



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107698492 B

(45)授权公告日 2020.07.03

(21)申请号 201710856896.7

A61P 25/28(2006.01)

(22)申请日 2014.09.19

A61P 25/16(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 25/14(2006.01)

申请公布号 CN 107698492 A

A61P 25/04(2006.01)

(43)申请公布日 2018.02.16

A61P 21/00(2006.01)

A61P 27/06(2006.01)

(62)分案原申请数据

201410478475.1 2014.09.19

(56)对比文件

CN 103073440 A,2013.05.01,

(73)专利权人 四川大学

地址 610041 四川省成都市武侯区人民南路三段17号

Shen,Yanhong et al.Synthesis and biological evaluation of novel flavonoid derivatives as dual binding acetylcholinesterase inhibitors.《Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry》.2009,第24卷(第2期),第372-380页.

(72)发明人 邓勇 谭正怀 桑志培 强晓明

李岩

审查员 韦欣煜

(51)Int.Cl.

C07D 211/22(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

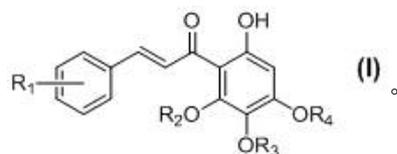
权利要求书1页 说明书23页

(54)发明名称

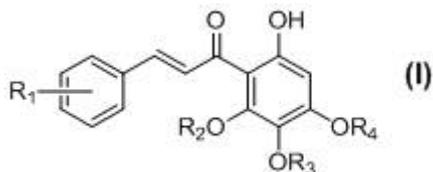
一类2-羟基查尔酮胺类化合物及其用途

(57)摘要

本发明公开了一类新型的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐、药物组合物和在制备治疗和/或预防神经退行性相关疾病药物中的用途,包括但不限于血管性痴呆、阿尔茨海默氏症、帕金森症、亨廷顿症、HIV相关痴呆症、多发性硬化症、进行性脊髓侧索硬化症、神经性疼痛、青光眼等神经退行性疾病;



1. 一类2-羟基查尔酮胺类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于该类化合物的化学结构通式如(I)所示:



式中:R₁表示 $\text{—O—(H}_2\text{C)}_m\text{—}$  N-R₇, R₁在苯环任意可能的位置,m表示0-10,R₂、R₃和R₄各自独立地表示H或C₁~C₁₂烷基;R₇表示H或C₁~C₁₂烷基。

2. 如权利要求1所述的2-羟基查尔酮胺类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于所述的药学上可接受的盐为此类2-羟基查尔酮胺类化合物与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、C₁-6脂肪酸、草酸、苯甲酸、水杨酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、硫辛酸、C₁-6烷基磺酸、樟脑磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸的盐。

3. 一类药物组合物,其特征在于包含如权利要求1-2任一项所述的2-羟基查尔酮胺类化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

4. 如权利要求1-2任一项所述的2-羟基查尔酮胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗和/或预防神经退行性相关疾病药物中的用途,这类神经退行性相关疾病为:血管性痴呆、阿尔茨海默氏症、帕金森症、亨廷顿症、HIV相关痴呆症、多发性硬化症、进行性脊髓侧索硬化症、神经性疼痛、或青光眼。

一类2-羟基查尔酮胺类化合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是一件分案申请,原申请的申请号为201410478475.1,申请日为2014年9月19日,发明创造名称为“2-羟基查尔酮胺类化合物、其制备方法和用途”。

技术领域

[0003] 本发明属药物化学领域,涉及一类新型的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐、其制备方法、药物组合物和在制备治疗和/或预防神经退行性相关疾病药物中的用途,包括但不限于血管性痴呆、阿尔茨海默氏症、帕金森症、亨廷顿症、HIV相关痴呆症、多发性硬化症、进行性脊髓侧索硬化症、神经性疼痛、青光眼等神经退行性疾病。

背景技术

[0004] 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD, 老年痴呆症)是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病,其发病率呈逐年上升趋势,成为仅次于心血管病和癌症的高发性疾病,在欧美等发达国家已上升为死亡原因的第四位。据世界卫生组织报告,全球65岁以上老人有10%智力障碍,其中二分之一发生痴呆,八十五岁以上发病率近50%。在我国AD患者人数约600-700万,发病率超过5%。随着全球人口老龄化进程的加快,其发病率呈明显上升趋势,据Alzheimer's Disease International在2013年12月公布的《阿尔茨海默症的全球影响:2013-2050》报告中指出,AD将成为未来几十年全球面临的最大健康挑战,到2030年,患者人数将由2013年的4400万上升到7600万,到2050年,这一数值将达到惊人的1.35亿。由于AD临床表现为记忆能力、定向能力、思维和判断能力减退,以及日常生活能力降低,甚至出现异常精神行为症状等,使患者护理难度较大,给社会和家庭带来沉重负担。目前已批准用于治疗轻/中度AD的药物有乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂,以及用于重度AD治疗的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,但临床使用表明,这些药物可通过提高患者体内乙酰胆碱水平或者抑制兴奋性氨基酸的兴奋毒性来缓解AD症状,但不能有效阻止或逆转病程,而且还会引起幻觉、意识混沌、头晕、头痛、恶心、肝脏毒性、食欲不振以及大便频繁等严重毒副作用,因而长期疗效不甚理想。因此,临床上迫切需要研发具有新型作用机制的AD治疗药物。

[0005] AD属多种因素引起的疾病,发病机理复杂,至今还未完全阐明其发病机制,但研究表明,患者脑内乙酰胆碱水平的下降、 β -淀粉样蛋白的过度生成与沉积、金属离子代谢紊乱、 Ca^{2+} 平衡失调、*tau*-蛋白过度磷酸化导致的神经纤维缠结、谷氨酸受体活性过高、氧化应激产生大量活性氧(ROS)和自由基以及神经炎症反应等多种因素在AD的发病过程中扮演重要角色。针对上述发病因素,研究人员采用传统“一药一靶”药物设计策略,发现了大量对某一靶点具有高活性和高选择性的药物,如:胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等,但这些药物存在作用靶点单一、临床使用毒副作用较多、对AD患者的长期疗效欠佳等问题。

[0006] 近年来,随着对AD致病机理的不断阐明,发现AD的发生和发展具有多机制、多因素

作用的特点,不同机制之间又相互关联相互影响,构成了AD发生和发展过程中复杂的网络调控系统。基于上述结果,研究人员提出了“多靶点导向药物”(Multitarget-directed Ligands, MTDLs)策略来研发抗神经退行性疾病药物。所谓“多靶点药物”是指单一化学实体同时作用于疾病网络中的多个靶点,对各靶点的作用可产生协同效应,使总效应大于各单效应之和,此类药也称为“Multifunctional”或“Multipotential”药物。多靶点药物与多药联合应用以及复方药物的主要区别在于:可减少服药量、提高治疗效果、避免药物之间的相互作用及由此带来的毒副作用,均一的药代动力学特性,便于使用等。因此,研究开发具有新型化学结构、新型作用机制,且具有多靶点作用、低毒副作用的抗神经退行性疾病治疗药物不仅符合社会老龄化进程的迫切需求,而且具有良好的市场前景。在前期研究中,我们针对AD发病过程中的乙酰胆碱酯酶和氧化应激因素,设计并合成了灯盏乙素苷元氨基甲酸酯类衍生物(CN101337956A、CN102603698A)、二苯乙烯或乙烷氨基甲酸酯类化合物(CN102816090A)、异黄酮氨基甲酸酯类化合物(CN102827131A)、黄酮烷基胺类化合物(CN103087024A)、金雀异黄酮烷基胺类化合物(CN103113340A)、二苯乙烯氧烷基胺类化合物(CN103073440A),这些化合物虽具有较好的乙酰胆碱酯酶抑制和抗氧化活性,但对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的抑制(在20.0 μM 浓度下的抑制率均小于65.0%)、对 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制(在20.0 μM 浓度下的抑制率均小于65.0%)以及对 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的解聚活性(在20.0 μM 浓度下的解聚率均小于60.0%)均不理想,导致这些化合物在动物模型中对AD的疗效欠佳。因此,设计并发现同时具有抗乙酰胆碱酯酶、抗氧化应激、金属离子络合、抑制 β -淀粉样蛋白的过度生成与沉积、且活性均衡的多靶点AD治疗药物仍是目前重要的研究方向。

发明内容

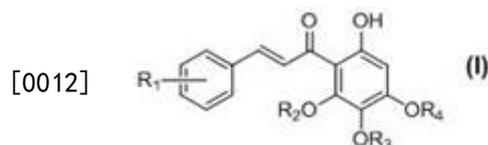
[0007] 本发明目的在于公开一类2-羟基查尔酮胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐;

[0008] 本发明另一目的在于公开该类2-羟基查尔酮胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐的制备方法;

[0009] 本发明的又一目的在于公开包含该类2-羟基查尔酮胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐的药物组合物;

[0010] 本发明再一目的在于公开该类2-羟基查尔酮胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐具有多靶点作用,可用于制备治疗和/或预防神经退行性相关疾病的药物中的用途,包括但不限于血管性痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森症、亨廷顿症、HIV相关痴呆症、多发性硬化症、进行性脊髓侧索硬化症、神经性疼痛、青光眼等神经退行性疾病。

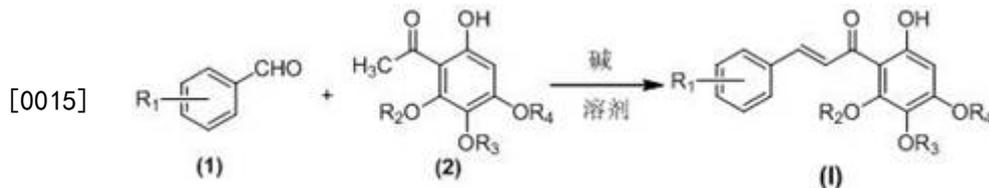
[0011] 本发明所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)的化学结构通式为:



[0013] 式中: R_1 表示 0 (CH_2) n R_5R_6 或 R_5R_6N , R_1 可以在苯环任意可能的位置; R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地表示 H 或 $C_1\sim C_{12}$ 烷基; R_5 表示 H 、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基; R_6 表示 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、苄基、取代苄基、1,2,3,4-四氢吡啶-9-基、6-氯-1,2,3,4-四氢吡啶-9-基、8-氯-1,2,3,4-四氢吡啶-9-基或6,8-二氯-1,2,3,4-四氢吡啶-9-基; R_5R_6N 也可表示 N -脱甲基加兰他敏基、四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、4-位被 $C_1\sim C_{12}$ 烷基所取代的哌啶基、4-位被苄基或取代苄基所取代的哌啶基、哌嗪基、

4-位被 $C_1\sim C_{12}$ 烷基所取代的哌嗪基、4-位被苄基或取代苄基所取代的哌嗪基; $O(CH_2)_nNR_5R_6$ 也可表示 $-O-(H_2C)_m-$  $N-R_7$, m 表示0-10, R_7 表示H、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、苄基或取代苄基;上述术语“取代苄基”是指被苯环上被1-4个选自下组的基团所取代的苄基:F、Cl、Br、I、 $C_1\sim 4$ 烷基、 $C_1\sim 4$ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二甲氨基、硝基、氰基,这些取代基可在苯环的任意可能位置。

[0014] 本发明所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)可通过以下方法制备得到:



[0016] 式中: R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义与2-羟基查尔酮胺类化合物(I)的化学结构通式相同。

[0017] 以相应的苯甲醛类化合物(1)和2-羟基苯乙酮类化合物(2)为起始原料,在溶剂和碱性条件下直接缩合,得相应的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)。其中,反应所用碱为:碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱土金属碳酸氢盐、 $C_1\sim 8$ 醇的碱金属盐、有机叔胺类或季铵碱类(如:三乙胺、三丁胺、三辛胺、吡啶、 N -甲基吗啉、 N -甲基哌啶、三乙烯二胺、四丁基氢氧化铵),优选碱为:氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、三乙胺、吡啶或甲醇钠;反应所用溶剂为: $C_1\sim 8$ 脂肪醇、 $C_3\sim 8$ 脂肪酮、乙醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、 N,N -二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、1,4-二氧六环、苯、甲苯、乙腈或 $C_5\sim 8$ 烷烃,优选溶剂为:甲醇、乙醇、异丙醇、 N,N -二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷或甲苯;苯甲醛类化合物(1):2-羟基苯乙酮类化合物(2):碱的摩尔投料比为1.0~10.0:1.0:1.0~10.0,优选摩尔投料比为1.0~4.0:1.0:1.2~6.0;反应温度为0~150℃,优选反应温度为室温~100℃;反应时间为1~120小时,优选反应时间为2~72小时。

[0018] 本发明的起始原料—— R_1 表示 $O(CH_2)_nNR_5R_6$ 时的苯甲醛类化合物(1)可按照文献(Yong D., *et al.* CN 201310054592.0)所报道方法,用羟基苯甲醛类化合物先与相应的二溴化物反应,所得单溴化物再与 HNR_5R_6 经烷基化反应即得。

[0019] 按照上述方法所得之2-羟基查尔酮胺类化合物(I)分子中含有氨基,该氨基呈碱性,可与任何合适的酸通过药学上常规的成盐方法制得其药学上可接受的盐,所述的酸为:盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、 $C_1\sim 6$ 脂肪酸(如:甲酸、乙酸、丙酸等)、草酸、苯甲酸、水杨酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、硫辛酸、 $C_1\sim 6$ 烷基磺酸(如:甲基磺酸、乙基磺酸等)、樟脑磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。

[0020] 本发明所公开的药物组合物包括治疗有效量的一种或多种2-羟基查尔酮胺类化合物(I)或其药学上可接受的盐,该药物组合物可进一步含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。所述“治疗有效量”是指引起研究者或医生所针对的组织、系统或动物的生物或医药反应的药物或药剂的量;所述“组合物”是指通过将一种以上物质或组份混和而成的产品;所述“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的物质、组合物或载体,如:液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊物质,它们携带或转运某种化学物质。本发明所提供的药物组合物其理想的比例是,2-羟基查尔酮胺类化合物(I)或其药学上可接受的盐作为活性成分占总重量比2%~99.5%,其余部分为占总重量比98%以下。

[0021] 本发明所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐进行了如下的生物活性筛选。

[0022] (1) 2-羟基查尔酮胺类化合物(I)对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的抑制活性

[0023] 参照文献(Qiang, X.M. *et al. Eur. J Med. Chem.* 2014, 76, 314-331)所报道的方法进行测定,即:预处理后的 $A\beta_{1-42}$ 用DMSO配成储备液,使用前用pH7.4的PBS缓冲液稀释至50 μ M;待测化合物用DMSO配成2.0 mM储备液,使用前用pH7.4的PBS缓冲液稀释至相应浓度,取20 μ L的 $A\beta_{1-42}$ 溶液+20 μ L的待测化合物溶液、20 μ L的 $A\beta_{1-42}$ 溶液+20 μ L的PBS缓冲液(含2%DMSO)于96孔板中,37 $^{\circ}$ C孵育24h,然后加入160 μ L含有5 μ M硫黄素T的50mM的甘氨酸-NaOH缓冲液(pH=8.5),振摇5s后立即用多功能酶标仪在446 nm激发波长和490 nm发射波长下测定荧光值; $A\beta_{1-42}$ +待测化合物的荧光值记为 IF_i , $A\beta_{1-42}$ +PBS缓冲液的荧光值记为 IF_c ,只含有PBS缓冲液的荧光值记为 IF_0 ,化合物抑制 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的抑制率为: $100 - (IF_i - IF_0) / (IF_c - IF_0) * 100$;选择化合物的五至六个浓度,测定其抑制率,并以该化合物摩尔浓度的负对数与相应的抑制率线性回归,求得50%抑制率时的摩尔浓度即为该化合物的 IC_{50} 值。每个化合物每个浓度复测三次,以姜黄素为阳性对照。测定结果表明,本发明实施例中所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集均具有显著抑制活性,在20.0 μ M浓度下对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的抑制率均大于65.0%,姜黄素在相同浓度下的抑制率为43.1%;而临床上广泛使用的抗AD药物:多奈哌齐、卡巴拉汀、盐酸美金刚胺、以及化合物(I)的母核——2-羟基查尔酮类化合物【(1) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ 所表示的化合物;(2) $R_1=R_3=H, R_2=R_4=CH_3$ 所表示的化合物;(3) $R_1=H, R_2=R_3=R_4=CH_3$ 所表示的化合物】在20.0 μ M浓度下对 $A\beta_{1-42}$ 自身聚集的抑制率均小于20%。

[0024] (2) 2-羟基查尔酮胺类化合物(I)与金属离子络合作用的测定

[0025] 用甲醇溶解 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ 、 $ZnCl_2$ 、 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 、 $AlCl_3$ 及待测化合物,配成75 μ mol/L的溶液,向96孔板中加入100 μ L待测化合物溶液和100 μ L金属离子溶液,混匀,室温静置30 min,在Varioskan Flash Multimode Reader仪上记录混合物在200-600 nm范围内的紫外吸收曲线,并以100 μ L待测化合物溶液和100 μ L甲醇混合液为对照,观察金属离子与待测化合物混合液的最大吸收峰的红移现象及最大吸收峰的强度。测定结果表明,本发明实施例中所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)均表现出对金属离子有强络合作用。

[0026] (3) 2-羟基查尔酮胺类化合物(I)对 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制活性

[0027] 将 $CuCl_2$ 用HEPES缓冲液配成75 μ M溶液,用HEPES缓冲液将化合物储备液(2.0 mM)和200 μ M的 $A\beta_{1-42}$ 储备液稀释至75 μ M,分别取20 μ L Cu^{2+} 溶液+20 μ L $A\beta_{1-42}$ 溶液+20 μ L待测化合物溶液、20 μ L Cu^{2+} 溶液+20 μ L $A\beta_{1-42}$ 溶液+20 μ L HEPES缓冲液以及60 μ L HEPES缓冲液于96孔板中,混匀,37 $^{\circ}$ C孵育24 h,然后加入190 μ L含有5 μ M硫黄素T的50mM的甘氨酸-NaOH缓冲液(pH=8.5),振摇5s后立即用多功能酶标仪在446nm激发波长和490nm发射波长下测定荧光值; Cu^{2+} + $A\beta_{1-42}$ +待测化合物的荧光值记录为 IF_i , Cu^{2+} + $A\beta_{1-42}$ +HEPES缓冲液的荧光值记录为 IF_c ,只含有HEPES缓冲液的荧光值记录为 IF_0 ,化合物对 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制率为: $100 - (IF_i - IF_0) / (IF_c - IF_0) * 100$ 。每个化合物每个浓度测定三个复孔,以姜黄素为阳性对照。测定结果表明,本发明实施例中所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)在20.0 μ M浓度下对 Cu^{2+} 诱导的 $A\beta_{1-42}$ 聚集的抑制率均大于80.0%,姜黄素在相同浓度下的抑制率为54.0%;而化合物(I)的母核——2-羟基查尔酮类化合物【(1) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ 所表示的化合物;(2) $R_1=R_3=H, R_2=R_4=CH_3$ 所表示的化合物;(3) $R_1=H, R_2=R_3=R_4=CH_3$ 所表示的化合物】在相同浓度下的抑制

率小于20.0%。

[0028] (4) 2-羟基查尔酮胺类化合物(I)对Cu²⁺诱导的Aβ₁₋₄₂聚集的解聚活性

[0029] 取20μL Cu²⁺溶液+20μL Aβ₁₋₄₂溶液于96孔板中,37°C孵育24h,加入20μL待测化合物溶液(Cu²⁺、Aβ₁₋₄₂和待测化合物的最终浓度均为20 μM),在37°C再孵育24h,然后加入190μL含有5μM硫黄素T的50 mM的甘氨酸-NaOH缓冲液(pH=8.5),振摇5s后立即用多功能酶标仪在446 nm激发波长和490 nm发射波长下测定荧光值;以pH=6.6的HEPES缓冲液(20 mM)为参比,Cu²⁺+Aβ₁₋₄₂+待测化合物的荧光值记录为IF_i,Cu²⁺+Aβ₁₋₄₂+HEPES缓冲液的荧光值记录为IF_c,化合物对Cu²⁺诱导的Aβ₁₋₄₂聚集的解聚率的计算公式为:100-(IF_i)/(IF_c)*100。每个化合物每个浓度测定三个复孔,以姜黄素为阳性对照。测定结果表明,本发明实施例中所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)在20.0 μM浓度下对Cu²⁺诱导的Aβ₁₋₄₂聚集的解聚率均大于70.0%,姜黄素在相同浓度下的解聚率为56.5%,而化合物(I)的母核化合物——2-羟基查尔酮胺类化合物【(1)R₁=R₂=R₃=R₄=H所表示的化合物;(2)R₁=R₃=H,R₂=R₄=CH₃所表示的化合物;(3)R₁=H,R₂=R₃=R₄=CH₃所表示的化合物】在相同浓度下的解聚率均小于20.0%。

[0030] (5) 2-羟基查尔酮胺类化合物(I)的抗氧化活性(ORAC-FL方法)

[0031] 参照文献(Qiang, X.M. *et al. Eur. J Med. Chem.* 2014, 76, 314-331)所报道的方法进行测定,即:6-羟基-2,5,7,8-四甲基色烷-2-羧酸(*Trolox*)用pH7.4的PBS缓冲液配成10-80 μmol/L的溶液,荧光素(*fluorescein*)用pH7.4的PBS缓冲液配成250 nmol/L的溶液,2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐(AAPH)使用前用pH7.4的PBS缓冲液配成40 mmol/L的溶液。向96孔板中加入50-10 μmol/L的化合物溶液和荧光素溶液,混匀,37°C孵育15min,加入AAPH溶液,使每孔总体积为200 μL,混匀,立即置于Varioskan Flash Multimode Reader仪中,在485 nm激发波长和535 nm发射波长下连续测定90 min。计算出荧光衰减曲线下面积AUC,其中以1-8μmol/L的*Trolox*作为标准,以不加待测样品为空白,化合物的抗氧化活性结果表达为*Trolox*的当量,其计算公式为:[(AUC Sample-AUC blank)/(AUC *Trolox*-AUC blank)]¹[(concentration of *Trolox*/concentration of sample)],每个化合物每次测定3个复孔,每组实验独立重复三次。测定结果表明,本发明实施例中所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)的抗氧化活性为*Trolox*的1.0-15.0倍,说明该类化合物具有强抗氧化活性。

[0032] (6) 乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制活性

[0033] 向96孔板中依次加入1.0 mmol/L碘化硫代乙酰胆碱或碘化硫代丁酰胆碱(均购自Sigma公司)30 μL、pH7.4的PBS缓冲液40 μL、待测化合物溶液20 μL(DMSO含量小于1%)和10 μL乙酰胆碱酯酶(大鼠脑皮层5%匀浆上清液,pH7.4的磷酸缓冲液作匀浆介质)或丁酰胆碱酯酶(大鼠血清25%上清液,pH7.4磷酸缓冲液作匀浆介质)溶液,加毕混匀后,37°C孵育15min,向各孔中加入0.2%的5,5'-二硫代-双(2-硝基苯甲酸)(DTNB, 购自Sigma公司)溶液30 μL显色,用酶标仪测定405nm处各孔的光密度(OD值),与不加待测样品的空白孔比较,计算化合物对酶的抑制率(酶抑制率(%)=(1-样品组OD值/空白组OD值)×100%);选择化合物的五至六个浓度,测定其酶抑制率,并以该化合物摩尔浓度的负对数与酶的抑制率线性回归,求得50%抑制率时的摩尔浓度即为该化合物的IC₅₀。测定结果表明,本发明实施例中所公开的2-羟基查尔酮胺类化合物(I)对乙酰胆碱酯酶均具有显著抑制作用,其IC₅₀为0.01 μM~50.0 μM;并且化合物(I)对乙酰胆碱酯酶的抑制活性显著高于对丁酰胆碱酯酶的抑制活

性,说明本发明所公开的化合物对乙酰胆碱酯酶具有选择性抑制作用。测定结果还表明,化合物(I)的母核——2-羟基查尔酮类化合物【(1) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$ 所表示的化合物;(2) $R_1=R_3=H, R_2=R_4=CH_3$ 所表示的化合物;(3) $R_1=H, R_2=R_3=R_4=CH_3$ 所表示的化合物】对乙酰胆碱酯酶抑制的 IC_{50} 均大于 $500\mu M$ 。

[0034] (7)对 $A\beta$ 致大鼠痴呆模型中认知功能障碍的影响(以化合物2-1为例进行说明)

[0035] Wistar大鼠(10周龄)体重280克左右,随机分为:对照组和痴呆造型组,痴呆造型组动物用戊巴比妥钠麻醉($40mg/kg, i.p.$)后固定于江湾I-C型大鼠立体定位仪上,常规消毒后切开皮肤,暴露前囟,用微量注射器向大鼠左侧海马区缓慢注入聚集态 $A\beta_{1-42}$ ($A\beta_{1-42}$ 储备液用生理盐水稀释至 $2.0\mu g/\mu L, 37^\circ C$ 孵育24h) $5.0\mu L$,留针5分钟以使 $A\beta$ 充分弥散,然后缓慢撤针缝合伤口。对照组给予等体积生理盐水。在注射 $A\beta$ 次日,将痴呆造型组大鼠随机分为5组:模型组、受试药高($9.9mg/kg$)、中($3.3mg/kg$)、低($1.0mg/kg$)剂量组和阳性对照多奈哌齐($5mg/kg$)组,每组8只,灌胃给药(对照组和模型组给予等体积溶媒),1天1次,连续4周;在给药第3周用Morris水迷宫法测定大鼠的学习记忆能力。测定结果表明,与对照组相比,痴呆模型组Morris水迷宫测试的潜伏期明显延长($P<0.01$);药物高、中剂量组的潜伏期较痴呆模型组显著缩短($P<0.01$),而药物低剂量组和多奈哌齐组与痴呆模型组相比潜伏期有一定缩短趋势但无显著性差异($P>0.05$)。

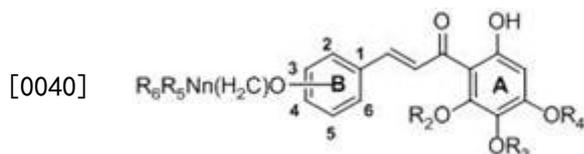
具体实施方式

[0036] 通过下面的实施例可对本发明进行进一步的描述,然而,本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。

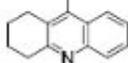
[0037] 实施例1 2-羟基查尔酮胺类化合物(I)的制备通法

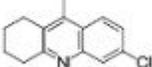
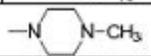
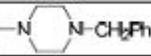
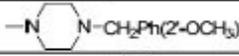
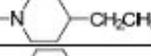
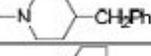
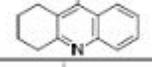
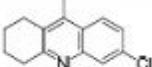
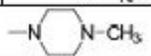
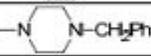
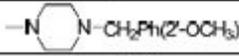
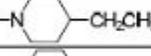
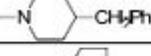
[0038] 在反应瓶中加入 2.0 mmol 相应的2-羟基苯乙酮类化合物(2)、 3.0 mmol 相应的苯甲醛类化合物(1)和 30 ml 乙醇,搅拌均匀后,滴加入 30% KOH水溶液 12.0 mmol , $40-50^\circ C$ 搅拌反应 $2.0\sim 72.0$ 小时(反应进程用TLC跟踪);反应结束后,冷却至室温,用 10% 盐酸水溶液调节反应液pH至强酸性,再用饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液pH至弱碱性,减压蒸除乙醇,残余液中加入 100 mL 去离子水,用 300 mL 二氯甲烷分三次萃取,有机层合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,减压蒸除溶剂,残余物经柱层析纯化(洗脱液:二氯甲烷:甲醇= $100:1\text{ v/v}$),得相应的2-羟基查尔酮胺类化合物(I),收率 $30.0\%-92.0\%$,其化学结构均经 ^1H-NMR 、 $^{13}C-NMR$ 和ESI-MS确证;所得目标物的纯度经HPLC测定均大于 97.0% 。采用上述通法制备得到的目标物结构如下:

[0039] (1) R_1 表示 $O(CH_2)_nNR_5R_6$:

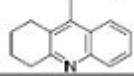
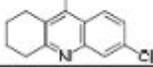
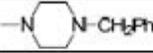
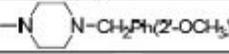
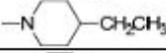
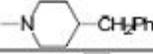


[0041]

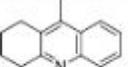
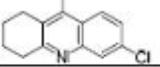
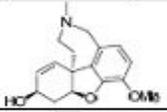
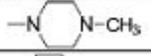
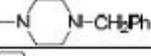
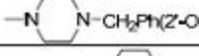
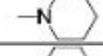
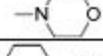
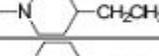
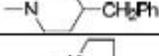
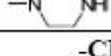
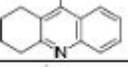
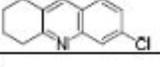
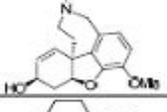
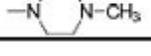
化合物编号	R ₁ 在B环位置	n	R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS (+Q) m/z
1-2-1	4位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	436.2
1-2-2	4位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	466.2
1-2-3	4位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	520.1
1-2-4	4位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	450.2
1-2-5	4位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	479.3
1-2-6	4位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	479.2
1-2-7	4位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	450.1
1-2-8	4位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	480.2
1-2-9	4位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	534.3
1-2-10	4位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	464.2
1-2-11	4位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	493.3
1-2-12	4位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	493.3
1-2-13	4位	2	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	360.0
1-2-14	4位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	388.2
1-2-15	4位	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	374.2
1-2-16	4位	2	H		H	H	H	513.2

1-2-17	4 位	2	H		H	H	H	547.1
1-2-19	4 位	2			H	H	H	415.2
1-2-20	4 位	2			H	H	H	491.3
1-2-21	4 位	2			H	H	H	521.2
1-2-22	4 位	2			H	H	H	400.2
1-2-23	4 位	2			H	H	H	402.1
1-2-24	4 位	2			H	H	H	428.1
1-2-25	4 位	2			H	H	H	490.2
1-2-26	4 位	2			H	H	H	386.1
1-2-27	4 位	2			H	H	H	401.2
1-2-28	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	464.3
1-2-29	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	494.2
1-2-30	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	548.3
1-2-31	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	478.1
1-2-32	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	507.2
1-2-33	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	507.2
1-2-34	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	478.0
1-2-35	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	508.2
1-2-36	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	562.4
1-2-37	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	492.2
1-2-38	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	521.2
1-2-39	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	521.3
1-2-40	4 位	2	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	388.2
1-2-41	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	416.1
1-2-42	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	402.2
1-2-43	4 位	2	H		CH ₃	H	CH ₃	541.2
1-2-44	4 位	2	H		CH ₃	H	CH ₃	575.3
1-2-46	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	443.2
1-2-47	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	519.2
1-2-48	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	549.3
1-2-49	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	428.2
1-2-50	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	430.2
1-2-51	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	456.3
1-2-52	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	518.2
1-2-53	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	414.2

[0042]

1-2-54	4 位	2			CH ₃	H	CH ₃	429.2
1-2-55	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	478.2
1-2-56	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	508.3
1-2-57	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	562.3
1-2-58	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	492.2
1-2-59	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	521.3
1-2-60	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	521.2
1-2-61	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	492.1
1-2-62	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	522.0
1-2-63	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	576.2
1-2-64	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	506.3
1-2-65	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	535.4
1-2-66	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	535.2
1-2-67	4 位	2	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	402.0
1-2-68	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	430.2
1-2-69	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	416.2
1-2-71	4 位	2	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	555.3
1-2-72	4 位	2	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	589.4
1-2-73	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	457.2
1-2-74	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	533.2
1-2-75	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	563.2
1-2-76	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	442.0
1-2-77	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	444.1
1-2-78	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.2
1-2-79	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	532.2
1-2-80	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	428.2
1-2-81	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	443.3
1-3-1	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	450.1
1-3-2	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	480.2
1-3-3	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	534.3
1-3-4	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	464.2
1-3-5	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	493.0
1-3-6	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	493.2
1-3-7	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	464.2
1-3-8	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	494.2
1-3-9	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	548.3
1-3-10	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	478.1
1-3-11	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	507.2
1-3-12	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	507.3
1-3-13	4 位	3	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	374.1

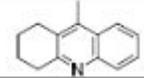
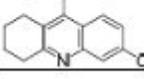
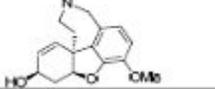
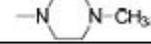
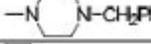
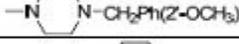
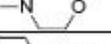
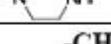
[0043]

1-3-14	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	402.1
1-3-15	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	388.0
1-3-16	4 位	3	H		H	H	H	527.3
1-3-17	4 位	3	H		H	H	H	561.3
1-3-18	4 位	3			H	H	H	588.2
1-3-19	4 位	3			H	H	H	429.1
1-3-20	4 位	3			H	H	H	505.2
1-3-21	4 位	3			H	H	H	535.2
1-3-22	4 位	3			H	H	H	414.1
1-3-23	4 位	3			H	H	H	416.2
1-3-24	4 位	3			H	H	H	442.2
1-3-25	4 位	3			H	H	H	504.2
1-3-26	4 位	3			H	H	H	400.0
1-3-27	4 位	3			H	H	H	415.2
1-3-28	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	478.1
1-3-29	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	508.3
1-3-30	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	562.4
1-3-31	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	492.2
1-3-32	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	521.2
1-3-33	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	521.2
1-3-34	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	492.2
1-3-35	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	522.3
1-3-36	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	576.2
1-3-37	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	506.2
1-3-38	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	535.1
1-3-39	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	535.2
1-3-40	4 位	3	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	402.0
1-3-41	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	430.2
1-3-42	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	416.1
1-3-43	4 位	3	H		CH ₃	H	CH ₃	555.3
1-3-44	4 位	3	H		CH ₃	H	CH ₃	589.2
1-3-45	4 位	3			CH ₃	H	CH ₃	616.4
1-3-46	4 位	3			CH ₃	H	CH ₃	457.2

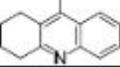
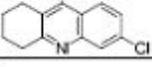
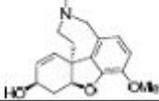
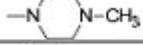
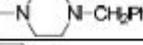
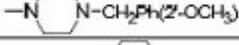
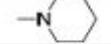
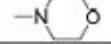
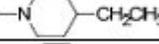
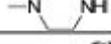
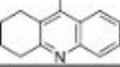
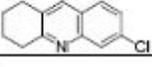
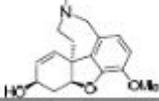
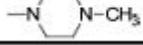
[0044]

1-3-47	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	533.1	
1-3-48	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	563.2	
1-3-49	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	442.1	
1-3-50	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	444.0	
1-3-51	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	470.2	
1-3-52	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	532.3	
1-3-53	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	428.2	
1-3-54	4 位	3		CH ₃	H	CH ₃	443.2	
1-3-55	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	492.1
1-3-56	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	522.2
1-3-57	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	576.2
1-3-58	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	506.0
1-3-59	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	535.2
1-3-60	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	535.2
1-3-61	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	506.2
1-3-62	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	536.3
1-3-63	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	590.4
1-3-64	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	520.2
1-3-65	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	549.2
1-3-66	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	549.3
1-3-67	4 位	3	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	416.2
1-3-68	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	444.2
1-3-69	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	430.1
1-3-70	4 位	3	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	569.2
1-3-71	4 位	3	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	603.3
1-3-72	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	630.2	
1-3-73	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	471.1	
1-3-74	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	547.2	
1-3-75	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	577.3	
1-3-76	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.1	
1-3-77	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	458.2	
1-3-78	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	484.2	
1-3-79	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.3	
1-3-80	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	442.2	
1-3-81	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	457.2	

[0045]

1-4-1	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	464.2
1-4-2	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	494.3
1-4-3	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	548.2
1-4-4	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	478.1
1-4-5	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	507.2
1-4-6	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	507.2
1-4-7	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	478.2
1-4-8	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	508.3
1-4-9	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	562.2
1-4-10	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	492.0
1-4-11	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	521.2
1-4-12	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	521.2
1-4-13	4 位	4	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	388.0
1-4-14	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	416.2
1-4-15	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	402.2
1-4-16	4 位	4	H		H	H	H	541.2
1-4-17	4 位	4	H		H	H	H	575.4
1-4-18	4 位	4			H	H	H	602.4
1-4-19	4 位	4			H	H	H	443.2
1-4-20	4 位	4			H	H	H	519.3
1-4-21	4 位	4			H	H	H	549.2
1-4-22	4 位	4			H	H	H	428.2
1-4-23	4 位	4			H	H	H	430.0
1-4-24	4 位	4			H	H	H	456.1
1-4-25	4 位	4			H	H	H	518.1
1-4-26	4 位	4			H	H	H	414.2
1-4-27	4 位	4			H	H	H	429.3
1-4-28	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	492.2
1-4-29	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	522.1
1-4-30	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	576.2
1-4-31	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	506.3
1-4-32	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	535.2
1-4-33	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	535.1
1-4-34	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	506.2
1-4-35	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	536.2
1-4-36	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	590.3
1-4-37	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	520.3
1-4-38	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	549.2
1-4-39	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	549.1

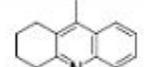
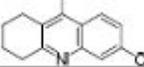
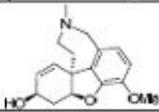
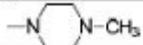
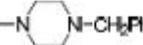
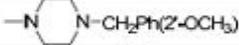
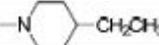
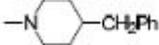
[0046]

1-4-40	4 位	4	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	416.2
1-4-41	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	444.0
1-4-42	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	430.2
1-4-43	4 位	4	H		CH ₃	H	CH ₃	569.3
1-4-44	4 位	4	H		CH ₃	H	CH ₃	603.3
1-4-45	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	630.2
1-4-46	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	471.2
1-4-47	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	547.3
1-4-48	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	577.2
1-4-49	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	456.2
1-4-50	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	458.1
1-4-51	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	484.2
1-4-52	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	546.2
1-4-53	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	442.0
1-4-54	4 位	4			CH ₃	H	CH ₃	457.1
1-4-55	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	506.3
1-4-56	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	536.3
1-4-57	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	590.2
1-4-58	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	520.2
1-4-59	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	549.3
1-4-60	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	549.2
1-4-61	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	520.1
1-4-62	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	550.2
1-4-63	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	604.2
1-4-64	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	534.2
1-4-65	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	563.3
1-4-66	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	563.3
1-4-67	4 位	4	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	430.0
1-4-68	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	458.1
1-4-69	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	444.2
1-4-70	4 位	4	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	583.3
1-4-71	4 位	4	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	617.2
1-4-72	4 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	644.2
1-4-73	4 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	485.2

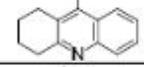
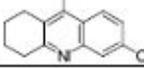
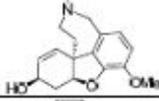
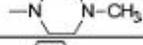
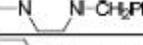
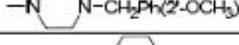
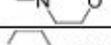
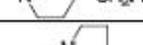
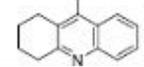
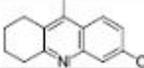
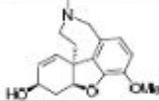
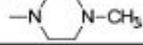
[0047]

1-4-74	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	561.3	
1-4-75	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	591.2	
1-4-76	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.2	
1-4-77	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	472.1	
1-4-78	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	498.2	
1-4-79	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.2	
1-4-80	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.1	
1-4-81	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	471.0	
1-5-1	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	464.1
1-5-2	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	494.2
1-5-3	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	548.3
1-5-4	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	478.2
1-5-5	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	507.1
1-5-6	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	507.2
1-5-7	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	478.2
1-5-8	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	508.2
1-5-9	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	562.3
1-5-10	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	492.1
1-5-11	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	521.2
1-5-12	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	521.1
1-5-13	3 位	4	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	388.2
1-5-14	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	416.0
1-5-15	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	402.1
1-5-16	3 位	4	H		H	H	H	541.3
1-5-17	3 位	4	H		H	H	H	575.2
1-5-18	3 位	4		H	H	H	602.2	
1-5-19	3 位	4		H	H	H	443.1	
1-5-20	3 位	4		H	H	H	519.2	
1-5-21	3 位	4		H	H	H	549.3	
1-5-22	3 位	4		H	H	H	428.1	
1-5-23	3 位	4		H	H	H	430.2	
1-5-24	3 位	4		H	H	H	456.0	
1-5-25	3 位	4		H	H	H	518.2	
1-5-26	3 位	4		H	H	H	414.0	
1-5-27	3 位	4		H	H	H	429.2	

[0048]

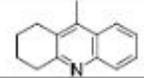
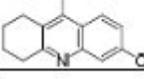
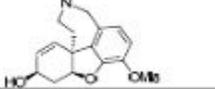
1-5-28	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	492.1
1-5-29	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	522.2
1-5-30	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	576.3
1-5-31	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	506.2
1-5-32	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	535.2
1-5-33	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	535.3
1-5-34	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	506.2
1-5-35	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	536.2
1-5-36	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	590.2
1-5-37	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	520.3
1-5-38	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	549.3
1-5-39	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	549.2
1-5-40	3 位	4	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	416.0
1-5-41	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	444.1
1-5-42	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	430.2
1-5-43	3 位	4	H		CH ₃	H	CH ₃	569.2
1-5-44	3 位	4	H		CH ₃	H	CH ₃	603.2
1-5-45	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	630.3
1-5-46	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	471.2
1-5-47	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	547.2
1-5-48	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	577.3
1-5-49	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	456.2
1-5-50	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	458.2
1-5-51	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	484.1
1-5-52	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	546.3
1-5-53	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	442.1
1-5-54	3 位	4			CH ₃	H	CH ₃	457.0
1-5-55	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	506.2
1-5-56	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	536.2
1-5-57	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	590.3
1-5-58	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	520.1
1-5-59	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	549.2
1-5-60	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	549.3
1-5-61	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	520.1
1-5-62	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	550.2
1-5-63	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	604.3
1-5-64	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	534.2
1-5-65	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	563.4
1-5-66	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	563.3

[0049]

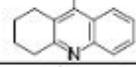
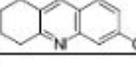
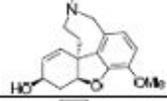
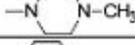
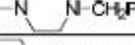
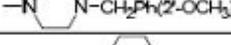
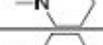
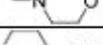
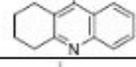
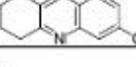
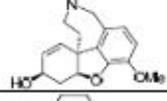
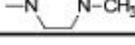
1-5-67	3 位	4	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	430.2
1-5-68	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	458.0
1-5-69	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	444.1
1-5-70	3 位	4	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	583.2
1-5-71	3 位	4	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	617.3
1-5-72	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	644.3
1-5-73	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	485.3
1-5-74	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	561.2
1-5-75	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	591.3
1-5-76	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.2
1-5-77	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	472.2
1-5-78	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	498.3
1-5-79	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.2
1-5-80	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.2
1-5-81	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	471.2
[0050] 1-6-1	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	492.1
1-6-2	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	522.2
1-6-3	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	576.3
1-6-4	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	506.2
1-6-5	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	535.3
1-6-6	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	535.2
1-6-7	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	506.2
1-6-8	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	536.2
1-6-9	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	590.3
1-6-10	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	520.2
1-6-11	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	549.3
1-6-12	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	549.1
1-6-13	4 位	6	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	416.2
1-6-14	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	444.0
1-6-15	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	430.0
1-6-16	4 位	6	H		H	H	H	569.4
1-6-17	4 位	6	H		H	H	H	603.3
1-6-18	4 位	6			H	H	H	630.2
1-6-19	4 位	6			H	H	H	471.3

1-6-20	4 位	6		H	H	H	547.2	
1-6-21	4 位	6		H	H	H	577.3	
1-6-22	4 位	6		H	H	H	456.1	
1-6-23	4 位	6		H	H	H	458.2	
1-6-24	4 位	6		H	H	H	484.0	
1-6-25	4 位	6		H	H	H	546.2	
1-6-26	4 位	6		H	H	H	442.2	
1-6-27	4 位	6		H	H	H	457.2	
1-6-28	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	520.3
1-6-29	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	550.2
1-6-30	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	604.3
1-6-31	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	534.2
1-6-32	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	563.1
1-6-33	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	563.2
1-6-34	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	534.2
1-6-35	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	564.3
1-6-36	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	618.3
1-6-37	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	548.2
1-6-38	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	577.2
1-6-39	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	577.3
1-6-40	4 位	6	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	444.1
1-6-41	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	472.2
1-6-42	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	458.2
1-6-43	4 位	6	H		CH ₃	H	CH ₃	597.2
1-6-44	4 位	6	H		CH ₃	H	CH ₃	631.2
1-6-45	4 位	6			CH ₃	H	CH ₃	658.4
1-6-46	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	499.2	
1-6-47	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	575.2	
1-6-48	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	605.2	
1-6-49	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	484.0	
1-6-50	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	486.2	
1-6-51	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	512.3	
1-6-52	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	574.2	
1-6-53	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	470.2	
1-6-54	4 位	6		CH ₃	H	CH ₃	485.2	

[0051]

1-6-55	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	534.2
1-6-56	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	564.2
1-6-57	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	618.4
1-6-58	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	548.2
1-6-59	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	577.2
1-6-60	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	577.3
1-6-61	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	548.3
1-6-62	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	578.2
1-6-63	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	632.3
1-6-64	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	562.2
1-6-65	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	591.1
1-6-66	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	591.2
1-6-67	4 位	6	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	458.2
1-6-68	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	486.0
1-6-69	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	472.3
1-6-70	4 位	6	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	611.2
1-6-71	4 位	6	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	645.3
1-6-72	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	672.4
1-6-73	4 位	6		-N(CH ₂) ₂ N-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	513.2
1-6-74	4 位	6		-N(CH ₂) ₂ N-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	589.2
1-6-75	4 位	6		-N(CH ₂) ₂ N-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	619.3
1-6-76	4 位	6		-N(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	498.1
1-6-77	4 位	6		-N(CH ₂) ₂ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	500.2
1-6-78	4 位	6		-N(CH ₂) ₂ -CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	526.2
1-6-79	4 位	6		-N(CH ₂) ₂ -CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.3
1-6-80	4 位	6		-N(CH ₂) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	484.0
1-6-81	4 位	6		-N(CH ₂) ₂ NH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	499.2
1-7-1	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	492.3
1-7-2	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	522.2
1-7-3	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	576.3
1-7-4	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	506.2
1-7-5	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	535.2
1-7-6	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	535.3
1-7-7	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	H	506.2
1-7-8	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	H	536.3
1-7-9	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	H	H	590.4
1-7-10	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	H	H	520.2
1-7-11	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	549.2
1-7-12	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	H	H	H	549.2

[0052]

1-7-13	3 位	6	-CH ₃	-CH ₃	H	H	H	416.0
1-7-14	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	444.2
1-7-15	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	H	H	430.1
1-7-16	3 位	6	H		H	H	H	569.2
1-7-17	3 位	6	H		H	H	H	603.2
1-7-18	3 位	6			H	H	H	630.3
1-7-19	3 位	6			H	H	H	471.2
1-7-20	3 位	6			H	H	H	547.3
1-7-21	3 位	6			H	H	H	577.2
1-7-22	3 位	6			H	H	H	456.0
1-7-23	3 位	6			H	H	H	458.1
1-7-24	3 位	6			H	H	H	484.2
1-7-25	3 位	6			H	H	H	546.3
1-7-26	3 位	6			H	H	H	442.2
1-7-27	3 位	6			H	H	H	457.3
1-7-28	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	520.2
1-7-29	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	550.3
1-7-30	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	604.2
1-7-31	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	534.3
1-7-32	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	563.4
1-7-33	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	563.2
1-7-34	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	H	CH ₃	534.3
1-7-35	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	564.2
1-7-36	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	H	CH ₃	618.2
1-7-37	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	H	CH ₃	548.1
1-7-38	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	577.2
1-7-39	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	H	CH ₃	577.2
1-7-40	3 位	6	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	444.2
1-7-41	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	472.0
1-7-42	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	458.3
1-7-43	3 位	6	H		CH ₃	H	CH ₃	597.3
1-7-44	3 位	6	H		CH ₃	H	CH ₃	631.4
1-7-45	3 位	6			CH ₃	H	CH ₃	658.3
1-7-46	3 位	6			CH ₃	H	CH ₃	499.2

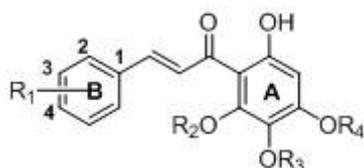
[0053]

[0054]

1-7-47	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	575.3
1-7-48	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	605.2
1-7-49	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	484.2
1-7-50	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	486.1
1-7-51	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	512.2
1-7-52	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	574.2
1-7-53	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	470.3
1-7-54	3 位	6		CH ₃	H	CH ₃	485.2
1-7-55	3 位	6	-CH ₃ -CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	534.3
1-7-56	3 位	6	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	564.2
1-7-57	3 位	6	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	618.2
1-7-58	3 位	6	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	548.3
1-7-59	3 位	6	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	577.3
1-7-60	3 位	6	-CH ₃ -CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	577.2
1-7-61	3 位	6	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	548.3
1-7-62	3 位	6	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	578.4
1-7-63	3 位	6	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	632.2
1-7-64	3 位	6	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	562.3
1-7-65	3 位	6	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	591.2
1-7-66	3 位	6	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	591.3
1-7-67	3 位	6	-CH ₃ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	458.2
1-7-68	3 位	6	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	486.1
1-7-69	3 位	6	-CH ₃ -CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	472.2
1-7-70	3 位	6	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	611.3
1-7-71	3 位	6	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	645.2
1-7-72	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	672.3
1-7-73	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	513.1
1-7-74	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	589.3
1-7-75	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	619.2
1-7-76	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	498.2
1-7-77	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	500.3
1-7-78	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	526.3
1-7-79	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.2
1-7-80	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	484.2
1-7-81	3 位	6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	499.3

[0055] 注:表中R₅和R₆共用一个单元格时,表示取代基“NR₅R₆”。[0056] (2) R₁表示R₅R₆N时:

[0057]



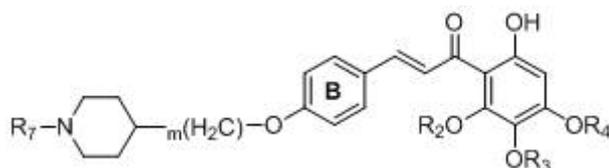
[0058]

化合物编号	R ₁ 在B环位置	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS (+Q) m/z
2-1	4位	(CH ₃) ₂ N	H	H	H	316.0
2-2	4位	(C ₂ H ₅) ₂ N	H	H	H	344.2
2-3	4位		H	H	H	342.1
2-4	4位		H	H	H	358.2
2-5	4位		H	H	H	356.1
2-6	4位	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	H	CH ₃	344.1
2-7	4位	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₃	H	CH ₃	372.1
2-8	4位		CH ₃	H	CH ₃	370.2
2-9	4位		CH ₃	H	CH ₃	386.0
2-10	4位		CH ₃	H	CH ₃	384.0
2-11	4位	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	CH ₃	CH ₃	358.2
2-12	4位	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₃	CH ₃	CH ₃	386.0
2-13	4位		CH ₃	CH ₃	CH ₃	384.1
2-14	4位		CH ₃	CH ₃	CH ₃	400.2
2-15	4位		CH ₃	CH ₃	CH ₃	398.1
2-16	3位	(CH ₃) ₂ N	H	H	H	316.1
2-17	3位	(C ₂ H ₅) ₂ N	H	H	H	344.0
2-18	3位		H	H	H	342.1
2-19	3位		H	H	H	358.1
2-20	3位		H	H	H	356.2
2-21	3位	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	H	CH ₃	344.2
2-22	3位	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₃	H	CH ₃	372.0
2-23	3位		CH ₃	H	CH ₃	370.1
2-24	3位		CH ₃	H	CH ₃	386.2
2-25	3位		CH ₃	H	CH ₃	384.1
2-26	3位	(CH ₃) ₂ N	CH ₃	CH ₃	CH ₃	358.0
2-27	3位	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₃	CH ₃	CH ₃	386.2
2-28	3位		CH ₃	CH ₃	CH ₃	384.2
2-29	3位		CH ₃	CH ₃	CH ₃	400.1
2-30	3位		CH ₃	CH ₃	CH ₃	398.0

[0059]

(3) 当R₁表示表示 $-\text{O}-(\text{H}_2\text{C})_m-\text{N}-\text{R}_7$ 时:

[0060]



[0061]

化合物编号	R ₇	m	R ₂	R ₃	R ₄	ESI-MS (+Q) m/z
3-1-1	-CH ₃	1	H	H	H	400.2
3-1-2	-CH ₂ CH ₃	1	H	H	H	414.3
3-1-3	-CH ₂ Ph	1	H	H	H	476.2
3-1-4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	1	H	H	H	506.2
3-1-5	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	1	H	H	H	519.3
3-1-6	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	1	H	H	H	519.2
3-1-7	-CH ₃	1	CH ₃	H	CH ₃	428.1
3-1-8	-CH ₂ CH ₃	1	CH ₃	H	CH ₃	442.2
3-1-9	-CH ₂ Ph	1	CH ₃	H	CH ₃	504.1
3-1-10	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	1	CH ₃	H	CH ₃	534.3
3-1-11	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	1	CH ₃	H	CH ₃	547.2
3-1-12	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	1	CH ₃	H	CH ₃	547.3
3-1-13	-CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	442.2
3-1-14	-CH ₂ CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.0
3-1-15	-CH ₂ Ph	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	518.2
3-1-16	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	548.2
3-1-17	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	561.2
3-1-18	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	561.2
3-2-1	-CH ₃	2	H	H	H	414.1
3-2-2	-CH ₂ CH ₃	2	H	H	H	428.2
3-2-3	-CH ₂ Ph	2	H	H	H	490.0
3-2-4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	2	H	H	H	520.2
3-2-5	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	2	H	H	H	533.2
3-2-6	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	2	H	H	H	533.3
3-2-7	-CH ₃	2	CH ₃	H	CH ₃	442.2
3-2-8	-CH ₂ CH ₃	2	CH ₃	H	CH ₃	456.0
3-2-9	-CH ₂ Ph	2	CH ₃	H	CH ₃	518.2
3-2-10	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	2	CH ₃	H	CH ₃	548.2
3-2-11	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	2	CH ₃	H	CH ₃	561.2
3-2-12	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	2	CH ₃	H	CH ₃	561.2
3-2-13	-CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.1
3-2-14	-CH ₂ CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.2
3-2-15	-CH ₂ Ph	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	532.3
3-2-16	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	562.1
3-2-17	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	575.3
3-2-18	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	575.2
3-3-1	-CH ₃	3	H	H	H	428.2
3-3-2	-CH ₂ CH ₃	3	H	H	H	442.0
3-3-3	-CH ₂ Ph	3	H	H	H	504.2
3-3-4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	3	H	H	H	534.2
3-3-5	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	3	H	H	H	547.3
3-3-6	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	3	H	H	H	547.2
3-3-7	-CH ₃	3	CH ₃	H	CH ₃	456.1

[0062]

3-3-8	-CH ₂ CH ₃	3	CH ₃	H	CH ₃	470.2
3-3-9	-CH ₂ Ph	3	CH ₃	H	CH ₃	532.3
3-3-10	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	3	CH ₃	H	CH ₃	562.1
3-3-11	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	3	CH ₃	H	CH ₃	575.2
3-3-12	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	3	CH ₃	H	CH ₃	575.2
3-3-13	-CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.0
3-3-14	-CH ₂ CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	484.1
3-3-15	-CH ₂ Ph	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.2
3-3-16	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	576.3
3-3-17	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	589.2
3-3-18	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	589.3

[0063] 实施例2 2-羟基查尔酮胺类化合物(I)与酸成盐制备通法

[0064] 在反应瓶中加入按照上述实施例1所得之2-羟基查尔酮胺类化合物(I) 2.0 mmol和丙酮50 ml,搅拌均匀后加入8.0 mmol相应的酸,升温回流搅拌反应20分钟,反应结束后冷却至室温,减压蒸除溶剂,残余物用丙酮重结晶,过滤析出的固体,即得2-羟基查尔酮胺类化合物(I)的盐,其化学结构经¹H NMR和ESI-MS确证。

[0065] 实施例3 部分2-羟基查尔酮胺类化合物(I)的生物活性筛选结果

[0066]

化合物	对 A β_{1-42} 自身聚集的抑制率	对 Cu ²⁺ 诱导的 A β_{1-42} 聚集的抑制率	对 Cu ²⁺ 诱导的 A β_{1-42} 聚集的解聚率(%)	抑制 AChE 的 IC ₅₀ (μ M)	抑制 BuChE 的 IC ₅₀ (μ M)
1-3-29	67.4%	91.0%	84.6%	3.45	>500
1-3-35	82.1%	90.2%	82.8%	0.73	310
1-4-29	68.4%	92.5%	79.1%	1.63	>500
1-4-35	73.8%	91.7%	79.8%	0.58	>500
1-4-56	65.2%	84.1%	76.6%	1.77	>500
1-4-62	72.7%	82.4%	73.2%	0.32	>500
1-6-29	65.7%	96.2%	83.7%	1.40	>500
1-6-35	78.0%	93.5%	84.5%	0.41	>500
1-6-56	65.3%	86.2%	77.0%	1.68	>500
1-6-62	69.0%	81.0%	81.4%	0.61	>500
2-1	94.2%	90.6%	88.5%	0.78	>500
2-6	98.0%	93.0%	86.3%	1.25	>500
2-11	91.0%	85.5%	78.8%	4.50	>500
姜黄素	43.1%	54.0%	56.5%	>500	>500
多奈哌齐	<5%	<10%	<10%	0.02	20.7
卡巴拉汀	<5%	<10%	<10%	9.5	1.80
盐酸美金刚胺	<5%	<10%	<10%	>500	>500