



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110240557 B

(45) 授权公告日 2023.05.09

(21) 申请号 201910170019.3	A61P 25/16 (2006.01)
(22) 申请日 2019.03.07	A61P 25/28 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 25/14 (2006.01)
申请公布号 CN 110240557 A	A61P 9/10 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.09.17	A61P 21/00 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 9/00 (2006.01)
201810192198.6 2018.03.08 CN	(56) 对比文件
(73) 专利权人 广东东阳光药业有限公司	WO 2005/040108 A1, 2005.05.06
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工	CN 101559053 A, 2009.10.21
业园工业北路1号	CN 1993319 A, 2007.07.04
(72) 发明人 金传飞 陈康智 张英俊	CN 1681777 A, 2005.10.12
(51) Int. Cl.	WO 2004/026826 A1, 2004.04.01
C07D 207/16 (2006.01)	WO 2006/138475 A2, 2006.12.28
A61K 31/40 (2006.01)	CN 104684894 A, 2015.06.03
A61P 25/00 (2006.01)	注意:
A61P 25/18 (2006.01)	申请人在申请日后补交了实验数据, 但该数
A61P 35/00 (2006.01)	据并未包含在本授权公告文档中。

审查员 陆涛

权利要求书4页 说明书48页

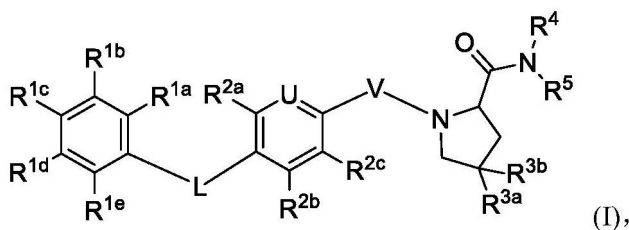
(54) 发明名称

吡咯烷酰胺衍生物及其用途

(57) 摘要

本发明公开了吡咯烷酰胺衍生物及其用途, 具体地, 本发明涉及一类新颖的吡咯烷酰胺衍生物以及包含该类化合物的药物组合物, 可作为MAO-B抑制剂。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法, 以及它们在制备治疗通过MAO-B进行调节的疾病包括神经退行性疾病, 特别是帕金森病的药物中的用途。

1. 一种化合物, 其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,



其中:

L为 $-\text{CH}_2\text{O}-$;

U为 CR^u 或N;

V为 $-\text{CH}_2-$;

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^u 为H、D、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

各 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地为H或D;

R^{3a} 为F、Cl、Br、I、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^{3b} 为H、D、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 和

各 R^4 和 R^5 独立地为H、D或 C_1 - C_6 烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

R^u 为H、D、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

各 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地为H或D。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$;

R^u 为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$;

各 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地为H或D。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^{3a} 为F、Cl、Br、I、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

R^{3b} 为H、D、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基。

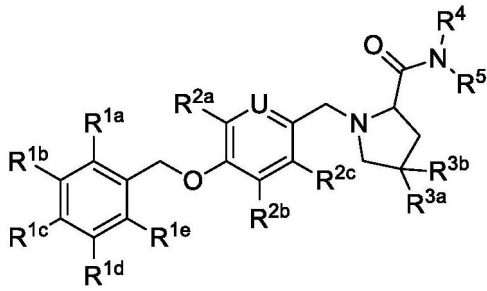
5. 根据权利要求1或4所述的化合物, 其中 R^{3a} 为F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$;

R^{3b} 为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 。

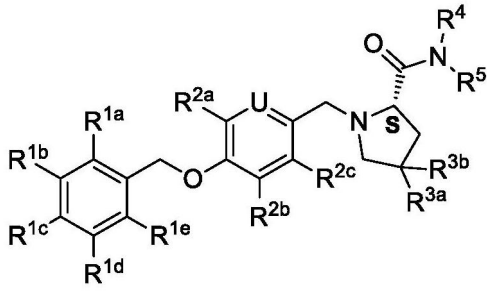
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中各 R^4 和 R^5 独立地为H、D或 C_1 - C_4 烷基。

7. 根据权利要求1或6所述的化合物, 其中各 R^4 和 R^5 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

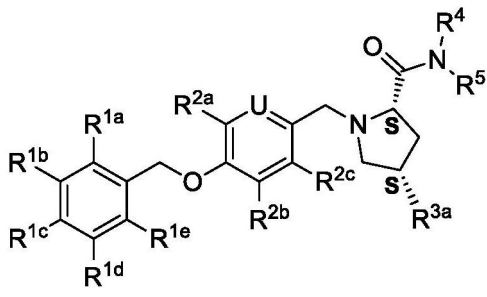
8. 根据权利要求1所述的化合物, 其为如式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,



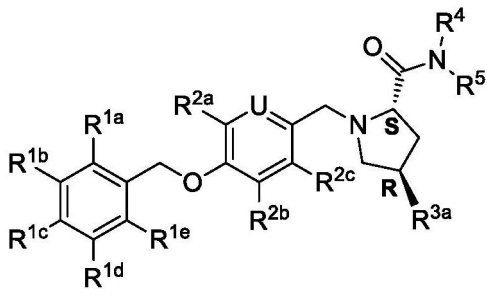
9. 根据权利要求1或8所述的化合物, 其为如式 (III) 所示的化合物或式 (III) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体药学上可接受的盐,



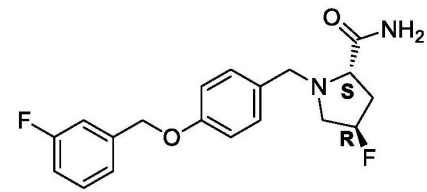
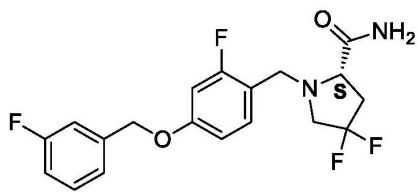
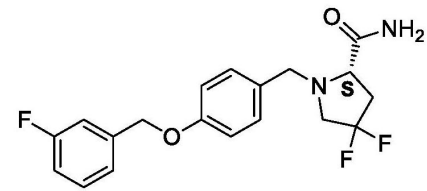
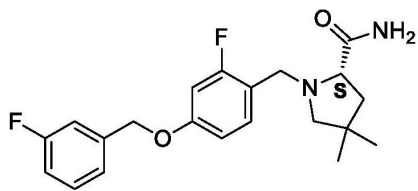
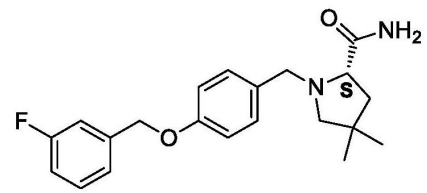
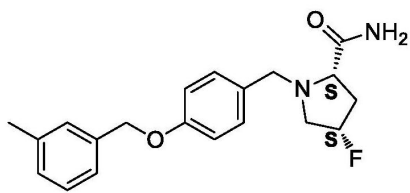
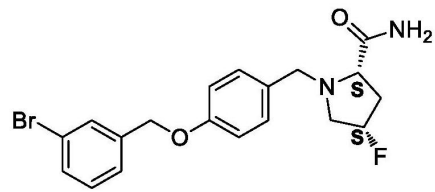
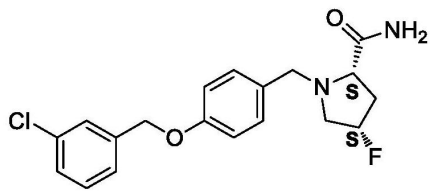
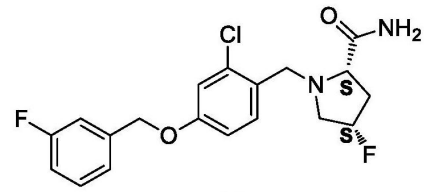
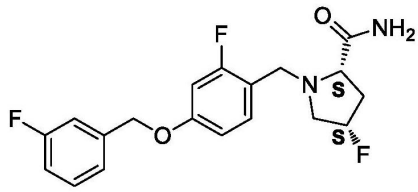
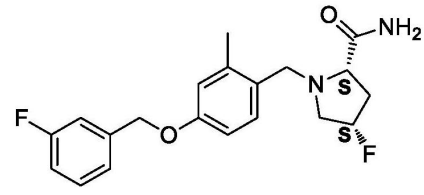
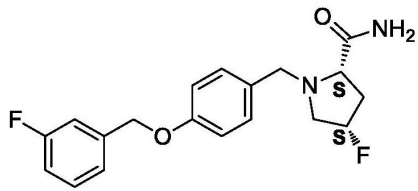
10. 根据权利要求1或8所述的化合物, 其为如式 (IV) 所示的化合物或式 (IV) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

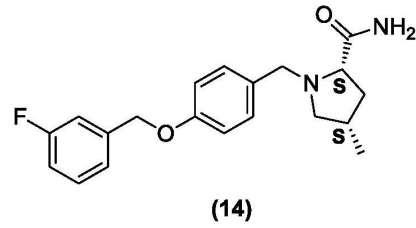
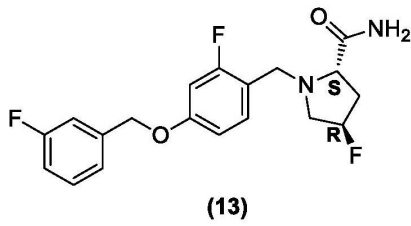


11. 根据权利要求1或8所述的化合物, 其为如式 (V) 所示的化合物或式 (V) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

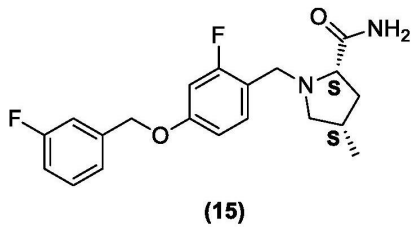


12. 根据权利要求1或8所述的化合物, 其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:





或



13. 一种药物组合物, 包含权利要求1-12任意一项所述的化合物。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物, 所述药物组合物任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

15. 权利要求1-12任意一项所述的化合物或权利要求13-14任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防、治疗或减轻患者通过MAO-B进行调节的疾病。

16. 根据权利要求15所述的用途, 其中所述通过MAO-B进行调节的疾病为神经退行性疾病、精神病或癌症。

17. 根据权利要求16所述的用途, 其中, 所述神经退行性疾病为帕金森病、脑缺血、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化症、牛海绵状脑病、亨廷顿舞蹈症、克雅二氏病、共济失调毛细血管扩张症、小脑萎缩症、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化或多发性硬化症。

吡咯烷酰胺衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,具体涉及用于治疗帕金森病的化合物,包含所述化合物的药物组合物,及其使用方法和用途。特别地,本发明所述的化合物是可以作为MAO-B抑制剂的吡咯烷酰胺衍生物。

背景技术

[0002] 帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种常见的神经系统慢性退行性疾病,老年人多见,平均发病年龄为60岁左右,40岁以下起病的青年帕金森病较少见。我国65岁以上人群PD的患病率大约是1.7%。大部分帕金森病患者为散发病例,仅有不到10%的患者有家族史。帕金森病起病隐袭,进展缓慢。首发症状通常是一侧肢体的震颤或活动笨拙,进而累及对侧肢体。临床上主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍。近年来人们越来越多的注意到抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状也是帕金森病患者常见的主诉,它们对患者生活质量的影响甚至超过运动症状。

[0003] 帕金森病最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺(dopamine,DA)能神经元的变性死亡,由此而引起纹状体DA含量显著性减少而致病。导致这一病理改变的确切病因目前仍不清楚,遗传因素、环境因素、年龄老化、氧化应激等均可能参与PD多巴胺能神经元的变性死亡过程。

[0004] 大多数病例发病很可能与环境因素有关,或者是环境因素与遗传因素相互作用的结果。部分发病机制牵涉到自由基、氧化应激、谷氨酸兴奋性毒性、缺乏神经营养剂、炎症、凋亡和线粒体复合物I缺失,在级联式生化反应中这些机制相互作用最终导致神经元死亡(Teismann P,Schulz JB.Cellular pathology of Parkinson's disease.:astrocytes, microglia and inflammation[J].Cell Tissue Res,2004,318:149-161)。部分家族性PD中遗传因素起了决定性作用。近来遗传学研究发现,在大多数PD的发病机制中,泛素-蛋白酶体系统功能缺陷以及变性蛋白的异常聚集起了重要作用。另外,氧化应激以及自由基的形成、谷氨酸过度释放介导的兴奋性毒性、线粒体功能障碍、炎症以及泛素-蛋白酶体系统损害导致的神经元凋亡等因素与疾病的进展密切相关。

[0005] 目前,PD的主要治疗方法是多巴胺替代的对症治疗,左旋多巴(L-dopa)仍是临床上控制PD症状和体征的最有效药物(RASCO O,GOETZ C,KOLLER W,et al.Treatment interventions for Parkinson's disease:an evidence based assessment[J].Lancet,2002,359(9317):1589-1598)。虽然L-dopa能够暂时性控制PD的症状,但长期用药会导致如异动症、运动波动和精神症状等许多不良反应。尽管使用持续的DA能神经元刺激、外科途径的深部脑刺激(deep brain stimuli,DBS)、长效的多巴胺受体激动剂能在一定程度上减少这些并发症的发生(SCHAPIRA AH V,EMREB M,JENNER P,et al.Levodopa in the treatment of Parkinson's disease[J].Eur J Neurol,2009,16(9):982-989),但并不能延缓疾病的进展。此外,多巴胺受体激动剂如卡麦角林(cabergoline),儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂(COMT)如恩他卡朋(Comtan),谷氨酸受体拮抗剂如美金刚(memantine),抗胆

碱制剂如苯海索 (benzhexol, 安坦), 均有不良反应, 但均可用于左旋多巴的辅助药物, 可通过联合用药的不同的作用机制增强左旋多巴药效, 降低左旋多巴用量, 减少不良反应。因此, 研究开发出既能改善PD患者DA能和非DA能系统的症状, 又能减慢甚至阻止疾病进展而发挥神经保护作用的新药, 尤为重要。

[0006] 单胺氧化酶 (MAO, EC 1.4.3.4) 是一种含黄素酶, 为催化单胺氧化脱氨反应的酶, 负责对内源性单胺神经递质进行氧化脱氨, 内源性单胺神经递质包括: 多巴胺、5-羟色胺、肾上腺素或去甲肾上腺素和痕量胺例如苯基乙胺以及许多胺异生素等。单胺氧化酶可分为单胺氧化酶A (MAO-A) 和单胺氧化酶B (MAO-B) 两个亚型。它们的基因编码不同 (A.W.Bach等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1988, 85, 4934-4938), 并且在结构、组织分布和底物特异性方面也有差异。MAO-A多存在于肝脏、胃肠黏膜, 可灭活血液循环系统中的儿茶酚胺及饮食中的血管活性物质 (如酪氨酸), 从而辅助脑内神经递质降解; 而MAO-B主要存在于脑内及血小板中。MAO-A对章鱼胺、5-羟色胺、肾上腺素和去甲肾上腺素具有更高的亲和性; 而MAO-B的天然底物是酪氨酸和苯基乙胺。不过这两种同工型均可氧化多巴胺。

[0007] 单胺氧化酶B (monoamine oxidase B, MAO-B) 是DA分解代谢的关键酶之一, 通过选择性、特异性抑制内源性和外源性多巴胺分解, 延长多巴胺的作用时间, 从而改善临床症状, 可用于PD早期单药治疗及出现症状波动后的辅助治疗。主要有以下3个作用: (1) 将多巴胺分解为3,4-二羟基苯乙酸和高香草酸, 同时产生小分子 H_2O_2 , 对神经细胞产生毒性作用; (2) 使刺激多巴胺分泌、抑制多巴胺再摄取的 β -苯乙胺脱氨基失去活性; (3) 还能将1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢嘧啶 (MPTP) 分解为具有神经毒性的1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP^+)。因此, 根据MAO-B的生理功能, 一方面, 抑制MAO-B的活性可减少多巴胺的降解和再摄取, 提高脑内多巴胺浓度, 可改善PD临床症状; 另一方面, 通过降低 H_2O_2 、 MPP^+ 等神经毒素水平延缓黑质细胞的死亡过程 (HEIKKILAR E, MANZINO L, CABBAT F S, et al. Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) by monoamine inhibitors [P]. Nature, 1984, 311 (5985): 467-469; YOU DIM M B H, BAKHLE Y S. Monoamine oxidase isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness [J]. Br J Pharmacol, 2006, 147 (S1): S287-S296; NAOI M, WAKAKO M. Monoamine oxidase inhibitors as neuroprotective agents in age-dependent neurodegenerative disorders [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16 (25): 2799-2817), 可改变PD进程。由于MAO-B抑制剂不仅能改善PD症状, 而且还能起神经保护作用, 因此是目前抗帕金森病药物研究的热点。

[0008] 目前, 人们对MAO-B抑制剂开展了一些研究:

[0009] WO 2005040108 A1公开了作为Na/Ca通道阻滞剂或者选择性MAO-B抑制剂的脯氨酸衍生物, 可治疗多种疾病, 包括神经病学疾病、心血管疾病、炎症性疾病、眼科疾病、泌尿系统疾病、代谢疾病和胃肠疾病等。

[0010] WO 2009080470 A1公开了具有多种作用机理 (包括NMDA拮抗作用、MAO-B抑制作用、谷氨酸盐释放作用、DA再摄取抑制作用和Na/Ca通道阻断作用) 的 α -氨基酰胺衍生物, 用于治疗精神分裂症、焦虑症和帕金森病。

[0011] WO 2006013049 A2公开了作为MAO-B抑制剂的苄氧基衍生物, 用于治疗急性和慢性神经系统疾病、认知障碍和记忆缺陷 (包括帕金森病), 尤其是阿尔茨海默病和老年痴呆。

[0012] WO 2004026826 A1公开了作为MAO-B抑制剂的4-吡咯烷基-苯基-苄基醚衍生物,用于治疗急性和慢性神经系统疾病、认知障碍和记忆缺陷(包括帕金森病),尤其是阿尔茨海默病和老年痴呆。

[0013] WO 2016052928 A1公开了作为MAO-B抑制剂的 α -氨基酰胺衍生物,具有优异的稳定性,相比于传统的可逆性MAO-B抑制剂,功效更好。用于治疗神经退行性疾病。

[0014] WO 2011042217 A1公开了作为选择性LSD1/MAO-B抑制剂的取代的芳基-环丙胺乙酰胺化合物和取代的杂芳基-环丙胺乙酰胺化合物,用于治疗癌症和神经退行性疾病。

[0015] WO 2003106380 A2公开了作为选择性MAO-B抑制剂的氟代苯甲酰胺衍生物,用于治疗阿尔茨海默病和老年痴呆。

[0016] WO 2003066596 A1公开了作为选择性MAO-B抑制剂的吡啶酰胺基衍生物,用于治疗神经病学疾病,包括阿尔茨海默病、老年痴呆、帕金森病和抑郁症。

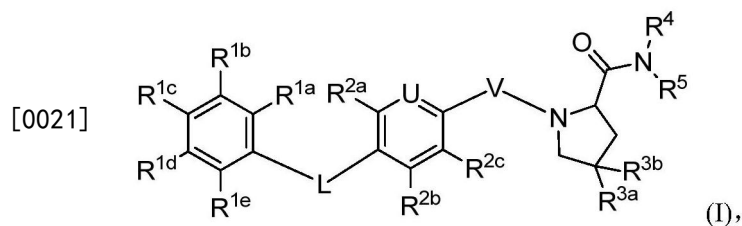
[0017] 然而,仍需要进一步研究以期找到更多更好更有效的MAO-B抑制剂。

发明内容

[0018] 本发明提供了一类可作为MAO-B抑制剂的新颖的吡咯烷酰胺衍生物,其对MAO-B的活性具有较好的抑制作用。因此,可以用于治疗神经退行性疾病,特别是用于治疗帕金森病;也可以用于制备治疗神经退行性疾病的药物,特别是用于制备治疗帕金森病的药物。并且通过实验表明,本发明的吡咯烷酰胺衍生物的性质稳定,安全性良好,具有良好的药效学和药代动力学性质,例如良好的脑/血浆比(brain plasma ratio)、良好的生物利用度或良好的代谢稳定性等。因此,其具备较好的临床应用前景。

[0019] 本发明还提供了制备这类化合物的方法、含有这类化合物的药物组合物以及这类化合物和这类化合物的药物组合物在制备药物中的用途。

[0020] 一方面,本发明涉及一种化合物,其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0022] 其中:

[0023] L为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{OCH}_2-$;

[0024] U为 CR^{U} 或N;

[0025] V为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或一个单键;

[0026] 各 $\text{R}^{1\text{a}}$ 、 $\text{R}^{1\text{b}}$ 、 $\text{R}^{1\text{c}}$ 、 $\text{R}^{1\text{d}}$ 和 $\text{R}^{1\text{e}}$ 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基})$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{炔基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷硫基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氨基}$ 、羟基取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基}$ 、3-8元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5-10元杂芳基;

[0027] R^u 为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0028] 各R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0029] R^{3a}为D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或羟基取代的C₁-C₆烷基；

[0030] R^{3b}为H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或羟基取代的C₁-C₆烷基；和

[0031] 各R⁴和R⁵独立地为H、D、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基，其中，所述的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₈环烷基或C₆-C₁₀芳基的基团所取代。

[0032] 在一实施方案中，各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0033] R^u为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基；

[0034] 各R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基。

[0035] 在另一实施方案中，各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙炔基、丙炔基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟

甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吡啶基或喹啉基；

[0036] R^1 为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吡啶基或喹啉基；

[0037] 各 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吡啶基或喹啉基。

[0038] 在一实施方案中， R^{3a} 为D、F、Cl、Br、I、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₂-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代的C₁-C₄烷基；

[0039] R^{3b} 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代的C₁-C₄烷基。

[0040] 在另一实施方案中， R^{3a} 为D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、羟甲基或2-羟基乙基；

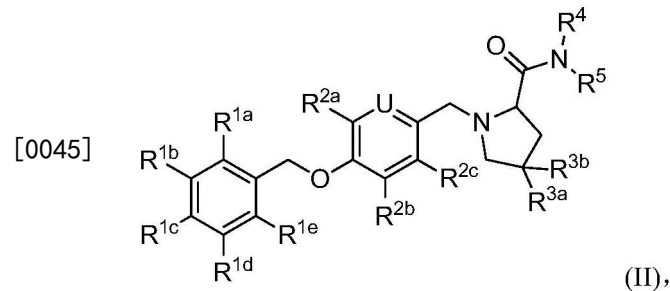
[0041] R^{3b} 独立地为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、羟甲基或2-羟基乙基。

[0042] 在一实施方案中，各 R^4 和 R^5 独立地为H、D、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基，其中，所述的C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₃-C₆环烷基或C₆-C₁₀芳基的基团所取代。

[0043] 在另一实施方案中，各 R^4 和 R^5 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧

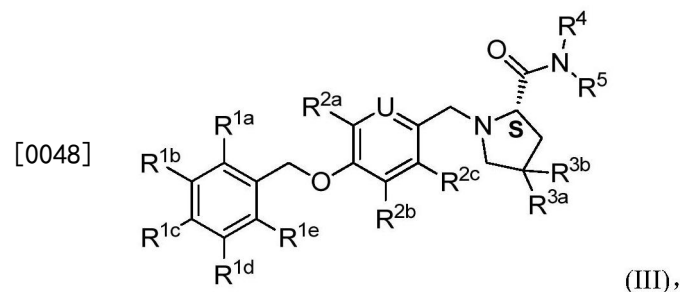
基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基或喹啉基，其中，所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、 $-CHF_2$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基和喹啉基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、茛基或萘基的基团所取代。

[0044] 在一些实施方案中，本发明涉及一种化合物，其为如式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



[0046] 其中，各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

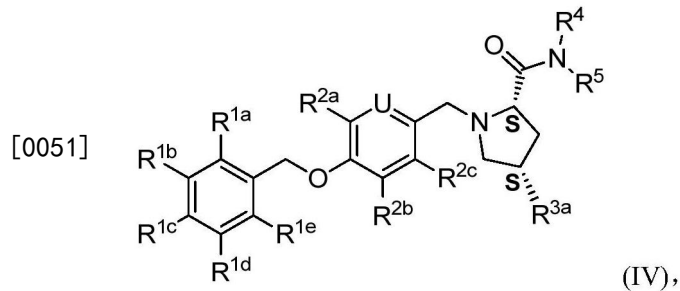
[0047] 在另一些实施方案中，本发明涉及一种化合物，其为如式 (III) 所示的化合物或式 (III) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



[0049] 其中，各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

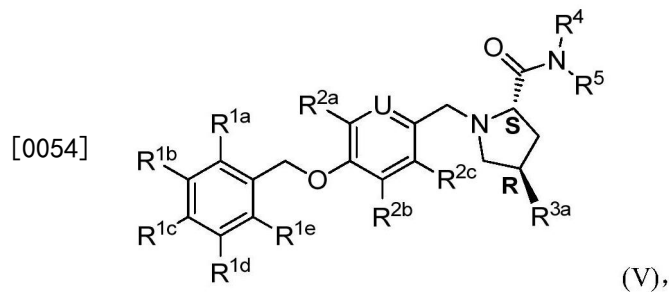
[0050] 在另一些实施方案中，本发明涉及一种化合物，其为如式 (IV) 所示的化合物或式

(IV) 所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



[0052] 其中,各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

[0053] 在又一些实施方案中,本发明涉及一种化合物,其为如式(V)所示的化合物或式(V)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



[0055] 其中,各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

[0056] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明公开的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物。

[0057] 在一实施方案中,本发明涉及的药物组合物,任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

[0058] 另一方面,本发明涉及本发明公开的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物或其药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防、治疗或减轻患者通过MAO-B进行调节的疾病。

[0059] 在一实施方案中,所述通过MAO-B进行调节的疾病为神经退行性疾病、精神病或癌症。

[0060] 在一实施方案中,所述神经退行性疾病为帕金森病、脑缺血、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化症、牛海绵状脑病、亨廷顿舞蹈症、克雅二氏病、共济失调毛细血管扩张症、小脑萎缩症、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化或多发性硬化症。

[0061] 另一方面,本发明涉及式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0062] 生物试验结果表明,本发明化合物对MAO-B的活性具有较好的抑制作用,并可作为较好的治疗帕金森病的药物。

[0063] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。

[0064] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。这些方面及其他方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时,以本说明书的公开内容为准。

[0065] 本发明的详细说明书

[0066] 定义和一般术语

[0067] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本发明所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本发明所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0068] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0069] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0070] 除非另外说明,应当应用本发明所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本发明。

[0071] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本发明所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本发明所使用的这些冠词是指一个或多于一个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0072] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象,例如也指灵长类动物(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中,所述受试对象是人。

[0073] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0074] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0075] 术语“不饱和”或“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

[0076] 术语“立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反异构体)、阻转异构体,等等。

[0077] 术语“手性分子”是具有与其镜像不能重叠性质的分子;而“非手性分子”是指与其

镜像可以重叠的分子。

[0078] 术语“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0079] 术语“外消旋物”或“外消旋混合物”是指两个对映异构体的等摩尔混合物,该混合物缺少光学活性。

[0080] 术语“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如HPLC来分离。

[0081] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1994。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时,使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体,这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,可出现这种情况。

[0082] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对映体过量,至少80%对映体过量,至少90%对映体过量,至少95%对映体过量,或至少99%对映体过量。

[0083] 依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消旋体和非对映异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键,取代基可能为E或Z构型;如果化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

[0084] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0085] 可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体,如,通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离,如,使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地,对映异构体可以通过不对称合成制备,例如,可参考Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Principles of Asymmetric Synthesis (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aube, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); Chiral Separation Techniques: A Practical

Approach (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

[0086] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒 (low energy barrier) 互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的 (如在溶液中), 则可以达到互变异构体的化学平衡。例如, 质子互变异构体 (proton tautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体 (valence tautomer) 包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出, 本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0087] “药学上可接受的”是指这样一些化合物、原料、组合物和/或剂型, 它们在合理医学判断的范围内, 适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症, 并有效用于既定用途。

[0088] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情形可以但不一定出现, 并且该描述包括其中所述事件或情形出现的情况以及其中它不出现的情况。例如, “任选的键”是指该键可以存在或可以不存在, 并且该描述包括单键、双键或三键。

[0089] 术语“任选地被……所取代”, 可以与术语“未取代或被……所取代”交换使用, 即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代, 本发明所述的取代基包括, 但不限于 D, F, Cl, Br, I, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -SH, -COOH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)-烷基, -C(=O)-烷氧基, 烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟基取代的烷基, -亚烷基-环烷基, -亚烷基-杂环基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基等等。

[0090] 一般而言, 术语“取代的”表示所给结构或基团中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明, 一个取代基可以在基团各个可取代的合理的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自的一个或多个具体取代基所取代, 那么取代基可以相同或不同地在结构式中各个合理的位置进行取代。

[0091] 另外, 需要说明的是, 除非以其他方式明确指出, 在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换, 均应做广义理解, 其既可以是指在不同基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响, 也可以表示在相同的基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0092] 在本说明书的各部分, 本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出, 本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如, 术语“C₁-C₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0093] 在本发明的各部分, 描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时, 针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如, 如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”, 则应该理解, 该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0094] 术语“D”表示单个氘原子。

[0095] 术语“卤素”和“卤代”在本发明中可互换使用,是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0096] 术语“杂原子”是指O、S、N、P和Si,包括N、S和P任何氧化态的形式;伯、仲、叔胺和季铵盐的形式;或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式,例如,N(像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N),NH(像吡咯烷基中的NH)或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR,其中R为本发明所述的取代基)。

[0097] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”,表示含有1-20个碳原子,饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子;还在一实施方案中,烷基基团含有1-3个碳原子。烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me、 $-\text{CH}_3$),乙基(Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),正丙基(n-Pr、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),异丙基(i-Pr、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),正丁基(n-Bu、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),异丁基(i-Bu、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),仲丁基(s-Bu、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$),叔丁基(t-Bu、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),等等。

[0098] 术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明,亚烷基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,亚烷基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,亚烷基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,亚烷基基团含有1-3个碳原子;还在一实施方案中,亚烷基基团含有1-2个碳原子。这样的实例包括亚甲基($-\text{CH}_2-$),亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$),亚异丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$),等等。所述亚烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0099] 术语“烯基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳 sp^2 双键,其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位。在一实施方案中,烯基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,烯基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,烯基基团包含2-4个碳原子。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$),烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$),1-丙烯基(即,丙烯基, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$),等等。

[0100] 术语“炔基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳 sp 三键,其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,炔基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,炔基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,炔基基团包含2-4个碳原子。炔基基团的实例包括,但并不限于,乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$),炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$),1-丙炔基(即,丙炔基, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$),等等。

[0101] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,烷氧基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷氧基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0102] 烷氧基基团的实例包括,但并不限于,甲氧基(MeO、 $-\text{OCH}_3$),乙氧基(EtO、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),1-丙氧基(n-PrO、n-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-丙氧基(i-PrO、i-丙氧基、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$),1-丁氧基(n-BuO、n-丁氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-甲基-1-丙氧基(i-BuO、i-丁氧

基、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$), 2-丁氧基(s-BuO、s-丁氧基、 $-OCH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-甲基-2-丙氧基(t-BuO、t-丁氧基、 $-OC(CH_3)_3$), 等等。

[0103] 术语“烷硫基”表示烷基基团通过硫原子与分子其余部分相连, 其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明, 所述烷硫基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中, 烷硫基基团含有1-6个碳原子; 在另一实施方案中, 烷硫基基团含有1-4个碳原子; 在又一实施方案中, 烷硫基基团含有1-3个碳原子。所述烷硫基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0104] 烷硫基基团的实例包括, 但不限于, 甲硫基(MeS、 $-SCH_3$), 乙硫基(EtS、 $-SCH_2CH_3$), 1-丙硫基(n-PrS、n-丙硫基、 $-SCH_2CH_2CH_3$), 2-丙硫基(i-PrS、i-丙硫基、 $-SCH(CH_3)_2$), 1-丁硫基(n-BuS、n-丁硫基、 $-SCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-甲基-1-丙硫基(i-BuS、i-丁硫基、 $-SCH_2CH(CH_3)_2$), 2-丁硫基(s-BuS、s-丁硫基、 $-SCH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-甲基-2-丙硫基(t-BuS、t-丁硫基、 $-SC(CH_3)_3$), 等等。

[0105] 术语“烷氨基”或“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”, 其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代, 其中烷基基团具有如本发明所述的含义。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基, 这样的实例包括, 但不限于, N-甲基(甲氨基), N-乙氨基(乙氨基), N,N-二甲氨基(二甲氨基), N,N-二乙氨基(二乙氨基), 等等。所述烷氨基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0106] 术语“羟基取代的烷基”表示烷基基团被一个或多个羟基所取代, 其中烷基基团具有如本发明所述的含义; 这样的实例包含, 但不限于, 羟甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、3-羟基-1-丙基、2,3-二羟基丙基等等。

[0107] 术语“卤代烷基”表示烷基基团被一个或多个卤素原子所取代, 其中烷基基团具有如本发明所述的含义, 这样的实例包含, 但不限于, $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 等。在一实施方案中, C_1 - C_6 卤代烷基包含氟取代的 C_1 - C_6 烷基; 在另一实施方案中, C_1 - C_4 卤代烷基包含氟取代的 C_1 - C_4 烷基; 在又一实施方案中, C_1 - C_2 卤代烷基包含氟取代的 C_1 - C_2 烷基。

[0108] 术语“卤代烷氧基”表示烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代, 其中烷氧基基团具有如本发明所述的含义, 这样的实例包含, 但不限于, $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCHFCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 等。在一实施方案中, C_1 - C_6 卤代烷氧基包含氟取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 在另一实施方案中, C_1 - C_4 卤代烷氧基包含氟取代的 C_1 - C_4 烷氧基; 在又一实施方案中, C_1 - C_2 卤代烷氧基包含氟取代的 C_1 - C_2 烷氧基。

[0109] 术语“n个环原子组成的”或“n元”在此处可交换使用, 其中n是整数, 典型地描述分子中成环原子的数目, 在所述分子中成环原子的数目是n。例如, 5-10元杂芳基表示5、6、7、8、9或10个环原子组成的杂芳基。再例如, 哌啶基是6个环原子组成的杂环基或6元杂环基, 而吡啶基是6个环原子组成的杂芳基或6元杂芳基。

[0110] 术语“碳环基”或“碳环”表示含有3-12个碳原子的, 单价或多价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、双环或者三环体系。碳双环基包括螺碳双环基和稠合碳双环基, 合适的碳环基基团包括, 但不限于, 环烷基、环烯基和环炔基。碳环基基团的实例进一步包括, 环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬

基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基,等等。所述碳环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0111] 术语“环烷基”表示含有3-12个碳原子的,单价或多价的饱和单环,双环或三环体系。双环或三环体系可以包括稠环、桥环和螺环。在一实施方案中,环烷基包含3-10个碳原子;在另一实施方案中,环烷基包含3-8个碳原子;在又一实施方案中,环烷基包含3-6个碳原子。环烷基基团的实例包含,但并不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基,等等。所述环烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0112] 术语“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用,都是指包含3-12个环原子的,非芳香性的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环体系,其中,所述双环或三环体系可以包括稠环、桥环和螺环。其中环上一个或多个原子独立地被杂原子所替换,所述杂原子具有如本发明所述的含义。在一实施方案中,杂环基是3-8个环原子组成的单环杂环基(2-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团);在又一实施方案中,杂环基是3-6个环原子组成的单环杂环基(2-5个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团);在另一实施方案中,杂环基是7-12个环原子组成的双环杂环基(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团)。所述杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0113] 杂环基的环原子可以是碳基或杂原子基。其中,环的-CH₂-基团任选地被-C(=O)-替代,环的硫原子任选地被氧化成S-氧化物,环的氮原子任选地被氧化成N-氧化合物。杂环基的实例包括,但不限于,环氧乙烷基,氮杂环丁基,氧杂环丁基,硫杂环丁基,吡咯烷基,2-吡咯啉基,3-吡咯啉基,吡唑啉基,吡唑烷基,咪唑啉基,咪唑烷基,四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,二氢噻吩基,1,3-二氧环戊基,二硫环戊基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,吗啉基,硫代吗啉基,哌嗪基,二噁烷基,二噻烷基,噻噁烷基,高哌嗪基,高哌啶基,氧杂环庚烷基,硫杂环庚烷基,氧氮杂萘基,二氮杂萘基,硫氮杂萘基,2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基,等等。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-取代的实例包括,但不限于,2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基、嘧啶二酮基,等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括,但不限于,环丁砜基、硫代吗啉基1,1-二氧化物,等等。所述的杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0114] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系,其中,至少一个环体系是芳香族的,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环。芳基基团通常,但不必须地通过芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“芳基”可以和术语“芳香环”或“芳环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基、茛基和蒽基。所述芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0115] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环体系是芳香族的,且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环。杂芳基基团通常,但不必须地通过杂芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”,“芳杂环”或“杂芳

族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,5-10个原子组成的杂芳基包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子。

[0116] 杂芳基基团的实例包括,但并不限于,2-咪唑基、3-咪唑基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(如3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(如5-四唑基)、三唑基(如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(如2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基;也包括以下的双环,但绝不限于这些双环:苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吡啶基(如2-吡啶基)、嘌呤基、喹啉基(如2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基)、异喹啉基(如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基,等等。

[0117] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁₋₂₄)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。

[0118] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0119] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences, 1977,66:1-19.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,无机酸盐如盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。药学上可

接受的通过适当的碱得到的盐包括碱金属盐,碱土金属盐,铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。碱金属盐或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_1-C_8 磺酸化和芳香磺酸化物。

[0120] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,乙醇胺或其混合物。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0121] 当所述溶剂为水时,可以使用术语“水合物”。在一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与一个水分子相结合,比如一水合物;在另一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与多于一个的水分子相结合,比如二水合物;在又一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与少于一个的水分子相结合,比如半水合物。应注意,本发明所述的水合物保留有非水合形式的所述化合物的生物有效性。

[0122] 本发明中所使用的“本发明的化合物”、“本发明所描述的化合物”、“本发明所述化合物”或类似的表述,均指代本发明所述的任意一个通式结构所代表的化合物,即指代本发明中式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所代表的化合物。

[0123] 术语“治疗”任何疾病或病症,在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0124] 术语“防止”或“预防”指获病或障碍的风险的减少(即:使疾病的至少一种临床症状在主体内停止发展,该主体可能面对或预先倾向面对这种疾病,但还没有经历或表现出疾病的症状)。

[0125] 本发明涉及的吡咯烷酰胺衍生物,其药学上可接受的盐,药物制剂及其药物组合物,可以抑制MAO-B的活性,对神经退行性疾病,特别是帕金森病的治疗有潜在的用途。

[0126] 除非另作说明,本发明的化合物所有合适的同位素变化、立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和它的前药都包含在本发明范围内。

[0127] 在本发明公开的结构中,当任意特定的手性原子的立体化学未指明时,则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内,并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线(solid wedge)或虚线指明时,则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0128] 本发明化合物的氮氧化物也包含在本发明的范围之内。可以通过在升温下使用常用氧化剂(例如过氧化氢),在有例如乙酸的酸存在下,氧化相应的含氮碱性物质,或者通过在适合的溶剂中与过酸反应,例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应,或在氯仿或二氯甲烷中与3-氯过氧苯甲酸反应,制备本发明化合物的氮氧化物。

[0129] 式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物可以以盐的形式存在。在一实施方案

中,所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一实施方案中,所述盐不一定是药学上可接受的盐,可以是用于制备和/或提纯式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物和/或用于分离本式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物的对映体的中间体。

[0130] 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言,该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地,在适当的情况中,需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和“药用盐手册:性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中可找到另外一些适宜盐的列表。

[0131] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

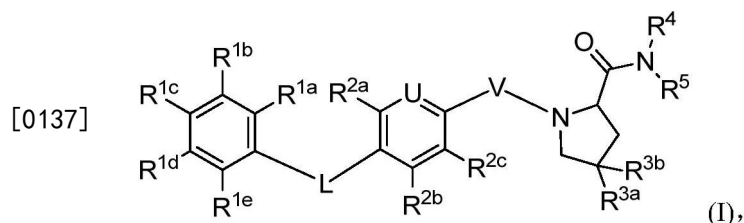
[0132] 另一方面,本发明涉及制备式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物的中间体。

[0133] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物。在一实施方案中,本发明所述药物组合物,更进一步包括药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、溶媒或它们的组合。在另一实施方案中,药物组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或喷雾剂型。

[0134] 本发明化合物的描述

[0135] 本发明涉及的吡咯烷酰胺衍生物、其药学上可接受的盐、其药物制剂及其药物组合物,对MAO-A和MAO-B的活性都具有抑制作用,尤其是对MAO-B的活性具有选择性抑制作用,因而对神经退行性疾病,尤其对帕金森病的治疗有潜在的用途。本发明又进一步描述了合成所述化合物的方法。本发明的化合物显示出良好的生物活性。

[0136] 一方面,本发明涉及一种化合物,其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0138] 其中,各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、L、U和V均具有本发明所描述的含义。

- [0139] 在一实施方案中,L为-CH₂O-或-OCH₂-。
- [0140] 在一实施方案中,U为CR^u或N。
- [0141] 在一实施方案中,V为-CH₂-、-CH₂CH₂-或一个单键。
- [0142] 在一实施方案中,各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基。
- [0143] 在一实施方案中,R^u为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基。
- [0144] 在一实施方案中,各R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基。
- [0145] 在一实施方案中,R^{3a}为D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或羟基取代的C₁-C₆烷基。
- [0146] 在一实施方案中,R^{3b}为H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或羟基取代的C₁-C₆烷基。
- [0147] 在一实施方案中,各R⁴和R⁵独立地为H、D、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基,其中,所述的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₈环烷基或C₆-C₁₀芳基的基团所取代。
- [0148] 在一实施方案中,各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基。
- [0149] 在另一实施方案中,各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟

甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吡啶基或喹啉基。

[0150] 在一实施方案中, R^u 为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的 C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或 5-10元杂芳基。

[0151] 在另一实施方案中, R^u 为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吡啶基或喹啉基。

[0152] 在一实施方案中, 各 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的 C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、3-6元杂环基、C₆-C₁₀芳基或 5-10元杂芳基。

[0153] 在另一实施方案中, 各 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吡啶基或喹啉基。

[0154] 在一实施方案中, R^{3a} 为 D、F、Cl、Br、I、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₂-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代的 C₁-C₄烷基。

[0155] 在另一实施方案中, R^{3a} 为 D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、羟甲基或 2-羟基乙基。

[0156] 在一实施方案中, R^{3b} 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基或羟基取代的 C₁-C₄烷基。

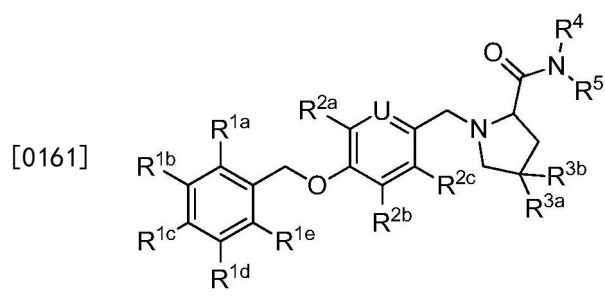
[0157] 在另一实施方案中, R^{3b} 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CF₂CHF₂、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基

氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、羟甲基或2-羟基乙基。

[0158] 在一实施方案中,各 R^4 和 R^5 独立地为H、D、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷氨基、羟基取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、3-6元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5-10元杂芳基,其中,所述的 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷氨基、羟基取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、3-6元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基和5-10元杂芳基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基的基团所取代。

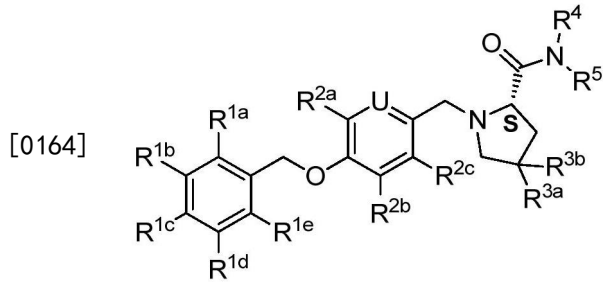
[0159] 在另一实施方案中,各 R^4 和 R^5 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基或喹啉基,其中,所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、 $-CHF_2$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、吲哚基和喹啉基可独立任选地被1、2、3、4或5个选自D、F、Cl、Br、I、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、茛基或萘基的基团所取代。

[0160] 在一些实施方案中,本发明涉及一种化合物,其为如式(II)所示的化合物或式(II)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



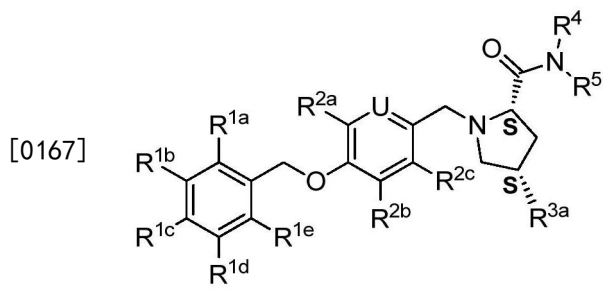
[0162] 其中,各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

[0163] 在另一些实施方案中,本发明涉及一种化合物,其为如式(III)所示的化合物或式(III)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



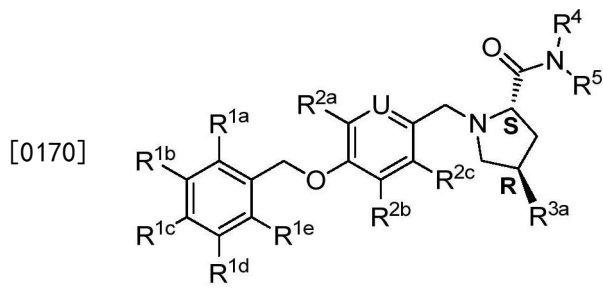
[0165] 其中,各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

[0166] 在另一些实施方案中,本发明涉及一种化合物,其为如式(IV)所示的化合物或式(IV)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



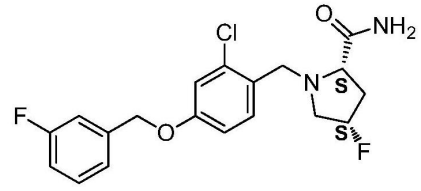
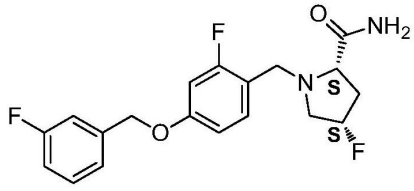
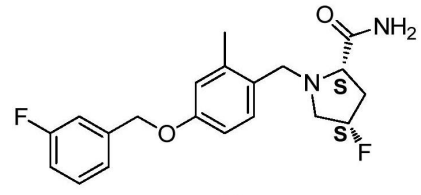
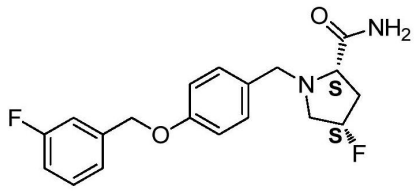
[0168] 其中,各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

[0169] 在又一些实施方案中,本发明涉及一种化合物,其为如式(V)所示的化合物或式(V)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,

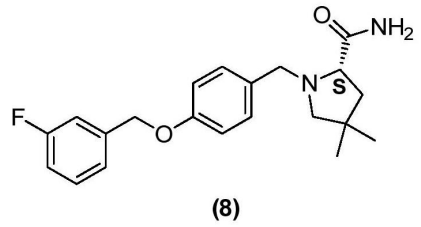
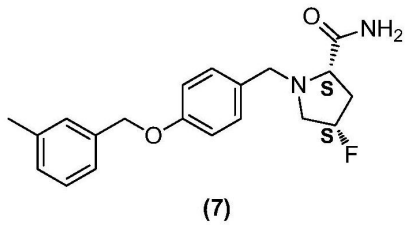
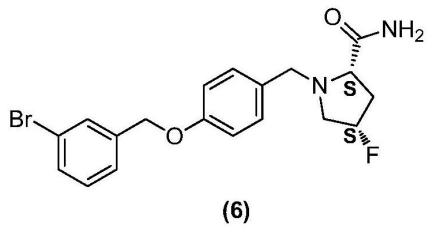
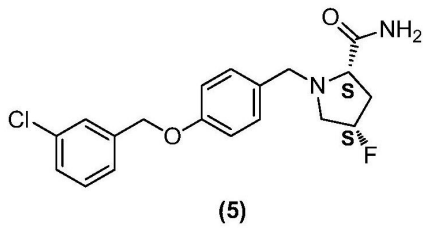


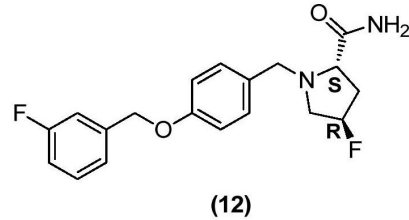
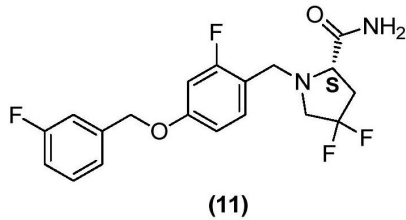
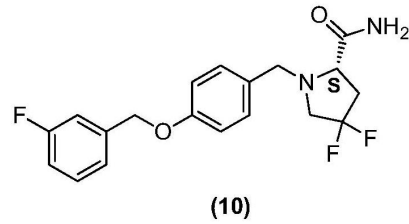
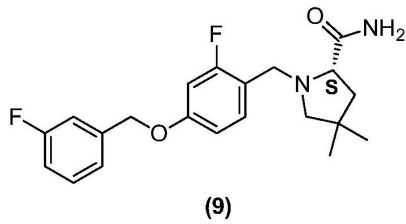
[0171] 其中,各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^5 和U均具有本发明所描述的含义。

[0172] 在一实施方案中,本发明所述的化合物,其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,但绝不限于:

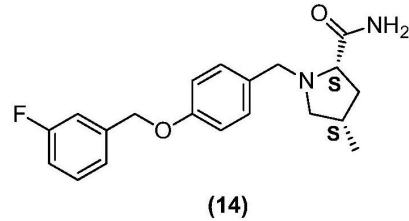
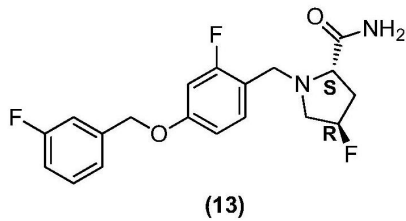


[0173]

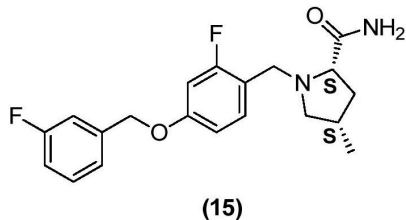




[0174]



或



[0175] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明公开的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物。

[0176] 在一实施方案中,本发明涉及的药物组合物,任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

[0177] 另一方面,本发明涉及本发明公开的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物或其组合或其药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防、治疗或减轻患者通过MAO-B进行调节的疾病。

[0178] 在一实施方案中,所述通过MAO-B进行调节的疾病为神经退行性疾病、精神病或癌症。

[0179] 在一实施方案中,所述神经退行性疾病为帕金森病、脑缺血、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化症、牛海绵状脑病、亨廷顿舞蹈症、克雅二氏病、共济失调毛细血管扩张症、小脑萎缩症、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化或多发性硬化症。

[0180] 另一方面,本发明涉及式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0181] 本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

[0182] 本发明提供一种药物组合物,包括式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示化合物或其单独的立体异构体,异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在本发明的一个实施方式中,所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂,以及任选地,其它的治疗和/或预防成分。

[0183] 合适的载体、辅剂和赋形剂对于本领域技术人员是熟知的并且详细描述于例如 Ansel H.C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 和 Rowe R.C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press, Chicago 中。

[0184] 本发明所用“药学上可接受的赋形剂”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料,混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容,以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外,每种赋形剂必须是药学上可接受的,例如,具有足够高的纯度。

[0185] 合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外,可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。例如,可选择能有助于生产均一剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择能有助于生产稳定剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择对患者给药时有助于携带或运输本发明化合物从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些药学上可接受的赋形剂。可选择增强患者依从性的某些药学上可接受的赋形剂。

[0186] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到,某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能,并提供可供选择的功能,这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在哪些其他赋形剂。

[0187] 技术人员掌握本领域的知识和技能,以使它们能选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外,存在大量技术人员可获得的资源,他们描述药学上可接受的赋形剂,并用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited), and *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0188] 在 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 中披露了用于配置药学上可接受的组合物的各种载体,和用于其制备的公知技术,这些文献各自的内容通过引用并入本发明。除任何诸如因产生任何不期望的生物作用,或以有害方式与药学上可接受组合物中的任何其它成分发生相互作用而与本发明化合物不相容的任何常用载体外,关注其应用属于本发明的范围。

[0189] 本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing

Company)。

[0190] 因此,另一方面,本发明涉及制备药物组合物的工艺,所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂,载体,辅剂,溶媒或它们的组合,该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物,可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

[0191] 本发明公开的化合物通常被配制成适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如,剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型:(1)口服给药,例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂;(2)胃肠外给药,例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末;(3)透皮给药,例如透皮贴片剂;(4)直肠给药,例如栓剂;(5)吸入,例如气雾剂、溶液剂和干粉剂;和(6)局部给药,例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0192] 也应认识到,本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗,或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药,盐,酯,这些酯的盐,或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

[0193] 在一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成口服剂型。在另一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成吸入剂型。在另一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成经鼻给药剂型。在又一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成透皮给药剂型。还在一实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成局部给药剂型。

[0194] 例如,固体口服剂型除包含活性成分外,还可以包含:稀释剂例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇类;粘合剂例如淀粉、阿拉伯树胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂例如淀粉、藻酸、藻酸盐或羟基乙酸淀粉钠;泡腾混合物;染料;甜味剂;湿润剂例如卵磷脂、聚山梨醇酯类、月桂基硫酸盐;和一般无毒性和药学无活性的用于药物制剂的物质。可以按照公知方式,例如通过混合、制粒、压片、包糖衣或包薄膜衣过程制备所述药物制剂。

[0195] 口服制剂包括可以按照常规方式例如通过给片剂和颗粒包肠溶衣制备的缓释制剂。

[0196] 用于口服给药的液体分散液可以是糖浆剂、乳剂和混悬剂。

[0197] 本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、肠溶片、糖衣或薄膜衣片来提供。肠溶片是用能抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包衣的压制片,从而防止了活性成分接触胃的酸性环境。肠包衣包括,但不限于,脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、紫胶、氨化紫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。糖衣片为糖衣包围的压制片,其可利于掩盖令人不愉快的味道或气味并且能防止片剂氧化。薄膜包衣片为用水溶性物质的薄层或薄膜覆盖的压制片。薄膜包衣包括,但不限于,羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。薄膜包衣赋有和糖包衣相同的一般特性。复压片为经过超过一个压缩周期制备的压制片,包括多层片、压制包衣或干包衣片。

[0198] 片剂剂型可以由呈粉末、结晶或颗粒状的活性成分单独的或与本发明描述的一种或多种载体或赋形剂组合来制备,所述载体和赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润

滑剂、稀释剂和/或着色剂。增香剂和甜味剂在形成咀嚼片和锭剂时特别有用。

[0199] 本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供,其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。所述硬明胶胶囊也称为干填充胶囊(DFC),由两段组成,一段塞入另一段中,因此完全包封了活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的、球形壳,比如明胶壳,其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以包含防腐剂来预防微生物生长。合适的防腐剂为如本发明所述的那些,包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯,以及山梨酸。本发明提供的液体、半固体和固体剂型可以包囊在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬剂。包含这样的溶液的胶囊可以如在美国专利U.S.Pat.Nos.4,328,245;4,409,239和4,410,545中描述的来制备。所述胶囊也可以采用如本领域技术人员已知的涂层,从而改善或维持活性成分的溶出。

[0200] 本发明提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型来提供,包括乳剂、溶液、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂为二相系统,其中一种液体以小球形式完全分散在另一种液体中,其可以是水包油型或油包水型。乳剂可以包括药学上可接受的非水液体和溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。乳剂和混悬剂可以包含作为载体的例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。用于肌肉注射的混悬剂或溶液可以包含药学可接受的载体与活性化合物,所述药学可接受的载体例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇类例如丙二醇。含水醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛,比如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛二乙基缩醛;和具有一个或多个羟基的水溶性溶剂,比如丙二醇和乙醇。用于静脉内或输注的溶液可以包含作为载体的例如无菌水或优选它们可以是无菌、水性等渗盐溶液的形式。酏剂是透明的、甜味的水醇溶液。糖浆剂可以包含作为载体的例如蔗糖或蔗糖与甘油和/或甘露糖醇和/或山梨醇,例如蔗糖的水溶液,并且还可以包含防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液可以用足量的药学上可接受的液体载体例如水稀释,以精确方便地给药。

[0201] 本发明提供的药物组合物可以配制成为适于对患者吸入给药的任何剂型,例如干粉剂、气雾剂、混悬剂或溶液组合物。在一实施方案中,本发明所公开的组合物可以配制成为适于用干粉剂对患者吸入给药的剂型。在又一实施方案中,本发明所公开的组合物可以配制成为适于通过喷雾器对患者吸入给药的剂型。通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含精细粉末状的本发明所公开的化合物和一种或多种精细粉末状的药学上可接受的赋形剂。特别适合用作干粉剂的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员所知晓,其包括乳糖、淀粉、甘露醇、和单-、二-和多糖。精细粉末可通过例如微粉化和研磨制备得到。一般来说,尺寸减小的(如微粉化的)化合物可以通过约1至10微米的D50值(例如,用激光衍射法测量的)来定义。

[0202] 适合于透皮给药的药物组合物可制备成不连续的贴片剂,意在与患者的表皮保持紧密接触一段延长的时间。例如,可通过离子渗透从贴片剂中递送活性成分,如Pharmaceutical Research,3(6),318(1986)中的一般描述。

[0203] 适合于局部给药的药物组合物可以被配制成为油膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。例如,油膏剂、乳膏剂和凝胶剂可以用水或油基质,和适合的增稠剂和/或凝胶剂和/或溶剂来配置。这样的基质可以包括,水,和/或油例如液体石蜡和植物油(例如花生油或蓖麻油),或溶剂例如聚乙二醇。根据基质性质使用的

增稠剂和凝胶剂包括软石蜡、硬脂酸铝、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蜡、聚羧乙烯和纤维素衍生物,和/或单硬脂酸甘油酯和/或非离子型乳化剂。

[0204] 本发明化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这样的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚氧乙烯聚赖氨酸。此外,本发明所公开的化合物可以与在实现药物的控制释放中使用的一类生物可降解的聚合物结合,例如,聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0205] 本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药,用于局部或全身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

[0206] 本发明提供的药物组合物可以配制成适于肠胃外给药的任何剂型,包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备(参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上)。

[0207] 预期用于肠胃外给药的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括,但不限于,含水运载体、水混溶性运载体、非水运载体、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂或螯合剂、防冻剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0208] 本发明提供的药物组合物可以通过直肠栓剂给药,通过将药物与合适的无刺激性的赋形剂(如可可油,聚乙烯乙二醇合成的甘油酯)混合,常温下为固体,然后在直肠腔内液化或溶解释放药物。由于个体差异,症状的严重程度会呈现比较大的变化,而且每种药都有其独特的治疗特性,因此,对于每个个体的精确的给药方式,剂型和治疗方案都应该由执业医师来判定。

[0209] 本发明提供的药物组合物可以配制成立即或改性释放剂型,包括延迟-、缓释-、脉冲-、控制-、靶向-和程序化释放形式。

[0210] 本文所使用的术语“治疗有效量”是指足以显示出有益的治疗效果的各活性组分的总量。例如,给药或使体内达到平衡的足以治疗、治愈或减轻疾病的症状的量。特殊的治疗方案所需的有效量依赖于多种因素,包括治疗的疾病,疾病的严重程度,使用的特定药物的活性,给药方式,特定药物的清除率,治疗持续时间,联合用药,年龄,体重,性别,饮食和病人的健康等。本领域关于“治疗有效量”需要考虑的其他因素的描述可参见 Gilman et al., eds., Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, 1990; Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990。本发明化合物的治疗有效量,口服、腹膜内或静脉内给予0.1-200mg/kg时,本发明的化合物具有体内活性。

[0211] 要给予的最佳治疗有效量可以由本领域技术人员容易地确定,且基本上根据制剂强度、给药方式和所治疗疾病或病症的进展情况的不同改变。此外,与所治疗特定受试者相关的因素包括受试者年龄、体重、膳食和给药时间导致将剂量调整至适宜的治疗有效水平的需求。

[0212] 术语“给药”指给个体提供治疗有效量的药物,给药方式包括口服,舌下,静脉,皮下,经皮,肌内,皮内,鞘内,硬膜上,眼内,颅内,吸入,直肠,阴道等。给药剂型包括膏剂,洗剂,片剂,胶囊剂,丸剂,飞散性粉末剂,颗粒剂,栓剂,丹剂,锭剂,注射剂,无菌溶液或非水溶液剂,悬浮剂,乳剂,贴片剂等。活性组分与无毒的药学上可接受的载体(如葡萄糖,乳糖,阿拉伯树胶,明胶,甘露醇,淀粉糊,三硅酸镁,滑石粉,玉米淀粉,角蛋白,硅胶,土豆淀粉,尿素,右旋糖酐等)复合。

[0213] 优选的给药途径会随着临床特征而变化,剂量的变化必须依赖于正在治疗的病人的情况,医生会根据个体患者来确定合适的剂量。每单位剂量的治疗有效量取决于体重,生理机能和选择的接种方案。每单位剂量的化合物是指每次给药时化合物的重量,不包括载体的重量(药物里含有载体)。包含如上述定义的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的吡咯烷酰胺衍生物的药物组合物包含每单位计量例如胶囊、片剂、粉针、一茶匙容量、栓剂等约0.1mg-约500mg的一种或多种活性成分,最优选为1-10mg。

[0214] 本发明提供的药物组合物可以配制成单剂量或多剂量给药。所述单剂量制剂被包装在安瓿剂、小瓶或注射器中。所述多剂量肠胃外制剂必须包含抑菌或抑真菌浓度的抗菌生物剂。所有的肠胃外制剂都必须是无菌的,如本领域已知和实践的。

[0215] 本发明提供的药物组合物可以与不会损害预期的治疗作用的其它活性成分共同配制,或者与补充预期的作用的物质共同配制。

[0216] 在一实施方案中,本发明的治疗方法包括对有需要的患者给予安全有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。本发明各实施方案包括通过对有需要的患者给予安全有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,来治疗本发明提及的疾病。

[0217] 在一实施方案中,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物可以通过任何适合的给药途径来给药,包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、胃肠外给药、透皮给药和直肠给药。典型的胃肠外给药是指通过注射或输注给药,包括静脉内、肌内、皮下注射或输注给药。局部给药包括施用于皮肤以及眼内、耳、阴道内、吸入和鼻内给药。在一个实施方案中,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物可以是口服给药。在另一个实施方案中,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物可以是吸入给药。还在一实施方案中,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物可以是经鼻内给药。

[0218] 在一实施方案中,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物可以一次性给药,或者根据给药方案,在指定时间段内,在不同的时间间隔给药若干次。例如,每天给药一次、两次、三次或四次。在一实施方案中,每天给药一次。在又一实施方案中,每天给药两次。可以给药直至达到想要的治疗效果或无限期地维持想要的治疗效果。本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物的合适给药方案取决于该化合物的药代动力学性质,例如吸收、分布和半衰期,这些可以由技术人员测定。此外,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物的合适给药方案,包括实施该方案的持续时间,取决于被治疗的疾病,被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。这样的技术人员还应该理解,对于个体患者对给药方案的反应,或随着时间推移个体患者需要变化时,可要求调整适宜的给药方案。

[0219] 本发明化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时,或在之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药,或与之以同一药物组合物形式给药。

[0220] 此外,本发明化合物可以以前药形式给药。在本发明中,本发明化合物的“前药”是对患者给药时,最终能在体内释放出本发明化合物的功能性衍生物。以前药形式给予本发明化合物时,本领域技术人员可实施下列方式中的一种及以上:(a) 变更化合物的体内起效时间;(b) 变更化合物的体内作用持续时间;(c) 变更化合物的体内输送或分布;(d) 变更化合物的体内溶解度;及(e) 克服化合物所面临的副作用或其他难点。用于制备前药的典型的功能性衍生物,包含在体内以化学方式或酶的方式裂解的化合物的变体。包含制备磷酸盐、酰胺、酯、硫代酯、碳酸盐及氨基甲酸盐的这些变体对本领域技术人员来讲是众所周知的。

[0221] 本发明化合物和药物组合物的用途

[0222] 本发明提供的化合物和药物组合物可用于制备用于预防、治疗或减轻患者通过MAO-B进行调节的疾病的药品,也可以用于制备用于预防、治疗或减轻神经退行性疾病、精神病或癌症的药品。

[0223] 具体而言,本发明的药物组合物中化合物的量可以有效地可探测地选择性地抑制MAO-B的活性。

[0224] 本发明的化合物可以应用于,但绝不限于,使用本发明的化合物或药物组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻神经退行性疾病。所述神经退行性疾病,进一步包括但并不限于,帕金森病、脑缺血、阿尔茨海默病、肌肉萎缩性侧索硬化症、衰老引起的听力丧失、痴呆、视网膜变性、黄斑变性、青光眼、牛海绵状脑病、亨廷顿舞蹈症、克雅二氏病、共济失调毛细血管扩张症、小脑萎缩症、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化或多发性硬化症。

[0225] 本发明的化合物可以应用于,但绝不限于,使用本发明的化合物或药物组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻精神病。所述精神病,是精神分裂症和/或焦虑症,其中精神分裂症,进一步包括但并不限于,短时精神障碍、妄想症、情感性分裂症和精神分裂症样精神障碍;其中焦虑症,进一步包括但并不限于,惊恐障碍、强迫性障碍、创伤后应激障碍、社交恐怖症或社交焦虑障碍、特异恐怖和一般性焦虑症。

[0226] 本发明的化合物可以应用于,但绝不限于,使用本发明的化合物或药物组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻癌症。所述癌症,进一步包括但并不限于,前列腺癌、乳腺癌、睾丸癌、结肠直肠癌、肺癌、脑肿瘤、肾肿瘤或血癌。

[0227] 本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此,本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0228] 本发明化合物的一般合成步骤

[0229] 为描述本发明,以下列出了实施例。但需要理解,本发明不限于这些实施例,只是提供实践本发明的方法。

[0230] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0231] 所属领域的专业人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许

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

[0232] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,天津市福晨化学试剂厂,武汉鑫华远科技发展有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0233] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氯化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0234] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0235] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。

[0236] ^1H NMR谱使用Bruker 400MHz或600MHz核磁共振谱仪记录。 ^1H NMR谱以 CDCl_3 、 DMSO-d_6 、 CD_3OD 或丙酮- d_6 为溶剂(以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),q(quartet,四重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),brs(broadened singlet,宽的单峰),dd(doublet of doublets,双二重峰),ddd(doublet of doublet of doublets,双双二重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰),td(triplet of doublets,三双重峰),tt(triplet of triplets,三三重峰)。偶合常数J,用赫兹(Hz)表示。

[0237] 低分辨率质谱(MS)数据的测定条件是:Agilent 6120四级杆HPLC-MS(柱子型号:Zorbax SB-C18,2.1x30mm,3.5微米,6min,流速为0.6mL/min。流动相:5%-95%(含0.1%甲酸的 CH_3CN)在(含0.1%甲酸的 H_2O)中的比例,采用电喷雾电离(ESI),在210nm/254nm下,用UV检测。

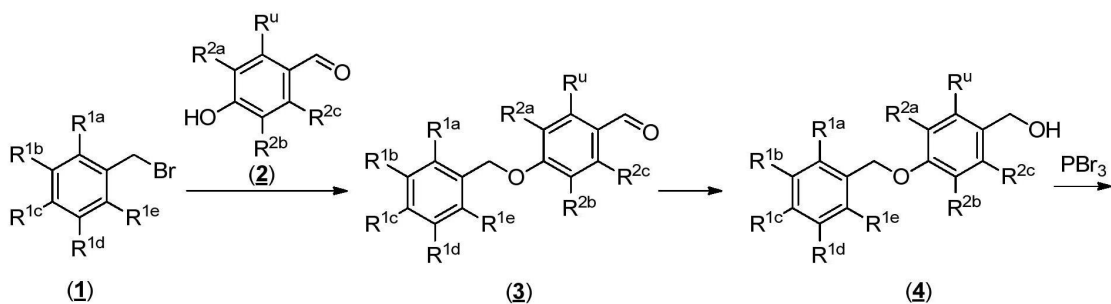
[0238] 纯的化合物使用Agilent 1260pre-HPLC或Calesep pump 250pre-HPLC(柱子型号:NOVASEP 50/80mm DAC),在210nm/254nm用UV检测。

[0239] 下面简写词的使用贯穿本发明:

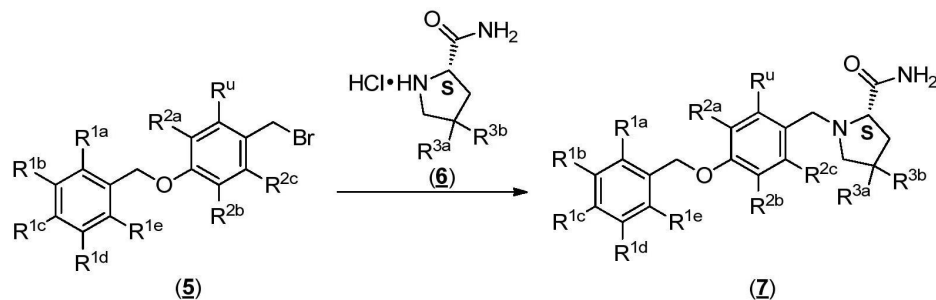
	CH ₂ Cl ₂ 、DCM	二氯甲烷	min	分钟
	CDCl ₃	氘代氯仿	h	小时
	DMSO	二甲基亚砜	K ₂ CO ₃	碳酸钾
	DMSO- <i>d</i> ₆	氘代二甲基亚砜	NaCl	氯化钠
	EtOAc、EA	乙酸乙酯	KCl	氯化钾
	CH ₃ OH、MeOH	甲醇	Na ₂ HPO ₄ •2H ₂ O	二水磷酸氢二钠
	Acetone	丙酮	μL、μl	微升
[0240]	H ₂ O	水	mL、ml	毫升
	Et ₃ N	三乙胺	PE	石油醚 (60 - 90 °C)
	NaBH ₄	硼氢化钠	RT、rt、r.t.	室温
	PBr ₃	三溴化磷	HEPES	4-羟乙基哌嗪乙磺酸
	mmol、mM	毫摩尔	Glucan	葡糖胺
	ng	纳克	Saline	生理盐水
	μg	微克	MTBE	甲基叔丁基醚
	g	克	HCOOH	甲酸
	s	秒	EDTA	乙二胺四乙酸

[0241] 下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤,除非另外说明,其中各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}和R^u具有如本发明所述的定义。

[0242] 合成方案1

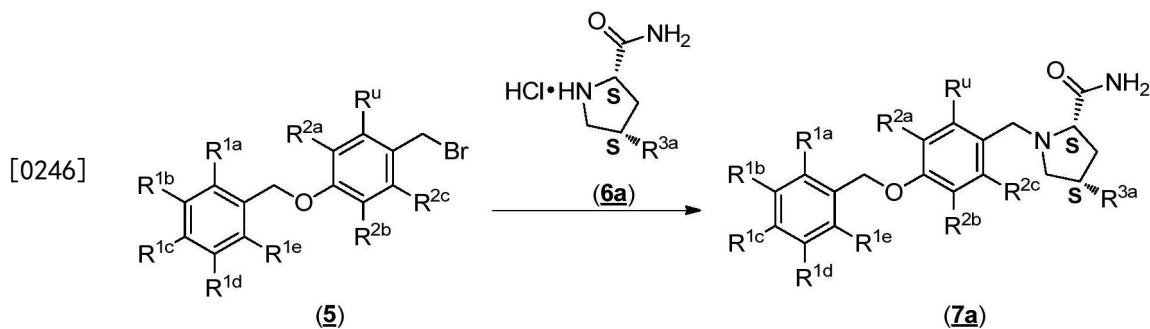


[0243]



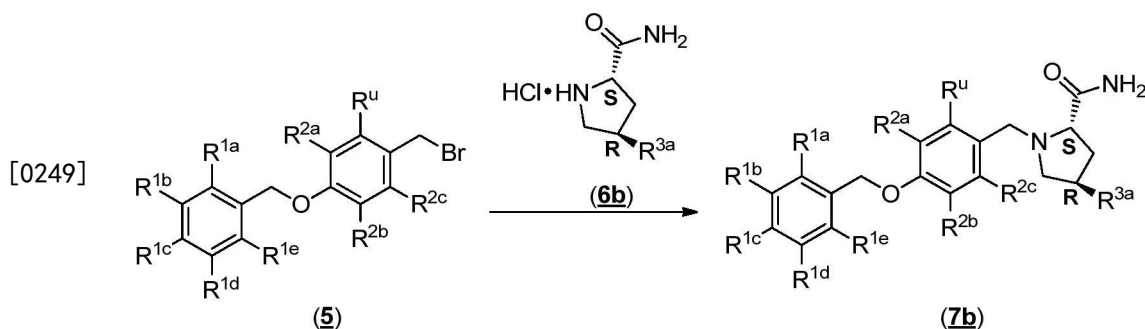
[0244] 式(7)所示的化合物可以通过下列过程制备得到:式(1)所示的化合物与式(2)所示的化合物在碱的作用下反应得到式(3)所示的化合物。式(3)所示的化合物在还原剂的作用下得到式(4)所示的化合物。式(4)所示的化合物与三溴化磷反应得到式(5)所示的化合物。式(5)所示的化合物与式(6)所示的化合物反应得到式(7)所示的化合物。

[0245] 合成方案2



[0247] 式(7a)所示的化合物可以通过下列过程制备得到:式(5)所示的化合物与式(6a)所示的化合物反应得到式(7a)所示的化合物。

[0248] 合成方案3

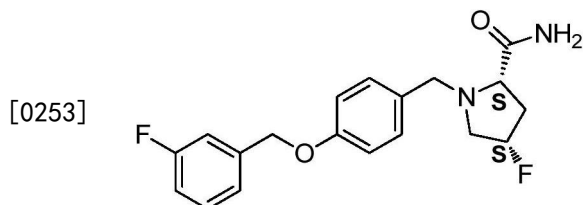


[0250] 式(7b)所示的化合物可以通过下列过程制备得到:式(5)所示的化合物与式(6b)所示的化合物反应得到式(7b)所示的化合物。

[0251] 以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

实施例

[0252] 实施例1 (2S,4S)-4-氟-1-(4-(3-氟苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0254] 步骤1) 4-(3-氟苄氧基)苯甲醛的合成

[0255] 将4-羟基苯甲醛(1.0g, 8.19mmol), 3-氟苄溴(1.06mL, 8.64mmol), 碳酸钾(4.30g, 32.76mmol)和丙酮(50mL)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中, 60°C下反应5h, 冷却至室温, 过滤, 收集滤液, 然后直接柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得到标题化合物为白色固体(1.78g, 94.7%)。

[0256] MS (ESI, pos. ion) m/z: 231.1 [M+H]⁺;

[0257] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.89 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.37 (td, J=7.9, 6.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.15 (s, 2H)。

[0258] 步骤2) (4-(3-氟苄氧基)苄基)甲醇的合成

[0259] 将4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(1.70g, 7.39mmol)加入到100mL单口圆底烧瓶中, 加入

甲醇(10mL),转移至0℃低温槽中,慢慢加入硼氢化钠(0.56g,14.78mmol),继续反应1h,反应完毕后,浓缩完甲醇,再加入乙酸乙酯(40mL),水洗(20mL×3),分液,收集乙酸乙酯层,直接浓缩得到标题化合物为白色固体(1.69g,98.8%)。

[0260] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35 (dd, $J=13.9, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.01 (td, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.61 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 2H)。

[0261] 步骤3) 1-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)-3-氟苯的合成

[0262] 将4-(3-氟苄氧基)苯基)甲醇(1.65g,7.11mmol)和二氯甲烷(15mL)依次加入到50mL双口圆底烧瓶中,转移至0℃低温槽中,慢慢加入三溴化磷(1.00mL,10.66mmol),加完后,转移至室温下反应22h,反应完毕,将反应加入到冰水(30mL)中,分液,收集二氯甲烷层,浓缩完后不需纯化得到标题化合物为无色油状物(1.98g,94.7%)。

[0263] 步骤4) (2S,4S)-4-氟-1-(4-(3-氟苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成

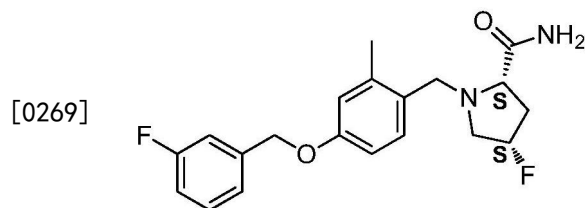
[0264] 将(2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1.13g,6.71mmol),二氯甲烷(20mL),三乙胺(1.84mL,13.22mmol)和1-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)-3-氟苯(1.98g,6.71mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中,室温下反应16h,反应完毕后直接浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.71g,30.6%)。

[0265] MS (ESI, pos. ion) m/z : 347.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0266] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7.48-7.40 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.82 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.32 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.60-2.36 (m, 2H), 2.02-1.78 (m, 1H);

[0267] ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 175.4, 162.7 (d, $J=243.6\text{Hz}$), 157.8, 140.6 (d, $J=7.4\text{Hz}$), 131.0, 130.9 (d, $J=1.3\text{Hz}$), 130.5, 124.0 (d, $J=2.7\text{Hz}$), 115.1, 115.0, 114.9, 114.8, 114.5, 92.8 (d, $J=174.7\text{Hz}$), 68.8, 66.1, 59.3 (d, $J=20.9\text{Hz}$), 58.0, 37.8 (d, $J=22.0\text{Hz}$)。

[0268] 实施例2 (2S,4S)-4-氟-1-(4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0270] 步骤1) 4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苯甲醛的合成

[0271] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤1所描述的方法制备得到,即将3-氟苄溴(0.48mL,3.90mmol),4-羟基-2-甲基苯甲醛(0.50g,3.67mmol),碳酸钾(2.03g,14.70mmol)和丙酮(35mL)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=9/1)得到标题化合物为白色固体(0.78g,87.0%)。

[0272] MS (ESI, pos. ion) m/z : 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0273] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.14 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (tt, $J=$

13.3, 6.7Hz, 1H), 7.19 (dd, J=18.1, 8.6Hz, 2H), 7.05 (td, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.13 (d, J=7.8Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).

[0274] 步骤2) 4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苯基) 甲醇的合成

[0275] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到, 即将4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苯甲醛 (0.76g, 3.11mmol), 甲醇 (10mL) 和硼氢化钠 (0.24g, 6.22mmol) 依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为白色固体 (0.76g, 99.2%)。

[0276] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34 (dd, J=13.9, 7.9Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.60 (d, J=3.8Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0277] 步骤3) 1-溴甲基-4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苯的合成

[0278] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到, 即将4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苯基) 甲醇 (0.75g, 3.05mmol), 二氯甲烷 (10mL) 和三溴化磷 (0.43mL, 4.57mmol) 依次加入到50mL双口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为无色油状物 (0.91g, 96.6%)。

[0279] 步骤4) (2S, 4S)-4-氟-1-(4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苄基) 吡咯烷-2-甲酰胺的合成

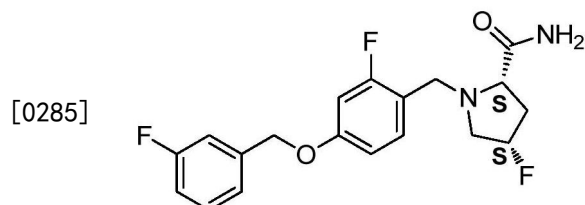
[0280] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到, 即将(2S, 4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (0.49g, 2.95mmol), 二氯甲烷 (15mL), 三乙胺 (0.82mL, 5.90mmol) 和1-溴甲基-4-(3-氟苄氧基)-2-甲基苯 (0.91g, 2.95mmol) 依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备, 然后浓缩拌样柱层析纯化 (乙酸乙酯) 得到标题化合物为白色固体 (0.35g, 32.9%)。

[0281] MS (ESI, pos. ion) m/z: 361.2 [M+H]⁺;

[0282] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7.33 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.19-5.05 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.30 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.61-2.36 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 1H), 2.33 (s, 3H);

[0283] ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 175.9, 163.0 (d, J=244.1Hz), 158.0, 140.7 (d, J=7.3Hz), 137.9, 131.4, 130.2 (d, J=8.1Hz), 129.0, 123.1 (d, J=3.0Hz), 117.3, 114.8 (d, J=21.0Hz), 114.3 (d, J=22.1Hz), 111.4, 92.6 (d, J=175.0Hz), 67.8, 66.0, 59.5 (d, J=21.9Hz), 58.2, 38.2 (d, J=22.2Hz).

[0284] 实施例3 (2S, 4S)-4-氟-1-(2-氟-4-(3-氟苄氧基) 苄基) 吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0286] 步骤1) 2-氟-4-(3-氟苄氧基) 苯甲醛的合成

[0287] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤1所描述的方法制备得到, 即将3-氟苄溴 (0.46mL, 3.75mmol), 2-氟-4-羟基苯甲醛 (0.50g, 3.57mmol), 碳酸钾 (1.97g, 14.28mmol) 和丙酮 (25mL) 依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备, 然后浓缩拌样柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1) 得到标题化合物为浅红色固体 (0.73g, 82.4%)。

[0288] MS (ESI, pos. ion) m/z: 249.1 [M+H]⁺;

[0289] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 7.83 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (td, J=7.9, 5.9Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.05 (td, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.70 (dd, J=12.2, 2.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

[0290] 步骤2) (2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯基)甲醇的合成

[0291] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(0.72g, 2.90mmol), 甲醇(10mL)和硼氢化钠(0.22g, 5.80mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为白色固体(0.72g, 99.2%)。

[0292] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.03 (dd, J=11.6, 5.1Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.68 (dd, J=11.7, 2.1Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.67 (s, 2H).

[0293] 步骤3) 1-(溴甲基)-2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯的合成

[0294] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将(2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯基)甲醇(0.71g, 2.84mmol), 二氯甲烷(10mL)和三溴化磷(0.40mL, 4.26mmol)依次加入到50mL双口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为浅红色油状物(0.84g, 94.8%)。

[0295] 步骤4) (2S, 4S)-4-氟-1-(2-氟-4-(3-氟苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成

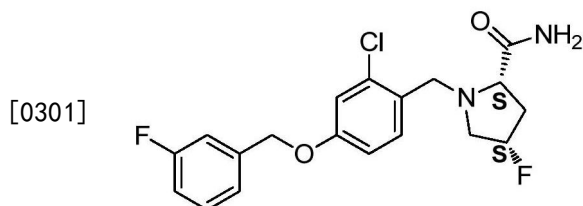
[0296] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(2S, 4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.45g, 2.69mmol), 二氯甲烷(15mL), 三乙胺(0.75mL, 5.38mmol)和1-(溴甲基)-2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯(0.84g, 2.69mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.31g, 31.7%)。

[0297] MS (ESI, pos. ion) m/z: 365.2 [M+H]⁺;

[0298] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.44 (dd, J=14.2, 7.7Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.91 (dd, J=12.0, 1.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.12 (dt, J=54.2, 3.7Hz, 1H), 3.80 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.48 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.11-2.91 (m, 2H), 2.61-2.29 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H);

[0299] ¹³C NMR (151MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 176.6, 162.9 (d, J=246.7Hz), 161.8 (d, J=246.8Hz), 159.4 (d, J=11.2Hz), 138.8 (d, J=7.4Hz), 131.8 (d, J=6.4Hz), 130.2 (d, J=8.2Hz), 122.7 (d, J=2.8Hz), 116.7 (d, J=15.5Hz), 115.0 (d, J=21.1Hz), 114.2 (d, J=22.1Hz), 110.5 (d, J=2.9Hz), 102.7 (d, J=25.9Hz), 92.1 (d, J=177.5Hz), 69.4 (d, J=1.7Hz), 65.2, 59.2 (d, J=20.9Hz), 51.9, 37.9 (d, J=22.7Hz).

[0300] 实施例4 (2S, 4S)-1-(2-氯-4-(3-氟苄氧基)苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0302] 步骤1) 2-氯-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛的合成

[0303] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤1所描述的方法制备得到,即将3-氟苄溴(1.65mL,13.46mmol),2-氯-4-羟基苯甲醛(2.00g,12.82mmol),碳酸钾(7.07g,51.28mmol)和丙酮(50mL)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=9/1)得到标题化合物为白色固体(2.10g,62.2%)。

[0304] MS (ESI, pos. ion) m/z: 265.1 [M+H]⁺;

[0305] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.36 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.92 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.40 (td, J=7.9, 5.9Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.08 (td, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 5.15 (s, 2H)。

[0306] 步骤2) (2-氯-4-(3-氟苄氧基)苯基)甲醇的合成

[0307] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-氯-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(1.45g,5.49mmol),甲醇(20mL)和硼氢化钠(0.42g,10.98mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为白色固体(1.45g,99.3%)。

[0308] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.34 (m, 1H), 7.32 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.05 (dd, J=11.6, 5.1Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.54 (dd, J=11.7, 2.1Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。

[0309] 步骤3) 1-溴甲基-2-氯-4-(3-氟苄氧基)苯的合成

[0310] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将(2-氯-4-(3-氟苄氧基)苯基)甲醇(1.43g,5.37mmol),二氯甲烷(15mL)和三溴化磷(0.75mL,8.05mmol)依次加入到50mL双口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为白色固体(1.50g,85.2%)。

[0311] 步骤4) (2S,4S)-1-(2-氯-4-(3-氟苄氧基)苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0312] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.77g,4.57mmol),二氯甲烷(15mL),三乙胺(1.27mL,9.14mmol)和1-溴甲基-2-氯-4-(3-氟苄氧基)苯(1.50g,4.57mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.51g,29.4%)。

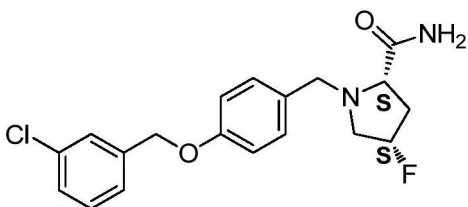
[0313] MS (ESI, pos. ion) m/z: 381.2 [M+H]⁺;

[0314] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.20-5.06 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.83 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.32 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 1H);

[0315] ¹³C NMR (151MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 174.6, 162.3 (d, J=244.2Hz), 159.1, 142.1 (d, J=7.5Hz), 136.7, 131.4, 130.7 (d, J=8.1Hz), 128.4, 124.5 (d, J=2.7Hz), 115.6, 115.0 (d, J=21.1Hz), 114.4 (d, J=21.0Hz), 114.1, 92.6 (d, J=174.8Hz), 69.0, 66.2, 59.5 (d, J=21.9Hz), 58.7, 37.9 (d, J=22.1Hz)。

[0316] 实施例5 (2S,4S)-1-(4-(3-氯苄氧基)苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0317]

[0318] 步骤1) 4-(3-氯苄氧基)苯甲醛的合成

[0319] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤1所描述的方法制备得到,即将3-氯苄溴(1.40mL,10.76mmol),4-羟基苯甲醛(1.25g,10.25mmol),碳酸钾(5.66g,41.00mmol)和丙酮(50mL)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(石油醚/二氯甲烷(v/v)=1/1)得到标题化合物为白色固体(2.42g,96.0%)。

[0320] MS (ESI, pos. ion) m/z: 247.1 [M+H]⁺;

[0321] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.88 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.06 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.11 (s, 2H) .

[0322] 步骤2) (4-(3-氯苄氧基)苯基)甲醇的合成

[0323] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将4-(3-氯苄氧基)苯甲醛(1.25g,5.08mmol),甲醇(15mL)和硼氢化钠(0.39g,10.16mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为白色固体(1.25g,99.2%)。

[0324] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.63 (s, 2H) .

[0325] 步骤3) 1-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)-3-氯苯的合成

[0326] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将(4-(3-氯苄氧基)苯基)甲醇(1.23g,4.96mmol),二氯甲烷(15mL)和三溴化磷(0.70mL,7.44mmol)依次加入到50mL双口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为无色油状物(1.28g,83.1%)。

[0327] 步骤4) (2S,4S)-1-(4-(3-氯苄氧基)苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成

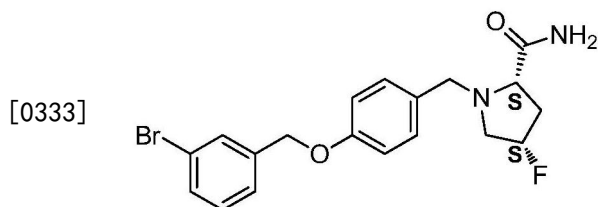
[0328] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.69g,4.13mmol),二氯甲烷(15mL),三乙胺(1.15mL,8.26mmol)和1-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)-3-氯苯(1.28g,4.13mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.50g,33.5%)。

[0329] MS (ESI, pos. ion) m/z: 363.2 [M+H]⁺;

[0330] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.53-7.42 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.20-5.05 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.30 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.62-2.37 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 1H) ;

[0331] ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 174.2, 163.1, 158.8, 142.8, 130.8, 130.1, 129.6, 125.7, 116.2, 115.7, 115.2, 114.5, 114.0, 92.8 (d, J=175.0Hz), 69.2, 66.5, 59.2 (d, J=22.0Hz), 58.8, 38.2 (d, J=22.0Hz) .

[0332] 实施例6 (2S,4S)-1-(4-(3-溴苄氧基)苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0334] 步骤1) 4-(3-溴苄氧基)苯甲醛的合成

[0335] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤1所描述的方法制备得到,即将3-溴苄溴(1.40mL, 8.61mmol), 4-羟基苯甲醛(1.00g, 8.20mmol), 碳酸钾(4.46g, 32.80mmol)和丙酮(20mL)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(石油醚/二氯甲烷(v/v)=1/1)得到标题化合物为白色固体(2.31g, 97.1%)。

[0336] MS (ESI, pos. ion) m/z: 291.1 [M+H]⁺;

[0337] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.12 (s, 2H) .

[0338] 步骤2) (4-(3-溴苄氧基)苯基)甲醇的合成

[0339] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将4-(3-溴苄氧基)苯甲醛(1.50g, 5.17mmol), 甲醇(20mL)和硼氢化钠(0.39g, 10.34mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为浅黄色固体(1.49g, 98.7%)。

[0340] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.84 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H) .

[0341] 步骤3) 1-溴-3-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)苯的合成

[0342] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将(4-(3-溴苄氧基)苯基)甲醇(1.49g, 5.03mmol), 二氯甲烷(15mL)和三溴化磷(0.95mL, 10.06mmol)依次加入到50mL双口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为无色油状物(1.56g, 86.7%)。

[0343] 步骤4) (2S, 4S)-1-(4-(3-溴苄氧基)苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺的合成

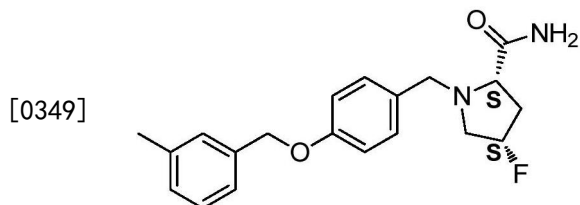
[0344] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(2S, 4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.74g, 4.41mmol), 二氯甲烷(15mL), 三乙胺(1.15mL, 8.82mmol)和1-溴-3-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)苯(1.56g, 4.41mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.58g, 32.4%)。

[0345] MS (ESI, pos. ion) m/z: 407.1 [M+H]⁺;

[0346] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.52-7.41 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.21-5.04 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.85 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.32 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.63-2.34 (m, 2H), 2.05-1.83 (m, 1H) ;

[0347] ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 174.1, 163.2, 159.0, 140.5, 130.8, 130.3, 129.9, 125.7, 116.3, 115.6, 115.0, 114.4, 114.0, 92.4 (d, J=175.1Hz), 69.3, 66.5, 59.3 (d, J=22.1Hz), 58.9, 38.3 (d, J=22.0Hz) .

[0348] 实施例7 (2S, 4S)-4-氟-1-(4-(3-甲基苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0350] 步骤1) 4-(3-甲基苄氧基)苯甲醛的合成

[0351] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤1所描述的方法制备得到,即将3-甲基苄溴(1.20mL,8.61mmol),4-羟基苯甲醛(1.00g,8.20mmol),碳酸钾(4.46g,32.80mmol)和丙酮(20mL)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(石油醚/二氯甲烷(v/v)=1/1)得到标题化合物为无色油状物(1.84g,99.4%)。

[0352] MS (ESI, pos. ion) m/z: 227.2 [M+H]⁺;

[0353] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.89 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0354] 步骤2) (4-(3-甲基苄氧基)苯基)甲醇的合成

[0355] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将4-(3-甲基苄氧基)苯甲醛(1.50g,6.64mmol),甲醇(20mL)和硼氢化钠(0.50g,13.28mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为无色油状物(1.50g,99.3%)。

[0356] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0357] 步骤3) 1-((4-(溴甲基)苄氧基)甲基)-3-甲基苯的合成

[0358] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将(4-(3-甲基苄氧基)苯基)甲醇(1.48g,6.49mmol),二氯甲烷(15mL)和三溴化磷(0.90mL,9.74mmol)依次加入到50mL双口圆底烧瓶中反应制备得到标题化合物为无色油状物(1.70g,89.9%)。

[0359] 步骤4) (2S,4S)-4-氟-1-(4-(3-甲基苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成

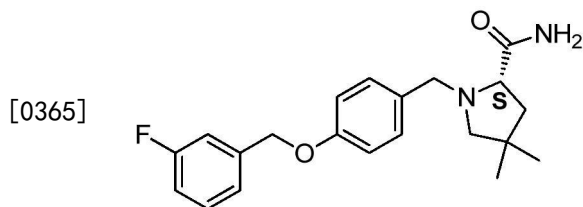
[0360] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(2S,4S)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.99g,5.87mmol),二氯甲烷(15mL),三乙胺(1.63mL,11.74mmol)和1-((4-(溴甲基)苄氧基)甲基)-3-甲基苯(1.70g,5.87mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.59g,29.5%)。

[0361] MS (ESI, pos. ion) m/z: 343.1 [M+H]⁺;

[0362] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.53-7.42 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 5.20-5.05 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.86 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.33 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.64-2.33 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 1H), 2.30 (s, 3H);

[0363] ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 174.1, 162.3, 159.0, 141.7, 130.9, 130.3, 129.8, 125.6, 116.5, 115.7, 115.0, 114.8, 114.2, 92.5 (d, J=175.3Hz), 69.4, 66.7, 59.4 (d, J=22.1Hz), 59.0, 38.5 (d, J=22.0Hz).

[0364] 实施例8 (S)-1-(4-(3-氟苄氧基)苄基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺的合成



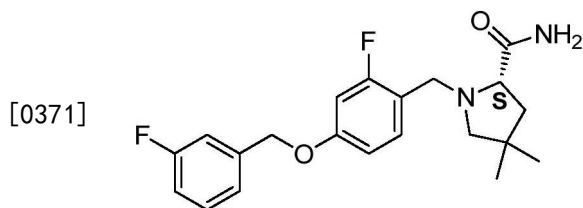
[0366] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(S)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1.16g,6.53mmol),二氯甲烷(20mL),三乙胺(1.81mL,13.06mmol)和1-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)-3-氟苯(1.92g,6.53mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.49g,21.1%)。

[0367] MS (ESI, pos. ion) m/z : 357.1 $[M+H]^+$;

[0368] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.77 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.55 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 2.03 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 1.89 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 1.55 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H);

[0369] ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 176.1, 162.7 (d, $J=243.6\text{Hz}$), 157.6, 140.6 (d, $J=7.3\text{Hz}$), 131.6, 130.9 (d, $J=8.3\text{Hz}$), 130.2, 123.9, 115.1, 115.0, 114.9, 114.7, 114.5, 68.8, 67.8, 66.7, 58.6, 45.0, 37.2, 29.4, 28.3.

[0370] 实施例9 (S)-1-(2-氟-4-(3-氟苄氧基)苄基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺的合成



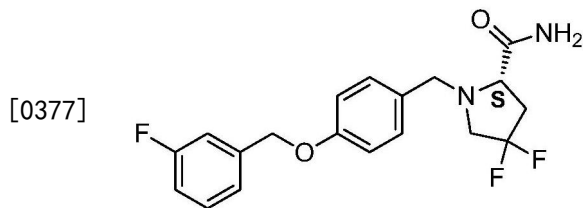
[0372] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(S)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(1.08g,6.09mmol),二氯甲烷(20mL),三乙胺(1.70mL,12.18mmol)和1-(溴甲基)-2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯(1.90g,6.09mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.54g,23.8%)。

[0373] MS (ESI, pos. ion) m/z : 375.2 $[M+H]^+$;

[0374] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.76 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.90 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H);

[0375] ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 176.0, 162.7 (d, $J=244.7\text{Hz}$), 161.6 (d, $J=245.0\text{Hz}$), 159.1 (d, $J=11.2\text{Hz}$), 140.1 (d, $J=7.5\text{Hz}$), 132.6 (d, $J=6.7\text{Hz}$), 130.9 (d, $J=8.3\text{Hz}$), 124.0 (d, $J=2.6\text{Hz}$), 117.7 (d, $J=15.2\text{Hz}$), 115.1 (d, $J=20.9\text{Hz}$), 114.7 (d, $J=21.8\text{Hz}$), 111.3 (d, $J=2.4\text{Hz}$), 102.7 (d, $J=26.1\text{Hz}$), 69.2, 67.4, 66.6, 51.9, 44.9, 37.2, 29.1, 28.0.

[0376] 实施例10 (S)-4,4-二氟-1-(4-(3-氟苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0378] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(S)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.76g,4.08mmol),二氯甲烷(20mL),三乙胺(1.13mL,8.16mmol)和1-((4-(溴甲基)苄氧基)甲基)-3-氟苯(1.20g,4.08mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.45g,30.4%)。

[0379] MS (ESI, pos. ion) m/z : 365.1 $[M+H]^+$;

[0380] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.46-7.41 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.15 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H);

[0381] ^{13}C NMR (151MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 174.6, 162.8 (d, $J=246.2\text{Hz}$), 158.0, 139.3 (d, $J=7.3\text{Hz}$), 130.0 (d, $J=8.2\text{Hz}$), 129.8, 129.0, 127.2 (t, $J=249.2\text{Hz}$), 122.6 (d, $J=2.8\text{Hz}$), 114.9, 114.7 (d, $J=21.1\text{Hz}$), 114.0 (d, $J=22.1\text{Hz}$), 69.1 (d, $J=1.6\text{Hz}$), 64.9, 59.3 (t, $J=28.4\text{Hz}$), 58.3, 46.0.

[0382] 实施例11 (S)-4,4-二氟-1-(2-氟-4-(3-氟苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0384] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(S)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.59g,3.20mmol),二氯甲烷(20mL),三乙胺(0.89mL,6.40mmol)和1-(溴甲基)-2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯(1.00g,3.20mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.24g,19.7%)。

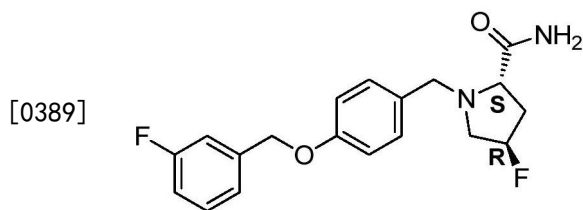
[0385] MS (ESI, pos. ion) m/z : 383.2 $[M+H]^+$;

[0386] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.44 (dd, $J=14.1, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.16 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.78 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=26.6, 15.3\text{Hz}$, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H);

[0387] ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 173.2, 162.7 (d, $J=244.6\text{Hz}$), 161.6 (d, $J=245.4\text{Hz}$), 159.4 (d, $J=11.2\text{Hz}$), 140.0 (d, $J=7.5\text{Hz}$), 132.7 (d, $J=6.4\text{Hz}$), 131.0 (d, $J=8.3\text{Hz}$), 129.0 (t, $J=247.2\text{Hz}$), 124.1 (d, $J=2.7\text{Hz}$), 116.4 (d, $J=15.4\text{Hz}$), 115.2 (d, $J=20.9\text{Hz}$), 114.8 (d, $J=21.8\text{Hz}$), 111.5 (d, $J=2.7\text{Hz}$), 102.8 (d, $J=25.9\text{Hz}$), 69.2, 64.5,

61.6, 59.4 (t, J=28.3Hz), 50.1.

[0388] 实施例12 (2S, 4R) -4-氟-1-(4-(3-氟苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



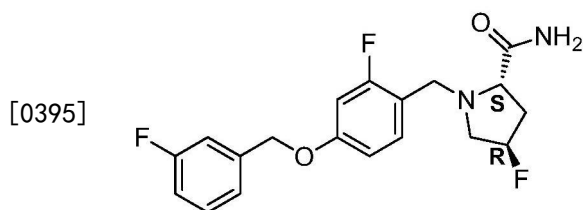
[0390] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将 (2S, 4R) -4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (0.97g, 5.81mmol), 二氯甲烷 (20mL), 三乙胺 (1.61mL, 11.62mmol) 和 1-((4-(溴甲基)苄氧基)甲基)-3-氟苯 (1.71g, 5.81mmol) 依次加入到 100mL 单口圆底烧瓶中反应制备, 然后浓缩拌样柱层析纯化 (乙酸乙酯) 得到标题化合物为白色固体 (0.87g, 43.5%)。

[0391] MS (ESI, pos. ion) m/z: 347.2 [M+H]⁺;

[0392] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.96 (d, J=6.6Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.78 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.47 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.23-3.04 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.21 (d, J=16.1Hz, 1H), 2.00 (d, J=34.1Hz, 1H);

[0393] ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 174.8, 162.7 (d, J=243.6Hz), 157.7, 140.6 (d, J=7.4Hz), 131.4, 130.9 (d, J=8.3Hz), 130.3, 123.9 (d, J=2.6Hz), 115.1, 115.0, 114.9, 114.7, 114.5, 93.6 (d, J=173.0Hz), 68.8, 66.0, 58.9 (d, J=22.2Hz), 57.9, 38.1 (d, J=21.4Hz).

[0394] 实施例13 (2S, 4R) -4-氟-1-(2-氟-4-(3-氟苄氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0396] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将 (2S, 4R) -4-氟吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (0.81g, 4.81mmol), 二氯甲烷 (20mL), 三乙胺 (1.34mL, 9.62mmol) 和 1-(溴甲基)-2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯 (1.50g, 4.81mmol) 依次加入到 100mL 单口圆底烧瓶中反应制备, 然后浓缩拌样柱层析纯化 (乙酸乙酯) 得到标题化合物为白色固体 (0.70g, 40.2%)。

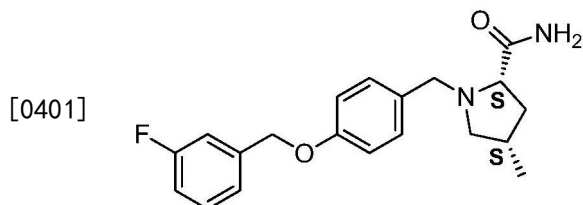
[0397] MS (ESI, pos. ion) m/z: 365.2 [M+H]⁺;

[0398] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.48-7.40 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89 (d, J=12.1Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.76 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.60 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.62 (dd, J=30.4, 11.8Hz, 1H), 2.30-2.12 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 1H);

[0399] ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 174.7, 162.7 (d, J=244.6Hz), 161.5 (d, J=

245.2Hz), 159.1 (d, J=11.2Hz), 140.1 (d, J=7.5Hz), 132.5 (d, J=6.5Hz), 131.0 (d, J=8.3Hz), 124.1 (d, J=2.6Hz), 117.5 (d, J=15.2Hz), 115.2 (d, J=20.9Hz), 114.8 (d, J=21.8Hz), 111.3 (d, J=2.6Hz), 102.7 (d, J=25.9Hz), 93.5 (d, J=173.1Hz), 69.2, 65.7, 58.8 (d, J=22.2Hz), 51.1, 38.2 (d, J=21.3Hz).

[0400] 实施例14 (2S,4S) -1-(4-(3-氟苄氧基)苄基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的合成



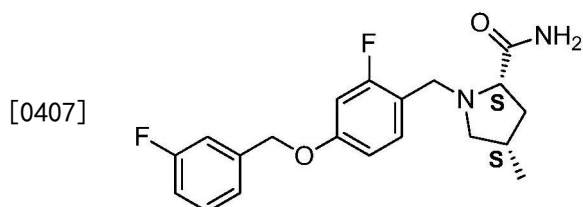
[0402] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(2S,4S)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.55g,3.37mmol),二氯甲烷(15mL),三乙胺(1.56mL,11.24mmol)和1-((4-(溴甲基)苯氧基)甲基)-3-氟苯(0.83g,2.81mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(乙酸乙酯)得到标题化合物为白色固体(0.48g,50.2%)。

[0403] MS (ESI, pos. ion) m/z: 343.2 [M+H]⁺;

[0404] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 3H), 7.01-6.94 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.39 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.03 (d, J=3.5Hz, 3H);

[0405] ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.9, 162.8 (d, J=246.2Hz), 157.6, 139.6 (d, J=7.3Hz), 131.3, 129.9 (d, J=8.2Hz), 129.5, 122.5 (d, J=2.9Hz), 114.7, 114.6, 114.5, 114.1, 113.9, 69.1 (d, J=1.6Hz), 68.3, 60.3, 59.0, 39.0, 31.6, 20.2.

[0406] 实施例15 (2S,4S) -1-(2-氟-4-(3-氟苄氧基)苄基)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的合成



[0408] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将(2S,4S)-4-甲基吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(0.36g,2.18mmol),二氯甲烷(10mL),三乙胺(1.01mL,7.28mmol)和1-(溴甲基)-2-氟-4-(3-氟苄氧基)苯(0.57g,1.82mmol)依次加入到100mL单口圆底烧瓶中反应制备,然后浓缩拌样柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/5)得到标题化合物为白色固体(0.32g,49.1%)。

[0409] MS (ESI, pos. ion) m/z: 361.3 [M+H]⁺;

[0410] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.90 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.39 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.16 (t, J=7.4Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.22 (d, J=4.3Hz, 1H), 1.58-1.39 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.0Hz, 3H);

[0411] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.7, 163.0 (d, $J=247.4\text{Hz}$), 161.2 (d, $J=247.2\text{Hz}$), 159.2 (d, $J=11.2\text{Hz}$), 139.0 (d, $J=7.3\text{Hz}$), 131.7 (d, $J=6.7\text{Hz}$), 130.2 (d, $J=8.2\text{Hz}$), 122.7 (d, $J=2.9\text{Hz}$), 118.1 (d, $J=15.2\text{Hz}$), 115.0 (d, $J=21.1\text{Hz}$), 114.2 (d, $J=22.1\text{Hz}$), 110.4 (d, $J=3.0\text{Hz}$), 102.8 (d, $J=26.0\text{Hz}$), 69.5 (d, $J=1.7\text{Hz}$), 68.1, 60.4, 53.2, 39.1, 31.6.

[0412] 生物试验

[0413] 实施例A1:评价本发明化合物对单胺氧化酶B的活性抑制作用

[0414] 实验方法:

[0415] 实验体系采用人重组单胺氧化酶B,表达于Sf9细胞。实验过程中首先将重组单胺氧化酶B溶解于提前配置好的HEPES缓冲液中(0.8%NaCl,0.037%KCl,0.0135% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,0.1%Glucan,0.5%HEPES,pH=7.0),配置浓度为 $0.3\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 。取 $10\mu\text{l}$ 单胺氧化酶B溶液于384孔板内的每个孔内,在每个孔内分别加入不同浓度的测试化合物(DMSO终浓度为1%)(10个浓度梯度:10mM,1mM,100 μM ,10 μM ,1 μM ,100nM,10nM,1nM,0.1nM,0.01nM),标准参照化合物选用司来吉兰(R-(-)-Deprenyl),室温孵育15min。然后每孔加入 $10\mu\text{l}$ 底物溶液(Benzylamine hydrochloride(盐酸苄胺),1mM),室温孵育60min。然后每孔再次加入 $20\mu\text{l}$ 的荧光素检测试剂,充分混匀,于室温孵育20min,使之产生稳定的荧光信号,利用荧光酶标仪读取荧光信号,数值以相对光强度(RLU)表示。根据实验结果计算酶活性抑制率,计算公式如下: $\text{Inh}\% = (\text{Max}-\text{Signal}) / (\text{Max}-\text{Min}) * 100$,其中,Max为样品最大浓度时所检测的值,Min为样品最小浓度时所检测的值,Signal为样品当前浓度时所检测的值。

[0416] 通过系列浓度的实验测试获得标准曲线,从而计算出 IC_{50} 。结果见表A1。

[0417] 表A1本发明化合物对单胺氧化酶B的活性抑制作用测试结果

实施例号	IC_{50} (μM)	实施例号	IC_{50} (μM)
实施例1	0.019	实施例11	2.2
实施例3	0.030	实施例12	0.72
实施例8	1.4	实施例14	0.083
实施例10	1.1	实施例15	0.13

[0419] 实验结果显示,本发明化合物对单胺氧化酶B的活性具有较好的抑制作用。

[0420] 实施例A2:评价本发明化合物对单胺氧化酶A的活性抑制作用

[0421] 实验方法:

[0422] 实验体系采用人重组单胺氧化酶A,表达于Sf9细胞。实验过程中首先将重组单胺氧化酶A溶解于提前配置好的HEPES缓冲液中(0.8%NaCl,0.037%KCl,0.0135% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,0.1%Glucan,0.5%HEPES,pH=7.0),配置浓度为 $0.3\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 。取 $10\mu\text{l}$ 单胺氧化酶A溶液于384孔板内的每个孔内,在每个孔内分别加入不同浓度的测试化合物(DMSO终浓度为1%)(10个浓度梯度:10mM,1mM,100 μM ,10 μM ,1 μM ,100nM,10nM,1nM,0.1nM,0.01nM),标准参照化合物选用氯吉兰(Clorgyline),室温孵育15min。然后每孔加入 $10\mu\text{l}$ 底物溶液(p-Tyramine hydrochloride(盐酸酪胺),1mM),室温孵育60min。然后每孔再次加入 $20\mu\text{l}$ 的荧光素检测试剂,充分混匀,于室温孵育20min,使之产生稳定的荧光信号,利用荧光酶标仪读取荧光信号,数值以相对光强度(RLU)表示。根据实验结果计算酶活性抑制率,计算公式如下: $\text{Inh}\% = (\text{Max}-\text{Signal}) / (\text{Max}-\text{Min}) * 100$,其中,Max为样品最大浓度时所检测的值,Min为样品最小

浓度时所检测的值,Signal为样品当前浓度时所检测的值。

[0423] 通过系列浓度的实验测试获得标准曲线,从而计算出 IC_{50} 。结果见表A2。

[0424] 表A2本发明化合物对单胺氧化酶A的活性抑制作用测试结果

实施例号	IC_{50} (μM)	实施例号	IC_{50} (μM)
实施例 1	46	实施例 14	27
实施例 3	29	实施例 15	29

[0427] 实验结果显示,本发明化合物对单胺氧化酶A的活性具有一定的抑制作用;但结合表A1数据可知,本发明化合物对单胺氧化酶B的抑制作用明显优于对单胺氧化酶A的抑制作用,特别是本发明中的实施例1、3、14和15化合物。即,本发明化合物具有选择性抑制单胺氧化酶B的作用。

[0428] 实施例B:大鼠、犬和猴经静注或灌胃定量本发明化合物后的药代动力学评价

[0429] 1) 受试动物:受试动物为大鼠、犬和猴,具体情况如表1所示:

[0430] 表1

种系	等级	性别	数量	体重	来源
SD大鼠	SPF级	雄性	6只	180-220g	常州卡文斯
Beagle犬	普通级	雄性	3只	5-7kg	北京玛斯
猴	普通级	雄性	3只	5-6kg	广东蓝岛

[0432] 2) 分析方法:

[0433] 分析用的LC-MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气机,四元泵,孔板自动采样器,恒温柱温箱,带电喷雾电离源(ESI)的API4000Qtrap三重四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,其中MRM转换的源参数如表2所示:

[0434] 表2

气帘气/CUR	20psi
雾化气/GS1	550psi
辅助加热气/GS2	55psi
离子传输电压IS (V) /NC (mA)	5500
雾化温度/TEM	550°C
碎裂电压	30V
毛细管电压	140V
干燥气温度	350°C
雾化器	40psi
干燥气流速	9L/min

[0436] 使用waters xbridge C18 (2.1×50mm, 3.5 μM 柱,注入0.5 μL 样品) 进行分析,分析条件为:流动相为水+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(流动相A)和甲醇+2mM甲酸铵+0.1%甲酸(流动相B)。流速为0.4mL/min。流动相梯度如表3所示:

[0437] 表3

[0438]	时间	流动相 B 的梯度
	0.5 min	20 %
	1.2 min	90 %
	2.7 min	90 %
[0439]	2.81 min	20 %
	4.0 min	终止

[0440] 3) 试验方法:

[0441] 对本发明化合物进行大鼠、犬和猴体内的药代动力学评估,具体步骤如下:

[0442] 每个动物种属分为两组:一组通过静脉注射给药,一组通过灌胃给药。将本发明化合物以5%DMSO+5%Kolliphor HS15+90%Saline溶液的形式对受试动物进行给药。对于静脉注射给药组,给药剂量为1mg/kg,然后在给药后的时间点为0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和24小时时静脉取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液,并于-20℃或-70℃下保存。对于灌胃给药组,给药剂量为5mg/kg,然后在给药后的时间点为0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和24小时时静脉取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液,并于-20℃或-70℃下保存。

[0443] 取20 μ l血浆,加入120 μ l,50ng/ml的普萘洛尔内标水溶液,混匀后用1.0ml甲基叔丁基醚(MTBE)萃取,取0.7ml上清液使用氮气吹干后用220 μ l甲醇水(甲醇/水(v/v)=1/1)重新溶解。采用LC-MS/MS方法检测目标化合物的浓度,并采用非房室模型计算药代动力学参数。

[0444] 分析结果表明,在大鼠、犬和猴体内通过静脉注射给药和灌胃给药的方式测定的本发明化合物具有暴露量值大,清除率低,生物利用度高等较好的药代动力学性质。说明本发明化合物成药性更好,具有更好的临床应用前景。其中,实施例1、3和12在大鼠体内的药代动力学参数详见表B1;实施例1和3在犬体内的药代动力学参数详见表B2;实施例1和3在猴体内的药代动力学参数详见表B3。

[0445] 表B1实施例1、3和12在大鼠体内的药代动力学参数

[0446]	实施例编号	实施例 1		实施例 3		实施例 12	
	分组	静脉注射给药组	灌胃给药组	静脉注射给药组	灌胃给药组	静脉注射给药组	灌胃给药组
	Dose(mg/kg)	1	5	1	5	1	5
	T _{max} (h)	0.083	0.333	0.083	0.625	0.083	0.333
	C _{max} (ng/ml)	690	1000	681	700	661	1010
	AUC _{last} (h*ng/ml)	505	1400	582	1520	452	1820
	AUC _{INF} (h*ng/ml)	507	1400	582	1550	453	1830
	MRT _{INF} (h)	0.694	1.08	0.778	2.11	0.666	1.31
	T _{1/2} (h)	0.67	0.565	0.712	1.23	0.617	0.652
	F(%)	--	55.2	--	53.3	--	80.7
	Cl(ml/min/kg)	32.9	--	28.7	--	36.8	--

[0447] 表B2实施例1和3在犬体内的药代动力学参数

实施例编号	实施例 1		实施例 3		
	静脉注射给药组	灌胃给药组	静脉注射给药组	灌胃给药组	
[0448]	Dose(mg/kg)	1	1	5	
	T _{max} (h)	0.083	0.833	0.083	0.5
	C _{max} (ng/ml)	1230	1730	1490	1380
	AUC _{last} (h*ng/ml)	1480	4930	977	2440
	AUC _{INF} (h*ng/ml)	1500	4990	979	2450
	MRT _{INF} (h)	2.77	2.98	0.871	1.44
[0449]	T _{1/2} (h)	5.05	3.27	1.13	1.09
	F(%)	--	66.5	--	50.1
	Cl(ml/min/kg)	11.1	--	17	--

[0450] 表B3实施例1和3在猴体内的药代动力学参数

实施例编号	实施例 1		实施例 3		
	静脉注射给药组	灌胃给药组	静脉注射给药组	灌胃给药组	
[0451]	Dose(mg/kg)	1	1	5	
	T _{max} (h)	0.083	1	0.083	1
	C _{max} (ng/ml)	924	2280	1610	2010
	AUC _{last} (h*ng/ml)	2120	11300	3240	11200
	AUC _{INF} (h*ng/ml)	2210	11400	3260	11200
	MRT _{INF} (h)	2.35	4.33	3.41	5.02
	T _{1/2} (h)	1.77	2.8	2.24	3.39
	F(%)	--	107.1	--	69.1
	Cl(ml/min/kg)	7.54	--	5.12	--

[0452] 实验结果表明,本发明化合物在大鼠、犬和猴体内均具有较好的药代动力学性质。

[0453] 实施例C:大鼠腹腔注射给药定量本发明化合物后的血脑屏障(BBB)评价

[0454] 1) 受试动物:受试动物为SD大鼠,具体情况如表4所示:

[0455] 表4

种系	等级	性别	数量	体重	来源
SD大鼠	SPF级	雄性	18只	180-220g	湖南斯莱克

[0457] 2) 分析方法:同实施例B中的分析方法。

[0458] 3) 试验方法:

[0459] 本实验分成3组:15min组、1h组和2h组。SD大鼠隔夜禁食12h后,将本发明化合物以5%DMSO+5%Kolliphor HS15+90%Saline溶液的形式对受试动物进行腹腔注射给药,给药剂量为10mg/kg,然后在给药后的时间点为15min、1h、2h分别采集血液、脑脊液及脑组织。血液在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液,并于-20℃或-70℃下保存。脑脊液采用蛋白沉淀法处理,精密吸取一定体积的脑脊液样品,加入5倍含有内标的乙腈溶液沉淀,涡旋混合均匀,12,000rpm,4℃离心2min,上清液-80℃保存。脑组织则加入2倍的甲醇溶液,匀浆,离心取上清液,加入5倍的含内标的乙腈溶液沉淀,涡旋混匀,12,000rpm,4℃离心2min,上清液-80℃保存。采用LC-MS/MS方法检测目标化合物的浓度,计算BBB通透性并进行统计分析。

[0460] 分析结果表明,本发明化合物腹腔注射后在脑组织中有较明显的分布,且脑组织/血浆比(T/P Ratio)大于1,其中1h最高,说明本发明化合物腹腔注射给药后易于透过血脑

屏障,脑组织中化合物浓度较高。其中实施例1和3在15min、1h和2h时血浆、脑脊液及脑组织中的浓度和T/P Ratio详见表C。

[0461] 表C实施例1和3在15min、1h和2h时血浆、脑脊液及脑组织中的浓度和T/P Ratio

实施例 1			
浓度 (ng/g or ng/ml)			
Time(min)	Plasm (血浆)	CSF (脑脊液)	Brain (脑组织)
15	5203.33	147.67	10243.33
60	2073.33	61.9	9273.33
120	864.33	34.4	2890
T/P Ratio			
Time(min)	Plasm (血浆)	CSF (脑脊液)	Brain (脑组织)
15	1	0.028	1.969
60	1	0.030	4.473
120	1	0.040	3.344
实施例 3			
浓度 (ng/g or ng/ml)			
Time(min)	Plasm (血浆)	CSF (脑脊液)	Brain (脑组织)
15	3496.67	56.67	8610
60	1930	39.77	5253.33
120	686.67	13.05	1576.67
T/P Ratio			
Time(min)	Plasm (血浆)	CSF (脑脊液)	Brain (脑组织)
15	1	0.016	2.462
60	1	0.021	2.722
120	1	0.019	2.296

[0464] 实施例D:电生理手动膜片钳检测本发明化合物对hERG钾离子通道的抑制作用

[0465] 1) 试验系统:

[0466] 细胞株来源于过表达hERG钾离子通道HEK-293细胞,细胞在37℃、5%CO₂培养箱中培养。当细胞密度达培养皿80%时,先用磷酸盐缓冲液(PBS)预清洗,然后用胰蛋白酶/EDTA消化细胞2-3分钟,再加入细胞培养基停止消化。轻轻用移液管吹打细胞并转移到离心管中,1,000rpm离心3分钟,上清液倒掉,加入细胞培养基,轻轻吹打将细胞混匀,随后转移到培养皿中进行传代培养,或将细胞滴于圆形玻片之上并置于培养皿中待细胞贴壁用于实验。

[0467] 细胞培养基组成:DMEM(Dulbecco's modified eagle medium)培养基、15%胎牛血清和1%100×青霉素-链霉素。

[0468] 2) 试验方法:

[0469] 将稳转的细胞滴于圆形玻片上并置于培养皿中,细胞密度低于50%,培养过夜。将实验用细胞转移到一个嵌于倒置显微镜平台的约1ml的浴槽中,灌流细胞外液,灌流速度为2.7ml/min。稳定5分钟后即可开始实验。采用HEKA EPC-10膜片钳放大器和PATCHMASTER采集系统记录膜电流(HEKA Instruments Inc.,D-67466Lambrecht,Pfalz,Germany)。所有实验均在室温(22-24℃)下完成。实验中使用P-97微电极拉制仪(Sutter Instrument Company,OneDigital Drive,Novato,CA 94949)拉直电极(BF150-110-10)。电极内径为1-

1.5mm,充满内液后的入水电阻为2-4M Ω 。

[0470] hERG钾离子通道的电生理刺激方案,是首先将膜电压钳制在-80mV,给予细胞持续2s、+20mV电压刺激,激活hERG钾离子通道,再复极化至-50mV、持续5s,产生外向尾电流,刺激频率每15s一次。电流值为尾电流的峰值。

[0471] 实验中采用全细胞记录模式记录hERG钾离子通道电流。首先灌流细胞外液(大约每分钟2毫升)并持续记录,并等待电流稳定(5分钟内电流衰减(Run-Down)小于5%),此时尾电流峰值即为对照电流值。接着灌流含测试化合物的细胞外液(测试化合物的浓度分别为0.37 μ M、1.10 μ M、3.30 μ M、10.00 μ M、30.00 μ M)并持续记录直到测试化合物对hERG电流的抑制作用达到稳定状态,此时尾电流峰值即为加测试化合物后的电流值。稳定状态的标准以最近的连续3个电流记录线是否重合来判断。达到稳定态势以后如果以细胞外液灌流冲洗后hERG电流回复或接近加测试化合物之前的大小,则可以继续灌流测试其它浓度或其它测试化合物。30 μ M Quinidine(奎尼丁)被用于实验中作为标准参照化合物以保证所使用的细胞反应正常。本实验通过测量对照组与测试化合物组的最大电流值,计算测试化合物组最大电流值占对照组最大电流值的比率,评估测试化合物在测试浓度下对hERG钾离子通道的抑制作用效果(Mean \pm SE)。

[0472] 3) 数据分析和统计:

[0473] 实验数据使用PATCHMASTER V2X60(HEKA Instruments Inc.,D-67466Lambrecht, Pfalz,Germany)采集,并采用Origin 8.5(OriginLab Corporation,Northampton,MA)软件以及Microsoft Excel进行分析和统计。

[0474] 实验结果显示,本发明化合物在测试浓度范围内对hERG钾离子通道几乎无抑制作用(IC₅₀>30 μ M),表明本发明化合物几乎不存在因为对hERG钾离子通道的作用而导致的心脏风险。其中实施例1作用于hERG钾离子通道的IC₅₀>30 μ M。

[0475] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一实施方案”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例、实施方案或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例、实施方案或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例、实施方案或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例、实施方案或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例、实施方案或示例以及不同实施例、实施方案或示例的特征进行结合和组合。

[0476] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。