

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510016719.5

C07D401/04

C07D471/04

C07D487/04

C07D211/98

A61K 31/454

A61P 35/00

A61P 31/18

[43] 公开日 2005 年 11 月 16 日

[11] 公开号 CN 1696127A

[22] 申请日 2005.4.18

[21] 申请号 200510016719.5

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625 号

[72] 发明人 袁修华 高连勋

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公司

代理人 宋天平

A61P 29/00 A61P 19/02

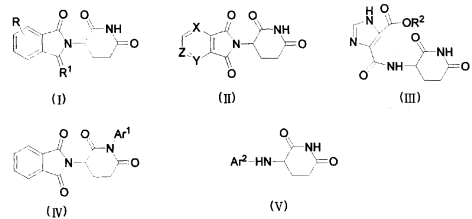
//(C07D401/04,209:48,211:98)

权利要求书 5 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 沙利度胺的类似物及其制备方法

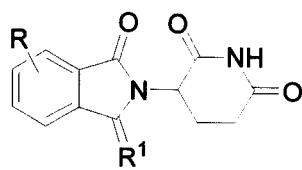
[57] 摘要

本发明涉及沙利度胺的新的类似物以及它们的合成方法。特别是化合物具有所述通式结构为右式，其中，R 选自  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ； $\text{R}^1$  选自 O， $\text{H}_2$ ；X，Y，Z 选自以下的组合： $\text{X} = \text{Y} = \text{CH}$ ， $\text{Z} = \text{N}$  和  $\text{X} = \text{Y} = \text{N}$ ， $\text{Z} = \text{CH}$ ； $\text{R}^2$  选自 H， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $\text{Ar}^1$  选自对甲基苯基，对氯苯基，对硝基苯基，对羟基苯基，对甲氧基苯基，(间，对)-二甲氧基苯基，苄基， $\alpha$ -萘基； $\text{Ar}^2$  选自苯甲酰基，对甲基苯甲酰基，对甲氧基苯甲酰基，对氨基苯甲酰基，乙酰水杨酰基 3-吡啶甲酰基，4-吡啶甲酰基，2-吡啶甲酰基。

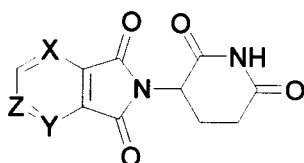


ISSN 1008-4274

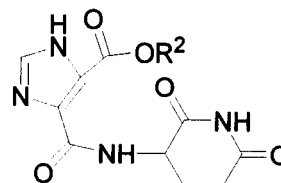
1. 一种沙利度胺类似物，选自以下通式结构代表的化合物：



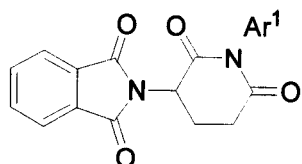
(I)



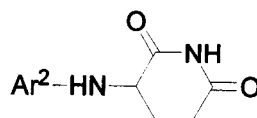
(II)



(III)



(IV)



(V)

其中，R 选自 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ；

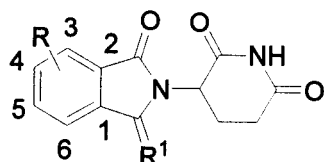
$\text{R}^1$  选自 O,  $\text{H}_2$ ；

X, Y, Z 选自以下的组合： $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$ ,  $\text{Z}=\text{N}$  和  $\text{X}=\text{Y}=\text{N}$ ,  $\text{Z}=\text{CH}$ ；

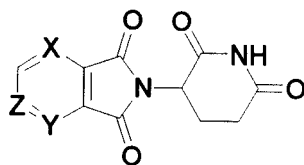
$\text{R}^2$  选自 H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

$\text{Ar}^1$  选自对甲基苯基，对氯苯基，对硝基苯基，对羟基苯基，对甲氧基苯基，（间，对）-二甲氧基苯基，苄基和  $\alpha$ -萘基；

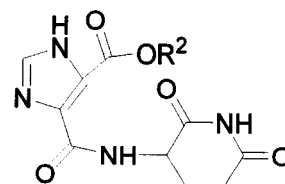
$\text{Ar}^2$  选自苯甲酰基，对甲基苯甲酰基，对甲氧基苯甲酰基，对氨基苯甲酰基，乙酰水杨酰基，3-吡啶甲酰基，4-吡啶甲酰基和 2-吡嗪甲酰基；特定类似物化合物的结构如下：



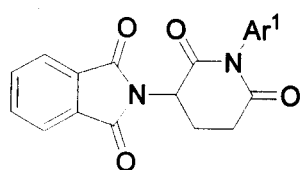
- 7: R=3-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=O  
 8: R=3-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=H<sub>2</sub>  
 9: R=6-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=H<sub>2</sub>  
 10: R=4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=O  
 11: R=4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=H<sub>2</sub>  
 12: R=5-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=H<sub>2</sub>



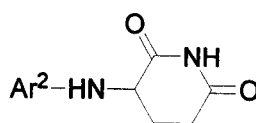
- 13: X=Y=CH, Z=N  
 14: X=Y=N, Z=CH



- 15: R<sup>2</sup>=H  
 16: R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>  
 17: R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>



- 18: Ar<sup>1</sup>=Ph-CH<sub>3</sub>-*p*  
 19: Ar<sup>1</sup>=Ph-Cl-*p*  
 20: Ar<sup>1</sup>=Ph-NO<sub>2</sub>-*p*  
 21: Ar<sup>1</sup>=Ph-OH-*p*  
 22: Ar<sup>1</sup>=Ph-OCH<sub>3</sub>-*p*  
 23: Ar<sup>1</sup>=Ph-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-*m, p*  
 24: Ar<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>Ph  
 25: Ar<sup>1</sup>=α - Naphthyl

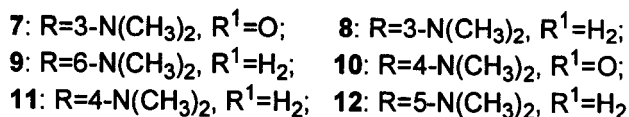
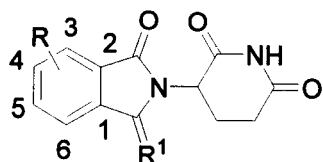


- 26: Ar<sup>2</sup>=OCPH  
 27: Ar<sup>2</sup>=OCPH-CH<sub>3</sub>-*p*  
 28: Ar<sup>2</sup>=OCPH-OCH<sub>3</sub>-*p*  
 29: Ar<sup>2</sup>=OCPH-NH<sub>2</sub>-*p*  
 30: Ar<sup>2</sup>=OCPH-OOCCH<sub>3</sub>-*o*  
 31: Ar<sup>2</sup>=3-pyridine formyl  
 32: Ar<sup>2</sup>=4-pyridine formyl  
 33: Ar<sup>2</sup>=2-pyrazine formyl

其中, *o, m, p* 分别表示取代基在苯环的邻, 间和对位。

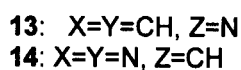
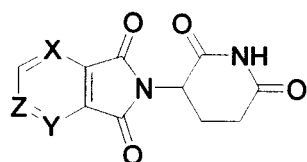
2. 一种合成权利要求 1 所示结构化合物的方法, 其特征在于:

(1) 合成具有所示结构 7—12 的化合物: 3-硝基邻苯二甲酸酐或 4-硝基邻苯二甲酸酐和 L-谷氨酰胺在真空条件 130~180℃下直接反应得到 3-硝基或 4-硝基取代的沙利度胺的衍生物, 然后和甲醛水溶液, 20~80 大气压的氢气在 60~120℃反应得到 3-(N, N-二甲基)-沙利度胺



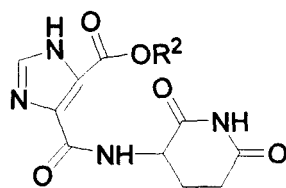
(7)或4-(N,N-二甲基)-沙利度胺(10); 化合物7或化合物10和5~40倍摩尔量的新活化的锌粉在醋酸中反应得到化合物8和11; 化合物7或10用铝汞部分还原后再用三乙基硅烷, 三氟乙酸进一步还原得到化合物9和12;

(2) 合成所示结构13和14的化合物:



用3,4-吡啶二甲酸酐或2,3-吡嗪二甲酸酐和谷氨酰亚胺的盐酸盐, 三乙胺在无水DMF(N,N-二甲基甲酰胺)或二氧六环中反应, 反应完以后除去体系的溶剂, 往体系中加入乙酸酐和甲苯, 60~110℃反应4~12小时, 然后除去反应体系的溶剂, 通过重结晶或过色谱柱得到化合物13和14;

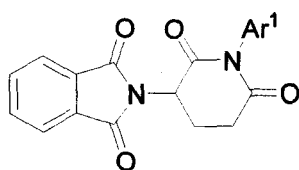
(3) 合成所示结构15—17的化合物: 用2,3-咪唑二甲酸和氯化亚砷回流得到2,3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酰氯, 这个酰氯水解后和谷氨酰亚胺的盐酸盐, 三乙胺反应得到化合物15; 2,3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酰氯和甲醇或乙醇反应后再和谷氨酰亚胺的盐



- 15:  $R^2=H$   
 16:  $R^2=CH_3$   
 17:  $R^2=CH_2CH_3$

酸盐，三乙胺反应得到化合物 16 和 17；

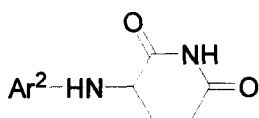
(4) 合成所示结构 18—25 的化合物：



- 18:  $Ar^1=Ph-CH_3-p$ ;      19:  $Ar^1=Ph-Cl-p$ ;  
 20:  $Ar^1=Ph-NO_2-p$ ;      21:  $Ar^1=Ph-OH-p$ ;  
 22:  $Ar^1=Ph-OCH_3-p$ ;      23:  $Ar^1=Ph-(OCH_3)_2-m, p$ ;  
 24:  $Ar^1=CH_2Ph$ ;      25:  $Ar^1=\alpha$  - Naphthyl

用对甲基苯胺，对氯苯胺，对硝基苯胺，对羟基苯胺，对甲氧基苯胺，对，间二甲氧基苯胺，苄胺或  $\alpha$  萘胺和邻苯二甲酰谷氨酸酐反应得到相应的酰胺酸，然后和氯化亚砷、乙酸酐、N, N'—羰基二咪唑或 N, N'—二环己基碳二亚胺反应得到化合物 18~25；

(5) 合成所示结构 26—33 的化合物：



- 26:  $Ar^2=OCPh$ ;      27:  $Ar^2=OCPh-CH_3-p$ ;  
 28:  $Ar^2=OCPh-OCH_3-p$ ;      29:  $Ar^2=OCPh-NH_2-p$ ;  
 30:  $Ar^2=OCPh-OOCCH_3-o$ ;      31:  $Ar^2=3$ -pyridine formyl;  
 32:  $Ar^2=4$ -pyridine formyl;      33:  $Ar^2=2$ -pyrazine formyl

采用苯甲酰氯，对甲基苯甲酰氯，对甲氧基苯甲酰氯，乙酰水杨酰氯和谷氨酰亚胺的盐酸盐，三乙胺在二氯甲烷中反应得到化合物 26，27，28，30；用对硝基苯甲酰氯和谷氨酰亚胺的盐酸盐，三乙胺在二氯甲烷中反应得到对硝基苯甲酰谷氨酰亚胺，对硝基苯甲酰谷氨酰亚

胺和环己烯在甲醇中用钨碳催化转移氢化得到对氨基苯甲酰谷氨酰亚胺 (29); 3-吡啶甲酸, 4-吡啶甲酸或 2-吡嗪甲酸和 N, N'-羰基二咪唑, 谷氨酰亚胺的盐酸盐, 4-(N, N-二甲基)-吡啶在无水的四氢呋喃中回流得到化合物 31, 32, 33。

3. 一种药用组合物, 它含有权利要求书 1 的化合物和药学上可以接受的载体。

## 沙利度胺的类似物及其制备方法

### 技术领域

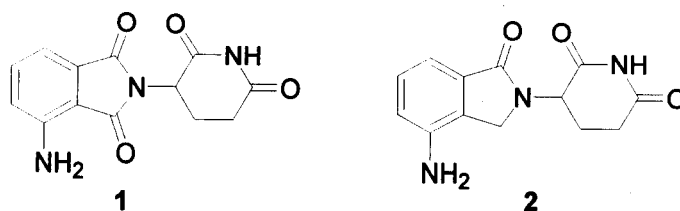
本发明涉及一系列沙利度胺的类似物及它们的制备方法。

### 背景技术

沙利度胺 (Thalidomide), 又名反应停, 是 20 世纪 50 年代后期上市的一个药物, 用于镇静、催眠和妇女怀孕早期的止吐。但是很快发现这个药物对胎儿有严重的致畸作用。于是这个药物在 20 世纪 60 年代初撤出了市场。1965 年, 以色列医生 Sheskin (Sheskin, J. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1965, 6: 303-306) 报道沙利度胺能有效治疗红斑结节性麻风病 (ENL)。1998 年, FDA (美国食品和药品管理局) 批准沙利度胺用于治疗 ENL。在我国, 沙利度胺是治疗麻风病伴随症的国家基本药物。沙利度胺除了能治疗 ENL 以外, 目前已知的生物活性还包括免疫抑制、抗癌、抗 HIV-1 病毒等。沙利度胺用于治疗多发性骨髓瘤的研究已经进入临床 II/III 期。但是由于沙利度胺还具有镇静催眠的作用, 而且临床上使用的剂量又比较大, 对患者有一定的副作用。所以, 设计并合成活性比沙利度胺强而副作用比它弱的化合物在治疗麻风病及其伴随症、癌症、风湿性关节炎、HIV-1 的伴随症以及免疫抑制方面是非常有意义的。

一般认为沙利度胺是通过抑制肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 而起作用

的 (Moreira, A. L. *et al. J. Exp. Med.* 1993, 177, 1675-1680)。1999年, Muller (Muller GW., Chen R., Huang S. Y. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9: 1625-1630)合成了一系列苯环上带有氨基的沙利度胺的类似物并测试了它们抑制 TNF- $\alpha$  的能力。结果发现具有如下结构的两个化合物 1 和化合物 2 对 TNF- $\alpha$  的抑制能力分别比沙利度胺强 19,000 和 2,000 倍。临床研究表明, 化合物 1 对

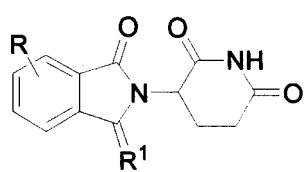


前列腺癌有明显疗效, 但是有便秘、恶心、疲劳等副作用。化合物 2 用于治疗多发性骨髓瘤的研究已经进入临床 III 期 (Teo, S. K. *Drug Discov. Today*, 2005, 10, 107-113)。但是这两个化合物的苯环上都直接带有氨基, 这个氨基是一个毒性基团。所以仍然有必要寻找生物活性更强, 副作用更少的沙利度胺的类似物。

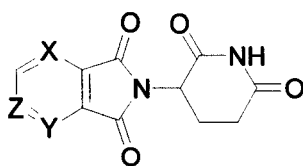
### 发明内容

本发明的目的是提供一系列沙利度胺的类似物以及它们的制备方法。这些化合物的结构如下:

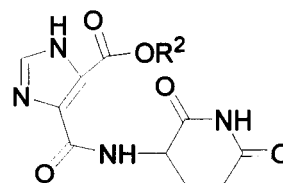




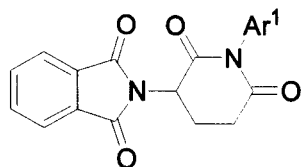
(I)



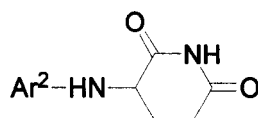
(II)



(III)



(IV)



(V)

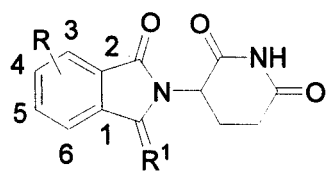
其中, R 选自 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ;

$\text{R}^1$  选自 O,  $\text{H}_2$ ;

X, Y, Z 选自以下的组合:  $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$ ,  $\text{Z}=\text{N}$  和  $\text{X}=\text{Y}=\text{N}$ ,  $\text{Z}=\text{CH}$ ;

$\text{R}^2$  选自 H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;

$\text{Ar}^1$  选自对甲基苯基, 对氯苯基, 对硝基苯基, 对羟基苯基, 对甲氧基苯基, (间, 对)-二甲氧基苯基, 苄基和  $\alpha$ -萘基; 特定结构的类似物如下:



7:  $\text{R}=\text{3-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{O}$

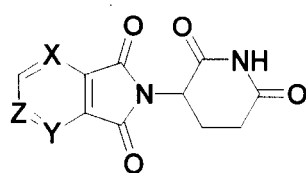
8:  $\text{R}=\text{3-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{H}_2$

9:  $\text{R}=\text{6-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{H}_2$

10:  $\text{R}=\text{4-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{O}$

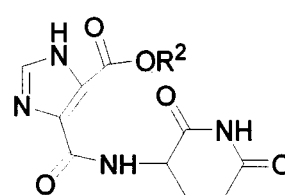
11:  $\text{R}=\text{4-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{H}_2$

12:  $\text{R}=\text{5-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1=\text{H}_2$



13:  $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$ ,  $\text{Z}=\text{N}$

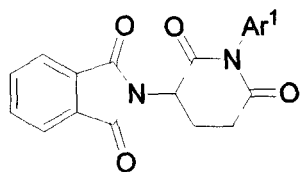
14:  $\text{X}=\text{Y}=\text{N}$ ,  $\text{Z}=\text{CH}$



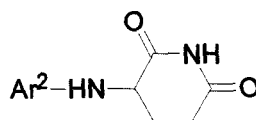
15:  $\text{R}^2=\text{H}$

16:  $\text{R}^2=\text{CH}_3$

17:  $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_3$



- 18: Ar<sup>1</sup>=Ph-CH<sub>3</sub>-*p*  
 19: Ar<sup>1</sup>=Ph-Cl-*p*  
 20: Ar<sup>1</sup>=Ph-NO<sub>2</sub>-*p*  
 21: Ar<sup>1</sup>=Ph-OH-*p*  
 22: Ar<sup>1</sup>=Ph-OCH<sub>3</sub>-*p*  
 23: Ar<sup>1</sup>=Ph-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-*m, p*  
 24: Ar<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>Ph  
 25: Ar<sup>1</sup>= $\alpha$  - Naphthyl



- 26: Ar<sup>2</sup>=OCPh  
 27: Ar<sup>2</sup>=OCPh-CH<sub>3</sub>-*p*  
 28: Ar<sup>2</sup>=OCPh-OCH<sub>3</sub>-*p*  
 29: Ar<sup>2</sup>=OCPh-NH<sub>2</sub>-*p*  
 30: Ar<sup>2</sup>=OCPh-OOCCH<sub>3</sub>-*o*  
 31: Ar<sup>2</sup>=3-pyridine formyl  
 32: Ar<sup>2</sup>=4-pyridine formyl  
 33: Ar<sup>2</sup>=2-pyrazine formyl

其中, *o, m, p* 分别表示取代基在苯环的邻, 间和对位。

工艺过程如下: 化合物 7~12 的合成用 3-硝基邻苯二甲酸酐或 4-硝基邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺在真空条件 130~180℃ 下直接反应得到 3-硝基或 4-硝基取代的沙利度胺的衍生物, 然后和甲醛水溶液, 20~80 大气压的氢气在 60~120℃ 反应得到 3-(N,N-二甲基)-沙利度胺 (7) 或 4-(N,N-二甲基)-沙利度胺 (10)。化合物 7 或 10 和新活化的锌粉在醋酸中反应得到化合物 8 和 11。化合物 7 或 10 用铝汞部分还原后再用三乙基硅烷, 三氟乙酸进一步还原得到化合物 9 和 12。

化合物 13 和 14 的合成采用 3, 4-吡啶二甲酸酐或 2, 3-咪唑二甲酸酐和谷氨酰胺的盐酸盐, 三乙胺在无水 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 或二氧六环中反应, 反应完以后除去体系的溶剂, 往体系中加入乙酸酐和甲苯, 60~110℃ 反应 4~12 小时, 然后除去反应体系的溶剂, 通过重结晶或过色谱柱得到化合物 13 和 14。

化合物 15~17 的合成用 2, 3-咪唑二甲酸和氯化亚砷回流得到 2, 3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酰氯, 这个酰氯水解后和谷氨酰胺的盐酸盐, 三乙胺反应得到化合物 15。2, 3-咪唑二甲酸的二聚

体的二甲酰氯和甲醇或乙醇反应后再和谷氨酰亚胺的盐酸盐，三乙胺反应得到化合物 16 和 17。

化合物 18~25 的合成采用对甲基苯胺，对氯苯胺，对硝基苯胺，对羟基苯胺，对甲氧基苯胺，对，间二甲氧基苯胺，苄胺或  $\alpha$  萘胺和邻苯二甲酰谷氨酸酐反应得到相应的酰胺酸，然后和氯化亚砷、乙酸酐、N, N'-羰基二咪唑或 N, N'-二环己基碳二亚胺反应得到化合物 18~25。

化合物 26~33 的合成采用苯甲酰氯，对甲基苯甲酰氯，对甲氧基苯甲酰氯，乙酰水杨酰氯和谷氨酰亚胺的盐酸盐，三乙胺在二氯甲烷中反应得到化合物 26, 27, 28, 30。用对硝基苯甲酰氯和谷氨酰亚胺的盐酸盐，三乙胺在二氯甲烷中反应得到对硝基苯甲酰谷氨酰亚胺，对硝基苯甲酰谷氨酰亚胺和环己烯在甲醇中用钨碳催化转移氢化得到对氨基苯甲酰谷氨酰亚胺 (29)。3-吡啶甲酸，4-吡啶甲酸或 2-吡啶甲酸和 N, N'-羰基二咪唑，谷氨酰亚胺的盐酸盐，4-(N, N-二甲基)-吡啶在无水四氢呋喃中回流得到化合物 31, 32, 33。

本发明制得的沙利度胺的类似物的核磁、质谱数据证明它们确实是预期的化合物。

#### 具体实施方式：

##### 实施例 1：

往预先加热至  $140 \pm 10^\circ\text{C}$  的反应器中加入 3-硝基邻苯二甲酸酐 4.0 g 和谷氨酰胺 2.0 g，加热搅拌，反应 40 分钟后将温度缓慢升至  $180 \pm 10^\circ\text{C}$ ，同时将体系接真空泵，10 小时后停止反应，加入 24ml 1,4-二氧六环，加热搅拌使体系成为溶液，减压蒸出二氧六环，加入 20ml 甲醇，回流 20 分钟后冷却过夜，有沉淀生成，过滤，甲醇洗，得浅白色固体，真空干燥，得到 3 位硝基取代的沙利度胺 1.46 g，产率 35.2%，熔点：297-299  $^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ )： $\delta$  11.16(s, 1H), 8.18-7.96(m, 3H), 5.26-5.18 (dd, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.68-2.56(m, 2H), 2.15-2.08(m, 1H)； $^{13}\text{C}$ NMR(DMSO- $d_6$ )： $\delta$ ：172.7, 169.5, 165.2, 162.5, 144.4, 136.8, 133.0, 128.9, 127.3, 122.6, 49.5, 30.9, 21.8。元素分析(%， $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$  计算值)：C 51.40(51.49)，

H 3.03(2.99), N 13.83(13.86)。

#### 实施例 2:

往高压釜中加入实施例 1 中得到的 3 位硝基取代的沙利度胺 1.1g, 40%的甲醛水溶液 3.3ml, 甲醇 100ml, 10%的钨碳 0.5g, 通入氢气, 使氢气的压力为 30 大气压, 将体系加热到 80℃, 40 小时后停止反应。体系加助滤剂过滤, 滤液加硅胶吸附, 通过旋转蒸发除去溶剂, 用  $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}=10:1$  为洗脱剂过硅胶柱, 得到黄色固体, 真空干燥, 得到 3 位 N,N-二甲基取代的沙利度胺 (7) 0.83 g, 产率 82.5%, 熔点: 207 – 209 °C。 $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  11.06(s, 1H), 7.65–7.61(dd, 1H), 7.28–7.22(m, 2H), 5.10–5.06(dd, 1H), 3.04(s, 6H), 2.89–2.85(m, 1H), 2.61–2.51(m, 2H), 2.06–2.00(m, 1H);  $^{13}\text{CNMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$ : 172.8, 170.0, 167.1, 166.3, 149.8, 135.1, 133.9, 122.5, 113.4, 112.9, 48.8, 42.9, 31.0, 22.1. 元素分析(%,  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  计算值): C59.72(59.79), H5.03(5.02), N13.9(13.95)。

#### 实施例 3

0.6 g 实施例 2 中得到的 3 位 N,N-二甲基取代的沙利度胺 (7) 和 5g 用盐酸活化过的锌粉在 50 ml 冰醋酸中 90 °C 反应 40 min 后趁热过滤, 50 ml 丙酮分三次洗, 母液加硅胶吸附, 氯仿:乙酸乙酯=4:1 过色谱柱, 得到和 N,N-二甲基处于间位的甲酰基被还原的沙利度胺的类似物(8) 0.20 g, 产率 34.9%, 熔点: 92–94 °C。 $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ,  $\delta$ : 10.96(s, 1H), 7.46–7.41(m, 1H), 7.00–6.97(d, 1H), 6.88–6.86(d, 1H), 5.08–5.02(dd, 1H), 4.38–4.18(dd, 2H), 2.92(s, 6H), 3.01–2.85(m, 1H), 2.65–2.51(m, 1H), 2.40–2.36(m, 1H), 2.16–1.95(m, 1H)。  $^{13}\text{CNMR}(\text{DMSO}-d_6)$ ,  $\delta$ : 173.3, 171.6, 168.1, 151.2, 145.6, 132.8, 120.1, 115.3, 114.5, 52.1, 47.0, 44.0, 31.7, 22.9. 元素分析(%,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  计算值): C 62.549(62.71), H 5.99(5.96), N 14.80(14.63)。

#### 实施例 4

0.23 g 实施例 2 中得到的 3 位 N,N-二甲基取代的沙利度胺 (7) 溶于 10 ml 乙醇, 1ml 水, 1ml 冰醋酸配成的溶液中, 一次加入

0.06g 乙醚洗过的剪成碎片的铝箔, 0.002g 氯化汞, 加热, 使体系回流, 反应3小时后停止反应, 加助滤剂过滤, 丙酮洗, 母液浓缩蒸干, 真空干燥。将得到的化合物转移入5ml的反应瓶中, 加入1.5ml 冰醋酸, 0.75 ml 三氟乙酸, 0.4 ml 三乙基硅烷, 将体系升温至70℃反应3小时后停止反应, 加硅胶吸附, 氯仿:乙酸乙酯=5:1过色谱柱, 得到和N, N-二甲基处于邻位的甲酰基被还原的沙利度胺的类似物(9) 0.09 g, 产率41.0%, 熔点: 250-254℃(dec.)。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 10.98(s, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.17-7.15(d, 1H), 6.98-6.96(d, 1H), 5.13-5.08(dd, 1H), 4.57-4.38(dd, 2H), 2.95-2.77(m, 7H), 2.62-2.57(m, 1H), 2.49-2.46(m, 1H), 2.01-1.98(m, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 172.9, 171.0, 168.2, 147.7, 133.2, 129.7, 129.1, 117.3, 113.4, 51.5, 47.7, 41.9, 31.2, 22.4。元素分析(% C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 计算值): C 62.65(62.71), H 5.93(5.96), N 14.70(14.63)。

#### 实施例 5:

参照实施例1的方法, 用4-硝基取代的邻苯二甲酸酐4.0g和谷氨酰胺2.0g进行反应, 得到4-硝基取代的沙利度胺1.98g, 产率47.6%, 熔点: 230-231℃。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11.19(s, 1H), 8.70-8.67(d, 1H), 8.58-8.57(d, 1H), 8.22-8.19(d, 1H), 5.28-5.22(dd, 1H), 2.98-2.85(m, 1H), 2.65-2.53(m, 2H), 2.12-2.09(m, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 173.5, 170.3, 166.4, 166.1, 152.6, 136.6, 133.4, 130.9, 125.8, 119.2, 50.4, 31.7, 22.7。元素分析(% C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 计算值): C 51.44(51.49), H 3.00(2.99), N 13.90(13.86)。

#### 实施例 6:

参照实施例2的方法, 用实施例5中得到的4-硝基取代的沙利度胺和甲醛水溶液, 氢气反应得到4-(N, N-二甲基)-沙利度胺(10)。产率75.0%, 熔点: 258-259℃。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.06(s, 1H), 7.66-7.64(d, 1H), 7.07-7.06(d, 1H), 6.98-6.96(dd, 1H), 5.08-5.03(dd, 1H), 3.10(s, 6H), 2.89-2.84(m, 1H), 2.60-2.51(m,

2H), 2.02–1.99(m, 1H);  $^{13}\text{C}$ NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 172.8, 170.1, 167.7, 167.2, 154.4, 133.9, 124.7, 115.9, 115.1, 105.3, 48.7, 40.1, 31.0, 22.2. 元素分析(% ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  计算值): C 59.75(59.79), H 5.00(5.02), N 13.94(13.95).

#### 实施例 7:

参照实施例 3 的方法, 用实施例 6 中得到的 4-(N,N-二甲基)-沙利度胺(10)和活化锌粉在冰醋酸中反应, 通过过色谱柱得到处于 N,N-二甲基间位的甲酰基被还原的沙利度胺的类似物(11), 产率 55.9%, 熔点: 240–244 °C(dec.).  $^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.95(s, 1H), 7.40–7.38(d, 1H), 7.03–7.00(dd, 1H), 6.94(s, 1H), 5.1–5.07(dd, 1H), 4.33–4.16(dd, 2H), 2.92(s, 6H), 2.91–2.86(m, 1H), 2.61–2.57(m, 1H), 2.40–2.33(m, 1H), 2.00–1.97(m, 1H);  $^{13}\text{C}$ NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 173.3, 171.5, 169.2, 151.0, 133.0, 129.9, 117.0, 112.8, 105.7, 52.1, 47.0, 31.7, 23.0. 元素分析(% ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  计算值): C 62.72(62.71), H 5.83(5.96), N 14.70(14.63).

#### 实施例 8:

参照实施例 4 中的方法, 用实施例 6 中得到的 4 位 N,N-二甲基取代的沙利度胺(10)于乙醇, 水, 冰醋酸配成的溶液中和乙醚洗过的剪成碎片的铝箔, 氯化汞回流反应, 3 小时后停止反应, 加助滤剂过滤, 丙酮洗, 母液浓缩蒸干, 真空干燥。将得到的化合物在冰醋酸中和三氟乙酸, 三乙基硅烷 70 °C 反应, 粗产物加硅胶吸附, 氯仿: 乙酸乙酯=2:1 过色谱柱, 得到和 N,N-二甲基处于对位的甲酰基被还原的沙利度胺的类似物(12), 产率 71.0%, 熔点: 275–277 °C(dec.).  $^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 10.92(s, 1H), 7.50–7.48(m, 1H), 6.81–6.79(m, 2H), 5.06–5.01(dd, 1H), 4.33–4.17(dd, 2H), 3.00(s, 6H), 2.95–2.87(m, 1H), 2.60–2.52(m, 1H), 2.38–2.33(m, 1H), 1.97–1.93(m, 1H).  $^{13}\text{C}$ NMR(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 172.9, 171.4, 168.6, 152.9, 144.1, 123.8, 119.0, 111.7, 105.2, 51.3, 46.9, 40.0, 31.3, 22.6. 元素分析(% ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  计算值): C 62.69(62.71), H 5.95(5.96), N 14.74(14.63)。

**实施例 9:**

0.91 g 3, 4-吡啶二甲酸酐溶于 35 ml 无水二氧六环中, 加入 1.02 g 谷氨酰亚胺的盐酸盐, 1.68 ml 无水三乙胺, 体系接干燥管, 50 °C 下反应过夜, 减压蒸干溶剂, 真空干燥, 再往体系中加入 25 ml 甲苯, 25 ml 乙酸酐和 2 ml 三氟乙酸, 体系接干燥管 110 °C 反应 5 小时后加硅胶吸附, 氯仿:乙酸乙酯=2:1 过色谱柱, 得到邻苯二甲酰基被 3, 4-吡啶二甲酰基取代的沙利度胺的类似物(13) 1.39 g, 产率 88%, 熔点: 229-230 °C, <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 11.09(s, 1H), 9.12-9.07(m, 2H), 7.89-7.87 (dd, 1H), 5.16-5.10(dd, 1H), 2.82-2.56(m, 1H), 2.49-2.26(m, 2H), 2.00-1.96(m, 1H). <sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 173.5, 170.4, 167.3, 166.9, 157.2, 145.2, 139.7, 126.2, 118.0, 50.1, 31.7, 22.7. 元素分析(%, C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 计算值): C 55.53 (55.60), H 3.53 (3.50), N 16.18 (16.21)。

**实施例 10:**

1.0 g 2, 3-吡嗪二甲酸酐, 1.10 g 谷氨酰亚胺的盐酸盐溶于 30 ml 无水二氧六环中, 加入, 1.9 ml 无水三乙胺, 体系接干燥管, 50 °C 下反应过夜, 减压蒸干溶剂, 真空干燥, 再往体系中加入 25 ml 甲苯, 25 ml 乙酸酐和 2 ml 三氟乙酸, 体系接干燥管 100 °C 反应 15 小时后加硅胶吸附, 氯仿:乙酸乙酯=2:1 过色谱柱, 得到邻苯二甲酰基被 2, 3-吡嗪二甲酰基取代的沙利度胺的类似物(14) 1.40 g, 产率 80.7%, 熔点: >300 °C, <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 11.20(s, 1H), 9.08(s, 2H), 5.34-5.29 (dd, 1H), 2.95-2.80(m, 1H), 2.65-2.47(m, 2H), 2.15-2.06(m, 1H). <sup>13</sup>CNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 172.6, 169.3, 163.7, 149.3, 146.4, 49.2, 30.8, 21.9. 元素分析(%, C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 计算值): C 50.70(50.77), H 3.15(3.10), N 21.50(21.53)。

**实施例 11:**

往 30 ml 氯化亚砷, 0.2 ml 的 N,N-二甲基甲酰胺和 50 ml 的甲苯体系中加入 5.0 g 2,3-咪唑二甲酸, 搅拌, 加热回流, 5 小时后蒸出溶剂, 得到黄色固体, 往体系中加入 15 ml 苯, 搅拌 20 分钟后过

滤,得到的固体用 30 ml 苯分三次洗,真空干燥,得到 2,3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酰氯 4.57 g,产率 91.1%。1.5 g 2,3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酰氯于 15 ml 水中搅拌过夜,过滤,真空干燥,得到的 2,3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酸和 1.58 g 谷氨酰胺的盐酸盐,2.7 ml 三乙胺,于 40 ml 二氯甲烷中搅拌过夜,得到白色固体,过滤,二氯甲烷洗多次,真空干燥,得到沙利度胺的类似物 (15) 2.1 g,产率 81%,熔点: 278-280 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 13.40(s, 1H), 13.1(s, 1H), 10.86(s, 1H), 10.11-10.09(d, 1H), 7.78(s, 1H), 4.76-4.69(m, 1H), 2.71-2.67(m, 1H), 2.48-2.41(m, 1H), 2.06-1.94(m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 174.6, 172.3, 164.3, 158.2, 137.5, 134.2, 132.3, 50.7, 31.8, 25.0. 元素分析(%),  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$  计算值): C 45.04(45.12), H 3.72(3.79), N 21.10(21.05).

#### 实施例 12:

按照实施例 11 中的方法,用绝对甲醇代替 2,3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酰氯水解步骤的水进行反应,得到沙利度胺的类似物 (16) 1.9 g,产率 71%,熔点: 165-167 °C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 13.42(s, 1H), 10.86(s, 1H), 10.16-10.10(d, 1H), 7.74(s, 1H), 4.72-4.65(m, 1H), 3.56(s, 3H), 2.76-2.69(m, 1H), 2.49-2.46(m, 1H), 2.00-1.91(m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 173.7, 172.6, 166.1, 157.8, 134.7, 134.0, 131.7, 51.4, 50.0, 31.3, 22.8. 元素分析(%),  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$  计算值): C 47.08(47.15), H 4.39(4.32), N 20.02(19.99).

#### 实施例 13:

按照实施例 11 中的方法,用绝对乙醇代替 2,3-咪唑二甲酸的二聚体的二甲酰氯水解步骤的水进行反应,得到沙利度胺的类似物 (17) 2.2 g,产率 78%, mp 139-140 °C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 13.40(s, 1H), 10.86(s, 1H), 10.11-10.09(d, 1H), 7.78(s, 1H), 4.76-4.69(m, 1H), 4.26-4.22(t, 2H), 2.71-2.67(m, 1H), 2.48-2.41(m, 1H), 2.06-1.94(m, 2H), 1.25-1.20(t, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$



(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 173.6, 172.6, 165.3, 158.8, 138.1, 131.9, 130.8, 62.1, 50.7, 31.8, 25.0, 14.9. 元素分析(%),  $C_{12}H_{14}N_4O_5$  计算值): C48.90 (48.98), H 4.83 (4.80), N 19.00 (19.04)。

#### 实施例 14:

往 350 ml 无水吡啶中加入 50.0 g 邻苯二甲酸酐, 50 g L-谷氨酸, 氮气保护, 加热回流 6 小时后减压蒸出吡啶, 加入 200 ml 醋酸酐, 加热回流 25 分钟后减压蒸出醋酸酐, 降至室温后加入 100 ml 无水乙醚, 搅拌 20 分钟后过滤, 100 ml 无水乙醚分三次洗, 得到的固体和 150 ml 无水乙酸乙酯一起回流, 冷却过夜, 过滤, 100 ml 乙酸乙酯分三次洗, 得到纯白色固体, 真空干燥, 得到邻苯二甲酰谷氨酸酐 66.5 g, 产率 76%, 熔点: 195-196 °C (文献值: 195-196 °C)。

#### 实施例 15:

2.5 g 邻苯二甲酰谷氨酸酐和 1 ml 对甲基苯胺于 30 ml 无水乙醚中搅拌过夜, 蒸出乙醚, 加入 100 ml 氯仿使体系溶解, 转移到 500 ml 的分液漏斗中, 用 2 N 的盐酸 200 ml 分两次洗涤有机相后, 再用 50 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 分出有机相, 用无水硫酸镁干燥过夜, 过滤, 蒸干滤液, 真空干燥, 得到邻苯二甲酰谷氨酸酐对甲基苯胺 2.96 g, 产率 84%, 熔点: 178-179 °C。

2.96 g 邻苯二甲酰谷氨酸酐对甲基苯胺, 1.38 g N,N-羰基二咪唑, 0.03 g 4-N,N-二甲基吡啶于 40 ml 无水四氢呋喃中, 氮气保护下回流过夜, 加硅胶吸附, 氯仿:乙酸乙酯=2:1 过色谱柱, 得到邻苯二甲酰-N-对甲基苯基-谷氨酸酐亚胺 (18) 2.33 g, 产率 83%, 熔点: 100-103 °C,  $^1\text{H NMR}$  (dmsO- $d_6$ ):  $\delta$  7.95-7.88(m, 4H), 7.25-7.23(d, 2H), 7.01-6.99(d, 2H), 5.40-5.36(dd, 1H), 3.11-3.08(m, 1H), 2.88-2.69(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.22-2.18(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (dmsO- $d_6$ ):  $\delta$  170.9, 169.3, 167.4, 134.3, 134.5, 133.2, 129.7, 129.2, 128.5, 122.4, 49.8, 31.5, 21.4, 20.1. 元素分析(%),  $C_{20}H_{16}N_2O_4$  计算值): C 68.90 (68.96), H 4.70 (4.63), N 8.00 (8.04)。

#### 实施例 16:

用对氯苯胺代替实施例 15 中的对甲基苯胺进行反应, 得到邻苯二

甲酰-N-(4-氯-苯基)-谷氨酰亚胺 (19), 产率 89%, 熔点: 270-271 °C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  7.97-7.89(m, 4H), 7.55-7.53(d, 2H), 7.20-7.17(d, 2H), 5.43-5.37(dd, 1H), 3.17-3.07(m, 1H), 2.91-2.68(m, 2H), 2.28-2.20(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  172.4, 170.4, 168.0, 135.8, 135.3, 133.7, 132.1, 131.3, 129.8, 124.3, 50.7, 32.4, 22.2. 元素分析(%),  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ 计算值): C 61.85(61.88), H 3.56(3.55), Cl 9.65(9.61), N 7.56(7.60)。

#### 实施例 17:

用对硝基苯胺代替实施例15中的对甲基苯基进行反应, 得到邻苯二甲酰-N-(4-硝基-苯基)-谷氨酰亚胺 (20), 产率 79%, 熔点: 226-227 °C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  9.63(s, 1H), 7.96-7.89(m, 4H), 6.92-6.89(d, 2H), 6.81-6.78(d, 2H), 5.40-5.34(dd, 1H), 3.10-3.04(m, 1H), 2.88-2.67(m, 2H), 2.21-2.17(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  172.7, 170.6, 168.0, 157.9, 135.8, 132.0, 130.2, 127.4, 124.3, 116.2, 50.8, 32.4, 22.3. 元素分析(%),  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ 计算值): C 60.18(60.16), H 4.40(3.45), N 11.05(11.08)。

#### 实施例 18:

用对羟基苯胺取代实施例15中的对甲基苯胺进行反应, 得到邻苯二甲酰-N-(4-羟基-苯基)-谷氨酰亚胺 (21), 产率 83%, 熔点: 253-254 °C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  7.94-7.89(m, 4H), 7.04-7.02(d, 2H), 6.99-6.98(d, 2H), 5.39-5.36(dd, 1H), 3.77(s, 3H), 3.10-3.08(m, 1H), 2.88-2.70(m, 2H), 2.21-2.19(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  171.7, 169.6, 167.1, 158.7, 134.9, 131.2, 129.4, 128.0, 123.4, 114.0, 55.2, 49.9, 31.5, 21.3. 元素分析(%),  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ 计算值): C 65.19(65.14), H 4.01(4.03), N 8.05(8.00)。

#### 实施例 19:

用对甲氧基苯胺取代实施例15中的对甲基苯胺进行反应, 得到邻苯二甲酰-N-(4-甲氧基-苯基)-谷氨酰亚胺 (22), 产率 90%, 熔点: 209-210 °C,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  7.93-7.77(m, 4H), 7.29(s, 1H), 6.96-6.93(d, 1H), 6.70-6.69(d, 1H), 5.21-5.15(dd, 1H), 3.91(s,

3H), 3.90(s, 3H), 3.18-3.12(m, 1H), 3.00-2.94(m, 2H), 2.32-2.26(m, 1H);  $^{13}\text{C}$ NMR (dms $o$ - $d_6$ ):  $\delta$  171.1, 168.7, 167.4, 149.3, 134.4, 131.7, 127.4, 123.7, 120.4, 111.2, 55.9, 50.3, 32.2, 22.1. 元素分析(%),  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ 计算值): C 65.90(65.93), H 4.49(4.43), N 7.65(7.69).

#### 实施例 20:

用3, 4-二甲氧基苯胺取代实施例15中的对甲基苯胺进行反应, 得到邻苯二甲酰-N-(3, 4-二甲氧基-苯基)-谷氨酰亚胺(23), 产率 79%, 熔点: 117-118 °C,  $^1\text{H}$ NMR (dms $o$ - $d_6$ ):  $\delta$  7.95-7.89(m, 4H), 7.31-7.24(m, 5H), 5.40-5.37(dd, 1H), 4.94-4.92(d, 1H), 4.82-4.80(d, 1H), 3.10-3.07(m, 1H), 2.84-2.62(m, 2H), 2.15-2.12(m, 1H);  $^{13}\text{C}$ NMR (dms $o$ - $d_6$ ):  $\delta$  171.5, 169.5, 167.1, 137.0, 134.8, 131.2, 128.2, 127.1, 126.9, 123.4, 49.6, 42.8, 31.1, 21.2. 元素分析(%),  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ 计算值): C 63.90(63.96), H 4.62(4.60), N 7.22(7.10).

#### 实施例 21:

用苄胺取代实施例15中的对甲基苯胺进行反应, 得到邻苯二甲酰-N-苄基-谷氨酰亚胺(24), 产率 85%, 熔点: 178-179°C,  $^1\text{H}$ NMR (dms $o$ - $d_6$ ):  $\delta$  8.36-8.33(d, 2H), 7.97-7.90(m, 4H), 7.50-7.47(d, 2H), 5.46-5.40(dd, 1H), 3.18-3.09(m, 1H), 3.07-2.73(m, 2H), 2.27-2.22(m, 1H);  $^{13}\text{C}$ NMR (dms $o$ - $d_6$ ):  $\delta$  172.3, 170.3, 167.9, 148.0, 142.5, 135.8, 132.1, 131.2, 125.1, 124.4, 50.7, 32.4, 22.1. 元素分析(%),  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 计算值): C 68.89(68.96), H 4.59(4.63), N 8.09(8.04).

#### 实施例 22:

用 $\alpha$ 萘胺取代实施例15中的对甲基苯胺进行反应, 得到邻苯二甲酰-N- $\alpha$ 萘基-谷氨酰亚胺(25), 产率 76%, 熔点: 240-242 °C,  $^1\text{H}$ NMR (dms $o$ - $d_6$ ):  $\delta$  8.01-7.31(m, 11H), 5.79-5.75(dd, 1H), 3.25-3.21(m, 1H), 3.11-2.92(m, 2H), 2.40-2.29(m, 1H),  $^{13}\text{C}$ NMR (dms $o$ - $d_6$ ):  $\delta$  171.9, 171.5, 168.4, 135.2, 134.7, 134.4, 132.2,

129.4, 128.2, 126.9, 126.7, 126.2, 125.8, 124.5, 123.5, 122.4, 50.6, 31.1, 21.7. 元素分析(%),  $C_{23}H_{16}N_2O_4$ 计算值): C 71.98(71.87), H 4.30(4.20), N 7.24(7.29).

#### 实施例23:

0.46 ml 苯甲酰氯溶于15 ml 二氯甲烷中, 滴加入含有0.66 g 谷氨酰亚胺的盐酸盐和1.68 ml 无水三乙胺的二氯甲烷体系中, 搅拌过夜, 析出固体, 过滤, 20 ml 二氯甲烷分两次洗, 得到的固体用异丙醇重结晶, 得到苯甲酰谷氨酰亚胺(26) 0.85 g, 产率 92%, 熔点: 208-211 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.86(s, 1H), 8.77-8.75(d, 1H), 7.86-7.86(m, 2H), 7.58-7.47(m, 3H), 4.82-4.75(m, 1H), 2.85-2.77(m, 1H), 2.57-2.51(m, 1H), 2.15-2.11(m, 1H), 2.00-1.98(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  173.1, 172.2, 166.1, 133.9, 131.5, 128.4, 127.3, 49.5, 31.0, 24.2. 元素分析(%),  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 计算值): C 62.01(62.06), H 5.30(5.21), N 12.10(12.06).

#### 实施例 24:

用对甲基苯甲酰氯代替实施例23中的甲基苯甲酰氯进行反应, 得到对甲基苯甲酰谷氨酰亚胺(27), 产率 84%, 熔点: 218-220 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.85(s, 1H), 8.70-8.68(d, 1H), 7.79-7.78(d, 2H), 7.30-7.29(d, 2H), 4.79-4.75(m, 1H), 2.83-2.77(m, 1H), 2.62-2.54(m, 1H), 2.14-2.11(m, 1H), 1.98-1.96(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  173.0, 172.2, 165.9, 141.3, 131.1, 128.8, 127.3, 49.4, 31.0, 24.2, 20.9. 元素分析(%),  $C_{13}H_{14}N_2O_3$ 计算值): C 63.35(63.40), H 5.77(5.73), N 11.30(11.38).

#### 实施例25:

用对甲氧基苯甲酰氯取代实施例23中的苯甲酰氯进行反应, 得到对甲基苯甲酰谷氨酰亚胺(28), 产率94%, 熔点: 215-218 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.85(s, 1H), 8.63-8.60(d, 1H), 7.86-7.84(d, 2H), 7.03-7.01(d, 2H), 4.79-4.73(m, 1H), 2.83-2.75(m, 1H), 2.56-2.51(m, 1H), 2.14-2.09(m, 1H), 1.98-1.94(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  173.1, 172.4, 165.6, 161.8, 129.2, 126.1, 113.6,

55.4, 49.8, 31.0, 24.3. 元素分析(%,  $C_{13}H_{14}N_2O_4$  计算值): C 59.48(59.54), H 5.42(5.38), N 10.60(10.68).

#### 实施例 26:

用对硝基苯甲酰氯取代实施例23中的甲基苯甲酰氯进行反应, 得到对硝基苯甲酰谷氨酰亚胺, 收率 95%, 对硝基苯甲酰谷氨酰亚胺和摩尔量为10倍量的环己烯, 重量比为1的10%的钨碳在甲醇中, 在氮气保护下回流4小时, 得到的产品用异丙醇重结晶得到对氨基苯甲酰谷氨酰亚胺(29), 产率 87%, 熔点: 230-233 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.78(s, 1H), 8.29-8.27(d, 1H), 7.60-7.58(d, 2H), 6.56-6.54(d, 2H), 5.66(s, 1H), 4.74-4.67(m, 1H), 2.81-2.72(m, 1H), 2.56-2.54(m, 1H), 2.12-2.06(m, 1H), 1.94-1.91(m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  173.2, 172.7, 166.2, 151.9, 129.0, 120.5, 112.6, 49.4, 31.1, 24.4. 元素分析(%,  $C_{12}H_{13}N_3O_3$  计算值): C 58.20(58.29), H 5.35(5.30), N 17.12(17.00).

#### 实施例 27:

用乙酰水杨酰氯取代实施例23中的苯甲酰氯进行反应, 得到乙酰水杨酰谷氨酰亚胺(30), 产率 87%, 熔点: 179-182 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.84(s, 1H), 8.50-8.48(d, 1H), 7.65-7.63(m, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 7.22-7.39(m, 1H), 4.75-4.72(m, 1H), 2.78-2.75(m, 1H), 2.55-2.51(m, 1H), 2.08-1.98(m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  173.0, 172.0, 168.9, 165.0, 147.9, 131.6, 129.2, 128.7, 125.9, 123.4, 49.4, 30.9, 24.1, 20.8. 元素分析(%,  $C_{14}H_{14}N_2O_5$  计算值): C 57.99(57.93), H 4.81(4.86), N 9.58(9.65).

#### 实施例 28:

1.0 g 3-吡啶甲酸, 1.42 g N, N'-羰基二咪唑和0.03 g 4-N, N-二甲基吡啶于60 ml无水四氢呋喃中回流20分钟后加入1.34 g谷氨酰亚胺的盐酸盐, 接干燥管接着回流过夜, 蒸干溶剂, 往体系中加入50 ml氯仿, 回流30分钟后冷却过夜, 析出固体, 过滤, 30 ml氯仿分三次洗, 得到3-吡啶甲酰谷氨酰亚胺(31) 1.56 g, 产率 82%, 熔点:

226–227 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.88 (s, 1H), 9.02–9.03 (d, 1H), 8.99–8.96 (d, 1H), 8.74–8.73 (m, 1H), 8.23–8.20 (m, 1H), 7.55–7.52 (m, 1H), 4.84–4.78 (m, 1H), 3.28–2.76 (m, 1H), 2.59–2.53 (m, 1H), 2.15–2.11 (m, 1H), 2.03–2.01 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  173.0, 172.0, 164.8, 152.1, 148.4, 135.0, 129.4, 123.5, 49.6, 30.9, 24.1. 元素分析(% ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$  计算值): C 56.60(56.65), H 4.72(4.75), N 18.00(18.02).

#### 实施例 29:

用4-吡啶甲酸取代实施例28中的3-吡啶甲酸进行反应得到4-吡啶甲酰谷氨酰亚胺(32), 产率 79%, 熔点: 249–252 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.90 (s, 1H), 9.07–9.05 (d, 1H), 8.76–8.75 (dd, 2H), 7.78–8.77 (dd, 2H), 4.84–4.78 (m, 1H), 2.81–2.78 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 2.16–2.11 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  173.2, 172.1, 165.0, 150.4, 141.0, 121.4, 49.9, 31.1, 24.2. 元素分析(% ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$  计算值): C 56.58(56.65), H 4.79(4.75), N 17.90(18.02).

#### 实施例 30:

用2-吡嗪甲酸代替实施例28中的3-吡啶甲酸进行反应得到2-吡嗪甲酰谷氨酰亚胺(33), 产率 88%, 熔点: 206–207 °C (dec.),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  10.81 (s, 1H), 9.14–9.09 (d, 2H), 8.83–8.82 (d, 1H), 8.70–8.68 (m, 1H), 4.78–4.73 (m, 1H), 2.74–2.68 (m, 1H), 2.53–2.51 (m, 1H), 2.18–2.12 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$ . 元素分析(% ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$  计算值): C 51.33(51.28), H 4.26(4.30) N23.79(23.92)。