

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D273/04

A61K 31/472 A61P 43/00

A61P 29/00 A61P 1/04

A61P 17/00 A61K 31/15



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01815102.7

[43] 公开日 2003 年 10 月 22 日

[11] 公开号 CN 1450998A

[22] 申请日 2001.7.4 [21] 申请号 01815102.7

[30] 优先权

[32] 2000. 7. 5 [33] US [31] 60/216,341

[86] 国际申请 PCT/FI01/00638 2001. 7. 4

[87] 国际公布 WO02/02090 英 2002. 1. 10

[85] 进入国家阶段日期 2003. 3. 3

[71] 申请人 拜奥泰治疗公司

地址 芬兰图尔库

[72] 发明人 D·J·史密斯 M·亚尔卡宁

F·费勒普 L·拉扎

Z·斯扎康伊 G·贝尔纳斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

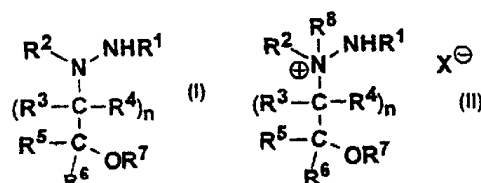
代理人 刘 玥

权利要求书 4 页 说明书 44 页 附图 1 页

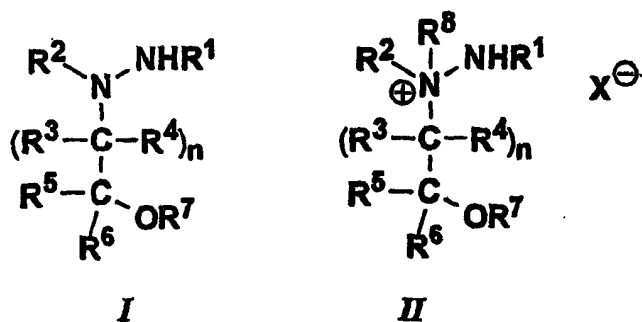
[54] 发明名称 含铜的胺氧化酶的抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及作为含铜的胺氧化酶的抑制剂的胍基化合物, 含铜的胺氧化酶一般称作氨基脒敏感的胺氧化酶(SSAO), 包括称作血管粘附蛋白-1(VAP-1)的人 SSAO。 这些 SSAO 抑制剂具有作为治疗各种症状和疾病, 包括但不限于各种炎症性症状和疾病(具有慢性炎症, 例如慢性关节炎、肠炎和慢性皮肤病)、与碳水化合物代谢有关的疾病和与脂肪细胞分化或功能和平滑肌细胞功能畸变有关的疾病以及血管疾病的药物的医疗用途。 所述化合物、其药学上可接受的溶剂合物或其盐的通式如(I)和(II):其中 R¹-R⁸和 X 在本文中作了定义。



1. 式 I 或 II 的胍基化合物的消旋体或异构体, 或其药学上可接受的溶剂合物、水合物或盐在制备用于抑制含铜的胺氧化酶的药用制剂
5 中的用途:



其中:

- R^1 为氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、芳烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烷酰基、芳酰基或杂芳酰基,
10 R^2 为氢或任选取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、任选取代的环烷基或任选取代的芳烷基;
 $\text{R}^3\text{-R}^6$ 可相同或不同, 为氢、任选取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基;
 R^1 和 R^2 可表示一个任选取代的杂环,
15 R^2 和 R^3 可表示一个任选取代的杂环,
 R^3 和 R^5 可表示一个饱和的、任选取代的碳环;
 R^7 为氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烷酰基或芳烷基;
 R^8 为 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或芳烷基;
 n 为 1、2 或 3;
20 X 为氯、溴、碘或 R^2 -硫酸根, 其中 R^2 的意义如此处定义。

2. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗炎性疾病或症状、与碳水化合物代谢有关的疾病, 与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能的畸变有关的疾病, 或血管疾病的药物中的用途。

3. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中 n 为 1。
4. 权利要求 1 至 3 中任一项的用途, 其中 R^1 为氢。
5. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中 R^2 为任选被烷基、硝基、甲氧基或卤素取代的苄基。
- 5 6. 权利要求 5 的用途, 其中 R^2 为在对位被甲基、硝基、甲氧基或氯取代的苄基。
7. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中 R^6 为任选被烷基、硝基、甲氧基或卤素取代的苯基, 且 R^5 为氢。
8. 权利要求 7 的用途, 其中所述苯基在对位被甲基、硝基、甲氧基或氯取代。
- 10 9. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中 n 为 1 且 R^3 和 R^5 一起形成环己烷环。
10. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中 n 为 1 且 R^2 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选被烷基、硝基、甲氧基或卤素取代的吡咯烷、哌啶、四氢异喹啉或吡唑烷基, R^4 为氢。
- 15 11. 权利要求 10 的用途, 其中 R^2 和 R^3 一起形成任选取代的选自 1,2,3,4-四氢异喹啉、哌啶和 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢-异喹啉的杂环。
12. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中 n 为 1 且 R^3 和/或 R^4 为(C_1 - C_4)烷基, 优选甲基。
- 20 13. 权利要求 2 的用途, 其中所述炎性疾病或症状为结缔组织炎性疾病或症状。
14. 权利要求 13 的用途, 其中所述结缔组织炎性疾病或症状选自关节强硬性脊椎炎、Reiter 氏综合征、银屑病关节炎、骨关节炎或变性关节病、类风湿性关节炎、Sjögren 氏综合征、Behçet 氏综合征、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸性细胞增多性肌膜炎、多发性肌炎和皮肌炎、风湿性多肌痛、脉管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、Wegener 氏肉芽肿病、混合结缔组织病和幼年型类风湿关节炎。
- 25

15. 权利要求 2 的用途, 其中所述炎性疾病或症状为胃肠道炎性疾病或症状。

16. 权利要求 15 的用途, 其中所述胃肠道炎性疾病或症状选自 Crohn 氏病、溃疡性结肠炎、肠易激惹综合征(痉挛性结肠)、肝纤维变性症、口腔粘膜炎(口炎)和复发性阿弗他口腔炎。

17. 权利要求 2 的用途, 其中所述炎性疾病或症状为中枢神经系统炎性疾病或症状。

18. 权利要求 17 的用途, 其中所述中枢神经系统炎性疾病或症状选自多发性硬化、早老性痴呆和与缺血休克有关的缺血-再灌注损伤。

10 19. 权利要求 2 的用途, 其中所述炎性疾病或症状为肺炎疾病或症状。

20. 权利要求 19 的用途, 其中所述肺炎疾病或症状选自哮喘、慢性阻塞性肺疾病和成人呼吸窘迫综合征。

15 21. 权利要求 2 的用途, 其中所述炎性疾病或症状为皮肤炎性疾病或症状。

22. 权利要求 21 的用途, 其中所述皮肤炎性疾病或症状选自接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、玫瑰糠疹、扁平苔癣和毛发红糠疹。

23. 权利要求 2 的用途, 其中所述与碳水化合物代谢有关的疾病选自糖尿病、动脉粥样硬化、血管视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征、多发性神经病、单神经病、植物神经病, 足溃疡、关节病和高
20 风险感染。

24. 权利要求 2 的用途, 其中所述与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病选自动脉粥样硬化和肥胖症。

25. 权利要求 2 的用途, 其中所述血管疾病选自粉瘤性动脉硬化、非粉瘤性动脉硬化, 局部缺血性心脏病、末梢 arterial 阻塞、闭塞性血栓性血管炎(Buerger 氏病)及 Raynaud 氏病和症状。

26. 权利要求 1 或 2 的用途, 其中所述式 I 的化合物或其药学上可接受的盐选自:

- (1R,2S)-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-丙醇马来酸氢盐
(1R',2S')-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-丙醇盐酸盐
(1R',2S')-1-(2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基)-1,1-二甲基碘化胍
(1R',2S')-2-(1-甲基胍基)-1,2-二苯基乙醇马来酸氢盐
- 5 2-(1-甲基胍基)-1-苯基乙醇马来酸氢盐
2-(1-甲基胍基)-2-苯基乙醇马来酸氢盐
1-[2-甲氧基-2-(间甲氧基苯基)乙基]-1-甲基胍富马酸氢盐
2-氨基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲醇盐酸盐
2-(1-甲基胍基)-1-(对甲氧基苯基)乙醇富马酸氢盐。
- 10 27. 一种抑制含铜的胺氧化酶的方法，所述方法包括使所述胺氧化酶与抑制有效量的权利要求 1 至 26 中任一项所定义的式 I 或 II 的胍基化合物接触。
28. 权利要求 27 的方法，其中所述接触在体外发生。
29. 权利要求 27 的方法，其中所述接触在体内发生。
- 15 30. 一种治疗炎性疾病或症状、与碳水化合物代谢有关的疾病，与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病，或血管疾病的方法，该方法包括向需要此种治疗或预防的动物给服有效量的权利要求 1 至 26 中任一项所定义的式 I 或 II 的胍基化合物。

含铜的胺氧化酶的抑制剂

5 发明领域

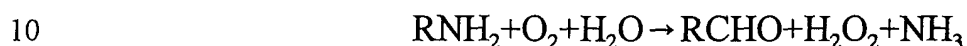
本发明属于药物化学领域，涉及胍基化合物及其作为含铜的胺氧化酶(E.C. 1.4.3.6)及与之明显等同的酶的抑制剂的用途。本发明化合物具有医疗用途，如可作为治疗各种包括但不限于各种炎症的疾病。具体地讲，可采用这些化合物治疗急性和慢性炎性症状或疾病，
10 例如慢性关节炎、肠炎和慢性皮肤病，以及与碳水化合物代谢有关的疾病和与脂肪细胞分化或功能和平滑肌细胞功能畸变有关的疾病。

发明背景

VAP-1 是人内皮细胞粘附分子，具有多种与其它与炎症相关的
15 粘附分子不同的独特的性能。这种分子具有特殊而受约束的表达模式，并介导淋巴细胞与血管内皮的结合(Salmi,M.和 Jalkanen,S., *Science* 257:1407-1409(1992))。炎症引起 VAP-1 上调至血管内皮细胞的表面，导致白细胞进入皮肤、肠和发炎的滑膜中(Salmi,M.和 Jalkanen,S., *Science* 257:1407-1409(1992); Salmi,M.等, *J.Exp.Med* 178:2255-2260
20 (1993);Arvillomi,A.等, *Eur. J. Immunol.*26: 825-833(1996); Salmi,M.等, *J.Clin.Invest.*99:2165-2172(1997); (Salmi,M.和 Jalkanen,S., *J.Exp.Med.*183:569-579(1996); *J.Exp.Med.*186:589-600(1997))。VAP-1 最令人感兴趣的性质之一为催化细胞外的含单胺氧化酶活性的区域 (Smith,D.J.等, *J.Exp.Med.*188:17-27(1998))。

25 人 VAP-1 cDNA 的克隆和排序表明它对与一类称作含铜的胺氧化酶(E.C.1.4.3.6)的酶同源的跨膜蛋白质进行编码。酶测试表明 VAP-1 具有单胺氧化酶(MAO)活性，该活性存在于所述蛋白质的细胞外结构域中(Smith,D.J.等, *J.Exp.Med.*188:17-27(1998))。因此，VAP-1 是一

种外酶。对 VAP-1 MAO 活性的分析表明 VAP-1 属于膜结合的 MAO 的称为对氨基脲敏感的胺氧化酶(SSAO)类。它们在氨基酸序列、辅因子、底物特异性和对某些抑制剂的敏感性方面,与广泛分布的线粒体 MAO-A 和 B 黄素蛋白不同。然而,某些底物和抑制剂对 SSAO 和 MAO 的活性相同。哺乳类 SSAO 可代谢各种内源的单胺或从食物或异生物质中吸收的单胺。它们主要作用于脂族或芳族一级单胺,例如甲基胺或苄基胺(Lyles, G.A., *Int.J.Biochem. Cell Biol.*28:259-274(1996))。所以,位于血管内皮细胞表面中的 VAP-1 可按以下反应途径对一级单胺的循环发生作用。



尚未完全鉴定出人体中的 VAP-1 SSAO 的生理底物,但可确定甲胺是 VAP-1 SSAO 的良好底物。甲胺是肌酐、肝氨酸和肾上腺素降解的各种人生化途径的产物,在各种哺乳动物的组织和血液中可发现这种物质。它也可来自食物,通过肠内细菌对食物前体的降解产生。在一定的生理学和病理学条件(如糖尿病)下,血液中的甲胺浓度会升高。另一种可能的生理学底物为氨基丙酮。

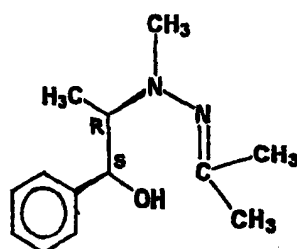
已有提出 VAP-1 SSAO 通过直接与存在于在白细胞表面表达的 VAP-1 配体上的胺底物相互作用的新机理,从而其活性与白细胞粘附内皮细胞的途径直接相关(Salmi 等. *Immunity*, (2001))。该出版物描述了 VAP-1 SSAO 活性与白细胞对内皮细胞的粘附过程直接相关。因此可期望采用 VAP-1 SSAO 活性的抑制剂来减少白细胞在炎症区域的粘附,并因而减少传入发炎区域的白细胞和减少发炎过程。

在人临床组织样本中,在发炎部位诱发产生 VAP-1 的表达。VAP-1 水平的提高导致 H_2O_2 (由 VAP-1 SSAO 细胞外结构域对存在于血液中的单胺的作用产生)生成量的提高。在内皮细胞的局部环境中生成的 H_2O_2 会诱发其它细胞活动。 H_2O_2 是已知的信号分子,它可正调节其它粘附分子,而且所增加的粘附分子的表达可使白细胞传入 VAP-1 表达区域得到增强。VAP-1 SSAO 反应的其它产物也会产生促进发炎

的生物作用。因此, VAP-1 SSAO 产物的活性与发炎过程的加剧有关, 而这一过程可被特定的 SSAO 抑制剂阻止。

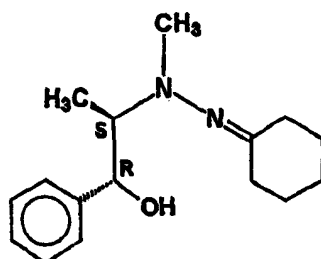
VAP-1 SSAO 涉及大量与 VAP-1 SSAO 的循环胺底物的含量增加有关的其它药理学疾病。这些底物的氧化去氨基作用会引起内皮细胞环境中的有毒醛和氧自由基含量的增加, 这会损害细胞而导致血管损伤。已报道 I 型和 II 型糖尿病患者的甲胺和氨基丙酮水平较高, 提出可用特定的 SSAO 活性抑制剂治疗发生于糖尿病后期的血管病, 例如视网膜变、神经病和肾病。

Takahashi,H.等在 *Yakugaku Zasshi* 101(12):1154-1156(1981)中报道了大量关于 *N*-烷基氨基麻黄碱, 包括 *N*-(异亚丙基氨基)-麻黄碱(或 *R,S*-(+)-(2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基)甲基胍-2-普鲁本辛)的合成:



合成这些胍化合物以评价其对支气管肌肉系统的作用, 结果发现未表现出任何明显的活性。

Grifantini,M.等在 *Farmaco,Ed,Sci.* 23(3):197-203(1968)中报道了具有抗抑郁和单胺氧化酶抑制性质的 *N*-氨基-1-麻黄碱和 *N*-氨基-d-假麻黄碱的几种烷基和酰基衍生物的合成。在所公开的化合物中有胍红-(β -羟基- α -甲基苯乙基)甲基胍环己酮, 其结构如下:



对调节 VAP-1 活性的特定 VAP-1 SSAO 抑制剂的研究对治疗急性和慢性炎症症状或疾病, 例如慢性关节炎、肠炎和皮肤病及与碳水化合物代谢有关的疾病(包括糖尿病和糖尿病引起的并发症)是有益

的。另外，脂肪细胞分化或功能和平滑肌细胞功能畸变(尤其是动脉粥样硬化)和各种血管病适合用 VAP-1 SSAO 抑制剂治疗。

发明概述

5 本发明主要涉及用作一类称作对氨基脒敏感的胺氧化酶(SSAO)的含铜的胺氧化酶，包括称作血管粘附蛋白-1(VAP-1)的人 SSAO 的抑制剂的式 I 或 II 的胍基化合物。作为 VAP-1 SSAO 抑制剂，本发明的化合物可起阻止经 SSAO 活性介导的白细胞粘附以及 VAP-1
10 SSAO 的其它功能的作用。因此本发明的化合物可用于治疗大量结缔组织、皮肤、胃肠道、中枢神经系统和肺系统的炎症症状和疾病，包括慢性关节炎、肠炎和慢性皮肤病。所述化合物也可用于治疗与碳水化合物代谢有关的疾病(如糖尿病)、与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变有关的疾病(例如动脉粥样硬化和肥胖症)及各种血管病(例如粉瘤的和非粉瘤性动脉粥样硬化、局部缺血性心脏病和末梢
15 arterial 闭塞)。

 本发明的另一方面是要提供用于治疗响应于 SSAO 活性下降的疾病的药用组合物，所述组合物包括有效量的式 I 或 II 的化合物与一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂的混合物。

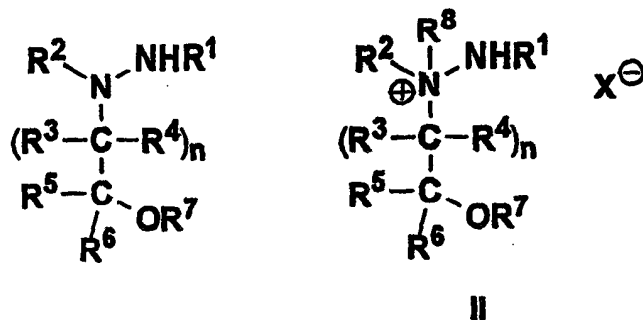
20 本发明的详细描述

 本发明一方面使用一组特定的具有如下定义通式 I 或 II 的胍基化合物制备用于抑制含铜的胺氧化酶的药用制剂。

 本发明另一方面使用一组特定的具有如下定义通式 I 或 II 的胍基化合物制备用于治疗炎症疾病或病症、与碳水化合物代谢相关的疾病、与脂肪细胞分化或功能或平滑肌细胞功能畸变相关的疾病、或
25 血管病的药用制剂。

 本发明又一方面涉及抑制含铜的胺氧化酶的方法，所述方法包括使所述胺氧化酶与抑制有效量的消旋体或光学纯形式(作为消旋体

或异构体)的式 I 或 II 的胍基化合物或其药学上可接受的溶剂合物、水合物或盐接触;



其中:

5 R^1 为氢、 (C_1-C_4) 烷基、芳烷基、 (C_2-C_5) 烷酰基、芳酰基或杂芳酰基;

R^2 为氢或任选取代的 (C_1-C_4) 烷基、任选取代的环烷基或任选取代的芳烷基;

10 R^3-R^6 可相同或不同, 为氢、任选取代的 (C_1-C_4) 烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基;

R^1 和 R^2 可表示一个任选取代的杂环;

R^2 和 R^3 可表示一个任选取代的杂环;

R^3 和 R^5 可表示一个饱和的、任选取代的碳环;

R^7 为氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_5) 烷酰基或芳烷基;

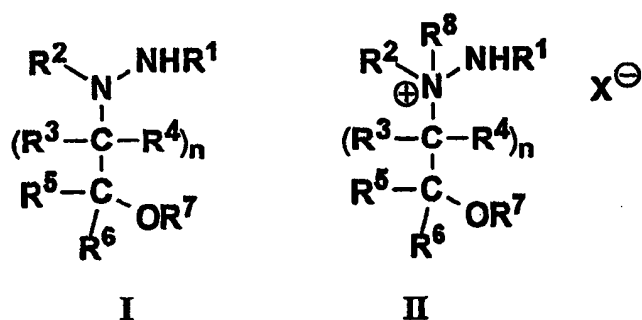
15 R^8 为 (C_1-C_4) 烷基或芳烷基;

n 为 1、2 或 3;

X 为氯、溴、碘或 R^2 -硫酸根, 其中 R^2 的意义如此处定义。

在一个实施方案中, 所述接触在体外发生。在另一个实施方案中, 所述接触在体内发生。

20 本发明也涉及使用式 I 或 II 的胍基化合物的消旋体或异构体、或其药学上可接受的溶剂合物、水合物或盐治疗或预防炎性疾病或症状的方法:



其中:

R^1 为氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、芳烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烷酰基、芳酰基或杂芳酰基;

5 R^2 为氢或任选取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、任选取代的环烷基或任选取代的芳烷基;

$\text{R}^3\text{-R}^6$ 可相同或不同, 为氢、任选取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、任选取代的芳烷基、任选取代的苯基或任选取代的杂芳基;

R^1 和 R^2 可表示一个任选取代的杂环;

10 R^2 和 R^3 可表示一个任选取代的杂环;

R^3 和 R^5 可表示一个饱和的、任选取代的碳环;

R^7 为氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ 烷酰基或芳烷基;

R^8 为 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或芳烷基;

n 为1、2或3;

15 X 为氯、溴、碘或 R^2 -硫酸根, 其中 R^2 的意义如此处定义。

在一个实施方案中, 所述式I或II的胍基化合物用于治疗或预防结缔组织的炎症症状和疾病。具体说来, 所述化合物可用于治疗诸如类风湿性关节炎、强直性脊椎炎、银屑病关节炎和骨关节炎这类症状或疾病。

20 在另一个实施方案中, 所述式I或II的化合物用于治疗或预防胃肠道炎症症状和疾病, 具体例如Crohn病、溃疡性结肠炎和肠易激惹综合征。

在又一个实施方案中, 所述式I或II的胍基化合物用于治疗中枢神经系统炎症症状和疾病, 包括多发性硬化病、早老性痴呆症和

与缺血休克有关的缺血-再灌注损伤。

在另一个实施方案中，所述式 I 或 II 的胍基化合物用于治疗或预防肺炎或肺病。具体说来，所述化合物可用于治疗或预防诸如哮喘和成人呼吸窘迫综合征这类症状或疾病。

- 5 在另一个实施方案中，所述式 I 或 II 的胍基化合物用于治疗或预防慢性皮炎，特别如银屑病、变应性损伤、扁平苔癣和玫瑰糠疹的皮炎。

- 10 在又一个实施方案中，所述式 I 或 II 的胍基化合物用于治疗或预防与碳水化合物代谢有关的病症及其并发症，例如糖尿病和糖尿病引起的并发症、微脉管和大脉管病例如动脉粥样硬化、血管视网膜病、肾病和神经病例如多发性神经病、单神经病和植物神经病。

在又一个实施方案中，所述式 I 或 II 的胍基化合物用于治疗或预防与脂肪细胞分化或功能畸变有关或由其引起的疾病，例如动脉粥样硬化或肥胖症。

- 15 在另一个实施方案中，所述式 I 或 II 的胍基化合物用于治疗或预防与平滑肌细胞功能畸变有关或由其引起的疾病，例如动脉粥样硬化。

- 20 在另一个实施方案中，所述式 I 或 II 的胍基化合物用于治疗或预防血管疾病，例如粉瘤和非粉瘤性动脉硬化、缺血性心脏病和 Raynaud 氏病和症状。

- 25 优选的化合物是式 I 或 II 中的 n 为 1 的那些化合物。其中 R^1 为氢，和/或 R^2 为氢，或任选取代的 C_1 - C_4 烷基、苄基的那些也是优选的化合物。 R^2 的苄基的优选取代基为低级烷基(特别是甲基)和硝基、低级烷氧基(特别是甲氧基)和卤素(特别是氯)。取代的苄基的特别优选的实施方案为对甲苯基、对硝基苄基、对甲氧基苄基和对氯苄基。 R^2 适用基团包括氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基和对氯代苄基。根据一个实施方案，烷基可被含 3-9，优选 3-6 个碳原子的环烷基取代。

优选的式 I 或 II 化合物也包括那些其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 (可相同或不相同) 为氢、任选取代的 C_1 - C_4 烷基或任选取代的苯基, 特别是 n 为 1 的化合物。 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 优选为氢和任选取代的苯基。优选取代的苯基是那些被低级烷基(特别是甲基)、烷氧基(例如甲氧基),
5 或卤素(例如氯或氟)所取代的苯基。特别优选的取代苯基包括邻甲苯基、间甲苯基、对甲苯基、对氟代苯基和对氯代苯基。

根据一个优选的实施方案, R^5 和 R^6 之一为氢, 而其它为任选取代的苯基, 且 n 优选为 1。

另一组优选的式 I 或 II 化合物是那些其中 n 为 1, R^1 和 R^2 或 R^2
10 和 R^3 结合在一起形成任选取代的 5-12 元杂环, 优选 5-7 元单环或与其它环稠合而成的环(即环系统)。所述 5-7 元环既可为螺环也可为稠合环。该环可为饱和环或可包括双键的环。该环或环系统可为非取代环或取代环, 其中的取代基可为低级烷基(特别是甲基)、硝基、低级烷氧基(特别是甲氧基)和卤素(特别是氯)。

15 根据一个实施方案, n 为 1 且 R^3 和 R^5 一起形成如上述杂环基般可被取代的饱和碳环基。适用的环包括环戊烷、环己烷、4-甲基-环己烷、环庚烷或包括在金刚烷环系统中环。

如果所述取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 中的两个如上所述形成一个环, 则剩余两个取代基优选为氢。当 $n > 1$, R^2 和 R^3 或 R^3 和 R^5 形成一个
20 环时, 这些基团一般在相邻碳原子上。当 $n > 1$ 时, 优选在所述分子中的 R^3 和/或 R^4 最多有一个基团不为氢, 该基团优选与带 R^2 的碳相邻。

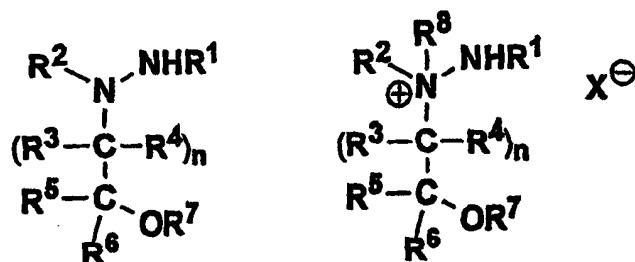
R^1 和 R^2 一起优选为饱和杂环, 例如吡唑烷、六氢哒嗪和 1,2,3,4-四氢 2,3-二氮杂萘。

25 根据另一个实施方案, n 为 1, 由取代基 R^2 和 R^3 形成的杂环为一 5-6 元含氮饱和环。所述环可为非取代环或取代环。根据一个优选实施方案, 所述取代基为烷基或烷氧基。根据另一个实施方案, 该 5-6 元含氮饱和环可与另一个环稠合成 1,2,3,4-四氢喹啉、1,2,3,4-四氢异

喹啉或 2,3-二氢吲哚结构。可提及的特别优选的实施方案为哌啶、1,2,3,4-四氢异喹啉和 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢-异喹啉。

如 R^2 和 R^3 一起形成杂环, 则 R^4 优选为氢。

一种优选的 Ia 或 IIa 的化合物的亚属的消旋体或异构体, 或其药
5 学上可接受的溶剂合物、水合物或其盐:



其中:

n 为 1;

R^1 为氢;

10 R^2 为氢、 C_1 - C_4 烷基或苯基(C_1 - C_3)烷基;

R^3 为氢、 C_1 - C_4 烷基或任选取代的苯基; 或

R^5 为氢、 C_1 - C_4 烷基或任选取代的苯基; 或

R^3 和 R^5 与它们相连的碳原子一起形成 5-7 元环烷基环;

R^4 和 R^6 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基; 和

15 R^7 为氢;

R^8 为 C_1 - C_4 烷基; 和

X 为氯、溴、碘。

用于本发明的化合物或其药理学上可接受的盐的实例包括:

(1R,2S)-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-丙醇马来酸氢盐、

20 (1R*,2S*)-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-丙醇盐酸盐、

(1R*,2S*)-1-(2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基)-1,1-二甲基碘化铍、

(1R*,2S*)-2-(1-甲基胍基)-1,2-二苯基乙醇马来酸氢盐、

2-(1-甲基胍基)-1-苯基乙醇马来酸氢盐、

2-(1-甲基胍基)-2-苯基乙醇马来酸氢盐、

25 1-[2-甲氧基-2-(间甲氧基苯基)乙基]-1-甲基胍富马酸氢盐、

2-氨基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲醇盐酸盐、

2-(1-甲基胍基)-1-(对甲氧基苯基)乙醇富马酸氢盐。

5 C_1 - C_4 烷基本身或作为烷氧基或烷酰基的一部分，为直链或支链烷基，因此可包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基和异丁基。

用于本文的术语“芳烷基”应解释为与烷基相连的任何芳基，该烷基为 1-6 个碳原子链且既可为直链也可支链基团。所述链优选含 1-3 个碳原子。芳基可为环上有 6-12 个，优选 6-10 个碳原子的单环或双环芳基，例如苯基、萘基或四氢萘基。优选的芳基为可被取代或非取代的苯基。优选的取代基为低级烷基(即 C_1 - C_4 烷基，特别是 10 甲基)，或卤素、低级烷氧基(例如甲氧基)，或硝基。可提及的特别优选的实施方案有苄基、对甲基苄基、对氯代苄基、2-苯基乙基和 3-苯基丙基。

15 用于本文的术语“(C₂-C₅)烷酰基”指连接有烷基的羰基，例如上述 C_1 - C_4 烷基中的任一种。例如，该术语包括但不限于乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基。

20 本文所用的术语“杂环”表示稳定的 5-7 元单或双环或稳定的 7-12 元双环杂环系统，这些环中的任一环可为饱和或不饱和，且它由碳原子和 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子组成，其中的氮和硫杂原子可任选被氧化，所述氮杂原子可任选被季铵化，并包括其中任何上述杂环稠合成一个苯环的任何双环基团。特别有用的是含 1 个氧或硫、1-3 个氮原子，或与 1 或 2 个氮原子相连的 1 个氧或硫的环。所述杂环可在任何使结构稳定的杂原子或碳原子上成键。这类杂环基的实例包括哌啶基、哌嗪基、N-苄基哌啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代 25 哌啶基、2-氧代吡咯烷基(2-oxopyrrolodiny)、2-氧代氮杂萘基、氮杂萘基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、

异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、
苯并二氢吡喃基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑
基、苯并[b]噻吩基、苯并[2,3-c]1,2,5-噁二唑基、苯并噁唑基、呋喃
基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、
5 硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷和噁二唑基。这里吗啉代与吗啉基
相同。

优选的杂环为饱和杂环，例如吡咯烷、哌啶，或1,2,3,4-四氢异
喹啉、6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉、吡唑烷、四氢吡嗪。

用于本文的术语“杂芳基”指含有5-14个环原子的基团；6、10
或14个 π 电子分布在环上；并含碳原子和1、2或3个氧、氮或硫
杂原子(杂芳基实例有：噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、
噻蒎基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并吡喃
基、咕吨基、氧硫杂蒎基(phenoxathiinyl)、2H-吡咯基、吡咯基、咪
唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基、异
15 吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、异喹
啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹唑啉基、噌啉
基、蝶啶基、4 α H-咔唑基、咔唑基、 β -咔啉基、菲啶基、吡啶基、
吡啶基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基、异噁唑基、呋
咱基和吩噁嗪基)。

20 示例性的基团包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-呋喃基、
3-呋喃基、1-噻吩基、2-噻吩基。

用于本文的术语“杂芳酰基”指与上述杂芳基相连的羰基。

用于本文的术语“芳酰基”指与芳基相连的羰基。

25 用于本文的术语“卤素”或“卤代基”本身或作为另一基团的一
部分指氟、溴、氯或碘。

除非本文中另有说明，否则术语“取代基”指一个或多个独立
地选自卤代基、卤代(C_1 - C_6)烷基、芳(C_{1-6})烷基、芳基、硝基、 C_{1-6} 烷
氧基和 C_{1-6} 烷基的基团，条件是所生成的化合物稳定。优选的任选取

代基包括：卤代基、芳(C₁₋₆)烷基、芳基和 C₁₋₆ 烷基。

用于本文的术语“环烷基”本身或作为其它基团的一部分指含 3-9 个碳原子的环烷基。典型实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环壬基。

- 5 用于本文的术语“卤代烷基”指被一或多个氯、溴、氟或碘，优选氟和氯所取代的任何上述烷基，例如氯甲基、碘甲基；三氟甲基、2,2,2-三氟乙基和 2-氯乙基。

10 本文所公开的部分化合物可含一或多个不对称中心，并因此产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式。本发明还包括外消旋混合物、其拆分形式及其混合物，以及可根据本领域技术人员所熟知的方法分离出的单一的对映体。除非另有说明，否则当本文所述化合物含烯属双键或其它几何不对称中心时，将包括 E 和 Z 几何异构体。

15 用于本文的术语“立体异构体”是对仅在其原子的空间取向上有所区别的单个分子的所有异构体的总称。立体异构体包括对映异构体和具有多于一个彼此间不互为镜像的手性中心的化合物的异构体(非对映异构体)。

术语“不对称中心”或“手性中心”指连接有四个不同基团的碳原子。

20 术语“对映异构体”或“对映异构的”指镜像不能重叠的分子，并因而有光学活性，其中的对映体以一个方向旋转偏振光面，而它的镜像以相反方向旋转偏振光面。

术语“外消旋的”指等量对映异构体的混合物，因此不具有光学活性。

25 术语“拆分”指对一种分子的两种对映异构体形式中的一种的分离、浓缩或消耗。短语“对映体过量”指其中存在的一种对映体的浓度远大于其镜像分子的浓度的混合物。

当任何组成或式 I 或 II 发生不止一次的任意变化时，对每种情

况的定义与每次其它情况的定义彼此独立。另外只要取代基的组合和/或变化产生稳定的化合物,则是允许的。

可通过下列路线中的一种制备本发明的化合物。

- 以氨基醇 III 为原料,经 N-亚硝基衍生物 IV 或经噁二嗪 V 合成
5 化合物 I。于微酸水溶液中用亚硝酸钠由氨基醇 III 得到亚硝基衍生物(A.A. Potekhin,A.O.Safronov,*Zhur.Org.Khim.*,**1981**,17,379-386;
H.Takahashi,T.Senda,K.Higashiyama,*Chem.Pharm.Bull.*,**1991**,39,836-
842;J-K.Shen,H.Katayama,N.Takatsu,I.Shiro,*J.Chem. Soc.Perkin
Trans. I*,1993,2087-2097)或用其它熟知的 N-亚硝化方法得到亚硝基衍
10 生物(M.A.Zolfigol, M.H.Zebarjadian, G.Chehardoli, H.Keypour,
S.Salehzadeh, M.Shamsipur,*J.Org.Chem.*,**2000**,66,3619-3620)。可在四
氢呋喃中用氢化铝锂(H.Takahashi,T.Senda,
K.Higashiyama,*Chem.Pharm.Bull.*,**1991**,39,836-842)或可在乙酸水溶液
中用锌粉(D.L.Trepanier,V.Sprancmanis,K.G.Wiggs,
15 *J.Org.Chem.*,**1964**,29,668-672)对亚硝基化合物 IV 进行还原。对得自
氨基醇 III 和氧杂吡丙啶 VI(E.Schmitz,S.Schramm,
Cs.Szántay,Zs.Kardos,*Liebigs Ann.Chem.*,**1983**,1043-1046)的噁二嗪
V(R^9 和 R^{10} 为 (C_1-C_4) 烷基或可一起表示一个 5-7 元饱和碳环)进行酸水
解,生成胍基醇 I。在丙酮或乙腈中用烷基卤化物或烷基硫酸酯对胍
20 基醇 I 季铵化得到化合物 II。通过相应的环氧乙烷衍生物 VII 的胍解
制备化合物 I($R^2 = H$)。经分级结晶或层析分离出在环氧乙烷开环时形
成的区域异构体(M.Kim,J.D.White,*J.Am.Chem.Soc.*,**1977**,99,1172-1180;
T.Okawara,S.Ehara,H.Kagotani,Y.Okamoto,M.Eto,K.Harano,
T.Yamasaki,M.Furukawa,*J.Org.Chem.*,**1996**,61,4125-4129;
25 T.Taguchi,J.Ishibashi,T.Matsuo,M.Kojima,*J.Org.Chem.*,**1964**,29,1097-
1103)。

5 状红斑狼疮、系统性硬化病、嗜酸性细胞增多性肌膜炎、多发性肌炎和皮炎、风湿性多肌痛、脉管炎、颞动脉炎、结节性多动脉炎、Wegener 氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和幼年型类风湿关节炎；胃肠道炎性症状和疾病，例如 Crohn 氏病、溃疡性结肠炎、肠易激惹综合征(痉挛性结肠)、肝纤维变性症、口腔粘膜炎症(口炎)和复发性阿弗他口腔炎；中枢神经系统炎性症状和疾病，例如多发性硬化、早老性痴呆和与缺血休克有关的缺血-再灌注损伤；肺炎症状和疾病，例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病和成人呼吸窘迫综合征；和皮肤炎性症状和疾病，例如接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、玫瑰糠疹、扁平苔藓和毛发红糠疹。

10 另外，本发明化合物可用来治疗与碳水化合物代谢有关的疾病及其并发症，例如糖尿病和糖尿病并发症，包括但不限于微血管症和大血管症，例如动脉粥样硬化、血管视网膜病、视网膜病、肾病和肾病综合征；神经病，例如多发性神经病、单神经病、植物神经病，15 足溃疡、关节病和高风险感染；与脂肪细胞分化或功能的畸变相关或由其引起的疾病，例如动脉粥样硬化和肥胖症；以及血管病，例如粉瘤和非粉瘤性动脉硬化，局部缺血心脏病，包括心肌梗死、末梢 arterial 阻塞、闭塞性血栓性血管炎(Buerger 病)及 Raynaud 病和症状。

20 具体说来，本发明化合物可用于治疗动脉粥样硬化。已知 VAP-1 在脂肪细胞、平滑肌细胞、内皮细胞中表达，并与炎症相关。动脉粥样硬化斑由蓄积的细胞间和细胞外脂质、平滑肌细胞、结缔组织和葡糖胺聚糖构成。动脉硬化的最早观测到的损害是产生了脂肪条纹(由装脂泡沫细胞构成，它是随单核白细胞的循环而迁移进入内膜25 的内皮下层的巨噬细胞)，它后来参与形成了纤维斑(由结缔组织包围的内膜平滑肌细胞、细胞间和细胞外脂质构成)。

术语“治疗炎症”是指为预防、缓解、控制或治疗炎症症状或疾病，给有需要的患者服用本发明的化合物。这种治疗不必完全缓

解炎症症状或疾病。而且,这种治疗可与其它本领域技术人员所知的减轻炎症常规治疗相结合。

5 可将本发明化合物在约 0.1 $\mu\text{g/kg}$ -300mg/kg, 优选 0.1 $\mu\text{g/kg}$ -10mg/kg 体重的有效范围内进行给药。可将本发明化合物以一次日剂量给药, 或将总日剂量以每日两、三或四次的分剂量进行给药。

可将本发明的药用组合物给予可获得本发明化合物的有益效果的任何动物。所述动物主要指人, 但本发明并不受其限定。

10 可将本发明的药用组合物以任何可达到所需目的的方式进行给药。例如, 可经胃肠外、皮下、静脉内、关节腔内、鞘内、肌内、腹膜内或真皮内注射给药, 或者经皮、口腔、口粘膜(oromucosal)、经眼或吸入给药。另外, 或者同时可经口服途径给药。特别优选口服给药。给药量取决于受体的年龄、病况、体重、结合治疗的药物种类(如果有)、治疗次数、所需效果的性质。

15 除所述药理学活性化合物外, 所述化合物的药用制剂可含适用的药学上可接受的载体, 这些载体包括促进活性化合物形成可药用的制剂的赋形剂和辅剂。本发明的药用制剂可通过已知的方法, 例如通过常规的混合、制粒、制糖锭剂、溶解或冻干方法制备。因此, 可通过将所述活性化合物与固体赋形剂相混合, 如需要或必要在加入适用辅剂后, 任选研磨所生成的混合物并将所述颗粒混合物加工
20 得到片剂或糖锭芯来制备所述口服药用制剂。

25 适用的赋形剂具体有填充剂, 例如糖类例如乳糖或蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇、纤维素制剂和/或磷酸钙, 如磷酸三钙或磷酸氢钙; 粘合剂, 例如淀粉糊, 例如用玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮。如需要, 可加入崩解剂, 例如上述淀粉和羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐(例如藻酸钠)。辅剂有上述所有试剂、流动调节剂和润滑剂, 例如硅胶、滑石、硬脂酸或其盐(例如硬脂酸镁或硬脂酸钙)和/或聚乙二醇。如需

要，可将糖锭芯适当包衣以抵抗胃液。为此目的，可采用浓缩糖类溶液，它可任选含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆液和适用的有机溶剂或溶剂混合物。为制备抵抗胃液的包衣，采用适用的纤维素制剂溶液，例如乙酰纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。缓释和延长释放制剂可用特殊的赋形剂，如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。例如，可将染料或颜料加入片剂或糖锭剂包衣中，以区别或以对活性化合物药剂的组合作出鉴别。

其它可用于口服的药用制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊，和由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。所述推入配合胶囊可含颗粒状的活性化合物，该化合物可与填充剂(例如乳糖)，粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)和任选的稳定剂相混合。在软胶囊中，优选将所述活性化合物溶于或悬浮于适当的液体例如脂肪油或液体石蜡中。另外还可加入稳定剂。

适用于胃肠外给药的制剂包括水溶形式的活性化合物的水溶液，例如水溶性盐和碱性溶液。特别优选的盐为马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、S,S 酒石酸盐或 R,R 酒石酸盐。而且，所述活性化合物的悬浮液以适当的油性注射悬浮液形式给药。适用的亲油溶剂或溶媒包括脂肪油，例如芝麻油或合成脂肪酸酯，例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400(所述化合物可溶于 PEG-400)。水性注射混悬液可含有提高所述悬浮液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和/或葡聚糖。所述混悬液也可任选含有稳定剂。

下列实施例是对本发明的方法和组合物的举例说明，但并不对其作出限定。在本发明的精神和范围内，通常可对本发明的各种条件和参数作出适当的变化和调整，这对本领域的技术人员而言将是显而易见的。

实施例 1

(1R,2S)-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-马来酸氢盐(1)

在冰浴中及剧烈搅拌下, 向(1R,2S)-2-甲氨基-1-苯基-1-丙醇盐酸盐(2.02g, 10mmol)的水(50ml)悬浮液中逐滴加入 NaNO_2 (1.38g, 20mmol)的水(10ml)溶液中, 随后逐滴加入 AcOH (0.30g, 5mmol)。在室温下搅拌该混合物 8 小时, 随后用 EtOAc (4 × 50ml)萃取。干燥(Na_2SO_4)经合并的有机相, 并减压蒸发得到 1.86g N-亚硝基衍生物的油状产物, 无需进一步提纯直接用于后续步骤。

往搅拌着的 LiAlH_4 (0.73g, 19.2mmol)的 THF(50ml)悬浮液中逐滴加入(1R,2S)-2-甲氨基-N-亚硝基-1-苯基-1-丙醇(1.86g, 9.6mmol)的 THF(20ml)溶液, 搅拌该混合物并回流 3 小时。用 H_2O (1.5ml)和 THF(20ml)的混合物分解过量的 LiAlH_4 。滤出所生成的沉淀并用 EtOAc (2 × 75ml)洗涤。干燥(无水 Na_2SO_4)经合并的滤液, 并减压蒸发。用当量的马来酸在 EtOH 和 Et_2O 中的混合物处理半固体残余物, 得到结晶的马来酸氢盐, 将其滤出并重结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 1.19 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 3.09 (3H, s, NCH_3), 3.66 (1H, m, NCH), 5.40 (1H, m, OCH), 6.30 (2H, s, CHCOOH) 7.45 (5H, m, C_6H_5).

实施例 2

(1R*,2S*)-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-丙醇盐酸盐(2)

向 1-氧杂-2-氮杂螺[2.5]辛烷(0.60g, 5.3mmol)的乙醚(20ml)溶液中加入(1R*,2S*)-2-甲氨基-1-苯基-1-丙醇(0.86g, 5.3mmol)的乙醚(5ml)溶液。室温下搅拌所得的反应混合物 30 分钟, 再蒸发至干。向残余物中加入 5%的氢氟酸(30ml), 在环境温度下搅拌该混合物 1 小时。用 Et_2O (2 × 30ml)洗涤该混合物, 在冰冷却下用 Na_2CO_3 碱化, 并用 EtOAc (3 × 50ml)萃取。将经合并的 EtOAc 萃取物干燥并蒸发, 得到固体残余物, 再将所得的固体残余物溶于甲醇(5ml)中, 用 22%乙醇溶的盐酸(2ml)和乙醚将其转化为结晶的盐酸盐。滤出晶体, 并从甲

醇/乙醚中重结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 1.20 (3H, d, $J=6.8$ Hz, CHCH_3), 3.09 (3H, s, NCH_3), 3.67 (1H, m, NCH), 5.41 (1H, br s, OCH), 7.47 (5H, m, C_6H_5).

5

实施例 3

(1R*,2S*)-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-丙醇盐酸盐(2)

在 45 分钟内,向冰冷却并搅拌着的锌粉(2.62g, 40mmol)的水(10ml)悬浮液中滴加入(1R*,2S*)-2-(1-甲基胍基)-N-亚硝基-1-苯基-1-丙醇(1.94g, 10mmol, 根据实施例 1 由(1R*,2S*)-2-甲氨基-1-苯基-1-丙醇盐酸盐制备的) AcOH(18ml)溶液。通过外部冷却,使加入过程中反应混合物的温度维持在 20-25℃。加入完成后,于 50℃ 下搅拌该混合物 1 小时,随后进行抽滤,锌残余物用 H_2O (15ml)和 AcOH(5ml)的混合物洗涤。将滤液和洗液合并,真空浓缩至约 10ml。在冰冷却下,用 NaOH 溶液把该溶液碱化,再用 Et_2O (4 × 50ml)萃取。干燥并蒸发经合并的乙醚萃取物,得到黄色油状物,使其溶于甲醇(5ml)中,再用 22%乙醇溶的盐酸(2ml)和乙醚使其转化为结晶的盐酸盐。滤出晶体并从甲醇/乙醚中重结晶。

10

15

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): 参见实施例 2

20

实施例 4

(1R*,2S*)-1-(2-羟基-1-甲基-2-苯基乙基)-1,1-二甲基碘化铍(4)

向(1R*,2S*)-2-(1-甲基胍基)-1-苯基-1-丙醇(1.05g, 5.8mmol, 根据实施例 1 由(1R*,2S*)-2-甲氨基-1-苯基-1-丙醇盐酸盐制备的) CH_3CN (15ml)溶液中加入 MeI(1ml, 16mmol)。室温下使所得混合物在密封烧杯中放置 24 小时。过滤析出的晶体,用 CH_3CN 洗涤并重结晶。

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.16 (3H, d, $J=6.8$ Hz, CHCH_3), 3.31 (3H, s, NCH_3), 3.32 (3H, s, NCH_3), 3.69 (1H, m, NCH), 5.61 (1H, m, OCH), 7.30 (1H, m, C_6H_5) 7.41 (4H, m, C_6H_5).

实施例 5

(1R*,2S*)-2-(1-甲基胍基)-1,2-二苯基乙醇马来酸氢盐(5)

在冰浴及剧烈搅拌下, 向(1R*, 2S*)-2-(1-甲氨基)-1,2-二苯基乙醇(2.27g, 10mmol)的 H₂O(30ml)悬浮液中逐滴加入 NaNO₂(1.38g, 20mmol)的 H₂O(10ml)溶液, 随后逐滴加入 AcOH(0.90g, 15mmol)。在室温下搅拌所得的混合物 8 小时, 随后用 EtOAc(4 × 50ml)萃取。干燥(Na₂SO₄)经合并的有机相, 并减压蒸发得到 2.04 g 结晶的 N-亚硝基衍生物, 产物无需进一步提纯直接用于后续步骤。

将(1R*,2S*)-2-(1-甲氨基)-N-亚硝基-1,2-二苯基乙醇(2.04g, 8.0mmol)分成小批加到搅拌着及冰冷却的 LiAlH₄(0.61g, 16.1mmol)的 THF(80ml)悬浮液中, 在环境温度下搅拌该混合物 3 小时。用 H₂O(1.2ml)和 THF(20ml)混合物分解过量的 LiAlH₄, 滤出所生成的沉淀并用 EtOAc(2 × 75ml)洗涤。干燥(无水 Na₂SO₄)经合并的滤液, 并减压蒸发。用当量的马来酸在 EtOH 和 Et₂O 中的混合物处理所得的油状产物, 得到结晶的马来酸氢盐, 将其滤出并重结晶。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 2.95 (3H, s, NCH₃), 4.45 (1H, d, J=5.2 Hz, NCH₃), 5.66 (1H, d, J=5.2 Hz, NCH₃), 6.30 (2H, s, CHCOOH) 7.15-7.45 (10H, om, 2 x C₆H₅).

实施例 6

2-(1-甲基胍基)-1-苯基乙醇马来酸氢盐(6)和 2-(1-甲基胍基)-2-苯基乙醇马来酸氢盐(6a)

向搅拌着的胍水合物(12.5g, 0.25mol)的 EtOH(10ml)溶液中逐滴加入氧化苯乙烯(3.00g, 25mmol)。该反应放热使反应物回流。完成添加后, 使所得混合物在 60℃下保持 10 分钟。蒸发出溶剂, 使油状残余物溶于 EtOH 中, 并用等量马来酸处理。过滤析出的 2-(1-甲基胍基)-1-苯基乙醇马来酸氢盐晶体, 并从 EtOH 中重结晶。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.38 (2H, m, NCH₂), 5.07 (1H, m, OCH), 6.29 (2H, s, CHCOOH), 7.45 (5H, m, C₆H₅).

用 Et₂O 处理滤液, 得到结晶的 2-(1-甲基胍基)-2-苯基乙醇马来酸氢盐, 将所得晶体过滤, 并从 EtOH 和 Et₂O 的混合物中重结晶两次。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.91 (2H, m, OCH₂), 4.32 (1H, m, NCH), 6.30 (2H, s, CHCOOH), 7.47 (5H, m, C₆H₅).

5

实施例 7

1-[2-甲氧基-2-(间甲氧基苯基)乙基]-1-甲基胍富马酸氢盐

在冰浴及剧烈搅拌下, 向 2-甲氨基-1-(间甲氧基苯基)-1-乙醇盐
酸盐(4.39g, 20.2mmol)的 H₂O(20ml)溶液中逐滴加入 NaNO₂(2.81g,
10 40.7mmol)的水(10ml)溶液, 随后逐滴加入 AcOH(2.10g, 35.0mmol)。
在 0℃下搅拌所得混合物 3 小时, 置于冰箱中 12 小时, 再用等体积
的 H₂O 稀释, 用固体 Na₂CO₃碱化, 用 Et₂O(3 × 50ml)萃取。干燥(Na₂SO₄)
经合并的乙醚萃取物, 并减压蒸发得到 3.53 g 黄色粘性油状物, 产
物无需进一步提纯直接用于后续步骤。

15 用正己烷洗涤 55%氢氧化钠悬悬浮液(2.00g, 45.9mmol), 并悬浮
于 THF(50ml)中。用 N₂ 吹扫, 将 2-甲氨基-N-亚硝基-1-(间甲氧基苯
基)-1-乙醇(3.00g, 14.3mmol)的 THF(90ml)溶液脱气, 并在搅拌下逐
滴加入到 NaH 悬浮液中, 在 0℃下连续用 N₂ 吹扫 1 小时。在 0℃下
继续搅拌 2 小时, 随后在 0℃下向该搅拌着的悬浮液中逐滴加入
20 MeI(3.40g, 24.0mmol)的 THF(30ml)溶液。将所得混合物温热至室温,
加入 MeOH 分解过量的 NaH。蒸干所述溶液, 将残余物溶解于
H₂O(50ml)中, 用 Et₂O(3 × 50ml)萃取。将经合并的乙醚萃取物用
H₂O(50ml)洗涤, 接着干燥(Na₂SO₄), 并减压蒸发得到 2.70g 粘稠的黄色
油状物, 产物无需进一步提纯直接用于后续步骤。

25 将 N-甲基-2-甲氧基-2-(间甲氧基苯基)-N-亚硝基-乙胺(2.70g,
12.0mmol)的 THF(30ml)溶液逐滴加到搅拌及冰冷却的 LiAlH₄(1.80g,
47.4mmol)的 THF(90ml)悬浮液中。在 0℃下搅拌所得的混合物 3 小
时, 随后温热至室温。用 H₂O(3.6ml)和 THF(25ml)的混合物分解过量

的 LiAlH_4 ，滤出所生成的沉淀物，并用 EtOAc ($2 \times 75\text{ml}$) 洗涤。干燥(无水 Na_2SO_4)经合并的滤液，并减压蒸发。将油状残余物溶解于 EtOH (20ml) 中，并与当量的富马酸的热 EtOH (25ml) 溶液混合。将析出的盐冷却后，过滤并用 EtOH 洗涤。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.44 (3H, s, NCH_3), 2.60 (1H, m, NCH_2), 2.81 (1H, m, NCH_2), 3.14 (3H, s, CHOCH_3), 3.75 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.45 (1H, m, OCH), 6.57 (2H, s, CHCOOH), 6.86 (3H, m, C_6H_4), 7.27 (1H, m, C_6H_4).

5

实施例 8

2-氨基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲醇盐酸盐(8)

在冰浴及剧烈搅拌下，向 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲醇(2.23g, 10mmol)的水(50ml)悬浮液中逐滴加入 NaNO_2 (1.38g, 20mmol) 的水(10ml)溶液，随后逐滴加入 AcOH (0.90g, 15.0mmol)。在室温下搅拌该混合物 8 小时后，再用 EtOAc ($4 \times 50\text{ml}$) 萃取。将经合并的有机相干燥(Na_2SO_4)，并减压蒸发得到 2.37 g 结晶的 N-亚硝基衍生物，产物无需进一步提纯直接用于后续步骤。

在 1 小时内向搅拌着的 6,7-二甲氧基-2-亚硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲醇(2.37g, 9.4mmol)、锌粉(2.46g, 37.6mmol)和 H_2O (15ml) 的悬浮液中逐滴加入冰醋酸(3.00g, 50mmol)。通过外部冷却使加入过程中反应混合物的温度维持在 $25\text{-}30^\circ\text{C}$ 。接着在 60°C 下搅拌反应混合物 1 小时，冷却，抽滤出过量的锌粉，并用 H_2O (15ml) 洗涤。用 NaOH 水溶液将经合并的滤液和洗液碱化，并用 CHCl_3 ($4 \times 50\text{ml}$) 萃取。将经合并的有机相干燥(无水 Na_2SO_4)并减压蒸发。将固体残余物溶于甲醇(5ml)，并用 22% 乙醇溶的盐酸(2ml)和乙醚将其转化为结晶的盐酸盐。滤出晶体并从甲醇/乙醚中重结晶。

20

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ (ppm): 3.08 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.49 (1H, m, CH_2N), 3.76 (1H, m, CH_2N), 3.85 (3H, s, OCH_3), 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.94 (1H, m, CH_2O), 4.19 (1H, dd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, CH_2O), 4.47 (1H, m, CHN), 6.93 (1H, s, C_6H_2), 6.93 (1H, s, C_6H_2).

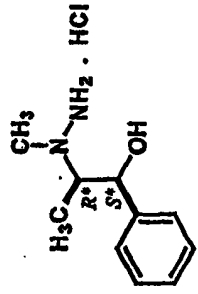
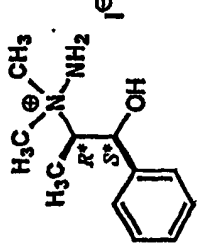
实施例 9

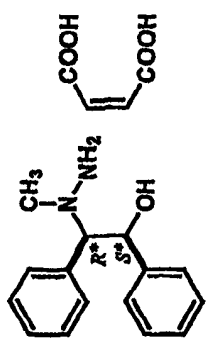
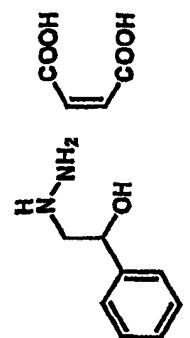
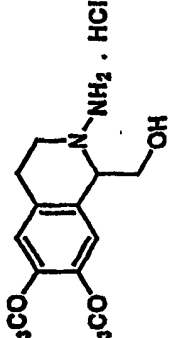
2-(1-甲基胍基)-1-(对甲氧基苯基)乙醇富马酸盐(9)

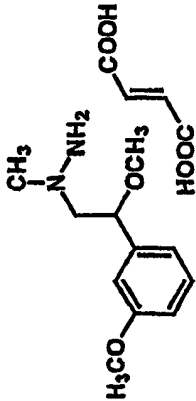
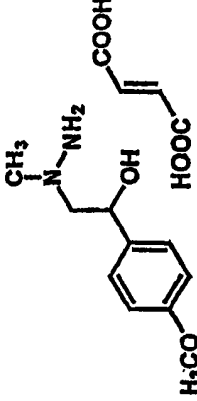
- 5 将 2-甲氨基-N-亚硝基-1-(对甲氧基苯基)乙醇(1.15g, 5.5mmol, 根据实施例 1 由 2-甲氨基-1-(对甲氧基苯基)乙醇制备)分成小部分加到搅拌及冰冷却的 LiAlH_4 (0.42g, 11mmol)的 THF(40ml)悬浮液中, 在环境温度下搅拌该混合物 2 小时。用 H_2O (0.8ml)和 THF(10ml)的混合物分解过量的 LiAlH_4 , 滤出所生成的沉淀物, 并用 EtOAc (3 × 50ml)
- 10 洗涤。将经合并的滤液和洗液干燥(无水 Na_2SO_4)并减压蒸发。用当量的富马酸的 EtOH 和 Et_2O 混合物处理所述油状产物, 得到结晶的富马酸盐, 将产物过滤并重结晶。

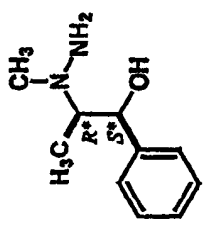
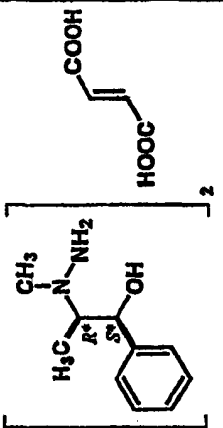
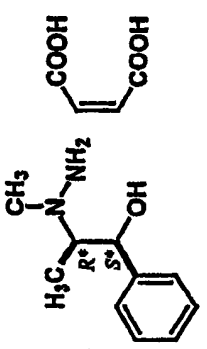
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.57 (3H, s, NCH_3), 2.74 (2H, m, NCH_2), 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.83 (1H, m, OCH), 6.57 (2H, s, CHCOOH), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, C_6H_4), 7.26 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, C_6H_4).

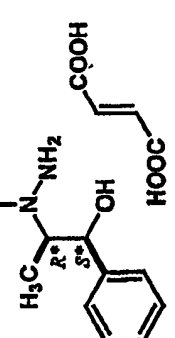
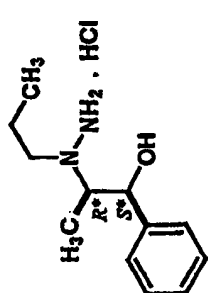
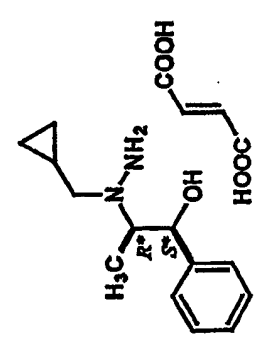
表 1. 合成的外消旋化化合物的物理参数

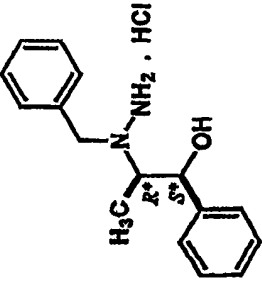
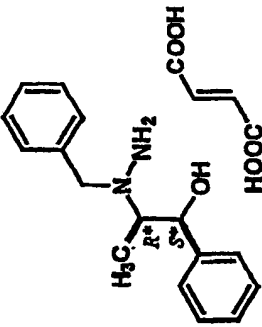
编号	结构	熔点 (°C)	收率 (%)	分子式 (分子量)	元素分析 计算值/实测值(%) C H N	合成方法
2		145-146	70	C ₁₀ H ₁₇ ClN ₂ O (216.71)	55.42 7.91 12.93 55.61 8.04 12.86	实施例 1 实施例 3
4		75-77	66	C ₁₁ H ₁₉ IN ₂ O (322.18)	41.01 5.94 8.69 40.72 6.18 8.55	实施例 4

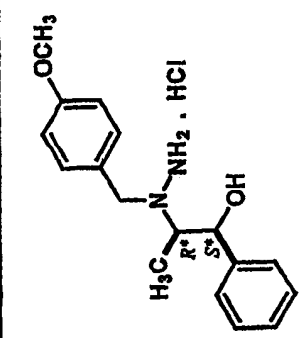
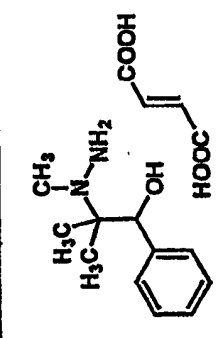
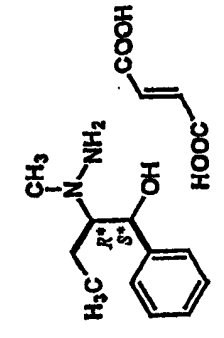
编号	结构	熔点 (°C)	收率 (%)	分子式 (分子量)	元素分析 计算值/实测值(%) C H N	合成方法
5		152-154	71	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅ (358.39)	63.68 6.19 7.82 63.44 6.03 7.70	实施例 5
6		120-125	48	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ (268.26)	53.73 6.01 10.44 53.50 5.83 10.28	实施例 6
8		210-215	67 49	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ (274.74)	52.46 6.97 10.20 52.13 6.85 10.01	实施例 1 实施例 8

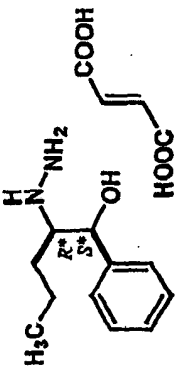
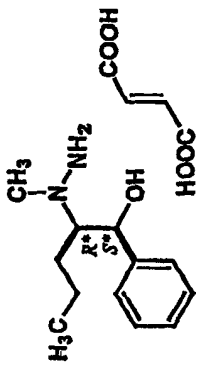
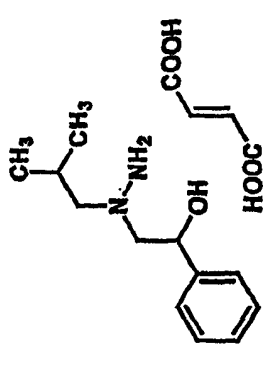
编号	结构	熔点 (°C)	得率 (%)	分子式 (分子量)	元素分析 计算值/实测值(%) C H N	合成方法
7		139-140	52	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ (326.34)	55.21 6.79 8.58 55.03 6.45 8.50	实施例 7
9		142-144	67	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ (312.32)	53.84 6.45 8.97 53.66 6.30 9.08	实施例 9

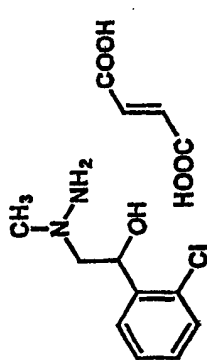
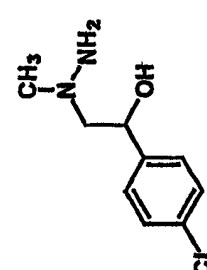
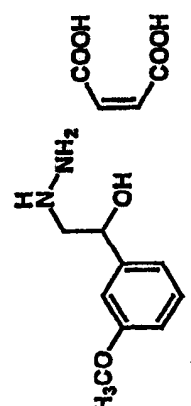
10		78-82	72	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O (180.24)	66.64 66.28	8.95 8.72	15.54 15.49	实施例 1
11		141-144	74	C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₆ (476.57)	60.49 60.37	7.61 7.44	11.76 11.60	实施例 1
12		112-114	72	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ (296.32)	56.75 56.51	6.80 6.49	9.45 9.26	实施例 1

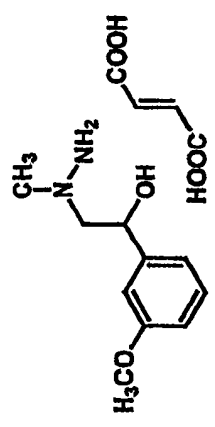
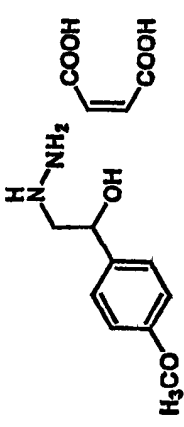
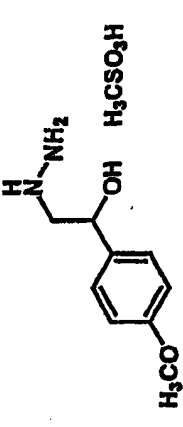
13		98-100	68	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.35)	58.05 57.69	7.15 7.03	9.03 8.74	实施例 1
14		119-122	72 55	$C_{12}H_{21}ClN_2O$ (244.76)	58.89 59.11	8.65 8.54	11.45 11.48	实施例 1 实施例 3
15		133-135	70	$C_{17}H_{24}N_2O_5$ (336.38)	60.70 60.56	7.19 7.03	8.33 8.25	实施例 1

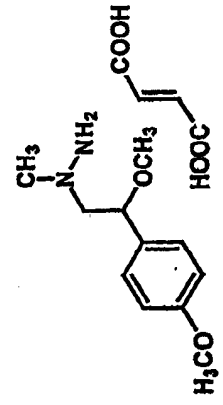
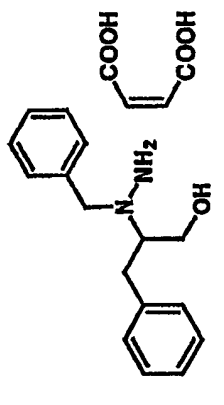
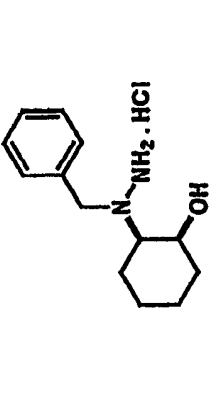
16		183-186	73 54	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O (292.80)	65.63 65.31 7.23 7.17 9.57 9.45	实施例 1 实施例 3
17		160-163	75	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅ (372.42)	64.50 64.28 6.50 6.59 7.52 7.40	实施例 1

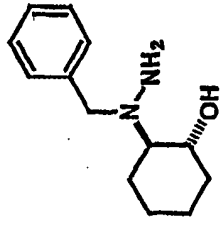
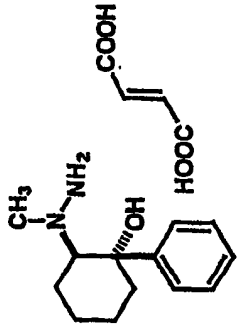
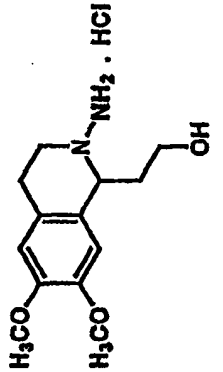
18		172-174	70	$C_{17}H_{23}ClN_2O_2$ (322.83)	63.25 62.99	7.18 7.06	8.68 8.53	实施例 1
20		184-186	68	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.35)	58.05 57.92	7.15 6.94	9.03 8.95	实施例 5
21		144-146	64	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.35)	58.05 58.31	7.15 7.04	9.03 8.97	实施例 1

22		170 (分解)	53	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.35)	58.05 57.75	7.15 6.94	9.03 8.89	实施例 6
23		132-134	68	$C_{16}H_{24}N_2O_5$ (324.37)	59.24 58.97	7.46 7.38	8.64 8.49	实施例 1
24		90-92	74	$C_{16}H_{24}N_2O_5$ (324.37)	59.24 59.36	7.46 7.55	8.64 8.57	实施例 1

29		127-128	70	$C_{13}H_{17}ClN_2O_5$ (316.74)	49.30 49.27	5.41 5.29	8.84 8.64	实施例 5
30		86-88	72	$C_9H_{13}ClN_2O$ (200.66)	53.87 53.61	6.53 6.48	13.96 13.87	实施例 5
33		130-133	49	$C_{13}H_{15}N_2O_6$ (298.29)	52.35 52.60	6.08 5.97	9.39 9.21	实施例 6

34		88-90	73	$C_{14}H_{20}N_2O_6$ (312.32)	53.84 53.46	6.45 6.28	8.97 8.75	实施例 5
35		117-120	47	$C_{13}H_{18}N_2O_6$ (298.29)	52.35 52.18	6.08 6.13	9.39 9.24	实施例 6
36		135-140	49	$C_{10}H_{18}N_2O_6S$ (278.32)	43.15 42.96	6.52 6.47	10.07 9.92	实施例 6

37		104-107	54	$C_{15}H_{22}N_2O_6$ (326.34)	55.21 55.03	6.79 6.84	8.58 8.55	实施例 7
38		159-161	70	$C_{20}H_{24}N_2O_5$ (372.42)	64.50 64.29	6.50 6.34	7.52 7.48	实施例 5
41		217 (subl.)	72	$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (256.77)	60.81 60.72	8.24 7.93	10.91 10.85	实施例 1

42		108-110	76	$C_{13}H_{20}N_2O$ (220.31)	70.87 70.63	9.15 9.01	12.72 12.48	实施例 1
43		168-169	65	$C_{17}H_{24}N_2O_5$ (336.38)	60.70 60.47	7.19 6.88	8.33 8.14	实施例 1
45		191-192	69 55	$C_{13}H_{21}ClN_2O_3$ (288.77)	54.07 53.88	7.33 7.40	9.70 9.67	实施例 1 实施例 8

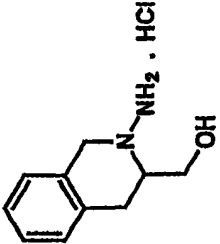
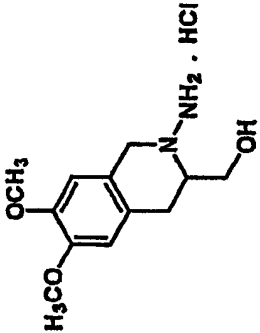
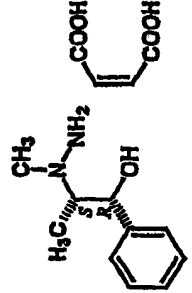
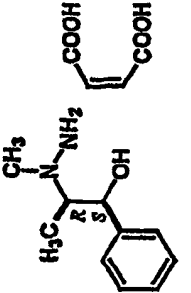
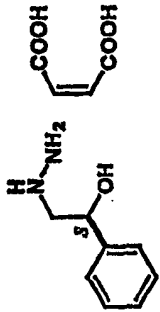
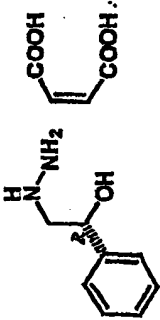
46		195-197	66	$C_{10}H_{15}ClN_2O$ (214.69)	55.94 55.63	7.04 6.79	13.05 12.98	实施例 5
47		246-250	71	$C_{12}H_{19}ClN_2O_3$ (274.74)	52.46 52.15	6.97 6.84	10.20 10.15	实施例 5

表 2. 合成的对映体化合物的物理参数

编号	结构	熔点 (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	收率 (%)	分子式 (分子量)	元素分析 计算值/实测值(%) C H N	合成方法
1		111-113	-36 (MeOH, c = 0.1)	71	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₅ (296.32)	56.75 6.80 9.45 56.49 6.62 9.37	实施例 1
48		112-114	+32 (MeOH, c = 0.1)	68	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₅ (296.32)	56.75 6.80 9.45 56.82 6.77 9.40	实施例 1

编号	结构	熔点 (℃)	$[\alpha]_D^{20}$	收率 (%)	分子式 (分子量)	元素分析 计算值/实测值(%) C H N	合成方法
49		99-104	+43 (MeOH, c = 0.5)	52	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ (268.26)	53.73 6.01 10.44 53.64 5.85 10.38	实施例6
50		98-103	-44 (MeOH, c = 0.5)	54	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ (268.26)	53.73 6.01 10.44 53.51 5.93 10.28	实施例6

实施例 10

VAP-1 SSAO 活性的体外抑制作用

基本如文献所述,用所述配对比色法(coupled colourimetric method)测定 VAP-1 SSAO 对单胺氧化酶和相关酶的活性(Holt,A.,等, 5 *Anal.Biochem.*244:384-392(1997))。将表达于中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的重组人体 VAP-1 SSAO 用作活性测定的 VAP-1 SSAO 的来源。天然 CHO 细胞的 SSAO 活性很小。这些细胞及其培养现有技术已有描述(Smith,D.J.,等, *J.Exp.Med.*188:17-27(1998))。通过将约 3.6×10^8 个细胞悬浮在 25ml 溶胞缓冲液(150mM NaCl、10mM Tris-Base pH7.2, 10 1.5mM $MgCl_2$, 1%NP40)中,并在旋转台上于 4℃下培养过夜来制备细胞裂解液。在室温下经 18000g 离心该裂解液 5 分钟,使其澄清,其上清液直接用于本测试。如下所述,在 96 孔微量滴定板中进行所述 VAP-1 SSAO 测试。如需要,向每一孔中加入预定量的抑制剂。各测试中抑制剂的量不同,但总的来说,其终浓度在 1nM-50 μM 间。 15 对照组不含抑制剂。该抑制剂在水中占总体积的 1/20。然后加入下列试剂。为使总反应体积达到 200 μl 而加入 0.2M 的磷酸钾缓冲液 (pH7.6)、45 μl 的含 1mM 2,4-二氯苯酚的新配制的显色溶液、500 μM 的 4-氨基安替比林和 4U/ml 辣根过氧化物酶及一定量的含 VAP-1 SSAO 的 CHO 细胞裂解液(引起每小时 0.6 A_{490} 的变化)。这都处于所述测试的线性响应区域。在 37℃下温育该板 30 分钟,用 Wallac Victor II 多标记计数器在 490nm 下测定背景吸收。加入 20 μl 10mM 的苄基 20 胺(最终浓度 = 1mM),并于 37℃下温育该板 1 小时以引发所述酶的反应。在 490nm 处测得吸光度的增加,表明 VAP-1 SSAO 具有活性。经校正背景吸光度并用 GraphPad Prism 计算 IC_{50} 值后,采用与对照 25 物相比的抑制率来表示抑制作用。

实施例 11

VAP-1 SSAO 活性与总的大鼠 MAO 活性的对比

在 14ml KCl-EDTA 溶液中漂洗 1g 大鼠的肝样本几次除去全部血液，由此制得大鼠 MAO。随后将 1g 肝样本在 4ml 冰冷却的磷酸钾缓冲液(0.1M, pH7.4)中用 Ultra-Turrax 匀浆器(设定在 11000rpm, 4 × 10s)均化。在 4℃ 及 500g 下离心 10 分钟后，小心取出上清液并于 4℃ 及 12300g 下离心 15 分钟。倒出上清液，使沉积的线粒体再悬浮于 4ml 新鲜的磷酸盐缓冲液中，并如上述般进行离心。将所述线粒体悬浮于 4ml 磷酸盐缓冲液中，并用 Ultra-Turrax 匀浆器(设定为 11000rpm, 2 × 10s)均化。将所述线粒体制剂分成几分并放置于-70℃下。除用 1mM 香草酸代替 2,4-二氯苯酚外，用与测定 VAP-1 SSAO 相同的方法测定总 MAO 活性。如需要，向每一孔中加入预定量的抑制剂。各测试中抑制剂的量不同，但总体上最终浓度在 10nM-800 μM 间。对照物不含抑制剂。所述抑制剂在水中占总体积的 1/20。然后加入下列试剂。为使总反应体积达到 300 μl 而加入 0.2M 的磷酸钾缓冲液(pH7.6)、50 μl 新配制的显色溶液(同上)和 50 μl MAO 制剂。在 37℃ 下将该板温育 30 分钟，用 Wallac Victor II 多标签计数器在 490nm 下测定背景吸光度。加入 20 μl 5mM 的酪胺(最终浓度为 0.5mM)并于 37℃ 下培养该板 1 小时以引发所述酶的反应。在 490nm 处测得吸光度的增加，表明 MAO 具有活性。在校正背景吸光度和用 GraphPad Prism 计算 IC₅₀ 值后，采用与对照物相比的抑制率表示抑制作用。加入氯吉兰和帕吉林(各为 MAO-A 和-B 的抑制剂)到一些孔中(使得浓度为 0.5μM)作为对 MAO 抑制作用的阳性对照。

表 3 中显示出实施例 1-9 的化合物特异性对人 MAO 中 VAP-1 SSAO 的抑制活性的能力，及在大鼠 MAO 中对 VAP-1 SSAO 的专一性。该结果表明本发明的化合物是人 VAP-1 SSAO 活性的特异性抑制剂。因此希望本发明的化合物在治疗其中人粘附分子 VAP-1 的 SSAO 活性起主要作用的疾病和症状方面有治疗用途。

表 3

实施例 1-9 的效能和专一性

实施例 化合物	VAP-1 SSAO 抑制活性 $IC_{50} \mu M$	总 MAO 抑制活性 $IC_{50} \mu M$	在 MAO 中对 VAP-1 SSAO 的 选择性
4	>50	>500	≈ 10
2	0.35	39	111
5	0.41	54	132
6	0.065	8.90	137
7	0.41	44	107
1	0.22	31	141
8	>10	78	<8
9	0.31	36	116
10	0.30	36	120
11	0.17	16	94
12	0.29	40	138
13	1.52	25	16
14	129	>800	>6
15	1.38	10	7
16	4.00	249	62
17	34	231	6

18	2.60	22	9
20	0.52	55	98
21	0.26	41	158
22	1.20	11	9
23	0.26	28	108
24	0.35	11	32
29	0.27	23	85
30	0.31	21	68
33	0.052	9.10	175
34	0.28	44	157
35	0.029	6.00	207
36	0.017	5.00	294
37	0.42	44	105
38	>50	>500	≈10
41	21.9	111	5
42	3.70	106	29
43	0.52	10.0	19
45	8.10	45	6
46	>10	614	<61
47	>10	1500	<150
48	0.28	31	110
49	0.14	9.80	70
50	0.035	9.90	283

实施例 12

对小鼠中由胶原诱发的关节炎的抑制作用

文献中的模型

5 在研究自身免疫关节炎的基础机理和评估潜在抗关节炎药的效力中，常用的模型是小鼠胶原诱发的关节炎(CIA)(van den Berg 和 Joosten,1999，发

10 炎的体内模型(In Vivo Models of Inflammation)(Morgan DW 和 Marshall LA 编辑)，第 51-75 页，Birkhauser Verlag, Basel)。已经证明通过各种机理起作用的化合物在该模型中是有效的，这些化合物包括环加氧酶抑制剂、白介素 4 和 10、白三烯合成抑制剂和抗-TNF 抗体(Joosten 等，*J.Immunol.*159:4094-4102.1997; van den Berg 和 Joosten,1999，发

15 炎的体内模型(In Vivo Models of Inflammation)(Morgan DW 和 Marshall LA 编辑)，第 51-75 页，Birkhauser Verlag, Basel))。

15 所用模型的描述：

对 14 只小鼠进行研究，以获得统计学有效的结果。为了关节炎诱发 DBA，通过用牛 II 型胶原(100 μ g)在弗氏完全佐剂中的乳液对每只小鼠(雄性，10-12 周，约 25g)的背部进行四次皮下注射来进行免疫。第 21 天，经腹膜内注射 100 μ gII 型胶原在 PBS 中的稀释液来

20 激发动物。该品系对由牛 II 型胶原诱发的 CIA 具有高度的敏感性。第二次免疫后，在 1-2 周内，多关节炎开始发展，在第 38 天，疾病发生率约为 80%(Joosten 等，*J.Immunol.*159: 4094-4102. 1997)。从第 21 天开始记录关节炎的发展。在第二次激发后，关节炎发生前(第 23 天)开始处理动物 2.5 周。在第 23 天开始用实施例的化合物 9(每天两次，每次 10mg kg⁻¹)经腹膜内给药，并持续到第 37 天。

25

结果：

在累积记录(Kruskal-Wallis 测试后的 Dunn 测试，得到 $p<0.05$)中

观察到减少。

结果列于图 1

- 5 现已完全对本发明作出了描述，本领域的普通技术人员应明白，可在各种条件、制剂和其它参数的广泛和等价的范围内实施本发明，而不影响本发明或其任何实施方案的范围。本文所引用的各种专利和出版物通过引用结合到本文中来。

对照体=溶媒(水), 2029-10=实施例化合物 9, 剂量 10 mg kg^{-1} 。

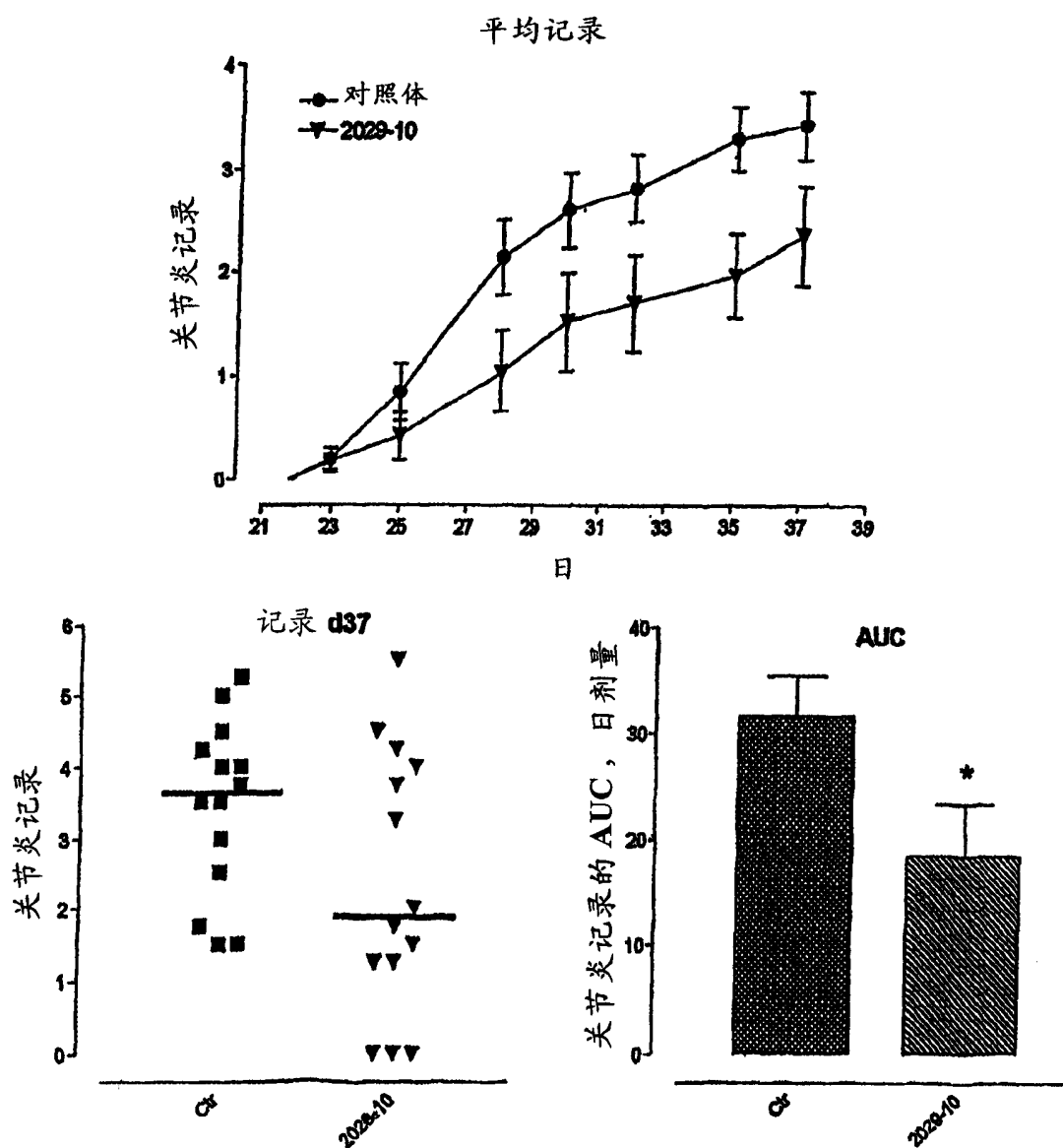


图 1