}_4, \text{R}_5$  不同时为氢;  $\text{R}_2, \text{R}_3$  为  $\text{OCH}_2\text{O}$  连接的五元环, 则  $\text{R}_1, \text{R}_4 \sim \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_6, \text{R}_7$  为  $\text{OCH}_2\text{O}$  连接的五元环, 则  $\text{R}_1 \sim \text{R}_5, \text{R}_8$  不同时为氢;  $\text{R}_2, \text{R}_3$  为  $\text{OCH}_2\text{O}$  连接的五元环, 且  $\text{R}_7, \text{R}_8$  为  $\text{OCH}_2\text{O}$  连接的五元环, 则  $\text{R}_1, \text{R}_4 \sim \text{R}_6$  不同时为氢;  $\text{R}_6, \text{R}_7$  为  $\text{OCH}_2\text{O}$  连接的五元环, 且  $\text{R}_1, \text{R}_2$  为  $\text{OCH}_2\text{O}$  连接的五元环, 则  $\text{R}_3 \sim \text{R}_5, \text{R}_8$  不同时为氢;

$R_1$ 、 $R_2$  为  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  连接的六元环, 则  $R_3 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_7$ 、 $R_8$  为  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  连接的六元环, 则  $R_1 \sim R_6$  不同时为氢;

假如 X 为 NOH,  $R_2$  为甲氧基, 且  $R_7$  为苯基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为甲氧基, 且  $R_2$  为苯基则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 NOR,  $R_2$  为甲氧基,  $R_7$  为氯或甲基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为氯或甲基, 则  $R_1 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为氯, 且  $R_7$  为甲基、硝基或氯, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为氯, 且  $R_2$  为甲基、硝基或氯, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为甲基, 且  $R_7$  为硝基或甲基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为甲基, 且  $R_2$  为硝基或甲基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_2$  为硝基, 且  $R_7$  为硝基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 NR, R 为甲基,  $R_1$ 、 $R_8$  同为三氟甲基, 则  $R_2 \sim R_7$  不同为氢;  $R_3$ 、 $R_6$  同为三氟甲基, 则  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  不同为氢;  $R_2$ 、 $R_7$  同为溴、甲氧基、三氟甲基、胺基、二乙胺基、二苯胺基、苯氧基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同为氢;

假如 X 为 NR, R 为丙基,  $R_2$  为羟甲基, 且  $R_7$  为甲磺酰基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_7$  为羟甲基, 且  $R_2$  为甲磺酰基, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;

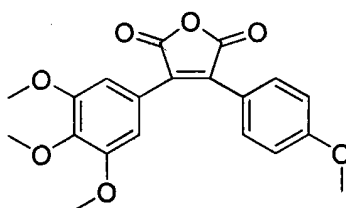
假如 X 为 NR, R 为丁基,  $R_2$ 、 $R_7$  同时为甲氧基或溴, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;  $R_1$ 、 $R_8$  同时为氯, 则  $R_2 \sim R_7$  不同时为氢;  $R_3$ 、 $R_6$  同时为氯, 则  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  不同时为氢;

假如 X 为 NR, R 为戊基,  $R_2$ 、 $R_7$  同时为溴, 则  $R_1$ 、 $R_3 \sim R_6$ 、 $R_8$  不同时为氢;

本发明的化合物还包括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。所述的酸可以为盐酸、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。所述水合物的结晶水数目为 0~16 中的任意实数。

本发明优选的部分化合物结构如下:

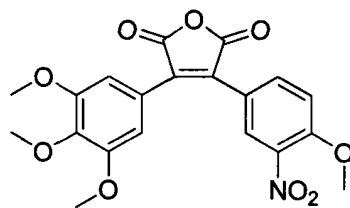
化合物 1



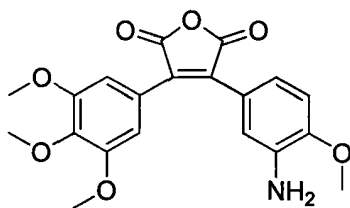
3-(4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮

化合物 2

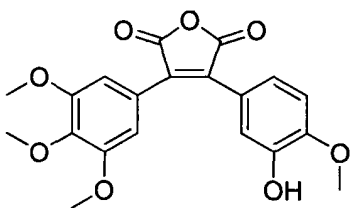




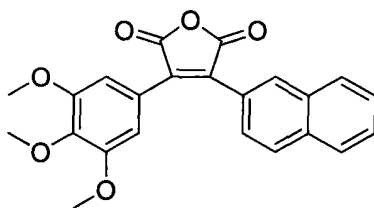
3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮  
化合物 3



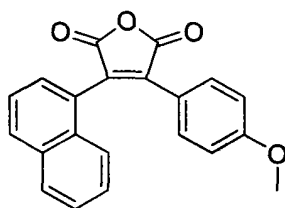
3-(4-甲氧基-3-胺基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮  
化合物 4



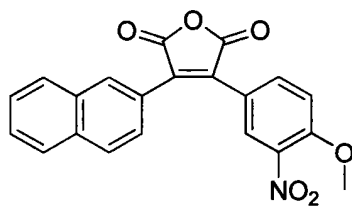
3-(4-甲氧基-3-羟基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮  
化合物 5



3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮  
化合物 6

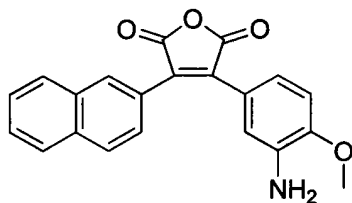


3-(4-甲氧基苯基)-4-(萘-1-基)呋喃-2,5-二酮  
化合物 7



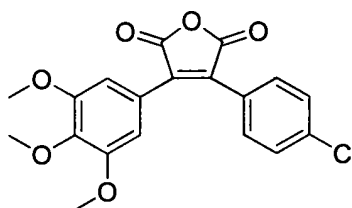
3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-4-(萘-2-基)呋喃-2,5-二酮

化合物 8



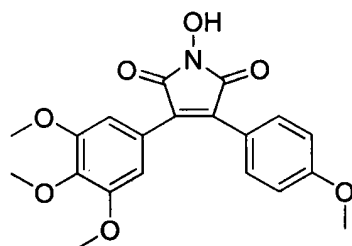
3-(3-氨基 4-甲氧基苯基)-4-(萘-2-基)呋喃-2,5-二酮

化合物 9



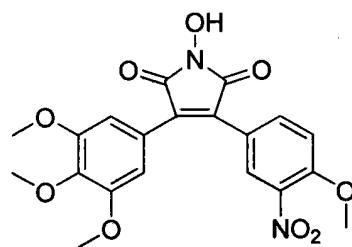
3-(4-氯苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮

化合物 10



1-羟基-3-(4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮

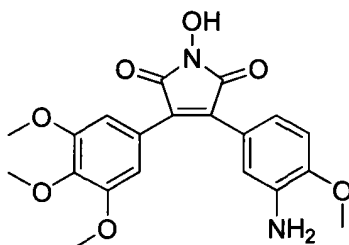
化合物 11



1-羟基-3-(4-甲氧基-3 硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二

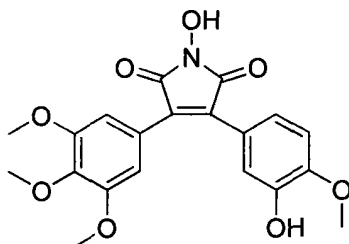
酮

化合物 12



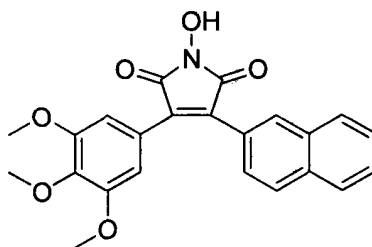
1-羟基-3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物 13



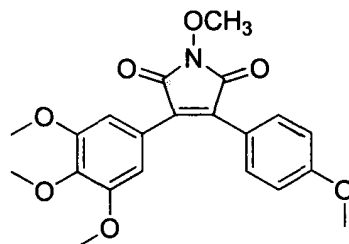
1-羟基-3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物 14



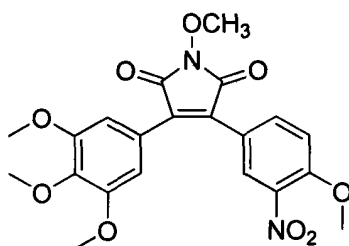
1-羟基-3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物 15



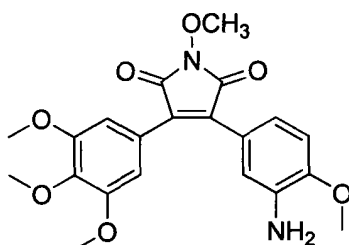
1-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物 16

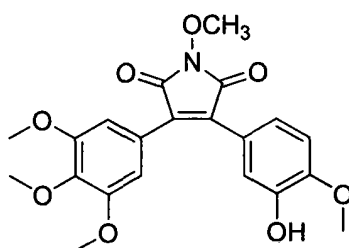


1-甲氧基-3-(4-甲氧基-3 硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-  
二酮

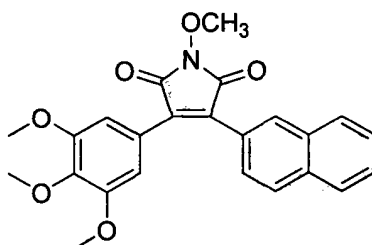
化合物 17



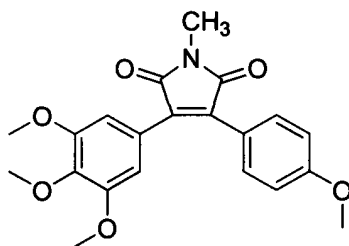
3-(3-胺基-4-甲氧基)-1-甲氧基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮  
化合物 18



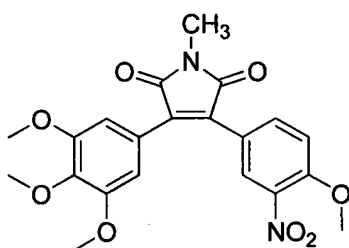
3-(3-羟基-4-甲氧基)-1-甲氧基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮  
化合物 19



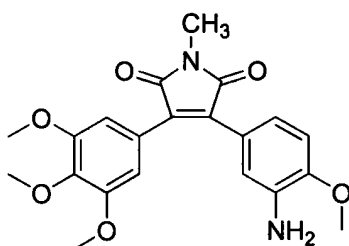
1-甲氧基-3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮  
化合物 20



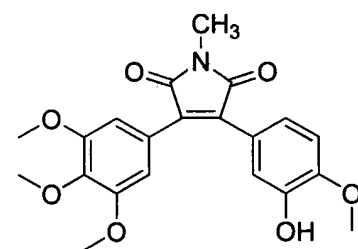
3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮  
化合物 21



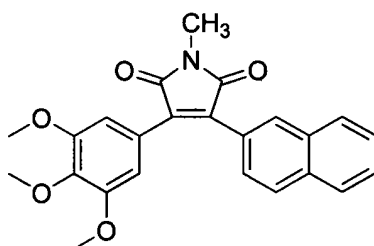
3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮  
化合物 22



3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮  
化合物 23



3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮  
化合物 24



### 1-甲基-3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮

本发明的 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物 (I) 可以按照以下反应路线合成得到:

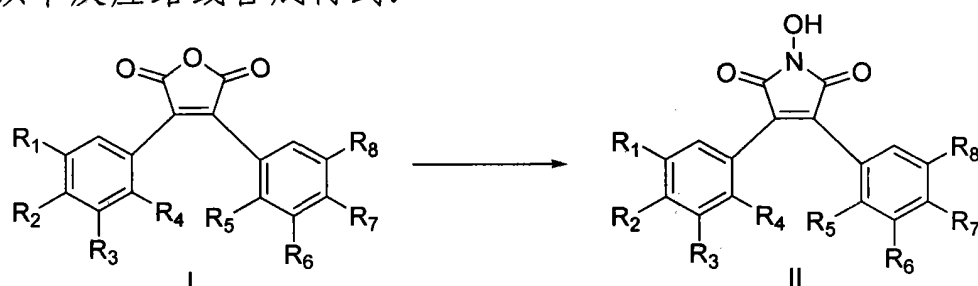


将 2-氧代-2-苯乙基-2-苯乙酸乙酯类衍生物溶于乙腈中, 室温下缓慢滴加 3 当量的 DBU, 滴加完毕后, 保持 25℃ 反应 6h, 反应完毕后, 减压蒸除溶剂, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 分出有机层并用无水硫酸钠或无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂后, 经柱层析分离得到产物 1, 收率 50-70% (相关报道参见, Vijaya Raghavan Pattabiraman, et al. *Synlett*, 2002, 6, 947-951);

其中,  $R_1 \sim R_8$  中含有氨基的 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物可由相应的  $R_1 \sim R_8$  中含有硝基的化合物经还原反应制备, 还原剂为锌粉/醋酸体系 (相关报道参见, Chang-Ming Sun, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(4), 1078-1081);

其中,  $R_1 \sim R_8$  中含有羟基的 3, 4-二芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物可由相应的  $R_1 \sim R_8$  中含有苄氧基等的化合物经去保护基反应制备, 去保护基的试剂为四氯化钛 (相关报道参见, Shun-Yu Lin, et al. *Journal of Organic Chemistry*, 2003, 68(7), 2968-2971)。

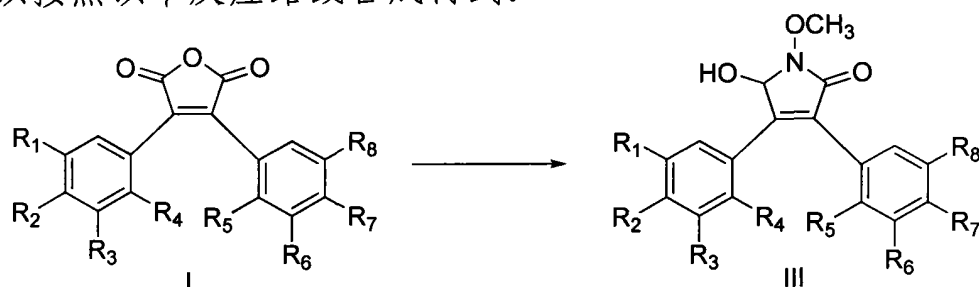
本发明的 1-羟基-3,4-二取代芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类衍生物 (II) 可以按照以下反应路线合成得到:



将 3, 4-二取代芳基呋喃-2,5-二酮类衍生物 (I) 溶于吡啶中, 加入 10 当量的盐酸羟胺, 放入微波反应器中, 反应 30 秒, 反应完毕后加入

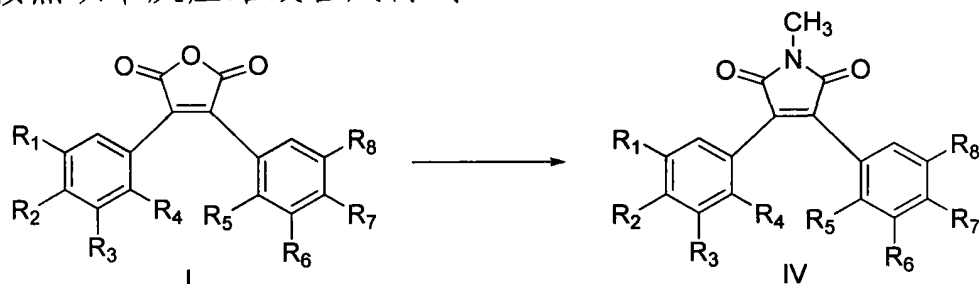
5%的稀盐酸，将 pH 调至 3-4，用乙酸乙酯萃取，有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，分出有机层并用无水硫酸钠或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到产物 II，收率 90-95%（相关报道参见，Kazuhiro Sugamoto, et al, *Synthetic Communications*, 2005, 35(1), 67-70）；羟基脱保护、硝基还原过程与上面相同。

本发明的 1-甲氧基-3,4-二取代芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类生物（III）可以按照以下反应路线合成得到：



将 3, 4-二取代芳基呋喃-2,5-二酮类生物（I）溶于吡啶中，加入 10 当量的甲氧基羟胺盐酸盐，放入微波反应器中，反应 30 秒，反应完毕后加入 5%的稀盐酸，将 pH 调至 3-4，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到产物 III，收率 90-95%。（相关报道参见，Kazuhiro Sugamoto, et al, *Synthetic Communications*, 35(1), 67-70, 2005）；羟基脱保护、硝基还原过程与上面相同。

本发明的 1-甲基-3,4-二取代芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类生物（IV）可以按照以下反应路线合成得到：



将 3, 4-二取代芳基呋喃-2,5-二酮类生物（I）溶于吡啶中，加入 10 当量的甲胺盐酸盐，放入微波反应器中，反应 30 秒，反应完毕后加入 5%的稀盐酸，将 pH 调至 3-4，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到产物 IV，收率 90-95%（相关报道参见，Kravchenko, et al, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 40(12), 1377-1383）；羟基脱保护、硝基还原过程与上面相同。

本发明所提供的 3,4-二取代芳基呋喃-2,5-二酮类生物，3,4-二取代芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类生物制备方法简单可行，收率较高。

3,4-二取代芳基呋喃-2,5-二酮类生物，3,4-二取代芳基-1H-吡咯-2,5-二酮类生物具有较好的治疗肿瘤疾病的作用，可用于制备抗肿瘤

药物。

### 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-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮 (化合物 1) 的制备

将 2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酯 (0.5g, 1.34mmol) 溶于乙腈中，加入 3 当量的 DBU(0.6ml, 4.01mmol)，保持 25℃ 反应 6h，反应完毕后，减压蒸除溶剂，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到化合物 1，收率为 80.5%；化合物 1 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 2:** 3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮 (化合物 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 2，收率为 82.5%；化合物 2 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 3:** 3-(4-甲氧基-3-氨基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮 (化合物 3) 的制备

化合物 2 (0.1g, 0.24mmol) 溶于冰醋酸中，加入 1.5g 锌粉，室温反应 4h，过滤后蒸除冰醋酸，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到化合物 3，收率为 65.7%；化合物 3 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 4:** 3-(4-甲氧基-3-羟基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮 (化合物 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 3-(4-甲氧基-3-苄基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮，再将其溶于二氯甲烷中，加入四氯化钛，室温搅拌 3h，缓慢加入冷水，并用二氯甲烷萃取，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到化合物 4，收率为 53.4%；化合物 4 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 5:** 3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮 (化合物 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 5，收率为 65%；化合物 5 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 6:** 3-(4-甲氧基苯基)-4-(萘-1-基)呋喃-2,5-二酮 (化合物 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 6,收率为 65%;化合物 6 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 7:** 3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-4-(萘-2-基)呋喃-2,5-二酮(化合物 7)的制备

除了使用相应的原料外,以实施例 6 相同的方法制备化合物 7,收率为 25.5%;化合物 7 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 8:** 3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-4-(萘-2-基)呋喃-2,5-二酮(化合物 8)的制备

以化合物 7 为原料,以实施例 3 相同的方法制备化合物 8,收率为 78%;化合物 8 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 9:** 3-(4-氯苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)呋喃-2,5-二酮(化合物 9)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 9,收率为 76.2%;化合物 9 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 10:** 1-羟基-3-(4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(化合物 10)的制备

将化合物 1 溶于吡啶中,加入 10 当量的盐酸羟胺,放入微波反应器中,反应 30 秒,反应完毕后加入 5%的稀盐酸,将 pH 调至 3-4,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或无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂后,经柱层析分离得到产物 II,收率 80-85%

**实施例 11:** 1-羟基-3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(化合物 11)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 11,收率为 93.4%;化合物 11 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 12:** 1-羟基-3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(化合物 12)的制备

以化合物 11 为原料,以实施例 3 相同的方法制备化合物 12,收率为 86.5%;化合物 12 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 13:** 1-羟基-3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(化合物 13)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 1-羟基-3-(3-甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮,再将其溶于二氯甲烷中,加入四氯化钛,室温搅拌 3h,缓慢加入冷水,并用二氯甲烷萃取,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或无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂后,经柱层析分离得到化合物 4,收率为 53.4%.;化合物 4 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 14:** 1-羟基-3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(化合物 14)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 14，收率为 93.8%；化合物 14 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 15:** 1-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 15）的制备

将化合物 1 溶于吡啶中，加入 10 当量的甲氧基胺盐酸盐，放入微波反应器中，反应 30 秒，反应完毕后加入 5%的稀盐酸，将 pH 调至 3-4，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到化合物 15，收率 90-95%

**实施例 16:** 1-甲氧基-3-(4-甲氧基-3 硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 16）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 15 相同的方法制备化合物 16，收率为 93.8%；化合物 16 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 17:** 3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-1-甲氧基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 17）的制备

以化合物 16 为原料外，以实施例 3 相同的方法制备化合物 17，收率为 91.1%；化合物 17 的结构式 <sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 18:** 3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-1-甲氧基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 18）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 15 相同的方法制备化合物 1-甲氧基-3-(3-甲氧基-4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮，再将其溶于二氯甲烷中，加入四氯化钛，室温搅拌 3h，缓慢加入冷水，并用二氯甲烷萃取，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到化合物 18，收率为 53.4%。；化合物 18 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 19:** 1-甲氧基-3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 19）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 15 相同的方法制备化合物 19，收率为 91.6%；化合物 19 的结构式、MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 20:** 3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 20）的制备

将化合物 1 溶于吡啶中，加入 10 当量的甲胺盐酸盐，放入微波反应器中，反应 30 秒，反应完毕后加入 5%的稀盐酸，将 pH 调至 3-4，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到产物 20，收率 90-95%

**实施例 21:** 3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 21）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 20 相同的方法制备化合物 21，收

率 90.9%；化合物 21 的结构式、<sup>1</sup>H-NMR 和 MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 22：** 3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 22）的制备

以化合物 21 为原料外，以实施例 3 相同的方法制备化合物 22，收率为 81.1%；化合物 22 的结构式、MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 23：** 3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 23）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 15 相同的方法制备化合物 1-甲基-3-(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮，再将其溶于二氯甲烷中，加入四氯化钛，室温搅拌 3h，缓慢加入冷水，并用二氯甲烷萃取，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或无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂后，经柱层析分离得到化合物 18，收率为 53.4%。；化合物 18 的结构式、MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 24：** 1-甲基-3-(萘-2-基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮（化合物 24）的制备

除了使用相应的原料外，以实施例 20 相同的方法制备化合物 24，收率为 84.1%；化合物 24 的结构式、MS 数据列于下表-1 中。

**实施例 25：** 本发明的化合物的体外抗肿瘤活性测试

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：人结肠癌细胞株 LoVo cell line

作用时间：72 h

各化合物对肿瘤生长的半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>, μM）见表-2。

**抗肿瘤活性体外筛选试验-2**

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

细胞株：人肺腺癌细胞株 A549 cell line

作用时间：72 h

各化合物对肿瘤生长的半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>, μM）见表-2。

**抗肿瘤活性体外筛选试验 3**

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

细胞株：人 T 淋巴细胞白血病细胞株 Jurkat T cell line

作用时间：72 h

各化合物对肿瘤生长的半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>, μM）见表-2。

**实施例 26：** 本发明的化合物的动物体内抗肿瘤活性测试

选择体外活性较好的化合物 3 和化合物 7 进行了动物体内抗肿瘤活性测试，所用模型为小鼠 S-180 肉瘤模型，阳性对照药物为临床常用的抗肿瘤药物 5-氟尿嘧啶。

实验方法：选用 18-22 克雌性昆明小鼠及生长良好的 7-11 天的 S-180

瘤种，将瘤组织制成细胞悬液，接种至小鼠右侧腋部皮下，约  $1.0-2.0 \times 10^6$  细胞/只，接种 24 小时后随机分笼，腹腔注射给药连续 7 天。停药后 24 小时处死动物，称体重、瘤重，计算各组平均瘤重，按如下公式求出肿瘤抑制率并进行 t 检验。

肿瘤抑制率 =  $[(\text{空白对照组平均瘤重} - \text{治疗组平均瘤重}) / (\text{空白对照组平均瘤重})] \times 100\%$

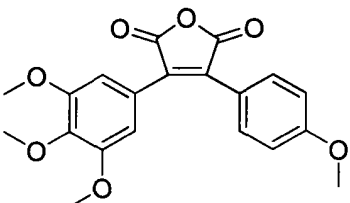
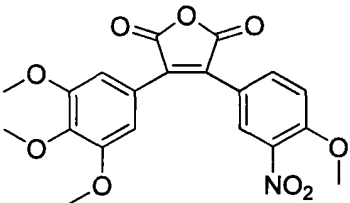
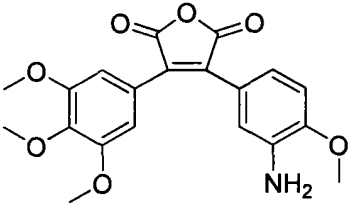
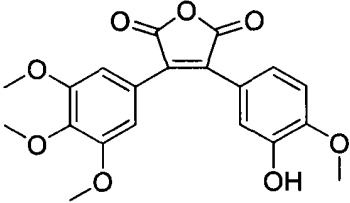
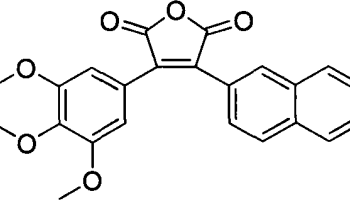
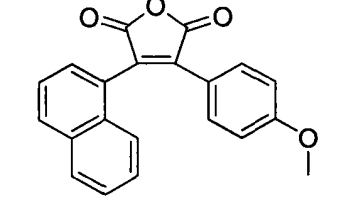
实验结果见表-3。

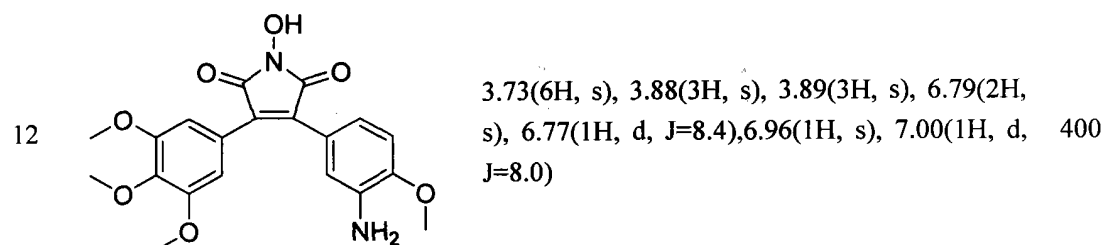
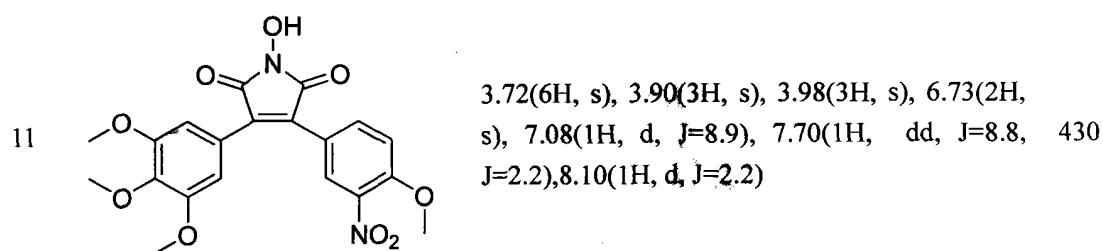
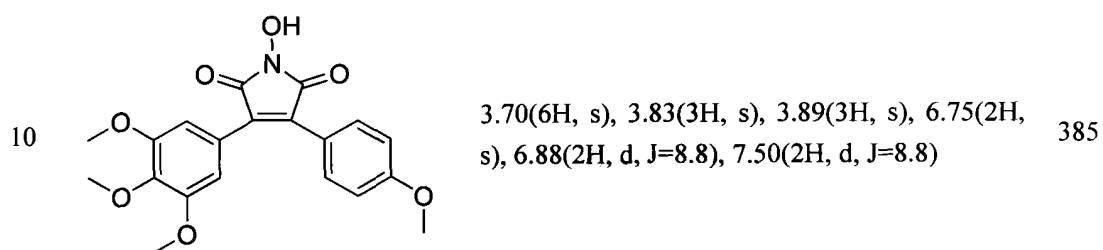
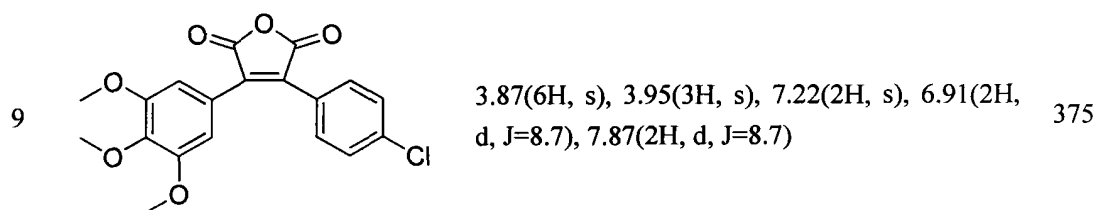
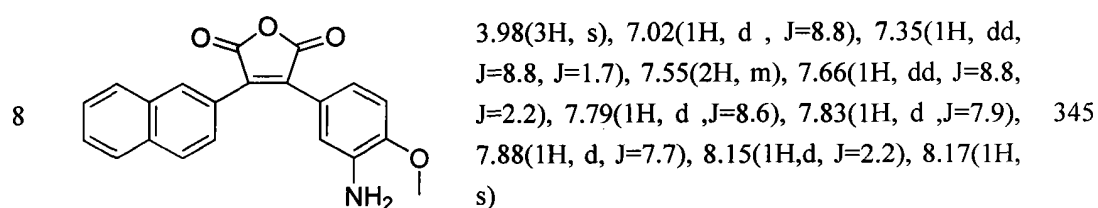
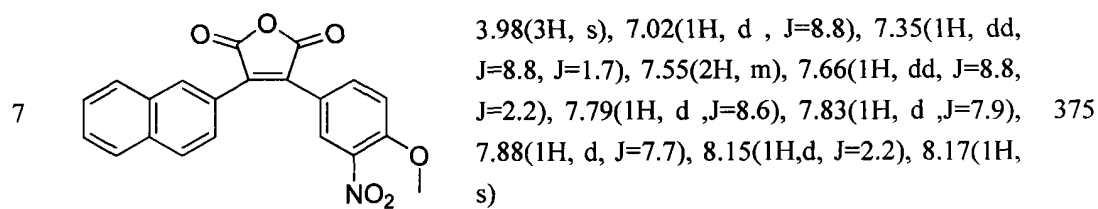
**实施例 27:** 本发明的化合物的动物体内急性毒性初步测试

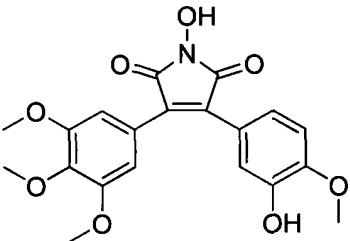
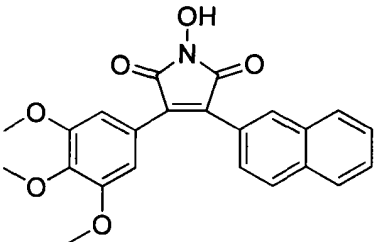
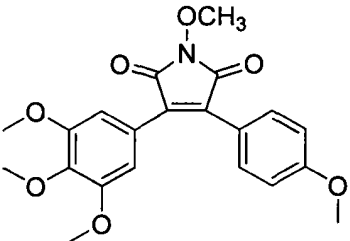
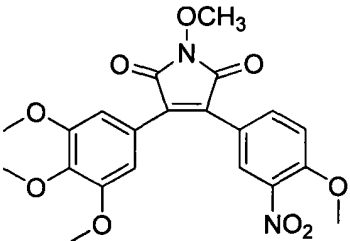
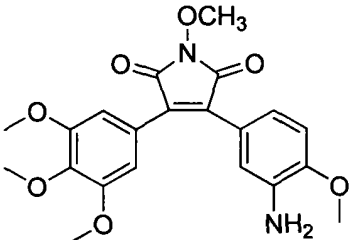
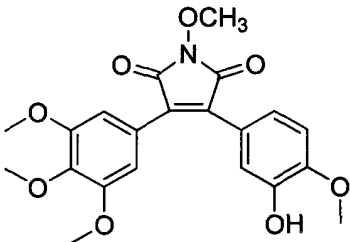
选择动物体内抗肿瘤活性较好的化合物 3 和化合物 7 进行了动物体内急性毒性测试。

选用 18-22 克雌性昆明小鼠各 10 只，分别腹腔注射给药化合物 25、化合物 30 各 500mg/kg 后，出现自发运动抑制，扭体，并对体重增长、摄食量、饮水量的抑制，但未见小鼠死亡。停药数日后，存活动物恢复正常，腹腔给药的  $LD_{50}$  值大于 500mg/kg。

表-1

化 合 物	化 学 结 构	$^1\text{H-NMR}$ (溶剂为 $\text{CDCl}_3$ )	MS
1		3.73(6H, s), 3.86(3H, s), 3.91(3H, s), 6.82(2H, s), 6.93(2H, d, $J=8.9$ ), 7.61(2H, d, $J=8.9$ )	370
2		3.75(6H, s), 3.93(3H, s), 4.02(3H, s), 6.82(2H, s), 7.13(1H, d, $J=8.7$ ), 7.85(1H, dd, $J=8.7$ , $J=2.4$ ), 8.19(1H, $J=2.4$ )	415
3		3.83(3H, s), 3.86(9H, s), 6.51(2H, s), 7.45(1H, d, $J=7.7$ ), 7.56(1H, d, $J=7.7$ ), 8.06(1H, dd, $J=8.0$ )	385
4		3.74(6H, s), 3.91(3H, s), 3.95(3H, s), 5.66(1H, s), 6.85(2H, s), 6.89(1H, d, $J=8.3$ ), 7.21(1H, d, $J=7.7$ ), 8.06(1H, d)	386
5		3.65(6H, s), 3.93(3H, s), 6.90(2H, s), 7.50(1H, dd, $J=8.6$ , $J=1.7$ ), 7.58(2H, m), 7.85(2H, d, $J=8.6$ ), 7.91(1H, d, $J=7.3$ ), 8.31(1H, s)	390
6		3.75(3H, s), 6.71(2H, d), 7.40(1H, t), 7.52(5H, m), 7.56(1H, t), 7.92(1H, d, $J=8.16$ ), 8.00(1H, d, $J=8.16$ )	330



- 13  3.67(6H, s), 3.87(6H, s), 5.83(2H, s), 6.75(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.3), 7.04(2H, d, J=8.1) 401
- 14  3.60(6H, s), 3.89(3H, s), 6.80(2H, s), 7.40(1H, d, J=8.3), 7.53(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.7), 7.82(1H, m), 7.87(1H, m), 8.20(1H, s) 405
- 15  3.71(6H, s), 3.84(3H, s), 3.89(3H, s), 4.06(3H, s), 6.76(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.8), 7.52(2H, d, J=8.8) 399
- 16  3.74(6H, s), 3.91(3H, s), 4.00(3H, s), 4.07(3H, s), 6.75(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.9), 7.75(1H, dd, J=8.9, J=2.2), 8.12(1H, d, J=2.2) 444
- 17  3.73(6H, s), 3.88(3H, s), 3.89(3H, s), 4.06(3H, s), 6.79(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.4), 6.96(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.0) 414
- 18  3.72(6H, s), 3.90(3H, s), 3.92(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.9), 7.10(2H, m) 415

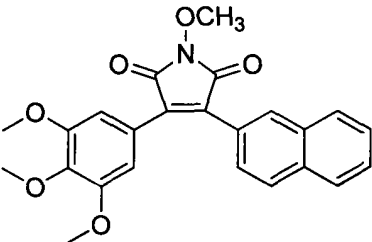
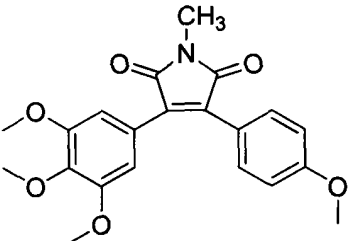
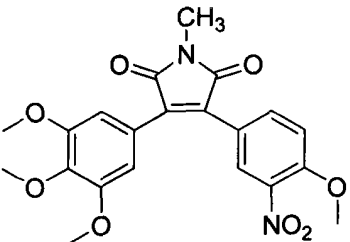
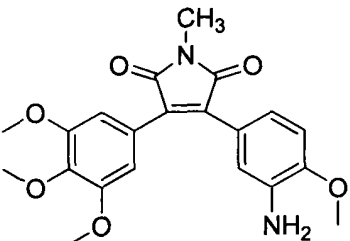
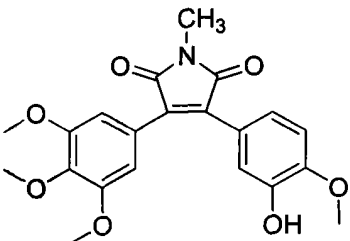
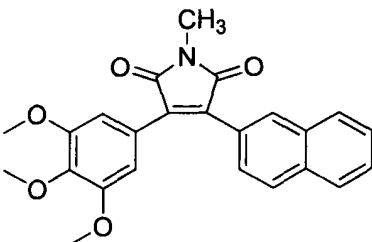
- 19  3.61(6H, s), 3.89(3H, s), 4.10(3H, s), 6.80(2H, s), 7.41(1H, dd, J=8.9, J=1.5), 7.53(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.7), 7.80(1H, m), 7.87(1H, m), 8.20(1H, s) 419
- 20  3.15(3H, s), 3.71(6H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 6.76(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.8), 7.50(2H, d, J=8.8) 383
- 21  3.16(3H, s), 3.74(6H, s), 3.91(3H, s), 3.99(3H, s), 6.74(2H, s), 7.07(1H, d, J=8.8), 7.73(1H, dd, J=8.8, J=2.3), 8.15(1H, d, J=2.2) 428
- 22  3.13(3H, s), 3.72(6H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.80(2H, s), 6.76(1H, d, J=8.3), 6.92(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.3) 398
- 23  3.14(3H, s), 3.72(6H, s), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 5.58(1H, s), 6.78(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.0), 7.08(2H, m) 399
- 24  3.19(3H, s), 3.61(6H, s), 3.88(3H, s), 6.80(2H, s), 7.41(1H, d, J=8.6), 7.53(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.6), 7.81(1H, d, J=8.5), 7.87(1H, d, J=8.5), 8.20(1H, s) 403



表-2

化 合 物	IC <sub>50</sub> (μM)		
	LoVo	A549	Jurkat T
1	0.532	0.654	0.705
2	>30	>30	26.5
3	0.0319	0.0204	0.0058
4	0.464	0.364	0.878
5	>30	>30	>30
6	0.238	0.495	0.276
7	0.0035	0.0029	0.0255
8	>30	>30	>30
9	0.843	0.965	0.415
10	>30	>30	>30
11	0.513	0.473	0.567
12	0.303	0.360	0.259
13	>30	>30	>30
14	>30	>30	>30
15	>30	>30	>30
16	>30	>30	>30
17	>30	>30	>30
18	>30	>30	>30
19	>30	>30	>30
20	>30	>30	>30
21	>30	>30	>30
22	0.457	0.326	0.136
23	0.565	0.921	0.678
24	0.323	0.222	0.167
Cisplatin	8.15	5.78	1.67

表-3

化合物	剂量 mg/Kg	给药 途径	动物数		体重		瘤重 x±SD	抑制率 %
			开始	最后	开始	最后		
NS			10	10	19.4	26.9	1.66±0.45	
3	10	i.p	10	10	19.2	25.9	0.35±0.19	78.9
3	5	i.p	10	10	19.3	25.7	0.46±0.29	72.3
7	10	i.p	10	10	19.3	26.1	0.33±0.23	80.1
7	5	i.p	10	10	19.1	26.3	0.54±0.27	67.5
5-Fu	50	i.v	10	10	19.3	22.5	0.42±0.19	74.7