



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102976974 A

(43) 申请公布日 2013.03.20

(21) 申请号 201210590545.3

(22) 申请日 2012.12.29

(71) 申请人 吉首大学

地址 416000 湖南省湘西土家族苗族自治州
吉首市人民南路 120 号

(72) 发明人 肖竹平 黄莘 王旭东 杨盼
向银萍

(74) 专利代理机构 南京知识律师事务所 32207
代理人 黄嘉栋

(51) Int. Cl.

C07C 259/06 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 19 页

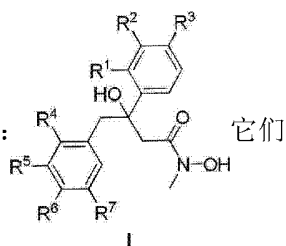
(54) 发明名称

苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸类尿素酶抑制剂及其合成和用途

(57) 摘要

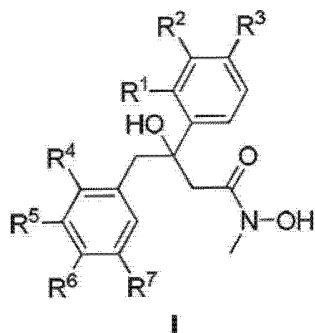
一类苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸化合物，

它们具有如下结构通式：



对尿素酶有较好的抑制作用，可以用于制备抗胃炎、胃溃疡、尿路结石等药物，本发明公开了其制法。

1. 一类苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸化合物,其特征是它们具有如下结构通式:



式 I 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义取自下列各组之任一组:

- (1) $R^4=R^5=R^7=H$ 和 $R^1=R^2=R^3=OH$, $R^6=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;
- (2) $R^4=R^6=R^7=H$ 和 $R^1=R^2=R^3=OH$, $R^5=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;
- (3) $R^4=R^7=H$, $R^1=R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=NO_2$ 、 CN 、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 OMe 或 OEt ;
- (4) $R^4=H$, $R^1=R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=R^7=OH$ 、 OMe 或 OEt ;
- (5) $R^1=R^4=R^5=R^7=H$ 和 $R^2=R^3=OH$, $R^6=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;
- (6) $R^1=R^4=R^6=R^7=H$ 和 $R^2=R^3=OH$, $R^5=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;
- (7) $R^1=R^4=R^7=H$, $R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=OH$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;
- (8) $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=R^7=OH$ 、 OMe 或 OEt ;
- (9) $R^1=R^2=R^4=R^5=R^7=H$ 和 $R^3=OH$, $R^6=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;
- (10) $R^1=R^2=R^4=R^6=R^7=H$ 和 $R^3=OH$, $R^5=NO_2$ 、 NMe_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt 。

2. 一种制备权利要求 1 所述的苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸系列化合物的方法,其特征是:它由下列步骤组成:

步骤 1. 取 2- R^4 -3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯乙酰胺(IV)溶解到无水乙醚中,加入 1- R^1 -2- R^2 -3- R^3 取代苯(III)和一定量的催化剂三氟甲磺酸酐,搅拌 10 ~ 25h,物质的量之比为:2- R^4 -3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 取代苯乙酰胺(IV):1- R^1 -2- R^2 -3- R^3 取代苯(III):三氟甲磺酸酐=1:(2 ~ 3):2,控制反应温度在 60 ~ 120℃之间,反应 6~36h,冷却,倒入有碎冰和 30% 浓盐酸的烧杯中,碎冰和 30% 盐酸的质量比为 2:1,搅拌 30min,静止分层,水相用少量苯萃取两次,合并有机相。加入无水乙醇及 5% 的活性炭回流 30 分钟,趁热过滤,加入石油醚,冷却得白色晶体,即 2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 -2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代脱氧苯偶姻(II);

步骤 2. 将 2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 -2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代脱氧苯偶姻(II)、 Zn 、 NH_4Cl 、溴乙酸乙酯一起研磨均匀,物质的量之比:2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 -2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代脱氧苯偶姻(II): Zn : NH_4Cl :溴乙酸乙酯=1:12:8:(1 ~ 5)。室温静置 7 ~ 24h 后,倒入饱和 NH_4Cl 溶液, $AcOEt$ 萃取,无水 $MgSO_4$ 干燥,蒸去溶剂,用硅胶柱纯化,洗脱剂体积比: $AcOEt$:石油醚=2:1 ~ 1:9,得到 3-(2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代苄基)-3-(2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 取代苄基)-3-羟基丙酸乙酯(V);

步骤 3. 将 3-(2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代苄基)-3-(2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 取代苄基)-3-羟基丙酸乙酯(V)溶于无水甲醇,加入 $CH_3NH_2 \cdot HCl$ 、甲醇钠后,搅拌 10 ~ 35h,物质的量之比为:3-(2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代苄基)-3-(2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 取代苄基)-3-羟基丙酸乙酯(V): $CH_3NH_2 \cdot HCl$: CH_3ONa =1:4:(2 ~ 8),蒸去甲醇,加去离子水,用 $AcOEt$ 萃取,合并有机层, $MgSO_4$ 干燥,蒸去溶剂,用硅胶柱纯化,洗脱剂体积比: $AcOEt$:石油

醚 =3:1 ~ 1:7, 得 3- (2'-R⁴-3'-R⁵-4'-R⁶-5'-R⁷ 取代苄基) -3- (2-R¹-3-R²-4-R³ 取代苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(I), 其中所述的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 的定义与权利要求 1 所述的定义相同。

3. 权利要求 1 所述的苯基苄基丙酰 -N- 甲基氧肟酸系列化合物在制备抗胃炎、胃溃疡或抗尿路结石药物中的应用。

苯基苄基丙酰 -N- 甲基氧肟酸类尿素酶抑制剂及其合成和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一类苯基苄基丙酰 -N- 甲基氧肟酸类尿素酶抑制剂的制法以及它们在制备抗胃炎、胃溃疡药物中的应用。

技术背景

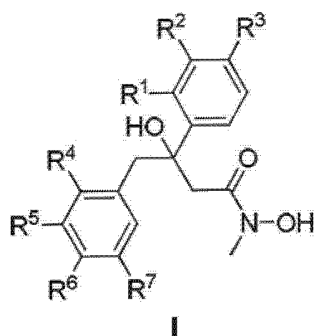
[0002] 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*) 会引发胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃萎缩、肠上皮化生、胃癌、胃淋巴瘤等多种疾病。1994 年世界卫生组织和国际癌症研究中心将 *H. pylori* 列为第一类致癌因子。据统计,世界人口大约有一半感染了 *H. pylori*,在发展中国家中感染率高达 80-90%。我国的感染率为 60% 左右。胃炎患者的 *H. pylori* 检出率为 80-90%,消化性溃疡患者更高,达 95% 以上。超过 90% 的十二指肠溃疡和 80% 左右的胃溃疡是 *H. pylori* 所致。根除 *H. pylori* 是治疗上述疾病以及防止复发的前提。目前根除 *H. pylori* 最常用的是三联法:一种质子泵抑制剂(奥美拉唑或兰索拉唑)和两种抗生素(阿莫西林、氧氟沙星或甲硝唑)。但是,奥美拉唑有明显的副作用:除会引起腹痛、呕吐、胀气等副作用外,还会引起肝重量增大等;还有诱发胃类癌、引起肾衰等危险。此外 *H. pylori* 对所用的抗生素容易产生耐药性,因此,这一方法的有效率正逐年下降。

[0003] 众所周知,胃内是一个强酸环境,幽门螺旋杆菌能在胃内存活的最主要原因是它的尿素酶活性。尿素酶水解尿素释放出来的氨能提高 pH 值,并且最新研究显示,受体结构中尿素分子是幽门螺旋杆菌感知和避免胃酸环境的关键因素。因此尿素酶的作用为 *H. pylori* 营造了一个适宜的微环境。其它一些病菌,如普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、解脲脲原体(*Ureaplasma urealyticum*)等,当它们感染尿路系统后,因为尿素酶的作用引起尿的 pH 升高,导致磷酸铵镁等物质的沉淀,进而发展成尿路结石。具有尿素酶活性的病原菌要么靠尿素酶水解尿素产生氨为自身的生命活动提供氮源,要么利用氨的碱性为其生存提供一个适宜的微环境。故阻断了尿素酶活性,就能有效的杀灭这类病菌。因此,尿素酶抑制剂必将成为治疗这类疾病的一线药物。但现有的尿素酶抑制剂存在一些不足,比如乙酰氧肟酸由于活性低,用量大,导致了一些副作用,而高活性的磷酸二酰胺类尿素酶抑制剂在酸性环境中不稳定,阻碍了其在临床上的应用。因此新型高效低毒尿素酶抑制剂的筛选是开发这类药物的关键。

发明内容

[0004] 利用计算机模拟技术,基于骨架迁越原理,设计并合成了具有 I 所示结构的新型尿素酶抑制剂。试验表明,有些化合物对尿素酶表现出了优良的抑制活性。

[0005]

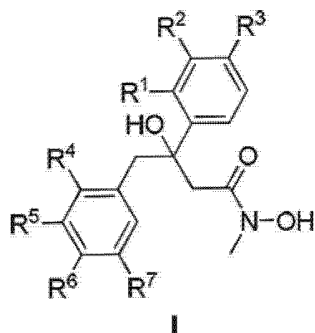


[0006] 本发明的目的在于设计并合成一系列苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸(I)类尿素酶抑制剂,在深入研究构效关系的基础上,发现了活性更高、毒副作用更低新型尿素酶抑制剂,并提供苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸系列化合物的制法。

[0007] 本发明的技术方案如下:

[0008] 一类苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸化合物,它们具有如下结构通式:

[0009]



[0010] 式 I 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义取自下列各组之任一组:

[0011] (1) $R^4=R^5=R^7=H$ 和 $R^1=R^2=R^3=OH$, $R^6=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;

[0012] (2) $R^4=R^6=R^7=H$ 和 $R^1=R^2=R^3=OH$, $R^5=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;

[0013] (3) $R^4=R^7=H$, $R^1=R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=NO_2$ 、 CN 、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 OMe 或 OEt ;

[0014] (4) $R^4=H$, $R^1=R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=R^7=OH$ 、 OMe 或 OEt ;

[0015] (5) $R^1=R^4=R^5=R^7=H$ 和 $R^2=R^3=OH$, $R^6=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;

[0016] (6) $R^1=R^4=R^6=R^7=H$ 和 $R^2=R^3=OH$, $R^5=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;

[0017] (7) $R^1=R^4=R^7=H$, $R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=OH$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;

[0018] (8) $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=OH$ 和 $R^5=R^6=R^7=OH$ 、 OMe 或 OEt ;

[0019] (9) $R^1=R^2=R^4=R^5=R^7=H$ 和 $R^3=OH$, $R^6=CH_3$ 、 C_2H_5 、 NO_2 、 CN 、 NMe_2 、 NEt_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt ;

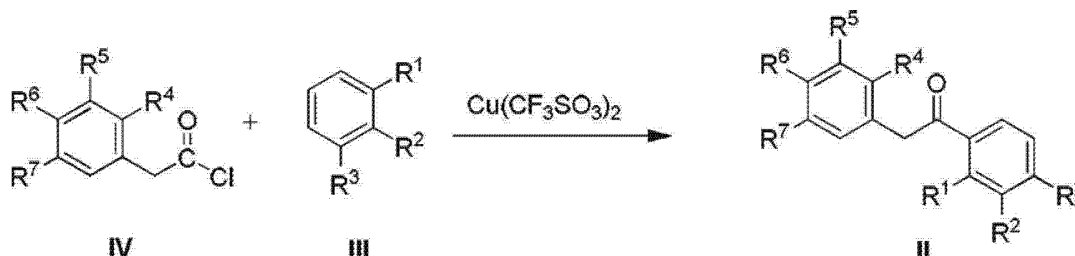
[0020] (10) $R^1=R^2=R^4=R^6=R^7=H$ 和 $R^3=OH$, $R^5=NO_2$ 、 NMe_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 OMe 或 OEt 。

[0021] 一种制备苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸系列化合物的方法,它包括下列步骤:

[0022] 步骤 1. 取 $2-R^4-3-R^5-4R^6-5R^7$ 取代苯乙酰氯(IV)溶解到无水乙醚中,加入 $1-R^1-2-R^2-3-R^3$ 取代苯(III)和一定量的催化剂三氟甲磺酸酐,搅拌 10 ~ 25h,物质的量之

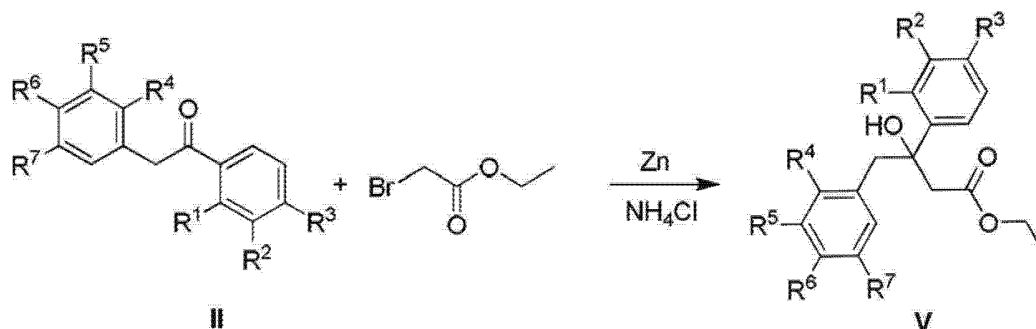
比为:2- R^4 -3- R^5 -4 R^6 -5 R^7 取代苯乙酰氯(IV):1- R^1 -2- R^2 -3- R^3 取代苯(III):三氟甲磺酸酐=1:(2~3):2,控制反应温度在60~120℃之间,反应6~36h,冷却,倒入有碎冰和30%浓盐酸的烧杯中,碎冰和30%盐酸的质量比为2:1,搅拌30min,静止分层,水相用少量苯萃取两次,合并有机相。加入无水乙醇及5%的活性炭回流30分钟,趁热过滤,加入石油醚,冷却得白色晶体,即2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 -2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代脱氧苯偶姻(II);

[0023]



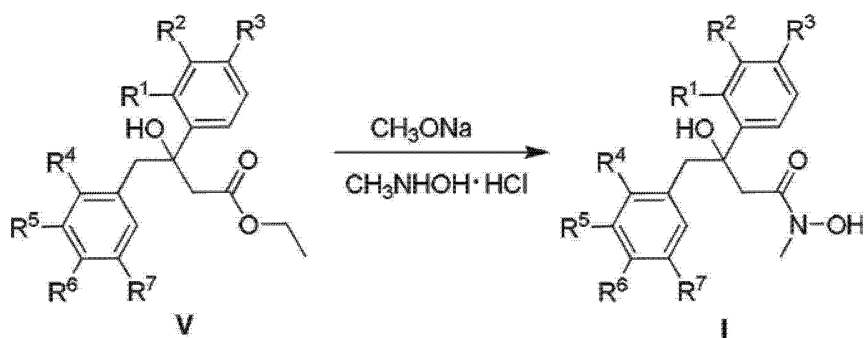
[0024] 步骤2. 将2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 -2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代脱氧苯偶姻(II)、Zn、 NH_4Cl 、溴乙酸乙酯一起研磨均匀,物质的量之比:2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 -2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代脱氧苯偶姻(II):Zn: NH_4Cl :溴乙酸乙酯=1:12:8:(1~5)。室温静置7~24h后,倒入饱和 NH_4Cl 溶液,AcOEt萃取,无水 $MgSO_4$ 干燥,蒸去溶剂,用硅胶柱纯化,洗脱剂体积比:AcOEt:石油醚=2:1~1:9,得到3-(2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代苄基)-3-(2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 取代苄基)-3-羟基丙酸乙酯(V);

[0025]



[0026] 步骤3. 将3-(2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代苄基)-3-(2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 取代苄基)-3-羟基丙酸乙酯(V)溶于无水甲醇,加入 $CH_3NH_2 \cdot HCl$ 、甲醇钠后,搅拌10~35h,物质的量之比为:3-(2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代苄基)-3-(2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 取代苄基)-3-羟基丙酸乙酯(V): $CH_3NH_2 \cdot HCl$: CH_3ONa =1:4:(2~8),蒸去甲醇,加去离子水,用AcOEt萃取,合并有机层, $MgSO_4$ 干燥,蒸去溶剂,用硅胶柱纯化,洗脱剂体积比:AcOEt:石油醚=3:1~1:7,得3-(2'- R^4 -3'- R^5 -4'- R^6 -5'- R^7 取代苄基)-3-(2- R^1 -3- R^2 -4- R^3 取代苄基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(I),其中所述的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义与上述的定义相同。

[0027]



[0028] 本发明所述的苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸系列化合物对尿素酶有较好的抑制活性,其中有些比阳性对照乙酰氧肟酸的活性更好。因此可以用于制备抗胃炎、胃溃疡或抗尿路结石的药物。

具体实施方式

[0029] 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。

[0030] 实施例 1:3-(4-氟苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(32)的制备

[0031] 取 0.7mL 对氟苯乙酰氯溶解与 20mL 无水乙醚中,再向其中加入 1.1g1,2-苯二酚和 3g 三氟甲磺酸酐,在 90℃下搅拌 22h,冷却,倒入有 10g 碎冰和 5g 30%浓盐酸的烧杯中,搅拌 30min,静止分层,水相用少量苯萃取两次,合并有机相。浓缩,加入无水乙醇及 5%的活性炭回流 30 分钟,趁热过滤,加入石油醚,冷却得白色晶体 3,4-二羟基-4'-氟脱氧苯偶姻 2.19g,产率 89%。再取 738mg3,4-二羟基-4'-氟脱氧苯偶姻、1.9gZn、1.1gNH₄Cl、1.3mL 溴乙酸乙酯一起研磨,静置 8h,倒入 100mL 饱和 NH₄Cl 溶液后用 AcOEt 萃取,无水 MgSO₄ 干燥,蒸去溶剂,硅胶柱层析纯化,洗脱剂体积比:AcOEt:石油醚=1:5,得黄色油状液体 3-(4-氟苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酸乙酯 771mg,产率 81%,将 3-(4-氟苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酸乙酯 334mg 溶于 5mL 无水甲醇,搅拌下加入 CH₃NHOH·HCl334mg、CH₃ONa378mg,室温搅拌 17h,蒸去甲醇后加 8mL 去离子水,AcOEt 萃取,合并有机层,无水 MgSO₄ 干燥,蒸去溶剂,硅胶柱层析纯化,洗脱剂体积比:AcOEt:石油醚=1:2,得白色固体 3-(4-氟苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(32) 245mg,产率 73%。熔点:153~155℃。EIMS m/z:335[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 6.98~6.91 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.61~2.47 (m, 2H)。

[0032] 实施例 2:

[0033] 按实施例 1 相似的方法,用不同的取代形式的脱氧苯偶姻为原料,合成了表 1 所列的苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸系列化合物 1~80。

[0034] 表 1 通式 I 中苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸系列化合物的各 R 基团

[0035]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷

1	OH	OH	OH	H	H	F	H
2	OH	OH	OH	H	H	Cl	H
3	OH	OH	OH	H	H	Br	H
4	OH	OH	OH	H	H	OMe	H
5	OH	OH	OH	H	H	OEt	H
6	OH	OH	OH	H	H	NO ₂	H
7	OH	OH	OH	H	H	NMe ₂	H
8	OH	OH	OH	H	H	NEt ₂	H
9	OH	OH	OH	H	H	CN	H
10	OH	OH	OH	H	H	Me	H
11	OH	OH	OH	H	H	Et	H
12	OH	OH	OH	H	F	H	H
13	OH	OH	OH	H	Cl	H	H
14	OH	OH	OH	H	Br	H	H
15	OH	OH	OH	H	OMe	H	H
16	OH	OH	OH	H	OEt	H	H
17	OH	OH	OH	H	NO ₂	H	H
18	OH	OH	OH	H	NMe ₂	H	H
19	OH	OH	OH	H	NEt ₂	H	H
20	OH	OH	OH	H	CN	H	H
21	OH	OH	OH	H	Me	H	H
22	OH	OH	OH	H	Et	H	H
23	OH	OH	OH	H	OH	OH	H
24	OH	OH	OH	H	OMe	OMe	H

25	OH	OH	OH	H	OE _t	OE _t	H
26	OH	OH	OH	H	F	F	H
27	OH	OH	OH	H	Cl	Cl	H
28	OH	OH	OH	H	Br	Br	H
29	OH	OH	OH	H	OH	OH	OH
30	OH	OH	OH	H	OMe	OMe	OMe
31	OH	OH	OH	H	OE _t	OE _t	OE _t
32	H	OH	OH	H	H	F	H
33	H	OH	OH	H	H	Cl	H
34	H	OH	OH	H	H	Br	H
35	H	OH	OH	H	H	OMe	H
36	H	OH	OH	H	H	OE _t	H
37	H	OH	OH	H	H	NO ₂	H
38	H	OH	OH	H	H	NMe ₂	H
39	H	OH	OH	H	H	NEt ₂	H
40	H	OH	OH	H	H	CN	H
41	H	OH	OH	H	H	Me	H
42	H	OH	OH	H	H	Et	H
43	H	OH	OH	H	F	H	H
44	H	OH	OH	H	Cl	H	H
45	H	OH	OH	H	Br	H	H
46	H	OH	OH	H	OMe	H	H
47	H	OH	OH	H	OE _t	H	H
48	H	OH	OH	H	NO ₂	H	H

49	H	OH	OH	H	NMe ₂	H	H
50	H	OH	OH	H	NEt ₂	H	H
51	H	OH	OH	H	CN	H	H
52	H	OH	OH	H	Me	H	H
53	H	OH	OH	H	Et	H	H
54	H	OH	OH	H	OH	OH	H
55	H	OH	OH	H	OMe	OMe	H
56	H	OH	OH	H	OEt	OEt	H
57	H	OH	OH	H	F	F	H
58	H	OH	OH	H	Cl	Cl	H
59	H	OH	OH	H	Br	Br	H
60	H	OH	OH	H	OH	OH	OH
61	H	OH	OH	H	OMe	OMe	OMe
62	H	OH	OH	H	OEt	OEt	OEt
63	H	H	OH	H	H	F	H
64	H	H	OH	H	H	Cl	H
65	H	H	OH	H	H	Br	H
66	H	H	OH	H	H	OMe	H
67	H	H	OH	H	H	OEt	H
68	H	H	OH	H	H	NO ₂	H
69	H	H	OH	H	H	NMe ₂	H
70	H	H	OH	H	H	NEt ₂	H
71	H	H	OH	H	H	CN	H
72	H	H	OH	H	H	Me	H

73	H	H	OH	H	H	Et	H
74	H	H	OH	H	F	H	H
75	H	H	OH	H	Cl	H	H
76	H	H	OH	H	Br	H	H
77	H	H	OH	H	OMe	H	H
78	H	H	OH	H	OEt	H	H
79	H	H	OH	H	NO ₂	H	H
80	H	H	OH	H	NMe ₂	H	H

[0036]

[0037]

[0038]

[0039] 注:初始原料均购自于 aldrich 公司

[0040] 实施例 3:化合物的抑酶活性

[0041] 往 96 孔板中加入 25 μ L Jack bean (刀豆) 尿素酶(4U) 和 25 μ L (1mM) 被测化合物的溶液,在 37 $^{\circ}$ C 下培育 2h,然后加入含有 100mM 尿素和 100mM 的磷酸缓冲液 55 μ L,在 30 $^{\circ}$ C 下培育 15min,加入 45 μ L 酚试剂(含苯酚 1% 与含硝普钠 0.005% 的混合溶液)和 70 μ L 碱试剂(含 NaOH0.5% 与 0.1% 活性氯的 NaOCl 的混合溶液),在室温下放置 50min 后,用酶标仪测定 630nm 下的 OD 值,百分抑制率按下式计算:

[0042]

$$I\% = 100 - \frac{OD_{\text{测试}}}{OD_{\text{对照}}} \times 100$$

[0043] 所有的试验都在 pH 为 8.2 的溶液中进行(0.01M 的 K₂HP0₄, 1mM 的 EDTA, 0.01M 的 LiCl),活性的高低以半抑制率 IC₅₀ 来表示, IC₅₀ 越小,此化合物的活性越高,结果见表 2。

[0044] 结果表明:本发明所述的部分苯基苄基丙酰 -N- 甲基氧肟酸系列化合物对尿素酶有较好的抑制活性,一些比阳性对照乙酰氧肟酸的活性更高。

[0045] 表 2 苯基苄基丙酰 -N- 甲基氧肟酸系列化合物对刀豆尿素酶的抑制作用(IC₅₀)

[0046]

序号	IC ₅₀ (μ M)	序号	IC ₅₀ (μ M)	序号	IC ₅₀ (μ M)
1	33	28	124	55	342
2	63	29	447	56	147
2	451	30	12	57	349

4	194	31	66	58	62
5	152	32	71	59	513
6	68	33	3.0	60	8.5
7	184	34	131	61	179
8	143	35	61	62	173
9	584	36	59	63	526
10	278	37	157	64	45
11	83	38	259	65	78
12	346	39	2.2	66	0.2
13	57	40	125	67	65
14	65	41	217	68	206
15	0.1	42	143	69	295
16	285	43	126	70	4.8
17	142	44	31	71	321
18	1.2	45	71	72	138
19	41	46	94	73	138
20	82	47	346	74	59
21	125	48	122	75	137
22	1.1	49	0.7	76	63
23	339	50	8.2	77	310
24	113	51	0.3	78	325
25	34	52	97	79	212
26	49	53	196	80	62
27	85	54	41	乙酰氧肟酸	17

[0047]

[0048] 结果表明,化合物 15、18、22、33、39、32、49、51、60、66、70 对刀豆尿素酶有显着的抑制作用,且抑制作用较乙酰氧肟酸更高,活性最好的达到乙酰氧肟酸的 170 倍。

[0049] 本发明的上述实施例表明:在合成的苯基苄基丙酰-N-甲基氧肟酸系列化合物中,一部分的尿素酶抑制作用高于阳性对照物乙酰氧肟酸,对大鼠的急毒实验表明,化合物 18、39、51、66 的剂量达到 5g/kg (此剂量为药典规定的无毒剂量)时,没有发现大鼠有中毒迹象,因此在正常剂量下,它们作为药物应用是安全的。

[0050] 化合物 1~80 的熔点、质谱及氢谱数据:

[0051] 3-(4-氟苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(1):

[0052] Mp181~183°C;EIMS m/z:351[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.72~2.55 (m, 2H)。

[0053] 3-(4-氯苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(2):

[0054] Mp203~205°C;EIMS m/z:367[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.42 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.26 (dd, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.33 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.75~2.57 (m, 2H)。

[0055] 3-(4-溴苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(3):

[0056] Mp233~235°C;EIMS m/z:411[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.88 (dd, 2H), 7.18 (dd, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.36 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.77~2.64 (m, 2H)。

[0057] 3-(4-甲氧基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(4):

[0058] Mp199~201°C;EIMS m/z:363[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.43 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H), 6.94 (dd, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.70~2.58 (m, 2H)。

[0059] 3-(4-乙氧基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(5):

[0060] Mp202~204°C;EIMS m/z:377[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.18 (dd, 2H), 6.96 (dd, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.35 (s, 3H), 4.10~4.05 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.70~2.54 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)。

[0061] 3-(4-硝基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(6):

[0062] Mp199~201°C;EIMS m/z:378[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (dd, 2H), 7.51 (dd, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.31 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.69~2.58 (m, 2H)。

[0063] 3-(4-N,N-二甲氨基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(7):

[0064] Mp207~209°C;EIMS m/z:376[M⁺];¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H), 6.67 (dd, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.60~2.49 (m, 2H)。

[0065] 3-(4-N,N-二乙氨基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(8):

- [0066] Mp228 ~ 230°C ;EIMS m/z :404[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.12 (dd, 2H), 6.73 (dd, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.42 (s, 3H), 3.43~3.38 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.58~2.50 (m, 2H), 1.05 (t, 6H)。
- [0067] 3- (4- 氰基苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(9) :
- [0068] Mp189 ~ 190°C ;EIMS m/z :358[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.47 (dd, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.33 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.75~2.58 (m, 2H)。
- [0069] 3- (4- 甲基苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(10) :
- [0070] Mp175 ~ 176°C ;EIMS m/z :347[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.22 (dd, 2H), 6.98 (dd, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.35 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.61~2.47 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。
- [0071] 3- (4- 乙基苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(11) :
- [0072] Mp197 ~ 199°C ;EIMS m/z :361[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.05 (dd, 4H), 6.56 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.68~2.49 (m, 2H), 2.62~2.56 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。
- [0073] 3- (3- 氟苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(12) :
- [0074] Mp182 ~ 184°C ;EIMS m/z :351[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.41~7.36 (m, 1H), 7.09~7.03 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.38 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.60~2.47 (m, 2H)。
- [0075] 3- (3- 氯苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(13) :
- [0076] Mp200 ~ 201°C ;EIMS m/z :367[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.38 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35~7.24 (m, 2H), 7.20~7.13 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.70~2.55 (m, 2H)。
- [0077] 3- (3- 溴苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(14) :
- [0078] Mp232 ~ 234°C ;EIMS m/z :411[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.42~7.37 (m, 2H), 7.30~7.23 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.72~2.57 (m, 2H)。
- [0079] 3- (3- 甲氧基苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(15) :
- [0080] Mp198 ~ 199°C ;EIMS m/z :363[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89~6.80 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.37 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.73~2.61 (m, 2H)。
- [0081] 3- (3- 乙氧基苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(16) :
- [0082] Mp204 ~ 206°C ;EIMS m/z :377[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87~6.80 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.33 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.78~2.62 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)。
- [0083] 3- (3- 硝基苄基) -3- (2,3,4- 三羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(17) :
- [0084] Mp207 ~ 208°C ;EIMS m/z :378[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.46 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20~8.08 (m, 2H), 7.70~7.60 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.66 (s,

1H), 5.29 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.77~2.61 (m, 2H)。

[0085] 3-(3-N,N-二甲氨基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(18) :

[0086] Mp206 ~ 208°C ;EIMS m/z :376[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.34 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.78~6.71 (m, 2H), 6.67~6.60 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.80~2.62 (m, 2H)。

[0087] 3-(3-N,N-二乙氨基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(19) :

[0088] Mp228 ~ 230°C ;EIMS m/z :404[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.39 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.10~7.05 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.64~6.61 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.45 (q, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.62~2.49 (m, 2H), 1.05 (t, 6H)。

[0089] 3-(3-氰基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(20) :

[0090] Mp188 ~ 190°C ;EIMS m/z :358[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78~7.70 (m, 1H), 7.59~7.53 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.35 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.76~2.64 (m, 2H)。

[0091] 3-(3-甲基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(21) :

[0092] Mp173 ~ 175°C ;EIMS m/z :347[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.26 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10~7.02 (m, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.74~2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[0093] 3-(3-乙基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(22) :

[0094] Mp198 ~ 199°C ;EIMS m/z :361[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.34 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.33 (s, 3H), 7.12~7.07 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.60 (q, 2H), 2.78~2.65 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。

[0095] 3-(3,4-二羟基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(23) :

[0096] Mp204 ~ 206°C ;EIMS m/z :365[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.26 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.74~6.64 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.40 (s, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.69~2.48 (m, 2H)。

[0097] 3-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(24) :

[0098] Mp220 ~ 222°C ;EIMS m/z :393[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 6.80~6.73 (m, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.77~2.64 (m, 2H)。

[0099] 3-(3,4-二乙氧基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(25) :

[0100] Mp236 ~ 238°C ;EIMS m/z :421[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.27 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.80~6.72 (m, 3H), 6.39 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.41 (s, 3H), 4.05 (q, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.64~2.47 (m, 2H), 1.02 (t, 6H)。

[0101] 3-(3,4-二氟苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(26):

[0102] Mp202 ~ 204°C ;EIMS m/z :369[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.32 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.61~2.47 (m, 2H)。

[0103] 3-(3,4-二氯苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(27):

[0104] Mp226 ~ 227°C ;EIMS m/z :401[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.65~2.51 (m, 2H)。

[0105] 3-(3,4-二溴苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(28):

[0106] Mp254 ~ 256°C ;EIMS m/z :491[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.58 (s, 3H), 5.52 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.76~2.50 (m, 2H)。

[0107] 3-(3,4,5-三羟基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(29):

[0108] Mp215 ~ 217°C ;EIMS m/z :381[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.42 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.34 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.64~2.52 (m, 2H)。

[0109] 3-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(30):

[0110] Mp235 ~ 237°C ;EIMS m/z :423[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.26 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.31 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.34 (s, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.31 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.70~2.59 (m, 2H)。

[0111] 3-(3,4,5-三乙氧基苄基)-3-(2,3,4-三羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(31):

[0112] Mp249 ~ 251°C ;EIMS m/z :465[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.33 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.33 (s, 3H), 4.09 (q, 6H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.64~2.51 (m, 2H), 1.02 (t, 9H)。

[0113] 3-(4-氟苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(32):

[0114] Mp155 ~ 157°C。EIMS m/z :349[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.27 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 6.98~6.90 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.58~2.47 (m, 2H)。

[0115] 3-(4-氯苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(33):

[0116] Mp183 ~ 185°C ;EIMS m/z :351[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.54 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.96~6.89 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.40 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.77~2.63 (m, 2H)。

[0117] 3-(4-溴苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(34):

[0118] Mp224 ~ 226°C ;EIMS m/z :395[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.39 (s,1H), 8.58 (s,1H),7.94 (dd,2H),7.20 (dd,2H),6.97~6.92 (m,2H),6.71 (d,1H),5.67 (s,1H), 5.34 (s,2H),3.34 (s,3H),3.14 (s,2H),2.52~2.43 (m,2H)。

[0119] 3-(4-甲氧基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(35):

[0120] Mp176 ~ 177°C ;EIMS m/z :347[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.35 (s,1H), 8.66 (s,1H),7.15 (dd,2H),6.97~6.90 (m,2H),6.94 (dd,2H),6.78 (d,1H),5.50 (s,1H), 5.32 (s,2H),3.32 (s,3H),3.02 (s,2H),2.55~2.49 (m,2H)。

[0121] 3-(4-乙氧基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(36):

[0122] Mp195 ~ 197°C ;EIMS m/z :361[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.404 (s,1H), 8.65 (s,1H),7.16 (dd,2H),6.99~6.92 (m,2H),6.93 (dd,2H),6.70 (d,1H),5.56 (s,1H) 5.30 (s,2H),4.07 (q,2H),3.31 (s,3H),3.11 (s,2H),2.62~2.52 (m,2H),1.02 (t,3H)。

[0123] 3-(4-硝基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(37):

[0124] Mp198 ~ 200°C ;EIMS m/z :362[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.29 (s,1H), 8.67 (s,1H),8.23 (dd,2H),7.57 (dd,2H),6.97~6.93 (m,2H),6.73 (d,1H),5.52 (s,1H), 5.32 (s,2H),3.30 (s,3H),3.14 (s,2H),2.70~2.53 (m,2H)。

[0125] 3-(4-N,N-二甲基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(38):

[0126] Mp193 ~ 194°C ;EIMS m/z :360[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.38 (s,1H), 8.76 (s,1H),7.11 (dd,2H),6.99~6.93 (m,2H),6.71 (dd,2H),6.72 (d,1H),5.57 (s,1H), 5.31 (s,2H),3.29 (s,3H),3.13 (s,2H),3.02 (s,6H),2.71~2.55 (m,2H)。

[0127] 3-(4-N,N-二乙基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(39):

[0128] Mp219 ~ 221°C ;EIMS m/z :388[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.28 (s,1H), 8.73 (s,1H),7.12 (dd,2H),6.98~6.91 (m,2H),6.70 (dd,2H),6.69 (d,1H),5.51 (s,1H), 5.37 (s,2H),3.43 (q,4H),3.31 (s,3H),3.10 (s,2H),2.77~2.49 (m,2H),1.05 (t,6H)。

[0129] 3-(4-氰基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(40):

[0130] Mp160 ~ 162°C ;EIMS m/z :342[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.35 (s,1H), 8.77 (s,1H),7.59 (dd,2H),7.42 (dd,2H),6.97~6.91 (m,2H),6.71 (d,1H),5.62 (s,1H), 5.33 (s,2H),3.30 (s,3H),3.12 (s,2H),2.71~2.53 (m,2H)。

[0131] 3-(4-甲基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(41):

[0132] Mp148 ~ 149°C ;EIMS m/z :331[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.44 (s,1H), 8.76 (s,1H),7.15 (dd,2H),7.00~6.92 (m,4H),6.70 (d,1H),5.54 (s,1H),5.36 (s,2H), 3.29 (s,3H),3.20 (s,2H),2.78~2.65 (m,2H),2.14 (s,3H)。

[0133] 3-(4-乙基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(42):

[0134] Mp168 ~ 170°C ;EIMS m/z :334[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.25 (s,1H), 8.28 (s,1H),7.05 (dd,4H),6.96~6.90 (m,2H),6.72 (d,1H),5.63 (s,1H),5.20 (s,2H), 3.30 (s,3H),3.11 (s,2H),2.71~2.59 (m,2H),2.60 (q,2H),1.05 (t,3H)。

[0135] 3-(3-氟苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(43):

[0136] Mp156 ~ 157°C ;EIMS m/z :335[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.16 (s,1H),

8.40 (s, 1H), 7.41~7.36 (m, 1H), 7.12~7.05 (m, 2H), 6.97~6.91 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.71~2.51 (m, 2H)。

[0137] 3-(3-氯苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(44):

[0138] Mp182~184°C; EIMS m/z: 351[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.37~7.29 (m, 2H), 7.23~7.15 (m, 1H), 6.99~6.93 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.63~2.53 (m, 2H)。

[0139] 3-(3-溴苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(45):

[0140] Mp223~225°C; EIMS m/z: 395[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.47 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.45~7.41 (m, 2H), 7.30~7.21 (m, 2H), 6.99~6.92 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.65~2.50 (m, 2H)。

[0141] 3-(3-甲氧基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(46):

[0142] Mp176~178°C; EIMS m/z: 347[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.99~6.92 (m, 2H), 6.85~6.77 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.62~2.53 (m, 2H)。

[0143] 3-(3-乙氧基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(47):

[0144] Mp195~197°C; EIMS m/z: 361[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.98~6.90 (m, 2H), 6.88~6.80 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.65~2.57 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)。

[0145] 3-(3-硝基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(48):

[0146] Mp198~199°C; EIMS m/z: 362[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.26 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20~8.06 (m, 2H), 7.73~7.64 (m, 2H), 6.98~6.90 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.65~2.56 (m, 2H)。

[0147] 3-(3-N, N-二甲基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(49):

[0148] Mp194~196°C; EIMS m/z: 360[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.43 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.98~6.91 (m, 2H), 6.78~6.61 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.69~2.57 (m, 2H)。

[0149] 3-(3-N, N-二乙基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(50):

[0150] Mp219~220°C; EIMS m/z: 388[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.47 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.23~7.09 (m, 2H), 6.98~6.90 (m, 2H), 6.76~6.73 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.69~6.62 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.41 (q, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.66~2.52 (m, 2H), 1.05 (t, 6H)。

[0151] 3-(3-氰基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(51):

[0152] Mp158~159°C; EIMS m/z: 342[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.35 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.79~7.73 (m, 1H), 7.59~7.54 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.98~6.92 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.63~2.54

(m, 2H)。

[0153] 3- (3- 甲基苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(52) :

[0154] Mp147 ~ 149°C ;EIMS m/z :331[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.15~6.92 (m, 5H), 6.71 (d, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.68~2.56 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

[0155] 3- (3- 乙基苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(53) :

[0156] Mp167 ~ 169°C ;EIMS m/z :345[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.17~7.10 (m, 2H), 6.98~6.93 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.72~2.58 (m, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.05 (t, 3H)。

[0157] 3- (3,4- 二羟基苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(54) :

[0158] Mp178 ~ 179°C ;EIMS m/z :349[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.27 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 6.98~6.92 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.74~6.68 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 5.31 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.60~2.49 (m, 2H)。

[0159] 3- (3,4- 二甲氧苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(55) :

[0160] Mp205 ~ 207°C ;EIMS m/z :377[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.46 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.78~6.71 (m, 3H), 6.96~6.82 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.67~2.59 (m, 2H)。

[0161] 3- (3,4- 二乙氧苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(56) :

[0162] Mp228 ~ 229°C ;EIMS m/z :405[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 6.93~6.82 (m, 3H), 6.77~6.69 (m, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.10 (q, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.65~2.52 (m, 2H), 1.03 (t, 6H)。

[0163] 3- (3,4- 二氟苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(57) :

[0164] Mp186 ~ 188°C ;EIMS m/z :353[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.96~6.90 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.55~2.48 (m, 2H)。

[0165] 3- (3,4- 二氯苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(58) :

[0166] Mp218 ~ 219°C ;EIMS m/z :385[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.28 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.98~6.92 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.66~2.53 (m, 2H)。

[0167] 3- (3,4- 二溴苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(59) :

[0168] Mp249 ~ 250°C ;EIMS m/z :475[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.27 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96~6.91 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.66~2.53 (m, 2H)。

[0169] 3- (3,4,5- 三羟基苄基)-3- (3,4- 二羟基苯基)-3- 羟基丙酰-N- 甲基氧肟酸(60) :

[0170] Mp201 ~ 203°C ;EIMS m/z :365[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.34 (s, 1H),

8.64 (s, 1H), 6.98~6.92 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.37 (s, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.61~2.51 (m, 2H)。

[0171] 3-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(61):

[0172] Mp231~233°C; EIMS m/z: 407[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 6.97~6.91 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.83 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.71~2.54 (m, 2H)。

[0173] 3-(3,4,5-三乙氧基苄基)-3-(3,4-二羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(62):

[0174] Mp245~247°C; EIMS m/z: 449[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.98~6.92 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.10 (q, 6H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.63~2.52 (m, 2H), 1.03 (t, 9H)。

[0175] 3-(4-氟苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(63):

[0176] Mp137~139°C; EIMS m/z: 319[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.20 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.27 (dd, 2H), 7.15 (dd, 2H), 6.68 (dd, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.62~2.48 (m, 2H)。

[0177] 3-(4-氯苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(64):

[0178] Mp156~158°C; EIMS m/z: 335[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.26 (dd, 2H), 6.66 (dd, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.67~2.56 (m, 2H)。

[0179] 3-(4-溴苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(65):

[0180] Mp210~212°C; EIMS m/z: 379[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.92 (dd, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.18 (dd, 2H), 6.65 (dd, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.71~2.58 (m, 2H)。

[0181] 3-(4-甲氧基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(66):

[0182] Mp145~146°C; EIMS m/z: 331[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.19 (dd, 2H), 6.94 (dd, 2H), 6.68 (dd, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.67~2.55 (m, 2H)。

[0183] 3-(4-乙氧基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(67):

[0184] Mp169~171°C; EIMS m/z: 345[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.33 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.70 (dd, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.68~2.58 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)。

[0185] 3-(4-硝基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(68):

[0186] Mp175~177°C; EIMS m/z: 346[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.43 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.38 (dd, 2H), 6.63 (dd, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.68~2.57 (m, 2H)。

[0187] 3-(4-N,N-二甲氧基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(69):

[0188] Mp163~165°C; EIMS m/z: 344[M⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.11 (dd, 2H), 6.73 (dd, 2H), 6.66 (dd, 2H), 5.56 (s, 1H),

5.36 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.72~2.58 (m, 2H)。

[0189] 3-(4-N,N-二乙氧基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(70):

[0190] Mp203 ~ 205°C ;EIMS m/z :372[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.37 (dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 6.73 (dd, 2H), 6.65 (dd, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.41 (q, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.62~2.51 (m, 2H), 1.05 (t, 6H)。

[0191] 3-(4-氰基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(71):

[0192] Mp143 ~ 145°C ;EIMS m/z :326[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.35 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.35 (dd, 2H), 6.68 (dd, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.70~2.57 (m, 2H)。

[0193] 3-(4-甲基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(72):

[0194] Mp134 ~ 133°C ;EIMS m/z :315[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.47 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.18 (dd, 2H), 6.99 (dd, 2H), 6.70 (dd, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.70~2.57 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0195] 3-(4-乙基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(73):

[0196] Mp146 ~ 148°C ;EIMS m/z :329[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.28 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.07 (dd, 4H), 6.67 (dd, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.62~2.49 (m, 2H), 2.30 (q, 2H), 1.05 (t, 3H)。

[0197] 3-(3-氟苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(74):

[0198] Mp179 ~ 181°C ;EIMS m/z :319[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.33 (s, 1H), 8.914 (s, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (dd, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.56~2.47 (m, 2H)。

[0199] 3-(3-氯苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(75):

[0200] Mp137 ~ 139°C ;EIMS m/z :335[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.35~7.32 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 6.67 (dd, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.63~2.50 (m, 2H)。

[0201] 3-(3-溴苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(76):

[0202] Mp213 ~ 214°C ;EIMS m/z :379[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.27 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.46~7.41 (m, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.30~7.21 (m, 2H), 6.65 (dd, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.61~2.51 (m, 2H)。

[0203] 3-(3-甲氧基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(77):

[0204] Mp148 ~ 149°C ;EIMS m/z :331[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.67 (dd, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.62~2.48 (m, 2H)。

[0205] 3-(3-乙氧基苄基)-3-(4-羟基苯基)-3-羟基丙酰-N-甲基氧肟酸(78):

[0206] Mp169 ~ 171°C ;EIMS m/z :345[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) :10.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.86~6.80 (m, 2H), 6.69 (dd, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.67~2.59 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)。

[0207] 3- (3- 硝基苄基) -3- (4- 羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(79):

[0208] Mp176 ~ 179°C ;EIMS m/z :346[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.70~7.65 (m, 2H), 7.35 (dd, 2H), 6.62 (dd, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.66~2.52 (m, 2H)。

[0209] 3- (3-N, N- 二甲基苄基) -3- (4- 羟基苯基) -3- 羟基丙酰 -N- 甲基氧肟酸(80):

[0210] Mp165 ~ 166°C ;EIMS m/z :344[M⁺] ;¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ):10.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (dd, 2H), 6.67 (dd, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.70~2.52 (m, 2H)。