



(21) 申请号 202111210014.2

(22) 申请日 2021.10.18

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113880836 A

(43) 申请公布日 2022.01.04

(73) 专利权人 浙江中医药大学  
地址 310053 浙江省杭州市滨江区滨文路  
548号

(72) 发明人 陈静 陈海永 李玮 宋玉良

(74) 专利代理机构 杭州求是专利事务有限公  
司 33200

专利代理师 邱启旺

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101423517 A, 2009.05.06

CN 102325752 A, 2012.01.18

CN 106432234 A, 2017.02.22

CN 106432235 A, 2017.02.22

CN 113227095 A, 2021.08.06

审查员 仲艳雯

权利要求书2页 说明书14页

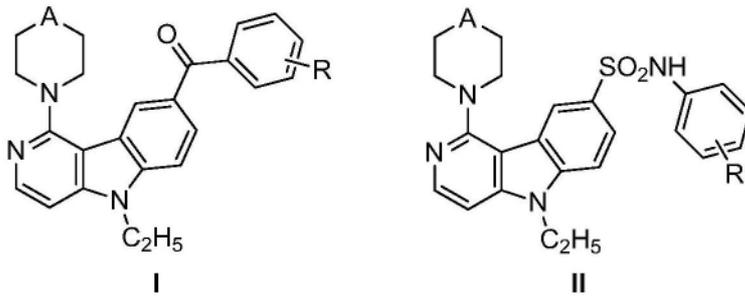
(54) 发明名称

1,5,8-三取代  $\gamma$ -咪啉类衍生物及其制备方  
法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种1,5,8-三取代- $\gamma$ -咪啉类衍生物及其制备方法与应用。本发明以4-羟基吡啶-2(1H)-酮和苯肼为原料,通过环合、氯代,得到重要中间体1-氯- $\gamma$ -咪啉,进一步在其5,8位进行衍生化改造,并在1位引入杂环得到一类全新的 $\gamma$ -咪啉类衍生物,并筛选出一类新的抗肿瘤化合物。本发明制备方法原料便宜易得,操作简单,实用性强,为 $\gamma$ -咪啉的衍生化改造提供了基础。也为开发一类新型的抗肿瘤化合物提供了新思路。

1. 一种1,5,8-三取代- $\gamma$ -咔啉类衍生物,其特征在于,其分子结构如通式(I)或通式(II)所示:



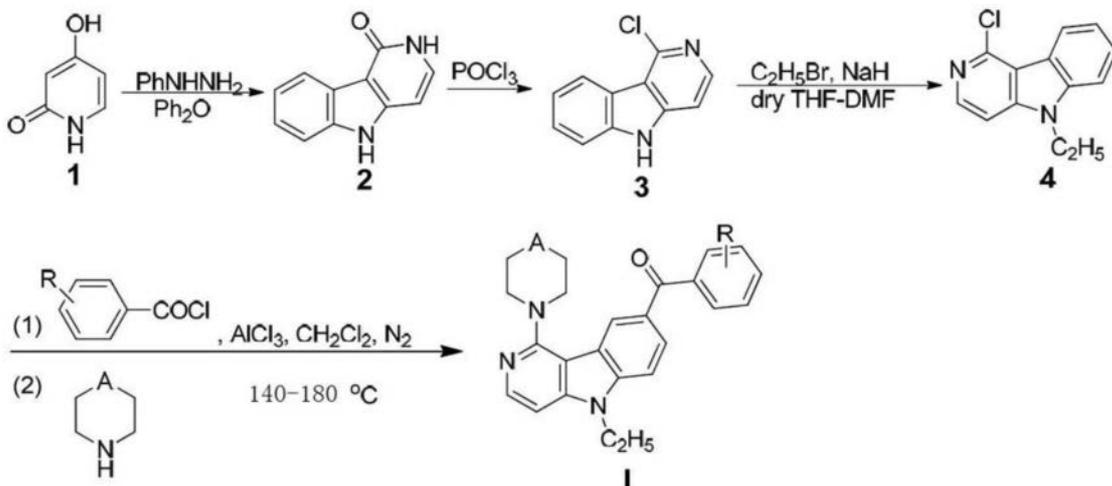
其中,

A为亚甲基或氧原子;

R为氢原子、卤素、甲氧基、甲基或硝基。

2. 根据权利要求1所述的1,5,8-三取代- $\gamma$ -咔啉类衍生物,其特征在于,所述的1,5,8-三取代- $\gamma$ -咔啉类衍生物选自下列任一化合物:5-乙基-1-哌啉-8-苯甲酰基- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(4-硝基苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-苯甲酰基- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(4-硝基苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(2-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(3-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(4-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(4-氟苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(4-溴苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-8-(4-甲基苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啉-N-苯基- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-苯基-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、N-(4-氯苯基)-5-乙基-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、N-(4-溴苯基)-5-乙基-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(4-氟苯基)-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(2-甲氧基苯基)-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(3-甲氧基苯基)-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(4-甲氧基苯基)-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-乙基-1-哌啉- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-1-哌啉-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺。

3. 一种权利要求1所述的1,5,8-三取代- $\gamma$ -咔啉类衍生物的制备方法,其特征在于,所述分子结构通式(I)的化合物合成路线如下:

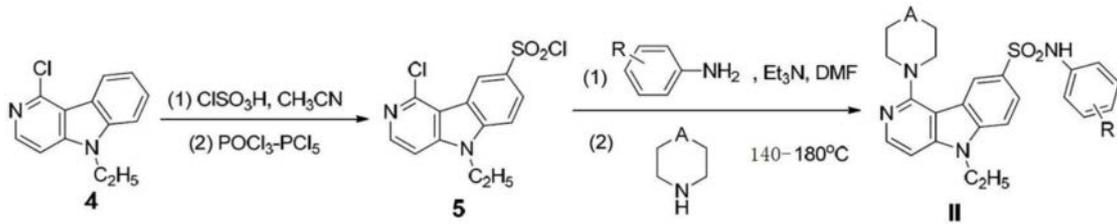


其中,

A为亚甲基或氧原子；

R为氢原子、卤素、甲氧基、甲基或硝基；

所述分子结构通式(II)的化合物合成路线如下：



其中，

A为亚甲基或氧原子；

R为氢原子、卤素、甲氧基、甲基或硝基。

4. 根据权利要求3所述的1,5,8-三取代- $\gamma$ -咪啉类衍生物的制备方法,其特征在于,所述分子结构通式(I)的化合物的合成路线具体包括以下子步骤:

(1.1) 以4-羟基吡啶-2(1H)-酮和苯肼为原料,二苯醚为溶剂,所述4-羟基吡啶-2(1H)-酮、苯肼、二苯醚三者的物质的量比为1:2~4:9~15,180~240°C反应3~6h,制备得到化合物2;

(1.2) 步骤(1.1)制得的化合物2经氯代,制备得到化合物3;

(1.3) 将体积浓度为50%的DMF-THF混合液与步骤(1.2)制得的化合物3混合,所述化合物3与DMF-THF混合液的比例为1g:8mL~15mL,经乙基化,制备得到化合物4;

(1.4) 将步骤(1.3)制备得到的化合物4溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中,化合物4与 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的比例为1mmol/20mL~1mmol/10mL,进行傅克酰基化反应,再与杂环胺在140~180°C条件下闷罐反应,制得目标产物I;

所述分子结构通式(II)的化合物的合成路线具体包括以下子步骤:

(2.1) 以步骤(1.3)制得的化合物4为原料,经磺酸化、氯代制得化合物5;

(2.2) 将步骤(2.1)制得的化合物5与芳香胺进行缩合反应,再与杂环胺在140~180°C条件下闷罐反应,制得目标产物II。

5. 根据权利要求4所述的1,5,8-三取代- $\gamma$ -咪啉类衍生物的制备方法,其特征在于,所述杂环胺为吗啉或哌啶。

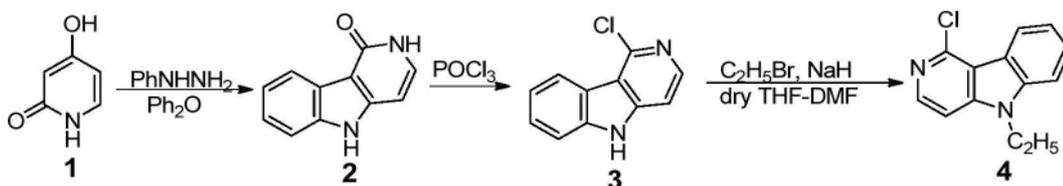
6. 一种权利要求1~2任一项所述的1,5,8-三取代- $\gamma$ -咪啉类衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。



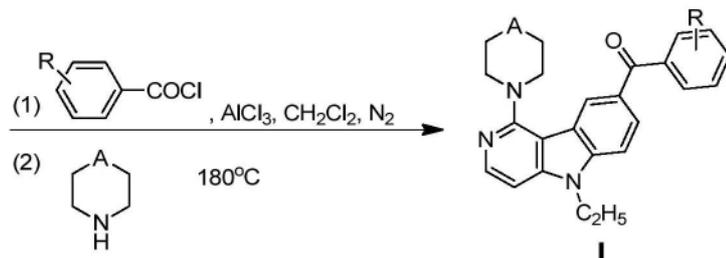
1-吗啉-8- 苯甲酰基- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-吗啉-8-(4-硝基苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-苯甲酰基- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-(4-硝基苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-(2-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-(3-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-(4-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-(4-氟苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-(4-溴苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-哌啶-8-(4-甲基苯甲酰基)- $\gamma$ -咔啉、5-乙基-1-吗啉-N-苯基- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-苯基-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、N-(4-氯苯基)-5-乙基-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、N-(4-溴苯基)-5-乙基-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(4-氟苯基)-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(2-甲氧基苯基)-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(3-甲氧基苯基)-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-N-(4-甲氧基苯基)-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-乙基-1-哌啶- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺、5-乙基-1-哌啶-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)- $\gamma$ -咔啉-8-磺酰胺。

[0010] 本发明的另一个目的是提供该1,5,8-三取代- $\gamma$ -咔啉类衍生物的制备方法,通过以下步骤实现:

[0011] 所述分子结构通式(I)的化合物合成路线如下,反应式1:

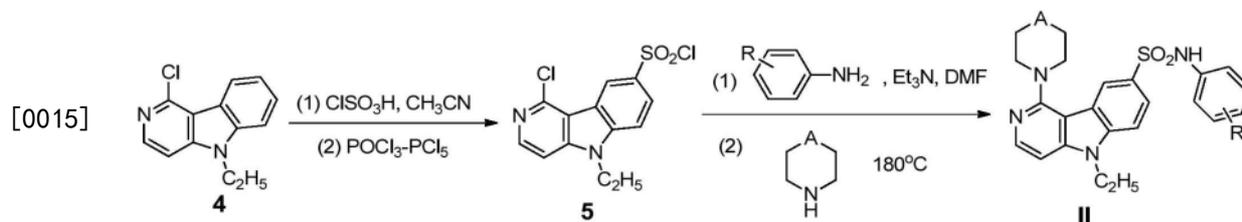


[0012]



[0013] 上述反应式用于制备目标产物I。以4-羟基吡啶-2(1H)-酮和苯肼为原料,二苯醚为溶剂,高温反应4h,制备得到化合物2;化合物2经三氯氧磷氯代制得重要中间体3,进一步在二甲基甲酰胺溶剂中,及在碱性物质催化下与溴乙烷在0-25℃条件下反应,制得化合物4。化合物4与酰氯在氮气保护下进行付克酰基化反应后,经简单后处理即可直接与杂环胺在180℃条件下闷罐反应,制得目标产物I。

[0014] 所述分子结构通式(II)的化合物合成路线如下,反应式2:



[0016] 上述反应式用于制备目标产物II。以自制的1-氯-5-乙基- $\gamma$ -咔啉(4)为原料,与氯磺酸在溶剂乙腈中室温反应2h,制备得到的化合物经三氯氧磷和五氯化磷氯代,制得化合物5;化合物5与芳香胺反应,反应溶剂为二甲基甲酰胺,以三乙胺催化反应,反应时间一般在0.5-2 小时,得到的产物经简单后处理即可直接与杂环胺在180℃条件下闷罐反应,制

得目标产物 II。

[0017] 本发明的又一个目的是提供1,5,8-三取代- $\gamma$ -咪唑啉类衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。初步的体外筛选发现它们对多种肿瘤细胞株,包括人乳腺癌细胞MCF7、人胰腺癌细胞PANC-1、人乳腺癌细胞MDA-MB-231、人皮肤鳞癌细胞A431、人非小细胞肺癌NCI-H1975、人肺癌细胞A549和人神经胶质瘤U87MG有明显的抑制作用,部分化合物对各种肿瘤细胞株的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)均达到 $\mu$ M级。

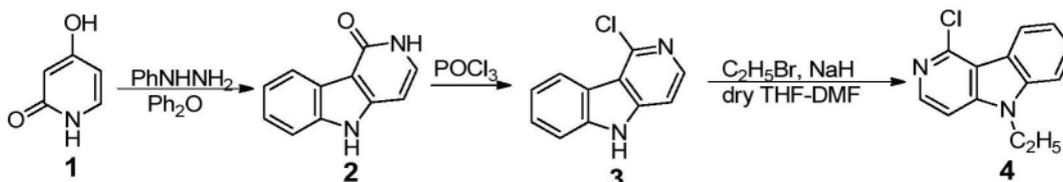
[0018] 本发明的特点是重要中间体1-氯-5-乙基- $\gamma$ -咪唑啉的合成方法新颖,原料易得,操作简便,为 $\gamma$ -咪唑啉类化合物的衍生化改造提供了物质基础。本发明的另一个特点是以具有抗肿瘤活性的 $\gamma$ -咪唑啉为先导化合物,在其1位引入杂环,得到一类结构全新的化合物。初步的药理活性试验表明多数化合物对肿瘤细胞有体外抑制作用,有望用于制备相关的癌症治疗药物,同时也为同类化合物的合成和开发提供新思路。

### 具体实施方式

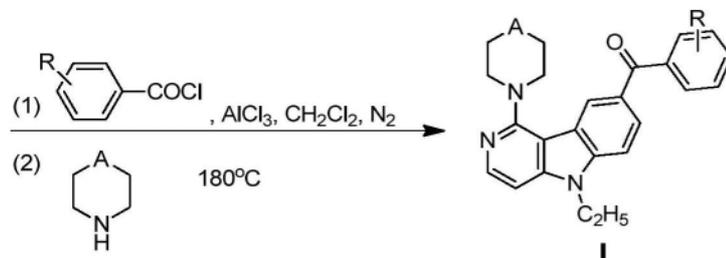
[0019] 下面结合具体实施方式对本发明所述的技术方案做进一步说明。

[0020] 本发明公开了1,5,8-三取代- $\gamma$ -咪唑啉类衍生物的制备方法,通过以下步骤实现:

[0021] 所述分子结构通式(I)的化合物合成路线如下:



[0022]



[0023] 具体包括以下子步骤:

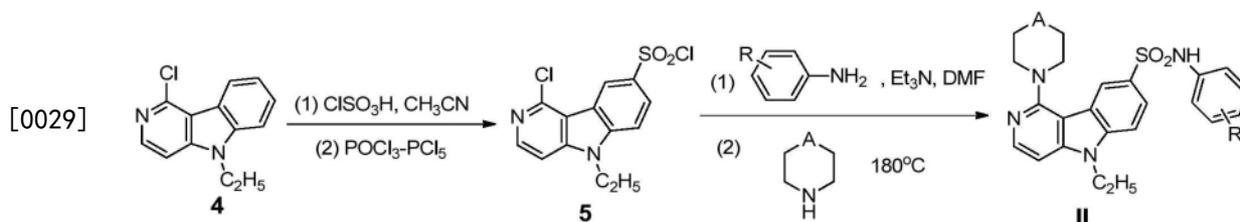
[0024] (1.1) 以4-羟基吡啶-2(1H)-酮和苯肼为原料,二苯醚为溶剂,所述4-羟基吡啶-2(1H)-酮、苯肼、二苯醚三者的物质的量比为1:2~4:9~15,180~240℃反应3~6h,制备得到化合物2;

[0025] (1.2) 步骤(1.1)制得的化合物2经POCl<sub>3</sub>氯代,所述化合物2与POCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:15~25,回流反应11~15h,制备得到化合物3;

[0026] (1.3) 将体积浓度为50%的DMF-THF混合液与步骤(1.2)制得的化合物3混合,所述化合物3与DMF-THF混合液的比例为1g:8mL~15mL,加入NaH和C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br,所述NaH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br和化合物3的物质的量比为2~1:1.5~1:1,制备得到化合物4;

[0027] (1.4) 将步骤(1.3)制备得到的化合物4溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,化合物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的比例为1mmol/20mL~1mmol/10mL,加入取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>进行傅克酰基化反应,所述化合物4、取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:1.5~3:4~6;再与杂环胺在140~180℃条件下闷罐反应,制得目标产物I;

[0028] 所述分子结构通式(II)的化合物合成路线如下:



[0030] 具体包括以下子步骤:

[0031] (2.1) 以步骤(1.3)制得的化合物4为原料,经磺酸化、氯代制得化合物5;

[0032] (2.2) 将步骤(2.1)制得的化合物5与芳香胺进行缩合反应,再与杂环胺在140~180℃条件下闷罐反应,制得目标产物II;

[0033] 上述反应式用于制备目标产物II。以1-氯-5-乙基-γ-吡啶(4)为原料,与氯磺酸在溶剂乙腈中室温反应2h,制备得到的化合物经三氯氧磷和五氯化磷氯代,制得化合物5;化合物5与芳香胺反应,反应溶剂为二甲基甲酰胺,以三乙胺催化反应,反应时间一般在0.5-2小时,得到的产物经简单后处理即可直接与杂环胺在140~180℃条件下闷罐反应,制得目标产物II。

[0034] 实施例1:制备目标产物I

[0035] (1.1) 以4-羟基吡啶-2(1H)-酮和苯肼为原料,二苯醚为溶剂,所述4-羟基吡啶-2(1H)-酮、苯肼、二苯醚三者的物质的量比为1:2:9,180℃反应3h,制备得到化合物2;

[0036] (1.2) 步骤(1.1)制得的化合物2经POCl<sub>3</sub>氯代,所述化合物2与POCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:15,回流反应11h,制备得到化合物3;

[0037] (1.3) 将体积浓度为50%的DMF-THF混合液与步骤(1.2)制得的化合物3混合,所述化合物3与DMF-THF混合液的比例为1g:8mL,加入NaH和C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br,所述NaH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br和化合物3的物质的量比为2:1.5:1,制备得到化合物4;

[0038] (1.4) 将步骤(1.3)制备得到的化合物4溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,化合物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的比例为1mmol/10mL,加入取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>进行傅克酰基化反应,所述化合物4、取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:1.5:4;再与杂环胺在140℃条件下闷罐反应,制得目标产物I;

[0039] 实施例2:制备目标产物I

[0040] (1.1) 以4-羟基吡啶-2(1H)-酮和苯肼为原料,二苯醚为溶剂,所述4-羟基吡啶-2(1H)-酮、苯肼、二苯醚三者的物质的量比为1:4:15,240℃反应6h,制备得到化合物2;

[0041] (1.2) 步骤(1.1)制得的化合物2经POCl<sub>3</sub>氯代,所述化合物2与POCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:25,回流反应15h,制备得到化合物3;

[0042] (1.3) 将体积浓度为50%的DMF-THF混合液与步骤(1.2)制得的化合物3混合,所述化合物3与DMF-THF混合液的比例为1g:15mL,加入NaH和C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br,所述NaH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br和化合物3的物质的量比为1:1:1,制备得到化合物4;

[0043] (1.4) 将步骤(1.3)制备得到的化合物4溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,化合物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的比例为1mmol/20mL,加入取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>进行傅克酰基化反应,所述化合物4、取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:3:6;再与杂环胺在180℃条件下闷罐反应,制得目标产物I;

[0044] 实施例3:制备目标产物I

[0045] (1.1) 以4-羟基吡啶-2(1H)-酮和苯肼为原料,二苯醚为溶剂,所述4-羟基吡啶-2(1H)-酮、苯肼、二苯醚三者的物质的量比为1:3:12,200℃反应4h,制备得到化合物2;

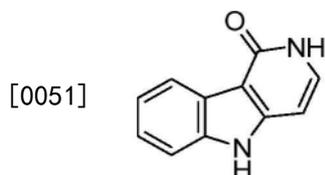
[0046] (1.2) 步骤(1.1)制得的化合物2经POCl<sub>3</sub>氯代,所述化合物2与POCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:20,回流反应13h,制备得到化合物3;

[0047] (1.3) 将体积浓度为50%的DMF-THF混合液与步骤(1.2)制得的化合物3混合,所述化合物3与DMF-THF混合液的比例为1g:12mL,加入NaH和C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br,所述NaH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br 和化合物3的物质的量比为1.5:1.2:1,制备得到化合物4;

[0048] (1.4) 将步骤(1.3)制备得到的化合物4溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,化合物与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的比例为1mmol/18mL,加入取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>进行傅克酰基化反应,所述化合物4、取代的苯甲酰氯和AlCl<sub>3</sub>的物质的量比为1:1.8:5;再与杂环胺在160℃条件下闷罐反应,制得目标产物I;

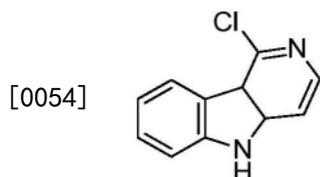
[0049] 实施例4:合成化合物:5-乙基-1-吗啉-8-苯甲酰基-γ-咪啉(Ia)

[0050] (1.1) 合成化合物:(2H)-γ-咪啉-1-酮(2)



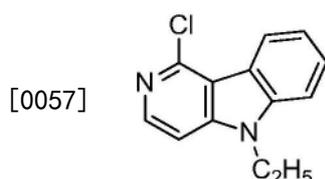
[0052] 在2L三颈瓶中加入4-羟基吡啶-2(1H)-酮(97.2g),苯肼(256.6mL)和二苯醚(936mL),N<sub>2</sub>保护下搅拌升温至180℃,分水1h,再升至240℃回流反应3h,有固体析出。反应结束后将反应液冷却至室温,抽滤,滤液用甲苯洗。固体用1倍量甲醇重结晶,抽滤,干燥,得黄褐色固体2,收率61%。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ=11.87(s,NH),8.41(d,J=8.5Hz,1H),8.08(s,1H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.50(d,J=5.0Hz,1H),6.95(dd,J=8.5Hz,2.0Hz,1H),6.89(dd,J=8.5Hz,2.0Hz,1H),5.91(d,J=5.0Hz,1H)。

[0053] (1.2) 合成化合物:1-氯-γ-咪啉(3)



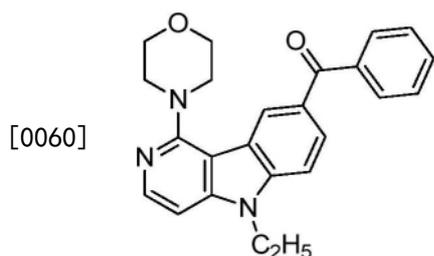
[0055] 在2L的三颈瓶中加入POCl<sub>3</sub>(1.5L)和化合物2(150g),搅拌溶解后,逐渐升温至115℃,回流反应13h。蒸去POCl<sub>3</sub>,向残渣中加冰水,控温20℃以下加氨水调至碱性。抽滤,干燥,得淡黄色固体3,收率37.8%。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ=10.45(s,NH),8.46(d,J=5.0Hz,1H),8.12(d,J=8.5Hz,1H),8.00(d,J=5.0Hz,1H),7.63(d,J=8.5Hz,1H),7.50(dd,J=8.5Hz,2.0Hz,1H),7.29(dd,J=8.5Hz,2.0Hz,1H)。

[0056] (1.3) 合成化合物:1-氯-5-乙基-γ-咪啉(4)



[0058] 在三颈瓶中加入DMF-THF混合液940ml (v/v=1:1), 降温至0℃, 加入化合物3 (100g), 搅拌使溶解, 分批加入NaH (29.56g), 保持10℃以下搅拌30min, 滴加C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br (64.43g), 30℃反应1.5h。加冰水淬灭, 回收THF, 残余物用EtOAc萃取3次, 饱和食盐水洗, 无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 回收。柱层析(石油醚:乙酸乙酯:乙醇=10:10:1)得白色固体4, 收率70%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.42 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 2H), 4.31 (q, J=7.0Hz, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>)。

[0059] (1.4) 合成化合物:5-乙基-1-吗啉-8-苯甲酰基-γ-咪啉 (Ia)

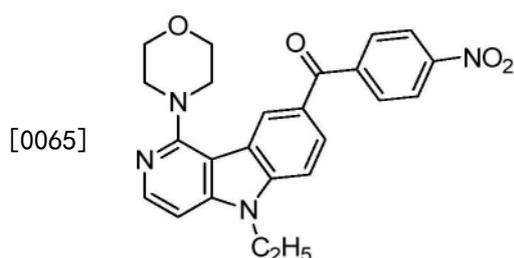


[0061] 将1-氯-5-乙基-γ-咪啉 (4, 0.6mmol) 溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中, 磁力搅拌下加入苯甲酰氯 (0.12mmol) 和AlCl<sub>3</sub> (2.7mmol), N<sub>2</sub>保护下加热回流17h。反应结束后, 往反应瓶内加10%NaOH, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取3次, 饱和食盐水洗涤, 无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤, 滤液减压回收, 粗品用乙酸乙酯润洗, 抽滤, 干燥, 得到的产物与吗啉 (10mL) 同置于闷罐中, 马夫炉180℃恒温反应8h, 反应结束后回收反应液, 得浅黄色固体。将粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗, 抽滤, 干燥, 得浅黄色固体, 即目标产物Ia, 收率86%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 3H), 7.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.44 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.76 (t, J=4.0Hz, 4H), 3.41 (t, J=4.0Hz, 4H), 1.51 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>)。

[0062] 实施例5: 合成化合物:5-乙基-1-吗啉-8-(4-硝基苯甲酰基)-γ-咪啉 (Ib)

[0063] 步骤(1.1)~步骤(1.3)与实施例4中的步骤(1.1)~步骤(1.3)相同。

[0064] (1.4) 合成化合物:5-乙基-1-吗啉-8-(4-硝基苯甲酰基)-γ-咪啉 (Ib)



[0066] 步骤(1.4)的操作方法与实施例4相同, 只是用对硝基苯甲酰氯代替苯甲酰氯, 具体为:

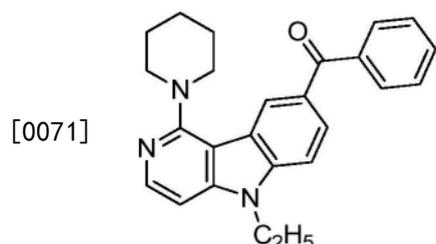
[0067] 将1-氯-5-乙基-γ-咪啉 (4, 0.6mmol) 溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中, 磁力搅拌下加入对硝基苯甲酰氯 (0.12mmol) 和AlCl<sub>3</sub> (2.7mmol), N<sub>2</sub>保护下加热回流17h。反应结束后, 往反应瓶内加10%NaOH, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取3次, 饱和食盐水洗涤, 无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤, 滤液减压回收, 粗品用乙酸乙酯润洗, 抽滤, 干燥, 得到的产物与吗啉 (10mL) 同置于闷罐中, 马夫炉 180℃恒温反应8h, 反应结束后回收反应液, 得浅黄色固体。将粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗, 抽滤, 干燥, 得浅黄

色固体,即目标产物Ib,收率47%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>):8.46 (s,1H),8.40 (d, J=8.4Hz, 2H),8.34 (d,J=6.0Hz,1H),8.03 (d,J=8.4Hz,1H),7.99 (d,J=8.4Hz,2H),7.56 (d, J=8.4Hz,1H),7.11 (d,J=6.0Hz,1H),4.45 (q,J=7.2Hz,CH<sub>2</sub>),3.83 (t,J=4.0Hz,4H),3.43 (t, J=4.0Hz,4H),1.52 (t,J=7.2Hz,CH<sub>3</sub>)。

[0068] 实施例6:合成化合物5-乙基-1-哌啶-8-苯甲酰基-γ-咪啉(Ic)

[0069] 步骤(1.1)~步骤(1.3)与实施例4中的步骤(1.1)~步骤(1.3)相同。

[0070] (1.4)合成化合物:5-乙基-1-哌啶-8-苯甲酰基-γ-咪啉(Ic)



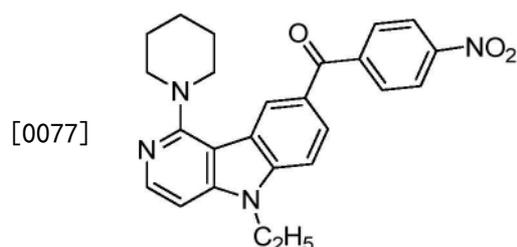
[0072] 步骤(1.4)的操作方法同实施例4,只是用哌啶代替咪啉,具体为:

[0073] 将1-氯-5-乙基-γ-咪啉(4,0.6mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中,磁力搅拌下加入苯甲酰氯(0.12mmol)和AlCl<sub>3</sub>(2.7mmol),N<sub>2</sub>保护下加热回流17h。反应结束后,往反应瓶内加10%NaOH,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤,滤液减压回收,粗品用乙酸乙酯润洗,抽滤,干燥,得到的产物与哌啶(10mL)同置于闷罐中,马夫炉180℃恒温反应8h,反应结束后回收反应液,得浅黄色固体。将粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗,抽滤,干燥,得浅黄色固体,即目标产物Ic,收率47%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>):8.50 (s,1H),8.30 (d,J=5.6 Hz,1H),8.12 (d,J=8.0Hz,1H),7.86 (d,J=7.2Hz,2H),7.54 (m,4H),7.03 (d,J=5.6Hz,1H),4.41 (q,J=7.2Hz,CH<sub>2</sub>),3.33 (m,4H),2.05 (m,4H),1.90 (m,2H),1.50 (t,J=7.2Hz,CH<sub>3</sub>)。

[0074] 实施例7:合成化合物:5-乙基-1-哌啶-8-(4-硝基苯甲酰基)-γ-咪啉(Id)

[0075] 步骤(1.1)~步骤(1.3)与实施例4中的步骤(1.1)~步骤(1.3)相同。

[0076] (1.4)合成化合物5-乙基-1-哌啶-8-(4-硝基苯甲酰基)-γ-咪啉(Id)



[0078] 步骤(1.4)的操作方法同实施例4,只是用对硝基苯甲酰氯代替苯甲酰氯,用哌啶代替咪啉,具体为:

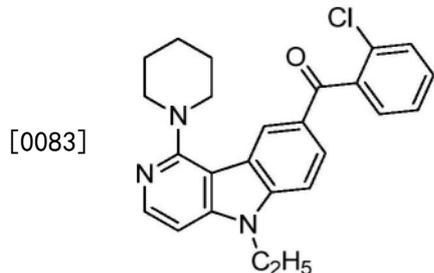
[0079] 将1-氯-5-乙基-基-咪啉(4,0.6mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中,磁力搅拌下加入对硝基苯甲酰氯(0.12mmol)和AlCl<sub>3</sub>(2.7mmol),N<sub>2</sub>保护下加热回流17h。反应结束后,往反应瓶内加10%NaOH,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤,滤液减压回收,粗品用乙酸乙酯润洗,抽滤,干燥,得到的产物与哌啶(10mL)同置于闷罐中,马夫炉180℃恒温反应8h,反应结束后回收反应液,得浅黄色固体。将粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗,抽滤,干燥,得浅黄色固体,即目标产物Id,收率63%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>):8.47 (d,J=1.2Hz,1H),8.39 (d,J=8.4Hz,2H),8.32 (d,J=6.0Hz,1H),8.08 (dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.99 (d,J=8.4Hz,

2H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.38 (m, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.50 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26 (m, 2H)。

[0080] 实施例8:合成化合物:5-乙基-1-哌啶-8-(2-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咪啉(Ie)

[0081] 步骤(1.1)~步骤(1.3)与实施例4中的步骤(1.1)~步骤(1.3)相同。

[0082] (1.4)合成化合物:5-乙基-1-哌啶-8-(2-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咪啉(Ie)



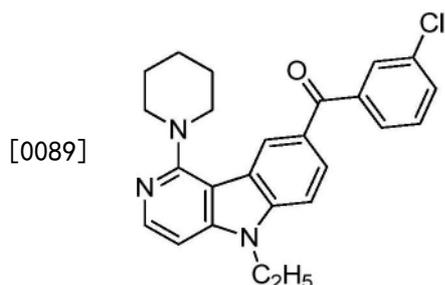
[0084] 步骤(1.4)的操作方法同实施例4,只是用邻氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯,用哌啶代替咪啉,具体为:

[0085] 将1-氯-5-乙基- $\gamma$ -咪啉(4,0.6mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中,磁力搅拌下加入邻氯苯甲酰氯(0.12mmol)和AlCl<sub>3</sub>(2.7mmol),N<sub>2</sub>保护下加热回流17h。反应结束后,往反应瓶内加10%NaOH,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤,滤液减压回收,粗品用乙酸乙酯润洗,抽滤,干燥,得到的产物与哌啶(10mL)同置于闷罐中,马夫炉180℃恒温反应8h,反应结束后回收反应液,得浅黄色固体。将粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗,抽滤,干燥,得浅黄色固体,即目标产物Ie,收率88%。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDC1<sub>3</sub>):8.43(s,1H),8.29(d,J=6.0 Hz,1H),8.17(dd,J=9.0,1.2Hz,1H),7.49(m,3H),7.13(t,J=7.2Hz,2H),7.02(d,J=6.0Hz,1H),4.40(q,J=7.2Hz,CH<sub>2</sub>),3.28(m,4H),2.93(t,J=4.8Hz,4H),1.55(m,2H),1.49(t,J=7.2Hz,CH<sub>3</sub>)。

[0086] 实施例9:合成化合物:5-乙基-1-哌啶-8-(3-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咪啉(If)

[0087] 步骤(1.1)~步骤(1.3)与实施例4中的步骤(1.1)~步骤(1.3)相同。

[0088] (1.4)合成化合物:5-乙基-1-哌啶-8-(3-氯苯甲酰基)- $\gamma$ -咪啉(If)

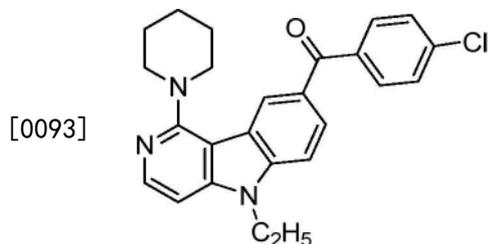


[0090] 操作方法同实施例4,只是用间氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯,用哌啶代替咪啉,具体为:

[0091] 将1-氯-5-乙基-基-咪啉(4,0.6mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中,磁力搅拌下加入间氯苯甲酰氯(0.12mmol)和AlCl<sub>3</sub>(2.7mmol),N<sub>2</sub>保护下加热回流17h。反应结束后,往反应瓶内加10%NaOH,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取3次,饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤,滤液减压回收,粗品用乙酸乙酯润洗,抽滤,干燥,得到的产物与哌啶(10mL)同置于闷罐中,马夫炉180℃恒温反应8h,反应结束后回收反应液,得浅黄色固体。将粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗,抽滤,干燥,得浅黄色

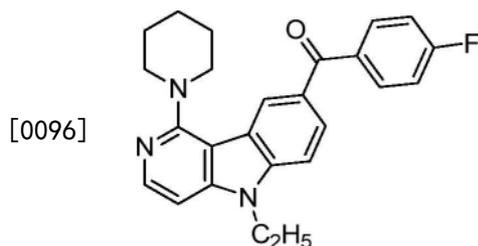
固体,即目标产物If,收率82%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.49 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.33 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.84 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.76 (td, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (td, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.44 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.37 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.51 (t, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>) .

[0092] 实施例10:合成化合物5-乙基-1-哌啶-8-(4-氯苯甲酰基)-γ-咪啉(Ig)



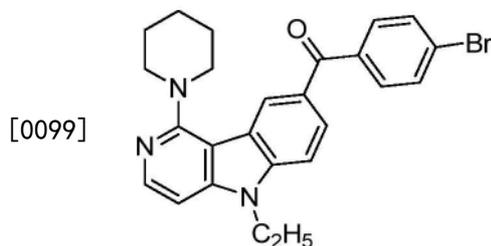
[0094] 操作方法同实施例4,只是在步骤(1.4)中用对氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯,用哌啶代替咪啉,得浅黄色固体,即目标产物Ig,收率86%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.53 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.30 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.03 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 7.87 (dd, J=1.8, 7.2Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.8, 7.2Hz, 2H), 4.41 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.40 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>) .

[0095] 实施例11:合成化合物5-乙基-1-哌啶-8-(4-氟苯甲酰基)-γ-咪啉(Ih)



[0097] 操作方法同实施例4,只是在步骤(1.4)中用对氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯,用哌啶代替咪啉,得浅黄色固体,即目标产物Ih,收率88%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.53 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.42 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.41 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.50 (t, 3H, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>) .

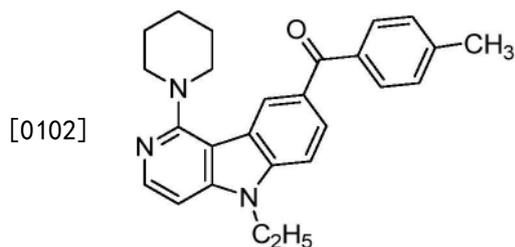
[0098] 实施例12:合成化合物5-乙基-1-哌啶-8-(4-溴苯甲酰基)-γ-咪啉(Ii)



[0100] 操作方法同实施例4,只是在步骤(1.4)中用对溴苯甲酰氯代替苯甲酰氯,用哌啶代替咪啉,得浅黄色固体,即目标产物Ii,收率63%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.53 (s, 1H), 8.31 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.42 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.41 (m, 4H),

1.80 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.50 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>).

[0101] 实施例13:合成化合物5-乙基-1-哌啶-8-(4-甲基苯甲酰基)- $\gamma$ -咪啉(Ij)



[0103] 操作方法同实施例4,只是在步骤(1.4)中用对甲基苯甲酰氯代替苯甲酰氯,用哌啶代替吗啉,得浅黄色固体,即目标产物Ij,收率42%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.08 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.02 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.41 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.41 (m, 4H), 2.47 (s, CH<sub>3</sub>), 1.67 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>).

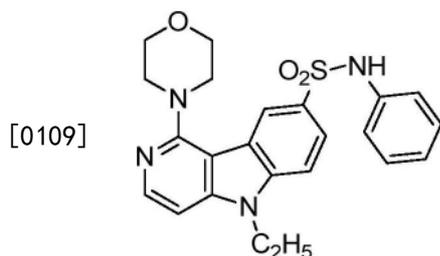
[0104] 实施例14:合成化合物:5-乙基-1-吗啉-N-苯基- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰胺(IIa)

[0105] (2.1)合成化合物:1-氯-5-乙基- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰氯(5)



[0107] 将化合物4(30g)溶于乙腈(300mL),降温至0℃以下,滴加HSO<sub>3</sub>Cl(91.2g),室温反应2d.反应结束,将反应液倒入3倍量冰水中,析出黄色固体,抽滤,固体用丙酮润洗,干燥得类白色固体1-氯-5-乙基- $\gamma$ -咪啉-8-磺酸.将所得的化合物(35g),PCl<sub>5</sub>(93.86g)和POCl<sub>3</sub>(4.34g)混合均匀,90℃反应4h.反应完将反应物倒入冰水中,缓慢加入饱和碳酸钠溶液中和,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取,饱和食盐水洗2次,无水硫酸钠干燥,回收得白色固体5,收率70%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz, CH<sub>2</sub>), 1.43 (t, J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>).

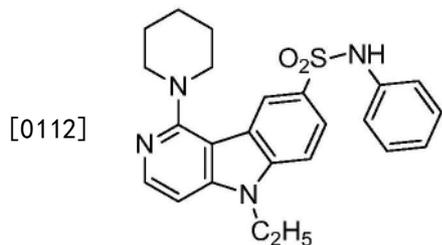
[0108] (2.2)合成化合物5-乙基-1-吗啉-N-苯基- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰胺(IIa)



[0110] 将1-氯-5-乙基- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰氯(0.2mmol)溶于DMF(1mL)中,室温搅拌下加入苯胺(0.2mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.4mmol),继续室温搅拌1h.反应结束后,往反应瓶内加水淬灭,使反应终止.反应液抽滤,粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗,抽滤,干燥,得到的白色固体与吗啉(4mL)同置于闷罐中,马夫炉180℃恒温反应8h,反应结束后回收反应液,得浅黄色固体.将粗品用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>润洗,抽滤,干燥,得白色固体,即目标产物IIa,收率76%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-

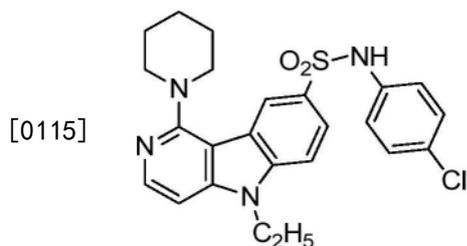
$d_g$ ) : 10.22 (br s, 1H), 8.25 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.96 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 4H), 3.25 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 4H), 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

[0111] 实施例15:合成化合物5-乙基-N-苯基-1-哌啶- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰胺 (IIb)



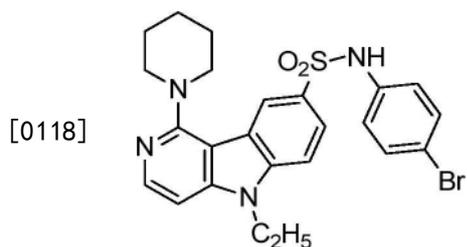
[0113] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物 IIb,收率99%。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 10.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.97 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.48 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.23 (br s, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

[0114] 实施例16:合成化合物N-(4-氯苯基)-5-乙基-1-哌啶- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰胺 (IIc)



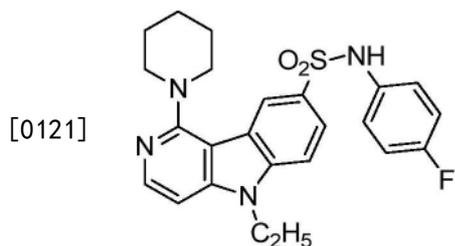
[0116] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用对氯苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IIc,收率87%。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 9.25 (brs, 1H), 8.27 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H), 7.15 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H), 4.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.23 (br s, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

[0117] 实施例17:合成化合物N-(4-溴苯基)-5-乙基-1-哌啶- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰胺 (IId)



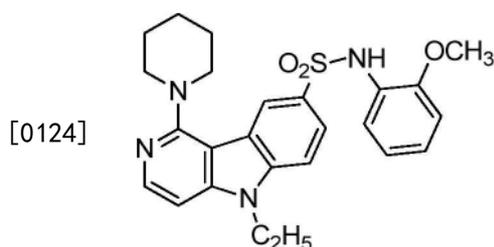
[0119] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用对溴苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IId,收率84%。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 8.75 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (m, 2H), 7.39 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 4.49 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.24 (br s, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

[0120] 实施例18:合成化合物5-乙基-N-(4-氟苯基)-1-哌啶- $\gamma$ -咪啉-8-磺酰胺 (IIe)



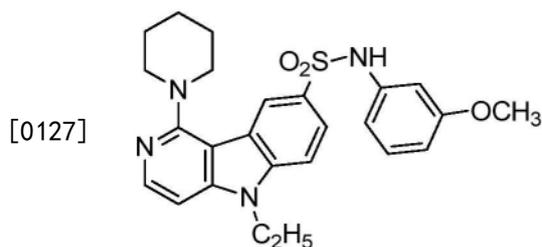
[0122] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用对氟苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IIe,收率25%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.48 (brs, 1H), 8.35 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.90 (dd, J=1.2, 8.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.52 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.32 (br s, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>) .

[0123] 实施例19:合成化合物5-乙基-N-(2-甲氧基苯基)-1-哌啶-γ-咪啉-8-磺酰胺 (IIf)



[0125] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用2-甲氧基苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IIf,收率43%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.21 (brs, 1H), 8.19 (d, J= 6.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.84 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.0Hz, CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 3H), 3.17 (br s, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>) .

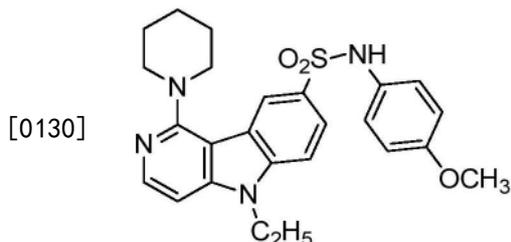
[0126] 实施例20:合成化合物5-乙基-N-(3-甲氧基苯基)-1-哌啶-γ-咪啉-8-磺酰胺 (IIg)



[0128] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用3-甲氧基苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IIg,收率80%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.26 (brs, 1H), 8.33 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.91 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.25 (br s, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>) .

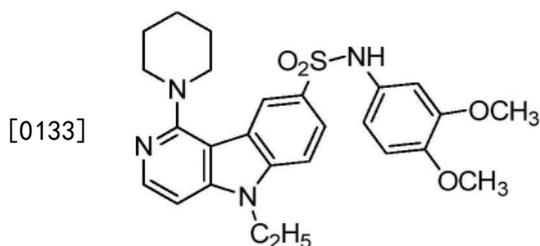
[0129] 实施例21:合成化合物5-乙基-N-(4-甲氧基苯基)-1-哌啶-γ-咪啉-8-磺酰胺

(IIh)



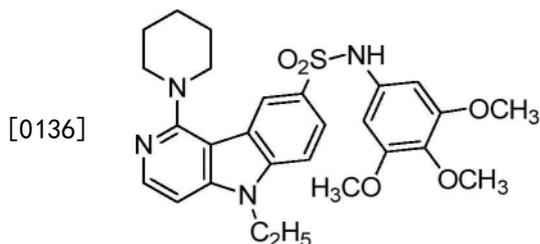
[0131] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用4-甲氧基苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IIh,收率74%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.23 (brs, 1H), 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.33 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.48 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.61 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.21 (br s, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.32 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>) .

[0132] 实施例22:合成化合物N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-乙基-1-哌啶-γ-吡啶-8-磺酰胺(IIi)



[0134] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用3,4-甲氧基苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IIi,收率31%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.81 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.33 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.49 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (br s, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.32 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>) .

[0135] 实施例23:合成化合物5-乙基-1-哌啶-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)γ-吡啶-8-磺酰胺(IIj)



[0137] 操作方法同实施例14,只是在步骤(2.1)中用3,4,5-甲氧基苯胺代替苯胺,用哌啶代替吗啉,得白色固体,即目标产物IIj,收率67%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.60 (brs, 1H), 8.29 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.23 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 9.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.49 (q, J=7.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.01 (t, J=5.4Hz, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.32 (t, J=7.2Hz, CH<sub>3</sub>) .

[0138] 实施例24: γ-吡啶类衍生物对不同肿瘤细胞的体外抑制作用

[0139] 以人乳腺癌细胞MCF7、人胰腺癌细胞PANC-1、人乳腺癌细胞MDA-MB-231、人皮肤鳞癌细胞A431、人非小细胞肺癌NCI-H1975、人肺癌细胞A549、人神经胶质瘤U87MG为对象,采用MTT法测试了目标化合物对肿瘤细胞株的抑制作用。将处于对数生长期的肿瘤细胞,以 $2 \times 10^4$ 个/ml接种于96孔培养板中,每孔加细胞悬液200 $\mu$ l,在培养24h后,分别加入5种浓度的待测化合物(0.08-50 $\mu$ g/ml) 2 $\mu$ l,每个浓度设3个复孔。细胞在37 $^{\circ}$ C, 5%CO<sub>2</sub>培养箱中孵育72小时后,加入浓度为5mg/ml的MTT溶液10 $\mu$ l,继续培养4 小时。吸去上清液,加入100 $\mu$ l DMSO摇匀,用酶标仪于570nm波长下测定各孔的OD 值,细胞抑制率的计算公式为:细胞抑制率%=(对照组OD值-用药组OD值)/对照细胞 OD值 $\times$ 100%,再用Bliss法求出IC<sub>50</sub>。具体结果(为三次测试的平均值)参见表1。由表 1可知,本发明实施例制得的目标产物对多种肿瘤细胞株,包括人乳腺癌细胞MCF7、人胰腺癌细胞PANC-1、人乳腺癌细胞MDA-MB-231、人皮肤鳞癌细胞A431、人非小细胞肺癌 NCI-H1975、人肺癌细胞A549、人神经胶质瘤U87MG有明显的抑制作用,部分化合物对各种肿瘤细胞株的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)均达到 $\mu$ M级。

[0140] 表1:本发明实施例所合成的部分1,5,8-三取代 $\gamma$ -咪唑类衍生物作用72小时对不同肿瘤细胞的体外抑制作用

Compd.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)						
	MCF-7	PANC-1	MDA-MB-231	A431	NCI-H1975	A549	U87MG
Ia	7.71	27.32	- <sup>a</sup>	-	-	-	-
Ic	17.00	9.57	-	-	-	-	-
Id	31.72	16.85	-	-	-	-	-
Ie	4.74	-	-	-	-	-	-
If	17.18	-	-	-	-	-	-
Ih	22.93	-	-	-	-	-	-
Ii	20.58	-	-	-	-	-	-
Ij	1.75	8.49	4.36	-	-	39.85	4.31
IIb	19.18	39.67	-	-	-	-	-
IIc	12.82	-	-	-	-	-	-
IId	24.36	-	-	-	-	-	-
IIg	0.4	9.22	4.48	4.43	6.07	8.88	4.35

[0143] <sup>a</sup>“-”表示未测定IC<sub>50</sub>值。

[0144] 综上所述,本发明公开的1,5,8-三取代 $\gamma$ -咪唑类衍生物的合成方法新颖,原料易得,操作简便,为 $\gamma$ -咪唑类化合物的衍生化改造提供了物质基础。本发明的又一个特点是以具有抗肿瘤活性的 $\gamma$ -咪唑为先导化合物,在其1位引入杂环,得到一类结构全新的化合物。初步的药理活性试验表明多数化合物对肿瘤细胞有体外抑制作用,有望用于制备相关的癌症治疗药物,同时也为同类化合物的合成和开发提供新思路。