



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101774993 A

(43) 申请公布日 2010.07.14

(21) 申请号 201010106865.8

(22) 申请日 2010.02.05

(71) 申请人 江苏工业学院

地址 213164 江苏省常州市武进区潞湖路 1 号

(72) 发明人 胡昆 任杰 王炜 程虹 潘莎莎

(74) 专利代理机构 南京知识律师事务所 32207
代理人 卢亚丽

(51) Int. Cl.

C07D 311/30 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

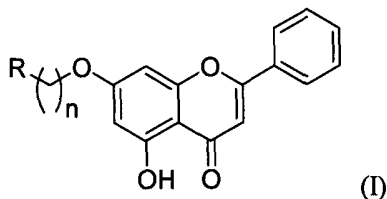
权利要求书 2 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

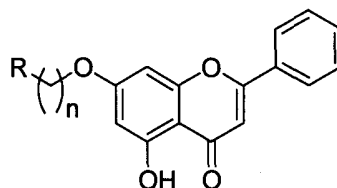
白杨素含氮衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了一种白杨素含氮衍生物,本发明在白杨素结构中引入了含氮基团,合成结构新颖的白杨素含氮衍生物。其分子结构如 (I) 所示:其中 R 代表 C1-C20 的脂肪胺基、C6-C20 的芳香胺基、C1-C20 含有杂环的胺基、C1-C20 的醇胺基或苄胺基;n 代表 C2-C20 的碳链。该衍生物可具有某些类似生物碱的生理活性,同时增大极性,并使所合成的衍生物呈现一定的碱性,便于和无机酸或有机酸成盐来达到改善水溶性的目的。



1. 一种白杨素含氮衍生物,其特征在于:其分子式结构如下:



其中 R 代表 C1-C20 的脂肪胺基、C6-C20 的芳香胺基、C1-C20 含有杂环的胺基、C1-C20 的醇胺基或苄胺基; n 代表 C2-C20 的碳链。

2. 根据权利要求 1 所述白杨素含氮衍生物,其特征在于:

所说的脂肪胺基是 C1-C20 的脂肪伯胺基或脂肪仲胺基;

所说的芳香胺基是 2,3,4,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的苯胺基,其中 2,3,4,5,6 位的取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基;

所说的含有杂环的胺基是 2,3,4,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的哌嗪基,其中 2,3,5,6 位的取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基, 4 位的取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基;或者是 2,3,4,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的哌啶基,其中取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基;或者是 2,3,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的吗啉基,其中取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基;或者是四氢吡咯基及 2,3,4,5 位任选的带有一个或几个取代基的四氢吡咯基,其中取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基;或者是咪唑基及 2 位任选的带有一个取代基的咪唑基,其中取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基。

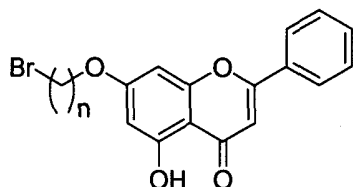
3. 根据权利要求 1 所述白杨素含氮衍生物,其特征在于:R 代表 C1、C2、C3、C4 的脂肪伯胺基或脂肪仲胺基;其中 n 代表 C2、C6 或 C20 的碳链。

4. 根据权利要求 1 所述白杨素含氮衍生物,其特征在于:其中 R 代表甲胺基,丙胺基,异丙胺基,丁胺基,叔丁胺基,二甲胺基,二乙胺基,二丙胺基,二异丙胺基,二丁胺基,环己胺基,苯胺基,邻甲苯胺基,吗啉基,哌啶基,哌嗪基,N-甲基哌嗪基,N-苄基哌嗪基,四氢吡咯基,咪唑基,2-甲基咪唑基,乙醇胺基,二乙醇胺基,苄胺基;

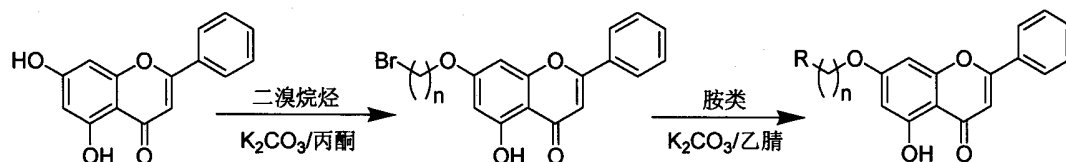
其中 n 代表 C2、C6 或 C20 的碳链。

5. 根据权利要求 1 所述白杨素含氮衍生物,其特征在于:该衍生物的药用盐为盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硫酸,磷酸,硝酸,乙酸,酒石酸,水杨酸,甲磺酸,丁二酸,柠檬酸,苹果酸,乳酸,富马酸,马来酸。

6. 一种如权利要求 1 所述白杨素含氮衍生物的制备方法,其特征在于:通过溴代白杨素中间体与含氮有机物反应得到相应的含氮衍生物,中间体的结构式为:



含氮有机物为 C1-C20 的脂肪胺、芳香胺、C1-C20 含有杂环的的胺、C1-C20 的醇胺基或苄胺基,合成白杨素含氮衍生物的合成路线如下:



上述白杨素含氮衍生物制备过程中所用溶剂为丙酮,乙腈, N, N- 二甲基甲酰胺或二氯甲烷。

7. 一种药物组合物其特征在于:该组合物由白杨素含氮衍生物和药学上可被接受的赋形剂组成。

8. 一种如权利要求 1 所述白杨素含氮衍生物的用途,其特征在于:该衍生物在制备抗癌药物中应用。

白杨素含氮衍生物及其制备方法和用途

技术领域：

[0001] 本发明涉及新的白杨素含氮衍生物及其制备方法,涉及合成所述白杨素含氮衍生物的中间体及其制备方法,并涉及所述白杨素含氮衍生物的应用。

背景技术：

[0002] 白杨素 (Chrysin), 化学名 5,7-二羟基黄酮是从紫葳科植物木蝴蝶中提取的一种具有广泛药理作用的黄酮类化合物,如抗氧化、抗病毒、抗高血压、降血糖和抑制芳香酶活性的作用,特别是其具有肿瘤预防和治疗作用(岳东,朱建思. 白杨素及其衍生物的抗肿瘤作用[J]. 医学理论与实践,2006,19(10):1155-1157)。目前白杨素作为二线抗癌药物应用于临床,其抗癌作用比 5-氟尿嘧啶、顺铂等弱,对某些实体瘤疗效不明显。而且在临床上因其水溶性和脂溶性较差,肠道吸收甚少和 5,7 位羟基在体内易被糖基化导致活性降低(Kroon PA, Clifford MN, Crozier A, et al. How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols invitro[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(1):15-21)。临床试用的剂型只有乳剂,稳定性较差,静脉注射给药有明显的血管刺激性,难以达到作用部位,限制了它的临床应用。对其结构进行有效修饰,以期获得高效低毒的新型抗肿瘤候选药物具有重要意义。

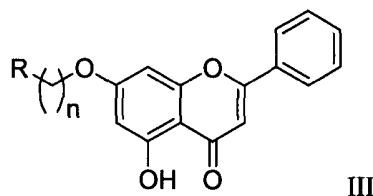
[0003] 含氮杂环化合物在动植物体内起着重要的生理作用,大多数中草药的有效成分、核酸的碱基中含有此类结构;在现代药物中,含氮杂环化合物也占了相当大的比重。本研究设计在白杨素结构中引入胺基或杂环胺基,期望能在提高亲水性的同时,增强与肌体相互作用而提高抗癌活性,发现具有白杨素作用特点的抗癌新药。

发明内容：

[0004] 本发明的目的在于设计在于在白杨素结构中含氮基团,合成结构新颖的白杨素含氮衍生物,对此类化合物构效关系进行探讨,寻找水溶性好、活性高的白杨素含氮衍生物,创制白杨素抗癌新药。并提供易于实现的制备方法。

[0005] 本发明提供白杨素含氮衍生物结构如下式 III：

[0006]



[0007] 其中 R 代表 C1-C20 的脂肪胺基、C6-C20 的芳香胺基、C1-C20 含有杂环的胺基、C1-C20 的醇胺基或苄胺基;n 代表 C2-C20 的碳链。

[0008] 优选地,本发明提供有式 III 的白杨素含氮衍生物,其中 R 代表 C1-C20 的脂肪伯胺基或脂肪仲胺基;2,3,4,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的苯胺基(2,3,4,5,6 位的取代基为 C1-C20 烷基,C1-C20 烷氧基,C6-C20 芳基,C1-C20 酯基,C1-C20 酰基,C1-C20 酰胺

基);2,3,4,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的哌嗪基(2,3,5,6 位的取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基;4 位的取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基);2,3,4,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的哌啶基(取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基);2,3,5,6 位任选的带有一个或几个取代基的吗啉基(取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基);四氢吡咯基及 2,3,4,5 位任选的带有一个或几个取代基的四氢吡咯基(取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基);咪唑基及 2 位任选的带有一个取代基的咪唑基(取代基为 C1-C20 烷基, C1-C20 烷氧基, C6-C20 芳基, C1-C20 酯基, C1-C20 酰基, C1-C20 酰胺基);C1-C20 的醇胺基或苄胺基。

[0009] 其中 n 代表 C2-C20 的碳链。

[0010] 更优选地, 本发明提供有式 III 的白杨素含氮衍生物, 其中 R 代表 C1、C2、C3、C4 的脂肪伯胺基或脂肪仲胺基。

[0011] 其中 n 代表 C2、C6、C20 的碳链。

[0012] 最优选地, 本发明提供有式 III 的白杨素含氮衍生物, 其中 R 代表甲胺基, 丙胺基, 异丙胺基, 丁胺基, 叔丁胺基, 二甲胺基, 二乙胺基, 二丙胺基, 二异丙胺基, 二丁胺基, 环己胺基, 苯胺基, 邻甲苯胺基, 吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基, N-甲基哌嗪基, N-苄基哌嗪基, 四氢吡咯基, 咪唑基, 2-甲基咪唑基, 乙醇胺基, 二乙醇胺基, 苄胺基。

[0013] 其中 n 代表 C2、C6、C20 的碳链。

[0014] 本发明所述白杨素含氮衍生物“药用盐”指常规的酸加成盐, 其保留了式 III 的生物有效性和特征, 且与合适的非毒性有机酸或无机酸成的盐。如盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硫酸, 磷酸, 硝酸, 乙酸, 酒石酸, 水杨酸, 甲磺酸, 丁二酸, 柠檬酸, 苹果酸, 乳酸, 富马酸, 马来酸等。在本发明中, 本发明化合物特别优选的药用盐为盐酸盐或马来酸盐。

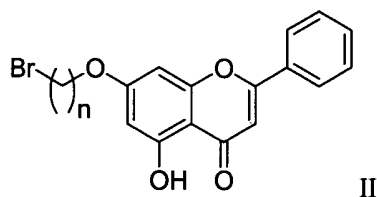
[0015] 本发明提供了含上述白杨素含氮衍生物和药学上可被接受的赋形剂的药物组合物。

[0016] 本发明所述白杨素含氮衍生物或组合物可以用于制备各种抗肿瘤的药物。

[0017] 特别是本发明提供了本发明的白杨素含氮衍生物在制备各种抗肿瘤的药物中的用途。

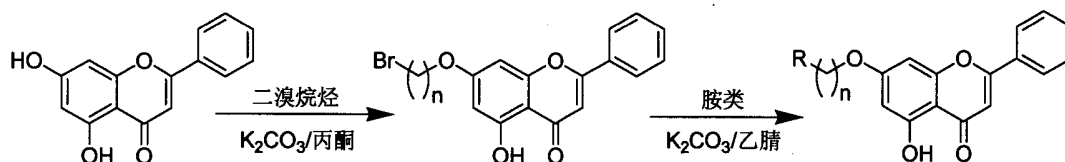
[0018] 本发明另外提供了上述白杨素含氮衍生物的制备方法, 其特征在于: 通过溴代白杨素中间体式 II 与含氮有机物反应得到相应的含氮衍生物。所谓含氮有机物为 C1-C20 的脂肪胺基、芳香胺基; C1-C20 含有杂环的胺基; C1-C20 的醇胺基和苄胺基。

[0019]



[0020] 发明提供了用于合成白杨素含氮衍生物的合成路线如下:

[0021]

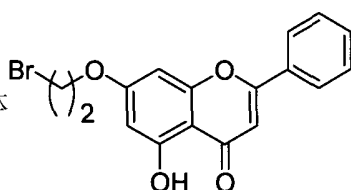


[0022] 本发明上述白杨素含氮衍生物制备过程中所用溶剂为常用溶剂,如 N,N-二甲基甲酰胺,丙酮,乙腈,二氯甲烷等。

[0023] 本发明的优点是:所述的白杨素含氮衍生物,是为改善白杨素的水溶性和提高抗癌活性,而在其分子中引入含氮基团,如含氮杂环等所合成的化合物,这些衍生物可能具有某些类似生物碱的生理活性,同时可以增大极性,并使所合成的衍生物呈现一定的碱性,便于和无机酸或有机酸成盐来达到改善水溶性的目的。

具体实施方式:

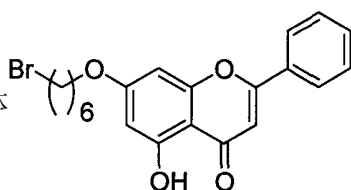
[0024] 实施例 1 溴代白杨素中间体



的制备

[0025] 在 100mL 圆底烧瓶中依次加入白杨素 (500mg, 1.96mmol)、1,2-二溴乙烷 (3mL, 0.035mol)、 K_2CO_3 (544mg, 3.93mmol)、丙酮 35mL, 加热回流 24h。减压蒸除溶剂并向体系中加入水 50mL, 振荡使 K_2CO_3 溶解, 过滤得到淡黄色粗品, 经无水乙醇重结晶得淡黄色固体粉末。FAB-MS, m/z : 362 (M+1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 3.84 ~ 3.86 (2H, t, $J = 10.5$ Hz, OCH_2CH_2), 4.46 ~ 4.48 (2H, t, $J = 10.5$ Hz, OCH_2), 6.43 (1H, s, H-6), 6.88 (1H, s, H-8), 7.06 (1H, s, H-3), 7.58 ~ 7.65 (3H, m, H-4', 5', 6'), 8.10 ~ 8.12 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 30.7 (OCH_2CH_2), 68.4 (CH_2), 93.4 (C-8), 98.5 (C-6), 105.1 (C-3), 105.3 (C-10), 126.4 (C-2', 6'), 129.0 (C-3', 5'), 130.5 (C-4'), 132.1 (C-1'), 157.2 (C-9), 161.2 (C-5), 163.5 (C-2), 163.8 (C-7), 182.0 (C-4)

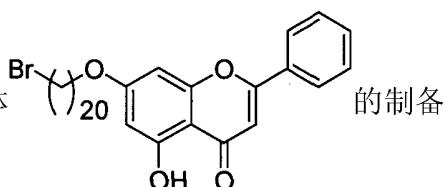
[0026] 实施例 2 溴代白杨素中间体



的制备

[0027] 在 100mL 圆底烧瓶中依次加入白杨素 (500mg, 1.96mmol)、1,6-二溴己烷 (0.598mL, 3.92mmol)、 K_2CO_3 (544mg, 3.93mmol)、丙酮 35mL, 加热回流 24h。减压蒸除溶剂并向体系中加入水 50mL, 振荡使 K_2CO_3 溶解, 过滤得到淡黄色粗品, 经无水乙醇重结晶得淡黄色固体粉末。FAB-MS, m/z : 417 (M+1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 1.38 ~ 1.42 (2H, m, H-4''), 1.44 ~ 1.58 (2H, m, H-3''), 1.78 ~ 1.82 (2H, m, H-5''), 2.22 ~ 2.38 (4H, m, H-2'', 6''), 4.12 (2H, t, $J = 10.8$ Hz, H-1''), 6.43 (1H, s, H-6), 6.89 (1H, s, H-8), 7.05 (1H, s, H-3), 7.57 ~ 7.63 (3H, m, H-4', 5', 6'), 8.12 ~ 8.14 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 25.2 (C-3''), 28.3 (C-4''), 29.8 (C-2''), 32.5 (C-5''), 33.6 (C-6''), 68.8 (C-1''), 93.5 (C-8), 98.4 (C-6), 105.1 (C-3), 105.3 (C-10), 126.4 (C-2', 6'), 129.0 (C-3', 5'), 130.5 (C-4'), 132.1 (C-1'), 157.2 (C-9), 161.3 (C-5), 163.5 (C-2), 163.8 (C-7), 182.2 (C-4)

[0028] 实施例 3 溴代白杨素中间体



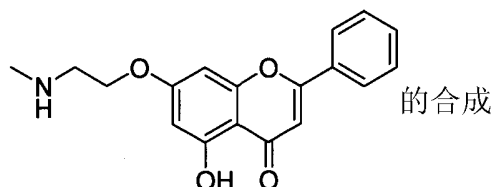
的制备

[0029] 在 100mL 圆底烧瓶中依次加入白杨素 (500mg, 1.96mmol)、1,20-二溴二十烷 (1.03g, 2.35mmol)、 K_2CO_3 (544mg, 3.93mmol)、丙酮 45mL, 加热回流 24h。减压蒸除溶剂并向体系中加入水 50mL, 振荡使 K_2CO_3 溶解, 过滤得到淡黄色粗品, 经无水乙醇重结晶得淡黄色固体粉末。FAB-MS, m/z : 613 ($M+1$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 1.28 ~ 1.32 (32H, m, H-3'' ~ H-18''), 1.71 ~ 1.76 (4H, m, H-2'', 19''), 3.28 ~ 3.31 (2H, t, $J = 9.6$ Hz, H-20''), 3.93 ~ 3.95 (2H, t, $J = 9.7$ Hz, H-1''), 6.44 (1H, s, H-6), 6.88 (1H, s, H-8), 7.06 (1H, s, H-3), 7.58 ~ 7.66 (3H, m, H-4', 5', 6'), 8.09 ~ 8.11 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 26.2 (C-2''), 28.2 (C-18''), 28.9 (C-17''), 29.6 (C-3'' ~ C-16''), 32.8 (C-19''), 33.9 (C-20''), 68.9 (C-1''), 93.4 (C-8), 98.6 (C-6), 105.1 (C-3), 105.3 (C-10), 126.4 (C-2', 6'), 129.0 (C-3', 5'), 130.5 (C-4'), 132.1 (C-1'), 157.2 (C-9), 161.3 (C-5), 163.5 (C-2), 163.8 (C-7), 182.1 (C-4)

[0030] 实施例 4 白杨素含氮衍生物的制备通法

[0031] 在 100mL 圆底烧瓶中依次加入溴代白杨素 (100mg, 0.277mmol)、 K_2CO_3 (57.4mg, 0.415mmol)、胺类、乙腈 10mL, 加热回流 8 ~ 24h。减压蒸除溶剂和过量的胺。所得淡黄色固体粉末经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷: 甲醇: 三乙胺 = 160 : 40 : 1 (体积比)), 即得到目标产物。

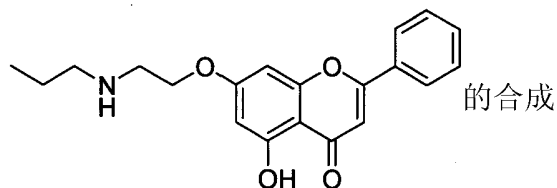
[0032] 实施例 5



的合成

[0033] 以甲胺为原料, 按实施例 4 白杨素含氮衍生物的制备通法制备。滴加盐酸乙醚溶液成盐酸盐, 得白色晶体。FAB-MS, m/z : 312 ($M+1$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 2.53 (3H, s, CH_3), 3.00 ~ 3.02 (2H, t, $J = 10$ Hz, OCH_2CH_2), 4.14 ~ 4.16 (2H, t, $J = 10$ Hz, OCH_2), 6.38 (1H, s, H-6), 6.52 (1H, s, H-8), 6.67 (1H, s, H-3), 7.49 ~ 7.56 (3H, m, H-4', 5', 6'), 7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 36.3 (CH_3), 50.4 (OCH_2CH_2), 67.8 (OCH_2), 93.2 (C-8), 98.6 (C-6), 105.7 (C-3), 105.8 (C-10), 126.2 (C-2', 6'), 129.0 (C-3', 5'), 131.2 (C-4'), 132.8 (C-1'), 157.7 (C-9), 161.2 (C-2), 163.9 (C-5), 164.8 (C-7), 182.4 (C-4)

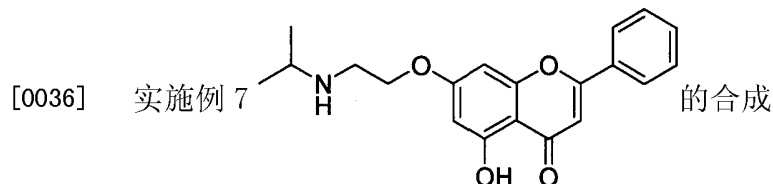
[0034] 实施例 6



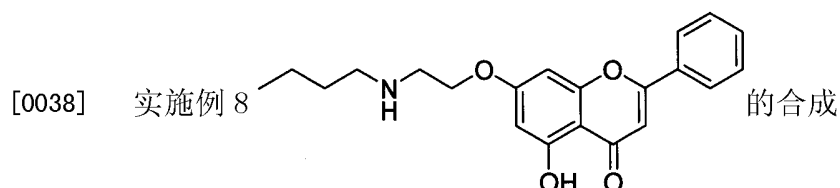
的合成

[0035] 以正丙胺为原料, 按实施例 5 方法制备并成盐酸盐, 得白色晶体。FAB-MS, m/z : 340 ($M+1$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 0.94 ~ 0.97 (3H, t, $J = 14.5$ Hz, $NHCH_2CH_2CH_3$),

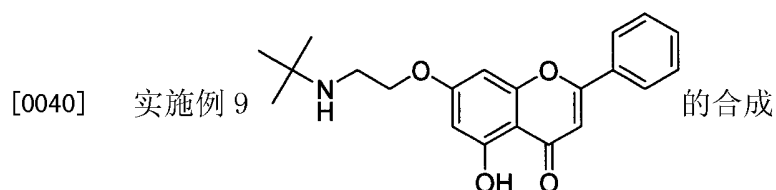
1.54 ~ 1.59 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2.66 ~ 2.69 (2H, t, $J = 14.5\text{Hz}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3.04 ~ 3.06 (2H, t, $J = 10\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.12 ~ 4.15 (2H, t, $J = 10\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.52 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.49 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3') ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 11.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、23.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、48.4 (OCH_2CH_2)、51.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、68.1 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)



[0037] 以异丙胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 340 ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.11 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$)、2.89 (1H, m, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$)、3.02 ~ 3.04 (2H, t, $J = 10.5\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.14 ~ 4.16 (2H, t, $J = 10.5\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.52 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.87 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3') ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、46.0 (OCH_2CH_2)、48.6 (CH)、68.5 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)

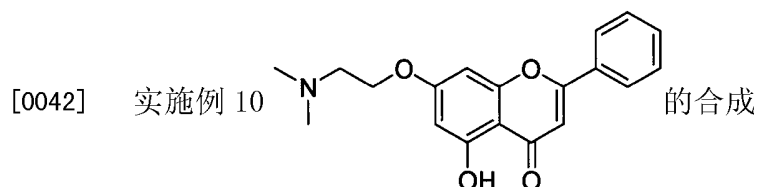


[0039] 以正丁胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 354 ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 0.94 ~ 0.95 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)、1.36 ~ 1.37 (2H, m, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1.39 ~ 1.40 (2H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2.69 ~ 2.72 (2H, t, $J = 14.5\text{Hz}$, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)、3.04 ~ 3.06 (2H, t, $J = 9.5\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.13 ~ 4.16 (2H, t, $J = 9.5\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.52 (1H, s, H-8)、6.68 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.54 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.87 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3') ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 13.9 ($\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)、20.4 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、32.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、48.4 ($\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)、49.5 (OCH_2CH_2)、68.1 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)

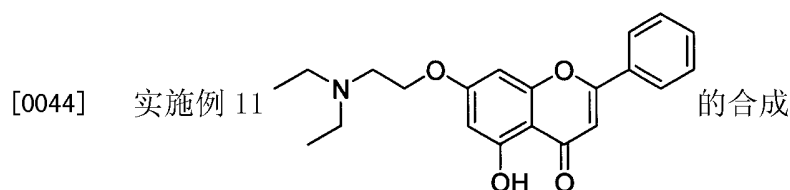


[0041] 以叔丁胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 354 ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.16 (9H, s, $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$)、2.98 ~ 3.00 (2H, t, $J =$

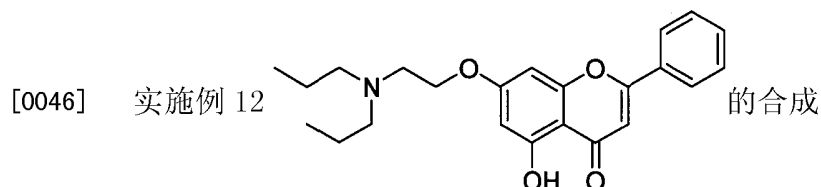
9.8Hz, OCH_2CH_2)、4.14 ~ 4.16 (2H, t, $J = 9.8\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.52 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.52 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.87 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3') ; $^{13}\text{C}\text{NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ : 29.0 ($\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$)、41.5 (OCH_2CH_2)、50.3 ($\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$)、69.2 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.0 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.9 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)



[0043] 以二甲胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 326 ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.35 (6H, s, $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$)、2.78 ~ 2.79 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.01 ~ 4.03 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, OCH_2)、6.39 (1H, s, H-6)、6.53 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.52 ~ 7.56 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3') ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 46.0 (2CH_3)、58.0 (OCH_2CH_2)、66.9 (OCH_2)、93.4 (C-8)、98.7 (C-6)、106.0 (C-3)、106.2 (C-10)、126.4 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.2 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.3 (C-5)、164.1 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)

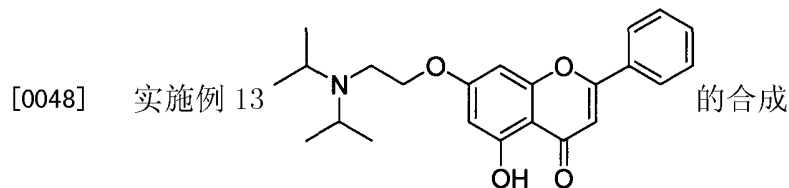


[0045] 以二乙胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 354 ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.07 ~ 1.09 (6H, t, $J = 14\text{Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2.62 ~ 2.67 (4H, q, $J = 21.5$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2.88 ~ 2.91 (2H, t, $J = 12\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.11 ~ 4.13 (2H, t, $J = 12\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.51 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.52 ~ 7.56 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3') ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 12.0 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、47.9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、51.5 (OCH_2CH_2)、67.5 (OCH_2)、93.2 (C-8)、98.7 (C-6)、105.7 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、165.0 (C-7)、182.5 (C-4)

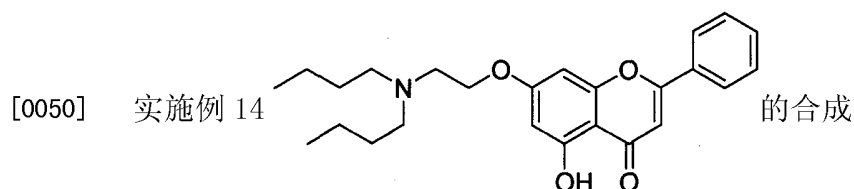


[0047] 以二丙胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 382 ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 0.90 (6H, t, $J = 13.5\text{Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、1.49 ~ 1.50 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2.39 ~ 2.41 (4H, t, $J = 13.5\text{Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、6.37 (1H, s, H-6)、6.50 (1H, s, H-8)、6.66 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.90 (2H, m, H-2', 3') ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 11.8 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、

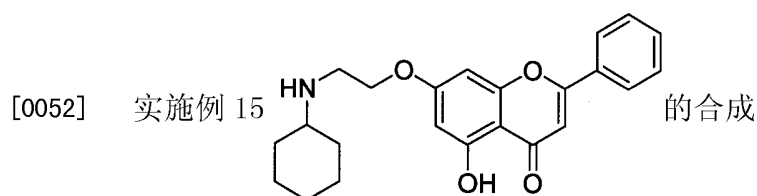
20.5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、52.7 (OCH_2CH_2)、57.1 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、67.5 (OCH_2)、93.2 (C-8)、98.7 (C-6)、105.7 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、163.9 (C-2)、165.0 (C-7)、182.5 (C-4)



[0049] 以二异丙胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 382 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.06 (2H, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 4CH_3)、2.84 ~ 2.87 (2H, t, $J = 14.2\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、3.03 ~ 3.08 (2H, m, $\text{N}(\text{CH})_2$)、3.95 ~ 3.97 (2H, t, $J = 14.2\text{Hz}$, OCH_2)、6.36 (1H, s, H-6)、6.50 (1H, s, H-8)、6.68 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.53 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 20.4 (4CH_3)、44.1 (OCH_2CH_2)、49.6 (2CH)、69.9 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.0 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.7 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、163.9 (C-2)、165.1 (C-7)、182.4 (C-4)

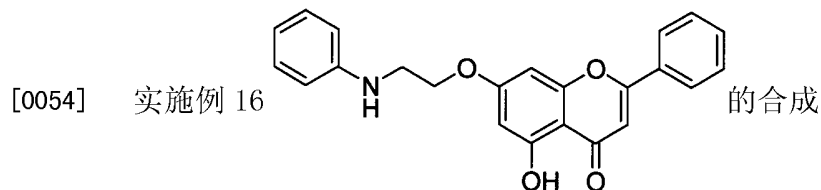


[0051] 以二丁胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 410 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 0.91 ~ 0.94 (6H, t, $J = 14.5\text{Hz}$, $\text{N}((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_2$)、1.32 ~ 1.36 (4H, m, $\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、1.43 ~ 1.46 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2.50 ~ 2.53 (4H, t, $J = 14.8\text{Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$)、2.87 ~ 2.90 (2H, t, $J = 12.1\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.08 ~ 4.10 (2H, t, $J = 12.1\text{Hz}$, OCH_2)、6.37 (1H, s, H-6)、6.52 (1H, s, H-8)、6.66 (1H, s, H-3)、7.52 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 14.0 ($\text{N}((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_2$)、20.6 ($\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、29.5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、52.6 (OCH_2CH_2)、54.8 ($\text{N}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$)、67.5 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.7 (C-6)、105.7 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.1 (C-5)、163.9 (C-2)、165.0 (C-7)、182.4 (C-4)

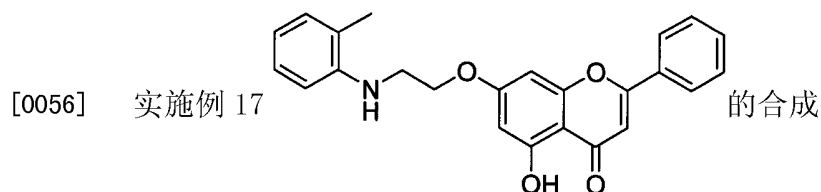


[0053] 以环己胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 380 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.07 ~ 1.30 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$)、1.63 ~ 1.77 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2$)、2.48 ~ 2.52 (1H, m, CH)、3.05 ~ 3.07 (2H, t, $J = 10.3\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.13 ~ 4.16 (2H, t, $J = 10.4\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.53 (1H, s, H-8)、6.68 (1H, s, H-3)、7.50 ~ 7.57 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

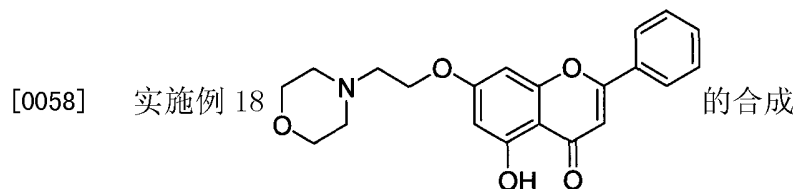
500MHz) δ :25.0 ((CH₂CH₂)₂CH₂)、26.1 ((CH₂CH₂)₂CH₂)、33.6 ((CH₂CH₂)₂CH₂)、45.5 (OCH₂CH₂)、56.6 (CH)、68.6 (OCH₂)、93.1 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.3 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-3)、162.1 (C-5)、164.0 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)



[0055] 以苯胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 374(M+1); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ :3.17 ~ 3.19(2H, t, J = 10.5Hz, OCH₂CH₂)、4.15 ~ 4.17(2H, t, J = 10.5Hz, OCH₂)、6.37(1H, s, H-6)、6.52(1H, s, H-8)、6.69(1H, s, H-3)、7.33 ~ 7.37(5H, m, CH₂C₆H₅)、7.49 ~ 7.55(3H, m, H-4', 5', 6')、7.87 ~ 7.89(2H, m, H-2', 3'); ¹³C NMR(CDCl₃, 500MHz) δ :46.5 (OCH₂CH₂)、68.1 (OCH₂)、93.1 (C-8)、98.5 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.4 (C-2', 6')、127.3 (C-4''), 128.2 (C-2'', 6''), 128.5 (C-3'', 5''), 129.1 (C-3', 5')、131.1 (C-4')、131.8 (C-1')、140.0 (C-1''), 157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.8 (C-7)、181.5 (C-4)

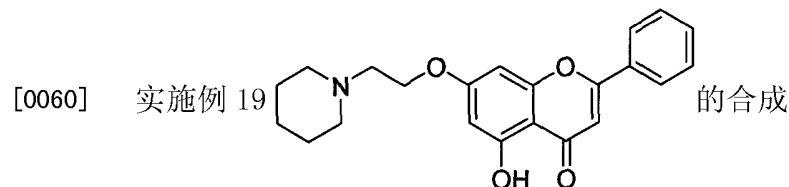


[0057] 以邻甲基苯胺为原料,按实施例 5 方法制备并成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z :388(M+1); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ :2.38(3H, s, CH₃)、3.16 ~ 3.18(2H, t, J = 10.4Hz, OCH₂CH₂)、4.15 ~ 4.17(2H, t, J = 10.4Hz, OCH₂)、6.37(1H, s, H-6)、6.52(1H, s, H-8)、6.69(1H, s, H-3)、7.34 ~ 7.38(5H, m, CH₂C₆H₅)、7.49 ~ 7.55(3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89(2H, m, H-2', 3'); ¹³C NMR(CDCl₃, 500MHz) δ :15.4 (CH₃)、43.8 (OCH₂CH₂)、68.4 (OCH₂)、93.2 (C-8)、98.5 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、127.1 (C-4''), 128.1 (C-2'', 6''), 128.5 (C-3'', 5''), 129.1 (C-3', 5')、131.1 (C-4')、131.8 (C-1')、140.0 (C-1''), 157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.7 (C-7)、181.4 (C-4)

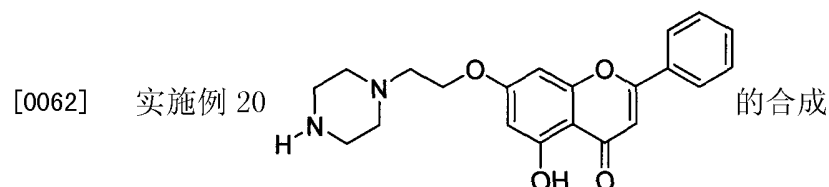


[0059] 以吗啉为原料,按实施例 4 方法制备并滴加马来酸丙酮溶液成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z :368(M+1); ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ :2.59(4H, s, N(CH₂)₂)、2.84 ~ 2.87(2H, t, J = 11.5Hz, OCH₂CH₂)、3.74(4H, s, O(CH₂)₂)、4.19 ~ 4.22(2H, t, J = 11.5Hz, OCH₂)、6.38(1H, s, H-6)、6.52(1H, s, H-8)、6.67(1H, s, H-3)、7.53 ~ 7.60(3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.90(2H, m, H-2', 3'); ¹³C NMR(CDCl₃, 500MHz) δ :54.1 (N(CH₂)₂)、57.3 (OCH₂CH₂)、66.6 (OCH₂)、66.9 (O(CH₂)₂)、93.3 (C-8)、98.6 (C-6)、105.8 (C-3)、

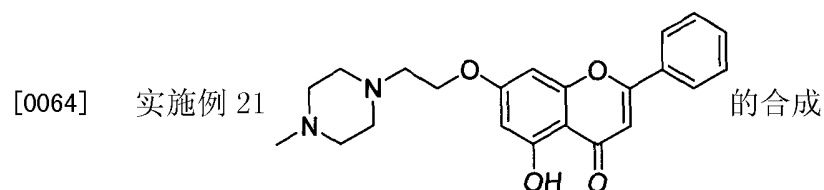
105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.3 (C-5)、164.0 (C-2)、164.7 (C-7)、182.5 (C-4)



[0061] 以哌啶为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 366 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.60 ~ 1.64 (6H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_3$)、2.52 (4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$)、2.79 ~ 2.82 (2H, t, $J = 12\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.17 ~ 4.19 (2H, t, $J = 12\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.57 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 24.1 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$)、25.9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、55.1 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、57.5 (OCH_2CH_2)、66.8 (OCH_2)、93.2 (C-8)、98.7 (C-6)、105.7 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)

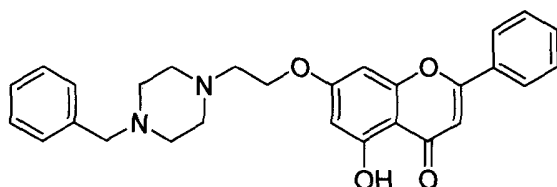


[0063] 以哌嗪为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 367 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.56 ~ 2.66 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、2.82 ~ 2.88 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、2.92 ~ 2.93 (2H, t, $J = 9.5\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.18 ~ 4.20 (2H, t, $J = 11.2\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.52 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 46.0 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、55.0 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、57.4 (OCH_2CH_2)、66.5 (OCH_2)、93.2 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.3 (C-4')、131.8 (C-1')、157.7 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)



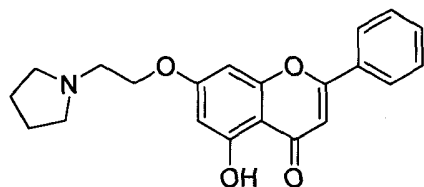
[0065] 以N-甲基哌嗪为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 381 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.30 (3H, s, NCH_3)、2.42 ~ 2.48 (8H, m, $2\text{N}(\text{CH}_2)_2$)、2.84 ~ 2.86 (2H, t, $J = 11.3\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.17 ~ 4.19 (2H, t, $J = 11.3\text{Hz}$, OCH_2)、6.38 (1H, s, H-6)、6.52 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.54 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 46.0 (CH_3)、53.6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、55.0 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、56.8 (OCH_2CH_2)、66.7 (OCH_2)、93.3 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.3 (C-4')、131.8 (C-1')、157.7 (C-9)、162.1 (C-5)、163.9 (C-2)、164.9 (C-7)、182.4 (C-4)

[0066] 实施例 22 的合成



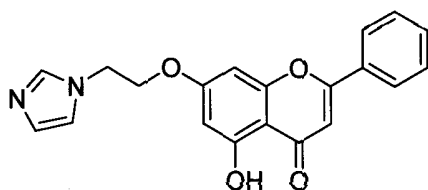
[0067] 以 N-苄基哌嗪为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 457 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.52 (8H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、2.84 ~ 2.86 (2H, t, $J = 11.5\text{Hz}$, $0\text{CH}_2\text{CH}_2$)、3.52 (2H, s, CH_2)、4.16 ~ 4.18 (2H, t, $J = 11.5\text{Hz}$, 0CH_2)、6.36 (1H, s, H-6)、6.50 (1H, s, H-8)、6.68 (1H, s, H-3)、7.31 ~ 7.32 (5H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、7.50 ~ 7.56 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.87 ~ 7.88 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 52.9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、53.6 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、56.7 ($0\text{CH}_2\text{CH}_2$)、63.2 (CH_2)、66.5 (0CH_2)、93.2 (C-8)、98.6 (C-6)、105.7 (C-3)、105.9 (C-10)、126.2 (C-2', 6')、127.0 (C-4')、128.2 (C-3'', 5'')、129.0 (C-2'', 6'')、129.2 (C-2', 6')、131.2 (C-4')、131.8 (C-1')、137.9 (C-1'')、157.7 (C-9)、162.1 (C-5)、163.9 (C-2)、164.7 (C-7)、182.4 (C-4)

[0068] 实施例 23 的合成

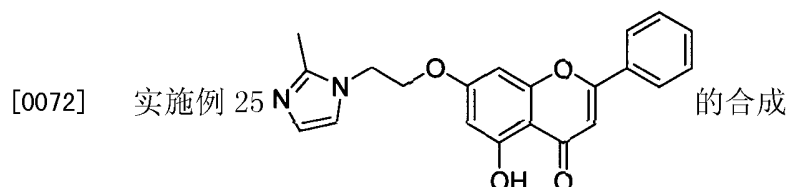


[0069] 以四氢吡咯为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 352 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.81 ~ 1.83 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、2.64 (4H, s, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、2.92 ~ 2.95 (2H, t, $J = 11.5\text{Hz}$, $0\text{CH}_2\text{CH}_2$)、4.17 ~ 4.20 (2H, t, $J = 11.5\text{Hz}$, 0CH_2)、6.39 (1H, s, H-6)、6.53 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、7.51 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.87 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 23.5 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、54.7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$, $0\text{CH}_2\text{CH}_2$)、67.9 (0CH_2)、93.2 (C-8)、98.7 (C-6)、105.8 (C-3)、105.9 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.4 (C-4')、131.8 (C-1')、157.8 (C-9)、162.2 (C-5)、164.0 (C-2)、164.9 (C-7)、182.5 (C-4)

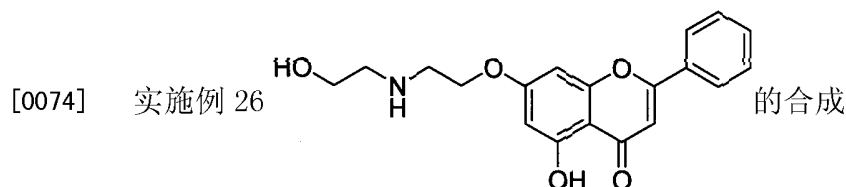
[0070] 实施例 24 的合成



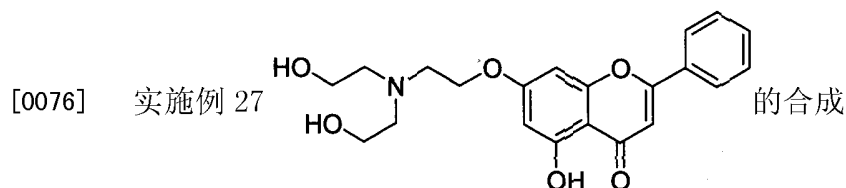
[0071] 以咪唑为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 349 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 4.28 ~ 4.30 (2H, t, $J = 10\text{Hz}$, $0\text{CH}_2\text{CH}_2$)、4.38 ~ 4.4. (2H, t, $J = 10\text{Hz}$, 0CH_2)、6.34 (1H, s, H-6)、6.48 (1H, s, H-8)、6.66 (1H, s, H-3)、7.05 (1H, s, $\text{HC} = \text{CH}$)、7.09 (1H, s, $\text{HC} = \text{CH}$)、7.51 ~ 7.56 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.60 (1H, s, $\text{N} = \text{CH}$)、7.86 ~ 7.88 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 46.1 ($0\text{CH}_2\text{CH}_2$)、67.6 (0CH_2)、93.4 (C-8)、98.2 (C-6)、106.0 (C-3)、106.1 (C-10)、119.2 ($\text{HC} = \text{CH}$)、126.3 (C-2', 6')、129.1 (C-3', 5')、131.1 (C-4')、131.9 (C-1')、137.5 ($\text{N} = \text{C}$)、157.7 (C-9)、162.1 (C-5)、163.6 (C-2)、164.1 (C-7)、182.4 (C-4)



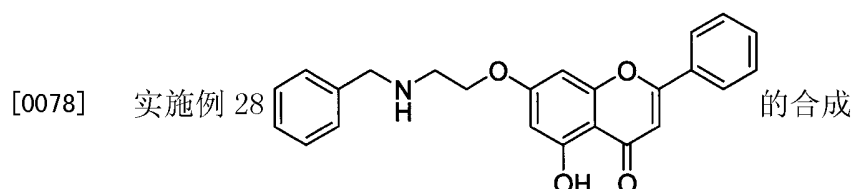
[0073] 以 2-甲基咪唑为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 363 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.49 (3H, s, CH_3)、4.27 ~ 4.29 (2H, t, $J = 8.5\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、4.34 ~ 4.37 (2H, t, $J = 8.5\text{Hz}$, OCH_2)、6.31 (1H, s, H-6)、6.51 (1H, s, H-8)、6.67 (1H, s, H-3)、6.96 (2H, s, $\text{HC} = \text{CH}$)、7.51 ~ 7.57 (3H, m, H-4', 5', 6')、7.87 ~ 7.88 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 13.1 (CH_3)、45.1 (OCH_2CH_2)、67.5 (OCH_2)、93.2 (C-8)、98.2 (C-6)、105.9 (C-3)、106.1 (C-10)、119.3 ($\text{HC} = \text{CH}$)、126.3 (C-2', 6')、127.7 ($\text{HC} = \text{CH}$)、129.1 (C-3', 5')、131.1 (C-4')、131.9 (C-1')、144.9 ($\text{N} = \text{C}$)、157.7 (C-9)、162.1 (C-5)、163.7 (C-2)、164.1 (C-7)、182.4 (C-4)



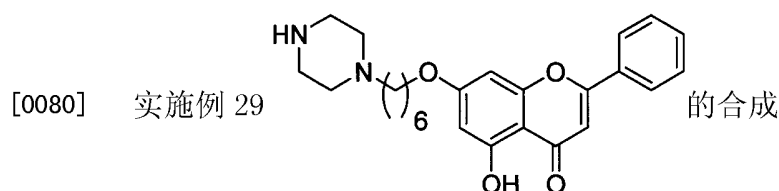
[0075] 以乙醇胺为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 342 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.63 ~ 2.65 (2H, t, $J = 11\text{Hz}$, NCH_2CH_2)、2.90 ~ 2.92 (2H, t, $J = 10.6\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、3.46 ~ 3.48 (2H, t, $J = 11\text{Hz}$, NCH_2CH_2)、4.14 ~ 4.16 (2H, t, $J = 10.6\text{Hz}$, OCH_2)、6.41 (1H, s, H-6)、6.84 (1H, s, H-8)、7.06 (1H, s, H-3)、7.59 ~ 7.65 (3H, m, H-4', 5', 6')、8.10 ~ 8.12 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 47.7 (OCH_2CH_2)、51.5 (NCH_2CH_2)、60.4 (NCH_2CH_2)、68.5 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.4 (C-6)、104.8 (C-3)、105.2 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.0 (C-3', 5')、130.5 (C-4')、132.0 (C-1')、157.2 (C-9)、161.1 (C-5)、163.3 (C-2)、164.6 (C-7)、181.9 (C-4)



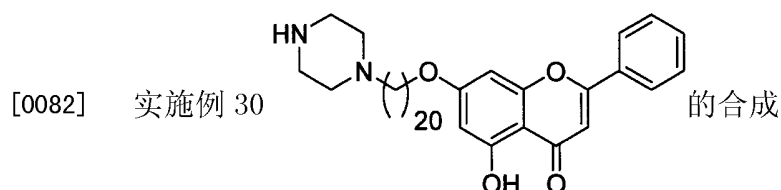
[0077] 以二乙醇胺为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 386 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 2.64 ~ 2.66 (4H, t, $J = 12\text{Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、2.93 ~ 2.95 (2H, t, $J = 10.8\text{Hz}$, OCH_2CH_2)、3.44 ~ 3.46 (4H, t, $J = 11.3\text{Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、4.38 ~ 4.40 (2H, t, $J = 10.3\text{Hz}$, OCH_2)、6.39 (1H, s, H-6)、6.83 (1H, s, H-8)、7.05 (1H, s, H-3)、7.55 ~ 7.63 (3H, m, H-4', 5', 6')、8.10 ~ 8.12 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 53.2 (OCH_2CH_2)、57.0 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、59.4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)、67.3 (OCH_2)、93.1 (C-8)、98.4 (C-6)、104.8 (C-3)、105.2 (C-10)、126.3 (C-2', 6')、129.0 (C-3', 5')、130.5 (C-4')、132.0 (C-1')、157.2 (C-9)、161.1 (C-5)、163.3 (C-2)、164.5 (C-7)、181.9 (C-4)



[0079] 以苄胺为原料,按实施例 18 方法制备并成马来酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 388(M+1); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ : 3.06 ~ 3.08 (2H, t, $J = 11.5\text{Hz}$, OCH_2CH_2), 3.89 (2H, s, NCH_2), 4.15 ~ 4.17 (2H, t, $J = 11.5\text{Hz}$, OCH_2), 6.37 (1H, s, H-6), 6.52 (1H, s, H-8), 6.69 (1H, s, H-3), 7.33 ~ 7.36 (5H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.49 ~ 7.55 (3H, m, H-4', 5', 6'), 7.88 ~ 7.89 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ : 47.8 (OCH_2CH_2), 53.8 (CH_2), 68.3 (OCH_2), 93.1 (C-8), 98.5 (C-6), 105.8 (C-3), 105.9 (C-10), 126.3 (C-2', 6'), 127.1 (C-4'), 128.1 (C-2'', 6''), 128.5 (C-3'', 5''), 129.1 (C-3', 5'), 131.1 (C-4'), 131.8 (C-1'), 140.0 (C-1''), 157.8 (C-9), 162.2 (C-5), 164.0 (C-2), 164.8 (C-7), 181.4 (C-4)



[0081] 以哌嗪为原料,按实施例 4 白杨素含氮衍生物的制备通法制备。滴加盐酸乙醚溶液成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 423(M+1); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.39 ~ 1.42 (2H, m, H-4''), 1.43 ~ 1.55 (2H, m, H-3''), 1.76 ~ 1.79 (2H, m, H-5''), 2.21 ~ 2.35 (4H, m, H-2'', 6''), 2.55 ~ 2.63 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.79 ~ 2.82 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 4.09 (2H, t, $J = 10.3\text{Hz}$, H-1''), 6.43 (1H, s, H-6), 6.89 (1H, s, H-8), 7.05 (1H, s, H-3), 7.57 ~ 7.63 (3H, m, H-4', 5', 6'), 8.12 ~ 8.14 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ : 25.2 (C-3''), 28.3 (C-4''), 29.8 (C-2''), 32.5 (C-5''), 33.6 (C-6''), 46.2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 54.9 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 68.8 (C-1''), 93.4 (C-8), 98.4 (C-6), 105.1 (C-3), 105.3 (C-10), 126.4 (C-2', 6'), 129.0 (C-3', 5'), 130.5 (C-4'), 132.1 (C-1'), 157.2 (C-9), 161.2 (C-5), 163.5 (C-2), 163.7 (C-7), 182.1 (C-4)



[0083] 以哌嗪为原料,按实施例 4 白杨素含氮衍生物的制备通法制备。滴加盐酸乙醚溶液成盐酸盐,得白色晶体。FAB-MS, m/z : 619(M+1); ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.29 ~ 1.32 (32H, m, H-3'' ~ H-18''), 1.73 ~ 1.78 (4H, m, H-2'', 19''), 2.58 ~ 2.67 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.84 ~ 2.89 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.31 ~ 3.34 (2H, t, $J = 9.3\text{Hz}$, H-20''), 3.95 ~ 3.98 (2H, t, $J = 9.5\text{Hz}$, H-1''), 6.44 (1H, s, H-6), 6.89 (1H, s, H-8), 7.07 (1H, s, H-3), 7.58 ~ 7.66 (3H, m, H-4', 5', 6'), 8.09 ~ 8.12 (2H, m, H-2', 3'); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ : 26.1 (C-2''), 27.5 (C-18''), 28.6 (C-19''), 29.5 (C-17''), 30.1 (C-3'' ~ C-16''), 55.1 (C-20''), 68.9 (C-1''), 93.4 (C-8), 98.6 (C-6), 105.1 (C-3), 105.2 (C-10), 126.5 (C-2',

6')、128.9(C-3',5')、130.5(C-4')、132.1(C-1')、157.4(C-9)、161.2(C-5)、163.5(C-2)、163.9(C-7)、182.0(C-4)

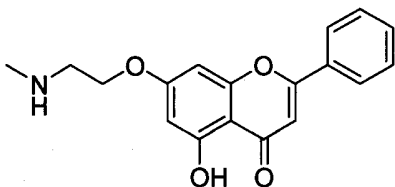
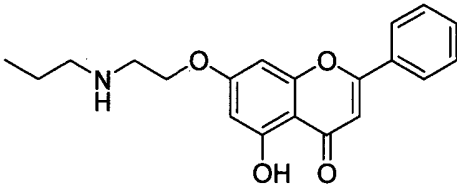
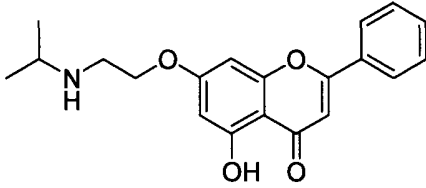
[0084] 实施例 31

[0085] 用 MTT 法测定了目标化合物对五种人癌细胞增殖的抑制作用。选取 HCT-116(人结肠癌细胞)、HeLa(人宫颈癌细胞)、DU-145(人前列腺癌细胞)、K562(人白血病细胞)、SGC-7901(人胃癌细胞)5 种肿瘤细胞为测试细胞株,采用 MTT 法对所合成的化合物进行体外抗肿瘤活性评价,并以 5-氟尿嘧啶为阳性对照药。取对数生长期的肿瘤细胞,离心后用 RPMI 1640 或 DMEM 培养液稀释成 5×10^4 个/mL,接种于 96 孔板中。37℃ 培养过夜后加入不同浓度的样品,再孵育 72h,加入 10 μ L MTT 溶液 ($5\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),孵化 4h 后,每孔加入 150 μ L DMSO,在 570nm 和 630nm 处测定吸收度值,并用 Bliss 法计算 IC_{50} 值。

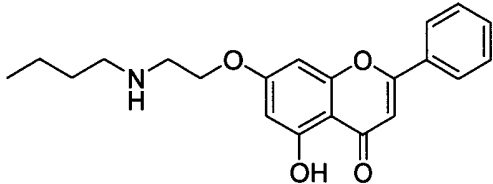
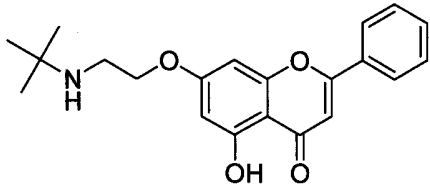
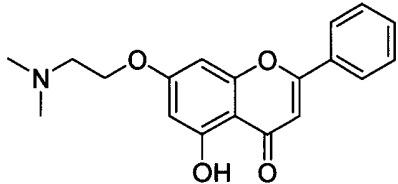
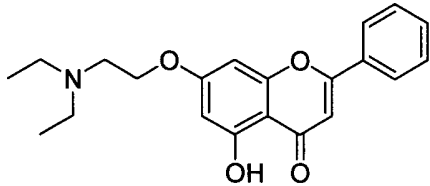
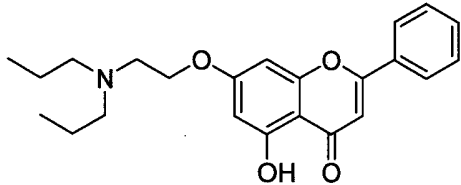
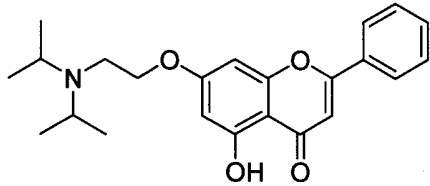
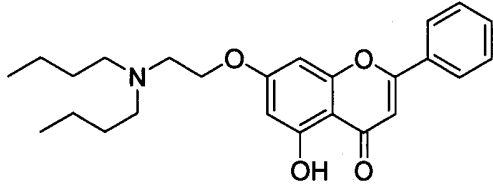
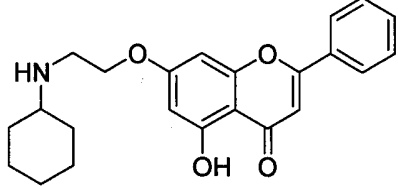
[0086] 用 MTT 法测定了实施例中的 26 个化合物对五种人癌细胞 HCT-116(人结肠癌细胞)、HeLa(人宫颈癌细胞)、DU-145(人前列腺癌细胞)、K562(人白血病细胞)、SGC-7901(人胃癌细胞)的增殖抑制作用,结果见表 1,其中 25 个化合物的活性高于先导化合物白杨素。而哌嗪基衍生物对五种肿瘤细胞均具有最好的抑制作用,推测此取代基的疏水性参数、电极参数与受体部分相应作用的靶点的物理化学性质相互吻合,从而提高了与靶点的结合能力,增强了化合物的活性。这一结果说明通过在白杨素结构中引入含氮原子的极性基团来改善其水溶性,确实增强了白杨素的体外抗癌活性。因此,这类化合物有望开发成为抗肿瘤药物。

[0087] 表 1 目标化合物对癌细胞的半数抑制浓度 (IC_{50})

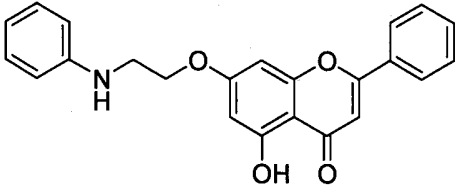
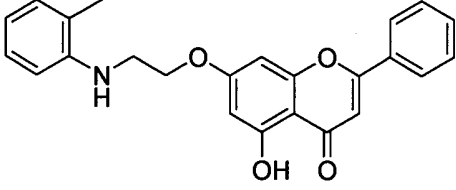
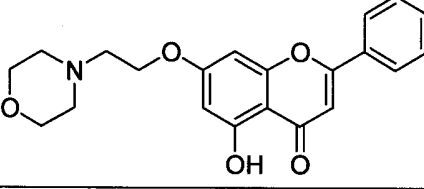
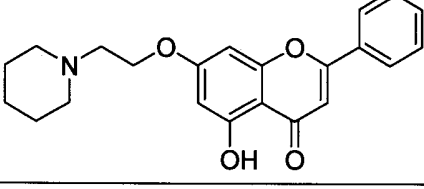
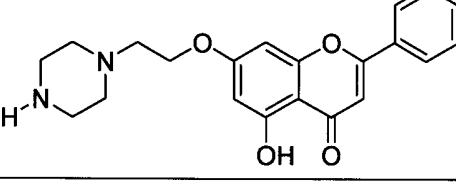
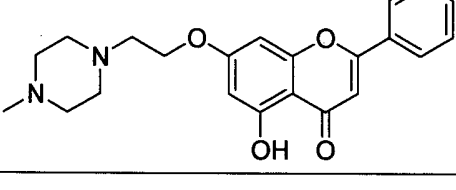
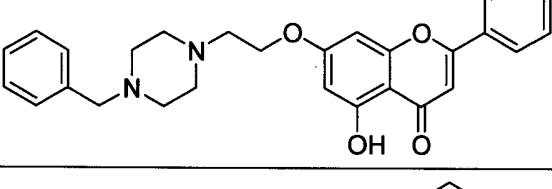
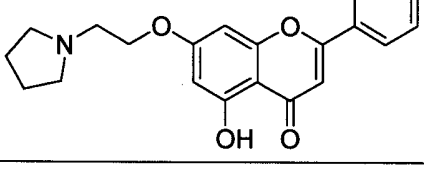
[0088]

化合物结构式	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$				
	HCT-116	HeLa	DU	K562	SGC-7901
	2.5	3.72	2.95	7.8	4.8
	1.5	56.6	1.4	12.9	11.1
	8.1	>100	>100	>100	>100

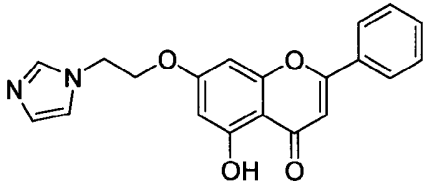
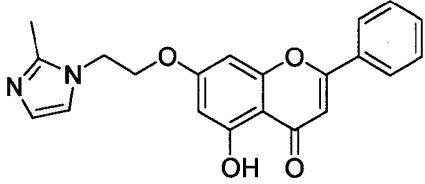
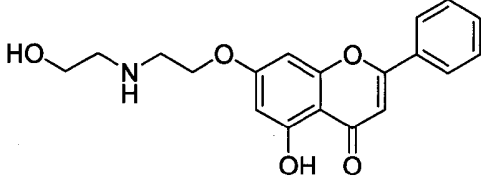
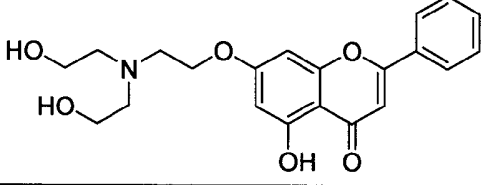
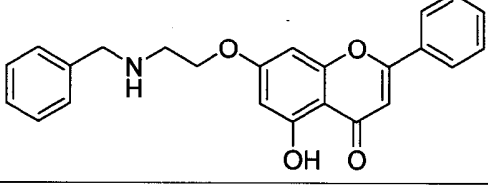
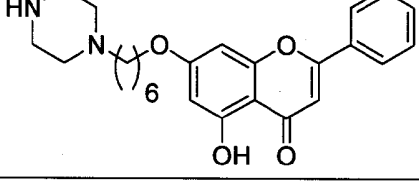
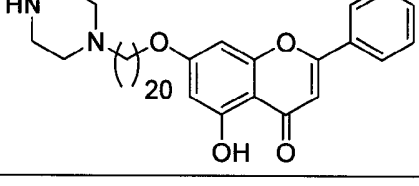
[0089]

	2.7	40.9	1.85	14.9	1.88
	1.87	4.92	2.75	>100	3.15
	6.2	17.7	17.7	17.9	10.99
	9.8	18.82	3.17	12.9	13.9
	38	1.56	8.4	>100	23.6
	4.6	24.2	18.1	27.8	7.98
	9.7	13.3	44.2	43.4	53.3
	2.95	6.97	4.98	1.76	6.18

[0090]

	11.3	15.9	18.6	10.8	23.5
	6.2	22.7	28.9	17.3	33.6
	>100	>100	>100	>100	42.99
	>100	1.7	3.17	16.9	3.1
	0.19	0.46	1.08	4.9	0.78
	32.3	>100	32.5	>100	>100
	18.7	47.4	28.7	23.9	55.7
	>100	>100	>100	>100	>100

[0091]

	4.2	10.8	7.3	27.2	5.55
	3.2	9.7	8.2	10.8	7.83
	2.3	4.46	5.5	8.31	5.05
	22.2	86.5	>100	104.7	59.2
	35.5	>100	68.2	31.2	69.8
	0.84	1.57	2.36	7.84	1.73
	5.62	7.38	11.46	18.13	5.47
Chrysin	>100	43	9.81	>100	>100
5-FU	1.93	9.7	2.95	45.4	2.19