

一种取代桂皮酰胺衍生物、制备方法及其应用

技术领域

本发明涉及有机化学和药理学领域。具体而言，本发明涉及一种化合物，所述化合物具有式(I)结构；本发明还包括式(I)化合物的可药用酸加成盐、它们的制备方法和含有它们的药物组合物，以及式

5 (I) 化合物在制备治疗和预防抑郁型精神疾病药物中的应用。

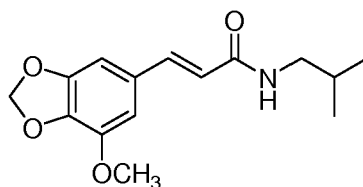
背景技术

抑郁症属于情感性精神障碍，是一种以心境低落为主要特征的精神疾病综合症。其临床表现为情绪低落、思维迟钝、言语动作减少、对工作失去兴趣等。据世界卫生组织报道，抑郁症已成为世界第四大疾患，到 2020 年，抑郁症可能成为仅次于心脏病的第二大疾病。目前，我国抑郁症患者数量约 2600 万
10 人，其中只有 10% 得到正规药物治疗。抗抑郁药物必将有着巨大的潜在市场需求。

大量的研究提示，中枢单胺类神经递质、多巴胺、胆碱能的变化和相应受体功能的改变及神经内分泌功能失调可能对本病的发生发展起重要作用。至此，抑郁症的治疗原则应该侧重于调整下丘脑单胺类神经递质含量及其受体功能和恢复正常的神经内分泌。

当前，抑郁症的主要治疗手段仍为服用药物。研究资料证实，抑郁症的病因复杂，可能与社会心理
15 因素、遗传、人体的生化变化及神经内分泌有关；而抗抑郁药可能有多种作用靶标，如受体、单胺递质浓度、细胞因子等，不同的抗抑郁药可能通过不同的靶标起作用。第一代治疗抑郁症的药物是单胺氧化酶抑制剂，由于选择性以及对酶的不可逆性抑制导致中毒性肝损害，存在一定毒副作用，因而逐渐被三环类抗抑郁药所取代。常用药物有多塞平、阿米替平、氯米帕明等。尽管此类药物对内因性抑郁效果较好，尤其是情绪低落、兴趣减退、悲观厌世可获 80% 以上的疗效，但由于对心脏的毒性大，不良反应也
20 较多。选择性 5-HT 再摄取抑制剂（SSRI）是 20 世纪 80 年代末出现的新型抗抑郁药物，由于在保持经典抗抑郁的同时显著减少其他受体所出现的不良反应，目前已成为欧美国家常用的一线抗抑郁药物。常用药物有氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明等。由于经胃肠吸收、肝脏代谢，仍存在胃肠功能紊乱、部分还有性功能障碍等缺点。临床研究也显示，针对单一环节的合成药物难以取得满意的疗效，目前还没有一个理想的抗抑郁药物，能具有较好的疗效和较小的毒副作用。

25 中国专利申请（申请号 201010169679.9）公开了 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺，其为胡椒科植物大叶蒟中的一种生物碱（其结构如下图），动物实验研究发现，5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺具有明显的抗抑郁活性。



5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺

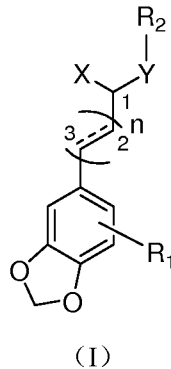
30 但是由于大叶蒟植物资源有限以及 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺在植物中含量较低，单从植物中提取分离无法满足进行基础理论和临床应用研究上的需求。通过化学方法合成 5'-甲氧基

-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺及其衍生物, 获得抗抑郁活性更高的药物分子是本发明关注的重点。

本发明合成了 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-1) 及其系列衍生物, 并通过多种小鼠抑郁模型进行了抗抑郁活性药效筛选, 发现了一系列具有显著抗抑郁活性的药物分子。

发明内容

5 本发明的目的是提供一种具有式 (I) 结构的化合物或其可药用酸加成盐:



其中,

10 R_1 为 H、OH、F、Cl、Br、I、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃、CH₃CH₂、CF₃CH₂、CN、NO₂、NH₂ 或 COOR₃, 其中 R_3 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基或 C₆-C₁₀ 芳香烃基;

n 为 0、1、2 或 3, 单元最少含有一个碳碳单键或者一个碳碳双键;

X 为 =O、=S、H、SH 或 SR₃;

15 Y 为 N 或 NR₃、O 或 S; 其中 R_3 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基或 C₆-C₁₀ 芳香烃基;

R_2 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基、C₆-C₁₀ 芳香烃基、C₁-C₁₀ 烷醇基或 N-取代哌嗪衍生物基团; 或 R_2 为与相邻的 Y 形成四氢吡咯基、哌啶基或环己亚胺基的基团。

优选的, 其中

R_1 为 -CF₃;

20 n 为 0、1、2 或 3, 单元最少含有一个碳碳单键或者一个碳碳双键;

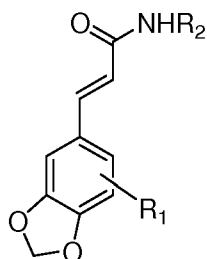
X 为 =O;

Y 为 N、NH;

R_2 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基、C₆-C₁₀ 芳香烃基、C₁-C₁₀ 烷醇基或 N-取代哌嗪衍生物基团; 或 R_2 为与相邻的 Y 形成四氢吡咯基、哌啶基或环己亚胺基的基团。

25 另一优选的是, 具有式 (II) 结构的取代桂皮酰胺衍生物:

3



(II)

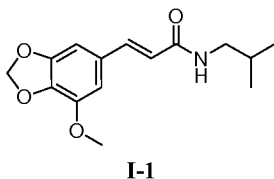
其中

R₁ 为 H、OH、F、Cl、Br、I、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃、CH₃CH₂、
 5 CF₃CH₂、CN、NO₂、NH₂ 或 COOR₃，其中 R₃ 为 C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基
 及 C₆-C₁₀ 芳香烃基；

R₂ 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基、C₆-C₁₀ 芳香烃基、C₁-C₁₀ 烷醇基或 N-
 取代哌嗪衍生物基团。

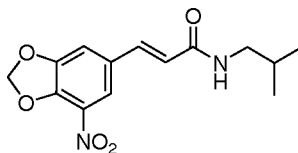
本发明的化合物或其可药用酸加成盐，所述化合物特别优选的是以下化合物：

10 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-1)



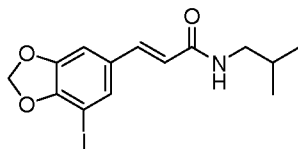
I-1

5'-硝基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-2)



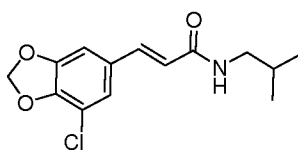
I-2

5'-碘-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-3)



I-3

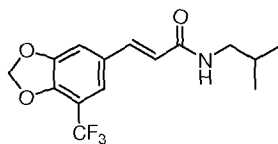
15 5'-氯-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-4)



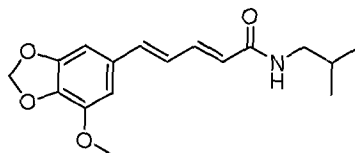
I-4

5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-5)

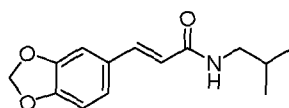
4

**I-5**

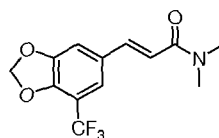
5-(5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基苯基)戊二烯酸异丁基酰胺 (I-6)

**I-6**

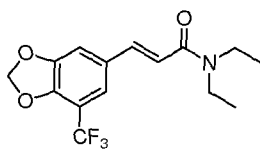
3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-7)

**I-7**

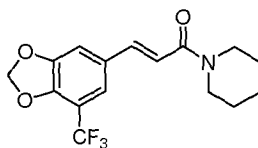
5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二甲基酰胺 (I-8)

**I-8**

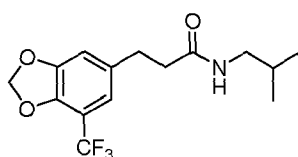
5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二乙基酰胺 (I-9)

**I-9**

5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸哌啶基酰胺 (I-10)

**I-10**

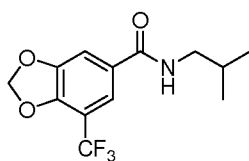
3-(5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基苯基)-丙酸异丁基酰胺 (I-11)

**I-11**

5

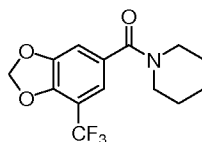
10

5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸异丁基酰胺 (I-12)



I-12

5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸哌啶基酰胺 (I-13)



I-13

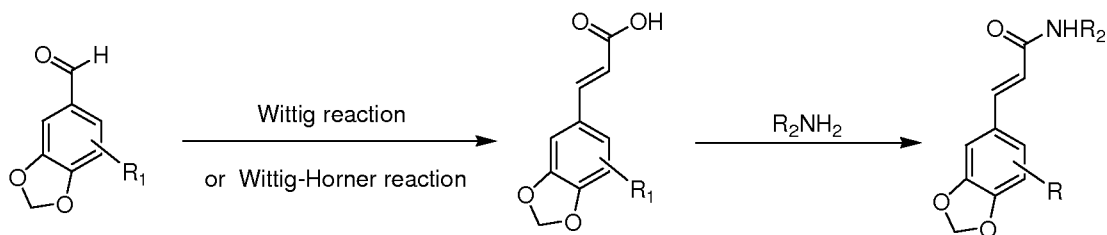
5 本发明的化合物或其可药用酸加成盐,其中所述酸加成盐是由硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、乙酸、甲酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、草酸或琥珀酸形成的盐,优选盐酸盐。

本发明的另一目的是提供具有式 (I) 结构的化合物的制备方法。

本发明中具有式 (I) 结构的化合物优选结构为取代桂皮酸异丁基酰胺衍生物,可用通过如下合成路线合成:

10 取代胡椒醛衍生物与乙氧甲酰基亚甲基三苯基膦或者膦酰基乙酸三乙酯发生 Wittig 反应或者 Wittig-Horner 反应,得到取代桂皮酸衍生物;

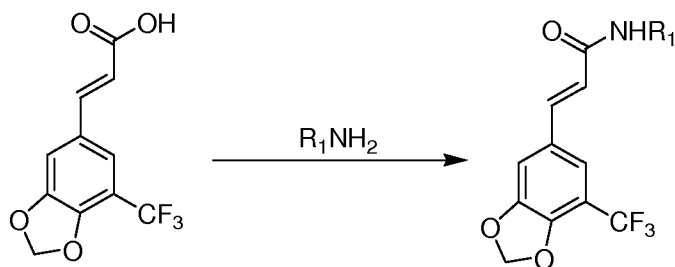
由取代桂皮酸衍生物得到其酰化衍生物(包括酰卤、叠氮化物、酸酐、活化酯),所述酰化衍生物与有机胺缩合,得到酰胺衍生物;或者,取代桂皮酸衍生物、缩合剂(HATU、HBTU、EDCI、DCC等)与有机胺缩合,得到酰胺衍生物;



15 本发明的合成方法,最方便的方法是采用和产物相对应的酸,经过酰胺化得到相应的酰胺化合物,如:

本发明中优选结构为 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酰胺衍生物,即可用通过如下合成路线合成:

20 以 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸为原料,得到其酰化衍生物(包括酰卤、叠氮化物、酸酐、活化酯),所述酰化衍生物与有机胺缩合,得到酰胺衍生物;或者,5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸、缩合剂(HATU、HBTU、EDCI、DCC等)与有机胺缩合,得到酰胺衍生物。



优选使用酰卤直接酰胺化即可。

采用化学领域的常规技术，用酸碱中和的方式，可以得到本发明化合物的酸加成盐。如将本发明化合物和硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、乙酸、甲酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、草酸或琥珀酸反应得到相应的酸加成盐，优选盐酸盐。

本发明还包括含有本发明化合物或其药用盐的药物组合物。

本发明的药物组合物可以是任何药物形式：如：片剂，包括糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、缓释片剂；胶囊剂，包括硬胶囊剂、软胶囊剂、缓释胶囊剂；口服液；口含剂；颗粒剂；冲剂；丸剂；散剂；膏剂，包括软膏剂、硬膏剂；丹剂；混悬剂；粉剂；溶液剂，例如注射剂；栓剂；霜剂；喷雾剂；滴剂或贴剂。

本发明的药物组合物优选单位剂量的药物制剂形式。

本发明的药物组合物在制成药剂时，单位剂量的药剂可含有本发明的药物活性物质 0.1-1000mg，其余为药学上可接受的载体。药学上可接受的载体以重量计可以是制剂总重量的 0.01-99.99%。

本发明的组合物在使用时根据病人的情况确定用法用量，如一日 1-3 次、一次 1-10 片等。

优选的，本发明的组合物为口服制剂或注射剂。

其中，所述口服制剂选自胶囊剂、片剂、滴丸、颗粒剂、浓缩丸和口服液中的一种。

其中，所述注射剂选自注射液、冻干粉针剂和水针剂中的一种。

对于本发明的药物组合物，其口服给药的制剂可含有常用的赋形剂，诸如粘合剂、填充剂、稀释剂、压片剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂或湿润剂，必要时可对片剂进行包衣。

适用的填充剂包括纤维素、甘露糖醇、乳糖或其它类似的填充剂。适宜的崩解剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或淀粉衍生物，优选羟基乙酸淀粉钠。适宜的润滑剂为硬脂酸镁。适宜的湿润剂为十二烷基硫酸钠。

本发明的药物组合物可通过混合、填充、压片中等常用的方法制备固体口服组合物。进行反复混合可使活性物质分布在整个使用大量填充剂的组合物中。

口服液体制剂的形式可以是水性或油性悬浮液、溶液、乳剂、糖浆剂或酏剂，也可以是一种在使用前可用水或其它适宜的载体复配的干燥产品。这种液体制剂可含有常规的添加剂，诸如悬浮剂，例如山梨醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪；乳化剂，例如卵磷脂、脱水山梨醇一油酸酯或阿拉伯胶；非水性载体（它们可以包括食用油），例如杏仁油、分馏椰子油、诸如甘油酯的油性酯、丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸；并且如果需要，可含有常规的香味剂或着色剂。

对于注射剂，制备的液体单位剂型含有本发明的活性物质和无菌载体。根据载体和浓度，可以将此化合物悬浮或者溶解。溶液的制备通常是通过将活性物质溶解在一种载体中，在将其装入一种适宜的小瓶或安瓿前过滤消毒，然后密封。辅料例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂也可以溶解在这种载体中。为了提高其稳定性，可在装入小瓶以后，将这种组合物冰冻，并在真空下将水除去。

- 5 本发明的药物组合物在制备成药剂时可选择性地加入适合的药物可接受的载体，所述药物可接受的载体选自如下的一种或几种：糖醇，例如甘露醇、山梨醇、木糖醇；氨基酸，例如盐酸半胱氨酸、蛋氨酸、甘氨酸；EDTA 二钠、EDTA 钙钠；无机盐，例如一价碱金属的碳酸盐、磷酸盐或其水溶液；氯化钠、氯化钾；焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠；碳酸钙、碳酸氢钙；硬脂酸盐，例如硬脂酸钙、硬脂酸镁；无机酸，例如盐酸、硫酸、磷酸；有机酸，例如醋酸、维生素 C；有机酸盐，例如醋酸盐、
- 10 乳酸钠；寡糖、多糖、纤维素及其衍生物，例如麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、蔗糖、乳糖、环糊精（例如 β -环糊精）、淀粉；巯基乙酸；硅衍生物；藻酸盐；明胶；聚乙烯吡咯烷酮；甘油；吐温 80；琼脂；表面活性剂；聚乙二醇；磷脂类材料；高岭土；滑石粉等。

- 本发明所述的药物组合物可以和其他抗抑郁药物联合应用，或本发明的药物组合物中，除含有本发明化合物外，还可以包括以下预防和治疗精神疾病药物中的一种或几种：如萘法唑酮、舒必利、阿普唑仑、罗拉、丁螺环酮、坦度螺酮、哌甲酯、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、来士普、氟伏沙明、瑞波西汀、文拉法辛、三氟噻吨、四甲萘丙胺、路忧泰等。
- 15

本发明通过动物药效实验表明，取代桂皮酰胺及其衍生物可降低“获得性绝望”抑郁模型小鼠悬尾实验不动时间、明显缩短小鼠强迫游泳实验的小鼠不动时间，具有拮抗利血平消耗单胺的活性，可作为治疗和预防抑郁型精神疾病药物。

- 20 因此本发明的进一步目的是提供上述具有式 (I) 结构的化合物在制备治疗和预防抑郁型精神疾病药物中的应用。

以下通过实验数据说明本发明所述化合物及其组合物在预防和治疗精神疾病方面的有益效果。

实验一、小鼠悬尾法“获得性绝望”抑郁模型实验

(1) 实验材料

- 25 ①药品

I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13 由本发明合成方法获得（纯度>95%），加入 2% 吐温 80 水溶液，配制成含药品 1mg/ml 的溶液。

盐酸氟西汀，生产厂家：Patheon France（法国）；分包装厂：礼来苏州制药有限公司；规格：20mg/粒；批号：81958，临时用 2% 吐温 80 的水溶液配制成含药品 1mg/ml 的溶液。

- 30 ②动物

C57BL/6 小鼠，购买于北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证：SCXK(京)2006-0009。

③实验仪器

YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪，山东省医学科学院设备站。

- 35 (2) 实验方法

240 只 C57BL/6 小鼠, 雄性, 鼠龄 6-8 周, 体重 18-22g, 适应性喂养 2-3 天。

实验 1: 随机选取 110 只小鼠进行自主活动次数观测。将小鼠放入 YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪中, 适应 1min 后, 记录第 1min 末至第 4min 内小鼠活动次数。筛选出自主活动在 70-140 次的 96 只小鼠随机分为 8 组, 按表 1 进行每天灌胃给药 1 次, 连续给药 7 天, 溶剂对照组给予同等体积的 2% 吐温 80 水溶液。各组动物于第 6 天给药 30min 后, 将小鼠放入 YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪中, 适应 1min 后, 记录第 1min 末至第 4min 内小鼠活动次数。于第 7 天给药 30min 后, 将小鼠尾端 1cm 处用胶布固定于支撑物上, 使其呈倒挂状态, 其头部离台面约 30cm, 用板隔开相邻动物的视线。小鼠为了克服不正常体位而挣扎活动, 但活动一段时间后出现间断性不动, 显示失望状态。每只动物记录 6min 内累计不动的时间, 为失望时间。不动时间是指小鼠除呼吸外所有肢体均不动。

实验 2: 随机选取 130 只小鼠进行自主活动次数观测, 方法同实验 1。筛选出自主活动在 70-140 次的 108 只小鼠随机分为 9 组, 按表 2 进行每天灌胃给药 1 次, 连续给药 7 天, 溶剂对照组给予同等体积的 2% 吐温 80 水溶液。各组动物于第 6 天给药 30min 后进行自主活动次数观测, 于第 7 天给药 30min 后, 进行悬尾不动时间观测, 方法同实验 1。

数据统计: 采用 SPSS10.0 软件分析, 实验结果采用单因素方差分析比较组间差异的显著性。

(3) 实验结果

实验 1 评价了 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 对小鼠自主活动次数和悬尾不动时间的影响作用。表 1 显示: 灌胃给药 1 周, 与溶剂对照组相比, 盐酸氟西汀以 10mg/kg 灌胃给药对小鼠自主活动无影响, 能明显降低小鼠悬尾不动时间($p<0.01$); I-4、I-5 以 10mg/kg 灌胃给药也能显著缩短小鼠悬尾不动时间($p<0.05$, $p<0.01$), 对小鼠自主活动行为无影响; 其它给药组对小鼠尾悬不动时间有不同程度的降低, 但无统计学差异。与 I-1 相比, I-4、I-5 拮抗小鼠悬尾不动作用更优 ($p<0.05$)。

表 1 各化合物对小鼠自主活动次数和悬尾实验不动时间的影响

组别	剂量	动物只数	自主活动次数(次)	小鼠悬尾实验不动时间 (s)
溶剂对照组	--	12	107.75 ± 8.38	193.11 ± 41.69
盐酸氟西汀	10mg/kg	12	121.75 ± 24.14	131.14 ± 28.76 **Δ
I-1	10mg/kg	12	113.92 ± 14.24	180.10 ± 18.26
I-2	10mg/kg	12	102.00 ± 26.24	169.69 ± 38.10
I-3	10mg/kg	12	94.42 ± 23.97	173.14 ± 32.39
I-4	10mg/kg	12	94.75 ± 28.53	155.29 ± 31.81 *Δ
I-5	10mg/kg	12	94.75 ± 23.98	147.54 ± 35.72 ** Δ
I-6	10mg/kg	12	98.83 ± 17.56	164.82 ± 23.04

注: 与溶剂对照组比较, * $p<0.05$, ** $p<0.01$; 与 I-1 相比, Δ $p<0.05$ 。

实验 2 评价了 I-5、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13 对小鼠自主活动次数和悬尾不动时间的影响作用。表 2 显示: 灌胃给药 1 周, 与溶剂对照组相比, I-5、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13 以 10mg/kg 剂量给药均能缩短小鼠悬尾不动时间, 具有统计学显著差异 ($p<0.01$), 但对小鼠自主活动行为无影响, 说明这些化合物在无中枢兴奋性作用的基础上具有一定的抗抑郁活性。

表 2 各化合物对小鼠自主活动次数和悬尾实验不动时间的影响

组别	剂量	动物只数	给药后自主活动次数(次)	小鼠悬尾实验不动时间 (s)
溶剂对照组		12	94.50 ± 19.55	204.05 ± 33.86
盐酸氟西汀	10mg/kg	12	102.00 ± 14.91	123.58 ± 30.44 **
I-5	10mg/kg	12	99.40 ± 19.67	117.34 ± 32.78 **
I-8	10mg/kg	12	84.00 ± 21.81	194.39 ± 39.14
I-9	10mg/kg	12	83.60 ± 22.68	139.70 ± 48.62 **
I-10	10mg/kg	12	95.30 ± 15.06	121.91 ± 22.75 **
I-11	10mg/kg	12	86.60 ± 23.08	145.32 ± 33.78 **
I-12	10mg/kg	12	93.20 ± 19.54	136.44 ± 53.28 **
I-13	10mg/kg	12	87.40 ± 22.39	122.76 ± 39.34 **

注：与溶剂对照组比较 ** $p < 0.01$ 。

实验二、抗利血平眼睑下垂抑郁模型实验

5 (1) 试验材料

①药品

I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13 由本发明合成方法获得（纯度>95%），加入 2% 吐温 80 的水溶液，配制成含药品 1mg/ml 的溶液。

盐酸氟西汀，生产厂家：Patheon France（法国）；分包装厂：礼来苏州制药有限公司；规格：20mg/10 粒；批号：81958，临时用 2% 吐温 80 水溶液配制成含药品 1mg/ml 的溶液。

利血平注射液，上海复旦复华药业有限公司生产，规格 1mg/ml，批号 x070302。

②动物

C57BL/6 小鼠，购买于北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证：SCXK(京)2006-0009。

15 ③实验仪器

YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪，山东省医学科学院设备站。

(2) 实验方法

240 只 C57BL/6 小鼠，雄性，鼠龄 6-8 周，体重 18-22g，适应性喂养 2-3 天。

实验 1：随机选取 120 只 C57BL/6 小鼠进行自主活动次数观测。将小鼠放入 YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪中，适应 1min 后，记录第 1min 末至第 4min 内小鼠活动次数。筛选出自主活动在 70-140 次的 96 只小鼠随机分为 8 组，按表 3 所列药物和剂量每日灌胃给药 1 次，连续给药 7 天，溶剂对照组给予同等体积的 2% 吐温 80 水溶液。各组动物除了正常组动物外于末次给药 30min 后，按 4mg/kg 腹腔注射利血平。之后进行运动不能、眼睑下垂和体表温度观测。①运动不能的观测：腹腔注射利血平 1 小时后，将小鼠放入直径为 7.5cm 的圆圈内观察 15 秒，计算各组小鼠出圈率；②观察眼睑下垂：腹腔注射利血平 1 小时后，观察小鼠眼睑下垂的程度。眼睑下垂判断标准：眼开为 0 分，眼闭 1/4 为 1 分，眼闭 2/4 为 2 分，眼闭 3/4 为 3 分，全闭为 4 分；③观察体表温度下降：腹腔注射利血平 2 小时后，测量小鼠腹部体表温度。

实验 2: 随机选取 120 只 C57BL/6 小鼠进行自主活动次数观测, 方法同实验 1。筛选出自主活动在 70-140 次的 100 只小鼠随机分为 10 组, 按表 4 所列药物和剂量每日灌胃给药 1 次, 连续给药 7 天, 正常组和溶剂对照组给予同等体积的 2% 吐温 80 水溶液。各组动物除了正常组动物外于末次给药 30min 后, 按 4mg/kg 腹腔注射利血平。之后所有动物进行运动不能、眼睑下垂和体表温度观测, 观测方法同实验 1。

数据统计: 采用 SPSS10.0 软件分析, 实验结果采用单因素方差分析比较组间差异的显著性。

(3) 实验结果

利血平拮抗 (reserpine reversal) 是一种囊泡再摄取抑制剂, 它使递质留在囊泡外, 易被单胺氧化酶降解, 从而使 NE、E、DA 和 5-HT 等耗竭, 引起行为和生理上的变化, 从而造成抑郁症状。

实验 1 结果显示, 小鼠给予利血平后, 出现了明显的上睑下垂、运动不能和体表温度下降症状。与溶剂对照组相比, 10mg/kg 阳性药氟西汀能明显提高小鼠出圈率和体表温度, 显著减少小鼠闭眼程度 ($p<0.01$); I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 组小鼠眼睑下垂、出圈率和体表温度较溶剂对照组均有不同程度的显著改善 ($p<0.05$, $p<0.01$)。与 I-1 相比, I-3、I-4、I-5 组小鼠闭眼程度较 I-1 组小鼠有一定的降低 ($p<0.01$); I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 组小鼠出圈率有明显增加 ($p<0.05$)。从对小鼠闭眼程度、出圈率和体表温度改善程度上看, I-4 和 I-5 效果最优。

表 3 各化合物对利血平致小鼠闭眼和运动不能的影响 ($\pm$ SD)

组别	剂量	动物只数	闭眼程度	体表温度变化 ($\Delta T^{\circ}\text{C}$)	出圈率
溶剂对照组	--	12	3.50 $\pm$ 0.52	3.51 $\pm$ 0.37	0%
盐酸氟西汀	10mg/kg	12	1.42 $\pm$ 1.38 ** Δ	1.89 $\pm$ 0.21 *	58% Δ
I-1	10mg/kg	12	2.67 $\pm$ 0.89 *	2.05 $\pm$ 0.24 *	17%
I-2	10mg/kg	12	1.67 $\pm$ 1.30 **	1.60 $\pm$ 0.18 *	83% Δ
I-3	10mg/kg	12	1.00 $\pm$ 1.13 ** $\Delta\Delta$	1.72 $\pm$ 0.26 *	92% Δ
I-4	10mg/kg	12	0.17 $\pm$ 0.39 ** $\Delta\Delta$	1.51 $\pm$ 0.31 *	100% Δ
I-5	10mg/kg	12	0.42 $\pm$ 0.79 ** $\Delta\Delta$	1.32 $\pm$ 0.16 *	92% Δ
I-6	10mg/kg	12	2.08 $\pm$ 1.68 *	1.84 $\pm$ 0.22 *	67% Δ

注: 与溶剂对照组相比, * $p<0.05$, ** $p<0.01$; 与 I-1 相比, $\Delta p<0.05$, $\Delta\Delta p<0.01$ 。

实验 2 评价了 I-1、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13 对小鼠腹腔注射利血平的拮抗作用。表 4 显示: 与正常组相比, 溶剂对照组动物的闭眼程度明显增加 ($p<0.01$), 体表温度和出圈率均明显降低 ($p<0.01$), 说明腹腔注射利血平造小鼠抑郁模型是成功的。与溶剂对照组相比, 10mg/kg 阳性药氟西汀能明显提高小鼠出圈率, 显著减少小鼠闭眼程度和升高体表温度 ($p<0.01$); I-1、I-8、I-9、I-11、I-12、I-13 以 10mg/kg 剂量给药均能明显改善小鼠眼睑下垂程度、体表温度和出圈率, 具有显著统计学差异 ($p<0.05$, $p<0.01$); I-10 以 10mg/kg 剂量给药可明显改善小鼠眼睑下垂程度 ($p<0.01$), 但对小鼠体表温度和出圈率有一定改善但无统计学差异。与 I-1 相比, I-11、I-12、I-13 对小鼠眼睑下垂、出圈率和体表温度改善程度均有所提高 ($p<0.05$, $p<0.01$); I-9、I-10 对小鼠眼睑下垂改善程度有所提高 ($p<0.05$)。从改善小鼠闭眼程度和体表温度上看, I-13 在一定程度上优于氟西汀组 ($p<0.05$)。从对小鼠闭眼程度、出圈率和体表温度改善程度上看, I-11、I-12 和 I-13 的作用较优。

表 4 各化合物对利血平致小鼠闭眼、运动不能和体表温度的影响 ($\pm$ SD)

组别	剂量	动物只数	闭眼程度	体表温度 ($^{\circ}\text{C}$)	出圈率
正常组	--	10	0.00 $\pm$ 0.00	32.83 $\pm$ 0.54	100%
溶剂对照组	--	10	4.00 $\pm$ 0.00	26.05 $\pm$ 0.44 $\Delta\Delta$	0% $\Delta\Delta$
盐酸氟西汀	10mg/kg	10	2.00 $\pm$ 1.33 **	29.20 $\pm$ 0.54 **	50%*
I-1	10mg/kg	10	2.91 $\pm$ 0.75 *	27.80 $\pm$ 0.61 *##	10%#
I-8	10mg/kg	10	2.30 $\pm$ 1.64 **	27.60 $\pm$ 0.88 *##	40%*†
I-9	10mg/kg	10	1.80 $\pm$ 1.23 **†	28.70 $\pm$ 1.78 **	30%
I-10	10mg/kg	10	1.80 $\pm$ 1.32 **†	27.15 $\pm$ 1.20 ##	30%
I-11	10mg/kg	10	1.40 $\pm$ 0.97 **††	30.20 $\pm$ 0.95 **##††	50%*†
I-12	10mg/kg	10	1.50 $\pm$ 1.18 **†	30.65 $\pm$ 1.16 **##††	70%*†
I-13	10mg/kg	10	0.90 $\pm$ 0.88 **##††	30.20 $\pm$ 0.95 **##††	70%*†

注：与正常组相比， $\Delta\Delta$ $p < 0.01$ ；与溶剂对照组相比，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ ；与盐酸氟西汀组相比，# $p < 0.05$ ，## $p < 0.01$ ；与 I-1 相比，† $p < 0.05$ ，†† $p < 0.01$ 。

5 实验三、小鼠强迫游泳实验

(1) 实验材料

①药品

I-5、I-10、I-13 由本发明合成方法获得 (纯度 $>95\%$)，加入 2% 吐温 80 水溶液，配制成含药品 1mg/ml 的溶液。

10 盐酸氟西汀，生产厂家：Patheon France (法国)；分包装厂：礼来苏州制药有限公司；规格：20mg/粒；批号：81958，临时用 2% 吐温 80 水溶液配制成含药品 1mg/ml 的溶液。

②动物

C57BL/6 小鼠，购买于北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证：SCXK(京)2006-0009。

③实验仪器

YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪，山东省医学科学院设备站。

(2) 实验方法

80 只 C57BL/6 小鼠，雄性，鼠龄 6-8 周，体重 18-22g，适应性喂养 1-2 天后，将小鼠放入 YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪中，适应 1min 后，记录第 1min 末至第 4min 内小鼠活动次数。筛选出自主活动 20 在 70-140 次的 60 只小鼠随机分为 6 组，按表 5 所列药物和剂量每日灌胃给药 1 次，连续给药 7 天，溶剂对照组给予同等体积的 2% 吐温 80 水溶液。第 6 天给药后将小鼠分别放入水深 10 cm、水温 25 $^{\circ}\text{C}$ 的圆柱形玻璃缸中强迫游泳，15 min 后取出动物，烘干放回笼中。24 h 后，于末次灌胃 30min 后，将小鼠放入盛有 25 $^{\circ}\text{C}$ 水的直径 10cm、高 30cm、水深 10cm 的玻璃瓶中 (中间用不透明隔板隔开，以免相互影响)，适应环境 2min，再记录第 2min 末至第 6min 内小鼠累计不动时间。不动状态是指“小鼠在水中 25 停止挣扎或呈漂浮状态，微卷躯体仅有细小的肢体运动以保持头部浮在水面，鼻孔露出”。

数据统计：采用 SPSS10.0 软件分析，实验结果采用单因素方差分析比较组间差异的显著性。

(3) 实验结果

实验结果显示：与溶剂对照组相比，I-5、I-10、I-13 在测试的剂量范围内均能明显缩短小鼠强迫游泳的不动时间，具有统计学显著差异 ($p<0.05$, $p<0.01$)，I-5 对小鼠强迫游泳不动时间的影响呈现一定的剂量依赖性。

表 5 衍生物对小鼠强迫游泳不动时间的影响

组别	剂量	小鼠强迫游泳不动时间 (s)
溶剂对照组	--	139.05 ± 25.09
盐酸氟西汀	10mg/kg	98.96 ± 32.43 *
I-5 低剂量组	5mg/kg	91.20 ± 43.09 *
I-5 高剂量组	10mg/kg	78.58 ± 35.70 **
I-10	10mg/kg	83.07 ± 31.03 **
I-13	10mg/kg	76.00 ± 32.32 **

注：与溶剂对照组比较 * $p<0.05$ ，** $p<0.01$ 。

通过上述实验，可以得出以下结论：

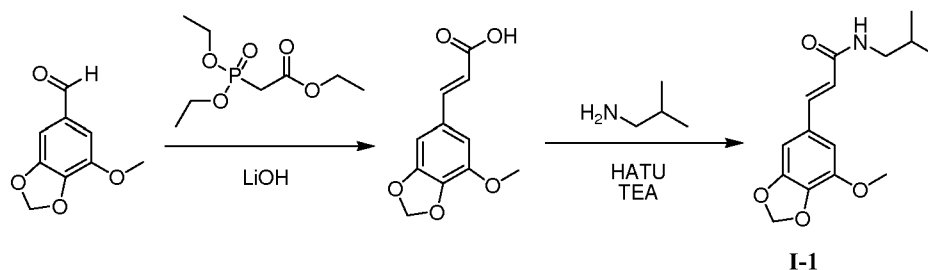
- (1) 在小鼠悬尾法“获得性绝望”抑郁模型实验中，本发明化合物 I-4、I-5、I-9、I-10、I-11、I-12 和 I-13 以 10mg/kg 剂量给药 7 天均能明显缩短小鼠悬尾不动时间。
- (2) 在利血平小鼠模型中，本发明化合物 I-4、I-5、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12 和 I-13 以 10mg/kg 剂量连续给药 7 天后具有显著拮抗利血平所致的小鼠体表温度下降、运动不能和改善闭眼程度的作用，表明本发明化合物对 5-HT、NE 和 DA 的重摄取均有一定调节作用。
- (3) 在小鼠强迫游泳实验中，本发明化合物 I-5、I-10 和 I-13 均能明显缩短小鼠强迫游泳不动时间，I-5 对小鼠强迫游泳不动时间的影响呈现一定的剂量依赖性。
- (4) 与 I-1 药效作用相比，I-4、I-5、I-9、I-10、I-11、I-12 和 I-13 的抗抑郁作用在测试模型中和剂量下均显示出一定程度增强。

综上可以证明：本发明所述的系列桂皮酰胺衍生物和现有技术相比具有更好的抗抑郁活性。

具体实施方式

下面通过具体的实施例进一步说明本发明，下述实施例中给出了代表性化合物的合成及相关结构鉴定数据，其用于说明本发明而不是对本发明的限制，根据本发明的实质对本发明进行的简单改进都属于本发明要求保护的范围。

实施例 1: 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-1)



在 50ml 三口瓶中, 加入磷酸基乙酸三乙酯(300mg, 1.3mmol)、10ml 无水四氢呋喃、氢氧化锂(163mg, 3.9mmol), N₂ 保护下加热至 70℃ 反应 1 小时。将 3,4-二氧亚甲基-5-甲氧基苯甲醛 (200mg, 1.1mmol) 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 0.5 小时内将其滴入反应瓶中。反应液于 70℃ 反应 10 小时。薄层色谱检测, 反应完全后停止加热。将反应液旋转蒸发浓缩至干, 加入 20ml 蒸馏水使固体溶解。向上述溶液中慢慢滴加 2N 盐酸至 pH 2.0, 继续搅拌 1 小时, 析出淡黄色固体。减压抽滤收集固体, 真空干燥得到中间体 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (180mg, 74%)。

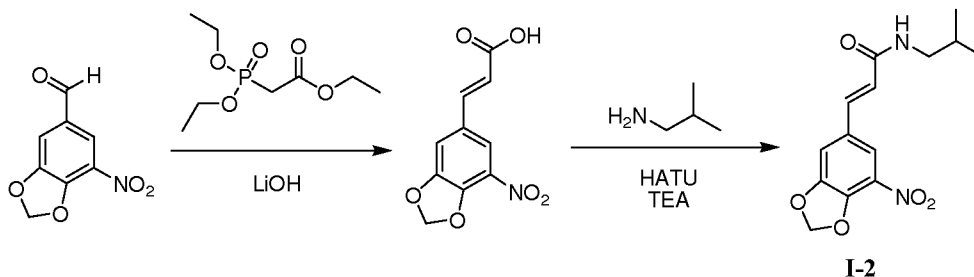
5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (210mg, 0.81mmol)、异丁胺 (71mg, 0.97mmol)、三乙胺 (122mg, 1.2mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HATU (368mg, 0.97mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 得到 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (160mg, 71%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.72 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.25 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.00 (2H, s), 5.69 (1H, br), 3.91 (3H, s), 3.22 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.84 (1H, m), 0.96 (3H, s), 0.95 (3H, s);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.19, 149.49, 143.85, 140.90, 136.93, 129.97, 119.64, 109.18, 102.05, 101.04, 56.83, 47.33, 28.87, 20.38;

ESI-MS: 278.1 [M+H]⁺

实施例 2: 5'-硝基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-2)



在 50ml 三口瓶中, 加入磷酸基乙酸三乙酯(300mg, 1.3mmol)、10ml 无水四氢呋喃、氢氧化锂(163mg, 3.9mmol), N₂ 保护下加热至 70℃ 反应 1 小时。将 3,4-二氧亚甲基-5-硝基苯甲醛 (215mg, 1.1mmol) 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 0.5 小时内将其滴入反应瓶中。反应液于 70℃ 反应 10 小时。薄层色谱检测, 反应完全后停止加热。将反应液旋转蒸发浓缩至干, 加入 20ml 蒸馏水使固体溶解。向上述溶液中慢慢滴加 2N 盐酸至 pH 2.0, 继续搅拌 1 小时, 析出黄色固体。减压抽滤收集固体, 真空干燥, 得到中间体

5'-硝基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (190mg, 73%)。

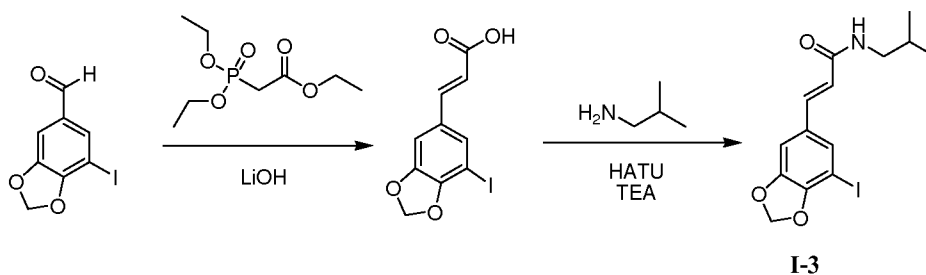
5'-硝基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (190mg, 0.80mmol)、异丁胺 (71mg, 0.97mmol)、三乙胺 (122mg, 1.2mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HATU (368mg, 0.97mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 得到 5'-硝基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (140mg, 60%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.75 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.26 (2H, s), 5.72 (1H, br), 3.23 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.85 (1H, m), 0.97 (3H, s), 0.96 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.32, 151.37, 144.62, 138.53, 132.27, 129.83, 122.31, 117.12, 111.64, 104.20, 47.42, 28.23, 20.36;

ESI-MS: 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 3: 5'-碘-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-3)

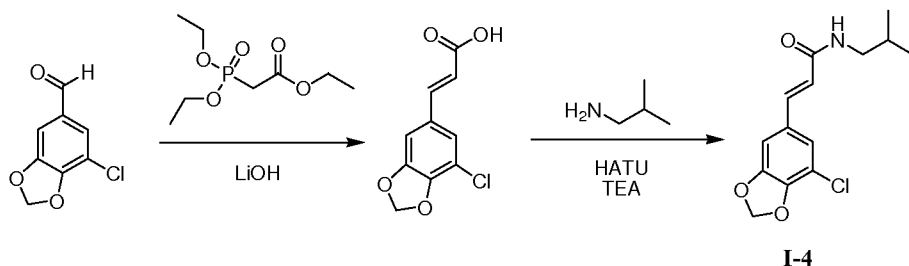


在 50ml 三口瓶中, 加入膦酰基乙酸三乙酯 (300mg, 1.3mmol)、10ml 无水四氢呋喃、氢氧化锂 (163mg, 3.9mmol), N_2 保护下加热至 70°C 反应 1 小时。将 3,4-二氧亚甲基-5-碘苯甲醛 (300mg, 1.1mmol) 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 0.5 小时内将其滴入反应瓶中。反应液于 70°C 反应 10 小时。薄层色谱检测, 反应完全后停止加热。将反应液旋转蒸发浓缩至干, 加入 20ml 蒸馏水使固体溶解。向上述溶液中慢慢滴加 2N 盐酸至 pH 2.0, 继续搅拌 1 小时, 析出淡黄色固体。减压抽滤收集固体, 真空干燥得到中间体 5'-碘-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (245mg, 70%)。

5'-碘-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (245mg, 0.77 mmol)、异丁胺 (71mg, 0.97mmol)、三乙胺 (122mg, 1.2mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HATU (368mg, 0.97mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化, 得到 5'-碘-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (200mg, 69%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.45 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.23 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.05 (2H, s), 5.63 (1H, br), 3.21 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.84 (1H, m), 0.96 (3H, s), 0.95 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.93, 150.75, 147.20, 139.35, 131.53, 131.49, 120.47, 106.46, 106.85, 101.29, 70.86, 47.35, 28.86, 20.39;

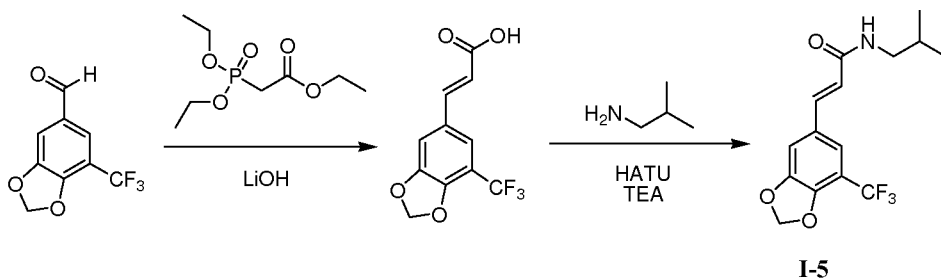
ESI-MS: 374.0 $[M+H]^+$ **实施例 4: 5'-氯-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-4)**

在 50ml 三口瓶中, 加入磷酸基乙酸三乙酯(300mg, 1.3mmol)、10ml 无水四氢呋喃、氢氧化锂(163mg, 3.9mmol), N_2 保护下加热至 70℃ 反应 1 小时。将 3,4-二氧亚甲基-5-氯苯甲醛(200mg, 1.1mmol) 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 0.5 小时内将其滴入反应瓶中。反应液于 70℃ 反应 10 小时。薄层色谱检测, 反应完全后停止加热。将反应液旋转蒸发浓缩至干, 加入 20ml 蒸馏水使固体溶解。向上述溶液中慢慢滴加 2N 盐酸至 pH 2.0, 继续搅拌 1 小时, 析出淡黄色固体。减压抽滤收集固体, 真空干燥得到中间体 5'-氯-3',4'-次甲二氧基桂皮酸(175mg, 70%)。

5'-氯-3',4'-次甲二氧基桂皮酸(175mg, 0.77mmol)、异丁胺(71mg, 0.97mmol)、三乙胺(122mg, 1.2mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HATU(368mg, 0.97mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷(2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化得到 5'-氯-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺(160mg, 74%)。

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.40 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.18 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.00 (2H, s), 5.62 (1H, br), 3.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.77 (1H, m), 0.89 (3H, s), 0.88 (3H, s);

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 165.87, 149.23, 145.59, 139.62, 130.52, 123.68, 120.60, 114.43, 105.57, 102.41, 47.34, 28.85, 20.37;

ESI-MS: 282.1 $[M+H]^+$ **实施例 5: 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-5)**

在 50ml 三口瓶中, 加入磷酸基乙酸三乙酯(300mg, 1.3mmol)、10ml 无水四氢呋喃、氢氧化锂(163mg, 3.9mmol), N_2 保护下加热至 70℃ 反应 1 小时。将 3,4-二氧亚甲基-5-三氟甲基苯甲醛(240mg, 1.1mmol) 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 0.5 小时内将其滴入反应瓶中。反应液于 70℃ 反应 10 小时。薄层色谱检测, 反应完全后停止加热。将反应液旋转蒸发浓缩至干, 加入 20ml 蒸馏水使固体溶解。向上述溶液中慢慢

滴加 2N 盐酸至 pH 2.0, 继续搅拌 1 小时, 析出淡黄色固体。减压抽滤收集固体, 真空干燥, 得到中间体 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (170mg, 59%)。

5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (170mg, 0.65mmol)、异丁胺 (57mg, 0.78mmol)、三乙胺 (100mg, 0.97mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HATU (300mg, 0.78mmol)。

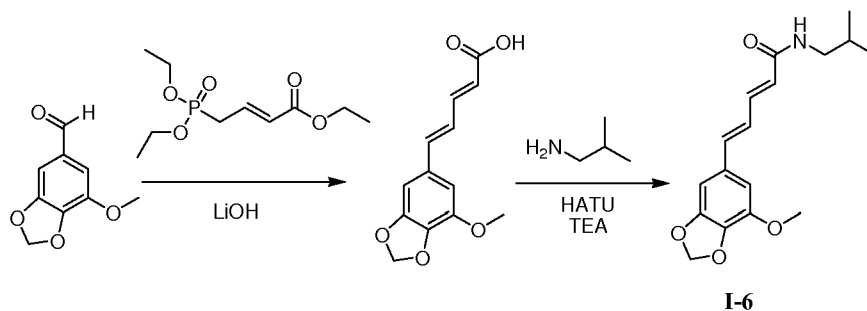
5 冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化得到 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (140mg, 70%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.53 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.13 (2H, s), 5.65 (1H, br), 3.22 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.84 (1H, m), 0.97 (3H, s), 0.95 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.97, 149.60, 146.31, 139.08, 129.81, 123.80, 121.63, 121.29, 119.36, 109.49, 103.09, 47.42, 28.84, 20.35;

ESI-MS: 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 6: 5-(5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基苯基)戊二烯酸异丁基酰胺 (I-6)



I-6

在 50ml 三口瓶中, 加入 4-叔丁基苯硼酸三乙酯 (325mg, 1.3mmol)、10ml 无水四氢呋喃、氢氧化锂 (163mg, 3.9mmol), N_2 保护下加热至 70°C 反应 1 小时。将 3,4-二甲氧基-5-甲氧基苯甲醛 (200mg, 1.1mmol) 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 0.5 小时内将其滴入反应瓶中。反应液于 70°C 反应 10 小时。薄层色谱检测, 反应完全后停止加热。将反应液旋转蒸发浓缩至干, 加入 20ml 蒸馏水使固体溶解。向上述溶液中慢慢滴加 2N 盐酸至 pH 2.0, 继续搅拌 1 小时, 析出淡黄色固体。减压抽滤收集固体, 真空干燥, 得到中间体 5-(5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基苯基)戊二烯酸 (125mg, 65%)。

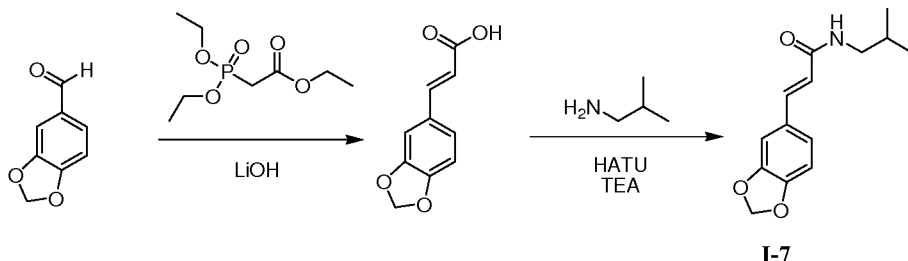
5-(5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基苯基)戊二烯酸 (125mg, 0.65mmol)、异丁胺 (57mg, 0.78mmol)、三乙胺 (100mg, 0.97mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HATU (300mg, 0.78mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 得到 5-(5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基苯基)戊二烯酸异丁基酰胺 (140mg, 71%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.29 (1H, dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz), 6.69-6.58 (3H, m), 6.51 (1H, s), 5.91 (2H, s), 5.87 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 5.55 (1H, br), 3.85 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.76 (1H, m), 0.88 (3H, s), 0.86 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 166.45, 149.46, 143.82, 140.94, 138.97, 136.15, 131.52, 125.42, 123.83, 108.08, 101.94, 100.28, 56.78, 47.26, 28.87, 20.40;

ESI-MS: 304.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 7: 3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-7)



5

在 50ml 三口瓶中, 加入磷酸基乙酸三乙酯 (300mg, 1.3mmol)、10ml 无水四氢呋喃、氢氧化锂 (163mg, 3.9mmol), N_2 保护下加热至 70°C 反应 1 小时。将 3,4-二氧亚甲基苯甲醛 (165mg, 1.1mmol) 溶于 5ml 无水四氢呋喃中, 0.5 小时内将其滴入反应瓶中。反应液于 70°C 反应 10 小时。薄层色谱检测, 反应完全后停止加热。将反应液旋转蒸发浓缩至干, 加入 20ml 蒸馏水使固体溶解。向上述溶液中慢慢滴加 2N 盐酸至 pH 2.0, 继续搅拌 1 小时, 析出淡黄色固体。减压抽滤收集固体, 真空干燥, 得到中间体 3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (180mg, 80%)。

10

3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (180mg, 0.94mmol)、异丁胺 (83mg, 1.12mmol)、三乙胺 (142mg, 1.4mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HATU (425mg, 1.12mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 ($2 \times 20\text{ml}$) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 得到 3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (188mg, 81%)。

15

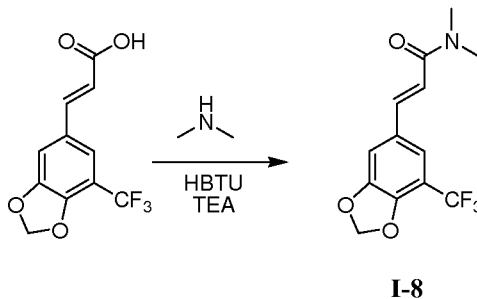
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.45 (1H, d, $J = 20.4$ Hz), 6.90 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 20.8$ Hz), 5.96 (1H, br), 5.89 (2H, s), 3.13 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 1.77 (1H, m), 0.88 (3H, s), 0.86 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 166.53, 149.10, 148.36, 140.58, 129.57, 123.92, 119.36, 108.65, 106.54, 101.59, 47.35, 28.87, 20.35;

20

ESI-MS: 248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 8: 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二甲基酰胺 (I-8)



I-8

将 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (200mg, 0.77mmol)、二甲胺的四氢呋喃溶液 (1.54mmol)、

25

三乙胺 (233mg, 2.3mmol) 溶于 20ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HBTU (352mg, 0.92mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 得到 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二甲基酰胺 (200mg, 90%)。

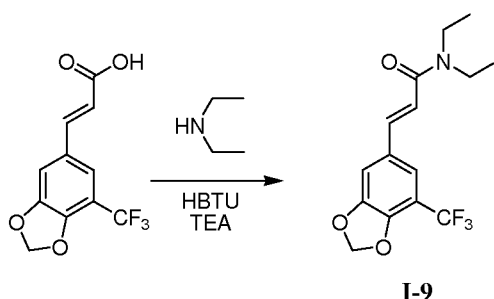
5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.15 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.14 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.08 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 166.24, 149.44, 146.15, 140.62, 130.01, 123.89, 121.19, 119.26, 117.28, 109.40, 102.91, 37.43, 35.98;

^{19}F NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ -61.48

10 ESI-MS: 310.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

实施例 9: 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二乙基酰胺 (I-9)



将 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸 (300mg, 1.15 mmol)、二乙胺 (170mg, 2.3mmol)、三乙胺 (350mg, 3.45mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HBTU (530mg, 1.38mmol)。

15 冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化, 得到 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二乙基酰胺 (350mg, 96%)。

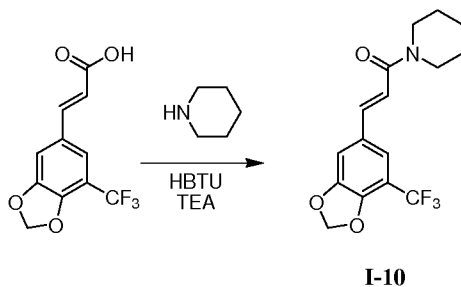
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.61 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.16 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.14 (2H, s), 3.53-3.46 (4H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz);

20 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.23, 149.42, 146.08, 140.59, 130.16, 123.91, 121.20, 119.22, 117.66, 109.36, 102.89, 42.30, 41.13, 15.13, 13.19;

^{19}F NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ -61.48

ESI-MS: 338.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

实施例 10: 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸哌啶基酰胺 (I-10)



将 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸(300mg, 1.15mmol)、哌啶(195mg, 2.3mmol)、三乙胺(350mg, 3.45mmol) 溶于 10ml 无水二氯甲烷中, 冰浴下搅拌 15min, 慢慢加入 HBTU (530mg, 1.38mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌, 加入 20ml 水, 振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化, 得到 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸哌啶基酰胺 (350mg, 92%)。

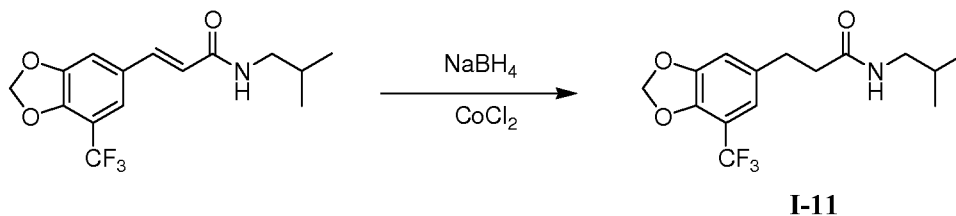
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.55 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.15 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.14 (2H, s), 3.63 (4H, br), 1.72-1.68 (2H, m), 1.64-1.60 (4H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 164.86, 149.43, 146.06, 140.47, 130.19, 123.93, 121.23, 119.06, 117.64, 109.43, 102.89, 47.07, 43.44, 26.77, 25.68, 24.64;

^{19}F NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ -61.46

ESI-MS: 350.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

实施例 11: 3-(5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基苯基)-丙酸异丁基酰胺 (I-11)



将 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (200mg, 0.63mmol) 溶于 30ml 甲醇中, 冰浴下加入 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (600mg, 2.54mmol), 搅拌 0.5 小时后分批加入 NaBH_4 (195mg, 5.1mmol), 1 小时后升至室温继续搅拌 2 小时, 停止搅拌, 蒸干溶剂, 粗品经二氯甲烷 (2×20ml) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化得到 3-(5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基苯基)-丙酸异丁基酰胺 (140mg, 70%)。

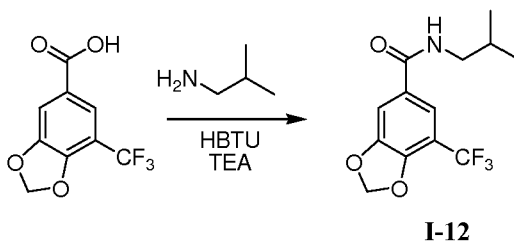
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.86 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.06 (2H, s), 5.55 (1H, br), 3.06 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.45 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.75-1.68 (1H, m), 0.87 (3H, s), 0.85 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171.44, 148.91, 143.54, 135.21, 124.21, 121.51, 117.42, 112.01, 102.29, 46.89, 38.39, 31.27, 28.44, 19.98;

^{19}F NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ -119.72;

ESI-MS: 340.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

实施例 12: 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸异丁基酰胺 (I-12)



将 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸 (260mg, 1.11mmol)、异丁胺 (162mg, 2.22 mmol)、三乙胺

(330mg, 3.33mmol)溶于 10ml 无水二氯甲烷中,冰浴下搅拌 15min,慢慢加入 HBTU (500mg, 1.33mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌,加入 20ml 水,振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)纯化,得到 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸异丁基酰胺 (250mg, 78%)。

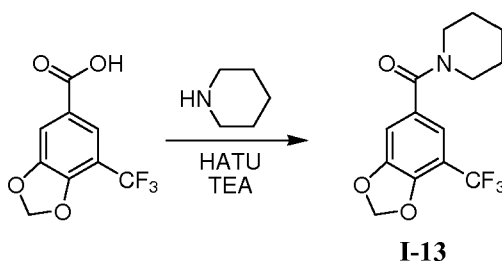
5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.46 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.37 (1H, br), 6.16 (2H, s), 3.26 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.95-1.85 (1H, m), 0.98 (3H, s), 0.96 (3H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.73, 149.27, 147.56, 129.47, 123.79, 121.08, 117.73, 110.40, 103.19, 47.57, 28.59, 20.16;

^{19}F NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ -61.45;

10 ESI-MS: 312.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

实施例 13: 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸哌啶基酰胺 (I-13)



将 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸(260mg, 1.11mmol)、哌啶(190mg, 2.22 mmol)、三乙胺(330mg, 3.33mmol)溶于 10ml 无水二氯甲烷中,冰浴下搅拌 15min,慢慢加入 HBTU (500mg, 1.33mmol)。冰浴冷却下继续搅拌 2 小时。停止搅拌,加入 20ml 水,振荡之后分出有机相。二氯甲烷 (2×20ml) 萃取水相,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干。粗产物经硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)纯化得到 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸哌啶基酰胺 (280mg, 87%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.11 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.14 (2H, s), 3.64-3.41 (4H, m), 1.69-1.62 (6H, m);

20 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 168.37, 148.91, 146.11, 130.45, 123.82, 121.12, 117.72, 110.69, 102.91, 102.91, 29.73, 24.53;

^{19}F NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ -61.48;

ESI-MS: 324.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

实施例 14: 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺片剂的制备

25 取 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-5), 按公知片剂制备方法, 加入淀粉、糊精、微晶纤维素、硬脂酸镁等, 混合制成湿粒, 机器冲压成片, 包衣得到包衣片, 每片含 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 20mg。用法: 每天两次, 每次 1-2 片。

实施例 15: 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺胶囊剂的制备

30 将 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 (I-5)、乳糖、羟丙纤维素过 60 目筛混匀, 加入适量的聚山梨酯 80, 加入 3%羟丙甲基纤维素水溶液, 过 20 目筛。烘箱鼓风干燥, 加入适量滑石粉, 混

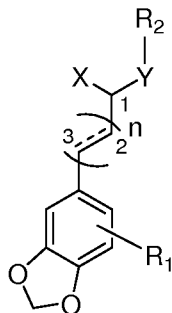
合均匀，灌装胶囊，每粒含 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺 20mg。用法：每天两次，每次 1-2 粒。

本发明在制药领域中的应用完全不局限于此，原料药还可以是本发明所述的任何一项化合物或其可药用酸加成盐。

- 5 本发明的药物剂型不完全局限于此，它可以制备成更多的剂型，如滴丸、缓释制剂等任何可药用的药物形式。

权利要求书:

1. 一种具有式 (I) 结构的化合物或其可药用酸加成盐:



(I)

5 其中,

R_1 为 H、OH、F、Cl、Br、I、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃、CH₃CH₂、CF₃CH₂、CN、NO₂、NH₂ 或 COOR₃, 其中 R_3 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基或 C₆-C₁₀ 芳香烃基;

n 为 0、1、2 或 3,  单元最少含有一个碳碳单键或者一个碳碳双键;

10 X 为 =O、=S、H、SH 或 SR₃;

Y 为 N 或 NR₃、O 或 S; 其中 R_3 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基或 C₆-C₁₀ 芳香烃基;

R_2 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基、C₆-C₁₀ 芳香烃基、C₁-C₁₀ 烷基醇基或 N-取代哌嗪衍生物基团; 或 R_2 为与相邻的 Y 形成四氢吡咯基、哌啶基或环己亚胺基的基团。

15 己亚胺基的基团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用酸加成盐, 其中,

R_1 为 -CF₃;

n 为 0、1、2 或 3,  单元最少含有一个碳碳单键或者一个碳碳双键;

X 为 =O;

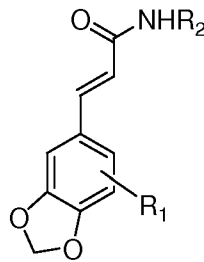
20 Y 为 N、NH;

R_2 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基、C₆-C₁₀ 芳香烃基、C₁-C₁₀ 烷基醇基或 N-取代哌嗪衍生物基团; 或 R_2 为与相邻的 Y 形成四氢吡咯基、哌啶基或环己亚胺基的基团。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用酸加成盐, 具有式 (II) 结构的取代桂皮酰胺衍生物:

25

23



(II)

其中，

5 R_1 为 H、OH、F、Cl、Br、I、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃、CH₃CH₂、CF₃CH₂、CN、NO₂、NH₂ 或 COOR₃，其中 R₃ 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基或 C₆-C₁₀ 芳香烃基；

R_2 为 H、C₁-C₁₀ 直链烃基、C₃-C₁₀ 支链烃基、C₃-C₁₀ 环烃基、C₆-C₁₀ 芳香烃基、C₁-C₁₀ 烷醇基或 N-取代哌嗪衍生物基团。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用酸加成盐，所述化合物选自以下化合物：

- 10 5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺；
 5'-硝基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺；
 5'-碘-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺；
 5'-氯-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺；
 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺；
 15 5-(5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基苯基)戊二烯酸异丁基酰胺；
 3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺；
 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二甲基酰胺；
 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二乙基酰胺；
 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸哌啶基酰胺；
 20 3-(5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基苯基)-丙酸异丁基酰胺；
 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸异丁基酰胺；以及
 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸哌啶基酰胺。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其可药用酸加成盐，其中，所述酸加成盐选自
 25 式 (I) 化合物与硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、乙酸、甲酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、草酸或琥珀酸形成的盐。

6. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其可药用酸加成盐。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还含有药学上可接受的载体。

8. 权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其可药用酸加成盐的制备方法，其特征在于，所述
 30 方法包括下述步骤：

(1) 取代胡椒醛衍生物与乙氧甲酰基亚甲基三苯基膦或者膦酰基乙酸三乙酯发生 Wittig 反应或者 Wittig-Horner 反应, 得到取代桂皮酸衍生物;

(2) 由取代桂皮酸衍生物得到其酰化衍生物(包括酰卤、叠氮化物、酸酐、活化酯), 所述酰化衍生物与有机胺缩合, 得到酰胺衍生物; 或者, 取代桂皮酸衍生物、缩合剂(HATU、

5 HBTU、EDCI、DCC 等)与有机胺缩合, 得到酰胺衍生物;

或者, 以 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸为原料, 得到其酰化衍生物(包括酰卤、叠氮化物、酸酐、活化酯), 所述酰化衍生物与有机胺缩合, 得到酰胺衍生物; 或者, 5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸、缩合剂(HATU、HBTU、EDCI、DCC 等)与有机胺缩合, 得到酰胺衍生物;

10 侧链含有碳碳双键的衍生物通过催化氢化或者硼氢化钠等还原反应制得碳碳单键衍生物。

9. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其可药用酸加成盐在制备治疗和预防抑郁型精神疾病药物中的应用。

10. 根据权利要求 9 所述的应用, 其特征在于, 所述化合物选自:

5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺;

15 5'-硝基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺;

5'-碘-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺;

5'-氯-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺;

5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺;

5-(5'-甲氧基-3',4'-次甲二氧基苯基)戊二烯酸异丁基酰胺;

20 3',4'-次甲二氧基桂皮酸异丁基酰胺;

5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二甲基酰胺;

5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸二乙基酰胺;

5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基桂皮酸哌啶基酰胺;

3-(5'-三氟甲基-3',4'-次甲二氧基苯基)-丙酸异丁基酰胺;

25 5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸异丁基酰胺;

5-三氟甲基-3,4-次甲二氧基苯甲酸哌啶基酰胺。