



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114195691 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 20

(21) 申请号 202111547205.8

C07C 231/12 (2006.01)

(22) 申请日 2021.12.16

A01N 47/34 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A01N 37/46 (2006.01)

申请公布号 CN 114195691 A

A01P 1/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.03.18

(56) 对比文件

(73) 专利权人 贵州大学

CN 107602548 A, 2018.01.19

地址 550000 贵州省贵阳市花溪区大道南段

CN 102090412 A, 2011.06.15

(72) 发明人 甘秀海 袁婷 韦兴品 陈超
兰世超

JP S5632460 A, 1981.04.01

(74) 专利代理机构 贵州派腾知识产权代理有限公司 52114

CN 105777654 A, 2016.07.20

专利代理师 周黎亚

CN 109369594 A, 2019.02.22

(51) Int. Cl.

CN 111153898 A, 2020.05.15

C07C 337/06 (2006.01)

CN 112409231 A, 2021.02.26

C07C 335/26 (2006.01)

CN 112939802 A, 2021.06.11

C07C 235/34 (2006.01)

CN 113233993 A, 2021.08.10

C07C 241/04 (2006.01)

CN 113461639 A, 2021.10.01

C07C 243/32 (2006.01)

WO 2011085129 A2, 2011.07.14

C07C 51/09 (2006.01)

Ting Yuan et al..Design, synthesis, antiviral activity, and mechanisms of novel ferulic acid derivatives containing amide moiety.《Bioorganic Chemistry》.2022, 第128卷第106054页.

C07C 67/08 (2006.01)

A. K. El-Ziaty et al..Antibacterial Activities of New (E) 2-Cyano- 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propenoamide Derivatives.《Synthetic Communications》.2007, 第37卷第4043-4057页. (续)

C07C 67/31 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

C07C 51/60 (2006.01)

C07C 59/64 (2006.01)

C07C 331/32 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

审查员 祝智慧

权利要求书2页 说明书28页

(54) 发明名称

一种含酰胺的阿魏酸衍生物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明属于药物合成和农业病害防治技术领域,具体涉及一种含酰胺的阿魏酸衍生物及其制备方法和应用;本发明合成的含酰胺的阿魏酸衍生物化合物可应用于制备抗植物病毒剂,能有效抑制番茄斑萎病毒,黄瓜花叶病毒病等病害。

本发明含酰胺的阿魏酸类衍生物中的化合物Y1、Y2、Y8、Z1和Z2对番茄斑萎病毒和黄瓜花叶病毒表现出较好的抑制活性。其中化合物Y2对番茄斑萎病毒和黄瓜花叶病毒表现出较好的钝化活性,优于阳性对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑。可作为防治番茄斑萎病毒和黄瓜花叶病毒等病害的药物或药剂。其结构源于天然产物,环境友好、易代谢和降解,制备工艺简单,理化性质相对稳定,应用前景广阔。

CN 114195691 B

[接上页]

(56) 对比文件

王珍珍等.阿魏酸酰胺类化合物的合成及抗病毒活性.《化学研究与应用》.2020,第32卷(第7期),第1227-1233页.

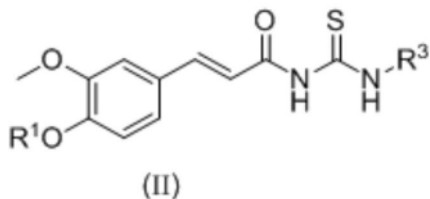
吴剑等.中国抗植物病毒药剂研究进展.《中

国科学:化学》.2016,第46卷(第11期),第1165-1179页.

兰献敏.新型阿魏酸与酰胺衍生物的合成及生物活性研究.《中国学术论文全文数据库》

.2019,第45-57页.

1. 一种含酰胺的阿魏酸衍生物,其特征在于,其结构通式(II)如下所示:



式中 R^1 为:乙基,烯丙基,异丙基,丙炔基,苄基,邻甲基苄基,4-甲基苄基,邻氟苄基;
 R^3 为:乙基,异丙基,丁基,2-三氟甲基苯基,4-氟苯基。

2. 一种含酰胺的阿魏酸衍生物,其特征在于,具体合成的化合物如下:

化合物 II 1: (E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-N-(异丙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 2: (E)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

化合物 II 3: (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(异丙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 4: (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺
 化合物 II 5: (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(乙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 6: (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-((2-(三氟甲基)苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 7: (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(丁基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 8: (E)-N-(丁基氨基甲硫酰基)-3-(3-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)丙烯酰胺;

化合物 II 9: (E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-(4-氟苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 10: (E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-(丁基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 11: (E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-((2-(三氟甲基)苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

化合物 II 12: (E)-N-(环戊基氨基甲硫酰基)-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺。

3. 如权利要求1所述的一种含酰胺的阿魏酸衍生物的制备方法,其特征在于,所述的化合物(II)的合成方法为:

(1) 以反式阿魏酸为原料,浓硫酸为催化剂,甲醇为溶剂制备得到阿魏酸甲酯,即中间体1;

(2) 以中间体1和卤代烃为原料,碳酸钾和碘化钾为催化剂,乙腈为溶剂制备得到(E)-3-(4-取代氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯,即中间体2;

(3) 将中间体2在碱性条件下水解,酸性调节至3-4得到(E)-3-(4-取代氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸,即中间体3;

(4) 以中间体3为原料,二氯亚砷为溶剂制得(E)-3-(4-取代-3-甲氧基苯基)丙烯酰氯,即中间体5;

(5) 以中间体5、硫氰酸钾为原料,乙腈溶液为溶剂制备(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基

基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯,即中间体6;

(6)以中间体6和胺为原料,在乙腈溶液中得到目标化合物(II)。

4.如权利要求1或2所述的含酰胺的阿魏酸衍生物的应用,其特征在于,所述应用是将化合物用于制备抗番茄斑萎病毒药物中。

5.如权利要求1或2所述的含酰胺的阿魏酸衍生物的应用,其特征在于,所述应用是将化合物用于制备抗黄瓜花叶病毒药物中。

一种含酰胺的阿魏酸衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成和农业病害防治技术领域,具体涉及一种含酰胺的阿魏酸衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 近年来,随着植物病毒病的流行和暴发,植物病毒病对我国农作物产量和质量构成严重威胁。在农业生产中较为常见的植物病毒有番茄斑萎病毒(Tomato spotted wilt virus,TSWV)、黄瓜花叶病毒(Cucumber mosaic virus,CMV)等,每年因植物病毒病所造成的经济损失高达200亿美元。由于病毒在植物体内具有绝对寄生性,使得植物病毒病防治较为困难。目前,主要的防治药剂有宁南霉素和病毒唑,但宁南霉素和病毒唑的田间控制效果不理想。因此,亟待开发出绿色、高效、稳定的抗植物病毒药剂。

[0003] 天然产物具有丰富的结构、对目标物种的特异性、独特的作用方式和可生物降解性,已成为农药先导化合物的灵感来源。因此,基于天然产物对其进行结构修饰改造,已成为科研人员研究绿色农药的途径之一。阿魏酸是一种典型的天然酚酸,它是阿魏,当归,川穹等多种中药材的有效成分之一。药理活性研究发现,阿魏酸具有广谱的生物活性,如抑菌,消炎,抗病毒等。

[0004] 发明人汪清民,王开亮,王兹稳,中国专利公开号CN102090412A于2011年06月15日公开了阿魏酸及其衍生物在农药上的应用,其用作新型抗植物病毒剂能够很好的抑制植物病毒,尤其对烟草花叶病毒显现出较好的抑制作用。在500 μ g/mL的浓度下,阿魏酸对烟草花叶病毒的抑制率高达80%以上,高于病毒A,病毒唑,DADHT和DHT(抑制率均低于50%)。

[0005] 发明人汪清民,吴萌,王兹稳,孟垂松,王开亮,呼艳娜,王力钟,中国专利公开号CN103626652A于2014年03月12日公开了3-芳基丙烯酸及其衍生物在农药方面的应用。汪清民课题组将阿魏酸母体结构扩宽为3-芳基丙烯酸类衍生物,以不同的芳香醛为原料设计合成了一系列的3-芳基丙烯酸类衍生物。生物活性测试结果表明,该系列化合物对烟草花叶病毒具有较高的抑制率。

[0006] 2015年,Anurag Khatkar等(Res.Chem.Intermed.,2015,41:299-309)通过试管稀释法评价了所合成的阿魏酸衍生物对金黄色葡萄球菌,枯草芽孢杆菌,大肠杆菌的体外抗菌活性以及对白色念珠菌和黑曲霉的抗真菌活性。MBC/MFC研究的结果表明,合成的化合物活性范围在0.14-0.24mM之间,因此它们具有较好的抗细菌和抗真菌作用。

[0007] 2017年,宋宝安等(Pest Manag.Sci.,2017,73:2079-2089)通过活性亚结构拼接将喹啉单元引入阿魏酸母体结构中,设计以及合成一系列目标化合物并进行抗烟草花叶病毒(TMV)和黄瓜花叶病毒(CMV)活性测试。生物活性测试结果表明阿魏酸衍生物的抗TMV和CMV活性范围分别在31.8-89.5%和30.1-78.2%之间。因此,含喹啉的阿魏酸衍生物具有一定的抗TMV和CMV抑制活性。

[0008] 2020年,Maria Drăgan等(Processes.,2020,8:1401)合成了一系列新型含氮杂环丁烷-2-酮的阿魏酸衍生物,采用急性和慢性炎症模型评估了阿魏酸衍生物的体内抗炎活

性。研究表明,在急性炎症模型中,在给药24小时后测试的化合物均体现出明显的抗炎活性,从药代动力学的角度来看,阿魏酸衍生物可归为长效化合物。在慢性炎症模型中,与对照组相比,化合物减少了肉芽组织的形成。

[0009] 酰胺键由羧酸和胺结合形成,将其引入目标化合物中可以表现出广谱的生物活性,如抗病毒(J.Agric.Food Chem.,2008,56:998-1001)、抗菌(J.Agric.Food Chem.,2021:69,8660-8670)、抗真菌(Bioorg.Med.Chem.Lett.,2016,26:2273-2277)活性等。酰胺结构也是当前商品化农药中的常见基团,目前已登记的商品化农药有宁南霉素,显示出良好的抗植物病毒活性。

[0010] 综上所述,含阿魏酸结构衍生物被广泛应用于农药抗病毒剂的创制中,近年来报道了一些具有良好抗TMV和CMV活性的阿魏酸衍生物。然而,阿魏酸衍生物抗CMV活性方面较少,结构单一,抗病毒活性低,对植物病毒病害的防治能力不足。另一方面,虽然含酰胺结构的药物小分子多具有广谱的生物活性,但是将酰胺结构与阿魏酸进行结合的合成方法的相关研究还比较少,因此,为寻找和发现更加高效、广谱、低毒、低生态风险且无交互抗性的农药先导及候选化合物,将酰胺单元巧妙引入阿魏酸母体结构中,设计并合成一系列含酰胺的阿魏酸衍生物是本发明主要解决的问题,并尝试将其应用于抗TSWV活性方面,进行系统的生物活性的筛选和评价。

发明内容

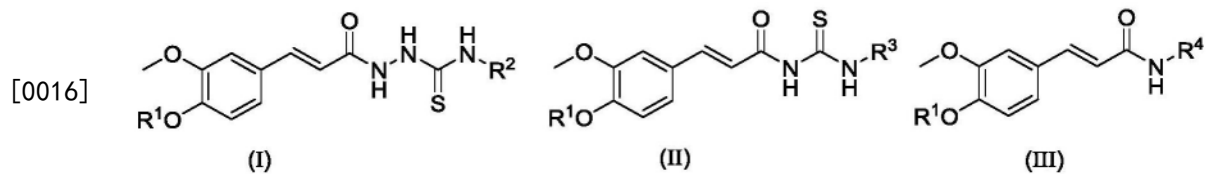
[0011] 本发明为解决上述问题,本发明的目的在于提供一种对植物病毒病有较好的防治效果,能作为一种新型,高效,低毒的含酰胺的阿魏酸衍生物类抗植物病毒剂。

[0012] 本发明的另一个目的在于提供该含酰胺的阿魏酸衍生物的制备方法。

[0013] 本发明的再一个目的提供该含酰胺的阿魏酸衍生物在抑制植物病毒(番茄斑萎病毒(TSWV),黄瓜花叶病毒(CMV))方面的应用。

[0014] 具体是通过以下技术方案来实现的:

[0015] 1、一种含酰胺的阿魏酸衍生物,其结构通式(I)、(II)、(III)如下所示:

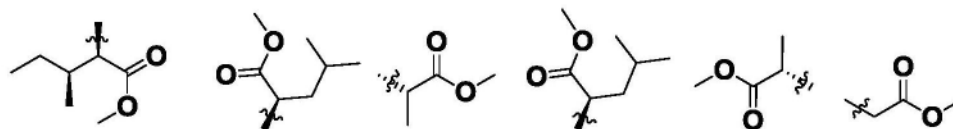


[0017] 进一步,式中 R^1 为:乙基,烯丙基,异丙基,丙炔基,苄基,邻甲基苄基,4-甲基苄基,邻氟苄基;

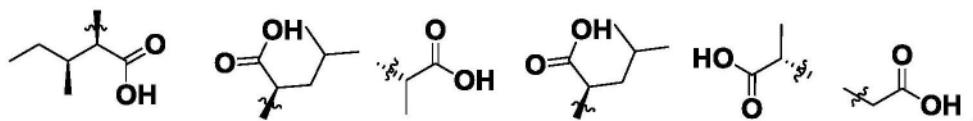
[0018] R^2 为:4-甲基苄基,3-甲硫基丙基;

[0019] R^3 为:乙基,异丙基,丁基,2-三氟甲基苄基,4-氟苄基;

[0020] R^4 为:



[0021]



[0022] 进一步,部分合成的化合物如下:

[0023] 化合物I1:(E)-2-(3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-N-(4-(甲基)苯基)胍-1-碳硫代酰胺;

[0024] 化合物I2:(E)-2-(3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-N-(3-(甲硫基)丙基)胍-1-碳硫代酰胺;

[0025] 化合物II1:(E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-N-(异丙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0026] 化合物II2:(E)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0027] 化合物II3:(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(异丙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0028] 化合物II4:(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺

[0029] 化合物II5:(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(乙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0030] 化合物II6:(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-((2-(三氟甲基)苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0031] 化合物II7:(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(丁基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0032] 化合物II8:(E)-N-(丁基氨基甲硫酰基)-3-(3-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)丙烯酰胺;

[0033] 化合物II9:(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0034] 化合物II10:(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-(丁基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0035] 化合物II11:(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-((2-(三氟甲基)苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺;

[0036] 化合物II12:(E)-N-(环戊基氨基甲硫酰基)-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0037] 化合物III1:甲基-((E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸;

[0038] 化合物III2:((E)-3-(4-((2-氟苄基)氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸

酸甲酯；

[0039] 化合物Ⅲ3: (E) - (3- (4-乙氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -D-亮氨酸甲酯；

[0040] 化合物Ⅲ4: (E) - (3- (4-乙氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -L-丙氨酸甲酯；

[0041] 化合物Ⅲ5: (E) - (3- (4-丁氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -D-亮氨酸甲酯；

[0042] 化合物Ⅲ6: (E) - (3- (4- (烯丙氧基) -3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -L-丙氨酸甲酯；

[0043] 化合物Ⅲ7: (E) - (3- (4-丁氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -L-亮氨酸甲酯；

[0044] 化合物Ⅲ8: (E) - (3- (3-甲氧基-4- ((4-甲基苄基) 氧基) 苯基) 丙烯酰基) 甘氨酸甲酯；

[0045] 化合物Ⅲ9: ((E) - 3- (3-甲氧基-4- ((2-甲基苄基) 氧基) 苯基) 丙烯酰基) -D-异亮氨酸；

[0046] 化合物Ⅲ10: ((E) - 3- (4- ((2-氟苄基) 氧基) -3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -D-别异亮氨酸；

[0047] 化合物Ⅲ11: (E) - (3- (4-乙氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -L-丙氨酸；

[0048] 化合物Ⅲ12: (E) - (3- (4-丁氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -D-亮氨酸；

[0049] 化合物Ⅲ13: (E) - (3- (4- (烯丙氧基) -3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -L-丙氨酸；

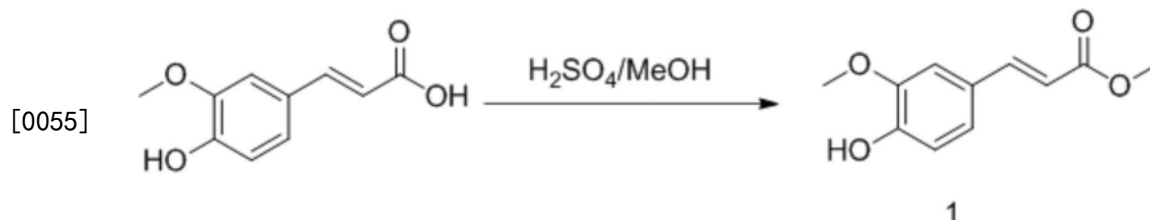
[0050] 化合物Ⅲ14: (E) - (3- (4-丁氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -L-亮氨酸；

[0051] 化合物Ⅲ15: (E) - (3- (4-丁氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酰基) -L-亮氨酸甲酯。

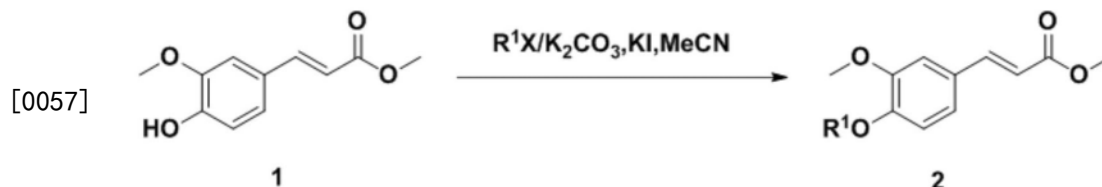
[0052] 2、上述含酰胺的阿魏酸衍生物的制备方法,所述的通式(I)、(II)和(III)化合物的制备方法是以天然产物反式阿魏酸、取代的硫氰酸酯、取代的苯胺以及各种氨基酸甲酯为原料,分别经酯化、取代、水解、缩合得到。

[0053] 进一步,所述的化合物(I)的合成方法为:

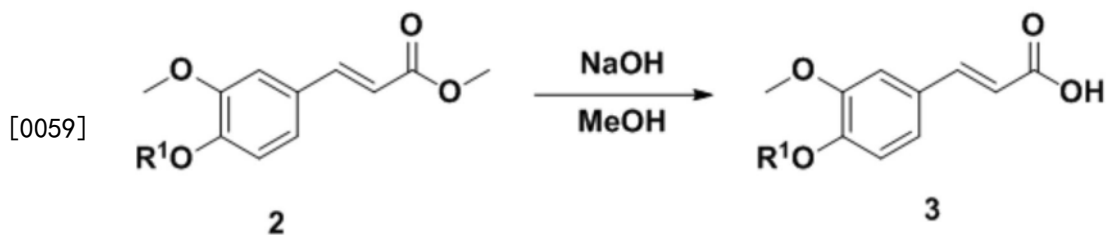
[0054] (1)以反式阿魏酸为原料,浓硫酸为催化剂,甲醇为溶剂制备得到阿魏酸甲酯(中间体1),合成路线如下:



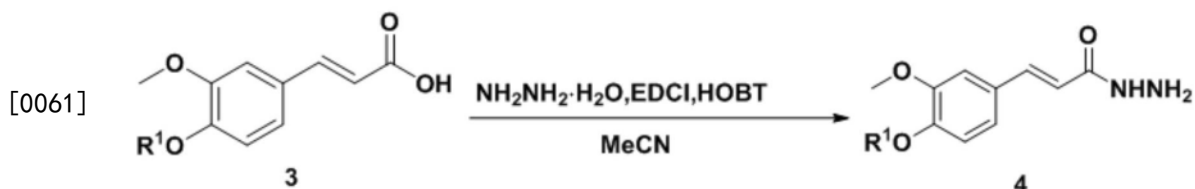
[0056] (2)以中间体1和卤代烃为原料,碳酸钾和碘化钾为催化剂,乙腈为溶剂制备得到(E) - 3- (4-取代氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酸甲酯(中间体2),合成路线如下:



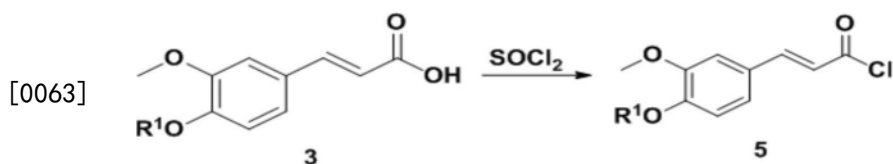
[0058] (3)将中间体2在碱性条件下水解,酸性调节至3-4得到(E) - 3- (4-取代氧基-3-甲氧基苯基) 丙烯酸(中间体3),合成路线如下:



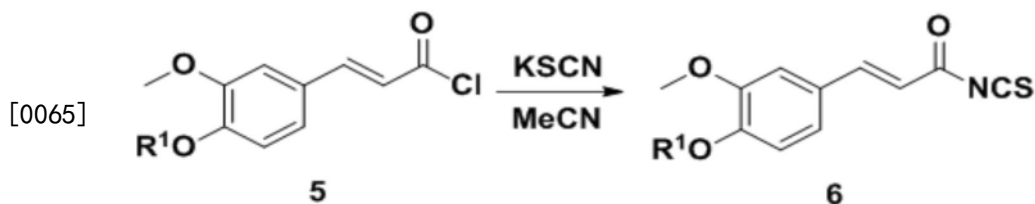
[0060] (4) 以中间体3和水合肼为原料,HOBT,EDCI为缩合剂,乙腈为溶剂进行酰胺缩合得到(E)-3-(4-取代-3-甲氧基苯基)丙烯酰肼(中间体4),合成路线如下:



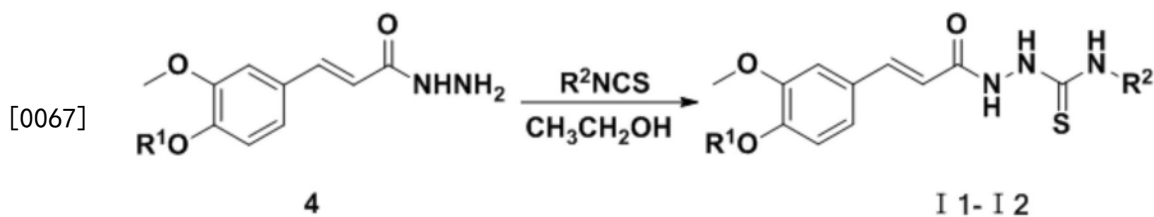
[0062] (5) 以中间体3为原料,二氯亚砷为溶剂制得(E)-3-(4-取代-3-甲氧基苯基)丙烯酰氯(中间体5),合成路线如下:



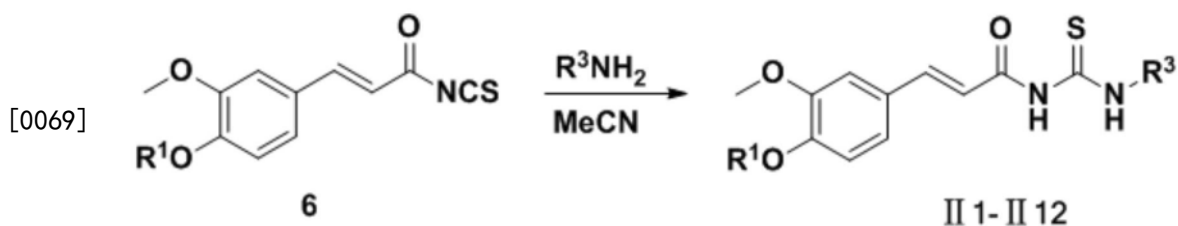
[0064] (6) 以中间体5、硫氰酸钾为原料,乙腈溶液为溶剂制备(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(中间体6),合成路线如下:



[0066] (7) 以中间体4和硫氰酸酯为原料,乙醇为溶剂制备得到目标化合物I1-I2,合成路线如下:

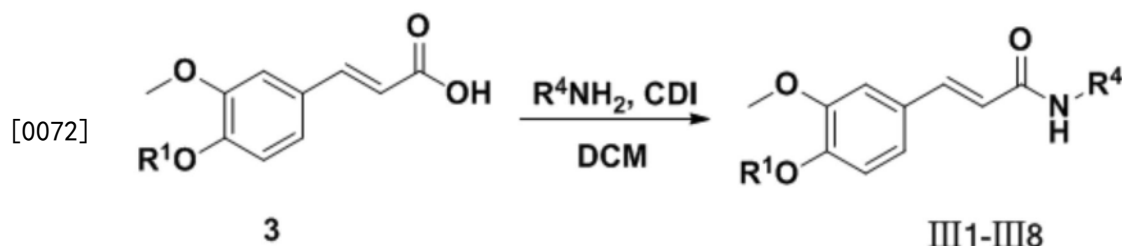


[0068] 进一步,所述的化合物(II)的合成方法为:以中间体6和胺为原料,在乙腈溶液中得到目标化合物II1-II12,合成路线如下:

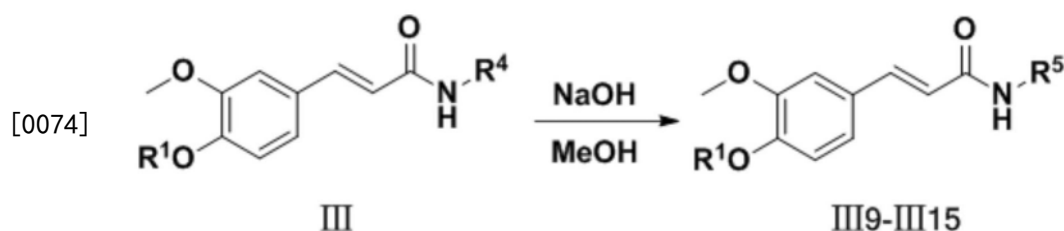


[0070] 进一步,所述的化合物(III)的合成方法为:以中间体6、CDI和氨基酸甲酯为原料,在二氯甲烷溶液中反应,经减压浓缩、硅胶柱层析后再于碱性条件下水解得到。

[0071] (1)以中间体6和各种取代的氨基酸甲酯为原料,并在CDI的缩合下得到目标化合物III1-III8,合成路线如下:



[0073] (2)以目标化合物III为原料,并在碱性条件下水解得到目标化合物III9-III15,合成路线如下:



[0075] 3、上述含酰胺的阿魏酸衍生物的应用,具体是将化合物用于制备抗番茄斑萎病毒药物和抗黄瓜花叶病毒药物中。

[0076] 综上所述,本发明的有益效果在于:本发明将易得到的天然产物阿魏酸和酰胺或硫氰酸酯或氨基酸甲酯活性单元进行拼接,以期筛选出具有更好抗病毒活性的衍生物。同时,阿魏酸经过酯化、取代、水解、缩合等方法,制备一系列结构新颖的含酰胺的阿魏酸衍生物,制备工艺简单,安全,理化性质相对稳定,是一条新的制备技术路线,并首次应用于抗TSWV和CMV活性方面。

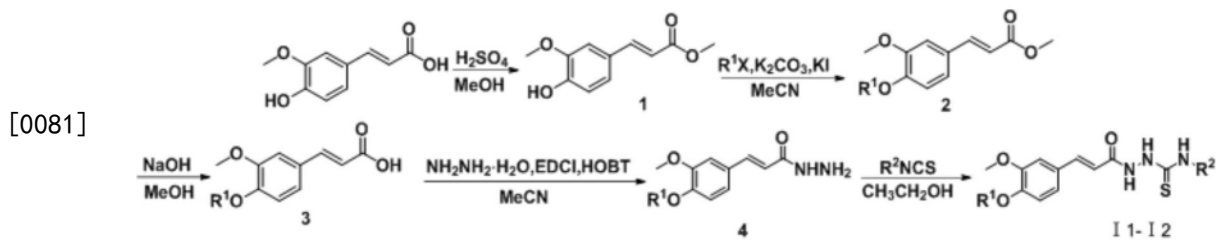
[0077] 本发明提供的含酰胺的阿魏酸类衍生物具有明显的抗TSWV和CMV活性,其中,与烟草花叶病毒(TMV;烟草花叶属)不同,TVWV和CMV分别属于是布尼亚病毒科番茄斑萎病毒属和雀麦花叶病毒科黄瓜花叶病毒属。因此,它们属于不同的病毒属。其次,生物活性测试结果表明部分化合物对TSWV和CMV的抑制活性十分显著,明显优于对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑。

具体实施方式

[0078] 下面对本发明的具体实施方式作进一步详细的说明,但本发明并不局限于这些实施方式,任何在本实施例基本精神上的改进或代替,仍属于本发明权利要求所要求保护的范围内。

[0079] 实施例1

[0080] (E)-2-(3-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)肼-1-碳硫代酰胺(化合物编号为I1)的制备方法,包括以下步骤:



[0082] (1) 反式阿魏酸甲酯的制备

[0083] 在250mL的三颈烧瓶中加入反式阿魏酸(20.00g, 102.99mmol)和100mL的无水甲醇溶液, 常温搅拌5min后, 缓慢滴加浓 H_2SO_4 (10.10g, 102.99mmol), 升温至 $50^\circ C$ 。反应结束后, 减压除去甲醇溶液, 之后再向体系中加入40mL的水, 用饱和碳酸氢钠溶液调节至无气泡产生。最后, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 减压浓缩得到粘稠状液体19.08g, 收率88.9%。

[0084] (2) (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯的制备

[0085] 在50mL的三颈烧瓶中加入反式阿魏酸甲酯(1.00g, 4.80mmol)、结晶碳酸钾(1.00g, 4.80mmol)和10mL乙腈溶液, 常温搅拌1h后, 向体系中加入溴丙烯(0.58g, 4.80mmol)和KI(0.079g, 0.48mmol), 升温至 $80^\circ C$ 。反应结束后, 过滤, 减压回收溶剂得结晶状固体1.35g, 收率88.9%。

[0086] (3) (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸的制备

[0087] 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯(1.35g, 5.44mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.22g, 5.44mmol)和甲醇溶液, 升温至 $75^\circ C$ 。反应结束后, 减压回收溶剂, 浓缩物溶于10mL水中, 再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后, 减压过滤得白色固体0.85g, 收率65.9%。

[0088] (4) (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰肼的制备

[0089] 在50mL的圆底烧瓶中加入(E)-3-(4-(2-氟苄基)氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.85g, 3.63mmol), CDI(0.56g, 3.63mmol), HOBT(0.49g, 3.63mmol)和干燥的乙腈溶液, 常温搅拌20min后, 向体系中加入水合肼(0.18g, 3.63mmol), 继续进行常温搅拌。反应结束后, 减压浓缩, 柱层析得中间体(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰肼0.70g, 收率77.70%。

[0090] (5) (E)-2-(3-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-N-(4-(甲基)苯基)肼-1-碳硫代酰胺制备

[0091] 在50mL的圆底烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰肼(0.70g, 2.82mmol), 1-异硫氰酸根合-4-甲苯(0.42g, 2.82mmol)和干燥的乙醇溶液, 常温搅拌。反应结束后, 向体系中加入饱和碳酸氢钠溶液, 使用二氯甲烷萃取三次每次30mL, 合并有机相, 并使用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩并经硅胶柱层析, 以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化, 得到白色固体0.59g, 收率52.2%。

[0092] 实施例2

[0093] (E)-2-(3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-N-(3-(甲硫基)丙基)肼-1-碳硫代酰胺(化合物编号为II 2)的制备方法, 包括以下步骤:

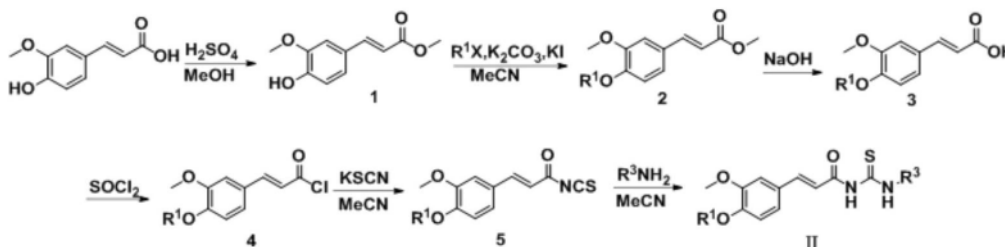
[0094] 步骤(1)~(4)同实施例1

[0095] (5) 在50mL的圆底烧瓶中加入(E)-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰肼(0.50g,

2.12mmol), 1-异硫氰酸根合-4-甲苯 (0.31g, 2.12mmol) 和干燥的乙醇溶液, 常温搅拌。反应结束后, 向体系中加入饱和碳酸氢钠溶液, 使用二氯甲烷萃取三次每次30mL, 合并有机相, 并使用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩并经硅胶柱层析, 以石油醚/乙酸乙酯=3:1 (V/V) 为洗脱液进行纯化, 得到白色固体0.19g, 收率49.5%。

[0096] 实施例3

[0097] (E)-2-(3-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)胍-1-碳硫代酰胺(化合物编号为II1)的制备方法, 包括以下步骤:



[0098]

[0099] (1) 反式阿魏酸甲酯的制备

[0100] 在250mL的三颈烧瓶中加入反式阿魏酸(20.00g, 102.99mmol) 和100mL的无水甲醇溶液, 常温搅拌5min后, 缓慢滴加浓 H_2SO_4 (10.10g, 102.99mmol), 升温至50℃。反应结束后, 减压除去甲醇溶液, 之后再向体系中加入40mL的水, 用饱和碳酸氢钠溶液调节至无气泡产生。最后, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 减压浓缩得到粘稠状液体19.08g, 收率88.9%。

[0101] (2) (E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯的制备

[0102] 在50mL的三颈烧瓶中加入反式阿魏酸甲酯(1.00g, 4.80mmol)、结晶碳酸钾(1.00g, 4.80mmol) 和10mL乙腈溶液, 常温搅拌1h后, 向体系中加入碘代异丙烷(0.81g, 4.80mmol) 和KI(0.082g, 0.48mmol), 升温至80℃。反应结束后, 过滤, 减压回收溶剂得结晶状固体1.35g, 收率88.9%。

[0103] (3) (E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸的制备

[0104] 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯(1.35g, 5.39mmol) 和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.22g, 5.39mmol) 和甲醇溶液, 升温至75℃。反应结束后, 减压回收溶剂, 浓缩物溶于10mL水中, 再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后, 减压过滤得白色固体0.85g, 收率65.9%。

[0105] (4) (E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰氯的制备

[0106] 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.50g, 2.12mmol) 和 $SOCl_2$ (0.50g, 4.23mmol) 和甲醇溶液, 升温至90℃。反应结束后, 减压回收溶剂得白色固体0.41g, 收率74.2%。

[0107] (5) (E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯的制备

[0108] 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰氯(0.41g, 1.61mmol), 硫氰化钾(0.50g, 4.83mmol) 和乙腈溶液, 常温搅拌12h。反应结束后, 减压过滤, 浓缩得到橙红色固体0.38g, 收率85.1%。

[0109] (6) (E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)-N-(异丙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺的制备

[0110] 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.38g,1.37mmol),2-丙胺(0.08g,1.37mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.22g,收率47.8%。

[0111] 实施例4

[0112] (E)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺(化合物编号为II 2)的制备方法,包括以下步骤:

[0113] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0114] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-异丙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.38g,1.37mmol),4-氟苯胺(0.15g,1.37mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.29g,收率62.1%。

[0115] 实施例5

[0116] (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(异丙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 3)的制备方法,包括以下步骤:

[0117] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0118] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.73mmol),2-丙胺(0.04g,0.73mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.13g,收率53.9%。

[0119] 实施例6

[0120] (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 4)的制备方法,包括以下步骤:

[0121] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0122] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.73mmol),2-丙胺(0.08g,0.73mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.15g,收率63.1%。

[0123] 实施例7

[0124] (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(乙基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 5)的制备方法,包括以下步骤:

[0125] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0126] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.73mmol),乙胺(0.03g,0.73mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.10g,收率48.7%。

[0127] 实施例8

[0128] (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-((2-(三氟甲基)苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 6)的制备方法,包括以下步骤:

[0129] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0130] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.73mmol),2-三氟甲基苯胺(0.12g,0.73mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.12g,收率51.9%。

[0131] 实施例9

[0132] (E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)-N-(丁基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 7)的制备方法,包括以下步骤:

[0133] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0134] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.73mmol),丁胺(0.05g,0.73mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.16g,收率63.5%。

[0135] 实施例10

[0136] (E)-N-(丁基氨基甲硫酰基)-3-(3-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)丙烯酰胺(化合物编号为II 8)的制备方法,包括以下步骤:

[0137] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0138] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(3-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.73mmol),丁胺(0.05g,0.73mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.14g,收率55.4%。

[0139] 实施例11

[0140] (E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-((4-氟苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 9)的制备方法,包括以下步骤:

[0141] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0142] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.69mmol),4-氟苯胺(0.08g,0.69mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.11g,收率49.8%。

[0143] 实施例12

[0144] (E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-(丁基氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 10)的制备方法,包括以下步骤:

[0145] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0146] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.69mmol),丁胺(0.05g,0.69mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.11g,收率47.6%。

[0147] 实施例13

[0148] (E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)-N-((2-(三氟甲基)苯基)氨基甲硫酰基)丙烯酰胺(化合物编号为II 11)的制备方法,包括以下步骤:

[0149] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0150] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰酸酯(0.20g,0.69mmol),2-三氟甲基苯胺(0.11g,0.69mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.09g,收率39.7%。

[0151] 实施例14

[0152] (E)-N-(环戊基氨基甲硫酰基)-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺(化合物编号为II 12)的制备方法,包括以下步骤:

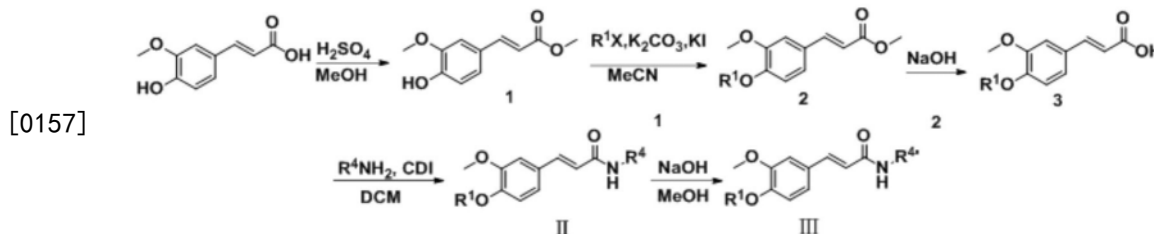
[0153] 步骤(1)~(5)同实施例3

[0154] (6)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基异硫氰

酸酯(0.20g,0.76mmol),环戊基氨(0.05g,0.76mmol)和乙腈溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂得黄色固体0.16g,收率59.3%。

[0155] 实施例15

[0156] 甲基-(E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸(化合物编号为III1)的制备方法,包括以下步骤:



[0158] (1) 反式阿魏酸甲酯的制备

[0159] 在250mL的三颈烧瓶中加入反式阿魏酸(20.00g,102.99mmol)和100mL的无水甲醇溶液,常温搅拌5min后,缓慢滴加浓 H_2SO_4 (10.10g,102.99mmol),升温至50℃。反应结束后,减压除去甲醇溶液,之后再向体系中加入40mL的水,用饱和碳酸氢钠溶液调节至无气泡产生。最后,用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,减压浓缩得到粘稠状液体19.08g,收率88.9%。

[0160] (2) (E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酸甲酯的制备

[0161] 在50mL的三颈烧瓶中加入反式阿魏酸甲酯(1.00g,4.80mmol)、结晶碳酸钾(0.66g,4.80mmol)和10mL乙腈溶液,常温搅拌1h后,向体系中加入2-甲基苄氯(0.67g,4.80mmol)和KI(0.08g,0.48mmol),升温至80℃。反应结束后,过滤,减压回收溶剂得结晶状固体1.35g,收率88.9%。

[0162] (3) (E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酸的制备

[0163] 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸甲酯(1.35g,4.32mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.17g,4.32mmol)和甲醇溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.90g,收率73.8%。

[0164] (4) ((E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸甲酯的制备

[0165] 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酸(0.5g,1.68mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.27g,1.68mmol),常温搅拌20min。反应完成后,向体系中加入D-异亮氨酸甲酯(0.24g,1.68mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.20g,收率62.8%。

[0166] 实施例16

[0167] ((E)-3-(4-((2-氟苄基)氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸甲酯(化合物编号为III2)的制备方法,包括以下步骤:

[0168] 步骤(1)~(3)同实施例15

[0169] (4) 在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-((2-氟苄基)氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.5g,1.65mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.27g,1.65mmol),常温搅拌

20min。反应完成后,向体系中加入D-异亮氨酸甲酯(0.27g,1.65mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.22g,收率63.8%。

[0170] 实施例17

[0171] (E)-(3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-亮氨酸甲酯(化合物编号为III3)的制备方法,包括以下步骤:

[0172] 步骤(1)~(3)同实施例15

[0173] (4)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.5g,2.25mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.36g,2.25mmol),常温搅拌20min。反应完成后,向体系中加入D-异亮氨酸甲酯(0.33g,2.25mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.23g,收率52.9%。

[0174] 实施例18

[0175] (E)-(3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-丙氨酸甲酯(化合物编号为III4)的制备方法,包括以下步骤:

[0176] (4)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.5g,2.25mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.36g,2.25mmol),常温搅拌20min。反应完成后,向体系中加入L-丙氨酸甲酯(0.23g,2.25mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.42g,收率42.5%。

[0177] 实施例19

[0178] (E)-(3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-亮氨酸甲酯(化合物编号为III5)的制备方法,包括以下步骤:

[0179] 步骤(1)~(3)同实施例15

[0180] (4)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.5g,2.00mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.32g,2.00mmol),常温搅拌20min。反应完成后,向体系中加入D-亮氨酸甲酯(0.21g,2.00mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.49g,收率52.9%。

[0181] 实施例20

[0182] (E)-(3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-丙氨酸甲酯(化合物编号为III6)的制备方法,包括以下步骤:

[0183] 步骤(1)~(3)同实施例15

[0184] (4)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.5g,2.13mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.35g,2.13mmol),常温搅拌20min。反应完成后,向体系中加入D-缬氨酸甲酯(0.28g,2.13mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.52g,收率58.7%。

[0185] 实施例21

[0186] (E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-亮氨酸甲酯(化合物编号为Ⅲ7)的制备方法,包括以下步骤:

[0187] 步骤(1)~(3)同实施例15

[0188] (4)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酸(0.5g, 2.00mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.32g, 2.00mmol),常温搅拌20min。反应完成后,向体系中加入L-亮氨酸甲酯(0.21g, 2.00mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.47g,收率65.2%。

[0189] 实施例22

[0190] (E)-(3-(3-甲氧基-4-((4-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酰基)甘氨酸甲酯(化合物编号为Ⅲ8)的制备方法,包括以下步骤:

[0191] 步骤(1)~(3)同实施例15

[0192] (4)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-3-(3-甲氧基-4-((4-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酸(0.5g, 1.68mmol)和干燥的二氯甲烷溶液,之后加入CDI(0.27g, 1.68mmol),常温搅拌20min。反应完成后,向体系中加入甘氨酸甲酯(0.15g, 1.68mmol)。反应结束后,减压浓缩得粘稠物并经硅胶柱层析,以石油醚/乙酸乙酯=3:1(V/V)为洗脱液进行纯化,得到白色固体0.35g,收率48.7%。

[0193] 实施例23

[0194] ((E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸(化合物编号为Ⅲ9)的制备方法,包括以下步骤:

[0195] 步骤(1)~(4)同实施例15

[0196] (5)在50mL的三颈烧瓶中加入((E)-3-(3-甲氧基-4-((2-甲基苄基)氧基)苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸甲酯(0.20g, 0.47mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.02g, 0.47mmol)和甲醇溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.12g,收率60.2%。

[0197] 实施例24

[0198] ((E)-3-(4-((2-氟苄基)氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-别异亮氨酸(化合物编号为Ⅲ10)的制备方法,包括以下步骤:

[0199] 步骤(1)~(4)同实施例15

[0200] (5)在50mL的三颈烧瓶中加入((E)-3-(4-((2-氟苄基)氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-异亮氨酸甲酯(0.20g, 0.47mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.02g, 0.47mmol)和甲醇溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.14g,收率58.9%。

[0201] 实施例25

[0202] (E)-(3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-丙氨酸(化合物编号为Ⅲ11)的制备方法,包括以下步骤:

[0203] 步骤(1)~(4)同实施例15

[0204] (5)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-(3-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-丙氨酸甲酯(0.20g, 0.57mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.02g, 0.57mmol)和甲醇溶液,升

温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.13g,收率64.7%。

[0205] 实施例26

[0206] (E)-(3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-亮氨酸(化合物编号为III12)的制备方法,包括以下步骤:

[0207] 步骤(1)~(4)同实施例15

[0208] (5)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-(3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-D-亮氨酸甲酯(0.20g,0.53mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.02g,0.53mmol)和甲醇溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.12g,收率47.2%。

[0209] 实施例27

[0210] (E)-(3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-丙氨酸(化合物编号为III13)的制备方法,包括以下步骤:

[0211] 步骤(1)~(4)同实施例15

[0212] (5)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-(3-(4-(烯丙氧基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-丙氨酸甲酯(0.20g,0.60mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.02g,0.60mmol)和甲醇溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.09g,收率62.9%。

[0213] 实施例28

[0214] (E)-(3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-亮氨酸(化合物编号为III14)的制备方法,包括以下步骤:

[0215] 步骤(1)~(4)同实施例15

[0216] (5)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-(3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-亮氨酸甲酯(0.20g,0.53mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.02g,0.53mmol)和甲醇溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.15g,收率54.3%。

[0217] 实施例29

[0218] (E)-(3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-亮氨酸甲酯(化合物编号为III15)的制备方法,包括以下步骤:

[0219] 步骤(1)~(4)同实施例15

[0220] (5)在50mL的三颈烧瓶中加入(E)-(3-(4-丁氧基-3-甲氧基苯基)丙烯酰基)-L-亮氨酸甲酯(0.20g,0.56mmol)和40%的NaOH水溶液(NaOH 0.02g,0.56mmol)和甲醇溶液,升温至75℃。反应结束后,减压回收溶剂,浓缩物溶于10mL水中,再将体系用稀盐酸调节pH至3~4。最后,减压过滤得白色固体0.15g,收率52.9%。

[0221] 以上实施例化合物的理化性质如表1所示,其谱图信息如表2所示。

[0222] 表1实施例化合物的理化性质

化合物	分子式	产率 (%)	熔点/°C	物理性状
I 1	C ₂₁ H ₂₃ O ₃ N ₃ S	52.2%	178.5–179.2	白色固体
I 2	C ₁₈ H ₂₂ O ₃ N ₃ S ₂	49.5%	156.4–157.3	白色固体
II 1	C ₁₇ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	47.8%	176.6–177.4	黄色固体
II 2	C ₂₀ H ₂₁ O ₃ N ₂ FS	62.1%	121.4–122.5	黄色固体
II 3	C ₁₇ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	53.9%	172.4–173.1	黄色固体
II 4	C ₂₀ H ₁₉ O ₃ N ₂ FS	63.1%	205.7–206.9	黄色固体
II 5	C ₁₆ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	48.7%	150.6–151.7	黄色固体
II 6	C ₂₁ H ₁₉ O ₃ N ₂ F ₃ S	51.9%	194.1–195.6	黄色固体
II 7	C ₁₈ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	63.5%	132.9–133.7	黄色固体
II 8	C ₁₈ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	55.4%	184.3–185.7	黄色固体
II 9	C ₂₁ H ₂₃ O ₃ N ₂ FS	49.8%	207.1–208.9	黄色固体
II 10	C ₁₉ H ₂₈ O ₃ N ₂ S	47.6%	141.5–142.8	黄色固体
II 11	C ₂₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ F ₃ S	39.7%	162.1–163.4	黄色固体
II 12	C ₁₈ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	59.3%	175.4–176.9	黄色固体
III 1	C ₂₅ H ₃₁ O ₅ N	62.8%	112.1–113.5	白色固体
III 2	C ₂₄ H ₂₈ O ₅ NF	63.8%	161.2–162.3	白色固体
III 3	C ₁₉ H ₂₇ O ₅ N ₂	52.9%	80.1–80.6	白色固体
III 4	C ₁₆ H ₂₁ O ₅ N	42.5%	87.1–88.2	白色固体
III 5	C ₂₁ H ₃₁ O ₅ N	52.9%	80.7–81.2	白色固体
III 6	C ₁₇ H ₂₁ O ₅ N	58.7%	101.1–102.3	白色固体
III 7	C ₂₁ H ₃₂ O ₅ N	65.2%	61.6–62.8	白色固体
III 8	C ₂₁ H ₂₄ O ₅ N	48.7%	91.8–92.7	白色固体
III 9	C ₂₄ H ₂₉ O ₅ N	60.2%	75.1–76.9	白色固体
III 10	C ₂₃ H ₂₇ O ₅ NF	58.9%	75.1–76.9	白色固体
III 11	C ₁₅ H ₁₉ O ₅ N	64.7%	170.5–171.3	白色固体
III 12	C ₂₀ H ₂₉ O ₅ N	47.1%	119.3–120.7	白色固体
III 13	C ₁₆ H ₁₉ O ₅ N	62.9%	118.2–119.3	白色固体
III 14	C ₂₀ H ₂₉ O ₅ N	54.3%	92.1–93.5	白色固体
III 15	C ₂₀ H ₂₂ O ₅ N	52.9%	94.1–95.5	白色固体

[0223] 表2实施例化合物I1-I2, II 1- II 12, III 1- III 15的核磁共振谱数据

化合物	谱图数据
[0225] I 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.09 (s, 1H, CONH), 9.67 (s, 1H, CSNH), 7.51 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.32 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2-ArH), 7.23 (d, 2H, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1-ArH), 7.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz,

	<p>1-ArH), 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2-ArH), 7.08 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.10–6.00 (m, 1H, CH=CH₂), 5.40 (dd, 1H, $J = 17.2, 2.0$ Hz, CH=CH₂), 5.27 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz, CH=CH₂), 4.84 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 181.34, 149.82, 149.82, 148.56, 140.39, 140.39, 137.15, 134.60, 128.98, 128.98, 126.16, 121.60, 121.60, 118.59, 114.36, 111.11, 79.58, 79.05, 56.52, 56.06, 21.07. HRMS(ESI) m/z for C₂₁H₂₂O₃N₃S [M-H]⁺ calcd: 396.13764, found: 396.13617.</p>
I 2	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.80 (s, 1H, CONH), 9.23 (s, 1H, CSNH), 8.02 (s, 1H, NH), 7.44 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.16–6.02 (m, 3H, 1-ArH), 6.46 (s, 1H, 1-Ar-CH=CH-), 4.79 (s, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H, CH₃), 3.50 (m, 3H, CH₃), 3.30 (s, 2H, CH₂), 2.40 (m, 3H, CH₃), 1.98 (d, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.72 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 182.02, 165.48, 149.80, 148.55, 140.42, 128.87, 121.58, 118.46, 114.34, 111.10, 79.05, 56.52, 56.06, 43.26, 31.07, 28.74, 15.14. HRMS(ESI) m/z for C₁₈H₂₃O₃N₃S₂ [M+H]⁺ calcd: 416.10730, found: 416.10629.</p>
[0226]	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.72 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, CONH), 9.25 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, CSNH), 7.68 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.10 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, 1-ArH), 6.88 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, 1-ArH), 6.43 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.66–4.60 (m, 1H, OCH), 4.55–4.48 (m, 1H, CH), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 1.41 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, 2CH₃), 1.32 (d, 6H, $J = 6.5$ Hz, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.61, 166.14, 150.29, 150.21, 145.88, 126.61, 123.39, 115.99, 114.06, 110.29, 71.25, 55.97, 47.65, 21.96, 24.96, 21.78, 21.78. HRMS(ESI) m/z for C₁₇H₂₅O₃N₂S [M+H]⁺ calcd: 337.15804, found: 337.15753.</p>
II 2	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.36 (s, 1H, CONH), 9.57 (s, 1H, CSNH), 8.05 (s, 1H, 1-Ar-CH=CH-), 7.64 (dd, 2H, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2-ArH), 7.51–7.46 (m, 2H, 2-ArH), 7.24 (s, 1H, 1-ArH), 7.12 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz, 1-ArH), 6.95 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1-ArH), 4.71–4.65 (m, 1H, OCH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 1.43 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.25, 162.44, 162.24, 159.78, 150.44, 149.69, 138.37, 133.55, 133.52, 126.25, 126.16, 124.76, 117.08, 115.97, 115.74, 113.93, 113.62, 71.24, 56.10, 21.96, 21.96. HRMS(ESI) m/z for C₂₀H₂₂O₃N₂FS [M+H]⁺ calcd: 389.13297, found: 389.13080.</p>
II 3	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.77 (s, 1H, CONH), 9.58 (s, 1H, CSNH),</p>

7.68 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.12–7.08 (m, 2H, 1-ArH), 6.87 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, 1-ArH), 6.63–6.44 (m, 1H, 1-Ar-CH=CH-), 6.13–6.03 (m, 1H, CH=CH₂), 5.42 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, CH=CH₂), 5.33 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, CH=CH₂), 4.66 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz, OCH₂), 4.57–4.48 (m, 1H, CH), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 1.32 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 178.60, 166.20, 150.66, 149.52, 145.66, 132.53, 127.01, 123.38, 118.58, 116.31, 112.62, 109.79, 69.70, 55.87, 47.59, 21.74, 21.74. HRMS(ESI) m/z for C₁₇H₂₃O₃N₂S [M+H]⁺ calcd: 335.14239, found: 335.14209.

[0227] II 4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.56 (s, 1H, CONH), 8.95 (s, 1H, CSNH), 7.77 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.62 (dd, 2H, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2-ArH), 7.14–7.10 (m, 2H, 2-ArH), 7.09–7.07 (m, 2H, 1-ArH), 6.89 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1-ArH), 6.36 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.12–6.04 (m, 1H, CH=CH₂), 5.44 (dd, 1H, $J = 17.2, 1.2$ Hz, CH=CH₂), 5.34 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.2$ Hz, CH=CH₂), 4.68 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, OCH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.18, 165.96, 151.00, 149.59, 146.78, 132.44, 126.65, 126.37, 126.29, 123.47, 118.68, 115.85, 115.85, 115.62, 115.62, 115.52, 112.68, 109.99, 69.73, 55.93. HRMS(ESI) m/z for C₂₀H₂₀O₃N₂FS [M+H]⁺ calcd: 387.11732, found: 387.11682.

II 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.82 (s, 1H, CONH), 9.54 (s, 1H, CSNH), 7.69 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.10 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, 1-ArH), 6.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-ArH), 6.56–6.49 (m, 1H, 1-Ar-CH=CH-), 6.13–6.03 (m, 1H, CH=CH₂), 5.43 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, CH=CH₂), 5.33 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, CH=CH₂), 4.66 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, OCH₂), 3.94 (s, 3H, CH₃), 3.75–3.68 (m, 2H, CH₂), 1.31 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.82, 166.19, 150.68, 149.54, 145.72, 132.56, 127.01, 123.36, 118.61, 116.29, 112.65, 109.87, 69.72, 55.91, 40.45, 13.62. HRMS(ESI) m/z for C₁₆H₂₁O₃N₂S [M+H]⁺ calcd: 321.12674, found: 321.12622.

II 6 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.69 (s, 1H, CONH), 9.70 (s, 1H, CSNH), 7.92 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-ArH), 7.80 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.73 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-ArH), 7.61 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, 1-ArH), 7.44 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, 1-ArH), 7.06 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, 2-ArH), 6.86 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-ArH), 6.50 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.13–6.03 (m, 1H, CH=CH₂), 5.43 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, CH=CH₂), 5.32 (t, 1H, $J = 10.2$

	<p>Hz, CH=CH₂), 4.67 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, OCH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 181.12, 166.37, 150.93, 149.56, 146.98, 135.54, 132.52, 132.16, 129.91, 127.49, 126.88, 126.33, 125.13, 123.80, 121.91, 118.67, 115.56, 112.60, 109.65, 69.74, 55.85. HRMS(ESI) m/z for C₂₁H₂₀O₃N₂F₃S [M+H]⁺ calcd: 437.11412, found: 437.11349.</p>
II 7	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.86 (s, 1H, CONH), 9.52 (s, 1H, CSNH), 7.67 (dd, 1H, $J = 15.2, 1.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.10 (s, 2H, 1-ArH), 6.90–6.85 (m, 1H, 1-ArH), 6.50 (dd, 1H, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.12–6.03 (m, 1H, CH=CH₂), 5.42 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, CH=CH₂), 5.32 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH=CH₂), 4.66 (s, 2H, OCH₂), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.71–3.66 (m, 2H, CH₂), 1.68 (t, 2H, $J = 12.8$ Hz, CH₂), 1.42 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH₂), 0.96 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.88, 166.24, 150.71, 149.55, 145.79, 132.56, 127.02, 123.37, 118.63, 116.25, 112.66, 109.89, 69.74, 55.94, 45.43, 30.30, 20.21, 13.77. HRMS(ESI) m/z for C₁₈H₂₅O₃N₂S [M+H]⁺ calcd: 349.15804, found: 349.15763.</p>
[0228]	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.77 (s, 1H, CONH), 8.98 (s, 1H, CSNH), 7.71 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.09 (t, 3H, $J = 15.6$ Hz, 1-ArH), 6.38 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.83 (s, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 2H, CH₂), 2.55 (s, 1H, CH), 1.68 (s, 2H, CH₂), 1.45 (s, 2H, CH₂), 0.97 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.76, 165.77, 149.74, 149.38, 145.79, 127.76, 122.94, 116.54, 113.39, 110.15, 77.77, 76.48, 56.55, 55.96, 45.54, 30.30, 20.20, 13.79. HRMS(ESI) m/z for C₁₈H₂₃O₃N₂S [M+H]⁺ calcd: 347.14293, found: 347.14197.</p>
II 9	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.60 (s, 1H, CONH), 9.28 (s, 1H, CSNH), 7.76 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.61 (dd, 2H, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2-ArH), 7.09 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, 1-ArH), 6.87 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, 1-ArH), 6.42 (d, 2H, $J = 15.4$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.07 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, OCH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 1.90–1.82 (m, 2H, CH₂), 1.56–1.46 (m, 2H, CH₂), 0.99 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.24, 162.20, 159.75, 151.73, 149.55, 146.88, 133.63, 126.53, 126.45, 126.30, 123.88, 115.86, 115.64, 115.30, 112.06, 109.81, 68.73, 55.94, 31.02, 19.20, 13.90. HRMS(ESI) m/z for C₂₁H₂₄O₃N₂FS [M+H]⁺ calcd: 403.14862, found: 403.14810.</p>
II 10	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.82 (s, 1H, CONH), 9.21 (s, 1H, CSNH), 7.70 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.10 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, 1-ArH),</p>

6.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-ArH), 6.41 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.07 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, OCH₂), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.71–3.66 (m, 2H, CH₂), 1.89–1.82 (m, 2H, CH₂), 1.72–1.65 (m, 2H, CH₂), 1.55–1.78 (m, 2H, CH₂), 1.46–1.39 (m, 2H, CH₂). 1.00–0.95 (m, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.83, 166.09, 151.47, 149.51, 146.03, 126.48, 123.56, 115.80, 112.10, 109.90, 68.71, 56.00, 45.48, 31.03, 30.30, 20.20, 19.20, 13.90, 13.79. HRMS(ESI) m/z for C₁₉H₂₉O₃N₂S [M+H]⁺ calcd: 365.18934, found: 365.18842.

II 11
[0229]
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.73 (s, 1H, CONH), 9.98 (s, 1H, CSNH), 7.91 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 2-ArH), 7.80 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.72 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, 2-ArH), 7.60 (s, 1H, $J = 7.6$ Hz, 2-ArH), 7.44 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, 2-ArH), 7.07 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2-ArH), 7.03 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 1-ArH), 6.84 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-ArH), 6.55 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.06 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, OCH₂), 3.67 (s, 3H, CH₃), 1.88–1.81 (m, 2H, CH₂), 1.55–1.45 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 181.21, 166.61, 151.60, 149.49, 147.02, 135.54, 132.15, 130.00, 127.50, 126.51, 126.31, 125.29, 124.22, 121.90, 115.33, 111.94, 109.33, 68.69, 55.81, 31.01, 19.20, 13.90. HRMS(ESI) m/z for C₂₂H₂₄O₃N₂F₃S [M+H]⁺ calcd: 453.14542, found: 453.14493.

II 12
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, CONH), 9.50 (s, 1H, CSNH), 7.68 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.10 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, 1-ArH), 6.87 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1-ArH), 6.50 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.20–4.12 (m, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.12–2.08 (m, 1H, CH), 1.77–1.63 (m, 8H, 4CH₂), 1.49 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.01, 166.30, 151.13, 149.40, 145.76, 126.67, 123.63, 116.10, 111.94, 109.68, 64.41, 57.16, 55.91, 32.48, 32.48, 23.79, 23.79, 14.67. HRMS(ESI) m/z for C₁₈H₂₅O₃N₂S [M+H]⁺ calcd: 349.15804, found: 349.15762.

III 1
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 2-ArH), 7.26–7.23 (m, 3H, 2-ArH), 7.12 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, 1-ArH), 7.04 (s, 1H, 1-ArH), 7.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.86 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.33 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 1-ArH), 6.18 (s, 1H, NH), 5.14 (s, 2H, CH₂), 4.76 (dd, 1H, $J = 8.0, 4.0$ Hz, CH), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 2.35 (s, 3H, 2-ArCH₃), 2.01–1.66 (s, 1H, CH), 1.59–1.16 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.96–0.92 (m, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (101

MHz, CDCl₃) δ 172.76, 165.77, 149.92, 149.66, 141.57, 138.31, 136.57, 128.76, 128.51, 128.00, 127.94, 124.33, 122.00, 118.14, 113.45, 110.14, 70.96, 56.50, 55.97, 52.15, 38.25, 25.31, 21.43, 15.46, 11.61. HRMS(ESI) m/z for C₂₅H₃₂O₅N [M+H]⁺ calcd: 426.22750, found: 426.22690.

III2 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 2-ArH), 7.51 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 2-ArH), 7.39–7.38 (m, 1H, 2-ArH), 7.34 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.23 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, 2-ArH), 7.20 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 1-ArH), 7.15 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, 1-ArH), 7.08 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 1-ArH), 6.69 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 5.11 (s, 2H, CH₂), 4.33 (s, 1H, NHCH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, COOCH₃), 1.79–1.77 (m, 1H, CH), 1.18–1.14 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.85–0.81 (m, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.69, 165.92, 161.94, 159.99, 149.74, 149.51, 139.84, 131.41, 128.78, 125.06, 124.76, 121.97, 120.13, 115.92, 113.90, 110.66, 64.70, 57.01, 55.95, 52.17, 37.02, 25.38, 16.03, 11.67. HRMS(ESI) m/z for C₂₄H₂₉O₅NF [M+H]⁺ calcd: 430.20243, found: 430.20184.

[0230]

III3 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 1-ArH), 6.99–6.95 (m, 2H, 1-ArH), 6.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.33 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.78 (s, 1H, NHCH), 4.17–4.04 (m, 2H, OCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 1.69 (s, 2H, CH₂), 1.60 (s, 1H, CH), 1.45 (d, 3H, *J* = 4.0 Hz, CH₃), 0.94 (d, 6H, *J* = 8.0 Hz, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.07, 166.05, 149.92, 149.20, 141.49, 127.54, 122.10, 117.83, 112.13, 109.99, 64.28, 55.83, 52.30, 50.82, 41.62, 24.90, 22.86, 21.88, 14.69. HRMS(ESI) m/z for C₁₉H₂₈O₅N₂ [M+H]⁺ calcd: 350.19620, found: 350.19516.

III4 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.03–7.00 (m, 2H, 1-ArH), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1-ArH), 6.60 (s, 1H, NHCH), 6.37 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.79–4.72 (m, 1H, CH), 4.13–4.08 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, OCH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 1.47–1.44 (m, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.82, 165.73, 149.95, 149.23, 141.41, 127.52, 121.97, 117.91, 112.16, 110.01, 64.29, 55.83, 52.46, 48.13, 18.44, 14.68. HRMS(ESI) m/z for C₁₆H₂₂O₅N [M+H]⁺ calcd: 308.14925, found: 308.14865.

III5 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.02 (dd, 1H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1-ArH), 6.99 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, 1-ArH), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-ArH), 6.29 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, 1-Ar-CH=CH-),

6.07 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, NH), 4.81–4.76 (m, 1H, CH), 4.02 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, OCH₂), 3.86 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, CH₃), 1.84–1.79 (m, 2H, CH₂), 1.70–1.65 (m, 2H, CH₂), 1.62–1.54 (m, 1H, CH), 1.51–1.44 (m, 2H, CH₂), 0.99–0.92 (m, 9H, 3CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.98, 165.95, 150.40, 149.44, 141.83, 127.47, 122.26, 117.72, 112.34, 110.04, 68.72, 56.04, 52.47, 50.85, 42.01, 31.17, 24.98, 22.95, 22.07, 19.27, 13.96. HRMS(ESI) m/z for C₂₁H₃₂O₅N [M+H]⁺ calcd: 378.22750, found: 378.22662.

III6
[0231] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.03–6.95 (m, 2H, 1-ArH), 6.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-ArH), 6.43 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, NH), 6.31 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.01–5.99 (m, 1H, CH=CH₂), 5.37 (dd, 1H, $J = 17.5, 1.5$ Hz, CH=CH₂), 5.26 (dd, 1H, $J = 10.5, 1.5$ Hz, CH=CH₂), 4.73–4.70 (m, 1H, CH), 4.60–4.58 (m, 2H, OCH₂), 3.86–3.82 (m, 3H, CH₃), 3.72–3.74 (m, 3H, CH₃), 1.43 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.92, 165.69, 149.65, 149.46, 141.50, 132.90, 127.93, 121.92, 118.44, 118.10, 112.90, 110.11, 69.78, 55.94, 52.61, 48.21, 18.63. HRMS(ESI) m/z for C₁₇H₂₂O₅N [M+H]⁺ calcd: 320.14925, found: 320.14862.

III7
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.98 (s, 2H, 1-ArH), 6.82 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, 1-ArH), 6.34 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.80 (s, 1H, CH), 4.04–4.02 (m, 2H, OCH₂), 3.86–3.85 (m, 3H, CH₃), 3.75–3.74 (m, 3H, CH₃), 1.82 (s, 2H, CH₂), 1.71 (s, 2H, CH₂), 1.61 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CH), 1.49 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH₂), 1.06–0.90 (m, 9H, 3CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.05, 166.05, 150.26, 149.35, 141.57, 127.49, 122.04, 117.76, 112.33, 110.18, 68.64, 55.92, 52.31, 50.81, 41.70, 31.10, 24.90, 22.86, 21.90, 19.17, 13.83. HRMS(ESI) m/z for C₂₁H₃₂O₅N [M+H]⁺ calcd: 378.22750, found: 378.22681.

III8
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.31 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, 1-ArH), 7.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2-ArH), 7.02 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, 2-ArH), 6.85 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1-ArH), 6.32 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.15 (s, 1H, NH), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 4.18 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, CH₂), 3.90 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.63, 166.12, 149.96, 149.69, 141.76, 137.75, 133.60, 129.30, 129.30, 127.85, 127.31, 127.31, 121.95, 117.63, 113.49, 110.30, 70.80, 56.00, 52.46, 41.47, 21.20. HRMS(ESI)

m/z for $C_{21}H_{24}O_5N$ $[M+H]^+$ calcd: 370.16490, found: 370.16428.

III9 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 2-ArH), 7.25–7.22 (m, 3H, 2-ArH), 7.11 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, 1-ArH), 7.04 (s, 1H, 1-ArH), 6.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.81 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.33 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, 1-ArH), 6.18 (s, 1H, NH), 5.14 (s, 1H, CH_2), 4.72 (dd, 1H, $J = 8.0, 4.0$ Hz, NHCH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.33 (s, 3H, 2-Ar CH_3), 1.98 (s, 1H, CH), 1.60–1.12 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.03–0.86 (m, 6H, 2 CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174.99, 166.93, 150.01, 149.58, 142.12, 138.30, 136.47, 128.80, 128.51, 128.01, 127.87, 124.40, 122.16, 117.80, 113.34, 110.34, 70.92, 57.04, 55.95, 37.78, 25.15, 21.41, 15.46, 11.60. HRMS(ESI) m/z for $C_{24}H_{30}O_5N$ $[M+H]^+$ calcd: 412.21185, found: 412.21100.

[0232]

III10 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.00 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, NH), 7.52–7.48 (m, 2H, 2-ArH), 7.43–7.37 (m, 2H, 2-ArH), 7.32 (d, 1H, 1-Ar-CH=CH-), 7.20–7.17 (m, 2H, 1-ArH), 7.07 (s, 1H, 1-ArH), 6.76 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 5.10 (s, 2H, CH_2), 4.20 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, NHCH), 3.76 (s, 3H, CH_3), 1.79 (s, 1H, CH), 1.16 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz, CH_2), 0.82 (s, 6H, 2 CH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$) δ 149.53, 148.61, 139.11, 137.52, 131.22, 129.13, 125.06, 124.26, 122.61, 121.87, 121.06, 116.00, 114.49, 113.90, 113.14, 110.65, 64.69, 55.95, 55.92, 25.37, 16.26, 12.03, 11.94. HRMS(ESI) m/z for $C_{23}H_{27}O_5N$ $F[M+H]^+$ calcd: 416.18678, found: 416.18582.

III11 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.07 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, 1-ArH), 7.03 (s, 1H, 1-ArH), 6.84 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 1-ArH), 6.33 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.23 (s, 1H, NH), 4.74–4.67 (m, 1H, CH), 4.15–3.90 (m, 2H, OCH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 1.54–1.46 (m, 6H, 2 CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.03, 150.37, 149.32, 142.81, 127.11, 122.42, 122.42, 116.75, 112.13, 109.94, 77.42, 64.36, 55.94, 17.78, 14.71. HRMS(ESI) m/z for $C_{15}H_{20}O_5N$ $[M+H]^+$ calcd: 294.13360, found: 294.13300.

III12 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.99 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1-ArH), 6.97 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 1-ArH), 6.77 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 1-ArH), 6.54 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, NH), 6.34 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.72–4.67 (m, 1H, CH), 3.98 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, OCH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 1.82–1.77 (m, 2H, CH_2), 1.74–1.68 (m, 2H, CH_2), 1.63–1.59 (d, 1H, CH), 1.50–1.42 (m, 2H, CH_2), 0.96–0.91 (m,

9H, 3CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.08, 167.20, 150.52, 149.38, 142.41, 127.34, 122.43, 117.33, 112.31, 110.30, 68.70, 56.04, 51.40, 41.14, 31.16, 24.98, 22.99, 21.89, 19.26, 13.94. HRMS(ESI) *m/z* for C₂₀H₃₀O₅N [M+H]⁺ calcd: 364.21185, found: 364.21097.

III13 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.03–6.99 (m, 2H, 1-ArH), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 1-ArH), 6.54 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, NH), 6.33 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.08–6.01 (m, 1H, CH), 5.39 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, CH=CH₂), 5.28 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, CH=CH₂), 4.69–4.66 (m, 1H, *J* = 12.0 Hz, CH), 4.60 (dd, 2H, *J* = 4.0, 2.5 Hz, OCH₂), 3.86 (s, 3H, CH₃), 1.50 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.49, 166.94, 149.92, 149.48, 142.47, 132.82, 127.65, 122.22, 118.54, 117.35, 112.87, 110.23, 69.79, 56.00, 48.73, 18.03. HRMS(ESI) *m/z* for C₁₆H₁₉O₅NNa [M+Na]⁺ calcd: 328.11554, found: 328.11481.

[0233] III14 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 7.01 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, 1-ArH), 6.81 (s, 1H, 1-ArH), 6.37 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 4.73 (s, 1H, CH), 4.01 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, OCH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 1.84–1.79 (m, 2H, CH₂), 1.77–1.74 (m, 2H, CH₂), 1.67–1.63 (m, 1H, CH), 1.50–1.45 (m, 2H, CH₂), 0.95 (d, 9H, *J* = 9.0 Hz, 3CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.01, 167.16, 150.48, 149.34, 142.35, 127.30, 122.36, 117.28, 112.32, 110.33, 68.66, 56.00, 51.31, 41.08, 31.10, 24.92, 22.88, 21.83, 19.18, 13.85. HRMS(ESI) *m/z* for C₂₀H₃₀O₅N [M+H]⁺ calcd: 364.21185, found: 364.21112.

III15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55–7.45 (m, 1H, 1-Ar-CH=CH-), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, 2-ArH), 7.20 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz, 2-ArH), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, NH), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, 1-ArH), 6.96 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, 1-Ar-CH=CH-), 6.77 (dd, 1H, *J* = 15.5, 4.5 Hz, 1-ArH), 4.99 (s, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.49 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.41, 165.04, 149.74, 149.40, 138.41, 137.66, 134.38, 129.48, 129.48, 128.86, 128.45, 128.45, 121.79, 121.50, 113.85, 110.76, 70.26, 56.03, 44.79, 21.30. HRMS(ESI) *m/z* for C₂₀H₂₂O₅N [M+H]⁺ calcd: 356.14925, found: 356.14896.

[0234] 一、实施例化合物的抗植物病毒活性的测试

[0235] 1、实验方法:半叶枯斑法

[0236] 2、所用病毒及试剂

[0237] 病毒:TSWV,CMV,贵州大学精细化工研究开发中心;

[0238] 烟草:芯叶烟(TSWV枯斑寄主),菟色藜(CMV枯斑寄主);

[0239] 对照药剂:阿魏酸;宁南霉素;病毒唑;

[0240] 磷酸缓冲液:pH 7.0的0.2mol/L的磷酸缓冲液(PBS);pH 7.0的0.01mol/L的磷酸缓冲液(PBS);pH 7.5的0.5mol/L的磷酸缓冲液(PBS);TSWV提取缓冲液(20.66g Na_2HPO_4 , 6.6g NaH_2PO_4 ,1.26g Na_2SO_3 定容至1L(pH7.0))

[0241] 试剂:乙二胺四乙酸(EDTA):天津科密欧化学试剂有限公司;吐温80:成都金山化学试剂有限公司,分析纯;Triton X-100:阿拉丁,生化试剂级;巯基乙醇:阿拉丁,生物技术级。

[0242] 3、实验步骤

[0243] 3.1TSWV的提纯

[0244] (a) 选取已侵染过TSWV七天以上的本氏烟叶片,去叶脉后剪碎放至研钵中,并加入适量液氮进行研磨,保证组织被磨碎,以提高病毒提取率;

[0245] (b) 加入两倍体积的预冷的pH 7.0的TSWV提取液,匀浆数分钟,并用双层尼龙纱布过滤;

[0246] (c) 滤液倒入离心管(冰浴)中,8000rpm,4℃条件下离心20min;取上清液进行抗TSWV活性的测试。

[0247] 3.2CMV的提纯

[0248] (a) 选取已侵染过CMV三周以上的普通烟叶片,去叶脉后剪碎放至研钵中,并加入适量液氮进行研磨,保证组织被磨碎,以提高病毒提取率;

[0249] (b) 加入两倍体积的预冷的pH 7.5的0.5mol/L的磷酸缓冲液(PBS)(内含0.01mol/L EDTA,0.1%的巯基乙醇,2%Triton-x-100),匀浆数分钟,再加10%的氯仿:正丁醇(V:V=1:1),用双层尼龙纱布过滤;

[0250] (c) 滤液倒入离心管(冰浴)中,8000rpm,4℃条件下离心20min;

[0251] (d) 取上清液,所得的上清液即为粗提的病毒液,加入(V/W)6%PEG-6000和NaCl,在4℃下,搅拌4h,然后8000rpm离心20min;

[0252] (e) 保留沉淀,用pH=7.0的0.01mol/L的PBS将沉淀悬浮,8000rpm,4℃条件下离心20min;

[0253] (f) 移出上清,将沉淀悬浮,重复此过程两次,合并上清液即为提纯的病毒原液;

[0254] (g) 用缓冲液稀释后,测定260nm下的吸光度值,根据以下公式计算CMV浓度(CMV的消光系数为5.0)。

[0255] 病毒母液浓度(mg/mL) = $A_{260} \times \text{稀释倍数} / 5.0$

[0256] 3.3化合物浓度的配制

[0257] 准确称取2mg化合物于离心管中,并加入30 μL 有机溶剂DMSO,使其充分溶解,将含有1%Tween 80的二次水加至4mL,配成浓度为500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的药剂。

[0258] 3.4测试方法

[0259] 测试化合物对TSWV/CMV的抗病毒活性,具体操作步骤如下:

[0260] (a) 药剂对TSWV/CMV活体治疗作用

[0261] 选长势一致的5~6叶期的芯叶烟或苋色藜,在每片叶子上均匀的撒上金刚砂,排笔蘸取以配好的病毒汁液,人工摩擦接种于全叶叶片上,病毒接种30min后,用清水冲洗。待叶片干后,毛笔蘸取药剂(500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)分别涂施在右半叶,左半叶涂施相同剂量的溶剂作为对照。晾干后移至小温室中保湿培养。2-3d后,叶片出现明显的枯斑,记录左右半叶的枯斑

数目。每个化合物进行3次重复。

[0262] (b) 药剂对TSWV/CMV活体保护作用

[0263] 选长势一致的5~6叶期的芯叶烟或苋色藜,毛笔蘸取药剂(500 μ g/mL)涂施在右半叶,左半叶涂施相同剂量的溶剂作为对照。晾干后移至小温室中,12-24h后,在叶片上均匀撒上金刚砂,排笔蘸取提前配好的病毒汁液,摩擦接种于全叶叶片上,接种30min后用清水冲洗。待叶片干后,移至小温室中保湿培养。2-3d后,叶片出现明显的枯斑,记录左右半叶的枯斑数目。每个化合物进行3次重复。

[0264] (c) 药剂对TSWV/CMV活体钝化作用

[0265] 选长势一致的5~6叶期的芯叶烟或苋色藜,将药剂与等体积的病毒液混合作用30分钟。用排笔蘸取混合液摩擦接种于芯叶烟或苋色藜右半叶,对应剂量的溶剂与病毒汁液的混合摩擦接种于左半叶,病毒接种30min后用清水冲洗。自然风干后,移至小温室中保湿培养。2-3d后,叶片出现明显的枯斑,记录左右半叶的枯斑数目。每个化合物进行3次重复,并计算其抑制率如下所示:

[0266] 抑制率(%) = [(空白对照枯斑数 - 药剂处理枯斑数) / 空白对照枯斑数] \times 100

[0267] 对部分目标化合物设置5个相应的浓度梯度,测定其对TSWV和CMV的EC₅₀值。

[0268] 4、实验结果

[0269] 按上述方法测定实施例化合物的抗植物病毒活性及EC₅₀值,结果见表3~表4。

[0270] 表3实施例化合物对TSWV的抑制活性的测试数据

Compd.	Curative effect (%)	Protective effect (%)	Inactivating effect (%)	EC ₅₀ (μ g/mL)		
				Curative activity	Protective activity	Inactivating activity
I 1	40.1 \pm 6.3	49.6 \pm 6.2	49.1 \pm 3.6			
I 2	38.2 \pm 5.9	42.6 \pm 4.2	43.3 \pm 4.1			
II 1	43.2 \pm 6.3	44.8 \pm 5.8	63.5 \pm 8.5			
II 2	40.2 \pm 5.6	55.6 \pm 2.4	63.0 \pm 2.0			
II 3	44.1 \pm 1.2	59.8 \pm 1.4	65.9 \pm 1.6	567.9 \pm 8.2	401.9 \pm 6.8	290.6 \pm 10.2
II 4	48.1 \pm 2.9	60.1 \pm 2.3	66.2 \pm 7.4	532.9 \pm 5.6	382.8 \pm 4.9	282.3 \pm 5.3
II 5	40.1 \pm 3.1	59.2 \pm 6.2	62.3 \pm 3.1			
[0271] II 6	50.7 \pm 5.6	60.4 \pm 4.4	69.8 \pm 5.4	517.6 \pm 10.2	388.3 \pm 5.7	250.5 \pm 8.8
II 7	38.9 \pm 3.1	36.2 \pm 2.4	52.3 \pm 6.1			
II 8	40.1 \pm 2.3	54.4 \pm 1.2	54.4 \pm 3.5			
II 9	45.8 \pm 4.6	60.3 \pm 1.3	68.1 \pm 2.9	542.1 \pm 6.4	389.3 \pm 4.5	265.6 \pm 5.4
II 10	40.1 \pm 2.6	52.0 \pm 6.1	60.9 \pm 6.9			
II 11	37.6 \pm 2.2	41.3 \pm 3.5	49.4 \pm 6.4			
II 12	38.1 \pm 6.9	20.6 \pm 3.5	50.2 \pm 6.3			
III 1	55.1 \pm 3.6	61.2 \pm 1.9	76.9 \pm 6.3	501.5 \pm 7.1	379.4 \pm 6.2	224.9 \pm 2.3
III 2	63.5 \pm 1.2	68.1 \pm 4.7	88.1 \pm 2.5	398.4 \pm 7.6	304.9 \pm 7.2	126.1 \pm 5.3
III 3	48.1 \pm 5.9	50.2 \pm 5.6	72.9 \pm 3.8	507.9 \pm 5.9	247.5 \pm 8.1	280.7 \pm 3.5
III 4	41.3 \pm 3.9	55.9 \pm 3.7	69.7 \pm 1.3			
III 5	56.7 \pm 2.9	54.8 \pm 5.6	60.9 \pm 2.6			

	III6	55.3±6.2	63.9±4.1	79.5±3.4	487.2±9.7	340.8±5.4	186.7±4.8
	III7	56.1±3.2	59.9±5.1	75.2±4.6			
	III8	58.9±4.6	61.2±3.5	76.4±4.9	429.2±5.2	378.2±3.4	225.6±7.2
	III9	54.0±6.2	61.5±5.3	76.4±5.6	481.7±8.5	365.7±6.2	216.1±7.6
	III10	60.1±2.6	65.2±2.6	85.5±5.4	421.6±3.8	330.9±6.7	147.3±3.9
	III11	40.6±2.6	45.1±1.5	57.2±1.6			
[0272]	III12	50.6±3.9	48.1±6.3	54.9±4.1			
	III13	51.2±5.4	56.6±2.4	76.1±5.2	446.1±7.6	347.1±5.9	227.2±9.6
	III14	55.1±5.2	56.7±7.3	61.1±4.1			
	III15	50.6±4.6	55.7±6.1	70.2±2.9			
	阿魏酸	40.5±4.8	44.9±7.2	55.7±5.1			
	宁南霉素	55.4±6.9	60.5±3.8	75.9±6.3	480.9±4.9	387.3±5.2	249.1±6.3
	病毒唑	42.1±5.6	45.6±4.3	60.1±3.8	587.2±6.3	497.5±8.1	315.7±4.9

[0273] 采用叶半枯斑法,以阿魏酸、宁南霉素和病毒唑为阳性对照药剂,在供试浓度为500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,测试了实施例化合物对TSWV的抑制活性。如表3所示,化合物III2、III5、III8和III10的活体治疗活性分别为63.5%、56.7%、58.9%和60.1%,高于对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑(40.5%、55.4%和42.1%)。在保护活性方面,化合物III1、III2、III6、III8、III9和III10的活性分别为61.2%、68.1%、63.9%、61.2%、61.5%和65.2%,高于对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑(44.9%、60.5%和45.6%)。在钝化活性方面,目标化合物III1、III2、III6、III8、III9、III10和III13展现出较好的钝化活性,分别为76.9%、88.1%、79.5%、76.4%、76.4%、85.5%和76.1%优于对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑(55.7%、75.9%和60.1%)。其次,目标化合物III1、III2、III6、III8、III9、III10和III13的钝化活性的 EC_{50} 分别为224.9、126.1、186.7、225.6、216.1、147.3和227.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,优于对照药剂宁南霉素和病毒唑(249.1和315.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。同时,化合物III2也表现出较好的治疗和保护活性,其 EC_{50} 分别为(398.4和304.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$),优于对照药剂宁南霉素(480.9和387.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和病毒唑(587.5%和497.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

[0274] 表4实施例化合物对CMV的抑制活性的测试数据

Compd.	Curative effect (%)	Protective effect (%)	Inactivating effect (%)	EC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
				Curative activity	Protective activity	Inactivating activity
I 1	33.7±7.5	49.1±4.6	58.3±5.6			
I 2	39.7±5.9	47.6±1.1	58.9±5.1			

	II 1	35.8±1.5	38.5±1.8	49.3±2.6			
	II 2	40.8±9.8	53.6±4.5	69.7±5.2			
	II 3	43.7±2.6	58.2±2.7	74.1±3.1	659.3±5.9	406.4±6.7	408.6±4.8
	II 4	44.6±6.6	60.4±1.7	75.7±3.4	622.6±10.2	408.5±5.1	397.9±8.1
	II 5	44.1±1.2	54.4±4.7	63.5±3.8			
	II 6	46.3±2.6	61.9±2.9	79.2±5.3	595.2±5.1	398.2±1.9	381.6±5.1
	II 7	40.1±5.2	46.2±1.5	60.3±5.5			
	II 8	40.0±1.2	43.0±5.6	58.6±6.7			
	II 9	40.4±1.9	50.1±5.3	61.3±9.5			
	II 10	39.9±3.5	45.2±1.4	56.3±9.4			
	II 11	48.4±1.9	50.1±5.3	77.3±9.5	549.2±9.2	499.6±8.4	399.1±7.7
	II 12	35.7±2.7	42.6±1.3	51.3±6.8			
	III 1	50.6±4.9	58.5±4.2	89.0±3.1	476.5±6.4	406.1±9.8	310.5±8.7
	III 2	56.3±4.5	65.9±1.2	89.5±3.6	421.7±8.9	391.7±10.6	307.1±6.5
	III 3	48.3±2.5	52.7±3.6	50.3±2.5			
[0276]	III 4	56.9±3.6	60.4±2.2	78.4±1.8	412.9±4.2	408.6±8.6	361.7±7.2
	III 5	45.3±8.3	55.6±6.3	53.9±2.7			
	III 6	46.5±3.6	52.1±4.9	60.1±3.4			
	III 7	45.6±7.9	54.5±4.5	50.7±3.4			
	III 8	51.9±3.9	55.4±5.1	88.7±2.6	457.6±8.9	410.7±10.2	312.7±5.3
	III 9	49.5±8.1	57.6±2.6	88.7±1.5	527.4±3.4	419.3±5.7	314.2±4.9
	III 10	55.7±5.6	63.9±3.7	88.9±2.9	424.5±8.7	402.2±2.3	310.9±5.6
	III 11	55.2±2.9	54.2±5.6	73.1±3.4	430.1±7.3	473.2±8.4	416.4±7.3
	III 12	43.2±5.2	48.5±1.6	74.8±2.1	609.2±1.3	603.4±4.2	401.2±4.2
	III 13	28.1±6.1	33.2±5.7	58.5±3.9			
	III 14	43.9±2.4	46.8±2.3	50.6±3.1			
	III 15	50.7±6.1	48.9±3.4	74.8±2.4	473.5±8.6	596.5±4.1	403.2±7.2
	阿魏酸	38.5±3.1	41.8±2.3	68.6±1.2			
	宁南霉素	49.1±2.1	56.9±3.9	88.6±1.3	531.4±8.9	448.7±6.9	318.7±4.2
	病毒唑	40.8±2.9	42.7±2.6	72.1±1.2	731.6±10.2	659.1±5.6	427.4±9.5

[0277] 采用活体半叶枯斑法,在供试浓度为500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的条件下,以阿魏酸、宁南霉素和病毒唑作为阳性对照药剂,测定了含酰胺的阿魏酸衍生物的抗CMV活性(见表4)。由表4可知,含酰胺的阿魏酸衍生物具有一定的抗CMV活性,其中化合物III 1、III 2、III 4、III 8、III 9、III 10、III 11和III 15的治疗活性分别为50.6%、56.3%、56.9%、51.9%、49.5%、55.7%、55.2%和50.7%,高于对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑(38.5%,49.1%和40.8%)。在保护活性方面,化合物II 3、II 4、II 6、III 1、III 2、III 4、III 9和III 10的保护活性分别为58.2%、60.4%、61.9%、58.5%、65.9%、60.4%、57.6%和63.9%,高于对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑(41.8%、56.9%和42.7%)。在钝化活性方面,化合物III 1、III 2、III 8、III 9和III 10对CMV的钝化活性分别为89.0%、89.5%、88.7%、88.7%和88.9%,优于对照药剂阿魏酸、宁南霉素和病毒唑(68.6%、88.6%和72.1%)。化合物III 2对CMV的治疗、保护和钝化活性的 EC_{50} 值为421.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和391.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 分别优于宁南霉素(531.4、448.7和318.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和病毒唑(731.6、659.1和427.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

[0278] 综述所示,含酰胺的阿魏酸衍生物具有较好的抗TSWV和CMV活性,其中化合物Y1、Y2、Y8、Z1和Z2表现出较好的抗TSWV和CM活性,优于阳性对照药剂宁南霉素和病毒唑。与现有技术相比,含喹唑啉的阿魏酸衍生物(Pest Manag.Sci.,2017,73:2079-2089)抗CMV活性较低,其活性范围在30.1-78.2%之间。然而,本发明对CMV的抑制活性范围在33.7-88.9%,部分化合物活性优于对照药剂宁南霉素和病毒唑。因此,对阿魏酸先导结构进行优化得到

较高活性的衍生物是一项艰巨而重大的任务。

[0279] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制,任何未脱离本发明技术方案内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰,均仍属于本发明技术方案的范围。