



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111170884 B

(45) 授权公告日 2023.05.09

(21) 申请号 201811330299.1

A61K 31/40 (2006.01)

(22) 申请日 2018.11.09

A61P 25/28 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 25/16 (2006.01)

申请公布号 CN 111170884 A

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.05.19

A61P 9/10 (2006.01)

(73) 专利权人 四川大学

A61P 21/00 (2006.01)

地址 610041 四川省成都市武侯区人民南路三段17号

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(72) 发明人 邓勇 李岩 宋青 田超全

(56) 对比文件

(51) Int. Cl.

stn.CAS: 2183256-74-6.《STN REGISTRY DATABASE》.2018,

C07C 235/50 (2006.01)

stn.CAS: 1851466-36-8.《STN REGISTRY DATABASE》.2016,

C07D 295/13 (2006.01)

stn.CAS: 1713484-06-0.《STN REGISTRY DATABASE》.2015,

C07D 211/14 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

审查员 王美玲

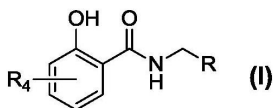
权利要求书1页 说明书24页

(54) 发明名称

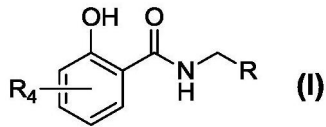
一类水杨酰胺类化合物、其制备方法和用途

(57) 摘要

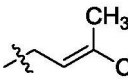
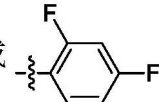
本发明公开了一类水杨酰胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐、其制备方法、药物组合物和在制备治疗和/或预防神经系统相关疾病药物中的用途,包括但不限于血管性痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、神经性疼痛、青光眼、缺血性脑卒中、出血性脑卒中、以及脑外伤引起的神经损伤等疾病;



1. 一类水杨酰胺类化合物在制备治疗和/或预防神经系统相关疾病药物中的用途,其特征在于该类化合物的化学结构通式如(I)所示:



式中:R表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_1\text{R}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-\text{R}_3$;n表示1-12, R_1 表示 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 烷基; R_2 表示 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 烷基、苄基或取代苄基;或 NR_1R_2 表示四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、4-位被 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 烷基取代的哌啶基、4-位被苄基取代的哌啶基、哌嗪基、4-位被 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 烷基取代的哌嗪基、4-位被苄基或取代苄基所取代的哌嗪基;m表示0-10, R_3 表示 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 烷基、苄基或取代苄基; R_4 表

示1-2个从下组基团中选出的取代基: H 、 C_{1-4} 烷氧基、 或 ; R_4 在苯环的

任意可能位置;上述取代苄基是指苯环上被1-4个选自下组的基团所取代的苄基:F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 NR_5R_6 、三氟甲基、三氟甲氧基, R_5 和 R_6 各自独立地表示 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 烷基;所述神经系统相关疾病为:血管性痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、神经性疼痛、青光眼、缺血性脑卒中、出血性脑卒中、以及脑外伤引起的神经损伤。

一类水杨酰胺类化合物、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属药物化学领域,涉及一类新型的水杨酰胺类化合物(I)、其制备方法、药物组合和在制备治疗和/或预防神经系统相关疾病药物中的用途,包括但不限于血管性痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆病、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、神经性疼痛、青光眼、缺血性脑卒中、出血性脑卒中、以及脑外伤引起的神经损伤等疾病。

背景技术

[0002] 神经退行性疾病是指由慢性进行性中枢神经组织退行性变性而产生的疾病总称,包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿氏病(Huntington disease, HD)、肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和多发性硬化症(Multiple sclerosis, MS)等,其发病机制与氧化应激、神经炎症及相应的损伤密切相关。氧化应激是由活性氧(Reactive oxygen species, ROS)自由基介导的,包括超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基等。在正常生理条件下,ROS生成水平与机体抗氧化能力处于动态平衡状态,当ROS的产生超过细胞抗氧化能力则会发生氧化应激(Oxidative stress),而大脑对氧化应激尤为敏感,从而诱发多种神经系统疾病。另有研究发现,血管性痴呆、HIV相关痴呆病、神经性疼痛、青光眼、缺血性脑卒中、出血性脑卒中以及脑外伤引起的神经损伤等也与机体的氧化应激和神经炎症相关。

[0003] 血管性痴呆(Vascular Dementia, VD)是由各种类型的脑血管疾病(包括缺血性脑血管病、出血性脑血管疾病、急性和慢性缺氧性脑血管疾病等)所致的智能及认知功能障碍的临床综合征。血管性痴呆由于发病机制复杂,目前尚无能够阻滞疾病发展的药物,临床治疗以改善脑部血液循环和脑代谢,加强脑部营养为主。近年来的研究表明,在VD患者表现认知功能损伤的同时也经常伴有胆碱能系统的异常。VD患者海马区ChAT阳性神经元及纤维密度减低,脑内不同部位的ChAT活性下降,在VD患者脑脊液中的乙酰胆碱浓度明显低于正常水平,并且其浓度降低的程度与痴呆的严重程度呈正相关;而脑缺血可以导致脑内乙酰胆碱酯酶活性上升;同时也发现一些乙酰胆碱酯酶抑制剂可以保护缺血造成的神经元损伤,且可以促进脑缺血后神经损伤和脑功能的恢复。

[0004] 阿尔茨海默症(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。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重大健康挑战,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兼具AD症状改善和病程改变的新型AD治疗药物。

[0005] AD属多种因素引起的疾病,发病机理复杂,其发病机制至今还未完全阐明。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、脑血管内的血小板聚集、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。显然,研发可同时作用于AD病理过程中多个环节的治疗药物是目前的必然选择。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,此类化合物也称为“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。大量临床研究已证实,AChE抑制剂能有效缓解AD患者症状,短期治疗疗效肯定;因此,在设计多靶点抗AD药物时通常需保留化合物的AChE抑制活性(抑制该酶对改善AD患者症状至关重要),并在此基础上增加一个或多个具有药理协同作用的其它靶标或功能,以达到多靶点AD治疗作用。显然,设计并发现同时具有抑制乙酰胆碱酯酶、抑制 β -淀粉样蛋白的过度生成与沉积、抗氧化应激以及抗神经炎症反应的多靶点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水杨酰胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐;

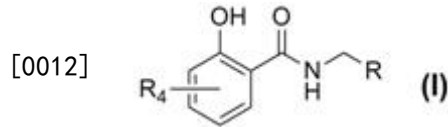
[0008] 本发明另一目的在于公开该类水杨酰胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐的制备方法;

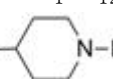
[0009] 本发明的又一目的在于公开包含该类水杨酰胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐的药物组合物;

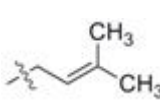
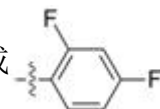
[0010] 本发明再一目的在于公开该类水杨酰胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐具有多靶点作用,可用于制备治疗和/或预防神经系统相关疾病药物中的用途,包括但不限于血管性痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆病、多发性硬化症、肌萎

缩侧索硬化症、神经性疼痛、青光眼、缺血性脑卒中、出血性脑卒中、以及脑外伤引起的神经损伤等疾病。

[0011] 本发明所提供的水杨酰胺类化合物(I)的化学结构通式为:

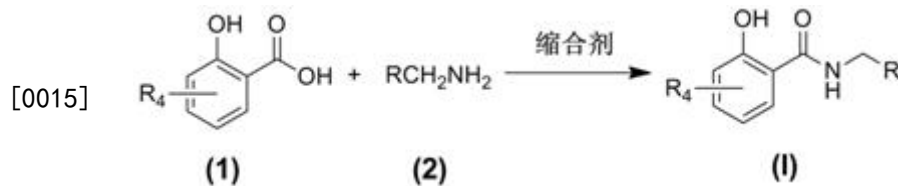


[0013] 式中:R表示 $-(CH_2)_n-NR_1R_2$,n表示1-12, R_1 表示 $C_1\sim C_{12}$ 烷基; R_2 表示 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、苄基或取代苄基; NR_1R_2 也表示四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、4-位被 $C_1\sim C_{12}$ 烷基所取代的哌啶基、4-位被苄基或取代苄基所取代的哌啶基、哌嗪基、4-位被 $C_1\sim C_{12}$ 烷基所取代的哌嗪基、4-位被苄基或取代苄基所取代的哌嗪基;R也表示 $-(CH_2)_m-$  $-R_3$,m表示0-10, R_3 表示H、 $C_1\sim C_{12}$ 烷基、苄基或取代苄基; R_4 表示1-2个从下组基团中选出的取代基:H、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、

基、 或 ; R_4 在苯环的任意可能位置;上述术语“取代苄基”是指苯环上

被1-4个选自下组的基团所取代的苄基:卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 NR_5R_6 、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羟基或氰基, R_5 和 R_6 各自独立地表示 $C_1\sim C_{12}$ 烷基, NR_5R_6 也表示四氢吡咯基、吗啉基或哌啶基,这些取代基在苯环的任意可能位置;所述“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0014] 本发明所提出的水杨酰胺类化合物(I)可通过以下方法制备得到,其反应式如下:



[0016] 式中:R和 R_4 的定义与水杨酰胺类化合物(I)的化学结构通式相同。

[0017] 对于上述合成路线,其具体制备方法描述如下:

[0018] 以相应的水杨酸类化合物(1)和伯胺类化合物(2)为起始原料,在适当溶剂和缩合剂存在条件下经缩合反应,即可制备得到相应的水杨酰胺类化合物(I);其中,反应所用溶剂为:吡啶、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、 $C_3\sim 8$ 脂肪酮、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、 C_{1-6} 脂肪酸与 C_{1-6} 脂肪醇所形成酯、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、乙腈或 $C_5\sim 8$ 烷烃,优选溶剂为:吡啶、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿或乙腈;所用缩合剂为:碳酰二咪唑(CDI)、氯甲酸 C_{1-8} 脂肪醇酯类化合物(如:氯甲酸乙酯、氯甲酸叔丁酯、氯甲酸苄酯等)、N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、碳二亚胺类化合物(如:二环己基碳二亚胺(简称为DCC)、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺(简称为EDCI)、氰基磷酸二乙酯(DEPC)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(简称为CDMT)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐(简称为DMTMM),其中,DMTMM中的阴离子为氯、溴、高氯酸根、氟硼酸根、甲烷磺酸基、苯磺酸基、对甲苯磺酸基、樟脑磺酸基、氨基磺酸基,优选缩合剂为:碳酰二咪唑(CDI)、氯甲酸乙酯、二环己基碳二亚胺(DCC)、EDCI、DMTMM;水杨酸类化合物(1):伯胺类化合物(2):缩合剂的摩尔投料比为1.0:1.0~5.0:1.0~5.0,优选摩尔投料比为1.0:1.0~3.0:1.0~3.0;缩合反应温度为0~

130℃, 优选反应温度为室温~100℃; 缩合反应时间为1~72小时, 优选反应时间为2~48小时。

[0019] 按照上述方法所得之水杨酰胺类化合物(I)分子的侧链中含有氨基, 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物学上可接受的盐, 所述的酸为: 盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、胺基磺酸、C₁₋₆脂肪羧酸(如: 甲酸、乙酸、丙酸等)、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、草酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、羟基马来酸、丙酮酸、谷氨酸、抗坏血酸、硫辛酸、C₁₋₆烷基磺酸(如: 甲基磺酸、乙基磺酸等)、樟脑磺酸、萘磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或1,4-丁二磺酸。

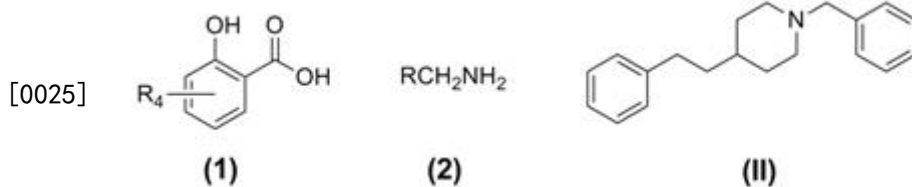
[0020] 本发明的起始原料——水杨酸类化合物(1)和相应的伯胺类化合物(2)可用本领域现有或常见的技术制得, 包括但不限于以下文献中所公开的方法: 1、L. Hintermann, *et al.* *Synthesis*, 14 (2008) 2303-2306.; 2、Q. Liu, *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23 (2015) 911-923。

[0021] 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水杨酰胺类化合物(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, 水杨酰胺类化合物(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%。

[0022] 本发明所公开的水杨酰胺类化合物(I)及其药学上可接受的盐进行了如下的生物活性筛选。

[0023] (1)水杨酰胺类化合物(I)对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的抑制活性

[0024] 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℃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水杨酰胺类化合物(I)对乙酰胆碱酯酶均具有显著抑制作用, 其IC₅₀值为0.06 μM~30.0 μM; 并且水杨酰胺类化合物(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(选择性大于100倍以上), 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, 表明该类化合物对外周系统的毒性较小。另外, 测定结果还显示, 在临床上使用的卡巴拉汀对AChE抑制的IC₅₀为10.5 μM, 对丁酰胆碱酯酶抑制的IC₅₀为2.6 μM; 并且本发明合成目标物所用的起始原料水杨酸类化合物(1)和相应的伯胺类化合物(2)、以及如下的对照化合物(II)对乙酰胆碱酯酶抑制的IC₅₀均大于150μM;



[0026] 式中:R和R₄的定义与水杨酰胺类化合物(I)的化学结构通式相同。

[0027] (2)水杨酰胺类化合物(I)的抗氧化活性(ORAC-FL方法)

[0028] 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 (Thermo Scientific)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)] × [(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水杨酰胺类化合物(I)的抗氧化活性为*Trolox*的0.5~3.0倍,说明该类化合物具有较强抗氧化活性。

[0029] (3)水杨酰胺类化合物(I)对Aβ₁₋₄₂自身聚集的抑制活性

[0030] 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Aβ₁₋₄₂用DMSO配成储备液,使用前用pH7.4的PBS缓冲液稀释至50μM;待测化合物用DMSO配成2.5 mM储备液,使用前用pH7.4的PBS缓冲液稀释至相应浓度,取20μL的Aβ₁₋₄₂溶液+20μL的待测化合物溶液、20μL的Aβ₁₋₄₂溶液+20μL的PBS缓冲液(含2%DMSO)于96孔板中,37°C孵育24h,然后加入160μL含有5μM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;Aβ₁₋₄₂+待测化合物的荧光值记为IF_i,Aβ₁₋₄₂+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IF₀,化合物抑制Aβ₁₋₄₂自身聚集的抑制率为:100-(IF_i-IF₀)/(IF_c-IF₀)*100;选择化合物的五至六个浓度,测定其抑制率;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水杨酰胺类化合物(I)对Aβ₁₋₄₂自身聚集均具有显著抑制活性,在20.0 μM浓度下对Aβ₁₋₄₂自身聚集的抑制率均大于40.0%;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、水杨酸类化合物(1)和相应的伯胺类化合物(2)、以及对照化合物(II)在25.0 μM浓度下对Aβ₁₋₄₂自身聚集的抑制率均小于10%。

[0031] (4)水杨酰胺类化合物(I)对神经炎症的抑制活性

[0032] (a)化合物和脂多糖(LPS)对BV-2细胞活性的影响

[0033] 取对数生长期的BV-2细胞配成细胞悬液接种于96孔板,置37°C,5%CO₂细胞培养箱内培养24 h待细胞贴壁后换为无血清的新鲜培养液90 μL,分别加入各浓度待测化合物10 μL预孵育30 min,每个浓度3个平行孔,同时设空白对照组;然后加或不加LPS,置37°C,5%

CO₂细胞培养箱内继续培养24 h,加入MTT溶液,37°C孵育4 h,弃去上清液,每孔加入200 μL DMSO溶液,轻微振荡10 min后,用酶标仪在490 nm处测定OD值,计算各受试样品不同浓度所测得OD值的均值,并按下列公式计算细胞存活率:细胞存活率(%)= 给药组OD均值/对照组OD均值 × 100%。测试结果表明,本发明实施例中所公开的水杨酰胺类化合物(I)和LPS在不超过25 μM浓度下均未显示出细胞毒性(抑制率小于<5%)。

[0034] (b) 水杨酰胺类化合物(I)对LPS诱导的BV-2细胞释放NO的影响

[0035] 取对数生长期的BV-2细胞配成细胞悬液接种于96孔板,置37°C,5%CO₂细胞培养箱内培养24 h待细胞贴壁后换为无血清的新鲜培养液90 μL,分别加入各浓度待测化合物10 μL预孵育30 min,每个浓度3个平行孔,同时设空白对照组;然后加入LPS刺激,置37°C,5% CO₂细胞培养箱内继续培养24 h,取不同处理组细胞培养上清液,加入等体积的Griess试剂I和等体积的Griess试剂II,室温避光反应10 min,在540 nm处测定吸光度以检测细胞上清液中NO水平(具体操作按照NO检测试剂盒说明书进行)。测试结果表明,本发明实施例中所公开的水杨酰胺类化合物(I)在0.5 μM至25 μM浓度范围内均显示出较强的抑制LPS诱导的BV-2细胞NO生成作用(在2.5 μM浓度下的抑制率均超过25.0%),并具有明显的量效关系;且它们的抑制活性较相同浓度下的水杨酸类化合物(1)(在2.5 μM浓度下的抑制率小于10.0%)显著增强(n=3, p < 0.01),表明本发明实施例中所公开的水杨酰胺类化合物(I)具有显著的抗神经炎症活性。

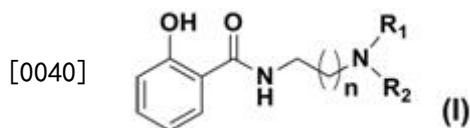
具体实施方式

[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 水杨酰胺类化合物(I)的制备通法

[0038] 在反应瓶中依次加入2.0 mmol相应的水杨酸类化合物(1)、3.0 mmol相应的伯胺类化合物(2)和15 ml四氢呋喃,室温搅拌均匀后加入1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐3.0 mmol和三乙胺4.0 mmol,继续室温搅拌反应10~32小时(反应进程用TLC跟踪)。反应结束后,减压蒸除溶剂,残余物中加入30 mL二氯甲烷,依次用20 mL去离子水,20 mL饱和NaHCO₃水溶液和20 mL饱和NaCl水溶液洗涤,有机层经无水硫酸钠干燥后过滤,减压蒸除溶剂,残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱液:石油醚 : 丙酮=20~30:1 v/v),得相应的水杨酰胺类化合物(I),收率48.0%-86.0%,其化学结构均经¹H-NMR、¹³C-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了如下所示的目标物:


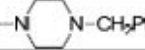
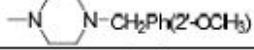


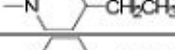



[0039] (1) 当R表示-(CH₂)_n-NR₁R₂、R₄表示H时的目标物:



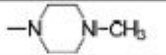
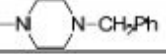
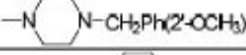


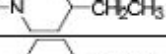
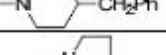

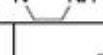
[0041]

化合物 编号	n	R ₁	R ₂	ESI-MS (+Q) m/z
1-1-1	1	-CH ₃	-CH ₂ Ph	285.1
1-1-2	1	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	315.2
1-1-3	1	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	328.2
1-1-4	1	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	328.0
1-1-5	1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	299.0
1-1-6	1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	329.2
1-1-7	1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	342.1
1-1-8	1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	342.2
1-2-1	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	299.1
1-2-2	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	329.1
1-2-3	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	383.2
1-2-4	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	313.2

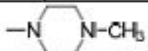
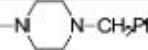
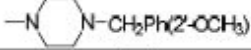


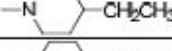



[0042]

1-2-5	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	367.1
1-2-6	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	333.1
1-2-7	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	317.1
1-2-8	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	377.0
1-2-9	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	342.2
1-2-10	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	342.2
1-2-11	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	313.0
1-2-12	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	343.2
1-2-13	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	397.0
1-2-14	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	327.1
1-2-15	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	381.2
1-2-16	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	347.0
1-2-17	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	331.2
1-2-18	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	391.2
1-2-19	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	356.0
1-2-20	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	356.1
1-2-21	2	-CH ₃	-CH ₃	223.0
1-2-22	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	251.0
1-2-23	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	237.1
1-2-24	2			278.1
1-2-25	2			354.2
1-2-26	2			384.2
1-2-27	2			263.2
1-2-28	2			265.1
1-2-29	2			291.0
1-2-30	2			353.2
1-2-31	2			249.0
1-2-32	2			264.2
1-3-1	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	313.0
1-3-2	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	343.2
1-3-3	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	397.2
1-3-4	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	327.1

[0043]

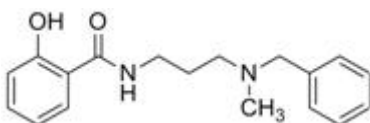
1-3-5	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	381.2
1-3-6	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	347.0
1-3-7	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	331.2
1-3-8	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	391.1
1-3-9	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	356.0
1-3-10	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	356.2
1-3-11	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	327.1
1-3-12	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	357.0
1-3-13	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	411.2
1-3-14	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	341.2
1-3-15	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	395.1
1-3-16	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	361.0
1-3-17	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	345.0
1-3-18	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	405.1
1-3-19	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	370.1
1-3-20	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	370.0
1-3-21	3	-CH ₃	-CH ₃	237.2
1-3-22	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	265.0
1-3-23	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	251.0
1-3-24	3			292.0
1-3-25	3			368.1
1-3-26	3			398.1
1-3-27	3			277.0
1-3-28	3			279.2
1-3-29	3			305.1
1-3-30	3			367.1
1-3-31	3			263.2
1-3-32	3			278.0
1-5-1	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph	341.0
1-5-2	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	371.2
1-5-3	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	425.3
1-5-4	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	355.1

[0044]

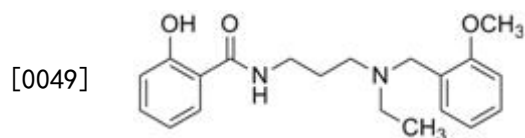
1-5-5	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	409.2
1-5-6	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	375.2
1-5-7	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	359.2
1-5-8	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	419.0
1-5-9	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	384.1
1-5-10	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	384.1
1-5-11	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	355.2
1-5-12	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	385.0
1-5-13	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	439.0
1-5-14	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	369.2
1-5-15	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	423.1
1-5-16	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	389.1
1-5-17	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	373.0
1-5-18	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	433.1
1-5-19	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	398.2
1-5-20	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	398.0
1-5-21	5	-CH ₃	-CH ₃	265.0
1-5-22	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	293.2
1-5-23	5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	279.0
1-5-24	5			320.2
1-5-25	5			396.1
1-5-26	5			426.2
1-5-27	5			305.0
1-5-28	5			307.0
1-5-29	5			333.2
1-5-30	5			395.1
1-5-31	5			291.1
1-5-32	5			306.0

[0045] 注:表中R₁和R₂共用一个单元格时,表示取代基“-NR₁R₂”;[0046] 部分化合物的¹H-NMR数据如下:

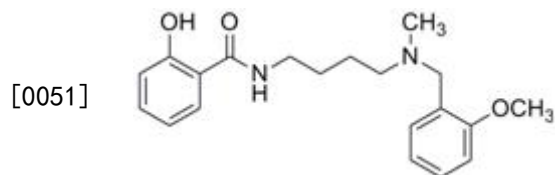
[0047]

[0048] ¹H NMR (CDCl₃): 12.73 (brs, 1H), 8.83 (brs, 1H), 7.35-7.26 (m, 6H),

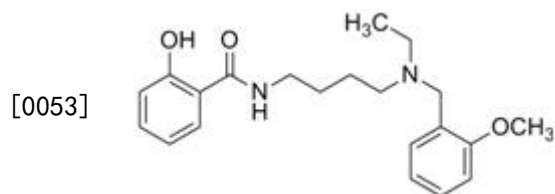
7.13-7.11 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.61-3.57 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H);



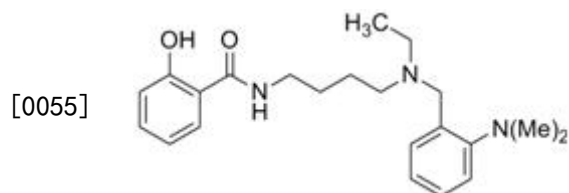
[0050] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 12.88 (brs, 1H), 9.30 (brs, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.49 (brs, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.08 (brs, 3H);



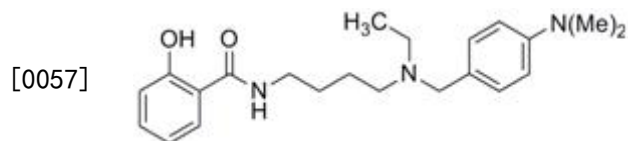
[0052] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.59 (brs, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 4H);



[0054] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.22 (brs, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 4H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H);



[0056] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.93 (brs, 1H), 7.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 4H), 2.64 (s, 6H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

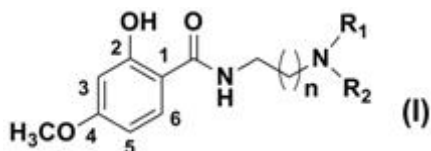


[0058] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.20 (brs, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz,

1H), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.81-2.70 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

[0059] (2) 当R表示 $-(CH_2)_n-NR_1R_2$, R_1, R_2 表示 $-OCH_3$ 且位于苯环4-位时的目标物:

[0060]



[0061]

化合物编号	n	R ₁	R ₂	ESI-MS (+Q) m/z
2-2-1	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	329.0
2-2-2	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	359.2
2-2-3	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	413.2
2-2-4	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	343.0
2-2-5	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	397.2
2-2-6	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	363.2
2-2-7	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	347.1
2-2-8	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	407.2
2-2-9	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	372.1
2-2-10	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	372.2
2-2-11	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	343.1
2-2-12	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	373.0
2-2-13	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	427.2
2-2-14	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	357.0
2-2-15	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	411.2
2-2-16	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	377.2
2-2-17	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	361.1
2-2-18	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	421.2
2-2-19	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	386.1
2-2-20	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	386.0
2-2-21	2	-CH ₃	-CH ₃	253.0
2-2-22	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	281.1
2-2-23	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	267.0
2-2-24	2			308.2

2-2-25	2		384.2	
2-2-26	2		414.3	
2-2-27	2		293.2	
2-2-28	2		295.2	
2-2-29	2		321.1	
2-2-30	2		383.2	
2-2-31	2		279.1	
2-2-32	2		294.0	
2-3-1	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	343.2
2-3-2	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	373.0
2-3-3	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	427.3
2-3-4	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	357.1
2-3-5	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	411.2
2-3-6	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	377.2
2-3-7	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	361.0
2-3-8	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	421.2
2-3-9	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	386.2
2-3-10	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	386.1
2-3-11	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	357.0
2-3-12	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	387.1
2-3-13	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	441.2
2-3-14	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	371.0
2-3-15	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	425.1
2-3-16	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	391.2
2-3-17	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	375.0
2-3-18	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	435.2
2-3-19	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	400.2
2-3-20	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	400.2
2-3-21	3	-CH ₃	-CH ₃	267.0
2-3-22	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	295.1
2-3-23	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	281.0
2-3-24	3		322.0	

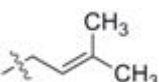
[0062]

2-3-25	3		398.3	
2-3-26	3		428.3	
2-3-27	3		307.1	
2-3-28	3		309.0	
2-3-29	3		335.2	
2-3-30	3		397.3	
2-3-31	3		293.1	
2-3-32	3		308.2	
2-5-1	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph	371.2
2-5-2	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	401.2
2-5-3	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	455.3
2-5-4	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	385.2
2-5-5	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	439.2
2-5-6	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	405.2
2-5-7	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	389.0
2-5-8	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	449.3
2-5-9	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	414.2
2-5-10	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	414.1
2-5-11	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	385.2
2-5-12	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	415.3
2-5-13	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	469.2
2-5-14	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	399.2
2-5-15	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	453.2
2-5-16	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	419.1
2-5-17	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	403.0
2-5-18	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	463.3
2-5-19	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	428.2
2-5-20	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	428.1
2-5-21	5	-CH ₃	-CH ₃	295.2
2-5-22	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	323.0
2-5-23	5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	309.2
2-5-24	5		350.2	

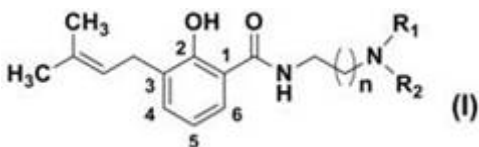
[0063]

[0064]

2-5-25	5		426.2
2-5-26	5		456.3
2-5-27	5		335.2
2-5-28	5		337.0
2-5-29	5		363.2
2-5-30	5		425.3
2-5-31	5		321.0
2-5-32	5		336.2

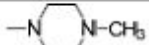
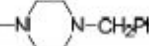
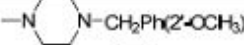


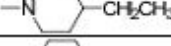
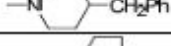


[0065] 注:表中 R_1 和 R_2 共用一个单元格时,表示取代基“- NR_1R_2 ”。[0066] (3) 当R表示- $(CH_2)_n-NR_1R_2$ 、 R_1 表示  且位于苯环3-位时的目标物:


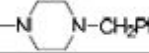
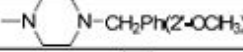


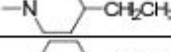



[0067]




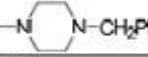
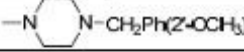


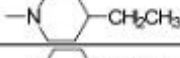
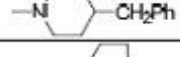


[0068]

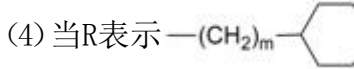
化合物编号	n	R_1	R_2	ESI-MS (+Q) m/z
3-2-1	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	367.1
3-2-2	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	397.3
3-2-3	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	451.2
3-2-4	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	381.1
3-2-5	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	435.2
3-2-6	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	401.0
3-2-7	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	385.2
3-2-8	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	445.3
3-2-9	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	410.2
3-2-10	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	410.1
3-2-11	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	381.0
3-2-12	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	411.2
3-2-13	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	465.3
3-2-14	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	395.1
3-2-15	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	449.2
3-2-16	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	415.0
3-2-17	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	399.0

3-2-18	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	459.2
3-2-19	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	424.2
3-2-20	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	424.1
3-2-21	2	-CH ₃	-CH ₃	291.0
3-2-22	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	319.2
3-2-23	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	305.1
3-2-24	2			346.1
3-2-25	2			422.2
3-2-26	2			452.2
3-2-27	2			331.0
3-2-28	2			333.2
3-2-29	2			359.0
3-2-30	2			421.2
3-2-31	2			317.2
3-2-32	2			332.1
[0069] 3-3-1	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	381.2
3-3-2	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	411.3
3-3-3	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	465.3
3-3-4	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	395.1
3-3-5	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	449.3
3-3-6	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	415.2
3-3-7	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	399.0
3-3-8	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	459.3
3-3-9	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	424.2
3-3-10	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	424.2
3-3-11	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	395.2
3-3-12	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	425.1
3-3-13	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	479.3
3-3-14	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	409.2
3-3-15	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	463.1
3-3-16	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	429.3
3-3-17	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	413.1

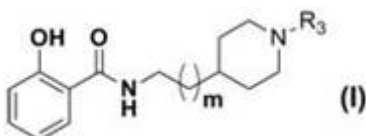
3-3-18	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	473.2
3-3-19	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	438.3
3-3-20	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	438.2
3-3-21	3	-CH ₃	-CH ₃	305.0
3-3-22	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	333.2
3-3-23	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	319.2
3-3-24	3			360.0
3-3-25	3			436.3
3-3-26	3			466.3
3-3-27	3			345.3
3-3-28	3			347.0
3-3-29	3			373.0
3-3-30	3			435.3
3-3-31	3			331.2
3-3-32	3			346.2
[0070] 3-5-1	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph	409.1
3-5-2	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	439.3
3-5-3	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	493.3
3-5-4	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	423.1
3-5-5	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	477.3
3-5-6	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	443.2
3-5-7	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	427.0
3-5-8	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	487.3
3-5-9	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	452.2
3-5-10	5	-CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	452.2
3-5-11	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	423.0
3-5-12	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	453.2
3-5-13	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	507.3
3-5-14	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	437.2
3-5-15	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	491.3
3-5-16	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	457.2
3-5-17	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-F)	441.0

[0071]

3-5-18	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(3'-Br)	501.3
3-5-19	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-NMe ₂)	466.3
3-5-20	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(4'-NMe ₂)	466.2
3-5-21	5	-CH ₃	-CH ₃	333.1
3-5-22	5	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	361.2
3-5-23	5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	347.0
3-5-24	5			388.2
3-5-25	5			464.3
3-5-26	5			494.2
3-5-27	5			373.1
3-5-28	5			375.0
3-5-29	5			401.2
3-5-30	5			463.2
3-5-31	5			359.2
3-5-32	5			374.0

[0072] 注:表中R₁和R₂共用一个单元格时,表示取代基“-NR₁R₂”。[0073] (4) 当R表示N-R₃、R₄表示H时的目标物:

[0074]



[0075]

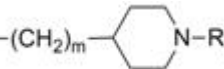
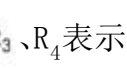
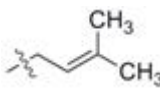
化合物编号	m	R ₃	ESI-MS (+Q) m/z
4-1-1	0	-CH ₃	249.1
4-1-2	0	-CH ₂ CH ₃	263.0
4-1-3	0	-CH ₂ Ph	325.2
4-1-4	0	-CH ₂ Ph(2'-F)	343.2
4-1-5	0	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	339.1
4-1-6	0	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	355.1
4-1-7	0	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	368.0
4-1-8	0	-CH ₂ Ph(3'-F)	343.1
4-1-9	0	-CH ₂ Ph(4'-F)	343.0
4-1-10	0	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	339.2

[0076]

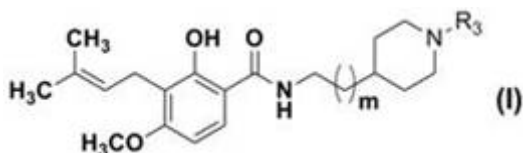
4-1-11	0	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	355.2
4-1-12	0	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	368.2
4-2-1	1	-CH ₃	263.1
4-2-2	1	-CH ₂ CH ₃	277.2
4-2-3	1	-CH ₂ Ph	339.1
4-2-4	1	-CH ₂ Ph(2'-F)	357.2
4-2-5	1	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	353.2
4-2-6	1	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	369.0
4-2-7	1	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	382.2
4-2-8	1	-CH ₂ Ph(3'-F)	357.0
4-2-9	1	-CH ₂ Ph(4'-F)	357.1
4-2-10	1	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	353.1
4-2-11	1	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	369.2
4-2-12	1	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	382.0
4-3-1	2	-CH ₃	277.0
4-3-2	2	-CH ₂ CH ₃	291.1
4-3-3	2	-CH ₂ Ph	353.2
4-3-4	2	-CH ₂ Ph(2'-F)	371.2
4-3-5	2	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	367.3
4-3-6	2	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	383.1
4-3-7	2	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	396.3
4-3-8	2	-CH ₂ Ph(3'-F)	371.0
4-3-9	2	-CH ₂ Ph(4'-F)	371.2
4-3-10	2	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	367.0
4-3-11	2	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	383.1
4-3-12	2	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	396.2
4-4-1	3	-CH ₃	291.2
4-4-2	3	-CH ₂ CH ₃	305.1
4-4-3	3	-CH ₂ Ph	367.2
4-4-4	3	-CH ₂ Ph(2'-F)	385.3
4-4-5	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	381.2
4-4-6	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	397.2

[0077]

4-4-7	3	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	410.3
4-4-8	3	-CH ₂ Ph(3'-F)	385.1
4-4-9	3	-CH ₂ Ph(4'-F)	385.0
4-4-10	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	381.2
4-4-11	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	397.0
4-4-12	3	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	410.2
4-5-1	4	-CH ₃	305.0
4-5-2	4	-CH ₂ CH ₃	319.1
4-5-3	4	-CH ₂ Ph	381.0
4-5-4	4	-CH ₂ Ph(2'-F)	399.2
4-5-5	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	395.0
4-5-6	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	411.2
4-5-7	4	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	424.2
4-5-8	4	-CH ₂ Ph(3'-F)	399.2
4-5-9	4	-CH ₂ Ph(4'-F)	399.2
4-5-10	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	395.0
4-5-11	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	411.2
4-5-12	4	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	424.3

[0078] (5) 当R表示  (CH₂)_m- N-R₃、R₄表示  和-OCH₃双取代且分别位于苯环3-位和4-位时的目标物:

[0079]



[0080]

化合物编号	m	R ₃	ESI-MS (+Q) m/z
5-1-1	0	-CH ₃	347.0
5-1-2	0	-CH ₂ CH ₃	361.2
5-1-3	0	-CH ₂ Ph	423.0
5-1-4	0	-CH ₂ Ph(2'-F)	441.2
5-1-5	0	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	437.2
5-1-6	0	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	453.1
5-1-7	0	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	466.3

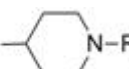
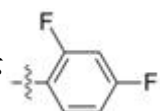
[0081]

5-1-8	0	-CH ₂ Ph(3'-F)	441.2
5-1-9	0	-CH ₂ Ph(4'-F)	441.2
5-1-10	0	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	437.2
5-1-11	0	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	453.1
5-1-12	0	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	466.2
5-2-1	1	-CH ₃	361.2
5-2-2	1	-CH ₂ CH ₃	375.0
5-2-3	1	-CH ₂ Ph	437.1
5-2-4	1	-CH ₂ Ph(2'-F)	455.2
5-2-5	1	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	451.1
5-2-6	1	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	467.2
5-2-7	1	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	480.2
5-2-8	1	-CH ₂ Ph(3'-F)	455.3
5-2-9	1	-CH ₂ Ph(4'-F)	455.2
5-2-10	1	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	451.2
5-2-11	1	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	467.2
5-2-12	1	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	480.3
5-3-1	2	-CH ₃	375.2
5-3-2	2	-CH ₂ CH ₃	389.2
5-3-3	2	-CH ₂ Ph	451.2
5-3-4	2	-CH ₂ Ph(2'-F)	469.3
5-3-5	2	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	465.2
5-3-6	2	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	481.2
5-3-7	2	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	494.3
5-3-8	2	-CH ₂ Ph(3'-F)	469.3
5-3-9	2	-CH ₂ Ph(4'-F)	469.0
5-3-10	2	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	465.2
5-3-11	2	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	481.3
5-3-12	2	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	494.3
5-4-1	3	-CH ₃	389.2
5-4-2	3	-CH ₂ CH ₃	403.1
5-4-3	3	-CH ₂ Ph	465.2

[0082]

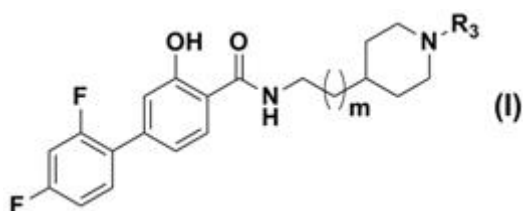
5-4-4	3	-CH ₂ Ph(2'-F)	483.2
5-4-5	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	479.3
5-4-6	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	495.3
5-4-7	3	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	508.2
5-4-8	3	-CH ₂ Ph(3'-F)	483.3
5-4-9	3	-CH ₂ Ph(4'-F)	483.2
5-4-10	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	479.2
5-4-11	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	495.3
5-4-12	3	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	508.3
5-5-1	4	-CH ₃	403.2
5-5-2	4	-CH ₂ CH ₃	417.1
5-5-3	4	-CH ₂ Ph	479.2
5-5-4	4	-CH ₂ Ph(2'-F)	497.2
5-5-5	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	493.3
5-5-6	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	509.2
5-5-7	4	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	522.1
5-5-8	4	-CH ₂ Ph(3'-F)	497.3
5-5-9	4	-CH ₂ Ph(4'-F)	497.2
5-5-10	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	493.2
5-5-11	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	509.3
5-5-12	4	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	522.3

[0083]

(6) 当R表示 $-(CH_2)_m-$  N-R₃、R₄表示  且位于苯环的4位时的目标

物:

[0084]



[0085]

化合物 编号	m	R ₃	ESI-MS (+Q) m/z
6-1-1	0	-CH ₃	361.0
6-1-2	0	-CH ₂ CH ₃	375.1
6-1-3	0	-CH ₂ Ph	437.2
6-1-4	0	-CH ₂ Ph(2'-F)	455.3
6-1-5	0	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	451.2
6-1-6	0	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	467.3
6-1-7	0	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	480.2
6-1-8	0	-CH ₂ Ph(3'-F)	455.2
6-1-9	0	-CH ₂ Ph(4'-F)	455.2
6-1-10	0	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	451.3
6-1-11	0	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	467.2
6-1-12	0	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	480.3
6-2-1	1	-CH ₃	375.2
6-2-2	1	-CH ₂ CH ₃	389.1
6-2-3	1	-CH ₂ Ph	451.3
6-2-4	1	-CH ₂ Ph(2'-F)	469.2
6-2-5	1	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	465.3
6-2-6	1	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	481.2
6-2-7	1	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	494.3
6-2-8	1	-CH ₂ Ph(3'-F)	469.1
6-2-9	1	-CH ₂ Ph(4'-F)	469.3
6-2-10	1	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	465.2
6-2-11	1	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	481.2
6-2-12	1	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	494.2
6-3-1	2	-CH ₃	389.2
6-3-2	2	-CH ₂ CH ₃	403.0
6-3-3	2	-CH ₂ Ph	465.2
6-3-4	2	-CH ₂ Ph(2'-F)	483.3
6-3-5	2	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	479.0
6-3-6	2	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	495.3
6-3-7	2	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	508.1

[0086]

6-3-8	2	-CH ₂ Ph(3'-F)	483.2
6-3-9	2	-CH ₂ Ph(4'-F)	483.2
6-3-10	2	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	479.3
6-3-11	2	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	495.2
6-3-12	2	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	508.2
6-4-1	3	-CH ₃	403.2
6-4-2	3	-CH ₂ CH ₃	417.1
6-4-3	3	-CH ₂ Ph	479.2
6-4-4	3	-CH ₂ Ph(2'-F)	497.3
6-4-5	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	493.0
6-4-6	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	509.2
6-4-7	3	-CH ₂ Ph(2'-N(CH ₃) ₂)	522.3
6-4-8	3	-CH ₂ Ph(3'-F)	497.2
6-4-9	3	-CH ₂ Ph(4'-F)	497.1
6-4-10	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	493.2
6-4-11	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	509.1
6-4-12	3	-CH ₂ Ph(4'-N(CH ₃) ₂)	522.2

[0087] 实施例2 水杨酰胺类化合物(I)与酸成盐制备通法

[0088] 在反应瓶中加入按照上述实施例1所得之水杨酰胺类化合物(I) 2.0 mmol和丙酮 15 ml,搅拌均匀后加入3.0 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,残余物经重结晶,即得水杨酰胺类化合物(I)与酸的盐,其化学结构经¹H NMR和ESI-MS确证。