



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104817519 B

(45)授权公告日 2016.11.16

(21)申请号 201510235806.3

A61K 31/24(2006.01)

(22)申请日 2015.05.11

A61P 35/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 29/00(2006.01)

申请公布号 CN 104817519 A

(56)对比文件

WO 2006138427 A2, 2006.12.28, 全文.

(43)申请公布日 2015.08.05

WO 2009118474 A1, 2009.10.01, 全文.

(73)专利权人 中国药科大学

EP 2338877 A1, 2011.06.29, 全文.

地址 211198 江苏省南京市龙眠大道639号

CN 102219811 A, 2011.10.19, 全文.

(72)发明人 徐云根 刘坤 宋晓翰 陈泓竹

CN 102906076 A, 2013.01.30, 全文.

张宏波 张灵芝 朱启华

WO 2014181085 A1, 2014.11.13, 全文.

(74)专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任
公司 32102

CN 103524349 A, 2014.01.22, 全文.

代理人 孙立冰

CN 102249987 A, 2011.11.23, 全文.

(51)Int.Cl.

CN 102863472 A, 2013.01.09, 全文.

C07D 295/155(2006.01)

WO 2013026942 A1, 2013.02.28, 全文.

C07C 229/38(2006.01)

CN 102985410 A, 2013.03.20, 全文.

C07C 227/18(2006.01)

CN 103421057 A, 2013.12.04, 全文.

A61K 31/495(2006.01)

何书英, 等. 考布他汀A-4衍生物CPU-XT-006
对人脐静脉内皮细胞增殖、凋亡及VEGF、bFGF表
达的影响.《中国药科大学学报》.2013, 第44卷
(第5期), 第451-454页.

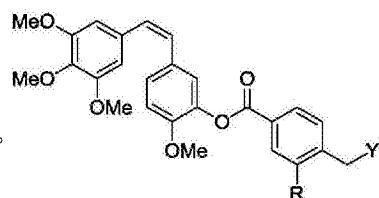
A61K 31/5375(2006.01)

审查员 赵冬梅

A61K 31/4453(2006.01)

权利要求书1页 说明书17页 附图1页

A61K 31/40(2006.01)



(54)发明名称

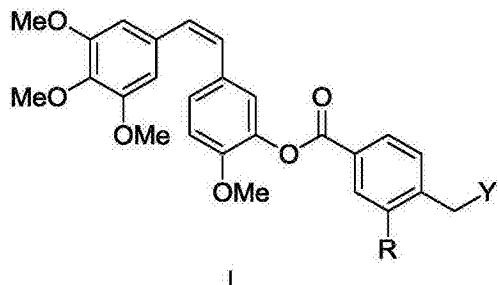
一类CA-4的衍生物、其制法及其医药用途

好的水溶性。

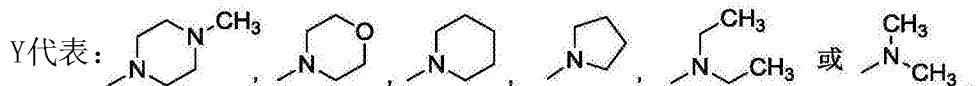
(57)摘要

本发明涉及药物化学领域, 具体涉及一类Combretastatin A-4的衍生物(I), 它们的制备方法以及对肿瘤血管生成的抑制作用。药理实验结果显示, 本发明的化合物对MCF-7人乳腺癌细胞增殖具有较强的抑制作用, 同时, 部分化合物对人脐静脉内皮细胞的增殖以及鸡胚绒毛尿囊膜新生血管的生成也有较好的抑制作用。因此, 本发明化合物可以用于治疗各种与血管生成相关的疾病, 这些疾病包括各种癌症和慢性炎症以及其他血管原性的疾病。本发明的化合物具有良

1. 通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中R代表：H、卤素、硝基或三氟甲基；



2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中R代表H或硝基。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y代表或.

4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中药学上可接受的盐为权利要求1的通式(I)化合物与下列酸形成的酸加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、碳酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。

5. 一种药物组合物，其中含有权利要求1的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

6. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗血管生成性疾病的药物中的用途。

7. 权利要求6的用途，其中血管生成性疾病是肿瘤或慢性炎症。

一类CA-4的衍生物、其制法及其医药用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一类Combretastatin A-4(CA-4)的衍生物、它们的制备方法以及对肿瘤血管的抑制作用。

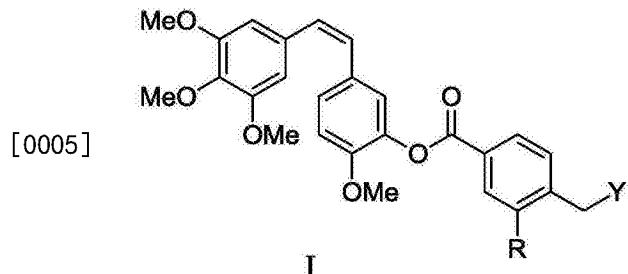
背景技术

[0002] CA-4是从南非的Combretum Caffnom树皮中分离出来的小分子血管阻断剂(Vascular Disrupting Agents,VDA),其能结合血管内皮细胞微管蛋白β亚基的秋水仙碱结合位点,导致微管蛋白的聚合,进而改变其内皮细胞的骨架结构与形态,增强其血管渗透性、扰乱血流,从而引起肿瘤血管内皮细胞凋亡,导致次级肿瘤细胞死亡。尽管CA-4具有潜在的生物活性,但其低水溶性和低生物利用度限制了进一步的应用。

发明内容

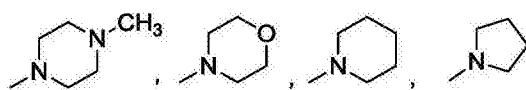
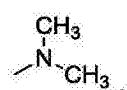
[0003] 本发明公开了一类通式I的化合物。本发明的化合物具有良好的水溶性。药理实验结果显示,本发明的化合物对MCF-7人乳腺癌细胞增殖具有较强的抑制作用,同时,部分化合物对人脐静脉内皮细胞的增殖以及鸡胚绒毛尿囊膜(Chicken chorioallactoic membrane,CAM)新生血管的生成也有较好的抑制作用。因此,本发明的式I化合物可以用于治疗各种与血管生成相关的疾病,这些疾病包括各种癌症和慢性炎症以及其它血管原性的疾病。

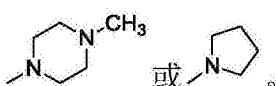
[0004] 本发明的化合物通式I如下:



[0006] R代表:H、卤素、硝基、氨基或三氟甲基。

[0007] R优选:H或硝基。

[0008] 其中Y代表: 或 

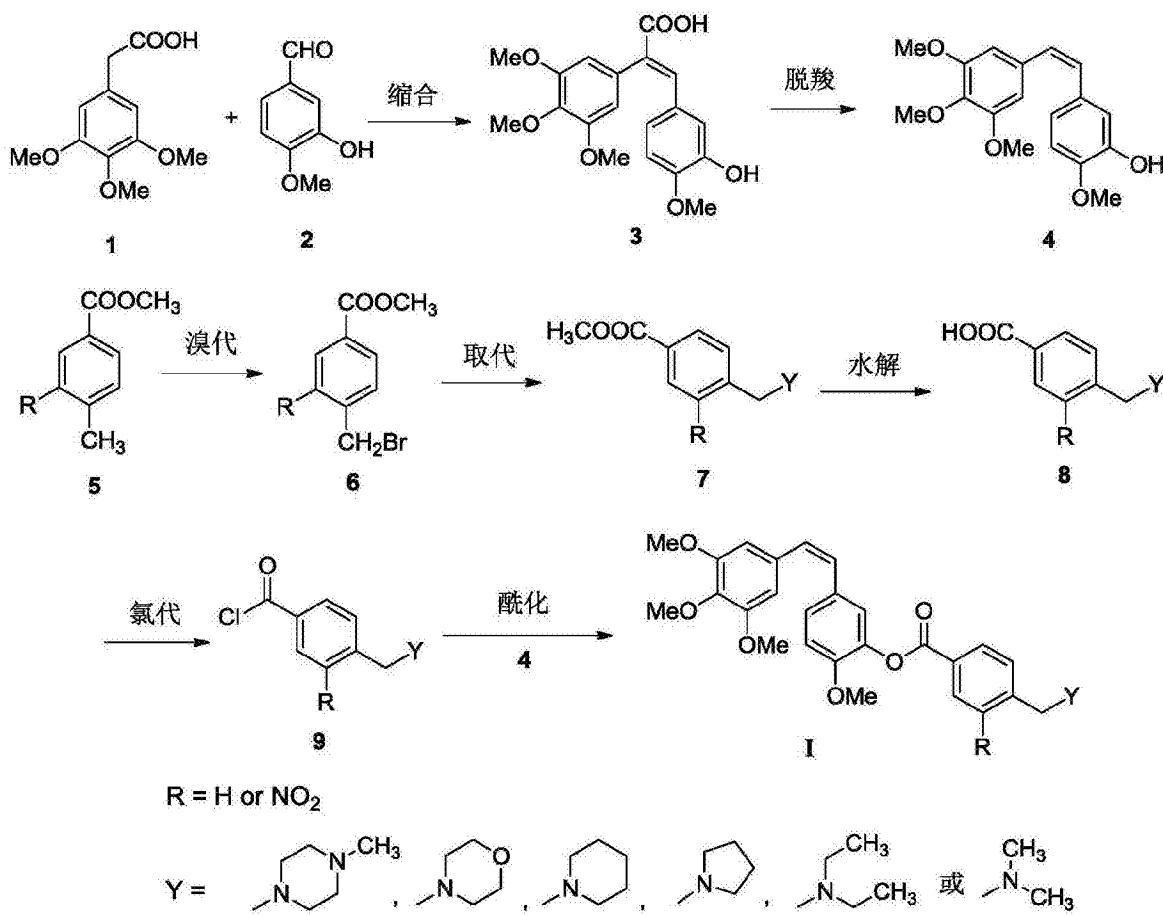
[0009] Y优选:

[0010] 式I的化合物可与药学上可接受的酸形成酸加成盐,所述酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、碳酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。

[0011] 本发明部分化合物是:

- [0012] 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-1)
- [0013] 4-(吗啉甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-2)
- [0014] 4-(哌啶-1-基甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-3)
- [0015] 4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-4)
- [0016] 4-(二乙胺-1-基甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-5)
- [0017] 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-6)
- [0018] 4-(吗啉甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-7)
- [0019] 4-(哌啶-1-基甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-8)
- [0020] 4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-9)
- [0021] 4-(二乙胺甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-10)
- [0022] 本发明通式化合物(I)的制备方法如下：

[0023]



[0024] 由3,4,5-三甲氧基苯乙酸(1)与3-羟基-4-甲基苯甲醛(2)制备化合物3,是将反应物在三乙胺和醋酐作用下缩合得到。

[0025] 由化合物3制备4,是将反应物于喹啉/铜粉和200℃高温脱羧得到。

[0026] 由化合物5制备6,是将反应物溶于氯仿中,加入NBS和引发剂过氧化苯甲酰反应得到。

[0027] 由化合物6制备7,是将6溶于溶剂中,在缚酸剂作用下与 $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_3 \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{HN} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 缩合得到。缚酸剂选自三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠,优选碳酸钾。溶剂选自甲苯/水、四氢呋喃/水、丙酮/水、乙腈/水,优选甲苯/水。

[0028] 由化合物7制备8,是将反应物置于20%浓盐酸中回流得到。

[0029] 由化合物8制备9,是将化合物12与氯化剂进行氯代得到。其中氯化剂选自氯化亚砜、草酰氯、三氯氧磷,优选氯化亚砜。

[0030] 由化合物9制备目标化合物I,是将化合物13在缚酸剂作用下与化合物4在溶剂中缩合得到。缚酸剂选自三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠,优选三乙胺。溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、丙酮、DMF,优选二氯甲烷。

[0031] 本发明的另一目的在于提供一种药物组合物,其包括药物有效剂量的本发明的化合物或其盐和药学上可接受的载体。

[0032] 本发明所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、针剂,可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

[0033] 本发明所述的化合物在临床上的给药方式可以采用口服、注射等方式。

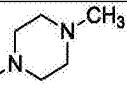
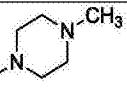
[0034] 一般地,本发明的CA-4衍生物用于治疗时,人用剂量范围为1mg~1000mg/天。也可根据剂型的不同和疾病严重程度,使用剂量超出该范围。

[0035] 以下是本发明部分化合物的药理试验及结果。

[0036] 1、SRB法检测受试化合物对MCF-7和HUVECs细胞的增殖作用

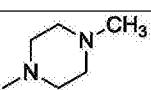
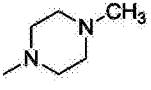
[0037] 细胞传代至对数生长期后,经胰酶-EDTA液消化,调终浓度为 $5 \times 10^4/\text{mL}$,接种于96孔板中,每孔200 μL ,边缘孔用无菌PBS填充,5%CO₂,37℃孵育。24h后(至细胞单层铺满孔底(96孔平底板)),弃去板上各孔内原有液体,再分别换上含有相应浓度药物的细胞培养液,于37℃,5%CO₂培养箱中培养,各种药物每浓度设5个平行孔。SRB用1%醋酸配成0.4%溶液。细胞在加药培养结束(48h)后用三氯醋酸(TCA)固定:贴壁细胞每个小孔加预冷的50%TCA液50 μL (终浓度为10%)固定;加TCA时必须轻轻加在培养液表面,先静置5min然后再将平板移至4℃放置1h,这样细胞固定在培养孔的底部。倒掉固定液,小孔用灭菌三蒸水洗5遍,甩干,空气干燥。每孔加入0.4%SRB溶液100 μL ,避光,在室温放置10min。未与蛋白结合的SRB用1%TCA液洗5遍,空气干燥。结合的SRB用150 μL 10mmol/L非缓冲Tris碱液(pH 10.5)溶解,放在微量振荡器上5min,避光。在酶联免疫检测仪测定OD值,用空白对照调零,在波长为490nm处测定每个小孔的OD值。将所获肿瘤细胞生长抑制率定义为药物对肿瘤细胞的体外抑制率并计算IC₅₀值。抑制率=(无药细胞对照孔OD值-用药孔OD值)/无药细胞对照孔OD值×100%

[0038] 表1 化合物对人乳腺癌细胞MCF-7增殖抑制作用($\bar{x} \pm s$, n=3)

| 编号 | R | Y | IC ₅₀ (μM) |
|--------|------|---|-----------------------|
| I-1 | H |  | 0.048±0.011 |
| I-2 | H |  | 0.040±0.013 |
| I-3 | H |  | 0.024±0.018 |
| I-4 | H |  | 0.044±0.0057 |
| [0039] | I-5 |  | 0.054±0.013 |
| | I-6 |  | 0.13±0.033 |
| | I-7 |  | 0.10±0.015 |
| | I-8 |  | 0.10±0.0078 |
| | I-9 |  | 0.044±0.0096 |
| | I-10 |  | 0.049±0.011 |
| | CA-4 | | 0.058±0.011 |
| | 阿霉素 | | 0.65±0.16 |

[0040] 从表1实验结果中我们可以看出大部分化合物的MCF-7肿瘤细胞增殖抑制活性较阳性药CA-4 (IC₅₀=0.058μM)更强,同时较阿霉素强一个数量级,其中化合物I-3 (IC₅₀=0.024μM)的活性明显强于CA-4。

[0041] 表2 部分化合物对人脐静脉内皮细胞增殖的抑制作用($\bar{x} \pm s$, n=3)

| 编号 | R | Y | IC ₅₀ (μM) |
|--------|------|---|-----------------------|
| [0042] | I-1 |  | 0.014±0.00014 |
| | I-5 |  | 0.016±0.00058 |
| | I-6 |  | 0.014±0.00021 |
| | I-8 |  | 0.013±0.00048 |
| | CA-4 | | 0.019±0.00016 |
| | 喜树碱 | | 3.82±1.08 nM |

[0043] 实验结果显示,所测化合物对人脐静脉内皮细胞具有强烈的抑制作用。

[0044] 2、鸡胚绒毛尿囊膜新生血管生成抑制实验

[0045] 将6天种蛋用温水清洗2次,于1:1000新洁尔灭中浸泡3min后放入37℃孵化箱相对湿度65%,种蛋气室向上,翻转种蛋1次/2h,至孵蛋第6天,在照蛋灯下观察种蛋生长情况,剔除未受精卵。用解剖针在气室顶端扎1小洞,可使鸡胚的尿囊绒毛膜与鸡蛋的内壳膜分开。照蛋灯下寻找胚头,在受精卵距胎头前1cm两条前卵黄静脉之间的卵壳投影部位标记1.0cm×1.0cm的正方形区域,用砂轮沿这个区域磨切透卵壳至蛋壳表面划刻出凹痕,轻揭凹陷处蛋皮,轻轻撕掉内壳膜,此时可见该处CAM连同鸡胚下陷,假气室形成(区别于自身的气室)。用封口膜封贴假气室,形成透明观察窗,继续放入37℃孵化箱孵化1天。于第二天取出鸡蛋,剔除变质鸡蛋。将剩余鸡蛋分成:空白组,DMSO组,阳性药组(10,2.5,1μg/个),和候选化合物组(10μg/个),每组各3只,轻轻撕掉封口膜,取直径约0.5cm的混合纤维素微孔滤膜片(预先高压灭菌)作为载体,置于正对观察窗的CAM表面,避开大血管,用无菌加样器吸取各组相应的药液滴于载体表面中央。加药2d后,去除透明胶带纸,观察、记录观察窗周围CAM并拍照。用Graph Pad 5.0统计软件对微小血管数量进行统计。

[0046] 我们以血管生成抑制剂来那度胺为阳性对照,以10μg/蛋的剂量对合成的化合物进行鸡胚绒毛尿囊膜新生血管生成抑制实验,考察化合物在动物体内的血管生成抑制活性。结果见图1。

[0047] 从图1中我们可以看出,在10μg/蛋的剂量下,所测目标化合物均有不同程度的CAM新生血管生成抑制活性,其中化合物I-1、I-2、I-3和I-6的活性较好,与阳性药来那度胺相当,而CA-4在此剂量(10μg/蛋)下显示出严重的胚胎毒性,鸡胚无法继续发育,提示目标化合物的毒性较CA-4明显降低。

[0048] 我们以血管生成抑制剂来那度胺和CA-4为阳性对照,以1、2.5、10μg/蛋三个剂量对化合物I-1和I-6进行鸡胚绒毛尿囊膜新生血管生成抑制实验,进一步考察它们对血管生成的抑制活性。结果见图2。

[0049] 从图2可以看出,在10 μ g/蛋的剂量下,化合物I-1和I-6显示出了较强的CAM新生血管生成抑制活性。CA-4在2.5 μ g/蛋剂量下即显示出胚胎毒性,在10 μ g/蛋剂量下胚胎毒性更大,鸡胚无法继续发育。

附图说明

[0050] 图1是化合物对CAM新生血管生成抑制活性

[0051] 图2是化合物对CAM新生血管生成抑制活性

具体实施方式

[0052] 实施例1

[0053] (E)-3-(3'-羟基-4'-甲氧基)苯基-2-(3",4",5"-三甲氧基)苯基-丙烯酸(3)的合成

[0054] 在500mL三颈瓶中加入3,4,5-三甲氧基苯乙酸(50.0g,0.22mol)、3-羟基-4-甲氧基苯甲醛(34.0g,0.22mol)、62.5mL三乙胺和150mL乙酸酐, N_2 保护下搅拌升温至140℃,反应12h,停止加热,冷却至10℃,冰浴下缓慢滴加浓盐酸200mL,室温下搅拌过夜。有土黄色固体析出,停止反应过滤出固体,用约200mL乙醇重结晶,得47.5g黄色针状物3,产率为59.6%,m.p.184~186℃。 1H NMR(300MHz,DMSO-d₆), δ (ppm): δ 12.46(brs,1H,COOH),8.97(s,1H,OH),7.58(s,1H,=CH),6.81(d,J=8.5Hz,1H,ArH),6.61(dd,J₁=8.5,J₂=1.8Hz,1H,ArH),6.54(d,J=1.8Hz,1H,ArH),6.44(s,2H,ArH),3.73(s,3H,OCH₃),3.71(s,3H,OCH₃),3.69(s,6H,2×OCH₃).

[0055] 实施例2

[0056] (Z)-3",4",4",5"-四甲氧基-3'-羟基二苯乙烯(CA-4,4)的合成

[0057] 在装有温度计、回流冷凝管、干燥管的500mL三颈瓶中加入3(7.2g,20mmol),新制铜粉(6.6g,0.103mol),喹啉72mL, N_2 保护下反应加热至200℃,搅拌4h。冷却至室温,加入乙醚适量,用硅藻土滤除铜粉。用300mL 5M HCl把喹啉洗掉,用乙醚150mL萃取,将分出的水层用乙醚洗(3×150mL),合并有机层。有机层分别用500mL水洗一次,饱和Na₂CO₃(2×300mL)洗两次,饱和NaCl(2×300mL)洗两次,无水Na₂SO₄干燥过夜。滤去硫酸钠,减压旋掉2/3体积的乙醚,有微黄色固体析出,滤出固体并用适量乙醚洗涤,回收母液,再除去部分溶剂,将析出的固体滤出,共得产物45.0g,产率79.1%,m.p.116~117℃。 1H NMR(300Hz,DMSO-d₆): δ 8.94(s,1H,OH),6.83(d,J=8.3Hz,1H,ArH),6.78(d,J=1.8Hz,1H,ArH),6.68(dd,J=8.2,1.8Hz,1H,ArH),6.57(s,2H,ArH),6.39(q,J=12.3Hz,2H,HC=CH),3.72(s,3H,OCH₃),3.63(s,3H,OCH₃),3.59(s,6H,2×OCH₃).

[0058] 实施例3

[0059] 4-溴甲基苯甲酸甲酯(6a)的合成

[0060] 将5a(15.0g,0.1mol)溶于氯仿(80mL)中,加入NBS(17.8g,0.1mol)和BPO(45mg,0.18mmol),加热至回流,搅拌反应2.5h,冷却析出白色固体,抽滤,滤液减压蒸除溶剂,得粗品淡黄色油状液体14.50g,硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1),得无色透明液体6a 12.78g,收率82.34%。 1H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.03(d,J=8.0Hz,2H,ArH),7.47(d,J=7.9Hz,2H,ArH),4.51(s,2H,CH₂),3.93(s,3H,OCH₃).MS(ESI(+))70eV,m/z:229.0[M+H]⁺.

[0061] 实施例4

[0062] 4-溴甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(6b)的合成

[0063] 将5a(19.50g,0.1mol)溶于氯仿(100mL)中,加入NBS(17.8g,0.1mol)和BPO(45mg,0.18mmol),加热至回流,搅拌反应2.5h,冷却析出白色固体,抽滤,滤液减压蒸除溶剂,得粗品淡黄色油状液体6b 22.50g,不经纯化直接投下一步。

[0064] 实施例5

[0065] 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸盐酸盐(7a)的合成

[0066] 装有回流冷凝管的50mL茄型瓶中加入6a(4.90g,21.49mmol)、N-甲基哌嗪(2.67g,26.87mmol)、碳酸钾(2.31g,16.74mmol)、10mL甲苯和6mL水,于75℃搅拌反应12小时,TLC监测原料反应完毕,停止加热和搅拌,分出甲苯层,水层用乙酸乙酯萃至无产物,合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物,合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性,用乙酸乙酯萃取至水层无产物,合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,减压蒸除溶剂,剩余物中加入20mL 20%盐酸,控温于100℃搅拌反应过夜。冷却,于低温慢速搅拌,析出白色 固体,抽滤,得中间体7a 3.34g,收率50.76%,m.p.310~311℃。¹H NMR(300MHz,D₂O)δ7.90(d,J=8.3Hz,2H,ArH),7.43(d,J=8.3Hz,2H,ArH),4.32(s,2H,PhCH₂),3.44(m,8H,N(CH₂)₄),2.81(s,3H,CH₃).MS(ESI(+))70eV,m/z):235.1[M+H]⁺.

[0067] 实施例6

[0068] 4-(4-吗啉甲基)苯甲酸盐酸盐(7b)的合成

[0069] 装有回流冷凝管的50mL茄型瓶中加入6a(4.90g,21.49mmol)、吗啉(2.34g,26.87mmol)、碳酸钾(2.31g,16.74mmol)、10mL甲苯和6mL水,于75℃搅拌反应12小时,TLC监测原料反应完毕,停止加热和搅拌,分出甲苯层,水层用乙酸乙酯萃至无产物,合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物,合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性,用乙酸乙酯萃取至水层无产物,合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,减压蒸除溶剂,剩余物中加入20mL 20%盐酸,控温于100℃搅拌反应过夜。冷却,于低温慢速搅拌,析出白色 固体,抽滤,得中间体7b 3.64g,收率65.94%,m.p.295~297℃。¹H NMR(300MHz,D₂O)δ7.84(d,J=8.3Hz,2H,ArH),7.39(d,J=8.3Hz,2H,ArH),4.23(s,2H,PhCH₂),3.88(d,J=11.3Hz,2H,OCH₂),3.56(t,J=12.1Hz,2H,OCH₂),3.23(d,J=12.5Hz,2H,NCH₂),3.14-2.98(m,2H,NCH₂).MS(ESI(+))70eV,m/z):222.1[M+H]⁺.

[0070] 实施例7

[0071] 4-(哌啶-1-基甲基)苯甲酸盐酸盐(7c)的合成

[0072] 装有回流冷凝管的50mL茄型瓶中加入6a(4.90g,21.49mmol)、哌啶(2.29g,26.87mmol)、碳酸钾(2.31g,16.74mmol)、10mL甲苯和6mL水,于75℃搅拌反应12小时,TLC监测原料反应完毕,停止加热和搅拌,分出甲苯层,水层用乙酸乙酯萃至无产物,合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物,合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性,用乙酸乙酯萃取至水层无产物,合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,减压蒸除溶剂,剩余物中加入20mL 20%盐酸,控温于100℃搅拌反应过夜。冷却,于低温慢速搅拌,析出白色 固体,抽

滤,得中间体7c 3.41g,收率62.23%,m.p.282~284℃。¹H NMR(300MHz,D₂O)δ7.86(d,J=8.3Hz,2H,ArH),7.38(d,J=8.3Hz,2H,ArH),4.13(s,2H,PhCH₂),3.26(d,J=11.9Hz,2H,NCH₂),2.77(dd,J₁=12.4,10.0Hz,J₂=2H,NCH₂),1.82~1.13(m,6H,CH₂CH₂CH₂).MS(ESI(+))70eV,m/z):220.3[M+H]⁺.

[0073] 实施例8

[0074] 4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲酸盐酸盐(7d)的合成

[0075] 装有回流冷凝管的50mL茄型瓶中加入6a(4.90g,21.49mmol)、吡咯烷(1.91g,26.87mmol)、碳酸钾(2.31g,16.74mmol)、10mL甲苯和6mL水,于75℃搅拌反应12小时,TLC监测原料反应完毕,停止加热和搅拌,分出甲苯层,水层用乙酸乙酯萃至无产物,合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物,合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性,用乙酸乙酯萃取至水层无产物,合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,减压蒸除溶剂,剩余物中加入20mL 20%盐酸,控温于100℃搅拌反应过夜。冷却,于低温慢速搅拌,析出白色固体,抽滤,得中间体7d 3.11g,收率60.04%,m.p.278~281℃。¹H NMR(300MHz,D₂O)δ7.81(d,J=8.3Hz,2H,ArH),7.36(d,J=8.3Hz,2H,ArH),4.21(s,2H,PhCH₂),3.28(dd,J=10.6,5.3Hz,2H,NCH₂),2.97(dt,J₁=10.7,J₂=7.7Hz,2H,NCH₂),2.04~1.87(m,2H,CH₂),1.84~1.69(m,2H,CH₂).MS(ESI(+))70eV,m/z):206.1[M+H]⁺.

[0076] 实施例9

[0077] 4-(二乙胺甲基)苯甲酸盐酸盐(7e)的合成

[0078] 装有回流冷凝管的50mL茄型瓶中加入6a(4.90g,21.49mmol)、二乙胺(1.97g,26.87mmol)、碳酸钾(2.31g,16.74mmol)、10mL甲苯和6mL水,于75℃搅拌反应12小时,TLC监测原料反应完毕,停止加热和搅拌,分出甲苯层,水层用乙酸乙酯萃至无产物,合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物,合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性,用乙酸乙酯萃取至水层无产物,合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,减压蒸除溶剂,剩余物中加入20mL 20%盐酸,控温于100℃搅拌反应过夜。冷却,于低温慢速搅拌,析出白色固体,抽滤,得中间体7e 3.27g,收率62.64%,m.p.285~288℃。¹H NMR(300MHz,D₂O)δ7.83(d,J=8.3Hz,2H,ArH),7.37(d,J=8.3Hz,2H,ArH),4.17(s,2H,PhCH₂),3.26~2.72(m,4H,N(CH₂CH₃)₂),1.09(t,J=7.3Hz,6H,N(CH₂CH₃)₂).MS(ESI(+))70eV,m/z):208.1[M+H]⁺.

[0079] 实施例10

[0080] 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-硝基苯甲酸盐酸盐(7f)的合成

[0081] 装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入6b(1.00g,3.66mmol)、N-甲基哌嗪(0.46g,4.58 mmol)、碳酸钾(0.39g,2.85mmol)、2mL甲苯和1.2mL水,于75℃搅拌反应12小时,TLC监测原料反应完毕,停止加热和搅拌,分出甲苯层,水层用乙酸乙酯萃至无产物,合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物,合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性,用乙酸乙酯萃取至水层无产物,合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,减压蒸除溶剂,剩余物中加入10mL 20%盐酸,控温于100℃搅拌反应过夜。冷却,于低温慢速搅拌,析出白色固体,抽滤,得中间体7f 0.95g,收率73.64%,m.p.315~318℃。¹H NMR(300MHz,D₂O)δ8.58(s,1H,

ArH), 8.16(d, J=7.5Hz, 1H, ArH), 7.65(d, J=7.8Hz, 1H, ArH), 4.56(s, 2H, PhCH₂), 3.88-3.15(m, 8H, N(CH₂)₄N), 2.81(s, 3H, CH₃). MS(ESI(+)) 70eV, m/z: 280.1[M+H]⁺.

[0082] 实施例11

[0083] 4-(吗啉甲基)-3-硝基苯甲酸盐酸盐(7g)的合成

[0084] 装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入6b(1.00g, 3.66mmol)、吗啉(0.40g, 4.58mmol)、碳酸钾(0.39g, 2.85mmol)、2mL甲苯和1.2mL水, 于75℃搅拌反应12小时, TLC监测原料反应完毕, 停止加热和搅拌, 分出甲苯层, 水层用乙酸乙酯萃至无产物, 合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物, 合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性, 用乙酸乙酯萃取至水层无产物, 合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物中加入10mL 20%盐酸, 控温于100℃搅拌反应过夜。冷却, 于低温慢速搅拌, 析出白色固体, 抽滤, 得中间体7g 0.76g, 收率68.47%, m.p. 303~305℃。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 8.61(d, J=1.6Hz, 1H, ArH), 8.17(dd, J₁=7.9, J₂=1.7Hz, 1H, ArH), 7.66(d, J=7.9Hz, 1H, ArH), 4.53(s, 2H, PhCH₂), 3.59(m, 8H, N(CH₂)₄O). MS(ESI(+)) 70eV, m/z: 267.1[M+H]⁺.

[0085] 实施例12

[0086] 4-((哌啶-1-基)甲基)-3-硝基苯甲酸盐酸盐(7h)的合成

[0087] 装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入6b(1.00g, 3.66mmol)、哌啶(0.39g, 4.58mmol)、碳酸钾(0.39g, 2.85mmol)、2mL甲苯和1.2mL水, 于75℃搅拌反应12小时, TLC监测原料反应完毕, 停止加热和搅拌, 分出甲苯层, 水层用乙酸乙酯萃至无产物, 合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物, 合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性, 用乙酸乙酯萃取至水层无产物, 合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物中加入10mL 20%盐酸, 控温于100℃搅拌反应过夜。冷却, 于低温慢速搅拌, 析出白色固体, 抽滤, 得中间体7h 0.81g, 收率73.64%, m.p. 298~301℃。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 8.59(d, J=1.6Hz, 1H, ArH), 8.15(dd, J₁=7.9, J₂=1.6Hz, 1H, ArH), 7.63(d, J=7.9Hz, 1H, ArH), 4.41(s, 2H, PhCH₂), 3.44(d, J=12.1Hz, 2H, NCH₂), 3.02(t, J=12.0Hz, 2H, NCH₂), 1.75(d, J=14.8Hz, 2H CH₂CH₂CH₂), 1.66-1.44(m, 2H CH₂CH₂CH₂), 1.34(dd, J=16.2, 8.2Hz, 2HCH₂CH₂CH₂). MS(ESI(+)) 70eV, m/z: 265.1[M+H]⁺.

[0088] 实施例13

[0089] 4-((吡咯烷-1-基)甲基)-3-硝基苯甲酸盐酸盐(7i)的合成

[0090] 装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入6b(1.00g, 3.66mmol)、吡咯烷(3.26g, 4.58mmol)、碳酸钾(0.39g, 2.85mmol)、2mL甲苯和1.2mL水, 于75℃搅拌反应12小时, TLC监测原料反应完毕, 停止加热和搅拌, 分出甲苯层, 水层用乙酸乙酯萃至无产物, 合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物, 合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性, 用乙酸乙酯萃取至水层无产物, 合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物中加入10mL 20%盐酸, 控温于100℃搅拌反应过夜。冷却, 于低温慢速搅拌, 析出白色固体, 抽滤, 得中间体7i 0.69g, 收率65.71%, m.p. 293~296℃。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 8.59(d, J=1.5Hz, 1H, ArH), 8.17(dd, J₁=7.9, J₂=1.6Hz, 1H, ArH), 7.66(d, J=8.0Hz, 1H, ArH), 4.53

(s, 2H, PhCH₂), 3.48(d, J=5.1Hz, 2H, NCH₂), 3.32-3.00(m, 2H, NCH₂), 2.03(s, 2H, CH₂), 1.83(dd, J₁=7.4, J₂=5.1Hz, 2H, CH₂). MS(ESI(+)) 70eV, m/z: 251.1[M+H]⁺.

[0091] 实施例14

[0092] 4-(二乙胺甲基)-3-硝基苯甲酸盐酸盐(7j)的合成

[0093] 装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入6b(1.00g, 3.66mmol)、二乙胺(0.33g, 4.58mmol)、碳酸钾(0.39g, 2.85mmol)、2mL甲苯和1.2mL水, 于75℃搅拌反应12小时, TLC监测原料反应完毕, 停止加热和搅拌, 分出甲苯层, 水层用乙酸乙酯萃至无产物, 合并有机层。有机层用10%盐酸洗涤至有机层无产物, 合并水层。水层再用乙酸乙酯洗至无杂质后用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至碱性, 用乙酸乙酯萃取至水层无产物, 合并乙酸乙酯层。乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 减压蒸除溶剂, 剩余物中加入10mL 20%盐酸, 控温于100℃搅拌反应过夜。冷却, 于低温慢速搅拌, 析出白色固体, 抽滤, 得中间体7j 0.78g, 收率73.58%, m.p. 286~289℃。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 8.63(d, J=1.7Hz, 1H, ArH), 8.17(dd, J₁=7.9, J₂=1.7Hz, 1H, ArH), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H, ArH), 4.49(s, 2H, PhCH₂), 3.16(q, J=7.3Hz, 4H, NCH₂), 1.17(t, J=7.3Hz, 6H, CH₃). MS(ESI(+)) 70eV, m/z: 253.1[M+H]⁺.

[0094] 实施例15

[0095] 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-1)

[0096] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7a(0.27g, 1mmol)和5mL氯化亚砜, 回流搅拌反应过夜, 减压蒸除溶剂尽干, 直接投下一步。将CA-4(0.316g, 1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中, 加入三乙胺(0.20g, 0.28mL, 2.0mmol), 于室温搅拌反应2h, TLC监测反应完毕, 减压蒸除溶剂, 剩余物加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃至水层无产物, 乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 滤液旋干, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=200:1)分离纯化, 得白色固体I-1 0.23g, 收率43.40%, m.p. 102~104℃. IR(KBr, νcm⁻¹): 3431, 9277, 2938, 2794, 2739, 2504, 2530, 2497, 1739, 1611, 1578, 1504, 1451, 1415, 1398, 1384, 1328, 1263, 1209, 1126, 1068, 1035, 1011, 901, 851, 807, 768, 749, 694, 580, 462. ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.11(d, J=8.0Hz, 2H, ArH), 7.44(d, J=8.0Hz, 2H, ArH), 7.17(d, J=8.6Hz, 1H, ArH), 7.13(s, 1H, ArH), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H, ArH), 6.54(s, 2H, ArH), 6.48(d, J=2.8Hz, 2H, ArH), 3.81(s, 3H, OCH₃), 3.79(s, 3H, OCH₃), 3.73(s, 6H, 2×OCH₃), 3.62(s, 2H, PhCH₂), 2.77~2.60(m, 8H, 哌嗪氢), 2.48(s, 3H, NCH₃). HR-ESIMS m/z 533.2656[M+H]⁺(calcd for C₃₁H₃₇N₂O₆, 533.2646).

[0097] 将I-1(0.10g, 0.19mmol)溶于2mL二氯甲烷中, 滴加饱和HCl的乙醚溶液, 搅拌5分钟, 析出白色固体, 抽滤, 得I-1·HCl 0.07g, 收率61.57%, m.p. 234~236℃。

[0098] 实施例16

[0099] 4-(吗啉甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-2)盐酸盐

[0100] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7b(0.26g, 1mmol)和5mL氯化亚砜, 回流搅拌反应过夜, 减压蒸除溶剂尽干, 直接投下一步。将CA-4(0.316g, 1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中, 加入三乙胺(0.20g, 0.28mL, 2.0mmol),

于室温搅拌反应2h, TLC监测反应完毕, 减压蒸除溶剂, 剩余物加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃至水层无产物, 乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 滤液旋干, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=200:1)分离纯化, 得白色固体I-2 0.19g, 收率36.53%, m.p. 50~52℃。IR(KBr, ν cm⁻¹): 3456, 3001, 2936, 2836, 1739, 1612, 1578, 1509, 1453, 1415, 1350, 1328, 1263, 1208, 1174, 1116, 1067, 1007, 912, 867, 797, 768, 749, 719, 693, 623, 580, 526。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 8.11(d, J=8.2Hz, 2H, ArH), 7.47(d, J=8.1Hz, 2H, ArH), 7.17(dd, J₁=8.4, J₂=2.0Hz, 1H, ArH), 7.14(d, J=1.9Hz, 1H, ArH), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H, ArH), 6.54(s, 2H, ArH), 6.47(d, J=3.2Hz, 2H, ArH), 3.81(s, 3H, OCH₃), 3.79(s, 3H, OCH₃), 3.73(m, 10H, PhCH₂, 2×OCH₃and OCH₂), 3.58(m, 2H, OCH₂), 2.40~2.57(m, 4H, N(CH₂)₂)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃)δ 163.96, 152.46, 149.98, 143.60, 139.08, 136.57, 131.98, 129.81, 129.57, 128.98, 128.61, 128.11, 127.64, 127.35, 122.79, 111.55, 105.27, 66.49, 62.54, 60.41, 55.48, 55.45, 53.15. HR-ESIMS m/z 520.2330[M+H]⁺(calcd for C₃₀H₃₄N₀₇, 520.2330).

[0101] 将I-2(0.10g, 0.19mmol)溶于2mL二氯甲烷中, 滴加饱和HCl的乙醚溶液, 搅拌5分钟, 析出白色固体, 抽滤, 得I-2·HCl 0.08g, 收率74.77%, m.p. 128~130℃。IR(KBr, ν cm⁻¹): 3426, 2936, 2837, 2536, 2368, 1742, 1613, 1578, 1509, 1455, 1422, 1327, 1263, 1209, 1183, 1125, 1072, 1020, 974, 911, 870, 797, 757, 698, 581, 526, 459。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 13.39(s, 1H), 8.22(d, J=5.1Hz, 2H, ArH), 7.85(d, J=4.5Hz, 2H, ArH), 7.17(d, J=8.4Hz, 1H, ArH), 7.14(m, 1H, ArH), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H, ArH), 6.52(s, 2H, ArH), 6.47(s, 2H, ArH), 4.30(s, 2H, PhCH₂), 4.27(m, 2H, OCH₂), 4.02~3.88(m, 2H, OCH₂), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.78(s, 3H, OCH₃), 3.72(s, 6H, 2×OCH₃), 3.35(m, 2H, NCH₂), 2.92(m, 2H, NCH₂).

[0102] 实施例17

[0103] 4-(哌啶-1-基甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-3)盐酸盐

[0104] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7c(255.1mg, 1mmol)和5mL氯化亚砜, 回流搅拌反应过夜, 减压蒸除溶剂尽干, 直接投下一步。将CA-4(0.316g, 1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中, 加入三乙胺(0.20g, 0.28mL, 2.0mmol), 于室温搅拌反应2h, TLC监测反应完毕, 减压蒸除溶剂, 剩余物加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃至水层无产物, 乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 滤液旋干, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=200:1)分离纯化, 得I-3白色固体0.21g, 收率40.62%, m.p. 100~102℃。将I-3(0.10g, 0.193mmol)溶于2mL二氯甲烷中, 滴加饱和HCl的乙醚溶液, 搅拌5分钟, 析出白色固体, 抽滤, 得I-3·HCl 0.09g, 收率84.11%, m.p. 132~135℃。IR(KBr, ν cm⁻¹): 3426, 2939, 2837, 2636, 2536, 2384, 1742, 1613, 1579, 1509, 1454, 1424, 1327, 1265, 1210, 1183, 1125, 1072, 1020, 946, 902, 859, 796, 768, 754, 698, 576。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 12.47(s, 1H), 8.22(d, J=3.6Hz, 2H, ArH), 7.92~7.76(m, 2H, ArH), 7.19(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H, ArH), 7.14(d, J=1.9Hz, 1H, ArH), 6.91(d, J=8.5Hz, 1H, ArH), 6.54(s, 2H, ArH), 6.48(s, 2H, ArH), 4.22(s, 2H, PhCH₂), 3.82(s, 3H, OCH₃), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.74(s, 6H, 2×OCH₃), 2.64(m, 2H, NCH₂), 2.34(m, 2H, NCH₂), 1.99(m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.89(m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.88~1.77(m, 2H, CH₂CH₂CH₂)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃)δ

163.23, 152.45, 149.78, 138.80, 133.02, 131.98, 131.38, 131.30, 130.52, 130.38, 129.55, 129.03, 128.01, 127.61, 122.55, 111.59, 105.21, 60.42, 59.91, 55.49, 55.44, 52.53, 22.06, 21.50. HR-ESIMS m/z 518.2532[M+H]⁺(calcd for C₃₁H₃₆N₀₆, 518.2537).

[0105] 实施例18

[0106] 4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-4)盐酸盐

[0107] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7d(241.1mg, 1mmol)和5mL氯化亚砜, 回流搅拌反应过夜, 减压蒸除溶剂尽干, 直接投下一步。将CA-4(0.316g, 1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中, 加入三乙胺(0.20g, 0.28mL, 2.0mmol), 于室温搅拌反应2h, TLC监测反应完毕, 减压蒸除溶剂, 剩余物加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃至水层无产物, 乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 滤液旋干, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=500:1)分离纯化, 得I-4白色固体0.20g, 收率39.76%, m.p. 98~100℃。IR(KBr, νcm⁻¹): 3434, 2938, 2383, 2348, 2314, 1741, 1612, 1579, 1509, 1460, 1420, 1327, 1265, 1184, 1125, 1071, 1019, 860, 797, 769, 703, 582. 将I-4(0.10g, 0.199mmol)溶于2mL二氯甲烷中, 滴加饱和HCl的乙醚溶液, 搅拌5分钟, 析出白色固体, 抽滤, 得I-4·HCl 0.08g, 收率74.76%, m.p. 110~112℃。IR(KBr, νcm⁻¹): 3422, 2938, 2837, 2569, 2469, 2362, 1747, 1624, 1578, 1541, 1508, 1454, 1427, 1345, 1327, 1257, 1207, 1153, 1126, 1006, 919, 894, 856, 797, 771, 747, 580, 462. ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 12.86(s, 1H), 8.22(d, J=7.5Hz, 2H, ArH), 7.84(d, J=7.6Hz, 2H, ArH), 7.19(dd, J₁=8.4, J₂=2.0Hz, 1H, ArH), 7.14(d, J=2.0Hz, 1H, ArH), 6.91(d, J=8.5Hz, 1H, ArH), 6.54(s, 2H, ArH), 6.48(d, J=1.7Hz, 2H, ArH), 4.30(s, 2H, PhCH₂), 3.82(s, 3H, OCH₃), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.73(s, 6H, 2×OCH₃), 3.70~3.68(m, 2H, NCH₂), 2.88(m, 2H, NCH₂), 2.27(m, 2H, CH₂), 2.08(m, 2H, CH₂). ¹³C NMR(75MHz, CDCl₃)δ 163.25, 152.43, 149.77, 138.83, 136.46, 134.65, 131.98, 130.59, 130.33, 130.16, 129.55, 129.03, 128.03, 127.54, 122.57, 111.58, 105.22, 102.77, 60.41, 57.32, 55.48, 55.43, 52.81, 22.68. HR-ESIMS m/z 504.2384[M+H]⁺(calcd for C₃₀H₃₄N₀₆, 504.2381).

[0108] 实施例19

[0109] 4-(二乙胺-1-基甲基)苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-5)盐酸盐

[0110] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7e(243.1mg, 1mmol)和5mL氯化亚砜, 回流搅拌反应过夜, 减压蒸除溶剂尽干, 直接投下一步。将CA-4(0.316g, 1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中, 加入三乙胺(0.20g, 0.28mL, 2.0mmol), 于室温搅拌反应2h, TLC监测反应完毕, 减压蒸除溶剂, 剩余物加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃至水层无产物, 乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 滤液旋干, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=500:1)分离纯化, 得白色固体I-5 0.25g, 收率49.50%。将I-5(0.10g, 0.198mmol)溶于2mL二氯甲烷中, 滴加饱和HCl的乙醚溶液, 搅拌5分钟, 析出白色固体, 抽滤, 得I-5-HCl 0.09g, 收率84.11%, m.p. 115~118℃。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 12.66(s, 1H), 8.26(d, J=7.5Hz, 2H, ArH), 7.83(d, J=7.6Hz, 2H, ArH), 7.21(dd, J₁=8.4, J₂=2.0Hz, 1H, ArH), 7.16(d, J=2.0Hz, 1H, ArH), 6.90(d, J=

8.5Hz,1H,ArH),6.51(s,2H,ArH),6.46(d,J=1.7Hz,2H,ArH),4.27(s,2H,PhCH₂),3.86(s,3H,OCH₃),3.80(s,3H,OCH₃),3.65(s,6H,OCH₃),3.16(s,2H,NCH₂),3.02(s,2H,NCH₂),1.42(s,6H,N(CH₂CH₃)₂).¹³C NMR(75MHz,CDCl₃)δ163.49,152.15,146.88,136.40,135.96,132.35,132.03,131.04,129.68,129.01,128.65,127.32,126.75,124.38,120.14,109.07,105.48,60.30,55.48,55.34,54.95,45.72,8.05.HR-ESIMS m/z 506.2536[M+H]⁺(calcd for C₃₀H₃₆N₆O₆,506.2537).

[0111] 实施例20

[0112] 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-6)盐酸盐

[0113] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7f(0.32g,1mmol)和5mL氯化亚砜,回流搅拌反应过夜,减压蒸除溶剂尽干,直接投下一步。将CA-4(0.316g,1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中,然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中,加入三乙胺(0.20g,0.28mL,2.0mmol),于室温搅拌反应2h,TLC监测反应完毕,减压蒸除溶剂,剩余物加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃至水层无产物,乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,滤液旋干,剩余物柱层析(二氯甲烷:甲醇=200:1)分离纯化,得I-6白色固体0.23g,收率39.86%,m.p.70~72℃。IR(KBr,νcm⁻¹):3438,2937,2837,2796,1746,1618,1579,1537,1509,1455,1426,1355,1328,1282,1263,1241,1208,1127,1011,919,856,819,797,772,742,580,462.¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.57(d,J=1.3Hz,1H,ArH),8.29(dd,J=8.0,1.5Hz,1H,ArH),7.74(d,J=8.0Hz,1H,ArH),7.19(dd,J=8.5,1.9Hz,1H,ArH),7.12(d,J=1.9Hz,1H,ArH),6.91(d,J=8.5Hz,1H,ArH),6.52(s,1H,ArH),6.49(s,1H,HC=CH),3.87(s,2H,PhCH₂N),3.82(s,3H,OCH₃),3.80(s,3H,OCH₃),3.73(s,6H,2×OCH₃),2.70-2.38(m,8H,哌嗪氢),2.33(s,3H,NCH₃).¹³C NMR(75MHz,CDCl₃)δ162.00,152.50,149.66,149.29,138.83,138.64,133.04,131.88,130.79,129.70,129.24,129.04,127.90,127.72,125.61,122.50,111.63,105.33,60.39,58.37,55.44,54.40,52.32,45.27.HR-ESIMS m/z 578.2488[M+H]⁺(calcd for C₃₁H₃₆N₃O₈,578.2497).

[0114] 将I-6(0.10g,0.173mmol)溶于2mL二氯甲烷中,滴加饱和HCl的乙醚溶液,搅拌5分钟,析出白色固体,抽滤,得I-6·HCl 0.08g,收率75.47%,m.p.144~146℃。IR(KBr,νcm⁻¹):3422,2938,2837,2647,2388,1747,1624,1579,1541,1509,1454,1426,1345,1327,1295,1261,1206,1182,1153,1124,1010,948,857,770,747,610,581.

[0115] 实施例21

[0116] 4-(吗啉甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-7)盐酸盐

[0117] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7g(0.30g,1mmol)和5mL氯化亚砜,回流搅拌反应过夜,减压蒸除溶剂尽干,直接投下一步。将CA-4(0.316g,1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中,然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中,加入三乙胺(0.20g,0.28mL,2.0mmol),于室温搅拌反应2h,TLC监测反应完毕,减压蒸除溶剂,剩余物加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃至水层无产物,乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,滤液旋干,剩余物柱层析(二氯甲烷:甲醇=300:1)分离纯化,得白色固体0.23g,收率40.78%,m.p.82~84℃。IR(KBr,νcm⁻¹):3467,2960,2932,2852,1745,1615,1578,

1530, 1511, 1451, 1426, 1412, 1351, 1339, 1322, 1269, 1243, 1207, 1115, 1082, 1027, 1009, 913, 881, 868, 841, 803, 767, 740, 707, 582. ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 88.58(s, 1H, ArH), 8.29(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.77(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.23-7.09(m, 2H, ArH), 6.91(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, ArH), 6.52(s, 2H, ArH), 6.49(s, 2H, $\text{HC}=\text{CH}$), 3.86(s, 2H, PhCH_2N), 3.82(s, 3H, 0CH_3), 3.80(s, 3H, 0CH_3), 3.73(s, 6H, $2\times 0\text{CH}_3$), 3.68(m, 4H, $0(\text{CH}_2)_2$), 2.46(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$). ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 161.94, 152.50, 149.64, 149.32, 138.60, 138.43, 133.06, 131.89, 130.83, 129.68, 129.24, 129.13, 127.88, 127.76, 125.65, 122.46, 111.63, 105.31, 66.38, 60.37, 58.85, 55.43, 53.05, 29.18. HR-ESIMS m/z 565.2178[M+H]⁺(calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9$, 565.2181).

[0118] 将I-7(0.10g, 0.177mmol)溶于2mL二氯甲烷中, 滴加饱和HCl的乙醚溶液, 搅拌5分钟, 析出白色固体, 抽滤, 得I-7·HCl 0.08g, 收率75.47%, m.p. 216~219℃。

[0119] 实施例22

[0120] 4-(哌啶-1-基甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-8)盐酸盐

[0121] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7h(0.30g, 1mmol)和5mL氯化亚砜, 回流搅拌反应过夜, 减压蒸除溶剂尽干, 直接投下一步。将CA-4(0.316g, 1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中, 加入三乙胺(0.20g, 0.28mL, 2.0mmol), 于室温搅拌反应2h, TLC监测反应完毕, 减压蒸除溶剂, 剩余物加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃至水层无产物, 乙酸乙酯层用水洗三遍, 饱和食盐水洗三遍, 有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤, 滤液旋干, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=400:1)分离纯化, 得白色固体0.19g, 收率33.80%, m.p. 74~76℃。IR(KBr, νcm^{-1}): 3467, 3002, 2931, 2853, 2782, 2747, 2335, 2330, 1745, 1615, 1578, 1528, 1512, 1464, 1447, 1424, 1412, 1348, 1337, 1320, 1290, 1274, 1239, 1222, 1176, 1158, 1112, 1081, 1027, 1012, 994, 978, 912, 881, 867, 841, 803, 766, 740, 582. ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 88.58(s, 1H, ArH), 8.29(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.83(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.19(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.13(s, 1H, ArH), 6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, ArH), 6.52(s, 2H, ArH), 6.48(s, 2H, $\text{HC}=\text{CH}$), 3.81(d, $J=5.9\text{Hz}$, 8H, $2\times 0\text{CH}_3$ and PhCH_2N), 3.73(s, 6H, $2\times 0\text{CH}_3$), 2.28-2.48(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 1.38-1.49(m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.97-0.81(m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 162.10, 152.50, 149.69, 149.22, 139.84, 138.69, 133.01, 131.89, 130.76, 129.70, 129.23, 128.65, 127.92, 127.68, 125.50, 122.54, 111.62, 105.33, 77.04, 76.62, 76.19, 60.38, 59.14, 55.44, 54.17, 29.21, 25.47, 23.61. HR-ESIMS m/z 563.2389[M+H]⁺(calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8$, 563.2388).

[0122] 将I-8(0.10g, 0.178mmol)溶于2mL二氯甲烷中, 滴加饱和HCl的乙醚溶液, 搅拌5分钟, 析出白色固体, 抽滤, 得I-8·HCl 0.08g, 收率75.12%, m.p. 202~204℃。

[0123] 实施例23

[0124] 4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(II-9)盐酸盐

[0125] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7i(286.1mg, 1mmol)和5mL氯化亚砜, 回流搅拌反应过夜, 减压蒸除溶剂尽干, 直接投下一步。将CA-4(0.316g, 1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中, 加入三乙胺(0.20g, 0.28mL,

2.0mmol),于室温搅拌反应2h,TLC监测反应完毕,减压蒸除溶剂,剩余物加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃至水层无产物,乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,滤液旋干,剩余物柱层析(二氯甲烷:甲醇=200:1)分离纯化,得白色固体I-9 0.20g,收率36.50%,m.p.56~58℃。IR(KBr, ν cm⁻¹):3447,2935,2835,2362,1746,1618,1579,1535,1508,1460,1426,1350,1328,1265,1240,1206,1126,1024,1006,915,892,854,795,739,578。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.63(d,J=1.5Hz,1H,ArH),8.31(d,J=8.1Hz,1H,ArH),7.88(d,J=8.1Hz,1H,ArH),7.19(dd,J=8.5,2.1Hz,1H,ArH),7.13(d,J=2.0Hz,1H,ArH),6.91(d,J=8.5Hz,1H,ArH),6.53(s,2H,ArH),6.49(s,2H,ArH),4.01(s,2H,PhCH₂N),3.82(s,3H,0CH₃),3.80(s,3H,0CH₃),3.73(s,6H,2×0CH₃),2.54(s,4H,N(CH₂)₂),1.80(s,4H,CH₂CH₂)。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃)δ162.13,152.49,149.67,148.65,140.33,138.66,136.61,133.37,131.91,130.61,129.68,129.22,128.54,127.94,127.68,125.59,122.56,111.59,105.26,60.42,56.11,55.55,55.44,53.76,23.24.HR-ESIMS m/z 549.2234[M+H]⁺(calcd for C₃₀H₃₃N₂O₈,549.2231)。

[0126] 将I-9(0.10g,0.182mmol)溶于2mL二氯甲烷中,滴加饱和HCl的乙醚溶液,搅拌5分钟,析出白色固体,抽滤,得I-9·HCl 0.08g,收率75.47%,m.p.106~108℃。IR(KBr, ν cm⁻¹):3426,2938,2837,2564,1748,1624,1578,1541,1508,1454,1426,1412,1345,1327,1258,1207,1125,1006,856,797,771,747,581,461。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ12.93(s,1H,ArH),8.73(m,2H,ArH),8.51(d,J=6.3Hz,1H,ArH),7.18(dd,J₁=8.4,J₂=1.4Hz,1H,ArH),7.11(d,J=1.4Hz,1H,ArH),6.90(d,J=8.4Hz,1H,ArH),6.50(s,2H,ArH),6.47(s,2H,ArH),4.73(s,2H,PhCH₂N),3.84~3.66(m,14H,4×0CH₃,NCH₂),3.17~2.94(m,2H,NCH₂),2.21(m,4H,CH₂CH₂)。

[0127] 实施例24

[0128] 4-(二乙胺甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-10)盐酸盐

[0129] 在装有回流冷凝管的25mL茄型瓶中加入7j(288.1mg,1mmol)和5mL氯化亚砜,回流搅拌反应过夜,减压蒸除溶剂尽干,直接投下一步。将CA-4(0.316g,1.0mmol)溶于5mL二氯甲烷中,然后倒入装有上述新鲜制备酰氯的茄型瓶中,加入三乙胺(0.20g,0.28mL,2.0mmol),于室温搅拌反应2h,TLC监测反应完毕,减压蒸除溶剂,剩余物加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃至水层无产物,乙酸乙酯层用水洗三遍,饱和食盐水洗三遍,有机层无水硫酸钠干燥过夜。抽滤,滤液旋干,剩余物柱层析(二氯甲烷:甲醇=200:1)分离纯化,得白色固体I-10 0.23g,收率41.82%,m.p.96~98℃。将I-10(0.10g,0.182mmol)溶于2mL二氯甲烷中,滴加饱和HCl的乙醚溶液,搅拌5分钟,析出白色固体,抽滤,得I-10·HCl 0.08g,收率75.05%,m.p.104~106℃。IR(KBr, ν cm⁻¹):3431,2939,2838,2561,1748,1624,1578,1541,1508,1463,1426,1346,1327,1295,1260,1205,1125,1009,857,797,771,741,580。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ12.89(s,1H),8.92(d,J=5.1Hz,1H,ArH),8.76(s,1H,ArH),8.54(d,J=6.1Hz,1H,ArH),7.21(dd,J=8.5,1.8Hz,1H,ArH),7.13(d,J=1.8Hz,1H,ArH),6.92(d,J=8.5Hz,1H,ArH),6.52(s,2H,ArH),6.49(s,2H,HC=CH),4.62(s,2H,PhCH₂N),3.82(s,3H,0CH₃),3.81(s,3H,0CH₃),3.73(s,6H,2×0CH₃),3.22(s,4H,N(CH₂CH₃)₂),1.47(s,6H,N(CH₂CH₃)₂)。¹³C NMR (75MHz,CDCl₃)δ161.18,152.49,149.47,149.33,138.42,134.87,

134.84, 131.89, 131.86, 129.69, 129.31, 128.12, 127.93, 127.80, 126.34, 122.30, 111.66, 105.28, 77.02, 76.59, 76.17, 60.39, 55.46, 55.43, 50.54, 46.26, 8.14. HR-ESIMS m/z 551.2383[M+H]⁺(calcd for C₃₀H₃₅N₂O₈, 551.2388).

[0130] 实施例25

[0131] 片剂

[0132] 取实施例20中所得化合物0.5g, 淀粉2.0g, 糊精1.0g混合, 用适量30%乙醇作湿润剂, 制粒, 压片。

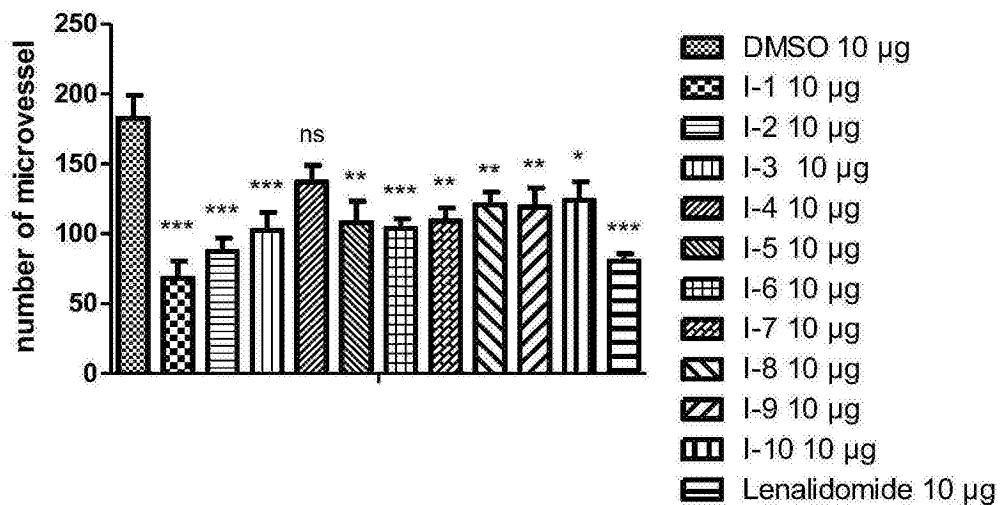


图1

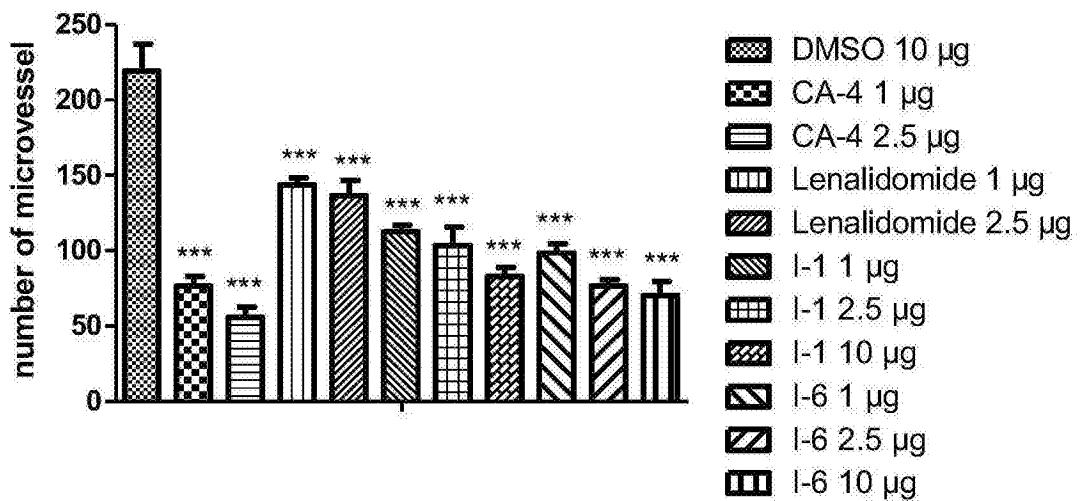


图2