

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94116204.4

[51]Int.Cl⁶

C07C 15 / 52

[43]公开日 1995年8月2日

[22]申请日 94.9.8

[30]优先权

[32]93.9.8 [33]JP[31]223573 / 93

[32]93.12.21[33]JP[31]322832 / 93

[71]申请人 味之素株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 大角幸治 辻尚志

森永芳弘 大石和夫

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希 田舍人

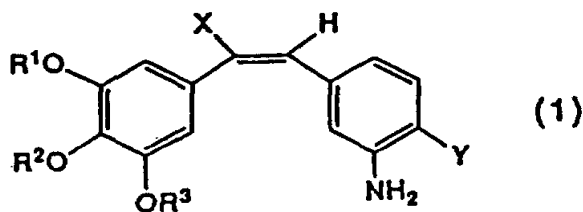
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 芪衍生物及含它们的制癌剂

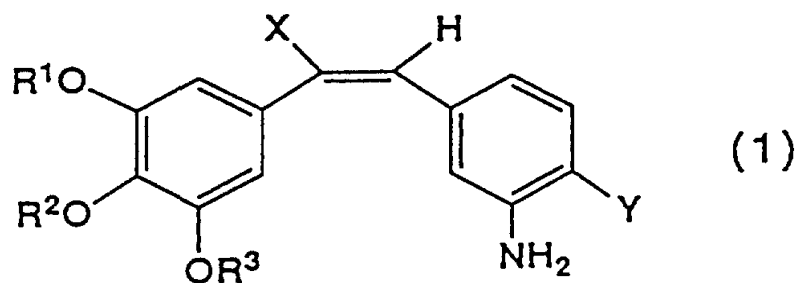
[57]摘要

通式(1)的芪衍生物和含它们的制癌剂, 这些化合物低毒, 可用作具有强治疗效果的制癌剂。通过(1)结构如下, 其中R¹、R²和R³各自代表具有1至3个碳原子的烷氧基; X代表氢原子或氨基; Y代表具有1至3个碳原子的烷氧基, 具有1至6个碳原子的烷基或卤原子。



(BJ)第 1456 号

1. 通式(1)的茛衍生物:



其中R¹、R²和R³各自代表具有1至3个碳原子的烷氧基；X代表氢原子或氟基；Y代表具有1至3个碳原子的烷氧基，具有1至6个碳原子的烷基或卤原子。

2. 含有如权利要求1所述的茛衍生物或其药学上可接受的盐的制癌剂。

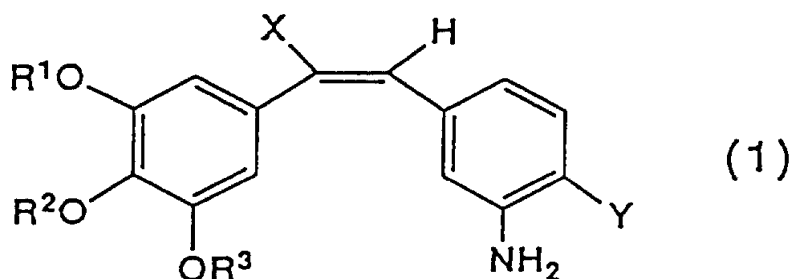
芪衍生物及含它们的制癌剂

本发明涉及新的顺式-芪衍生物和含它们作活性成分的制癌剂(carcinostatics)。

具有顺式-芪作为其基本骨架的combretastatins 已知具有强细胞毒性。然而由于它们几乎不溶于水中，因此实践中尚未将其用作药物。因此，已进行了开发它们的衍生物的许多研究(Molecular Pharmacology 34, 200-206(1988); J. Med. Chem., 34, 2579-2588(1991); WO 92/16486; J. Med. Chem., 35, 2293-2306(1992); WO 93/23357; J. Med. Chem., 36, 2817-2821(1993); Bioorg. Med. Chem. Let., 4, 699-704(1994))，但仍未找到在体内有效的化合物。

本发明的目的是要发现可被容易地合成、低毒性并具有强药理作用的combretastatin衍生物并提供含它们的制癌剂。

我们(本发明人)合成了各种芪衍生物并从其中仔细筛选制癌化合物，结果发现下面的通式(1)化合物在体内具有显著的制癌作用。基于这些发现，我们完成了本发明。在顺式-芪的苯环的3位有氨基的这些化合物是新的combretastatin衍生物。



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自代表具有1至3个碳原子的烷氧基；X代表氢原子或氟基；Y代表具有1至3个碳原子的烷氧基，具有1至6个碳原子的烷基或卤原子。

在式(1)中，术语“具有1至3个碳原子的烷氧基”指甲氧基、乙氧基和丙氧基；术语“具有1至6个碳原子的烷基”指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等、术语“卤原子”指氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

这样的化合物包括例如下列化合物：

(Z)-1-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯，

(Z)-1-(3-氨基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯，

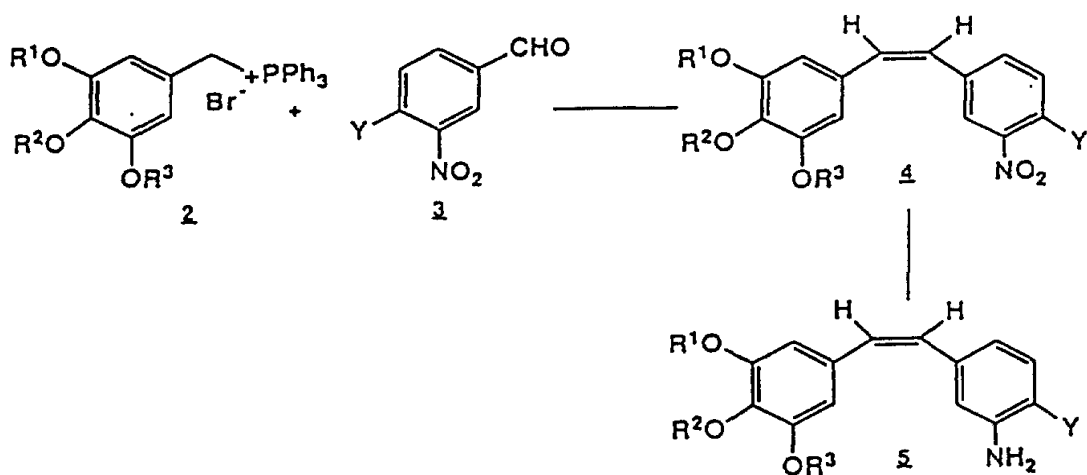
(Z)-1-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯，

(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 丙-2-烯腈，

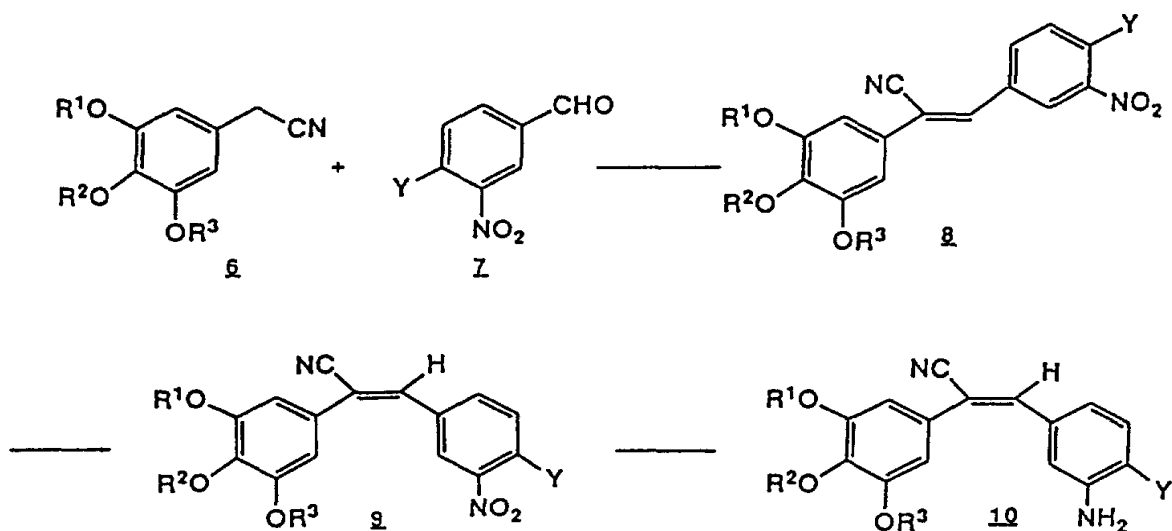
(E)-3-(3-氨基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 丙-2-烯腈，

(E)-3-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 丙-2-烯腈。

本发明的式(1)化合物可以例如按照下面所述的反应途径来制备。



在这些分子式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 Y 的定义同上。



在这些分子式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 Y 的定义同上。

确切地说，属于本发明化合物的式(5)化合物可以例如采用下述方法获得：使式(2)溴化三苯膦衍生物和式(3)醛于室温在醇或苯等中在乙醇钠存在下反应2至4小时，然后对反应产物进行色谱等以获得预期的顺式-化合物。该顺式-化合物可以用锌-乙酸等还原以获得式(5)化合物。

属于本发明化合物的式(10)化合物可以例如采用下述方法来获

得：使苯基乙腈衍生物(6)和醛衍生物(7)在二氯甲烷等中在氢氧化钠存在下反应2至4小时，然后用还原剂如锌-乙酸还原经旋光异构化获得的顺式-化合物(9)。

按照上述方法制得的本发明芪衍生物可以容易地用常规分离和纯化手段例如用溶剂提取、色谱法、结晶法等从反应混合物中分离和纯化。

若将上述的芪衍生物用作制癌剂，则将它们经口服或非胃肠道途径(例如肌肉注射、皮下注射或静脉注射或以栓剂的形式等)给病人使用。它们的剂量根据病人的症状来变动，一般来讲，可以是1至9000mg/成人/天，并将该量分成各为1至3000mg的部分以给病人每天服用几次。

若将本发明的芪衍生物配制成口服制剂，则将赋形剂和可任选的其它添加剂如粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂等加至所述本发明芪衍生物中，并用常规方法将得到的混合物制成片剂、包衣片剂、颗粒剂、胶囊剂等。可用作赋形剂的实例有乳糖、玉米淀粉、白糖、葡萄糖、山梨醇、结晶纤维素等。可用作粘合剂的实例有聚乙烯醇、聚乙烯基醚、乙基纤维素、甲基纤维素、阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、聚乙烯吡咯烷酮等。可用作崩解剂的实例是淀粉、琼脂、明胶粉、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、葡聚糖、果胶等。可用作润滑剂的实例有硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇、硅石、硬化植物油等。可用作着色剂的实例有已被认为可用于药品中的那些着色剂。可用作矫味剂的实例有可可粉、薄荷醇、芳香酸、薄荷油、冰片、桂皮粉等。当然可任选地将这些片剂和颗粒剂例如用糖衣、明胶衣等包衣。

若将本发明的芪衍生物制成注射剂，则可任选地将pH调节剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂等加至所述本发明芪衍生物中，用常规方法制

成皮下、肌肉或静脉注射剂。

可任选地使本发明茛菪衍生物与无机酸和有机酸形成其药学上可接受的酸加成盐，所述无机酸是例如盐酸、硫酸、磷酸等，所述有机酸是例如草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、谷氨酸等。

本发明将用下列实施例来详细解释，但这些实施例对本发明的范围没有限制。

实施例1

(Z)-1-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯的制备

步骤1: (Z)-1-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯的制备

将1.54g 3-硝基-4-甲氧基苯甲醛和4.45g 溴化3,4,5-三甲氧基苄基三苯膦溶于40ml 苯中，向其中加入已分散有408mg 氢氧化钠的苯溶液，并于室温反应15小时。将反应混合物用乙酸中和，向其中加入饱和盐水溶液，并将得到的液体用二氯甲烷提取。将提取液用无水硫酸钠干燥，浓缩，然后用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=1:2)，获得1.27g 预期化合物。产物的收率为43%。

$^1\text{-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.79(1H, d, J=2.1), 7.42(1H, dd, J=2.1, 8.7), 6.93(1H, d, J=8.7), 6.58(1H, d, J=12.9), 6.47(2H, s), 6.44(1H, d, J=12.9), 3.93(3H, s), 3.85(3H, s), 3.71(6H, s); 质谱 (m/z): 345(M⁺)。

步骤2: (Z)-1-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯的制备

将700mg(Z)-1-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯溶于35ml 乙酸中, 向其中加入7g 锌并搅拌1小时。将反应液过滤, 浓缩, 并用硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷: 己烷=2:1), 得到314mg 预期化合物。其收率为49.3%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.69(1H, s), 6.67(2H, s), 6.55(2H, s), 6.45(1H, d, J=12.0), 6.36(1H, d, J=12.0), 3.84(3H, s), 3.82(3H, s), 3.69(6H, s); 质谱 (m/z): 315(M⁺)。

实施例2

(Z)-1-(3-氨基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯的制备

步骤1: (Z)-1-(3-硝基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯的制备

将1.0g 3-硝基-4-氯苯甲醛和2.8g 溴化3,4,5-三甲氧基苄基三苯膦溶于50ml 苯中, 向其中加入已分散有260mg 氢氧化钠的苯溶液, 并于室温反应15小时。将反应液用乙酸中和, 向其中加入饱和盐水溶液, 并将得到的液体用二氯甲烷提取。将提取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 然后用硅胶柱色谱纯化(乙醚: 己烷=1:2), 获得0.95g 预期化合物。产物的收率为50.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.79(1H, s), 7.39(2H, s), 6.70(1H, d, $J=12.0$), 6.47(1H, d, $J=12.0$), 6.44(2H, s), 3.86(3H, s), 3.72(6H, s); 质谱 (m/z): 349(M^+)。

步骤2: (Z)-1-(3-氨基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯的制备

将85mg (Z)-1-(3-硝基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯溶于4ml 乙酸和4ml 二氯甲烷中, 向其中加入400mg 锌并搅拌1小时。将反应液过滤, 浓缩, 并用硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷: 己烷=2:1), 得到52mg 预期化合物。其收率为66.8%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.12(1H, d, $J=7.8$), 6.71(1H, d, $J=1.8$), 6.62(1H, d, $J=1.8$, 7.8), 6.49(2H, s), 6.45(2H, s), 3.84(3H, s), 3.69(6H, s); 质谱 (m/z): 319(M^+)。

实施例3

(Z)-1-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯的制备

步骤1: (Z)-1-(3-硝基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 乙烯的制备

将1.0g 3-硝基-4-甲基苯甲醛和3.3g 溴化3,4,5-三甲氧基苄基三苯膦溶于50ml 苯中, 向其中加入已分散有302mg 氢氧化钠的苯溶液, 并于室温反应15小时。将反应液用乙酸中和, 向其中加入饱和盐

水溶液，并将得到的液体用二氯甲烷提取。将提取液用无水硫酸钠干燥，浓缩，然后用硅胶柱色谱纯化(乙醚:己烷=1:2)，获得0.99g预期化合物。产物的收率为47.8%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.89(1H, d, $J=1.8$), 7.40(1H, dd, $J=1.8, 7.8$), 7.19(1H, d, $J=7.8$), 6.63(1H, d, $J=12.3$), 6.50(1H, d, $J=12.3$), 6.46(2H, s), 3.85(3H, s), 3.69(6H, s), 2.55(3H, s); 质谱 (m/z): 329(M^+)。

步骤2: (Z)-1-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯的制备

将65mg(Z)-1-(3-硝基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙烯溶于4ml乙酸和4ml二氯甲烷中，向其中加入300g锌并搅拌1小时。将反应液过滤，浓缩，并用硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷:己烷=2:1)，得到29mg预期化合物。其收率为46.5%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.93(1H, d, $J=7.5$), 6.65(1H, dd, $J=1.8, 7.5$), 6.63(1H, d, $J=1.8$), 6.53(2H, s), 6.49(1H, d, $J=12.3$), 6.40(1H, d, $J=12.3$), 3.83(3H, s), 3.68(6H, s), 2.13(3H, s); 质谱 (m/z): 299(M^+)。

实施例4

(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙-2-烯腈的制备

步骤1: (Z)-3-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙-2-烯腈的制备

将3.0g 3-硝基-4-甲氧基苯甲醛、3.4g 3,4,5-三甲氧基苯基乙腈、800mg 氢氧化钠和100mg 氯化三辛基甲基铵溶于15ml 水和15ml 二氯甲烷中,并于室温反应4小时。将冰水加至反应液中,然后用二氯甲烷提取三次。将提取液用无水硫酸钠干燥并浓缩。将浓缩液用结晶法(乙酸乙酯)纯化,得到4.4g 预期化合物。其收率为72%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:8.30(1H, dd, $J=2.4$, $J=9.0$), 8.21(1H, d, $J=2.4$), 7.38(1H, s), 7.21(1H, d, $J=9.0$), 6.86(2H, s), 4.05(3H, s), 3.94(6H, s), 3.89(3H, s); 质谱 (m/z):370(M^+); 熔点 191-192°C。

步骤2: (E)-3-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈的制备

将2.0g (Z)-3-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈溶于500ml 乙腈中,并暴露于可见光(visible rays) 60分钟。将反应液浓缩并用乙酸乙酯结晶,得到996mg 预期化合物,其收率49%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:7.74(1H, d, $J=2.1$), 7.35(1H, dd, $J=2.1$, 9.0), 7.19(1H, s), 6.94(1H, d, $J=9.0$), 6.58(2H, s), 3.95(3H, s), 3.89(3H, s), 3.78(6H, s); 质谱 (m/z):370(M^+); 熔点 158-159°C。

步骤3: (E)-3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈的制备

将500 mg (E)-3-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈溶于25 ml 乙酸中, 向其中加入5 g 锌并于室温搅拌30 分钟。将反应液过滤, 浓缩, 并用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1:2), 得到457 mg 预期化合物。其收率为99%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.26(1H, s), 7.16(1H, s), 6.65(2H, s), 6.64(1H, s), 6.56(1H, s), 3.88(3H, s), 3.84(3H, s), 3.77(6H, s); 质谱 (m/z): 340(M⁺); 熔点 144-145°C。

实施例5

(E)-3-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈的制备

步骤1: (Z)-3-(3-硝基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈的合成

将5.0 g 3-硝基-4-甲基苯甲醛、6.27 g 3,4,5-三甲氧基苯基乙腈、1.44 g 氢氧化钠和500 mg 氯化三辛基甲基铵溶于25 ml 水和500 ml 二氯甲烷中。将反应混合物于室温剧烈搅拌3 小时, 然后将冰水加至该混合物中, 将混合物用二氯甲烷提取三次, 用无水硫酸钠干燥。将有机层浓缩, 将残留物用硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷), 得到1.5 g 预期

化合物。其收率为14.1%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.35(1H, J=1.5), 8.18(1H, dd, J=1.5, 8.1), 7.47(1H, d, J=8.1), 7.44(1H, s), 6.88(2H, s), 3.95(6H, s), 3.90(3H, s), 2.67(3H, s); 质谱 (m/z): 354(M^+); 熔点 : 162-163°C。

步骤2: (E)-3-(3-硝基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈的合成

将1.38g (Z)-3-(3-硝基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈溶于500ml 丙酮中, 并使该混合物在光化学设备(可见光)中反应1小时。将反应混合物浓缩并将其四分之一用硅胶板纯化, 得到100mg 预期化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.84(1H, d, J=1.8), 7.29(1H, dd, J=1.8, 8.1), 7.26(1H, s), 7.22(1H, d, J=8.1), 6.56(2H, s), 3.89(3H, s), 3.75(3H, s), 2.57(3H, s); 质谱 (m/z): 354(M^+); 熔点 : 169-170°C。

步骤3: (E)-3-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈的合成

将84mg (E)-3-(3-硝基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯腈溶于8ml 乙酸中, 然后向其中加锌。将混合物剧烈搅拌1小时。然后过滤, 浓缩。残留物用硅胶板纯化(二氯甲烷), 得到60mg, 预期化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.20(1H, s), 6.92(1H, d, $J=7.5$), 6.62(2H, s), 6.56(1H, dd, $J=0.9, 7.5$), 6.51(1H, s), 3.87(3H, s), 3.75(6H, s), 2.13(3H, s); 质谱 (m/z): 324(M^+); 熔点 : 161-162 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例6

(E)-3-(3-氨基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 丙-2-烯腈的合成

步骤1: (Z)-3-(3-硝基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 丙-2-烯腈的合成

将5.0g 3-硝基-4-氯苯甲醛、5.6g 3,4,5-三甲氧基苯基乙腈、1.3g 氢氧化钠和500mg 氯化三辛基甲基铵溶于10ml 水和50ml 二氯甲烷中, 将混合物于室温剧烈搅拌3小时。然后将冰水加至混合物中。将混合物用二氯甲烷提取三次, 用无水硫酸钠干燥。将有机层浓缩。将残留物用乙酸乙酯结晶, 得到4.9g 预期化合物。其收率为48.5%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.23(1H, $J=2.1$), 8.15(1H, dd, $J=2.1, 8.4$), 7.67(1H, d, $J=8.4$), 7.41(1H, s), 6.88(2H, s), 3.94(6H, s), 3.91(3H, s);

质谱 (m/z): 374(M^+); 熔点 : 198-199 $^{\circ}\text{C}$ 。

步骤2: (E)-3-(3-硝基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 丙-2-烯腈的合成

将1.5g (Z) - 3 - (3 - 硝基 - 4 - 氯苯基) - 2 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) 丙 - 2 - 烯腈溶于500ml 丙酮中, 并使该溶液在光化学设备(可见光) 中反应1小时。将反应混合物浓缩并将其一半用硅胶板纯化, 得到400mg 预期化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.74(1H, d, J=2.1), 7.44(1H, d, J=8.7), 7.32(1H, dd, J=2.1, 8.7), 7.23(1H, s), 6.55(2H, s), 3.89(3H, s), 3.77(6H, s);
质谱 (m/z): 374(M⁺)。

步骤3: (E) - 3 - (3 - 氨基 - 4 - 氯苯基) - 2 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) 丙 - 2 - 烯腈的合成

将330mg (E) - 3 - (3 - 硝基 - 4 - 氯苯基) - 2 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) 丙 - 2 - 烯腈溶于8ml 乙酸中, 然后将锌加至该混合物中。将混合物剧烈搅拌1小时, 然后过滤并浓缩。将残留物用硅胶板纯化(二氯甲烷), 得到102mg 期望产物(收率33%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.17(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.1), 6.61(1H, d, J=1.8), 6.59(2H, s), 6.53(1H, dd, J=1.8, 8.1), 3.88(3H, s), 3.75(6H, s);
质谱 : 344(M⁺); 熔点 : 150-151°C。

实施例7 细胞毒性试验

将小鼠P388白血病细胞作用于本试验的癌细胞。将这些癌细胞在含 $5\mu\text{M}$ 2-巯基乙醇和10%小牛胎血清的RPMI-1640培养基中培养。确切地说，是将这些癌细胞按 1×10^4 细胞/ $50\mu\text{l}$ /孔的量接种在96孔微量培养板中，将 $25\mu\text{l}$ /孔的下面所述试验化合物的水溶液($4\mu\text{g}/\text{ml}$)加至各孔中，并将这些细胞在其中于 37°C 培养2天。然后用MTT法计数活细胞的数目，并由计数数据绘制出剂量-反应曲线。根据该曲线计算该试验化合物的50%生长抑制浓度(IC_{50})。各化合物的 IC_{50} 值见表1。用作对比的化合物是Combretastatin A-4。如表1所示，本发明化合物均具有可与Combretastatin A-4相比的 IC_{50} 值。

实施例8

抗肿瘤活性的评价

将结肠26接种到CD2F1小鼠上。一周后，测定肿瘤的大小并计算出该肿瘤的体积。根据肿瘤的体积选择小鼠，并开始给药。给药21天后，测量该肿瘤的大小并计算肿瘤的体积。按下式计算I. R. (肿瘤生长抑制率)：

$$\text{I. R. (\%)} = \{1 - (\text{治疗鼠的平均肿瘤体积}) / (\text{对照鼠的平均肿瘤体积})\} \times 100$$

结果见表1。

表 1]

化合物的名称	结构	体外 IC ₅₀ (ng/ml)	体内 I.R. (%)
(Z)-1-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-乙烯		0.2	69.5 ^{a), b)} (40mg/天)
(Z)-1-(3-氨基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-乙烯		20	未试验
(Z)-1-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-乙烯		3.5	61.6 ^{a), b)} (40mg/天)
Combretastatin A-4		0.2	4.6 ^{a), b)} (40mg/天)

用法 a) 在第1天、第5天和第7天给予一次化合物

b) 从第1天至第10天每天给予一次化合物

c) 静脉注射给予化合物

d) 口服给予化合物

[续表1]

化合物的名称	结构	体外 IC ₅₀ (ng/ml)	体内 I.R. (%)
(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙-2-烯腈		0.2	83.4 ^{b),c)} (10mg/天)
(E)-3-(3-氨基-4-氯苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙-2-烯腈		1.8	23.7 ^{a),d)} (80mg/天)
(E)-3-(3-氨基-4-甲基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙-2-烯腈		2.0	41.0 ^{a),d)} (40mg/天)
Combretastatin A-4		0.2	4.6 ^{a),b)} (40mg/天)

用法

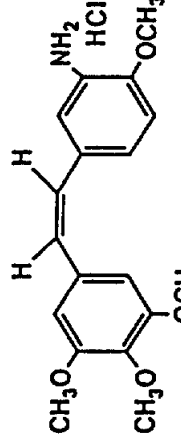
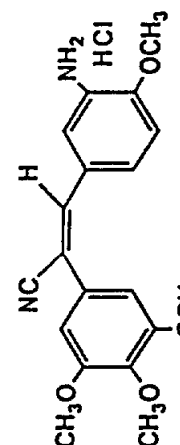
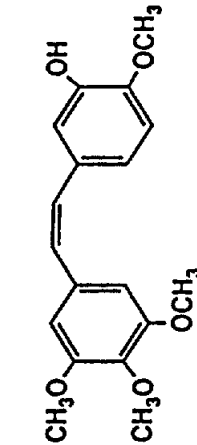
- a) 在第1天、第5天和第7天给予一次化合物
- b) 从第1天至第10天每天给予一次化合物
- c) 静脉注射给予化合物
- d) 口服给予化合物

实施例9

溶解度

将过量的各样品溶在0.1ml 磷酸盐缓冲液(pH7.0) 中。将混合物进行超声处理并离心。对上清液进行HPLC, 并测定溶解度。结果见表2。

[表 2]

化合物的名称	结构	在磷酸盐缓冲液中的溶解度 (PH 7.0)(mg/ml)
(Z)-1-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-乙炔		34
(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙-2-烯腈		1.7
Combretastatin A-4		<0.1

如上所述，本发明的芪衍生物具有极佳的制癌活性，作为制癌剂是极为有效的。