

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 7 月 24 日 (24.07.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/111004 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 311/30 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/070561

(22) 国际申请日: 2014 年 1 月 14 日 (14.01.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201310013990.8 2013 年 1 月 15 日 (15.01.2013) CN

(71) 申请人: 四川大学 (SICHUAN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国四川省成都市一环路南一段 24 号,
Sichuan 610065 (CN)。

(72) 发明人: 邓勇 (DENG, Yong); 中国四川省成都市人民南路 3 段 17 号, Sichuan 610041 (CN)。 谭正怀 (TAN, Zhenghuai); 中国四川省成都市人民南路 4 段 51 号, Sichuan 610041 (CN)。 桑志培 (SANG, Zhipei); 中国四川省成都市人民南路 3 段 17 号, Sichuan 610041 (CN)。 强晓明 (QIANG, Xiaoming); 中国四川省成都市人民南路 3 段 17 号, Sichuan 610041 (CN)。 李岩 (LI, Yan); 中国四川省成都市人民南路 3 段 17 号, Sichuan 610041 (CN)。 刘强

(LIU, Qiang); 中国四川省成都市人民南路 3 段 17 号, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信立方知识产权代理有限公司 (KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: FLAVONE ALKYLAMINE COMPOUND, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类黄酮烷基胺类化合物、其制备方法和用途

(57) Abstract: Disclosed are a flavone alkylamine compound of formula (I), pharmaceutically acceptable salt and preparation method thereof, pharmaceutical composition, and uses thereof in the preparation of drugs for treating and/or preventing neurodegenerative diseases. The neurodegenerative diseases include but not limited to vascular dementia (VD), Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease, Huntington's disease, HIV related dementia, multiple sclerosis, progressive lateral sclerosis, neuropathic pain and glaucoma.

(57) 摘要: 公开了式 (I) 的黄酮烷基胺类化合物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。所述神经退行性相关疾病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。



WO 2014/111004 A1

一类黄酮烷基胺类化合物、其制备方法和用途

技术领域

本发明属药物化学领域，涉及一类新型的黄酮烷基胺类化合物（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

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，其主要临床表现包括：认知能力、记忆力和社会生活能力的减退以及情感、性格的改变，是一种慢性进行性疾病。在中国、日本等亚洲国家血管性痴呆是老年期痴呆的第一位原因；随着世界人口向老龄化的不断推进，脑血管病日益增多，血管性痴呆发病率有逐渐上升的趋势，严重影响老年人的工作和生活，并给社会和家庭带来沉重的经济和精神负担。因此，VD 已成为当今老年医学与精神医学领域中一个重要的研究热点。血管性痴呆由于发病机制复杂，尚无能够阻断疾病发展的药物，目前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，国内外研究表明，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 ACh 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如：HuperzineA 和 Rivastigmine，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。这表明乙酰胆碱酯酶抑制剂也可用于血管性痴呆的治疗。

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%。目前，我国 AD 患病人数已超过 500 万，这种疾病目前尚无有效治疗手段，随着我国人口老龄化进程的加快，这个数字将更为庞大。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，给社会及家庭带来沉重负担，因而，研究开发新型老年痴呆治疗药物意义重大。从市场需求来看，世界市场研究和战略顾问公司新近完成的“老年痴呆症报告”预测，到 2015 年老年痴呆症治疗药物的全球销售额将达 100 亿美元；在我国，随着老年痴呆症发病率的迅速上升，这类药物的市场也快速膨胀。

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，患者死亡后解剖发现脑部淀粉样老年斑（Senile Plaques, SP）和神经原纤维缠结（Neurofibrillary Tangles, NFT）是 AD 病人最具特征的组织病理变化。近年来，许多研究者致力于从分子和细胞水平来揭示 AD 的发病机理，提出了多种假说，如：胆碱能神经元损伤、淀粉样蛋白的沉积、tau 蛋白过度磷酸化、炎症、自由基氧化、金属离子失调等，因此，针对这些发病机制来发展的新型治疗途径和手段，将有希望缓解和改善 AD 患者的病情。目前临床上有效治疗 AD 的药物主要有两类：（1）基于神经递质乙酰胆碱不足导致认知功能失调的胆碱能假说，采用乙酰胆碱酯酶抑制剂来提高病人脑内乙酰胆碱水平，如：Tacrine、Donepezil、Ravastigmine、Galantamine；（2）采用 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸（NMDA）受体抑制剂减少谷氨酸盐对神经细胞的损伤，如：Memantine Hydrochloride。但这些药物存在作用靶点单一、毒副作用较多、对 AD 患者的长期疗效欠佳等问题。

因此，研究开发具有新型化学结构、新型作用机制、多作用靶点、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。

发明内容

本发明目的在于公开一类新型的黄酮烷基胺类化合物（I）及其药学上可接受的盐；

本发明另一目的在于公开该类黄酮烷基胺类化合物（I）及其药学上可接受的盐制备方法；

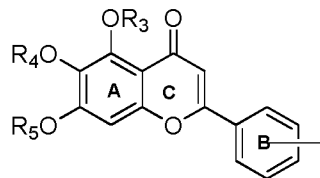
本发明的又一目的在于公开包含该类黄酮烷基胺类化合物（I）及其药学上可接受的盐的药物组合物；

本发明再一目的在于公开该类黄酮烷基胺类化合物（I）及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。

本发明所提供的黄酮烷基胺类化合物（I）的化学结构通式为：

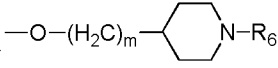


式中：**Ar** 表示如下所示的结构单元：



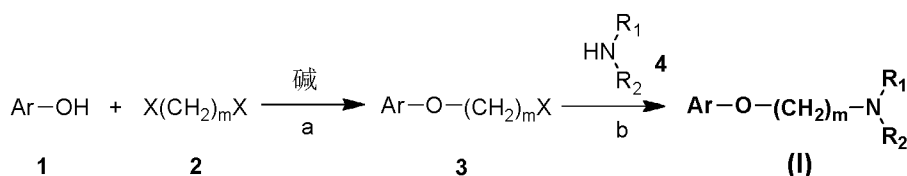
取代基 “-O-Linker-NR₁R₂” 可以连接在 B 环任意可能的位置；

R₁ 表示 H、C₁~C₁₂ 烷基；R₂ 表示 C₁~C₁₂ 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、6,8-二氯-1,2,3,4-四氢吡啶-9-基、或 N-脱甲基加兰他敏基；R₁NR₂ 也表示四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、4-位被 C₁~C₁₂ 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 C₁~C₁₂ 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；R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地表示 H、C₁~C₁₂ 烷基、或三氟甲基；R₃、R₄ 和 R₅ 可以相同，也可以不同；Linker 表示 (CH₂)_m、m 表示 1-12；

取代基 “-O-Linker-NR₁R₂” 也可表示 $\text{—O—(H}_2\text{C)}_m\text{—}$ , m 表示 1-12, R₆ 表示 H、C₁~C₁₂ 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、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基，这些取代基可在苯环的任意可能位置。

本发明所提出的黄酮烷基胺类化合物 (I) 可通过以下方法制备得到：

(1) 当 Linker 表示 (CH₂)_m，R₄ 和 R₅ 不同时表示 H 时：



式中：X 表示 Cl、Br、I；Ar、R₁、R₂、m 的定义与化学结构通式 (I) 相同。

以相应的黄酮类化合物 (1) 为起始原料，在溶剂和碱性条件下与二卤烷基化合物 (2) 反应，生成相应的芳氧烷基卤化合物 (3)，所得中间体 3 与有机胺类化合物 (4) 在溶剂中反应，得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I)。

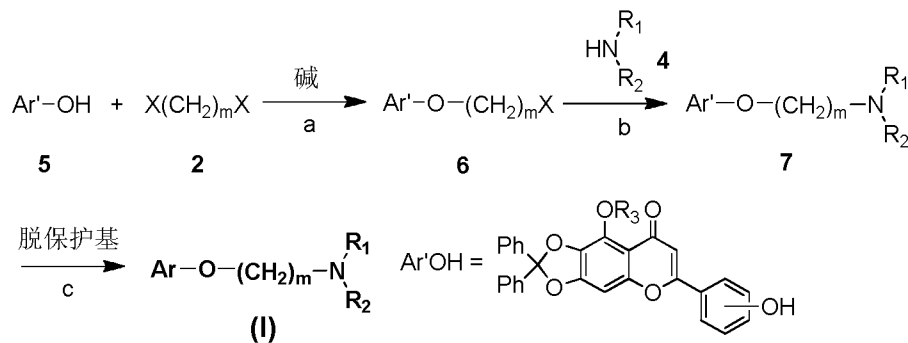
其具体制备方法描述如下：

所述步骤 a) 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、C₁₋₈ 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：乙醚、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪

酮、苯、甲苯、乙腈或 C₅₋₈ 烷烃, 优选溶剂为: *N,N*-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃或甲苯; 化合物 (1): 二卤烷基化合物 (2): 碱的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0: 1.0~10.0, 优选摩尔投料比为 1.0: 1.0~5.0: 1.0~5.0; 反应温度为室温~150℃, 优选反应温度为室温~120℃; 反应时间为 1~72 小时, 优选反应时间为 2~24 小时。

所述步骤 b) 中, 反应所用溶剂为: 乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈、C₁₋₈ 醇、或 C₅₋₈ 烷烃, 优选溶剂为: *N,N*-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃、乙醇或甲苯; 中间体 (3): 有机胺类化合物 (4) 的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0, 优选摩尔投料比为 1.0: 1.0~5.0; 反应温度为室温~150℃, 优选反应温度为室温~120℃; 反应时间为 1~72 小时, 优选反应时间为 2~24 小时。

(2) 当 Linker 表示(CH₂)_m, R₄ 和 R₅ 同时表示 H 时:



式中: X 表示 Cl、Br、I; Ar、R₁、R₂、R₃、m 的定义与化学结构通式 (I) 相同。

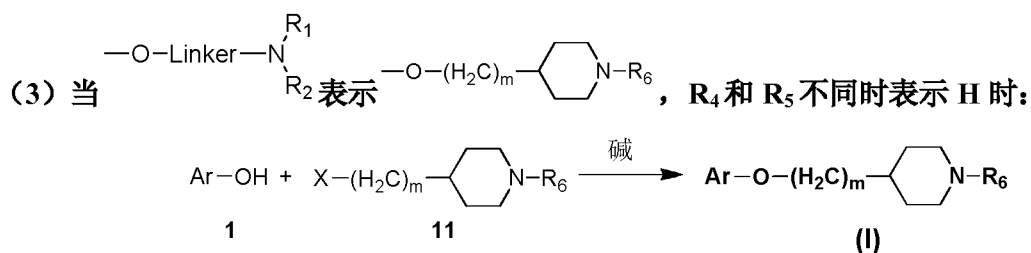
以 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮类化合物 (5) 为起始原料, 在溶剂和碱性条件下与二卤烷基化合物 (2) 反应, 生成相应的芳氧烷基卤化合物 (6), 所得中间体 6 与有机胺类化合物 (4) 在溶剂中反应, 得相应 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮烷基胺类化合物 (7), 中间体 7 在溶剂和酸性条件下脱除二苯甲叉保护基, 得相应黄酮烷基胺类化合物 (I)。

其具体制备方法描述如下:

所述步骤 a) 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、C₁₋₈ 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: 乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈或 C₅₋₈ 烷烃, 优选溶剂为: *N,N*-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃或甲苯; 化合物 (5): 二卤烷基化合物 (2): 碱的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0: 1.0~10.0, 优选摩尔投料比为 1.0: 1.0~5.0: 1.0~5.0; 反应温度为室温~150℃, 优选反应温度为室温~120℃; 反应时间为 1~72 小时, 优选反应时间为 2~24 小时。

所述步骤 b) 中, 反应所用溶剂为: 乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、 C_{3-8} 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈、 C_{1-8} 醇、或 C_{5-8} 烷烃, 优选溶剂为: *N,N*-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃、乙醇或甲苯; 中间体 (6): 有机胺类化合物 (4) 的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0, 优选摩尔投料比为 1.0: 1.0~5.0; 反应温度为室温~150℃, 优选反应温度为室温~120℃; 反应时间为 1~72 小时, 优选反应时间为 2~24 小时。

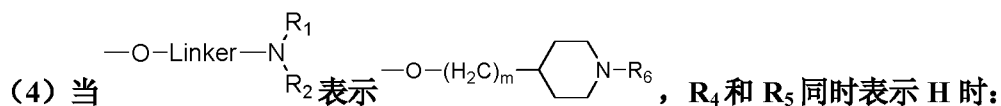
所述步骤 c) 中, 反应所用溶剂为: 水、 C_{1-6} 脂肪醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、 C_{3-8} 脂肪酮、乙腈、1,4-二氧六环、或二甲基亚砜, 优选溶剂为: 水、甲醇、乙醇、1,4-二氧六环、或丙酮; 所用酸为: 氯化氢、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、苯甲酸、 C_{1-6} 脂肪酸、 C_{1-6} 烷基磺酸、苯磺酸、或对甲苯磺酸, 优选酸为: 氯化氢、盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、甲烷磺酸; 酸在反应体系中的质量分数为 0.1%-100%, 优选质量分数为 10%-95%, 反应温度为 0~150℃, 优选反应温度为室温~120℃; 反应时间为 30 分钟~24 小时, 优选反应时间为 1~8 小时。

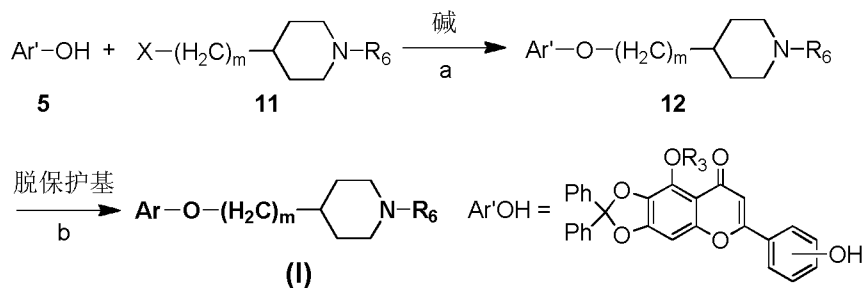


式中: X 表示 Cl、Br、I; Ar、 R_6 、m 的定义与化学结构通式 (I) 相同。

以相应的黄酮类化合物 (1) 为起始原料, 在溶剂和碱性条件下与 1-取代-4-卤烷基哌啶 (11) 反应, 得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I)。

其具体制备方法描述如下: 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、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)、或 C_{1-8} 醇的碱金属盐, 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: 乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、 C_{3-8} 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈或 C_{5-8} 烷烃, 优选溶剂为: *N,N*-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃或甲苯; 化合物 (1): 1-取代-4-卤烷基哌啶 (11): 碱的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0: 1.0~10.0, 优选摩尔投料比为 1.0: 1.0~5.0: 1.0~5.0; 反应温度为室温~150℃, 优选反应温度为室温~120℃; 反应时间为 1~72 小时, 优选反应时间为 2~24 小时。





式中：X 表示 Cl、Br、I；Ar、R₆、m 的定义与化学结构通式 (I) 相同。

以相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮类化合物 (5) 为起始原料，在溶剂和碱性条件下与 1-取代-4-卤烷基哌嗪 (11) 反应，得相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮烷基胺类化合物 (12)，所得中间体 12 在溶剂和酸性条件下脱除二苯甲叉保护基，得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I)。

其具体制备方法描述如下：

所述步骤 a) 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、C₁₋₈ 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：乙醚、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈或 C₅₋₈ 烷烃，优选溶剂为：N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃或甲苯；化合物 (5)：1-取代-4-卤烷基哌嗪 (11)：碱的摩尔投料比为 1.0：1.0~10.0：1.0~10.0，优选摩尔投料比为 1.0：1.0~5.0：1.0~5.0；反应温度为室温~150℃，优选反应温度为室温~120℃；反应时间为 1~72 小时，优选反应时间为 2~24 小时。

所述步骤 b) 中，反应所用溶剂为：水、C₁₋₆ 脂肪醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、C₃₋₈ 脂肪酮、乙腈、1,4-二氧六环、或二甲基亚砜，优选溶剂为：水、甲醇、乙醇、1,4-二氧六环、或丙酮；所用酸为：氯化氢、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、苯甲酸、C₁₋₆ 脂肪酸、C₁₋₆ 烷基磺酸、苯磺酸、或对甲苯磺酸，优选酸为：氯化氢、盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、甲烷磺酸；酸在反应体系中的质量分数为 0.1%-100%，优选质量分数为 10%-95%，反应温度为 0~150℃，优选反应温度为室温~120℃；反应时间为 30 分钟~24 小时，优选反应时间为 1~8 小时。

本发明的起始原料——6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮类化合物 (5)、1-取代-4-卤烷基哌嗪 (11) 可用本领域常见的技术制得，包括但不限于以下文献中所公开的方法：1、邓勇等. CN 200810045869.2；2、Rodriguez-Franco, M.I. *et. al. Bioorganic Medicinal Chemistry* **2005**, 13, 6795-6802；3、Bolea, R. *et. al. J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8251-8270。

按照上述四种方法所得之黄酮烷基胺类化合物 (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物学上可接受的盐，所述的酸为：盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、C₁₋₆ 脂肪羧酸（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、C₁₋₆ 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。

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黄酮烷基胺类化合物（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，黄酮烷基胺类化合物（I）或其药学上可接受的盐作为活性成分占总重量比 10%~99.5%，其余部分为占总重量比 90%以下。

本发明所公开的黄酮烷基胺类化合物（I）及其药学上可接受的盐进行了如下的生物活性筛选。

（1）乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制活性

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 μ L、pH7.4 的 PBS 缓冲液 40 μ L、待测化合物溶液 20 μ L（DMSO 含量小于 1%）和 10 μ L 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 μ L 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，本发明实施例公开的所有化合物对乙酰胆碱酯酶均具有显著抑制作用，其 IC₅₀ 为 0.2 nM~5.0 μ M，而相应化合物所对应的母核——ArOH（Ar 的定义与化学结构通式相同）的 IC₅₀ 均大于 100 μ M，且阳性对照药物——Rivastigmine 对乙酰胆碱酯酶抑制的 IC₅₀ 为 6.3 μ M；测定结果还表明，本发明实施例中所公开的化合物对乙酰胆碱酯酶的抑制活性大大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一定的选择性抑制作用。

（2）化合物对 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用筛选

PC12 细胞用含 10 %小牛血清的 DMEM 培养液，以 1×10^5 个/mL 密度接种于 96 孔培养板

上, 接种体积为 100 μ L/孔, 随后放入含 5% CO₂ 的 37 °C 恒温培养箱内培养。培养 24 小时后, 给药组中加相应浓度的化合物 (终浓度为 10⁻⁵ mol/L, 10⁻⁶ mol/L) 10 μ L/孔, 预孵育 2 小时 (对照组与损伤组分别加 10 μ L/孔 PBS, 使其体积保持相等)。PC12 细胞孵育 2 小时后, 在给药组与损伤组中分别加入 100 μ M H₂O₂ 损伤剂 10 μ L/孔 (对照组加 10 μ L/孔 PBS), 30 分钟后, 将各组的培养液均换成无小牛血清的 RPMI 1640 培养液继续放入恒温培养箱内培养 24 小时, 培养液体积仍为 100 μ L/孔。继续培养 24 小时后, 各组中加入 5 mg/mL MTT 100 μ L/孔, 进行活细胞染色。待 3 小时后, 各组中加入 100 % DMSO 终止液 100 μ L/孔, 充分溶解混匀。在 490 nm 的波长下测定各组的 OD 值, 测试结果重复 3 次, 用 Duncan's test 方法统计, 各组数值表示为均数 $\pm$ S.E.M., 以对照组为 100%, 给药组及损伤组值以对照组的百分比表示。测定结果表明, 本发明实施例公开的所有化合物对过氧化氢诱导的 PC12 细胞损伤均有显著的保护作用, 且在 10⁻⁵ mol/L 浓度下的抗氧化活性均强于灯盏乙素苷元。

(3) 化合物对东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍的影响

SPF 级 ICR 雄性小鼠, 25-30g, 随机分为: 正常组、模型组、受试药高、低剂量组 (5.0、2.5mg/kg), 每组 10 只动物。一次性灌胃给予受试药物, 空白组和模型组给予溶媒 0.5%CMC-Na, 给药体积均为 0.1ml/10g; 药后 45 min, 正常组小鼠腹腔注射生理盐水, 其余各组动物均注射东莨菪碱 (5mg/kg), 给药体积均为 0.1ml/10g; 造模 30 min 后, 将小鼠放入非电刺激 Y 迷宫进行行为学测试。测试时将小鼠放于一臂末端, 让其在迷宫内自由穿行 8min, 记录其进入各臂的次数和交替次数, 按照以下公式计算交替率: 交替率%=[交替次数/(总进入次数-2)] $\times$ 100, 结果以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间差异采用单因素方差分析。测定结果表明, 在该实验条件下, 本发明实施例公开的所有化合物对东莨菪碱致小鼠获得性记忆障碍均具有剂量依赖性的改善作用, 与模型组比较均有统计学差异 ($p<0.01$), 且活性显著高于相同摩尔浓度下的 Rivastigmine ($p<0.01$)。

(4) 化合物对乙醇所致小鼠记忆再现障碍的影响

SPF 级 ICR 雄性小鼠, 25-30g, 随机分为: 正常组、模型组、受试药高、低剂量组 (5.0、2.5mg/kg)、卡巴拉汀组 (3mg/kg), 每组 10 只动物。每天灌胃给予受试药物, 空白组和模型组给予溶媒 0.5%CMC-Na, 给药体积均为 0.1ml/10g, 连续给药 32 天; 在给药 1~24 天期间, 每日药后 30 min, 模型组和各给药组灌胃 0.1ml/10g 乙醇 (15% w/v), 连续给予 24 天, 撤掉乙醇进入乙醇洗净期, 药物继续给予; 于给药的 31、32 天进行动物跳台实验, 药后 45min 进行训练或测试实验, 训练时让小鼠置于跳台仪中, 轻放于平台上, 通电, 当动物从台上跳下时以双足同时接触铜栅为触电, 视为错误反应, 小鼠受到电击后的正常回避反应为逃避到平台上, 记录小鼠逃避至平台上的潜伏期, 并记录 5min 内的触电次数, 以此作为学习成绩。

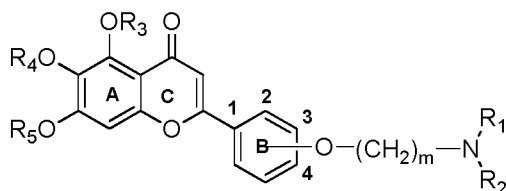
24 小时后进行测试, 记录小鼠第一次跳下受电击的时间 (潜伏期) 及其 5 min 内受电击的次数 (错误次数), 以此作为记忆再现功能的评价指标。测试结果以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间差异采用单因素方差分析。结果表明在该实验条件下, 本发明实施例公开的所有化合物对乙醇所致小鼠记忆再现功能障碍均具有明显改善作用, 与模型组比较均有统计学差异 ($p<0.01$)。

具体实施方式

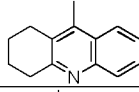
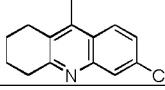
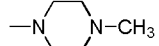
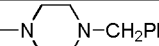
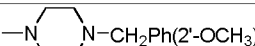
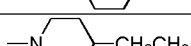
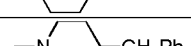
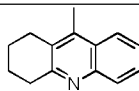
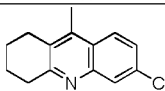
通过下面的实施例可对本发明进行进一步的描述, 然而, 本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解, 在不背离本发明的精神和范围的前提下, 可以对本发明进行各种变化和修饰。

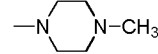
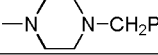
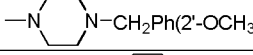
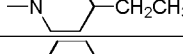
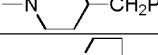
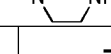
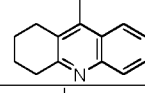
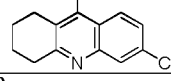
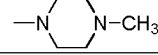
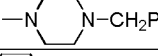
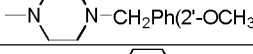
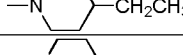
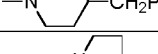
实施例 1 Linker 表示 $(CH_2)_m$, R_4 和 R_5 不同时表示 H 时黄酮烷基胺类化合物 (I) 的制备通法

在反应瓶中加入 2.0 mmol 相应的黄酮类化合物 (1)、30 ml 乙腈、7.0 mmol 无水碳酸钾和二溴烷基化合物 (2) 7.0 mmol, 升温回流搅拌反应 3.0~12.0 小时 (反应进程用 TLC 跟踪); 反应结束后, 趁热过滤, 少量乙腈洗涤滤饼, 滤液减压蒸除溶剂和过量的二溴烷基化合物, 残余物经柱层析纯化 (洗脱液: 二氯甲烷), 得芳氧烷基溴化合物 (3), 收率 45.3%-96.0%。将上述芳氧烷基溴化合物 (3) 全量溶于 30 ml 乙醇中, 加入 6.0 mmol 有机胺类化合物 (4), 升温回流搅拌反应 6.0~16.0 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 50 ml 二氯甲烷, 依次用 20 ml 5% 氢氧化钠水溶液和 20 ml 去离子水洗涤, 有机层经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析纯化 (洗脱液: 石油醚-乙酸乙酯=30:1 v/v), 得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I), 收率 78.0%-95.0%, 其化学结构均经 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 和 ESI-MS 确证。采用上述通法制备得到的目标物结构如下:

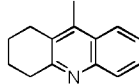
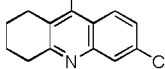
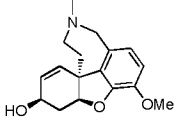
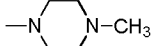
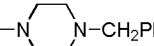
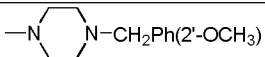
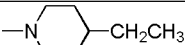
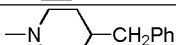
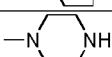
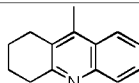
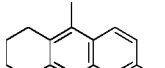


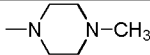
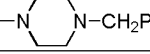
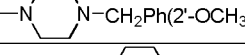
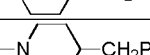
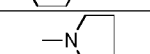
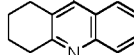
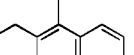
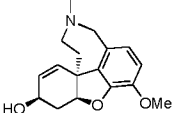
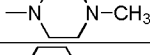
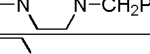
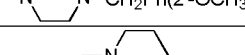
化合物编号	B 环上取代基的位置	m	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	ESI-MS (+Q) m/z
1-2-1	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	462.2
1-2-2	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	492.1
1-2-3	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	546.2
1-2-4	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	476.1
1-2-5	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	530.2
1-2-6	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	496.0
1-2-7	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	476.2
1-2-8	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	506.2

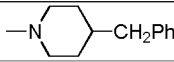
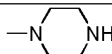
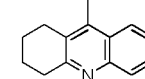
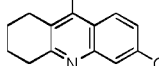
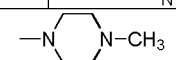
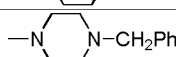
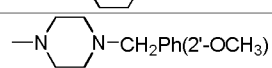
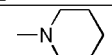
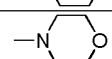
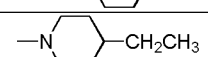
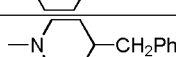
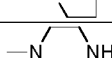
1-2-9	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.2
1-2-10	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	490.3
1-2-11	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	544.2
1-2-12	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	510.3
1-2-13	4 位	2	-CH ₃	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	386.2
1-2-14	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	414.0
1-2-15	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	400.3
1-2-16	4 位	2	H		H	CH ₃	CH ₃	539.0
1-2-17	4 位	2	H		H	CH ₃	CH ₃	573.2
1-2-20	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	441.3
1-2-21	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	517.2
1-2-22	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	547.1
1-2-23	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	426.2
1-2-24	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	428.0
1-2-25	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	454.2
1-2-26	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	516.0
1-2-27	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	412.2
1-2-28	4 位	2			H	CH ₃	CH ₃	427.2
1-2-57	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	476.3
1-2-58	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	506.2
1-2-59	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.1
1-2-60	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	490.2
1-2-61	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	544.4
1-2-62	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	510.3
1-2-63	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	490.2
1-2-64	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	520.1
1-2-65	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.2
1-2-66	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	504.2
1-2-67	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.1
1-2-68	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	524.2
1-2-69	4 位	2	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	400.3
1-2-70	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	428.2
1-2-71	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	414.2
1-2-72	4 位	2	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	553.4
1-2-73	4 位	2	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	587.2

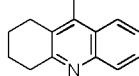
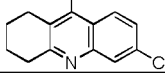
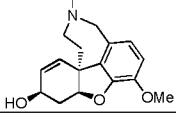
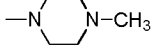
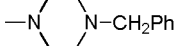
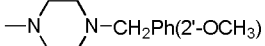
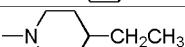
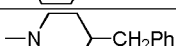
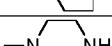
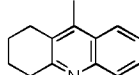
1-2-76	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	455.1
1-2-77	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	531.1
1-2-78	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	561.3
1-2-79	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	440.2
1-2-80	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	442.2
1-2-81	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	468.3
1-2-82	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	530.3
1-2-83	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	426.2
1-2-84	4 位	2			CH ₃	CH ₃	CH ₃	441.3
1-3-1	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	476.2
1-3-2	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	506.1
1-3-3	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.4
1-3-4	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	490.3
1-3-5	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	544.2
1-3-6	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	510.2
1-3-7	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	490.2
1-3-8	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	520.3
1-3-9	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.0
1-3-10	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	504.1
1-3-11	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	558.2
1-3-12	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	524.3
1-3-13	4 位	3	-CH ₃	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	400.2
1-3-14	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	428.1
1-3-15	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	414.0
1-3-16	4 位	3	H		H	CH ₃	CH ₃	553.2
1-3-17	4 位	3	H		H	CH ₃	CH ₃	587.1
1-3-20	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	455.4
1-3-21	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	531.2
1-3-22	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	561.3
1-3-23	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	440.5
1-3-24	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	442.2
1-3-25	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	468.2
1-3-26	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	530.2
1-3-27	4 位	3			H	CH ₃	CH ₃	426.1

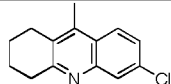
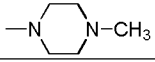
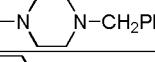
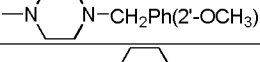
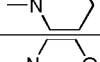
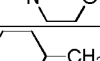
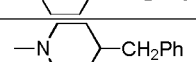
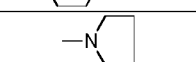
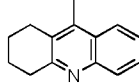
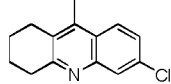
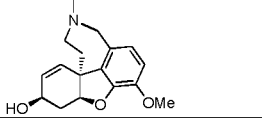
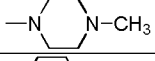
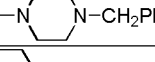
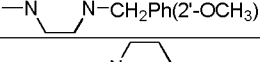
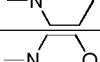
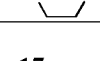
1-3-28	4 位	3		H	CH ₃	CH ₃	441.0
1-3-57	4 位	3	-CH ₃ -CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	490.3
1-3-58	4 位	3	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	520.1
1-3-59	4 位	3	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.2
1-3-60	4 位	3	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	504.0
1-3-61	4 位	3	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.4
1-3-62	4 位	3	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	524.2
1-3-63	4 位	3	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	504.3
1-3-64	4 位	3	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	534.2
1-3-65	4 位	3	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.2
1-3-66	4 位	3	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	518.2
1-3-67	4 位	3	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	572.2
1-3-68	4 位	3	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	538.0
1-3-69	4 位	3	-CH ₃ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	414.3
1-3-70	4 位	3	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	442.2
1-3-71	4 位	3	-CH ₃ -CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	428.1
1-3-72	4 位	3	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	567.3
1-3-73	4 位	3	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	601.2
1-3-76	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	469.2
1-3-77	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	545.2
1-3-78	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	575.3
1-3-79	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	454.2
1-3-80	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.2
1-3-81	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	482.0
1-3-82	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	544.4
1-3-83	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	440.3
1-3-84	4 位	3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	455.2
1-4-1	4 位	4	-CH ₃ -CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	490.3
1-4-2	4 位	4	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	520.2
1-4-3	4 位	4	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.2
1-4-4	4 位	4	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	504.1
1-4-5	4 位	4	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	558.0
1-4-6	4 位	4	-CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	524.0
1-4-7	4 位	4	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	504.2
1-4-8	4 位	4	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	534.2
1-4-9	4 位	4	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	588.1
1-4-10	4 位	4	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	518.3
1-4-11	4 位	4	-CH ₂ CH ₃ -CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	572.2

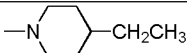
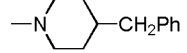
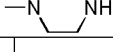
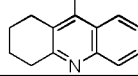
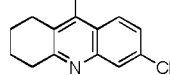
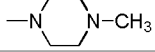
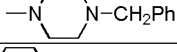
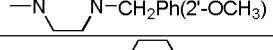
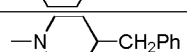
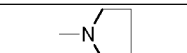
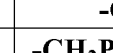
1-4-12	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	538.1
1-4-13	4 位	4	-CH ₃	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	414.3
1-4-14	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	442.2
1-4-15	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	428.2
1-4-16	4 位	4	H		H	CH ₃	CH ₃	567.2
1-4-17	4 位	4	H		H	CH ₃	CH ₃	601.1
1-4-18	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	642.2
1-4-20	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	469.1
1-4-21	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	545.2
1-4-22	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	575.3
1-4-23	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	454.2
1-4-24	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	456.0
1-4-25	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	482.2
1-4-26	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	544.2
1-4-27	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	440.1
1-4-28	4 位	4			H	CH ₃	CH ₃	455.3
1-4-29	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	490.0
1-4-30	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	520.2
1-4-31	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.1
1-4-32	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	504.2
1-4-33	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	558.2
1-4-34	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	524.3
1-4-35	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	504.1
1-4-36	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	534.4
1-4-37	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	588.2
1-4-38	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	518.1
1-4-39	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	572.2
1-4-40	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	538.3
1-4-41	3 位	4	-CH ₃	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	414.4
1-4-42	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	442.2
1-4-43	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	428.2
1-4-44	3 位	4	H		H	CH ₃	CH ₃	567.0
1-4-45	3 位	4	H		H	CH ₃	CH ₃	601.0

1-4-48	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	469.2
1-4-49	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	545.2
1-4-50	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	575.0
1-4-51	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	454.0
1-4-52	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	456.3
1-4-53	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	482.0
1-4-54	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	544.1
1-4-55	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	440.1
1-4-56	3 位	4		H	CH ₃	CH ₃	455.0
1-4-57	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	504.2
1-4-58	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	534.0
1-4-59	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	588.3
1-4-60	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	518.2
1-4-61	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	572.1
1-4-62	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	538.2
1-4-63	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	518.1
1-4-64	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	548.2
1-4-65	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	602.3
1-4-66	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	532.1
1-4-67	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	586.2
1-4-68	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	552.2
1-4-69	4 位	4	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	428.1
1-4-70	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.0
1-4-71	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	442.2
1-4-72	4 位	4	H		CH ₃	CH ₃	581.3
1-4-73	4 位	4	H		CH ₃	CH ₃	615.2
1-4-74	4 位	4			CH ₃	CH ₃	656.3
1-4-76	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	483.1
1-4-77	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	559.2
1-4-78	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	589.2
1-4-79	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	468.4
1-4-80	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.2
1-4-81	4 位	4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	496.2

1-4-82	4 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.2
1-4-83	4 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	454.0
1-4-84	4 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	469.3
1-4-85	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	504.3
1-4-86	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	534.2
1-4-87	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.1
1-4-88	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	518.0
1-4-89	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	572.1
1-4-90	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	538.0
1-4-91	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	518.2
1-4-92	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	548.3
1-4-93	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	602.2
1-4-94	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	532.2
1-4-95	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	586.3
1-4-96	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	552.0
1-4-97	3 位	4	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	428.2
1-4-98	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.2
1-4-99	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	442.2
1-4-100	3 位	4	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	581.2
1-4-101	3 位	4	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	615.3
1-4-104	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	483.2
1-4-105	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	559.3
1-4-106	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	589.3
1-4-107	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	468.2
1-4-108	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.2
1-4-109	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	496.1
1-4-110	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.3
1-4-111	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	454.2
1-4-112	3 位	4			CH ₃	CH ₃	CH ₃	469.2
1-6-1	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	518.4
1-6-2	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	548.2
1-6-3	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	602.3
1-6-4	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	532.2
1-6-5	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	586.2
1-6-6	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	552.3
1-6-7	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	532.2
1-6-8	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	562.1

1-6-9	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	616.0
1-6-10	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	546.2
1-6-11	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	600.4
1-6-12	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	566.3
1-6-13	4 位	6	-CH ₃	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	442.2
1-6-14	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	470.2
1-6-15	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	456.4
1-6-16	4 位	6	H		H	CH ₃	CH ₃	595.5
1-6-17	4 位	6	H		H	CH ₃	CH ₃	629.5
1-6-18	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	670.3
1-6-20	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	497.1
1-6-21	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	573.2
1-6-22	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	603.4
1-6-23	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	482.2
1-6-24	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	484.0
1-6-25	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	510.2
1-6-26	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	572.1
1-6-27	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	468.3
1-6-28	4 位	6			H	CH ₃	CH ₃	483.2
1-6-29	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	518.2
1-6-30	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	548.3
1-6-31	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	602.2
1-6-32	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	532.2
1-6-33	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	586.0
1-6-34	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	552.2
1-6-35	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	532.1
1-6-36	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	562.3
1-6-37	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	616.2
1-6-38	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	546.4
1-6-39	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	600.2
1-6-40	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	H	CH ₃	CH ₃	566.2
1-6-41	3 位	6	-CH ₃	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	442.1
1-6-42	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	470.3
1-6-43	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	456.1
1-6-44	3 位	6	H		H	CH ₃	CH ₃	595.3

1-6-45	3 位	6	H		H	CH ₃	CH ₃	629.2
1-6-48	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	497.3
1-6-49	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	573.2
1-6-50	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	603.3
1-6-51	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	482.2
1-6-52	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	484.2
1-6-53	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	510.0
1-6-54	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	572.3
1-6-55	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	468.2
1-6-56	3 位	6			H	CH ₃	CH ₃	483.4
1-6-57	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	532.3
1-6-58	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	562.2
1-6-59	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	616.3
1-6-60	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.2
1-6-61	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	600.2
1-6-62	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	566.4
1-6-63	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.2
1-6-64	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	576.2
1-6-65	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	630.2
1-6-66	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.2
1-6-67	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	614.4
1-6-68	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	580.2
1-6-69	4 位	6	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.0
1-6-70	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	484.2
1-6-71	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.3
1-6-72	4 位	6	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	609.2
1-6-73	4 位	6	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	643.1
1-6-74	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	684.2
1-6-76	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	511.2
1-6-77	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	587.4
1-6-78	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	617.2
1-6-79	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	496.2
1-6-80	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	498.2

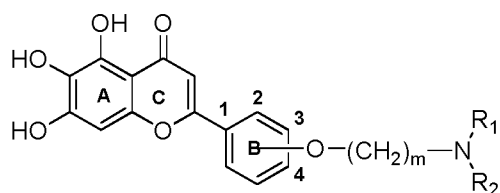
1-6-81	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	524.4
1-6-82	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	586.2
1-6-83	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	482.2
1-6-84	4 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	497.1
1-6-85	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	532.2
1-6-86	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	562.4
1-6-87	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	616.4
1-6-88	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.2
1-6-89	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	600.3
1-6-90	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	566.2
1-6-91	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.3
1-6-92	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	576.2
1-6-93	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	630.1
1-6-94	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.2
1-6-95	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	614.3
1-6-96	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	580.3
1-6-97	3 位	6	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	456.2
1-6-98	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	484.3
1-6-99	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	470.1
1-6-100	3 位	6	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	609.3
1-6-101	3 位	6	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	643.5
1-6-104	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	511.0
1-6-105	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	587.3
1-6-106	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	617.2
1-6-107	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	496.1
1-6-108	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	498.0
1-6-109	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	524.3
1-6-110	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	586.4
1-6-111	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	482.4
1-6-112	3 位	6			CH ₃	CH ₃	CH ₃	497.2
1-7-1	4 位	7	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	532.3
1-7-2	4 位	7	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	562.2
1-7-3	4 位	7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	546.2
1-7-4	4 位	7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	576.1
1-7-5	4 位	7	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.2
1-7-6	4 位	7	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	576.2

1-7-7	4 位	7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.2
1-7-8	4 位	7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	590.3
1-8-1	4 位	8	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	546.4
1-8-2	4 位	8	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	576.3
1-8-3	4 位	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	560.1
1-8-4	4 位	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	590.2
1-8-5	4 位	8	-CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.3
1-8-6	4 位	8	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	590.2
1-8-7	4 位	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.3
1-8-8	4 位	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	604.2
1-9-1	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	CH ₃	506.2
1-9-2	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	H	520.4
1-9-3	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	CH ₃	476.0
1-9-4	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	H	490.1
1-9-5	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	H	CH ₃	534.3
1-9-6	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	H	548.2
1-9-7	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	H	H	CH ₃	504.2
1-9-8	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	H	518.2

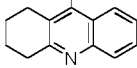
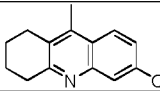
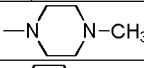
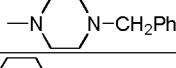
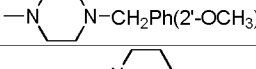
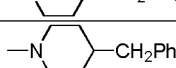
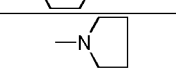
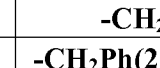
注：表中 R₁ 和 R₂ 共用一个单元格时，表示取代基“NR₁R₂”。

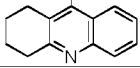
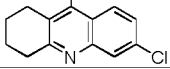
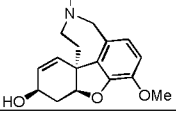
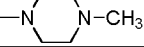
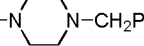
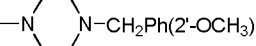
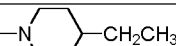
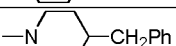
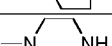
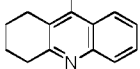
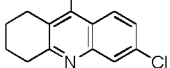
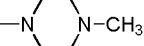
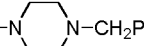
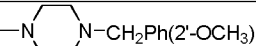
实施例 2 Linker 表示(CH₂)_m, R₄ 和 R₅ 同时表示 H 时黄酮烷基胺类化合物 (I) 的制备通法

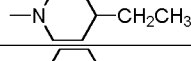
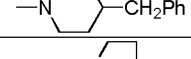
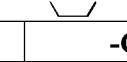
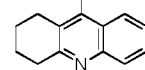
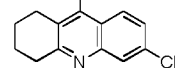
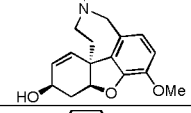
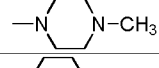
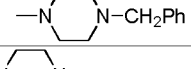
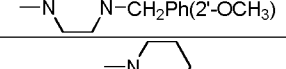
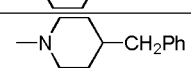
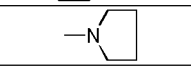
在反应瓶中加入 2.0 mmol 相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮类化合物 (5)、30 ml 丙酮、7.0 mmol 无水碳酸钾和二溴烷基化合物 (2) 7.0 mmol，升温回流搅拌反应 8.0~18.0 小时（反应进程用 TLC 跟踪）；反应结束后，趁热过滤，少量丙酮洗涤滤饼，滤液减压蒸除溶剂和过量的二溴烷基化合物，残余物经柱层析纯化（洗脱液：二氯甲烷），得芳氧烷基溴化合物 (6)，收率 89.0%-98.6%；将上述芳氧烷基溴化合物 (6) 全量溶于 30 ml 乙醇中，加入 6.0 mmol 有机胺类化合物 (4)，升温回流搅拌反应 6.0~16.0 小时（反应进程用 TLC 跟踪）；反应结束后，减压蒸除溶剂，残余物中加入 50 ml 二氯甲烷，依次用 20 ml 5%碳酸氢钠水溶液和 20 ml 去离子水洗涤，有机层经无水硫酸钠干燥后过滤，减压蒸除溶剂，残余物经柱层析纯化（洗脱液：氯仿），得相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮烷基胺类化合物 (7)，收率 65.0%-92.6%；将所得化合物 7 溶于 30 ml 氯化氢含量为 10%-20%的乙醇溶液中，室温搅拌反应 3.0~8.0 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 50 ml 二氯甲烷，依次用 20 ml 5%碳酸氢钠水溶液和 20 ml 去离子水洗涤，有机层经无水硫酸钠干燥后过滤，减压蒸除溶剂，残余物经柱层析纯化（洗脱液：石油醚-乙酸乙酯=30:1 v/v），得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I)，收率 43%-88%，其化学结构均经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 和 ESI-MS 确证。采用上述通法制备得到的目标物结构如下：

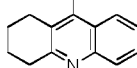
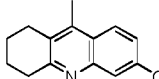
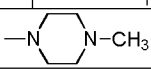
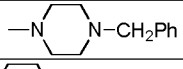
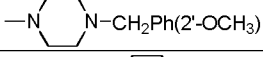
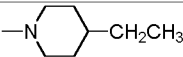
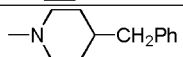
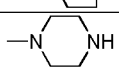


化合物编号	B 环上取代基的位置	m	R ₁	R ₂	ESI-MS (+Q) m/z
2-2-1	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph	434.1
2-2-2	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	464.2
2-2-3	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	518.2
2-2-4	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	448.2
2-2-5	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	502.1
2-2-6	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	468.1
2-2-7	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	448.2
2-2-8	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	478.1
2-2-9	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	532.1
2-2-10	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	462.3
2-2-11	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	516.2
2-2-12	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	482.2
2-2-13	4 位	2	-CH ₃	-CH ₃	358.1
2-2-14	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	386.2
2-2-15	4 位	2	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	372.2
2-2-16	4 位	2	H		511.2
2-2-17	4 位	2	H		545.2
2-2-20	4 位	2			413.2
2-2-21	4 位	2			489.2
2-2-22	4 位	2			519.2
2-2-23	4 位	2			398.1
2-2-24	4 位	2			400.2
2-2-25	4 位	2			426.2
2-2-26	4 位	2			488.2
2-2-27	4 位	2			384.1
2-2-28	4 位	2			399.2
2-3-1	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph	448.0
2-3-2	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	478.1
2-3-3	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	532.1
2-3-4	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	462.2

2-3-5	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	516.2
2-3-6	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	482.0
2-3-7	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	462.2
2-3-8	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	492.1
2-3-9	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	546.2
2-3-10	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	476.1
2-3-11	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	530.2
2-3-12	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	496.3
2-3-13	4 位	3	-CH ₃	-CH ₃	372.0
2-3-14	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	400.1
2-3-15	4 位	3	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	386.2
2-3-16	4 位	3	H		525.1
2-3-17	4 位	3	H		559.3
2-3-20	4 位	3			427.1
2-3-21	4 位	3			503.2
2-3-22	4 位	3			533.0
2-3-23	4 位	3			412.2
2-3-24	4 位	3			414.1
2-3-25	4 位	3			440.2
2-3-26	4 位	3			502.1
2-3-27	4 位	3			398.2
2-3-28	4 位	3			413.0
2-4-1	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	462.1
2-4-2	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	492.0
2-4-3	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	546.3
2-4-4	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	476.2
2-4-5	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	530.1
2-4-6	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	496.2
2-4-7	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	476.0
2-4-8	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	506.1
2-4-9	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	560.3
2-4-10	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	490.2
2-4-11	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	544.2
2-4-12	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	510.1
2-4-13	4 位	4	-CH ₃	-CH ₃	386.0
24-14	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	414.2
2-4-15	4 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	400.1

2-4-16	4 位	4	H		539.2
2-4-17	4 位	4	H		573.1
2-4-18	4 位	4			614.3
2-4-20	4 位	4			441.2
2-4-21	4 位	4			517.0
2-4-22	4 位	4			547.2
2-4-23	4 位	4			426.1
2-4-24	4 位	4			428.1
2-4-25	4 位	4			454.3
2-4-26	4 位	4			516.2
2-4-27	4 位	4			412.1
2-4-28	4 位	4			427.2
2-4-29	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph	462.0
2-4-30	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	492.1
2-4-31	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	546.2
2-4-32	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	476.1
2-4-33	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	530.2
2-4-34	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	496.2
2-4-35	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	476.2
2-4-36	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	506.3
2-4-37	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	560.0
2-4-38	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	490.1
2-4-39	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	544.2
2-4-40	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	510.2
2-4-41	3 位	4	-CH ₃	-CH ₃	386.3
2-4-42	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	414.1
2-4-43	3 位	4	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	400.2
2-4-44	3 位	4	H		539.0
2-4-45	3 位	4	H		573.0
2-4-48	3 位	4			441.3
2-4-49	3 位	4			517.1
2-4-50	3 位	4			547.0

2-4-51	3 位	4			426.2
2-4-52	3 位	4			428.2
2-4-53	3 位	4			454.2
2-4-54	3 位	4			516.1
2-4-55	3 位	4			412.3
2-4-56	3 位	4			427.1
2-6-1	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	490.2
2-6-2	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	520.0
2-6-3	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	574.3
2-6-4	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	504.2
2-6-5	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	558.1
2-6-6	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	524.1
2-6-7	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	504.2
2-6-8	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	534.1
2-6-9	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	588.2
2-6-10	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	518.2
2-6-11	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	572.1
2-6-12	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	538.2
2-6-13	4 位	6	-CH ₃	-CH ₃	414.2
2-6-14	4 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	442.1
2-6-15	4 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	428.1
2-6-16	4 位	6	H		567.1
2-6-17	4 位	6	H		601.2
2-6-18	4 位	6			642.2
2-6-20	4 位	6			469.0
2-6-21	4 位	6			545.3
2-6-22	4 位	6			575.2
2-6-23	4 位	6			454.1
2-6-24	4 位	6			456.2
2-6-25	4 位	6			482.1
2-6-26	4 位	6			544.3
2-6-27	4 位	6			440.2
2-6-28	4 位	6			455.2

2-6-29	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph	490.3
2-6-30	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	520.2
2-6-31	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	574.2
2-6-32	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	504.2
2-6-33	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	558.3
2-6-34	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	524.2
2-6-35	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	504.4
2-6-36	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	534.2
2-6-37	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	588.0
2-6-38	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	518.2
2-6-39	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	572.2
2-6-40	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-Cl)	538.1
2-6-41	3 位	6	-CH ₃	-CH ₃	414.3
2-6-42	3 位	6	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	442.2
2-6-43	3 位	6	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	428.1
2-6-44	3 位	6	H		567.4
2-6-45	3 位	6	H		601.5
2-6-48	3 位	6			469.2
2-6-49	3 位	6			545.3
2-6-50	3 位	6			575.2
2-6-51	3 位	6			454.3
2-6-52	3 位	6			456.1
2-6-53	3 位	6			482.3
2-6-54	3 位	6			544.2
2-6-55	3 位	6			440.1
2-6-56	3 位	6			455.3
2-7-1	4 位	7	-CH ₃	-CH ₂ Ph	504.4
2-7-2	4 位	7	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	534.2
2-7-3	4 位	7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	518.3
2-7-4	4 位	7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	548.2
2-8-1	4 位	8	-CH ₃	-CH ₂ Ph	518.3
2-8-2	4 位	8	-CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	548.2
2-8-3	4 位	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph	532.2
2-8-4	4 位	8	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	562.2

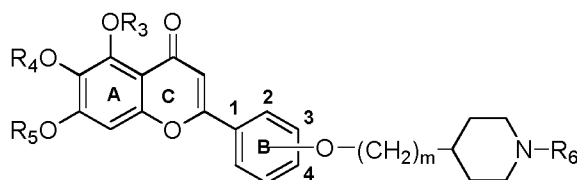
注：表中 R₁ 和 R₂ 共用一个单元格时，表示取代基 “NR₁R₂”。

实施例 3



的制备通法

在反应瓶中加入 2.0 mmol 相应的黄酮类化合物 (1)、30 ml 乙腈、3.0 mmol 无水碳酸钾和 2.5 mmol 1-取代-4-氯烷基哌嗪 (11), 升温回流搅拌反应 6.0~16.0 小时 (反应进程用 TLC 跟踪); 反应结束后, 趁热过滤, 少量乙腈洗涤滤饼, 滤液减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析纯化 (洗脱液: 石油醚-乙酸乙酯=30:1 v/v), 得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I), 收率 50.0%-82.0%, 其化学结构均经 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 ESI-MS 确证。采用上述通法制备得到的目标物结构如下:



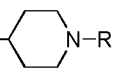
化合物 编号	B 环上 取代基 的位置	m	R ₆	R ₃	R ₄	R ₅	ESI-MS (+Q) m/z
5-1-1	4 位	1	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	502.1
5-1-2	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	532.2
5-1-3	4 位	1	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	532.0
5-1-4	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	532.3
5-1-5	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	586.2
5-1-6	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	586.3
5-1-7	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	516.1
5-1-8	4 位	1	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	516.2
5-1-9	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	570.2
5-1-10	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	570.2
5-1-11	4 位	1	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	426.2
5-1-12	4 位	1	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	440.1
5-1-13	4 位	1	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	516.2
5-1-14	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.1
5-1-15	4 位	1	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.3
5-1-16	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	546.0
5-1-17	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	600.2
5-1-18	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	600.4
5-1-19	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	530.0
5-1-20	4 位	1	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	530.2
5-1-21	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	584.1
5-1-22	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	584.3
5-1-23	4 位	1	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	440.4
5-1-24	4 位	1	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	454.2

5-2-1	4 位	2	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	516.2
5-2-2	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	546.3
5-2-3	4 位	2	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	546.2
5-2-4	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	546.0
5-2-5	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	600.3
5-2-6	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	600.2
5-2-7	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	530.2
5-2-8	4 位	2	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	530.1
5-2-9	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	584.2
5-2-10	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	584.1
5-2-11	4 位	2	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	440.2
5-2-12	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	454.2
5-2-13	4 位	2	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	530.0
5-2-14	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.1
5-2-15	4 位	2	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.3
5-2-16	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	560.4
5-2-17	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	614.2
5-2-18	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	614.2
5-2-19	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	544.0
5-2-20	4 位	2	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	544.1
5-2-21	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	598.4
5-2-22	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	598.2
5-2-23	4 位	2	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	454.3
5-2-24	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	468.1
5-3-1	4 位	3	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	530.3
5-3-2	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.2
5-3-3	4 位	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.2
5-3-4	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.2
5-3-5	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	614.1
5-3-6	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	614.0
5-3-7	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	544.3
5-3-8	4 位	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	544.2
5-3-9	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	598.1
5-3-10	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	598.1
5-3-11	4 位	3	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	454.0
5-3-12	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	468.2
5-3-13	4 位	3	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	544.2
5-3-14	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.2
5-3-15	4 位	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.2
5-3-16	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.4
5-3-17	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	628.2
5-3-18	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	628.3
5-3-19	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.1
5-3-20	4 位	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.1
5-3-21	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	612.2

5-3-22	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	612.3
5-3-23	4 位	3	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	468.2
5-3-24	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	482.1
5-3-25	3 位	3	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	530.2
5-3-26	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.1
5-3-27	3 位	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.3
5-3-28	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	560.2
5-3-29	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	614.2
5-3-30	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	614.3
5-3-31	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	544.1
5-3-32	3 位	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	544.3
5-3-33	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	598.3
5-3-34	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	598.2
5-3-35	3 位	3	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	454.2
5-3-36	3 位	3	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	468.3
5-3-37	3 位	3	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	544.1
5-3-38	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.3
5-3-39	3 位	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.1
5-3-40	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	574.2
5-3-41	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	628.3
5-3-42	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	628.2
5-3-43	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.2
5-3-44	3 位	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.0
5-3-45	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	612.2
5-3-46	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	612.2
5-3-47	3 位	3	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	468.3
5-3-48	3 位	3	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	482.2
5-4-1	4 位	4	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	544.2
5-4-2	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.1
5-4-3	4 位	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.2
5-4-4	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.3
5-4-5	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	628.2
5-4-6	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	628.3
5-4-7	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	558.2
5-4-8	4 位	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	558.2
5-4-9	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	612.3
5-4-10	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	612.1
5-4-11	4 位	4	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	468.2
5-4-12	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	482.0
5-4-13	4 位	4	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.3
5-4-14	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.0
5-4-15	4 位	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.2
5-4-16	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.1
5-4-17	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	642.2
5-4-18	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	642.0

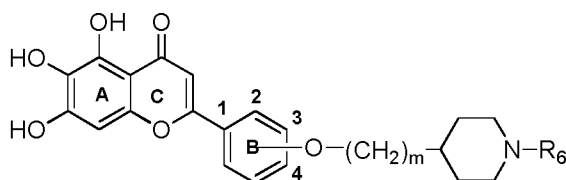
5-4-19	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	572.2
5-4-20	4 位	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	572.0
5-4-21	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	626.3
5-4-22	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	626.1
5-4-23	4 位	4	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	482.2
5-4-24	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	496.2
5-4-25	3 位	4	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	544.3
5-4-26	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.2
5-4-27	3 位	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.3
5-4-28	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	574.2
5-4-29	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	628.2
5-4-30	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	628.3
5-4-31	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	558.3
5-4-32	3 位	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	558.4
5-4-33	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	612.2
5-4-34	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	H	CH ₃	CH ₃	612.3
5-4-35	3 位	4	-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	468.3
5-4-36	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	482.2
5-4-37	3 位	4	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	558.2
5-4-38	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.2
5-4-39	3 位	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.0
5-4-40	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	588.3
5-4-41	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	642.3
5-4-42	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	642.1
5-4-43	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	572.3
5-4-44	3 位	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	572.2
5-4-45	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	626.2
5-4-46	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	626.3
5-4-47	3 位	4	-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	482.2
5-4-48	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	496.3
5-5-1	4 位	5	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	558.3
5-5-2	4 位	5	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	588.3
5-5-3	4 位	5	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	572.2
5-5-4	4 位	5	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	602.1
5-6-1	4 位	6	-CH ₂ Ph	H	CH ₃	CH ₃	572.3
5-6-2	4 位	6	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	H	CH ₃	CH ₃	602.2
5-6-3	4 位	6	-CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	586.3
5-6-4	4 位	6	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	616.3

实施例 4

$\text{—O—Linker—N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ 表示 $\text{—O—(H}_2\text{C)}_m\text{—}$  N—R_6 , R_4 和 R_5 同时表示 H 时黄酮烷基胺类化合物 (I)

的制备通法

在反应瓶中加入 2.0 mmol 相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮类化合物 (**5**)、50 ml 乙腈、3.0 mmol 无水碳酸钾和 2.5 mmol 1-取代-4-氯烷基哌嗪 (**11**), 升温回流搅拌反应 5.0~16.0 小时 (反应进程用 TLC 跟踪); 反应结束后, 趁热过滤, 少量乙腈洗涤滤饼, 滤液减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析纯化 (洗脱液: 氯仿), 得相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮烷基胺类化合物 (**12**), 收率 70.0%-92.0%, 将所得化合物 **12** 溶于 30 ml 乙酸和 10 ml 去离子水的混合溶液中, 回流搅拌反应 2.0~6.0 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 80 ml 二氯甲烷, 依次用 20 ml 5%碳酸氢钠水溶液和 20 ml 去离子水洗涤, 有机层经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析纯化 (洗脱液: 石油醚-乙酸乙酯=30:1 v/v), 得相应的黄酮烷基胺类化合物 (**I**), 收率 68.5%-90.5%, 其化学结构均经 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 ESI-MS 确证。采用上述通法制备得到的目标物结构如下:



化合物 编号	B 环上 取代基 的位置	m	R ₆	ESI-MS (+Q) m/z
6-1-1	4 位	1	-CH ₂ Ph	496.1
6-1-2	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	526.2
6-1-3	4 位	1	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	526.1
6-1-4	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	526.1
6-1-5	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	558.2
6-1-6	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	558.1
6-1-7	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	488.2
6-1-8	4 位	1	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	488.1
6-1-9	4 位	1	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	542.2
6-1-10	4 位	1	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	542.2
6-1-11	4 位	1	-CH ₃	398.2
6-1-12	4 位	1	-CH ₂ CH ₃	412.2
6-2-1	4 位	2	-CH ₂ Ph	488.2
6-2-2	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	518.2
6-2-3	4 位	2	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	518.1
6-2-4	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	518.2
6-2-5	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	572.2
6-2-6	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	572.0
6-2-7	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	502.1
6-2-8	4 位	2	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	502.3
6-2-9	4 位	2	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	556.3
6-2-10	4 位	2	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	556.2
6-2-11	4 位	2	-CH ₃	412.2

6-2-12	4 位	2	-CH ₂ CH ₃	426.2
6-3-1	4 位	3	-CH ₂ Ph	502.2
6-3-2	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	532.3
6-3-3	4 位	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	532.2
6-3-4	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	532.1
6-3-5	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	586.2
6-3-6	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	586.2
6-3-7	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	516.3
6-3-8	4 位	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	516.2
6-3-9	4 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	570.2
6-3-10	4 位	3	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	570.3
6-3-11	4 位	3	-CH ₃	426.2
6-3-12	4 位	3	-CH ₂ CH ₃	440.2
6-3-25	3 位	3	-CH ₂ Ph	502.1
6-3-26	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	532.2
6-3-27	3 位	3	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	532.1
6-3-28	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	532.2
6-3-29	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	586.0
6-3-30	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	586.1
6-3-31	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	516.2
6-3-32	3 位	3	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	516.1
6-3-33	3 位	3	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	570.3
6-3-34	3 位	3	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	570.1
6-3-35	3 位	3	-CH ₃	426.0
6-3-36	3 位	3	-CH ₂ CH ₃	440.1
6-4-1	4 位	4	-CH ₂ Ph	516.2
6-4-2	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	546.3
6-4-3	4 位	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	546.2
6-4-4	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	546.3
6-4-5	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	600.1
6-4-6	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	600.3
6-4-7	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	530.3
6-4-8	4 位	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	530.2
6-4-9	4 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	584.3
6-4-10	4 位	4	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	584.1
6-4-11	4 位	4	-CH ₃	440.2
6-4-12	4 位	4	-CH ₂ CH ₃	454.3
6-4-25	3 位	4	-CH ₂ Ph	516.0
6-4-26	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	546.4
6-4-27	3 位	4	-CH ₂ Ph(4'-OCH ₃)	546.2
6-4-28	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCH ₃)	546.1
6-4-29	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-OCF ₃)	600.2
6-4-30	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-OCF ₃)	600.0
6-4-31	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CH ₃)	530.1
6-4-32	3 位	4	-CH ₂ Ph(4'-CH ₃)	530.1

6-4-33	3 位	4	-CH ₂ Ph(2'-CF ₃)	584.2
6-4-34	3 位	4	-CH ₂ Ph(3'-CF ₃)	584.2
6-4-35	3 位	4	-CH ₃	440.0
6-4-36	3 位	4	-CH ₂ CH ₃	454.2
6-5-1	4 位	5	-CH ₂ Ph	530.3
6-5-2	4 位	5	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	560.3
6-5-3	3 位	5	-CH ₂ Ph	530.2
6-5-4	3 位	5	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	560.1
6-6-1	4 位	6	-CH ₂ Ph	544.3
6-6-2	4 位	6	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	574.4
6-6-3	3 位	6	-CH ₂ Ph	544.2
6-6-4	3 位	6	-CH ₂ Ph(2'-OCH ₃)	574.5

°

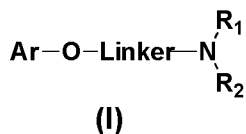
实施例 5

黄酮烷基胺类化合物 (I) 与酸成盐制备通法

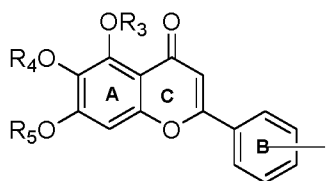
在反应瓶中加入按照上述实施例 1-4 所得之黄酮烷基胺类化合物 (I) 2.0 mmol 和丙酮 50 ml, 搅拌均匀后加入 6.0 mmol 相应的酸, 升温回流搅拌反应 20 分钟, 反应结束后冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残余物用丙酮重结晶, 过滤析出的固体, 即得芳氧烷基胺类化合物 (I) 的盐, 其化学结构经 ¹H NMR 和 ESI-MS 确证。

权利要求

1. 一类黄酮烷基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: Ar 表示如下所示的结构单元:



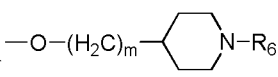
取代基“-O-Linker-NR₁R₂”可以连接在 B 环任意可能的位置;

R₁ 表示 H、C₁~C₁₂ 烷基; R₂ 表示 C₁~C₁₂ 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、6,8-二氯-1,2,3,4-四氢吡啶-9-基、或 N-脱甲基加兰他敏基;

R₁NR₂ 也表示四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、4-位被 C₁~C₁₂ 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 C₁~C₁₂ 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;

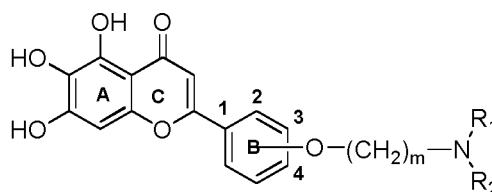
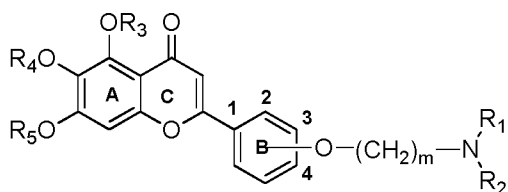
R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地表示 H、C₁~C₁₂ 烷基、或三氟甲基; R₃、R₄ 和 R₅ 可以相同,也可以不同;

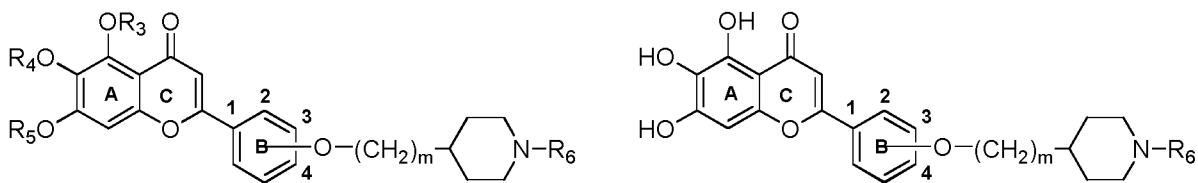
Linker 表示(CH₂)_m、m 表示 1-12;

取代基“-O-Linker-NR₁R₂”也可表示 , m 表示 1-12, R₆ 表示 H、C₁~C₁₂ 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、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基,这些取代基可在苯环的任意可能位置。

2. 如权利要求 1 所述的黄酮烷基胺类化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于选自如下化合物及其药学上可接受的盐:





取代基-O-(CH₂)_m-NR₁R₂或 $-\text{O}-(\text{H}_2\text{C})_m-\text{N}-\text{R}_6$ 连接在 B 环的 3 位或 4 位；

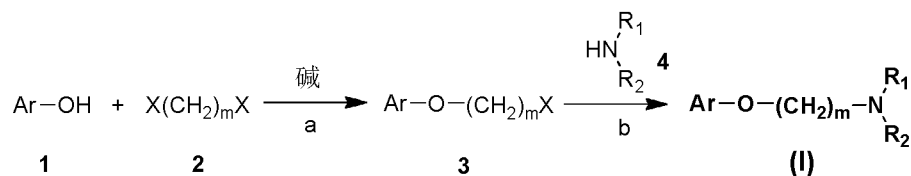
R₁ 表示 H、甲基、乙基；R₂ 表示甲基、乙基、苄基、2-甲氧基苄基、2-三氟甲氧基苄基、2-甲基苄基、2-三氟甲基苄基、2-氯苄基、1,2,3,4-四氢吡啶-9-基、6-氯-1,2,3,4-四氢吡啶-9-基、或 *N*-脱甲基加兰他敏基；R₁NR₂ 也表示四氢吡咯基、吗啉基、哌啶基、4-乙基哌啶基、4-苄基哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-苄基哌嗪基、4-[(2-甲氧基)苄基]哌嗪基；

R₃ 表示 H 或甲基；R₄ 表示 H 或甲基；R₅ 表示 H 或甲基；R₆ 表示苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2-三氟甲氧基苄基、3-三氟甲氧基苄基、2-甲基苄基、4-甲基苄基、2-三氟甲基苄基、3-三氟甲基苄基、甲基、或乙基；m 表示 1-8。

3. 如权利要求 1-2 任一项所述黄酮烷基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黄酮烷基胺类化合物与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、C₁₋₆ 脂肪羧酸、草酸、苯甲酸、水杨酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、C₁₋₆ 烷基磺酸、樟脑磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸的盐。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述黄酮烷基胺类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于所述化合物的制备方法根据 Linker、R₄ 和 R₅ 表示取代基的不同，有以下四种方法：

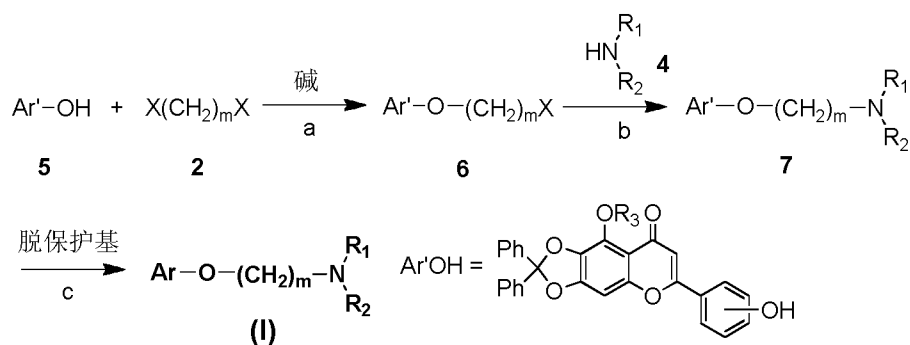
方法一：当 Linker 表示(CH₂)_m，R₄ 和 R₅ 不同时表示 H 时：



式中：X 表示 Cl、Br、I；Ar、R₁、R₂、m 的定义与化学结构通式 (I) 相同；

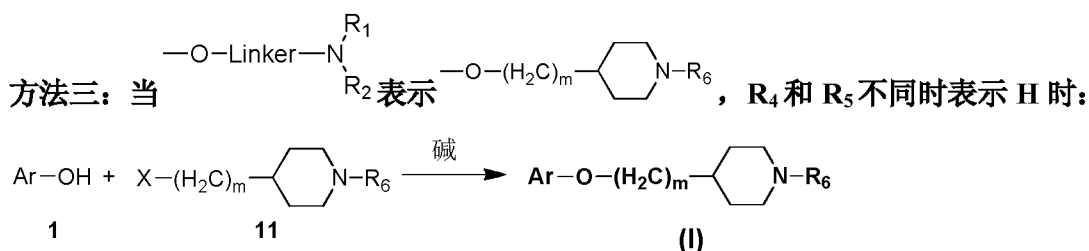
以相应的黄酮类化合物 (1) 为起始原料，在溶剂和碱性条件下与二卤烷基化合物 (2) 反应，生成相应的芳氧烷基卤化合物 (3)，所得中间体 3 与有机胺类化合物 (4) 在溶剂中反应，得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I)；

方法二：当 Linker 表示(CH₂)_m，R₄ 和 R₅ 同时表示 H 时：



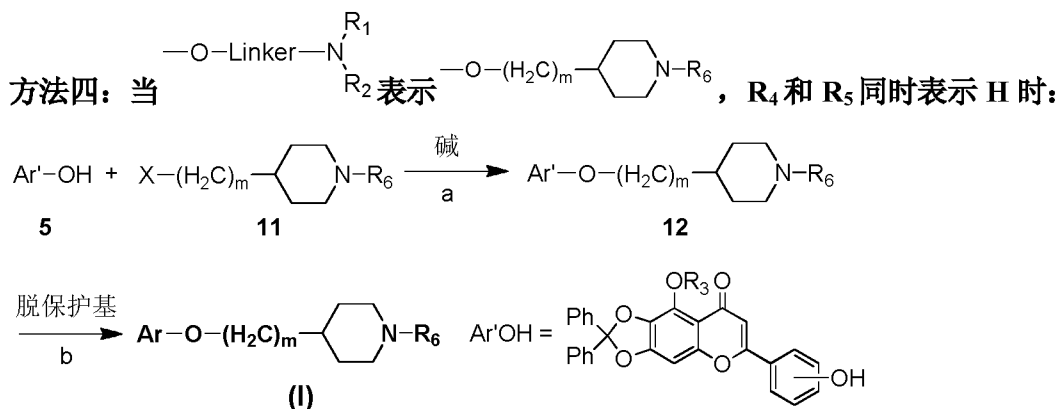
式中：X表示Cl、Br、I；Ar、R₁、R₂、R₃、m的定义与化学结构通式(I)相同；

以 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮类化合物 (5) 为起始原料, 在溶剂和碱性条件下与二卤烷基化合物 (2) 反应, 生成相应的芳氧烷基卤化合物 (6), 所得中间体 6 与有机胺类化合物 (4) 在溶剂中反应, 得相应 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮烷基胺类化合物 (7), 中间体 7 在溶剂和酸性条件下脱除二苯甲叉保护基, 得相应黄酮烷基胺类化合物 (I);



式中：X表示Cl、Br、I；Ar、R₆、m的定义与化学结构通式（I）相同；

以相应的黄酮类化合物(1)为起始原料,在溶剂和碱性条件下与1-取代-4-卤烷基哌嗪(11)反应,得相应的黄酮烷基胺类化合物(I):



式中：X表示Cl、Br、I；Ar、R₆、m的定义与化学结构通式（I）相同；

以相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮类化合物 (5) 为起始原料, 在溶剂和碱性条件下与 1-取代-4-卤烷基哌嗪 (11) 反应, 得相应的 6,7-位羟基被二苯甲叉保护的黄酮烷基胺类化合物 (12), 所得中间体 12 在溶剂和酸性条件下脱除二苯甲叉保护基, 得相应的黄酮烷基胺类化合物 (I);

利用上述四种方法所得之黄酮烷基胺类化合物分子中含有氨基，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物学上可接受的盐。

5. 如权利要求4所述黄酮烷基胺类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于方法一的步骤 a) 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、C₁₋₈ 醇的碱金属盐、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、或四丁基氢氧化铵；反应所用溶剂为：乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈或 C₅₋₈ 烷烃；化合物 (1)：二卤烷基化合物 (2)：碱的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0: 1.0~10.0；反应温度为室温~150℃；反应时间为 1~72 小时；

方法一的步骤 b) 中，反应所用溶剂为：乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈、C₁₋₈ 醇、或 C₅₋₈ 烷烃；中间体 (3)：有机胺类化合物 (4) 的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0；反应温度为室温~150℃；反应时间为 1~72 小时。

6. 如权利要求4所述黄酮烷基胺类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于方法二的步骤 a) 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、C₁₋₈ 醇的碱金属盐、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、或四丁基氢氧化铵；反应所用溶剂为：乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈或 C₅₋₈ 烷烃；化合物 (5)：二卤烷基化合物 (2)：碱的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0: 1.0~10.0；反应温度为室温~150℃；反应时间为 1~72 小时；

方法二的步骤 b) 中，所用溶剂为：乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、氯仿、C₃₋₈ 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈、C₁₋₈ 醇、或 C₅₋₈ 烷烃；中间体 (6)：有机胺类化合物 (4) 的摩尔投料比为 1.0: 1.0~10.0；反应温度为室温~150℃；反应时间为 1~72 小时；

方法二的步骤 c) 中，所用溶剂为：水、C₁₋₆ 脂肪醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、C₃₋₈ 脂肪酮、乙腈、1,4-二氧六环、或二甲基亚砷；所用酸为：氯化氢、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、苯甲酸、C₁₋₆ 脂肪酸、C₁₋₆ 烷基磺酸、苯磺酸、或对甲苯磺酸；酸在反应体系中的质量分数为 0.1%-100%；反应温度为 0~150℃；反应时间为 30 分钟~24 小时。

7. 如权利要求4所述黄酮烷基胺类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于方法三中，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、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、或四丁基氢氧化铵、或 C₁₋₈ 醇的碱金属盐；反应所用溶剂为：乙

醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、 C_{3-8} 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈或 C_{5-8} 烷烃；化合物 (1)：1-取代-4-卤烷基哌嗪 (11)；碱的摩尔投料比为 1.0：1.0~10.0：1.0~10.0；反应温度为室温~150℃；反应时间为 1~72 小时。

8. 如权利要求 4 所述黄酮烷基胺类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于方法四的步骤 a) 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_{1-8} 醇的碱金属盐、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、或四丁基氢氧化铵；反应所用溶剂为：乙醚、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氯甲烷、氯仿、 C_{3-8} 脂肪酮、苯、甲苯、乙腈或 C_{5-8} 烷烃；化合物 (5)：1-取代-4-卤烷基哌嗪 (11)；碱的摩尔投料比为 1.0：1.0~10.0：1.0~10.0；反应温度为室温~150℃；反应时间为 1~72 小时；

方法四的步骤 b) 中，所用溶剂为：水、 C_{1-6} 脂肪醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、 C_{3-8} 脂肪酮、乙腈、1,4-二氧六环、或二甲基亚砜；所用酸为：氯化氢、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、苯甲酸、 C_{1-6} 脂肪酸、 C_{1-6} 烷基磺酸、苯磺酸、或对甲苯磺酸；酸在反应体系中的质量分数为 0.1%-100%；反应温度为 0~150℃；反应时间为 30 分钟~24 小时。

9. 一类药物组合物，其特征在于包含如权利要求 1-2 任一项所述的黄酮烷基胺类化合物及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。

10. 如权利要求 1-3 任一项所述的黄酮烷基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。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/070561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 311/30 (2006.01) i; C07D 405/12 (2006.01) i; C07D 491/107 (2006.01) i; A61K 31/352 (2006.01) i; A61K 31/453 (2006.01) i;
A61K 31/5377 (2006.01) i; A61K 31/496 (2006.01) i; A61K 31/473 (2006.01) i;
A61K 31/4025 (2006.01) i; A61K 31/55 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i; A61P 25/16 (2006.01) i; A61P 25/14 (2006.01) i; A61P
25/04 (2006.01) i; A61P 27/06 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 311; C07D 405; C07D 491; A61K 31; A61P 25; A61P 27

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: (STN), DENG, Yong; TAN, Zhenghuai; SANG, Zhipei; QIANG, Xiaoming; LIU, Qiang; SICHUAN UNIVERSITY, erigeron, oxygen, flavone alkylamine, vascular dementia, flavon+, scutellarin?, baicalein?, amine, +amino+, +phenyl+, acetylcholinesterase?, neurodegenerat+, Alzheimer+, vascular, dementia, +benzopyran+, +one+, structure search according to the compounds of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 103087024 A (SICHUAN UNIVERSITY), 08 May 2013 (2013.05.08), see the whole document, and particularly claims 1-10	1-10
X	CN 101337956 A (SICHUAN UNIVERSITY), 07 January 2009 (2009.01.07), see the whole document, and particularly claims 1-7	1-10
X	CN 102603698 A (SICHUAN UNIVERSITY), 25 July 2012 (2012.07.25), see the whole document, and particularly claims 1-8	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 13 February 2014 (03.04.2014)	Date of mailing of the international search report 06 May 2014 (06.05.2014)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LIN, Lin Telephone No.: (86-10) 62084382

International application No.
PCT/CN2014/070561

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

A. 主题的分类		
C07D 311/30(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; A61K 31/352(2006.01)i; A61K 31/453(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/473(2006.01)i; A61K 31/4025(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D 311; C07D 405; C07D 491; A61K 31; A61P 25; A61P 27		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
VEN, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 邓勇, 谭正怀, 桑志培, 强晓明, 刘强, 四川大学, 黄酮, 黄芩, 灯盏, 乙酰胆碱酯酶, 神经退行, 苯并吡喃, 酮, 氧, 苯基, 胺, 氨, 黄酮烷基胺, 血管性痴呆, 阿尔茨海默, flavon+, scutellarin?, baicalein?, amine, +amino+, +phenyl+, acetylcholinesterase?, neurodegenerat+, Alzheimer+, vascular, dementia, +benzopyran+, +one+, 根据权利要求1中化合物的结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 103087024A ((四川大学)) 2013年 5月 08日 (2013 - 05 - 08) 参见全文, 尤其是权利要求1-10	1-10
X	CN 101337956A ((四川大学)) 2009年 1月 07日 (2009 - 01 - 07) 参见全文, 尤其是权利要求1-7	1-10
X	CN 102603698A ((四川大学)) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 参见全文, 尤其是权利要求1-8	1-10
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2014年 2月 13日		2014年 5月 06日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		林琳
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62084382

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/070561

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 103087024A	2013年 5月 08日	无	
CN 101337956A	2009年 1月 07日	CN 101337956B	2011年 3月 16日
CN 102603698A	2012年 7月 25日	无	