



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102050759 A

(43) 申请公布日 2011.05.11

(21) 申请号 201010579524.2

A61K 31/4402(2006.01)

(22) 申请日 2010.12.09

A61K 31/4406(2006.01)

(71) 申请人 江苏天晟药业有限公司

A61K 31/166(2006.01)

地址 212415 江苏省句容市宝华开发区 10 号

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(72) 发明人 阮班锋 王晓亮 汤剑锋 张燕滨
杨永安

(51) Int. Cl.

C07C 235/64(2006.01)

C07D 213/75(2006.01)

C07C 235/60(2006.01)

C07C 231/02(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

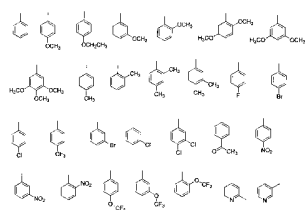
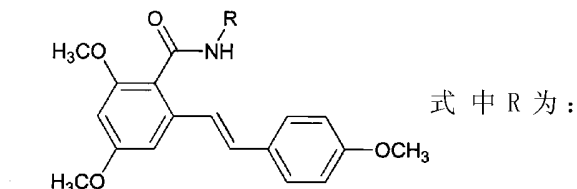
权利要求书 2 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

白藜芦醇酰胺类衍生物及其制备方法

(57) 摘要

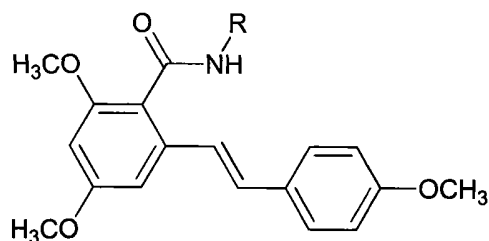
一类新型抑制肿瘤细胞增殖的白藜芦醇酰胺类衍生物,它有如下通式:



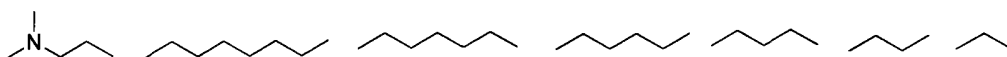
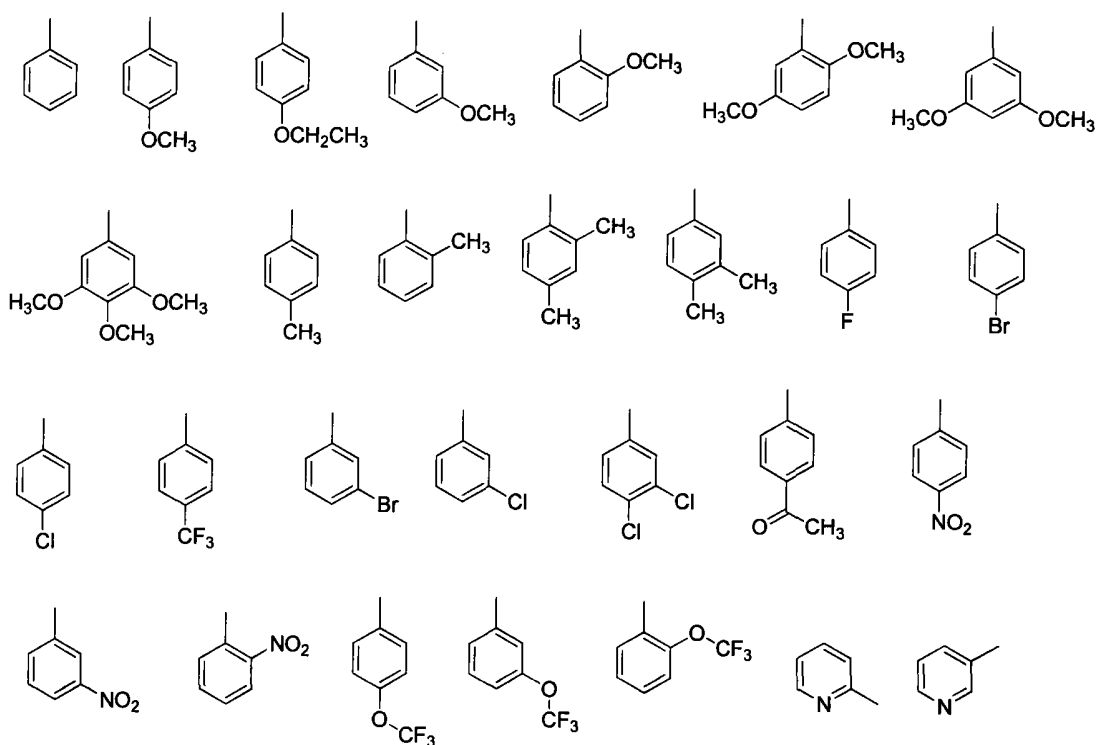
本发明的新型白藜

芦醇酰胺类衍生物对人体口腔上表皮癌细胞株 (KB) 和人白血病细胞株 (K562) 有明显的抑制作用,因此本发明的新型白藜芦醇酰胺类衍生物可以在制备抗肿瘤药物中应用。本发明公开了其制法。

1. 一类白藜芦醇查酰胺类衍生物,其特征是它具有如下通式:



式中 R 为:



2. 一种制备权利要求 1 所述白藜芦醇查酰胺类衍生物的方法,其特征是它包括如下步骤:

步骤 1. 在 DMSO 中加入白藜芦醇三甲醚单醛,充分溶解后,逐滴加入 NaH_2PO_4 水溶液,滴加完毕后,搅拌 0.5h,然后逐滴加入 NaClO_2 水溶液,滴加完毕在室温下反应 24h。反应完全后,反应液倒入大量水中,用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,柱层析得淡黄色固体;

所述的 NaH_2PO_4 的用量为每毫摩尔白藜芦醇三甲醚单醛用 50 毫克 NaH_2PO_4 溶于 0.5mL 水中;

所述的 NaClO_2 的用量为每毫摩尔白藜芦醇三甲醚单醛用 180 毫克 NaClO_2 溶于 2mL 水中。

步骤 2. 将第一步得到的固体和等摩尔量的胺 (R-NH_2) 依次加入到二氯甲烷中,再加入 EDC, HCl 和 HOBT,室温下反应 12h,蒸干溶剂后柱层析得目标产物,其中 R 与权利要求 1 中的 R 定义相同。

所述的 EDC.HCl 的用量为每毫摩尔反应物用 1.5 毫摩尔 EDC.HCl ;

所述的 HOBt 的用量为每毫摩尔反应物用 0.5 毫摩尔 HOBt。

上述的制法,步骤 1 中,所述的 DMSO 用量为每毫摩尔白藜芦醇用 2ml DMSO。

上述的制法,步骤 2 中,所述的二氯甲烷用量为每毫摩尔反应物用 10ml 二氯甲烷。

3. 权利要求 1 所述的白藜芦醇酰胺类衍生物在制备抗肿瘤药物的先导化合物。

白藜芦醇酰胺类衍生物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一类新型的白藜芦醇酰胺类衍生物及其制备方法, 以及其作为抗肿瘤药物的用途, 属于医药领域范畴。

背景技术

[0002] 白藜芦醇 (resveratrol) 是一种非黄酮多酚类天然产物, 属于植物抗毒素的一种, 是高等植物遭受到病原体侵害以及在外环境恶劣环境下产生的一种自我保护物质。白藜芦醇具有多种生理活性, 比如抗癌、保护心血管及降血脂作用、抗氧化抗自由基作用、保护肝脏和抗菌作用。抗癌作用是白藜芦醇最引人注目的生理活性。各种研究证实白藜芦醇对鼻咽癌、肺癌、肝癌、肠癌、胃癌、乳腺癌及白血病等多种肿瘤均有显著的抑制作用。白藜芦醇主要通过抑制环加氧酶 (COX) 的活性来抑制肿瘤细胞的增殖, 因为环加氧酶可以促使花生四烯酸转变成前列腺素等一些致癌物质的前体, 这些致癌物质的前体可以刺激肿瘤细胞的增殖, 并且能抑制免疫系统发挥作用。白藜芦醇作为化学预防剂主要抑制 COX-1, 而对 COX-2 具有组织特异性, 它在癌症的起始、促进和发展三个阶段均有抑制作用; 通过抗氧化、抗突变和诱导第二期药代酶的作用发挥抗起始作用; 通过抗炎、抑制环加氧酶和过氧化物酶的活性而在癌的促进阶段起抑制作用; 能诱导人早幼粒白血病细胞的分化而抑制癌的发展。白藜芦醇可诱导多种肿瘤细胞包括肺癌细胞、胃癌细胞、结肠癌细胞、上皮癌细胞、白血病细胞以及前列腺癌细胞等的凋亡, 而且对不同的癌细胞所用的剂量作用和效果不同。

[0003] 虽然白藜芦醇具有很好的抗癌活性, 但同时它也有着不少缺点, 比如作用靶点多而导致一些副作用; 在体内代谢周期短, 不能持久有效地发挥药用功能; 抗癌活性相对较低等。因此, 合成白藜芦醇的衍生物并对其进行活性筛选是克服白藜芦醇上述缺点的一个有效手段, 对其进行深入研究具有一定的理论和实际价值, 尤其是在合成系列新型白藜芦醇酰胺类衍生物的基础上对它们的生物活性进行系统的研究具有十分重要的意义。

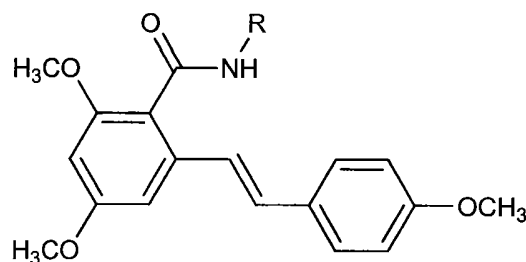
发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一类新型的白藜芦醇酰胺类衍生物及其制备方法与用途。

[0005] 本发明的技术方案如下:

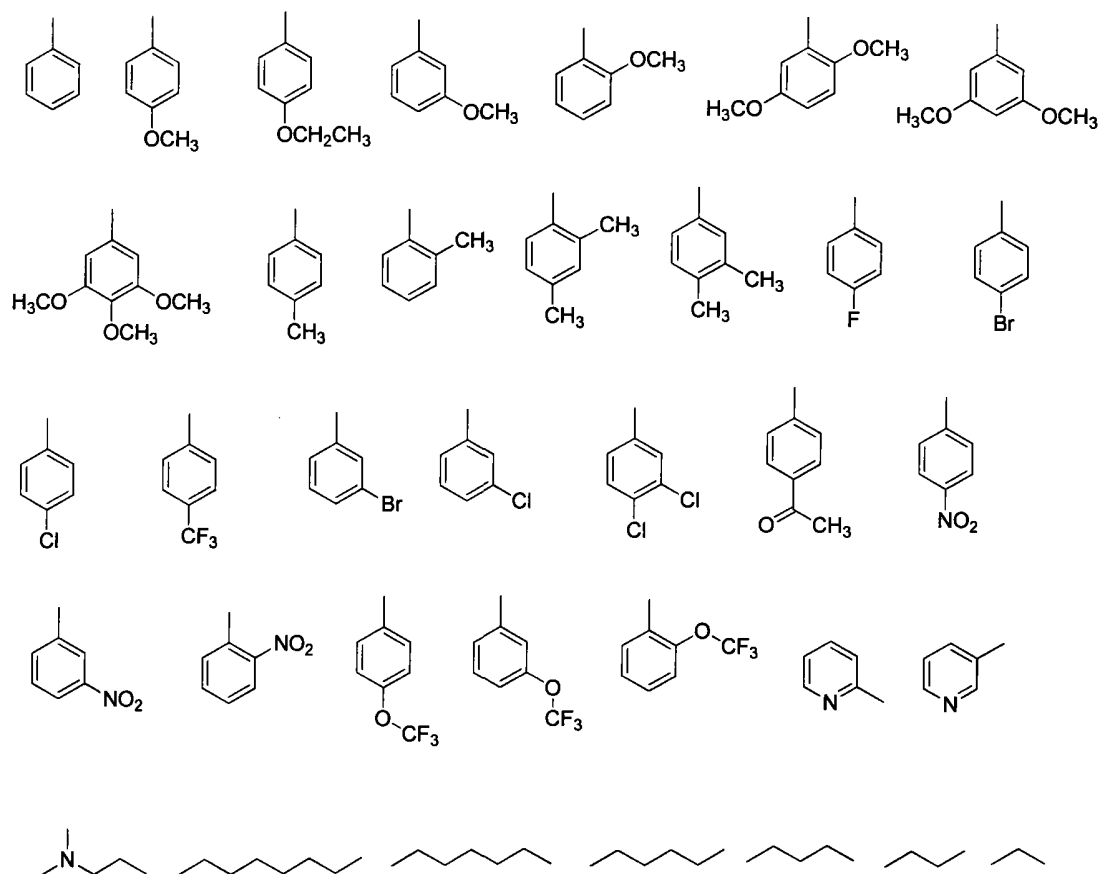
[0006] 一类白藜芦醇酰胺类衍生物, 它具有如下通式:

[0007]



[0008] 式中 R 为:

[0009]



[0010] 一种制备上述白藜芦醇酰胺类衍生物的方法,它包括如下步骤:

[0011] 步骤 1. 在 DMSO 中加入白藜芦醇三甲醚单醛,充分溶解后,逐滴加入 NaH_2PO_4 水溶液,滴加完毕后,搅拌 0.5h,然后逐滴加入 NaClO_2 水溶液,滴加完毕后在室温下反应 24h。反应完全后,反应液倒入大量 5% NaHCO_3 溶液中,水相用乙酸乙酯萃取后用稀盐酸酸化,过滤,所得固体用二氯甲烷溶解后用饱和食盐水洗涤,干燥,重结晶得到目标化合物;

[0012]

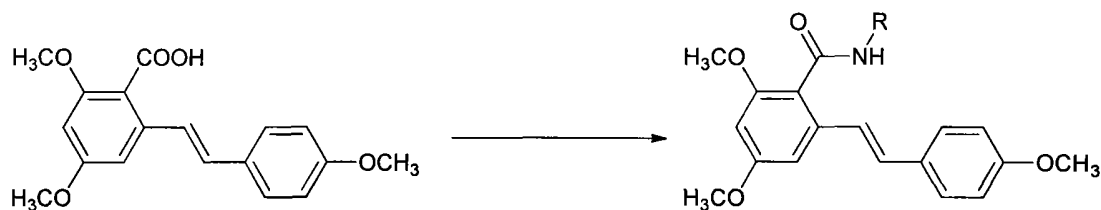


[0013] 所述的 NaH_2PO_4 的用量为每毫摩尔白藜芦醇三甲醚单醛用 50 毫克 NaH_2PO_4 溶于 0.5mL 水中;

[0014] 所述的 NaClO_2 的用量为每毫摩尔白藜芦醇三甲醚单醛用 180 毫克 NaClO_2 溶于 2mL 水中。

[0015] 步骤 2. 将第一步得到的固体和等摩尔量的胺 (R-NH_2) 依次加入到二氯甲烷中,再加入 EDC. HCl 和 HOBT,室温下反应 12h,蒸干溶剂后柱层析得目标产物。

[0016]



[0017] 所述的 EDC·HCl 的用量为每毫摩尔反应物用 1.5 毫摩尔 EDC·HCl；

[0018] 所述的 HOBt 的用量为每毫摩尔反应物用 0.5 毫摩尔 HOBt。

[0019] 上述的制法，步骤 1 中，所述的 DMSO 用量为每毫摩尔白藜芦醇用 2ml DMSO。

[0020] 上述的制法，步骤 2 中，所述的二氯甲烷用量为每毫摩尔反应物用 10ml 二氯甲烷。

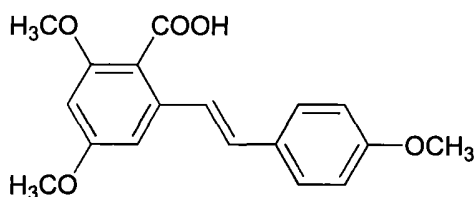
[0021] 实验结果表明，本发明的白藜芦醇酰胺类衍生物对人体口腔上表皮癌细胞株 (KB) 和人白血病细胞株 (K562) 有明显的抑制生长作用，因此可以用于制备抗肿瘤药物的先导化合物。

具体实施方式

[0022] 通过以下实施例进一步详细说明本发明，但应注意本发明的范围并不受这些实施例的任何限制。

[0023] 实施例一：3,5,4'-三甲氧基-2-羧基白藜芦醇（化合物 1）的制备

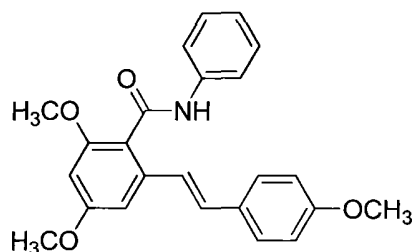
[0024]



[0025] 于 50ml 单口圆底烧瓶中加入 20ml DMSO，搅拌下加入 3,5,4'-三甲氧基-2-羧基白藜芦醇 (2.98g, 10mmol)，逐滴加入 NaH_2PO_4 溶液 (0.5g NaH_2PO_4 溶于 5ml 水中)，滴加完毕后搅拌 0.5h，逐滴加入 NaClO_2 溶液 (1.8g NaClO_2 溶于 20ml 水中)，室温下反应 24h，反应液倒入 5% NaHCO_3 溶液中，水相用乙酸乙酯萃取后用稀盐酸酸化，过滤，所得固体用二氯甲烷溶解后用饱和食盐水洗涤，干燥，重结晶得到目标化合物 3,5,4'-三甲氧基-2-羧基白藜芦醇。产率 72%，mp：178-179℃。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm)：3.78 (s, 6H)，3.85 (s, 3H)，6.54 (s, 1H)，6.91 (s, 1H)，6.92 (d, $J = 16.4$, 1H)，6.97 (d, $J = 8.0$, 2H)，7.25 (d, $J = 16.4$, 1H)，7.445 (d, $J = 8.0$, 2H)。MS (ESI)：315.12 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$)。Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ ：C, 68.78；H, 5.77%；Found：C, 69.00；H, 5.76%。

[0026] 实施例二：(反)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)-N-苯基苯酰胺（化合物 2）的制备

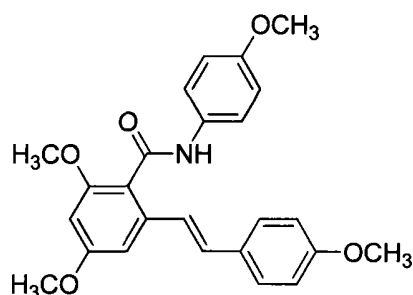
[0027]



[0028] 于 50ml 单口圆底烧瓶中加入 10ml 二氯甲烷,依次加入苯胺 (0.102g,1.1mmol) 和 3,5,4'-三甲氧基-2-羧基白藜芦醇 (0.314g,1.0mmol), EDC·HCl (0.287g,1.5mmol), HOBt (0.068g,0.5mmol), 室温下反应 12h 后,减压蒸掉溶剂,所得膏状固体溶于乙酸乙酯,用饱和食盐水洗涤待干燥后柱层析得到目标产物化合物 1。产率 77%, mp:119-120℃. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83(s,6H), 3.87(s,3H), 3.92(s,3H), 6.44(s,1H), 6.83(s,1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43-7.48(dd, 3H), 7.51(s,1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 390.16 ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 74.02; H, 5.95; N, 3.60%; Found: C, 73.80; H, 5.94; N, 3.61%.

[0029] 实施例三:(反)-2,4-二甲氧基-N-(4-甲氧基苯基)-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物 3)的制备

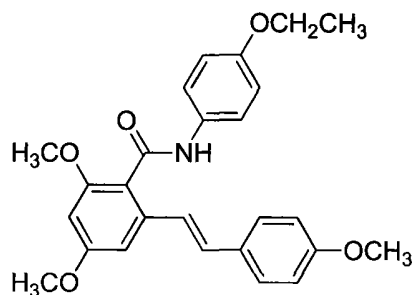
[0030]



[0031] 制备方法同实施例 2。以对甲氧基苯胺代替苯胺,得到(反)-2,4-二甲氧基-N-(4-甲氧基苯基)-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 79%, mp:76-97℃. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83(s,6H), 3.87(s,3H), 3.92(s,3H), 6.44(s,1H), 6.83(s,1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s,1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 420.17 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 71.58; H, 6.01; N, 3.34%; Found: C, 71.79; H, 6.00; N, 3.33%.

[0032] 实施例四:(反)-N-(4-乙氧基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物 4)的制备

[0033]

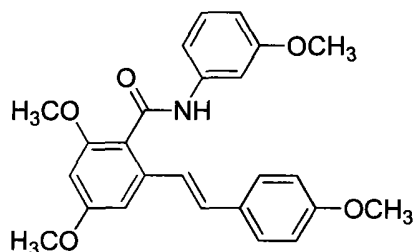


[0034] 制备方法同实施例 1。以对乙氧基苯胺代替苯胺,得到(反)-N-(4-乙氧基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 74%, mp:109-111℃. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83(s,6H), 3.87(s,3H), 3.92(s,3H), 4.11(q, $J_1 = 14.0$, $J_2 = 7.2$, 2H), 6.44(s,1H), 6.83(s,1H), 6.87(d, $J = 8.8$,

2H), 6.92 (d, J = 8.4, 2H), 7.05 (d, J = 16.4, 1H), 7.26 (d, J = 16.4, 1H), 7.43 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8, 2H). MS (ESI): 434.19 ($C_{26}H_{27}NO_5$, $[M+H]^+$). Anal. Calcd for $C_{26}H_{27}NO_5$: C, 72.04; H, 6.28; N, 3.23%; Found: C, 72.18; H, 6.27; N, 3.22%.

[0035] 实施例五: (反)-2,4-二甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物5)的制备

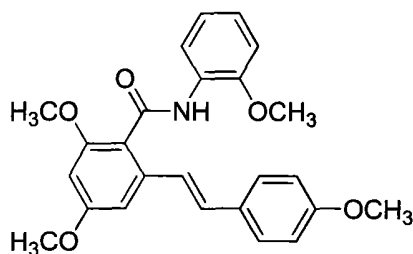
[0036]



[0037] 制备方法同实施例1。以间甲氧基苯胺代替苯胺,得到(反)-2,4-二甲氧基-N-(3-甲氧基苯基)-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率73%, mp: 76-78°C. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.8, 1H), 6.92 (d, J = 8.4, 2H), 7.05 (d, J = 16.4, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (d, J = 16.4, 1H), 7.43 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8, 2H). MS (ESI): 420.17 ($C_{25}H_{25}NO_5$, $[M+H]^+$). Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}NO_5$: C, 71.58; H, 6.01; N, 3.34%; Found: C, 71.49; H, 6.02; N, 3.33%.

[0038] 实施例六: (反)-2,4-二甲氧基-N-(2-甲氧基苯基)-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物6)的制备

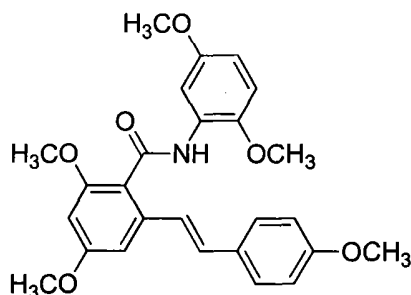
[0039]



[0040] 制备方法同实施例1。以邻甲氧基苯胺代替苯胺,得到(反)-2,4-二甲氧基-N-(2-甲氧基苯基)-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率69%, mp: 99-101°C. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.8, 2H), 6.92 (d, J = 8.4, 2H), 7.05 (d, J = 16.4, 1H), 7.26 (d, J = 16.4, 1H), 7.43 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8, 2H). MS (ESI): 420.17 ($C_{25}H_{25}NO_5$, $[M+H]^+$). Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}NO_5$: C, 71.58; H, 6.01; N, 3.34%; Found: C, 71.69; H, 6.03; N, 3.35%.

[0041] 实施例七: (反)-N-(2,5-二甲氧基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物7)的制备

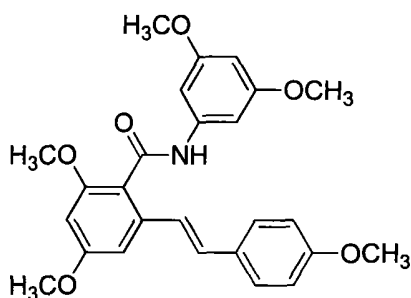
[0042]



[0043] 制备方法同实施例1。以2,5-二甲氧基苯胺代替苯胺,得到(反)-N-(2,5-二甲氧基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率82%,mp:124-136°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.83(s, 6H), 3.87(s, 6H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, J = 8.8, 2H), 6.92(d, J = 8.4, 2H), 7.05(d, J = 16.4, 1H), 7.26(d, J = 16.4, 1H), 7.43(d, J = 8.8, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, J = 8.8, 1H). MS(ESI): 450.18(C₂₆H₂₇NO₆, [M+H]⁺). Anal. Calcd for C₂₆H₂₇NO₆: C, 69.47; H, 6.05; N, 3.12%; Found: C, 69.35; H, 6.03; N, 3.13%.

[0044] 实施例八:(反)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物8)的制备

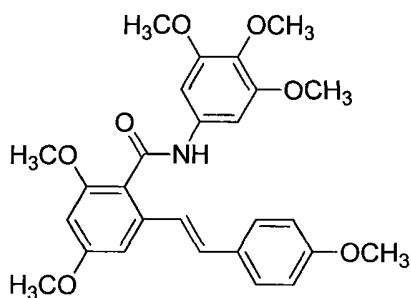
[0045]



[0046] 制备方法同实施例1。以3,5-二甲氧基苯胺代替苯胺,得到(反)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率76%,mp:112-114°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.83(s, 6H), 3.87(s, 6H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, J = 8.8, 2H), 6.92(d, J = 8.4, 2H), 7.05(d, J = 16.4, 1H), 7.26(d, J = 16.4, 1H), 7.33(s, 1H), 7.43(d, J = 8.8, 1H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, J = 8.8, 1H). MS(ESI): 450.18(C₂₆H₂₇NO₆, [M+H]⁺). Anal. Calcd for C₂₆H₂₇NO₆: C, 69.47; H, 6.05; N, 3.12%; Found: C, 69.55; H, 6.03; N, 3.13%.

[0047] 实施例九:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯酰胺(化合物9)的制备

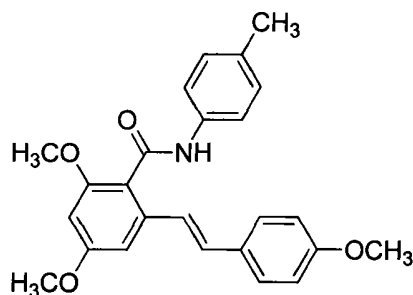
[0048]



[0049] 制备方法同实施例 1。以 3,4,5-三甲氧基苯胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)苯酰胺。产率 84%, mp: 126-128 °C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83(s, 12H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.92(s, 1H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 480.19 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_7$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 67.63; H, 6.10; N, 2.92%; Found: C, 67.59; H, 6.08; N, 2.93%.

[0050] 实施例十: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对甲苯基)苯酰胺(化合物 10)的制备

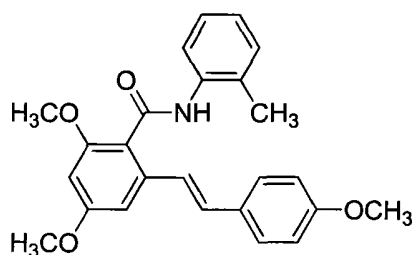
[0051]



[0052] 制备方法同实施例 1。以对甲基苯胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对甲苯基)苯酰胺。产率 75%, mp: 159-161 °C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43(s, 3H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 404.18 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 74.42; H, 6.25; N, 3.47%; Found: C, 74.57; H, 6.23; N, 3.48%.

[0053] 实施例十一: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(邻甲苯基)苯酰胺(化合物 11)的制备

[0054]

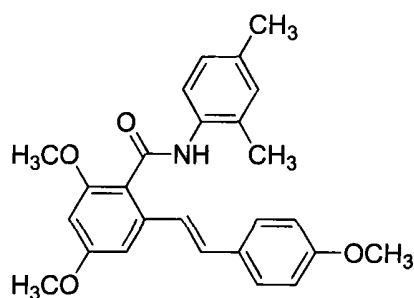


[0055] 制备方法同实施例 1。以邻甲基苯胺代替苯胺,得到: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(邻甲苯基)苯酰胺。产率 73%, mp: 150-152 °C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43(s, 3H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 404.18 ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 74.42; H, 6.25; N, 3.47%; Found: C, 74.35; H, 6.26; N, 3.46%.

[0056] 实施例十二: (反)-N-(2,4-二甲基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对甲苯基)苯酰胺

基)苯酰胺(化合物 12)的制备

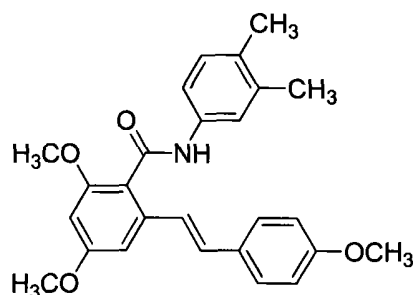
[0057]



[0058] 制备方法同实施例 1。以 2,4-二甲基苯胺代替苯胺,得到反)-N-(2,4-二甲基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 70%, mp:111-113°C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43(s, 6H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(s, 1H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 418.19 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 74.80; H, 6.52; N, 3.35%; Found: C, 74.79; H, 6.53; N, 3.36%.

[0059] 实施例十三:(反)-N-(3,4-二甲基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物 13)的制备

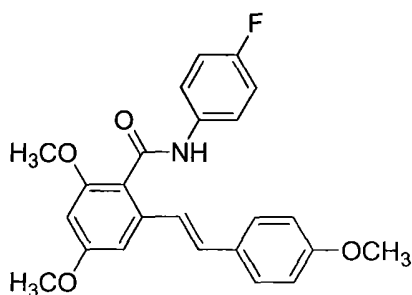
[0060]



[0061] 制备方法同实施例 1。以 3,4-二甲基苯胺代替苯胺,得到(反)-N-(3,4-二甲基苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 68%, mp:84-85°C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43(s, 6H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(s, 1H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 418.19 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 74.80; H, 6.52; N, 3.35%; Found: C, 74.86; H, 6.48; N, 3.36%.

[0062] 实施例十四:(反)-N-(对氟苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物 14)的制备

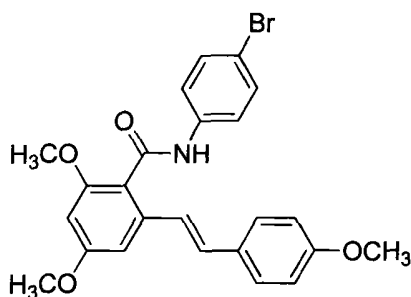
[0063]



[0064] 制备方法同实施例 1。以对氟苯胺代替苯胺,得到 (反)-N-(对氟苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 62%, mp:118-120°C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 408.15 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$): C, 70.75; H, 5.44; N, 4.66%; Found: C, 70.69; H, 5.44; N, 4.65%.

[0065] 实施例十五: (反)-N-(对溴苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺 (化合物 15) 的制备

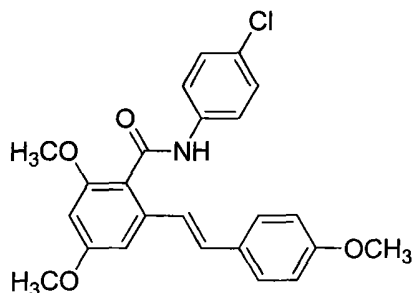
[0066]



[0067] 制备方法同实施例 1。以对溴苯胺代替苯胺,得到 (反)-N-(对溴苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 64%, mp:148-150°C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 468.07 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$: C, 61.55; H, 4.73; N, 2.99%; Found: C, 61.48; H, 4.72; N, 2.98%.

[0068] 实施例十六: (反)-N-(对氯苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺 (化合物 16) 的制备

[0069]

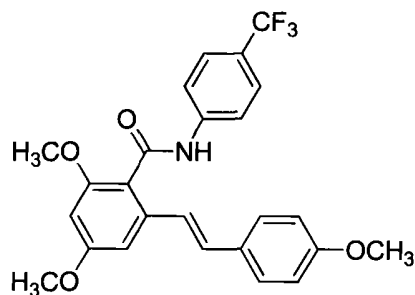


[0070] 制备方法同实施例 1。以对氯苯胺代替苯胺,得到 (反)-N-(对氯苯基)-2,4-二甲氧基-6-(-4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 80%, mp:128-130°C. ^1H NMR(400MHz,

CDCl_3) δ (ppm) :3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI) :424.12 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$: C, 68.00; H, 5.23; N, 3.30%; Found: C, 68.10; H, 5.22; N, 3.31%.

[0071] 实施例十七:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对三氟甲基苯基)苯酰胺(化合物 17)的制备

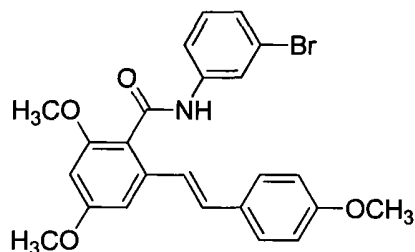
[0072]



[0073] 制备方法同实施例 1。以对三氟甲基苯胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对三氟甲基苯基)苯酰胺。产率 78%, mp:106-108°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI) :458.15 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4$: C, 65.64; H, 4.85; N, 3.06%; Found: C, 65.77; H, 4.84; N, 3.05%.

[0074] 实施例十八:(反)-N-(间溴苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物 18)的制备

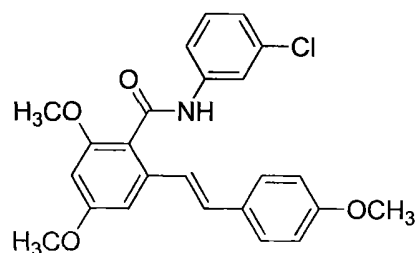
[0075]



[0076] 制备方法同实施例 1。以间溴苯胺代替苯胺,得到(反)-N-(间溴苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 74%, mp:125-127°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI) :468.07 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$: C, 61.55; H, 4.73; N, 2.99%; Found: C, 61.49; H, 4.74; N, 2.98%.

[0077] 实施例十九:(反)-N-(间氯苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物 19)的制备

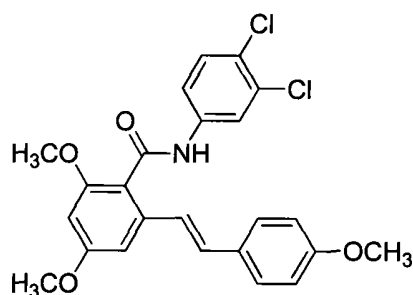
[0078]



[0079] 制备方法同实施例 1。以间氯苯胺代替苯胺,得到 (反)-N-(间氯苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 62%, mp: 91-92 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI): 424.12 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$: C, 68.00%; H, 5.23%; N, 3.30%; Found: C, 68.11%; H, 5.23%; N, 3.31%.

[0080] 实施例二十: (反)-N-(3,4-二氯苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺 (化合物 20) 的制备

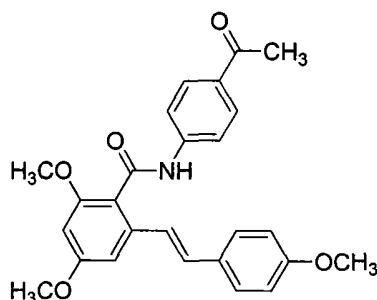
[0081]



[0082] 制备方法同实施例 1。以 3,4-二氯苯胺代替苯胺,得到 (反)-N-(3,4-二氯苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 79%, mp: 94-95 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI): 458.08 ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 62.89%; H, 4.62%; N, 3.06%; Found: C, 62.93%; H, 4.63%; N, 3.05%.

[0083] 实施例二十一: (反)-N-(对乙酰苯基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺 (化合物 21) 的制备

[0084]

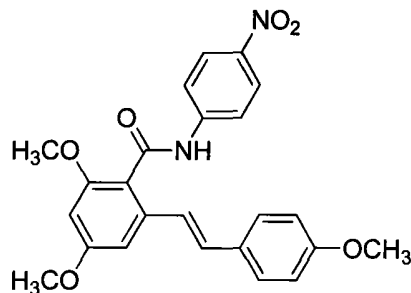


[0085] 制备方法同实施例 1。以对乙酰苯胺代替苯胺,得到 (反)-N-(对乙酰苯基)-2,

4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 77%, mp: 92-93°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.83 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43-7.48 (dd, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI): 432.17 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 72.37; H, 5.84; N, 3.25%; Found: C, 72.38; H, 5.85; N, 3.25%.

[0086] 实施例二十二: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对硝基苯基)苯酰胺 (化合物 22) 的制备

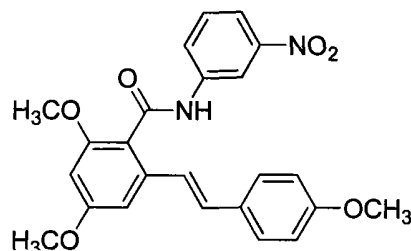
[0087]



[0088] 制备方法同实施例 1。以对硝基苯胺代替苯胺, 得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对硝基苯基)苯酰胺。产率 74%, mp: 111-113°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI): 435.15 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45%; Found: C, 66.32; H, 5.11; N, 6.43%.

[0089] 实施例二十三: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(间硝基苯基)苯酰胺 (化合物 23) 的制备

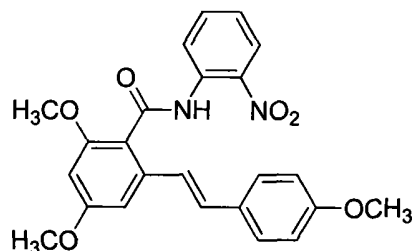
[0090]



[0091] 制备方法同实施例 1。以间硝基苯胺代替苯胺, 得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(间硝基苯基)苯酰胺。产率 61%, mp: 140-142°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 1H). MS (ESI): 435.15 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45%; Found: C, 66.29; H, 5.11; N, 6.44%.

[0092] 实施例二十四: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(邻硝基苯基)苯酰胺 (化合物 24) 的制备

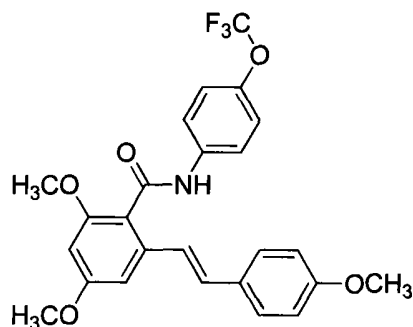
[0093]



[0094] 制备方法同实施例 1。以邻硝基苯胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(邻硝基苯基)苯酰胺。产率 65%, mp: 133-135 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 1H). MS (ESI): 435.15 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45%; Found: C, 66.41; H, 5.11; N, 6.44%.

[0095] 实施例二十五: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对三氟甲氧基苯基)苯酰胺 (化合物 25) 的制备

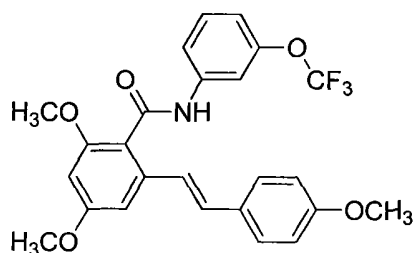
[0096]



[0097] 制备方法同实施例 1。以对三氟甲氧基苯胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(对三氟甲氧基苯基)苯酰胺。产率 77%, mp: 127-129 °C. ^1H NMR (400MHz CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI): 474.15 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$: C, 63.42; H, 4.68; N, 2.96%; Found: C, 63.35; H, 4.675; N, 2.97%.

[0098] 实施例二十六: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(间三氟甲氧基苯基)苯酰胺 (化合物 26) 的制备

[0099]

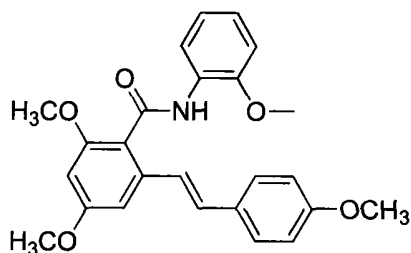


[0100] 制备方法同实施例 1。以间三氟甲氧基苯胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(间三氟甲氧基苯基)苯酰胺。产率 72%, mp:

121-123°C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.13(s, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 1H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI) : 474.15($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$:C, 63.42 ;H, 4.68 ;N, 2.96 % ; Found :C, 63.44 ;H, 4.70 ;N, 2.97% .

[0101] 实施例二十七:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(邻三氟甲氧基苯基)苯酰胺(化合物 27)的制备

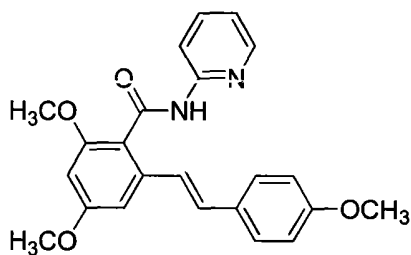
[0102]



[0103] 制备方法同实施例 1。以邻三氟甲氧基苯胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(邻三氟甲氧基苯基)苯酰胺。产率 77%, mp :124-126°C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.13(s, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 1H). MS(ESI) :474.15($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$:C, 63.42 ;H, 4.68 ;N, 2.96% ;Found :C, 63.43 ;H, 4.69 ;N, 2.97% .

[0104] 实施例二十八:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(2-吡啶基)苯酰胺(化合物 28)的制备

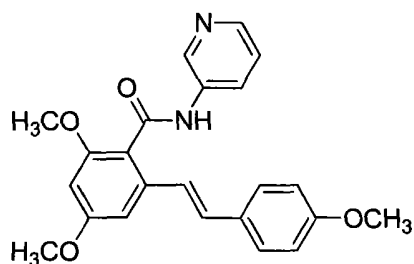
[0105]



[0106] 制备方法同实施例 1。以 2-氨基吡啶代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(2-吡啶基)苯酰胺。产率 67%, mp :113-115°C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm) :3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 4H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.16(dd, 2H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI) : 391.16($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$:C, 70.75 ;H, 5.68 ;N, 7.17% ;Found :C, 70.77 ;H, 5.66 ;N, 7.16% .

[0107] 实施例二十九:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(3-吡啶基)苯酰胺(化合物 29)的制备

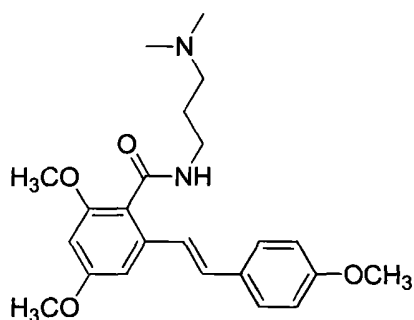
[0108]



[0109] 制备方法同实施例 1。以 3-氨基吡啶代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-(3-吡啶基)苯酰胺。产率 64%, mp:106-108℃. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 4H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.34(s, 1H), 7.43(d, $J = 8.8$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 391.16 ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17%; Found: C, 70.70; H, 5.67; N, 7.15%.

[0110] 实施例三十:(反)-N-(3-(二甲氨基)丙基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺(化合物 30)的制备

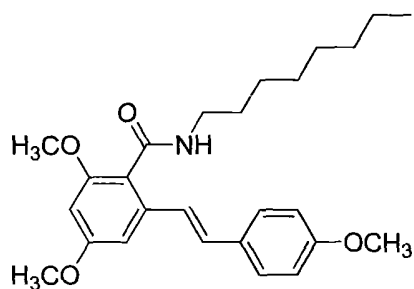
[0111]



[0112] 制备方法同实施例 1。以 3-二甲氨基丙胺代替苯胺,得到(反)-N-(3-(二甲氨基)丙基)-2,4-二甲氧基-6-(4-甲氧基苯乙烯基)苯酰胺。产率 87%, mp:66-67℃. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.83(q, 2H), 2.16(s, 6H), 2.46(t, 2H), 3.46(m, 2H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8$, 2H), 6.92(d, $J = 8.4$, 2H), 7.05(d, $J = 16.4$, 1H), 7.26(d, $J = 16.4$, 1H), 7.43-7.48(dd, 3H), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8$, 2H). MS(ESI): 385.20 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.73; H, 7.34; N, 7.29%; Found: C, 68.75; H, 7.33; N, 7.28%.

[0113] 实施例三十一:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-辛基苯酰胺(化合物 31)的制备

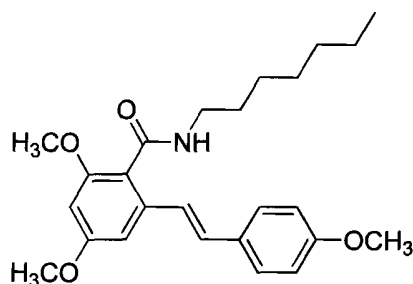
[0114]



[0115] 制备方法同实施例 1。以正辛胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-辛基)苯酰胺。产率 81%, mp:86-87 °C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83(t, 3H), 1.31-1.56(m, 12H), 3.24(m, 2H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8, 2\text{H}$), 6.92(d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.05(d, $J = 16.4, 1\text{H}$), 7.26(d, $J = 16.4, 1\text{H}$), 7.43(d, $J = 8.8, 2\text{H}$), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8, 2\text{H}$). MS(ESI): 426.26 ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4$: C, 73.38%; H, 8.29%; N, 3.29%; Found: C, 73.45%; H, 8.27%; N, 3.28%.

[0116] 实施例三十二:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-庚基)苯酰胺(化合物 32)的制备

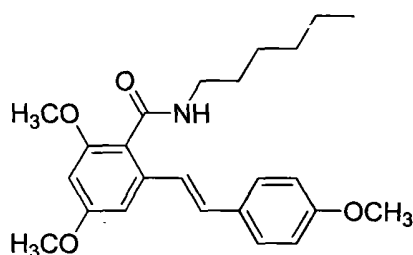
[0117]



[0118] 制备方法同实施例 1。以正庚胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-庚基)苯酰胺。产率 72%, mp:82-83 °C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83(t, 3H), 1.31-1.56(m, 10H), 3.24(m, 2H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8, 2\text{H}$), 6.92(d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.05(d, $J = 16.4, 1\text{H}$), 7.26(d, $J = 16.4, 1\text{H}$), 7.43(d, $J = 8.8, 2\text{H}$), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8, 2\text{H}$). MS(ESI): 412.24 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4$: C, 72.96%; H, 8.08%; N, 3.40%; Found: C, 72.87%; H, 8.06%; N, 3.41%.

[0119] 实施例三十三:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-己基)苯酰胺(化合物 33)的制备

[0120]

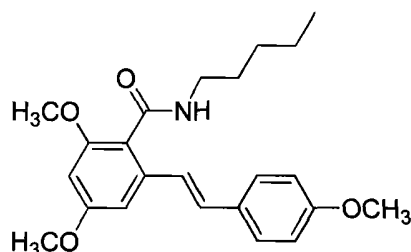


[0121] 制备方法同实施例 1。以正己胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-己基)苯酰胺。产率 76%, mp:79-80 °C. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83(t, 3H), 1.31-1.56(m, 8H), 3.24(m, 2H), 3.83(s, 6H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.44(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.87(d, $J = 8.8, 2\text{H}$), 6.92(d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.05(d, $J = 16.4, 1\text{H}$), 7.26(d, $J = 16.4, 1\text{H}$), 7.43(d, $J = 8.8, 2\text{H}$), 7.51(s, 1H), 7.57(d, $J = 8.8, 2\text{H}$). MS(ESI): 398.23 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$: C, 72.52%; H, 7.86%; N, 3.52%; Found: C, 72.63%; H, 7.85%; N, 3.53%.

[0122] 实施例三十四:反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-戊基)苯酰胺

(化合物 34) 的制备

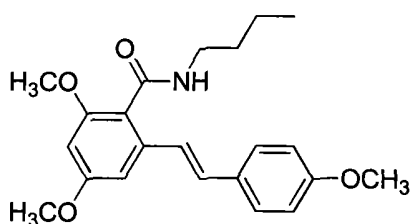
[0123]



[0124] 制备方法同实施例 1。以正戊胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-戊基)苯酰胺。产率 71%, mp: 76-77 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (t, 3H), 1.31-1.56 (m, 6H), 3.24 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI): 384.21 ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C, 72.04%; H, 7.62%; N, 3.65%. Found: C, 72.05%; H, 7.63%; N, 3.64%.

[0125] 实施例三十五: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-丁基)苯酰胺 (化合物 34) 的制备

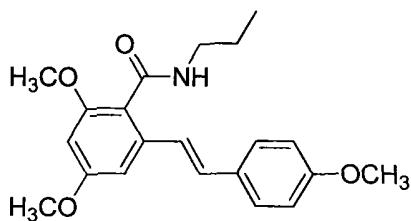
[0126]



[0127] 制备方法同实施例 1。以正丁胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-丁基)苯酰胺。产率 77%, mp: 71-72 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.83 (t, 3H), 1.31-1.56 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI): 370.19 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 71.52%; H, 7.37%; N, 3.79%. Found: C, 71.45%; H, 7.39%; N, 3.79%.

[0128] 实施例三十六: 反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-丙基)苯酰胺 (化合物 34) 的制备

[0129]



[0130] 制备方法同实施例 1。以正丙胺代替苯胺,得到反-(2,4-二甲氧基)-6-(4-甲氧基苯乙烯基)-N-丙基)苯酰胺。产率 80%, mp: 68-69 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

δ (ppm) :0.83 (t, 3H), 1.31-1.56 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.05 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.26 (d, $J = 16.4$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$, 2H). MS (ESI) :356.18 ($C_{21}H_{25}NO_4$, $[M+H]^+$). Anal. Calcd for $C_{21}H_{25}NO_4$:C, 70.96 ;H, 7.09 ;N, 3.94 % ; Found :C, 71.08 ;H, 7.07 ;N, 3.95 % .

[0131] 实施例三十七 :新型白藜芦醇酰胺类衍生物的体外抗肿瘤活性研究

[0132] 采用 MTT[3-(4,5)-双甲基-2-噻唑-(2,5)-苯基溴化四氮唑蓝]法来测定硫脲类衍生物对人体口腔上皮癌细胞株 (KB) 和人白血病细胞株 (K562) 的最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC)。

[0133] (1) 培养液 (每升) 的配制 :①悬浮细胞 :RPMI-1640 培养粉一袋 (10.4g), 新生牛血清 100ml, 青霉素溶液 (20 万 U/ml) 0.5ml, 链霉素溶液 (20 万 U/ml) 0.5ml, 加三蒸水溶解后, 用 5.6% 的 $NaHCO_3$ 溶液调 PH 值至 7.2-7.4, 最后定容至 1000ml。过滤灭菌。②贴壁细胞 :同上, 再加入 $NaHCO_3$ 2.00g, HEPES 2.38g。

[0134] (2) D-Hanks 缓冲液 (每升) 的配制 :NaCl 8.00g, KCl 0.40g, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 0.06g, KH_2PO_4 0.06g, $NaHCO_3$ 0.35g。高压灭菌。

[0135] (3) 胰蛋白酶液的配制 :利用 D-Hanks 缓冲液配成浓度为 0.5% 胰蛋白酶液。过滤除菌。

[0136] (4) 实验药液的配制 :将测试样品用少量的三蒸水溶解配成储备液, 一般按实验最高浓度的 10 倍配制储备液。根据化合物溶解性不同, 可用三蒸水直接溶解, 或用少量 DMSO 助溶, 再加三蒸水溶解。DMSO 在培养液中的浓度不宜过大, 加药后的每孔细胞悬液中 DMSO 的终浓度一般不超过 0.05% -0.1%。储备液保存于 $-20^\circ C$ 冰箱中备用。

[0137] (5) 人白血病细胞 K562 的培养 :为悬浮生长细胞, 常规培养于 RPMI-1640 培养液内 (含 10% 小牛血清、100U/ml 链霉素), 置于 $37^\circ C$ 、5% CO_2 培养箱中培养, 每隔 3-4 天传代一次。传代时将原瓶中培养液转移至离心管中, 1000rpm 离心 5min, 弃去原培养液, 加入等量新鲜培养液, 吹打均匀, 移取适量至新鲜培养瓶中, 再补充新鲜培养液至原体积 (培养液体积约为培养瓶容量的 1/10)。

[0138] (6) 人体口腔上皮癌细胞 KB 的培养 :为贴壁生长细胞, 常规培养于 RPMI-1640 培养液内 (含 10% 小牛血清、100U/ml 链霉素), 置 $37^\circ C$ 、5% CO_2 培养箱中培养, 每隔 3-4 天传代一次。传代时先弃去原培养液, 再用 D-Hanks 缓冲液洗涤 ;然后用 0.5% 胰蛋白酶消化 30 秒左右, 加入少量新鲜培养液终止消化 ;吹打, 使贴壁细胞从培养瓶壁上脱落下来 ;移取适量至新鲜培养瓶中, 再补充新鲜培养液至原体积 (培养液体积约为培养瓶容量的 1/10)。

[0139] (7) 细胞孵育 :取对数生长期的 2 种肿瘤细胞, 调细胞悬液浓度为 $1-1.5 \times 10^5$ 个 ml^{-1} 。在 96 孔培养板中每孔加细胞悬液 100 μl , 置 $37^\circ C$ 、5% CO_2 培养箱中培养 24h。培养 24h 后, 分别按设计加入药液。

[0140] (8) 加药 :将测试药液按照最终浓度的浓度梯度分别加入到各个孔中, 每个浓度设 6 个平行孔。实验分为药物试验组 (分别加入不同浓度的测试药)、对照组 (只加培养液和细胞, 不加测试药) 和空白组 (只加培养液, 不加细胞和测试药)。将加药后的 96 孔板置于 $37^\circ C$ 、5% CO_2 培养箱中培养 48h。阳性对照药物的活性按照测试样品的方法测定。

[0141] (9) 存活细胞的测定 :在培养了 48h 后的 96 孔板中, 每孔加 MTT 40 μl (用 D-Hanks

缓冲液配成 4mg/ml)。在 37℃放置 4h 后,移去上清液。每孔加 150 μ l DMSO,振荡 5min,使 formazan 结晶溶解。最后,利用自动酶标仪在 570nm 波长处检测各孔的光密度 (OD 值)。

[0142] 抑制率的计算:细胞生长的抑制率按照下列公式计算:

[0143] 生长抑制率 = $(1 - \text{存活率}) \times 100\% = [1 - (\text{OD}_{\text{实验}} - \text{OD}_{\text{空白}}) / (\text{OD}_{\text{对照}} - \text{OD}_{\text{空白}})] \times 100\%$
($\text{OD}_{\text{实验}}$ 表示测试药物组的平均光密度, $\text{OD}_{\text{对照}}$ 表示对照组的平均光密度, $\text{OD}_{\text{空白}}$ 表示对照组的平均光密度)。

[0144] 半数抑制浓度 (IC_{50}) 定义为当 50% 的肿瘤细胞存活时的药物浓度。根据测定的光密度 (OD 值), 制作细胞生长抑制率的标准曲线, 在标准曲线上求得其对应的药物浓度。

[0145] 测得的 IC_{50} 见表 1 所示

[0146] 表 1 本发明所列白藜芦醇酰胺类衍生物对肿瘤细胞的抑制 IC_{50} 值 (μM)

[0147]

化合物	IC_{50} (μM)		化合物	IC_{50} (μM)	
	KB	K562		KB	K562
1	16.2 \pm 0.11	7.5 \pm 0.05	19	8.5 \pm 0.15	4.3 \pm 0.44
2	3.5 \pm 0.13	2.4 \pm 0.04	20	6.0 \pm 0.23	12.2 \pm 0.57
3	7.2 \pm 0.38	9.8 \pm 0.31	21	2.9 \pm 0.56	3.7 \pm 0.45
4	8.9 \pm 0.13	2.4 \pm 0.63	22	5.0 \pm 0.38	4.6 \pm 0.37
5	4.2 \pm 0.34	5.9 \pm 0.45	23	2.2 \pm 0.37	3.8 \pm 0.86
6	8.1 \pm 0.81	7.2 \pm 0.61	24	2.0 \pm 0.21	3.7 \pm 0.53
7	2.2 \pm 0.21	1.6 \pm 0.47	25	6.5 \pm 0.17	6.8 \pm 0.24
8	7.8 \pm 0.51	8.8 \pm 0.45	26	8.5 \pm 0.23	6.1 \pm 0.67
9	5.1 \pm 0.68	3.6 \pm 0.54	27	3.5 \pm 0.12	11.2 \pm 0.32
10	6.2 \pm 0.55	2.8 \pm 0.78	28	4.6 \pm 0.31	6.2 \pm 0.86
11	0.2 \pm 0.78	8.5 \pm 0.43	29	5.5 \pm 0.28	7.4 \pm 0.33
12	6.9 \pm 0.16	11.4 \pm 0.62	30	14.5 \pm 0.27	8.8 \pm 0.29
13	6.2 \pm 0.64	4.2 \pm 0.56	31	21.4 \pm 0.35	19.5 \pm 0.24
14	4.8 \pm 0.53	5.8 \pm 0.45	32	14.8 \pm 0.21	7.8 \pm 0.26
15	3.5 \pm 0.15	6.8 \pm 0.21	33	16.2 \pm 0.17	18.8 \pm 0.26
16	8.5 \pm 0.15	4.3 \pm 0.44	34	0.5 \pm 0.54	5.3 \pm 0.13
17	6.0 \pm 0.23	12.2 \pm 0.57	35	1.4 \pm 0.22	4.8 \pm 0.42
18	2.9 \pm 0.56	2.9 \pm 0.56	36	2.8 \pm 0.16	3.2 \pm 0.17
五氟尿嘧啶	IC_{50} (μM) / KB: 16.2 \pm 0.08			IC_{50} (μM) / K562: 13.5 \pm 0.15	