



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105829290 B

(45)授权公告日 2018.10.16

(21)申请号 201480069705.7

(22)申请日 2014.12.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105829290 A

(43)申请公布日 2016.08.03

(30)优先权数据
1322512.3 2013.12.19 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.06.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/078221 2014.12.17

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/091647 EN 2015.06.25

(73)专利权人 葛兰素史密斯科莱知识产权发展
有限公司
地址 英国米德尔塞克斯

(72)发明人 A.M.J.布伊洛特 O.米尔格特
J.利德尔 A.L.沃克

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 曹立莉 何伟

(51)Int.Cl.
C07D 263/58(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
A61K 31/423(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件
JP 5498330 ,1979.08.03,
WO 2013151707 A1,2013.10.10,
审查员 崔怡迪

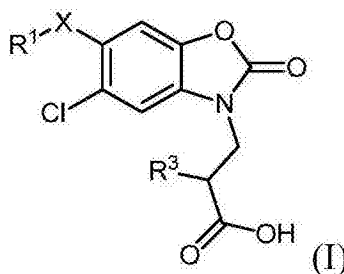
权利要求书4页 说明书45页

(54)发明名称

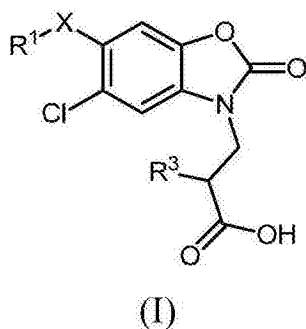
作为KMO抑制剂的3-(5-氯-2-氧代苯并[d]
噻唑-3-(2H)-基)丙酸衍生物

(57)摘要

本发明提供了式(I)化合物或其盐:其中R¹、X和R³如说明书所定义,其用于治疗由KMO介导的疾病,例如急性胰腺炎、慢性肾脏疾病、与全身炎症应答综合征(SIRS)有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆综合征、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭。



1. 式 (I) 化合物或其盐, 式 (I) 化合物为:



其中:

X为键和R¹为-H、-卤素或-CN; 或

X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁-₃烷基; 或

X为-O-和R¹为-C₁-₄烷基、-(CH₂)ₘCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)ₙC₃-₄环烷基、-(CH₂)ₙ氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基; 其中杂芳基可任选取代有卤素、甲基、乙基或O, 所述杂芳基是指5-或6-元不饱和环, 其中当术语杂芳基代表5-元基团时, 其含有选自O、N或S的杂原子且可任选地含有其他的1-3个氮原子; 当术语杂芳基代表6-元基团时, 其含有1-3个氮原子;

m=1或2;

n=0或1;

R²=-H、-甲基或-乙基; 和

R³=H或-甲基,

前提条件是式 (I) 化合物或其盐既不是3-(5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸也不是3-(5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸。

2. 如权利要求1所定义的式 (I) 化合物或其盐, 其中X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁-₃烷基。

3. 如权利要求1-2中任一项所定义的式 (I) 化合物或其盐, 其中X为-CH₂-和R¹为-H。

4. 如权利要求1所定义的式 (I) 化合物或其盐, 其中X为-O-和R¹为-C₁-₄烷基、-(CH₂)ₘCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)ₙC₃-₄环烷基、-(CH₂)ₙ氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基; 其中杂芳基可进一步取代有甲基或O, 所述杂芳基是指5-或6-元不饱和环, 其中当术语杂芳基代表5-元基团时, 其含有选自O、N或S的杂原子且可任选地含有其他的1-3个氮原子; 当术语杂芳基代表6-元基团时, 其含有1-3个氮原子。

5. 如权利要求1或4所定义的式 (I) 化合物或其盐, 其中X为-O-和R¹为-CHR²杂芳基, 所述杂芳基是指5-或6-元不饱和环, 其中当术语杂芳基代表5-元基团时, 其含有选自O、N或S的杂原子且可任选地含有其他的1-3个氮原子; 当术语杂芳基代表6-元基团时, 其含有1-3个氮原子。

6. 化合物或其盐, 其为选自以下的化合物:

3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸;

3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基) 乙氧基) 苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸;

(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基) 乙氧基) 苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸;

(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基) 乙氧基) 苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸;

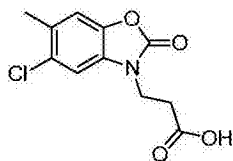
3-(5,6-二氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸;

3-(5-氯-6-氟-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸;

- 3-(5-氯-6-甲氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-氰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-乙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-乙基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-异丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-(环丙基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-(环丁基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(6-(苄基氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-2-氧代-6-丙氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-2-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-异丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-环丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-环丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-2-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-异丁基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-4-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
2-(((3-(2-羧乙基)-5-氯-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)氧基)甲基)吡啶1-氧化物;
3-(5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-2-氧代-6-(噻啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-((2-甲基噁唑-5-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-((5-甲基噁唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(6-((1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;和
3-(5-氯-2-氧代-6-(哒嗪-3-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-(1-(2-甲基噁唑-5-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
酸;
3-(5-氯-6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
3-(5-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

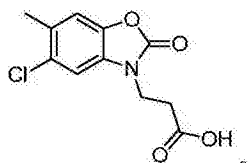
(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 3-(5-氯-6-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (R)-3-(5-氯-6-(1-(4-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 3-(5-氯-6-((6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (S)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
 (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(嘧啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
 (S)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;和
 (R)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸
 或其药学上可接受的盐。

7. 化合物,其为下式的3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸



或其药学上可接受的盐。

8. 一种盐,其中所述盐其为下式的3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐:



9. 如权利要求1-8中任一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗急性胰腺炎、与全身炎症应答综合征有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆复合征、肌萎缩侧索硬化症、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧

伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭的药物中的用途。

10. 药物组合物,其包含a) 如权利要求1-8中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐,和b) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

11. 如权利要求10的药物组合物,其包含3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

作为KMO抑制剂的3-(5-氯-2-氧代苯并[d]噻唑-3-(2H)-基) 丙酸衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有药理学活性的新的5-氯苯并[d]噻唑-2(3H)-酮衍生物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物以及它们在治疗各种疾病中的用途。

背景技术

[0002] 犬尿氨酸单加氧酶(KMO)是位于线粒体外膜的核黄素二磷酸腺苷酯(FAD)依赖的单加氧酶。已知KMO将L-犬尿氨酸(KYN)氧化成3-羟基犬尿氨酸(3HK),其为色氨酸分解代谢的主要途径的一部分。然后通过犬尿氨酸酶(KYNU)和3-羟氨基苯甲酸3,4-双加氧酶(3-HAAO)将3HK转化成3-羟基氨基苯甲酸和喹啉酸。

[0003] KMO在以下组织中高度表达,包括肝、胎盘、肾[Alberati-Giani,FEBS Lett.410:407-412(1997)]的内皮细胞和单核细胞并且在脑的小胶质细胞和巨噬细胞中以较低水平表达。

[0004] 升高水平的3HK和喹啉酸以及降低水平的犬尿烯酸(KYNA)(其通过替代的路径从犬尿氨酸形成)已涉及许多疾病,包括亨廷顿病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化(ALS)[Amaral,Outeiro等人Journal of Molecular medicine 2013;91(6):705-713]和急性胰腺炎[Mole,McFerran等人British Journal of Surgery 2008;95:855-867]。在CNS中,3-HK和喹啉酸已经显示出神经毒性且KYNA具有神经保护作用。因此,抑制KMO氧化活性将预期导致降低水平的3-HK和喹啉酸以及升高水平的KYNA并可能表现出对这些疾病的益处。

[0005] 存在大量的证据表明,色氨酸代谢在一系列的急性损伤情况下也被改变。例如,升高的犬尿氨酸水平已与创伤后的败血病的发展相关[Pellegrin,2005,Logters,2009],而升高水平的犬尿氨酸和3-HK与急性胰腺炎中器官衰竭的发展相关[Mole,McFerran等人British Journal of Surgery2008;95:855-867]。色氨酸代谢的这种失调部分归因于吲哚胺2,3双加氧酶(IDO,将色氨酸转化成N-甲酰基-犬尿氨酸的酶))的诱导,其作为炎症级联的一部分,但是器官功能障碍的发展表现为依赖于下游代谢产物[Mole,McFerran等人British Journal of Surgery 2008;95:855-867]

[0006] 急性胰腺炎(AP)是由一些因素(例如过量酗酒或胆结石)驱使的器官的局部损伤所导致的。所产生的腹部疼痛是极其剧烈的,且患者一旦发病将不可避免地被迅速送去急诊,而升高的血清淀粉酶用作诊断。在大多数情况下,所述疾病是自限性的,且所述疼痛在24-36个小时内消退。然而对于剩余的20-30%的患者而言,发生全身炎症响应,导致迅速发展成多器官功能障碍(MOD)。这导致长期逗留在ICU(平均17天),具有超过30%的死亡率。尽管存在这种高度未满足的需求以及疾病的严重性,但是并没有现行的护理标准完全支持的可用的有效治疗。

[0007] SU1143745公开了制备3-(3-苯并噻唑酮基)丙酸的衍生物的方法。JP54098330公开了在制备农用和园艺用途的三环噻唑并喹啉衍生物或噻唑并喹啉衍生物杀菌剂中苯并

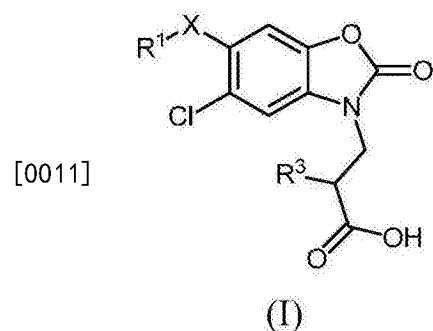
噻唑丙酸衍生物与亚硫酸氯的反应。Onkol等人, (J.Faculty of Pharmacy of Gazi University (202), 19 (1), 15-24) 公开了2-氧代苯唑啉-3-基) 链烷酸衍生物和这些化合物的抗感受伤害作用的测试。Kalcheva V等人 (Godishnik na Sofiiskiia Universitet Sv.Kliment Okhridski, Khimicheski Fakultet (1972), Volume Date 1969-1970, 64, 33-42) 公开了巯基苯并噻唑 (benzoxazolethione)、苯并噻唑酮和一些苯并噻唑酮衍生物的氰乙基化作用。

[0008] W02013016488、W02011091153、W02010017132、W02010017179、W02010011302、W02008022286和W02008022281描述了用于靶向神经变性障碍或疾病的KMO抑制剂；EP1475385、EP1424333描述了用于靶向退行性和炎症疾病的KMO的抑制剂。但仍然需要适用于静脉内给药的有效KMO抑制剂以用于治疗急性胰腺炎和与全身炎症应答综合征 (SIRS) 相关的其他病症。

[0009] 结构上新的一类化合物现已被发现, 其提供KMO抑制剂, 其用于治疗急性胰腺炎和与全身炎症应答综合征 (SIRS) 有关的疾病病症。

发明内容

[0010] 因此, 在第一方面, 本发明提供了用作药物的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:



[0012] 其中:

[0013] X为键且R¹为-H、-卤素或-CN; 或

[0014] X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁-₃烷基; 或

[0015] X为-O-和R¹为-C₁-₄烷基、-(CH₂)ₘCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)ₙC₃-₄环烷基、-(CH₂)ₙ氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基; 其中杂芳基可任选取代有卤素、甲基、乙基或O;

[0016] m=1或2;

[0017] n=0或1;

[0018] R²=-H、-甲基或-乙基; 和

[0019] R³=H或甲基。

[0020] 本文所用术语“烷基”是指所有异构形式的直链或支链烷基。术语“C₁-₄烷基”是指含有至少1个和最多4个碳原子的烷基。这种C₁-₄烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0021] 本文所用术语“卤素”是指例如氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)且术语“卤代”是指例如氟代(-F)、氯代(-Cl)、溴代(-Br)或碘代(-I)。

[0022] 本文所用术语“杂芳基”是指5-或6-元不饱和环, 其包含一个或多个杂原子。当本

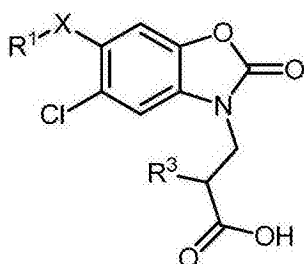
语“杂芳基”代表5-元基团时,其含有选自O、N或S的杂原子且可任选地含有其他的1-3个氮原子。当术语“杂芳基”代表6-元基团时,其含有1-3个氮原子。这种5-或6-元杂芳基环的实例包括,但不限于,吡咯基、三唑基、噻二唑基、四唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基。

[0023] 本文所用术语“环烷基”是指包含碳原子的碳环。术语“C₃₋₄环烷基”是指含有3或4个碳原子的碳环,例如环丙基或环丁基。

[0024] 在本发明的其他方面,本发明提供了式(I)化合物或其盐,和包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0025] 发明详述

[0026] 如上所述,在第一方面,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。



[0027]

(I)

[0028] 其中:

[0029] X为键和R¹为-H、-卤素或-CN;或

[0030] X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁₋₃烷基;或

[0031] X为-O-和R¹为-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_mCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基、-(CH₂)_n氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基;其中杂芳基可任选取代有卤素、甲基、乙基或O;

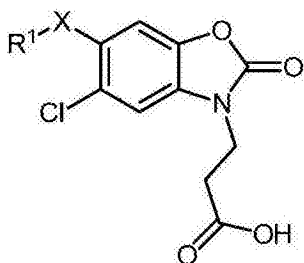
[0032] m=1或2;

[0033] n=0或1;

[0034] R²=-H、-甲基或-乙基;和

[0035] R³=H或甲基。

[0036] 在其他方面,本发明提供了式(I')化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。



[0037]

(I')

[0038] 其中:

[0039] X为键和R¹为-H、-卤素或-CN;或

[0040] X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁₋₃烷基;或

[0041] X为-O-和R¹为-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_mCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基、-(CH₂)_n氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基;其中杂芳基可任选取代有甲基或O;

[0042] m=1或2;

[0043] n=0或1;和

[0044] R²=-H或-甲基。

[0045] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐是KMO活性的抑制剂并因此被认为潜在用于治疗由KMO介导的病症或障碍。

[0046] 这种病症或障碍包括急性胰腺炎、与全身炎症应答综合征(SIRS)有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆复合征、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术(extensive surgical procedures)、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭。

[0047] 额外的病症或障碍包括良性或恶性状态的过度增生性疾病,其中各种组织和器官的细胞呈现异常的生长、增殖、迁移、信号传导、衰老和死亡方式。通常,过度增生疾病是指与失控的细胞增殖有关的疾病和障碍,包括但不限于器官和组织细胞的失控生长导致癌症和良性肿瘤。与内皮细胞有关的过度增生性疾病可导致血管生成的疾病(例如血管瘤、子宫内膜异位症、肥胖症、年龄相关的黄斑变性和各种视网膜病),以及内皮细胞和平滑肌细胞的增殖,其由于治疗动脉粥样硬化进行支架置入术而造成再狭窄。涉及成纤维细胞的过度增生性疾病(即纤维形成)包括但不限于过度瘢痕的障碍(即纤维化),例如年龄相关的黄斑变性、与心肌梗塞相关的心肌重塑和衰竭、过度的伤口愈合(例如通常由于手术或外伤而产生的)、疤痕疙瘩和纤维样肌瘤和支架置入术。

[0048] 其他这种病症或障碍包括移植排斥(T细胞的抑制)和移植物抗宿主疾病、慢性肾脏疾病、系统性炎症障碍、脑部炎症障碍(包括疟疾和非洲锥虫病)、中风和肺炎球菌性脑膜炎。

[0049] 此外,这种适应症或障碍包括肝硬化、慢性胰腺炎、肝纤维化、肺纤维化和缺血再灌注损伤。

[0050] 其他这种病症或障碍还包括,例如,神经变性疾病、精神或神经性疾病或障碍、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、创伤诱导的神经变性、高压神经病综合征、张力失调、橄榄体脑桥小脑萎缩、多发性硬化、癫痫、中风后遗症、脑缺血症、缺血性疾病,包括中风(局部性缺血)、缺氧、多发梗塞性痴呆、脑外伤或损伤后遗症、脊髓损伤、痴呆例如老年痴呆、AIDS诱导的脑病、其他感染相关的脑病、病毒或细菌性脑膜炎、由病毒、细菌和其他寄生虫引起的传染病(例如,一般的中枢神经系统(CNS)感染,例如病毒、细菌或寄生虫感染,例如,脊髓灰质炎、莱姆病(伯氏疏螺旋体感染))、脓毒性休克和疟疾、癌症、伴有大脑定位的癌症(cancers with cerebral localization)、肝性脑病、系统性红斑狼疮、痛觉缺失和阿片戒断综合征、摄食行为(feeding behaviour)、精神障碍,例如失眠、抑郁症、精神分裂症、严重缺乏短期记忆、严重缺乏长期记忆存储、认知下降、严重缺乏注意力、严重缺乏执行能力、信息处理缓慢、神经活动缓慢、焦虑、广泛焦虑症、惊恐焦虑症、强迫症、社交恐惧症、演出焦虑症、创伤后应激障碍、急性应激性反应、适应反应、离别焦虑障碍、酒精戒断焦虑、抑郁障碍、发育性或衰老性脑障碍、糖尿病及其并发症、图雷特氏综合征、脆性X综合征、自闭

症谱系障碍、导致在思维、感觉、语言和与其它方面相关联的能力上严重且广泛损伤的障碍、心境障碍、以情绪状态异常为特征的精神障碍,例如但不限于,双相情感障碍、单极抑郁症、重度抑郁症、内源性抑郁症、更年期抑郁症、反应性抑郁症、精神病性抑郁症、潜在医学病症导致的抑郁症、抑郁障碍、循环情感性障碍、心境恶劣障碍、由于一般医学状态造成的心境障碍、未特别指明的心境障碍和物质诱导的心境障碍。

[0051] 其他这种病症或障碍还包括,例如,急性胰腺炎、急性坏死性胰腺炎、AIDS(疾病)、痛觉缺失、无菌性脑膜炎、脑病(例如,吉累斯·德拉图雷特氏综合征(Gilles de la Tourette syndrome)、阿斯佩各综合征(Asperger syndrome)、雷特氏综合征(Rett syndrome)、广泛性发育障碍、老化相关的脑病和发育的脑病)、耗损综合征、一氧化碳中毒、心跳骤停或心功能不全和失血性休克(全脑缺血)、白内障的形成和眼睛老化、中枢神经系统疾病、脑血管病、慢性疲劳综合征、慢性应激、认知障碍、痉挛性障碍(例如癫痫大发作和癫痫小发作的变型和复杂部分性发作癫痫)、糖尿病、神经系统疾病(例如,运动障碍、L-DOPA诱导的运动障碍、药物成瘾、疼痛和白内障)、药物依赖、药物戒断、进食障碍、格林巴利综合征(Guillain Barr Syndrome)和其他神经病、肝性脑病、免疫疾病、免疫性障碍和旨在调整生物学响应的治疗性治疗(例如给药干扰素或白细胞介素)、中枢和/或外周神经系统的炎性病症、损伤(外伤、多发外伤)、精神和行为障碍、代谢性疾病、疼痛疾病或障碍,其选自炎性疼痛、神经性疼痛或偏头痛、异常性疼痛、痛觉过敏性疼痛、幻肢痛、涉及糖尿病性神经病变的神经性疼痛、多器官功能衰竭、近乎淹溺、坏死、脑赘生物、肿瘤性疾病,其包括淋巴瘤和其他恶性血液病、神经系统疾病(高压神经病综合征、感染)、尼古丁成瘾和其他成瘾性疾病,包括酗酒、大麻、苯二氮杂卓、巴比妥类、吗啡和可卡因依赖、食欲改变、睡眠障碍、睡眠模式改变、精神不振、疲劳、自卑、自责、不恰当的内疚、频繁想到死亡或自杀、计划或尝试自杀、绝望感和无价值感、精神运动性兴奋或滞后、思考能力、专注力或决定能力降低、作为神经保护剂、疼痛、创伤后应激障碍、败血病、脊髓病、脊髓小脑性共济失调、系统性红斑狼疮、对脑和脊髓的创伤性损伤、和震颤综合征和不同的运动障碍(dyskinesia,运动障碍)、平衡能力差、运动迟缓、强直、震颤、语言能力变化、面部表情丧失、书写过小征、吞咽困难、多涎、痴呆、意识错乱、畏惧、性功能障碍、语言受损、决策受损、突发暴力(violent outburst)、攻击性、幻觉、情感淡漠、抽象思维受损。

[0052] 其他这种病症或障碍还包括,例如,心血管疾病,其是指心脏和循环系统的疾病和障碍。这些疾病通常与血脂蛋白异常和/或血脂异常有关。心血管疾病包括,但不限于,心脏肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞和充血性心力衰竭、冠心病、高血压和低血压。

[0053] 特别地,这种病症或障碍包括其中升高水平的色氨酸代谢产物已经与疾病的严重性和不良预后有关的病症或障碍,包括休克、多器官功能衰竭患者中的创伤、重症急性胰腺炎和慢性肾脏疾病(Logters,T.T.,等人(2009) Shock32:29-34,Dabrowski等人(2014) Inflammation 37:223-234,Changsirivathanathamrong等人(2011) Critical Care Medicine 39:2678-2683,Mole,D.J.,等人(2008) Br J Surg 95:855-867,Zhao(2013) Renal Failure 35:648-653,Pawlak,K.等人(2009) Blood Coagulation和Fibrinolysis 20:590-594,Kabayashi,T.等人(2014) Biochemical和Biophysical Research Communications445:412-416)。

[0054] 因此,在第二方面,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X和R¹

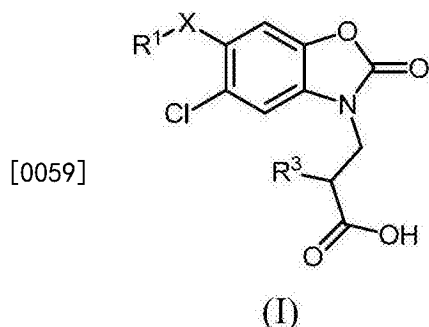
如上文针对式(I)所定义,其用于治疗上述任一种病症或障碍,且特别是急性胰腺炎。

[0055] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X和R¹如上文针对式(I)所定义,其用于预防上述任一种病症或障碍,且特别是急性胰腺炎。

[0056] 本发明还提供了在哺乳动物(包括人)中治疗上述病症或障碍(尤其是急性胰腺炎)的方法,其包括向所述患病者给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中X和R¹如上文针对式(I)所定义。

[0057] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐(其中X和R¹如上文针对式(I)所定义)在制备用于治疗上述病症或障碍且尤其是急性胰腺炎的药物中的用途。

[0058] 在第三方面,本发明提供了式(I)化合物或其盐,



[0060] 其中:

[0061] X为键和R¹为-H、-卤素或-CN;或

[0062] X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁₋₃烷基;或

[0063] X为-O-和R¹为-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_mCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基、-(CH₂)_n氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基;其中杂芳基可任选取代有卤素、甲基、乙基或O;

[0064] m=1或2;

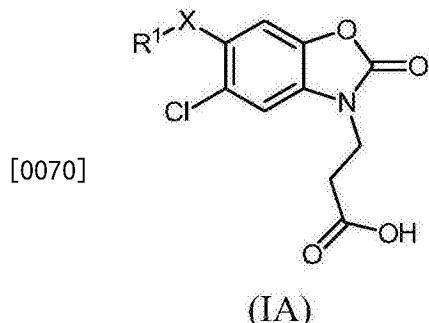
[0065] n=0或1;

[0066] R²=-H、-甲基或-乙基;和

[0067] R³=H或-甲基,

[0068] 前提条件是式(I)化合物或其盐不是3-(5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或3-(5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸。

[0069] 在其他方面,本发明提供了式(IA)化合物或其盐,



[0071] 其中:

[0072] X为键和R¹为-卤素或-CN;或

[0073] X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁₋₃烷基;或

[0074] X为-O-和R¹为-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_mCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基、-(CH₂)_n氧杂

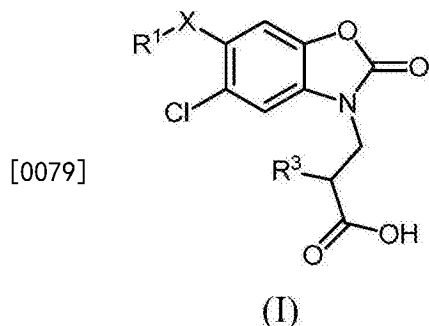
环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基；其中杂芳基可任选取代有甲基或0；

[0075] m=1或2；

[0076] n=0或1；和

[0077] R²=-H或-甲基。

[0078] 在一个实施方案中，提供了式 (I) 化合物或其盐，



[0080] 其中：

[0081] X为键和R¹为-卤素或-CN；或

[0082] X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁₋₃烷基；或

[0083] X为-O-和R¹为-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_mCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基、-(CH₂)_n氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基；其中杂芳基可任选取代有卤素、甲基、乙基或0；

[0084] m=1或2；

[0085] n=0或1；

[0086] R²=-H、-甲基或-乙基；和

[0087] R³=H或-甲基。

[0088] 在式 (I) 化合物的一个实施方案中，X为键和R¹为-H、-卤素或-CN。

[0089] 在一个具体实施方案中，X为键和R¹为-H、-Cl、-F、-Br或-CN。

[0090] 在一个替代实施方案中，X为-CH₂-和R¹为-H或-C₁₋₃烷基。

[0091] 在一个具体实施方案中，X为-CH₂-和R¹为-H、-CH₃或-CH(CH₃)₂。

[0092] 在更具体的实施方案中，X为-CH₂-和R¹为-H。

[0093] 在一个替代实施方案中，X为-O-和R¹为-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_mCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基、-(CH₂)_n氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基；其中杂芳基可任选取代有卤素、甲基或0。

[0094] 在一个替代实施方案中，X为-O-和R¹为-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_mCF₃、-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基、-(CH₂)_n氧杂环丁烷、-苄基或-CHR²杂芳基；其中杂芳基可任选取代有甲基或0。

[0095] 在更具体的实施方案中，X为-O-和R¹为-CHR²CH₂OMe、-(CH₂)_nC₃₋₄环烷基或-(CH₂)_n氧杂环丁烷。

[0096] 在更具体的实施方案中，X为-O-和R¹为-CHR²杂芳基。

[0097] 在更具体的实施方案中，X为-O-和R¹为-CHR²吡啶基。

[0098] 在更具体的实施方案中，X为-O-和R¹为-CHR²-吡啶-2-基。

[0099] 在一个实施方案中，R²为H。

[0100] 在一个替代实施方案中，R²为-甲基。

[0101] 在一个替代实施方案中，R²为乙基。

[0102] 在一个实施方案中, R^3 为 H。在一个替代实施方案中, R^3 为甲基。

[0103] 在一个替代实施方案中, X 为 -O- 和 R^1 为 1-吡啶-2-基乙基、甲基、乙基、异丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、苄基、2-甲氧基乙基、丙基、3,3,3-三氟丙基、吡啶-2-基甲基、异丙基、环丁基、环丙基、2,2,2-三氟乙基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基甲基、1-甲氧基丙-2-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基-N-氧化物、1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基、2-甲基吡啶-3-基甲基、噻啶-2-基甲基、2-甲基噁唑-5-基甲基、5-甲基噁唑-2-基甲基、1H-咪唑-2-基甲基、哒嗪-3-基甲基、1-(2-甲基噁唑-5-基)乙基、1-(5-氟吡啶-2-基)乙基、1-(5-甲基吡啶-2-基)乙基、5-氟丙吡啶-2-基甲基、5-氯吡啶-2-基甲基、1-(5-氯吡啶-2-基)乙基、5-甲基吡啶-2-基甲基、1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基、1-(吡啶-2-基)丙基、1-(4-甲基吡啶-2-基)乙基、1-(哒嗪-3-基)乙基、6-甲基哒嗪-3-基甲基、1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基、1-(5-甲基吡啶-2-基)丙基、1-(5-甲基吡啶-2-基)乙基、1-(4-甲基吡啶-2-基)乙基、1-(哒嗪-3-基)乙基、6-甲基哒嗪-3-基甲基、1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基、1-噻啶-2-基乙基或 1-噁唑-2-基乙基。

[0104] 在一个替代实施方案中, X 为 -O- 和 R^1 为 1-吡啶-2-基乙基、甲基、乙基、异丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、苄基、2-甲氧基乙基、丙基、3,3,3-三氟丙基、吡啶-2-基甲基、异丙基、环丁基、环丙基、2,2,2-三氟乙基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基甲基、1-甲氧基丙-2-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基甲基-N-氧化物、1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基、2-甲基吡啶-3-基甲基、噻啶-2-基甲基、2-甲基噁唑-5-基甲基、5-甲基噁唑-2-基甲基、1H-咪唑-2-基甲基或哒嗪-3-基甲基。

[0105] 在甚至更具体的实施方案中, X 为 -O-, R^1 为 $-CHR^2$ -吡啶-2-基和 R^2 为 -甲基。

[0106] 在甚至更具体的实施方案中, X 为 -O-, R^1 为 $-CHR^2$ -吡啶-2-基, R^2 为 -甲基和 R^3 为 H。

[0107] 式 (I) 化合物的所有特征和实施方案适用于式 (IA) 化合物, 细节上做必要的修正。在下文中, 式 (I) 化合物的所有提及内容包括式 (IA) 化合物。

[0108] 式 (I) 化合物的所有特征和实施方案适用于式 (IA) 和 (I') 化合物, 细节上做必要的修正。在下文中, 式 (I) 化合物的所有提及内容包括式 (IA) 和 (I') 化合物。

[0109] 式 (I) 化合物的前药包括在本发明的范围内。在一个实施方案中, 所述式 (I) 化合物或其盐不是前药。

[0110] 本文所用, 术语“前药”是指化合物, 其在体内例如通过在血液中的水解作用转化成其具有医学疗效的活性形式。药学上可接受的前药描述于 T.Higuchi 和 V.Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. 学术讨论会丛刊的卷 14, 以及描述于 Edward B.Roche 编辑, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 和 D.Fleishner, S.Ramon 和 H.Barba 的“Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19 (2) 115-130。前药是当将这种前药给药至患者时在体内释放式 (I) 化合物的任意共价结合的载体。前药通常是通过以下制备的: 以一定方式修饰官能团, 该方式使得所述修饰在体内裂解从而得到母体化合物。前药可包括, 例如, 其中将羧酸基团键合至任意基团的本发明化合物, 当将其给药至患者时, 裂解形成所述羧酸基团。因此, 前药的代表性实例包括 (但不限于) 式 (I) 化合物的羧酸官能团的磷酸酯、氨基甲酸酯、乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯的衍生物。

- [0111] 式(I)化合物或其盐包括实施例1-61的化合物及它们的盐。
- [0112] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其盐选自:
- [0113] 3-(5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0114] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0115] 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0116] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0117] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0118] 3-(5,6-二氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0119] 3-(5-氯-6-氟-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0120] 3-(5-氯-6-甲氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0121] 3-(5-氯-6-氰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0122] 3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0123] 3-(5-氯-6-乙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0124] 3-(5-氯-6-乙基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0125] 3-(5-氯-6-异丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0126] 3-(5-氯-6-(环丙基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0127] 3-(5-氯-6-(环丁基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0128] 3-(6-(苄基氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0129] 3-(5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0130] 3-(5-氯-2-氧代-6-丙氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0131] 3-(5-氯-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0132] 3-(5-氯-2-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0133] 3-(5-氯-6-异丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0134] 3-(5-氯-6-环丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0135] 3-(5-氯-6-环丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0136] 3-(5-氯-2-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0137] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0138] 3-(5-氯-6-异丁基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0139] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0140] 3-(5-氯-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0141] 3-(5-氯-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0142] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-4-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0143] 2-(((3-(2-羧乙基)-5-氯-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)氧基)甲基)吡啶1-氧化物;
- [0144] 3-(5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0145] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0146] 3-(5-氯-2-氧代-6-(噻啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0147] 3-(5-氯-6-((2-甲基噁唑-5-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

- [0148] 3-(5-氯-6-((5-甲基噁唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0149] 3-(6-((1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;和
- [0150] 3-(5-氯-2-氧代-6-(哒嗪-3-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0151] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0152] 3-(5-氯-6-(1-(2-甲基噁唑-5-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(外消旋);
- [0153] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0154] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0155] 3-(5-氯-6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0156] 3-(5-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0157] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0158] 3-(5-氯-6-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0159] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0160] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0161] (R)-3-(5-氯-6-(1-(4-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0162] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0163] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0164] 3-(5-氯-6-((6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0165] (S)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0166] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0167] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0168] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0169] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0170] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0171] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0172] 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(嘧啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(单一未知对映异构体);

- [0173] (S)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
和
[0174] (R)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0175] 及其盐。
[0176] 在其他实施方案中，式(I)化合物或其盐选自：
[0177] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0178] 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0179] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0180] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0181] 3-(5,6-二氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0182] 3-(5-氯-6-氟-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0183] 3-(5-氯-6-甲氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0184] 3-(5-氯-6-氰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0185] 3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0186] 3-(5-氯-6-乙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0187] 3-(5-氯-6-乙基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0188] 3-(5-氯-6-异丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0189] 3-(5-氯-6-(环丙基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0190] 3-(5-氯-6-(环丁基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0191] 3-(6-(苄基氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0192] 3-(5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0193] 3-(5-氯-2-氧代-6-丙氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0194] 3-(5-氯-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0195] 3-(5-氯-2-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0196] 3-(5-氯-6-异丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0197] 3-(5-氯-6-环丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0198] 3-(5-氯-6-环丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0199] 3-(5-氯-2-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0200] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0201] 3-(5-氯-6-异丁基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0202] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0203] 3-(5-氯-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0204] 3-(5-氯-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0205] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-4-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；
[0206] 2-(((3-(2-羧乙基)-5-氯-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)氧基)甲基)吡啶
1-氧化物；
[0207] 3-(5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙
酸；
[0208] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸；

- [0209] 3-(5-氯-2-氧代-6-(嘧啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0210] 3-(5-氯-6-((2-甲基噁唑-5-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0211] 3-(5-氯-6-((5-甲基噁唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0212] 3-(6-((1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;和
- [0213] 3-(5-氯-2-氧代-6-(哒嗪-3-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0214] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0215] 3-(5-氯-6-(1-(2-甲基噁唑-5-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(外消旋);
- [0216] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0217] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0218] 3-(5-氯-6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0219] 3-(5-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0220] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0221] 3-(5-氯-6-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0222] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0223] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0224] (R)-3-(5-氯-6-(1-(4-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0225] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0226] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0227] 3-(5-氯-6-((6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0228] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0229] (S)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0230] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0231] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0232] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0233] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0234] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;

- [0235] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(嘧啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0236] (S)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- 和
- [0237] (R)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0238] 及其盐。
- [0239] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其盐选自:
- [0240] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0241] 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0242] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0243] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0244] 3-(5,6-二氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0245] 3-(5-氯-6-氟-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0246] 3-(5-氯-6-甲氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0247] 3-(5-氯-6-氰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0248] 3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0249] 3-(5-氯-6-乙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0250] 3-(5-氯-6-乙基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0251] 3-(5-氯-6-异丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0252] 3-(5-氯-6-(环丙基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0253] 3-(5-氯-6-(环丁基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0254] 3-(6-(苄基氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0255] 3-(5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0256] 3-(5-氯-2-氧代-6-丙氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0257] 3-(5-氯-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0258] 3-(5-氯-2-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0259] 3-(5-氯-6-异丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0260] 3-(5-氯-6-环丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0261] 3-(5-氯-6-环丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0262] 3-(5-氯-2-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0263] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0264] 3-(5-氯-6-异丁基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0265] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0266] 3-(5-氯-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0267] 3-(5-氯-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0268] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-4-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0269] 2-(((3-(2-羧乙基)-5-氯-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)氧基)甲基)吡啶1-氧化物;
- [0270] 3-(5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

- [0271] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0272] 3-(5-氯-2-氧代-6-(噻啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0273] 3-(5-氯-6-((2-甲基噁唑-5-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0274] 3-(5-氯-6-((5-甲基噁唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0275] 3-(6-((1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;和
- [0276] 3-(5-氯-2-氧代-6-(哒嗪-3-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0277] 及其盐。
- [0278] 在其他实施方案中,式(I)化合物或其盐选自:
- [0279] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0280] 3-(5-氯-6-(1-(2-甲基噁唑-5-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(外消旋);
- [0281] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0282] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0283] 3-(5-氯-6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0284] 3-(5-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0285] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0286] 3-(5-氯-6-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0287] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0288] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0289] (R)-3-(5-氯-6-(1-(4-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0290] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0291] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0292] 3-(5-氯-6-((6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0293] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0294] (S)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0295] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
- [0296] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0297] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;
- [0298] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-

基)-2-甲基丙酸;

[0299] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;

[0300] 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(单一未知对映异构体);

[0301] (R)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;
和

[0302] (S)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0303] 及其盐。

[0304] 式(I)化合物能够形成碱加成盐。这种盐可通过与合适的碱反应形成,任选地在合适的溶剂(例如有机溶剂)中,以得到所述盐,可将其通过结晶和过滤进行分离。

[0305] 由于它们在医药上的潜在用途,将理解医药使用的式(I)化合物的盐应为药学上可接受的。合适的药学上可接受的盐对本领域技术人员是显而易见的且包括描述在Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19中的那些。药学上可接受的碱盐包括,但不限于,铵盐、碱金属盐(例如钠和钾的那些盐)、碱土金属盐(例如钙和镁的那些盐)和与有机碱形成的盐,包括伯胺、仲胺和叔胺(例如叔丁胺、环己胺、二甲胺、三甲胺、二乙基三胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇(TRIS)和N-甲基-D-葡萄糖胺)的盐。

[0306] 在其他实施方案中,式(I)化合物或其盐选自:

[0307] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0308] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0309] 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0310] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0311] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0312] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0313] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0314] 3-(5,6-二氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0315] 3-(5-氯-6-氟-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0316] 3-(5-氯-6-甲氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0317] 3-(5-氯-6-氰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0318] 3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0319] 3-(5-氯-6-乙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0320] 3-(5-氯-6-乙基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0321] 3-(5-氯-6-异丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)

丙-1,3-二醇盐;

[0322] 3-(5-氯-6-(环丙基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0323] 3-(5-氯-6-(环丁基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0324] 3-(6-(苄基氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0325] 3-(5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0326] 3-(5-氯-2-氧代-6-丙氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0327] 3-(5-氯-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0328] 3-(5-氯-2-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0329] 3-(5-氯-6-异丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0330] 3-(5-氯-6-环丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0331] 3-(5-氯-6-环丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0332] 3-(5-氯-2-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0333] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0334] 3-(5-氯-6-异丁基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0335] 3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0336] 3-(5-氯-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0337] 3-(5-氯-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0338] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-4-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0339] 2-(((3-(2-羧乙基)-5-氯-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)氧基)甲基)吡啶1-氧化物;

[0340] 3-(5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

- [0341] 3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;
- [0342] 3-(5-氯-2-氧代-6-(嘧啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;
- [0343] 3-(5-氯-6-((2-甲基噁唑-5-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;
- [0344] 3-(5-氯-6-((5-甲基噁唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;
- [0345] 3-(6-((1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;和
- [0346] 3-(5-氯-2-氧代-6-(哒嗪-3-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐。
- [0347] 在其他实施方案中,式(I)化合物或其盐选自:
- [0348] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸盐酸盐;
- [0349] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸化合物与硫酸(1:1)的盐;
- [0350] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸化合物与甲磺酸(1:1)的盐;
- [0351] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的N-苄基-2-苄基乙胺盐;
- [0352] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的N1,N2-二苄基乙烷-1,2-二胺盐;
- [0353] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的(2R,3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基-2-(甲基氨基)己醛盐;
- [0354] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸化合物与(S)-2-氨基-5-胍基戊酸(1:1)的盐;
- [0355] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸化合物与(S)-2,6-二氨基己酸(1:1)的盐;
- [0356] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸钠;
- [0357] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸化合物与4-甲基苯磺酸(1:1)的盐;
- [0358] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的N1-(2-氨基乙基)乙烷-1,2-二胺盐;
- [0359] 3-(5-氯-6-(1-(2-甲基噁唑-5-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐(外消旋);
- [0360] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;
- [0361] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)

丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0362] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0363] 3-(5-氯-6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0364] 3-(5-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0365] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0366] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0367] 3-(5-氯-6-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0368] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0369] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0370] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0371] (R)-3-(5-氯-6-(1-(4-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;

[0372] (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0373] (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(哒嗪-3-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0374] 3-(5-氯-6-((6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0375] (R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0376] (S)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0377] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸;

[0378] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;

[0379] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;

[0380] (R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;

[0381] (S)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸;

[0382] 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(嘧啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐(单一未知对映异构体);

[0383] (S)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐;和

[0384] (R)-3-(5-氯-6-(1-(噁唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐。

[0385] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其盐为:

[0386] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其盐。

[0387] 在一个具体实施方案中,式(I)化合物或其盐为:

[0388] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0389] 在更具体的实施方案中,式(I)化合物或其盐为:

[0390] 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐。

[0391] 在一个替代实施方案中,式(I)化合物或其盐为:3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸。

[0392] 在一个替代实施方案中,式(I)化合物或其盐为3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其盐。

[0393] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其盐为(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其盐。

[0394] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其盐为(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其盐。

[0395] 在一个具体实施方案中,式(I)化合物或其盐为3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0396] 在一个具体实施方案中,式(I)化合物或其盐为(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0397] 在一个具体实施方案中,式(I)化合物或其盐为(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0398] 在更具体的实施方案中,式(I)化合物或其盐为3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐。

[0399] 在更具体的实施方案中式(I)化合物或其盐为(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐。

[0400] 在一个替代实施方案中,式(I)化合物或其盐为(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐。

[0401] 本发明包括在其范围内式(I)化合物的盐的所有可能的化学计量和非化学计量形式。

[0402] 一些式(I)化合物或其盐可以溶剂合物的形式存在。本文所用术语“溶剂合物”是指由溶质(在本发明中,式(I)化合物或其盐)和溶剂形成的化学计量可变的复合物。用于本发明目的的这种溶剂可能不会干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇和乙酸。如果所用的溶剂是水,则溶剂合物可称为水合物。

[0403] 一些式(I)化合物能够以立体异构体形式存在。将理解,本发明包括这些化合物的所有几何和光学异构体及它们的混合物,包括外消旋体。不同的立体异构形式可用本领域

已知的方法彼此分离(即通过手性HPLC分离)或任意给定的异构体可通过立体特异性或不对称合成获得。本发明还延伸到任意互变异构形式及其混合物。

[0404] 本发明还包括同位素标记的化合物和盐,其与式(I)化合物或其盐相同,除了以下事实,即一个或多个原子被具有与自然界中常见的原子质量和质量数不同的原子质量和质量数的原子替代。可结合到式(I)化合物或其盐中的同位素的实例是氢、碳、氮、氟的同位素,例如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 和 ^{18}F 。这种同位素标记的式(I)化合物或其盐用于药物和/或底物的组织分布测定。例如, ^{11}C 和 ^{18}F 同位素尤其用于PET(正电子发射断层扫描)。PET用于脑成像。同位素标记的式(I)化合物及其盐通常可通过进行下文公开的步骤制备,用易得的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂。在一个实施方案中,式(I)化合物或其盐不是同位素标记的。

[0405] 为了在治疗中使用式(I)化合物,它们通常根据标准药学操作被配制成药物组合物。

[0406] 在其他方面,本发明提供了药物组合物,其包含a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐;和b)一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0407] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐为3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0408] 在其他方面,本发明提供了药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0409] 在其他方面,本发明提供了制备药物组合物的方法,所述方法包括将式(I)化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或赋形剂混合。

[0410] 可通过在室温和大气压下适当地混合进行制备的本发明药物组合物通常适用于口服、胃肠外或直肠给药,并因此,可为片剂、胶囊、口服液体剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、可重构粉剂、可注射或可输注的溶液或混悬液、或栓剂的形式。

[0411] 在一个实施方案中,可注射或可输注的溶液、或可重构粉剂是优选的。

[0412] 在一个替代实施方案中,适用于口服制剂的组合物是优选的。

[0413] 口服给药的片剂和胶囊可为单位剂量,并可含有常规赋形剂,例如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);压片润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或硅石);崩解剂(例如马铃薯淀粉或乙醇酸淀粉钠);和可接受的润湿剂(例如月桂基硫酸钠)。所述片剂可根据标准药学操作中熟知的方法进行包衣。

[0414] 口服液体剂可为例如,水性或油性的混悬液、溶液、乳液、糖浆剂或酞剂的形式,或可为在使用前用水或其他合适的载剂进行重构的干燥产品形式。这种液体剂可含有常规添加剂,例如助悬剂(例如山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪)、乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶)、非水性载剂(其可包括食用油,例如杏仁油、油脂、乙醇或分馏的植物油)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸),和,如果需要的话,常规的调味料或着色剂、缓冲盐和甜味剂,视情况而定。用于口服给药的制剂可适当地进行配制以实现活性化合物的控制释放。

[0415] 对于胃肠外给药,液体单位剂型使用本发明化合物或其药学上可接受的盐和无菌载剂进行制备。用于注射的制剂可以单位剂型(例如以安瓿或多剂量)提供,其利用本发明化合物或其药学上可接受的盐和无菌载剂,任选地添加防腐剂。该组合物可采用这样的形

式,例如在油性或水性载剂中的混悬液、溶液或乳液,且可含有配制剂(formulatory agents),例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者,所述活性成分在使用前可为粉末形式,用于与合适的载剂(例如无菌无热原水)构造。所述化合物,根据所使用的载剂和浓度,可混悬或溶解于所述载剂中。在制备溶液时,可将所述化合物溶解以进行注射,并在将化合物填充到合适的小瓶或安瓿中并密封之前进行无菌过滤。有利地,将佐剂(例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂)溶于该载剂中。为了提高稳定性,可在将所述组合物装入小瓶后将其冷冻并真空除去水。胃肠外混悬液以基本上相同的方式制备,除了将所述化合物混悬于载剂而不是溶于载剂,并且灭菌无法通过过滤完成。所述化合物可通过在混悬于无菌载剂之前暴露于环氧乙烷进行灭菌。有利地,表面活性剂或湿润剂包含在该组合物中以促进化合物的均匀分布。

[0416] 洗剂可用水性或油性基质进行配制且通常还将含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。滴剂可用水性或非水性基质进行配制,其还含有一种或多种分散剂、稳定剂、增溶剂或助悬剂。它们还可含有防腐剂。

[0417] 本发明化合物还可配制成直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质,例如可可脂或其他甘油酯。

[0418] 本发明化合物还可配制成缓释剂。这种长效制剂可通过植入(例如皮下或肌肉)或肌肉注射进行给药。因此,例如,本发明化合物可用合适的聚合或疏水材料(例如作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂进行配制,或作为略溶的衍生物形式,例如,作为略溶的盐形式。

[0419] 对于鼻内给药,可将本发明化合物配制成溶液,通过合适的计量或单一剂量装置进行给药,或备选地,可将本发明化合物与合适的载体配制成粉末混合物,以使用合适的递送装置进行给药。因此,可将式(I)化合物配制用于口服、含服、胃肠外、局部(包括眼和鼻)、长效或直肠给药或配制成适合吸入或吹入(经口或鼻)给药的形式。

[0420] 可将本发明化合物以软膏、乳膏剂、凝胶、洗剂、子宫托、气雾剂或滴剂(例如眼、耳或鼻用滴剂)的形式配制用于局部给药。软膏和乳膏剂可,例如,用水性或油性基质进行配制,添加有合适的增稠剂和/或胶凝剂。用于眼部给药的软膏可使用灭菌组分以无菌方式进行制造。

[0421] 该组合物可含有0.1%至99重量%,优选10至60重量%的活性物质,这取决于给药方法。在治疗上述疾病中所用的化合物的剂量将随着该疾病的严重性、患病者的体重和其他类似的原因以惯用方式进行变化。但是,作为一般性的指导,合适的单位剂量可为0.05至5000mg、1.0至500mg或1.0至200mg且这种单位剂量可每天给药一次以上,例如每天两次或三次。这种疗法可延续数周、数月或数年。

[0422] 因此,式(I)化合物及它们药学上可接受的盐用于治疗由KMO介导的病症或障碍。特别地,所述式(I)化合物及它们药学上可接受的盐用于治疗急性胰腺炎、慢性肾脏疾病、与全身炎症应答综合征(SIRS)有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆综合征、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭。

[0423] 在一个实施方案中,所述式(I)化合物及它们药学上可接受的盐用于治疗急性胰

腺炎、与全身炎症应答综合征 (SIRS) 有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆复合征、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭。

[0424] 应理解,本文所用“治疗”包括预防以及缓解疾病确定的症状、迹象和特征。

[0425] 在其他方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0426] 本发明还提供了在哺乳动物(包括人)中治疗由KMO介导的病症或障碍的方法,该方法包括向所述患者给药治疗安全且有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0427] 本发明还提供了治疗以下疾病的方法:急性胰腺炎、与全身炎症应答综合征 (SIRS) 有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆复合征、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭,所述方法包括向所述患者给药治疗安全和有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0428] 本发明还包括提供了治疗急性胰腺炎的方法,所述方法包括向所述患者给药治疗安全和有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0429] 本发明还提供了治疗慢性肾脏疾病的方法,所述方法包括向所述患者给药治疗安全和有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0430] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由KMO介导的病症或障碍的药物中的用途。

[0431] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:急性胰腺炎、与全身炎症应答综合征 (SIRS) 有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆复合征、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭。

[0432] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗急性胰腺炎的药物中的用途。

[0433] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗慢性肾脏疾病的药物中的用途。

[0434] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗由KMO介导的病症或障碍。

[0435] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗急性胰腺炎、与全身炎症应答综合征 (SIRS) 有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆复合征、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭。

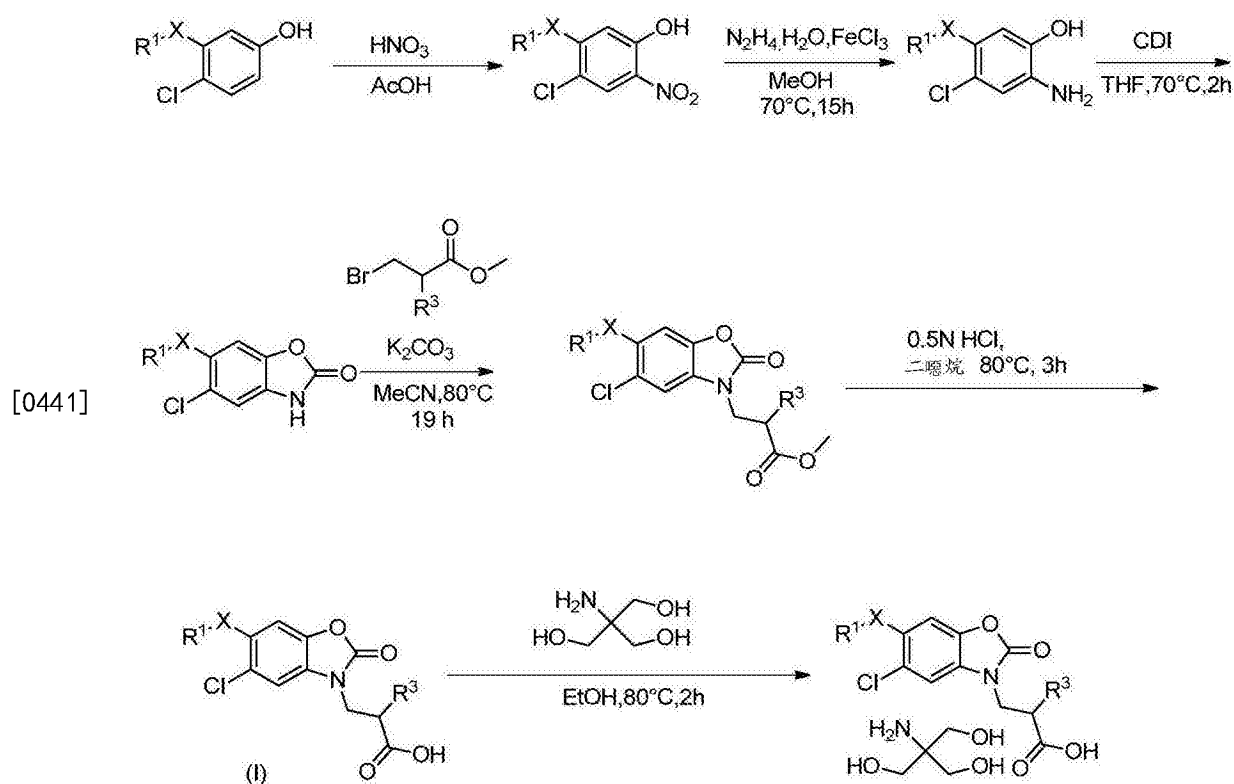
[0436] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗急性胰腺炎。

[0437] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗慢性肾脏疾病。

[0438] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其用于治疗急性胰腺炎、慢性肾脏疾病、与全身炎症应答综合征(SIRS)有关的其他病症、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、脊髓小脑共济失调、帕金森氏病、艾滋病痴呆综合征、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血病、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大面积外科手术、缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾功能衰竭,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

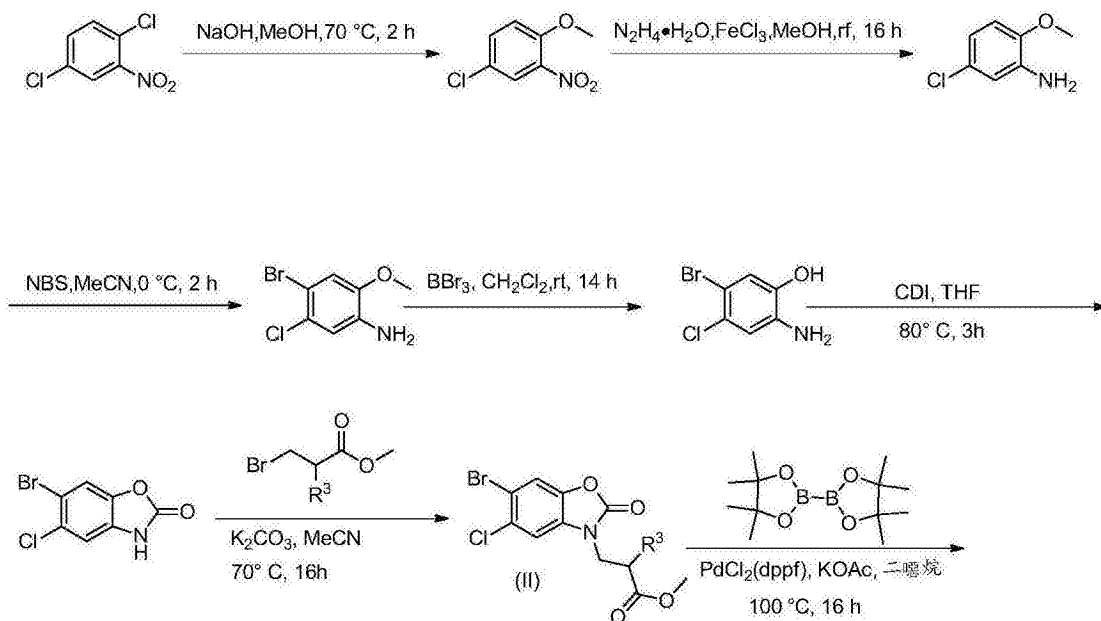
[0439] 式(I)化合物,其中X为键或-CH₂-,基本上可根据反应方案1进行合成。

[0440] 反应方案1

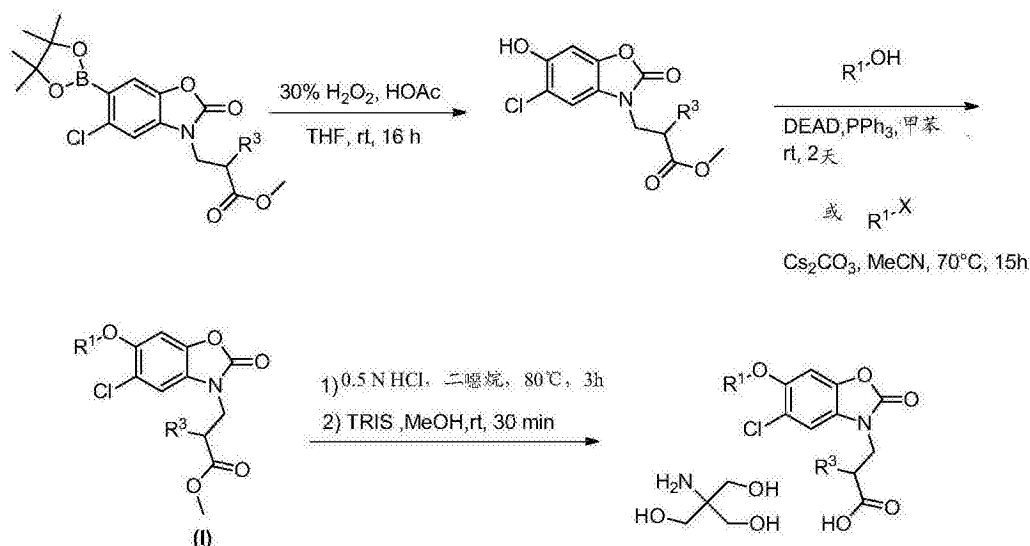


[0442] 式(I)化合物,其中X为-O-,基本上可根据反应方案2进行合成。

[0443] 反应方案2



[0444]



[0445] 3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸甲酯(II)可用于合成式(I)化合物,其中X为键或-CH₂-。

[0446] 本领域技术人员将理解,在上述一些步骤过程中可能需要保护一些活性取代基。可使用标准保护和脱保护技术,例如描述于Greene T.W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981)中的那些。例如,伯胺可以被保护为邻苯二甲酰亚胺、三氟乙酰基、苄基、叔丁基氧基羰基、苄基氧基羰基或三苯甲基衍生物。羧基可被保护为酯。醛基或酮基可被保护为缩醛、缩酮、硫缩醛或硫缩酮。这种基团的脱保护可使用本领域熟知的常规方法实现。例如,保护基团(例如叔丁基氧基羰基)可在合适的溶剂(例如二氯甲烷、乙醚、1,4-二噁烷、异丙醇或它们的混合物)中使用酸(例如盐酸或三氟乙酸)除去。

[0447] 一些式(I)化合物也可商购,包括3-(5-氯-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸。

实施例

[0448] 以下实施例描述了本发明。这些实施例不旨在限制本发明的范围,而是为本领域技术人员制备和使用本发明化合物、组合物和方法提供指导。尽管描述了本发明具体实施方案,本领域技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的前提下,可进行各种变化和修改。

[0449] 在本说明书中引用的所有出版物,包括但不限于专利和专利申请,引入本文作为参考,如同各单独的出版物被具体和单独地指示并入本文作为参考,等同于在本文中充分阐述。

[0450] 以下中间体和实施例描述了本发明化合物的制备。

[0451] 缩写

[0452]	DCM	二氯甲烷
[0453]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0454]	DMSO	二甲基亚砷
[0455]	h	小时
[0456]	LCMS	液相色谱-质谱
[0457]	MeCN	乙腈
[0458]	min	分钟
[0459]	NMR	核磁共振
[0460]	RT/Rt:	保留时间
[0461]	THF	四氢呋喃
[0462]	TFA	三氟乙酸
[0463]	TRIS	2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇
[0464]	LCMS条件	
[0465]	LCMS方法A/B/C	
[0466]	Agilent 1200-6110,	
[0467]	信号表:信号A:214nm,信号B:254nm;	
[0468]	柱温:40℃	
[0469]	柱:HALO C18 4.6*50mm,2.7μm。	
[0470]		

方法	溶剂	梯度	极性
A	溶剂A: H ₂ O(0.1%甲酸) 溶剂B: MeCN(0.1%甲酸)	0.00 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	阳性
		1.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
		2.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
		2.01 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	
		2.50 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	
B	溶剂A: H ₂ O(0.1%甲酸) 溶剂B: MeCN(0.1%甲酸)	0.00 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	阴性
		1.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
		2.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
		2.01 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	
		2.50 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	
C	溶剂A: H ₂ O(0.025% 三氟乙酸) 溶剂B: MeCN(0.025% 三氟乙酸)	0.00 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	阳性
		1.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
		2.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
		2.01 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	
		2.50 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	

[0471] LCMS方法D/E

[0472] 分析型HPLC在X-Terra MS C18柱(3.5 μ m 30x 4.6mm id)上进行,用0.01M乙酸铵的水溶液(溶剂A)和100%乙腈(溶剂B)洗脱,使用以下洗脱梯度0-4分钟:5%-100%B,4-5分钟100%B,以1.4mL/分钟的流速,在40℃。

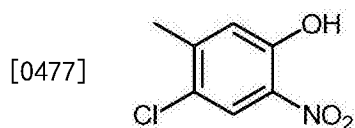
[0473] 所述质谱(MS)在Waters ZQ质谱仪上记录,使用电喷射正电离[ES+以得到MH⁺分子离子]或电喷射负电离[ES-以得到(M-H)⁻分子离子]模式。锥电压:20V(方法D)或40V(方法E)。

[0474] LCMS方法F/G

[0475]

方法	描述
F	柱: Acquity BEH C18(50mm X 2.1mm, 1.7 μ m) 流动相: A: 0.1%甲酸的水溶液; B: 0.1%甲酸的MeCN溶液 时间(min)/%B: 0/3, 0.4/3, 3.2/98, 3.8/98, 4.2/3, 4.5/3 柱温: 35 °C 流速: 0.6 mL/min
G	柱: X Bridge C18(50mm X 4.6mm, 2.5 μ m) 流动相: A: 5mM 碳酸氢铵水溶液(pH~10); B: MeCN 时间(min)/%B: 0/5, 0.5/5, 1/15, 3.3/98, 5.2/98, 5.5/5, 6/5 柱温: 35 °C 流速: 1.3 mL/min

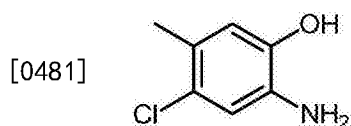
[0476] 中间体1:4-氯-5-甲基-2-硝基苯酚



[0478] 在10℃,将4-氯-3-甲基苯酚(500g,3.51mol)溶于乙酸(2.5L),然后滴加硝酸(70%,410g,4.56mol)并保持温度在<30℃。一旦添加完成,将该混合物在20至30℃搅拌1h。该反应完成后,将该反应混合物过滤,将固体用乙酸(200mL)和水(500mL)小心地洗涤,收集固体并风干,得到4-氯-5-甲基-2-硝基苯酚,其为黄色固体(308g,47%)。

[0479] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ 10.43 (s,1H),8.09 (s,1H),7.05 (s,1H),2.43 (s,3H)。

[0480] 中间体2:2-氨基-4-氯-5-甲基苯酚

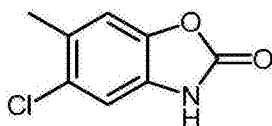


[0482] 将在甲醇(600mL)中的4-氯-5-甲基-2-硝基苯酚(中间体1,150g,0.802mol)、三氯化铁(15g,10%wt)、活性炭(15g,10%wt),并将反应混合物加热至80℃。滴加水合肼(80%,502g,8.02mol)并将该反应混合物在80℃搅拌15h。将该反应混合物过滤,并收集滤液,除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯(300mL)。将乙酸乙酯用水(200mL)洗涤,然后用盐水(200mL x 3)洗涤并用硫酸钠干燥。除去溶剂,得到2-氨基-4-氯-5-甲基苯酚,其为紫色固体(100g,79%)。

[0483] LCMS(A):Rt 1.32min,MH⁺158/160。

[0484] 中间体3:5-氯-6-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0485]

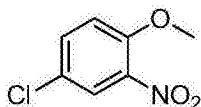


[0486] 将在THF (500mL) 中的2-氨基-4-氯-5-甲基苯酚 (中间体2, 100g, 0.637mol)、N,N'-羰基二咪唑 (155g, 0.955mol) 在66℃搅拌1h, 除去溶剂并将残余物用水 (1L) 稀释。将该固体经过滤分离, 溶于乙酸乙酯 (500mL) 并用硫酸钠干燥。将该混合物过滤并将滤液和溶剂减压蒸发, 得到5-氯-6-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮, 其为黄色固体 (100g, 86%)。

[0487] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 11.73 (bs, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)。

[0488] 中间体4: 4-氯-1-甲氧基-2-硝基苯

[0489]

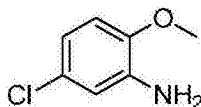


[0490] 将氢氧化钠 (44.16g, 1.104mol) 溶于甲醇 (500mL) 中并将该甲醇溶液在70℃加至1,4-二氯-2-硝基苯 (100g, 0.521mol) 的甲醇溶液中。加入后, 将该反应混合物在70℃搅拌2h, 然后冷却并倒至水 (3L) 中。将该固体经过滤分离并用水 (2L) 洗涤, 得到4-氯-1-甲氧基-2-硝基苯, 其为淡黄色固体 (93g, 95%)。

[0491] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[0492] 中间体5: 5-氯-2-甲氧基苯胺

[0493]

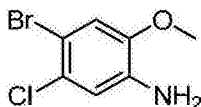


[0494] 将水合肼 (80%, 186g, 2.975mol) 滴加至4-氯-1-甲氧基-2-硝基苯 (中间体4, 93g, 0.496mol)、三氯化铁 (9.3g, 10%wt) 和活性炭 (9.3g, 10%wt) 在甲醇 (1L) 中的回流混合物中。加入后, 将该反应混合物回流搅拌16h, 将该反应混合物过滤并将溶剂在真空下从滤液中蒸发。将残余物用石油醚 (2L) 洗涤, 以得到5-氯-2-甲氧基苯胺, 其为白色固体 (76.7g, 98%)。

[0495] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.67-6.65 (m, 3H), 3.83 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H)。

[0496] 中间体6: 4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺

[0497]



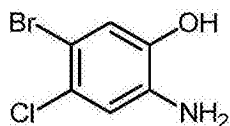
[0498] 在0℃, 将5-氯-2-甲氧基苯胺 (中间体5, 76.7g, 0.487mol) 在乙腈 (500mL) 中的混合物用历时2h分批加入的N-溴琥珀酰亚胺 (86.7g, 0.487mol) 处理。加入后, 除去溶剂并将残余物通过柱色谱 (硅胶: 200-300目, 200g) 纯化, 用石油醚/乙酸乙酯洗脱, 20:1至4:1, 得到4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺, 其为淡黄色固体 (40.2g, 35%)。

[0499] LCMS (A): R_t 1.63min, MH^+ 236/238。

[0500] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.93 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)。

[0501] 中间体7: 2-氨基-5-溴-4-氯苯酚

[0502]

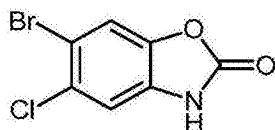


[0503] 将在DCM (200mL) 中的4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺(中间体6, 10g, 42.3mmol) 冷却至0℃。历时30min滴加三溴化硼(21.2g, 84.6mmol), 将该反应混合物在0℃搅拌1h, 然后在室温搅拌14h。将该反应混合物倒至冰水中, 加入碳酸氢钠直到pH>7并将水层用乙酸乙酯(300mL x 3) 萃取。将有机相用硫酸镁干燥并真空除去溶剂, 得到2-氨基-5-溴-4-氯苯酚, 其为红色固体(8.4g, 89%, 无需进一步纯化即用在下一步中)。

[0504] LCMS (A) :Rt 1.46min, MH⁺222/224。

[0505] 中间体8:6-溴-5-氯苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[0506]

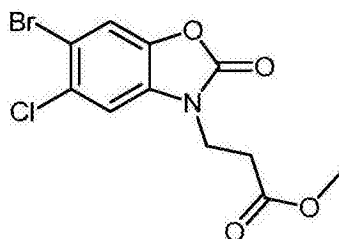


[0507] 将2-氨基-5-溴-4-氯苯酚(中间体7, 8.4g, 37.8mmol)、N,N-羰基二咪唑(12.2g, 75.6mmol) 在THF (250mL) 中的混合物在80℃加热3h。真空除去溶剂并将残余物通过柱色谱(硅胶:200-400目, 100g) 纯化, 用石油醚/乙酸乙酯洗脱, 9:1至5:1, 得到6-溴-5-氯苯并[d]噁唑-2(3H)-酮, 其为橙色固体(7.7g, 82%)。

[0508] LCMS (A) :Rt 1.49min, MH⁺248/250。

[0509] 中间体9:3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯

[0510]

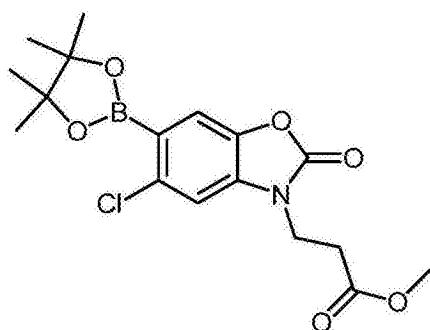


[0511] 将6-溴-5-氯苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(中间体8, 7.7g, 31mmol)、3-溴丙酸甲酯(6.2g, 37mmol)、碳酸钾(8.5g, 62mmol) 在乙腈(200mL) 中的混合物在70℃搅拌16h, 真空除去溶剂, 将残余物通过柱色谱(硅胶:200-400目, 50g) 纯化, 用石油醚/乙酸乙酯4:1洗脱, 得到3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯, 其为橙色固体(6.2g, 62%)。

[0512] LCMS (A) :Rt 1.66min, MH⁺=334/336。

[0513] 中间体10:3-(5-氯-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯

[0514]

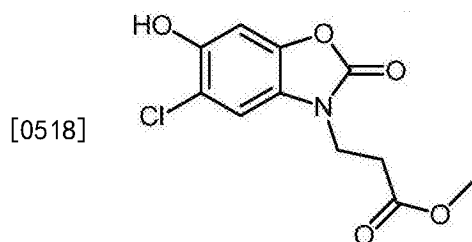


[0515] 在氮气氛下, 将3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯(中间体

9, 5.2g, 15.56mmol)、双(频哪醇合)二硼烷(11.8g, 46.7mmol)、[1, 1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (568mg, 0.778mmol)、乙酸钾(3g, 31.12mmol)在1, 4-二噁烷(500mL)中的混合物在100℃搅拌16h。真空除去溶剂并将残余物通过柱色谱(硅胶:200-300目, 80g)纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=9:1, 然后8:1洗脱, 得到3-(5-氯-2-氧代-6-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯, 其为黄色油(5.2g, 87%)。

[0516] LCMS(A): Rt 1.73min, MH^+ 382/384。

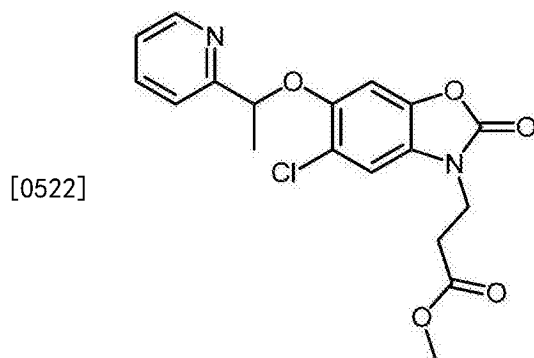
[0517] 中间体11: 3-(5-氯-6-羟基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯



[0519] 将3-(5-氯-2-氧代-6-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯(中间体10, 5.2g, 13.6mmol)在过氧化氢(30%, 12mL)、乙酸(10mL)和THF(100mL)中的混合物在室温搅拌16h。加入水, 将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取, 有机相用硫酸镁干燥并将溶剂真空蒸发。残余物通过柱色谱(硅胶:200-300目, 50g)纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=9:1, 8:1, 6:1, 4:1洗脱, 得到3-(5-氯-6-羟基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯, 其为黄色固体(2.5g, 68%)。

[0520] LCMS(A): Rt 1.32min, MH^+ 272。

[0521] 中间体12: 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯



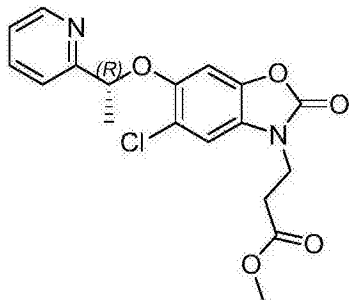
[0523] 将1-(吡啶-2-基)乙醇(71mg, 0.57mmol)、偶氮二甲酸二乙酯(84mg, 0.48mmol)和三苯基膦(126mg, 0.48mmol)加至3-(5-氯-6-羟基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯(中间体11, 0.13g, 0.48mmol)在甲苯(10mL)的溶液中并将该反应在室温搅拌2天。将该反应混合物倒入水(15mL)中, 水层用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥并通过柱色谱[硅胶:200-300目, 10g]部分纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=4:1洗脱, 得到3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯, 其为白色固体(270mg, 粗制)。

[0524] LCMS(A): Rt 1.57min, MH^+ 377。

[0525] 中间体13: (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-

基) 丙酸甲酯

[0526]

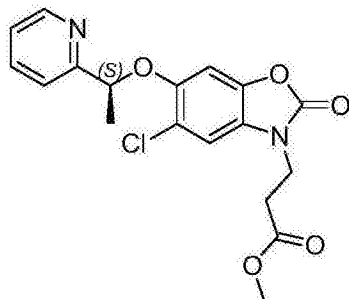


[0527] 向在甲苯 (10mL) 中的 3-(5-氯-6-羟基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯 (中间体11, 133mg, 0.49mmol) 中加入 (S)-1-(吡啶-2-基) 乙醇 (60mg, 0.49mmol)、三苯基膦 (93mg, 0.74mmol)、偶氮二甲酸二乙酯 (129mg, 0.74mmol) 并将该反应混合物在室温搅拌 16h。除去溶剂并将残余物通过柱色谱 (硅胶: 200-300目, 5g) 纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 5:1 洗脱, 得到 (R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基) 乙氧基) 苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯, 其为无色油 (170mg, 90%)。

[0528] LCMS (A): Rt 1.40min, $MH^+ = 377/379$ 。

[0529] 中间体14: (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基) 乙氧基) 苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯

[0530]

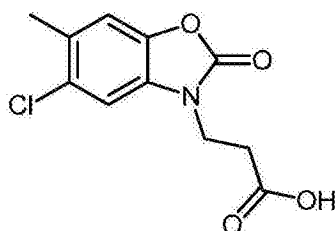


[0531] 向在甲苯 (10mL) 中的 3-(5-氯-6-羟基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯 (中间体11, 133mg, 0.49mmol) 中加入 (R)-1-(吡啶-2-基) 乙醇 (60mg, 0.49mmol)、三苯基膦 (193mg, 0.74mmol)、偶氮二甲酸二乙酯 (129mg, 0.74mmol), 将该反应混合物在室温搅拌 16h。除去溶剂并将残余物通过柱色谱 (硅胶: 200-300目, 5g) 纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 5:1 洗脱, 得到 (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基) 乙氧基) 苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸甲酯, 其为无色油 (160mg, 86%)。

[0532] LCMS (A): Rt 1.60min, $MH^+ = 377/379$ 。

[0533] 实施例1: 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基) 丙酸

[0534]



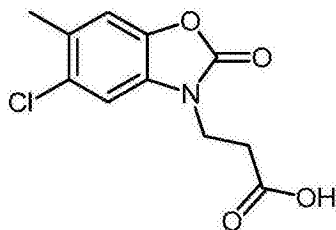
[0535] 将 5-氯-6-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (中间体3, 150g, 0.82mol)、3-溴丙酸 (251g, 1.64mol)、碳酸钾 (226g, 1.64mol) 混合于乙腈 (2L) 中并将该反应混合物在 80℃ 搅拌 18h。将该反应混合物冷却至室温并过滤。收集固体并用盐酸 (3N) 酸化至 pH 4~5 并用乙酸

乙酯 (300mL x 5) 萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥、过滤,收集滤液并将溶剂蒸发,得到 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸,其为黄色固体(220g)。无需进一步纯化即使用。

[0536] ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 12.43 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.00 (t, J=6Hz, 2H), 2.70 (t, J=6Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[0537] 实施例1(备选方案制备): 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸

[0538]

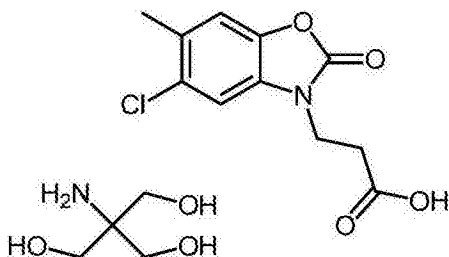


[0539] 将5-氯-6-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(250mg, 1.362mmol, 市售的)、碳酸钾(565mg, 4.09mmol)和3-溴丙酸(417mg, 2.72mmol)在乙腈(10mL)中的混合物加热至90℃并搅拌2h。将该混合物冷却并过滤;将分离的白色粉末用乙腈洗涤,混悬于水中并用盐酸(1N)酸化至pH 2。然后将所得固体用热乙腈研磨、过滤并干燥,得到3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸,其为白色粉末(225mg, 64.6%)。

[0540] LCMS (E): Rt 2.29min, $[M-H]^-$ 254/256

[0541] 实施例1a Tris盐的形成: 3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐

[0542]



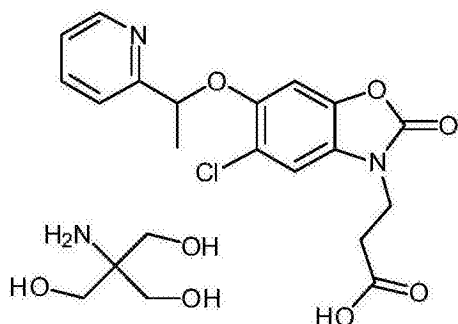
[0543] 将3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(实施例1, 220g, 0.863mol)、2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇(104.5g, 0.863mol)在乙醇(4L)中的混合物在80℃搅拌2h,将该反应混合物过滤,收集滤液并冷却至室温。将该混合物过滤,将固体用乙醇(200mL)洗涤并风干,得到3-(5-氯-6-甲基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐,其为灰白色固体(150g, 46%)。

[0544] LCMS (A): Rt 1.41min, MH^+ 256/258。

[0545] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.37 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.05 (t, J=6Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.59 (t, J=6Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

[0546] 实施例2: 3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐

[0547]



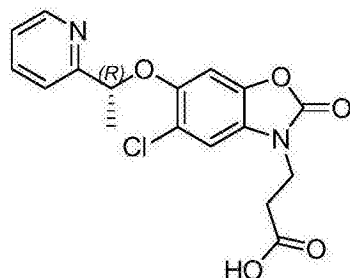
[0548] 将在盐酸(0.5N,5mL)中的3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯(中间体12,270mg)加至1,4-二噁烷(5mL)并将该反应混合物在80℃搅拌3h。除去溶剂,残余物通过制备型-HPLC纯化[洗脱剂:MeCN-水(0.1%TFA),梯度:60-90%MeCN],得到3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸,其为黄色油(30mg,0.08mmol)。加入甲醇(2mL)和2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇(10mg,0.08mmol)并将该反应混合物在室温搅拌30分钟。将该混合物浓缩,得到3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐,其为黄色油(40mg,17%)。

[0549] LCMS(A):Rt 1.36min,MH⁺363。

[0550] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ8.52(d,J=6Hz,1H),7.82(t,J=6Hz,1H),7.57(d,J=9Hz,1H),7.41(s,1H),7.35-7.31(m,1H),6.91(s,1H),5.44(dd,J=12,6Hz,2H),4.02(t,J=6Hz,2H),3.66(s,6H),2.62(t,J=6Hz,2H),1.69(d,J=6Hz,3H)。

[0551] 实施例3:(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸

[0552]

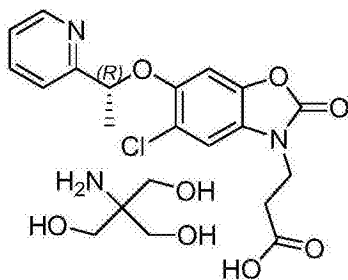


[0553] 将盐酸(0.5N,4mL)加至(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯(中间体13,170mg)在1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中并将该反应混合物在80℃搅拌16h。除去溶剂并将残余物通过制备型-HPLC(乙腈/水(0.1%TFA)20:80至70:30)纯化。除去溶剂并将残余物通过超临界流体色谱进一步纯化(己烷/乙醇1:1,0.2%TFA),得到(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸,其为黄色油(30mg,18%)。

[0554] LCMS(A):Rt 1.37min,MH⁺=363/365。

[0555] 实施例3a(Tris盐的形成):(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐

[0556]



[0557] 将2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇(10mg,0.08mol)加至在甲醇(2mL)中的(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(实施例3(游离酸),30mg,0.08mmol),将该反应混合物在室温搅拌30min并真空除去溶剂,得到(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐,其为黄色油(40mg,100%)。

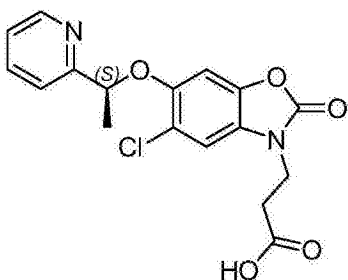
[0558] LCMS(A):Rt 1.38min,MH⁺=363/365。

[0559] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD)δ8.51(d,J=3Hz,1H),7.82(td,J=9,3Hz,1H),7.57(d,J=9Hz,1H),7.42(s,1H),7.34-7.33(m,1H),6.91(s,1H),5.43(q,J=6Hz,1H),4.02(t,J=6Hz,2H),3.66(s,6H),2.59(t,J=6Hz,2H),1.69(d,J=6Hz,3H)。

[0560] 手性-HPLC:214nm(100.0%),254nm(100.0%)。

[0561] 实施例4:(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸

[0562]



[0563] 将盐酸(0.5N,4mL)加至在1,4-二噁烷(4mL)中的(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯(中间体14,160mg)并将该反应混合物在80℃搅拌16h。除去溶剂,残余物用制备型-HPLC纯化(乙腈/水(0.1%TFA)20:80至70:30)。除去溶剂,并将残余物通过超临界流体色谱进一步纯化(己烷/乙醇1:1,0.2%TFA),得到(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸(23mg,5%)。

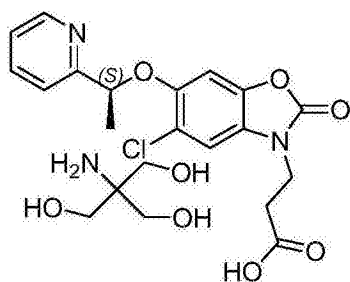
[0564] LCMS(A):Rt 1.37min,MH⁺=363/365。

[0565] 手性-HPLC:214nm(100.0%),254nm(100.0%)。

[0566] 将氢氧化钠(44.16g,1.104mol)溶于甲醇(500mL)中并在70℃将所述甲醇溶液加至在甲醇中的1,4-二氯-2-硝基苯(100g,0.521mol)。加入后,将该反应混合物在70℃搅拌2h,然后冷却并倒至水(3L)中。将该固体经过滤分离并用水(2L)洗涤,得到4-氯-1-甲氧基-2-硝基苯,其为淡黄色固体(93g,95%)。

[0567] 实施例4a(Tris盐的形成):(S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐

[0568]



[0569] 将2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇 (8mg, 0.063mmol) 加至在甲醇 (2mL) 中的 (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸 (实施例4 (游离酸), 23mg, 0.063mmol) 并将该反应混合物在室温搅拌30min。除去溶剂并将残余物通过制备型-HPLC纯化 (乙腈/水 (0.1% TFA) 20:80至70:30)。除去溶剂后, 加入甲醇 (2mL) 和2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇 (3mg, 0.024mmol), 将该反应混合物在室温搅拌30min。除去溶剂, 得到 (S)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇盐, 其为棕色固体 (10mg, 13%)。

[0570] LCMS (A): Rt 1.37min, MH^+ = 363/365。

[0571] 1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, J = 3Hz, 1H), 7.82 (td, J = 9, 3Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.43 (q, J = 6Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.59 (t, J = 6Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6Hz, 3H)。

[0572] 手性-HPLC: 214nm (100.0%), 254nm (100.0%)。

[0573] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.7Hz, J = 2.4Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[0574] 实施例5、6、8、9、11和25以基本上根据反应方案1的方式或使用3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸甲酯 (II) 进行制备。实施例7、10、12-24和26-37根据反应方案2, 以基本上类似于实施例2的方式进行制备。

[0575] 表1

实施例编号	结构	名称	分子离子	Rt(min)	LCMS 方法
5		3-(5,6-二氯-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸	MH^+ 276	2.02	D
6		3-(5-氯-6-氟-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸	MH^+ 260	1.85	D
7		3-(5-氯-6-甲氧基-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸	MH^+ 272	1.37	C

[0576]

[0577]

8		3-(5-氯-6-氰基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸	[M-H]- 265	1.38	B
9		3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H]- 318	1.46	B
10		3-(5-氯-6-乙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H]- 284	1.43	B
11		3-(5-氯-6-乙基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H]- 268	1.55	B
12		3-(5-氯-6-异丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 314	2.48	E
13		3-(5-氯-6-(环丙基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 312	1.51	A
14		3-(5-氯-6-(环丁基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 326	1.57	A
15		3-(6-(苄基氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 348	1.55	A

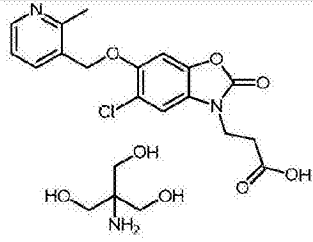
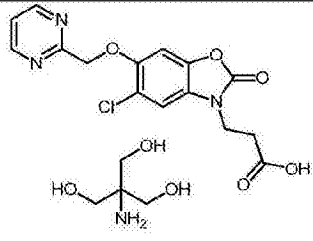
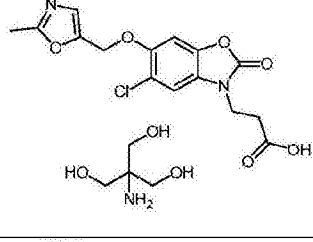
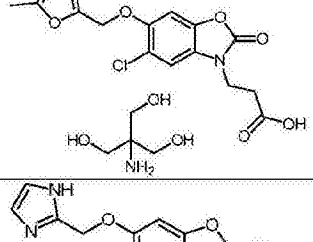
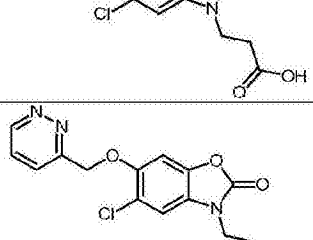
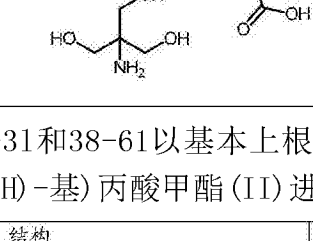
16		3-(5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 316	1.40	A
17		3-(5-氯-2-氧代-6-丙氧基苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 300	2.29	E
18		3-(5-氯-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 354	1.47	A
19		3-(5-氯-2-氧代-6-(吡啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 349	1.34	A
20		3-(5-氯-6-异丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 300	2.23	E
21		3-(5-氯-6-环丁氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H]- 310	1.56	B
22		3-(5-氯-6-环丙氧基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H]- 296	1.51	B
23		3-(5-氯-2-氧代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 340	1.48	A

[0578]

24		3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H] ⁻ 312	1.28	B
25		3-(5-氯-6-异丁基-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H] ⁻ 296	1.64	B
26		3-(5-氯-6-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H] ⁻ 326	1.36	B
27		3-(5-氯-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH ⁺ 330	1.42	A
28		3-(5-氯-6-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH ⁺ 363	1.21	A
29		3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-4-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH ⁺ 363	1.18	A
30		2-(((3-(2-羧乙基)-5-氯-2-氧代-2,3-二氧苯并[d]噻唑-6-基)氧基)甲基)吡啶-1-氧化物	MH ⁺ 365	1.30	A
31		3-(5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH ⁺ 352	1.01	A

[0579]

[0580]

32		3-(5-氯-6-((2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 363	1.23	A
33		3-(5-氯-2-氧代-6-(嘧啶-2-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 350	1.34	A
34		3-(5-氯-6-((2-甲基噁唑-5-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 353	1.35	A
35		3-(5-氯-6-((5-甲基噁唑-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 353	1.46	A
36		3-(6-((1H-咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸	MH+ 338	1.13	A
37		3-(5-氯-2-氧代-6-(哒嗪-3-基甲氧基)苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 350	1.50	A

[0581] 实施例3b-31和38-61以基本上根据反应方案1的方式或使用3-(6-溴-5-氯-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)丙酸甲酯(II)进行制备。

[0582]

实施例编号	结构	名称	分子离子	Rt(min)	LCMS 方法
-------	----	----	------	---------	---------

[0583]

3b		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸盐酸盐	MH+ 363	1.37	A
3c		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸化合物与硫酸(1:1)的盐	MH+ 363	1.38	A
3d		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸化合物与甲磺酸(1:1)的盐	MH+ 363	1.38	A
3e		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的N-苄基-2-苯基乙胺盐	MH+ 363	1.38	A
3f		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的N1,N2-二苄基乙烷-1,2-二胺盐	MH+ 363	1.37	A
3g		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的(2R,3R,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基-2-(甲基氧基)己醛盐	MH+ 363	1.45	A
3h		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸化合物与(S)-2-氨基-5-苯基戊酸(1:1)的盐	MH+ 363	1.38	A

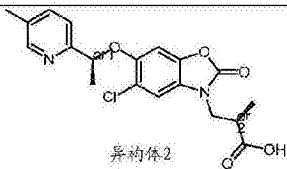
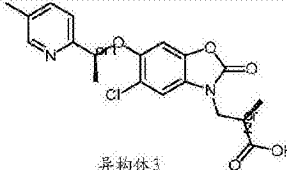
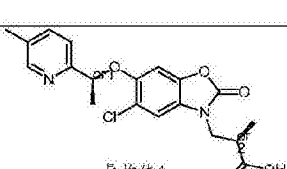
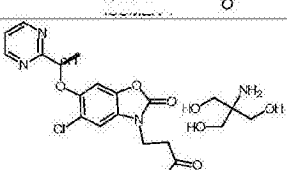
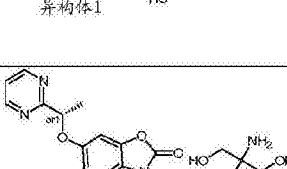
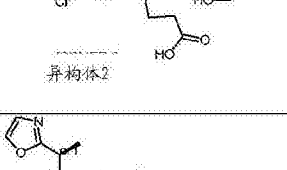
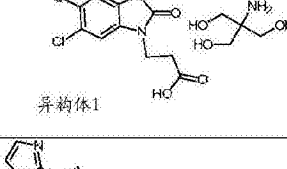
[0584]

3i		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸化合物与(S)-2,6-二氨基丁酸(1:1)的盐	MH+ 363	1.38	A
3j		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸钠	MH+ 363	1.37	A
3k		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸化合物与4-甲基苯磺酸(1:1)的盐	MH+ 363	1.36	A
3l		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的N1-(2-氨基乙基)乙烷-1,2-二胺盐	MH+ 363	1.38	A
38		3-(5-氯-6-(1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基)-2-氧代-1-甲基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐(外消旋)	MH+ 367	1.44	A
39		(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代-1-甲基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 381	1.45	A
40		(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代-1-甲基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 377	1.49	A
40a		(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代-1-甲基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸	MH+ 377	1.40	A

[0585]

41		3-(5-氯-6-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 367	1.50	A
42		3-(5-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 383	1.49	A
43		(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 397	1.54	A
43a		(R)-3-(5-氯-6-(1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸	MH+ 397	1.58	A
44		3-(5-氯-6-((5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 363	1.35	A
45		(R)-3-(5-氯-6-(1-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 377	1.35	A
46		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	MH+ 377	1.44	A
46a		(R)-3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(吡啶-2-基)丙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸	MH+ 377	1.44	A

[0587]

55		3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸(单一未知对映异构体)	MH+ 391	1.48	A
56		3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸(单一未知对映异构体)	MH+ 391	1.48	A
57		3-(5-氯-6-(1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)-2-甲基丙酸(单一未知对映异构体)	MH+ 391	1.48	A
58		3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(噻唑-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐(单一未知对映异构体)	MH+ 364	2.55	G
59		3-(5-氯-2-氧代-6-(1-(噻唑-2-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐(单一未知对映异构体)	[M-H] ⁻ 362	1.71	F
60		3-(5-氯-6-(1-(噻唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H] ⁻ 351	1.83	F
61		3-(5-氯-6-(1-(噻唑-2-基)乙氧基)-2-氧代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)丙酸的2-氨基-2-(羟甲基)丙-1,3-二醇盐	[M-H] ⁻ 351	1.83	F

[0588] 本发明化合物抑制KMO的潜能和效力可用MS Rapidfire测试确定,所述测试是在如本文所述的人克隆酶上进行的。使用本文所述的MS Rapidfire功能性测试已经确定了式(I)化合物对KMO酶具有抑制活性。

[0589] KMO MS Rapidfire测试方案

[0590] 材料和方法

[0591] 材料

[0592] L-犬尿氨酸(Kyn)、3-羟基-DL-犬尿氨酸(3-HK)、还原型β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸2'-磷酸四钠盐合物(NADPH)、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙磺酸(Hepes)、DL-二硫苏糖醇(DTT),乙二胺四乙酸(EDTA)、CHAPS和三氟乙酸(TFA)购自Sigma-Aldrich Ltd.

(Gillingham, Dorset, UK)。HPLC-级乙腈和甲酸由Fisher Scientific (Loughborough, UK) 提供。

[0593] 人KMO的克隆和表达

[0594] 全长人KMO由pcDNA5/FRT/V5-His-TOPO/hKMO (由爱丁堡大学提供的载体) 通过PCR进行扩增并使用BamHI和SalI限制酶切位点克隆到pGEX6P-1 (GE Healthcare) 中。编码N-末端谷胱甘肽S-转移酶 (GST) 标签 (后面有断前 (Pre-Scission) 蛋白酶切割位点) 和全长KMO的DNA由pGEX6P-1-KMO通过PCR进行扩增并使用XbaI和EcoRI限制酶切位点克隆到pFastbac1 (Invitrogen) 中。

[0595] 使用BAC-to-BAC技术 (Invitrogen) 将pFastbac1GST-KMO转置到杆状病毒基因组中并制备杆粒DNA, 使用Cellfectin II (Invitrogen) 将所述杆粒DNA转染到草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*, Sf9) 细胞中。通过使用抗-GST-过氧化物酶缀合物的Western印迹分析可看到具有预期分子量 (M_r 82,634) 的蛋白的表达。

[0596] 从表达人GST-KMO的Sf9细胞制备膜

[0597] P1病毒原料产生自单克隆并用于感染在3L Corning Fernbach烧瓶中的Sf9细胞的3x 1.5L培养物。所述Sf9细胞在Hyclone SFX培养基 (Thermo Scientific) 生长至大约3x 10⁶细胞/ml并以标称感染复数3进行感染。在48小时后收集细胞并通过掺入到含有蛋白酶抑制剂的50mM Hepes (pH 7.4), 1mM EDTA缓冲液中进行破坏。使用低速旋转 (400g) 以除去细胞碎片, 然后使用高速旋转 (75 000g) 以沉淀该膜。将该膜以不连续的蔗糖密度梯度进行纯化, 其通过再悬浮于10% (w/v) 蔗糖中并铺在40% (w/v) 蔗糖上, 这两者均为在上述缓冲液中的溶液。将这个以150 000g进行离心并将所述纯化膜从界面取下, 以100 000g离心收集, 再悬浮于缓冲液中并在80℃等分储存。KMO活性被发现仅与膜级分有关且从未感染的Sf9细胞制备的膜中未检测到KMO活性。制备一批104mg的经纯化的Sf9KMO-膜 (正如使用牛血清白蛋白作为标准品的Pierce BCA蛋白测试中所确定的) 并在RF MS测试中进行验证。

[0598] RapidFire高通量质谱测试

[0599] 在DMSO中制备11个点、3倍连续稀释的测试化合物并使用Echo555声源分配器 (Labcyte, Sunnyvale, CA) 将100nL的这些溶液分配到384孔V型基底的聚丙烯板 (Greiner Bio-one, Stonehouse, UK) 中。这得到100μM至1.7nM在10μL最终测试体积中的最终测试浓度范围 (如下所示)。将100nL DMSO分配于柱6和18中, 分别作为高对照和低对照, 在这之前先将柱18上的酶通过预分配30μL 0.5% (v/v) TFA进行灭活。

[0600] 使用分离的KMO-膜进行人KMO测试的条件是在10μL的总反应体积中50mM Hepes (pH 7.5), 2mM DTT, 1mM EDTA, 100μM CHAPS, 200μM NADPH, 10μM犬尿氨酸和8μg/ml KMO-膜。

[0601] 测试通过以下进行: 最初分配5μL的2x酶溶液 (16μg/ml KMO-膜在50mM Hepes (pH 7.5), 2mM DTT, 2mM EDTA, 200μM CHAPS中) 到含有100nL化合物的板上并在室温培养10min。反应通过加入5μL的2x底物溶液 (400μM NADPH, 20μM犬尿氨酸在50mM Hepes, pH 7.5, 2mM DTT中) 引发并在室温培养2h, 然后用30μL的0.5% (v/v) TFA淬灭该反应。分析前, 将板以2500rpm离心10min。全部加样均使用Multidrop Combi分配器 (Thermo Fisher Scientific) 进行。

[0602] 将淬灭的测试板转移至高通量RapidFire200集成的自动进样器/固相萃取 (SPE)

系统 (Agilent Technologies, Wakefield, MA)。从各孔中吸取样品500ms并将10μL直接上样至RapidFire微量SPE C18 (C型) 柱, 将其用含有0.1% (v/v) 甲酸的HPLC-级水洗涤3s以除去非有机组分。然后使用含0.1% (v/v) 甲酸的80% (v/v) 乙腈/水, 将分析物洗脱到质谱仪中, 洗脱周期为3s, 然后将该柱通过用含有0.1% (v/v) 甲酸的水洗涤500ms进行平衡。这得到7s的总循环时间, 使得以大约45min的时间来分析384孔板。

[0603] 使用配有电喷雾接口的Sciex API4000三重四极质谱仪 (由Biosystems, Concord, Ontario, Canada提供) 检测Kyn和3-HK, 并以阳离子模式进行操作。使用多重反应监测 (MRM) 来检测Kyn和3-HK, 其分别在m/z 209.4至192.0和m/z 225.3至208.2使用Q1/Q3转变。该质谱仪使用5500V的ESI电压和600℃的源温度, 各转变具有50ms的采样时间。

[0604] 数据分析

[0605] 各MRM转变以文本文件保存并对提取的离子色谱进行积分并使用RapidFire®峰值积分软件 (3.6版) 进行处理。

[0606] 使用3-HK数据的积分的峰面积在ActivityBase (Business Solutions Ltd, Surrey, UK) 内进行分析。剂量响应曲线用以下等式 (1) 进行拟合:

$$[0607] \quad \text{抑制 (\%)} = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

[0608] 其中a为未被抑制的响应, d为完全抑制响应, [I]为抑制剂浓度, IC₅₀为[I] (其提供0.5x (a-d)) 和S为Hill斜率。

[0609] 本发明示例性的化合物在上述MS Rapidfire测试中具有>6.1的中值pIC₅₀值。实施例1在上述MS Rapidfire测试中具有中值pIC₅₀=7.9。实施例2在上述MS Rapidfire测试中具有中值pIC₅₀=8.4。