



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102603692 B

(45) 授权公告日 2014.07.02

(21) 申请号 201210045877.3

(22) 申请日 2012.02.27

(66) 本国优先权数据

201110051792.1 2011.03.04 CN

(73) 专利权人 中国海洋大学

地址 266100 山东省青岛市崂山区松岭路 238 号

专利权人 香港理工大学

(72) 发明人 万升标 周铭祥 苑建 黄丽琼 江涛 李学敏 张晓瑜 孙东魁

(74) 专利代理机构 青岛联智专利商标事务有限公司 37101

代理人 崔滨生

(51) Int. Cl.

C07D 311/04 (2006.01)

C07D 311/30 (2006.01)

C07D 311/62 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101072764 A, 2007.11.14,

CN 102153535 A, 2011.08.07,

CN 102153535 A, 2011.08.07,

CN 102078316 A, 2011.06.01,

CN 101072764 A, 2007.11.14,

万升标等. 天然多酚产物结构改造及其抗肿瘤多药耐药活性研究. 《2011 年全国药物化学学术会议》. 2011, 91.

万升标等. 天然多酚产物结构改造及其抗肿瘤多药耐药活性研究. 《2011 年全国药物化学学术会议》. 2011, 91.

G. M. Kamal B. Gunaherath et al.. Dulcitol and (-)-4'-O-Methylepigallocatechin from Kokoona Zeylanica. 《Journal of Natural Products》. 1982, 第 45 卷 (第 2 期), 140-142.

Kristin R. Landis-Piowar et al.. Methylation Suppresses the Proteasome-Inhibitory Function of Green Tea Polyphenols. 《Journal of Cellular Physiology》. 2007, 第 213 卷 252-260.

Kristin R. Landis-Piowar et al.. Methylation Suppresses the Proteasome-Inhibitory Function of Green Tea Polyphenols. 《Journal of Cellular Physiology》. 2007, 第 213 卷 252-260.

审查员 李磊

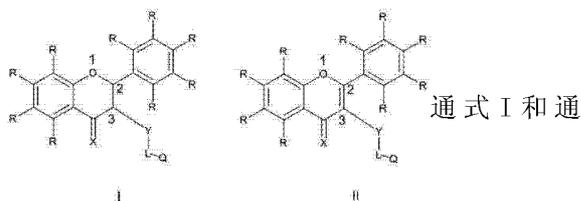
权利要求书1页 说明书18页

(54) 发明名称

一种抗肿瘤多药耐药抑制剂色满和色烯衍生物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明提供了一种抗肿瘤多药耐药抑制剂色满和色烯衍生物及其制备方法, 分别由下述通式 I 和通式 II 表示:



式 II 中 R 为氢、羟基、烷氧基、烷氨基、烷基酰胺基、卤素、含氟烷基或苯甲酰基中的一种或多种,

所述苯甲酰基含有羟基、烷氧基、烷氨基、烷基酰胺基、卤素或含氟烷基取代基中的一种或多种, 其中烷氧基、烷氨基、含氟烷基、烷基酰胺基中烷基为具有 1-10 个碳原子的直链或支链的烷基, 式中 X 为氢或氧, 式中 Y 为氧或氮。本发明的色满和色烯衍生物是低毒的且有良好抗肿瘤多药耐药活性, 所述色满和色烯衍生物可以用于制备治疗用于治疗乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、白血病、骨髓瘤和胰腺癌等的药物。

1. 一种抗肿瘤多药耐药抑制剂色满和色烯衍生物,其特征在於所述色满衍生物为
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3, 4-二甲氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3, 4, 5-三乙氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3, 4, 5-三烯丙氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(4-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-二甲氨基-4-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
(2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-乙酰胺基-4-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
或 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基肉桂酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满;
所述色烯衍生物为
2-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲氧基)-5, 7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮;
2-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基)-5, 7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮。
2. 权利要求 1 所述的色满和色烯衍生物在制备用于治疗乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、白血病、骨髓瘤和胰腺癌的药物中的应用。
3. 根据权利要求 2 所述的色满和色烯衍生物的应用,其特征在於所述色满和色烯衍生物作为口服用药或非经肠道用药;所述口服用药为片剂、胶囊剂或包衣剂,所述非经肠道用药剂型为注射剂或栓剂。

一种抗肿瘤多药耐药抑制剂色满和色烯衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种色满和色烯衍生物及其制备方法和作为抗肿瘤多药耐药抑制剂的应用。

背景技术

[0002] 化疗是治疗肿瘤的主要方法之一,肿瘤细胞的多药耐药(MDR)是肿瘤化疗失败和肿瘤复发及转移的主要原因,使得化疗面临严重挑战。P-gp 是 ATP 依赖性的广谱的抗肿瘤药物外排泵。

[0003] P-gp 抑制剂大致已经开发了三代 [Ramalingam, et al :Clin Lung Cancer 2005 ; 7 :773]。第一代本身为 P-gp 底物,抑制药物摄取,但抑制 P-gp 外排药物能力差,毒副作用大,严重限制了其临床应用。代表药如维拉帕米,它是发现较早的多重耐药逆转剂。第二代以 Valspodar (PSC-833)、Biricodar (VX-710) 和 Dofequidar fumarate (MS-209) 等为代表,抑制 P-gp 能力为第一代的 3 ~ 100 倍,毒副作用有所降低。但是,因同时竞争性抑制细胞色素 P-450 酶,改变化疗药物药代动力学特征,增加了毒性,因而限制化疗药物使用剂量。第三代抑制剂包括 Tariquidar (XR-9576) 和 Ontogen (ONT-093, OC1442093), 以及 Zosuquidar trihydrochloride (LY-335979), Laniquidar (R-101933), Elacridar (GF-120918) 等,其典型特征是选择性抑制 P-gp,且持续时间长,可以增敏多种化疗药物,毒副作用小。XR-9576 正在进行抗乳腺癌三期临床试验,显示出良好的开发前景 [张彦等:药品评价 2006 ;3 : 264]。

[0004] 表儿茶素没食子酸酯和儿茶素没食子酸酯是一种低毒的含色满骨架的天然多酚化合物,能够与肿瘤耐药蛋白 P-糖蛋白 (P-gp) 结合并逆转 CHRC5 和 PS833 等耐药肿瘤细胞对多柔米星和阿霉素等抗肿瘤药物的耐药,耐药倍数最高达到 1.8 倍 [Wan Yong Feng, Current Drug Metabolism, 2006, 7, 755-809.]。此外低毒的含色烯骨架的天然黄酮包括槲皮素和杨梅素等也被发现具有抗肿瘤多药耐药活性 [Di Pietro, A. 等 Cell Mol Life Sci 2002, 59, 307-322.], 且抑制肿瘤耐药蛋白 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 而达到抗肿瘤多药耐药作用。但是,含色满骨架的儿茶素类化合物和含色烯骨架的黄酮化合物具有抗肿瘤多药耐药活性低,且有化学和生物代谢不稳定等缺点,所以大大影响了其作为抗肿瘤多药耐药中的应用。

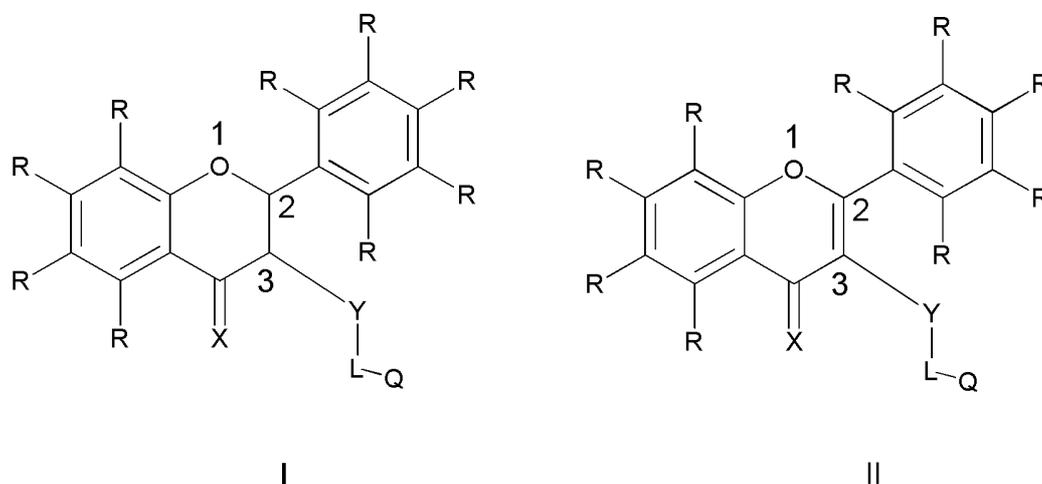
发明内容

[0005] 本发明针对现有技术中含色满骨架的儿茶素类化合物和含色烯骨架的黄酮化合物具有抗肿瘤多药耐药活性低,且化学和生物代谢不稳定等缺点,提供了一种色满和色烯衍生物及其制备方法,所述色满和色烯衍生物与表没食子儿茶素没食子酸酯和黄酮具有相同骨架结构,但色满和色烯衍生物是低毒的且具有更加良好抗肿瘤多药耐药活性。本发明还提供一种具有通式 I 和 II 结构的色满和色烯衍生物在抗肿瘤多药耐药中的用途。

[0006] 为实现上述发明目的,本发明采用下述技术方案予以实现:

[0007] 一种抗肿瘤多药耐药抑制剂色满和色烯衍生物,所述色满衍生物由通式 I 表示,所述色烯衍生物由通式 II 表示:

[0008]

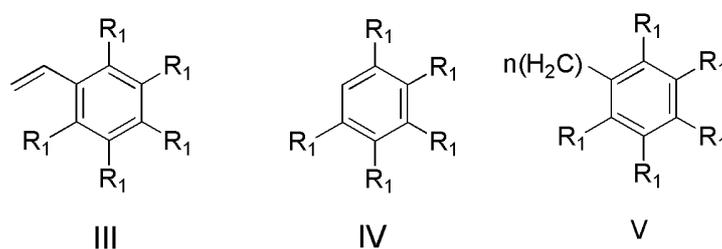


[0009] 通式 I 和通式 II 中 R 为氢、羟基、烷氧基、烷基氨基、烷基酰胺基、卤素、含氟烷基或苯甲酰基中的一种或多种,所述苯甲酰基含有羟基、烷氧基、烷基氨基、烷基酰胺基、含氟烷基或卤素取代基中的一种或多种,其中烷氧基、烷基氨基、含氟烷基和烷基酰胺基中烷基为具有 1-10 个碳原子的直链或支链的烷基;式中 X 为氢或氧;式中 Y 为氧或氮;通式 I 中碳 -2 手性为 R 型或 S 型,通式 I 中碳 -3 手性为 R 型或 S 型;

[0010] 通式 I 和通式 II 中 L 为含有 1-10 个碳原子的直链或支链的连接基团,所述连接基团还含有氧、氮、卤素或硫原子;或通式 I 中 L 为含羟基、烷氧基、烷基氨基、烷基酰胺基、含氟烷基、氟、氯或溴中的一种或多种取代基的吡啶、哌啶、哌嗪、三嗪、咪唑、吡唑、噻唑、噻吩、吡喃、呋喃、苯并咪唑、苯并噻唑、色满或色烯中的一种或多种;

[0011] 通式 I 和通式 II 中 Q 为含氢、羟基、烷氧基、烷基氨基、烷基酰胺基、含氟烷基或卤素中的一种或多种取代基的吡啶、哌啶、哌嗪、三嗪、咪唑、吡唑、噻唑、噻吩、吡喃、呋喃、苯并咪唑、苯并噻唑、色满或色烯中的一种或多种;或 Q 由下述通式 III、IV 或 V 表示:

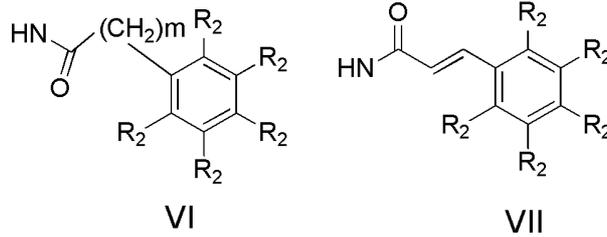
[0012]



[0013] 通式 III、IV 和 V 中 R₁ 为氢、羟基、烷氧基、烷基氨基、烷基酰胺基、含氟烷基、卤素或苯甲酰基中的一种或多种,所述苯甲酰基含有羟基、烷氧基、烷基氨基、烷基酰胺基、含氟烷基、卤素取代基中的一种或多种,其中烷氧基、烷基氨基、含氟烷基和烷基酰胺基中烷基为具有 1-10 个碳原子的直链或支链的烷基,n 为 1-5;或所述 R₁ 基团为含氢、羟基、烷氧基、烷基氨基、含氟烷基、烷基酰胺基或卤素中的一种或多种取代基的吡啶、哌啶、哌嗪、三嗪、咪唑、吡唑、噻唑、噻吩、吡喃、呋喃、苯并咪唑、苯并噻唑、色满或色烯中的一种或多种;或所述 R₁ 基

团由下述通式 VI 或 VII 表示：

[0014]



[0015] 式中 R_2 为氢、羟基、烷氧基、烷氨基、烷基酰胺基、含氟烷基、卤素或苯甲酰基中的一种或多种,所述苯甲酰基含有羟基、烷氧基、烷氨基、含氟烷基、烷基酰胺基或氟取代基中的一种或多种,其中烷氧基、烷氨基、含氟烷基和烷基酰胺基中烷基为具有 1-10 个碳原子的直链或支链的烷基, m 为 1-5。

[0016] 所述通式 I 化合物为 (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,7-二甲氧基色满-3-醇;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三乙氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三烯丙氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-二甲氨基-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-乙酰氨基-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酰氧基))-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酰氧基))-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满;(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氧基))-5,7-二甲氧基色满;

[0017] 所述通式 II 化合物为 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(7);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮;2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮;2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基))-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮;2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4,5-三甲氧基肉桂酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮;2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮;2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮;或 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮。

[0018] 所述通式 I 化合物按下述方法制备：以二氯甲烷、氯仿或二甲基甲酰胺为溶剂，在 1-5 摩尔比的三乙胺、吡啶、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啡啉或对 N, N-二甲基氨基吡啶的存在下，分别使 (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基色满、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮或 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮与 1-5 摩尔比的含甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、氟、乙酰氨基、二甲胺基或含甲氧基苯甲酰胺基的苯甲酰氯、苯乙酰氯或肉桂酰氯在 0℃ -25℃ 下反应 0.5-24 小时，制备所述的色满衍生物，所述使用试剂的摩尔比是相对于分别使用的 (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基色满、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮或 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮。

[0019] 所述通式 I 或通式 II 化合物还可按下述方法制备：以二氯甲烷、氯仿或二甲基甲酰胺为溶剂，在 1-5 摩尔比的三乙胺、吡啶、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啡啉或对 N, N-二甲基氨基吡啶的存在下，1-5 摩尔比对二甲基氨基吡啶 (DMAP)、1-乙基-(3-二甲胺基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 或 N, N'-羰基二咪唑 (CDI) 等催化剂催化下，分别使 (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基色满、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮或 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮与 1-5 摩尔比的含甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、氟、乙酰氨基、二甲胺基或含甲氧基苯甲酰胺基的苯甲酸、苯乙酸或肉桂酸在 0℃ -25℃ 下反应 0.5-24 小时，制备所述的色满和色烯衍生物，所述使用试剂的摩尔比是相对于分别使用的 (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基色满、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮或 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮。

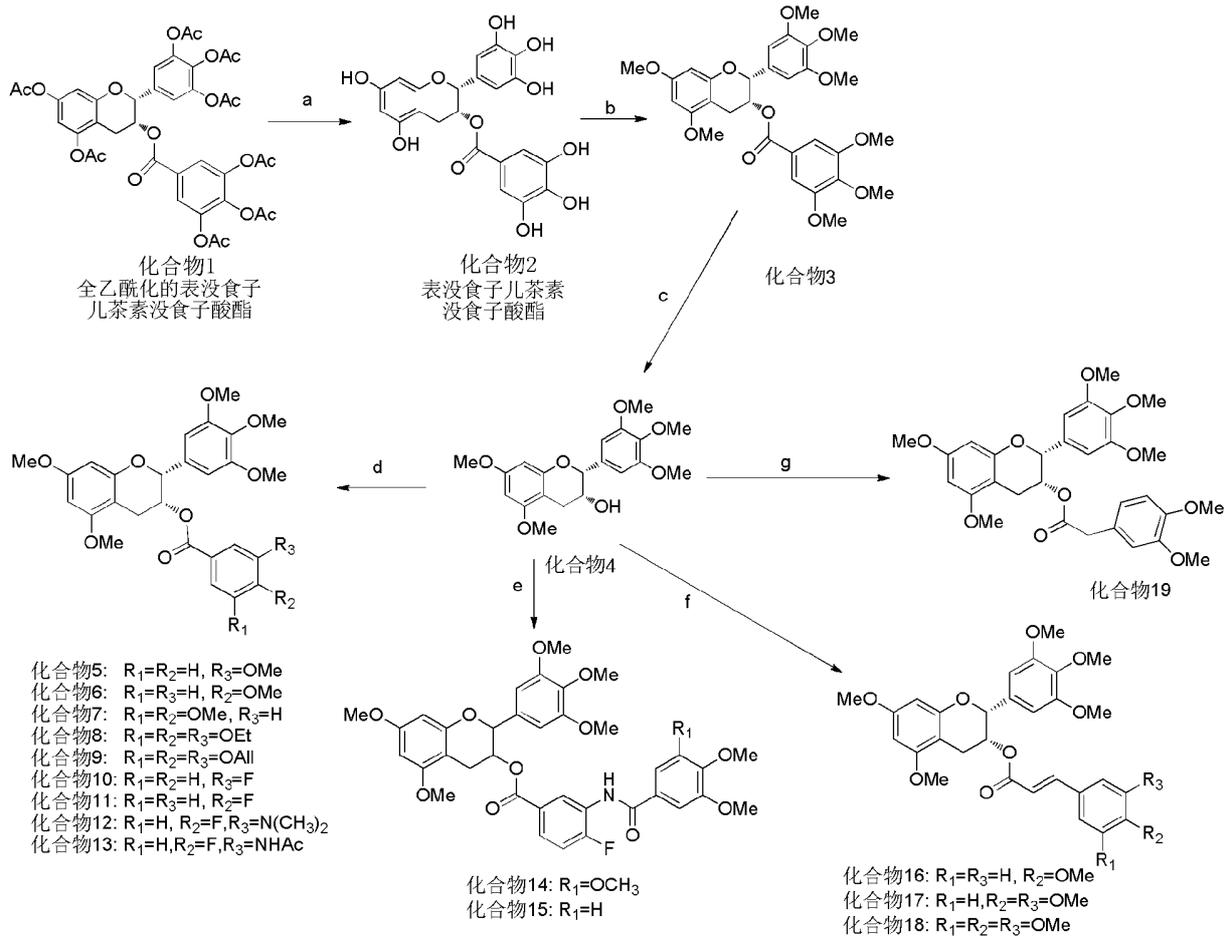
[0020] 所述通式 II 化合物按下述方法制备：以二氯甲烷、氯仿或二甲基甲酰胺为溶剂，在 1-5 摩尔比的碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠、三乙胺、吡啶、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啡啉或对 N, N-二甲基氨基吡啶的存在下，使 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮与 1-5 摩尔比的含甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、氟、乙酰氨基、二甲胺基或含甲氧基苯甲酰胺基的苄溴、苄基甲磺酸酯、苄基对甲苯磺酸酯、2-溴代苯乙酮或 2-氯代苯乙酮在 0℃ -100℃ 下反应 0.5-24 小时，制备所述的色烯衍生物，所述使用试剂的摩尔比是相对于 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮。

[0021] 再进一步的，所述的色满和色烯衍生物在制备用于治疗乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、白血病、骨髓瘤和胰腺癌的药物中的应用。

[0022] 其中，所述色满和色烯衍生物作为口服用药或非经肠道用药；所述口服用药为片剂、胶囊剂或包衣剂，所述非经肠道用药剂型为注射剂或栓剂。

[0023] 结合以下结构图可进一步描述本发明通式 I 色满衍生物的合成路线：

[0024]



[0025] 试剂和反应条件：

[0026] (a)：饱和氯化氢甲醇溶液，室温，12 小时。

[0027] (b)：碳酸钾 / 硫酸二甲酯 / 丙酮 / 乙二醇二甲醚，回流，24 小时。

[0028] (c)：碳酸钾 / 甲醇 / 乙二醇二甲醚，室温，2 小时。

[0029] (d)：3- 甲氧基苯甲酸、4- 甲氧基苯甲酸、3,4- 二甲氧基苯甲酸、3,4,5- 三甲氧基苯甲酸、3,4,5- 三烯丙氧基苯甲酸、3- 氟苯甲酸、4- 氟苯甲酸、3- 二甲氨基-4- 氟苯甲酸或 3- 乙酰胺基-4- 氟苯甲酸，对二甲氨基吡啶 (DMAP) / 1- 乙基-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) / 二氯甲烷，室温，12 小时。

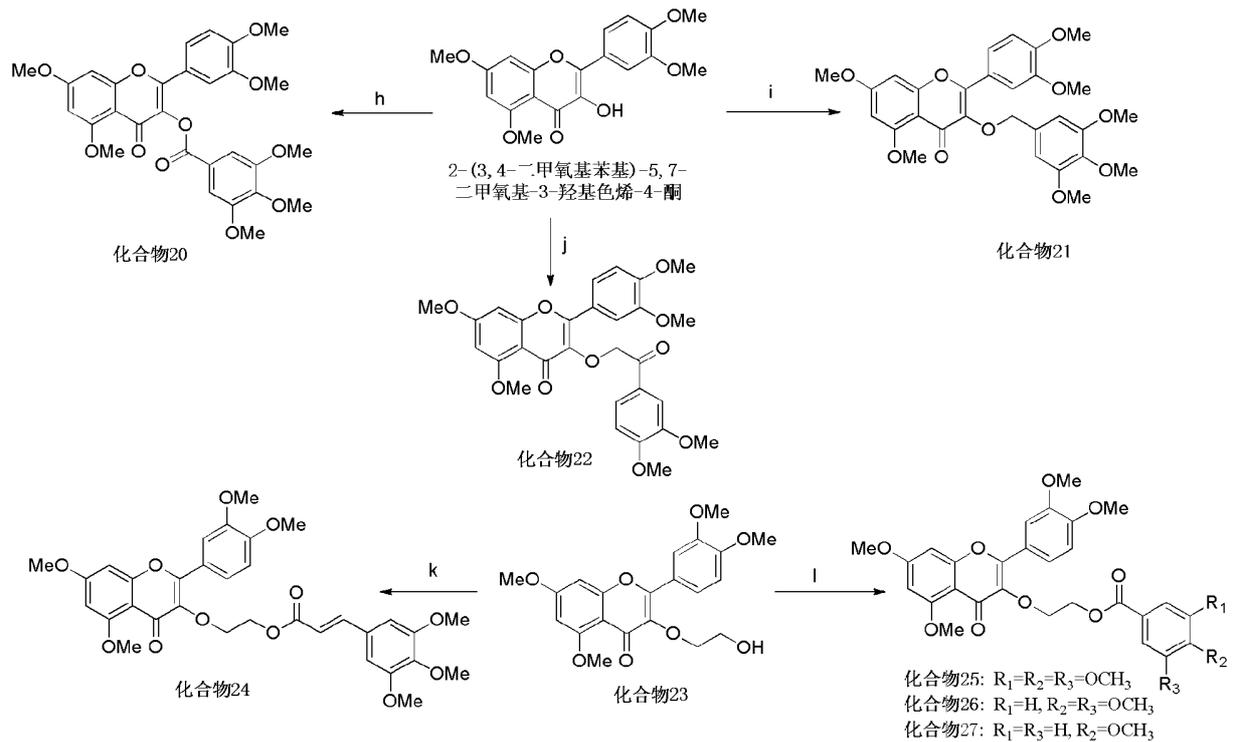
[0030] (e)：3-(3,4- 二甲氧基苯甲酰胺基)-4- 氟苯甲酸或 3-(3,4,5- 三甲氧基苯甲酰胺基)-4- 氟苯甲酸，对二甲氨基吡啶 (DMAP) / 1- 乙基-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) / 二氯甲烷，室温，12 小时。

[0031] (f)：4- 甲氧基肉桂酸、3,4- 二甲氧基肉桂酸或 3,4,5- 三甲氧基肉桂酸，对二甲氨基吡啶 (DMAP) / 1- 乙基-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) / 二氯甲烷，室温，12 小时。

[0032] (g)：3,4- 二甲氧基苯乙酸，对二甲氨基吡啶 (DMAP) / 1- 乙基-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) / 二氯甲烷，室温，12 小时。

[0033] 结合以下结构图可进一步描述本发明通式 II 色烯衍生物的合成路线：

[0034]



[0035] 试剂和反应条件：

[0036] (h) :3,4,5-三甲氧基苯甲酸,对二甲基氨基吡啶 (DMAP)/1-乙基-(3-二甲氨基基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)/二氯甲烷,室温,12小时。

[0037] (i) :3,4,5-三甲氧基苯甲醇甲磺酸酯,二甲基甲酰胺/碳酸钾,室温,12小时。

[0038] (j) :2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙酮,二甲基甲酰胺/碳酸钾,室温,12小时。

[0039] (k) :3,4,5-三甲氧基肉桂酸,对二甲基氨基吡啶 (DMAP)/1-乙基-(3-二甲氨基基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)/二氯甲烷,室温,12小时。

[0040] (l) :3,4,5-三甲氧基苯甲酸,3,4-二甲氧基苯甲酸或4-甲氧基苯甲酸,对二甲基氨基吡啶 (DMAP)/1-乙基-(3-二甲氨基基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)/二氯甲烷,室温,12小时。

[0041] 与现有技术相比,本发明的优点和积极效果是:本发明的所述通式 I 和通式 II 的色满和色烯衍生物与现有的抗肿瘤多药耐药抑制剂如维拉帕米和 Valspodar (PSC-833) 等相比,抗肿瘤多药耐药效果强且毒副作用小。本发明的所述通式 I 的色满衍生物显示出更好的抑制 P-gp 的选择性。本发明的所述通式 II 的色烯衍生物显示出更好的抑制 P-gp 和 BCRP 的活性。

[0042] 本发明的所述通式 I 和通式 II 的色满和色烯衍生物是低毒的且有良好抗肿瘤多药耐药活性,所述色满和色烯衍生物可以用于制备治疗用于治疗乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、白血病、骨髓瘤和胰腺癌等的药物。

具体实施方式

[0043] 下面结合具体实施方式对本发明的技术方案作进一步详细的说明。实施例 1:制备 (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中所示化合物 3)

[0044] 向 50mL 的饱和氯化氢甲醇溶液中加入全乙酰化的表没食子儿茶素没食子酸酯 2.0g, 2.5mmol, 固体慢慢溶解, 溶液显淡黄色。室温搅拌反应 12h, 溶液颜色逐渐加深, 最终变为酒红色, TLC 检测反应完全。反应液旋转蒸发除去甲醇得到表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)。EGCG 不经进一步纯化, 继续加入乙二醇二甲醚-丙酮混合溶剂 100mL, 使之全部溶解, 之后加入 7.5g 碳酸钾, 10mL 硫酸二甲酯。加热回流 48h, 蒸干。饱和碳酸钠溶液洗 3 次, 乙酸乙酯萃取。合并萃取液, 无水硫酸镁干燥过夜。过滤浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 得白色固体, 石油醚-乙酸乙酯重结晶, 得白色固体 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满 0.6g, 产率: 42.8%。mp 90-92°C。

[0045] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600\text{MHz}) \delta$ (ppm) : 7.16 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.12 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 3.85-3.78 (m, 24H), 3.05-3.01 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 150\text{MHz}) \delta$ (ppm) : 165.2, 159.9, 158.9, 155.6, 153.2, 153.0, 142.6, 138.0, 133.5, 128.4, 125.2, 107.3, 104.0, 100.2, 93.3, 92.0, 77.9, 77.8, 68.7, 61.0, 60.9, 60.8, 60.5, 56.4, 56.3, 56.1, 56.1, 55.5, 26.0。

[0046] 实施例 2: 制备 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-羟基-5, 7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 4)

[0047] 将实施例 1 制备的 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满 (0.50g, 0.86mmol) 溶于 10mL 甲醇和 10mL 乙二醇二甲醚的混合溶剂中, 再加入 0.2g K_2CO_3 , 室温搅拌反应, TLC 检测反应进度。1h 后, 原料消失。蒸干得白色固体, 加入 20mL 乙酸乙酯, 滤掉不溶物, 旋转蒸发浓缩, 硅胶柱层析分离 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 4), 得产品 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-羟基-5, 7-二甲氧基色满 0.28g, 产率: 87%。

[0048] mp 157-159°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ (ppm) : 6.70 (s, 2H), 6.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 15H), 2.99-2.97 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz}) \delta$ (ppm) : 160.1, 158.8, 155.0, 153.3, 132.9, 103.6, 103.5, 99.6, 93.3, 92.3, 77.3, 77.1, 76.8, 67.7, 60.8, 56.2, 55.5, 55.4, 26.0。

[0049] 实施例 3: 制备 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 5)

[0050] 取 4-甲氧基苯甲酸 (0.18g, 1.18mmol) 和 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-羟基-5, 7-二甲氧基色满 (200mg, 0.53mmol), 再加入对二甲胺基吡啶 (0.26g, 2.15mmol) 和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (0.29g, 2.15mmol), 氮气保护下, 溶于 20ml 无水二氯甲烷, 室温搅拌 24h 反应完全。饱和碳酸氢钠溶液洗三次, 收集有机相, 无水硫酸镁干燥 4h, 旋干得粗品, 柱分离 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 3/1v/v), 制得纯的产物 (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满 0.18g, 产率 68%。mp 67-69°C。

[0051] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ (ppm) : 7.56-7.55 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.65-5.63 (m, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 18H), 3.06-3.02 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz}) \delta$ (ppm) :

165.4, 159.7, 159.5, 158.9, 155.5, 153.1, 133.4, 131.4, 129.3, 122.0, 119.1, 114.7, 103.9, 100.2, 93.5, 92.0, 77.9, 68.7, 60.8, 55.9, 55.4, 26.0。

[0052] 实施例4:(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中6所示)

[0053] 以3-甲氧基苯甲酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物5相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为67%;mp 132-134°C。

[0054] ^1H NMR(CDCl_3 ,500MHz) δ (ppm):7.26(d, $J = 16\text{Hz}$,2H),6.89(d, $J = 16\text{Hz}$,2H),6.71(s,2H),6.25(s,1H),6.12(s,1H),5.65-5.63(m,1H),5.07-5.06(m,1H),3.80-3.72(m,18H),3.06-3.02(m,2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 ,125MHz) δ (ppm):165.3,164.2,159.7,159.5,158.9,155.5,153.1,133.3,130.1,129.3,122.0,93.5,92.0,77.9,68.7,60.7,56.0,55.4,26.1。

[0055] 实施例5:(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中所示化合物7)

[0056] 以3,4-二甲氧基苯甲酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物5相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为71%;mp 46-48°C。

[0057] ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz) δ (ppm):7.58-7.56(m,1H),7.42(s,1H),7.11-7.09(m,1H),6.70-6.68(m,2H),6.24(s,1H),6.11(s,1H),5.65-5.63(m,1H),5.06-5.04(m,1H),3.88-3.71(m,21H),3.03-3.00(m,2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 ,150MHz) δ (ppm):165.4,159.7,159.0,155.6,148.7,137.9,133.5,123.8,122.6,112.3,110.2,104.0,100.3,93.4,92.0,78.1,68.3,60.9,60.5,58.5,56.1,56.1,55.5,26.2。

[0058] 实施例6:(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三乙氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中所示化合物8)

[0059] 以3,4,5-三乙氧基苯甲酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物5相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三乙氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率65%;mp 49-51°C。

[0060] ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz) δ 7.13(s,2H),6.68(s,2H),6.23(d, $J = 1.1\text{Hz}$,1H),6.10(s,1H),5.62(s,1H),5.06(s,1H),4.08-4.04(q, $J = 7.1,6.6\text{Hz}$,2H),4.01-3.97(q, $J = 6.6,7.1\text{Hz}$,4H),3.78-3.69(m,15H),3.02(d, $J = 2.76\text{Hz}$,2H),1.38-1.35(t, $J = 7.14,6.6\text{Hz}$,6H),1.32-1.29(t, $J = 7.14,7.14\text{Hz}$,3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 ,150MHz) δ (ppm):165.3,159.8,159.0,155.6,153.2,152.7,142.5,137.9,133.5,124.9,108.7,104.0,100.3,93.3,91.9,69.0,68.6,64.9,60.9,56.0,56.0,55.5,26.0。

[0061] 实施例7:(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三烯丙氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中所示化合物9)

[0062] 以3,4,5-三烯丙氧基苯甲酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物5相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三烯丙氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(油状物)的产率为73%。

[0063] ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz) δ 7.17(s,2H),6.67(s,2H),6.24(d, $J = 2.76\text{Hz}$,1H),

6.12(s, 1H), 6.07-5.94(m, 3H), 5.65(t, $J = 2.22, 1.08\text{Hz}$, 1H), 5.37(d, $J = 1.08\text{Hz}$, 1H), 5.34(d, $J = 1.62\text{Hz}$, 1H), 5.29-5.26(d, m, $J = 15.76$, 1H), 5.25(d, $J = 1.08\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J = 1.08\text{Hz}$, 1H), 5.16-5.14(d, $J = 10.44\text{Hz}$, 1H), 5.06(s, 1H), 4.57-4.56(d, $J = 6.06\text{Hz}$, 2H), 4.52-4.51(dd, $J = 1.38, 5.22\text{Hz}$, 4H), 3.79-3.68(m, 15H), 3.02(d, $J = 2.76\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ (ppm): 164.9, 159.8, 158.9, 158.9, 155.5, 153.2, 152.2, 142.1, 142.1, 138.1, 134.1, 133.4, 133.0, 133.0, 125.0, 118.0, 109.2, 109.1, 104.1, 100.2, 93.4, 92.0, 91.9, 77.8, 74.0, 74.0, 70.0, 70.0, 69.9, 68.5, 56.0, 55.4, 55.3, 26.0.

[0064] 实施例 8: (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 10)

[0065] 以 3-氟苯甲酸为原料, 制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同, (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满的产率为 70%; mp 60-62°C.

[0066] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ 7.96-7.93(m, $J = 5.52, 8.82\text{Hz}$, 2H), 7.03-7.00(t, $J = 8.82, 8.22\text{Hz}$, 2H), 6.69(s, 2H), 6.25(d, $J = 2.16\text{Hz}$, 1H), 6.11(d, $J = 1.62\text{Hz}$, 1H), 5.67(s, 1H), 5.06(s, 1H), 3.78-3.71(m, 15H), 3.04(d, $J = 2.76\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ (ppm): 166.6, 164.9, 164.5, 159.7, 158.9, 155.5, 153.2, 137.9, 133.3, 132.2, 126.3, 115.5, 115.4, 100.1, 93.5, 92.0, 77.8, 68.7, 60.7, 55.9, 55.4, 26.1.

[0067] 实施例 9: (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(4-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 11)

[0068] 4-氟苯甲酸为原料, 制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同, (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(4-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满的产率为 72%; mp 55-57°C.

[0069] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ 7.74-7.73(d, $J = 7.68\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.61(dd, $J = 1.62, 9.36\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.22-7.19(td, $J = 2.22, 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.70(s, 2H), 6.26(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.12(d, $J = 2.16\text{Hz}$, 1H), 5.66-5.65(t, $J = 2.22, 3.30\text{Hz}$, 1H), 5.07(s, 1H), 3.81-3.74(m, 15H), 3.07(d, $J = 3.30\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ (ppm): 163.3, 161.6, 159.8, 158.9, 155.5, 153.2, 138.0, 133.3, 132.3, 132.2, 132.2, 130.0, 129.9, 125.5, 120.2, 120.0, 116.6, 116.5, 103.8, 100.0, 93.6, 92.1, 77.8, 69.1, 60.8, 56.0, 55.4, 55.4, 26.0.

[0070] 实施例 10: (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-二甲氨基-4-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 12)

[0071] 以 3-二甲氨基-4-氟苯甲酸为原料, 制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同, (2R, 3R)-2-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-3-(3-二甲氨基-4-氟苯甲酰氧基)-5, 7-二甲氧基色满的产率为 73%; mp 56-58°C.

[0072] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ 7.47-7.45(m, 2H), 6.96-6.92(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.24(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.11(d, $J = 2.16\text{Hz}$, 1H), 5.65-5.64(t, $J = 3.30, 2.76\text{Hz}$, 1H), 5.06(s, 1H), 3.79-3.71(m, 15H), 3.03(d, $J = 3.3\text{Hz}$, 2H), 2.80(s, 6H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ (ppm): 165.1, 159.8, 159.0, 158.8, 155.6, 153.2, 140.9, 140.8, 137.9, 133.5,

126.4, 122.9, 122.8, 119.9, 116.1, 115.9, 103.9, 100.2, 93.4, 92.0, 78.0, 68.6, 60.9, 56.0, 55.5, 42.6, 42.6, 26.1。

[0073] 实施例 11 : (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-N-乙酰氨基-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 13)

[0074] 以 3-N-乙酰基-4-氟苯甲酸为原料, 制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同, (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-N-乙酰氨基-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为 78% ;mp 94-96°C。

[0075] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ 8.84-8.82(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.67(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.06-7.03(t, $J = 8.82, 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.72(s, 2H), 6.27(d, $J = 2.16\text{Hz}$, 1H), 6.11(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 5.64(s, 1H), 5.07(s, 1H), 3.80-3.75(m, 15H), 3.05(t, $J = 3.3\text{Hz}$, 2H), 2.19(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ (ppm) : 168.6, 164.5, 159.7, 158.9, 156.5, 155.5, 153.1, 137.7, 133.4, 126.6, 126.4, 124.4, 114.9, 114.8, 103.9, 100.1, 93.6, 92.0, 77.7, 69.0, 60.7, 56.0, 55.3, 25.9, 24.0。

[0076] 实施例 12 : (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 14)

[0077] 以 3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酸为原料, 制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同, (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为 76% ;mp 111-113°C。

[0078] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ 8.96-8.95(dd, $J = 1.68, 7.68\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J = 2.76\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.47(d, $J = 1.62\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.37(dd, $J = 1.68, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.08(dd, $J = 8.22, 9.90\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.90(d, $J = 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.74(s, 2H), 6.27(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.11(d, $J = 2.58\text{Hz}$, 1H), 5.66-5.65(t, $J = 2.88, 3.18\text{Hz}$, 1H), 5.08(s, 1H), 3.95-3.73(m, 24H), 3.06(d, $J = 3.30\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ (ppm) : 165.2, 164.5, 159.7, 158.9, 155.6, 153.5, 153.2, 141.8, 137.7, 133.4, 129.6, 127.0, 126.8, 126.7, 124.2, 115.1, 115.0, 104.6, 103.8, 100.0, 93.6, 92.1, 77.3, 77.1, 76.9, 69.1, 60.9, 56.5, 56.1, 26.1。

[0079] 实施例 13 : (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 15)

[0080] 以 3-(3,4-二甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酸为原料, 制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同, (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯甲酰胺基)-4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为 71% ;mp 77-79°C。

[0081] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ 8.91-8.90(d, $J = 6.00\text{Hz}$, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75-7.73(m, 1H), 7.14-7.11(t, $J = 9.90, 8.82\text{Hz}$, 1H), 7.09(s, 2H), 6.76(s, 2H), 6.29(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.68(s, 1H), 5.10(s, 1H), 3.91-3.75(m, 24H), 3.05(s, 2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ (ppm) : 164.9, 164.6, 159.7, 158.9, 155.6, 154.9, 153.2, 152.5, 149.4, 137.7, 133.4, 127.0, 126.7, 126.5, 124.0, 119.7, 115.0, 114.8, 110.8, 110.5, 103.8, 100.2, 93.6, 92.1, 77.9, 69.1, 60.9, 56.2, 56.1, 26.1。

[0082] 实施例 14 : (2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满 (合成路线结构图中所示化合物 16)

[0083] 以 4-甲氧基肉桂酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为 78%;mp 79-81°C。

[0084] ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz) δ 7.55-7.52(d, $J = 15.96\text{Hz}$,1H),7.39-7.37(d, $J = 8.82\text{Hz}$,2H),6.86-6.84(d, $J = 8.22\text{Hz}$,2H),6.73(s,2H),6.25-6.22(d, $J = 15.96\text{Hz}$,1H),6.24(s,1H),6.12(s,1H),5.61(s,1H),5.03(s,1H),3.82-3.78(m,18H),2.99(m,2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 ,150MHz) δ (ppm):166.5,161.6,159.7,159.0,155.5,153.2,145.1,137.9,133.4,129.8,127.0,115.3,114.4,104.0,100.4,93.5,92.1,77.9,67.6,60.9,56.2,55.5,55.4,26.2。

[0085] 实施例 15:(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中所示化合物 17)

[0086] 以 3,4-二甲氧基肉桂酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为 65%;mp 103-105°C。

[0087] ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz) δ 7.52(d, $J = 15.6\text{Hz}$,1H),7.26(s,1H),7.02(dd, $J = 1.8\text{Hz}$,8.4Hz,1H),6.96(d, $J = 1.8\text{Hz}$,1H),6.73(s,2H),6.25-6.24(m,2H),5.76(d, $J = 12.6\text{Hz}$,1H),5.64-5.62(m,1H),5.04-5.02(m,1H),3.89-3.80(m,21H),3.01-2.99(m,2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 ,150MHz) δ 166.3,159.6,158.9,155.3,153.1,151.2,149.1,145.2,137.8,133.2,127.1,122.7,115.4,110.9,109.3,103.8,100.3,93.3,92.0,77.8,67.4,60.8,56.1,55.9,55.8,55.4,55.3,26.1。

[0088] 实施例 16:(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中所示化合物 18)

[0089] 以 3,4,5-三甲氧基肉桂酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基肉桂酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为 65%;mp 98-100°C。

[0090] ^1H NMR(CDCl_3 ,600MHz) δ 7.50-7.46(d, $J = 15.96\text{Hz}$,1H),6.72(s,2H),6.66(s,2H),6.29-6.26(dd, $J = 1.08,15.96\text{Hz}$,1H),6.25(s,1H),6.13(s,1H),5.66(s,1H),5.05(s,1H),3.85-3.79(m,24H),3.00(m,2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 ,150MHz) δ (ppm):166.2,159.8,159.1,155.4,153.5,153.3,145.4,140.3,137.8,133.3,129.8,117.1,105.3,104.0,100.4,93.5,92.1,77.8,67.6,61.0,60.9,56.2,55.5,55.5,26.2。

[0091] 实施例 17:(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氧基)-5,7-二甲氧基色满(合成路线结构图中所示化合物 19)

[0092] 以 3,4-二甲氧基苯乙酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物 5 相同,(2R,3R)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰氧基)-5,7-二甲氧基色满的产率为 72%。

[0093] ^1H NMR(CDCl_3 ,500MHz) δ (ppm):6.80-6.79(m,1H),6.69-6.68(m,1H),6.67-6.66(m,1H),6.43(s,2H),6.21(s,1H),6.04(s,1H),5.57-5.55(m,1H),5.09-5.08(m,1H),3.85-3.64(m,21H),3.35(s,2H),3.08-3.05(m,2H). ^{13}C NMR(CDCl_3 ,125MHz) δ (ppm):171.3,159.4,156.7,152.9,150.1,149.2,134.9,127.5,122.7,113.6,112.4,102.5,

100.7, 78.2, 69.9, 61.3, 59.3, 56.9, 56.8, 42.2, 26.0。

[0094] 实施例 18、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 20)

[0095] 取 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(200mg, 0.56mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸(178mg, 0.84mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl, 161mg, 0.84mmol)、对二甲氨基吡啶(DMAP, 102mg, 0.84mmol)溶于 20mL 无水二氯甲烷中, 室温搅拌过夜。反应液经 10% 碳酸钠水溶液和饱和食盐水洗, 再经无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂, 硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:2)得白色固体 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(264mg, 收率 85.4%)。mp 108-110°C。

[0096] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600\text{MHz}) \delta$: 7.52(dd, $J = 2.22, 8.82\text{Hz}$, 1H), 7.45(s, 1H), 7.41(d, $J = 1.68\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.35(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 3.92, 3.90, 3.89, 3.88, 3.79(5s, 21H, $7 \times \text{OCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 150\text{MHz}) \delta$: 170.6, 164.4, 163.9, 161.3, 159.2, 153.3, 153.0, 151.3, 148.8, 142.9, 134.0, 123.9, 122.4, 121.7, 110.9, 110.7, 108.8, 107.8, 96.1, 92.7, 61.0, 56.3, 56.0, 55.9。

[0097] 实施例 19、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 21)

[0098] 取 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(200mg, 0.54mmol)、3,4,5-三甲氧基苯甲醇甲磺酸酯(232mg, 0.81mmol)、碳酸钾(149mg, 1.1mmol)置于 10mL 二甲基甲酰胺中, 室温搅拌 12 小时。反应毕, 反应液倾入冰水中, 过滤。所得固体硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:2)得白色固体 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(252mg, 收率 86.7%)。mp 90-92°C。

[0099] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600\text{MHz}) \delta$: 7.64(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 7.58(dd, $J = 2.16, 8.76\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 2H), 6.46(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.31(d, $J = 2.16\text{Hz}$, 1H), 4.99(s, 2H), 3.94, 3.90, 3.86, 3.77, 3.75, 3.71(6s, 21H, $7 \times \text{OCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 150\text{MHz}) \delta$: 174.1, 163.9, 158.9, 153.3, 153.0, 150.7, 148.4, 139.5, 137.7, 132.7, 123.5, 121.8, 111.9, 110.5, 109.4, 106.1, 106.0, 95.8, 92.5, 74.2, 60.8, 56.5, 56.0, 55.8。

[0100] 实施例 20、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 22)

[0101] 取 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(200mg, 0.56mmol)、2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙酮(217mg, 0.84mmol)、碳酸钾(154.6mg, 1.12mmol)置于 10mL 二甲基甲酰胺中, 室温搅拌过夜。反应毕, 反应液倾入冰水中, 过滤。所得固体硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:2)得白色固体 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(231mg, 76.8% yield)。mp 222-224°C。

[0102] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600\text{MHz}) \delta$: 7.88(s, 1H), 7.74(dd, $J = 8.22, 20.34\text{Hz}$, 2H), 7.54(s, 1H), 6.92(d, $J = 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 6.50(s, 1H), 6.33(s, 1H), 5.44(s, 2H), 3.94, 3.91, 3.89(3s, 18H, $6 \times \text{OCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 150\text{MHz}) \delta$: 193.1, 173.9, 164.0,

160.9, 158.8, 153.6, 152.7, 151.0, 149.1, 148.6, 139.5, 127.9, 123.3, 123.0, 121.7, 111.8, 110.6, 110.2, 110.1, 109.2, 95.9, 92.5, 73.9, 56.5, 56.2, 56.1, 55.9, 55.9。

[0103] 实施例 21、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 23)

[0104] 取 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(1.00g, 2.80mmol)、2-溴乙醇(600mg, 4.20mmol)、无水碳酸钾(773mg, 5.60mmol)和碘化钾(100mg, 0.60mmol)置于 20mL 二甲基甲酰胺中, 60℃ 搅拌过夜。反应液中加入 100mL 水, 用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂, 硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 得白色固体, 得白色固体 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(974mg, 产率 86.5%)。mp 120-122℃。

[0105] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600\text{MHz}) \delta$: 7.71-7.69(m, 2H), 6.98(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H, H), 6.52(d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.37(d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.65(br s, 1H, -OH), 3.98(t, $J = 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.97, 3.96, 3.95, 3.91(4s, 12H, $4 \times \text{OCH}_3$), 3.79(t, $J = 3.8\text{Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 150\text{MHz}) \delta$: 174.9, 164.3, 161.0, 158.9, 153.7, 151.1, 148.9, 139.8, 129.9, 121.8, 111.1, 110.9, 109.0, 96.1, 92.5, 75.0, 61.7, 56.5, 55.9

[0106] 实施例 22、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4,5-三甲氧基肉桂酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 24)

[0107] 取 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(200mg, 0.48mmol), 3,4,5-三甲氧基肉桂酸(229mg, 0.96mmol)、1-乙基-(3-二甲胺基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl, 184mg, 0.96mmol)、对二甲胺基吡啶(DMAP, 117mg, 0.96mmol)溶于 20mL 无水二氯甲烷中, 室温搅拌过夜。反应液经 10% 碳酸钠水溶液和饱和食盐水洗, 再经无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂, 硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2) 得白色固体 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4,5-三甲氧基肉桂酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(261mg, 收率 87.5%)。mp 152-154℃。

[0108] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600\text{MHz}) \delta$: 7.72(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 7.66(dd, $J = 2.22, 8.82\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J = 16.96$, 1H), 6.83(d, $J = 8.76\text{Hz}$, 1H), 6.71(s, 2H), 6.49(d, $J = 2.16\text{Hz}$, 1H), 6.33(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.16(d, $J = 15.96$, 1H), 4.42(s, 4H), 3.95, 3.92, 3.90, 3.88, 3.87, 3.71(6s, 21H, $7 \times \text{OCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 150\text{MHz}) \delta$: 173.9, 166.7, 164.0, 161.0, 158.9, 153.4, 153.1, 150.9, 148.4, 144.8, 140.1, 139.5, 129.9, 123.2, 121.9, 116.9, 112.0, 110.6, 109.3, 105.3, 95.9, 92.5, 70.10, 63.68, 61.0, 56.4, 56.2, 56.1。

[0109] 实施例 23、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 25)

[0110] 以 3,4,5-三甲氧基苯甲酸为原料, 制备方法与合成路线结构图中化合物 24 相同, 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮的产率为 85.0%; mp 80-82℃。

[0111] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 600\text{MHz}) \delta$: 7.63(d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H), 7.53(s, 1H), 7.17(s, 2H), 6.61(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 6.43(s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.51(s, 2H), 4.43(s, 2H), 3.89, 3.85, 3.84, 3.82, 3.81, 3.74(6s, 21H, $7 \times \text{OCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 150\text{MHz}) \delta$: 173.8, 165.9, 164.0, 160.9, 158.7, 152.8, 152.8, 150.8, 148.4, 142.1, 139.7, 125.0, 123.0, 122.0, 111.1,

110.5, 109.3, 106.9, 95.8, 92.4, 69.9, 64.3, 60.9, 56.4, 56.2, 55.9, 55.8, 55.7。

[0112] 实施例 24、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 26)

[0113] 以 3,4-二甲氧基苯甲酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物 24 相同,2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(3,4-二甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮的产率为 84.2%;mp 181-183°C。

[0114] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ : 7.67(dd, $J = 1.62, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, 2.16Hz, 1H), 7.45-7.43(m, 2H), 6.78(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J = 8.76\text{Hz}$, 1H), 6.47(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.33(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.47(AB, $J = 14.88, 5.52\text{Hz}$, 4H), 3.95, 3.92, 3.89, 3.87, 3.85, 3.78(6s, 18H, $6 \times \text{OCH}_3$); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ : 173.9, 166.1, 164.0, 161.0, 158.8, 152.9, 150.7, 148.5, 139.7, 123.7, 123.2, 122.5, 122.1, 112.0, 111.3, 110.5, 110.1, 95.8, 92.5, 70.0, 64.0, 56.4, 56.1, 56.0, 55.8, 55.7。

[0115] 实施例 25、2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮(合成路线结构图中所示化合物 27)

[0116] 以 4-甲氧基苯甲酸为原料,制备方法与合成路线结构图中化合物 24 相同,2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲氧基苯甲酰氧基)乙氧基)-5,7-二甲氧基-4-氢-色烯-4-酮的产率为 83.4%;mp 107-109°C。

[0117] ^1H NMR(CDCl_3 , 600MHz) δ : 7.76(d, $J = 8.76$, 2H), 7.68(dd, $J = 1.62, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 1.62\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 2H), 6.67(d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H), 6.47(d, $J = 2.22\text{Hz}$, 1H), 6.33(d, $J = 2.16\text{Hz}$, 1H), 4.48(s, 4H), 3.95, 3.88, 3.85, 3.83, 3.78(5s, 15H, $5 \times \text{OCH}_3$); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 150MHz) δ : 174.0, 166.1, 164.0, 163.3, 161.0, 158.8, 150.7, 148.5, 139.6, 131.6, 123.2, 122.3, 122.2, 113.4, 111.3, 110.5, 109.4, 95.8, 92.5, 70.1, 63.8, 56.4, 56.0, 55.8, 55.7, 55.4。

[0118] 实施例 26、色满和色烯衍生物抗肿瘤耐药细胞实验

[0119] 本实施例试验方法与文献报道的方法相同(Zhang Pu Yong J Med Chem. 2010, 53: 5108-5120)。1 μM 本发明的通式 I 和通式 II 所述的色满和色烯衍生物分别与 1nM、5nM、10nM、50nM、100nM 或 183.2nM 的紫杉醇(Paclitaxel)作用于 P-gp 高表达乳腺癌耐药细胞株 MDA435LCC6, 分别测得对 MDA435LCC6 乳腺癌耐药细胞株抑制率, 计算紫杉醇的半数抑制浓度(IC_{50}), 并计算色满和色烯衍生物逆转倍数(RF); 同时 1 μM 本发明的通式 I 和通式 II 所述的色满和色烯衍生物分别与 1nM、5nM、10nM、50nM、100nM 或 486.9nM 的拓扑替康(topotecan)作用于 BCRP 高表达人胚胎肾细胞耐药细胞株 HEK293/R2, 分别测得对 HEK293/R2 细胞株抑制率, 计算拓扑替康的半数抑制浓度(IC_{50}), 并计算色满和色烯衍生物逆转倍数(RF); 同时 1 μM 本发明的通式 I 和通式 II 所述的色满和色烯衍生物分别与 1nM、5nM、10nM、50nM、100nM 或 320nM 的拓扑替康(topotecan)作用于 BCRP 高表达对米托蒽醌耐药的乳腺癌耐药细胞株 MCF7-MX100, 分别测得对 MCF7-MX 100 细胞株抑制率, 计算拓扑替康的半数抑制浓度(IC_{50}), 并计算色满和色烯衍生物逆转倍数(RF)。

[0120] 抗肿瘤耐药细胞实验结果如表 1。

[0121] 逆转倍数(RF)公式 = 无联合使用的化合物时抗肿瘤药物半数抑制浓度 / 有联合使用的化合物时抗肿瘤药物半数抑制浓度。

[0122] 表 1、1 μM 色满和色烯衍生物抗肿瘤多药耐药活性

[0123]

化合物 (1 μM)	Pgp 过表达 LCC6MDR 细胞		BCRP 过表达 HEK293/R2 细胞		BCRP 过表达 MCF7-MX100 细胞	
	Paclitaxel IC ₅₀ (nM)	RF	topotecan IC ₅₀ (nM)	RF	topotecan IC ₅₀ (μM)	RF
无	158.7	1.0	486.9	1.0	37.6	1.0
化合物 3	21.0	7.6	ND	ND	ND	ND
化合物 4	155.2	1.0	ND	ND	ND	ND
化合物 5	45.2	3.5	ND	ND	ND	ND

[0124]

化合物 6	147.7	1.1	ND	ND	ND	ND
化合物 7	19.5	8.1	ND	ND	ND	ND
化合物 8	112.9	1.4	ND	ND	ND	ND
化合物 9	12.0	13.3	ND	ND	ND	ND
化合物 10	97.1	1.6	ND	ND	ND	ND
化合物 11	53.3	3.0	ND	ND	ND	ND
化合物 12	36.0	4.4	ND	ND	ND	ND
化合物 13	14.8	10.7	ND	ND	ND	ND
化合物 14	3.3	47.7	ND	ND	ND	ND
化合物 15	3.0	53.8	ND	ND	ND	ND
化合物 16	21.9	7.3	ND	ND	ND	ND
化合物 17	8.7	18.3	ND	ND	ND	ND
化合物 18	3.7	43.5	ND	ND	ND	ND
化合物 19	143.6	1.1	ND	ND	ND	ND
化合物 20	67.7	2.1	84.5	5.8	3.9	9.6
化合物 21	15.1	9.6	43.0	11.3	7.9	4.7
化合物 22	115.1	1.3	349.4	1.4	27.7	1.4
化合物 24	24.2	6.0	34.7	14.0	4.1	9.1
化合物 25	46.0	3.2	102.7	4.7	18.9	2.0
化合物 26	22.8	6.4	105.5	4.6	5.6	6.7
化合物 27	12.9	11.3	40.2	12.1	5.2	7.3.
维拉帕米	38.0	4.2	ND	ND	ND	ND
Ko143	ND	ND	24.0	20.3	0.50	75.2

[0125] 表 1 结果表明本发明的色满和色烯衍生物中化合物 3、7、9、12、13、14、15、16、17、18、21、24、26 和 27 与 Paclitaxel 共同作用于 P-gp 高表达 MDA435LCC6 乳腺癌耐药细胞株时, 逆转耐药倍数均等于或大于维拉帕米, 是强效的多药耐药逆转剂。而化合物 4、5、6、8、10、11、19、20、22 和 25 的逆转耐药倍数均小于维拉帕米, 为低效的多药耐药逆转剂; 本发明的色满和色烯衍生物中化合物 21、24 和 27 与 topotecan 共同作用于 B CRP 过表达 HEK293/R2 耐药细胞株时, 逆转耐药倍数均大于 10 倍, 是强效的多药耐药逆转剂, 而其它化合物为表现较强的抗多药耐药活性; 本发明的色满和色烯衍生物中化合物 20、24 和 27 与 topotecan 共同作用于 BCRP 过表达 HEK293/R2 耐药细胞株时, 逆转耐药倍数均大于 7 倍, 是强效的多药耐药逆转剂, 而其它化合物为表现较强的抗多药耐药活性。

[0126] 实施例 27、色满和色烯衍生物毒性测试

[0127] 用 MTS proliferation assay 方法分别检测新合成的化合物在 1 μ M、5 μ M、10 μ M、

50 μM 和 100 μM 时对肿瘤细胞 MDA435LCC6、耐药肿瘤细胞 MDA435LCC6MDR 和小鼠成纤维细胞 L929 等的抑制率, 计算半数抑制浓度。毒性测试结果如表 2。

[0128] 表 2、色满和色烯衍生物对 LCC6 乳腺癌细胞、LCC6MDR 乳腺癌细胞耐药细胞以及 L929 小鼠成纤维细胞半数抑制浓度 (IC_{50} , μM)

	化合物	化合物对细胞的半数抑制浓度 (IC_{50})			
		LCC6 (μM)	LCC6MDR (μM)	L929 (μM)	
[0129]	化合物 3	≥ 100	> 100	> 100	
	化合物 4	≥ 100	> 75.1	> 100	
	化合物 5	> 100	> 100	> 100	
	化合物 6	≥ 100	> 84	> 100	
	化合物 7	> 100	> 100	> 100	
	化合物 8	> 100	> 100	> 100	
	化合物 9	> 100	> 100	> 100	
	化合物 10	> 100	> 100	> 100	
	化合物 11	> 100	> 100	> 100	
	化合物 12	> 100	> 100	> 100	
	化合物 13	> 100	> 100	> 100	
	化合物 14	> 100	> 100	> 100	
	化合物 15	> 100	> 100	> 100	
	化合物 16	> 100	> 100	> 100	
	化合物 17	> 100	> 100	> 100	
	化合物 18	> 100	> 100	> 100	
	[0130]	化合物 20	> 100	> 94.9	> 100
		化合物 21	> 79	87.4	74.1
化合物 22		14.5	46.6	17.6	
化合物 24		> 100	> 100	> 100	
化合物 25		> 100	> 100	> 100	
化合物 26		> 100	> 100	> 100	
化合物 27		> 100	> 100	> 100	

[0131] 表 2 结果表明本发明的色满和色烯衍生物除化合物 22 外对肿瘤细胞 MDA435LCC6、耐药肿瘤细胞 MDA435LCC6MDR 和小鼠成纤维细胞 L929 的半数抑制浓度均大于 75 μM , 证明本发明的色满和色烯衍生物为安全的多药耐药逆转剂。

[0132] 本发明的色满和色烯衍生物可作为口服用药或非肠道用药。作为口服用药可以是片剂、胶囊剂或包衣剂,非经肠道用药剂型有注射剂和栓剂等。这些制剂均可按照本领域的技术人员所熟知的方法制备。为制造片剂、胶囊剂、包衣剂所用的辅料是常规用的助剂,例如淀粉、明胶、阿拉伯胶、硅石或聚乙二醇;液体剂型所用的溶剂例如水、乙醇、丙二醇、植物油类如玉米油、花生油或橄榄油等。含有本发明化合物的制剂中还可有其他助剂,例如表面活性剂、润滑剂、崩解剂、防腐剂,矫味剂或色素等。

[0133] 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其进行限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的普通技术人员来说,依然可以对前述实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换;而这些修改或替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明所要求保护的技术方案的精神和范围。