



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114621189 B

(45) 授权公告日 2024. 01. 02

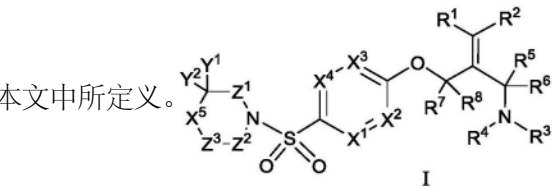
(21) 申请号 202111527585.9
(22) 申请日 2021.12.14
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 114621189 A
(43) 申请公布日 2022.06.14
(66) 本国优先权数据
 202011472455.5 2020.12.14 CN
 202110016770.5 2021.01.07 CN
 202110656705.9 2021.06.11 CN
(73) 专利权人 上海拓界生物医药科技有限公司
 地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试
 验区金科路3728号14幢103室
(72) 发明人 李云飞 莫明广 张芳
(51) Int. Cl.
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01)
 C07D 241/08 (2006.01)
 C07D 243/08 (2006.01)
 C07D 267/10 (2006.01)

C07D 265/32 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(56) 对比文件
WO 2020089026 A1, 2020.05.07
WO 2020089025 A1, 2020.05.07
US 2006025438 A1, 2006.02.02
CN 110938059 A, 2020.03.31
WO 2013163675 A1, 2013.11.07
WO 2009066152 A2, 2009.05.28
审查员 耿佳琳

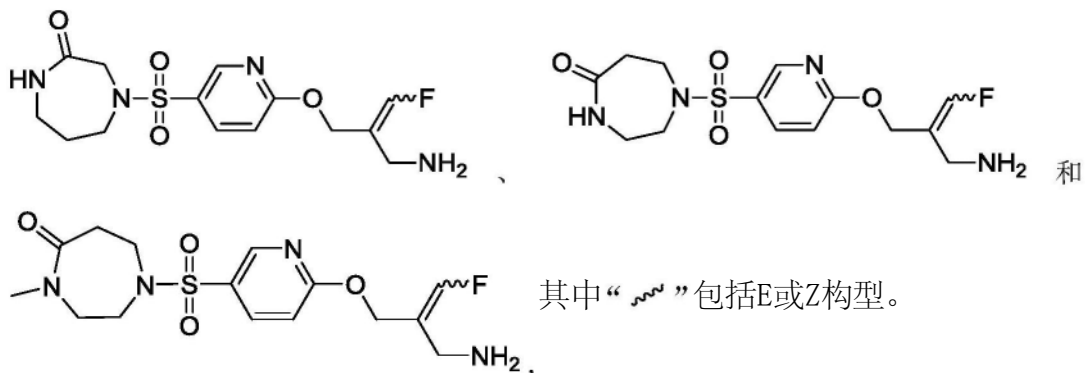
权利要求书1页 说明书22页

(54) 发明名称
 一种内酰胺类衍生物及其用途

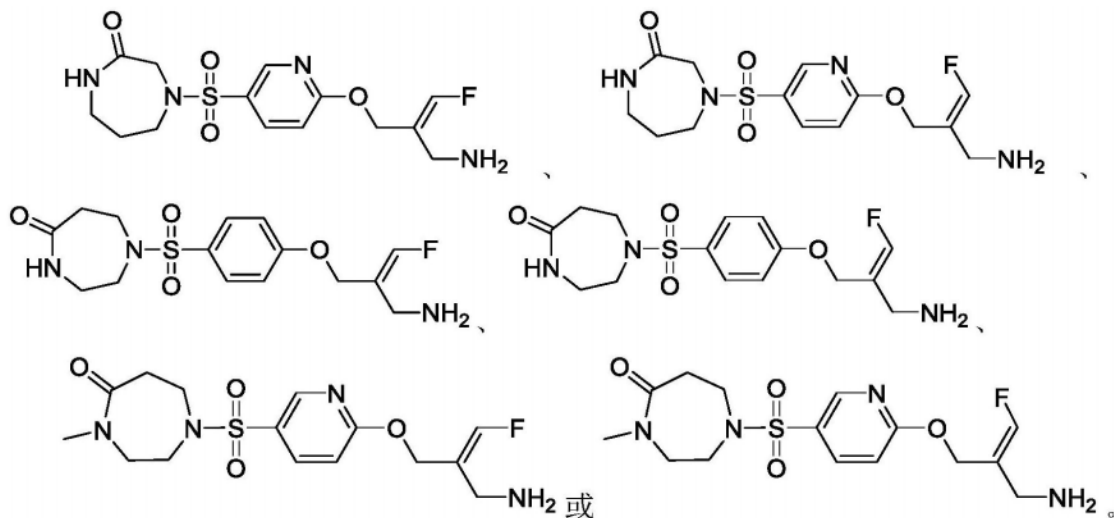
(57) 摘要
 本公开涉及一种内酰胺类衍生物及其用途。
 具体而言,本公开提供一种如式I所示化合物或
 其可药用盐,其中 $X^1 \sim X^5$ 、 $R^1 \sim R^8$ 、 $Z^1 \sim Z^3$ 、 Y^1 、 Y^2 如



1. 化合物或其可药用盐



2. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其为



3. 一种药物组合物, 包括至少一种治疗有效量的如权利要求1或2所述的化合物或其可药用盐以及药学上可接受的赋形剂。

4. 权利要求1或2所述的化合物或其药用盐或权利要求3所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与SSA0或SSA0/VAP-1相关病症的药物中的用途。

一种内酰胺类衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本公开属于医药领域,涉及一种内酰胺类衍生物及其用途。

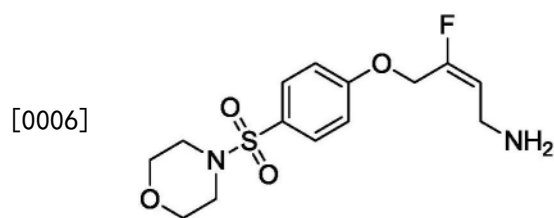
背景技术

[0002] 胺基脒敏感性胺氧化酶(semicarbazide-sensitive amine oxidase,SSAO)是一类含多巴胺醌基的胺氧化酶,属于氨基脒敏感性胺氧化酶家族的一员,也被称为血管粘附蛋白-1,VAP-1(vascular adhesion protein 1)。大量研究证实,SSAO及其代谢产物与动脉粥样硬化、糖尿病及其并发症、肥胖、中风、慢性肾病,视网膜病变,慢性阻塞性肺病(COPD),自身免疫性疾病,多发性硬化症,类风湿性关节炎,阿尔茨海默病等炎症相关性疾病密切相关。

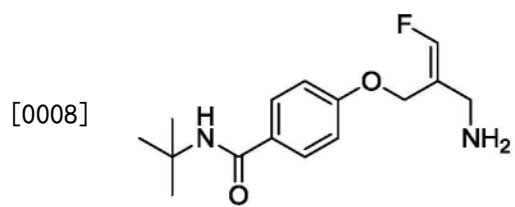
[0003] 一些已知的MAO抑制剂如莫非吉兰已被合成,研究表明莫非吉兰抑制试验性自身免疫性脑脊髓炎(US20060025438),



[0005] W02009066152描述了3-取代3-卤代烯丙基胺类SSAO/VAP-1抑制剂,并宣称其作为炎性疾病的治疗,



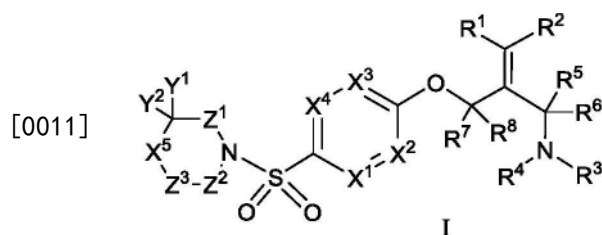
[0007] W02013163675则在此基础上开发了新一类3-卤代烯丙基胺类SSAO/VAP-1抑制剂,示例化合物如下:



[0009] 另外,其他3-卤代烯丙基胺类SSAO/VAP-1抑制剂也已有陆续报道,诸如CN109251166、CN109810041、CN110938059、CN108778278、CN109988093、CN109988106、CN109988109、W02018027892、W02018149226、W02020233583、W02007120528、W02018196677、W02020063854、W02020089025、W02020089026、W02020125776等,然而目前尚未有SSAO/VAP-1抑制剂上市,同时本公开的化合物并没有在任何文献中公开,且该类化合物展现特异性VAP-1抑制效果。

发明内容

[0010] 本公开(The disclosure)提供了式I所示化合物或其可药用盐



[0012] 其中, R^1 和 R^2 独立地选自氢、氘、氯、氟;

[0013] R^3 和 R^4 独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基,所述烷基任选被一个或多个 R^{A1} 各自独立所取代, R^{A1} 选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基;

[0014] R^5 和 R^6 独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基,所述烷基任选被一个或多个 R^{A2} 各自独立所取代, R^{A2} 选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基;

[0015] R^7 和 R^8 独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基,所述烷基任选被一个或多个 R^{A3} 各自独立所取代, R^{A3} 选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基;

[0016] R^9 和 R^{10} 独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基,所述烷基任选被一个或多个 R^{A4} 各自独立所取代, R^{A4} 选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基;

[0017] Z^1 选自键或 $-CR^{1a}R^{1b}-$ 、 $-CR^{1a}R^{1b}CR^{1c}R^{1d}-$;

[0018] Z^2 选自键或 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 、 $-CR^{2a}R^{2b}CR^{2c}R^{2d}-$;

[0019] Z^3 选自键或 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3c}R^{3d}-$ 、 $-C(O)-$;

[0020] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立选自 $-CH-$ 或 $-N-$,且不同时为 $-N-$;

[0021] X^5 选自 $-O-$ 、 $-N(R^{4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-SO_2-$;

[0022] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0023] 或者, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成3至7元环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代, R^{A5} 选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0024] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自独立选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0025] 或者, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成3至7元环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A6} 所取代, R^{A6} 选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0026] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0027] 或者, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成3至7元环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A7} 所取代, R^{A7} 选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0028] R^{4a} 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_pCOR^{5a}$ 、 $-(CH_2)_pNHCOR^{5a}$ 、 $-(CH_2)_pCONR^{5a}$ (R^{5b})、 $-(CH_2)_pOCONR^{5a}$ (R^{5b}),所述烷基或烷氧基任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0029] R^{5a} 或 R^{5b} 选自氢、氘、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、3至5元杂环烷基,所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基所取代;

[0030] Y^1 、 Y^2 各自独立选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代;

[0031] 或者, Y^1 与 Y^2 一起形成氧代(=O);

[0032] p选自0至3之间整数,例如0、1、2或3。

[0033] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自氢, R^2 选自氟。

[0034] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自氟, R^2 选自氢。

[0035] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自氢, R^2 选自氯。

[0036] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自氯, R^2 选自氢。

[0037] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^7 和 R^8 独立地选自 C_{1-6} 烷基,所述烷基任选被一个或多个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基。

[0038] 在另一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^7 和 R^8 独立地选自甲基、乙基或丙基,进一步地,其任选被一个或多个 R^{A3} 所取代, R^{A3} 选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基。

[0039] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^5 和 R^6 独立地选自氢或氘。

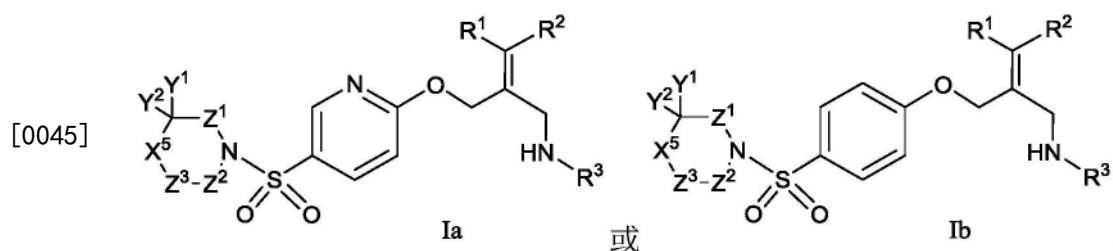
[0040] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 选自氢。

[0041] 另一方面,在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 X^2 选自-N-, X^1 、 X^3 、 X^4 选自-CH-;或 X^3 选自-N-, X^1 、 X^2 、 X^4 选自-CH-。

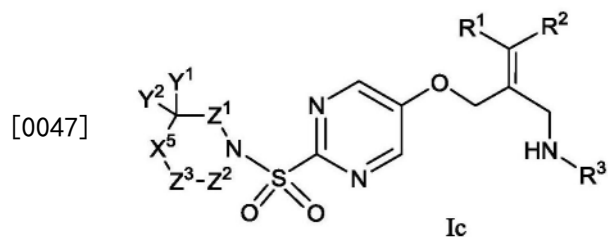
[0042] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 选自-CH-。

[0043] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 X^1 、 X^4 选自-N-, X^2 、 X^3 选自-CH-。

[0044] 一些实施方案提供式I所示化合物为



[0046] 一些实施方案提供式I所示化合物为



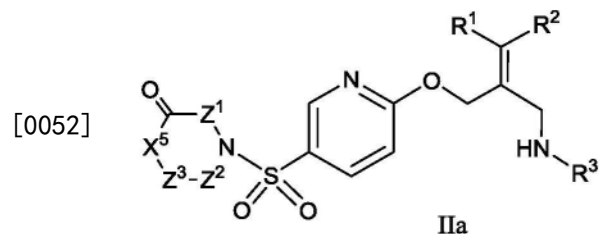
[0048] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自氢或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自氢、甲基或乙基。

[0049] 在另一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自 C_{1-6} 烷基,优选甲基、

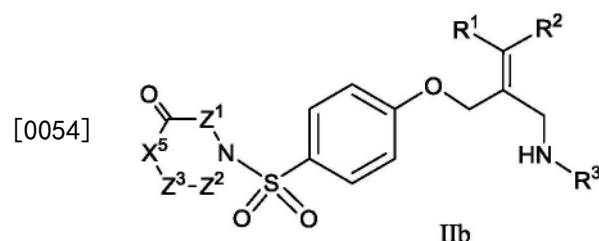
乙基或丙基,所述烷基任选被一个或多个 R^{A1} 所取代, R^{A1} 选自卤素(例如氟或氯)、氘、羟基、硝基、氰基或氨基。

[0050] 另一方面,在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐中 Y^1 与 Y^2 一起形成氧代(=O)。

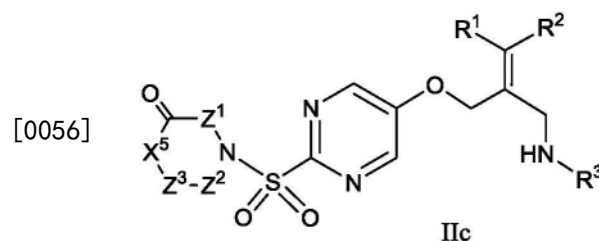
[0051] 在一些实施方案中,式I所示化合物为



[0053] 在一些实施方案中,式I所示化合物为



[0055] 在另一些实施方案中,式I所示化合物为



[0057] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-CR^{2a}R^{2b}$, Z^3 选自 $-CR^{3a}R^{3b}$ 。

[0058] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 Z^2 选自 $-CR^{2a}R^{2b}$, Z^3 选自 $-CR^{3a}R^{3b}CR^{3c}R^{3d}-$ 。

[0059] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立选自氢、氘、 C_{2-6} 烷基。在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立选自氢、氘、甲基、乙基。

[0060] 在另一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A6} 所取代, R^{A6} 如前述定义。

[0061] 另一方面,在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立选自氢、氘、 C_{3-6} 烷基。在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立选自氢、氘、甲基、乙基。

[0062] 在另一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立选自 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A7} 所取代, R^{A7} 如前述定义。

[0063] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A6} 选自氘、卤素、硝基、氰基。

[0064] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A6} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代,例如氟或氯。

[0065] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A6} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代,例如氟或氯。

[0066] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A6} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被 C_{1-6} 烷氧基所取代。

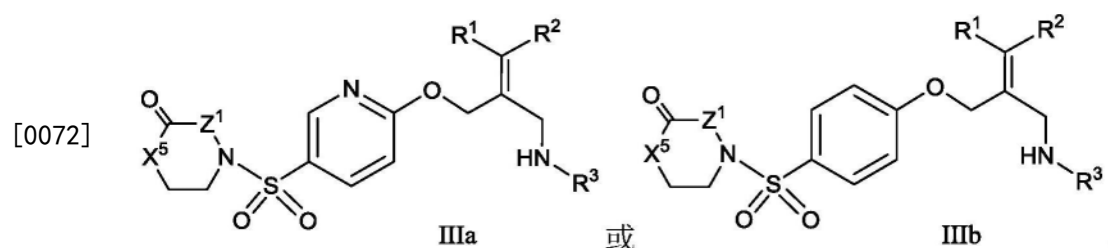
[0067] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A7} 选自氘、卤素、硝基、氰基。

[0068] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A7} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素所取代,例如氟或氯。

[0069] 在一些实施方案中,式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A7} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被 C_{1-6} 烷氧基所取代。

[0070] 另一方面,一些实施方案中式I或式IIa所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 各自独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被氟或氯; R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被氟或氯。

[0071] 一些实施方案提供的式I或式IIa所示化合物选自



[0073] 在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自- $CR^{1a}R^{1b}$ 。

[0074] 在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 Z^1 选自- $CR^{1a}R^{1b}CR^{1c}R^{1d}$ 。

[0075] 在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 独立选自氢、氘、羟基、甲基、乙基。

[0076] 另一方面,在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中任意两个与相邻碳原子一起形成3至5元环烷基或杂环烷基,所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{A5} 所取代, R^{A5} 如前述定义。在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 R^{A5} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,所述烷基或烷氧基任选被卤素,例如氟或氯。

[0077] 在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 X^5 选自-O-或-N(R^{4a})-。在一些实施方案中,式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 R^{4a} 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基,所述烷基任选被卤素、羟基、氨基、硝基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。在一些

实施方案中, R^{4a} 选自氢、甲基、乙基、甲氧基乙基、甲氧基甲基或二氟甲基。

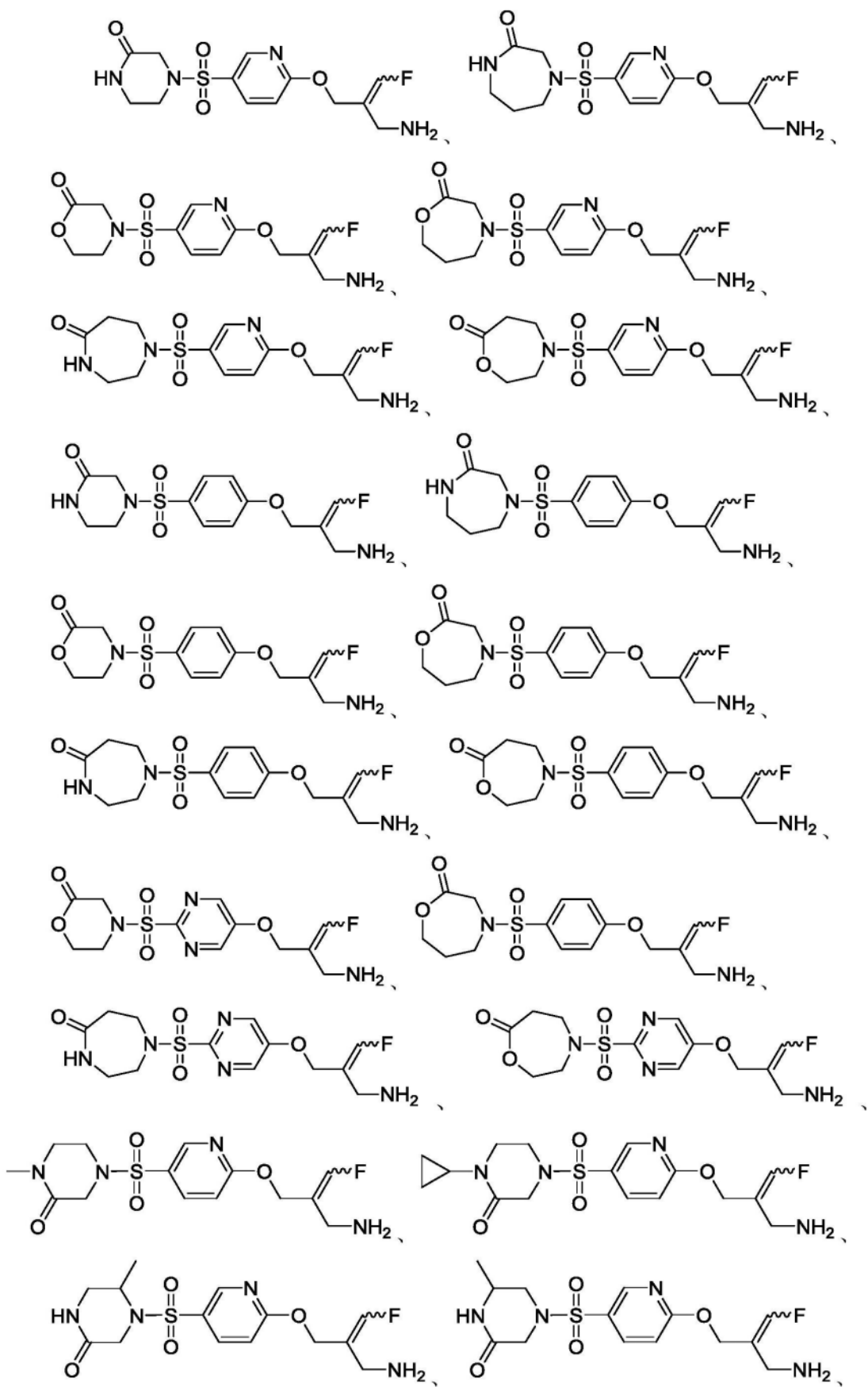
[0078] 在一些实施方案中, R^{4a} 选自氢、羟基、 C_{1-3} 烷基、 $-COOH$ 、 $-COC_{1-3}$ 烷氧基、 $-CONHC_{1-3}$ 烷氧基。

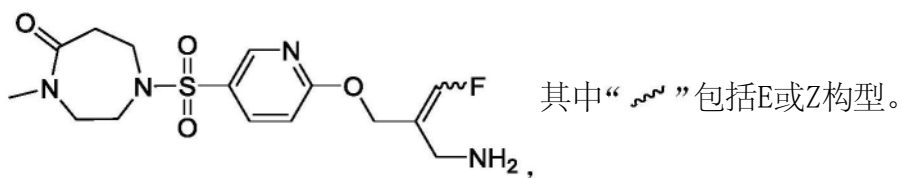
[0079] 在另一些实施方案中, 式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 R^{4a} 选自 $-(CH_2)_pCOR^{5a}$ 、 $-(CH_2)_pNHCOR^{5a}$ 、 $-(CH_2)_pCONR^{5a}(R^{5b})$ 、 $-(CH_2)_pOCONR^{5a}(R^{5b})$, R^{5a} 或 R^{5b} 选自氢、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、硝基、氰基或氨基所取代。

[0080] 在一些实施方案中, 式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐中 p 选自0、1或2。

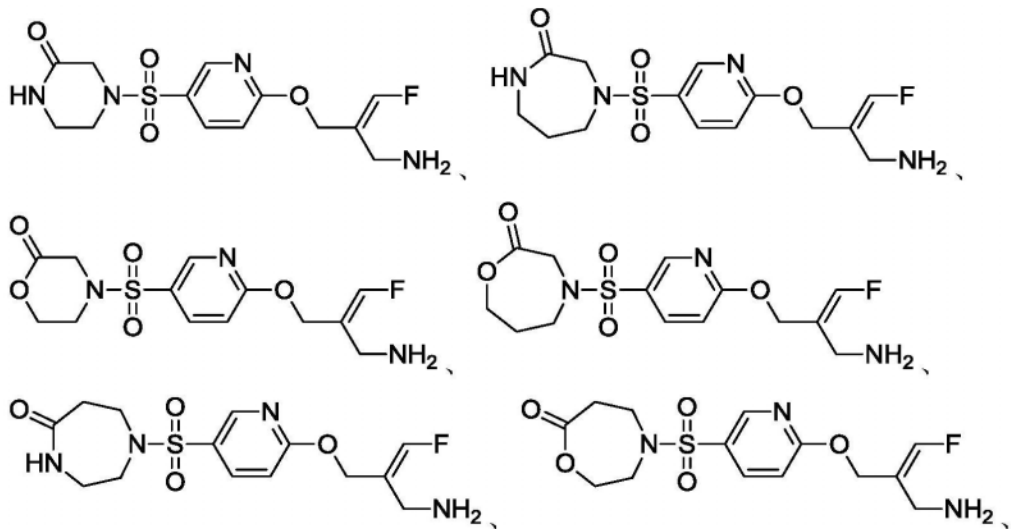
[0081] 式I所示典型化合物或其可药用盐, 包括但不限于:

[0082]

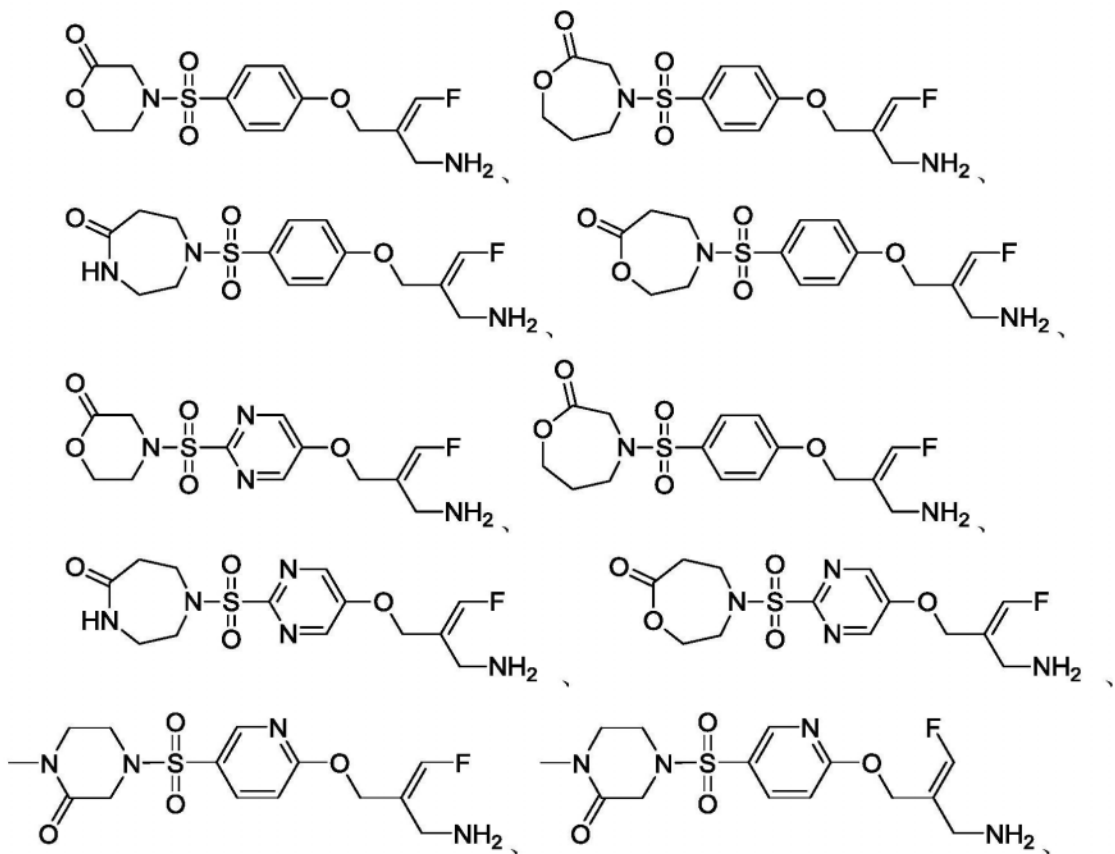


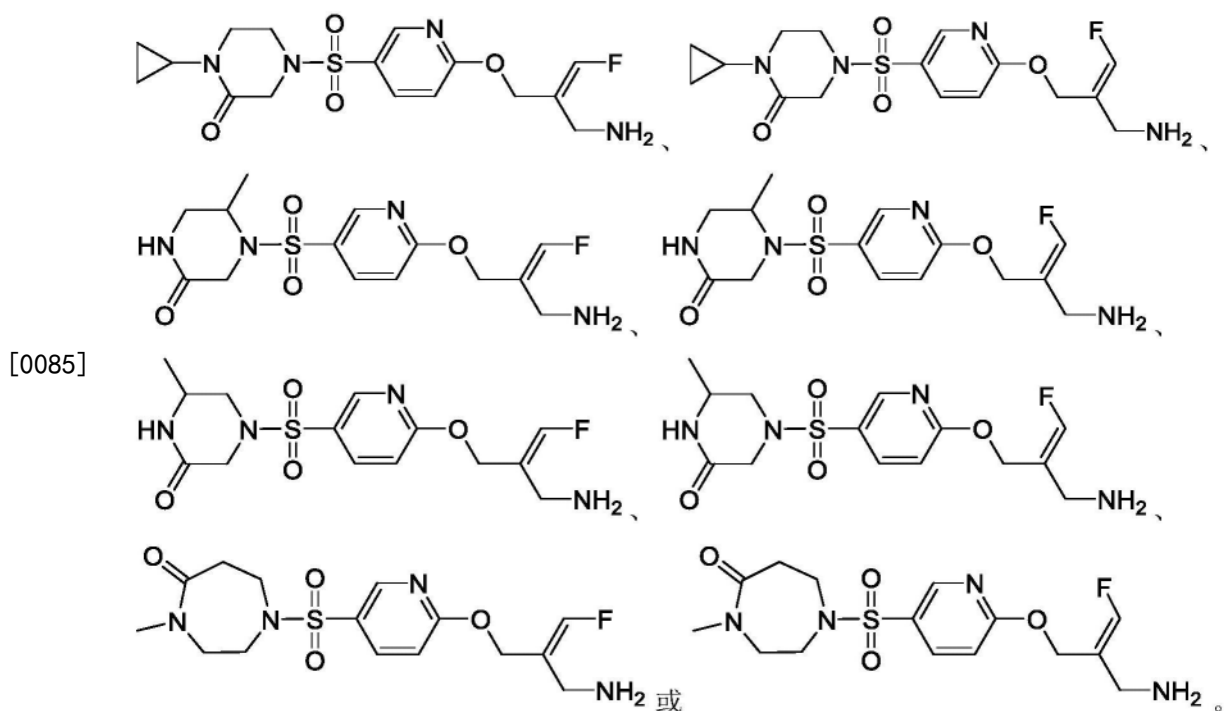


[0083] 在一些实施方案中,式I所示化合物或其可药用盐包括:



[0084]





[0086] 本公开中还提供了一种药物组合物,包括至少一种治疗有效量的前述式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0087] 在一些实施方案中,所述的药物组合物的单位剂量为0.001mg-1000mg。

[0088] 在某些实施方案中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有0.01-99.99%的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.1-99.9%的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有1%-99%的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有2%-98%的前述化合物或其可药用盐。

[0089] 在某些实施方案中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有0.01%-99.99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.1%-99.9%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有0.5%-99.5%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有1%-99%的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述的药物组合物含有2%-98%的药学上可接受的赋形剂。

[0090] 本公开还提供一种预防和/或治疗患有与SSA0或SSA0/VAP-1相关病症患者的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如前述式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐,或前述药物组合物。

[0091] 在一些实施方案中,所述与SSA0或SSA0/VAP-1相关病症选自炎症、糖尿病、眼部疾病、纤维化、神经炎性疾病或癌症。

[0092] 本公开还提供一种预防和/或治疗患有炎症、糖尿病、眼部疾病、纤维化、神经炎性疾病或癌症患者的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如前述式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐、或前述药物组合物。

[0093] 本公开还提供了如前述式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐、或前述药

物组合物在制备用于预防和/或治疗与SSA0或SSA0/VAP-1相关病症的药物中的用途。在一些实施方案中,所述与PDE相关病症优选炎症、糖尿病、眼部疾病、纤维化、神经炎性疾病或癌症。

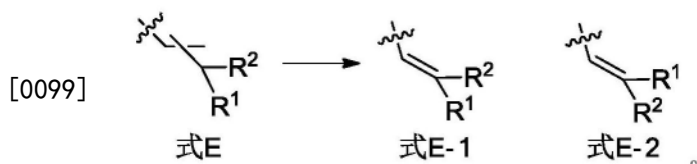
[0094] 本公开还提供了如前述式I或式IIa或式IIIa所示化合物或其可药用盐或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗炎症、糖尿病、眼部疾病、纤维化、神经炎性疾病或癌症的药物中的用途。

[0095] 本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

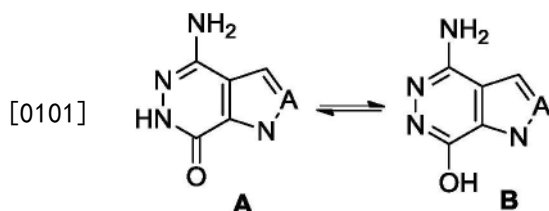
[0096] 本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-) - 和 (+) - 对映体、(R) - 和 (S) - 对映体、非对映异构体、(D) - 异构体、(L) - 异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

[0097] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的 (R) - 和 (S) - 异构体以及D和L异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

[0098] 本公开所述化合物的化学结构中,键“ $\diagup$ ”表示未指定构型,即如果化学结构中存在手性异构体,键“ $\diagup$ ”可以为“ $\cdots$ ”或“ $\diagdown$ ”,或者同时包含“ $\cdots$ ”和“ $\diagdown$ ”两种构型。键“ $\sim$ ”表示未指定构型,包括顺式(E)或反式(Z)构型。或者本公开所描述的“ $\diagup$ ”是指双键,以该键键合的结构可为“顺式异构体”或“反式异构体”或者“顺式异构体和反式异构体以任何比例形成的混合物”,例如式E代表E-1、式E-2或两者以任何比例形成的混合物:



[0100] 本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变,如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的A和B之间。



[0102] 本公开中的所有化合物可以被画成A型或B型。所有的互变异构形式在本公开的范围。化合物的命名不排除任何互变异构体。

[0103] 本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的, 但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素, 诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

[0104] 除另有说明, 当一个位置被特别地指定为氘 (D) 时, 该位置应理解为具有大于氘的天然丰度 (其为0.015%) 至少1000倍的丰度的氘 (即, 至少10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少1000倍的丰度的氘、至少2000倍的丰度的氘、至少3000倍的丰度的氘、至少4000倍的丰度的氘、至少5000倍的丰度的氘、至少6000倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式 (I) 化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式 (I) 化合物。在制备氘代形式的式 (I) 化合物时可使用市售的氘代起始物质, 或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成, 氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氯化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

[0105] “任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生, 该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在, 该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

[0106] 术语解释:

[0107] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物, 以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药, 利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0108] “可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

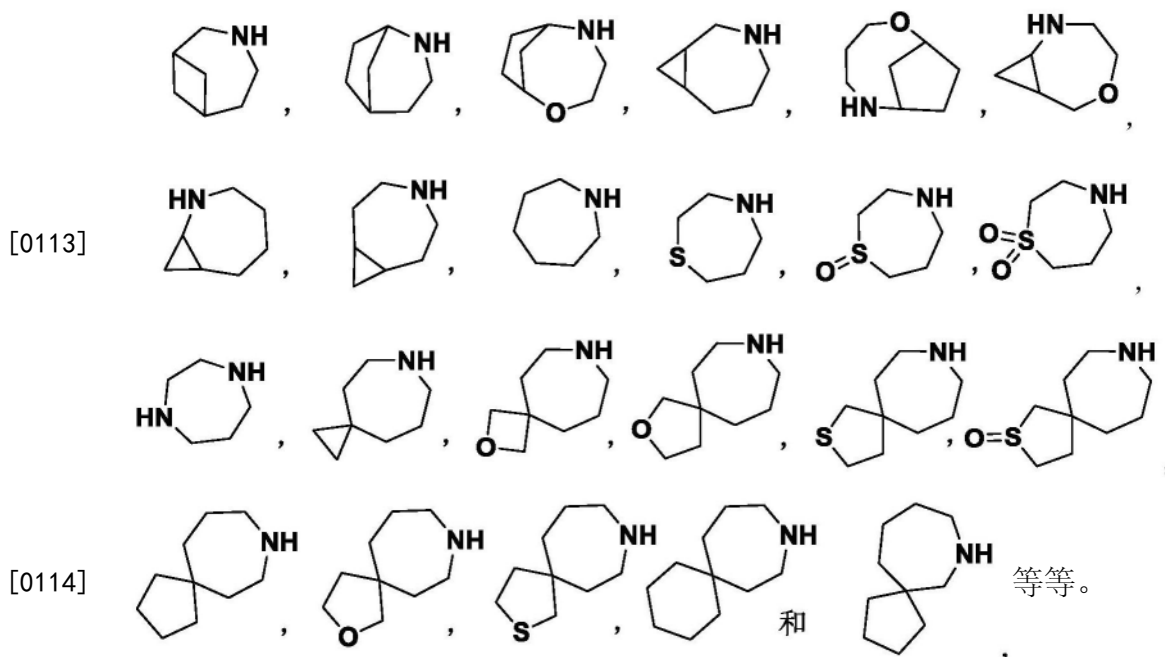
[0109] 本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化: 如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

[0110] “烷基”指饱和的脂族烃基团, 包括1至20个碳原子的直链和支链基团。含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基可以在任何可使用的连接点上被取

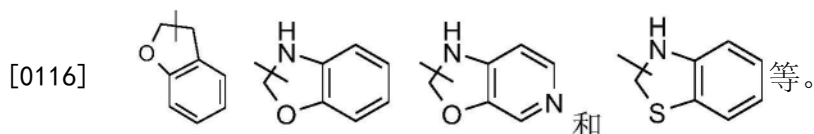
代,优选一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

[0111] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至7个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

[0112] 术语“杂环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)_m (其中m是整数0至2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子,其中1~4个是杂原子;更优选包含3至7个环原子。“杂环烷基”非限制性实例包括:



[0115] 所述杂环烷基环可以稠合于芳基或杂芳基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环烷基,其非限制性实例包括:



[0117] 杂环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

[0118] 术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自氘、卤素、硝基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

[0119] 术语“杂环基团”包括杂环烷基和杂芳基,其中杂环烷基和杂芳基如前述定义。

[0120] 术语“羟基”指-OH基团。

[0121] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0122] 术语“氰基”指-CN。

[0123] 术语“氨基”指-NH₂。

[0124] 术语“硝基”指-NO₂。

[0125] 术语“氧代”指=O取代基。

[0126] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

具体实施方式

[0127] 以下结合实施例进一步描述本公开中,但这些实施例并非限制本公开中的范围。

[0128] 本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂,为市场购买的常规试剂。

[0129] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以10⁻⁶(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆),氘代氯仿(CDCl₃),氘代甲醇(Methanol-d₄),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0130] HPLC的测定使用Agilent1100高压液相色谱仪,GAS15B DAD紫外检测器,Water Vbridge C18 150*4.6mm 5um色谱柱。

[0131] MS的测定用Agilent6120三重四级杆质谱仪,G1315D DAD检测器,Waters Xbridge C18 4.6*50mm,5um色谱柱,以正/负离子模式扫描,质量扫描范围为80~1200。

[0132] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用硅胶板采用规格是0.2mm±0.03mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm-0.5mm。

[0133] 快速柱纯化系统使用Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)或者Isolara one (Biotage)。

[0134] 正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目或300~400目硅胶为载体,或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱(40-63 μ m,60g,24g,40g,120g或其它规格)。

[0135] 本公开中的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自上海泰坦科技,ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics,Aldrich Chemical Company,韶远化学科技(Accela ChemBio Inc),毕得医药等公司。

[0136] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氮气氛下进行。

[0137] 氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氮气气球。

[0138] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0139] 氢气是由上海全浦科学仪器公司QPH-1L型氢气发生仪制得。

[0140] 氮气氛或氢气氛通常抽真空,充入氮气或氢气,反复操作3次。

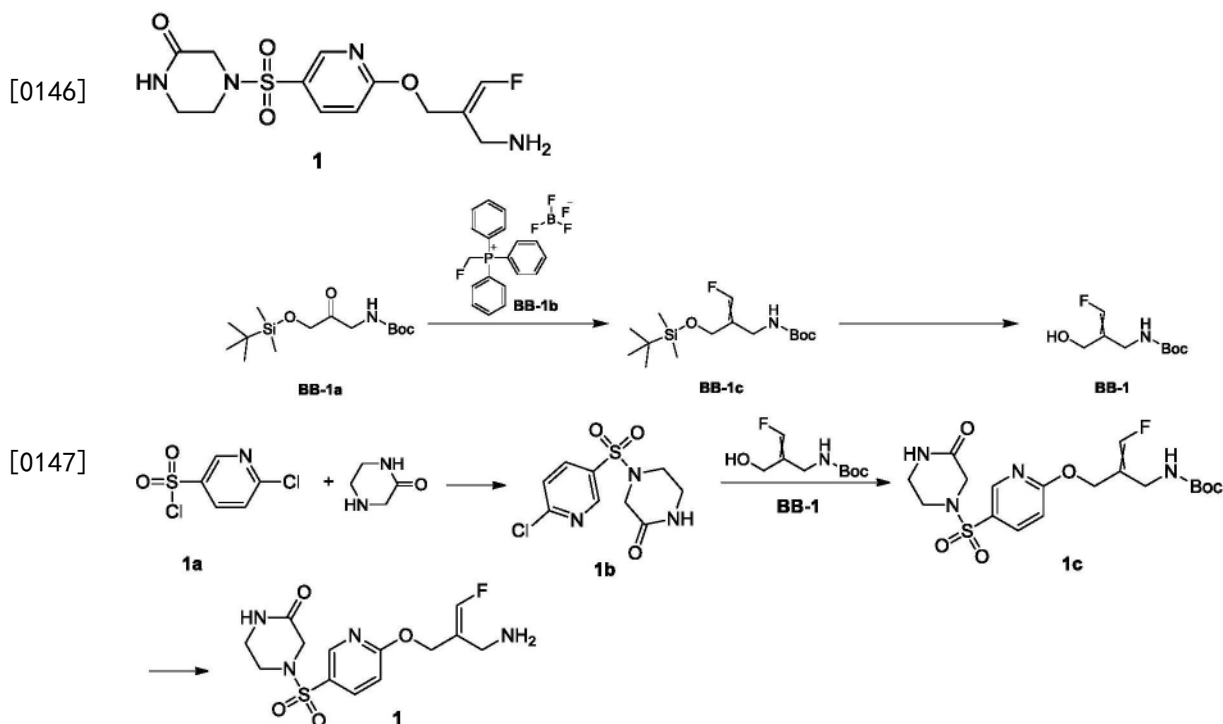
[0141] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0142] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃~30℃。

[0143] 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,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0144] 实施例1

[0145] 4-[6-[(E)-2-(氨基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮



[0148] 步骤1:4-[6-氯吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮(1b)的合成

[0149] 将哌嗪-2-酮(944mg, 9.43mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中加入三乙胺(1.90g, 18.9mmol)和化合物6-氯吡啶-3-磺酰氯(1a)(1.00g, 4.71mmol),室温反应至LC-MS监测反应完全,过滤,利用快速色谱分离仪器(ISCO[®])进行分离得1b(1.00g,收率77%)。

[0150] MS(ESI):m/z 276.4[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ8.84(d, J=2.6Hz, 1H), 8.28(dd, J=2.6, 8.4Hz, 1H), 8.09(br s, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 3.62(s, 2H), 3.31(br d, J=6.0Hz, 2H), 3.22(br dd, J=2.3, 5.7Hz, 2H)

[0151] 步骤2:4-[[2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮合成(1c)

[0152] 将化合物3b(269mg, 0.98mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(4mL)加入三乙胺(148mg, 1.46mmol),用冰水浴冷却到0℃。加入BB-1(200mg, 0.980mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液和叔丁醇钠(28mg, 0.29mmol)的二甲基亚砜(0.5mL)溶液。室温反应至LC-MS监测反应完全,加入水(10mL),用乙酸乙酯(10mL x2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗,用无水硫酸镁干燥,过滤,蒸干滤液得粗品3c(200mg,收率46%)。

[0153] MS(ESI):m/z 445.3[M+H]⁺

[0154] 其中BB-1以商品化的BB-1a为原料进行制备:

[0155] 将化合物BB-1a(6.62g, 21.80mmol)溶于四氢呋喃(300mL)中加入化合物BB-1b(10.0g, 21.60mmol),冷却到-60℃,再慢慢加入NaHMDS(32.7mL, 32.7mmol, 1.0M),在-50~-60℃反应1小时,加入饱和氯化铵水溶液(500mL),用乙酸乙酯(500mL x 2)萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,利用快速色谱分离仪器(ISCO[®])进行分离得BB-1c(1.50g,收率21%)。

[0156] MS (ESI) : m/z 220.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.78-6.16 (m, 1H), 4.34-3.96 (m, 2H), 3.85-3.44 (m, 2H), 1.34 (d, $J=2.1$ Hz, 9H), 0.83-0.80 (m, 9H), 0.01 (d, $J=5.5$ Hz, 6H).

[0157] 将化合物BB-1c (1.50g, 0.46mmol) 溶于四氢呋喃 (30mL) 中加TBAF (7.0mL, 7.0mmol, 1.0M), 常温反应至TLC检测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液 (100mL), 用乙酸乙酯 (100mL x 2) 萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 利用快速色谱分离仪器 (ISCO[®]) 进行分离得BB-1 (0.61g, 收率63%)。

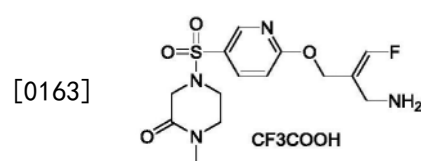
[0158] 步骤3: 4-[6-[(E)-2-(氨基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮 (1) 的合成

[0159] 将化合物1c (200mg, 0.40mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中, 加入三氟乙酸 (1mL), 常温搅拌至LC-MS监测反应完全, 浓缩反应液得到粗品。粗品直接用制备高效液相色谱分离得化合物1 (4mg, 收率2%)。

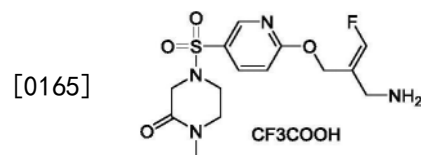
[0160] MS (ESI) m/z (ESI) : 345.4 $[M+H]^+$ 。

[0161] ^1H NMR (400MHz, $METHANOL-d_4$) δ 8.66 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=2.5, 8.7$ Hz, 1H), 7.45-7.13 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.12-5.00 (m, 2H), 3.83 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H)。

[0162] 实施例2

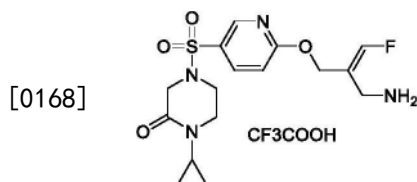


[0164] 1-甲基-4-[6-[(E)-2-(氨基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐 (2) 和

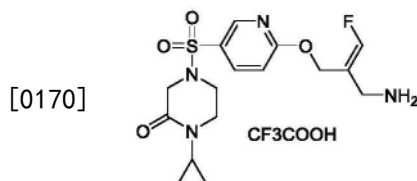


[0166] 1-甲基-4-[6-[(Z)-2-(氨基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐 (3) 的合成工艺类似于实施例1, 用1-甲基哌嗪-2-酮代替哌嗪-2-酮进行相应的工艺操作得化合物2 (74mg, 收率19%), MS (ESI) : m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, $METHANOL-d_4$) δ 8.65 (dd, $J=0.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 7.53-7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=0.6, 8.8$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J=0.8, 3.7$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.94 (s, 3H) 和化合物3 (19mg, 收率5%), MS (ESI) : m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, $METHANOL-d_4$) δ 8.67 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=2.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.34-6.95 (m, 2H), 5.19 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.94 (s, 3H)。

[0167] 实施例3

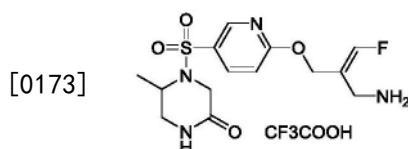


[0169] 1-环丙基-4-[6-[(E)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐(4)和

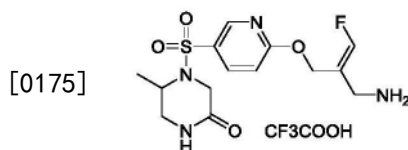


[0171] 1-环丙基-4-[6-[(Z)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐(5)的合成工艺类似于实施例1,用1-环丙基哌嗪-2-酮代替哌嗪-2-酮进行相应的工艺操作得化合物4(74mg,收率19%),MS(ESI): m/z 385.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.64(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.11(dd, $J=2.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.42-7.12(m, 1H), 7.07(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.03(d, $J=3.5$ Hz, 2H), 3.90-3.68(m, 4H), 3.47-3.36(m, 4H), 2.75-2.57(m, 1H), 0.80(br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.62(dd, $J=1.9, 3.9$ Hz, 2H)和化合物5(9mg,收率2%),MS(ESI): m/z 385.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.66(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.12(dd, $J=2.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.38-6.93(m, 2H), 5.19(d, $J=2.3$ Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 3.68(d, $J=2.6$ Hz, 2H), 3.44-3.39(m, 4H), 2.67(td, $J=3.5, 7.5$ Hz, 1H), 0.91-0.75(m, 2H), 0.65-0.53(m, 2H)。

[0172] 实施例4



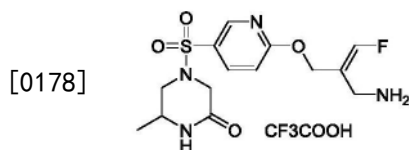
[0174] 5-甲基-4-[6-[(E)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐(6)和



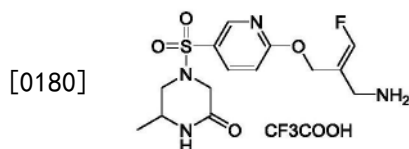
[0176] 5-甲基-4-[6-[(Z)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐(7)的合成工艺类似于实施例1,用5-甲基哌嗪-2-酮代替哌嗪-2-酮进行相应的工艺操作得化合物6(48mg,收率20%),MS(ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.65(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.12(dd, $J=2.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.50-7.12(m, 1H), 7.01(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.10-4.92(m, 2H), 4.29-4.18(m, 1H), 4.07(d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.86-3.61(m, 3H), 3.40(dd, $J=4.7, 12.9$ Hz, 1H), 3.06(dd, $J=3.5, 12.9$ Hz, 1H), 1.20(d, $J=6.7$ Hz, 3H)和化合物7(4mg,收率2%),MS(ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.67(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.20-7.82(m, 1H), 7.35-6.84(m, 2H), 5.15(d, $J=2.3$ Hz, 2H), 4.24(br d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.08(d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.77(d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.68(d, $J=2.3$ Hz, 2H),

3.40 (dd, $J=4.7, 12.9\text{Hz}$, 1H), 3.06 (dd, $J=3.5, 12.9\text{Hz}$, 1H), 1.20 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0177] 实施例5

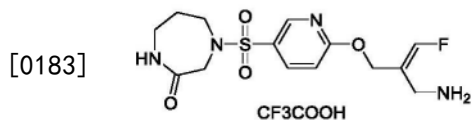


[0179] 6-甲基-4-[6-[(E)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐 (8) 和

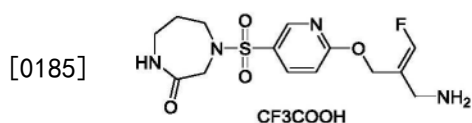


[0181] 6-甲基-4-[6-[(Z)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基哌嗪-2-酮三氟乙酸盐 (9) 的合成工艺类似于实施例1, 用6-甲基哌嗪-2-酮代替哌嗪-2-酮进行相应的工艺操作得化合物8 (48mg, 收率20%), MS (ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.75-8.57 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.13 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 5.16-4.99 (m, 2H), 3.84 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 3.77 (dd, $J=0.8, 16.6\text{Hz}$, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.86 (dd, $J=7.4, 12.2\text{Hz}$, 1H), 1.23 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) 和化合物9 (15mg, 收率6%), MS (ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.67 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=2.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.34-6.86 (m, 2H), 5.19 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.64 (m, 4H), 3.61-3.49 (m, 2H), 2.86 (dd, $J=7.4, 12.2\text{Hz}$, 1H), 1.24 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0182] 实施例6

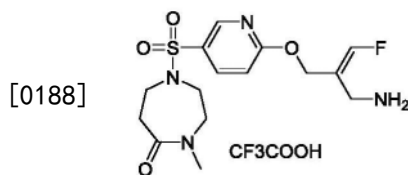


[0184] 4-[6-[(E)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮三氟乙酸盐 (10) 和

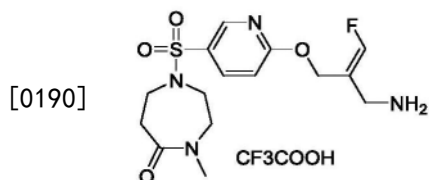


[0186] 4-[6-[(Z)-2-(氨基甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮三氟乙酸盐 (11) 的合成工艺类似于实施例1, 用1,4-二氮杂环庚烷-2-酮三氟乙酸盐代替哌嗪-2-酮进行相应的工艺操作得化合物10 (112mg, 收率20%), MS (ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.65 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=2.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.14 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=0.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.02 (dd, $J=0.7, 3.7\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.83 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 3.61 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 1.81 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H) 和化合物11 (16mg, 收率4%), MS (ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.76-8.58 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=2.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42-6.80 (m, 2H), 5.17 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.70 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H), 3.62 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.06-1.62 (m, 2H)。

[0187] 实施例7

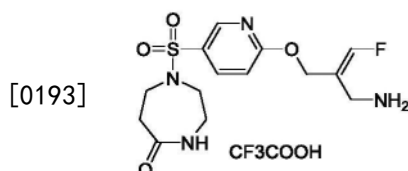


[0189] 1-甲基[4-[(E) -2-(氨甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮三氟乙酸盐 (12) 和

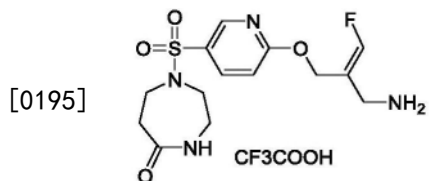


[0191] 1-甲基[4-[(Z) -2-(氨甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮三氟乙酸盐 (13) 的合成工艺类似于实施例1,用1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮盐酸盐代替哌嗪-2-酮进行相应的工艺操作得化合物12 (111mg, 收率28%), MS (ESI): m/z 373.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=2.6$, 8.8Hz, 1H), 7.49-7.12 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.88-1.71 (m, 2H) 和化合物13 (111mg, 收率28%), MS (ESI): m/z 373.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=2.6$, 8.8Hz, 1H), 7.36-6.96 (m, 2H), 5.17 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.71 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.59 (br t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 2H)。

[0192] 实施例8



[0194] 1-[4-[(E) -2-(氨甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮三氟乙酸盐 (14) 和



[0196] 1-[4-[(Z) -2-(氨甲基)-3-氟烯丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮三氟乙酸盐 (15) 的合成工艺类似于实施例1,用1,4-二氮杂环庚烷-5-酮盐酸盐代替哌嗪-2-酮进行相应的工艺操作得化合物14 (67mg, 收率18%), MS (ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.62 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=2.6$, 8.8Hz, 1H), 7.47-7.13 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 2H), 3.83 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.85-2.59 (m, 2H) 和化合物15 (5mg, 收率1%), MS (ESI): m/z 359.1 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 8.63 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.09

(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.24-6.89 (m, 2H), 5.17 (d, J=2.4Hz, 2H), 3.66 (d, J=2.4Hz, 2H), 3.40 (br s, 4H), 2.76-2.69 (m, 2H)。

[0197] 生物学评价

[0198] 以下结合测试例进一步描述解释本公开中,但这些测试例并非意味着限制本公开中的范围。

[0199] 测试例1:rhVAP-1酶的抑制活性评估

[0200] (1) 仪器耗材及试剂

[0201] 多功能酶标仪 (MD, FlexStation3)、黑色不透底96-1L板 (Corning)、rhVAP-1 (PeproTech)

[0202] (2) 化合物浓度梯度溶液自己制

[0203] 取待测化合物适量, DMSO溶解至10mM后储存。实验前取适量10mM待测化合物母液用DMSO稀释至1mM溶液, 然后用DMSO进行3倍梯度稀释, 共10个浓度梯度, 再使用PBS进行100倍稀释, 制成10x系列浓度化合物溶液。

[0204] (3) 酶溶液配制

[0205] 加入适量的蛋白稀释液至rhVAP-1粉末中, 得到1mg/mL的母液用于储存。实验前用PBS稀释得到4x浓度酶溶液。

[0206] (4) 2x浓度底物混合液配制

[0207] 称取苯甲胺适量, 加入PBS溶解得200mM的苯甲胺溶液, 加入2mM的Amplex Red母液和500U/mL的HRP母液, 用PBS稀释得到2x浓度底物混合液。

[0208] (5) 试验方法

[0209] 首先向96孔板中加入10μL不同浓度的化合物溶液, 25μL 4x rhVAP-1酶液以及15μL PBS, 振荡混匀后, 37℃孵育30min。然后每孔加入50μL 2x底物混合液, 即刻使用酶标仪进行检测, 激发光565nm, 发射光590nm, 检测各孔的荧光强度, 5min/次, 共检测25min, 抑制率按照如下公式计算:

$$[0210] \quad V(\text{RFU/min}) = (F_t(\text{RFU}) - F_0(\text{RFU})) / (\text{时间}(\text{min}))$$

$$[0211] \quad \text{抑制率}(\%) = 100\% - V_{\text{compd}}(\text{RFU/min}) / V_{\text{max}}(\text{RFU/min}) \times 100\%$$

[0212] V: 荧光变化速率 F_t : t时间点的荧光读数 F_0 : 初始荧光读数; 时间: 时长t; V_{compd} : 受试化合物荧光变化速率 V_{max} : Max孔荧光变化速率。

[0213] (6) 拟含量效曲线

[0214] 以浓度的log值作为X轴, 百分比抑制率为Y轴, 采用分析软件GraphPad Prism 5的log(inhibitor) vs. response-Variable slope拟含量效曲线, 从而得出各个化合物对酶活性的 IC_{50} 值。

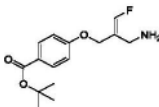
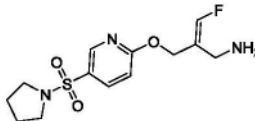
[0215] 本公开的实施例在体外对VAP-1酶活性抑制通过以上的试验进行测定, 测得的 IC_{50} 值见表1。

[0216] 表1

[0217]

编号	rhVAP-1 IC50 (nM)
PXS-4728A	13.55
BI-38-Z	34.25
1	46.18
2	10.27
3	1.99
4	3.85
5	0.81
6	7.79
7	1.40
8	12.07
9	2.77
10	10.45
11	1.45
12	7.27
13	1.83
14	3.79
15	0.66

[0218]

备注:  (PXS-4728A);  (BI-38-Z)。

[0219]

测试例2:MAO-A/B酶的选择性

[0220]

(1) 仪器耗材及试剂

[0221]

酶标仪 (Perkin Elmer, EnVision)、384孔板 (Perkin Elmer)、离心机 (Eppendorf)、MAO-GloTM (Promega)、MAO-A (Active Motif) 和 MAO-B (Active Motif)。

[0222]

(2) 化合物浓度梯度溶液自己制

[0223]

取待测化合物适量, DMSO溶解至10mM后储存, 然后用DMSO进行4倍梯度稀释, 共6个浓度梯度。

[0224]

(3) 酶溶液配制

[0225]

用MAO-A/B的实验缓冲液稀释MAO-A/B母液至2x浓度酶溶液。

[0226]

(4) 2x浓度底物混合液配制

[0227]

用MAO-A/B的实验缓冲液稀释MAO-A/B底物混合液母液至2x浓度底物混合液。

[0228]

(5) 试验方法

[0229]

向384孔板中加入200nL不同浓度的化合物溶液或溶剂, 10μL 2xMAO-A/B酶液, 1000rpm离心60s, 振荡混匀后, 室温孵育15min。然后每孔加入10μL 2x底物混合液, 起始反应。将384孔板1000rpm离心60s, 振荡混匀后室温孵育60min。加入20μL终止检测液停止反应, 1000rpm离心60s, 振荡混匀。静置到30min后用酶标仪进行读数。

[0230] 抑制率按照如下公式计算：

[0231] 抑制率(%) = (Signal_Max-Signal_sample)/(Signal_Max-Signal_min) x100

[0232] (6) 拟合量效曲线

[0233] 以浓度的log值作为X轴,百分比抑制率为Y轴,采用分析软件GraphPad Prism 5的log(inhibitor)vs.response-Variable slope拟合量效曲线,从而得出各个化合物对酶活性的IC₅₀值。

[0234] 本公开的实施例在体外对MAO-A和MAO-B酶活性抑制通过以上的试验进行测定,测得的IC₅₀值见表2。

[0235] 表2

编号	MAO-A IC50 (nM)	MAO-B IC50 (nM)
PXS-4728A	52557	8420
BI-38-Z	>50000	>50000
1	>50000	>50000
2	>50000	>50000
3	>50000	>50000
4	>50000	>50000
5	>50000	>50000
6	>50000	>50000
7	>50000	>50000
8	>50000	>50000
9	>50000	>50000
10	>50000	>50000
11	>50000	>50000
12	>50000	>50000
13	>50000	>50000
14	>50000	>50000
15	>50000	>50000
2	>50000	>50000

[0238] 测试例3:药代动力学评价:

[0239] 本公开化合物的小鼠药代动力学测试

[0240] 1、摘要

[0241] 以小鼠为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了小鼠灌胃给予实施例11后,不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在小鼠体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

[0242] 2、试验方案

[0243] 2.1 试验药品

[0244] 实施例11化合物。

[0245] 2.2 试验动物

[0246] C57小鼠3只,雌性,购自上海杰思捷实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(沪)2013-0006

[0247] 2.3 药物配制

[0248] 称取一定量化合物,加1%羟乙基纤维素(w/v)和0.25%吐温80使其溶解,配置成

1mg/ml 无色澄明溶液。

[0249] 2.4 给药

[0250] C57 小鼠禁食过夜后灌胃给药, 给药剂量均为 10mg/kg, 给药体积均为 0.1ml/10g。

[0251] 3、操作

[0252] 小鼠灌胃给药, 于给药前及给药后 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0 小时采血 0.1ml, 置于肝素化试管中, 3500 转/分钟离心 10 分钟后, 分离血浆, 于 -20℃ 保存。

[0253] 测定不同浓度的药物注射给药后小鼠血浆中的待测化合物含量: 取给药后各时刻的小鼠血浆 25μL, 加入内标溶液喜树碱 (中国生物制品检定所) 50μL (100ng/mL), 乙晴 200μL, 涡旋混合 5 分钟, 离心 10 分钟 (4000 转/分钟), 血浆样品取上清液 4μL 进行 LC/MS/MS 分析。

[0254] 4、药代动力学参数结果

[0255]	化合物	11
	参数	
[0256]	T _{1/2} (h)	1.91
	T _{max} (h)	0.833
	C _{max} (ng/mL)	85.4
	AUC _{last} (h*ng/mL)	263
	AUC _{Inf} (h*ng/mL)	287
	AUC _{%Extrap_obs} (%)	7.3
	MRT _{Inf_obs} (h)	3.39
	AUC _{last} /D(h*mg/mL)	26.3