



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104817519 A

(43) 申请公布日 2015.08.05

(21) 申请号 201510235806.3

A61K 31/4453(2006.01)

(22) 申请日 2015.05.11

A61K 31/40(2006.01)

(71) 申请人 中国药科大学

A61K 31/24(2006.01)

地址 211198 江苏省南京市龙眠大道 639 号

A61P 35/00(2006.01)

(72) 发明人 徐云根 刘坤 宋晓翰 陈泓竹

A61P 29/00(2006.01)

张宏波 张灵芝 朱启华

(74) 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任

公司 32102

代理人 孙立冰

(51) Int. Cl.

C07D 295/155(2006.01)

权利要求书1页 说明书17页 附图1页

C07C 229/38(2006.01)

C07C 227/18(2006.01)

A61K 31/495(2006.01)

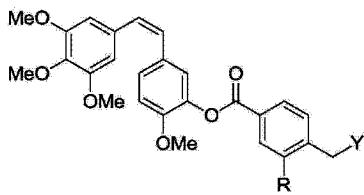
A61K 31/5375(2006.01)

(54) 发明名称

一类 CA-4 的衍生物、其制法及其医药用途

(57) 摘要

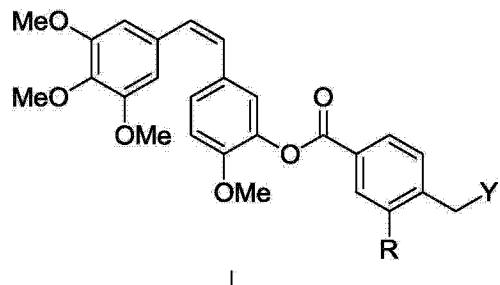
本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类 Combretastatin A-4 的衍生物 (I)，它们的制备方法以及对肿瘤血管生成的抑制作用。药理实验结果显示，本发明的化合物对 MCF-7 人乳腺癌细胞增殖具有较强的抑制作用，同时，部分化合物对人脐静脉内皮细胞的增殖以及鸡胚绒毛尿囊膜新生血管的生成也有较好的抑制作用。因此，本发明化合物可以用于治疗各种与血管生成相关的疾病，这些疾病包括各种癌症和慢性炎症以及其它血管原性的疾病。本发明的化合物具有良好的水



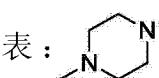
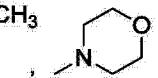
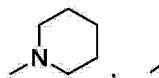
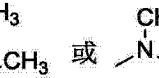
I

溶性。

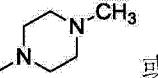
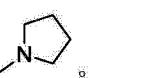
1. 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R 代表 :H、卤素、硝基或三氟甲基；

Y 代表 :  ,  ,  ,  ,  或 .

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血管生成性疾病中的用途。

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

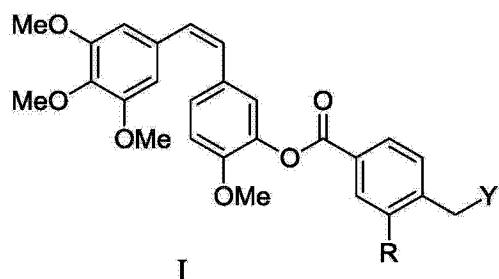
[0002] CA-4 是从南非的 Combretum Caffnom 树皮中分离出来的小分子血管阻断剂 (Vascular Disrupting Agents, VDA), 其能结合血管内皮细胞微管蛋白 β 亚基的秋水仙碱结合位点, 导致微管蛋白的聚合, 进而改变其内皮细胞的骨架结构与形态, 增强其血管渗透性、扰乱血流, 从而引起肿瘤血管内皮细胞凋亡, 导致次级肿瘤细胞死亡。尽管 CA-4 具有潜在的生物活性, 但其低水溶性和低生物利用度限制了进一步的应用。

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:

[0005]



[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:

或

[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)

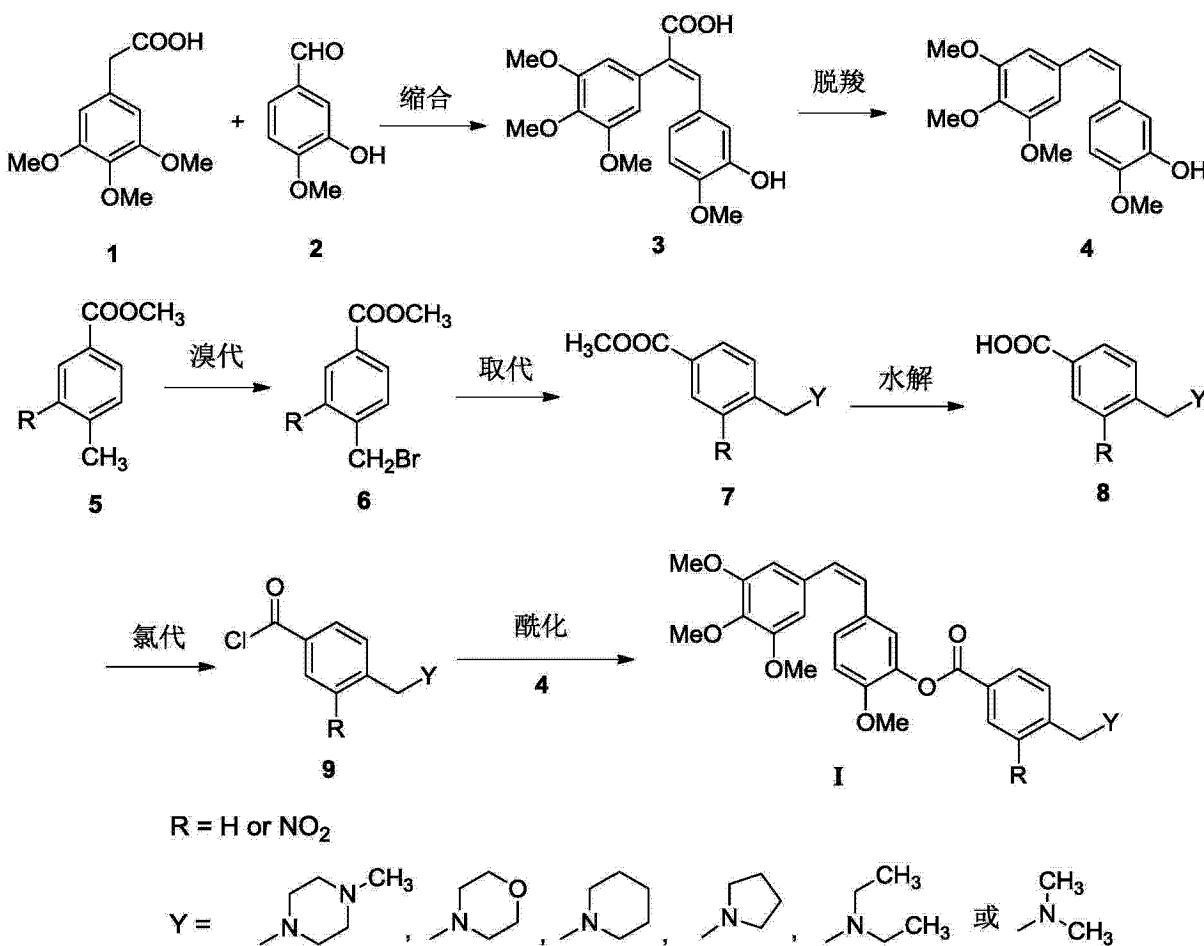
[0019] 4-(哌啶-1-基甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氧基-5-(3,4,5-三甲氧苯乙烯基)苯酯(I-8)

[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

$\text{HN}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{N}^+\text{CH}_3$ 、 $\text{HN}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}$ 、 $\text{HN}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{N}^+\text{CH}_3$ 、 $\text{HN}-\text{C}_3\text{H}_8$ 、 $\text{HN}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}_3$ 或 $\text{HN}-\text{CH}_3$ 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)

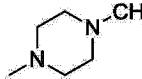
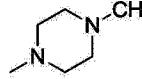
[0039]

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
I-5	H		0.054±0.013
I-6	NO ₂		0.13±0.033
I-7	NO ₂		0.10±0.015
I-8	NO ₂		0.10±0.0078
I-9	NO ₂		0.044±0.0096
I-10	NO ₂		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= 0.058 μM) 更强,同时较阿霉素强一个数量级,其中化合物 I-3 (IC₅₀= 0.024 μM) 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)

[0042]

编号	R	Y	IC ₅₀ (μM)
I-1	H		0.014 ±0.00014
I-5	H		0.016 ±0.00058
I-6	NO ₂		0.014 ±0.00021
I-8	NO ₂		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, 1 μg/ 个), 和候选化合物组 (10 μg/ 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 10 μg/ 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 10 μg/ 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 (10 μg/ 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、10 μg/ 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 μg/ 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 μg/ 蛋剂量下即显示出胚胎毒性, 在 10 μg/ 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, N₂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, N₂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°C 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°C 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°C。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 7.90 (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- 吲哚甲基) 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)、吲哚 (2.34g, 26.87mmol)、碳酸钾 (2.31g, 16.74mmol)、10mL 甲苯和 6mL 水, 于 75°C 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°C 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°C。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 7.84 (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°C 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°C 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°C。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 7.86(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°C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°C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 °C。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 7.81(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°C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°C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 °C。¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 7.83(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°C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) δ 8.58 (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-(3,4,5-三甲氧基乙烯基)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, ν cm⁻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°C。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×OCH₃ and 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 C₃₀H₃₄N₂O₇, 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°C。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°C。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°C。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, CDCl_3) δ 12.47 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.92 – 7.76 (m, 2H, ArH), 7.19 (dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.14 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H, ArH), 6.91 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H, ArH), 6.54 (s, 2H, ArH), 6.48 (s, 2H, ArH), 4.22 (s, 2H, PhCH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 2.64 (m, 2H, NCH_2), 2.34 (m, 2H, NCH_2), 1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.88 ~ 1.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NO}_6$, 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°C。IR(KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3434, $\nu \text{ cm}^{-1}$: 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°C。IR(KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 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, CDCl_3) δ 12.86 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.84 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.19 (dd, $J_1 = 8.4, J_2 = 2.0\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.14 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H, ArH), 6.91 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H, ArH), 6.54 (s, 2H, ArH), 6.48 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 2H, ArH), 4.30 (s, 2H, PhCH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.70 ~ 3.68 (m, 2H, NCH_2), 2.88 (m, 2H, NCH_2), 2.27 (m, 2H, CH_2), 2.08 (m, 2H, CH_2). ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) 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 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_6$, 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 °C。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) δ 163.49, 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°C。IR (KBr, ν cm⁻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) δ 8.57 (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) δ 162.00, 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°C。IR (KBr, ν cm⁻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°C。IR(KBr, ν cm⁻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, CDCl₃) δ 8.58(s, 1H, ArH), 8.29(d, J = 7.1Hz, 1H, ArH), 7.77(d, J = 7.4Hz, 1H, ArH), 7.23 - 7.09(m, 2H, ArH), 6.91(d, J = 7.9Hz, 1H, ArH), 6.52(s, 2H, ArH), 6.49(s, 2H, HC = CH), 3.86(s, 2H, PhCH₂N), 3.82(s, 3H, OCH₃), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.73(s, 6H, 2×OCH₃), 3.68(m, 4H, O(CH₂)₂), 2.46(m, 4H, N(CH₂)₂)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) 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 C₃₀H₃₃N₂O₉, 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°C。

[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°C。IR(KBr, ν cm⁻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, CDCl₃) δ 8.58(s, 1H, ArH), 8.29(d, J = 7.7Hz, 1H, ArH), 7.83(d, J = 7.4Hz, 1H, ArH), 7.19(d, J = 8.3Hz, 1H, ArH), 7.13(s, 1H, ArH), 6.91(d, J = 8.4Hz, 1H, ArH), 6.52(s, 2H, ArH), 6.48(s, 2H, HC = CH), 3.81(d, J = 5.9Hz, 8H, 2×OCH₃ and PhCH₂N), 3.73(s, 6H, 2×OCH₃), 2.28 - 2.48(m, 4H, N(CH₂)₂), 1.38 - 1.49(m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 0.97 - 0.81(m, 2H, CH₂CH₂CH₂)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) 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 C₃₁H₃₅N₂O₈, 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°C。

[0123] 实施例 23

[0124] 4-(吡咯烷-1-基甲基)-3-硝基苯甲酸-(Z)-2-甲氨基-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°C。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) δ 8.63(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, OCH₃), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.73(s, 6H, 2×OCH₃), 2.54(s, 4H, N(CH₂)₂), 1.80(s, 4H, CH₂CH₂). ¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ 162.13, 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°C。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) δ 12.93(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×OCH₃, 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-甲氨基-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°C。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 °C。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) δ 12.89 (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, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.22 (s, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 1.47 (s, 6H, N(CH₂CH₃)₂). ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 161.18, 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。

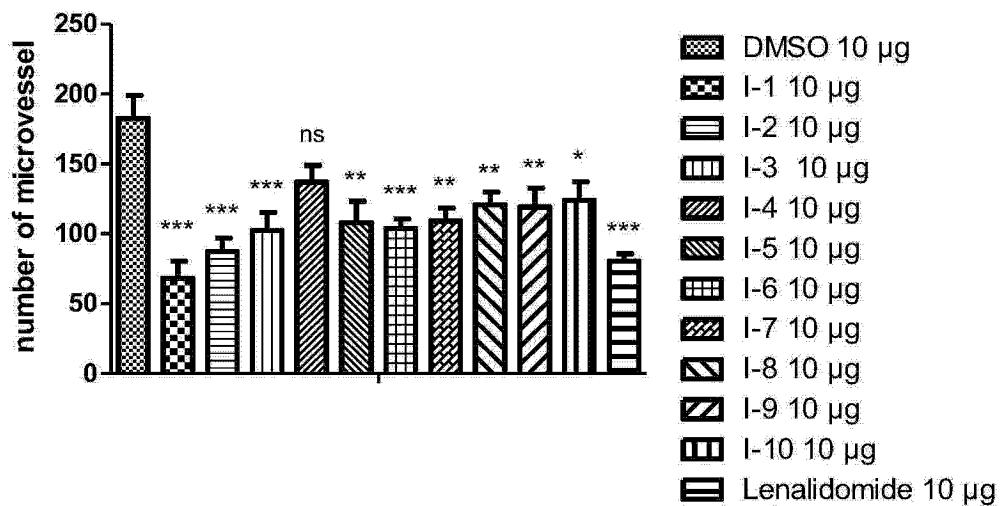


图 1

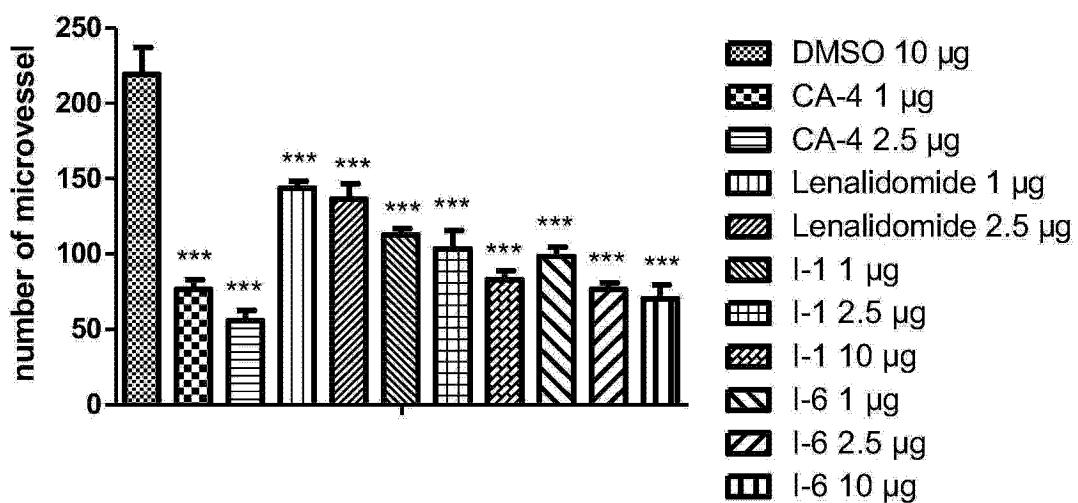


图 2