



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107646034 B

(45) 授权公告日 2021.06.15

(21) 申请号 201680029477.X

A61K 31/538 (2006.01)

(22) 申请日 2016.05.19

A61P 1/18 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 13/12 (2006.01)

申请公布号 CN 107646034 A

A61P 29/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.01.30

A61P 25/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/18 (2006.01)

1508864.4 2015.05.22 GB

A61P 25/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/16 (2006.01)

2017.11.21

A61P 25/28 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 21/00 (2006.01)

PCT/EP2016/061173 2016.05.19

A61P 25/24 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 31/18 (2006.01)

W02016/188827 EN 2016.12.01

A61P 31/00 (2006.01)

(73) 专利权人 爱丁堡大学理事会

A61P 9/00 (2006.01)

地址 英国爱丁堡

A61P 11/00 (2006.01)

(72) 发明人 A.M.J.布约 A.丹尼斯 J.利德尔  
O.米尔格特 A.L.沃克

A61P 17/02 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

A61P 1/00 (2006.01)

11105

A61P 1/16 (2006.01)

代理人 曹立莉

(续)

(51) Int.Cl.

(56) 对比文件

C07D 413/12 (2006.01)

WO 2013151707 A1, 2013.10.10

CN 1434811 A, 2003.08.06

CN 101133040 A, 2008.02.27

CN 103827095 A, 2014.05.28

审查员 邱李

权利要求书7页 说明书38页

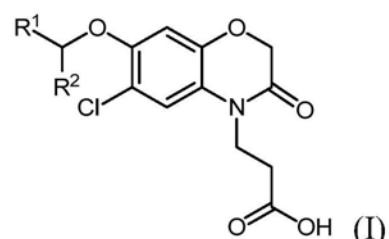
(54) 发明名称

HIV感染、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大型外科手术、局部缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾衰竭。

3-(6-氯-3-氧代-3,4-二氢-(2H)-1,4-苯并噁嗪-4-基)丙酸衍生物或它们作为KMO抑制剂的用途

(57) 摘要

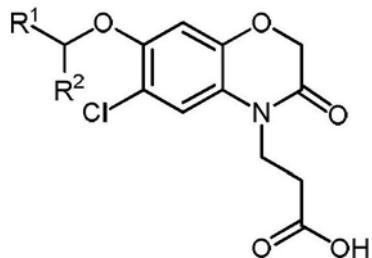
本申请涉及式(I)化合物及其盐,其中:R<sup>1</sup>为任选被甲基、乙基、卤素或=O取代的杂芳基;和R<sup>2</sup>为H、甲基或乙基。所述化合物或其盐为KMO抑制剂并且可用于治疗各种障碍,例如急性胰腺炎、慢性肾病、与全身炎症性应答综合征(SIRS)相关的其他病症、亨廷顿病、阿尔兹海默氏病、脊髓小脑性共济失调、帕金森病、AID-痴呆综合征、



[接上页]

(51) Int.Cl.	A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 31/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 25/30 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)	A61P 25/08 (2006.01)
	A61P 3/06 (2006.01)

1. 式(I)化合物或其盐,式(I)化合物为:



(I)

其中:

R<sup>1</sup>为任选被甲基、乙基、卤素或=0取代的5-或6-元杂芳基;和

R<sup>2</sup>为H、甲基或乙基。

2. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>为包含一个氮原子或一个氧原子和进一步包含氮原子的5-元杂芳基,或包含一个、两个或三个氮原子的6-元杂芳基,其中所述杂芳基任选被甲基、乙基、卤素或=0取代。

3. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>选自噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和咪唑基,其中所述噁唑基、吡啶基、嘧啶基和哒嗪基可任选被甲基、乙基、氯或氟取代。

4. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>选自噁唑基,其任选被甲基取代;吡啶基,其任选被甲基、乙基、氯或氟取代;嘧啶基,其任选被甲基或氯取代;哒嗪基,其任选被甲基或氯取代;和咪唑基。

5. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>选自吡啶-2-基、6-甲基哒嗪-3-基、5-甲基嘧啶-2-基、嘧啶-2-基、咪唑-2-基、6-氯哒嗪-3-基、哒嗪-3-基、5-甲基吡啶-2-基、5-氯嘧啶-2-基、2-甲基噁唑-5-基、噁唑-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-乙基吡啶-2-基和5-氟吡啶-2-基。

6. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>为任选被乙基、甲基、氯或氟取代的吡啶基。

7. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>为任选被甲基、乙基、氯或氟取代的2-吡啶基。

8. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>1</sup>为5-氯吡啶-2-基。

9. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>2</sup>为甲基。

10. 权利要求1的化合物或其盐,其中R<sup>2</sup>为乙基。

11. 化合物或其盐,所述化合物选自:

(3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基) 丙酸;

3- {6-氯-3- 氧代-7- [1- (吡啶-2-基) 乙氧基] -3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (2-甲基-1,3-噁唑-5-基) 乙氧基] -3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (1,3-噁唑-2-基) 乙氧基] -3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (1H-咪唑-2-基) 乙氧基] -3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-3-氧化-7- [1- (嘧啶-2-基) 乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- [6-氯-3-氧化-7- (吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基] 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-甲基吡啶-2-基) 乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-氯吡啶-2-基) 乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-氟吡啶-2-基) 乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-3-氧化-7- [1- (哒嗪-3-基) 乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [(6-甲基哒嗪-3-基) 甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (6-甲基哒嗪-3-基) 乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-甲基吡啶-2-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-3-氧化-7- [1- (吡啶-2-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [(5-氯吡啶-2-基) 甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-甲基吡啶-2-基) 甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-乙基吡啶-2-基) 乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-3-氧化-7- [1- (嘧啶-2-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-甲基嘧啶-2-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-7- [1- (5-氯嘧啶-2-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

3- {6-氯-3-氧化-7- [1- (哒嗪-3-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸;

和

3- {6-氯-7- [1- (6-甲基哒嗪-3-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基} 丙酸。

12. 化合物或其盐, 所述化合物选自:

(R)-3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基) 丙酸;

3- {6-氯-3-氧代-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [1- (2-甲基-1,3-噁唑-5-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(R)-3- {6-氯-7- [1- (1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(S)-3- {6-氯-7- [1- (1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [1- (1H-咪唑-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(R)-3- {6-氯-3-氧代-7- [1- (嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(S)-3- {6-氯-3-氧代-7- [1- (嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- [6-氯-3-氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸；

3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-甲基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-氯吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-氟吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-3-氧代-7- [(1R)-1- (哒嗪-3-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(1R)-1- (6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-甲基吡啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-3-氧代-7- [(1R)-1- (吡啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(R)-3- {6-氯-3-氧代-7- [1- (嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(S)-3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(R)-3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(S)-3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(R)-3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(S)-3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(R)-3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(S)-3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

(R)-3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；和

(S)-3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸。

### 13. 化合物或其盐，其选自：

(R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其盐；

2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸盐酸盐；

(2S)-2-氨基-5-胍基戊酸和3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

(2S)-2,6-二氨基己酸和3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸和苄基[2-(苄基氨基)乙基]胺的盐；

3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸和硫酸的盐；

3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸和甲磺酸的盐；

3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸和4-甲基苯-1-磺酸的盐；

3-{6-氯-3-氧代-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸和苄基(2-苯基乙基)胺的盐；

3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸和二(2-氨基乙基)胺的盐；

(2R,3R,4R,5S)-6-(甲基氨基)己烷-1,2,3,4,5-五醇和3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸钠盐；

2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和3- {6-氯-7- [1-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和(R)-3- {6-氯-7- [1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和(S)-3- {6-氯-7- [1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和3- {6-氯-7- [1-(1H-咪唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和(R)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇和(S)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸的盐；

3-[6-氯-3-氧化-7-(吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(哒嗪-3-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

3- {6-氯-7- [(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}

丙酸或其盐；

(R)-3-{6-氯-7-[1-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(R)-3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(S)-3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(R)-3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(S)-3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(R)-3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(S)-3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(R)-3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

(S)-3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；

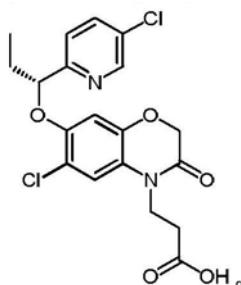
(R)-3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐；和

(S)-3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐。

#### 14. 化合物或其盐，其为：

3-{6-氯-3-氧代-7-[1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸或其盐。

15. 化合物或其盐，所述化合物为下式的(R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸：



16. 权利要求15的化合物，其为游离酸。

17. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

18. 药物组合物，其包含：a) 治疗有效量的权利要求1定义的化合物或其药学上可接受的盐；和b) 药学上可接受的赋形剂。

19. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由KMO介导的病症或障

碍的药物中的用途。

20. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途：急性胰腺炎、慢性肾病、急性肾病、急性肾损伤、亨廷顿病、阿尔兹海默氏病、脊髓小脑性共济失调、帕金森病、AID-痴呆综合征、HIV感染、肌萎缩侧索硬化症、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、局部缺血性肠病、重度急性肝病或重度急性肝性脑病。

21. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗急性肾衰竭的药物中的用途。

## 3-(6-氯-3-氧化-3,4-二氢-(2H)-1,4-苯并噁嗪-4-基)丙酸 衍生物或它们作为KMO抑制剂的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及6-氯苯并噁嗪化合物、它们的制备方法、包含6-氯苯并噁嗪化合物的药物组合物和它们在治疗各种病症或障碍例如急性胰腺炎和由KMO介导的其他病症或障碍中的用途。

### 背景技术

[0002] 犬尿氨酸单加氧酶(KMO)是位于线粒体外膜的黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)依赖的单加氧酶。已知KMO将L-犬尿氨酸(KYN)氧化成3-羟基犬尿氨酸(3HK)，其为色氨酸分解代谢的主要途径的一部分。然后通过犬尿氨酸酶(KYNU)和3-羟邻氨基苯甲酸3,4-双加氧酶(3-HAAO)将3HK转化成3-羟基氨基苯甲酸和喹啉酸。

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

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

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

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

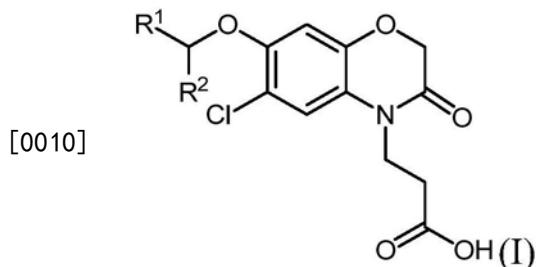
[0007] W02013016488、W02011091153、W02010017132、W02010017179、W02010011302、

WO2008022286和WO2008022281描述了用于靶向神经变性障碍或疾病的KMO抑制剂；EP1475385、EP1424333描述了用于靶向退行性和炎性疾病KMO的抑制剂。但仍然需要用于治疗各种由KMO介导的病症或障碍的KMO抑制剂例如急性胰腺炎和与全身炎症性应答综合征(SIRS)相关的其他病症。

[0008] 现发现一类作为KMO抑制剂的化合物。KMO抑制剂可用于治疗各种病症或障碍，例如急性胰腺炎和与全身炎症性应答综合征(SIRS)有关的急性病症。

## 发明内容

[0009] 本发明涉及式(I)化合物：



[0011] 其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如下面所定义；

[0012] 或其盐。

[0013] 一些化合物经证明为KMO抑制剂。抑制KMO的化合物可用于治疗各种障碍，例如急性胰腺炎、慢性肾病、急性肾病、急性肾损伤、与全身炎症性应答综合征(SIRS)相关的其他病症、亨廷顿病、阿尔兹海默氏病、脊髓小脑性共济失调、帕金森病、AID-痴呆综合征、HIV感染、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大型外科手术(extensive surgical procedures)、局部缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾衰竭。

[0014] 因此，本发明进一步涉及治疗由KMO介导的病症或障碍的方法，所述方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

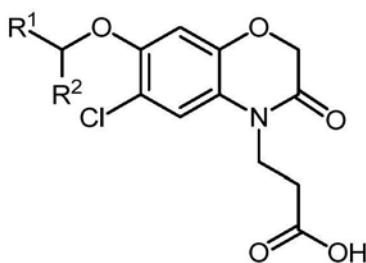
[0015] 本发明进一步涉及药物组合物，其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0016] 本发明进一步涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用在治疗中。

[0017] 本发明进一步涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由KMO介导的病症或障碍的药物中的用途。

[0018] 发明详述

[0019] 在第一个方面中，本发明提供式(I)化合物或其盐：



[0021] 其中：

[0022]  $R^1$ 为任选被甲基、乙基、卤素或 $=O$ 取代的杂芳基；和

[0023]  $R^2$ 为H、甲基或乙基。

[0024] 在一个实施方案中， $R^1$ 为包含一个氮原子或一个氧原子和进一步包含氮原子的5-元杂芳基，或包含一个、两个或三个氮原子的6-元杂芳基，其中所述杂芳基任选被甲基、乙基、卤素或 $=O$ 取代。

[0025] 在一个实施方案中， $R^1$ 选自噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和咪唑基，其中所述噁唑基、吡啶基、嘧啶基和哒嗪基可任选被甲基、乙基、氯或氟取代。

[0026] 在一个实施方案中， $R^1$ 选自噁唑基(任选被甲基取代)、吡啶基(任选被甲基、乙基、氯或氟取代)、嘧啶基(任选被甲基或氯取代)、哒嗪基(任选被甲基或氯取代)和咪唑基。

[0027] 在一个实施方案中， $R^1$ 选自吡啶-2-基、6-甲基哒嗪-3-基、5-甲基嘧啶-2-基、嘧啶-2-基、咪唑-2-基、6-氯哒嗪-3-基、哒嗪-3-基、5-甲基吡啶-2-基、5-氯嘧啶-2-基、2-甲基噁唑-5-基、噁唑-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-乙基吡啶-2-基和5-氟吡啶-2-基。

[0028] 在一个实施方案中， $R^1$ 为任选被甲基、乙基、氯或氟取代的吡啶基。

[0029] 在一个实施方案中， $R^1$ 为任选被甲基、乙基、氯或氟取代的2-吡啶基。

[0030] 在一个实施方案中， $R^1$ 为5-氯吡啶-2-基。

[0031] 在一个实施方案中， $R^2$ 为甲基。

[0032] 在一个实施方案中， $R^2$ 为乙基。

[0033] 在一个实施方案中， $R^1$ 为5-氯吡啶-2-基和 $R^2$ 为乙基。

[0034] 在一个实施方案中，式(I)化合物选自：

[0035] (3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁唑-4(3H)-基)丙酸；

[0036] 3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唑-4-基}丙酸；

[0037] 3-{6-氯-7-[1-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唑-4-基}丙酸；

[0038] 3-{6-氯-7-[1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唑-4-基}丙酸；

[0039] 3-{6-氯-7-[1-(1H-咪唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唑-4-基}丙酸；

[0040] 3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唑-4-基}丙酸；

- [0041] 3-[6-氯-3-氧化-7-(吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸；
- [0042] 3-{6-氯-7-[1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0043] 3-{6-氯-7-[1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0044] 3-{6-氯-7-[1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0045] 3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(哒嗪-3-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0046] 3-{6-氯-7-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0047] 3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0048] 3-{6-氯-7-[1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0049] 3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(吡啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0050] 3-{6-氯-7-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0051] 3-{6-氯-7-[(5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0052] 3-{6-氯-7-[1-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0053] 3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0054] 3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0055] 3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0056] 3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；和
- [0057] 3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0058] 或其盐。
- [0059] 在一个实施方案中，式(I)化合物选自：
- [0060] (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸；
- [0061] 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-

4-基}丙酸；

[0062] 3- {6-氯-7- [1- (2-甲基-1,3-噁唑-5-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0063] (R)-3- {6-氯-7- [1- (1,3-噁唑-2-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0064] (S)-3- {6-氯-7- [1- (1,3-噁唑-2-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0065] 3- {6-氯-7- [1- (1H-咪唑-2-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0066] (R)-3- {6-氯-3- 氧代-7- [1- (嘧啶-2-基) 乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0067] (S)-3- {6-氯-3- 氧代-7- [1- (嘧啶-2-基) 乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0068] 3- [6-氯-3- 氧代-7- (吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸；

[0069] 3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-甲基吡啶-2-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0070] 3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-氯吡啶-2-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0071] 3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-氟吡啶-2-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0072] 3- {6-氯-3- 氧代-7- [(1R)-1- (哒嗪-3-基) 乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0073] 3- {6-氯-7- [(6-甲基哒嗪-3-基) 甲氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0074] 3- {6-氯-7- [(1R)-1- (6-甲基哒嗪-3-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0075] 3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-甲基吡啶-2-基) 丙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0076] 3- {6-氯-3- 氧代-7- [(1R)-1- (吡啶-2-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0077] 3- {6-氯-7- [(5-氯吡啶-2-基) 甲氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0078] 3- {6-氯-7- [(5-甲基吡啶-2-基) 甲氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0079] 3- {6-氯-7- [(1R)-1- (5-乙基吡啶-2-基) 乙氧基]-3- 氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

[0080] (R)-3- {6-氯-3- 氧代-7- [1- (嘧啶-2-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；

- [0081] (S)-3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0082] (R)-3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0083] (S)-3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0084] (R)-3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0085] (S)-3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0086] (R)-3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0087] (S)-3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0088] (R)-3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；和
- [0089] (S)-3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0090] 或其盐，例如药学上可接受的盐。
- [0091] 在一个实施方案中，本发明化合物选自：
- [0092] (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸；
- [0093] 2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇；3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0094] 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0095] 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸盐酸盐；
- [0096] (2S)-2-氨基-5-胍基戊酸；3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0097] (2S)-2,6-二氨基己酸；3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0098] 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；苄基[2-(苄基氨基)乙基]胺；
- [0099] 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；硫酸；
- [0100] 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；甲磺酸；
- [0101] 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-

4-基}丙酸;4-甲基苯-1-磺酸;

[0102] 3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;苄基(2-苯基乙基)胺;

[0103] 3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;二(2-氨基乙基)胺;

[0104] (2R,3R,4R,5S)-6-(甲基氨基)己烷-1,2,3,4,5-五醇;3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0105] 3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸钠;

[0106] 2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇;3- {6-氯-7- [1-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0107] 2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇;(R)-3- {6-氯-7- [1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0108] 2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇;(S)-3- {6-氯-7- [1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0109] 2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇;3- {6-氯-7- [1-(1H-咪唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0110] 2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇;(R)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0111] 2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇;(S)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0112] 3- [6-氯-3-氧化-7-(吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸;

[0113] 3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0114] 3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0115] 3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0116] 3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(哒嗪-3-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0117] 3- {6-氯-7- [(6-甲基哒嗪-3-基)甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0118] 3- {6-氯-7- [(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0119] 3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-甲基吡啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

[0120] 3- {6-氯-3-氧化-7- [(1R)-1-(吡啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸;

- [0121] 3- {6-氯-7- [(5-氯吡啶-2-基) 甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0122] 3- {6-氯-7- [(5-甲基吡啶-2-基) 甲氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0123] 3- {6-氯-7- [(1R)-1-(5-乙基吡啶-2-基) 乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0124] (R)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(嘧啶-2-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0125] (S)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(嘧啶-2-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0126] (R)-3- {6-氯-7- [1-(5-甲基嘧啶-2-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0127] (S)-3- {6-氯-7- [1-(5-甲基嘧啶-2-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0128] (R)-3- {6-氯-7- [1-(5-氯嘧啶-2-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0129] (S)-3- {6-氯-7- [1-(5-氯嘧啶-2-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0130] (R)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(哒嗪-3-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0131] (S)-3- {6-氯-3-氧化-7- [1-(哒嗪-3-基) 丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；
- [0132] (R)-3- {6-氯-7- [1-(6-甲基哒嗪-3-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸；和
- [0133] (S)-3- {6-氯-7- [1-(6-甲基哒嗪-3-基) 丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸。
- [0134] 在一个实施方案中，式(I)化合物为：
- [0135] 3- (6-氯-7- (1-(5-氯吡啶-2-基) 丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其盐。
- [0136] 在一个实施方案中，式(I)化合物为：
- [0137] 3- (6-氯-7- (1-(5-氯吡啶-2-基) 丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。
- [0138] 在一个实施方案中，式(I)化合物为：
- [0139] 3- (6-氯-7- (1-(5-氯吡啶-2-基) 丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸。
- [0140] 在一个实施方案中，式(I)化合物为：
- [0141] 3- (6-氯-7- (1-(5-氯吡啶-2-基) 丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸，其为药学上可接受的盐的形式。
- [0142] 在一个实施方案中，式(I)化合物为：

[0143] (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其盐。

[0144] 在一个实施方案中,式(I)化合物为:

[0145] (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0146] 在一个实施方案中,式(I)化合物为:

[0147] (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸。

[0148] 在一个实施方案中,式(I)化合物为:

[0149] (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸,其为药学上可接受的盐的形式。

[0150] 术语和定义

[0151] 式(I)化合物及其盐在本申请中被称作“本发明化合物”。

[0152] 本申请使用的术语“卤素”或“卤代”是指氟(F),氯(Cl),溴(Br)或碘(I)。合适的卤素的实例为氟和氯。

[0153] 本申请使用的术语“杂芳基”是指5-或6-元芳族环,其包含一个或多个(例如,1、2或3个)独立选自氧、氮或硫的杂原子。例如,当“杂芳基”表示5-元环时,该环含有选自氧、氮或硫的杂原子,并且可任选进一步含有一个、两个或三个氮原子。当“杂芳基”表示6-元环时,该环可含有一个、两个或三个氮原子。所述5-或6-元杂芳环的实例可包括但不限于吡咯基、三唑基、噻二唑基、四唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、噻唑基、异恶唑基、恶唑基、噁二唑基、呋咱基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基。

[0154] “对映异构体过量”(ee)为一种对映异构体比另一种对映异构体过量,以百分比表示。在外消旋变体中,由于两种对映异构体以等量存在,因此该对映异构体过量为零(0% ee)。然而,如果一种对映异构体是富集的以至于其占产物的95%,则对映异构体过量为90% ee(富集的对映异构体的量(即95%)减去另一种对映异构体的量(即5%))。

[0155] “对映异构体富集的”是指其对映异构体过量(ee)大于零的产物。例如,“对映异构体富集的”是指其对映异构体过量大于50% ee,大于75% ee和大于90% ee的产物。

[0156] “对映异构体纯”是指其对映异构体过量为99%或更大的产物。

[0157] “任选取代的”是指取代的或未取代的。

[0158] 本发明化合物能够形成碱加成盐。这样的盐可通过与适当的碱反应来形成,任选在合适的溶剂例如有机溶剂中,得到盐,该盐可通过结晶和过滤来分离。

[0159] 本发明化合物能够形成酸加成盐。所述盐可通过与适当的酸反应来形成,任选在合适的溶剂例如有机溶剂中,得到盐,该盐可通过结晶和过滤来分离。

[0160] 应理解的是,本申请提到式(I)化合物及其盐涵盖游离碱、游离酸或它们的盐形式(例如药学上可接受的盐形式)的式(I)化合物。因此,在一个实施方案中,本发明涉及游离酸形式的式(I)化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及游离碱形式的式(I)化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物及其盐。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐。

[0161] 由于它们在药物中的潜在用途,应理解的是为了用在药物中,本发明化合物盐应

当是药学上可接受的。药学上可接受的盐对于本领域技术人员而言是显而易见的并且包括在Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19中描述的那些。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于铵盐、碱金属盐例如钠盐和钾盐、碱土金属盐例如钙盐和镁盐, 和与有机碱形成的盐包括与伯胺、仲胺和叔胺形成的盐, 所述胺例如叔丁基胺、环己基胺、二甲基胺、三甲基胺、二乙基三胺、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇(TRIS)、乙醇胺、胆碱和N-甲基-D-葡萄糖胺。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、甲基硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、羟基乙酸盐、苯基乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙烯酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、对-氨基水杨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、庚酸盐、酞酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、扁桃酸盐、鞣酸盐、甲酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、丙酮酸盐、扑酸盐、丙二酸盐、月桂酸盐、戊二酸盐、谷氨酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、甲磺酸盐(methanesulfonate, mesylate)、乙磺酸盐(ethanesulfonate, esylate)、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate, besylate)、对氨基苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐(tosylate))、萘-2-磺酸盐、乙二磺酸盐和2,5-二羟基苯甲酸盐。

[0162] 在一个实施方案中, 所述盐为药学上可接受的盐。

[0163] 本发明的一些化合物可含有不对称中心(也称作手性中心)并因此可以单独的对映异构体的形式存在或以它们的混合物形式存在。在未指明式(I)中或本申请所示的任意化学结构中存在的手性中心的立体化学的情况下, 所述结构意在涵盖任意立体异构体和它们的所有混合物。因此, 含有一个或多个手性中心的式(I)化合物可作为外消旋变体包括外消旋混合物和外消旋体、富含对映异构体的混合物或作为对映异构体纯的单独立体异构体形式存在。应当理解的是, 本发明涵盖这些化合物的所有几何和光学异构体和它们的混合物(包括外消旋体)。本发明也延伸到任意互变异构体形式和它们的混合物。

[0164] 含有不对称中心的式(I)化合物的单独的立体异构体可通过本领域技术人员已知的方法拆分。例如, 所述拆分可通过如下方式进行(1)形成非对映异构盐、复合物或其他衍生物; (2)与立体异构体特异性试剂的选择性反应, 例如通过酶性氧化或还原; 或(3)在手性环境中的气-液色谱法或液相色谱法, 例如在手性载体如结合手性配体的硅胶上或在手性溶剂的存在下。应当理解的是, 在通过上述分离方法中的一种将所期望的立体异构体转化成另一种化学实体的情况下, 需要额外的步骤来释放所期望的形式。或者, 可使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂通过不对称合成来合成具体的立体异构体, 或通过不对称转化将一种立体异构体转变为另一种立体异构体。

[0165] 在一个方面, 其提供式(I)化合物, 其中R<sub>2</sub>不是H, 并且其中所述(R)对映异构体以大于90%的对映异构体过量(“ee”)存在。

[0166] 在一个实施方案中, 所述(R)对映异构体以大于95%ee存在。

[0167] 在一个实施方案中, 所述(R)对映异构体以大于99%ee存在。

[0168] 本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量形式的式(I)化合物的盐。

[0169] 本发明的一些化合物可以溶剂合物的形式存在。本文所用术语“溶剂合物”是指由溶质(在本发明中, 式(I)化合物或其盐)和溶剂形成的化学计量可变的复合物。用于本发明

目的的这种溶剂可能不会干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇和乙酸。如果所用的溶剂是水，则溶剂合物可称为水合物。

[0170] 还应当理解的是，本发明的以结晶形式存在的一些化合物（包括其各种溶剂合物）可能存在多晶型物（即，以不同结晶结构存在的能力）。这些不同的结晶形式通常被称作“多晶型物”。本发明包括所述多晶型物。多晶型物具有相同的化学组成，但区别在于结晶固态的堆积、几何排布和其他描述性性质。因此，多晶型物可具有不同的物理性质例如形状、密度、硬度、变形性、稳定性和溶出性质。多晶型物通常存在不同的熔点、IR谱和X-射线粉末衍射图谱，它们可被用来鉴别。应当理解的是，可产生不同的多晶型物，例如通过改变或调整在制备所述化合物中使用的反应条件或试剂。例如，改变温度、压力或溶剂可形成多晶型物。此外，一种多晶型物可在一些条件下自发地转变为另一种多晶型物。

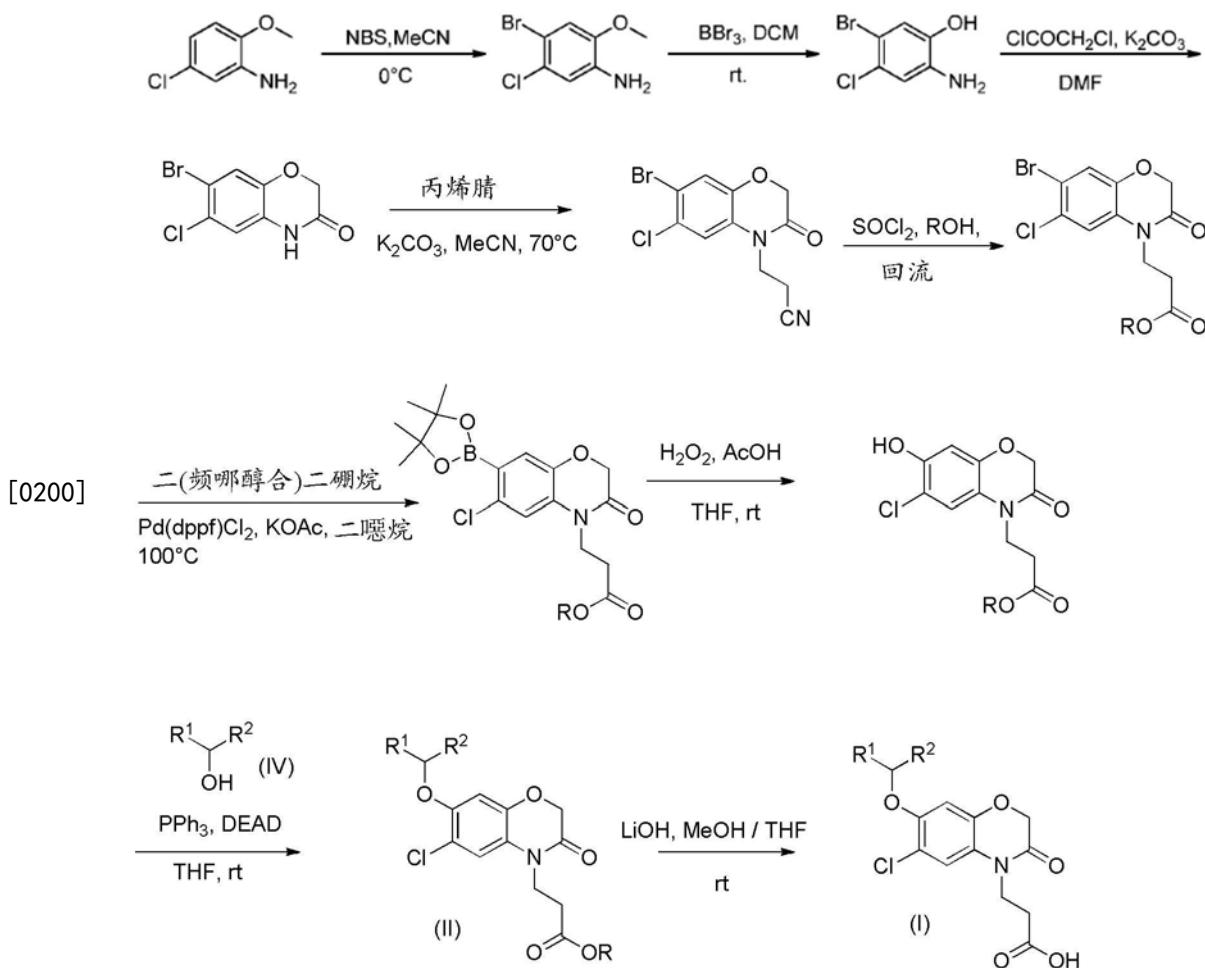
[0171] 式(I)化合物及其盐可被同位素标记并且除了以下事实外与本发明化合物相同，即一个或多个原子被具有与自然界中常见的该原子质量和质量数不同的原子质量和质量数的原子替代。可结合到本发明化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氟的同位素，例如<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C和<sup>18</sup>F。这种同位素标记的化合物用于药物和/或底物的组织分布测定。例如，<sup>11</sup>C和<sup>18</sup>F同位素尤其用于PET（正电子发射断层扫描）。PET用于脑成像。同位素标记的本发明化合物通常可通过进行下文公开的方法制备，其中用易得的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂。

[0172] 缩写

[0173]	conc.	浓的
[0174]	DCM	二氯甲烷
[0175]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0176]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0177]	DMSO	二甲基亚砜
[0178]	EDCI	3-乙基-1(N,N-二甲基)氨基丙基碳二亚胺
[0179]	ESI	电喷雾离子化
[0180]	h	小时
[0181]	HOBT	1-羟基苯并三唑
[0182]	HPLC	高效液相色谱
[0183]	LCMS	液相色谱-质谱
[0184]	MeCN	乙腈
[0185]	min	分钟
[0186]	mL	毫升
[0187]	Ms/mesyl	甲磺酰基
[0188]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0189]	NMR	核磁共振
[0190]	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯合钯II
[0191]	R-CBS	(R)-3,3-二苯基-1-甲基吡咯烷并[1,2-c]-1,3,2-氧杂氮杂硼杂环戊二烯(oxazaborole)
[0192]	RT	室温

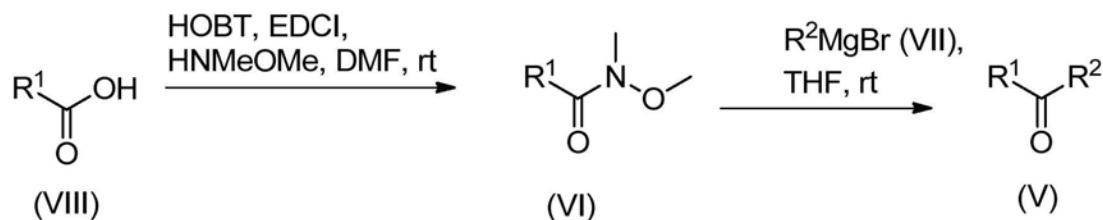
- [0193] Rt 保留时间  
 [0194] SFC 超临界流体色谱法  
 [0195] THF 四氢呋喃  
 [0196] TFA 三氟乙酸  
 [0197] TRIS 2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇  
 [0198] 化合物的制备

[0199] 式(I)化合物(其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如本申请所定义)可基本上根据反应方案1从相应的式(II)的酯(其中R为例如甲基或乙基)通过酸介导的水解或皂化来合成。式(II)的酯可通过在Mitsonobu条件下用式(IV)的醇处理3-(6-氯-7-羟基-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸烷基酯获得。

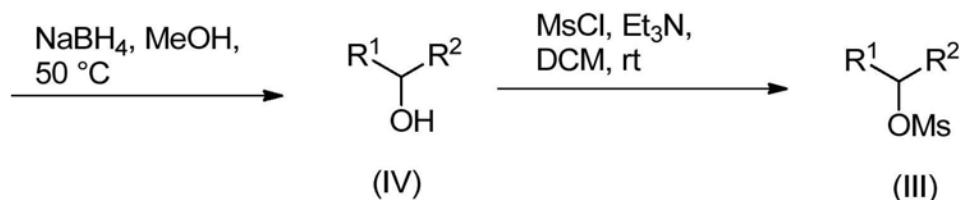


[0201] 反应方案1

[0202] 式(III)的甲磺酸酯可基本上根据反应方案2从式(VIII)的羧酸合成。在合适的偶联剂例如HOBT和EDCI存在下,用N,N-二甲基羟胺处理式(VIII)的羧酸,得到式(VI)的Weinreb酰胺,然后用式(VII)的格式试剂处理,得到式(V)的酮。用合适的还原剂例如硼氢化钠还原式(V)的酮,得到非手性醇(IV),其可任选被活化,例如通过用活性剂处理,例如用甲磺酰氯(MsCl)处理,通过在合适的溶剂例如二氯甲烷(DCM)中,使用合适的碱例如三乙胺(Et<sub>3</sub>N),在合适的温度例如环境温度,引入合适的活化基团例如甲磺酸酯而使式(IV)活化为式(III)的甲磺酸酯形式。



[0203]



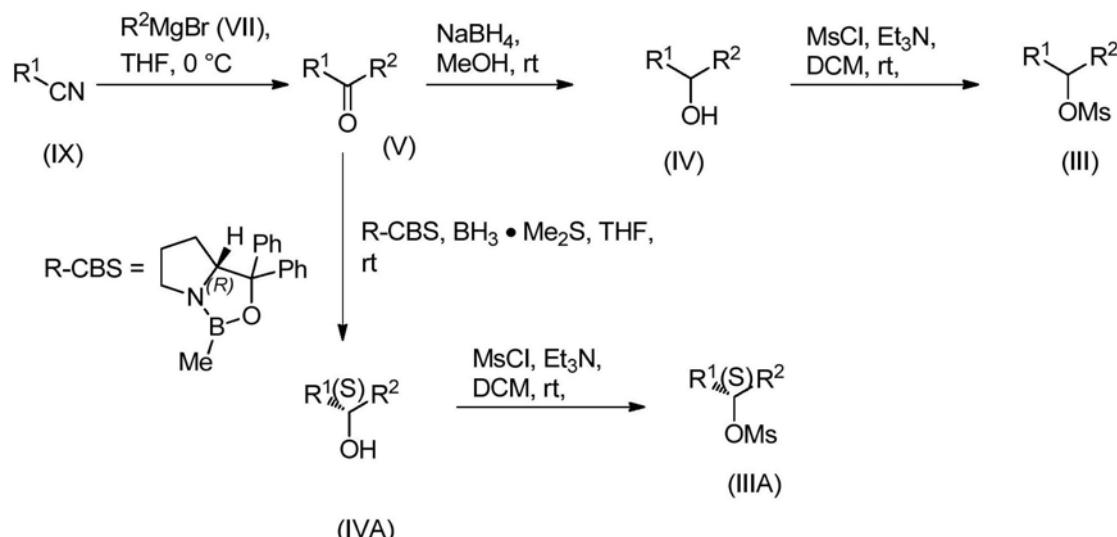
## [0204] 反应方案2

[0205] 或者,式(III)的甲磺酸酯基本上可根据反应方案3来合成,通过在合适的溶剂例如THF中在合适的温度例如0℃用式(VII)的格式试剂处理式(IX)的氰基化合物得到式(V)的酮或醛。

[0206] 在非手性条件下例如使用硼氢化钠在合适的溶剂例如甲醇中,还原式(V)的醛或酮得到式(IV)的非手性醇。

[0207] 在非手性条件下还原式(V)的酮( $R^2$ 不是H)得到手性醇(IVA),例如在合适的溶剂例如THF中使用R-CBS((R)-3,3-二苯基-1-甲基吡咯烷并[1,2-c]-1,3,2-氧杂氮杂硼杂环戊烷)和硼烷-二甲基硫化物。

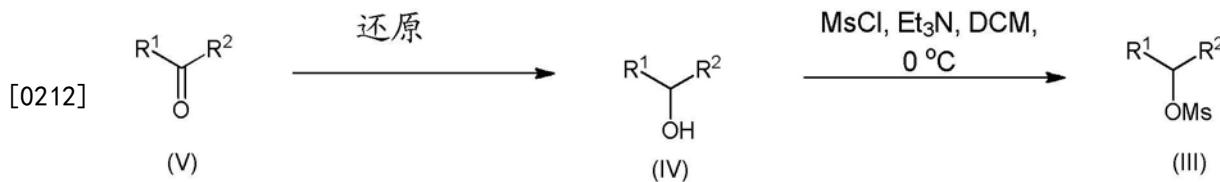
[0208] 式(IV)的手性醇或式(IVA)的非手性醇可任选被活化为例如相应的式(III)或式(IIIA)的甲磺酸酯,其采用的方式是在合适的溶剂例如二氯甲烷(DCM)中,使用合适的碱例如三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ ),在合适的温度例如环境温度通过用活化剂处理,例如通过用甲磺酰氯( $\text{MsCl}$ )处理引入合适的活化基例如甲磺酸酯。



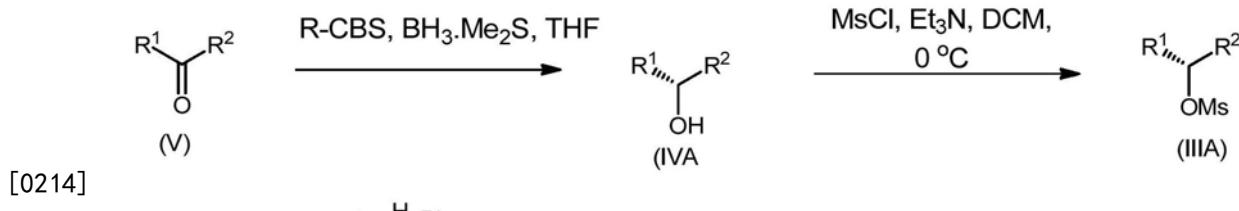
[0210] 反应方案3

[0211] 式(III)或(IIIA)的经活化的醇 $\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{OMs}$ 可基本上根据反应方案4,从式(IV)的外消旋醇合成,该外消旋醇是通过还原式(V)的醛或酮获得的(从而产生式(III)的外消

旋经活化的醇),或基本上根据反应方案5,通过从手性还原式(V)的酮获得的式(IVA)的手性醇合成(从而产生式(IIIA)的基本上手性纯的经活化的醇CH(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)OMs)。



[0213] 反应方案4



[0215] 反应方案5

[0216] 式(II)的烷基酯也可通过在烷基化条件下,在合适的溶剂中(例如乙腈)在合适的碱例如碳酸钾的存在下,用式(III)或(IIIA)的活化醇处理3-(6-氯-7-羟基-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸烷基酯来获得。

[0217] 本领域技术人员将理解,在上述一些步骤过程中可能需要保护一些反应活性取代基。可使用标准保护和脱保护技术,例如描述于Greene T.W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981) 中的那些。例如,伯胺可以被保护为邻苯二甲酰亚胺、三氟乙酰基、苄基、叔丁基氨基羰基、苄基氨基羰基或三苯甲基衍生物。羧酸基团可被保护为酯。醛基或酮基可被保护为缩醛、缩酮、硫缩醛或硫缩酮。这种基团的脱保护可使用本领域熟知的常规方法实现。例如,保护基团(例如叔丁基氨基羰基)可在合适的溶剂(例如二氯甲烷、乙醚、1,4-二噁烷、异丙醇或它们的混合物)中使用酸(例如盐酸或三氟乙酸)除去。

[0218] 对于上述任意反应或方法,可采用常规的加热和冷却方法,例如分别通过调温油浴或调温加热块(hot-block)和冰/盐浴或通过干冰/丙酮。可使用常规的分离方法例如自水性或非水性溶剂萃取或萃取到水性或非水性溶剂中。可使用常规的干燥有机溶剂、溶液或萃取物的方法,例如与无水硫酸镁或无水硫酸钠震荡或使其流经通过疏水烧结漏斗。可根据需要使用常规的纯化方法,例如结晶和色谱法例如硅胶色谱法或反相色谱法。可使用常规溶剂(例如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇或它们的水性混合物)进行结晶。应当理解的是,具体的反应时间和温度通常可通过反应监测技术来确定,例如薄层色谱法和LCMS。

[0219] 一般方法

[0220] 除非另有说明,起始原料是商购的。所有溶剂和商业试剂都是实验室级别的并且原样使用。

[0221] 在以非对映异构体表示并且仅提到相对立体化学的情况下,或者以对映异构体表示并且绝对立体化学未知的情况下,在手性中心使用“or1”表示所述具体化合物的绝对立

体化学是未知的,即所画的化合物可为R对映异构体或S对映异构体。在绝对立体化合物已知并且化合物为单一对映异构体时,视需要使用实楔形线或虚楔形线(—/::::::::::),而不是在手性中心处使用“or1”。

[0222] 分析方法

[0223] LCMS条件

[0224] Agilent 1200-6110,

[0225] 信号表:信号A:214nm,信号B:254nm;

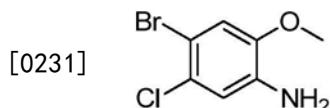
[0226] 柱温:40°C

[0227] 柱:HALO C18 4.6\*50mm, 2.7μm

	溶剂	梯度	极性
[0228]	溶剂 A: H <sub>2</sub> O (0.1% 甲酸)	0.00 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	阳性
		1.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
	溶剂 B: CH <sub>3</sub> CN (0.1% 甲酸)	2.00 min: A: 5.0 % B: 95.0 %	
		2.01 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	
		2.50 min: A: 95.0 % B: 5.0 %	

[0229] 使用“ChemBioDraw Ultra v12”或“ACD Name Pro 6.02”中的化合物命名程序获得中间体和实施例的名称。

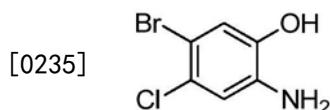
[0230] 中间体1:4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺



[0232] 在0°C历时1小时向5-氯-2-甲氧基苯胺(132g, 0.84mol)于乙腈(1000mL)中加入N-溴琥珀酰亚胺(150g, 0.84mol)。加入后,将混合物在环境温度搅拌16h。将该反应重复3次并将4次反应合并。将混合物倒入冰/水(4kg × 2)中并搅拌1h。将混合物用碳酸氢钠碱化至pH7-8。水层用乙酸乙酯(2L × 3)萃取,将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并真空蒸发溶剂。将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶, 200-300目, 4Kg, 石油醚/乙酸乙酯50:1以除去二溴副产物, 然后石油醚/乙酸乙酯10:1)得到4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺, 其为浅棕色固体(380g)。

[0233] LCMS:Rt 1.57min, MH<sup>+</sup>236/238。

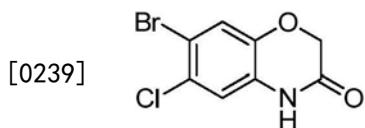
[0234] 中间体2:2-氨基-5-溴-4-氯苯酚



[0236] 向2个装有4-溴-5-氯-2-甲氧基苯胺(120g, 507.42mmol)/DCM(1000mL)的冰/水冷却的烧瓶中各装入三溴化硼(382g, 1522.26mmol)。加入后,将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物倒入冰/水(2L)中,用碳酸氢钠固体碱化至pH 7并用乙酸乙酯(1000mL × 6)萃取。将合并的有机物用硫酸钠干燥并除去溶剂得到2-氨基-5-溴-4-氯苯酚,其为棕色固体(220g)。

[0237] LCMS:Rt 1.35min, MH<sup>+</sup>222/224。

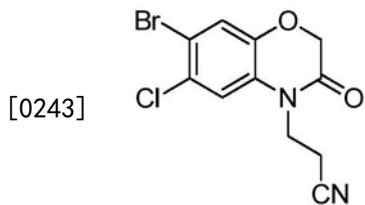
[0238] 中间体3:7-溴-6-氯-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



[0240] 在室温,向2-氨基-5-溴-4-氯苯酚(218g,979.9mmol)于DMF(1000mL)中加入2-氯乙酰氯(121.7g,1077.9mmol)并将混合物在该温度搅拌3h。向混合物中加入碳酸钾(270.5g,1959.8mmol)并继续搅拌16h。向该混合物中加入碳酸钾(135g,979.9mmol)并将反应混合物在室温再搅拌16h。加入水(2L),过滤分离产物得到7-溴-6-氯-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮,其为棕色固体(225g)。

[0241] LCMS:Rt 1.56min,  $MH^+$ 261。

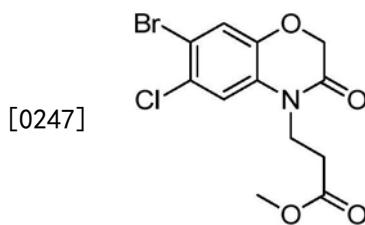
[0242] 中间体4:3-(7-溴-6-氯-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙腈



[0244] 向7-溴-6-氯-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(227g,865mmol)于MeCN(1000mL)中加入丙烯腈(138g,2.595mol)和碳酸钾(358.11g,2.595mol)。加入后,将反应混合物在70℃搅拌16h,除去溶剂并将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶:200-300目,1000g,石油醚/乙酸乙酯5:1)得到3-(7-溴-6-氯-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙腈,其为棕色固体(230g)。

[0245]  $^1H$  NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28(s,1H), 7.10(s,1H), 4.63(s,2H), 4.19(t,J=7.0Hz,2H), 2.78(t,J=7.1Hz,2H) .]。

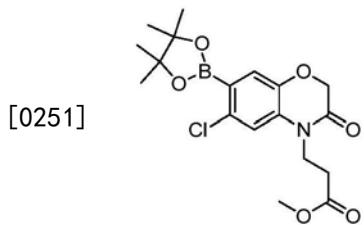
[0246] 中间体5:3-(7-溴-6-氯-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯



[0248] 在0℃,向3-(7-溴-6-氯-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙腈(100g,317mmol)于甲醇(600mL)中加入亚硫酰氯(300mL)。加入后,将反应在70℃加热16h。除去溶剂并将残余物倒入水(1000mL)中,用DCM(800mL x 4)萃取,浓缩并通过柱色谱法纯化(硅胶:200-300目,800g,DCM/MeOH100:1)得到3-(7-溴-6-氯-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯,其为棕色固体(108g)。

[0249] LCMS:Rt 1.59min,  $MH^+$ 348/350;  $^1H$  NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24(s,1H), 7.12(s,1H), 4.60(s,2H), 4.18(t,J=6,2H), 3.71(s,3H), 3.65(s,1H), 2.70(t,J=6,2H)。

[0250] 中间体6:3-(6-氯-3-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯

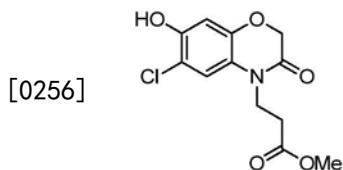


[0252] 向3-(7-溴-6-氯-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯(108g, 310mmol)于1,4-二噁烷(600mL)中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(236g, 930mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯合钯(II)(11.34g, 15.5mmol)、乙酸钾(61g, 620mmol)并将反应混合物在氩气中在100℃搅拌16h。

[0253] 加入更多的4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(131.2g, 516.4mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯合钯(II)(6.4g, 8.6mmol)和乙酸钾(34g, 344.24mmol), 将反应混合物在氩气中在100℃搅拌16h。除去溶剂并将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶, 200-300目, 2000g, 石油醚/乙酸乙酯30:1至DCM/MeOH=200:1)得到3-(6-氯-3-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯, 其为黄色固体(86g, 粗制)。

[0254] LCMS:Rt 1.75min,  $MH^+$ 396。

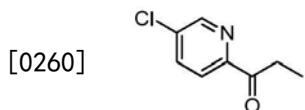
[0255] 中间体7:3-(6-氯-7-羟基-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯



[0257] 向3-(6-氯-3-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯(86g, 217.4mmol)于THF(1000mL)中加入乙酸(150mL)、过氧化氢(30%, 150mL)并将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物倒入水(1000mL)中, 用二氯甲烷(500mL x 3)萃取并将合并的有机物用硫酸钠干燥。将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶, 200-300目, 600g, 石油醚/乙酸乙酯5:1至DCM/MeOH 200:1)。将所得黄色固体(25.5g)用乙酸乙酯(200mL)重结晶, 得到3-(6-氯-7-羟基-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯, 其为黄色固体(13.89g)。

[0258] LCMS:Rt 1.41min,  $MH^+$ 286。

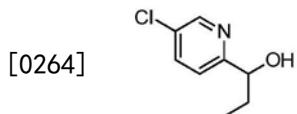
[0259] 中间体8:1-(5-氯吡啶-2-基)丙-1-酮



[0261] 在0℃, 向溶解在THF(200mL)中的5-氯-2-氰基吡啶(12.5g, 90.2mmol)的溶液中滴加乙基溴化镁(3M于THF中, 54mL, 162mmol)。加入后, 将混合物在0℃搅拌2h。反应结束后, 在0℃滴加水(500mL), 将混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取, 并将合并的有机相用硫酸钠干燥。过滤混合物并除去溶剂。将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶:200-300目, 40g, 石油醚/乙酸乙酯10:1, 800mL)得到1-(5-氯吡啶-2-基)丙-1-酮, 其为黄色油状物(10g)。

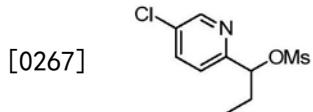
[0262] LCMS:Rt 1.59min,  $MH^+$ 170/172。

[0263] 中间体9:1- (5-氯吡啶-2-基) 丙-1-醇



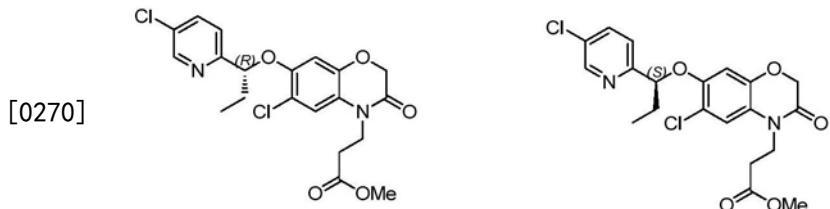
[0265] 在室温,向1- (5-氯吡啶-2-基) 丙-1-酮(9.5g, 56mmol)于甲醇(100mL)中的溶液中缓慢加入硼氢化钠(2.12g, 56mmol)。加入水(500mL),将混合物用乙酸乙酯(100mL x 4)萃取并将合并的有机相用硫酸钠干燥。除去溶剂得到1- (5-氯吡啶-2-基) 丙-1-醇,其为黄色油状物(9.6g)。

[0266] 中间体10:甲磺酸1- (5-氯吡啶-2-基) 丙基酯



[0268] 在0℃,将1- (5-氯吡啶-2-基) 丙-1-醇(9.6g, 56.1mmol)、三乙胺(6.8g, 67.4mmol)混合在DCM(150mL)中。滴加甲磺酰氯(6.43g, 56.1mmol),并且在加入后,将混合物在室温搅拌2h。除去溶剂并将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶:200-300目, 40g, 石油醚/乙酸乙酯4:1, 1500mL)得到甲磺酸1- (5-氯吡啶-2-基) 丙基酯,其为黄色油状物(13.97g)。

[0269] 中间体11和12: (R)-3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯(中间体11) 和(S)-3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯(中间体12)



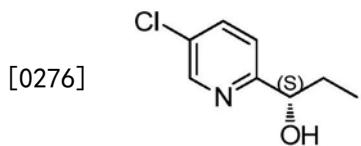
[0271] 将甲磺酸1- (5-氯吡啶-2-基) 丙基酯(13.97g, 56.1mmol)、3- (6-氯-7-羟基-3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯(16g, 56.1mmol)、碳酸钾(9.3g, 67.3mmol)和MeCN(250mL)混合并在80℃搅拌16h。除去溶剂并将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶:200-300目, 80g, 石油醚/乙酸乙酯4:1, 2500mL)得到3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯,其为黄色油状物(23g)。

[0272] 对映异构体通过手性制备性-HPLC分离[chiralpak-AD-H, 250x20mm, 5μm, 洗脱剂: 二氧化碳, IPA(甲酸+DEA)]得到(R)-3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯,其为黄色油状物(9.0g) 和(S)-3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯,其为黄色油状物(8.4g)。

[0273] (R)-3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯(中间体11). Chiral HPLC: Rt=3.33min.

[0274] (S)-3- (6-氯-7- (1- (5-氯吡啶-2-基) 丙氧基) -3- 氧代-2H-苯并[b] [1,4]噁嗪-4 (3H) -基) 丙酸甲酯(中间体12). Chiral HPLC: Rt=5.55min.

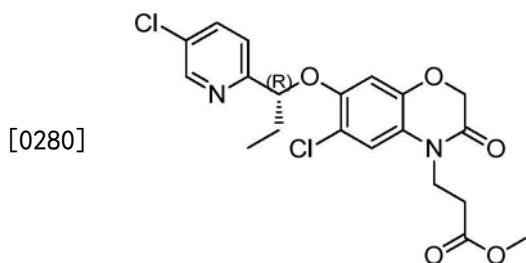
[0275] 中间体13: (S)-1- (5-氯吡啶-2-基) 丙-1-醇



[0277] 将 (R)-3,3-二苯基-1-甲基吡咯烷并[1,2-c]-1,3,2-氧杂氮杂硼杂环戊烷(1N于甲苯中,10.61mL,10.61mmol)于THF(50mL)中冷却至0℃,加入硼烷-甲硫醚复合物(2N于THF中,5.3mL,10.6mmol),将混合物在0℃搅拌1h。在0℃,加入1-(5-氯吡啶-2-基)丙-1-酮(1.8g,10.61mol)/THF(5mL),将反应混合物温热至室温并搅拌16h。加入甲醇(2mL)并将混合物在室温搅拌15min。除去溶剂并将残余物通过柱色谱法来纯化(硅胶,200-300目,30g,石油醚/乙酸乙酯5:1)得到(S)-1-(5-氯吡啶-2-基)丙-1-醇,其为无色油状物(0.52g)。

[0278] LCMS:Rt 1.33min,  $MH^+$ 172。

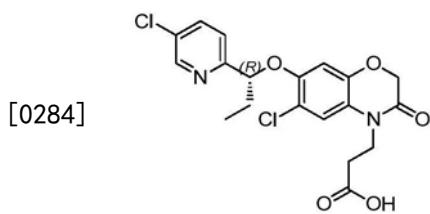
[0279] 中间体14: (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯



[0281] 在0℃,向3-(6-氯-7-羟基-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯(中间体7;1.3g)于THF(100mL)中加入(S)-1-(5-氯吡啶-2-基)丙-1-醇(520mg,3.03mmol)、三苯基膦(1.6g,6.06mmol,)和偶氮二甲酸二乙酯(1.1g,6.06mmol)。加入后,将反应混合物温热至室温并搅拌16h。除去溶剂并将残余物通过柱色谱法来纯化[硅胶,200-300目,50g,石油醚/乙酸乙酯4:1]得到(R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯,其为黄色油状物(10.8g)。

[0282] LCMS:Rt 1.70min,  $MH^+$ 439/441。

[0283] 实施例1: (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸

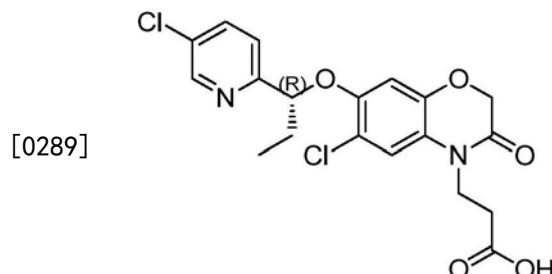


[0285] 将(R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯(9.0g,20.5mmol)、THF(50mL)和氢氧化锂(0.5N于水中,50mL)混合并将反应在室温搅拌2h。加入水(150mL)并将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将分离的水相用盐酸(0.5N)调整至pH 6-7。过滤混合物并收集固体,风干得到(R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸,其为白色固体(6.5g)。

[0286] LCMS:Rt 1.59min,  $MH^+$ 425/427;

[0287]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  12.37 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J=8.4, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.36 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.10-1.88 (m, 3H), 0.92 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)。

[0288] 实施例1(替代制备): (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸



[0290] 向 (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯 (0.8g, 2.05mmol) 于 THF (50mL) 中加入氢氧化锂 (1N, 8.2mL, 8.2mmol) 并将混合物在室温搅拌2h。除去溶剂，加入盐酸 (0.5N) 以将混合物调整至 pH 5 并将混合物用乙酸乙酯 (20mL x 5) 萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥，除去溶剂并将残余物通过制备性-HPLC 纯化 (柱:Diasogel C18 250x50mm, 10 $\mu\text{m}$ ; 洗脱剂:ACN-H<sub>2</sub>O=50-80, 0.1% 甲酸) 得到 (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸，其为白色固体 (590mg)。

[0291] LCMS: Rt 1.60min,  $\text{MH}^+$  425/427;

[0292]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.54 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (dd,  $J=8.4, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.27-5.16 (m, 1H), 4.51 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 2H), 4.20-4.09 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.04 (dd,  $J=13.0, 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.03 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0293] 基本上按照反应方案1制备实施例2-30, 使用3-(6-氯-7-羟基-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸甲酯和合适的醇或甲磺酸酯, 它们可商购得到或基本上按照反应方案2、3、4或5来制备。

实施 例编 号	名称	结构	分子离子 <sup>+</sup> 鉴别	保留时间 (min)
[0294] 2	2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇; 3-{6-氯-3-氧化-7-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸		377 ( $\text{MH}^+$ )	1.37

	2a	3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸		377 (MH <sup>+</sup> )	1.35
	2b	3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸盐酸盐		377 (MH <sup>+</sup> )	1.36
[0295]	2c	(2S)-2-氨基-5-脲 基戊酸; 3-{6-氯 -3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸		377 (MH <sup>+</sup> )	1.36
	2d	(2S)-2,6-二氨基己 酸; 3-{6-氯-3-氧 代-7-[(1R)-1-(吡 啶-2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸		377 (MH <sup>+</sup> )	1.36

	2e	<p>3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸; 苄基 [2-(苄基氨基)乙 基]胺</p>	377 (MH <sup>+</sup> )	1.36
[0296]	2f	<p>3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸; 硫酸</p>	377 (MH <sup>+</sup> )	1.45
	2g	<p>3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸; 甲磺 酸</p>	377 (MH <sup>+</sup> )	1.46
	2h	<p>3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸; 4-甲 基苯-1-磺酸</p>	377 (MH <sup>+</sup> )	1.28

2i	3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸; 苄基 (2-苯基乙基)胺		377 (MH <sup>+</sup> )	1.36
[0297]	3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸; 二(2- 氨基乙基)胺		377 (MH <sup>+</sup> )	1.37
2k	(2R,3R,4R,5S)-6-( 甲基氨基)己烷 -1,2,3,4,5-五醇; 3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸		377 (MH <sup>+</sup> )	1.36
2l	3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸钠		377 (MH <sup>+</sup> )	1.36

3	2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇; 3-{6-氯-7-[1-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 外消旋体		381 / 383 (MH <sup>+</sup> )	1.35
4	2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇; 3-{6-氯-7-[1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		367 / 369 (MH <sup>+</sup> )	1.43
[0298]	2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇; 3-{6-氯-7-[1-(1,3-噁唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		367 / 369 (MH <sup>+</sup> )	1.43
6	2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇; 3-{6-氯-7-[1-(1H-咪唑-2-基)乙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 外消旋体		366 (MH <sup>+</sup> )	1.18

7	2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇; 3-{6-氯-3-氧化代-7-[1-(嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 -单一未鉴别的对映异构体		378 (MH <sup>+</sup> )	1.32
8	2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇; 3-{6-氯-3-氧化代-7-[1-(嘧啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 -单一未鉴别的对映异构体		378 (MH <sup>+</sup> )	1.32
[0299]	9 3-[6-氯-3-氧化代-7-(吡啶-2-基甲氧基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基]丙酸		363 / 365 (MH <sup>+</sup> )	1.31
10	3-{6-氯-7-[(1R)-1-(5-甲基吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸		391 (MH <sup>+</sup> )	1.40
11	3-{6-氯-7-[(1R)-1-(5-氯吡啶-2-基)乙氧基]-3-氧化代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸		411 (MH <sup>+</sup> )	1.58

[0300]

12	3-{6-氯 -7-[(1R)-1-(5-氟吡 啶-2-基)乙氧 基]-3-氧化-3,4-二 氢-2H-1,4-苯并噁 嗪-4-基}丙酸		395 (MH <sup>+</sup> )	1.45
13	3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(哒嗪 -3-基)乙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸		378 / 380 (MH <sup>+</sup> )	1.28
14	3-{6-氯-7-[(6-甲 基哒嗪-3-基)甲氧 基]-3-氧化-3,4-二 氢-2H-1,4-苯并噁 嗪-4-基}丙酸		378 (MH <sup>+</sup> )	1.49
15	3-{6-氯 -7-[(1R)-1-(6-甲基 哒嗪-3-基)乙氧 基]-3-氧化-3,4-二 氢-2H-1,4-苯并噁 嗪-4-基}丙酸		392 (MH <sup>+</sup> )	1.29
16	3-{6-氯 -7-[(1R)-1-(5-甲基 吡啶-2-基)丙氧 基]-3-氧化-3,4-二 氢-2H-1,4-苯并噁 嗪-4-基}丙酸		405 (MH <sup>+</sup> )	1.48
17	3-{6-氯-3-氧化 -7-[(1R)-1-(吡啶 -2-基)丙氧 基]-3,4-二氢 -2H-1,4-苯并噁嗪 -4-基}丙酸		391 (MH <sup>+</sup> )	1.44

18	3-{6-氯-7-[5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸		397 / 399 (MH <sup>+</sup> )	1.49
19	3-{6-氯-7-[5-甲基吡啶-2-基)甲氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸		377 / 379 (MH <sup>+</sup> )	1.35
20	3-{6-氯-7-[(1R)-1-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸		405 (MH <sup>+</sup> )	1.48
[0301]	3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		392 / 394 (MH <sup>+</sup> )	1.37
22	3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(嘧啶-2-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		392 / 394 (MH <sup>+</sup> )	1.37
23	3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		406 / 408 (MH <sup>+</sup> )	1.44

24	3-{6-氯-7-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		406 / 408 (MH <sup>+</sup> )	1.44
25	3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		426 / 428 (MH <sup>+</sup> )	1.50
26	3-{6-氯-7-[1-(5-氯嘧啶-2-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		426 / 428 (MH <sup>+</sup> )	1.53
[0302]	3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		392 (MH <sup>+</sup> )	1.33
	3-{6-氯-3-氧化-7-[1-(哒嗪-3-基)丙氧基]-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		392 (MH <sup>+</sup> )	1.33
29	3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		406 (MH <sup>+</sup> )	1.37

[0303]	30 3-{6-氯-7-[1-(6-甲基哒嗪-3-基)丙氧基]-3-氧化-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-4-基}丙酸 - 单一未鉴别的对映异构体		406 (MH <sup>+</sup> )	1.37
--------	---	--	------------------------	------

[0304] 使用方法

[0305] 本发明的一些化合物为KMO抑制剂。抑制KMO的化合物可用于治疗各种由KMO介导的病症或障碍,例如急性胰腺炎、慢性肾病、急性肾病、急性肾损伤、与全身炎症性应答综合征(SIRS)相关的其他病症、亨廷顿病、阿尔兹海默氏病、脊髓小脑性共济失调、帕金森病、AID-痴呆综合征、HIV感染、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大型外科手术、局部缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾衰竭。

[0306] 其他病症或障碍包括良性或恶性状态的过度增生性疾病,其中各种组织和器官的细胞呈现异常的生长、增殖、迁移、信号传导、衰老和死亡方式。通常,过度增生性疾病是指与失控的细胞增殖有关的疾病和障碍,包括但不限于器官和组织细胞的失控生长导致癌症和良性肿瘤。与内皮细胞有关的过度增生性疾病可导致血管生成的疾病(例如血管瘤、子宫内膜异位症、肥胖症、年龄相关的黄斑变性和各种视网膜病),以及内皮细胞(EC)和平滑肌细胞的增殖,其由于治疗动脉粥样硬化进行支架置入术而造成的再狭窄。涉及成纤维细胞的过度增生性疾病(即纤维形成)包括但不限于过度瘢痕的障碍(即纤维化),例如年龄相关的黄斑变性、与心肌梗塞相关的心肌重塑和衰竭、过度的伤口愈合(例如通常由于手术或外伤而产生的)、疤痕疙瘩和纤维样肌瘤和支架置入术。

[0307] 其他所述病症或障碍包括移植排斥(T细胞的抑制)和移植物抗宿主疾病、系统性炎性障碍、脑部炎性障碍(包括疟疾和非洲锥虫病)和肺炎球菌性脑膜炎。

[0308] 此外,所述病症或障碍包括肝硬化、慢性胰腺炎、肝纤维化、肺纤维化和缺血再灌注损伤。

[0309] 其他所述病症或障碍还包括,例如,神经变性疾病、精神或神经性疾病或障碍、克-雅二氏病、创伤诱导的神经变性、高压性神经综合征、张力失调、橄榄体脑桥小脑萎缩、多发性硬化、癫痫、中风后遗症、脑缺血症、缺血性疾病,包括中风(局部性缺血)、缺氧、多发梗塞性痴呆、脑外伤或损伤后遗症、脊髓损伤、痴呆例如老年痴呆、AIDS诱导的脑病、其他感染相关的脑病、病毒或细菌性脑膜炎、由病毒、细菌和其他寄生虫引起的感染性疾病(例如,一般的中枢神经系统(CNS)感染,例如病毒、细菌或寄生虫感染,例如,脊髓灰质炎、莱姆病(伯氏疏螺旋体感染))、脓毒性休克和癌症、脑定位癌(cancers with cerebral localization)、肝性脑病、系统性红斑狼疮、痛觉缺失和阿片戒断综合征、摄食行为(feeding behaviour)、精神障碍,例如失眠、严重缺乏工作记忆、严重缺乏长期记忆存储、认知下降、严重缺乏注意力、严重缺乏执行能力、信息处理缓慢、神经活动缓慢、焦虑、广泛焦虑症、惊恐焦虑症、强迫症、社交恐惧症、演出焦虑症、创伤后应激障碍、急性应激性反应、适应反应、分离焦虑障碍、酒精戒断焦虑、抑郁障碍、发育性或衰老性脑障碍、糖尿病及其并发症、图雷特氏综合征、脆性X综合征、自闭症谱系障碍、导致在思维、感觉、语言和其它方面相关联的能力上严重且

广泛损伤的障碍、心境障碍、以情绪状态异常为特征的精神障碍,例如但不限于,双相情感障碍、单相抑郁症、重度抑郁症、内因性抑郁症、更年期抑郁症、反应性抑郁症、精神病性抑郁症、潜在医学病症导致的抑郁症、循环情感性障碍、情绪障碍(dysthymic disorder)、由于一般医学状态造成的心境障碍、未特别指明的心境障碍和物质诱导的心境障碍。

[0310] 其他所述病症或障碍还包括,例如,急性坏死性胰腺炎、AIDS(疾病)、无菌性脑膜炎、脑病(例如,吉累斯·德拉图雷特氏综合征(Gilles de la Tourette syndrome)、阿斯佩格综合征(Asperger syndrome)、雷特氏综合征(Rett syndrome)、综合性精神发育障碍、老化相关的脑病和发育性脑病)、耗损综合征、一氧化碳中毒、心跳骤停或心功能不全和失血性休克(全脑缺血)、白内障的形成和眼睛老化、中枢神经系统疾病、脑血管病、慢性疲劳综合征、慢性应激、认知障碍、痉挛性障碍(例如癫痫大发作和癫痫小发作的变型和复杂部分性癫痫发作)、糖尿病、神经系统疾病(例如,运动障碍、L-DOPA诱导的运动障碍、药物成瘾、疼痛和白内障)、药物依赖、药物戒断、进食障碍、格林巴利综合征(Guillain Barr Syndrome)和其他神经病、免疫疾病、免疫性障碍、和旨在调整生物学响应的治疗性治疗(例如给药干扰素或白细胞介素)、中枢和/或外周神经系统的炎性病症、损伤(创伤、多发创伤)、精神和行为障碍、代谢性疾病、疼痛疾病或障碍,其选自炎性疼痛、神经性疼痛或偏头痛、异常性疼痛、痛觉过敏性疼痛、幻肢痛、涉及糖尿病性神经病变的神经性疼痛、多器官功能衰竭、近乎淹溺、坏死、脑赘生物、肿瘤性疾病,其包括淋巴瘤和其他恶性血液病、神经系统疾病(高压性神经综合征、感染)、尼古丁成瘾和其他成瘾性疾病,包括酗酒、大麻、苯并二氮杂草、巴比妥类、吗啡和可卡因依赖、食欲改变、睡眠障碍、睡眠模式改变、精神不振、疲劳、自卑、自责、不恰当的内疚、频繁想到死亡或自杀、计划或尝试自杀、绝望感和无价值感、精神运动性兴奋或滞后、思考能力、专注力或决定能力降低、作为神经保护剂、脊髓病、系统性红斑狼疮、对脑和脊髓的创伤性损伤、和震颤综合征、平衡能力差、运动迟缓、强直、震颤、语言能力变化、面部表情丧失、书写过小症、吞咽困难、多涎、意识错乱、畏惧、性功能障碍、语言受损、决策受损、突发暴力(violent outburst)、攻击性、幻觉、情感淡漠、抽象思维受损。

[0311] 其他所述病症或障碍还包括,例如,心血管疾病,其是指心脏和循环系统的疾病和障碍。这些疾病通常与血脂蛋白异常和/或血脂异常有关。心血管疾病包括,但不限于,心脏肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞和充血性心力衰竭、冠心病、高血压和低血压。

[0312] 具体地,所述病症或障碍包括其中升高水平的色氨酸代谢产物已经与疾病的严重性和不良预后有关的病症或障碍,包括休克、多器官功能衰竭患者中的创伤、重症急性胰腺炎和慢性肾病(Logters, T.T. 等人. (2009) Shock 32:29-34, Dabrowski 等人 (2014) Inflammation 37:223-234, Changsirivathanathamrong 等人 (2011) Critical Care Medicine 39:2678-2683, Mole, D.J. 等人. (2008) Br J Surg 95:855-867, Zhao (2013) Renal Failure 35:648-653, Pawlak, K. 等人 (2009) Blood Coagulation and Fibrinolysis 20:590-594, Kabayashi, T. 等人 (2014) Biochemical and Biophysical Research Communications 445:412-416)。

[0313] 本发明的治疗方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。本发明的单独实施方案包括通过向有需要的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐来治疗上述任一种障碍的方法。

[0314] 本申请关于障碍使用的‘治疗’或‘处理’是指：(1)改善或预防障碍或所述障碍的一种或多种生物表现，(2)干扰(a)：导致所述障碍或为所述障碍原因的生物级联反应中的一个或多个点，或(b)：所述障碍的一个或多个生物表现，(3)减轻与所述障碍相关的一种或多种症状或影响，或(4)减慢所述障碍的进展或所述障碍的一种或多种生物表现。

[0315] 如上所示，“治疗”障碍可包括防止或预防所述障碍。应当理解的是，“预防”不是绝对术语。在药物中，“预防”被理解为是指预防性给予药物以基本上减小障碍或其生物表现的可能性或严重性，或延迟所述障碍或其生物表现的发作。

[0316] 本申请就式(I)化合物或其药学上可接受的盐使用的“有效量”或其他药学活性剂指的是在合理医学判断范围内足以治疗患者的病症的化合物的量。化合物的有效量将根据所选择的具体化合物而变化(例如，要考虑所述化合物的效能、效力和半衰期)；所选择的给药途径；所治疗的障碍；所治疗的障碍的严重性；所治疗的患者的年龄、尺寸、体重和身体状况；所治疗的患者的病史；治疗的持续时间；并行的治疗的性质；所期望的治疗效果；和可能因素，但可由本领域技术人员常规确定。

[0317] 本申请使用的“患者”是指人(包括成人和儿童)或其他哺乳动物。在一个实施方案中，“患者”是指人。

[0318] 在另一个方面，本发明还提供治疗由KMO介导的病症或障碍的方法(例如前述障碍)，所述方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0319] 在一个实施方案中，其提供治疗以下疾病的方法：急性胰腺炎、慢性肾病、急性肾病、急性肾损伤、与全身炎症性应答综合征(SIRS)相关的其他病症、亨廷顿病、阿尔兹海默氏病、脊髓小脑性共济失调、帕金森病、AID-痴呆综合征、HIV感染、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大型外科手术、局部缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾衰竭，所述方法包括向有需要的患者给予有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0320] 在一个实施方案中，其提供治疗急性胰腺炎的方法，所述方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0321] 在一个实施方案中，其提供治疗慢性肾病的方法，所述方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0322] 在一个实施方案中，其提供治疗急性胰腺炎的方法，所述方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的(R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0323] 在一个实施方案中，其提供治疗慢性肾病的方法，所述方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的(R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧代-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0324] 在另一个方面，其提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用在治疗中。

[0325] 在一个实施方案中，其提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗由KMO介导的病症或障碍。

[0326] 在一个实施方案中，其提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗急性

胰腺炎、慢性肾病、急性肾病、急性肾损伤、与全身炎症性应答综合征 (SIRS) 相关的其他病症、亨廷顿病、阿尔兹海默氏病、脊髓小脑性共济失调、帕金森病、AID-痴呆综合征、HIV 感染、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大型外科手术、局部缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾衰竭。

[0327] 在一个实施方案中,其提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗急性胰腺炎。

[0328] 在一个实施方案中,其提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗慢性肾病。

[0329] 在一个实施方案中,其提供 (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐,其用于治疗急性胰腺炎。

[0330] 在一个实施方案中,其提供 (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐,其用于治疗慢性肾病。

[0331] 在另一个方面其提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由 KMO 介导的病症或障碍的药物中的用途。

[0332] 在一个实施方案中,其提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗急性胰腺炎、慢性肾病、急性肾病、急性肾损伤、与全身炎症性应答综合征 (SIRS) 相关的其他病症、亨廷顿病、阿尔兹海默氏病、脊髓小脑性共济失调、帕金森病、AID-痴呆综合征、HIV 感染、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、抑郁症、精神分裂症、败血症、心血管休克、严重创伤、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性胆囊炎、重度烧伤、肺炎、大型外科手术、局部缺血性肠病、重度急性肝病、重度急性肝性脑病或急性肾衰竭。

[0333] 在一个实施方案中,其提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗急性胰腺炎的药物中的用途。

[0334] 在一个实施方案中,其提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗慢性肾病的药物中的用途。

[0335] 在一个实施方案中,其提供 (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐在制备用于治疗急性胰腺炎的药物中的用途。

[0336] 在一个实施方案中,其提供 (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐在制备用于治疗慢性肾病的药物中的用途。

[0337] 用在前述方法中的本发明的具体化合物为 (R)-3-(6-氯-7-(1-(5-氯吡啶-2-基)丙氧基)-3-氧化-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)丙酸或其药学上可接受的盐。

[0338] 组合物

[0339] 本发明的化合物通常(但不是必须)在给予患者前被配制成药物组合物。因此,另一个方面,本发明提供药物组合物,其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。可通过在环境温度和大气压下适当地混合进行制备的本发明药物组合物通常适用于口服、胃肠外或直肠给药,并因此,可为片剂、胶囊、口服液体制剂、粉

剂、颗粒剂、锭剂、可重构粉末、可注射或可输注的溶液或混悬液、或栓剂的形式。

[0340] 合适的药学上可接受的赋形剂根据所选择的具体剂型而变化。此外，可针对用在组合物中的具体功能选择合适的药学上可接受的赋形剂。例如，选择一些药学上可接受的赋形剂是由于它们具有促进生成均匀剂型的能力。选择一些药学上可接受的赋形剂是由于它们具有促进生成稳定剂型的能力。选择一些药学上可接受的赋形剂是由于其具有在将式(I)化合物或其药学上可接受的盐给予患者后，促进所述化合物从一个器官或身体的一部分携带或运送到另一个器官或身体的另一个部分的能力。选择一些药学上可接受的赋形剂是由于其具有提高患者顺应性的能力。

[0341] 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、助溶剂、悬浮剂、乳化剂、增甜剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、消结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。本领域技术人员理解的是，一些药学上可接受的赋形剂可具有一种以上的功能并且可根据在制剂中存在多少该赋形剂和在制剂中存在其他什么赋形剂而用于其他功能。

[0342] 本领域技术人员具有本领域的知识和技能，使他们具有选择用于本发明的合适量的合适药学上可接受的赋形剂的能力。此外，有许多描述药学上可接受的赋形剂和可用于选择合适的药学上可接受的赋形剂的资源供本领域技术人员利用。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) 和The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0343] 本发明的药物组合物是利用本领域技术人员已知的技术和方法制备的。本领域常用的一些方法描述在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company) 中。

[0344] 可通过在环境温度和大气压下适当地混合制备的本发明药物组合物通常适用于口服、胃肠外或直肠给药，并因此，可为片剂、胶囊、口服液体制剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、可重构粉末、可注射或可输注的溶液或混悬液、或栓剂的形式。

[0345] 本发明的组合物可含有0.1%至99重量%的活性物质，这取决于给药方法。在治疗上述病症或障碍中所用的化合物的剂量将随着该病症或障碍的严重性、受试者的体重和其他类似的因素以惯用方式进行变化。但是，作为一般性的指导，合适的单位剂量可为0.05至5000mg、1.0至500mg或1.0至200mg且这种单位剂量可每天给药一次以上，例如每天给药两次或三次。这种疗法可延续数周、数月或数年。

[0346] 在一个实施方案中，可注射或可输注的溶液或可重构粉末是优选的。

[0347] 在一个实施方案中，用于口服制剂的组合物是优选的。

[0348] 口服给药的片剂和胶囊可为单位剂量，并可含有常规赋形剂，例如粘合剂（例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）；填充剂（例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙）；压片润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石或硅石）；崩解剂（例如马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠）；和可接受的润湿剂（例如月桂基硫酸钠）。所述片剂可根据标准药学操作中熟知的方法进行包衣。

[0349] 口服液体制剂可为例如,水性或油性的混悬液、溶液、乳液、糖浆剂或酏剂的形式,或可在使用前用水或其他合适的媒介物进行重构的干燥产品形式。这种液体制剂可含有常规添加剂,例如助悬剂(例如山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪)、乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶)、非水性媒介物(其可包括食用油,例如杏仁油、油脂、乙醇或分馏的植物油)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸),和,如果需要的话,常规的调味料或着色剂、缓冲盐和增甜剂,视情况而定。用于口服给药的制剂可适当地进行配制以实现对活性化合物的控制释放。

[0350] 对于胃肠外给药,液体单位剂型使用本发明化合物或其药学上可接受的盐和无菌媒介物进行制备。用于注射的制剂可以单位剂型(例如以安瓿或多剂量)提供,其利用本发明化合物或其药学上可接受的盐和无菌媒介物,任选地添加防腐剂。该组合物可采用这样的形式,例如在油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳液,且可含有制剂(formulatory agents),例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,所述活性成分在使用前可为粉末形式,用于与合适的媒介物(例如无菌无热原水)构造。所述化合物,根据所使用的媒介物和浓度,可混悬或溶解于所述媒介物中。在制备溶液时,可将所述化合物溶解以进行注射,并在将化合物填充到合适的小瓶或安瓿中并密封之前进行无菌过滤。有利地,将佐剂(例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂)溶于该媒介物中。为了提高稳定性,可在将所述组合物装入小瓶后将其冷冻并真空除去水。胃肠外混悬液以基本上相同的方式制备,除了将所述化合物混悬于媒介物而不是溶于媒介物,并且灭菌无法通过过滤完成。所述化合物可通过在混悬于无菌媒介物之前暴露于环氧乙烷进行灭菌。有利地,表面活性剂或湿润剂包含在该组合物中以促进化合物的均匀分布。

[0351] 洗剂可用水性或油性基质进行配制且通常还将含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。滴剂可用水性或非水性基质进行配制,其还含有一种或多种分散剂、稳定剂、增溶剂或助悬剂。它们还可含有防腐剂。

[0352] 本发明化合物还可配制成直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质,例如可可脂或其他甘油酯。

[0353] 本发明化合物还可配制成为缓释剂(depot preparation)。这种长时间起效的制剂可通过植入(例如皮下或肌内)或肌内注射进行给药。因此,例如,本发明化合物可用合适的聚合或疏水材料(例如作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂进行配制,或作为略溶的衍生物形式,例如,作为略溶的盐形式。

[0354] 对于鼻内给药,可将本发明化合物配制成溶液,通过合适的计量装置或单一剂量装置进行给药,或者可将本发明化合物与合适的载体配制成粉末混合物,以使用合适的递送装置进行给药。因此,可将式(I)化合物配制用于口服、含服、胃肠外、局部(包括眼和鼻)、缓释或直肠给药或配制成适合吸入或吹入(经口或鼻)给药的形式。

[0355] 可将本发明化合物以软膏、乳膏剂、凝胶、洗剂、子宫托、气雾剂或滴剂(例如眼、耳或鼻用滴剂)的形式配制用于局部给药。软膏和乳膏剂可,例如,用水性或油性基质进行配制,添加有合适的增稠剂和/或胶凝剂。用于眼部给药的软膏可使用灭菌组分以无菌方式进行制造。

[0356] 本发明提供药物组合物,其用于治疗急性胰腺炎,慢性肾病,急性肾病,急性肾损伤,与全身炎症性应答综合征(SIRS)相关的其他病症,亨廷顿病,阿尔兹海默氏病,脊髓小

脑性共济失调,帕金森病,AID-痴呆综合征,HIV感染,肌萎缩侧索硬化症(ALS),抑郁症,精神分裂症,败血症,心血管休克,严重创伤,急性肺损伤,急性呼吸窘迫综合征,急性胆囊炎,重度烧伤,肺炎,大型外科手术,局部缺血性肠病,重度急性肝病,重度急性肝性脑病或急性肾衰竭,所述组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0357] 生物数据

[0358] KMO抑制可用MS Rapidfire测定确定,所述测定是在如本文所述的人克隆酶上进行的。使用本文所述的MS Rapidfire功能性测定或基本相似的测定已经确定了式(I)化合物对KMO酶具有抑制活性。

[0359] KMO MS Rapidfire测定方案

[0360] 材料和方法

[0361] 材料

[0362] L-犬尿氨酸(Kyn)、3-羟基-DL-犬尿氨酸(3-HK)、还原型β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸2'-磷酸四钠盐水合物(NADPH)、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙磺酸(HEPES)、DL-二硫苏糖醇(DTT)、乙二胺四乙酸(EDTA)、CHAPS和三氟乙酸(TFA)购自Sigma-Aldrich Ltd.(Gillingham,Dorset,UK)。HPLC-级乙腈和甲酸由Fisher Scientific(Loughborough,UK)提供。

[0363] 人KMO的克隆和表达

[0364] 全长人KMO由pcDNA5/FRT/V5-His-TOPO/hKMO(由爱丁堡大学提供的载体)通过PCR进行扩增并使用BamH1和Sal1限制酶切位点克隆到pGEX6P-1(GE Healthcare)中。编码N-末端谷胱甘肽S-转移酶(GST)标签(后面有断前(Pre-Scission)蛋白酶切割位点)和全长KMO的DNA由pGEX6P-1-KMO通过PCR进行扩增并使用Xba1和EcoR1限制酶切位点克隆到pFastbac1(Invitrogen)中。

[0365] 使用BAC-to-BAC技术(Invitrogen)将pFastbac1GST-KMO转置到杆状病毒基因组中并制备杆粒DNA,使用Cellfectin II(Invitrogen)将所述杆粒DNA转染到草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*,Sf9)细胞中。通过使用抗-GST-过氧化物酶缀合物的Western印迹分析可看到具有预期分子量(Mr82,634)的蛋白的表达。

[0366] 从表达人GST-KMO的Sf9细胞制备膜

[0367] P1病毒原液产生自单克隆并用于感染在3L Corning Fernbach烧瓶中的Sf9细胞的3x 1.5L培养物。所述Sf9细胞在HyClone SFX培养基(Thermo Scientific)生长至大约3x 10<sup>6</sup>细胞/ml并以标称感染复数3进行感染。在48小时后收集细胞并通过掺入到含有蛋白酶抑制剂的50mM HEPES(pH 7.4),1mM EDTA缓冲液中进行破坏。使用低速旋转(400g)以除去细胞碎片,然后使用高速旋转(75 000g)以沉淀该膜。将该膜以不连续的蔗糖密度梯度进行纯化,其通过再悬浮于10% (w/v) 蔗糖中并铺在40% (w/v) 蔗糖上,这两者均为在上述缓冲液中的溶液。将这个以150 000g进行离心并将所述纯化膜从界面取下,以100 000g离心收集,再悬浮于缓冲液中并在-80℃等分储存。KMO活性被发现仅与膜分级有关且从未感染的Sf9细胞制备的膜中未检测到KMO活性。制备一批104mg的经纯化的Sf9KMO-膜(正如使用牛血清白蛋白作为标准品的Pierce BCA蛋白测试中所确定的)并在RapidFire高通量质谱(RF MS)测定中进行验证。

[0368] RapidFire高通量质谱测定

[0369] 方法1

[0370] 在DMSO中制备11个点、3倍连续稀释的测试化合物并使用Echo 555声源分配器 (Labcyte, Sunnyvale, CA) 将100nL的这些溶液分配到384孔V型基底的聚丙烯板 (Greiner Bio-one, Stonehouse, UK) 中。这得到在10μL最终测试体积中的100μM至1.7nM的最终测定浓度范围 (如下所示)。将100nL DMSO分配于柱6和18中, 分别作为高对照和低对照, 在这之前先将柱18上的酶通过预分配30μL的0.5% (v/v) TFA进行灭活。

[0371] 使用分离的KMO-膜进行人KMO测试的条件是在10μL的总反应体积中50mM HEPES (pH 7.5), 2mM DTT, 1mM EDTA, 100μM CHAPS, 200μM NADPH, 10μM犬尿氨酸和8μg/ml KMO-膜。

[0372] 测定通过以下进行:最初分配5μL的2x酶溶液 (16μg/ml KMO-膜在50mM HEPES (pH 7.5), 2mM DTT, 2mM EDTA, 200μM CHAPS中) 到含有100nL化合物的板上并在环境温度培养10min。反应通过加入5μL的2x底物溶液 (400μM NADPH, 20μM犬尿氨酸在50mM HEPES中 (pH 7.5), 2mM DTT中) 引发并在室温培养2h, 然后用30μL的0.5% (v/v) TFA淬灭该反应。分析前, 将板以2500rpm离心10min。全部加样均使用Multidrop Combi分配器 (Thermo Fisher Scientific) 进行。

[0373] 将淬灭的测定板转移至高通量RapidFire200集成的自动进样器/固相萃取 (SPE) 系统 (Agilent Technologies, Wakefield, MA)。从各孔中吸取样品500毫秒并将10μL直接上样至RapidFire微量SPE C18 (C型) 柱, 将其用含有0.1% (v/v) 甲酸的HPLC-级水洗涤3秒以除去非有机组分。然后使用含0.1% (v/v) 甲酸的80% (v/v) 乙腈/水, 将分析物洗脱到质谱仪中, 洗脱周期为3秒, 然后将该柱通过用含有0.1% (v/v) 甲酸的水洗涤500毫秒进行平衡。这得到7秒的总循环时间, 使得以大约45min的时间来分析384孔板。

[0374] 使用配有电喷雾接口的Sciex API4000三重四极质谱仪 (由Biosystems, Concord, Ontario, Canada提供) 检测Kyn和3-HK, 并以阳离子模式进行操作。使用多重反应监测 (MRM) 来检测Kyn和3-HK, 其分别在m/z 209.4至192.0和m/z 225.3至208.2使用Q1/Q3转变。该质谱仪使用5500V的ESI电压和600°C的源温度, 各转变具有50毫秒的采样时间。

[0375] 数据分析

[0376] 各MRM转变以文本文件保存并对提取的离子色谱进行积分并使用RapidFire®峰值积分软件 (3.6版) 进行处理。

[0377] 使用3-HK数据的积分的峰面积在ActivityBase (Business Solutions Ltd, Surrey, UK) 内进行分析。剂量响应曲线用以下等式 (1) 进行拟合:

$$[0378] \text{抑制 } (\%) = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

[0379] 其中a为未被抑制的响应,d为完全抑制响应,[I]为抑制剂浓度,IC<sub>50</sub>为[I] (其提供0.5x(a-d)) 和S为Hill斜率。

[0380] 方法2

[0381] 在DMSO中制备11个点、3倍连续稀释的测试化合物并使用Echo 555声源分配器 (Labcyte, Sunnyvale, CA) 将100nL的这些溶液分配到384孔V型基底的聚丙烯板 (Greiner

Bio-one, Stonehouse, UK) 中。这得到在10 $\mu$ L最终测试体积中的10 $\mu$ M至0.17nM的最终测定浓度范围(如下所示)。将100nL DMSO分配于柱6和18中, 分别作为高对照和低对照, 在这之前先将柱18上的酶通过预分配50 $\mu$ L的0.5% (v/v) TFA进行灭活。

[0382] 使用分离的KMO-膜进行人KMO测试的条件是在10 $\mu$ L的总反应体积中50mM HEPES (pH 7.5), 2mM DTT, 1mM EDTA, 100 $\mu$ M CHAPS, 200 $\mu$ M NADPH, 10 $\mu$ M犬尿氨酸和4 $\mu$ g/ml KMO-膜。

[0383] 测定通过以下进行: 最初分配5 $\mu$ L的2x酶溶液 (8 $\mu$ g/ml KMO-膜在50mM Hepes (pH 7.5), 2mM DTT, 2mM EDTA, 200 $\mu$ M CHAPS中) 到含有100nL化合物的板上并在环境温度培养30min。反应通过加入5 $\mu$ L的2x底物溶液 (400 $\mu$ M NADPH, 20 $\mu$ M犬尿氨酸在50mM Hepes中 (pH 7.5), 2mM DTT中) 引发并在室温培养2h, 然后用50 $\mu$ L的0.5% (v/v) TFA淬灭该反应。分析前, 将板以3000rpm离心10min。全部加样均使用Multidrop Combi dispenser (Thermo Fisher Scientific) 进行。

[0384] 将淬灭的测定板转移至高通量RapidFire200集成的自动进样器/固相萃取 (SPE) 系统 (Agilent Technologies, Wakefield, MA)。从各孔中吸取样品650毫秒并将约10 $\mu$ L直接上样至RapidFire微量SPE C18 (C型) 柱, 将其用含有0.1% (v/v) 甲酸的HPLC-级水洗涤1500毫秒以除去非有机组分。然后使用含0.1% (v/v) 甲酸的80% (v/v) 乙腈/水, 将分析物洗脱到质谱仪中, 洗脱周期为1500毫秒, 然后将该柱通过用含有0.1% (v/v) 甲酸的水洗涤500毫秒进行平衡。这得到7秒的总循环时间, 使得以大约45min的时间来分析384孔板。

[0385] 使用配有电喷雾接口的Sciex API4000三重四极质谱仪 (Sciex, Warrington, Cheshire, UK) 检测Kyn和3-HK, 并以阳离子模式进行操作。使用多重反应监测 (MRM) 来检测Kyn和3-HK, 其分别在m/z 209.2至192.0和m/z 225.2至208.2使用Q1/Q3转变。该质谱仪使用5500V的ESI电压和650°C的源温度, 各转变具有50毫秒的采样时间。

#### [0386] 数据分析

[0387] 各MRM转变以文本文件保存并对提取的离子色谱进行积分并使用RapidFire®峰值积分软件 (4.0版) 进行处理。

[0388] 使用3-HK数据的积分峰面积在ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK) 内进行分析。剂量响应曲线用以下等式 (1) 进行拟合:

$$[0389] \text{抑制 } (\%) = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

[0390] 其中a为未被抑制的响应,d为完全抑制响应,[I]为抑制剂浓度, IC<sub>50</sub>为[I] (其提供0.5x(a-d)) 和S为Hi11斜率。

[0391] 实施例1-30的化合物基本上如上面至少一个测定所述进行测试。本领域技术人员意识到, 用于功能性活性的体外结合测定和基于细胞的测定存在实验差异。因此, 应当理解的是, 下面给出的pIC<sub>50</sub>值仅是示例性的。

[0392] 本发明的示例化合物在至少一个上面的MS Rapidfire测定中具有≥5.5的中值pIC<sub>50</sub>值。

[0393] 实施例1, 2, 2a-21, 3, 4, 6, 7, 9, 10-20, 21, 23, 26, 28和29在至少一个上面的MS Rapidfire测定中具有≥7.5的中值pIC<sub>50</sub>值。

[0394] 实施例1在至少一个上面的MS Rapidfire测定中具有9.0的pIC<sub>50</sub>值。