



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110240592 A

(43)申请公布日 2019.09.17

(21)申请号 201810189432.X

C07D 409/14(2006.01)

(22)申请日 2018.03.08

C07D 417/14(2006.01)

(71)申请人 青岛海洋生物医药研究院股份有限公司

C07D 405/14(2006.01)

地址 266061 山东省青岛市崂山区香港东路23号

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(72)发明人 李文保 付章玉 侯英伟 纪存朋  
王世潇 马明旭 管华诗

(74)专利代理机构 青岛合创知识产权代理事务所(普通合伙) 37264

代理人 王晓晓

(51)Int.Cl.

C07D 403/14(2006.01)

C07D 403/06(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书18页

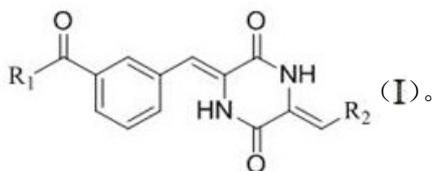
(54)发明名称

(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用

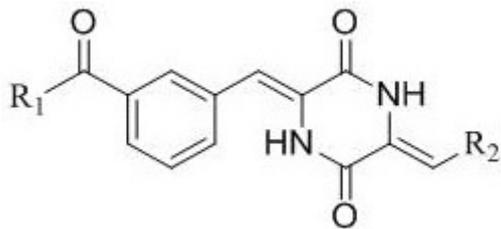
(57)摘要

本发明公开了(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用,在通式(I)中R<sub>1</sub>选自取代的或非取代的饱和含氮多元杂环、取代的或非取代的不饱和含硫多元杂环、取代的或非取代的不饱和含氧多元杂环,且多元杂环为4-6元杂环。R<sub>2</sub>为5-叔丁基-1H-咪唑或吡啶。本发明还公开了这类化合物在制备治疗肿瘤疾病的药物组合物方面的用途,尤其是在制备治疗胰腺癌和/或肺癌方面药物组合物中

的用途。

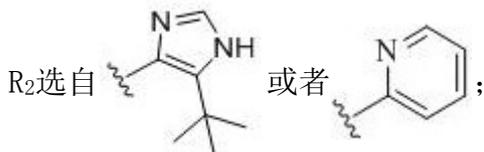


1. (Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物,其特征在于其为通式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐:



(I)

其中R<sub>1</sub>选自取代的或者非取代的饱和含氮4-6元杂环、取代的或者非取代的不饱和含硫4-6元杂环、取代的或者非取代的不饱和含氧4-6元杂环;



当R<sub>1</sub>为取代的饱和含氮4-6元杂环时,所述取代基选自于C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>炔基、氘原子、卤素原子、羟基、甲氧基、氨基、苯基、氨基甲基、苯基、苯甲酰基、芳基烷基、杂环芳基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>的酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>的烷氧基、羧基、羧酸酯基、酰胺基、N-单取代或N,N-双取代酰胺基、磺酸基、磺酸酯基、磺酰胺基、N-取代磺酰胺基、烷氧基、芳基烷氧基、烷硫基、氰基、氨基、取代的氨基、硝基;环烷基、环烯基、芳香基、取代的芳香基、芳香杂环基、芳氧基、芳酰基、环氧基、环酰基、芳香硫基或芳磺酰基中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物,其特征在于,所述R<sub>1</sub>为取代的或者非取代的饱和含氮4-6元杂环时,其中饱和含氮4-6元杂环中与通式(I)中的羰基连接的为氮原子。

3. 根据权利要求1所述的(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物,其特征在于,所述R<sub>1</sub>为取代的或非取代不饱和含硫五元杂环、取代的或非取代不饱和含氧五元杂环。

4. 根据权利要求3所述的(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物,其特征在于,所述R<sub>1</sub>选自于取代的或者非取代的噻唑、噻吩、呋喃或噁唑中的任意一种。

5. 根据权利要求4所述的(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物,其特征在于,所述R<sub>1</sub>为取代的噻唑、噻吩、呋喃或噁唑时,所述取代基选自于C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>炔基、氘原子、卤素原子、羟基、甲氧基、氨基、苯基、氨基甲基、苯基、苯甲酰基、芳基烷基、杂环芳基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>的酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>的烷氧基、羧基、羧酸酯基、酰胺基、N-单取代或N,N-双取代酰胺基、磺酸基、磺酸酯基、磺酰胺基、N-取代磺酰胺基、烷氧基、芳基烷氧基、烷硫基、氰基、氨基、取代的氨基、硝基;环烷基、环烯基、芳香基、取代的芳香基、芳香杂环基、芳氧基、芳酰基、环氧基、环酰基、芳香硫基或芳磺酰基中的至少一种。

6. 根据权利要求1所述的(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物,其特征在于,所述化合物为:

(3Z,6Z)-3-(3-氮杂环丁烷羰基)苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

(3Z,6Z)-3-(3-吡咯烷羰基)苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,

5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(哌啶-1-基羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(吗啉-4-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-氮杂环丁烷羰基)苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(哌啶-1-基羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-3-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(噻唑-5-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-3-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-3-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-2-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

(3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-3-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮；

或(3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-2-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮。

7. 一种药物组合物,其特征在于,包含有效剂量的权利要求1-6任一所述的化合物以及药学上可接受的载体。

8. 权利要求4所述的(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物的制备方法,其特征在于所述制备方法包括以下步骤:含有R<sub>1</sub>的化合物经过锂卤交换、二氧化锰氧化得到酮类化合物,然后经过酸水解得到醛,醛再与带有R<sub>2</sub>的2,5-二酮哌嗪衍生物进行Aldol缩合得到所述(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物。

9. 权利要求1-6任一所述的化合物及其药学上可接受的盐在用于制备抗肿瘤药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途,其特征在于所述肿瘤为胰腺癌和/或肺癌。

## (Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用。

### 背景技术

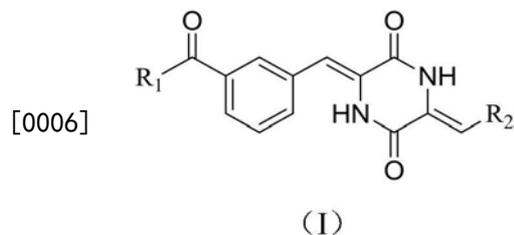
[0002] Plinabulin属于2,5-二酮哌嗪化合物衍生物,由美国Nereus制药公司研制,它是海洋真菌Aspergillus sp.产生的代谢产物phenylahistin经结构修饰得到的衍生物,是一种微管蛋白结合剂。Plinabulin可结合到微管蛋白的秋水仙素结合位点附近,作用于细胞,使细胞停在有丝分裂早期,而诱导细胞死亡。同时,它也抑制微管形成,及内皮细胞的迁移,使肿瘤脉管系统功能失常。目前该候选药物由BeyondSpring制药公司开发,目前已在美国完成临床II期,正在中国及美国开展临床III期实验。

### 发明内容

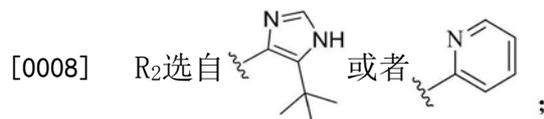
[0003] 本发明的目的是提供了(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物及其在制备抗肿瘤药物中的应用,本发明在对Plinabulin及其衍生物的构效关系进行充分研究后,设计并合成了本发明所述的一系列化合物。

[0004] 为实现上述发明目的,本发明采用以下技术方案予以实现:

[0005] 本发明提供了(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物,其为通式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐:



[0007] 其中R<sub>1</sub>选自取代的或者非取代的饱和含氮4-6元杂环、取代的或者非取代的不饱和含氮4-6元杂环、取代的或者非取代的不饱和含氧4-6元杂环;



[0009] 当R<sub>1</sub>为取代的饱和含氮4-6元杂环时,所述取代基选自于C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>炔基、氘原子、卤素原子、羟基、甲氧基、氨基、苯基、氨基甲基、苯基、苯甲酰基、芳基烷基、杂环芳基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>的酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>的烷氧基、羧基、羧酸酯基、酰胺基、N-单取代或N,N-双取代酰胺基、磺酸基、磺酸酯基、磺酰胺基、N-取代磺酰胺基、烷氧基、芳基烷氧基、烷硫基、氰基、氨基、取代的氨基、硝基;环烷基、环烯基、芳香基、取代的芳香基、芳香杂环基、芳氧基、芳酰基、环氧基、环酰基、芳香硫基或芳磺酰基中的至少一种。

[0010] 进一步的,所述R<sub>1</sub>为取代的或者非取代的饱和含氮4-6元杂环时,其中饱和含氮4-6元杂环中与通式(I)中的羰基连接的为氮原子。

[0011] 进一步的,所述R<sub>1</sub>为取代的或非取代不饱和含硫五元杂环、取代的或非取代不饱和含氧五元杂环。

[0012] 进一步的,所述R<sub>1</sub>选自于取代的或者非取代的噻唑、噻吩、呋喃或噁唑中的任意一种。

[0013] 进一步的,所述R<sub>1</sub>为取代的噻唑、噻吩、呋喃或噁唑时,所述取代基选自于C1-C24烷基、C2-C24烯基、C2-C24炔基、氡原子、卤素原子、羟基、甲氧基、氨基、苯基、氨基甲基、苯基、苯甲酰基、芳基烷基、杂环芳基烷基、C1-C24的酰基、C1-C24的烷氧基、羧基、羧酸酯基、酰胺基、N-单取代或N,N-双取代酰胺基、磺酸基、磺酸酯基、磺酰胺基、N-取代磺酰胺基、烷氧基、芳基烷氧基、烷硫基、氰基、氨基、取代的氨基、硝基;环烷基、环烯基、芳香基、取代的芳香基、芳香杂环基、芳氧基、芳酰基、环氧基、环酰基、芳香硫基或芳磺酰基中的至少一种。

[0014] 进一步的,所述化合物为:

[0015] (3Z,6Z)-3-(3-氮杂环丁烷羰基)苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0016] (3Z,6Z)-3-(3-吡咯烷羰基)苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0017] (3Z,6Z)-3-(3-(哌啶-1-基羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0018] (3Z,6Z)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0019] (3Z,6Z)-3-(3-(吗啉-4-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0020] (3Z,6Z)-3-(3-氮杂环丁烷羰基)苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0021] (3Z,6Z)-3-(3-(哌啶-1-基羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0022] (3Z,6Z)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0023] (3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-3-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0024] (3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0025] (3Z,6Z)-3-(3-(噻唑-5-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0026] (3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-3-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0027] (3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0028] (3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-3-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0029] (3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-2-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0030] (3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-3-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮;

[0031] 或(3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-2-羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮。

[0032] 本发明还提供了一种药物组合物,包含有效剂量的权利要求1-6任一所述的化合物以及药学上可接受的载体。

[0033] 本发明还提供了所述的(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:含有R<sub>1</sub>的化合物经过锂卤交换、二氧化锰氧化得到酮类化合物,然后经过酸水解得到醛,醛再与带有R<sub>2</sub>的2,5-二酮哌嗪衍生物进行Aldol缩合得到所述(Z)-3-(3-甲酰基苯亚甲基)哌嗪二酮类化合物。

[0034] 本发明还提供了所述的化合物及其药学上可接受的盐在用于制备抗肿瘤药物中的用途。

[0035] 进一步的,所述肿瘤为胰腺癌和/或肺癌。

[0036] 与现有技术相比,本发明的优点和技术效果是:本发明所涉及的化合物是本发明的发明人通过结构及合成路线设计、化学合成得到的全新化合物,未有文献报道,通过对该系列化合物的抗肿瘤活性进行筛选,得到具有一定抗肿瘤活性的化合物,为进一步开发奠定基础。

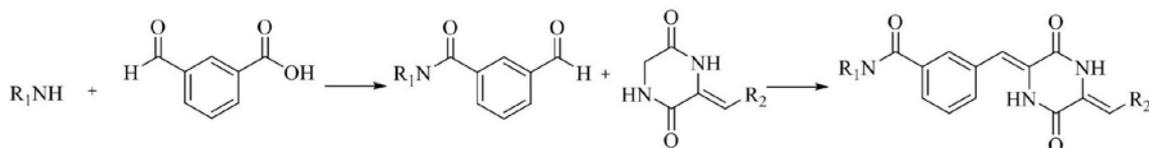
### 具体实施方式

[0037] 下面结合具体实施例对本发明的技术方案做进一步详细的说明。

[0038] 本发明利用以下反应通式来合成本发明所述的化合物。

[0039] 反应通式一:

[0040]



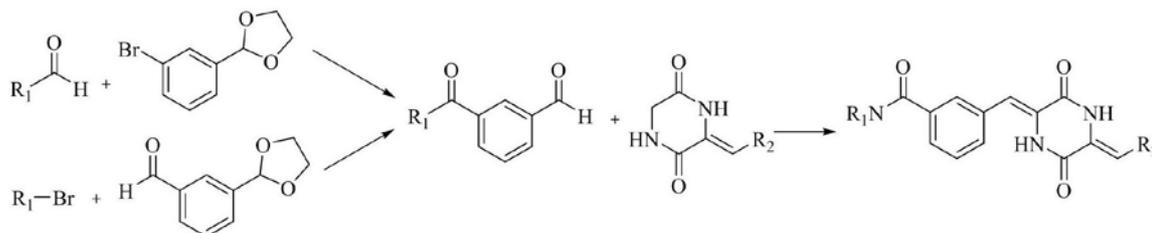
[0041] R<sub>1</sub>NH为4-6元取代或非取代的饱和含氮杂环;

[0042] R<sub>2</sub>选自 或者 。

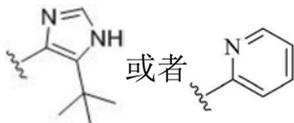
[0043] 反应步骤:将上述4-6元取代或非取代的饱和含氮杂环与3-羧基苯甲醛缩合反应形成酰胺,然后与带有R<sub>2</sub>的2,5-二酮哌嗪衍生物进行Aldol缩合得到目标产物。

[0044] 反应通式二:

[0045]



[0046]  $R_1$ 选自于取代的或者非取代的噻唑、噻吩、呋喃或噁唑中的任意一种。 $R_2$ 选自



[0047] 反应步骤:首先含有 $R_1$ 的化合物经过锂卤交换、二氧化锰氧化得到酮类化合物,然后经过酸水解得到醛,醛再与带有 $R_2$ 的2,5-二酮哌嗪衍生物进行Aldol缩合得到目标产物。

[0048] 实施例1

[0049] (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮的制备

[0050] 将5g (32.85mmol) 5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-甲醛加入到35mL DMF,再加入13.02g (65.7mmol) N,N-二乙酰基哌嗪-2,5-二酮氮气保护排气,加入16.05g (49.28mmol) 碳酸铯,氮气保护排气,室温下避光搅拌反应20h。将反应液倾入500mL冰水中,抽滤,滤饼依次用水(100mL\*2)、石油醚:乙酸乙酯=8:1 (400mL)洗,滤饼用乙醇和二氯甲烷超声分散,滤去不溶物,减压浓缩,无水乙醇带水。再用乙酸乙酯(200mL)打浆,得棕黄色固体(Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮4.05g,收率42%。

[0051]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.37 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0052] 实施例2

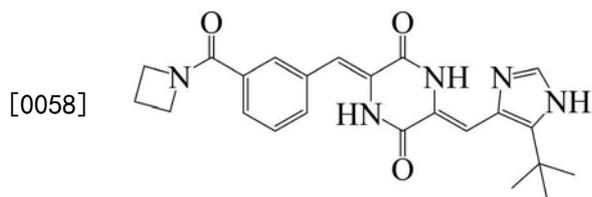
[0053] (Z)-1-乙酰基-3-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮的制备

[0054] 将1g (9.3mmol) 吡啶-2-甲醛加入到45mL DMF,再加入3.7g (18.7mmol) N,N-二乙酰基哌嗪-2,5-二酮氮气保护排气,加入4.6g (14mmol) 碳酸铯,氮气保护排气,室温下避光搅拌反应20h。将反应液倾入500mL冰水中,抽滤,滤饼依次用水(100mL\*2)、石油醚:乙酸乙酯=8:1 (400mL)洗,滤饼用乙醇和二氯甲烷超声分散,滤去不溶物,减压浓缩,无水乙醇带水。再用二氯甲烷(200mL)打浆,得黄白色固体(Z)-1-乙酰基-3-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮560mg,收率24%。

[0055]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.45 (s, 1H), 8.72 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (td,  $J=7.7, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=7.0, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

[0056] 实施例3

[0057] (3Z, 6Z)-3-(3-氮杂环丁烷羰基)苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-1-1)的制备



[0059] a) 3-氮杂环丁烷羰基苯甲醛

[0060] 将150mg (1mmol) 3-羧基苯甲醛加入到5mL DMF中,加入383.4mg (2mmol) 1-(3-二氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,加入202.7mg (1.5mmol) 1-羟基苯并三唑,搅拌30分钟后,再加入68.5mg (1.2mmol) 氮杂环丁烷,室温反应4h。加入水 (25mL) 和乙酸乙酯 (25mL) 萃取,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水 (50mL\*2) 洗两次,有机相用无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶 (300~400目) 柱 (EA:PE为洗脱剂),浓缩的白色固体130mg为所述3-氮杂环丁烷羰基苯甲醛,收率69%。

[0061]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.05 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.92 (d,  $J=7.7$ , 1H), 7.60 (d,  $J=7.7$ , 1H), 4.35 (t,  $J=7.5$ , 2H), 4.26 (t,  $J=7.7$ , 2H), 2.42-2.34 (m, 2H)。

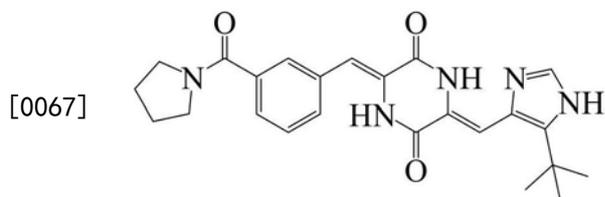
[0062] b) (3Z,6Z)-3-(3-氮杂环丁烷羰基)苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

[0063] 将153mg (0.53mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入130mg (0.69mmol) 3-氮杂环丁烷羰基苯甲醛氮气保护排气,加入碳酸铯258mg (0.79mmol) 氮气保护排气,程序升温到50°C避光搅拌反应24h。将反应液倾入冰水 (80mL) 中,抽滤,滤饼依次用15mL\*2水、石油醚:乙酸乙酯=8:1洗,滤饼用乙醇和二氯甲烷超声分散,滤去不溶物,减压浓缩,无水乙醇带水。用乙酸乙酯分散,静置于4°C过夜,抽滤,滤饼用冰乙酸乙酯 (5mL) 洗涤,得产物190mg,收率86%。

[0064]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.33 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.33 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 4.06 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0065] 实施例4

[0066] (3Z,6Z)-3-(3-吡咯烷羰基)苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮 (编号:MBRI-1-2) 的制备



[0068] a) 3-吡咯烷羰基苯甲醛

[0069] 将150mg (1mmol) 3-羧基苯甲醛加入到5mL DMF中,加入383.4mg (2mmol) 1-(3-二氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,加入202.7mg (1.5mmol) 1-羟基苯并三唑,搅拌30分钟后,再加入85.34mg (1.2mmol) 四氢吡咯,室温反应4h。加入水 (25mL) 和乙酸乙酯 (25mL) 萃取,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水 (50mL\*2) 洗两次,有机相用无水硫酸钠

干燥。抽滤，减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(EA:PE=1:4、1:2)。浓缩得170mg 3-(吡咯-1-羰基)苯甲醛，收率83%。

[0070]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.04 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.44 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H)。

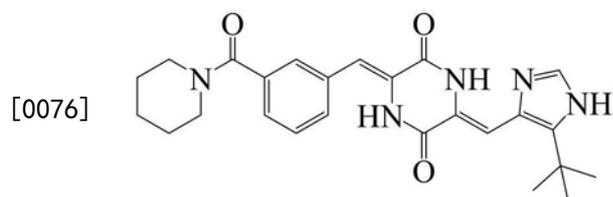
[0071] b) (3Z, 6Z)-3-(3-(吡咯烷羰基)苯亚甲基)-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

[0072] 将162mg (0.56mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF, 再加入170mg (0.84mmol) 3-(吡咯-1-羰基)苯甲醛氮气保护排气, 加入碳酸铯272mg (0.84mmol) 氮气保护排气, 程序升温到50°C 避光搅拌反应24h。将反应液倾入冰水(80mL)中, 抽滤, 滤饼依次用15mL\*2水、石油醚:乙酸乙酯=8:1洗, 滤饼用乙醇和二氯甲烷超声分散, 滤去不溶物, 减压浓缩, 无水乙醇带水。用乙酸乙酯分散, 静置于4°C 过夜, 抽滤, 滤饼用冰乙酸乙酯(5mL)洗涤, 得产物160mg, 收率66%。

[0073]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.32 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.48 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 3.43 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0074] 实施例5

[0075] (3Z, 6Z)-3-(3-(哌啶-1-基羰基)苯亚甲基)-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-1-3)的制备



[0077] a) 3-(哌啶-1-基羰基)苯甲醛

[0078] 将400mg (2.66mmol) 3-羰基苯甲醛加入到10mL DMF中, 加入250mg (2.93mmol) 哌啶, 搅拌15分钟后, 再加入764mg (3.98mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, 加入540mg (4mmol) 1-羟基苯并三唑, 室温反应8h。加入水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)萃取, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用氢氧化钠(1mol/L)、盐酸(1mol/L)洗, 再用饱和食盐水(50mL\*2)洗两次, 有机相用无水硫酸钠干燥。抽滤, 减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(EA:PE=1:10)。浓缩得540mg油状物, 收率93%。

[0079]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.04 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.58 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.73 (br s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 1.70-1.63 (m, 6H)。

[0080] b) (3Z, 6Z)-3-(3-(哌啶-1-基羰基)苯亚甲基)-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

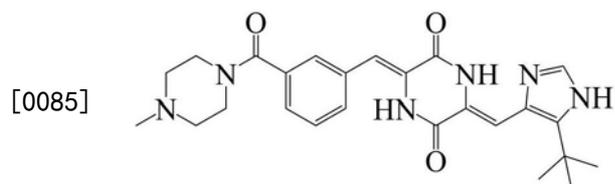
[0081] 将267mg (0.92mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到15mL DMF, 再加入300mg (1.38mmol) 3-(哌啶-1-羰基)苯甲醛氮气保护排气, 加入碳酸铯450mg (1.38mmol) 氮气保护排气, 程序升温到50°C 避光搅拌反应24h。将反应液倾入冰水(80mL)中, 抽滤, 滤饼依次用15mL\*2水、石油醚:乙酸乙酯=8:1洗, 滤饼用乙

醇和二氯甲烷超声分散,滤去不溶物,减压浓缩,无水乙醇带水。用乙酸乙酯分散,静置于4℃过夜,抽滤,滤饼用冰乙酸乙酯(5mL)洗涤,得产物306mg,收率74%。

[0082]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.33 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.59 (br s, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.74-1.43 (m, 6H), 1.39 (s, 9H)。

[0083] 实施例6

[0084] (3Z, 6Z)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-1-4)的制备



[0086] a) 3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯甲醛

[0087] 将2g (13.32mmol) 3-羧基苯甲醛加入到50mL DCM中,加入3.8g (20mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,加入3.1g (23mmol) 1-羟基苯并三唑,再加入2g (20mmol) 1-甲基哌嗪,加入8.08g (79mmol) N-甲基吗啡啉,室温反应18h。加入水(100mL)和二氯甲烷(100mL)萃取,二氯甲烷萃取三次,合并有机相并用氢氧化钠(1mol/L)、盐酸(1mol/L)洗,再用饱和食盐水(50mL\*2)洗两次,有机相用无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(MeOH:DCM=1:40)。浓缩得2.25g油状物,收率73%。

[0088]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.05 (s, 1H), 7.98 (dt, J=7.4, 1.4Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (dt, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (br s, 2H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。

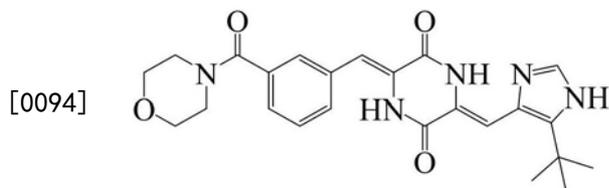
[0089] b) (3Z, 6Z)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

[0090] 将216.2mg (0.74mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入225mg (0.97mmol) 3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲醛,氮气保护排气,加入碳酸铯364mg (1.12mmol) 氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,再用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(MeOH:DCM=1:60)。浓缩得235mg黄色固体,收率68%。

[0091]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.33 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.42-2.25 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

[0092] 实施例7

[0093] (3Z, 6Z)-3-(3-(吗啉-4-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-1-5)的制备



[0095] a) 3-(吗啉-4-羰基) 苯甲醛

[0096] 将150mg (1mmol) 3-羧基苯甲醛加入到5mL DMF中,加入383.4mg (2mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,加入202.7mg (1.5mmol) 1-羟基苯并三唑,搅拌30分钟后,再加入96mg (1.1mmol) 3-(吗啉-4-羰基) 苯甲醛,室温反应4h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水(50mL\*2)洗两次,有机相用无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(EA:PE=1:2,2:1)浓缩得130mg为3-(吗啉-4-羰基) 苯甲醛,收率59%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.05 (s, 1H), 7.95 (dt, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (dt, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.89-3.39 (m, 8H)。

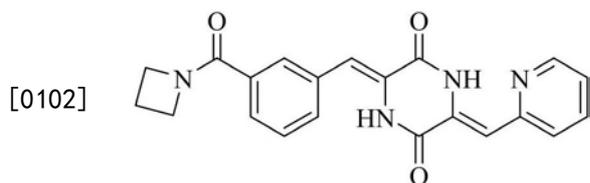
[0097] b) (3Z, 6Z)-3-(3-(吗啉-4-羰基) 苯亚甲基)-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基) 亚甲基) 哌嗪-2,5-二酮

[0098] 将114mg (0.39mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基) 亚甲基) 哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入130mg (0.59mmol) 3-(吗啉-4-羰基) 苯甲醛,氮气保护排气,加入碳酸铯193mg (0.59mmol) 氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。将反应液倾入冰水(50mL)中,抽滤,滤饼依次用15mL\*2水、石油醚:乙酸乙酯=8:1洗,滤饼用乙醇和二氯甲烷超声分散,滤去不溶物,减压浓缩,无水乙醇带水。用乙酸乙酯分散,静置于4℃过夜,抽滤,滤饼用冰乙酸乙酯(5mL)洗涤,得产物136mg黄色固体,收率76%。

[0099] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.32 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.70-3.40 (m, 8H), 1.39 (s, 9H)。

[0100] 实施例8

[0101] (3Z, 6Z)-3-(3-氮杂环丁烷羰基) 苯亚甲基-6-((2-吡啶基) 亚甲基) 哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-1-6)的制备



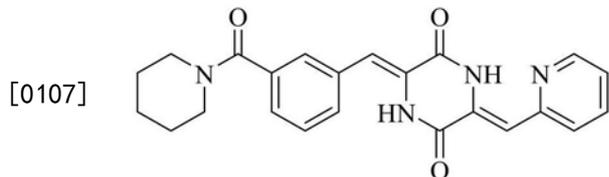
[0103] 将150mg (0.61mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((2-吡啶) 亚甲基) 哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入150mg (0.79mmol) 3-氮杂环丁烷羰基苯甲醛氮气保护排气,加入碳酸铯297mg (0.91mmol) 氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。将反应液倾入冰水(50mL)中,抽滤,滤饼依次用15mL\*2水、石油醚:乙酸乙酯=8:1洗,滤饼用乙醇和二氯甲烷超声分散,滤去不溶物,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(MeOH:DCM=1:60)。浓缩得120mg黄色固体,收率52%。

[0104] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.60 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.92 (td, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.7Hz, 1H),

7.56 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.33 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.07 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H)。

[0105] 实施例9

[0106] (3Z,6Z)-3-(3-(哌啶-1-基羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-1-7)的制备

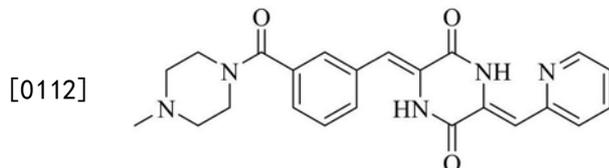


[0108] 将130mg (0.53mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((2-吡啶)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入150mg (0.69mmol) 3-(哌啶-1-羰基)苯甲醛氮气保护排气,加入碳酸铯260mg (0.8mmol) 氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。将反应液倾入冰水(50mL)中,抽滤,滤饼依次用15mL\*2水、石油醚:乙酸乙酯=8:1洗,滤饼用乙醇和二氯甲烷超声分散,滤去不溶物,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(MeOH:DCM=1:100)。浓缩得80mg黄色固体,收率37%。

[0109] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.60 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.59 (br s, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)。

[0110] 实施例10

[0111] (3Z,6Z)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基))苯亚甲基-6-((2-吡啶基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-1-8)的制备

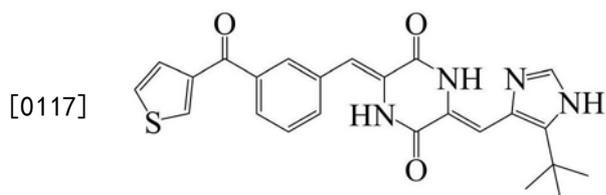


[0113] 将243mg (0.99mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((2-吡啶)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入300mg (1.29mmol) 3-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯甲醛氮气保护排气,加入碳酸铯485mg (1.49mmol) 氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,再用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(MeOH:DCM=1:100、1:25)。浓缩得176mg黄色固体,收率42%。

[0114] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ12.88 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.65Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[0115] 实施例11

[0116] (3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-3-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-2-1)的制备



[0118] a) 3-(1,3-二氧戊环-2-基) 苯甲醛

[0119] 在-78℃冷阱中,将0.92mL正丁基锂(2.5M)加入到2mL THF中,逐滴加入500mg (2.18mmol) 2-(3-溴苯基)-1,3-二氧戊环的四氢呋喃溶液(3mL),反应40min后,逐滴加入0.5mL DMF(6.48mmol),反应2h。加入饱和氯化铵淬灭(pH=7),加乙酸乙酯萃取,浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=15:1)。浓缩得187mg,收率48%。

[0120]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H)。

[0121] b) (3-(1,3-二氧戊烷-2-基) 苯基) (噻吩-3-基) 甲酮

[0122] 在-78℃冷阱中,将0.5mL正丁基锂(2.5M)加入到1mL THF中,逐滴加入206.5mg (1.26mmol) 3-溴噻吩的四氢呋喃溶液(3mL),反应40min后,逐滴加入187mg (1.05mmol) 3-(1,3-二氧戊环-2-基) 苯甲醛的四氢呋喃溶液(3mL),反应2h。加入饱和氯化铵淬灭(pH=7),加乙酸乙酯萃取三次,浓缩。未经纯化,直接加入15mL二氯甲烷,加入二氧化锰700mg (8mmol),70℃回流反应8h。铺硅藻土过滤,滤饼用二氯甲烷淋洗,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=4:1)。浓缩得90mg,收率33%。

[0123]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.22 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H)。

[0124] c) 3-(噻吩-3-羰基) 苯甲醛

[0125] 将90mg (0.35mmol) (3-(1,3-二氧戊烷-2-基) 苯基) (噻吩-3-基) 甲酮加入到4mL THF中,加入稀盐酸2mL (1M),室温反应3h。反应结束加入氢氧化钠(1M)调节pH=7,加入水和乙酸乙酯萃取,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=40:1)。浓缩得65mg白色固体为所述3-(噻吩-3-羰基) 苯甲醛,收率86%。

[0126]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.12 (s, 1H), 8.34-8.27 (m, 2H), 8.18 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.57 (d, J=5.0Hz, 1H)。

[0127] d) (3Z,6Z)-3-(3-(噻吩-3-羰基)) 苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基) 亚甲基) 哌嗪-2,5-二酮

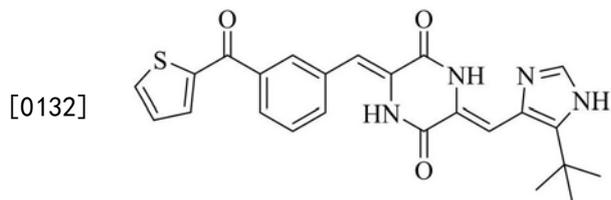
[0128] 将96mg (0.33mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基) 亚甲基) 哌嗪-2,5-二酮加入到3mL DMF,再加入65mg (0.3mmol) 3-(噻吩-3-羰基) 苯甲醛,氮气保护排气,加入碳酸铯147mg (0.45mmol) 氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,再用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=4:1)。浓缩得60mg黄色固体,收率44%。

[0129]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.33 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.36-8.35

(m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.61-7.56 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 1.38 (s, 9H)。

[0130] 实施例12

[0131] (3Z, 6Z)-3-(3-(噻吩-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-2-2)的制备



[0133] a) (3-(1,3-二氧戊烷-2-基)苯基)(噻吩-2-基)甲酮

[0134] 在-78℃冷阱中,将1.26mL正丁基锂(2.5M)加入到2mL THF中,逐滴加入600mg(2.62mmol)2-(3-溴苯基)-1,3-二氧戊环的四氢呋喃溶液(4mL),反应40min后,逐滴加入267mg(2.38mmol)2-噻吩甲醛的四氢呋喃溶液(4mL),反应2h。加入饱和氯化铵淬灭(pH=7),加乙酸乙酯萃取三次,浓缩得665mg油状物。未经纯化,直接加入15mL二氯甲烷,加入二氧化锰1.75g(20mmol),70℃回流反应8h。铺硅藻土过滤,滤饼用二氯甲烷淋洗,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=15:1)。浓缩得460mg,收率74%。

[0135] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.13(dd, J=4.9, 1.0Hz, 1H), 7.88-7.84(m, 2H), 7.75-7.72(m, 1H), 7.70(dd, J=3.8, 1.1Hz, 1H), 7.60(t, J=7.9Hz, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 5.85(s, 1H), 4.11-4.03(m, 2H), 4.03-3.94(m, 2H)。

[0136] b) 3-(噻吩-2-羰基)苯甲醛

[0137] 将449mg(1.73mmol)加入到8mL THF中,加入稀盐酸8mL(1M),室温反应3h。反应结束加入氢氧化钠(1M)调节pH=7,加入水和乙酸乙酯萃取,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=20:1)。浓缩得354mg白色固体为所述3-(噻吩-2-羰基)苯甲醛,收率95%。

[0138] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.12(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.19-8.17(m, 2H), 8.14(d, J=7.7Hz, 1H), 7.82-7.78(m, 2H), 7.32(dd, J=4.7, 4.0Hz, 1H)。

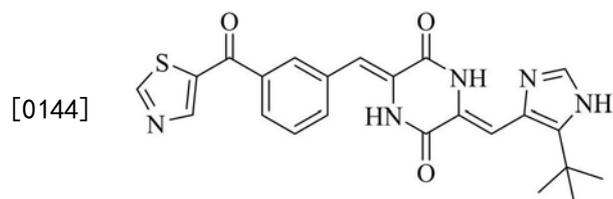
[0139] c) (3Z, 6Z)-3-(3-(噻吩-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

[0140] 将355mg(1.22mmol)(Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到10mL DMF,再加入344mg(1.59mmol)3-(噻吩-2-羰基)苯甲醛,氮气保护排气,加入碳酸铯598mg(1.84mmol)氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,再用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。用甲醇分散,静置于4℃过夜,抽滤,滤饼用冰甲醇(5mL)洗涤,得产物283mg黄色固体,收率51%。

[0141] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.33(s, 1H), 12.28(s, 1H), 10.39(s, 1H), 8.13(d, J=4.9Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.83(d, J=3.6Hz, 1H), 7.74(t, J=7.3Hz, 2H), 7.59(t, J=7.7Hz, 1H), 7.29(t, J=4.4Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.82(s, 1H), 1.38(s, 9H)。

[0142] 实施例13

[0143] (3Z,6Z)-3-(3-(噻唑-5-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBEI-2-3)的制备



[0145] a) (3-(1,3-二氧戊烷-2-基)苯基)(噻唑-5-基)甲酮

[0146] 在-78℃冷阱中,将0.63mL正丁基锂(2.5M)加入到2mLTHF中,逐滴加入300mg(1.3mmol)2-(3-溴苯基)-1,3-二氧戊环的四氢呋喃溶液(3mL),反应40min后,逐滴加入177mg(1.57mmol)5-噻唑甲醛的四氢呋喃溶液(3mL),反应2h。加入饱和氯化铵淬灭(pH=7),加乙酸乙酯萃取三次,浓缩。未经纯化,直接加入15mL二氯甲烷,加入二氧化锰1.27g(14.7mmol),70℃回流反应8h。铺硅藻土过滤,滤饼用二氯甲烷淋洗,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=15:1)。浓缩得300mg,收率87%。

[0147]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.07(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.89(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.55(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 5.88(s, 1H), 4.16-4.10(m, 2H), 4.10-4.04(m, 2H)

[0148] b) 3-(噻唑-5-羰基)苯甲醛

[0149] 将270mg(1.03mmol)加入到8mLTHF中,加入稀盐酸5mL(1M),室温反应3h。反应结束加入氢氧化钠(1M)调节pH=7,加入水和乙酸乙酯萃取,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=4:1)。浓缩得200mg白色固体为所述3-(噻唑-5-羰基)苯甲醛,收率89%。

[0150]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.14(s, 1H), 9.54(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.40(t,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.23-8.18(m, 2H), 7.82(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H)。

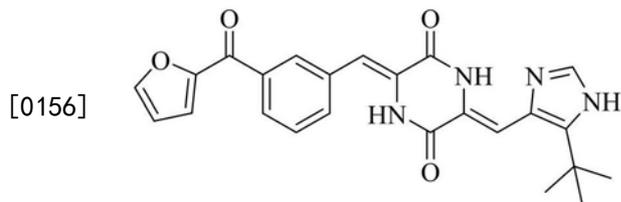
[0151] c) (3Z,6Z)-3-(3-(噻唑-5-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

[0152] 将125mg(0.43mmol)(Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到4mL DMF,再加入112mg(0.52mmol)3-(噻唑-5-羰基)苯甲醛,氮气保护排气,加入碳酸铯210mg(0.65mmol)氮气保护排气,程序升温到50℃避光搅拌反应24h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,再用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(MeOH:DCM=1:50)。浓缩得110mg黄色固体。收率为57%。

[0153]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.33(s, 1H), 12.29(s, 1H), 10.39(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.79(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.61(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.86(s, 1H), 6.84(s, 1H), 1.38(s, 9H)。

[0154] 实施例14

[0155] (3Z,6Z)-3-(3-(咪唑-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-2-4)的制备



[0157] a) (3-(1,3-二氧戊烷-2-基)苯基)(咪唑-2-基)甲酮

[0158] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 冷阱中,将1.45mL正丁基锂(2.5M)加入到2mL THF中,逐滴加入500mg (2.18mmol) 2-(3-溴苯基)-1,3-二氧戊环的四氢咪唑溶液(4mL),反应40min后,逐滴加入174mg (1.81mmol) 2-咪唑甲醛的四氢咪唑溶液(4mL),反应2h。加入饱和氯化铵淬灭( $\text{pH}=7$ ),加乙酸乙酯萃取三次,浓缩得油状物。未经纯化,直接加入15mL二氯甲烷,加入二氧化锰1.56g (18mmol), $70^{\circ}\text{C}$ 回流反应4h。铺硅藻土过滤,滤饼用二氯甲烷淋洗,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=15:1)。浓缩得100mg,收率22.6%。

[0159]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.08 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.52 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H)。

[0160] b) 3-(咪唑-2-羰基)苯甲醛

[0161] 将100mg (0.41mmol) (3-(1,3-二氧戊烷-2-基)苯基)(咪唑-2-基)甲酮加入到4mL THF中,加入稀盐酸3mL (1M),室温反应3h。反应结束加入氢氧化钠(1M)调节 $\text{pH}=7$ ,加入水和乙酸乙酯萃取,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=20:1)。浓缩得60mg白色固体为所述3-(咪唑-2-羰基)苯甲醛,收率73%。

[0162]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 1H), 6.69-6.60 (m, 1H)。

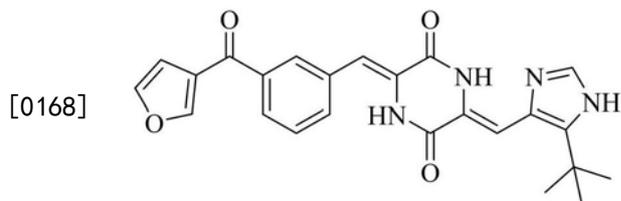
[0163] c) (3Z,6Z)-3-(3-(咪唑-2-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

[0164] 将65.2mg (0.22mmol) (Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入54mg (0.27mmol) 3-(咪唑-2-羰基)苯甲醛,氮气保护排气,加入碳酸铯110mg (0.34mmol) 氮气保护排气,程序升温到 $50^{\circ}\text{C}$ 避光搅拌反应24h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,再用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=1:1),浓缩用甲醇分散,静置于 $4^{\circ}\text{C}$ 过夜,抽滤,滤饼用冰甲醇(5mL)洗涤,得产物40mg黄色固体,收率41%。

[0165]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.33 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 1.38 (s, 9H)。

[0166] 实施例15

[0167] (3Z,6Z)-3-(3-(咪唑-3-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮(编号:MBRI-2-5)的制备



[0169] a) (3-(1,3-二氧戊烷-2-基)苯基)(呋喃-3-基)甲酮

[0170] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 冷阱中,将2.88mL正丁基锂(2.5M)加入到3mLTHF中,逐滴加入1.00mg(4.18mmol)2-(3-溴苯基)-1,3-二氧戊环的四氢呋喃溶液(4mL),反应40min后,逐滴加入350mg(3.62mmol)3-呋喃甲醛的四氢呋喃溶液(4mL),反应2h。加入饱和氯化铵淬灭( $\text{pH}=7$ ),加乙酸乙酯萃取三次,浓缩得油状物。未经纯化,直接加入15mL二氯甲烷,加入二氧化锰2.48g(33.82mmol), $70^{\circ}\text{C}$ 回流反应4h。铺硅藻土过滤,滤饼用二氯甲烷淋洗,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=15:1)。浓缩得190mg,收率21.4%。

[0171]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.97(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.85(dd,  $J=7.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 6.91(d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 5.87(s, 1H), 4.16-4.10(m, 2H), 4.09-4.03(m, 2H)。

[0172] b) 3-(呋喃-3-羰基)苯甲醛

[0173] 将170mg(0.70mmol)加入到8mLTHF中,加入稀盐酸4mL(1M),室温反应3h。反应结束加入氢氧化钠(1M)调节 $\text{pH}=7$ ,加入水和乙酸乙酯萃取,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=20:1)。浓缩得120mg白色固体为所述3-(呋喃-3-羰基)苯甲醛,收率86%。

[0174]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.11(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.14-8.09(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.69(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.55(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.92(s, 1H)。

[0175] c) (3Z,6Z)-3-(3-(呋喃-3-羰基))苯亚甲基-6-((5-叔丁基-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮

[0176] 将136mg(0.47mmol)(Z)-1-乙酰基-3-((5-(叔丁基)-1H-咪唑-4-基)亚甲基)哌嗪-2,5-二酮加入到5mL DMF,再加入113mg(0.56mmol)3-(呋喃-3-羰基)苯甲醛,氮气保护排气,加入碳酸铯229.07mg(0.71mmol)氮气保护排气,程序升温到 $50^{\circ}\text{C}$ 避光搅拌反应24h。加入水(25mL)和乙酸乙酯(25mL)萃取,再用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗两次,水相用乙酸乙酯反萃两次,合并有机相无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩。过硅胶(300~400目)柱(PE:EA=1:1),浓缩用甲醇分散,静置于 $4^{\circ}\text{C}$ 过夜,抽滤,滤饼用冰甲醇(5mL)洗涤,得产物55mg黄色固体,收率27%。

[0177]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.33(s, 1H), 12.28(s, 1H), 10.38(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.58(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.95(d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 6.87(s, 1H), 6.83(s, 1H), 1.39(s, 9H)。

[0178] 实施例16:细胞增殖抑制试验

[0179] 1) BXP-3细胞增殖抑制试验

[0180] 通过SRB分析方法测定所选化合物对胰腺癌肿瘤细胞BXP-3的生长抑制率。

[0181] 细胞培养及受试化合物准备

[0182] 人胰腺癌细胞BXP-3置于含10%热灭活FBS(胎牛血清)、2mM左旋谷氨酰胺、100U/

m1青霉素和100g/ml链霉素的DMEM培养基中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中培养。每两天换液一次,细胞80%融合后,胰酶消化,传代,保持细胞在良好的对数生长期。

[0183] 所有待测样品均溶解于DMSO中并0.22μm过滤除菌。

[0184] 检测方法:

[0185] 处于对数生长期的BXPC-3细胞分别以4,000个/孔(180μl/孔)接种于96孔板,培养24h后,加入不同浓度的待测样品(终浓度为50nM、25nM、12.5nM、6.25nM、3.12nM和1.56nM),每个浓度设4个复孔。溶剂对照组DMSO的用量以受试组所用的最大剂量0.1%为准。药物作用72h后,每孔加入50%(m/v)冰冷的三氯乙酸(TCA)固定细胞,SRB染色后,加入150μl/孔的Tris溶液,于酶标仪上测定540nm处的OD值,计算所测试化合物对BXPC-3细胞株的IC<sub>50</sub>值。

[0186] 具体数据见表1。

[0187] 2) NCI-H460细胞增殖抑制实验

[0188] 细胞培养及受试化合物准备

[0189] 人大细胞肺癌细胞NCI-H460置于含10%热灭活FBS(胎牛血清)、2mM左旋谷氨酰胺、100U/ml青霉素和100g/ml链霉素的RPMI-1640培养基中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中培养。每两天换液一次,细胞80%融合后,胰酶消化,传代,保持细胞在良好的对数生长期。

[0190] 所有待测样品均溶解于DMSO中。

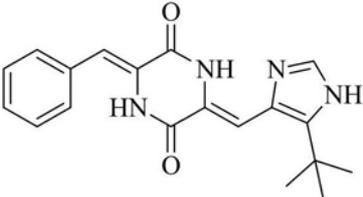
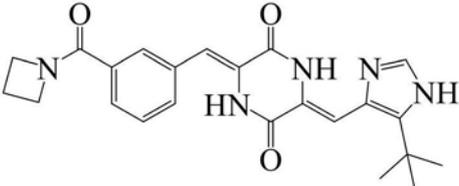
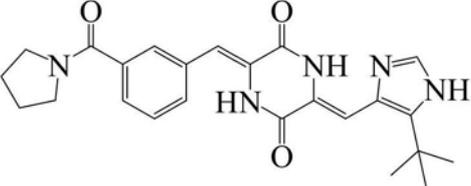
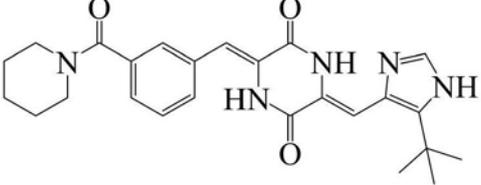
[0191] 检测方法:

[0192] 处于对数生长期的NCI-H460细胞以5000个/孔(180μl/孔)接种于96孔板,培养24h后,加入待测样品(终浓度如表所示),每个样品设3个复孔。溶剂对照组DMSO的用量以受试组所用的最大剂量的计算比例为准。药物作用72h后,每孔加入50%(m/v)冰冷的三氯乙酸(TCA)固定细胞,SRB染色后,加入150μl/孔的Tris溶液,于酶标仪上测定540nm处的OD值,计算所测试化合物对NCI-H460细胞株的IC<sub>50</sub>值。

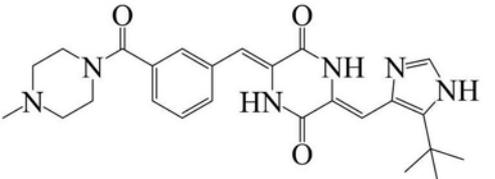
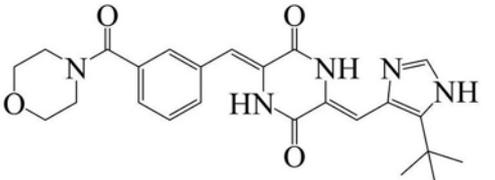
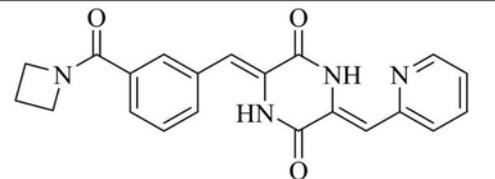
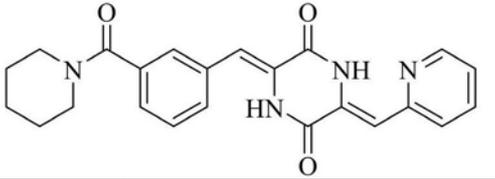
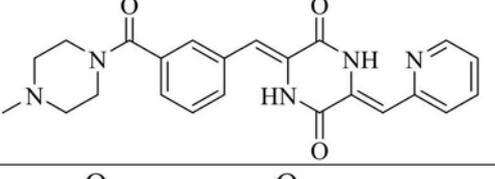
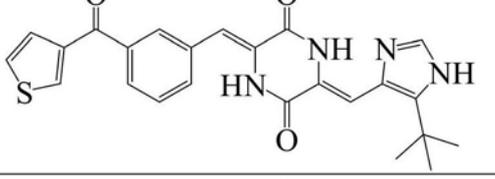
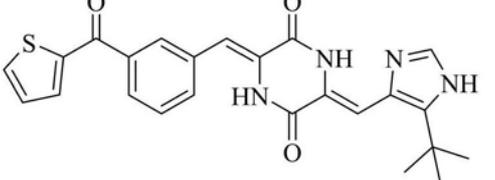
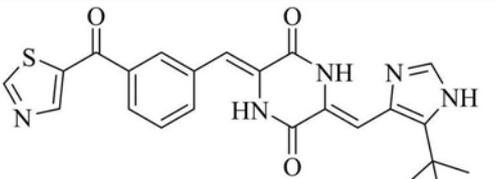
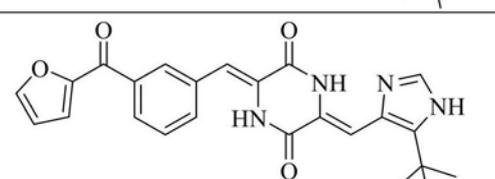
[0193] 具体数据见表1。

[0194] 表1化合物对细胞株的IC<sub>50</sub>值(nM)

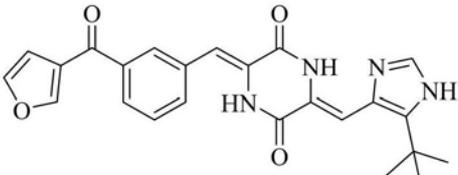
[0195]

化合物	结构	IC50 (nM) BXPC-3	IC50 (nM) NCI-H460
Plinabulin		4.28	20.2
MBRI-1-1		>500	>500
MBRI -1-2		324	>500
MBRI -1-3		100.1	>500

[0196]

MBRI -1-4		>500	>500
MBRI -1-5		249.2	>500
MBRI-1-6		>500	>500
MBRI-1-7		>500	>500
MBRI-1-8		>500	>500
MBRI-2-1		1.88	10.79
MBRI-2-2		1.68	13.42
MBRI-2-3		16.45	234.9
MBRI-2-4		9.23	21.62

[0197]

MBRI-2-5		9.405	13.56
----------	---	-------	-------

[0198] 注:BXPC-3为人胰腺癌细胞株,Plinabulin为阳性对照。

[0199] NCI-H460对照组为未加样品的DMSO,空白组为未加DMSO和样品

[0200] 从表1可以得出,芳香杂环系列(MBRI-2-1至MBRI-2-5)化合物在BXPC-3(胰腺癌)及NCI-H460(肺癌)两种细胞株上体现出相对Plinabulin较好的活性,其中化合物MRBI-2-1和MBRI-2-2在上述两种细胞株上的活性高于Plinabulin,这对于我们开发出一类抗肿瘤新药具有重要的意义。

[0201] 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其进行限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的普通技术人员来说,依然可以对前述实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换;而这些修改或替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明所要求保护的技术方案的精神和范围。