



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111574437 A

(43)申请公布日 2020.08.25

---

(21)申请号 202010563509.2	A61P 25/14(2006.01)
(22)申请日 2020.06.22	A61P 25/16(2006.01)
(71)申请人 上海长车生物科技有限公司	A61P 21/00(2006.01)
地址 201400 上海市奉贤区仁齐路159号1	A61P 9/00(2006.01)
幢1250室	A61P 11/00(2006.01)
(72)发明人 赵旭阳 文军	A61P 3/10(2006.01)
(74)专利代理机构 上海翰信知识产权代理事务	A61P 13/12(2006.01)
所(普通合伙) 31270	A61P 9/10(2006.01)
代理人 张维东	A61P 9/12(2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 9/04(2006.01)
C07D 213/55(2006.01)	A61P 11/06(2006.01)
C07D 213/56(2006.01)	A61P 19/02(2006.01)
C07D 213/57(2006.01)	A61P 17/06(2006.01)
A61K 31/4402(2006.01)	A61P 29/00(2006.01)
A61K 31/4406(2006.01)	A61P 27/02(2006.01)
A61K 31/4409(2006.01)	A61P 37/06(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)	A61P 5/14(2006.01)
	A61P 37/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

---

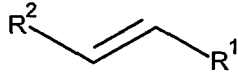
(54)发明名称

(E)-3-芳杂环基丙-2-烯酸衍生物及其制备和用途

(57)摘要

本发明涉及一类(E)-3-芳杂环基丙-2-烯酸衍生物,还涉及其制备方法和制药用途。这类化合物是一类新的Nrf2激活剂,通过有效地激活Nrf2信号通路而产生抗氧化应激、抗神经炎以及增强线粒体功能和生物发生的作用,从而保护了神经细胞,可以用于治疗神经退行性疾病和脑卒中。此外,这类新的Nrf2激活剂还可以用于治疗自身免疫性疾病、糖尿病和肾病以及其它慢性疾病。

1. 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中,

$R^1$ 为 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONHCOOR}^6$ 或 $-\text{CN}$ ;

$R^3$ 为氢或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

$R^4$ 和 $R^5$ 独立地选自氢或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

$R^6$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

$R^2$ 为 $R^7$ 取代的苯基、吡啶基、 $R^8$ 取代的吡啶基、嘧啶基、 $R^9$ 取代的嘧啶基、咪唑基、 $R^{10}$ 取代的咪唑基、甲基取代的异恶唑基或甲基取代的1,2,4-恶二唑基;

$R^7$ 为1-2个氰基;

$R^8$ 为1-4个取代基,独立地选自 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

$R^9$ 为1-3个取代基,独立地选自 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

$R^{10}$ 为1-3个取代基,独立地选自 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基;

碳碳双键为E构型。

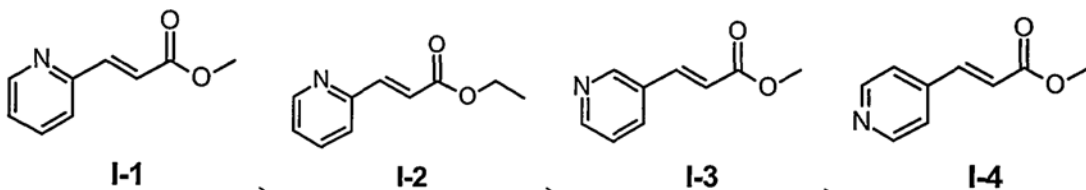
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 独立地选自甲基或乙基。

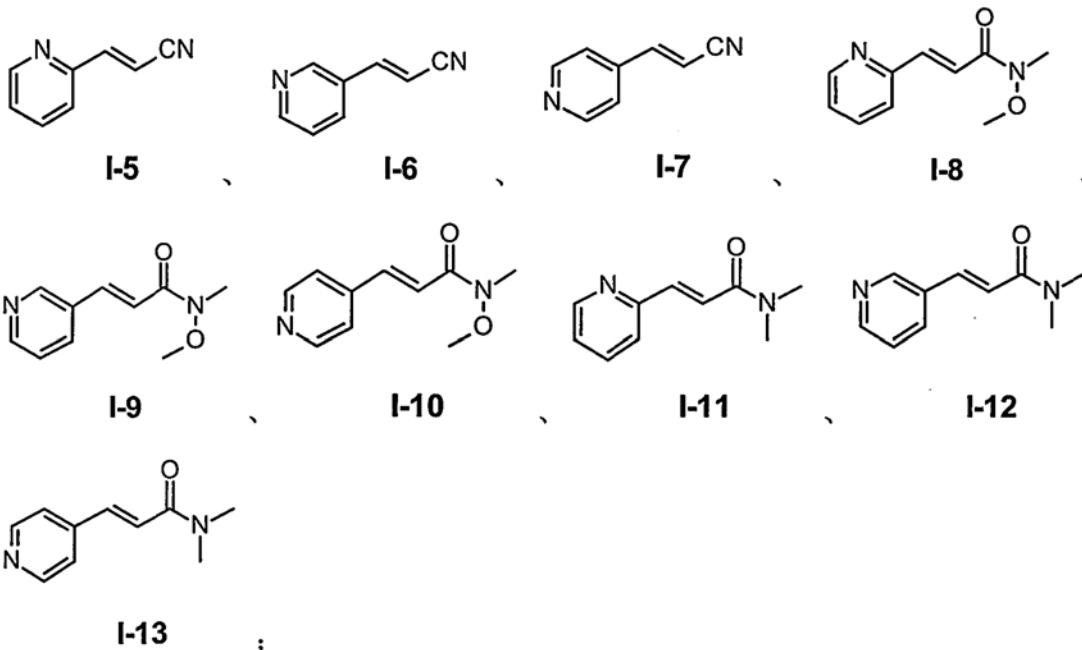
3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^2$ 选自吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1-甲基咪唑-2-基、甲基取代的异恶唑基或甲基取代的1,2,4-恶二唑基。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 独立地选自甲基或乙基, $R^2$ 为吡啶基。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^1$ 为 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CN}$ , $R^2$ 为吡啶基。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其选自





或其药学上可接受的盐。

7. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含有效剂量的权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

8. 根据权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求7所述的药物组合物在制备用于治疗与Nrf2激活剂相关的疾病的药物中的应用。

9. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于,所述与Nrf2激活剂相关的疾病为神经退行性疾病。

10. 根据权利要求9所述的应用,其特征在于,所述神经退行性疾病包括多发性硬化症(MS)、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿氏病(HD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、弗里德赖西氏共济失调(FRDA)、脊髓性肌萎缩(SMA)、视神经脊髓炎(NMO)、脊髓小脑性共济失调(SCA)。

11. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于,所述与Nrf2激活剂相关的疾病为心脑血管疾病、呼吸系统疾病、自身免疫疾病、糖尿病、肾病或眼病;所述心脑血管疾病包括脑卒中、动脉粥样硬化、高血压和心力衰竭;所述呼吸系统疾病包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、纤维化、慢性和急性哮喘、继发于环境暴露的肺部疾病、急性肺部感染和慢性肺部感染;所述自身免疫疾病包括多发性硬化症(MS)、炎症性肠病、内风湿关节炎、银屑病、白癜风、系统性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎和炎性疾病;所述肾病包括糖尿病性肾病、慢性肾病和急性<sup>1</sup>肾损伤;所述眼病包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病视网膜病变(DR)和葡萄膜炎。

12. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于,所述药物通过口服给药、静脉给药、吸入给药或局部给药。

## (E)-3-芳杂环基丙-2-烯酸衍生物及其制备和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一类新的Nrf2激活剂,这类化合物通过有效地激活Nrf2信号通路而产生抗氧化应激、抗神经炎以及增强线粒体功能和生物发生的作用,从而可以保护神经细胞,因此可以用于治疗多发性硬化症(MS)、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿氏病(HD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、弗里德赖西氏共济失调(FRDA)、脊髓性肌萎缩(SMA)、视神经脊髓炎(NMO)和脊髓小脑性共济失调(SCA)以及其它神经退行性疾病,也可以用于治疗脑卒中。此外,这类新的Nrf2激活剂还可以用于治疗自身免疫性疾病、糖尿病和肾病以及其它慢性疾病。本发明也涉及到这类化合物的制备方法。

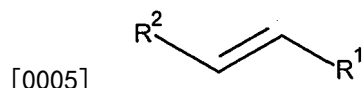
### 背景技术

[0002] 神经退行性疾病是一种尚不能治愈的疾病,这类疾病引起神经细胞进行性变性和/或死亡,从而导致记忆丧失和认知功能障碍或运动功能障碍。氧化应激、神经炎和线粒体功能障碍是神经退行性疾病的共同特征。阿尔茨海默氏病(AD)和帕金森病(PD)是最常见的两大神经退行性疾病,目前没有任何药物能够治愈AD和PD,甚至没有任何药物可以延缓AD和PD的进程,现有的治疗AD和PD的药物都只能改善AD和PD病人的症状。

[0003] 多发性硬化症(MS)曾经一直被认为是自身免疫性疾病,因此以前治疗MS的药物都是免疫抑制剂,但后来富马酸二甲酯被发现且经临床试验证明具有治疗MS的效果,所以在2013年被批为治疗MS的新药。富马酸二甲酯治疗MS的成功在医药界引起了极大的兴趣,因为它通过激活Nrf2信号通路而产生了抗氧化应激、抗神经炎以及增强线粒体功能和生物发生的作用,从而有效地保护了神经细胞,达到了治疗MS的效果。因此,Nrf2激活剂被认为能够延缓神经退行性疾病的进程,具有治疗这类疾病的光明前景(Brandes et al. *ASN Neuro* 2020,12(2),1)。脑卒中也涉及神经细胞的损伤和死亡,因此Nrf2激活剂也被认为具有治疗此病的光明前景(Brandes et al. *ASN Neuro* 2020,12(2),1)。目前,富马酸二甲酯又处于治疗神经退行性疾病肌萎缩侧索硬化症(ALS)的二期临床试验中(Vucic et al. *Medicine* 2020,99(6),1);而另一Nrf2激活剂RTA408(Omaveloxolone)已处于治疗神经退行性疾病弗里德赖西氏共济失调(FRDA)的II/III期临床试验中,且已经展示出令人鼓舞的结果:诱导了病人体内Nrf2信号通路,显著改善了神经系统症状和肌肉力量(Friedreich's Ataxia News, updated Jan.16,2020)。W02019042301(Zhao et al.)提供了一类新型的Nrf2激活剂,其中化合物I-25在MS动物模型(EAE模型)、AD动物模型、PD动物模型和脑卒中动物模型上都表现出很好的药效,展示一药治多病的可能。此外,Nrf2激活剂还被认为可以用于治疗自身免疫性疾病、糖尿病和肾病以及其它慢性疾病(Cuadrado et al. *Pharmacol Rev* 2018,70(2),348)。据报道Nrf2激活剂甲基巴多索隆(Bardoxolone methyl)已在治疗慢性肾病的三期临床试验中展现出积极结果,显著地改善了肾功能,延缓了肾病的进程,为慢性肾病患者带来了希望(Healio/Nephrology/Chronic Kidney Disease, Nov.27,2019)。

## 发明内容

[0004] 本发明的第一方面提供式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

[0006] 其中，

[0007]  $R^1$  为  $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONHCOOR}^6$  或  $-\text{CN}$ ；

[0008]  $R^3$  为氢或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

[0009]  $R^4$  和  $R^5$  独立地选自氢或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

[0010]  $R^6$  为  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

[0011]  $R^2$  为  $R^7$  取代的苯基、吡啶基、 $R^8$  取代的吡啶基、嘧啶基、 $R^9$  取代的嘧啶基、咪唑基、 $R^{10}$  取代的咪唑基、甲基取代的异恶唑基或甲基取代的 1,2,4-恶二唑基；

[0012]  $R^7$  为 1-2 个氰基；

[0013]  $R^8$  为 1-4 个取代基，独立地选自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

[0014]  $R^9$  为 1-3 个取代基，独立地选自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

[0015]  $R^{10}$  为 1-3 个取代基，独立地选自  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

[0016] 碳碳双键为 E 构型。

[0017] 在一些实施方案中， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  独立地选自甲基或乙基。

[0018] 在一些实施方案中， $R^2$  选自吡啶基、嘧啶基、咪唑基、1-甲基咪唑-2-基、甲基取代的异恶唑基或甲基取代的 1,2,4-恶二唑基。

[0019] 在一些实施方案中， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  独立地选自甲基或乙基， $R^2$  为吡啶基。

[0020] 在一些实施方案中， $R^1$  为  $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  或  $-\text{CN}$ ， $R^2$  为吡啶基。

[0021] “烷基”是指具有指定碳成员原子数的单价饱和的烃链。例如， $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基是指具有 1 至 6 个碳成员原子的烷基。烷基可为直链的或支链的。代表性支链烷基具有一个、两个或三个支链。烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基（正丙基和异丙基）和丁基（正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基）。

[0022] 术语“独立地”是指当多于一个取代基选自多个可能取代基时，这些取代基可相同或不同。换言之，每个取代基分别选自整个所述可能取代基组。

[0023] 本发明还包括式 (I) 化合物的各种异构体及其混合物。“异构体”是指具有相同组成和分子量但具有不同物理和/或化学性质的化合物。结构差异可能在于构造（几何异构体）或存在于旋转偏振光的平面的能力（立体异构体）。式 (I) 化合物含有一个或多个不对称中心（也称作手性中心），并因此按单独的对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式或它们的混合物存在。所有的这样的异构形式都包括在本发明的范围内，包括它们的混合物。

[0024] 手性中心也可存在于取代基例如烷基中。当存在于式 (I) 中或存在于本申请所述的任意化学结构中的手性中心的立体化学未具体说明时，该结构意在涵盖任意立体异构体及其所有混合物。因此，含有一个或多个手性中心的式 (I) 化合物可作为外消旋混合物、富含对映异构体的混合物或作为对应异构体的单个立体异构体使用。

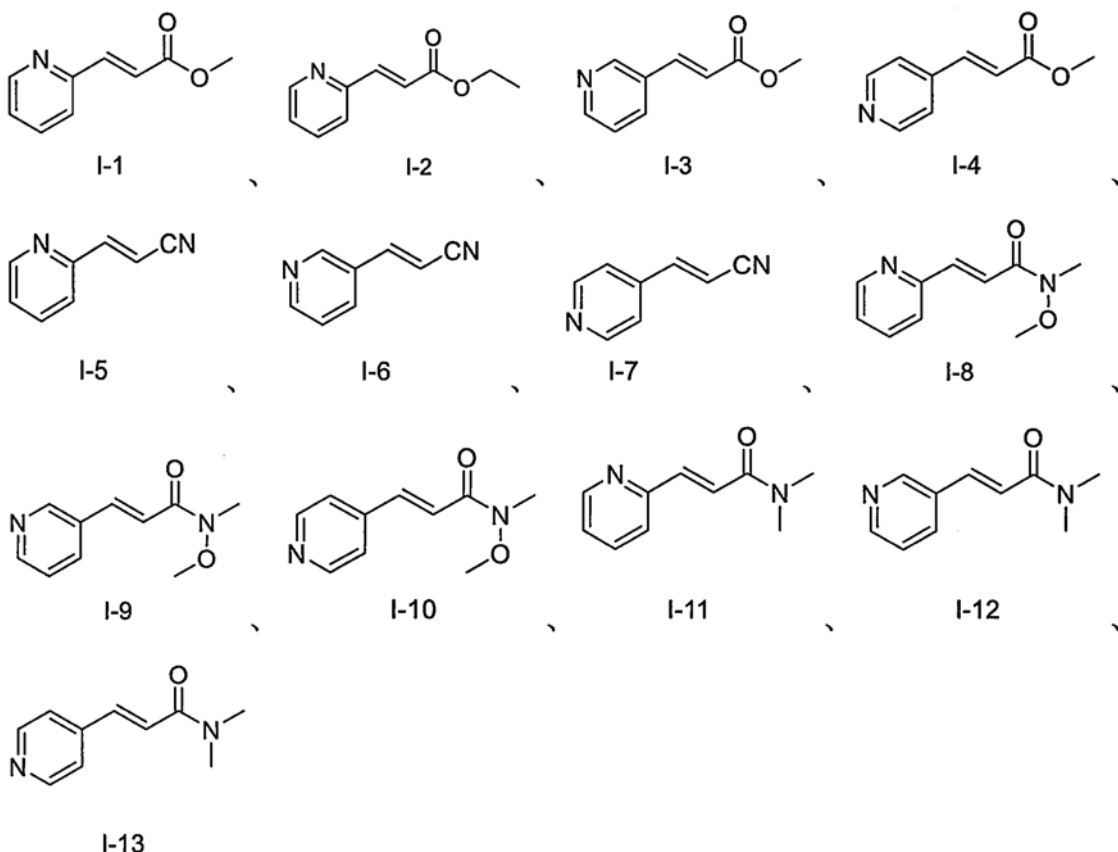
[0025] 含有一个或多个不对称中心的式(I)化合物的单个立体异构体可通过本领域技术人员已知的方法来拆分。例如,这样的拆分可通过如下方式进行:(1)形成非对映异构体盐、复合物或其它衍生物;(2)选择性地与立体异构体特异性试剂反应,例如酶性氧化反应或还原反应;或(3)在手性环境中通过气相-液相或液相色谱法,例如,在手性负载物例如结合手性配体的硅胶上或手性溶剂的存在下。本领域技术人员理解的是,当通过上述分离操作将所需的立体异构体转变成另一种化学实体时,还进一步需要释放所需形式的步骤。可选择地,具体的立体异构体可通过非对称合成使用光学活性的试剂、底物、催化剂或溶剂来合成或通过不对称转化将一种对映异构体转变成其它对映异构体。

[0026] 本申请使用的“药学上可接受的”是指这样的化合物、物质、组合物和剂型,它们在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触,无过度的毒性、刺激或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0027] 技术人员理解的是,可以制备式(I)化合物的药学上可接受的盐。这些药学上可接受的盐可在所述化合物的最终分离和纯化过程中原位制备或分别用适当的碱或酸单独处理游离酸或游离碱形式的经纯化的化合物。

[0028] 应理解的是,本发明涵盖本申请上文描述的所述实施方案的所有组合和具体组。

[0029] 本发明化合物的具体实例包括以下化合物:



[0031] 本发明的第二方面提供一种药物组合物,其包含安全有效量的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,还可以包含与式(I)所示的化合物相容的药学上可接受的载体。

[0032] 药学上可接受的载体为本领域常规药用载体,可以为任意合适的生理学或药学上可接受的药物辅料。所述的药物辅料为本领域常规的药物辅料,较佳的包括药学上可接受的赋形剂、填充剂或稀释剂等。

[0033] 更佳地,所述的药物组合物包括0.01~99.99%的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐和0.01~99.99%的药学上可接受的载体,所述百分比为占所述药物组合物的质量百分比。

[0034] 本发明所述的药物组合物为本领域常规的各种剂型,包括:(1)口服给药,例如片剂、胶囊、小胶囊、丸剂、糖锭剂、粉末、糖浆、酏剂、混悬剂、溶液剂和乳剂;(2)吸入给药,例如干粉、气雾剂、混悬剂和溶液剂;(3)静脉给药,例如注射水针剂和注射用灭菌粉末;(4)非经肠给药,例如无菌溶液剂、混悬剂和用于重构的粉末剂;(5)透皮给药,例如透皮贴剂;(6)直肠给药,例如栓剂;(7)局部给药,例如乳膏剂、软膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0035] 本发明的所述的药物组合物在治疗时的使用剂量根据患者的年龄和病情而定。给药次数一天一次或数次。

[0036] 本发明的第三方面提供式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物在制备用于治疗与Nrf2激活剂相关的疾病的药物中的应用。其中,所述与Nrf2激活剂相关的疾病包括但不限于神经退行性疾病、心脑血管疾病、呼吸系统疾病、自身免疫疾病、糖尿病、肾病和眼病。

[0037] 其中,神经退行性疾病包括多发性硬化症(MS)、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿氏病(HD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、弗里德赖西氏共济失调(FRDA)、脊髓性肌萎缩(SMA)、视神经脊髓炎(NMO)和脊髓小脑性共济失调(SCA)等。

[0038] 其中,心脑血管疾病包括脑卒中、动脉粥样硬化、高血压和心力衰竭等。

[0039] 其中,呼吸系统疾病包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、纤维化、慢性和急性哮喘、继发于环境暴露的肺部疾病、急性肺部感染和慢性肺部感染等。

[0040] 其中,自身免疫疾病包括多发性硬化症(MS)、炎症性肠病、内风湿关节炎、银屑病、白癜风、系统性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎和炎性疾病等。

[0041] 其中,肾病包括糖尿病性肾病、慢性肾病和急性肾损伤等。

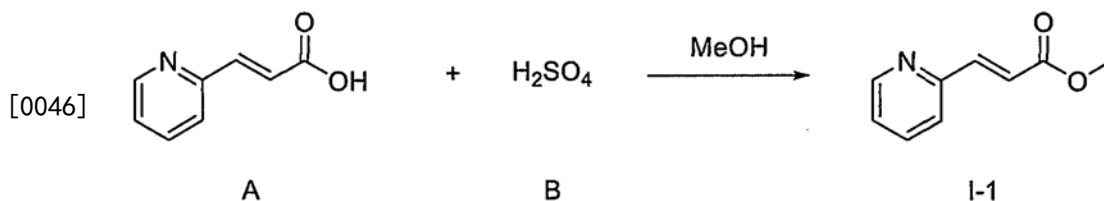
[0042] 其中,眼病包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病视网膜病变(DR)和葡萄膜炎等。

[0043] 我们发现了一类新的Nrf2激活剂,本发明所提供的化合物通过有效地激活Nrf2信号通路而产生抗氧化应激、抗神经炎以及增强线粒体功能和生物发生的作用,从而保护了神经细胞,可以用于治疗神经退行性疾病和脑卒中。此外,这类Nrf2激活剂还可以用于治疗自身免疫性疾病、糖尿病和肾病以及其它慢性疾病。

## 具体实施方式

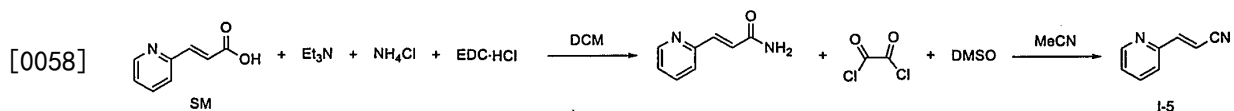
[0044] 为使本申请的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合本申请具体实施例对本申请技术方案进行清楚、完整地描述。

[0045] 实施例1





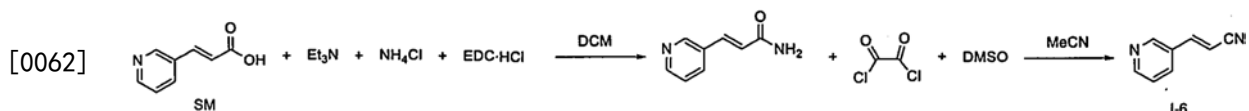
## [0057] 实施例5



[0059] 步骤一:向反应瓶中加入2.0克(20毫摩尔)三乙胺和1.1克(20毫摩尔)氯化铵以及20毫升二氯甲烷,搅拌10分钟,加入1.5克(10毫摩尔)吡啶-2-丙烯酸和3.8克(20毫摩尔)1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐,反应12小时,加入稀盐酸溶液调节pH至3,用水稀释,然后用二氯甲烷萃取,收集水相,加入饱和氢氧化钠溶液调节pH至8,再用二氯甲烷萃取,浓缩,干燥,备用。

[0060] 步骤二:向另一反应瓶中加入10毫升乙腈,降温至0℃,加入步骤一所得的浓缩液,加入7.8毫克(0.1毫摩尔)二甲基亚砷和1.5克(12毫摩尔)草酰氯,反应10分钟,升至25℃,反应5小时,加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8,加水稀释,然后用二氯甲烷萃取,浓缩,经柱层析分离,得51毫克化合物I-5,收率:4.0%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ6.64 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.78 (t, 1H, J=4.0Hz), 8.65 (d, 1H, J=4.0Hz); MS (ESI): m/z 131 [M+H]<sup>+</sup>。

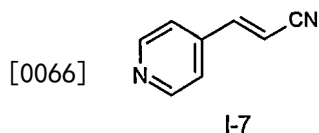
## [0061] 实施例6



[0063] 步骤一:向反应瓶中加入2.0克(20毫摩尔)三乙胺和1.1克(20毫摩尔)氯化铵以及20毫升二氯甲烷,搅拌10分钟,加入1.5克(10毫摩尔)吡啶-3-丙烯酸和3.8克(20毫摩尔)1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐,反应12小时,加入稀盐酸溶液调节pH至3,用水稀释,然后用二氯甲烷萃取,收集水相,加入饱和氢氧化钠溶液调节pH至8,再用二氯甲烷萃取,浓缩,干燥,备用。

[0064] 步骤二:向另一反应瓶中加入10毫升乙腈,降温至0℃,加入步骤一所得的浓缩液,加入7.8毫克(0.1毫摩尔)二甲基亚砷和1.5克(12毫摩尔)草酰氯,反应10分钟,升至25℃,反应5小时,加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8,用水稀释,然后二氯甲烷萃取,浓缩,经柱层析分离,得71毫克化合物I-6,收率:5.5%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ5.99 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.40 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H); MS (ESI): m/z 131 [M+H]<sup>+</sup>。

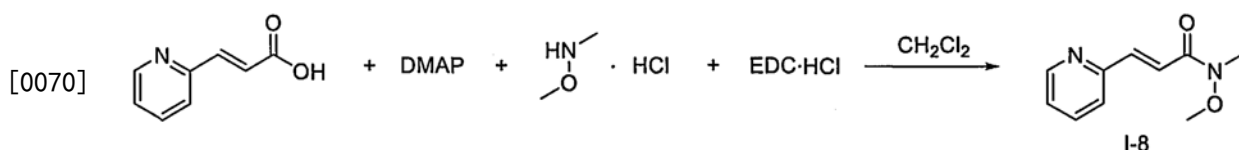
## [0065] 实施例7



[0067] 按制备化合物I-6的方法制备化合物I-7:

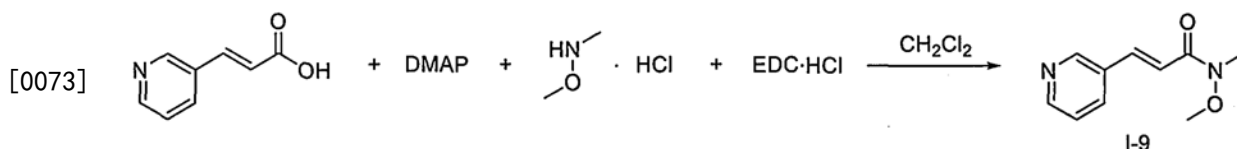
[0068] 化合物I-7:<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ6.80 (d, 1H, J=20.0Hz), 7.63 (d, 2H, J=4.0Hz), 7.70 (d, 1H, J=16.0Hz), 8.69 (d, 2H, J=4.0Hz); MS (ESI): m/z 131 [M+H]<sup>+</sup>。

## [0069] 实施例8



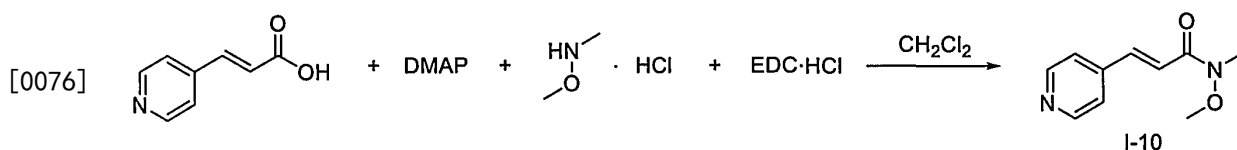
[0071] 步骤:向反应瓶中加入0.489克(4毫摩尔)4-二甲氨基吡啶,0.390克(4毫摩尔)二甲羟胺盐酸盐,6毫升二氯甲烷,搅拌10分钟,加入0.298克(2毫摩尔)吡啶-2-丙烯酸和0.767克(4毫摩尔)1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐,反应12小时,加入饱和碳酸氢钠溶液,调节pH至8,加水稀释,然后用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,经柱层析分离,得227毫克化合物I-8,收率:59%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ3.24 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.18 (dd, 1H, J=4.0, 8.0Hz), 7.33 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.49 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.58 (d, 1H, J=4.0Hz); MS (ESI): m/z 193 [M+H]<sup>+</sup>。

[0072] 实施例9



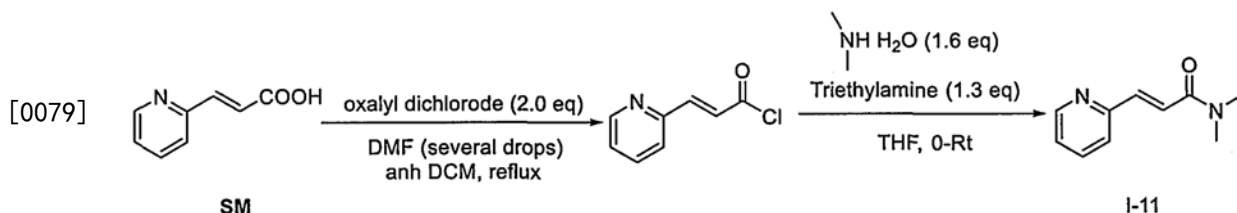
[0074] 步骤:向反应瓶中加入0.489克(4毫摩尔)4-二甲氨基吡啶,0.390克(4毫摩尔)二甲羟胺盐酸盐,6毫升二氯甲烷,搅拌10分钟,加入0.298克(2毫摩尔)吡啶-3-丙烯酸和0.767克(4毫摩尔)1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐,反应12小时,加入饱和碳酸氢钠溶液,调节pH至8,加水稀释,然后用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,经柱层析分离,得226毫克化合物I-9,收率:59%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ3.31 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.10 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.32 (dd, 1H, J=4.0, 8.0Hz), 7.71 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.86 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.0Hz), 8.79 (s, 1H); MS (ESI): m/z 193 [M+H]<sup>+</sup>。

[0075] 实施例10



[0077] 步骤:向反应瓶中加入0.489克(4毫摩尔)4-二甲氨基吡啶,0.390克(4毫摩尔)二甲羟胺盐酸盐,6毫升二氯甲烷,搅拌10分钟,加入0.298克(2毫摩尔)吡啶-4-丙烯酸和0.767克(4毫摩尔)1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐,反应12小时,加入饱和碳酸氢钠溶液,调节pH至8,加水稀释,然后用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,经柱层析分离,得226毫克化合物I-10,收率:59%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ3.31 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.20 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.42 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H, J=16.0Hz), 8.66 (br s, 2H); MS (ESI): m/z 193 [M+H]<sup>+</sup>。

[0078] 实施例11

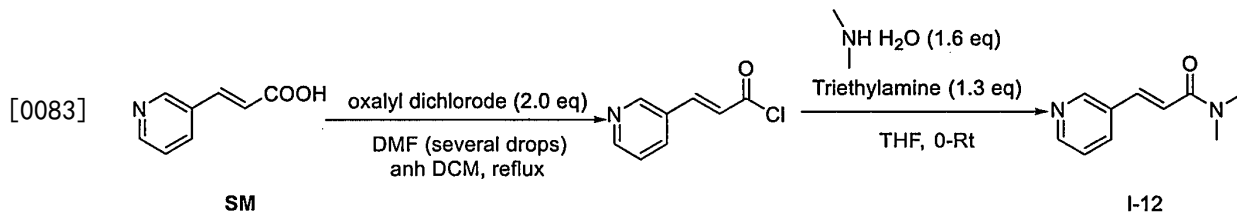


[0080] 步骤一:向反应瓶中加入0.75克(5毫摩尔)吡啶-2-丙烯酸和5毫升二氯甲烷,降温至0℃,滴加几滴N,N-二甲基甲酰胺,再缓慢滴加1.3克(10毫摩尔)草酰氯,反应15分钟,升至25℃,反应6小时,浓缩,备用。

[0081] 步骤二:向另一反应瓶中加入5毫升四氢呋喃,降温至0℃,加入步骤一所得的浓缩

液,再加入0.668克(6.6毫摩尔)三乙胺和0.902克(8毫摩尔)二甲胺水溶液,反应15分钟,升至25℃,反应6小时,加入饱和碳酸氢钠溶液,调节pH至8,然后用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,浓缩,经柱层析分离,得244毫克化合物I-11,收率:28%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ3.08 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 7.27 (dd, 1H, J=4.0, 8.0Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.58 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.64 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.73 (t, 1H, J=8.0Hz), 8.64 (d, 1H, J=4.0Hz); MS (ESI): m/z 177 [M+H]<sup>+</sup>。

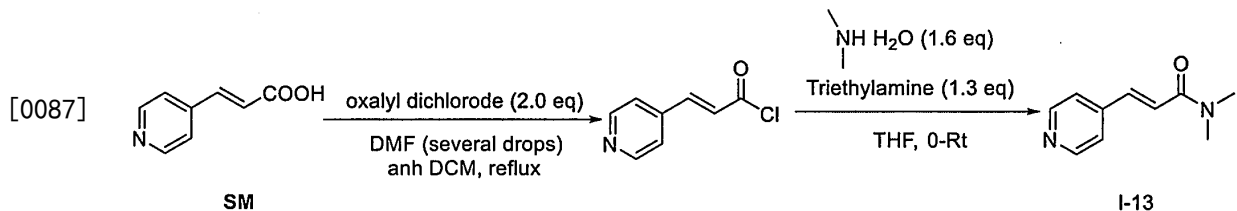
[0082] 实施例12



[0084] 步骤一:向反应瓶中加入0.75克(5毫摩尔)吡啶-3-丙烯酸和5毫升二氯甲烷,降温至0℃,滴加几滴N,N-二甲基甲酰胺,再缓慢滴加1.3克(10毫摩尔)草酰氯,反应15分钟,升至25℃,反应6小时,浓缩,备用。

[0085] 步骤二:向另一反应瓶中加入5毫升四氢呋喃,降温至0℃,加入步骤一所得的浓缩液,再加入0.668克(6.6毫摩尔)三乙胺和0.902克(8毫摩尔)二甲胺水溶液,反应15分钟,升至25℃,反应6小时,加入饱和碳酸氢钠溶液,调节pH至8,然后用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,浓缩,经柱层析分离,得222毫克化合物I-12,收率:25%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ3.10 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 6.99 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.35 (dd, 1H, J=4.0, 8.0Hz), 7.66 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.0Hz), 8.79 (s, 1H); MS (ESI): m/z 177 [M+H]<sup>+</sup>。

[0086] 实施例13



[0088] 步骤一:向反应瓶中加入0.75克(5毫摩尔)吡啶-4-丙烯酸和5毫升二氯甲烷,降温至0℃,滴加几滴N,N-二甲基甲酰胺,再缓慢滴加1.3克(10毫摩尔)草酰氯,反应15分钟,升至25℃,反应6小时,浓缩,备用。

[0089] 步骤二:向另一反应瓶中加入5毫升四氢呋喃,降温至0℃,加入步骤一所得的浓缩液,再加入0.668克(6.6毫摩尔)三乙胺和0.902克(8毫摩尔)二甲胺水溶液,反应15分钟,升至25℃,反应6小时,加入饱和碳酸氢钠溶液,调节pH至8,然后用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,浓缩,经柱层析分离,得271毫克化合物I-13,收率:31%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ3.09 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 7.10 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.59 (d, 1H, J=16.0Hz), 8.65 (d, 2H, J=4.0Hz); MS (ESI): m/z 177 [M+H]<sup>+</sup>。

[0090] 实施例14

[0091] 取增殖良好处于对数生长期的小鼠海马神经细胞HT-22细胞,经胰酶消化分散后计数,采用DMEM/F12培养基(含10%FBS,1%双抗)调整细胞密度,以2000个细胞/孔接种至

96孔板,置于37℃,5%CO<sub>2</sub>细胞培养箱中培养24小时。空白组(Control组)和L-谷氨酸单钠盐组加入无血清DMEM/F12培养基,其它各孔分别加入不同浓度的受试化合物;除空白组加入无血清DMEM/F12培养基外,其余各孔分别加入终浓度为15mM的L-谷氨酸单钠盐溶液,24小时后,使用发光细胞活力检测试剂盒检测细胞活力。

[0092] 本发明化合物对L-谷氨酸单钠盐导致HT-22细胞损伤的影响如表1所示,实验结果表明,在L-谷氨酸单钠盐诱导的HT22细胞损伤模型上,所有受试化合物均能减弱L-谷氨酸单钠盐对HT22细胞的损伤,即具有保护神经细胞的作用。尤其化合物I-5、I-8和I-13在较低的浓度就有很好的保护细胞的活性,且好于对照药DMF(富马酸二甲酯)在高浓度的活性。

[0093] 表1. 化合物对L-谷氨酸单钠盐导致HT-22细胞损伤的保护作用

Conc (μM) Viability % Comp	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25	2.5	5	10	L-Glu
I-1	38.66	45.67	46.97	47.88	43.48	46.40	38.43	33.38	27.73
I-2	46.74	48.52	48.00	48.15	48.40	46.03	39.64	34.99	27.73
I-3	46.77	50.62	51.59	46.82	46.20	47.54	37.16	31.24	27.73
I-4	45.09	44.14	42.69	42.31	41.32	40.46	40.17	37.57	27.73
I-5	65.02	79.52	79.89	73.70	65.69	57.61	58.23	52.92	27.73
I-6	40.07	43.31	42.94	45.84	40.91	43.02	40.13	42.61	27.73
I-7	48.83	47.97	42.75	40.63	36.49	35.71	32.21	26.30	27.73
I-8	62.00	77.81	70.58	71.11	54.58	54.83	50.85	52.97	27.73
I-9	35.49	36.76	40.83	45.85	41.63	40.13	43.42	40.07	27.73
I-10	44.71	43.01	43.73	43.28	41.94	47.75	43.97	37.46	27.73
I-11	42.38	42.19	46.11	44.16	45.63	46.49	38.57	40.30	27.73
I-12	48.94	56.10	50.79	49.51	45.57	44.16	39.26	44.34	27.73
I-13	62.44	68.82	78.61	64.90	61.57	59.66	51.49	51.69	27.73
DMF	37.59	47.49	52.79	59.98	59.32	63.60	66.99	70.23	27.73

[0094] 以上所述仅为本申请的实施例而已,并不用于限制本申请。对于本领域技术人员来说,本申请可以有各种更改和变化。凡在本申请的精神和原理之内所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本申请的权利要求范围之内。