



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107353209 B

(45)授权公告日 2019.07.19

(21)申请号 201710474957.3

C07C 217/84(2006.01)

(22)申请日 2017.06.21

C07C 213/06(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07C 213/08(2006.01)

申请公布号 CN 107353209 A

C07F 7/22(2006.01)

(43)申请公布日 2017.11.17

C07C 43/225(2006.01)

(73)专利权人 北京师范大学

C07C 41/24(2006.01)

地址 100875 北京市海淀区新街口外大街
19号

C07C 43/205(2006.01)

C07D 295/088(2006.01)

C07B 59/00(2006.01)

(72)发明人 崔孟超 刘伯里 贾建华

A61P 25/28(2006.01)

A61K 51/04(2006.01)

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

审查员 张艳青

代理人 王文君 黄爽

(51)Int.Cl.

C07C 205/37(2006.01)

C07C 201/12(2006.01)

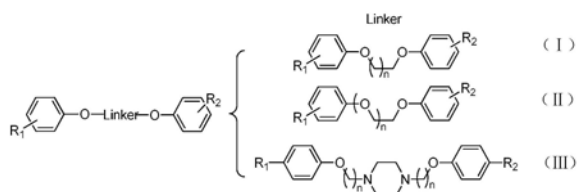
权利要求书3页 说明书29页 附图2页

(54)发明名称

与A β 斑块具有高亲和力的二苯氧基柔性分子及其制备方法和应用

(57)摘要

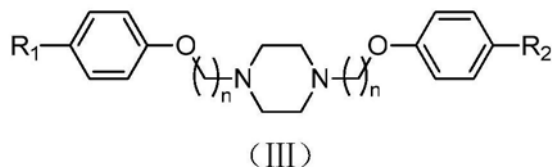
本发明公开了一类与A β 斑块具有高亲和力的二苯氧基柔性分子及其制备方法和应用,该类分子被放射性核素标记后作为A β 斑块显像剂用于阿尔兹海默症的诊断,其结构式如下所示;此类分子的化学结构不同于现有技术所公开的化合物,属于诊断阿尔茨海默症的全新分子;经过放射性核素标记后得到的A β 斑块显像剂,体内稳定性好,脂溶性低、脑清除速率快,具有巨大的应用前景和市场价值。



1. 二苯氧基柔性分子化合物, 其特征在于, 所述化合物为4-(2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)乙氧基)-氮, 氮-二甲苯胺或4-(2-(2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-氮, 氮-二甲苯胺;

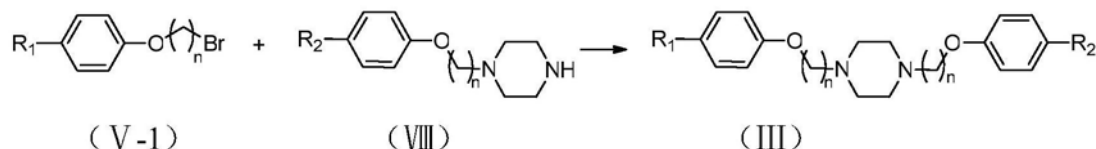
所述碘为 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{127}I 或 ^{131}I 。

2. 二苯氧基柔性分子化合物, 其特征在于, 化合物的结构式如下:



其中, n 为2-5的整数, R_1 为 NMe_2 , R_2 为 I 或 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{F}$, 其中 m 为1-3的整数; 当化合物中含有氟原子时, F 为 ^{18}F 或 ^{19}F ; 当化合物中含有碘原子时, I 为 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{127}I 或 ^{131}I ; 当化合物中含有 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 时, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 为 $-\text{N}(^{11}\text{CH}_3)_2$ 。

3. 权利要求2所述化合物的制备方法, 按照下述反应方程式制备所述化合物:



其中, R_1 、 R_2 、 n 与权利要求2中式(III)所示化合物具有相应的定义。

4. 利用权利要求1或2所述化合物制备得到的AB斑块显像剂, 其特征在于, 当所述化合物中含有氟原子时, 制备得到含有放射性核素 ^{18}F 的化合物, 作为AB斑块显像剂; 或者,

当所述化合物中含有碘原子时, 制备得到含有放射性核素 ^{124}I 的化合物, 作为AB斑块显像剂; 或者,

当所述化合物中含有二甲氨基时, 制备得到含有放射性核素 ^{11}C 的化合物, 作为AB斑块显像剂; 或者,

当所述化合物中含有碘原子时, 制备得到含有放射性核素 ^{123}I 、 ^{125}I 或 ^{131}I 的化合物, 作为AB斑块显像剂。

5. 根据权利要求4所述的AB斑块显像剂, 其特征在于, 当所述化合物中含有氟原子时, 制备得到含有放射性核素 ^{18}F 的化合物, 作为PET类AB斑块显像剂; 或者,

当所述化合物中含有碘原子时, 制备得到含有放射性核素 ^{124}I 的化合物, 作为PET类AB斑块显像剂; 或者,

当所述化合物中含有二甲氨基时, 制备得到含有放射性核素 ^{11}C 的化合物, 作为PET类AB斑块显像剂; 或者,

当所述化合物中含有碘原子时, 制备得到含有放射性核素 ^{123}I 、 ^{125}I 或 ^{131}I 的化合物, 作为SPECT类AB斑块显像剂。

6. 权利要求1或2所述化合物或权利要求4或5所述AB斑块显像剂在制备用于治疗或诊断阿尔茨海默症的药物中的应用。

7. 二苯氧基柔性分子化合物在制备用于治疗或诊断阿尔茨海默症的药物中的应用;

所述二苯氧基柔性分子化合物的结构如下:



(I)

其中, n 为 1-11 的整数, R_1 为 I 或 NMe_2 , R_2 为氢、卤素、羟基、巯基、烷氧基、烷基、硝基、氨基、烷氨基、氰基、羧基、 $-\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{F}$, 其中 m 为 1-3 的整数, R_1 和 R_2 均为邻位、间位或对位取代基; 当化合物中含有氟原子时, F 为 ^{18}F 或 ^{19}F ; 当化合物中含有碘原子时, I 为 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{127}I 或 ^{131}I ; 当化合物中含有 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 时, $-\text{CH}_3$ 为 $^{-11}\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 为 $^{-11}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

8. 根据权利要求 7 所述的应用, 其特征在于, 所述二苯氧基柔性分子化合物的结构中, $n = 2$ 或 6, R_1 和 R_2 分别为:

R_1	R_2
$p\text{-I}$	$p\text{-H}$
$p\text{-I}$	$p\text{-OCH}_3$
$p\text{-I}$	$p\text{-NMe}_2$
$p\text{-I}$	$p\text{-F}$
$p\text{-I}$	$p\text{-Cl}$
$p\text{-I}$	$p\text{-Br}$
$p\text{-I}$	$p\text{-I}$
$p\text{-I}$	$p\text{-}t\text{-Bu}$
$p\text{-I}$	$p\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{F}$, 其中 m 为 1-3 的整数
$p\text{-I}$	$o\text{-NMe}_2$

<i>p</i> -I	<i>m</i> - NMe ₂
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -H
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -OCH ₃
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -NMe ₂
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -F
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -Cl
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -Br
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> - <i>t</i> -Bu
<i>p</i> -NMe ₂	-Sn(Bu) ₃
<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -(OCH ₂ CH ₂) _m F, 其中m为1-3的整数
<i>p</i> -NMe ₂	<i>o</i> -I
<i>p</i> -NMe ₂	<i>m</i> -I

。

与A β 斑块具有高亲和力的二苯氧基柔性分子及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及放射性药物化学和临床核医学技术领域,具体地说,涉及一类与A β 斑块具有高亲和力的二苯氧基柔性分子及其制备方法和应用,

背景技术

[0002] 阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种进行性发展的致死性神经退行性疾病,临床表现为认知和记忆功能下降,日常生活能力减退,并伴有各种神经精神症状和行为障碍。AD多发于老年人群,统计资料显示,全球目前有3600万人患有AD,而且每隔二十年AD病患翻两倍,即到2030年将有6600万人遭受AD的折磨,而到2050年,这一数字将达到11500万。目前我国正在快速步入老龄化社会,AD已成为继肿瘤、心脏病和中风之后,严重威胁老年人身心健康的主要疾病。可见,AD的防治工作任务艰巨,研究AD的早期诊断及治疗药物具有极其重要社会意义和实际价值。研究表明,AD脑内沉积在神经细胞外的老年斑(SPs)和神经细胞内的神经纤维缠结(NFTs)是AD的两大主要病理特征。利用脑内的A β 斑块为靶点,开发与之具有高亲和性和选择性的分子探针,通过单光子计算机扫描(SPECT)或正电子发射断层扫描(PET)等核医学影像技术,可以无创伤的从分子水平上早期诊断AD。

[0003] 在过去的研究里,用于核医学PET显像的A β 斑块显像剂发展迅速,通过对硫磺素-T(ThT)和刚果红(CR)这两种染料进行修饰,已经有不少分子进入了临床试验阶段。如2-苯基苯并噻唑类的代表化合物[^{11}C]PIB是目前使用最为广泛的A β 斑块显像剂,它的类似物[^{18}F]GE-067获得美国FDA批准;二苯乙烯衍生物[^{18}F]AV-45、[^{18}F]BAY94-9172也获得美国FDA批准。然而,用于SPECT显像的A β 斑块显像剂还没有获得突破性进展,其中 ^{123}I 标记的2-苯基咪唑并吡啶衍生物[^{123}I]IMPY是第一个进入临床阶段的SPECT显像剂,但由于其体内稳定性差而宣告失败。纵观以往发展的A β 斑块分子探针,均具有共轭的平面结构,而我组最近研究表明柔性结构的苯基苄基醚类衍生物与A β 斑块具有高亲和性,有发展为A β 斑块显像剂的潜力。在此基础上,试图进一步增加分子柔性,从而得到一系列二苯氧基柔性分子。该类分子是一类全新的与脑内A β 斑块具有高亲和力的化合物,对其进行放射性核素标记,可以得到一种能够用于AD的早期诊断的A β 斑块显像剂,势必将会有巨大的应用前景和经济价值。同时,具有不同柔性linker二苯氧基柔性分子化合物与A β 蛋白结合模式的探究为继续开发新型柔性结构A β 斑块分子探针的研究奠定理论基础。

发明内容

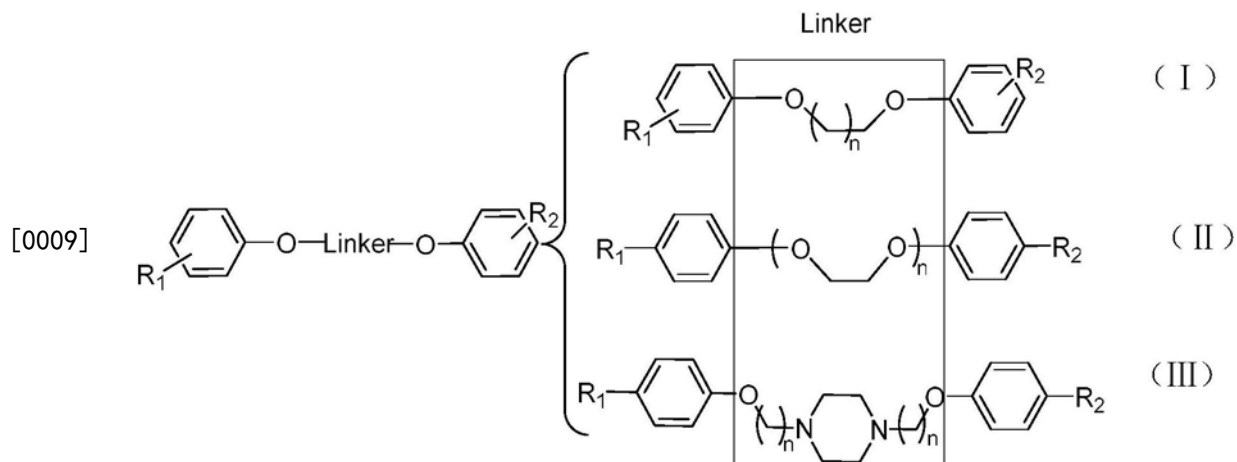
[0004] 本发明的目的之一在于,提供一类二苯氧基柔性分子化合物。该类化合物与AD病人脑内A β 斑块具有高亲和力,属于诊断和治疗AD的全新化合物。

[0005] 本发明的另一目的在于,提供所述二苯氧基柔性分子化合物的制备方法。

[0006] 本发明的另一目的在于,提供一种利用所述二苯氧基柔性分子化合物制备得到的A β 斑块显像剂。

[0007] 本发明的另一目的在于,提供所述AB斑块显像剂在诊断淀粉样病变疾病的药物中的应用,包括AD的早期诊断。

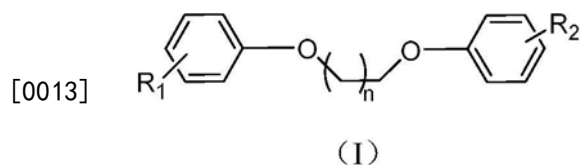
[0008] 为了实现上述目的,本发明提供的二苯氧基柔性分子化合物,其结构式如下所示:



[0010] 其中,化合物(I), n 为1-11的整数, R_1 为I或 NMe_2 , R_2 为氢、卤素、羟基、巯基、烷氧基、烷基、硝基、氨基、烷氨基、氰基、羧基、 $-\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{F}$ (m 为1-3的整数);化合物(II), n 为2-5的整数, R_1 为 NMe_2 , R_2 为I或 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{F}$ (m 为1-3的整数);化合物(III), n 为1-5的整数, R_1 为 NMe_2 , R_2 为I或 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{F}$ (m 为1-3的整数)。

[0011] 其中,Me表示甲基。

[0012] 本发明提供的二苯氧基柔性分子化合物,进一步地,其结构式如式(I)所示:



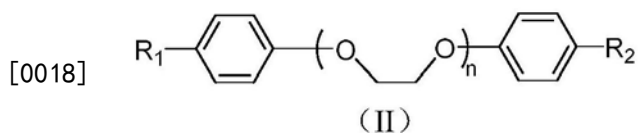
[0014] 其中, n 为1-11的整数, R_1 为I或 NMe_2 , R_2 为氢、卤素、羟基、巯基、烷氧基、烷基、硝基、氨基、烷氨基、氰基、羧基、 $-\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{F}$ (m 为1-3的整数), R_1 和 R_2 均为邻位、间位或对位取代基。

[0015] 进一步,优选地, $n=2$ 或6, R_1 和 R_2 分别为:

[0016]

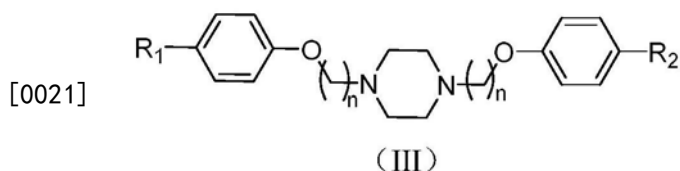
R_1	R_2
$p\text{-I}$	$p\text{-H}$
$p\text{-I}$	$p\text{-OCH}_3$
$p\text{-I}$	$p\text{-NMe}_2$
$p\text{-I}$	$p\text{-F}$
$p\text{-I}$	$p\text{-Cl}$
$p\text{-I}$	$p\text{-Br}$
$p\text{-I}$	$p\text{-I}$
$p\text{-I}$	$p\text{-}t\text{-Bu}$
$p\text{-I}$	$p\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{F (m = 1, 2, 3)}$
$p\text{-I}$	$o\text{-NMe}_2$
$p\text{-I}$	$m\text{-NMe}_2$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-H}$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-OCH}_3$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-NMe}_2$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-F}$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-Cl}$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-Br}$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-I}$
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-}t\text{-Bu}$
$p\text{-NMe}_2$	-Sn(Bu)_3
$p\text{-NMe}_2$	$p\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{F (m = 1, 2, 3)}$
$p\text{-NMe}_2$	$o\text{-I}$
$p\text{-NMe}_2$	$m\text{-I}$

[0017] 本发明提供的二苯氧基柔性分子化合物,进一步地,其结构式如式(II)所示:



[0019] 其中,n为2-5的整数, R_1 为 NMe_2 , R_2 为I、 -Sn(Bu)_3 、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{F}$ (m为1-3的整数)。

[0020] 本发明提供的二苯氧基柔性分子化合物,进一步地,其结构式如式(III)所示:



[0022] 其中, n 为 2-5 的整数, R_1 为 NMe_2 , R_2 为 I 或 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{F}$ (m 为 1-3 的整数)。

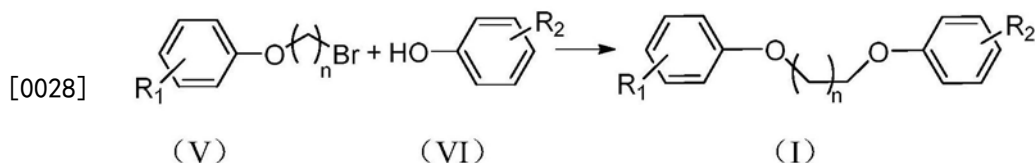
[0023] 本发明提供的上述任意一项二苯氧基柔性分子化合物, 进一步地, 当其中含有氟原子时, F 为 ^{18}F 或 ^{19}F ; 当其中含有碘原子时, I 为 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{127}I 或 ^{131}I ; 当其中含有甲基、甲氧基、 N -甲氨基或二甲氨基时, $-\text{CH}_3$ 为 $^{-11}\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 为 $^{-11}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 为 $^{-11}\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 为 $^{-11}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $^{-11}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0024] 更进一步地, 当 F 为 ^{18}F 或 I 为 ^{124}I 时, 得到的二苯氧基柔性分子化合物可作为 AB 斑块显像剂, 尤其作为 PET 类 AB 斑块显像剂。

[0025] 更进一步地, 当 $-\text{CH}_3$ 为 $^{-11}\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 为 $^{-11}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 为 $^{-11}\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 为 $^{-11}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $^{-11}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 时, 得到的二苯氧基柔性分子化合物可作为 AB 斑块显像剂, 尤其作为 PET 类 AB 斑块显像剂。

[0026] 更进一步地, 当 I 为 ^{125}I 、 ^{123}I 或 ^{131}I 时, 得到的二苯氧基柔性分子化合物可作为 AB 斑块显像剂, 尤其作为 SPECT 类 AB 斑块显像剂。

[0027] 本发明所述二苯氧基柔性分子化合物 (I), 可按照下述反应方程式制备所述化合物:



[0029] 其中, R_1 、 R_2 、 n 与式 (I) 所示化合物具有相应的定义。

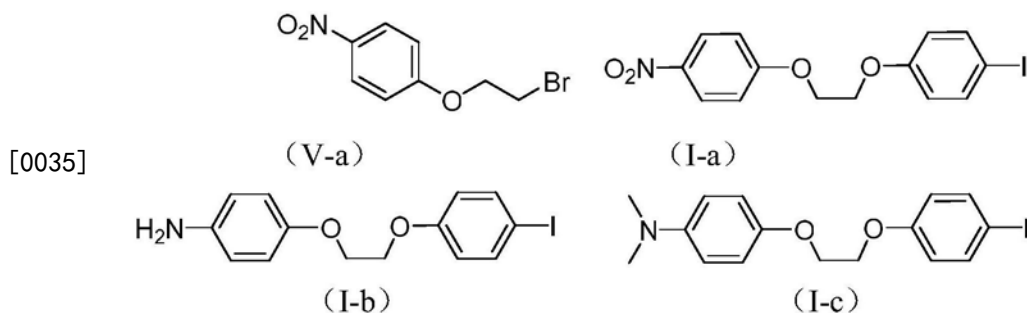
[0030] 其制备方法包括以下步骤 (以 n 为 2, R_1 为 $p\text{-NMe}_2$, R_2 为 $p\text{-I}$ 为例, 其他均采用类似方法制备):

[0031] (1) 将化合物对硝基苯酚 (1396.0mg, 10.0mmol)、化合物 1,2-二溴乙烷 (3758.2mg, 20.0mmol) 和 K_2CO_3 (4142.8mg, 30.0mmol) 溶于适量 DMF 中, 90°C 回流反应 4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH_2Cl_2 萃取, MgSO_4 干燥, 柱色谱分离得淡黄色粉末中间体 (V-a)。

[0032] (2) 将化合物 (V-a) (738.2mg, 3.0mmol)、化合物 4-碘苯酚 (660.1mg, 3.0mmol) 和 K_2CO_3 (1242.8mg, 9.0mmol) 溶于适量 DMF 中, 90°C 回流反应 4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH_2Cl_2 萃取, MgSO_4 干燥, 柱色谱分离得淡黄色粉末中间体 (I-a)。

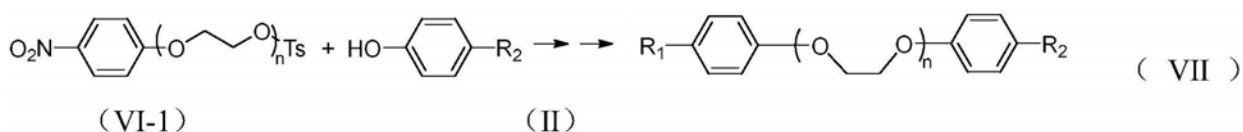
[0033] (3) 将化合物 (I-a) (385.2mg, 1.0mmol) 和二水合二氯亚锡 (902.8mg, 4.0mmol) 溶于适量乙醇中, 向溶液中滴加 5mL 浓盐酸, 90°C 回流反应 4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH_2Cl_2 萃取, MgSO_4 干燥, 抽滤, 除去干燥剂, 旋蒸, 除去溶剂, 即得中间体 (I-b)。

[0034] (4) 将化合物 (I-b) (269.6mg, 0.7mmol) 和多聚甲醛 (210.2mg, 7.0mmol) 溶于适量冰醋酸中, 在冰浴条件下, 向溶液中缓慢分批加入氰基硼氢化钠 (219.9mg, 3.5mmol), 室温反应过夜, 反应结束后, 向溶液中加入氨水调 pH 至弱碱性, CH_2Cl_2 萃取, MgSO_4 干燥, 柱色谱分离得白色粉末的终产物 (I-c)。



[0036] 本发明所述二苯氧基柔性分子化合物(II),可按照下述反应方程式制备所述化合物:

[0037]



[0038] 其中, R_1 、 R_2 、 n 与式(II)所示化合物具有相应的定义。

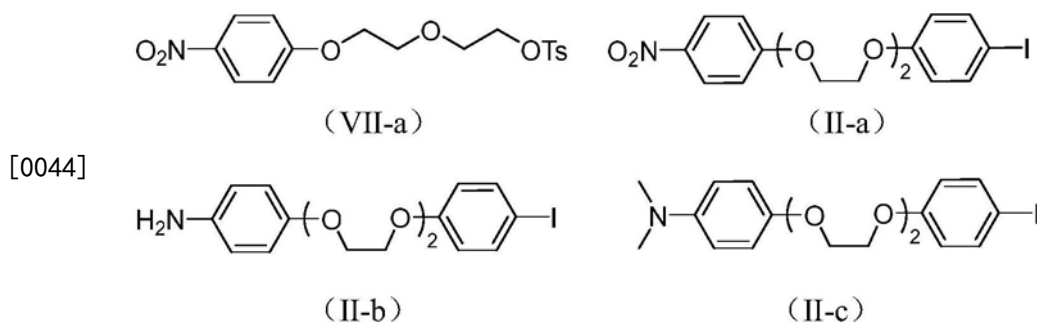
[0039] 其制备方法包括以下步骤(以 n 为2, R_1 为NMe₂, R_2 为I为例,其他均采用类似方法制备):

[0040] (1) 将化合物对硝基苯酚(1396.0mg,10.0mmol)、化合物2-氯乙氧基乙醇(1246.2mg,10.0mmol)和K₂CO₃(4142.8mg,30.0mmol)溶于适量DMF中,90℃回流反应4h,反应结束后,旋蒸,除去溶剂,CH₂Cl₂萃取,MgSO₄干燥,柱色谱分离得淡黄色蜡状中间体。将该中间体(1136.5mg,5.0mmol)和对甲苯磺酰氯(1143.8mg,6.0mmol)溶于适量的无水二氯甲烷中,再向溶液中滴加5mL的三乙胺,室温反应6h,旋蒸,除掉溶剂,柱色谱分离得淡黄色粉末的中间体(VII-a)。

[0041] (2) 将化合物(VII-a)(1144.2mg,3.0mmol)、化合物4-碘苯酚(660.1mg,3.0mmol)和K₂CO₃(1242.8mg,9.0mmol)溶于适量DMF中,90℃回流反应4h,反应结束后,旋蒸,除去溶剂,CH₂Cl₂萃取,MgSO₄干燥,柱色谱分离得淡黄色粉末中间体(II-a)。

[0042] (3) 将化合物(II-a)(429.2mg,1.0mmol)和二水合二氯亚锡(902.8mg,4.0mmol)溶于适量乙醇中,向溶液中滴加5mL浓盐酸,90℃回流反应4h,反应结束后,旋蒸,除去溶剂,CH₂Cl₂萃取,MgSO₄干燥,抽滤,除去干燥剂,旋蒸,除去溶剂,即得中间体(II-b)。

[0043] (4) 将化合物(II-b)(360.0mg,0.9mmol)和多聚甲醛(270.9mg,9.0mmol)溶于适量冰醋酸中,冰浴下,向溶液中缓慢分批加入氰基硼氢化钠(282.9mg,4.5mmol),室温反应过夜,反应结束后,向溶液中加入氨水调pH至弱碱性,CH₂Cl₂萃取,MgSO₄干燥,柱色谱分离得白色粉末的终产物(II-c)。



[0061] 本发明还提供所述二苯氧基柔性分子化合物或所述AB斑块显像剂在制备和治疗诊断淀粉样病变疾病(包括阿尔茨海默症)的药物中的应用。

[0062] 本发明首次公开了一类全新结构的二苯氧基柔性分子化合物化合物,体外竞争结合实验表明,该类分子与A β ₁₋₄₂聚集体的亲和力很高;体外放射自显影实验表明I-125的该类分子可以特异性地与AD人脑切片或AD转基因小鼠脑内的AB斑块结合;正常小鼠体内生物分布实验表明,部分I-125标记的显像剂具有初始脑摄取高,清除快的优点;有望成为一种新的用于临床显像的单光子AB斑块显像剂。

[0063] 本发明提供一类全新的与AD病人脑内AB斑块具有高亲和力的苯基苄基醚衍生物,化学结构不同于现有技术所公开的化合物,尤其是硫磺素-T和刚果红,属于诊断和治疗阿尔茨海默症的全新化合物;利用该化合物制备的AB斑块显像剂,体内稳定性好,具有巨大的应用前景和市场价值。同时,具有不同柔性linker二苯氧基柔性分子化合物与AB蛋白结合模式的探究,为继续开发新型柔性结构AB斑块分子探针的研究奠定理论基础。

附图说明

[0064] 图1和图2为本发明实施例1中碘代化合物(I)的合成反应路线。

[0065] 图3为本发明实施例2中碘代化合物(II)合成反应路线。

[0066] 图4为本发明实施例3中碘代化合物(III)合成反应路线。

[0067] 图5为本发明实施例4中部分二苯氧基柔性分子与AD转基因小鼠及AD病人脑切片中的斑块结合的放射自显影实验结果。

具体实施方式

[0068] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。若未特别指明,实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段,所用原料均为市售商品。

[0069] 实施例1:碘代化合物(I)的合成

[0070] 合成反应路线如图1,图2所示,本实施例中的化合物编号均与该图反应路线中的编号统一。

[0071] 在图1所示的合成路线中,试剂与条件如下:(a) 1,n-二溴烷烃(n=2-11),K₂CO₃,DMF,90℃;(b) n-碘苯酚(n=2,3或4),K₂CO₃,DMF,90℃;(c) SnCl₂·2H₂O,EtOH,HCl,回流;(d) (CH₂O)_n,NaBH₃CN,HAc,室温(e) (Bu₃Sn)₂, (PPh₃)₄Pd,甲苯,Et₃N,回流;(f) [¹²⁵I]NaI,HCl(1M),H₂O₂(3%)。

[0072] 在图2所示的合成路线中,试剂与条件如下:(a) 1,n-二溴烷烃(n=2,6),K₂CO₃,丙酮,90℃;(b) 4-R-苯酚(R=OCH₃,F,Cl,Br,I,t-Bu),K₂CO₃,DMF,90℃。

[0073] 1) 1-(2-溴乙醇基)-4-硝基苯(1-(2-bromoethoxy)-4-nitrobenzene,化合物1.1)的合成

[0074] 将对硝基苯酚(1396.0mg,10.0mmol)、1,2-二溴乙烷(3758.2mg,20.0mmol)和K₂CO₃(4142.8mg,30.0mmol)溶于适量DMF中,90℃回流反应4h,反应结束后,旋蒸,除去溶剂,CH₂Cl₂萃取,MgSO₄干燥,柱色谱分离得淡黄色粉末1.1。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.22(d,J=8.9Hz,2H),6.98(d,J=9.1Hz,2H),4.39(t,J=6.1Hz,2H),3.68(t,J=6.1Hz,2H)。

[0075] 2) 1-(2-溴乙醇基)-2-硝基苯(1-(2-bromoethoxy)-2-nitrobenzene,化合物

1.1a)的合成

[0076] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用邻硝基苯酚代替对硝基苯酚),得到淡黄色固体1.1a。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.84 (dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.54 (td,J=8.5,1.7Hz,1H),7.12-7.06 (m,2H),4.42 (t,J=6.5Hz,2H),3.68 (t,J=6.5Hz,2H)。

[0077] 3) 1-(2-溴乙醇基)-3-硝基苯(1-(2-bromoethoxy)-3-nitrobenzene,化合物1.1b)的合成

[0078] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用间硝基苯酚代替对硝基苯酚),得到淡黄色固体1.1b。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.88 (ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz,1H),7.76 (t,J=2.3Hz,1H),7.47 (t,J=8.2Hz,1H),7.27 (ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz,1H),4.39 (t,J=6.1Hz,2H),3.69 (t,J=6.1Hz,2H)。

[0079] 4) 1-(3-溴丙醇基)-4-硝基苯(1-(3-bromopropoxy)-4-nitrobenzene,化合物1.2)的合成

[0080] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,3-二溴丙烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡黄色固体1.2。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.21 (d,J=9.1Hz,2H),6.97 (d,J=9.1Hz,2H),4.22 (t,J=5.8Hz,2H),3.61 (t,J=6.2Hz,2H),2.39-2.36 (m,2H)。

[0081] 5) 1-(4-溴丁醇基)-4-硝基苯(1-(4-bromobutoxy)-4-nitrobenzene,化合物1.3)的合成

[0082] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,4-二溴丁烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡黄色固体1.3。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.20 (d,J=9.1Hz,2H),6.95 (d,J=9.1Hz,2H),4.10 (t,J=5.8Hz,2H),3.50 (t,J=6.2Hz,2H),2.10-1.99 (m,4H)。

[0083] 6) 1-(5-溴戊醇基)-4-硝基苯(1-((5-bromopentyl)oxy)-4-nitrobenzene,化合物1.4)的合成

[0084] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,5-二溴戊烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡黄色固体1.4。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.20 (d,J=9.1Hz,2H),6.94 (d,J=9.1Hz,2H),4.07 (t,J=6.2Hz,2H),3.47-3.40 (m,2H),1.99-1.83 (m,4H),1.69-1.59 (m,2H)。

[0085] 7) 1-(6-溴己醇基)-4-硝基苯(1-((6-bromohexyl)oxy)-4-nitrobenzene,化合物1.5)的合成

[0086] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,6-二溴己烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡黄色固体1.5。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.20 (d,J=8.9Hz,2H),6.94 (d,J=8.9Hz,2H),4.06 (t,J=6.2Hz,1H),3.45-3.40 (m,2H),1.91-1.85 (m,4H),1.54-1.48 (m,4H)。

[0087] 8) 1-(7-溴庚醇基)-4-硝基苯(1-((7-bromoheptyl)oxy)-4-nitrobenzene,化合物1.6)的合成

[0088] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,7-二溴庚烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡黄色固体1.6。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.19 (d,J=9.2Hz,2H),8.19 (d,J=9.2Hz,2H),4.05 (t,J=6.4Hz,2H),3.42 (t,J=6.4Hz,2H),1.90-1.80 (m,4H),1.49-1.43 (m,4H),1.42-1.35 (m,2H)。

[0089] 9) 1-(8-溴辛醇基)-4-硝基苯(1-((8-bromooctyl)oxy)-4-nitrobenzene,化合物1.7)的合成

[0090] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,8-二溴辛烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡

黄色固体1.7。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.87-1.79 (m, 4H), 1.49-1.44 (m, 4H), 1.44-1.36 (m, 4H)。

[0091] 10) 1-(10-溴癸醇基)-4-硝基苯 (1-((10-bromodecyl)oxy)-4-nitrobenzene, 化合物1.9)的合成

[0092] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,10-二溴癸烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡黄色固体1.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.5Hz, 1H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 8H)。

[0093] 11) 1-(12-溴十二醇基)-4-硝基苯 (1-((12-bromododecyl)oxy)-4-nitrobenzene, 化合物1.11)的合成

[0094] 按照化合物1.1)的方法制备(反应物用1,12-二溴辛烷代替1,2-二溴乙烷),得到淡黄色固体1.11。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.3Hz, 2H), 4.04 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.50-1.39 (m, 4H), 1.29 (s, 12H)。

[0095] 12) 1-碘-4-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)苯 (1-iodo-4-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)benzene, 化合物1.12)的合成

[0096] 物1.12)的合成

[0097] 将化合物1.1 (738.2mg, 3.0mmol)、4-碘苯酚 (660.1mg, 3.0mmol) 和K₂CO₃ (1242.8mg, 9.0mmol) 溶于适量DMF中, 90℃回流反应4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 柱色谱分离得淡黄色粉末。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.01 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.33 (s, 2H)。

[0098] 13) 1-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)-2-硝基苯 (1-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)-2-nitrobenzene, 化合物1.12a)的合成

[0099] 物1.12a)的合成

[0100] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用1.1a代替1.1), 得到淡黄色固体1.12a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.84 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.16 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 2H)。

[0101] 14) 1-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)-3-硝基苯 (1-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)-3-nitrobenzene, 化合物1.12b)的合成

[0102] 物1.12b)的合成

[0103] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用1.1b代替1.1), 得到淡黄色固体1.12b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.86 (ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz, 1H), 7.80 (t, J=2.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.45 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.28 (ddd, J=8.5, 2.6, 0.9Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H)。

[0104] 15) 1-碘-2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)苯 (1-iodo-2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)benzene, 化合物1.12c)的合成

[0105] 1.12c) 的合成

[0106] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用1-碘苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.12c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.22 (dt, J=9.28, 3.4Hz, 2H), 7.79 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=8.2, 7.5, 1.6Hz, 1H), 7.06 (dt, J=9.24, 3.4Hz, 2H), 6.90 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H), 6.76 (td, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.41 (dd, J=5.8, 3.7Hz, 2H)。

[0107] 16) 1-碘-3-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)苯(1-iodo-3-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)benzene, 化合物

[0108] 1.12d) 的合成

[0109] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用3-碘苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.12d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.23 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H)。

[0110] 17) 1-氟-4-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)苯(1-fluoro-4-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)benzene, 化合

[0111] 物1.12e) 的合成

[0112] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用4-氟苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.12e。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.23 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.03-6.98 (m, 4H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H)。

[0113] 18) 1-氯-4-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)苯(1-chloro-4-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)benzene, 化合

[0114] 物1.12f) 的合成

[0115] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用4-氯苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.12f。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.22 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H)。

[0116] 19) 1-溴-4-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)苯(1-bromo-4-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)benzene, 化合

[0117] 物1.12g) 的合成

[0118] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用4-溴苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.12g。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.01 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.41-4.40 (m, 2H), 4.34-4.33 (m, 2H)。

[0119] 20) 1-碘-4-(3-(4-硝基苯氧基)丙氧基)苯(1-iodo-4-(3-(4-nitrophenoxy)propoxy)benzene, 化合

[0120] 物1.13) 的合成

[0121] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.2代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.13。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.12 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.01 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H)。

[0122] 21) 1-碘-4-(4-(4-硝基苯氧基)丁氧基)苯(1-iodo-4-(4-(4-nitrophenoxy)butoxy)benzene, 化合物

[0123] 1.14) 的合成

[0124] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.3代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.14。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.13 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.01 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.99 (s, 4H)。

[0125] 22) 1-碘-4-(5-(4-硝基苯氧基)戊氧基)苯(1-iodo-4-((5-(4-nitrophenoxy)pentyl)oxy)benzene, 化

[0126] 合物1.15)的合成

[0127] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.4代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.15。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.08 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.96 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.94-1.83 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H)。

[0128] 23) 1-碘-4-(6-(4-硝基苯氧基)己氧基)苯(1-iodo-4-((6-(4-nitrophenoxy)hexyl)oxy)benzene, 化

[0129] 合物1.16)的合成

[0130] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.5代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.16。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.93 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.93 (t, J=6.4Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 4H)。

[0131] 24) 1-氟-4-(6-(4-硝基苯氧基)己氧基)苯(1-fluoro-4-((6-(4-nitrophenoxy)hexyl)oxy)benzene, 化

[0132] 合物1.16a)的合成

[0133] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物4-氟苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.16a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.81 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.57-1.53 (m, 4H)。

[0134] 25) 1-氯-4-(6-(4-硝基苯氧基)己氧基)苯(1-chloro-4-((6-(4-nitrophenoxy)hexyl)oxy)benzene, 化

[0135] 合物1.16b)的合成

[0136] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物4-氯苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.16b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.98-6.93 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.57-1.54 (m, 4H)。

[0137] 26) 1-溴-4-(6-(4-硝基苯氧基)己氧基)苯(1-bromo-4-((6-(4-nitrophenoxy)hexyl)oxy)benzene, 化

[0138] 合物1.16b)的合成

[0139] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物4-溴苯酚代替4-碘苯酚),得到淡黄色固体1.16c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (dd, J=9.3, 2.2Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.77 (dd, J=8.9, 2.1Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.94 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 4H)。

[0140] 27) 1-碘-4-(7-(4-硝基苯氧基)庚氧基)苯(1-iodo-4-((7-(4-nitrophenoxy)heptyl)oxy)benzene, 化

[0141] 合物1.17)的合成

[0142] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.6代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.17。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.19(d,J=9.2Hz,2H),7.54(d,J=8.9Hz,2H),6.93(d,J=9.2Hz,2H),6.66(d,J=8.8Hz,2H),4.05(t,J=6.5Hz,1H),3.92(t,J=6.5Hz,1H),1.87-1.76(m,4H),1.51-1.43(m,6H)。

[0143] 28) 1-碘-4-(8-(4-硝基苯氧基)辛氧基)苯(1-iodo-4-((8-(4-nitrophenoxy)octyl)oxy)benzene, 化

[0144] 合物1.18)的合成

[0145] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.7代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.18。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.19(d,J=9.2Hz,1H),7.54(d,J=8.9Hz,1H),6.94(d,J=9.3Hz,1H),6.67(d,J=8.9Hz,1H),4.04(t,J=6.5Hz,1H),3.91(t,J=6.5Hz,1H),1.86-1.74(m,4H),1.50-1.43(m,4H),1.41-1.38(m,4H)。

[0146] 29) 1-碘-4-(10-(4-硝基苯氧基)癸氧基)苯(1-iodo-4-((10-(4-nitrophenoxy)decyl)oxy)benzene, 化

[0147] 合物1.20)的合成

[0148] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.9代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.20。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.19(d,J=9.2Hz,2H),7.54(d,J=8.9Hz,2H),6.94(d,J=9.3Hz,2H),6.67(d,J=8.9Hz,2H),4.04(t,J=6.5Hz,2H),3.91(t,J=6.5Hz,2H),1.89-1.73(m,4H),1.51-1.39(m,4H),1.33(s,8H)。

[0149] 30) 1-碘-4-(12-(4-硝基苯氧基)十二烷氧基)苯

(1-iodo-4-((12-(4-nitrophenoxy)dodecyl)oxy)benzene, 化合物1.22)的合成

[0151] 按照化合物1.12)的方法制备(反应物用化合物1.11代替化合物1.1),得到淡黄色固体1.22。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.19(d,J=9.3Hz,2H),7.53(d,J=8.9Hz,2H),6.94(d,J=9.3Hz,2H),6.67(d,J=9.0Hz,2H),4.04(t,J=6.5Hz,2H),3.91(t,J=6.5Hz,2H),1.87-1.71(m,4H),1.52-1.38(m,4H),1.29(s,12H)。

[0152] 31) 4-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯胺(4-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23)的合成

[0153] 将化合物1.12)(385.2mg,1.0mmol)和二水合二氯亚锡(902.8mg,4.0mmol)溶于适量乙醇中,向溶液中滴加5mL浓盐酸,90℃回流反应4h,反应结束后,旋蒸,除去溶剂,CH₂Cl₂萃取,MgSO₄干燥,抽滤,除去干燥剂,旋蒸,除去溶剂,即得化合物1.23。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.56(dd,J=8.8,2.8Hz,2H),6.79(d,J=8.9Hz,2H),6.73(d,J=8.6Hz,2H),6.64(d,J=8.6Hz,2H),4.24(s,4H),3.44(s,2H)。

[0154] 32) 2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯胺(2-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23a)的合成

[0155] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.12a代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.23a。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.57(d,J=9.0Hz,2H),6.83-6.81(m,2H),6.74-6.71(m,4H),4.34-4.28(m,4H),3.79(s,2H)。

[0156] 33) 3-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯胺 (3-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23b)的合成

[0157] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.12b代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.23b.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.37-6.30 (m, 2H), 6.28 (t, J=2.2Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.68 (s, 2H).

[0158] 34) 4-(2-(2-碘苯氧基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(2-iodophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23c)的合成

[0159] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.12c代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.23c.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.76 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.72 (m, 3H), 4.33 (s, 4H).

[0160] 35) 4-(2-(3-碘苯氧基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(3-iodophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23d)的合成

[0161] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.12d代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.23d.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.30-7.29 (m, 2H), 6.98 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.24 (s, 4H).

[0162] 36) 4-(2-(4-氟苯氧基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(4-fluorophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23e)的合成

[0163] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.12e代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.23e.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.98 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.65 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.47 (s, 2H).

[0164] 37) 4-(2-(4-氯苯氧基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(4-chlorophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23f)的合成

[0165] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.12f代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.23f.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.45 (s, 2H).

[0166] 38) 4-(2-(4-溴苯氧基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(4-bromophenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.23f)的合成

[0167] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.12g代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.23g.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.30 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.42 (s, 2H).

[0168] 39) 4-(3-(4-碘苯氧基)丙氧基)苯胺 (4-(3-(4-iodophenoxy)propoxy)aniline, 化合物1.24)的合成

[0169] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.13代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.24.¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.11 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.07 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H).

[0170] 40) 4-(4-(4-碘苯氧基)丁氧基)苯胺 (4-(4-(4-iodophenoxy)butoxy)aniline, 化合物1.25)的合成

[0171] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.14代替化合物1.12),得到淡黄

色固体1.25。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (dd, J=8.9, 2.2Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.98-3.95 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 1.93-1.84 (m, 4H)。

[0172] 41) 4-(5-(4-碘苯氧基)戊氧基)苯胺(4-((5-(4-iodophenoxy)pentyl)oxy)aniline, 化合物1.26)的合成

[0173] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.15代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.26。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.95-3.89 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.65-1.58 (m, 2H)。

[0174] 42) 4-(6-(4-碘苯氧基)己氧基)苯胺(4-((6-(4-iodophenoxy)hexyl)oxy)aniline, 化合物1.27)的合成

[0175] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.16代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.27。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 4H)。

[0176] 43) 4-(6-(4-氟苯氧基)己氧基)苯胺(4-((6-(4-fluorophenoxy)hexyl)oxy)aniline, 化合物1.27a)的合成

[0177] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.16a代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.27a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.98-6.94 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 4H)。

[0178] 44) 4-(6-(4-氯苯氧基)己氧基)苯胺(4-((6-(4-chlorophenoxy)hexyl)oxy)aniline, 化合物1.27b)的合成

[0179] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.16b代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.27b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.99-6.93 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 4H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 4H)。

[0180] 45) 4-(6-(4-溴苯氧基)己氧基)苯胺(4-((6-(4-bromophenoxy)hexyl)oxy)aniline, 化合物1.27c)的合成

[0181] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.16c代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.27c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.36 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.64 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.98-3.88 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 4H)。

[0182] 46) 4-(7-(4-碘苯氧基)庚氧基)苯胺(4-((7-(4-iodophenoxy)heptyl)oxy)aniline, 化合物1.28)的合成

[0183] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.17代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.28。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 1.77-1.71 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 6H)。

[0184] 47) 4-(8-(4-碘苯氧基)辛氧基)苯胺(4-((8-(4-iodophenoxy)octyl)oxy)aniline, 化合物1.29)的合成

[0185] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.18代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.29。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 4H), 1.42-1.36 (m, 4H)。

[0186] 48) 4-(10-(4-碘苯氧基)癸氧基)苯胺(4-((10-(4-iodophenoxy)decyl)oxy)aniline, 化合物1.31)的合成

[0187] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.20代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.31。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.67 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 4H), 1.32 (m, 8H)。

[0188] 49) 4-(12-(4-碘苯氧基)十二烷氧基)苯胺(4-((12-(4-iodophenoxy)dodecyl)oxy)aniline, 化合物1.33)的合成

[0189] 按照化合物1.23)的方法制备(反应物用化合物1.22代替化合物1.12),得到淡黄色固体1.33。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.43-1.39 (m, 4H), 1.28 (s, 12H)。

[0190] 50) 4-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.34)的合成

[0191] 将化合物1.23 (269.6mg, 0.7mmol) 和多聚甲醛(210.2mg, 7.0mmol)溶于适量冰醋酸中,在冰浴条件下,向溶液中缓慢分批加入氰基硼氢化钠(219.9mg, 3.5mmol),室温反应过夜,反应结束后,向溶液中加入氨水调pH至弱碱性,CH₂Cl₂萃取,MgSO₄干燥,柱色谱分离得白色粉末的终产物1.34。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.02-6.82 (m, 4H), 6.73 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.91 (s, 6H)。

[0192] 51) 2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)-氮-甲苯胺(2-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)-N-methylaniline, 化合物1.34a)的合成

[0193] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.23a代替化合物1.23),得到白色固体1.34a。52) 3-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(3-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.34b)的合成

[0194] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.23b代替化合物1.23),得到白色固体1.34b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.39 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 2.94 (s, 6H)。

[0195] 53) 4-(2-(2-碘苯氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(2-(2-iodophenoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.34c)的合成

[0196] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.23c代替化合物1.23),得到白色固体1.34c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.78 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.30 (td, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.89 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H), 6.82-6.69 (m, 3H), 4.34 (s, 4H),

2.89 (s, 6H) .

[0197] 54) 4-(2-(3-碘苯氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(2-(3-iodophenoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.34d)的合成

[0198] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.23d代替化合物1.23),得到白色固体1.34d。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.31-7.29 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.89 (s, 6H) .

[0199] 55) 4-(2-(4-氟苯氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(2-(4-fluorophenoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.34e)的合成

[0200] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.23e代替化合物1.23),得到白色固体1.34e。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.02-6.95 (m, 2H), 6.94-6.86 (m, 4H), 6.77 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.90 (s, 6H) .

[0201] 56) 4-(2-(4-氯苯氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(2-(4-chlorophenoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.34f)的合成

[0202] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.23f代替化合物1.23),得到白色固体1.34f。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.91-6.86 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.89 (s, 6H) .

[0203] 57) 4-(2-(4-溴苯氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(2-(4-bromophenoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline (化合物1.34g)的合成

[0204] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.23g代替化合物1.23),得到白色固体1.34g。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.31-7.27 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 6H), 4.29 (s, 4H), 2.90 (s, 6H) .

[0205] 58) 4-(3-(4-碘苯氧基)丙氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(3-(4-iodophenoxy)propoxy)-N,N-dimethylaniline (化合物1.35)的合成

[0206] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.24代替化合物1.23),得到白色固体1.35。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.13-4.08 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 2.26-2.17 (m, 2H) .

[0207] 59) 4-(4-(4-碘苯氧基)丁氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-(4-(4-iodophenoxy)butoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.36)的合成

[0208] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.25代替化合物1.23),得到白色固体1.36。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.97-1.90 (m, 4H) .

[0209] 60) 4-(5-(4-碘苯氧基)戊氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((5-(4-iodophenoxy)pentyl)oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.37)的合成

[0210] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.26代替化合物1.23),得到白色固体1.37。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.96-3.92 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 1.86-1.79 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 2H) .

[0211] 61) 4-(6-(4-碘苯氧基)己氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((6-(4-iodophenoxy)hexyl)oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.38)的合成

[0212] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.27代替化合物1.23),得到白色固体1.38。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.83 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.66 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.94-3.90 (m, 4H), 2.87 (s, 6H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 4H)。

[0213] 62) 4-(6-(4-氟苯氧基)己氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((6-(4-fluorophenoxy)hexyl)oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.38a)的合成

[0214] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.27a代替化合物1.23),得到白色固体1.38a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.98-6.94 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 6H), 3.92 (t, J=6.5Hz, 4H), 2.87 (s, 6H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.56-1.49 (m, 4H)。

[0215] 63) 4-(6-(4-氯苯氧基)己氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((6-(4-chlorophenoxy)hexyl)oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.38b)的合成

[0216] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.27b代替化合物1.23),得到白色固体1.38b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.85-6.79 (m, 4H), 6.77-6.70 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 4H), 2.87 (s, 6H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 4H)。

[0217] 64) 4-(6-(4-溴苯氧基)己氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((6-(4-bromophenoxy)hexyl)oxy)-N,N-dimethylaniline (化合物1.38c)的合成

[0218] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.27c代替化合物1.23),得到白色固体1.38c。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.35 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 4H), 6.77 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 1.81-1.78 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 4H)。

[0219] 65) 4-(7-(4-碘苯氧基)庚氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((7-(4-iodophenoxy)heptyl)oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.39)的合成

[0220] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.28代替化合物1.23),得到白色固体1.39。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.66 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.93-3.89 (m, 4H), 2.87 (s, 6H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 6H)。

[0221] 66) 4-(8-(4-碘苯氧基)辛氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((8-(4-iodophenoxy)octyl)oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.40)的合成

[0222] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.29代替化合物1.23),得到白色固体1.40。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.66 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.5Hz, 4H), 2.89 (s, 6H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 4H), 1.39-1.37 (m, 4H)。

[0223] 67) 4-(10-(4-碘苯氧基)癸氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((10-(4-iodophenoxy)decyl)oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.42)的合成

[0224] 按照化合物1.34)的方法制备(反应物用化合物1.31代替化合物1.23),得到白色固体1.42。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 2.87 (s, 6H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 4H), 1.32 (s, 8H)。

[0225] 68) 4-(12-(4-碘苯氧基)十二烷氧基)-氮,氮-二甲苯胺(4-((12-(4-

iodophenoxy) dodecyl) oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物1.44) 的合成

[0226] 按照化合物1.34) 的方法制备 (反应物用化合物1.33代替化合物1.23), 得到白色固体1.44。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 1.78-1.71 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 4H), 1.35-1.28 (m, 12H)。

[0227] 69) 氮,氮-二甲基-4-(2-(4-(三叔丁基锡)苯氧基)乙氧基)苯胺 (N,N-dimethyl-4-(2-(4-(tributylstannyl)phenoxy)ethoxy)aniline, 化合物1.45) 的合成

[0228] 将化合物1.34 (93.8mg, 0.24mmol)、六正丁基二锡 (417.7mg, 0.72mmol) 和四(三苯基磷)钼 (23.1mg, 0.02mmol) 溶于10mL甲苯中 (含1mL三乙胺), 回流搅拌反应过夜。减压除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=15/1) 得无色油状化合物1.45 (67.5mg, 51.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.90 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.28 (t, J=2.7Hz, 4H), 2.88 (s, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.37-1.30 (m, 12H), 0.88 (t, J=7.3Hz, 9H)。

[0229] 70) 氮,氮-二甲基-4-(6-(4-(三叔丁基锡)苯氧基)乙氧基)苯胺 (N,N-dimethyl-4-((6-(4-(tributylstannyl)phenoxy)hexyl)oxy)aniline, 化合物1.46) 的合成按照化合物1.45) 的方法制备 (反应物用化合物1.38代替化合物1.34), 得到无色油状化合物1.46。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.35 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 3.96 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.56-1.49 (m, 10H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.06-0.98 (m, 6H), 0.88 (t, J=7.3Hz, 9H)。

[0230] 71) 1-(2-溴乙氧基)-4-碘苯 (1-(2-bromoethoxy)-4-iodobenzene, 化合物2.1) 的合成

[0231] 将对碘苯酚 (5000.0mg, 22.7mmol)、1,2-二溴乙烷 (12800.0mg, 68.2mmol) 和K₂CO₃ (4700.0mg, 34.1mmol) 溶于适量丙酮中, 90℃回流反应24h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 柱色谱分离得白色粉末2.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.57 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.69 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.26 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.62 (t, J=6.2Hz, 2H)。

[0232] 72) 1-(6-溴乙氧基)-4-碘苯 (1-((6-bromohexyl)oxy)-4-iodobenzene, 化合物2.2) 的合成

[0233] 按照化合物2.1) 的方法制备 (反应物用1,6-二溴己烷代替1,2-二溴乙烷), 得到白色固体化合物2.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.67 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 4H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 2H)。

[0234] 73) 1-碘-4-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙氧基)苯 (1-iodo-4-(2-(4-methoxyphenoxy)ethoxy)benzene, 化合物2.3a) 的合成

[0235] 将化合物2.1 (738.2mg, 3.0mmol)、4-甲氧基苯酚 (660.1mg, 3.0mmol) 和K₂CO₃ (1242.8mg, 9.0mmol) 溶于适量DMF中, 90℃回流反应4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 重结晶得白色晶体2.3a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.90-6.83 (m, 4H), 6.73 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.78 (s, 3H)。

[0236] 74) 1-碘-4-(6-(4-甲氧基苯氧基)己氧基)苯 (1-iodo-4-((6-(4-

methoxyphenoxy) hexyl) oxy) benzene,

[0237] 化合物2.3b)的合成

[0238] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用化合物2.2代替化合物2.1),得到白色固体化合物2.3b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.83 (s, 4H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.4, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 4H)。

[0239] 75) 1-氟-4-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯(1-fluoro-4-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)benzene, 化合物2.4a)的合成

[0240] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-氟苯酚代替4-甲氧基苯酚),得到白色固体化合物2.4a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.57 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.27 (s, 4H)。

[0241] 76) 1-氟-4-(6-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯(1-fluoro-4-((6-(4-iodophenoxy)hexyl)oxy)benzene (化合物2.4b)的合成

[0242] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-氟苯酚代替4-甲氧基苯酚, 化合物2.2代替化合物2.1),得到白色固体化合物2.4b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.4, 2H), 3.92 (t, J=6.4, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H)。

[0243] 77) 1-氯-4-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯(1-chloro-4-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)benzene, 化合物2.5a)的合成

[0244] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用化合物4-氯苯酚代替化合物4-甲氧基苯酚),得到白色固体化合物2.5a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.57 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.28 (s, 4H)。

[0245] 78) 1-氯-4-(6-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯(1-chloro-4-((6-(4-iodophenoxy)hexyl)oxy)benzene, 化合物2.5b)的合成

[0246] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-氯苯酚代替4-甲氧基苯酚, 化合物2.2代替化合物2.1),得到白色固体化合物2.5b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.81 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.93 (t, J=6.4, 2H), 3.92 (t, J=6.4, 2H), 1.82-1.77 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 4H)。

[0247] 79) 1-溴-4-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯(1-bromo-4-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)benzene, 化合物2.6a)的合成

[0248] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-溴苯酚代替4-甲氧基苯酚),得到白色固体化合物2.6a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.57 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.72 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.27 (s, 2H)。

[0249] 80) 1-溴-4-(6-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯(1-bromo-4-((6-(4-iodophenoxy)hexyl)oxy)benzene, 化合物2.6b)的合成

[0250] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-溴苯酚代替4-甲氧基苯酚, 化合物2.2代替化合物2.1),得到白色固体化合物2.6b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.36 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 4H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 4H)。

[0251] 81) 1,2-二(4-碘苯氧基)乙烷(1,2-bis(4-iodophenoxy)ethane, 化合物2.7a)的

合成

[0252] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-碘苯酚代替4-甲氧基苯酚),得到白色固体化合物2.7a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.57 (d, J=9.0Hz, 4H), 6.72 (d, J=9.0Hz, 4H), 4.27 (s, 4H)。

[0253] 82) 1,6-二(4-碘苯氧基)己烷(1,6-bis(4-iodophenoxy)hexane, 化合物2.7b)的合成

[0254] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-溴苯酚代替4-甲氧基苯酚, 化合物2.2代替化合物2.1), 得到白色固体化合物2.6b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 4H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 4H)。

[0255] 83) 1-叔丁基-4-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)苯(1-(tert-butyl)-4-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)benzene, 化合物2.8a)的合成

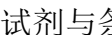
[0256] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-叔丁基苯酚代替4-甲氧基苯酚), 得到白色固体化合物2.8a。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.31-4.26 (m, 4H), 1.30 (s, 9H)。

[0257] 84) 1-叔丁基-4-(6-(4-碘苯氧基)己氧基)苯(1-(tert-butyl)-4-((6-(4-iodophenoxy)hexyl)oxy)benzene, 化合物2.8b)的合成

[0258] 按照化合物2.3a)的方法制备(反应物用4-叔丁基苯酚代替4-甲氧基苯酚, 化合物2.2代替化合物2.1), 得到白色固体化合物2.6b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.95 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.92 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.30 (s, 9H)。

[0259] 实施例2: 碘代化合物(II)的合成

[0260] 合成反应路线如图3所示, 本实施例中的化合物编号均与该图反应路线中的编号统一。

[0261] 在图3所示的合成路线中, 试剂与条件如下: (a)  (n=1-4), K₂CO₃, DMF, 90°C; (b) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-室温; (c) 4-碘苯酚, K₂CO₃, DMF, 90°C; (d) SnCl₂·2H₂O, EtOH, HCl, 回流; (e) (CH₂O)_n, NaBH₃CN, HAc, 室温; (f) (Bu₃Sn)₂, (PPh₃)₄Pd, 甲苯, Et₃N, 回流; (g) [¹²⁵I]NaI, HCl (1M), H₂O₂ (3%)。

[0262] 1) 2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙醇(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethan-1-ol, 化合物3.1)

[0263] 的合成

[0264] 将对硝基苯酚(1396.0mg, 10.0mmol)、2-氯乙氧基乙醇(1246.2mg, 10.0mmol)和K₂CO₃(4142.8mg, 30.0mmol)溶于适量DMF中, 90°C回流反应4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 柱色谱分离得淡黄色蜡状固体3.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.21 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 1.96 (s, 1H)。

[0265] 2) 2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇

[0266] (2-(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol, 化合物3.2)的合成

[0267] 按照化合物3.1)的方法制备(反应物用2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙醇代替2-氯乙氧基乙醇), 得到淡黄色蜡状固体3.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, J=9.1Hz, 2H),

6.99 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 6H), 3.66-3.59 (m, 2H), 2.46 (s, 1H) .

[0268] 3) 2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙基-4-甲苯磺酸盐 2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethyl

[0269] 4-methylbenzenesulfonate, 化合物3.5)的合成

[0270] 将3.1 (1136.5mg, 5.0mmol) 和对甲苯磺酰氯 (1143.8mg, 6.0mmol) 溶于适量的无水二氯甲烷中, 再向溶液中滴加5mL的三乙胺, 室温反应6h, 旋蒸, 除掉溶剂, 柱色谱分离得淡黄色粉末3.5。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.43 (s, 3H) .

[0271] 4) 2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基-4-甲苯磺酸盐 (2-(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate, 化合物3.6)的合成

[0272] 按照化合物3.5)的方法制备(反应物用化合物3.2代替化合物3.1), 得到淡黄色粉末3.6。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 4.23-4.20 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.44 (s, 3H) .

[0273] 5) 1-碘-4-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)苯 (1-iodo-4-(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethoxy)benzene, 化合物3.9)的合成

[0274] 将化合物3.5 (1144.2mg, 3.0mmol)、4-碘苯酚 (660.1mg, 3.0mmol) 和K₂CO₃ (1242.8mg, 9.0mmol) 溶于适量DMF中, 90℃回流反应4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 柱色谱分离得淡黄色粉末3.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H) .

[0275] 6) 1-碘-4-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯 1-iodo-4-(2-(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)benzene, 化合物3.10)的合成

[0276] 按照化合物3.9)的方法制备(反应物用化合物3.6代替化合物3.5), 得到淡黄色粉末3.10。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.74 (s, 4H) .

[0277] 7) 4-(2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)ethoxy)aniline, 化合物3.13)的合成

[0278] 将化合物3.9 (429.2mg, 1.0mmol) 和二水合二氯亚锡 (902.8mg, 4.0mmol) 溶于适量乙醇中, 向溶液中滴加5mL浓盐酸, 90℃回流反应4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 抽滤, 除去干燥剂, 旋蒸, 除去溶剂, 即得白色油状物3.13。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.70 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.12-4.06 (m, 4H), 3.93-3.85 (m, 4H) .

[0279] 8) 4-(2-(2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(2-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)aniline, 化合物3.14)的合成

[0280] 按照化合物3.13)的方法制备(反应物用化合物3.10代替化合物3.9), 得到白色油

状物3.14。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.69 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.09-4.03 (m, 4H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.41 (s, 2H)。

[0281] 9) 4-(2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺4-(2-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物3.17)的合成

[0282] 将化合物3.13 (360.0mg, 0.9mmol) 和多聚甲醛 (270.9mg, 9.0mmol) 溶于适量冰醋酸中, 冰浴下, 向溶液中缓慢分批加入氰基硼氢化钠 (282.9mg, 4.5mmol), 室温反应过夜, 反应结束后, 向溶液中加入氨水调pH至弱碱性, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 柱色谱分离得白色粉末的终产物3.17。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.76-6.68 (m, 4H), 4.12-4.09 (m, 4H), 3.90-3.87 (m, 4H), 2.87 (s, 6H)。

[0283] 10) 4-(2-(2-(2-(4-碘苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-氮,氮-二甲苯胺4-(2-(2-(2-(4-iodophenoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物3.18)的合成

[0284] 按照化合物3.17)的方法制备(反应物用化合物3.14代替化合物3.13), 得到白色粉末3.18。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.85 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.75-6.65 (m, 4H), 4.09-4.06 (m, 4H), 3.86-3.81 (m, 4H), 3.74 (s, 4H), 2.87 (s, 6H)。

[0285] 11) 氮,氮-二甲基-4-(2-(2-(4-(三叔丁基锡)苯氧基)乙氧基)乙氧基)苯胺(N,N-dimethyl-4-(2-(2-(4-(tributylstannyl)phenoxy)ethoxy)ethoxy)aniline, 化合物3.21)的合成

[0286] 按照化合物1.45)的方法制备(反应物用化合物3.17代替化合物1.34), 得到无色油状化合物3.21。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.88 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.80 (d, J=7.1Hz, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 4.18-4.14 (m, 6H), 4.18-4.14 (m, 12H), 0.88 (t, J=7.3Hz, 9H)。

[0287] 实施例3:碘代化合物(III)的合成

[0288] 合成反应路线如图4所示, 本实施例中的化合物编号均与该图反应路线中的编号统一。

[0289] 在图3所示的合成路线中, 试剂与条件如下: (a) 溴化氢溶液 (40%), 哌嗪, 1-(n-溴R烷氧基)-4-硝基苯, 乙醇, 90℃; (b) 4-碘苯酚, K₂CO₃, DMF, 90℃; (c) SnCl₂·2H₂O, EtOH, HCl, 回流; (d) (CH₂O)_n, NaBH₃CN, HAc, 室温。

[0290] 1) 1-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪(1-(2-(4-nitrophenoxy)ethyl)piperazine, 化合物4.2)的合成

[0291] 取3mL溴化氢溶液 (40%) 加入溶有哌嗪 (516.8mg, 6.0mmol) 的乙醇溶液中, 然后将溶有化合物1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯 (738.2mg, 3.0mmol) 的乙醇溶液加入上述溶液中, 90℃回流反应48h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, 加水酸化 (10% HCl, pH=5-6), CH₂Cl₂洗涤, 收集水相, 碱化 (50% NaOH, pH>9), CH₂Cl₂萃取, 得到黄色固体4.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.3Hz, 2H), 4.20 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.84 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.45 (s, 1H)。

[0292] 2) 1-(6-(4-硝基苯氧基)己基)哌嗪(1-(6-(4-nitrophenoxy)hexyl)piperazine, 化合物4.6)的合成

[0293] 按照化合物4.2)的方法制备(反应物用1-(6-溴己氧基)-4-硝基苯代替1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯),得到黄色固体4.6。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.66-2.64 (m, 4H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 2H)。

[0294] 3) 1-(2-(4-碘苯氧基)乙基)-4-(2-(4-硝基苯氧基)乙基)哌嗪

[0295] (1-(2-(4-iodophenoxy)ethyl)-4-(2-(4-nitrophenoxy)ethyl)piperazine, 化合物4.8)的合成

[0296] 将化合物4.2 (152.9mg, 0.6mmol)、1-(2-溴乙氧基)-4-碘苯 (199.0mg, 0.6mmol) 和 K₂CO₃ (248.8mg, 1.8mmol) 溶于适量DMF中, 90℃回流反应4h, 反应结束后, 旋蒸, 除去溶剂, CH₂Cl₂萃取, MgSO₄干燥, 柱色谱分离得淡黄色粉末4.8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.21 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.70 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.19-4.14 (m, 4H), 3.50 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.53 (s, 4H)。

[0297] 4) 1-(6-(4-碘苯氧基)己基)-4-(6-(4-硝基苯氧基)己基)哌嗪 (1-(6-(4-iodophenoxy)hexyl)-4-(2-(4-nitrophenoxy)hexyl)piperazine, 化合物4.12)的合成

[0298] 按照化合物4.8)的方法制备(反应物用化合物4.3代替4.2, 1-(6-溴己氧基)-4-碘苯代替1-(2-溴乙氧基)-4-碘苯), 得到黄色固体4.12。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.54 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.93 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.66 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.04 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.57 (s, 8H), 2.51 (s, 4H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 4H)。

[0299] 5) 4-(2-(4-(2-(4-碘苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)苯胺 (4-(2-(4-(2-(4-iodophenoxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethoxy)aniline, 化合物4.14)的合成

[0300] 按照化合物3.13)的方法制备(反应物用化合物4.8代替3.9), 得到黄色固体4.14。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.9Hz, 0H), 6.63 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.25-4.11 (m, 4H), 3.79-3.56 (m, 4H), 3.11-2.64 (m, 6H)。

[0301] 6) 4-(6-(4-(6-(4-碘苯氧基)己基)哌嗪-1-基)己氧基)苯胺 4-((6-(4-(6-(4-iodophenoxy)hexyl)piperazin-1-yl)hexyl)oxy)aniline, 化合物4.18)的合成

[0302] 按照化合物3.13)的方法制备(反应物用化合物4.12代替3.9), 得到黄色固体4.14。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.67-6.62 (m, 4H), 3.92-3.5 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.51 (s, 8H), 2.36-2.32 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.57-1.42 (m, 8H), 1.39-1.34 (m, 4H)。

[0303] 7) 4-(2-(4-(2-(4-碘苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)-氮, 氮-二甲苯胺 (4-(2-(4-(2-(4-iodophenoxy)ethyl)piperazin-1-yl)ethoxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物4.20)的合成

[0304] 按照化合物3.17)的方法制备(反应物用化合物4.14代替3.13), 得到黄色固体4.20。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.56 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.58 (s, 4H), 2.87 (s, 8H), 2.62 (s, 4H)。

[0305] 8) 4-(6-(4-(6-(4-碘苯氧基)己基)哌嗪-1-基)己氧基)-氮, 氮-二甲苯胺 (4-((6-

(4-(6-(4-iodophenoxy) hexyl) piperazin-1-yl) hexyl) oxy)-N,N-dimethylaniline, 化合物4.24)的合成

[0306] 按照化合物3.17)的方法制备(反应物用化合物4.18代替3.13),得到黄色固体4.24。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.83 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.73 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.66 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.53 (s, 8H), 2.42-2.32 (s, 4H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 4H), 1.39-1.32 (m, 4H)。

[0307] 实施例4:¹²⁵I标记配体的制备

[0308] 一、实验步骤

[0309] 化合物[¹²⁵I]1.34、[¹²⁵I]1.38和[¹²⁵I]3.17的制备

[0310] 合成反应路线见图1,称取0.1mg各相应锡前体(分别为化合物1.45、1.46和3.21)于玻璃反应瓶中,加入100μL乙醇溶解,再依次加入1μL [¹²⁵I]NaI溶液(200μCi, 2200Ci/mmol), 100μL 1M盐酸和50μL H₂O₂水溶液(3%)。密闭后室温下反应15min,加入20μL饱和亚硫酸氢钠溶液终止反应,适量NaHCO₃调节至中性。反应液经HPLC分离,[¹²⁵I]1.34的分离条件:Venusil MP C18反向柱(5μm, 4.6×250mm);CH₃CN:H₂O=85%:15%;流速1.0mL/min。[¹²⁵I]1.38的分离条件为:Venusil MP C18反向柱(5μm, 4.6×250mm);CH₃CN:H₂O=80%:20%;流速1.0mL/min。[¹²⁵I]3.17的分离条件为:Venusil MP C18反向柱(5μm, 4.6×250mm);CH₃CN:H₂O=70%:30%;流速1.0mL/min。并通过HPLC分析¹²⁵I标记配体与参比化合物的保留时间。所得¹²⁵I标记配体置于-20℃下储存待用。

[0311] 二、实验结果

[0312] ¹²⁵I标记配体由经典的锡卤交换法制备。[¹²⁵I]1.34、[¹²⁵I]1.38和[¹²⁵I]3.17的标记率依次为95.9%、98.1%和98.1%。经HPLC分离纯化后,放射性化学纯度都大于95%,且与稳定碘代配体的保留时间一致(表1)。

[0313] 表1 ¹²⁵I标记配体及其稳定配体的保留时间和纯度

[0314]

化合物	流速 (mL/min)	流动相 (CH ₃ CN %)	色谱柱 (Venusil MP C18)	保留时间 (RT, min)	纯度(%)
1.34	1	90	4.6 × 250 mm	6.97	91.3%
[¹²⁵ I] 1.34	1	90	4.6 × 250 mm	7.62	95.6%
1.38	1	90	4.6 × 250 mm	14.38	97.7%
[¹²⁵ I] 1.38	1	90	4.6 × 250 mm	14.92	98.9%
3.17	1	90	4.6 × 250 mm	6.48	94.4%
[¹²⁵ I] 3.17	1	90	4.6 × 250 mm	7.46	98.1%

[0315] 实验例1:生物评价

[0316] 一、化合物1.34~1.44, 2.3a~2.8b, 3.17, 3.18, 4.20, 4.24, IMPY与Aβ₁₋₄₂聚集体体外竞争结合实验(Ki测定)

[0317] 使一定浓度的Aβ₁₋₄₂聚集体蛋白与一定浓度的放射性配基[¹²⁵I] IMPY发生结合反应,反应系统中同时加入不同浓度的待测化合物(分别制备的化合物1.34~1.44, 2.3a~2.8b, 3.17, 3.18, 4.20和4.24)以及IMPY与[¹²⁵I] IMPY发生竞争反应,平衡后分离复合物通

过测定放射性来计算抑制常数 (K_i)。

[0318] 1、实验步骤

[0319] (1) 配制10%乙醇溶液4L;

[0320] (2) 放射配基 [^{125}I] IMPY按照已有方法制备;将 [^{125}I] IMPY配制成100000cpm/100 μL 的水溶液;

[0321] (3) 将待测化合物配制成 10^{-3} 至 10^{-9}mol/L 连续稀释的乙醇溶液;

[0322] (4) 受体 $\text{A}\beta_{1-42}$ 蛋白按照已有方法制备。将其稀释成约30nM的水溶液;

[0323] (5) 在12mm $\times$ 75mm高硼硅玻璃管中分别加入100 μL 不同浓度待测化合物溶液和100 μL [^{125}I] IMPY溶液、700 μL PBS及100 μL $\text{A}\beta_{1-42}$ 溶液。用封口膜封好,涡旋;

[0324] (6) 在37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中振荡孵育3h;

[0325] (7) 多头细胞收集器收集反应液,用10%乙醇溶液冲洗三遍,每次3mL;

[0326] (8) 用 γ 计数器测量计数;

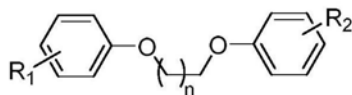
[0327] (9) 数据处理。

[0328] 2、实验结果

[0329] 由竞争结合实验得到的半抑制常数 (IC_{50}) 以及进一步根据公式计算出的抑制常数 K_i 见表2。

[0330] 表2稳定配体的抑制常数 K_i 值

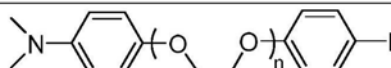
[0331]



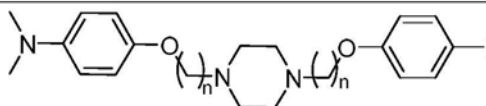
化合物	R ₁	R ₂	n	K _i (nM)
1.34	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	1	11.6 ± 0.5
1.34a	<i>o</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	1	728.0 ± 63.0
1.34b	<i>m</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	1	459.9 ± 56.9
1.34c	<i>p</i> -NMe ₂	<i>o</i> -I	1	446.0 ± 88.8
1.34d	<i>p</i> -NMe ₂	<i>m</i> -I	1	23.6 ± 1.1
1.34e	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -F	1	52.1 ± 5.5
1.34f	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -Cl	1	10.8 ± 3.8
1.34g	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -Br	1	71.1 ± 34.9
1.35	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	2	24.3 ± 1.0
1.36	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	3	33.6 ± 0.8
1.37	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	4	12.2 ± 2.7
1.38	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	5	12.7 ± 3.6
1.38a	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -F	5	6.6 ± 1.8
1.38b	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -Cl	5	3.5 ± 0.9
1.38c	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -Br	5	4.5 ± 2.5
1.39	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	6	35.6 ± 7.7
1.40	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	7	216.5 ± 2.7
1.42	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	9	199.6 ± 28.7
1.44	<i>p</i> -NMe ₂	<i>p</i> -I	11	216.3 ± 88.4
2.3a	<i>p</i> -OCH ₃	<i>p</i> -I	1	7.8 ± 3.5
2.3b	<i>p</i> -OCH ₃	<i>p</i> -I	5	6.3 ± 3.9
2.4a	<i>p</i> -F	<i>p</i> -I	1	31.0 ± 8.2
2.4b	<i>p</i> -F	<i>p</i> -I	5	15.1 ± 14.0
2.5a	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -I	1	15.0 ± 3.6
2.5b	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -I	5	36.1 ± 8.4

[0332]

2.6a	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -I	1	8.1 ± 0.7
2.6b	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -I	5	11.4 ± 1.8
2.7a	<i>p</i> -I	<i>p</i> -I	1	9.0 ± 1.8
2.7b	<i>p</i> -I	<i>p</i> -I	5	13.7 ± 8.3
2.8a	<i>p</i> - <i>t</i> -Bu ₃	<i>p</i> -I	1	81.6 ± 55.0
2.8b	<i>p</i> - <i>t</i> -Bu ₃	<i>p</i> -I	5	17.9 ± 4.4



化合物	n	K_i (nM)
3.17	2	39.5 ± 13.5
3.18	3	57.2 ± 15.6



化合物	n	K_i (nM)
4.20	2	125.6 ± 67.3
4.24	6	9.2 ± 3.6

[0333] 通过上述的竞争结合实验可知,本发明的部分化合物具有与A β ₁₋₄₂聚集体较高的亲和力,比已知化合物IMPY和PIB要高。

[0334] 实验例2:放射自显影实验

[0335] 分别使一定浓度的 [¹²⁵I] 1.34 和 [¹²⁵I] 3.17 与 AD 转基因小鼠及 AD 病人脑切片中的斑块结合后,通过磷屏曝光,然后用储磷屏系统分析图像。

[0336] 1、实验步骤

[0337] (1) 预处理 AD 转基因小鼠脑切片和 AD 人脑切片;

[0338] (2) 分别在 AD 转基因小鼠脑切片或 AD 人脑切片上覆盖 5 μ Ci 的 ¹²⁵I 标记的化合物溶液 100 μ L,室温下孵育 60 分钟;

[0339] (3) 用 40% 乙醇溶液冲洗 3 分钟;

[0340] (4) 晾干后,保鲜膜包覆置于磷屏下曝光 3h,用储磷屏系统分析图像。

[0341] 2、实验结果

[0342] 实验结果如图 5 所示,充分说明本发明的化合物被放射性核素标记后,可以作为脑 A β 斑块的显像剂,在临床诊断中具有潜在的应用前景。

[0343] 图 5 显示: [¹²⁵I] 1.34 和 [¹²⁵I] 3.17 分别在 AD 人脑切片 (A 和 G), 91 岁,女性;转基因鼠脑切片 (C 和 I), APP^{swe}/PSEN1, 22 月;正常鼠脑切片 (E 和 K), C57BL6 (22 月) 的放射自显影结果。相同切片经过硫磺素-S 染色加以对照,其中, B 和 H 与 A 和 G 对应; D 和 J 与 C 和 I 对应; F 和 L 与 E 和 K 对应。

[0344] 实验例3:正常小鼠体内生物分布实验

[0345] 通过体内分布实验研究了 $[^{125}\text{I}]$ 1.34、 $[^{125}\text{I}]$ 1.38和 $[^{125}\text{I}]$ 3.17在小鼠体内的药代动力学性质,特别是初始脑摄取和脑清除情况。

[0346] 1、实验步骤

[0347] 将5-10 μCi 标记化合物(100 μL 生理盐水溶液,含5%乙醇)由尾静脉注射入正常小鼠(ICR,雄性,20-22g,5周龄)体内($n=5$),分别于注射后2分钟、10分钟、30分钟和60分钟将其断头处死,解剖取出相关脏器,测量湿重及放射性计数。数据表示为脏器中放射性百分剂量(%ID/organ)和每克脏器中放射性百分剂量(%ID/g)。

[0348] 2、实验结果

[0349] 实验结果如表3所示,本发明所述的 $[^{125}\text{I}]$ 1.34可以顺利的通过血脑屏障,2分钟时脑部摄取达到峰值且在正常小鼠脑部清除很快,2分钟与60分钟脑摄取比值达到约为7。而化合物 $[^{125}\text{I}]$ 1.38和 $[^{125}\text{I}]$ 3.17的2分钟初始脑部摄取值较低,脑清除速率较低。

[0350] 表3 $[^{125}\text{I}]$ 1.34、 $[^{125}\text{I}]$ 1.38及 $[^{125}\text{I}]$ 3.17在正常小鼠体内生物分布结果^a

[0351]

器官	2 min	10 min	30 min	60 min
$[^{125}\text{I}]$ 1.34 (Log $D = 3.04 \pm 0.13$)				
血	4.58 ± 0.55	5.95 ± 0.71	5.92 ± 1.18	5.47 ± 0.16
脑	6.03 ± 0.77	2.99 ± 0.15	1.44 ± 0.25	0.86 ± 0.04
心	7.94 ± 0.54	3.32 ± 0.21	2.71 ± 0.50	1.97 ± 0.23
肝	15.56 ± 1.32	14.39 ± 0.67	11.46 ± 1.45	12.38 ± 1.18
脾	2.81 ± 0.52	1.87 ± 0.21	1.66 ± 0.29	1.55 ± 0.50
肺	8.84 ± 1.08	5.61 ± 0.33	5.12 ± 1.18	4.47 ± 0.23
肾	9.97 ± 0.84	12.92 ± 2.13	15.01 ± 3.02	11.80 ± 1.07
胰	7.73 ± 0.94	3.07 ± 0.15	2.57 ± 0.87	1.82 ± 0.12
肉	3.62 ± 0.6	2.85 ± 0.61	2.22 ± 0.37	1.63 ± 0.45
胃 ^b	1.85 ± 0.25	2.99 ± 0.39	3.20 ± 1.10	3.71 ± 0.56
肠 ^b	6.89 ± 0.33	7.93 ± 1.25	8.34 ± 0.88	13.22 ± 1.77
甲状腺 ^b	0.12 ± 0.03	0.13 ± 0.03	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.06
$[^{125}\text{I}]$ 1.38 (Log $D = 4.23 \pm 0.08$)				
血	4.83 ± 0.64	2.69 ± 0.36	1.14 ± 0.13	1.38 ± 0.05
脑	1.41 ± 0.08	1.27 ± 0.08	0.63 ± 0.08	0.63 ± 0.06
心	13.92 ± 1.29	4.00 ± 0.64	0.74 ± 0.10	0.75 ± 0.09

[0352]

肝	34.17 ± 1.51	24.63 ± 2.14	8.36 ± 0.66	6.76 ± 0.22
脾	6.04 ± 0.62	2.74 ± 0.42	0.99 ± 0.36	0.63 ± 0.07
肺	22.2 ± 2.92	6.22 ± 0.69	1.76 ± 0.13	1.59 ± 0.12
肾	12.5 ± 0.57	7.12 ± 1.17	3.32 ± 0.27	3.93 ± 0.13
胰	4.96 ± 0.17	3.84 ± 0.21	1.06 ± 0.16	0.78 ± 0.04
肉	3.45 ± 0.37	2.36 ± 0.32	0.80 ± 0.11	0.84 ± 0.29
胃 ^b	0.97 ± 0.10	1.15 ± 0.08	0.77 ± 0.44	0.77 ± 0.23
肠 ^b	2.78 ± 0.10	6.52 ± 0.58	5.53 ± 1.87	7.15 ± 1.20
甲状腺 ^b	0.12 ± 0.02	0.12 ± 0.04	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01
[¹²⁵ I]3.17 (Log D = 3.03 ± 0.08)				
血	7.73 ± 1.2	8.09 ± 1.1	8.77 ± 0.79	10.88 ± 0.94
脑	3.12 ± 0.22	1.55 ± 0.11	0.76 ± 0.08	0.6 ± 0.02
心	4.9 ± 0.64	3.46 ± 0.38	3.16 ± 0.46	3.57 ± 0.57
肝	29.62 ± 4.41	26.8 ± 2.65	27.98 ± 4.7	19.5 ± 2.14
脾	2.91 ± 0.62	2.75 ± 0.53	2.21 ± 0.29	2.21 ± 0.21
肺	8.24 ± 1.03	7.73 ± 1.09	6.94 ± 0.85	7.62 ± 0.55
肾	9.32 ± 1.02	15.65 ± 3.02	14.19 ± 3.49	17.66 ± 2.81
胰	5.44 ± 0.57	3.27 ± 0.23	2.32 ± 0.19	2.05 ± 0.3
肉	3.36 ± 0.53	1.89 ± 0.59	1.88 ± 0.21	1.67 ± 0.26
胃 ^b	1.2 ± 0.19	2.4 ± 0.59	3.04 ± 0.65	3.67 ± 0.38
肠 ^b	3.86 ± 0.88	9.4 ± 1.42	15.73 ± 2.55	14.98 ± 1.15
甲状腺 ^b	0.09 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.01

[0353] ^a表示为% ID/g, n=4-5[0354] ^b表示为% ID/organ (器官)

[0355] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。

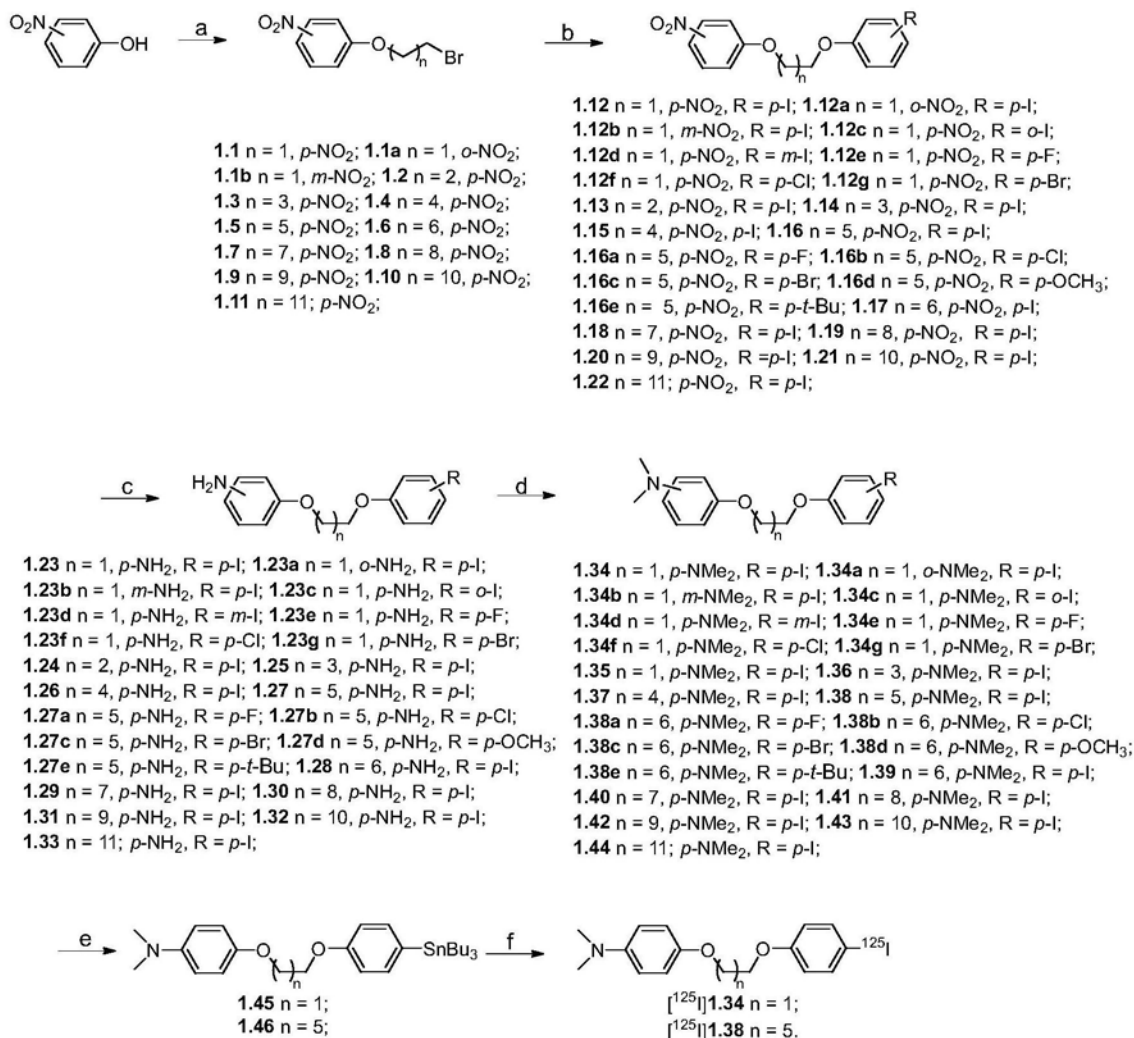


图1

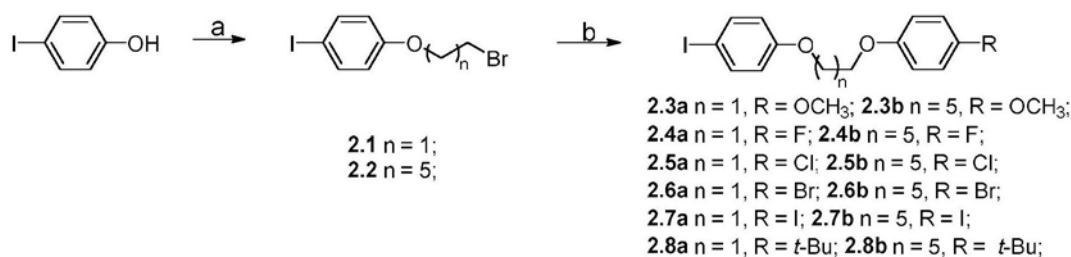


图2

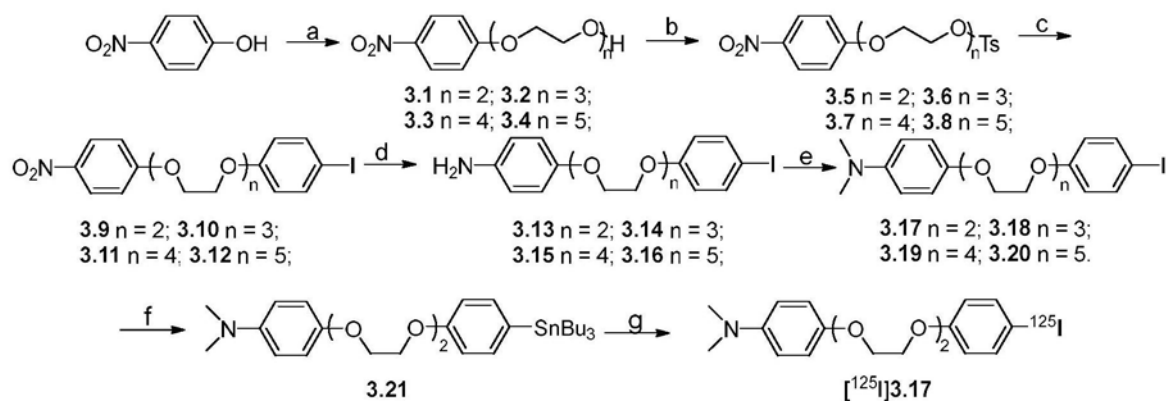


图3

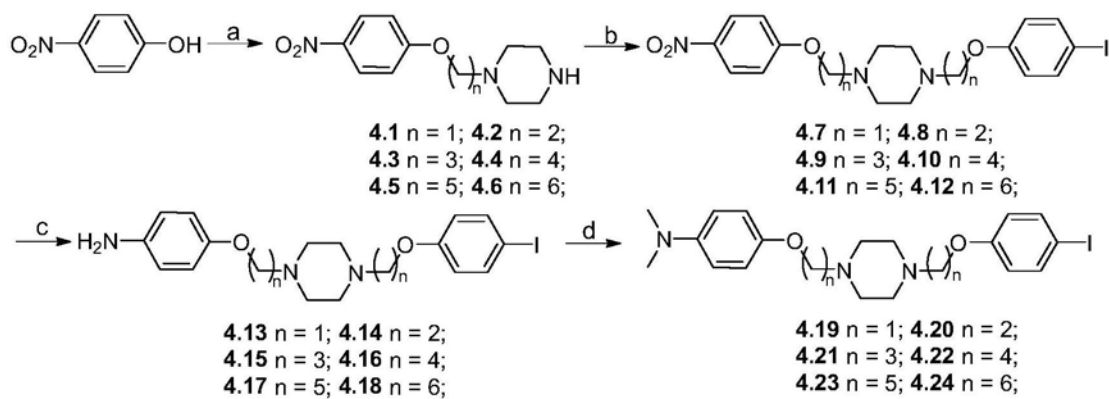


图4

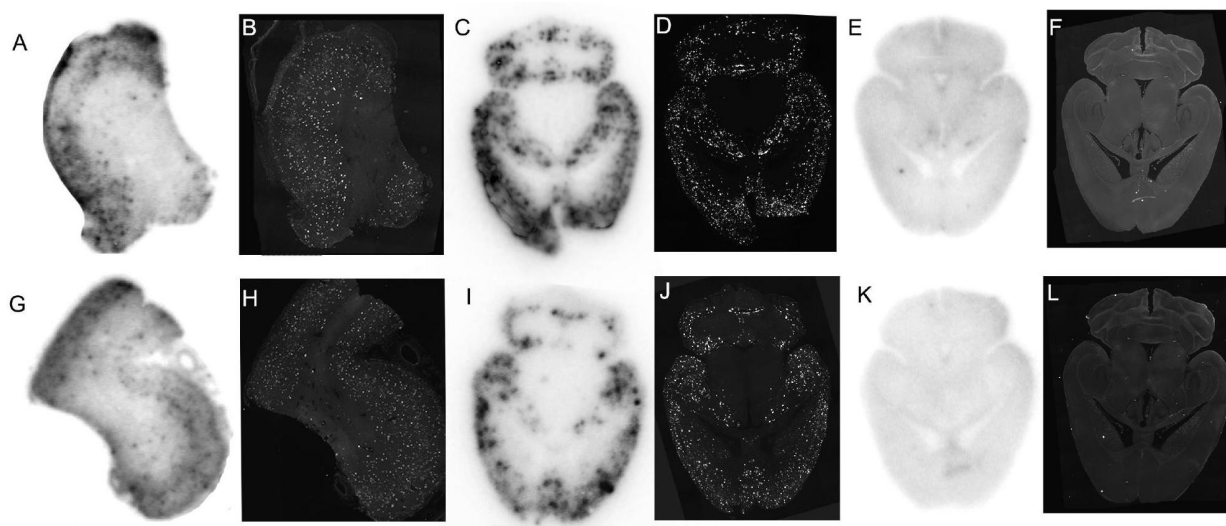


图5