

(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
2020 年 4 月 30 日 (30.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/083264 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 413/14 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/112392

(22) 国际申请日: 2019 年 10 月 22 日 (22.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811228252.4 2018年10月22日 (22.10.2018) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖科技产业园区,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 顾峥(GU, Zheng); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 黎健豪(LI, Jianhao); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 刘建余(LIU, Jianyu); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 王伟华(WANG, Weihua); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 李峥(LI, Zheng); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 覃浩雄(QIN, Haoxiong); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 王绪礼(WANG,

Xuli); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, ST, 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: GUANIDINE DERIVATIVE AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 胍类衍生物及其用途

(57) Abstract: The invention pertains to the medical field, and particularly relates to a guanidine derivative acting as a VAP-1 inhibitor and the uses thereof, and further relates to a pharmaceutical composition containing same. The compound or pharmaceutical composition can be used for treating inflammations and/or inflammatory related diseases, diabetes and/or diabetes-related diseases, ischemic diseases, vascular diseases, fibrosis or tissue graft rejection.

(57) 摘要: 属于药物领域, 具体涉及一种作为VAP-1抑制剂的胍类衍生物及其用途, 进一步涉及包含所述化合物的药物组合物。所述的化合物或药物组合物可用于治疗炎症和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥。



WO 2020/083264 A1

胍类衍生物及其用途

相关申请的交叉引用

本申请要求在 2018 年 10 月 22 日提交的中国专利申请号 201811228252.4 享有优先权，该专利通过引用被全部合并于此。

技术领域

本发明属于药物领域，具体涉及一种作为 VAP-1 (Vascular adhesion protein-1, VAP-1) 抑制剂的胍类衍生物及其制备方法和用途。更具体地说，本发明涉及通式 (I) 所示的化合物或其在药学上可接受的盐或其立体异构体、几何异构体，以及含有该化合物的药物组合物，进一步涉及所述的化合物及药物组合物在制备用于预防、治疗或减轻炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥的药物中的用途。

背景技术

胺氧化酶 (Amine Oxidase, AO) 是一类有特殊生物功能的蛋白质，在生物体内广泛存在，参与生物胺的代谢，使胺氧化裂解成醛和氨。大家所熟知的主要有两类胺氧化酶，一类是以醌为辅酶的含铜胺氧化酶 (copper amine oxidase, COAs)；另一类是以黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 为辅酶的含黄素胺氧化酶。含黄素胺氧化酶主要包括单胺氧化酶 (Monoamine oxidases, MAOs) 和多胺氧化酶 (Polyamine oxidases, POs)。MAOs 有 2 个亚型，分别为单胺氧化酶 A (Monoamine oxidase A, MAO-A) 和单胺氧化酶 B (Monoamine oxidase B, MAO-B)，主要存在于哺乳动物细胞的线粒体外膜中，能选择性代谢 (氧化脱氨基) 伯胺、仲胺和叔胺。抑制 MAOs 的药物可用于治疗抑郁症。POs 有 3 个亚型，它们通过氧化多胺如精胺和亚精胺，参与细胞的生长调节。含铜胺氧化酶可以进一步分为：2,4,5-三羟基苯丙氨酸醌 (TPQ) 依赖的含铜胺氧化酶家族和赖氨酸酪氨酰氨醌 (LTQ) 依赖的赖氨酰氧化酶家族。其中，2,4,5-三羟基苯丙氨酸醌 (TPQ) 依赖的含铜胺氧化酶家族包括二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO)、视网膜特异的胺氧化酶 (Retina specific amine oxidase, RAO)、血管黏附蛋白-1 (Vascular adhesion protein-1, VAP-1) 和血清胺氧化酶 (serum amine oxidase, SAO)。

哺乳动物的含铜胺氧化酶主要由 AOC1、AOC2、AOC3 和 AOC4 基因编码。其中，AOC1 编码 DAO，AOC2 编码 RAO，AOC3 编码 VAP-1，AOC4 编码 SAO。DAO 主要在肾、胎盘、肠和精囊中表达，其只对二胺，尤其是组胺起作用，故又称为组胺氧化酶。RAO 于 1997 年从人类视网膜中克隆出来，具有视网膜特异性，其三维结构的总体折叠跟 VAP-1 相似。RAO 可氧化 2-苯乙胺、色胺和酪胺。SAO 只在牛、马、猪和绵羊的体内高度表达，在人类的体内，是一段缺乏功能性的蛋白。

血管黏附蛋白-1 (VAP-1) 由定位于人 17 号染色体的 AOC3 基因编码，是一种对氨基脲敏感的胺氧化酶。VAP-1 广泛存在于哺乳动物体内脉管含量丰富的组织中，主要以两种形式存在，一种是可溶性的形式，主要存在于循环血液中；一种是膜结合的形式，广泛分布于器官和组织中，尤其是在脂肪细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞中。VAP-1 具有双重功能，一方面是淋巴细胞的黏附分子，可促进淋巴细胞黏附于血管内皮，还可以通过调节转录因子、趋化因子和其他粘附分子来调节炎症微环境；另一方面，VAP-1 还具有酶的功效，能够催化伯胺为相应的醛、氨和过氧化氢。

炎症是免疫系统对感染或刺激的第一反应。白细胞进入组织循环的移动对该过程是重要的。不适当的炎症反应可导致另外的健康组织的局部炎症，其可导致诸如类风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化症、哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、湿疹、牛皮癣等疾病。白细胞在通过血管壁之前需通过结合黏附分子黏附于内皮。VAP-1 作为一种内皮黏附分子，在诸如淋巴器官的高效静脉内皮细胞 (HVE) 的血管内皮细胞

中大量表达, 并且还在肝窦内皮细胞 (HSEC)、平滑肌细胞和脂肪细胞中表达, 能诱导细胞黏附, 调节白细胞转运, 参加粒细胞外渗, 并且在炎症过程中其水平升高。中性粒细胞从血液向炎症部位迁移是通过黏附分子结合血管内皮细胞实现的。因此, VAP-1 在与炎症相关的疾病中发挥着重要作用, 受到了科研人员的广泛重视。

据报道, 已经在以下疾病中观测到 VAP-1 含量的升高: 糖尿病 (Li,H,Y.et al., 2009, Clin.Chim.Acta 404:149-153)、肥胖症 (Meszaros,Z.et al.,1999, Metabolism 48:113-117; Weiss,H,G.et al., 2003, Metabolism 52:688-692)、缺血性心脏衰竭 (Boomsma,F.et al., 1997, Cardiovasc.Res.33:387-391)、末期肾病 (Kurkijarvi, R.et al.,2001,Eur,J.Immunol.31:2876-2884) 及炎症性肝病 (Kurkijarvi,R.et al., 1998, J.Immunol.161: 1549-1557)。对于炎症性肝病, 科学家已将 VAP-1 血浆活性水平与肝纤维化相关联, 并且用作非酒精性脂肪性肝病 (Nonalcoholic Fatty Liver Disease,NAFLD) 的患者的预测因子。

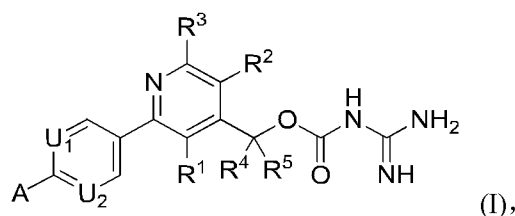
另外, VAP-1 还与以下疾病有关: 黑色素瘤和淋巴瘤 (Martila-Ichihara, F.et al., 2010, J.Immunol.184: 3164-3173)、急性和慢性关节炎 (Tabi,T.et al., 2013, J.NeuralTransm.120:963-967)、肺炎 (Foot,J.S.et al., 2013, J.Pharmacol.Exp.Ther. 347:365-374)、糖尿病性黄斑水肿 (Inoue,T.et al., 2013, Bioorg.Med.Chem.21: 1219-1233)、糖尿病视网膜病 (Boomsma,F.et al., 1999, Diabetologia, 42:233-237 and Garpenstrand H. et al. 1999, Diabetic medicine, 16:514-521)、肾纤维化 (Wong,M.et al., 2014, Am.J.Physiol Renal Physiol 307: F908-F916)、肝同种异体移植排斥 (Martelius,T. et al., 2004, Am.J.Pathol.165:1993-2001) 和非酒精性肝病, 等等。

综上所述, 开发选择性强、强效且耐受性良好的 VAP-1 抑制剂, 将有益于人类治疗各种疾病, 尤其是炎症/或炎症相关疾病以及糖尿病和/或糖尿病相关疾病。

发明摘要

本发明提供了一类具有较好的抑制 VAP-1 活性的新化合物, 此类化合物及其药物组合物可以制备用于预防、治疗或减轻患者炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥的药物, 尤其是制备用于预防、治疗或减轻患者非酒精性脂肪性肝病、糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病或糖尿病黄斑水肿的药物。

一方面, 本发明涉及一种化合物, 其为式 (I) 所示化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药,



其中,

U_1 和 U_2 各自独立地为 CH 或 N;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或羟基 C₁₋₆ 烷基;

R^4 和 R^5 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基;

或 R^4 、 R^5 和与它们相连的碳原子一起，形成 C_{3-6} 碳环或 3-6 个原子组成的杂环，其中所述 C_{3-6} 碳环和 3-6 个原子组成的杂环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

A 为 5-14 个原子组成的杂环基或 5-14 个原子组成的杂芳基，其中所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R^6 所取代；

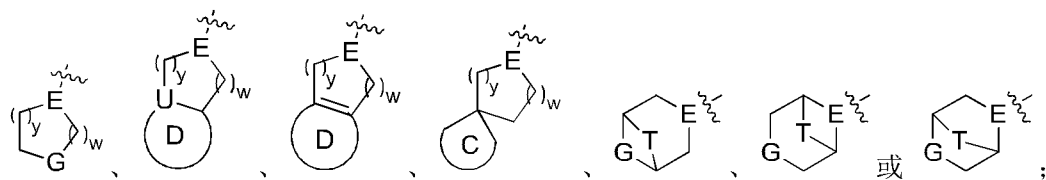
各 R^6 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 $-NR^eR^d$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^d$ 、 $-S(=O)_qR^e$ 、 $-NR^fC(=O)R^a$ 、 $-NR^fS(=O)_2R^e$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

q 为 0、1 或 2；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地为 H、D、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、 $-OH$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基氨基；

或 R^c 、 R^d 和与它们相连的氮原子一起，形成 3-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环，其中所述 3-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、 $-OH$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基氨基。

在一些实施方案中，A 为以下子结构式：



其中，

各 E 独立地为 N 或 CH；

各 G 独立地为 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

U 为 N、 $-C=$ 或 CH；

各 T 独立地为 $-(CH_2)_k-$ ；

各 y 独立地为 0、1 或 2；

各 w 独立地为 0、1 或 2；

x 为 1、2 或 3；

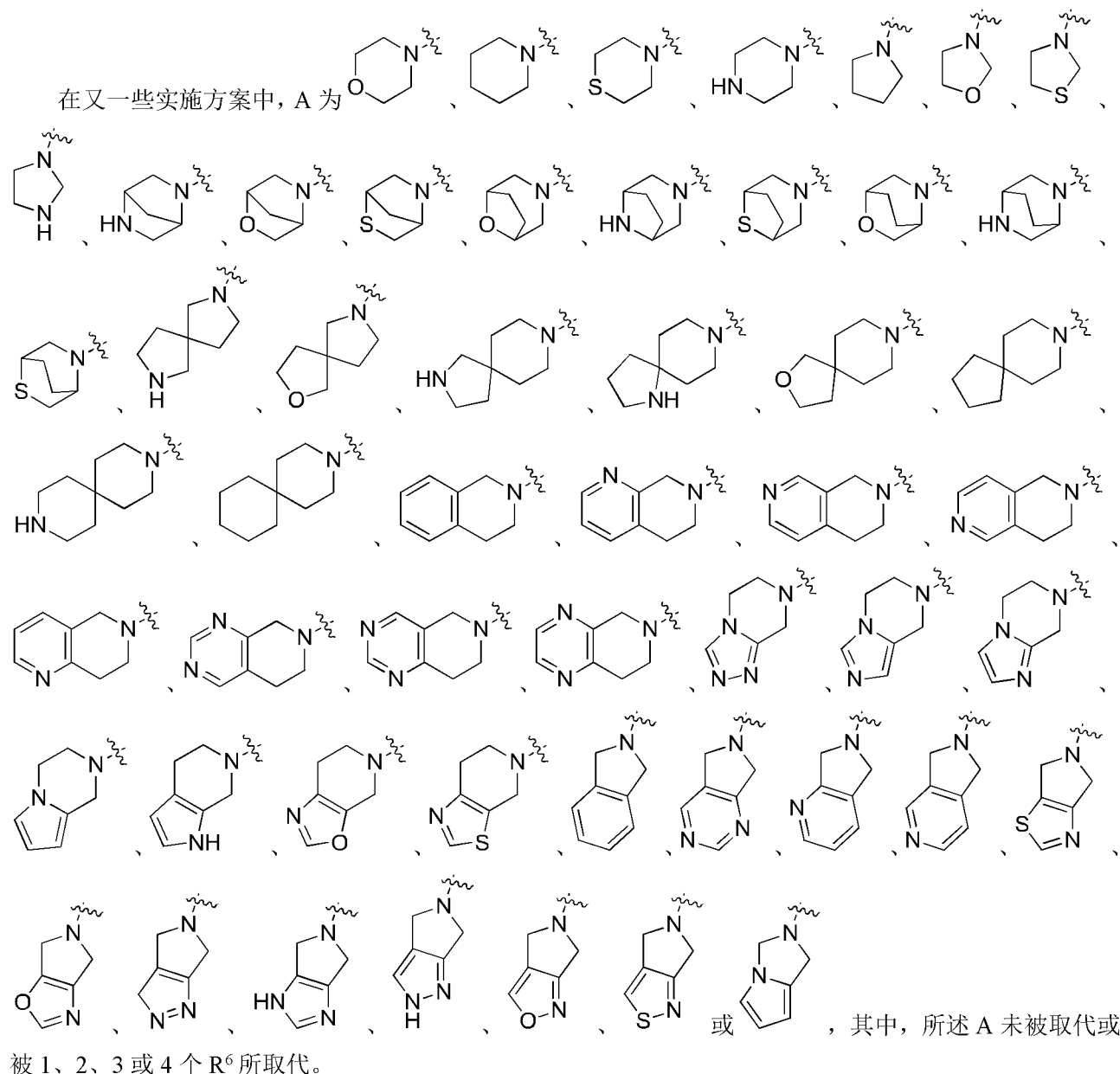
环 C 为 C_{3-6} 碳环、3-6 个原子组成的杂环、 C_{6-10} 芳环或 5-6 个原子组成的杂芳环；

各环 D 独立地为 C₃₋₆ 碳环、3-6 个原子组成的杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-6 个原子组成的杂芳环；

其中，所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R⁶ 所取代。

在另一些实施方案中，环 C 为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、苯、吡咯、吡啶、嘧啶、噻唑、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡嗪或哒嗪。

各环 D 独立地为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、苯、吡咯、吡啶、嘧啶、噻唑、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡嗪或哒嗪。



在一些实施方案中，各 R⁶ 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-NR^cR^d、=O、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-S(=O)_qR^e、-NR^fC(=O)R^a、-NR^fS(=O)₂R^e、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子

组成的杂芳基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基;

q 为 0、1 或 2;

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 和 R^f 独立地为 H、D、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基, 其中所述 C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氨基;

或 R^c、R^d 和与它们相连的氮原子一起, 形成 5-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环, 其中所述 5-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氨基。

在又一些实施方案中, 各 R⁶ 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、=O、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂CH₂CH₃、-NHC(=O)R^a、-NHS(=O)₂R^e、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基或哒嗪基, 其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

在一些实施方案中, R¹、R² 和 R³ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、三氟甲氧基或羟基甲基。

在一些实施方案中, R⁴ 和 R⁵ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基;

或 R⁴、R⁵ 和与它们相连的碳原子一起, 形成环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或哌嗪, 其中所述环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉和哌嗪各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

在又一些实施方案中,各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地为 H、D、三氟甲基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、5-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基,其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、5-6 个原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代,所述取代基独立地选 D、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基;

或 R^c 、 R^d 和与它们相连的氮原子一起,形成 5-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环,其中所述 5-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代,所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基。

另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本发明所述的化合物,任选地,进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

另一方面,本发明涉及本发明所述的化合物或药物组合物在制备药物中的用途,其中,所述药物用于抑制 VAP-1。

另一方面,本发明涉及将本发明所述的化合物或药物组合物用于抑制 VAP-1 的活性。

另一方面,本发明涉及一种使用本发明所述的化合物或药物组合物来抑制 VAP-1 活性的方法,所述方法包括给予患者本发明所述化合物或药物组合物的有效治疗量。

另一方面,本发明涉及本发明所述的化合物或药物组合物在制备药物中的用途,其中,所述药物用于预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病。

另一方面,本发明涉及将本发明所述的化合物或药物组合物用于预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病。

另一方面,本发明涉及一种使用本发明所述的化合物或药物组合物预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病的方法,所述方法是给予患者本发明所述化合物或所述药物组合物的有效治疗量。

在一些实施方案中,其中,所述与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病是炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥。

在另一些实施方案中,本发明所述炎症疾病和/或炎症相关疾病为关节炎、全身炎性综合征、脓血症、滑膜炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、肝病、呼吸道疾病、眼睛疾病、皮肤疾病或神经炎性疾病。

在又一些实施方案中,本发明所述关节炎为骨关节炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎或青少年类风湿性关节炎。

在又一些实施方案中,本发明所述全身炎性综合征为全身炎性脓毒症。

在又一些实施方案中,本发明所述炎症性肠病为过敏性肠病。

在又一些实施方案中,本发明所述肝病为肝自身免疫性疾病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、自身免疫性胆管炎、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝病。

在又一些实施方案中,本发明所述呼吸道疾病为哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺部炎症、慢性阻塞性肺疾病、支气管炎或支气管扩张。

在又一些实施方案中,本发明所述眼睛疾病为眼色素层炎、虹膜炎、视网膜炎、自身免疫性眼炎症、

血管生成和/或淋巴生成引起的炎症或黄斑变性。

在又一些实施方案中，本发明所述皮肤疾病为接触性皮炎、皮肤炎症、牛皮癣或湿疹。

在又一些实施方案中，本发明所述神经炎性疾病为帕金森病、阿尔茨海默病、血管性痴呆、多发性硬化或慢性多发性硬化。

在又一些实施方案中，本发明所述非酒精性脂肪性肝病为非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病相关隐源型肝硬化或原发性肝癌。

在另一些实施方案中，本发明所述糖尿病和/或糖尿病相关疾病为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、X 综合征、糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病或糖尿病黄斑水肿。

在另一些实施方案中，本发明所述缺血性疾病为中风和/或其并发症、心肌梗死和/或其并发症或中风后炎症细胞对组织的破坏。

在另一些实施方案中，本发明所述纤维化为肝纤维化、囊性纤维化、肾纤维化、特发性肺纤维化或放射性诱导的纤维化。

在另一些实施方案中，本发明所述血管疾病为动脉粥样硬化、慢性心力衰竭或充血性心力衰竭。

前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但不限于这些方面。这些方面及其他的方面的内容将在下面更加具体完整的描述。

本发明详细说明

本发明提供了一类具有抑制 VAP-1 活性的胍类衍生物及其制备方法和用途。本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明的范围内。

定义和一般术语

现在详细描述本发明的某些实施方案，其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术，等等），以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和《化学和物理手册》，第 75 版，1994 一致。此外，有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

除非另有说明或者上下文中有明显的冲突，本文所使用的冠词“一”、“一个（种）”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此，本文所使用的这些冠词是指一个或多个（即至少一个）宾语的冠词。例如，“一组分”指一个或多个组分，即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式

中采用或使用。

本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型的所述动物是哺乳动物。受试对象也指灵长类动物 (例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在另外其他实施方案中,所述受试对象是人。

本发明所使用的术语“受治疗者”和“患者”可交换地使用。术语“受治疗者”和“患者”指动物 (例如,鸡、鹌鹑或火鸡等鸟类或哺乳动物),特别是包括非灵长类动物在内的“哺乳动物”(例如,牛、猪、马、羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗和小鼠)和灵长类动物 (例如,猴子、黑猩猩和人类),更特别的是人类。在一个实施方案中,受治疗者为非人类动物,例如家畜 (例如,马、牛、猪或羊)或宠物 (例如,狗、猫、豚鼠或兔)。在另一些实施方案中,“患者”是指人类。

术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

本发明还包括同位素标记的本发明化合物,其除以下事实外与本发明所述的那些化合物相同:一个或多个原子被原子质量或质量数不同于天然常见原子质量或质量数的原子代替。还可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{18}F 和 ^{37}Cl 。

包含前述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物以及所述化合物的药学上可接受的盐均包括在本发明范围内。同位素标记的本发明化合物,例如放射性同位素,如 ^3H 和 ^{14}C 掺入到本发明化合物中可用于药物和/或底物组织分布分析。由于易于制备以及检测,氚代的,即, ^3H , 以及碳-14, 即 ^{14}C , 同位素特别优选。此外,用重的同位素,如氘,即 ^2H 取代,可提供一些源自更大的代谢稳定性的治疗上的优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。因此,在一些情形下可能是优选的。

术语“立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体 (旋转异构体)、几何异构体 (顺/反异构体)、阻转异构体,等等。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York ; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明化合物可含有不对称中心或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。所预期的是,本发明化合物的所有立体异构形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体 (atropisomer) 及它们的混合物如外消旋混合物,也包含在本发明范围之内。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。当描述具有光学活性的化合物时,使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心 (或多个手性中心) 而言分子的绝对构型。前缀 *d* 和 *l* 或 (+) 和 (-) 是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中 (-) 或 *l* 表示化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 *d* 的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体,这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时,可出现所述外消旋混合物或外消旋体。

本发明化合物的任何不对称原子 (例如,碳等) 都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如 (R)-、(S)-、(R, R)-、(S, S)-、(S, R)-或 (R, S)- 构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在 (R)- 或 (S)- 构型方面具有至少 50% 对映体过量,至少 60% 对映体过量,至少 70% 对映体过量,至少 80% 对映体过量,至少 90% 对映体过量,至少 95% 对映体过量,或至少 99% 对映体过量。如果可能的话,具有不饱和双键的原子上取代基可以以顺式 -(Z)- 或反式 -(E)- 形式存在。

依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消

旋体和非对应异构体混合物 (这取决于不对称碳原子的数量) 的形式存在。光学活性的 (*R*)- 或 (*S*)- 异构体可使用手性合成子或手性制剂制备, 或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键, 取代基可能为 *E* 或 *Z* 构型; 如果化合物中含有二取代的环烷基, 环烷基的取代基可能为顺式或反式 (*cis*-或 *trans*-) 构型。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体, 对映异构体, 非对映异构体, 例如, 通过色谱法和/或分步结晶法。

可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体, 如, 通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离, 如, 使用手性吸附剂的高效液相色谱 (HPLC)。特别地, 对映异构体可以通过不对称合成制备, 例如, 可参考 Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒 (low energy barrier) 互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的 (如在溶液中), 则可以达到互变异构体的化学平衡。例如, 质子互变异构体 (protontautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体 (valence tautomer) 包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1*H*)-酮互变异构体的互变。除非另外指出, 本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

因此, 如本发明所描述的那样, 本发明的化合物可以以可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体中的一种形式或其混合物的形式存在, 例如为基本纯的几何 (顺式或反式) 异构体、非对映异构体、光学异构体 (对映体)、外消旋体或其混合物形式。

术语“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时, 可将 1 个或大于 1 个的氮原子氧化形成 *N*-氧化物。*N*-氧化物的特殊实例是叔胺的 *N*-氧化物或含氮杂环氮原子的 *N*-氧化物。可用氧化剂, 例如过氧化氢或过酸 (例如过氧羧酸) 处理相应的胺形成 *N*-氧化物 (参见 *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 第 4 版, Jerry March)。尤其是, *N*-氧化物可用 L.W.Deady 的方法制备 (*Syn.Comm.*1977, 7, 509-514), 其中例如在惰性溶剂, 例如二氯甲烷中, 使胺化合物与间-氯过苯甲酸 (MCPBA) 反应。

术语“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括, 但并不限于, 水, 异丙醇, 乙醇, 甲醇, 二甲亚砜, 乙酸乙酯, 乙酸, 氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

术语“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定, 其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化, 还原, 水解, 酰氨化, 脱酰氨作用, 酯化, 脱脂作用, 酶裂解等等方法得到。相应地, 本发明包括化合物的代谢产物, 包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的, 如文献: S. M. Berge *et al.*, describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括, 但并不限于, 与氨基基团反

应形成的无机酸盐有盐酸盐, 氢溴酸盐, 磷酸盐, 硫酸盐, 高氯酸盐, 和有机酸盐如乙酸盐, 草酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 琥珀酸盐, 丙二酸盐, 或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药理学上可接受的盐包括己二酸盐, 藻酸盐, 抗坏血酸盐, 天冬氨酸盐, 苯磺酸盐, 苯甲酸盐, 重硫酸盐, 硼酸盐, 丁酸盐, 樟脑酸盐, 樟脑磺酸盐, 环戊基丙酸盐, 二葡萄糖酸盐, 十二烷基硫酸盐, 乙磺酸盐, 甲酸盐, 反丁烯二酸盐, 葡庚糖酸盐, 甘油磷酸盐, 葡萄糖酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 氢碘酸盐, 2-羟基-乙磺酸盐, 乳糖醛酸盐, 乳酸盐, 月桂酸盐, 月桂基硫酸盐, 苹果酸盐, 丙二酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐, 烟酸盐, 硝酸盐, 油酸盐, 棕榈酸盐, 扑酸盐, 果胶酸盐, 过硫酸盐, 3-苯基丙酸盐, 苦味酸盐, 特戊酸盐, 丙酸盐, 硬脂酸盐, 硫氰酸盐, 对甲苯磺酸盐, 十一酸盐, 戊酸盐, 等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属, 碱土金属, 铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠, 锂, 钾, 钙, 镁, 等等。药理学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵, 季铵盐和抗衡离子形成的铵阳离子, 如卤化物, 氢氧化物, 羧化物, 硫酸化物, 磷酸化物, 硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

术语“前药”, 代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯, 在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类, 脂肪族 (C_{1-24}) 酯类, 酰氧基甲基酯类, 碳酸酯, 氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基, 即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯, 如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, Prodrugs: Design and Clinical Applications, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker *et al.*, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345。

术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。像本发明所描述的, 本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代, 如通式 (I) 化合物, 或者像实施例里面特殊的例子, 子类, 和本发明所包含的一类化合物。术语“任选地被……所取代”, 可以与术语“未取代或被……所取代”交换使用, 即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代。

除非其他方面表明, 一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代, 那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是, 但并不限于, H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、氧代 (=O)、-COOH、-SH、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^d、-S(=O)_qR^e、-NR^fC(=O)R^a、-NR^fS(=O)₂R^e、卤代烷基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中, 所述各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 和 q 具有如本发明所述定义。

另外, 需要说明的是, 除非以其他方式明确指出, 在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换, 均应做广义理解, 其既可以是指在不同基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响, 也可以表示在相同的基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

在本说明书的各部分, 本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出, 本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如, 术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的 C₁烷基 (甲基)、C₂烷基 (乙基)、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和 C₆烷基, 而“5-6 个原子组成的杂芳基”指 5 个原子组成的杂芳基和 6 个原子组成的杂芳基。

在本发明书的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应当理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”，表示含 1-20 个碳原子的饱和直链或支链的一价碳氢化合物原子团。除非另外详细说明，烷基基团含有 1-20 个碳原子；在一些实施方案中，烷基基团含有 1-12 个碳原子；在一些实施方案中，烷基基团含有 1-10 个碳原子；在一些实施方案中，烷基基团含有 1-9 个碳原子；在一些实施方案中，烷基基团含有 1-8 个碳原子；在一些实施方案中，烷基基团含有 1-6 个碳原子；在一些实施方案中，烷基基团含有 1-4 个碳原子，在一些实施方案中，烷基基团含有 1-2 个碳原子。

烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基 (Me, $-\text{CH}_3$)，乙基 (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)，正丙基 (*n*-Pr, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，异丙基 (*i*-Pr, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，正丁基 (*n*-Bu, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，异丁基 (*i*-Bu, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，仲丁基 (*s*-Bu, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，叔丁基 (*t*-Bu, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)，正戊基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，3-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，正己基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)，2-甲基-2-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-甲基-2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，4-甲基-2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，3-甲基-3-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，2,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)，正庚基，正辛基，等等。

术语“烯基”表示含有 2-12 个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位点，即有一个碳-碳 sp^2 双键，其中，所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，其包括“*cis*”和“*trans*”的定位，或者“*E*”和“*Z*”的定位。在一实施方案中，烯基基团包含 2-8 个碳原子；在一实施方案中，烯基基团包含 2-6 个碳原子；在一实施方案中，烯基基团包含 2-4 个碳原子。烯基基团的实例包括，但并不限于，乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)，烯丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)，丙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) 等等。

术语“炔基”表示含有 2-12 个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位点，即有一个碳-碳 sp 三键，其中，所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一些实施方案中，炔基基团包含 2-8 个碳原子；在一些实施方案中，炔基基团包含 2-6 个碳原子；在一些实施方案中，炔基基团包含 2-4 个碳原子。炔基基团的实例包括，但并不限于，乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)，炔丙基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)，1-丙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)，1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-己炔基、1-庚炔基、1-辛炔基，等等。

术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，即-O-烷基，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明，所述烷氧基基团含有 1-12 个碳原子。在一些实施方案中，烷氧基基团含有 1-6 个碳原子；在一些实施方案中，烷氧基基团含有 1-4 个碳原子；在一些实施方案中，烷氧基基团含有 1-3 个碳原子。

烷氧基基团的实例包含，但并不限于，甲氧基 (MeO, $-\text{OCH}_3$)，乙氧基 (EtO, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)，1-丙氧基 (*n*-PrO, *n*-丙氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-丙氧基 (*i*-PrO, *i*-丙氧基, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$)，1-丁氧基 (*n*-BuO, *n*-丁氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-甲基-1-丙氧基 (*i*-BuO, *i*-丁氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，2-丁氧基 (*s*-BuO, *s*-丁氧基, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-甲基-2-丙氧基 (*t*-BuO, *t*-丁氧基, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)，1-戊氧基 (*n*-戊氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，2-戊氧基 ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-戊氧基 ($-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-2-丁氧基 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)，3-甲基-2-丁氧基 ($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，3-甲基-1-丁氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)，2-甲基-1-丁氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)，等等。

术语“烷氨基”或“烷基氨基”包括“*N*-烷基氨基”和“*N,N*-二烷基氨基”，其中氨基基团分别独立地被一个

或两个烷基基团所取代。在一些实施方案中，烷氨基是一个或两个 C_{1-6} 烷基连接到氮原子上的烷氨基基团。在一些实施方案中，烷氨基是一个或两个 C_{1-4} 烷基连接到氮原子上的烷氨基基团。在一些实施方案中，烷氨基是一个或两个 C_{1-3} 烷基连接到氮原子上的烷氨基基团。在一些实施方案中，烷氨基是一个或两个 C_{1-2} 烷基连接到氮原子上的烷氨基基团。合适的烷氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基，这样的实例包括，但并不限于，甲氨基 (*N*-甲氨基)，乙氨基 (*N*-乙氨基)，*N,N*-二甲氨基，*N,N*-二乙氨基，等等。

术语“卤代烷基”，“卤代烯基”或“卤代烷氧基”分别表示烷基，烯基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代。这样的实例包含，但并不限于，氟甲基 ($-\text{CH}_2\text{F}$)、二氟甲基 ($-\text{CHF}_2$)、三氟甲基 ($-\text{CF}_3$)、氟乙基 ($-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、二氟乙基 ($-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$)、全氟乙基、氟丙基 ($-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、二氟丙基 ($-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHC}_2\text{F}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{F}$)、三氟乙基 ($-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$)、三氟丙基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯丙基、三氟甲氧基 ($-\text{OCF}_3$)、二氟甲氧基 ($-\text{OCHF}_2$)、2,2,2-三氟乙氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$) 等。

术语“碳环基”或“碳环”表示含有 3-14 个环原子的，单价或多价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、双环或者三环碳环体系。碳双环基包括螺碳双环基、稠合碳双环基和桥碳双环基。在一些实施方案中，碳原子的数量为 3-12 个，即 C_{3-12} 碳环；在另一些实施方案中，碳原子的数量为 3-10 个，即 C_{3-10} 碳环；在另一些实施方案中，碳原子的数量为 3-8 个，即 C_{3-8} 碳环；在另一些实施方案中，碳原子的数量为 3-6 个，即 C_{3-6} 碳环；在另一些实施方案中，碳原子的数量为 5-6 个，即 C_{5-6} 碳环；在其它一些实施方案中，碳原子的数量为 5-8 个，即 C_{5-8} 碳环。碳环基基团的实例包括，但并不限于，环丙基，环丁基，环戊基，1-环戊基-1-烯基，1-环戊基-2-烯基，1-环戊基-3-烯基，环己基，1-环己基-1-烯基，1-环己基-2-烯基，1-环己基-3-烯基，环己二烯基，环庚基，环辛基，环壬基，环癸基，环十一烷基，环十二烷基，等等。

术语“环烷基”表示含有 3-14 个环原子的，单价或多价的非芳香性的饱和单环、双环或三环碳环体系。在一些实施方案中，环烷基包含 3-12 个碳原子，即 C_{3-12} 环烷基；在一些实施方案中，环烷基包含 3-8 个碳原子，即 C_{3-8} 环烷基；在一些实施方案中，环烷基包含 3-6 个碳原子，即 C_{3-6} 环烷基。环烷基基团的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基，等等。所述环烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“芳基”或“芳环”在此处可交换使用，表示含有 6-14 个环原子，或 6-12 个环原子，或 6-10 个环原子的单环，双环，和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含 3-7 个原子组成的碳环，且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。所述芳基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

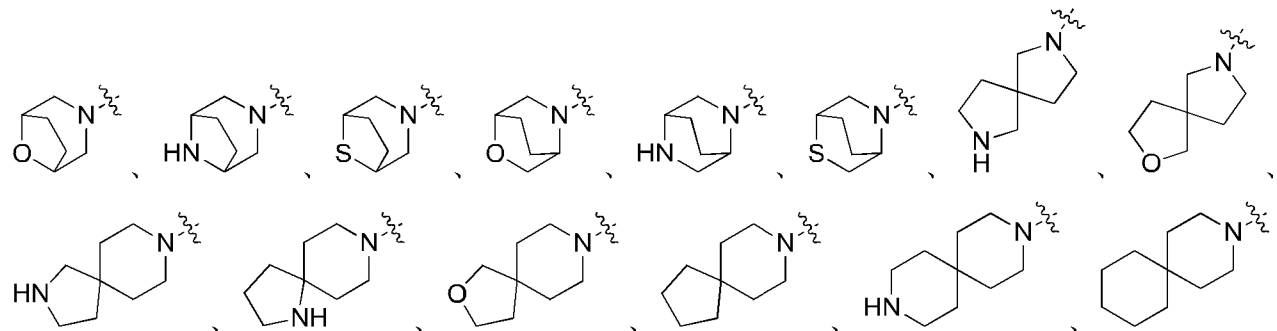
术语“杂原子”是指 O, S, N, P 和 Si，包括 N, S 和 P 任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N (像 3, 4-二氢-2*H*-吡咯基中的 N)，NH (像吡咯烷基中的 NH) 或 NR (像 *N*-取代的吡咯烷基中的 NR，R 为本发明所描述的取代基)。

术语“杂环基”是指包含 3-14 个环原子的，单价或多价的单环、双环或者三环体系，其中，其中至少有一个环原子选自杂原子，所述杂原子具有如本发明所述的含义。“杂环基”可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度，但一个芳香性环都不能有。术语“杂环基”、“杂环的”和“杂环”在此处可交换使用。在一些实施方案中，杂环基基团为 5-14 个环原子组成的环体系，即 5-14 个原子组成的杂环基；在一些实施方案中，杂环基基团为 3-8 个环原子组成的环体系，即 3-8 个原子组成的杂环基；在一些实施方案中，杂环基基团为 3-6 个环原子组成的环体系，即 3-6 个原子组成的杂环基；在一些实施方案中，杂环基基团为 5-6 个环原子组成的环体系，即 5-6 个原子组成的杂环基；在一些实施方案中，杂环基基团为 4 个环原子组成的环体系，即 4 个原子组成的杂环基；在一些实施方案中，杂环基基团为 5 个环原子组成的环体系，即 5 个原子组成的杂环基；在一些实施方案中，杂环基基团为 6 个环原子组成的环体系，即 6 个原子组成的杂环基；

在一些实施方案中，杂环基团为 7 个环原子组成的环体系，即 7 个原子组成的杂环基。在一些实施方案中，杂环基团是 3-8 个原子组成的单环 (2-7 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子)，或 7-13 个原子组成的双环 (4-12 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子)。在一些实施方案中，杂环基是 5-6 个原子组成的单环杂环基。在一些实施方案中，杂环基是 7-9 个原子组成的桥杂环基。在一些实施方案中，杂环基是 9-13 个原子组成的螺双环杂环基；还在一些实施方案中，杂环基是 9-10 个原子组成的螺双环杂环基。在一些实施方案中，杂环基为 7-11 个原子组成的稠合双环杂环基。所述杂环基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。杂环基的实例包括，但不限于环氧乙烷基，氮杂环丁基，氧杂环丁基，硫杂环丁基，吡咯烷基，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，吡啶基，吡啶烷基，咪啶基，咪啶烷基，四氢呋喃基，二氢呋喃基，四氢噻吩基，二氢噻吩基，1,3-二氧环戊基，二硫环戊基，四氢吡喃基，二氢吡喃基，2H-吡喃基，4H-吡喃基，四氢噻喃基，哌啶基，吗啉基，硫代吗啉基，哌嗪基，噁唑烷基，噻唑烷基，二噁烷基，二噻烷基，噻噁烷基，高哌嗪基，高哌啶基，氧杂环庚烷基，硫杂环庚烷基，氧氮杂草基，二氮杂草基，硫氮杂草基，2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基，等等。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基，氧代-1,3-噻唑烷基，2-哌啶酮基，3,5-二氧代哌啶基，等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、硫代吗啉基 1,1-二氧

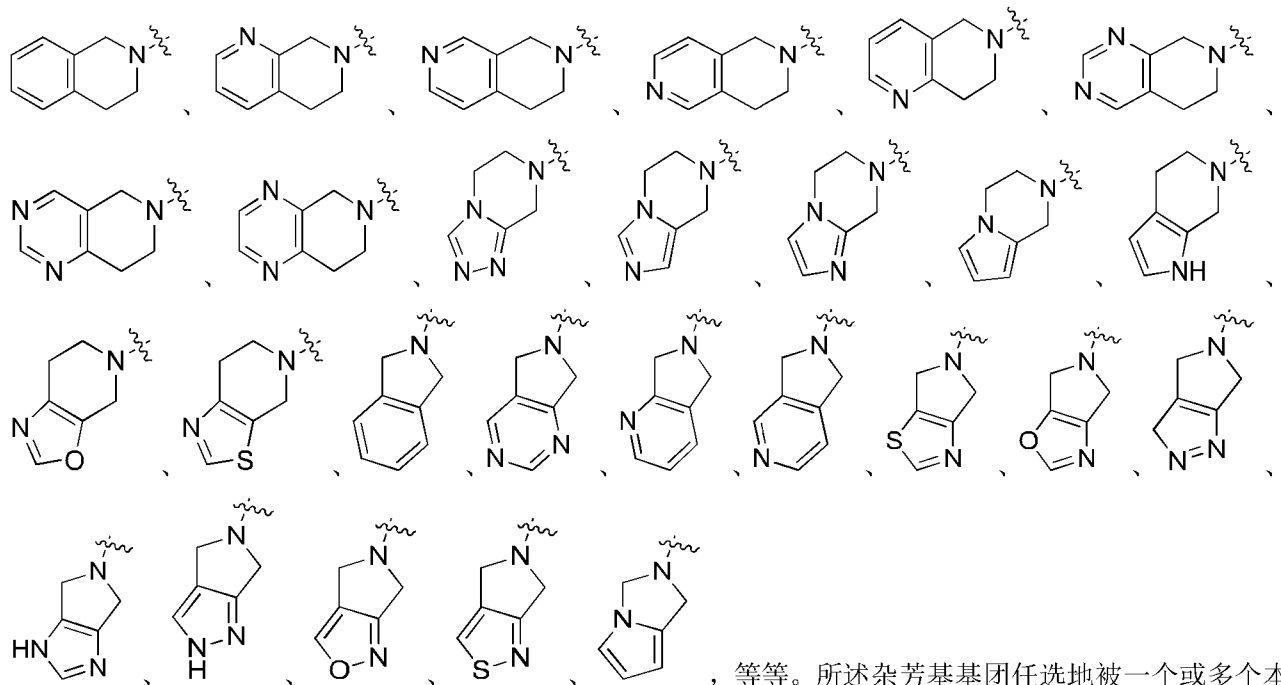
化物, 等等。也包括以下的双环或三环基团, 但绝不限于以下基团



等等。所述的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂芳基”表示含有 5-14 个环原子，或 5-10 个环原子，或 5-6 个环原子的单价或多价的单环、双环或三环体系，其中至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环包含一个或多个杂原子，所述杂原子具有本发明所述的定义。术语“杂芳基”、“杂芳环”或“杂芳族化合物”在此可交换使用。当杂芳基基团存在-CH₂-基团时，所述-CH₂-基团可任选的被-C(=O)-替代。在一些实施方案中，杂芳基为包含 1, 2, 3 或 4 个独立选自 O, S 和 N 的杂原子的 5-14 个环原子组成的杂芳基，即 5-14 个原子组成的杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基为包含 1, 2, 3 或 4 个独立选自 O, S 和 N 的杂原子的 5-10 个环原子组成的杂芳基，即 5-10 个原子组成的杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基为包含 1, 2, 3 或 4 个独立选自 O, S 和 N 的杂原子的 5-6 个环原子组成的杂芳基，即 5-6 个原子组成的杂芳基。在另一些实施方案中，杂芳基为包含 1, 2, 3 或 4 个独立选自 O, S 和 N 的杂原子的 5 个环原子组成的杂芳基，即 5 个原子组成的杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基为包含 1, 2, 3 或 4 个独立选自 O, S 和 N 的杂原子的 6 个环原子组成的杂芳基，即 6 个原子组成的杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基为 5-6 个原子组成的单环杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基为 9-13 个原子组成的螺双环杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基为 7-11 个原子组成的稠合双环杂芳基；还在一些实施方案中，杂芳基为 8-10 个原子组成的稠合双环杂芳基。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

杂芳基基团的实例包括,但并不限于,呋喃基(如 2-呋喃基, 3-呋喃基),咪唑基(如 *N*-咪唑基, 2-咪唑基, 4-咪唑基, 5-咪唑基),异噁唑基(如 3-异噁唑基, 4-异噁唑基, 5-异噁唑基),噁唑基(如 2-噁唑基, 4-噁唑基, 5-噁唑基),吡咯基(如 *N*-吡咯基, 2-吡咯基, 3-吡咯基),吡啶基(如 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基),嘧啶基(如 2-嘧啶基, 4-嘧啶基, 5-嘧啶基),哒嗪基(如 3-哒嗪基),噻唑基(如 2-噻唑基, 4-噻唑基, 5-噻唑基),四唑基(如 5*H*-四唑基, 2*H*-四唑基),三唑基(如 2-三唑基, 5-三唑基, 4*H*-1,2,4-三唑基, 1*H*-1,2,4-三唑基, 1,2,3-三唑基),噻吩基(如 2-噻吩基, 3-噻吩基),吡唑基(如, 2-吡唑基, 3-吡唑基),异噻唑基,噁二唑基(如 1,2,3-噁二唑基, 1,2,5-噁二唑基, 1,2,4-噁二唑基, 1,3,4-噁二唑基),硫代二唑基(如 1,2,3-硫代二唑基, 1,3,4-硫代二唑基, 1,2,5-硫代二唑基),吡嗪基, 1,3,5-三嗪基; 也包括以下的双环或三环基团,但绝不限于以下基团: 苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(如 2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(如 2-喹啉基, 3-喹啉基, 4-喹啉基)、异喹啉基(如 1-异喹啉基、3-异喹啉基或 4-异喹啉基)、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、咪唑并[1,2-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶基、吲哚啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、



, 等等。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“*m* 个原子组成的”, 其中 *m* 是整数, 典型地描述分子中成环原子的数目, 在所述分子中成环原子的数目是 *m*。例如, 哌啶基是 6 个环原子组成的杂环基, 而萘基是 10 个原子组成的芳基基团。

术语“卤素”是指 F, Cl, Br 或 I。

术语“D”是指氘代, 即 ²H。

术语“硝基”是指 -NO₂。

术语“巯基”是指 -SH。

术语“羟基”是指 -OH。

术语“氨基”是指 -NH₂。

术语“氰基”是指 -CN。

术语“羧基”, 表示 -COOH, 无论是单独使用还是和其他术语连用, 如“羧烷基”。

术语“羰基”，表示 $-(C=O)-$ ，无论是单独使用还是和其他术语连用，如“氨基羰基”或“酰氧基”。

术语“保护基团”或“PG”是指当化合物中其他官能团发生反应的时候，用来阻断或保护特定的功能性的取代基团。例如，“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性，合适的氨基保护基团包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧羰基 (BOC, Boc)，苄氧羰基 (CBZ, Cbz) 和 9-芴甲氧羰基 (Fmoc)。相似地，“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性，合适的保护基团包括，但不限于，乙酰基、苯甲酰基、苄基、对甲氧基苄基和硅烷基等。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基包括 $-CH_2CH_2SO_2Ph$ ，氰基乙基，2-(三甲基硅烷基)乙基，2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基，2-(对甲苯磺酰基)乙基，2-(对硝基苯磺酰基)乙基，2-(二苯基膦基)乙基，硝基乙基，等等。对于保护基团一般的描述可参考文献：T W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005。

术语“离去基团”或“LG”是指在化学反应中从一较大分子中脱离的原子或官能基，是亲核取代反应与消除反应中应用的术语。在亲核取代反应中，被亲核试剂进攻的反应物称为底物，而从底物分子中带着一对电子断裂出去的原子或原子团称为离去基团。常见的离去基团例如但不限于，卤素原子、酯基、磺酸酯基、硝基、叠氮基或羟基等。

术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。优选地，本发明所述的“药学上可接受的”是指联邦监管机构或国家政府批准的或美国药典或其他一般认可药典上列举的在动物中、特别是人体中使用的。

术语“载体”包括任何溶剂，分散介质，包衣衣料，表面活性剂，抗氧化剂，防腐剂 (例如抗细菌剂、抗真菌剂)，等渗剂，盐，药物稳定剂，粘合剂，赋形剂，分散剂，润滑剂，甜味剂，调味剂，着色剂，或其组合物，这些载体都是所属技术领域技术人员的已知的 (如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329 所述)。除了任意常规载体与活性成分不相容的情况外，涵盖其用于治疗或药物组合物中的用途。

术语“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或者其生理学上/药学上可以接受的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，其他组分例如生理学上/药学上可以接受的载体、赋形剂、稀释剂、粘合剂、填充剂等辅料，以及抗糖尿病试剂、抗高血糖试剂、抗肥胖症试剂、抗高血压试剂、抗血小板试剂、抗动脉粥样硬化试剂或者降脂试剂等附加治疗剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

术语“X 综合症”，也称作代谢综合症的病症、疾病，其疾患详述于 Johannsson et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 727-734 中。

本发明所使用的“炎症疾病”、“炎症性疾病”或“炎症性疾病”是指由于过度或失控的炎症响应所导致的过度的炎症症状、宿主组织损害或组织功能丧失的任何疾病，紊乱或症状。“炎症疾病”还指受白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性介导的病理学状态。

本发明所使用的“炎症”、“炎症性”或“炎症性”是指由组织受损或破坏引起的局部保护性响应，它用于破坏、稀释或隔开 (隔绝) 有害的物质和受损的组织。炎症与白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性有显著的联系。炎症可以产生于病原性生物体和病毒的感染以及非传染性方式，如心肌梗塞或中风后的创伤或再灌注，对外来抗原的免疫应答和自身免疫应答。因此，可以用本发明公开化合物治疗的炎症性疾病包括：与特异性防御系统反应以及非特异性防御系统反应相关的疾病。

本发明所使用的“过敏”是指产生过敏的任意症状、组织损害或组织功能丧失。如本发明所使用的“关节炎疾病”是指以可归因于各种病因学的关节炎性损伤为特征的任意疾病。如本发明所使用的“皮炎”是指以可归因于各种病因学的皮肤炎症为特征的皮肤疾病的大家族中的任意一种。如本发明所使用的“移植排斥”

是指以移植或周围组织的功能丧失、疼痛、肿胀、白细胞增多和血小板减少为特征的对抗移植组织，如器官或细胞（如骨髓）的任意免疫反应。本发明的治疗方法包括用于治疗与炎性细胞活化相关的疾病的方法。

另外，除非其他方面表明，本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

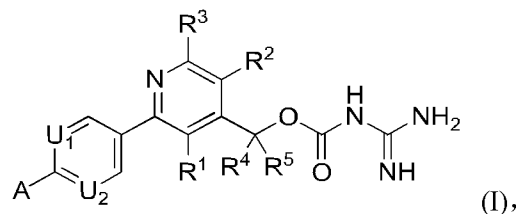
如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

本发明化合物的描述

本发明提供了一类具有较好的抑制 VAP-1 活性的化合物及其药物组合物，本发明所述化合物及其药物组合物可制备用于治疗炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥的药物，尤其是治疗非酒精性脂肪性肝病、糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病或糖尿病黄斑水肿。本发明也提供了制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物，以及使用这些化合物和组合物制备治疗哺乳动物，尤其是人类的上述疾病的药物的方法。与已有的同类化合物相比，本发明的化合物具有良好的药理活性，和/或优良的体内代谢动力学性质或体内药效学性质。同时制备方法简单易行，工艺方法稳定，适合工业化生产。因此，本发明提供的化合物相对于目前已有的同类化合物而言，具有更优良的成药性。

具体地说：

一方面，本发明涉及一种化合物，其为式 (I) 所示化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药，



其中，A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、U₁ 和 U₂ 具有如本发明所述的定义。

在一些实施方案中，U₁ 和 U₂ 各自独立地为 CH 或 N。

在一些实施方案中，R¹、R² 和 R³ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或羟基 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

或 R⁴、R⁵ 和与它们相连的碳原子一起，形成 C₃₋₆ 碳环或 3-6 个原子组成的杂环，其中所述 C₃₋₆ 碳环和 3-6 个原子组成的杂环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基。

在一些实施方案中, A 为 5-14 个原子组成的杂环基或 5-14 个原子组成的杂芳基, 其中所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R^6 所取代; 其中所述 R^6 具有本发明所述的定义。

在一些实施方案中, 各 R^6 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-NR^cR^d、=O、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-S(=O)_qR^e、-NR^fC(=O)R^a、-NR^fS(=O)₂R^e、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基; 其中所述 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f 和 q 具有本发明所述的定义。

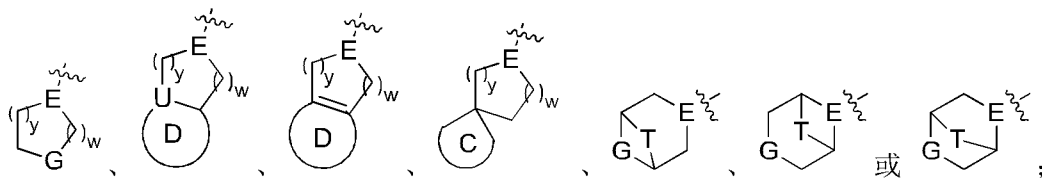
在一些实施方案中, q 为 0、1 或 2。

在一些实施方案中, 各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 和 R^f 独立地为 H、D、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷氨基;

或 R^c、R^d 和与它们相连的氮原子一起, 形成 3-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环, 其中所述 3-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷氨基。

在另一些实施方案中, A 为 5-6 个原子组成的单环杂环基、5-6 个原子组成的单环杂芳基、7-9 个原子组成的桥杂环基、9-13 个原子组成的螺双环杂环基、9-13 个原子组成的螺双环杂芳基、7-11 个原子组成的稠合双环杂环基或 7-11 个原子组成的稠合双环杂芳基, 其中所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R^6 所取代; 其中所述 R^6 具有本发明所述的定义。

在另一些实施方案中, A 为以下子结构式:



其中,

各 E 独立地为 N 或 CH;

各 G 独立地为 -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -S(=O)-或 -S(=O)₂-;

U 为 N、-C=或 CH;

各 T 独立地为 -(CH₂)_x-;

各 y 独立地为 0、1 或 2;

各 w 独立地为 0、1 或 2;

x 为 1、2 或 3;

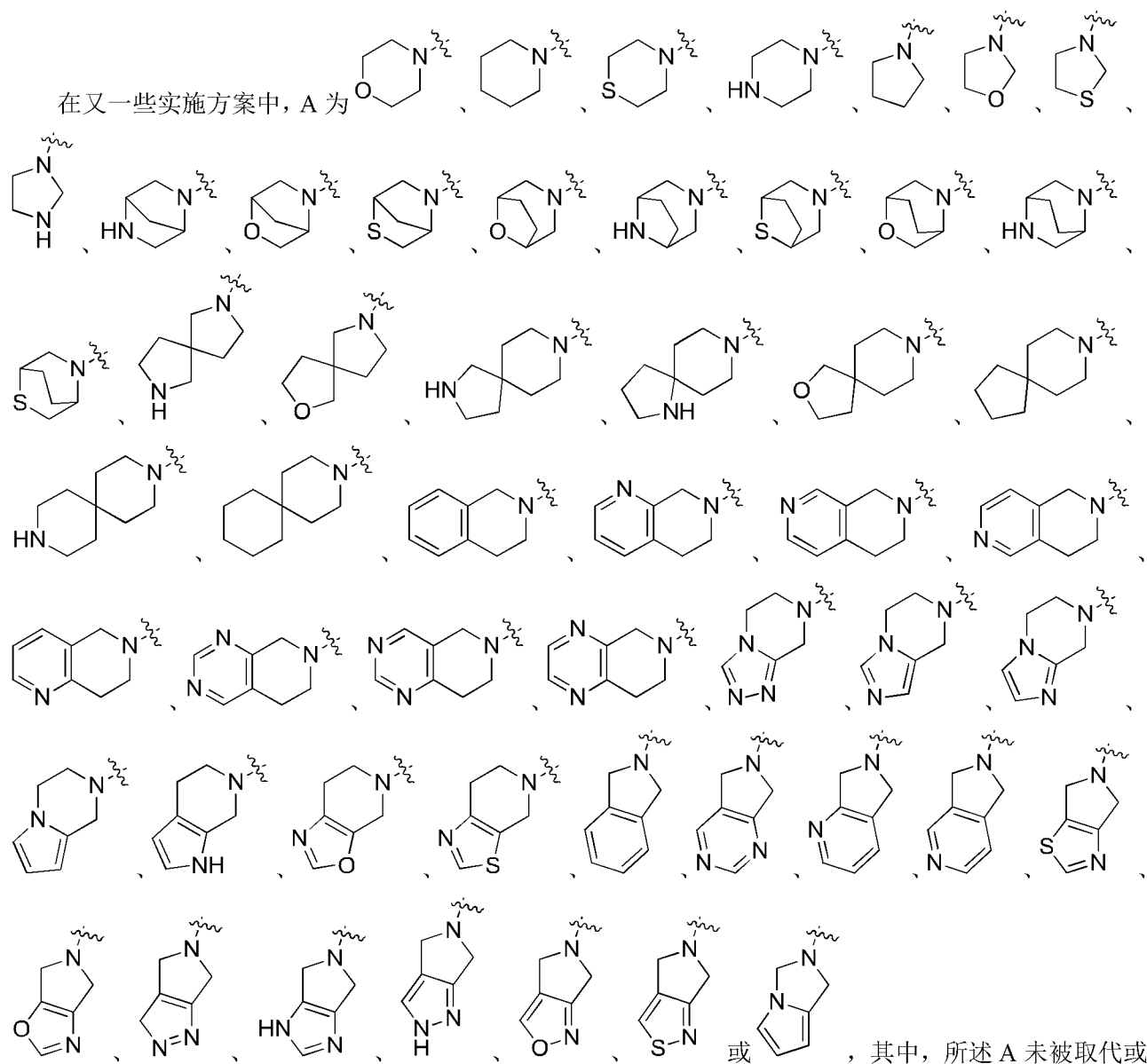
环 C 为 C_{3-6} 碳环、3-6 个原子组成的杂环、 C_{6-10} 芳环或 5-6 个原子组成的杂芳环；

各环 D 独立地为 C_{3-6} 碳环、3-6 个原子组成的杂环、 C_{6-10} 芳环或 5-6 个原子组成的杂芳环；

其中，所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R^6 所取代。

在又一些实施方案中，环 C 为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、苯、吡咯、吡啶、嘧啶、噻唑、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡嗪或哒嗪。

在又一些实施方案中，各环 D 独立地为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、苯、吡咯、吡啶、嘧啶、噻唑、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡嗪或哒嗪。



在另一些实施方案中，各 R^6 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 $-NR^cR^d$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_qR^e$ 、 $-NR^fC(=O)R^a$ 、 $-NR^fS(=O)_2R^e$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-}

4 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基；其中所述 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f 和 q 具有本发明所述的定义。

在另一些实施方案中，各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 和 R^f 独立地为 H、D、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述 C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氨基；

或 R^c、R^d 和与它们相连的氮原子一起，形成 5-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环，其中所述 5-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氨基。

在又一些实施方案中，各 R⁶ 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、=O、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(CH₃)₂、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂CH₂CH₃、-NHC(=O)R^a、-NHS(=O)₂R^e、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基或哒嗪基，其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基，其中所述 R^e 和 R^a 具有本发明所述的定义。

在又一些实施方案中，各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 和 R^f 独立地为 H、D、三氟甲基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、5-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、5-6 个原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基；

或 R^c、R^d 和与它们相连的氮原子一起，形成 5-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环，其中所述 5-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基。

在一些实施方案中，R¹、R² 和 R³ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基、C₁₋₄ 卤代烷氧基或羟基 C₁₋₄ 烷基。

在又一些实施方案中，R¹、R² 和 R³ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、三氟甲氧基或羟基甲基。

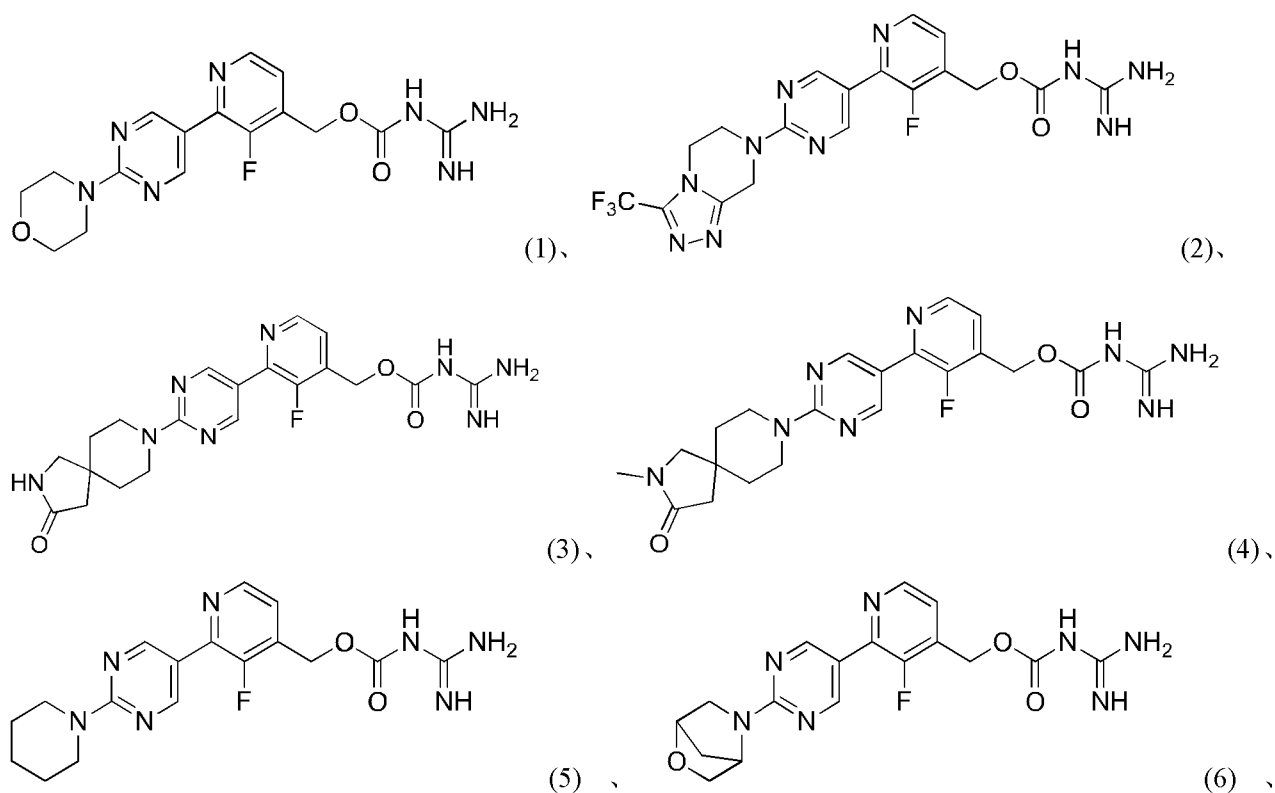
在一些实施方案中, R^4 和 R^5 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基, 其中所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基;

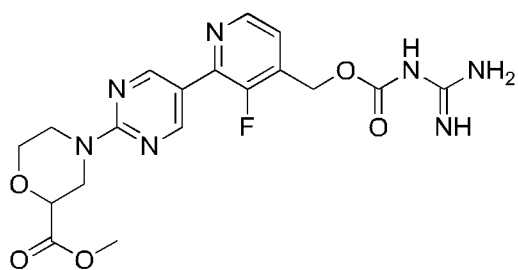
或 R^4 、 R^5 和与它们相连的碳原子一起, 形成 C₃₋₆ 碳环或 3-6 个原子组成的杂环, 其中所述 C₃₋₆ 碳环和 3-6 个原子组成的杂环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氨基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

在又一些实施方案中, R^4 和 R^5 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基;

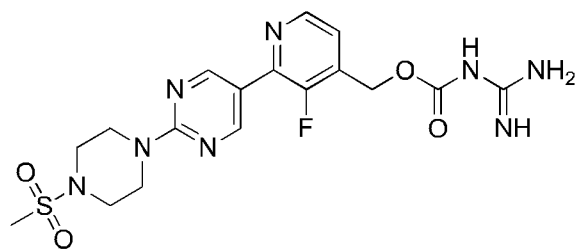
或 R^4 、 R^5 和与它们相连的碳原子一起, 形成环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或哌嗪, 其中所述环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉和哌嗪各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

还在一些实施方案中, 本发明涉及以下其中之一结构, 或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药,

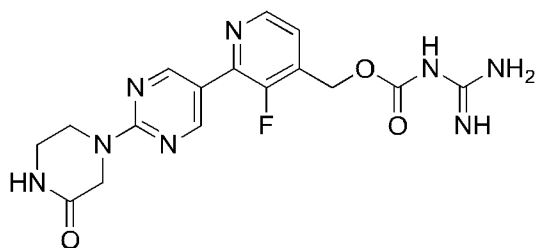




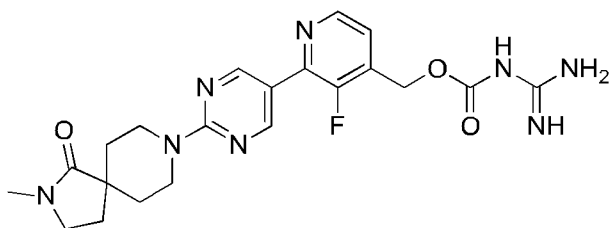
(7) 、



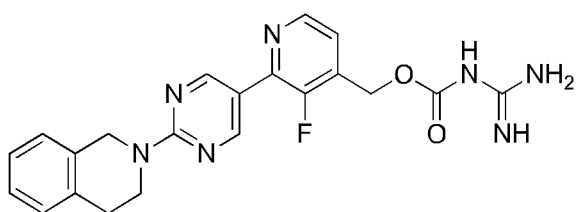
(8) 、



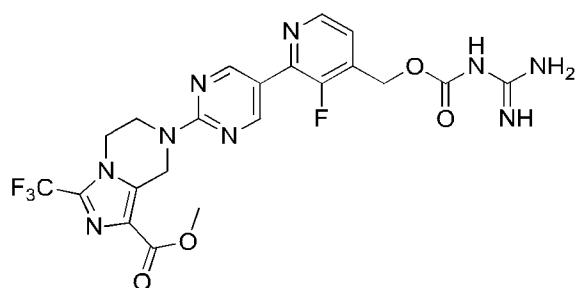
(9) 、



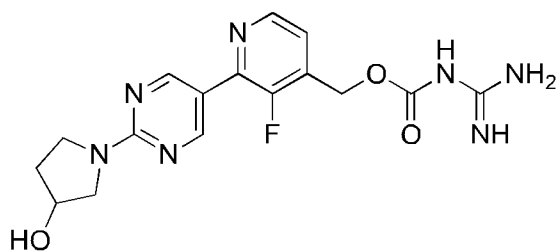
(10) 、



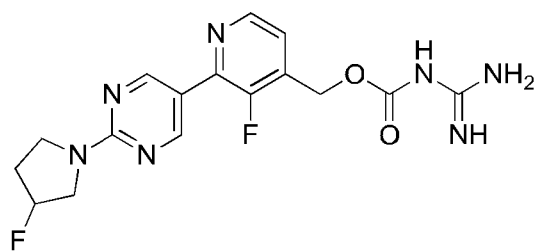
(11) 、



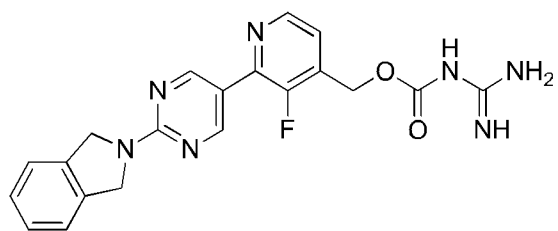
(12) 、



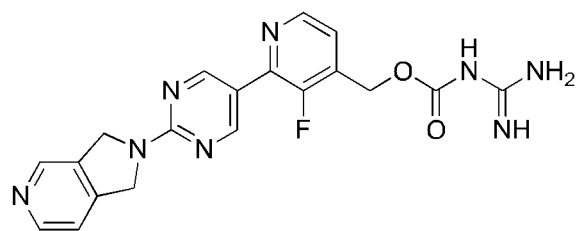
(13) 、



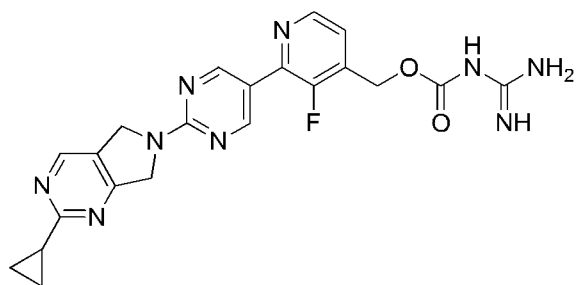
(14) 、



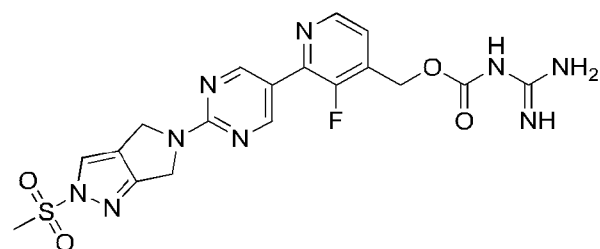
(15) 、



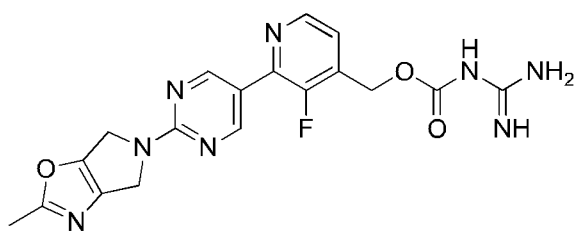
(16) 、



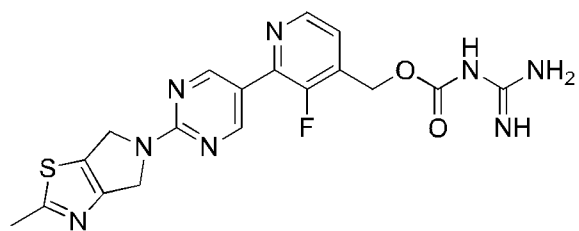
(17) 、



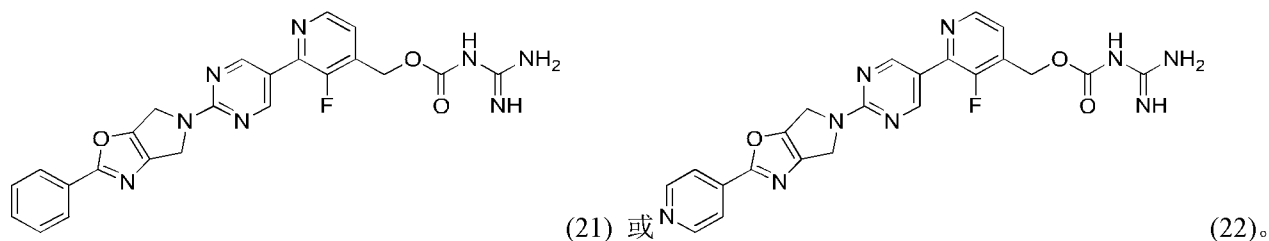
(18) 、



(19) 、



(20) 、



另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含本发明所述的化合物。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物，其进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物，其进一步包含一种或多种其他治疗剂。

在另一些实施方案中，本发明所述其他治疗剂选自VAP-1抑制剂。

在另一些实施方案中，本发明所述其他治疗剂为Vapaliximab、PRX-167700、BTT-1023、ASP-8232、PXS-4728A或RTU-1096。

在另一些实施方案中，本发明所述的药物组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或喷雾剂型。

另一方面，本发明涉及本发明所述的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于抑制 VAP-1。

另一方面，本发明涉及将本发明所述的化合物或药物组合物用于抑制 VAP-1 的活性。

另一方面，本发明涉及一种使用本发明所述的化合物或药物组合物抑制 VAP-1 活性的方法，所述方法是给予患者所述化合物或所述药物组合物的有效治疗量。

另一方面，本发明涉及本发明所述的化合物或所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于预防、治疗或减轻与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病。

另一方面，本发明涉及将本发明所述的化合物或药物组合物用于预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病。

另一方面，本发明涉及一种使用本发明所述的化合物或药物组合物预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病的方法，所述方法是给予患者本发明所述化合物或所述药物组合物的有效治疗量。并且，本发明提供的上述化合物或其药物组合物可以与其它疗法或治疗剂共同施用。施用方式可以为同时、顺序或以一定时间间隔进行。

在一些实施方案中，本发明所述的与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病是炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥。

在另一些实施方案中，本发明所述炎症疾病和/或炎症相关疾病为关节炎、全身炎性综合征、脓血症、滑膜炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、肝病、呼吸道疾病、眼睛疾病、皮肤疾病或神经炎性疾病。

在又一些实施方案中，本发明所述关节炎为骨关节炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎或青少年类风湿性关节炎。

在又一些实施方案中，本发明所述全身炎性综合征为全身炎性脓毒症。

在又一些实施方案中，本发明所述炎症性肠病为过敏性肠病。

在又一些实施方案中，本发明所述肝病为肝自身免疫性疾病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、

硬化性胆管炎、自身免疫性胆管炎、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝病。

还在一些实施方案中，本发明所述所述非酒精性脂肪性肝病为非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病相关隐源型肝硬化或原发性肝癌。

在又一些实施方案中，本发明所述呼吸道疾病为哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺部炎症、慢性阻塞性肺疾病、支气管炎或支气管扩张。

在又一些实施方案中，本发明所述眼睛疾病为眼色素层炎、虹膜炎、视网膜炎、自身免疫性眼炎症、血管生成和/或淋巴生成引起的炎症或黄斑变性。

在又一些实施方案中，本发明所述皮肤疾病为接触性皮炎、皮肤炎症、牛皮癣或湿疹。

在又一些实施方案中，本发明所述神经炎性疾病为帕金森病、阿尔茨海默病、血管性痴呆、多发性硬化或慢性多发性硬化。

在另一些实施方案中，本发明所述糖尿病和/或糖尿病相关疾病为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、X 综合征、糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病或糖尿病黄斑水肿。

在另一些实施方案中，本发明所述缺血性疾病为中风和/或其并发症、心肌梗死和/或其并发症或中风后炎症细胞对组织的破坏。

在另一些实施方案中，本发明所述纤维化为肝纤维化、囊性纤维化、肾纤维化、特发性肺纤维化或放射性诱导的纤维化。

在另一些实施方案中，本发明所述血管疾病为动脉粥样硬化、慢性心力衰竭或充血性心力衰竭。

在一些实施方案中，本发明所述疾病是癌症。

在另一些实施方案中，本发明所述癌症为黑色素瘤和淋巴瘤。

实施治疗、预防或延缓等作用所需的化合物或药物组合物的剂量通常取决于施用的具体化合物、患者、具体疾病或病症及其严重程度、给药途径和频率等，并且需要由主治医师根据具体情况判定。例如，在通过经静脉途径施用本发明提供的化合物或药物组合物时，可以每周一次甚至以更长时间间隔进行施用。

除非其他方面表明，本发明的化合物所有的立体异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，药学上可接受的盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

具体地说，盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学地，与组成制剂的其他组分和用于治疗哺乳动物有关。

本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式 (I) 所示化合物的中间体或式 (I) 所示化合物分离的对映异构体的盐，但不一定是药学上可接受的盐。

本发明的化合物的组合物、制剂和给药

本发明涉及一种药物组合物，其包括本发明所述化合物或实施例所示结构的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物及药学上可接受的盐或它们的前药。所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体、赋形剂、辅剂、媒介物或它们的组合，以及任选地、其它的治疗和/或预防成分。在一些实施方案，所述药物组合物包含有效量的至少一种药学上可接受的载体、赋形剂、辅剂或媒介物。本发明的药物组合物中化合物的量能有效地可探测地抑制生物标本或患者体内的 VAP-1 的活性。

本发明的化合物存在自由形态，或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发明，药学上可接受

的衍生物包括,但并不限于,药学上可接受的前药,盐,酯,酯类的盐,或能直接或间接地根据患者的需要给药的其他任何加合物或衍生物,本发明其他方面所描述的化合物,其代谢产物或它的残留物。

像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体,辅剂,媒介物或它们的组合,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的: In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

可用作药学上可接受的载体的物质的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如吐温 80、磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠或锌盐)、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段共聚物、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羊毛脂、糖类(例如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(例如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素及其衍生物(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、凝胶、滑石、赋形剂(例如可可油和栓剂蜡)、油(例如花生油、棉花子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、乙二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)、酯(例如油酸乙酯和十二酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(例如氢氧化镁和氢氧化铝)、褐藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇和磷酸盐缓冲液以及其它无毒相容性滑润剂(例如硫酸月桂酯钠和硬脂酸镁)以及根据配制人的判断着色剂、防粘剂、涂层剂、甜味剂和增香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

本发明的化合物或组合物可以通过任何合适方式给药,可根据疾病的严重程度经口、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如同通过粉剂、药膏或滴剂)或喷鼻剂等向人或其它动物施用以上所述化合物和药学上可接受的组合物。

供口服的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微型乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂。除活性化合物外,液体剂型可能含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基酰胺、油(尤其是棉花子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物也可包括佐剂,例如湿润剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂和增香剂。

可根据已知技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂配制可注射制剂,例如无菌可注射水或油悬浮剂。无菌可注射制剂也可能是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮剂或乳剂,例如1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中,可采用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,按照惯例采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可采用任何无味的不挥发性油,包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。另外,脂肪酸,例如十八烯酸,用于制备注射剂。例如,可通过细菌保留过滤器过滤或通过加入呈无菌固体组合物形式,使用之前可溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的杀菌剂为可注射制剂灭菌。

为延长本发明所述化合物或组合物的作用,常常希望减缓化合物由皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体悬浮液实现,因为化合物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解

速率又取决于晶体大小和晶形。或者，通过将化合物溶解或悬浮于油媒介物中实现延迟吸收经肠胃外施用的化合物。或者，通过在生物可降解的聚合物例如聚交酯-聚羟基乙酸中形成化合物的微胶囊矩阵制成可注射的储存形式，根据化合物与聚合物之比和采用的特殊聚合物的性质，可控制化合物释放速率。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚原酸酯和聚酸酐。也可通过将化合物截留在与身体组织相容的脂质体或微型乳剂中制备可注射的储存制剂。

经直肠或阴道施用的组合物特别是可通过混合本发明所述化合物和适合的非刺激性赋形剂或载体，例如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡制备的栓剂，所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并因此在此在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在这种固体剂型中，活性化合物混有至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a) 填料或膨胀剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b) 粘合剂，例如羧基甲基纤维素、藻酸盐、凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 保湿剂，例如甘油，d) 崩解剂，例如琼脂--琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶液阻滞剂，例如石蜡，f) 吸收加速剂，例如季铵化合物，g) 湿润剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂，例如高岭土和膨润土，和 i) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、硫酸月桂酯钠及其混合物。在为胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型也可包含缓冲剂。

也可使用如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等赋形剂将相似类型的固体组合物用作软和硬凝胶胶囊中的填料。可用包衣和壳，例如肠溶衣和制药领域众所周知的其它包衣制备片剂、糖锭、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型。它们可任选含有乳浊剂并且还可具有组合物的性质，以致任选地以延迟方式仅释放活性成分，或优选地，在肠道的某一部分释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

活性化合物也可呈现具有一种或多种上述赋形剂的微密封形式。在这种固体剂型中，活性化合物可能混有至少一种惰性稀释剂，例如蔗糖、乳糖或淀粉。一般地，这种剂型也可能包含除惰性稀释剂外的另外的物质，例如压片润滑剂和其它压片辅助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。它们可任选含有乳浊剂并且还可具有组合物的性质，以致任选地以延迟方式仅释放活性成分，或优选地，在肠道的某一部分释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

本发明所述化合物的局部或经皮施用剂型包括药膏、软膏、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷剂、吸入剂或贴片。在无菌条件下，活性化合物与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂。眼科制剂、耳滴剂和眼药水也被考虑到本发明的范围之内。另外，本发明考虑到具有提供控制化合物向身体递送的附加优点的皮肤贴片的用途。可通过将化合物溶解或分散于恰当介质中制成这种剂型。吸收促进剂也可用于提高化合物通过皮肤的流量。可通过提供速率控制膜或通过化合物分散于聚合物基质或凝胶中控制速率。

也可经口、肠胃外，通过吸入喷剂经局部、直肠、鼻、口腔、阴道或通过植入药盒施用本发明所述的组合物。如本发明使用的术语“肠胃外”包括但不限于皮下、静脉内、肌肉、关节内、滑膜腔内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。特别地，经口、腹膜内或静脉内施用组合物。

本发明所述组合物的无菌可注射形式可为水或油悬浮液。这些悬浮液可跟进本领域已知的技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂制备。另外，按照惯例采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此，可采用任何无味的不挥发性油，包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。另外，正如尤其呈聚氧乙烯化形式的天然药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，脂肪酸例如十八烯酸及其甘油酯衍生物用于制备注射剂。这些油溶液或悬浮液也可能含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或在配制药学上可接受的剂型（包括乳剂和悬浮液）中常用的类似分散剂。其它常用表面活性剂，例如 **Tweens**、**Spans** 和在生产药学上可接受的固体、液体或其它剂型中常用的其它乳化剂或生物利用率增强剂也可用于配制的目的。

可以任何口服可接受的剂型，包括但不限于胶囊、片剂、水悬浮液或溶液，口服本发明所述药物组合物。在为供口服片剂的情况下，常用载体包括但不限于乳糖和淀粉。通常还加入润滑剂，例如硬脂酸镁。为了以胶囊形式口服，有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服需要水悬浮液时，活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。若需要，还可加入某些甜味剂、增味剂或着色剂。

或者，可以供直肠使用的栓剂形式施用本发明所述的药物组合物。可通过混合试剂和非刺激性赋形剂制备这些药物组合物。这种物质包括但不限于可可油、蜂蜡和聚乙二醇。

尤其是当治疗目标包括局部滴施易于接近的区域或器官，包括眼部、皮肤或低位肠道疾病时，还可局部施用本发明所述的药物组合物。易于为这些区域或器官的每一个制备适合的局部制剂。

以直肠栓剂制剂（见上文）或适合的灌肠剂制剂可实现对低位肠道的局部滴施。也可使用局部皮肤贴片。

对于局部滴施而言，可将药物组合物配制为含有悬浮或溶于一种或多种载体中的活性组分的适合药膏。适于局部滴施本发明的化合物的载体包括但不限于矿物油、凡士林油、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，可将药物组合物配制为含有悬浮或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分的适合洗剂或乳膏。适合的载体包括但不限于矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

为了眼科使用，可用或不用防腐剂例如苯扎氯铵，将药物组合物配制为在等渗 pH 调节无菌盐水中的微粉化悬浮液，或特别是等渗 pH 调节无菌盐水中的溶液。或者，为了眼科使用，可将药物组合物配制为药膏，例如凡士林。

也可通过鼻用气化喷雾剂或吸入施用药物组合物。根据制药领域中众所周知的技术制备这种组合物并且采用苯甲醇和其它适合的防腐剂、提高生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂制备成盐水中的溶液。

可将用于本发明的方法的化合物配制成单位剂型。术语“单位剂型”指适合作为受治疗者的单位剂量的物理分单位，每单位含有经计算产生预期疗效的预定量的活性物质，任选地与适合的药物载体结合。单位剂型可作单次日剂量或多次日剂量（例如，每日约 1-4 次或更多次）的其中一次。当使用多次日剂量时，对于每次剂量的单位剂型可相同或不同。

本发明化合物及组合物的用途

本发明涉及本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于抑制 VAP-1，或所述药物用于预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病。

本发明涉及一种使用本发明所述的化合物或药物组合物来抑制 VAP-1 活性的方法，或预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病的方法；所述方法是给予有需要的个体所述化合物或所述药物组合物的有效治疗量。并且，本发明提供的上述化合物或其药物组合物可以与其它疗法或治疗剂共同施用。施用方式可以为同时、顺序或以一定时间间隔进行。

本发明涉及将本发明所述的化合物或药物组合物用于抑制 VAP-1 活性的方法，或预防、治疗或减轻与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病。

本发明所述与 VAP-1 蛋白有关或者由 VAP-1 调节的疾病是炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥。

本发明的化合物除了对人类治疗有益以外，还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物，包括哺乳动物，啮齿类动物等等。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此，本发明的化合物包括其药

学上可接受的衍生物。

本发明的化合物或药学上可接受的药物组合物的“有效量”、“有效治疗量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本发明所提到病症的严重度的有效量。本发明的化合物或药学上可接受的药物组合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如，每天服用的剂量约在 0.1 mg - 1000 mg/人范围内，分为一次或数次给药。根据本发明的方法、化合物和药物组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变，这取决于种族，年龄，患者的一般条件，感染的严重程度，特殊的因素，给药方式等。本发明的化合物或药物组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药，如本发明所讨论的。

一般合成和检测方法

为描述本发明，以下列出了实施例。但需要理解，本发明不限于这些实施例，只是提供实践本发明的方法。

在本说明书中，如果在化学名称和化学结构间存在任何差异，结构是占优的。

一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式 (I) 所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

所属领域的技术人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的药物除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

化合物的结构是通过核磁共振 ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 或/和 $^{19}\text{F-NMR}$) 来确定的。 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、 $^{19}\text{F-NMR}$ 化学位移 (δ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出。 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、 $^{19}\text{F-NMR}$ 的测定是用 Bruker Ultrashield-400 核磁共振谱仪和 Bruker Avance III HD 600 核磁共振谱仪，测定溶剂为氘代氯仿 (CDCl_3)、氘代甲醇 (CD_3OD 或 $\text{MeOH-}d_4$) 或者氘代二甲基亚砜 ($\text{DMSO-}d_6$)。用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.25 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s (singlet, 单峰)，d (doublet, 双峰)，t (triplet, 三重峰)，m (multiplet, 多重峰)，br (broadened, 宽峰)，dd (doublet of doublets, 双二重峰)，dt (doublet of triplets, 双三重峰)，td (triplet of doublets, 三双重峰)，brs (broadened singlet, 宽单峰)。耦合常数 J ，单位用赫兹 (Hz) 表示。

制备纯化或制备拆分一般使用 Novasep pump 250 高效液相色谱仪。

LC-MS 的测定用 Agilen-6120 Quadrupole LC/MS 质谱仪。

柱层析一般使用青岛海洋化工 300 目~400 目硅胶为载体。

本发明的起始原料是已知的，并且可以在市场上购买到得，购买自上海韶远公司 (Shanghai Accela Company)、安耐吉公司 (Energy Company)、百灵威公司 (J&K)、天津阿法埃莎公司 (Alfa Company) 等公司，或者可以采用或者按照本领域已知的方法来合成。

氮气氛围是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球或钢釜。

氢气氛围是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球或者是一个约 1L 容积的不锈钢高压反应釜。

实施例中若无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中若无特殊说明，反应温度为室温；实施例中若无特殊说明，室温为 20°C~40°C。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：二氯甲烷和甲醇体系，二氯甲烷和乙酸乙酯体系，石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

柱层析的洗脱剂的体系包括：A：石油醚和乙酸乙酯体系，B：二氯甲烷和乙酸乙酯体系，C：二氯甲烷和甲醇体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的氨水和醋酸等进行调节。

HPLC 是指高效液相色谱；

HPLC 的测定使用安捷伦 1260 高压液相色谱仪 (Eclipse Plus C18 4.6 × 150 mm 3.5 μ m 色谱柱)；

HPLC 测试条件：柱温：30 °C PDA：210 nm， 254 nm

流动相：A 相：0.1%磷酸钾 B 相：乙腈 流速： 1.0 mL/min

流动相梯度如表 A 所示：

表 A

时间 (min)	流动相A的梯度	流动相B的梯度
0	90%	10%
5-8	70%	30 %
12-18	80%	20%
18.1-22	90%	10%

生物测试试验中的分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气炉，二元注射泵，孔板自动采样器，柱恒温箱，带电喷雾电离源 (ESI) 的Agilent G6430三级四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行，MRM转换的参数如表 B所示：

表 B

全扫描	50→1400
碎裂电压	230 V
毛细管电压	55 V
干燥器温度	350 °C
雾化器	0.28 MPa
干燥器流速	10 L/min

分析使用Agilent XDB-C18，2.1 × 30 mm，3.5 μ m 柱，注入5 μ L 样品。分析条件：流动相为 0.1% 的甲酸水溶液 (A) 和 0.1% 的甲酸甲醇溶液 (B)。流速为 0.4 mL/min。流动相梯度如表 C 所示：

表 C

时间	流动相B的梯度
0.5 min	5 %
1.0 min	95 %

2.2 min	95 %
2.3 min	5 %
5.0 min	终止

此外，用于分析的还有 Agilent 6330 系列 LC/MS/MS 光谱仪，配备有 G1312A 二元注射泵，G1367A 自动采样器和 G1314C UV 检测器；LC/MS/MS 光谱仪采用 ESI 放射源。使用标准液对每一个分析物进行合适的阳离子模型处理和 MRM 转换进行最佳的分析。在分析期间使用 Capcell MP-C18 柱，规格为：100 × 4.6 mm I.D., 5 μM (Phenomenex, Torrance, California, USA)。流动相是 5 mM 醋酸铵，0.1% 甲醇水溶液 (A)；5mM 醋酸铵，0.1% 甲醇乙腈溶液 (B) (70/30, v/v)；流速为 0.6 mL/min；柱温保持在室温；注入 20 μL 样品。

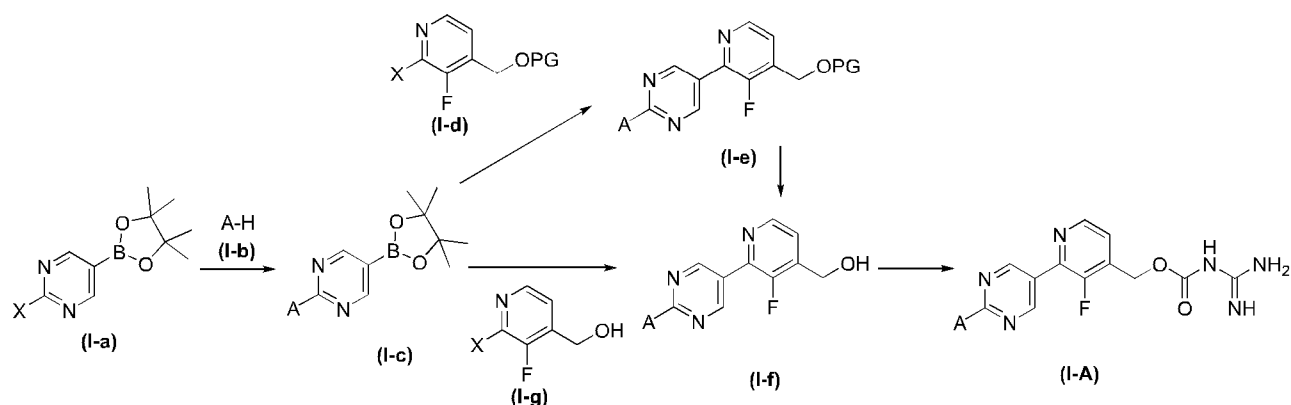
下面简写词的使用贯穿本发明：

DMSO- <i>d</i> ₆ :	氘代二甲基亚砜；	TBS:	叔丁基二甲基硅基；
CDCl ₃ :	氘代氯仿；	%wt, mass% :	重量百分比；
CD ₃ OD:	氘代甲醇；	mL, ml:	毫升；
μL, μl:	微升；	mol/L:	摩尔/每升；
mol:	摩尔；	mmol:	毫摩尔；
g :	克；	h :	小时；
H ₂ :	氢气；	min :	分钟；
N ₂ :	氮气；	MPa:	兆帕；
atm :	标准大气压。		

一般合成方法

制备本发明公开化合物的典型合成步骤如下面的**合成方案 1**所示。除非另外说明，A 具有如本发明所述的定义，X 为卤素；PG 为羟基保护基。

合成方案 1:



具有如通式 (I-A) 所示结构的化合物可以通过**合成方案 1** 描述的一般合成方法制备得到, 具体步骤可参考实施例。化合物 (I-a) 在碱性条件下与化合物 (I-b) 发生亲核反应, 得到化合物 (I-c); 化合物 (I-c) 在碱性条件及钯催化剂作用下与化合物 (I-d) 发生亲核反应, 得到化合物 (I-e); 化合物 (I-e) 脱除羟基保护基, 得到化合物 (I-f); 或化合物 (I-c) 在碱性条件及钯催化剂作用下与化合物 (I-g) 发生亲核反应, 直接得到化合物 (I-f); 化合物 (I-f) 先与 1,1'-二羰基咪唑反应后, 再与合适的胍盐 (如碳酸胍) 反应, 得到通式 (I-A) 所示的目标化合物。

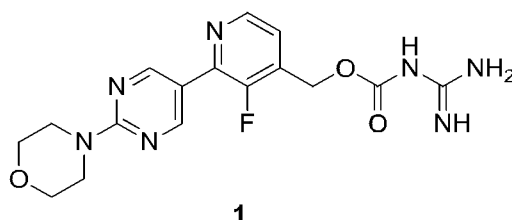
具体实施方式

以下实施例用于说明本发明, 但不用来限制本发明的范围。

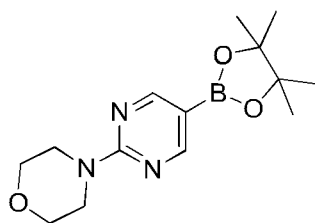
制备实施例

在以下制备实施例中, 发明人以本发明的部分化合物为例, 详细描述了本发明化合物的制备过程。

实施例 1 [3-氟-2-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯 (化合物 1)



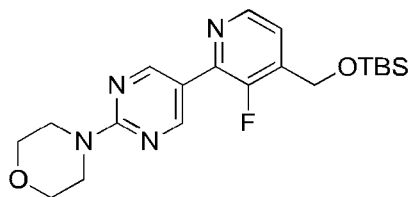
步骤 1) 4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]吗啉



将 2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶 (2.00 g, 8.93 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 加入吗啉 (0.80 mL, 9.20 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.00 g, 12.00 mmol), 80°C 回流反应 24 小时。反应液冷却至室温, 有固体析出, 过滤, 收集滤饼, 得到标题化合物 (2.00 g, 产率 77%), 为白色固体。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 292.2 $[M+H]^+$ 。

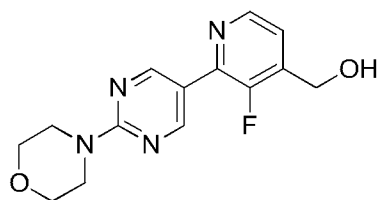
步骤 2) 叔丁基-[(2-氟-3-氟-4-吡啶基)甲氧基]-二甲基-硅烷



将 4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]吗啉 (1.85 g, 6.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL), 加入叔丁基-[(2-氟-3-氟-4-吡啶基)甲氧基]-二甲基-硅烷 (1.50 g, 5.44 mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.30 g, 0.26 mmol) 和饱和碳酸钠溶液 (30 mL), 90°C 反应 25 小时。反应液冷却, 分出有机相, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=2/1] 纯化, 得到标题化合物 (1.80 g, 产率 82%), 为无色油状物。

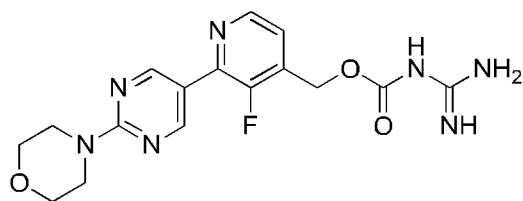
MS (ESI, pos. ion) m/z : 405.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3) [3-氟-2-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-4-吡啶基]甲醇



将叔丁基-[3-氟-2-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-4-吡啶基]甲氧基-二甲基-硅烷 (1.80 g, 4.45 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 0°C 下缓慢滴加四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (8 mL, 1 mol/L), 反应 0.5 小时。加入水 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有相机用饱和氯化钠溶液 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=2/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.60 g, 产率 46%), 为白色固体。

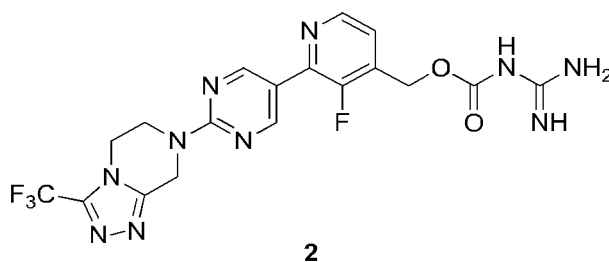
MS (ESI, pos. ion) m/z : 291.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4) [3-氟-2-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯

将[3-氟-2-(2-吗啉基嘧啶-5-基)-4-吡啶基]甲醇 (0.45 g, 1.56 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL), 加入 1,1'-二羰基咪唑 (0.60 g, 3.60 mmol), 室温反应 0.5 小时, 加入碳酸胍 (0.70 g, 3.80 mmol), 继续反应 3 小时。加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有相机用饱和氯化钠溶液 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v)=20/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.23 g, 产率 40%, HPLC 纯度: 99.13%), 为白色固体。

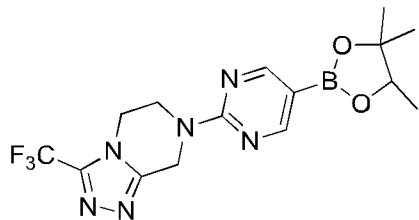
MS (ESI, pos. ion) m/z : 376.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.02 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.89-3.74 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 4H)。

实施例 2 [3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三氮唑[4,3-*a*]吡啶-7-基]嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯 (化合物 2)

2

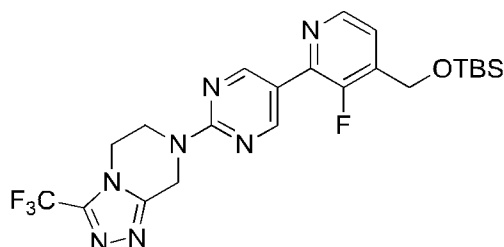
步骤 1) 7-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶



将 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪盐酸盐 (1.05 g, 4.6 mmol) 溶于乙醇 (10 mL), 加入三乙胺 (1.5 mL, 7.7 mmol), 反应 5 分钟后, 加入 2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶 (1.0 g, 4.2 mmol), 加热至 80°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 有固体析出, 过滤, 用少量无水乙醇洗涤滤饼, 收集滤饼干燥, 得到标题化合物 (1.0 g, 产率 61%), 为白色固体。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 397.1 $[M+H]^+$ 。

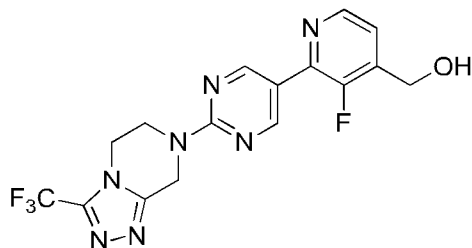
步骤 2) 叔丁基-[[3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-基]嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲氧基]-二甲基-硅烷



将 7-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡嗪 (1.0 g, 2.5 mmol) 和叔丁基-[(2-氯-3-氟-4-吡啶基)甲氧基]-二甲基-硅烷 (0.65 g, 2.4 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (20 mL), 加入碳酸钠溶液 (7 mL, 7 mmol, 1 mol/L), 置换氮气保护, 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.18 g, 0.24 mmol), 90°C 反应 12 小时。反应液冷却过滤, 滤液分出水相, 有机相浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=1/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.95 g, 产率 79%), 为类白色固体。

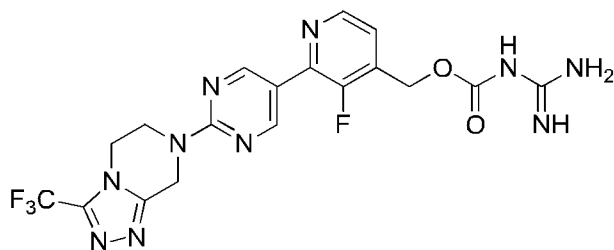
MS (ESI, pos. ion) m/z : 510.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3) [3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-基]嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲醇



将叔丁基-[[3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-基]嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲氧基]-二甲基-硅烷 (1.0 g, 2.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL), 0°C 下滴加四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (4 mL, 4 mmol, 1 mol/L), 室温反应 1.5 小时。加水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (8 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 所得残留物用乙醇/乙酸乙酯/石油醚 (v/v/v=1/1/3, 15 mL) 重结晶, 得到标题化合物 (0.56 g, 产率 72%), 为白色固体。

步骤 4) [3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5*H*-[1,2,4]三氮唑[4,3-*a*]吡嗪-7-基]嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯

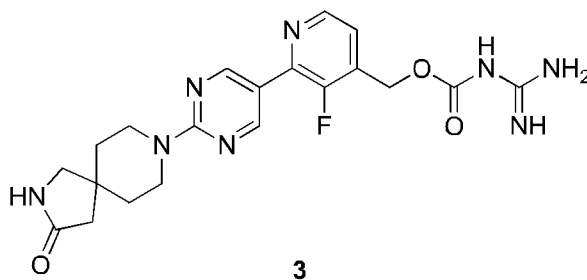


将[3-氟-2-[2-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三氮唑并[4,3-*a*]吡啶-7-基]嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲醇 (0.10 g, 0.25 mmol), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL), 加入 *N,N'*-羰基二咪唑 (0.11 g, 0.66 mmol), 氮气保护下室温反应 2 小时, 加入碳酸脒 (0.12 g, 0.99 mmol), 继续反应 8 小时。将反应液直接柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1] 纯化, 得到标题化合物 (86 mg, 产率 71%, HPLC 纯度: 98.73%), 为白色固体。

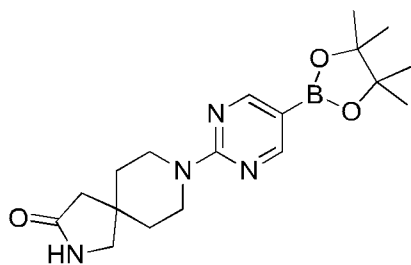
MS (ESI, pos. ion) m/z : 418.3 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.00 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.34 (d, $J = 31.2$ Hz, 4H)。

实施例 3 [3-氟-2-[2-(2-氧代-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-8-基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯 (化合物 3)



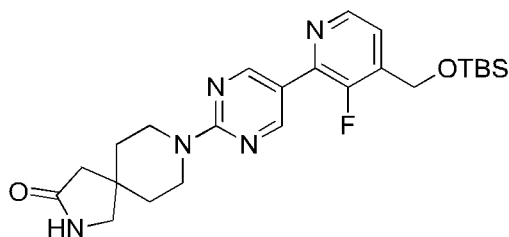
步骤 1) 8-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代硼戊环-2-基)嘧啶-2-基]-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮



将二异丙基乙胺 (2.1 mL, 13 mmol), 2,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-3-酮 (0.77 g, 5.0 mmol) 加入到 2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶 (1.0 g, 4.2 mmol) 的无水乙醇 (30 mL) 溶液中, 80°C 反应 15 小时。反应液冷却至室温, 浓缩, 加入乙醇 (5 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 用乙醇 (1 mL) 洗涤滤饼, 收集滤饼干燥, 得到标题化合物 (0.86 g, 产率 58%), 为类白色固体。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.47 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 3.94 (dt, $J = 10.9, 5.0$ Hz, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.62-1.49 (m, 4H), 1.27 (s, 12H)。

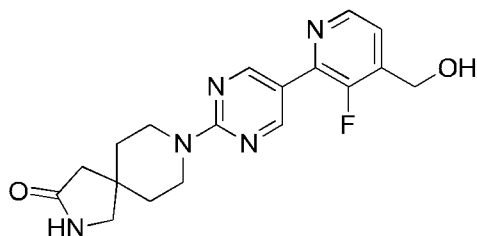
步骤 2) 8-[5-[4-[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]-3-氟-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮



将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.11 g, 0.15 mmol), 碳酸钠水溶液 (4.4 mL, 0.76 mmol, 1 mol/L), 8-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代硼戊环-2-基)嘧啶-2-基]-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-3-酮 (0.58 g, 1.59 mmol) 加入到[(2-氯-3-氟-4-吡啶基)甲氧基]-叔丁基二甲基硅烷 (0.40 g, 1.45 mmol) 的乙二醇二甲醚 (13 mL) 溶液中, 90°C 反应 23 小时。将反应液浓缩, 残余物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v)=9/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.43 g, 产率 63%), 为浅黄色固体。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.3[M+1]⁺。

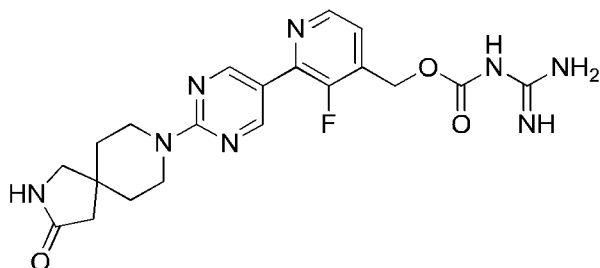
步骤 3) 8-[5-[3-氟-4-(羟甲基)-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮



0°C 下, 将四丁基氟化铵 (1.1 mL, 1 mol/L 四氢呋喃溶液) 滴加入 8-[5-[4-[叔丁基(二甲基)硅]氧甲基]-3-氟-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮 (0.43 g, 0.91 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 室温反应 3 小时。将反应液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 9/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.18 g, 产率 55%), 为浅黄色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.87 (s, 2H), 8.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.60 (t, J = 5.1 Hz, 4H)。

步骤 4) [3-氟-2-(2-氧代-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯



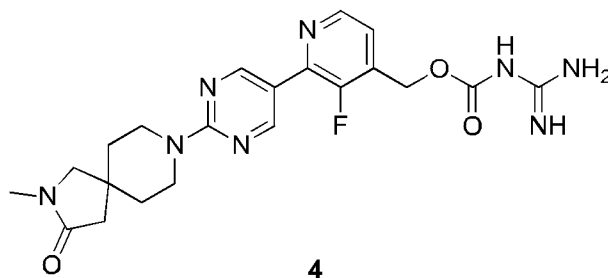
将 *N,N'*-羰基二咪唑 (0.21 g, 1.31 mmol) 加入到 8-[5-[3-氟-4-(羟甲基)-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮 (0.18 g, 0.50 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 室温反应 2 小时。加入碳酸胍 (0.25 g, 2.01 mmol) 继续反应 8 小时。将反应液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.11 g, 产率 49%, HPLC 纯度: 98.35%), 为白色固体。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 443.1 [M+H]⁺;

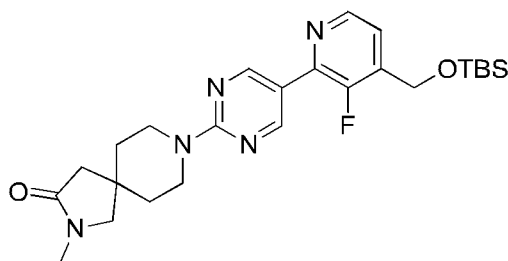
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.88 (s, 2H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.60 (t, J = 5.5 Hz,

4H)。

实施例 4 [3-氟-2-[2-(2-氧代-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-8-基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯 (化合物 4)



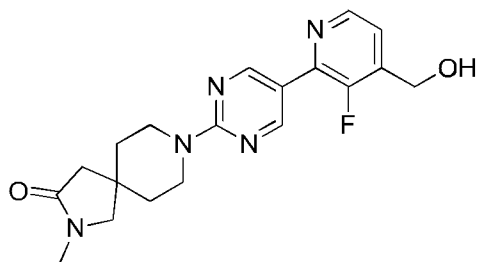
步骤 1) 8-[5-[4-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]-3-氟-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3-甲基-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮



0°C下, 将氢化钠 (30 mg, 0.75 mmol) 加入到8-[5-[4-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]-3-氟-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮 (0.23 g, 0.49 mmol) 的*N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL) 溶液中, 室温反应30分钟, 加入碘甲烷 (89 mg, 0.58 mmol), 继续反应4小时。将反应液倒入冰水 (10 mL) 中淬灭, 加入饱和氯化铵溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.19 g, 产率 80%), 为黄色固体。

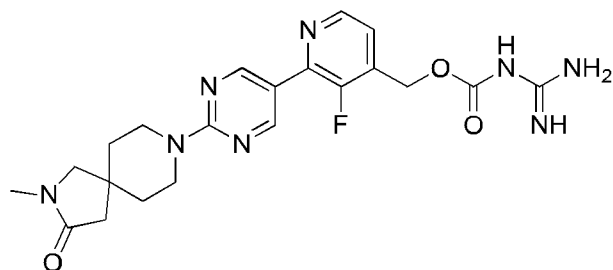
MS (ESI, pos. ion) *m/z*: 486.15[M+1]⁺。

步骤 2) 8-[5-[3-氟-4-(羟甲基)-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3-甲基-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮



0°C下, 将四丁基氟化铵 (0.5 mL, 1 mol/L 四氢呋喃溶液) 滴加入 8-[5-[4-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧甲基]-3-氟-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3-甲基-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮 (0.20 g, 0.41 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 室温反应 1 小时。加入水 (15 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 25/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.10 g, 产率 65%), 为白色固体。

步骤 3) [3-氟-2-[2-(3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-8-基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯

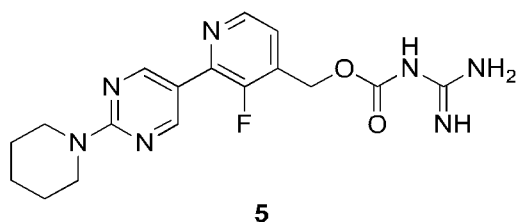


将 *N,N'*-羰基二咪唑 (0.10 g, 0.59 mmol) 加入到 8-[5-[3-氟-4-(羟甲基)-2-吡啶基]嘧啶-2-基]-3-甲基-3,8-二氮杂螺[4,5]癸烷-2-酮 (85 mg, 0.23 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL) 溶液中, 室温反应 3 小时, 随后加入碳酸胍 (0.25 g, 2.01 mmol), 继续反应 12 小时。将反应液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1] 纯化, 得到标题化合物 (48 mg, 产率 46%, HPLC 纯度: 98.98%), 为白色固体。

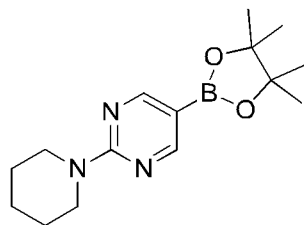
MS (ESI, pos. ion) m/z : 457.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.88 (s, 2H), 8.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H)。

实施例 5 [3-氟-2-[2-(1-哌啶基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脒基氨基甲酸酯(化合物 5)



步骤 1) 2-(1-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼酸酯-2-基)嘧啶

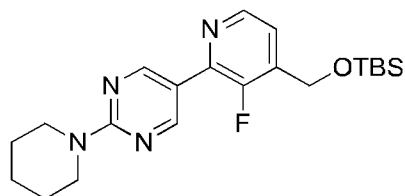


将 2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶 (3.00 g, 12.5 mmol) 溶于无水乙醇 (30 mL), 加入哌啶 (1.50 mL, 15.0 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (4.20 mL, 25.0 mmol), 80°C 回流反应 14 小时。反应液冷却至室温, 浓缩, 加入乙醇 (6 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 用乙醇 (2 mL) 洗涤滤饼, 收集滤饼干燥, 得到标题化合物 (2.00 g, 产率 77%), 为类白色固体。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 290.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.45 (s, 2H), 3.82-3.74 (m, 4H), 1.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.27 (s, 12H)。

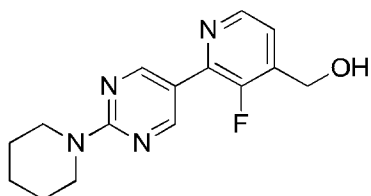
步骤 2) 叔丁基-[3-氟-2-[2-(1-哌啶基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲氧基]-二甲基-硅烷



将 2-(1-哌啶基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼酸酯-2-基)嘧啶 (0.50 g, 1.81 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (15 mL), 加入叔丁基-[(2-氯-3-氟-4-吡啶基)甲氧基]-二甲基-硅烷 (580 ng, 1.99 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.14 g, 0.18 mmol) 和碳酸钠水溶液 (5.4 mL, 1 mol/L), 90°C 反应 23 小时。反应液冷却至室温, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=4/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.47 g, 产率 64%), 为无色油状物。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 403.3 $[M+H]^+$ 。

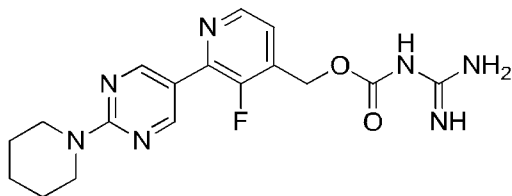
步骤 3) [3-氟-2-[2-(1-哌啶基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲醇



将叔丁基-[[3-氟-2-[2-(1-哌啶基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲氧基]-二甲基-硅烷 (0.47 g, 1.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL), 0°C 下滴加四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1.4 mL, 1 mol/L), 室温反应 3.5 小时。将反应液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [二氯甲烷/甲醇 (v/v)=19/1] 纯化, 得到标题化合物 (0.33 g, 产率 99%), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.86 (s, 2H), 8.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.90-3.72 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 4H)。

步骤 4) [3-氟-2-[2-(1-哌啶基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲基 *N*-脲基氨基甲酸酯



将[3-氟-2-[2-(1-哌啶基)嘧啶-5-基]-4-吡啶基]甲醇 (0.40 g, 1.39 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 加入 1,1'-二巯基咪唑 (0.58 g, 3.61 mmol), 室温反应 3 小时, 随后加入碳酸胍 (0.70 g, 3.80 mmol), 室温反应 12 小时。加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 [乙酸乙酯/甲醇 (v/v)=12/1] 纯化, 得到标题化合物(0.23 g, 产率 44%, HPLC 纯度: 99.20%), 为白色固体。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 374.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.87 (s, 2H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.91-3.76 (m, 4H), 1.66 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 4.1 Hz, 4H)。

活性试验实施例

一、VAP-1 抑制活性测定

测试目的: 下面的方法是用来测定本发明化合物对 VAP-1 的抑制活性。

试验材料:

人重组 VAP-1 (VAP-1, human) 购于 Sigma, Cat. No. SRP6241;

Amplex® Red Monoamine Oxidase Assay Kit 购于 Invitrogen, Cat. No. A12214;

384 孔板购于 Corning, Cat. No. 6005174;

苄胺盐酸盐 (Benzylamine hydrochloride) 购于 Sigma, Cat. No. B5136-25G;

DMSO (Dimethyl Sulfoxide, 二甲基亚砜) 购于 Sigma, Cat. No. D2650-100ML;

试验方法:

将试验化合物溶于 DMSO 中并进行 4 倍稀释, 共稀释 10 个浓度。在 384 孔板中, 将 25 μ L 人重组 VAP-1 (1.6 μ g/mL) 加入至各个孔中。将 100 nL 不同浓度的试验化合物加入至含人重组 VAP-1 的各个孔中, 室温孵育 30 min。30 min 孵育后, 将 25 μ L 含 1 mM 苄胺盐酸盐的 Amplex® Red Monoamine Oxidase Assay Kit (含 200 μ M Amplex Red reagent, 1 U/mL HRP 的反应混合物) 加入至相应孔中, 室温避光孵育 60 min。60 min 后, 使用 PerkinElmer 的 Envision 在激发 530-560 nm 和发射 590 nm 下读取荧光值 (RFU)。使用 Graph Pad Prism 5 软件绘制曲线并计算出 IC₅₀ 值。其结果如表 1 所示:

表 1: 本发明实施例提供的化合物对人重组 VAP-1 的抑制活性

实施例编号	VAP-1 (IC ₅₀ /nM)
实施例 1	1.5
实施例 3	1.18

试验结果显示: 本发明化合物对人重组 VAP-1 具有明显的抑制作用。

二、DAO 选择性抑制测定

测试目的: 下面的方法是用来测定本发明化合物对 DAO 选择性抑制活性。

试验材料:

人重组 DAO (Recombinant Human ABP-1/DAO) 购于 R&D, Cat. No.8298-AO;

Amplex® Red Hydrogen Peroxide Peroxidase Assay Kit 购于 Invitrogen, Cat. No. A22188;

1,4-丁二胺双盐酸盐 (1,4-Diaminobutane dihydrochloride) 购于 Aladdin, Cat. No. D106194-25G;

试验方法:

将试验化合物溶于 DMSO 中并进行 5 倍稀释, 共稀释 6 个浓度。在 384 孔板中, 将 24 μ L 人重组 DAO (1 μ g/mL) 加入至各个孔中。将 1 μ L 不同浓度的试验化合物加入至含人重组 DAO 的各个孔中, 37°C 孵育 30 min。30 min 孵育后, 将 25 μ L 含 1 M 1,4-丁二胺双盐酸盐的 Amplex® Red Hydrogen Peroxide Peroxidase Assay Kit (含 100 μ M Amplex® Red 和 0.2 U/mL HRP 的反应混合物) 加入至相应孔中, 37°C 避光孵育 30 min。30 min 后, 使用 BMG LABTECH 的 PHERAstar FSX 酶标仪在激发 540 nm 和发射 580 nm 下读取荧光值 (RFU)。使用 Graph Pad Prism 5 软件绘制曲线并计算出 IC₅₀ 值。

试验结果表明, 本发明化合物对 VAP-1 的选择性高。

三、本发明化合物的药代动力学测定

测量目的: 下面的方法是用来测定本发明化合物的药代动力学。

试验材料:

所用实验试剂及供试品: Propranolol (普萘洛尔(内标))、甲醇、乙酸铵、K₂EDTA (乙二胺四乙酸钾)、甲酸、乙腈、MTBE (甲基叔丁基醚)、Kolliphor HS15 (聚乙二醇 12 羟基硬脂酸酯)、DMSO (二甲亚砜) 均为市售可得;

SD大鼠：雄性，180-220 g，7-8 周龄，购自湖南斯莱克实验动物有限公司。

试验方法：

1、供试品配制

按5% DMSO + 5% KolliphorHS15 + 90% 生理盐水配置供试品溶液，具体根据每个化合物的溶解情况进行调整，使化合物能完全溶解。

2、动物实验设计

受试物	本发明实施例化合物
动物分组	静脉注射/I.V.: n = 3; 采血时间 (小时/h): 0.083、0.25、0.5、1、2、5、7、24
	口服/P.O.: n = 3; 采血时间 (小时/h): 0.083、0.25、0.5、1、2、5、7、24
给药方式	静脉：后肢脚静脉给药；口服：灌胃。
采血方式	尾静脉采血
采血量	200 ~ 400 μ L/时间点
抗凝剂	K ₂ EDTA
血浆制备	所有样品在60 min 内，10000 rpm，4°C，离心2 min，分离血浆。样品储存于-80°C，待测。后备样品，于分析结束后保存1月。
禁食情况	药前禁食15 h，自由饮水。给药后4 h 进食。
储备液溶媒	受试物：20% DMSO；内标：Propranolol 水溶液(100 ng/mL)
数据处理	Win Nonlin 6.1软件非房室模型法计算药动力学参数

3、动物给药剂量表

组别	性别	动物数量	给药剂量	给药浓度	给药体积
静脉注射 I.V.	雄性	3	1 mg/kg	1 mg/mL	1 mL/kg
口服 P.O.	雄性	3	5 mg/kg	1 mg/mL	5 mL/kg

4、溶液配制

(1) 供试品储备液的配置：精密称取适量供试品，用DMSO溶解，用乙腈稀释至1 mg/mL，摇匀即得。置于-20°C条件下保存待用。

(2) 内标物溶液配制：精密吸取一定量1mg/mL Propranolol 储备液，用水稀释至100 ng/mL。

5、样品分析

采用液液萃取法处理样品，进行色谱分离，在三重四极杆串联质谱仪上，以多重反应离子监测(MRM)

方式进行定量分析，用仪器定量软件对结果进行浓度计算。

6、血浆样品预处理

精密吸取30 μL 的血浆样品，加入250 μL 内标，涡旋混合均匀。用1 mL的MTBE提取一次，13000 rpm，4°C下离心2 min，吸取上清液800 μL ，于96孔氮吹仪中挥干，残留物用150 μL 甲醇/水=50/50 复溶，涡旋混合，进样，进样量为8 μL 。

7、标准样品的制备

准确吸取适量的化合物储备液，加入乙腈稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各20 μL ，加入空白血浆180 μL ，涡旋混匀，配制成相当于血浆浓度为3、5、10、30、100、300、1000、3000、5000和10000 ng/mL 的血浆样品，均按“血浆样品预处理”操作，每一浓度进行双样本分析，建立标准曲线。

8、分析方法

使用 LC/MS/MS 法测定不同化合物给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。

9、数据处理

采用WinNonlin 6.1 软件，非房室模型法计算药动力学参数。

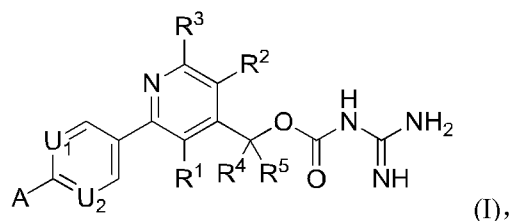
试验结果显示：本发明化合物具有良好的药代动力学性质。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

41
权 利 要 求 书

1、一种化合物，其为式 (I) 所示化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药，



其中，

U_1 和 U_2 各自独立地为 CH 或 N；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或羟基 C₁₋₆ 烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

或 R^4 、 R^5 和与它们相连的碳原子一起，形成 C₃₋₆ 碳环或 3-6 个原子组成的杂环，其中所述 C₃₋₆ 碳环和 3-6 个原子组成的杂环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

A 为 5-14 个原子组成的杂环基或 5-14 个原子组成的杂芳基，其中所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R^6 所取代；

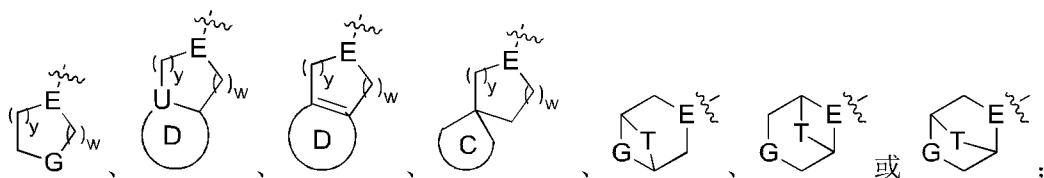
各 R^6 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、-NR^cR^d、=O、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-S(=O)_qR^e、-NR^fC(=O)R^a、-NR^fS(=O)₂R^e、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

q 为 0、1 或 2；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地为 H、D、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述 C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷氨基；

或 R^c 、 R^d 和与它们相连的氮原子一起，形成 3-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环，其中所述 3-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、-OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷氨基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其中，所述 A 为以下子结构式：



其中，

各 E 独立地为 N 或 CH；

各 G 独立地为 -CH₂-、-NH-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)₂-；

U 为 N、-C=或 CH；

各 T 独立地为 -(CH₂)_k-；

各 y 独立地为 0、1 或 2；

各 w 独立地为 0、1 或 2；

x 为 1、2 或 3；

环 C 为 C₃₋₆ 碳环、3-6 个原子组成的杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-6 个原子组成的杂芳环；

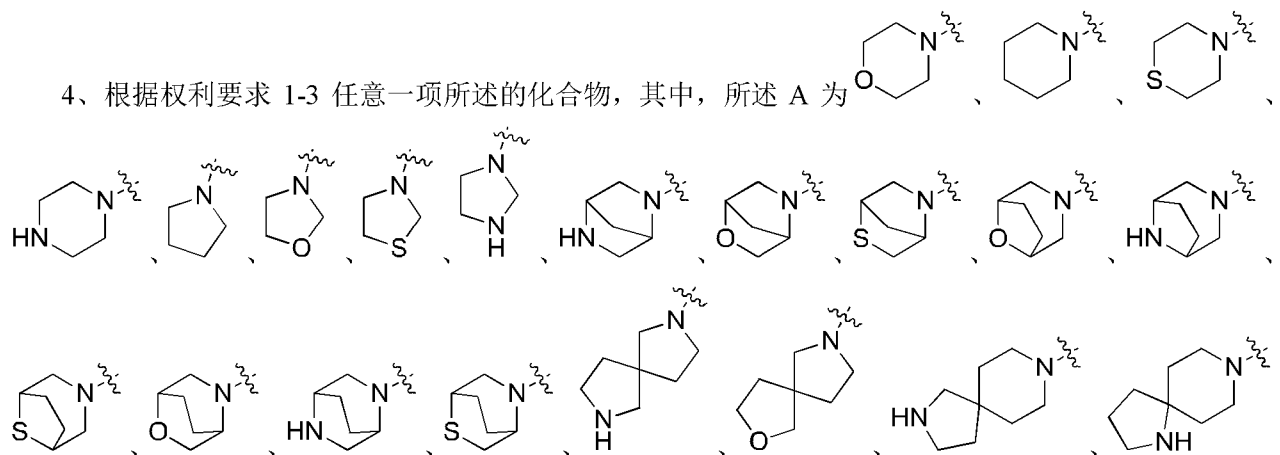
各环 D 独立地为 C₃₋₆ 碳环、3-6 个原子组成的杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-6 个原子组成的杂芳环；

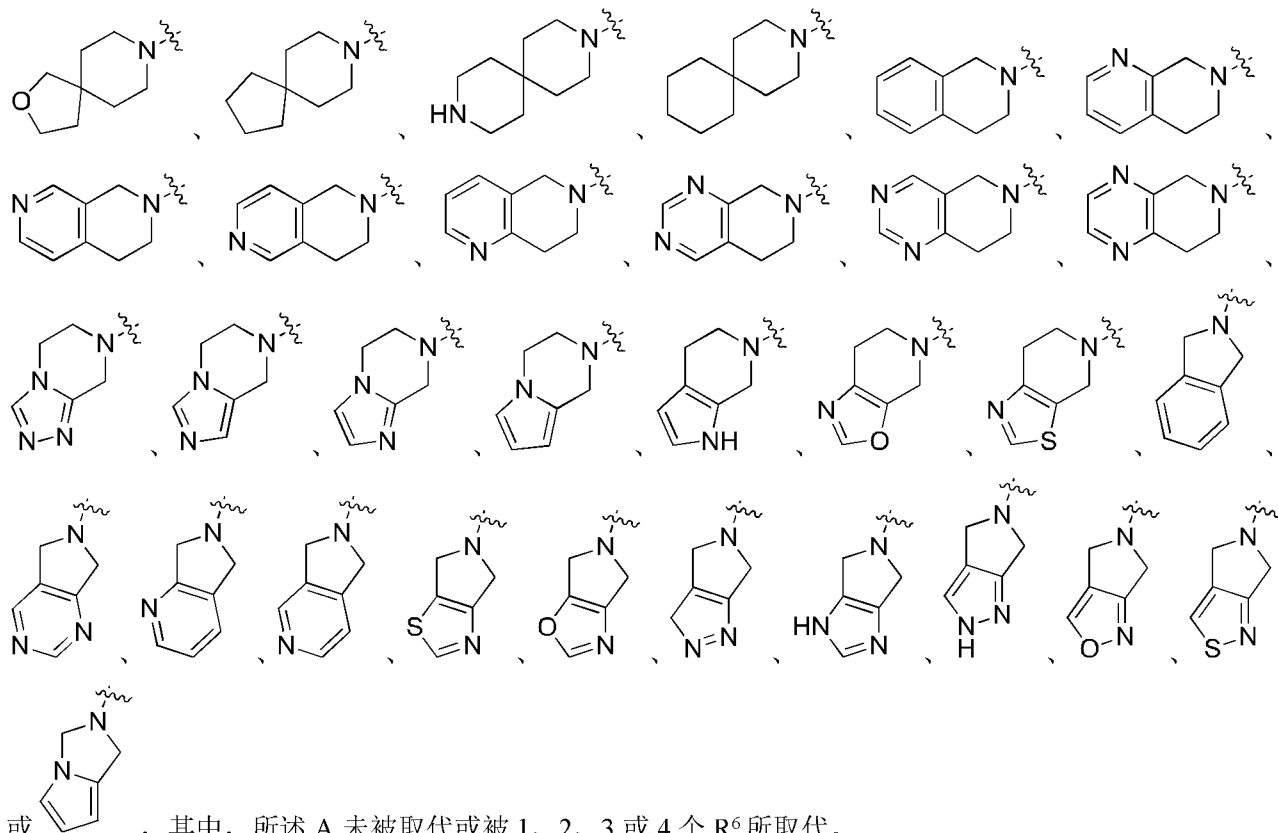
其中，所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R⁶ 所取代。

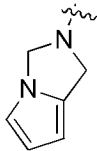
3、根据权利要求 2 所述的化合物，其中，所述环 C 为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、苯、吡咯、吡啶、嘧啶、噻唑、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡嗪或哒嗪；

各环 D 独立地为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、苯、吡咯、吡啶、嘧啶、噻唑、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡嗪或哒嗪。

4、根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物，其中，所述 A 为





或  , 其中, 所述 A 未被取代或被 1、2、3 或 4 个 R^6 所取代。

5、根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物, 其中, 所述各 R^6 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 $-NR^dR^e$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_qR^e$ 、 $-NR^fC(=O)R^a$ 、 $-NR^fS(=O)_2R^e$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氨基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

q 为 0、1 或 2;

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地为 H、D、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 个原子组成的杂芳基, 其中所述 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、5-6 个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、 $-OH$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氨基;

或 R^c 、 R^d 和与它们相连的氮原子一起, 形成 5-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环, 其中所述 5-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、 $-OH$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氨基。

6、根据权利要求 1-5 任意一项所述的化合物, 其中, 所述各 R^6 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)R^a$ 、 $-NHS(=O)_2R^e$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩

基、二氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基或哒嗪基，其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、苯基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡嗪基和哒嗪基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

7、根据权利要求 1-6 任意一项所述的化合物，其中，所述 R¹、R² 和 R³ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、三氟甲氧基或羟基甲基。

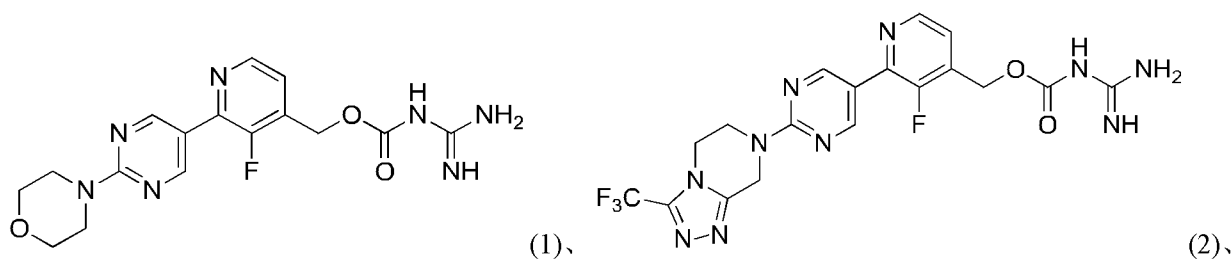
8、根据权利要求 1-7 任意一项所述的化合物，其中，所述 R⁴ 和 R⁵ 各自独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基，其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基；

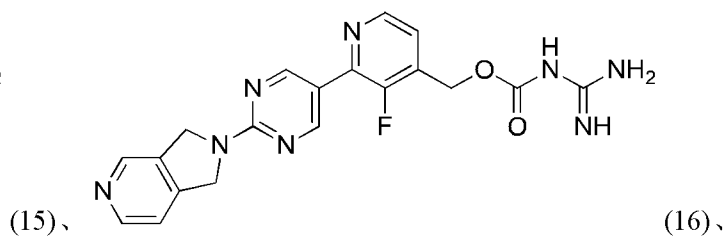
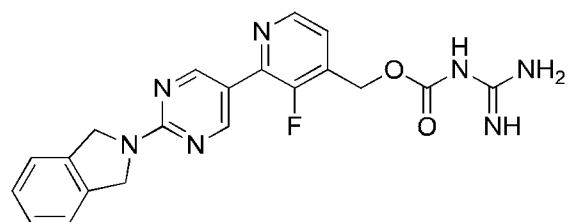
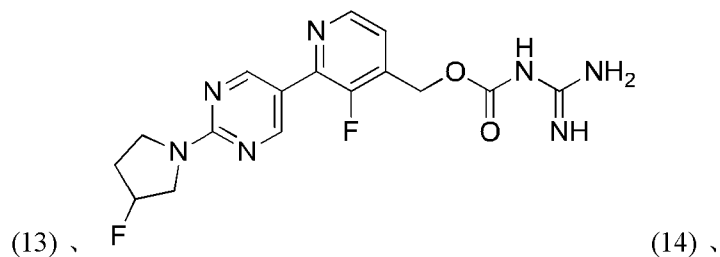
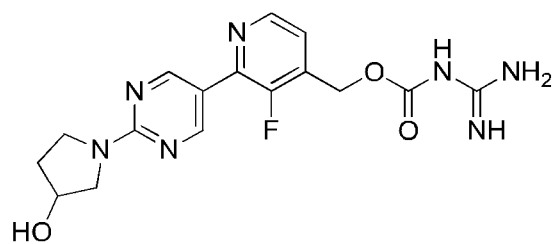
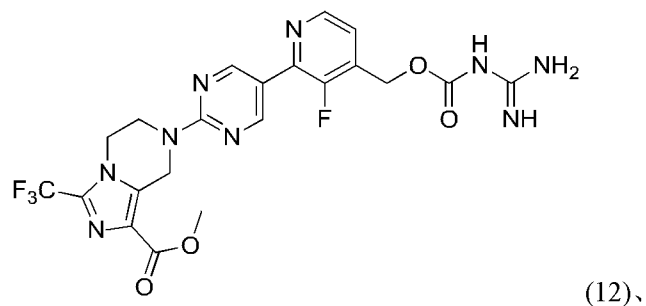
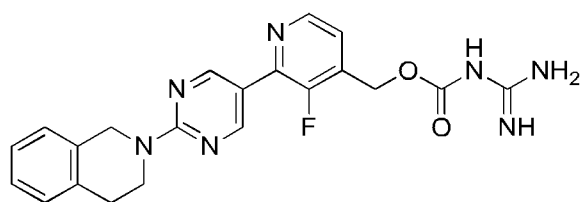
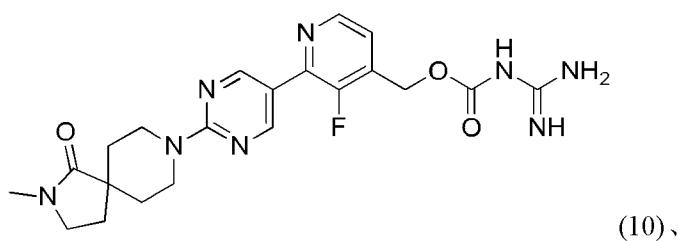
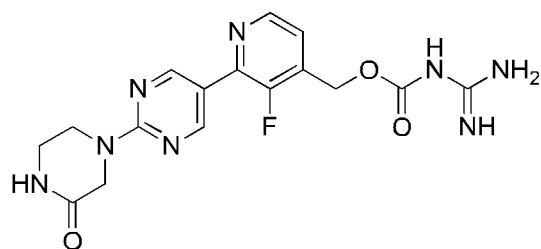
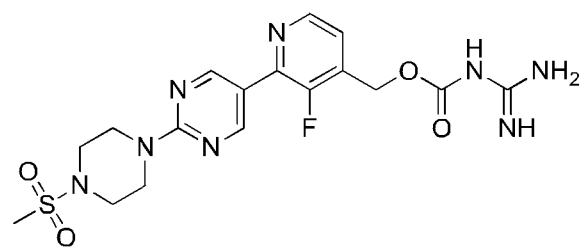
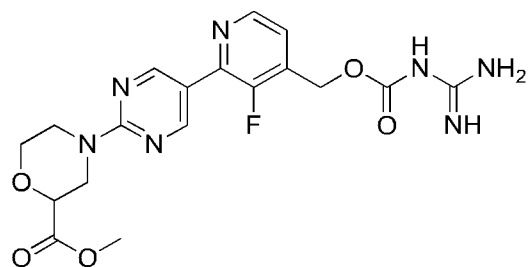
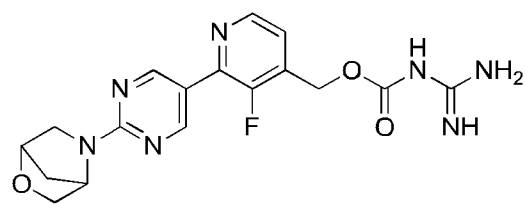
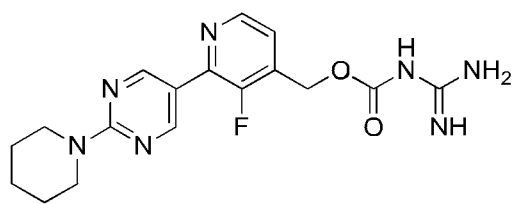
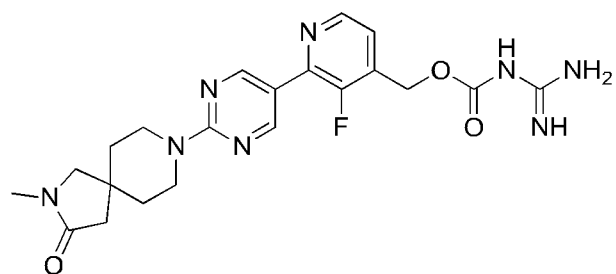
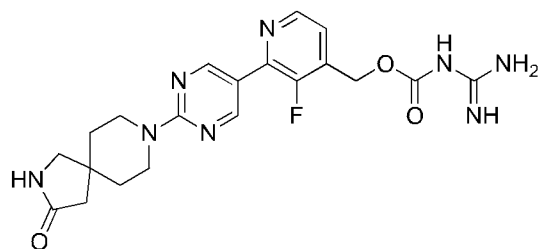
或 R⁴、R⁵ 和与它们相连的碳原子一起，形成环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉或哌嗪，其中所述环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,3-二氧环戊烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、四氢吡喃、二氢吡喃、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉和哌嗪各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、NH₂、-COOH、-SH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基。

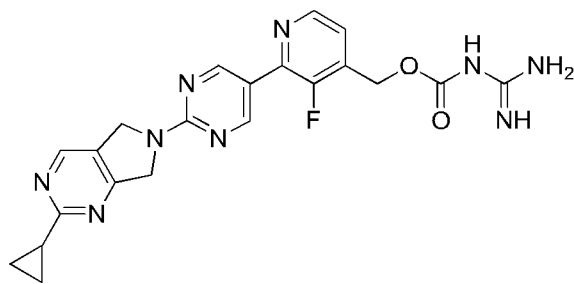
9、根据权利要求 1-8 任意一项所述的化合物，其中，所述各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 和 R^f 独立地为 H、D、三氟甲基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、5-6 个原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个原子组成的杂芳基，其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、5-6 个原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个原子组成的杂芳基各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基；

或 R^c、R^d 和与它们相连的氮原子一起，形成 5-6 个原子组成的杂环或 5-6 个原子组成的杂芳环，其中所述 5-6 个原子组成的杂环和 5-6 个原子组成的杂芳环各自独立地未被取代或被 1、2、3 或 4 个取代基所取代，所述取代基独立地选自 D、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基或甲氧基。

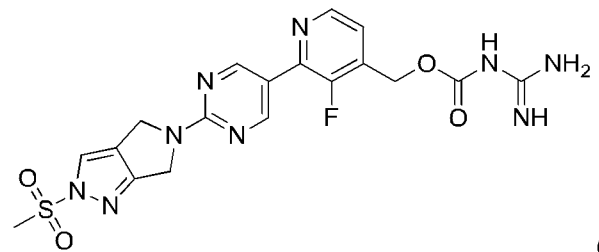
10、根据权利要求 1-9 任意一项所述的化合物，其具有以下其中之一的结构：



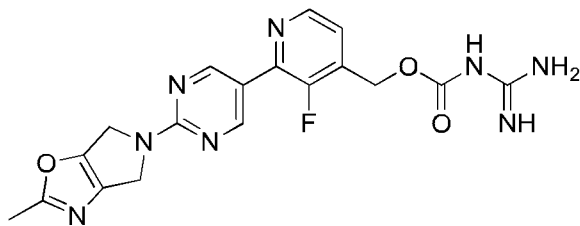




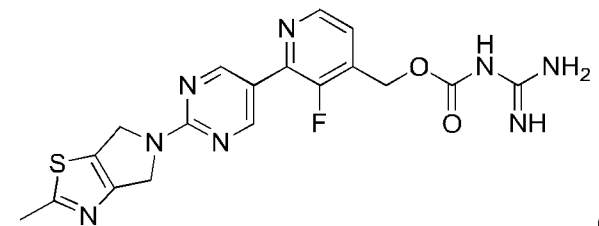
(17)、



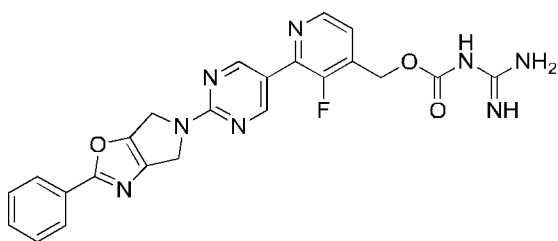
(18)、



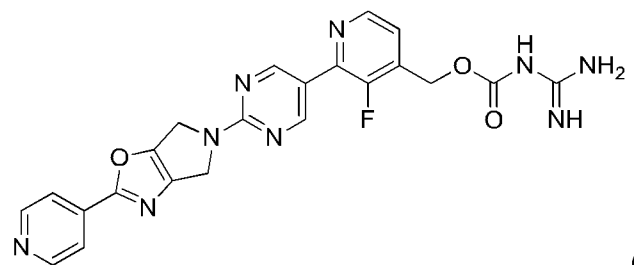
(19)、



(20)、



(21)、



(22)

或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药。

11、一种药物组合物，其包含权利要求1-10任意一项所述的化合物，任选地，进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

12、权利要求1-10任意一项所述的化合物或权利要求11所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于抑制VAP-1；或所述药物用于预防、治疗或减轻与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病，其中所述与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病是炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥。

13、根据权利要求12所述的用途，其中，所述炎症疾病和/或炎症相关疾病为关节炎、全身炎性综合征、脓血症、滑膜炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、肝病、呼吸道疾病、眼睛疾病、皮肤疾病或神经炎性疾病；其中所述关节炎为骨关节炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎或青少年类风湿性关节炎；全身炎性综合征为全身炎性脓毒症；炎症性肠病为过敏性肠病；肝病为肝自身免疫性疾病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬变、硬化性胆管炎、自身免疫性胆管炎、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝病；呼吸道疾病为哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺部炎症、慢性阻塞性肺疾病、支气管炎或支气管扩张；眼睛疾病为眼色素层炎、虹膜炎、视网膜炎、自身免疫性眼炎症、血管生成和/或淋巴生成引起的炎症或黄斑变性；皮肤疾病为接触性皮炎、皮肤炎症、牛皮癣或湿疹；神经炎性疾病为帕金森病、阿尔茨海默病、血管性痴呆、多发性硬化或慢性多发性硬化；

所述糖尿病和/或糖尿病相关疾病为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、X 综合征、糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病或糖尿病黄斑水肿；

所述缺血性疾病为中风和/或其并发症、心肌梗死和/或其并发症或中风后炎症细胞对组织的破坏；

所述纤维化为肝纤维化、囊性纤维化、肾纤维化、特发性肺纤维化或放射性诱导的纤维化；

所述血管疾病为动脉粥样硬化、慢性心力衰竭或充血性心力衰竭。

14、根据权利要求13所述的用途，其中所述非酒精性脂肪性肝病为非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病相关隐源型肝硬化或原发性肝癌。

15、权利要求1-10任意一项所述的化合物或权利要求11所述的药物组合物用于抑制VAP-1；或用于预防、治疗或减轻与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病，其中所述与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病是炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥。

16、根据权利要求15所述的化合物或药物组合物，其中，所述炎症疾病和/或炎症相关疾病为关节炎、全身炎性综合征、脓血症、滑膜炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、肝病、呼吸道疾病、眼睛疾病、皮肤疾病或神经炎性疾病；其中所述关节炎为骨关节炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎或青少年类风湿性关节炎；全身炎性综合征为全身炎性脓毒症；炎症性肠病为过敏性肠病；肝病为肝自身免疫性疾病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬变、硬化性胆管炎、自身免疫性胆管炎、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝病；呼吸道疾病为哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺部炎症、慢性阻塞性肺疾病、支气管炎或支气管扩张；眼睛疾病为眼色素层炎、虹膜炎、视网膜炎、自身免疫性眼炎症、血管生成和/或淋巴生成引起的炎症或黄斑变性；皮肤疾病为接触性皮炎、皮肤炎症、牛皮癣或湿疹；神经炎性疾病为帕金森病、阿尔茨海默病、血管性痴呆、多发性硬化或慢性多发性硬化；

所述糖尿病和/或糖尿病相关疾病为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、X综合征、糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病或糖尿病黄斑水肿；

所述缺血性疾病为中风和/或其并发症、心肌梗死和/或其并发症或中风后炎症细胞对组织的破坏；

所述纤维化为肝纤维化、囊性纤维化、肾纤维化、特发性肺纤维化或放射性诱导的纤维化；

所述血管疾病为动脉粥样硬化、慢性心力衰竭或充血性心力衰竭。

17、根据权利要求16所述的化合物或药物组合物，其中所述非酒精性脂肪性肝病为非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病相关隐源型肝硬化或原发性肝癌。

18、一种抑制VAP-1；或预防、治疗或减轻与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病的方法，包括给予患者有效治疗量的权利要求1-10任意一项所述的化合物或权利要求11所述的药物组合物，其中所述与VAP-1蛋白有关或者由VAP-1调节的疾病是炎症疾病和/或炎症相关疾病、糖尿病和/或糖尿病相关疾病、缺血性疾病、血管疾病、纤维化或组织移植排斥。

19、根据权利要求18所述的方法，其中，所述炎症疾病和/或炎症相关疾病为关节炎、全身炎性综合征、脓血症、滑膜炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、肝病、呼吸道疾病、眼睛疾病、皮肤疾病或神经炎性疾病；其中所述关节炎为骨关节炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎或青少年类风湿性关节炎；全身炎性综合征为全身炎性脓毒症；炎症性肠病为过敏性肠病；肝病为肝自身免疫性疾病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬变、硬化性胆管炎、自身免疫性胆管炎、酒精性肝病或非酒精性脂肪性肝病；呼吸道疾病为哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、肺部炎症、慢性阻塞性肺疾病、支气管炎或支气管扩张；眼睛疾病为眼色素层炎、虹膜炎、视网膜炎、自身免疫性眼炎症、血管生成和/或淋巴生成引起的炎症或黄斑变性；皮肤疾病为接触性皮炎、皮肤炎症、牛皮癣或湿疹；神经炎性疾病为帕金森病、阿尔茨海默病、血管性痴呆、多发性硬化或慢性多发性硬化；

所述糖尿病和/或糖尿病相关疾病为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、X综合征、糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病或糖尿病黄斑水肿；

所述缺血性疾病为中风和/或其并发症、心肌梗死和/或其并发症或中风后炎症细胞对组织的破坏；

所述纤维化为肝纤维化、囊性纤维化、肾纤维化、特发性肺纤维化或放射性诱导的纤维化；

所述血管疾病为动脉粥样硬化、慢性心力衰竭或充血性心力衰竭。

20、根据权利要求19所述的方法，其中所述非酒精性脂肪性肝病为非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病相关隐源型肝硬化或原发性肝癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/112392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/14(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 498/18(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/5386(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 37/06(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)

C07D; A61K; A61P

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)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, STN-REGISTRY, STN-MARPAT, STN-CAPLUS, 广东东阳光, 胍, 胺氧化酶, 氨基氧化酶, 血管粘附蛋白, 血管黏附蛋白, guanidine+, amine oxidase, ssao, vascular adhesion protein+, VAP-1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103459369 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 18 December 2013 (2013-12-18) description, paragraphs [0063]-[0131] and [2037]	1-20
X	WO 2017194453 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 16 November 2017 (2017-11-16) description, page 6, paragraph 3 to page 9, paragraph 4 and page 50	1-20
X	WO 2018124179 A1 (UBE INDUSTRIES, LTD.) 05 July 2018 (2018-07-05) description, paragraphs [0010]-[0012] and [0125]	1-20
X	YAMAKI, S. et al. "Synthesis and Structure Activity Relationships of Carbamimidoylcarbamate Derivatives as Novel Vascular Adhesion Protein-1 Inhibitors" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 25, 23 September 2017 (2017-09-23), ISSN: 0968-0896, pp. 6024-6038	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“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
 “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)
 “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

“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
 “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
 “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
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 January 2020

Date of mailing of the international search report

23 January 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/112392**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017148519 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 08 September 2017 (2017-09-08) description	1-20
A	CN 107922379 A (UBE INDUSTRIES, LTD.) 17 April 2018 (2018-04-17) description	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/112392

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **15、 18-20**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 15 and 18-20 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy (PCT Rule 39.1(iv)). The search is made on the basis of the claimed effect of the compound or pharmaceutical compound, ie. the pharmaceutical use.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/112392

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	103459369	A	18 December 2013	UA	110515 C2	12 January 2016
				IL	240047 D0	31 August 2015
				SG	10201503044 U A	29 June 2015
				BR	112013023048 A2	06 December 2016
				US	9556160 B2	31 January 2017
				SM	T201600227 B	31 August 2016
				PL	2695881 T3	30 November 2016
				SI	EP 2695881 T1	31 August 2016
				JP	WO2012124696 A1	24 July 2014
				MX	2013010552 A	02 December 2013
				IL	228040 D0	30 September 2013
				US	2014100210 A1	10 April 2014
				HK	1187341 A1	23 October 2015
				ME	02853 B	20 April 2018
				EA	025839 B1	28 February 2017
				ES	2628850 T3	04 August 2017
				HU	E028394 T2	28 December 2016
				CA	2830157 A1	20 September 2012
				CO	6821938 A2	31 December 2013
				EP	2695881 A1	12 February 2014
				ME	02465 B	20 February 2017
				IL	240047 A	31 August 2017
				HU	E034860 T2	28 March 2018
				EP	3002278 A1	06 April 2016
				SG	193307 A1	30 October 2013
				CY	1117803 T1	17 May 2017
				PT	3002278 T	29 June 2017
				LT	3002278 T	26 June 2017
				TW	I547491 B	01 September 2016
				SI	2695881 T1	31 August 2016
				US	2013143860 A1	06 June 2013
				US	9051283 B2	09 June 2015
				RS	56136 B1	31 October 2017
				EP	2695881 A4	10 September 2014
				US	8716470 B2	06 May 2014
				ZA	201306341 B	29 October 2014
				HR	P20160944 T1	07 October 2016
				CN	103459369 B	27 May 2015
				AU	2016202010 A1	21 April 2016
				AU	2012227383 A1	19 September 2013
				CA	2830157 C	26 February 2019
				RS	54965 B1	30 November 2016
				SI	3002278 T1	31 August 2017
				EA	201391315 A1	30 January 2014
				TW	201607939 A	01 March 2016
				WO	2012124696 A1	20 September 2012
				TW	201300357 A	01 January 2013
				KR	101879011 B1	16 July 2018
				DK	3002278 T3	24 July 2017
WO	2017194453	A1	16 November 2017	AR	108462 A1	22 August 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/112392

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				EA	201892539 A1	28 June 2019
				TW	201805278 A	16 February 2018
				KR	20190003995 A	10 January 2019
				AU	2017262707 A1	11 October 2018
				MX	2018013701 A	02 May 2019
				IL	262662 D0	31 December 2018
				PH	12018502376 A1	08 April 2019
				CN	109153664 A	04 January 2019
				CL	2018003158 A1	18 January 2019
				CA	3023805 A1	16 November 2017
				SG	11201809687 T A	29 November 2018
				US	9926292 B2	27 March 2018
				PE	1512019 A1	22 January 2019
				JP	2019519495 A	11 July 2019
				EP	3455216 A1	20 March 2019
				CO	2018012020 A2	13 November 2018
				US	2017327483 A1	16 November 2017
WO	2018124179	A1	05 July 2018	BR	112019012020 A2	29 October 2019
				JP	WO2018124179 A1	31 October 2019
				CN	110114350 A	09 August 2019
				US	2019337962 A1	07 November 2019
				KR	20190097251 A	20 August 2019
				CA	3048854 A1	05 July 2018
				EP	3564230 A1	06 November 2019
				MX	2019007786 A	16 August 2019
WO	2017148519	A1	08 September 2017	AU	2017385291 A1	18 July 2019
				EP	3423436 A1	09 January 2019
				JP	2019512016 A	09 May 2019
				US	2019084959 A1	21 March 2019
CN	107922379	A	17 April 2018	KR	20180032576 A	30 March 2018
				EP	3333163 A4	09 January 2019
				JP	WO2017022861 A1	31 May 2018
				US	2019152953 A1	23 May 2019
				EP	3333163 A1	13 June 2018
				CA	2994924 A1	09 February 2017
				RU	2018107839 A	06 September 2019
				AU	2016301745 A2	10 May 2018
				WO	2017022861 A1	09 February 2017
				MX	2018001517 A	19 June 2018
				AU	2016301745 A1	22 March 2018

A. 主题的分类

C07D 413/14(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i;
C07D 498/18(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i;
A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/5386(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P
19/02(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i;
A61P 13/12(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P
37/06(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; A61K; A61P

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))

CNPAT, CNKI, EPDOC, WPI, STN-REGISTRY, STN-MARPAT, STN-CAPLUS, 广东东阳光, 胍, 胺氧化酶, 氨基氧化酶, 血管粘附蛋白, 血管黏附蛋白, guanidine+, amine oxidase, ssao, vascular adhesion protein+, VAP-1

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
X	CN 103459369 A (安斯泰来制药株式会社) 2013年 12月 18日 (2013 - 12 - 18) 说明书第[0063]-[0131]、[2037]段	1-20
X	WO 2017194453 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH) 2017年 11月 16日 (2017 - 11 - 16) 说明书第6页第3段-第9页第4段、第50页	1-20
X	WO 2018124179 A1 (UBE INDUSTRIES, LTD.) 2018年 7月 5日 (2018 - 07 - 05) 说明书第[0010]-[0012]、[0125]段	1-20
X	YAMAKI, S. 等. "Synthesis and structure activity relationships of carbamimidoylcarbamate derivatives as novel vascular adhesion protein-1 inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第25卷, 2017年 9月 23日 (2017 - 09 - 23), ISSN: 0968-0896, 第6024-6038页	1-20

☒ 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

2020年 1月 2日

国际检索报告邮寄日期

2020年 1月 23日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

李磊

电话号码 86-(10)-53962154

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
A	WO 2017148519 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT. GMBH) 2017年 9月 8日 (2017 - 09 - 08) 说明书全文	1-20
A	CN 107922379 A (宇部兴产株式会社) 2018年 4月 17日 (2018 - 04 - 17) 说明书全文	1-20

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 15、18-20
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求15、18-20涉及对人体或动物体实施的治疗方法（PCT细则39.1（iv））。本检索报告是基于所述化合物或药物化合物所声称的效果，即制药用途作出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/112392

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	103459369	A	2013年 12月 18日	UA	110515	C2	2016年 1月 12日
				IL	240047	D0	2015年 8月 31日
				SG	10201503044U	A	2015年 6月 29日
				BR	112013023048	A2	2016年 12月 6日
				US	9556160	B2	2017年 1月 31日
				SM	T201600227	B	2016年 8月 31日
				PL	2695881	T3	2016年 11月 30日
				SI	EP2695881	T1	2016年 8月 31日
				JP	W02012124696	A1	2014年 7月 24日
				MX	2013010552	A	2013年 12月 2日
				IL	228040	D0	2013年 9月 30日
				US	2014100210	A1	2014年 4月 10日
				HK	1187341	A1	2015年 10月 23日
				ME	02853	B	2018年 4月 20日
				EA	025839	B1	2017年 2月 28日
				ES	2628850	T3	2017年 8月 4日
				HU	E028394	T2	2016年 12月 28日
				CA	2830157	A1	2012年 9月 20日
				CO	6821938	A2	2013年 12月 31日
				EP	2695881	A1	2014年 2月 12日
				ME	02465	B	2017年 2月 20日
				IL	240047	A	2017年 8月 31日
				HU	E034860	T2	2018年 3月 28日
				EP	3002278	A1	2016年 4月 6日
				SG	193307	A1	2013年 10月 30日
				CY	1117803	T1	2017年 5月 17日
				PT	3002278	T	2017年 6月 29日
				LT	3002278	T	2017年 6月 26日
				TW	I547491	B	2016年 9月 1日
				SI	2695881	T1	2016年 8月 31日
				US	2013143860	A1	2013年 6月 6日
				US	9051283	B2	2015年 6月 9日
				RS	56136	B1	2017年 10月 31日
				EP	2695881	A4	2014年 9月 10日
				US	8716470	B2	2014年 5月 6日
				ZA	201306341	B	2014年 10月 29日
				HR	P20160944	T1	2016年 10月 7日
				CN	103459369	B	2015年 5月 27日
				AU	2016202010	A1	2016年 4月 21日
				AU	2012227383	A1	2013年 9月 19日
				CA	2830157	C	2019年 2月 26日
				RS	54965	B1	2016年 11月 30日
				SI	3002278	T1	2017年 8月 31日
				EA	201391315	A1	2014年 1月 30日
				TW	201607939	A	2016年 3月 1日
WO	2012124696	A1	2012年 9月 20日				
TW	201300357	A	2013年 1月 1日				
KR	101879011	B1	2018年 7月 16日				
DK	3002278	T3	2017年 7月 24日				
WO	2017194453	A1	2017年 11月 16日	AR	108462	A1	2018年 8月 22日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/112392

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)	
				EA	201892539	A1	2019年 6月 28日		
				TW	201805278	A	2018年 2月 16日		
				KR	20190003995	A	2019年 1月 10日		
				AU	2017262707	A1	2018年 10月 11日		
				MX	2018013701	A	2019年 5月 2日		
				IL	262662	D0	2018年 12月 31日		
				PH	12018502376	A1	2019年 4月 8日		
				CN	109153664	A	2019年 1月 4日		
				CL	2018003158	A1	2019年 1月 18日		
				CA	3023805	A1	2017年 11月 16日		
				SG	11201809687T	A	2018年 11月 29日		
				US	9926292	B2	2018年 3月 27日		
				PE	1512019	A1	2019年 1月 22日		
				JP	2019519495	A	2019年 7月 11日		
				EP	3455216	A1	2019年 3月 20日		
				CO	2018012020	A2	2018年 11月 13日		
				US	2017327483	A1	2017年 11月 16日		
WO	2018124179	A1	2018年 7月 5日	BR	112019012020	A2	2019年 10月 29日		
				JP	W02018124179	A1	2019年 10月 31日		
				CN	110114350	A	2019年 8月 9日		
				US	2019337962	A1	2019年 11月 7日		
				KR	20190097251	A	2019年 8月 20日		
				CA	3048854	A1	2018年 7月 5日		
				EP	3564230	A1	2019年 11月 6日		
				MX	2019007786	A	2019年 8月 16日		
AU	2017385291	A1	2019年 7月 18日						
WO	2017148519	A1	2017年 9月 8日	EP	3423436	A1	2019年 1月 9日		
				JP	2019512016	A	2019年 5月 9日		
				US	2019084959	A1	2019年 3月 21日		
CN	107922379	A	2018年 4月 17日	KR	20180032576	A	2018年 3月 30日		
				EP	3333163	A4	2019年 1月 9日		
				JP	W02017022861	A1	2018年 5月 31日		
				US	2019152953	A1	2019年 5月 23日		
				EP	3333163	A1	2018年 6月 13日		
				CA	2994924	A1	2017年 2月 9日		
				RU	2018107839	A	2019年 9月 6日		
				AU	2016301745	A2	2018年 5月 10日		
				WO	2017022861	A1	2017年 2月 9日		
				MX	2018001517	A	2018年 6月 19日		
				AU	2016301745	A1	2018年 3月 22日		