



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102746159 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201110102800. 0

A61K 31/235(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 04. 22

A61K 31/185(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

(71) 申请人 天津理工大学

地址 300384 天津市南开区红旗南路延长线
天津理工大学主校区

(72) 发明人 刘秀杰 王松青

(74) 专利代理机构 天津佳盟知识产权代理有限公司 12002

代理人 侯力

(51) Int. Cl.

C07C 69/92(2006. 01)

C07C 67/14(2006. 01)

C07C 203/04(2006. 01)

C07C 201/02(2006. 01)

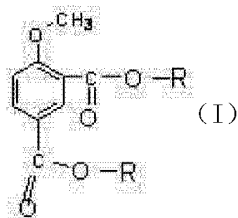
权利要求书 2 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

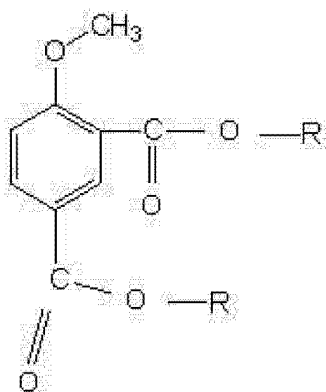
4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二酯衍生物及其制备和应用

(57) 摘要

4-甲氧基 -1, 3-苯二甲酸二酯类衍生物的制备和应用。本发明设计、合成并筛选出具有抗血小板聚集活性的化合物, 即 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二酯衍生物。本发明提供的 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二酯衍生物为如下通式 I 的化合物, 该化合物具有抗血小板聚集活性, 可用于制备抗血小板聚集药物。本发明提供的化合物为今后进一步深入研究抗血小板聚集药物打下了良好基础。



1. 一种 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二酯衍生物, 其为通式 I 的结构:



(I)

其中, R 选自苯基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 碘苯基, 4- 三氟甲基苯基, 4- 三氟甲氧基苯基, 4- 乙酰基苯基, 4- 乙酰乙基苯基, 3, 4- 二氯苯基, 2, 6- 二氯苯基, 2- 亚硝基 -4- 氯硝基苯基, 2- 亚硝基 -4- 溴苯基, 2- 亚硝基 -4- 碘苯基, 2- 亚硝基 -4- 乙酰基苯基, 2- 亚硝基 -2, 6- 二氯苯基; R 选自硝基; 2- 硝氧乙基。

2. 根据权利要求 1 所述的 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸酯衍生物, 其特征在于, 所述通式 I 化合物是以下化合物之一:

- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二苯酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 氯苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 溴苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 碘苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 三氟甲基苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 三氟甲氧基苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 乙酰苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 乙酰乙基苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (3, 4- 二氯苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (2, 6- 二氯苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 氯苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 溴苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 碘苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 乙酰基苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (4- 亚硝基 -2, 6- 二氯苯基) 酯;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸硝酸酐;
- 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二 (2- 硝基氧基) 乙酯。

3. 如权利要求 1 所述的 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二酯衍生物的制备工艺步骤为以下方法之一:

合成通法①将各取代酚中加入 NaOH 后, 加入 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酰氯, 反应 24h; 用稀碱溶液和水洗涤, 抽滤; 粗品经重结晶, 得白色或类白色粉末状固体目标化合物 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二酯衍生物, 收率: 30-98%; 或者,

合成通法②将 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酰氯加入 50ml 圆底烧瓶中, 将硝酸银溶液滴入其中, 反应过夜 ; 抽滤得固体目标化合物 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二硝酸酯衍生物或硝酸酐衍生物, 收率 : 40-98% 。

4. 权利要求 1 或 2 所述的 4- 甲氧基 -1, 3- 苯二甲酸二酯衍生物在制备抗血小板聚集药物中的应用。

4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物及其制备和应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种具有抑制血小板聚集药物活性的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物。

背景技术

[0002] 血小板聚集是正常凝血机制中的一个关键环节,血小板的粘附、聚集和释放反应导致血栓形成。抗血小板聚集药物是指可抑制血小板的粘附和聚集功能、阻抑血栓形成的药物,因此在治疗血栓病中发挥重要作用。口服抗血小板药物是目前最常处方的长期预防疗法。

[0003] 近年来,为了发现更新更有效和更广谱的抗血小板聚集新药,本发明在以往工作基础上,对 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯类化合物进行了设计合成和体外抗血小板聚集活性研究。药理试验结果表明,本发明的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯类衍生物具有开发为新的抗血小板聚集药物的前景。

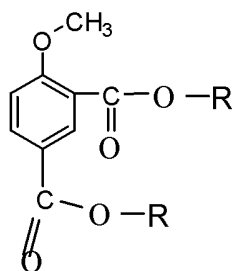
[0004] 目前尚无关于本发明的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物类化合物的专利及相关文献报道。

发明内容

[0005] 本发明的主要目的在于克服现有同类药品无法满足临床日益增长的需求之缺点,提供一种新的具有抗血小板聚集药物前景的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯类化合物;为研制新的抗血小板聚集药物和丰富临床用药品种做出贡献。

[0006] 本发明提供的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物,其为通式 I 的结构:

[0007]



[0008] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物的结构通式 (I)

[0009] 其中,R 选自苯基,4- 氯苯基,4- 溴苯基,4- 碘苯基,4- 三氟甲基苯基,4- 三氟甲氧基苯基,4- 乙酰基苯基,4- 乙酰乙基苯基,3,4- 二氯苯基,2,6- 二氯苯基,2- 亚硝基-4- 氯硝基苯基,2- 亚硝基-4- 溴苯基,2- 亚硝基-4- 碘苯基,2- 亚硝基-4- 乙酰基苯基,2- 亚硝基-2,6- 二氯苯基;R 选自硝基;2- 硝氧乙基。

[0010] 以上通式 I 所述的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸酯衍生物具体是以下化合物之一:

[0011] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二苯酯;

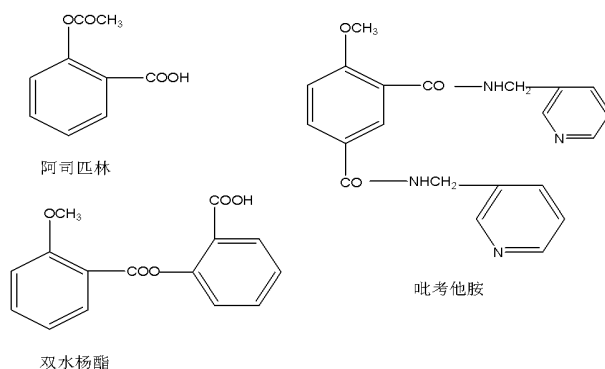
[0012] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二(4- 氯苯基)酯;

- [0013] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (4- 溴苯基) 酯 ;
- [0014] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (4- 碘苯基) 酯 ;
- [0015] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (4- 三氟甲基苯基) 酯 ;
- [0016] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (4- 三氟甲氧基苯基) 酯 ;
- [0017] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (4- 乙酰苯基) 酯 ;
- [0018] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (4- 乙酰乙基苯基) 酯 ;
- [0019] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (3,4- 二氯苯基) 酯 ;
- [0020] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (2,6- 二氯苯基) 酯 ;
- [0021] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 氯苯基) 酯 ;
- [0022] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 溴苯基) 酯 ;
- [0023] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 碘苯基) 酯 ;
- [0024] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (2- 亚硝基 -4- 乙酰基苯基) 酯 ;
- [0025] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (4- 亚硝基 -2,6- 二氯苯基) 酯 ;
- [0026] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸硝酸酐 ;
- [0027] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二 (2- 硝基氧基) 乙酯。
- [0028] 以上所述 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物的制备工艺步骤为以下方法之一 :
- [0029] 合成通法①将酚加入 NaOH, 加入 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酰氯, 混均静置 24h ; 用稀碱溶液和水洗涤, 抽滤 ; 粗品经重结晶, 得白色或类白色粉末状固体目标化合物 (4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯 衍生物), 收率 :30-98% ; 或者,
- [0030] 合成通法②将 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酰氯加入 50ml 圆底烧瓶中, 将硝酸银溶液滴入其中, 反应过夜 ; 抽滤得固体目标化合物 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二硝酸酯衍生物或硝酸酐衍生物, 收率 :40-98%。
- [0031] 前述的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物可被应用于制备抗血小板聚集的药物中。
- [0032] 本发明的优点和有益效果 :
- [0033] 本发明设计、合成并筛选出具有广谱抗血小板聚集活性的化合物, 即 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物。本发明提供的化合物为今后进一步深入研究抗血小板聚集药物打下了良好基础。

具体实施方式

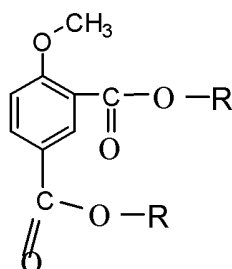
[0034] 本发明在结构设计方面, 参考了抗血小板聚集药物阿司匹林、吡考他胺及阿司匹林的衍生药物双水杨酯的结构 (结构式如下) :

[0035]



[0036] 保留了吡考他胺 1,3 和 4 三取代特征,保留了双水杨酯的甲酸酯特征,保留了阿司匹林酚羟基上的氢被取代特征,且选用了吡考他胺结构中的甲基取代了阿司匹林结构中的乙酰基,设计合成出 17 个 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯类化合物,其结构通式如下:

[0037]



[0038] 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯衍生物的结构通式 (I)。

[0039] 本发明以阿司匹林和吡考他胺做阳性对照药物,对制得的目标化合物进行的体外抗血小板聚集活性研究表明各化合物均具有不同程度的抗血小板聚集活性:化合物 P03 和 P016 具有很高的抗血小板聚集活性,明显高于两个阳性对照药;另有九个化合物的抗血小板聚集活性高于或等于阳性对照药物吡考他胺。

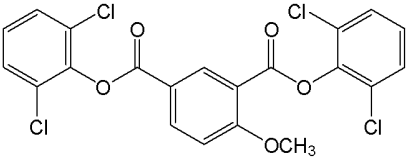
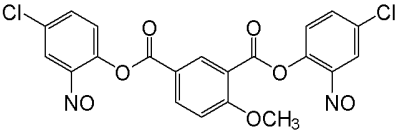
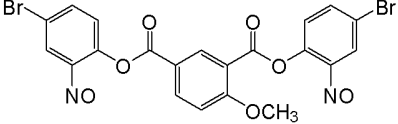
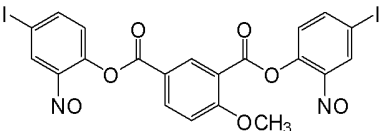
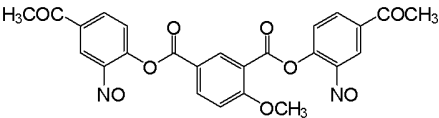
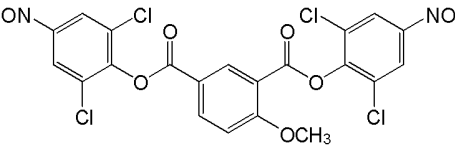
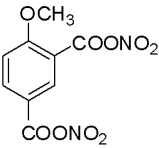
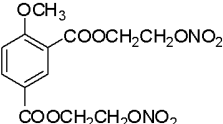
[0040] 本发明所述 17 个目标化合物 (P01 ~ P017) 的编号、结构和名称见表 -1。

[0041] 表 -1。目标化合物的名称与结构

[0042]

No.	Structure	Name
PO1		diphenyl 4-methoxyisophthalate
PO2		bis(4-chlorophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO3		bis(4-bromophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO4		bis(4-iodophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO5		bis(4-(trifluoromethyl)phenyl) 4-methoxyisophthalate
PO6		bis(4-(trifluoromethoxy)phenyl) 4-methoxyisophthalate
PO7		bis(4-acetylphenyl) 4-methoxyisophthalate
PO8		bis(4-(3-oxobutyl)phenyl) 4-methoxyisophthalate
PO9		bis(3,4-dichlorophenyl) 4-methoxyisophthalate

[0043]

PO10		bis(2,6-dichlorophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO11		bis(4-chloro-2-nitrosophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO12		bis(4-bromo-2-nitrosophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO13		bis(4-iodo-2-nitrosophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO14		bis(4-acetyl-2-nitrosophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO15		bis(2,6-dichloro-4-nitrosophenyl) 4-methoxyisophthalate
PO16		4-methoxy-1,3-phthalic anhydride nitric acid
PO17		bis(2-(nitrooxy)ethyl) 4-methoxyisophthalate

[0044] 本发明化合物的制备方法

[0045] 合成通法①将酚加入 NaOH, 加入 4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯, 混均, 静置 24h。用稀碱溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经重结晶得白色或类白色粉末状固体。收率: 30-98% ;

[0046] 合成通法②将 4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯加入 50ml 圆底烧瓶中, 将硝酸银溶液滴入其中, 反应过夜。抽滤得固体。收率: 40-98%。

[0047] 实施例 1 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二苯酯 (C₂₁H₁₆O₅) 的制备

[0048] 将苯酚 1.13g (0.012mol) 加入 0.50g NaOH 溶液, 加入 1.40g 4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯, 混均, 静置 24h。用稀 NaOH 溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经重结晶, 得白色粉末状固体 1.89g, 收率: 90.43%, m.p.: 153 ~ 156°C。

[0049] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P01。

[0050] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 (¹H-NMR) 确证 P01 结构: IR(KBr) cm⁻¹: 1723.04 (ν_{C=O}), 1606.91, 1490.78 (ν_{C=C}), 1275.12, 1196.31 (ν_{C-O-C}), 835.48, 744.24; ¹H-NMR(CDC13) δ (ppm): 4.065 (s, 3H, OCH₃), 7.240-7.481 (m, 10H, 2 × C₆H₅), 7.179 (d, 1H, 5-H), 8.407 (dd, 1H, 6-H), 8.882 (d, 1H, 2-H)

[0051] 实施例 2 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-氯苯基)酯 ($C_{21}H_{14}O_5Cl_2$) 的制备

[0052] 对氯苯酚 0.50g (0.004mol) 中加入 0.20gNaOH 溶液, 加入 0.45g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯。混均, 静置 24h。用稀 NaOH 溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经重结晶得白色粉末状固体 0.65g, 收率: 77.93%, m.p.: 124 ~ 126°C。

[0053] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P02。

[0054] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 (1H -NMR) 确证 P02 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1731.34 ($\nu_{C=O}$), 1611.06, 1490.78 ($\nu_{C=C}$), 1283.41, 1237.79, 1196.31 (ν_{C-O-C}), 864.52, 798.16; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.071 (s, 3H, OCH_3), 7.151-7.583 (m, 8H, $2 \times C_6H_4$), 7.134 (d, 1H, 5-H), 8.398 (dd, 1H, 6-H), 8.839 (d, 1H, 2-H)

[0055] 实施例 3 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-溴苯基)酯 ($C_{21}H_{14}O_5Br_2$) 的制备

[0056] 对溴苯酚 1.2g (0.007mol) 中, 加入 0.30gNaOH 溶液, 加入 0.80g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯。混均, 静置 24h。用稀 NaOH 溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经重结晶, 得白色粉末状固体 1.2g, 收率: 69.08%, m.p.: 124 ~ 126°C。

[0057] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P03。

[0058] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 (1H -NMR) 确证 P03 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1739.63 ($\nu_{C=O}$), 1606.91, 1482.49 ($\nu_{C=C}$), 1275.12, 1225.35, 1200.46 (ν_{C-O-C}), 503.69 (ν_{C-Br}), 868.6, 802.30; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.070 (s, 3H, OCH_3), 7.200-7.438 (m, 8H, $2 \times C_6H_4$), 7.174 (d, 1H, 5-H), 8.420 (dd, 1H, 6-H), 8.860 (d, 1H, 2-H)

[0059] 实施例 4 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-碘苯基)酯 ($C_{21}H_{14}O_5I_2$) 的制备

[0060] 对碘苯酚 2.20g (0.01mol) 中, 加入 0.40gNaOH、1.15g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯。混均, 静置 24h。用稀 Na_2CO_3 溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经重结晶, 得白色粉末状固体 1.02g, 收率: 34.44%, m.p.: 148 ~ 150°C。

[0061] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P04。

[0062] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 (1H -NMR) 确证 P04 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1739.63 ($\nu_{C=O}$), 1611.06, 1474.19 ($\nu_{C=C}$), 1266.82, 1188.02, 1154.84 (ν_{C-O-C}), 499.54 (ν_{C-I}) 872.81, 794.01; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.061 (s, 3H, OCH_3), 7.012-7.770 (m, 8H, $2 \times C_6H_4$), 7.174 (d, 1H, 5-H), 8.393 (dd, 1H, 6-H), 8.816 (d, 1H, 2-H)

[0063] 实施例 5 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-三氟甲基)苯酯 (P05) 的制备

[0064] 在 4-三氟甲基苯酚 1.14g (0.007mol) 中, 加入 0.30gNaOH, 加入 0.81g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯, 混均, 静置 24h。用稀 NaOH 溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经重结晶得白色粉末状固体 0.97g, 收率: 57.74%; m.p.: 59 ~ 61°C。

[0065] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P05。

[0066] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 (1H -NMR) 确证 P05 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1731.34 ($\nu_{C=O}$), 1598.62, 1511.52 ($\nu_{C=C}$), 1333.18, 1175.58 (ν_{C-O-C}), 852.07, 752.53; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.087 (s, 3H, OCH_3), 7.384-7.746 (m, 8H, $2 \times C_6H_4$), 7.212 (d, 1H, 5-H), 8.436 (dd, 1H, 6-H), 8.868 (d, 1H, 2-H)

[0067] 实施例 6 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-三氟甲氧基苯基)酯 ($C_{23}H_{14}F_6O_7$) 的制备

[0068] 在对三氟甲氧基苯酚 2.46g (0.014mol) 中, 加入 0.60gNaOH, 加入 1.60g4-甲氧

基-1,3-苯二甲酰氯,混均,静置24h。用稀NaOH溶液和水洗涤,抽滤。粗品经乙醇重结晶,得淡黄色粉末状固体1.68g,收率:47.41%,m.p.:80~82℃。

[0069] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P06。

[0070] 通过红外光谱(IR)和核磁共振谱(¹H-NMR)确证P06结构:IR(KBr)cm⁻¹:1752.07($\nu_{C=O}$),1619.35,1507.37($\nu_{C=C}$),1275.12,1200.35,1180.46(ν_{C-O-C}),827.19,748.39;¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):4.073(s,3H, OCH₃),7.303-7.324(m,8H,2×C₆H₄),7.193(d,1H,5-H),8.415(dd,1H,6-H),8.843(d,1H,2-H)

[0071] 实施例7 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-乙酰苯基)酯(C₂₅H₂₀O₇)的制备

[0072] 在对羟基苯乙酮1.36g(0.01mol)中,加入0.40gNaOH,1.165g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯,混均,静置24h。用稀NaOH溶液和水洗涤,抽滤。粗品经乙醇重结晶,得白色粉末状固体1.33g,收率:61.57%,m.p.:165~167℃。

[0073] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P07。

[0074] 通过红外光谱(IR)和核磁共振谱(¹H-NMR)确证P07结构:IR(KBr)cm⁻¹:1739.63.1673.27($\nu_{C=O}$),1598.62,1511.52($\nu_{C=C}$),1262.67,1208.76,1158.99(ν_{C-O-C}),872.81;¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):4.082(s,3H, OCH₃),2.646(s,6H, COCH₃),7.205(d,1H,5-H),7.357-8.084(m,8H,2×C₆H₄),8.433(dd,1H,6-H),8.874(d,1H,2-H);

[0075] 实施例8 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-乙酰乙基苯基)酯(C₂₉H₂₈O₇)的制备

[0076] 在4-乙酰乙基苯酚1.64g(0.007mol)中,加入0.40gNaOH,1.16g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯,混均,静置24h。用稀NaOH溶液和水洗涤,抽滤。粗品经乙醇重结晶,得白色粉末状固体1.34g,收率:39.76%,m.p.:50~52℃。

[0077] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P08。

[0078] 通过红外光谱(IR)和核磁共振谱(¹H-NMR)确证P08结构:IR(KBr)cm⁻¹:1713.37($\nu_{C=O}$),1615.21,1503.23,1436.87($\nu_{C=C}$),1273.54,1233.64,1192.17(ν_{C-O-C}),760.8;¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):4.018(s,3H, OCH₃),2.177(s,6H, COCH₃)7.025-7.263(m,8H,2×C₆H₄),2.94(t,4H, CH₂),8.171(d,1H,5-H),8.503(dd,1H,6-H),8.700(d,1H,2-H),2.798(t,4H, CH₂)

[0079] 实施例9 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(3,4-二氯苯基)酯(C₂₁H₁₂O₅Cl₄)的制备

[0080] 在3,4-二氯苯酚1.63g(0.01mol)中,加入0.40gNaOH,加入1.16g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯,混均,静置24h。用稀NaOH溶液和水洗涤,抽滤。粗品经乙醇重结晶,得黄色粉末状固体1.29g,收率:53.33%;m.p.:134~137℃。

[0081] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P09。

[0082] 通过红外光谱(IR)和核磁共振谱(¹H-NMR)确证P09结构:通过红外光谱(IR)和核磁共振谱(¹H-NMR)确证P01结构:IR(KBr)cm⁻¹:1739.63($\nu_{C=O}$),1615.21,1465.90($\nu_{C=C}$),1275.12,1196.31,1121.66(ν_{C-O-C});¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):4.077(s,3H, OCH₃),7.191-7.537(m,6H,2×C₆H₃),7.16(d,1H,5-H),8.373(dd,1H,6-H),8.801(d,1H,2-H);

[0083] 实施例10 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(2,6-二氯苯基)酯(C₂₁H₁₂O₅Cl₄)的制备

[0084] 在2,6-二氯苯酚1.50g(0.009mol)中,加入0.40gNaOH,1.00g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯,混均,静置24h。用稀NaOH溶液和水洗涤,抽滤。粗品经乙醇重结晶,得白色粉末状固体1.33g,收率:63.97%;m.p.:103~105℃。

[0085] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P010。

[0086] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 ($^1\text{H-NMR}$) 确证 P010 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1756.22 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1606.91, 1441.01 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1275.12, 1208.7, 1084.3, 1017.97 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 910.14, 773.27, 536.87; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.095 (s, 3H, OCH_3), 7.446 (m, 4H, C_6H_3), 7.277 (d, 1H, 5-H), 7.198 (d, 2H, C_6H_3), 8.495 (dd, 1H, 6-H), 9.069 (d, 1H, 2-H)

[0087] 实施例 11 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(2-亚硝基-4-氯苯基)酯 ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}_2$) 的制备

[0088] 在 2-亚硝基-4-氯苯酚 1.57g (0.01mol) 中, 加入 0.40g NaOH, 1.16g 4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯, 混均, 静置 24h。用稀 NaOH 溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经乙醇重结晶, 得黄色粉末状固体 1.50g, 收率: 63.16%; m.p.: 86 ~ 88°C。

[0089] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P011。

[0090] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 ($^1\text{H-NMR}$) 确证 P011 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1739.63 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1611.06, 1532.26, 1486.64 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1275.12, 1188.02, 1142.4, 1078.92 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 856.22, 549.31; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.070 (s, 3H, OCH_3), 7.434 (dd, 4H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_3$), 7.185 (d, 2H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_3$), 7.224 (d, 1H, 5-H), 8.409 (dd, 1H, 6-H), 8.849 (d, 1H, 2-H)

[0091] 实施例 12 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(2-亚硝基-4-溴苯基)酯 ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7\text{Br}_2$) 的制备

[0092] 在 2-亚硝基-4-溴苯酚 1.41g (0.007mol) 中, 加入 0.30g NaOH, 0.80g 4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯, 混均, 静置 24h。用稀 NaOH 溶液和水洗涤, 抽滤。粗品经乙醇重结晶, 得灰白色粉末状固体 1.47g, 收率: 75.92%; m.p.: 120 ~ 122°C。

[0093] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P012。

[0094] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 ($^1\text{H-NMR}$) 确证 P012 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1735.48 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1611.06, 1474.19 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1270.97, 1196.31, 1001.38 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 868.66, 798.16, 495.39 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.066 (s, 3H, OCH_3), 7.562 (m, 4H, C_6H_3), 7.156 (d, 2H, C_6H_3), 7.14 (d, 1H, 5-H), 8.397 (dd, 1H, 6-H), 8.825 (d, 1H, 2-H)

[0095] 实施例 13 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(2-亚硝基-4-碘苯基)酯 ($\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7\text{I}_2$) 的制备

[0096] 在 2-亚硝基-4-碘苯酚 1.75g (0.007mol) 中, 加入 0.30g NaOH, 0.81g 4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯, 混均, 静置 24h。用稀 Na_2CO_3 溶液和水洗涤。抽滤。粗品经乙醇重结晶, 得黄色粉末状固体 1.12g, 收率: 48.97%; m.p.: 139 ~ 141°C。

[0097] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为 P013。

[0098] 通过红外光谱 (IR) 和核磁共振谱 ($^1\text{H-NMR}$) 确证 P013 结构: IR(KBr) cm^{-1} : 1741.87 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1611.06, 1486.64 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1275.12, 1224.48, 1198.86, 1067.7 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 943.32, 868.66, 798.16, 511.98; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.064 (s, 3H, OCH_3), 7.776 (m, 4H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_3$), 7.033 (m, 2H, $2 \times \text{C}_6\text{H}_3$), 7.177 (d, 1H, 5-H), 8.401 (dd, 1H, 6-H), 8.826 (d, 1H, 2-H)

[0099] 实施例 14 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(2-亚硝基-4-乙酰基苯基)酯 ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_9$) 的制备

[0100] 在 2-亚硝基-4-乙酰基苯酚 1.65g (0.01mol) 中, 加入 0.40g NaOH, 1.16g 4-甲氧

基-1,3-苯二甲酰氯,混均,静置24h。用稀NaOH溶液和水洗涤,抽滤。粗品经乙醇重结晶,得灰白色粉末状固体0.90g,收率:36.73%;m.p.:172~174℃。

[0101] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P014。

[0102] 通过红外光谱(IR)和核磁共振谱($^1\text{H-NMR}$)确证P014结构:IR(KBr) cm^{-1} : 1727.19($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1673.27, 1590.32, 1503.23, 1407.83($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1266.82, 1192.17, 1167.28($\nu_{\text{C-O-C}}$), 86.52, 541.01; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.086(s, 3H, OCH_3), 8.092(m, H, $2\times\text{C}_6\text{H}_3$), 8.064(m, 2H, $2\times\text{C}_6\text{H}_3$), 7.354(m, 2H, $2\times\text{C}_6\text{H}_3$), 7.209(d, 1H, 5-H), 8.434(dd, 1H, 6-H), 8.883(d, 1H, 2-H), 2.651(s, 6H, CH_3)

[0103] 实施例15 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(4-亚硝基-2,6-二氯苯基)酯($\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}_4$)的制备

[0104] 在4-亚硝基-2,6-二氯苯酚1.92g(0.01mol)中,加入0.40gNaOH,1.16g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯,混均,静置24h。用稀NaOH溶液和水洗涤,抽滤。粗品经乙醇重结晶,得黄色粉末状固体1.90g,收率:70.37%;m.p.:139~141℃。

[0105] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P015。

[0106] 通过红外光谱(IR)和核磁共振谱($^1\text{H-NMR}$)确证P015结构:IR(KBr) cm^{-1} : 1752.07($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1606.91, 1449.31($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1270.97, 1179.72, 1076.04, 1017.97($\nu_{\text{C-O-C}}$), 852.07, 769.1, 541.01; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 4.088(s, 3H, OCH_3), 7.444(m, 4H, $2\times\text{C}_6\text{H}_2$), 7.228(d, 1H, 5-H), 8.511(dd, 1H, 6-H), 9.070(d, 1H, 2-H)

[0107] 实施例16 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸硝酸酐($\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_9$)的合成

[0108] 在3.0g4-甲氧基-1,3-苯二甲酰氯中,将4.37g硝酸银溶液滴入其中,反应过夜。抽滤得淡黄色固体。收率:97.2%;在212℃时分解。

[0109] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P016。

[0110] 通过红外光谱(IR)确证P016结构:IR(KBr) cm^{-1} : 1652.52(VS, $-\text{C}=\text{O}$), 1384.87(S, $-\text{NO}_2$), 1273.77(S, $-\text{NO}_2$), 1087.27(S, $-\text{C-O-N}$), 1003.94(S, $-\text{C-O-N}$)

[0111] 实施例17 4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(2-硝基氧基)乙酯($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_{11}$)的合成

[0112] 称取1.0g4-甲氧基-1,3-苯二甲酸二(2-氯乙基)酯,将1.05g硝酸银溶液滴加到圆底烧瓶中,反应10h。抽滤得黄色油状液体。收率:44.5%

[0113] 该化合物在大鼠血小板聚集反应实验中的组别编号为P017。

[0114] 通过红外光谱(IR)和核磁共振谱($^1\text{H-NMR}$)确证P016结构:IR(KBr) cm^{-1} : 2962.30(VS, $-\text{CH}_3$), 1716.02(VS, $-\text{C}=\text{O}$), 1627.65(VS, $-\text{C}=\text{O}$), 1502.96(VS, $-\text{NO}_2$), 1125.13(VS, $-\text{NO}_2$), 1022.12(S, $-\text{O-C-}$), 1459.41(S, benzene), 767.35(S, benzene), 1273.64, 678.66; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (δ ppm): 8.42(d, 1H, benzene-H), 7.28(s, 1H, benzene-H), 7.07(dd, 1H, benzene-H), 4.60(t, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.00(t, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.83(s, 3H, $-\text{OCH}_3$)

[0115] 体外抗血小板聚集活性药理初筛试验

[0116] 运用Bom比浊法,以阿司匹林和吡考他胺为阳性对照药物,对17个目标化合物进行了两个剂量下体外胶原诱导抗血小板聚集活性初筛,测得各目标化合物的体外抗血小板聚集活性。试验结果见表-2。

[0117] 1. 试验方法:

[0118] 大鼠眼眶取血,以 3.8%的枸橼酸钠抗凝(全血与抗凝剂体积比 9 : 1),室温下离心,(500-800rpm/min,10min)制备富集血小板血浆 (PRP)。分离出 PRP 后,再离心,(3000rpm/min,15min)制备贫血小板血浆 (PPP),用 PPP 调 0。取 PRP200 μ L 加入等摩尔浓度的新化合物的 DMSO 或氯仿溶液 5 μ L,溶剂对照组加等容积溶媒 DMSO 或氯仿(经予试验,5 μ L DMSO 或氯仿对血小板聚集无明显影响),温育 2min 后,以 10u1 5mMADP 为诱导剂,测定血小板聚集反应。依下式计算血小板聚集抑制百分率:

[0119] 聚集抑制百分率 = (溶剂对照组聚集率 - 给药组聚集率) / 溶剂对照组聚集率 $\times 100\%$

[0120] 2. 本发明目标化合物对 ADP 诱导大鼠血小板聚集反应的抑制作用数据(表-2)

[0121] 表-2 目标化合物胶原诱导大鼠血小板聚集反应的抑制作用

[0122]

组别与受试物		剂量 ($\times 10^6$ mol/L)	抑制率(%)
溶剂对照		----	----
1	PO1	1.3	51.5
		0.65	47.4
2	PO2	1.3	51.5
		0.65	40.8
3	PO3	1.3	77.3
		0.65	47.3
4	PO4	1.3	58.5
		0.65	53.2
5	PO5	1.3	50.2
		0.65	43.5
6	PO6	1.3	54.4
		0.65	51.2
7	PO7	1.3	61.3
		0.65	49.5
8	PO8	1.3	56.5

[0123]

		0.65	53.2
9	PO9	1.3	64.6
		0.65	48.4
10	PO10	1.3	66.3
		0.65	49.3
11	PO11	1.3	62.3
		0.65	45.3
12	PO12	1.3	49.3
		0.65	35.6
13	PO13	1.3	65.1
		0.65	38.2
14	PO14	1.3	65.8
		0.65	47.2
15	PO15	1.3	59.7
		0.65	50.6
16	PO16	1.3	72.5
		0.65	38.1
17	PO17	1.3	62.3
		0.65	43.4
	吡考他胺（阳性对照 药）	1.3	56.5
	阿司匹林（阳性对照 药）	1.3	69.6

[0124] 3. 结论

[0125] 本发明各化合物具有一定的抗血小板聚集活性,其中 11 个化合物对 ADP 诱导大鼠血小板聚集反应的抑制作用明显高于阳性对照药物吡考他胺;尤其化合物 P03 和 P016 的抗血小板聚集活性更高,同时明显高于另一个阳性对照药物阿司匹林。药理试验结果表明,本发明的 4- 甲氧基 -1,3- 苯二甲酸二酯类衍生物具有开发为新的抗血小板聚集药物的前景。

[0126] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制,凡是依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰,均仍属于本发明技术方案范围内。