



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104003983 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201410234882.8

(22)申请日 2014.05.28

(73)专利权人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区潮王路  
18号(72)发明人 王宇光 吴中礼 朱冰春 李清思  
张海梁(74)专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公  
司 33201

代理人 黄美娟 俞慧

(51)Int.Cl.

C07D 413/12(2006.01)

A61K 31/4245(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

(56)对比文件

CN 102250048 A, 2011.11.23, 全文.

WO 2012030165 A2, 2012.03.08, 全文.

孙楷, 等. 单胺氧化酶抑制剂在临床方面的  
应用.《现代生物医学进展》.2014, 第14卷(第6  
期), 第1180-1182页.宋明贵, 等. 单胺氧化酶抑制剂的研究进展.  
《浙江化工》.2011, 第42卷(第4期), 第12-18页.

审查员 孙静

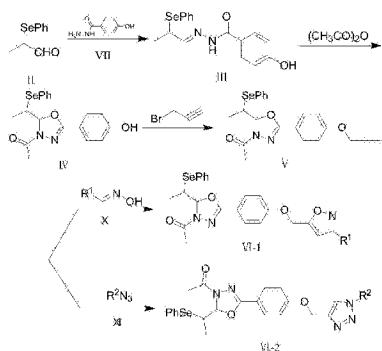
权利要求书4页 说明书14页

(54)发明名称

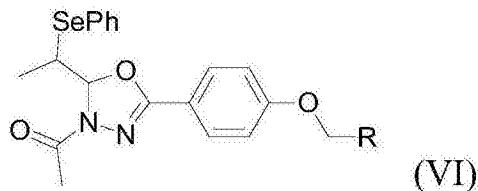
含苯硒基取代的双杂环化合物及其制备与  
应用

(57)摘要

本发明公开了一种含苯硒基取代的双杂环化合物及其制备与应用, 所述含苯硒基取代的双杂环化合物的结构如式(VI-1)或式(VI-2)所示, 其合成路线如下所示。所述的含苯硒基取代的双杂环化合物具有良好的单胺氧化酶抑制活性, 可用于制备单胺氧化酶抑制剂。



1. 一种含苯硒基取代的双杂环化合物，其结构如式(VI)所示：



其中，R选自式(VII)或式(VIII)所示的基团：

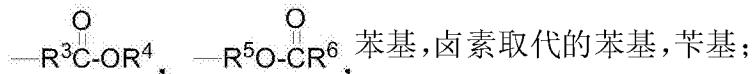


(VII)

(VIII)

式(VII)中, R<sup>1</sup>为未被取代或被下列基团中的一种或几种取代的苯基:C1-C3的烷基、卤素、C1-C3的烷氧基、三氟甲基;

式(VIII)中,  $R^2$  选自下列基团之一:

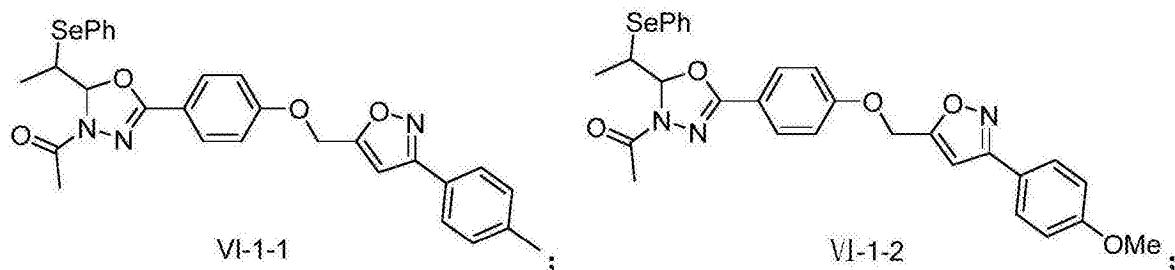


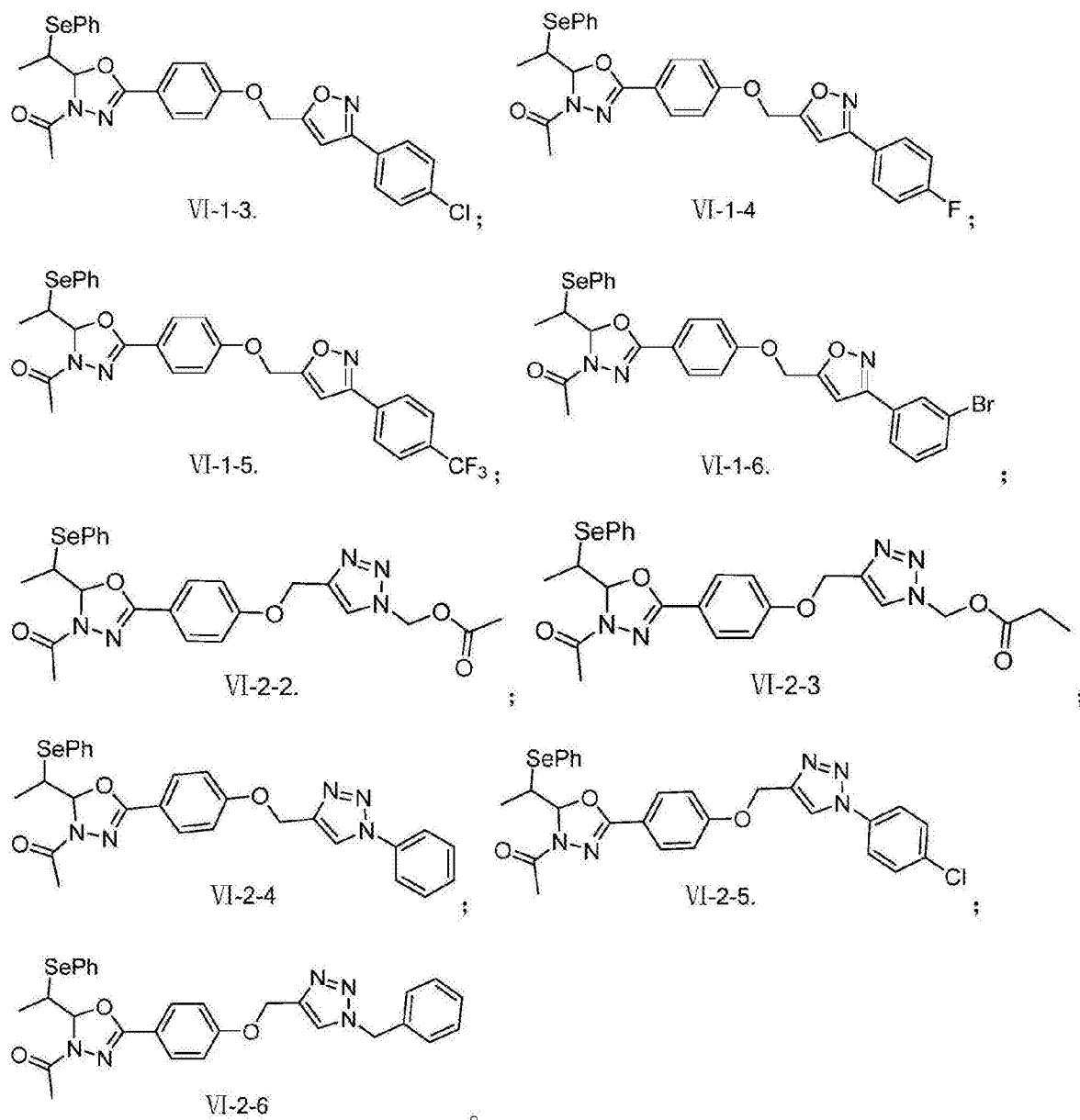
$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 各自独立选自C1-C6的烷基。

2. 如权利要求1所述的含苯硒基取代的双杂环化合物，其特征在于： $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 各自独立选自C1-C4的烷基。

3.如权利要求1所述的含苯硒基取代的双杂环化合物，其特征在于：所述的卤素为F、Cl或Br。

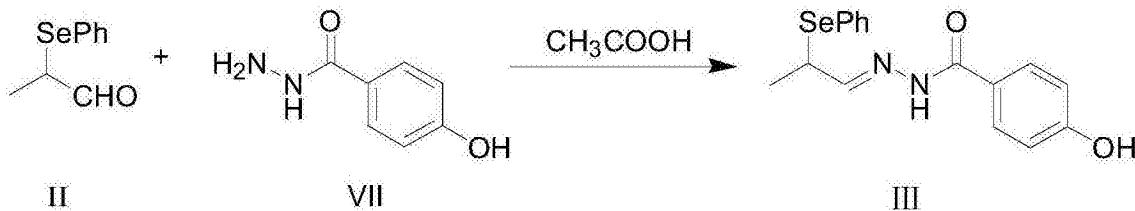
4. 如权利要求1所述的含苯硒基取代的双杂环化合物，其特征在于：所述的含苯硒基取代的双杂环化合物为下列之一：





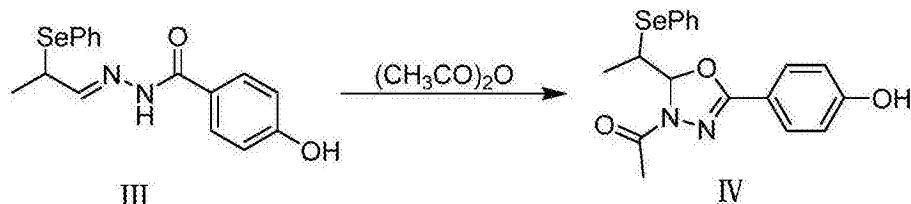
5. 一种制备如权利要求1所述含苯硒基取代的双杂环化合物的方法,所述含苯硒基取代的双杂环化合物的结构如式(VI-1)所示,式(VI-1)中,R<sup>1</sup>的定义同式(VI),所述方法包括:

(1)式(III)所示的含苯硒基的中间产物的制备:



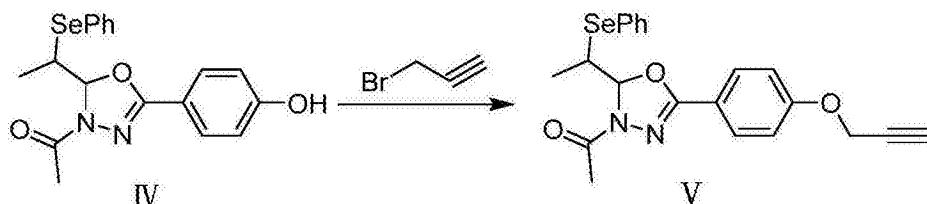
在反应容器中加入有机溶剂B、式(II)所示的α-苯硒基正丙醛和式(VII)所示的对羟基苯肼,使之完全溶解后加入醋酸,然后在氮气保护下回流反应1-3小时,反应完全后经分离纯化得到式(III)所示的含苯硒基的中间产物;所述有机溶剂B选自下列之一:乙醇、四氢呋喃、乙腈;

(2)式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物的制备：



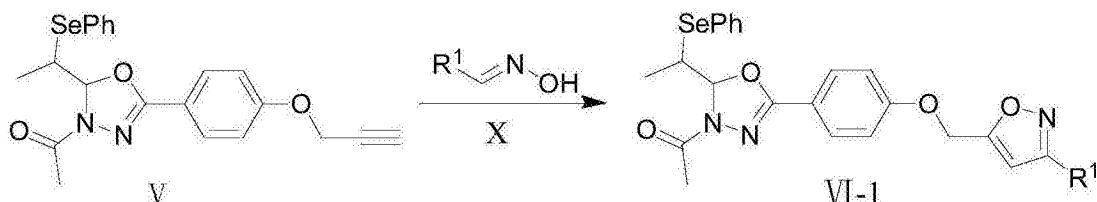
在反应容器中加入式(III)所示的含苯硒基的中间产物和乙酸酐，反应完毕后经分离纯化得到式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物；

(3)式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物的制备：



在反应容器中加入有机溶剂C、式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物、碳酸钾，搅拌下缓慢加入炔丙基溴，在氮气保护下回流反应3~5小时，反应完毕后经分离纯化得到式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物；所述有机溶剂C选自下列之一：丙酮、N,N-二甲基甲酰胺；

(4)式(VI-1)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物的制备：

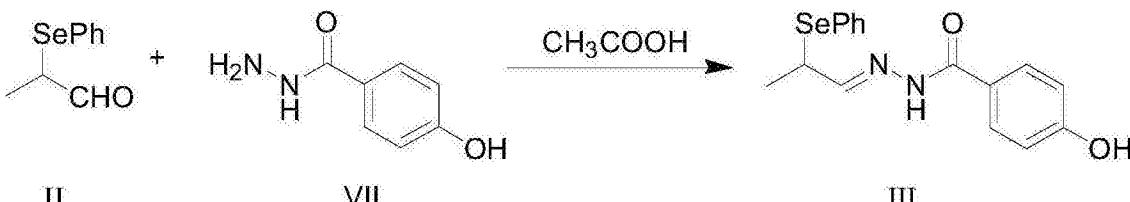


使式(X)所示的肟类化合物与N-氯代丁二酰亚胺在有机溶剂D中室温反应4~5小时，然后加入式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物和三乙胺反应5~8小时，反应完全后经分离纯化得到式(VI-1)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物；所述有机溶剂D选自下列之一：二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃；

式(X)中，R<sup>1</sup>的定义同式(VI-1)。

6.一种制备如权利要求1所述含苯硒基取代的双杂环化合物的方法，所述含苯硒基取代的双杂环化合物的结构如式(VI-2)所示，式(VI-2)中，R<sup>2</sup>的定义同式(VI)，所述方法包括：

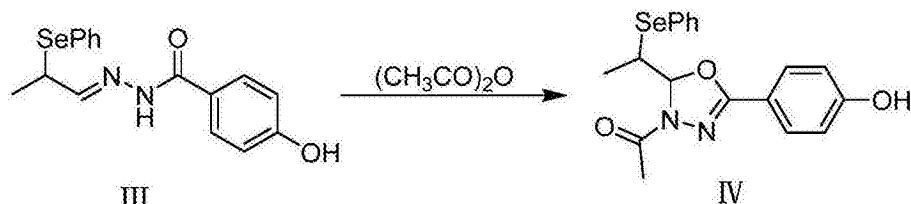
(a)式(III)所示的含苯硒基的中间产物的制备：



在反应容器中加入有机溶剂B、式(II)所示的α-苯硒基正丙醛和式(VII)所示的对羟基苯肼，使之完全溶解后加入醋酸，然后在氮气保护下回流反应1~3小时，反应完全后经分离纯化得到式(III)所示的含苯硒基的中间产物；所述有机溶剂B选自下列之一：乙醇、四氢呋

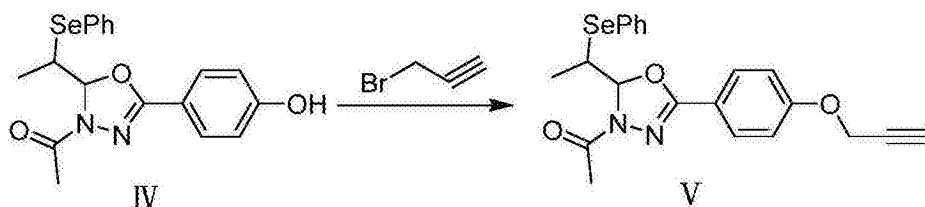
喃、乙腈；

(b)式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物的制备：



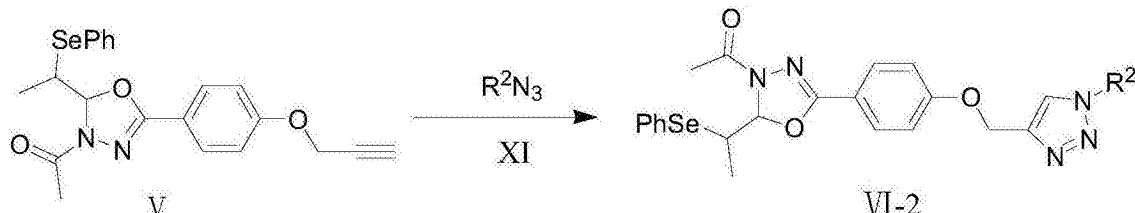
在反应容器中加入式(III)所示的含苯硒基的中间产物和乙酸酐，反应完毕后经分离纯化得到式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物；

(c)式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物的制备：



在反应容器中加入有机溶剂C、式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物、碳酸钾，搅拌下缓慢加入炔丙基溴，在氮气保护下回流反应3~5小时，反应完毕后经分离纯化得到式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物；所述有机溶剂C选自下列之一：丙酮、N,N-二甲基甲酰胺；

(d)式(VI-2)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物的制备：



使式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物溶于溶剂E中，依次加入五水硫酸铜和抗坏血酸，搅拌溶解后加入式(XI)所示的叠氮化合物，室温搅拌反应6~8小时，反应完全后经分离纯化得到式(VI-2)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物；所述溶剂E选自下列之一：THF和水的混合溶剂、二甲亚砜；

式(XI)中，R<sup>2</sup>的定义同式(VI-2)。

7. 如权利要求1所述的含苯硒基取代的双杂环化合物在制备单胺氧化酶抑制剂中的应用。

8. 如权利要求7所述的应用，其特征在于：所述的单胺氧化酶抑制剂是MAO-B抑制剂。

## 含苯硒基取代的双杂环化合物及其制备与应用

### 1、技术领域

[0001] 本发明涉及一种含苯硒基取代的双杂环化合物及其制备与应用,尤其是其在制备单胺氧化酶抑制剂中的应用。

### 2、背景技术

[0002] 单胺氧化酶(monoamine oxidase,MAO,EC1.4.3.4)全名为单胺氧化还原酶,在19世纪30年代由Balschko发现,是对神经递质代谢起重要作用的一种酶。它在大脑和周围神经组织中催化一些生物体产生的胺,氧化脱氨产生过氧化氢。1968年,Johnston根据单胺氧化酶对其不可逆抑制剂clorgyline(氯吉兰)的敏感度将其分成A和B两个亚类,单胺氧化酶A对clorgyline敏感,而单胺氧化酶B不敏感。进一步研究表明单胺氧化酶A对底物血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和抑制剂clorgyline具有高亲和性;而单胺氧化酶B则对苯乙基胺(PEA)、苯甲胺和抑制剂deprenyl(丙炔苯丙胺)具有高亲和性(Kuwahara T,等,Agric.Biol.Chem.,1990,54,253-257.)。

[0003] 研究表明单胺氧化酶在代谢多巴胺的过程中,伴随产生自由基和过氧化氢等内源性物质,其表达量的异常与帕金森病,抑郁症和攻击性行为有着极其密切的关系。随着人们生活节奏的逐渐加快,精神压力不断增加,抑郁症的发病率正迅速攀升,预计至2020年,将成为世界上仅次于冠心病的第二大疾病。这一疾病的引发可能与单胺氧化酶(MAO)的异常有关,而单胺氧化酶抑制剂(MAOI)是一类特异性抑制体内MAO活性的药物,曾在50年代首个被用来治疗抑郁症。其机理是通过抑制MAO,减少中枢神经系统内单胺类神经递质的降解,相对增加中枢单胺类递质的浓度,提高情绪,产生抗抑郁作用。临床用过的单胺氧化酶抑制剂有肼类的苯乙肼(Phenelzine)、异烟肼(Isonicotinyl hydrazide)、异丙烟肼(Iproniazid)、尼拉胺(Nialamide,)等,非肼类以反苯环丙胺(Tranylcypromine)为代表(Kalgotkar,A.S.Chem.Res.Toxicol.,2001,14(9),1139-1162.)。由于这些药物大部分毒副作用较大,且对单胺氧化酶的作用效果单一,所以寻求低毒,效果良好的MAOI成为当今研究的新目标。

[0004] 含氮杂环化合物都表现出尤为不错的单胺氧化酶抑制活性,特别是Mazouz,F.等报道不同取代基的1,3,4-噁二唑酮类化合物衍生物具有单胺氧化酶抑制活性(Mazouz,F.等,J Med Chem.,1993,36,6394-63981157-1167)。异噁唑类化合物存在于众多的天然产物骨架中,是一类具有很好的生物活性或潜在生物活性的物质,已渐渐成为重要的医药中间体及先导化合物。例如,异噁唑类化合物具有很好的抗菌、抗炎、抗肿瘤等生物学活性(贺红武等.农药.,2000,39(8),4-7)。异噁唑化合物还被报道具有单胺氧化酶抑制活性,例如,兼有异噁唑和酰肼这两种活性基团的化合物异卡波肼是第一代单胺氧化酶抑制剂;刘冰妮报道含有异噁唑环的化合物表现出一定的单胺氧化酶抑制活性(刘冰妮等,合成化学.,2011,19(6),734-736.)。本发明将异噁唑环或三唑环引入到噁二唑环,合成了一系列新型含苯硒基取代的双杂环化合物,它们具有很好的单胺氧化酶抑制活性,是一类很好的单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)。

### 3、发明内容

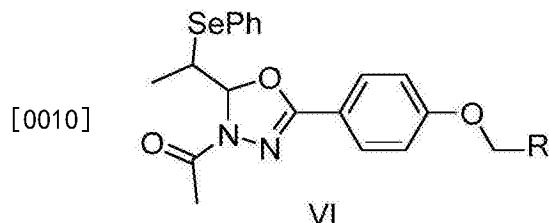
[0005] 本发明的第一个目的是提供一种具有良好的单胺氧化酶抑制活性的含苯硒基取代的双杂环化合物。

[0006] 本发明的第二个目的是提供一种制备所述含苯硒基取代的杂环化合物的方法。

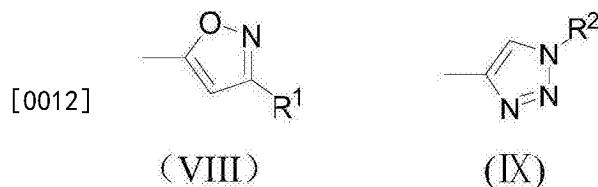
[0007] 本发明的第三个目的是提供所述含苯硒基取代的双杂环化合物在制备单胺氧化酶抑制剂中的应用。

[0008] 下面对为实现本发明目的而采用的技术方案做具体说明。

[0009] 本发明提供了一种含苯硒基取代的双杂环化合物，其结构如式(VI)所示：



[0011] 其中,R选自式(VIII)或式(IX)所示的基团:



[0013] 式(VIII)中, R<sup>1</sup>为芳基;

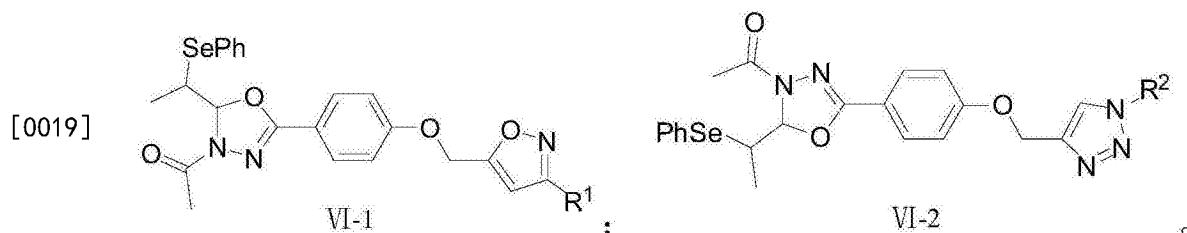
[0014] 式(IX)中,  $R^2$  选自下列基团之一:



[0016] 所述芳基未被取代或被下列基团中的一种或几种取代:C1-C3的烷基、卤素、C1-C3的烷氨基、三氟甲基;

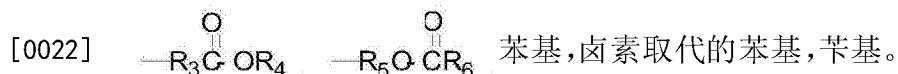
[0017]  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 各自独立选自C1-C6的烷基。

[0018] 具体的，本发明所述的含苯硒基取代的双杂环化合物可分为以下两类：



[0020] 进一步,  $R^1$ 为未被取代或被下列基团中的一种或几种取代的苯基:C1-C3 的烷基、卤素、C1-C3的烷氨基、三氟甲基。

[0021] 进一步,  $R^2$  选自下列基团之一:



[0023] 更进一步,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 各自独立选自C1-C4的烷基。

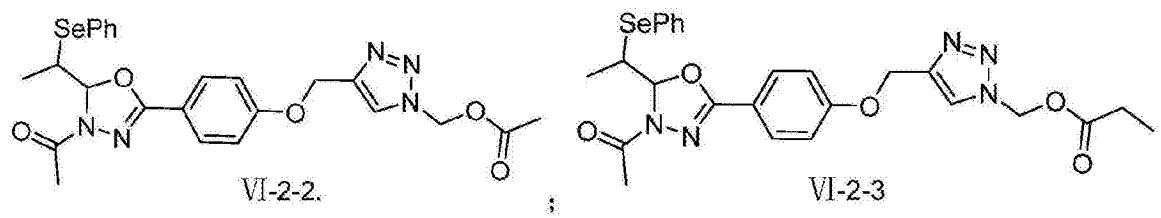
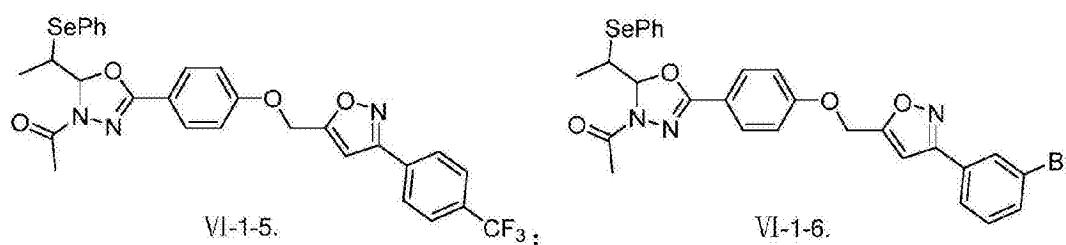
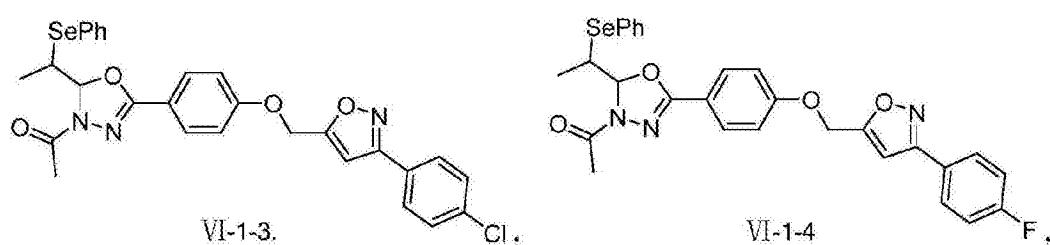
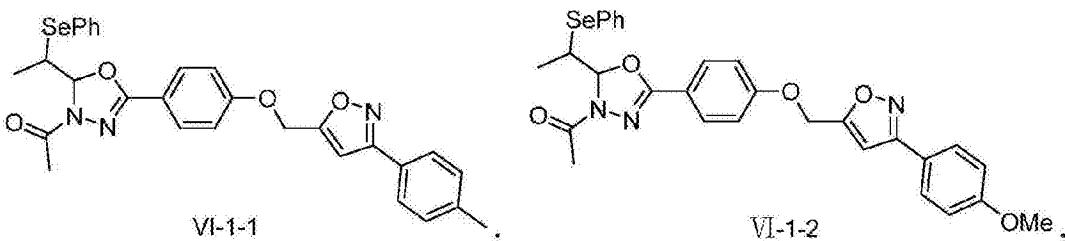
[0024] 更进一步,R<sup>2</sup>选自下列基团之一:

[0025] —R<sub>5</sub>O—CR<sub>6</sub><sup>2</sup>, 苯基, 卤素取代的苯基, 苄基。

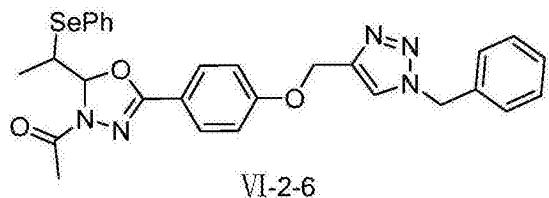
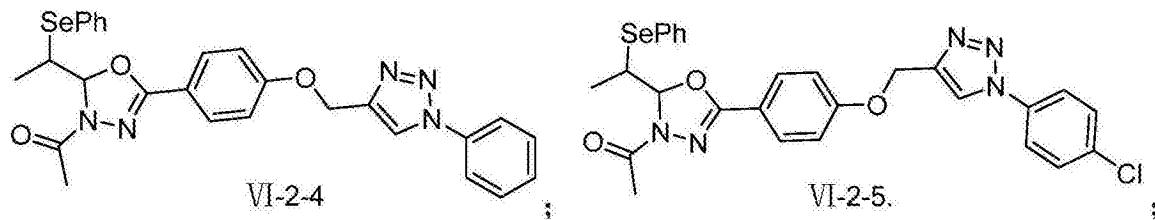
[0026] 更进一步, 所述的卤素为F、Cl或Br。

[0027] 再更进一步, 所述的含苯硒基取代的双杂环化合物为下列之一:

[0028]



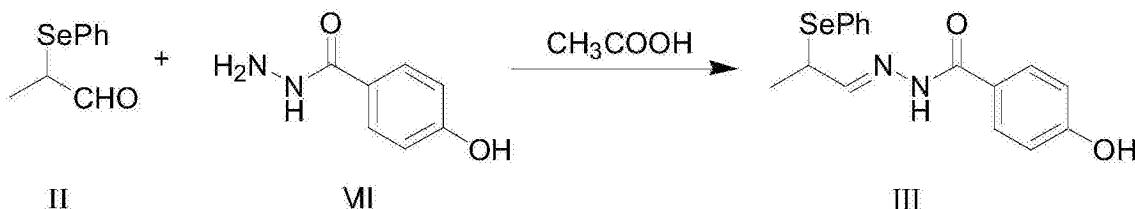
[0029]



[0030] 本发明还提供了一种制备式(VI-1)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物的方法，所述方法包括：

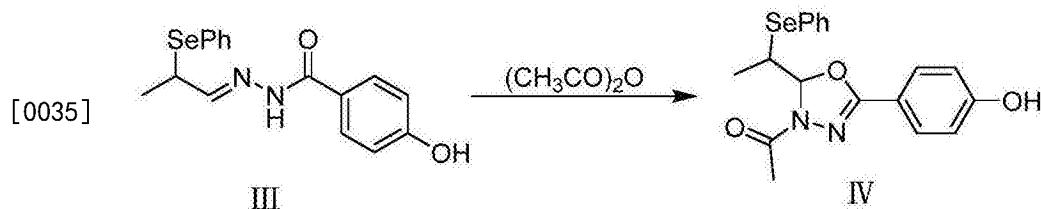
[0031] (1)式(III)所示的含苯硒基的中间产物的制备：

[0032]



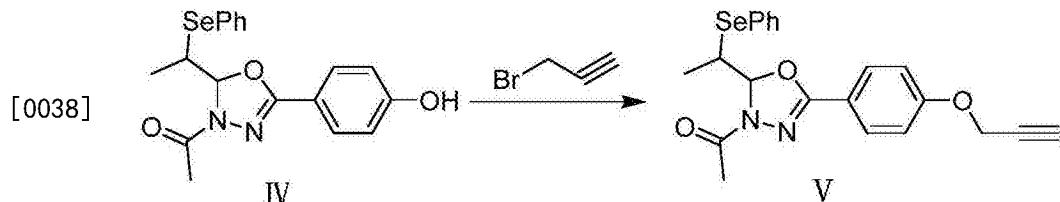
[0033] 在反应容器中加入有机溶剂B、式(II)所示的 $\alpha$ -苯硒基正丙醛和式(VII)所示的对羟基苯肼，使之完全溶解后加入醋酸，然后在氮气保护下回流反应1~3小时，反应完全后经分离纯化得到式(III)所示的含苯硒基的中间产物；

[0034] (2)式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物的制备：



[0036] 在反应容器中加入式(III)所示的含苯硒基的中间产物和乙酸酐，反应完毕后经分离纯化得到式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物；

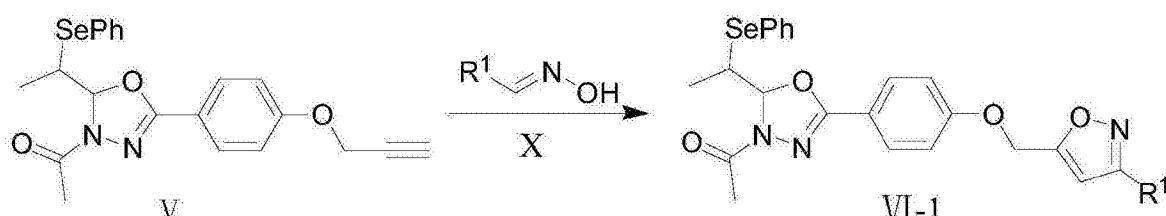
[0037] (3)式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物的制备：



[0039] 在反应容器中加入有机溶剂C、式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物、碳酸钾，搅拌下缓慢加入炔丙基溴，在氮气保护下回流反应3~5小时，反应完毕后经分离纯化得到式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物；

[0040] (4)式(VI-1)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物的制备：

[0041]



[0042] 使式(X)所示的肟类化合物与N-氯代丁二酰亚胺(NCS)在有机溶剂D中室温反应4~5小时，然后加入式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物和三乙胺反应5~8小时，反应完全后经分离纯化得到式(VI-1)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物；

[0043] 式(X)中，R<sup>1</sup>的定义同式(VI-1)。

[0044] 进一步,步骤(1)中,有机溶剂B选自下列之一:乙醇、四氯呋喃、乙腈。

[0045] 进一步,步骤(1)中, $\alpha$ -苯硒基正丙醛、式(VII)所示的对羟基酰肼、醋酸的投料摩尔比为1:1:10~15。

[0046] 进一步,步骤(2)中,乙酸酐的加入体积量以式(III)所示的含苯硒基的中间产物的摩尔数计为(4~6)mL/mmol。

[0047] 进一步,步骤(2)中,反应时间在3~4小时。

[0048] 进一步,步骤(3)中,有机溶剂C选自下列之一:丙酮、N,N-二甲基甲酰胺。

[0049] 进一步,步骤(3)中,式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物与碳酸钾、炔丙基溴的投料摩尔比为1:1~1.3:1.2~1.5。

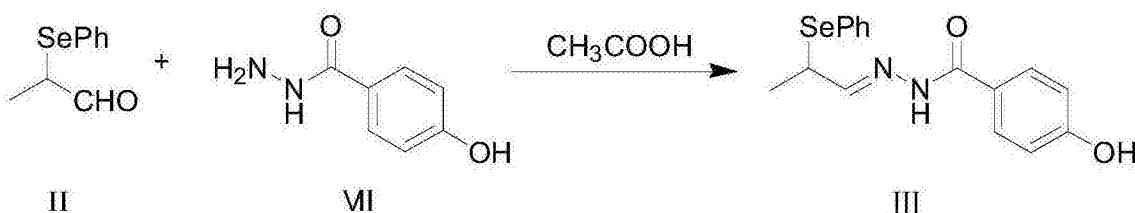
[0050] 进一步,步骤(4)中,有机溶剂D选自下列之一:二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃。

[0051] 进一步,步骤(4)中,式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物、式(X)所示的肟类化合物、N-氯代丁二酰亚胺、三乙胺的投料摩尔比为1:1.5~2;1.5~2;2~3。

[0052] 本发明还提供了一种制备式(VI-2)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物的方法，所述方法包括：

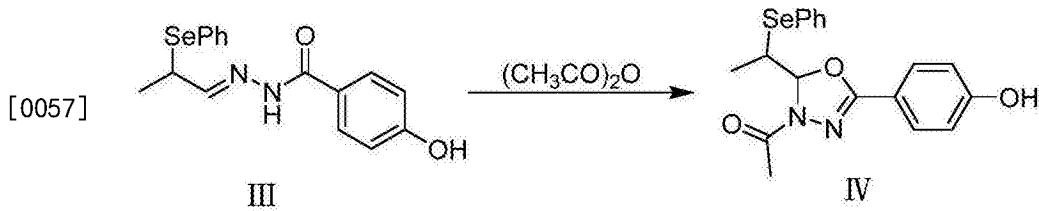
[0053] (a)式(III)所示的含苯硒基的中间产物的制备：

〔0054〕



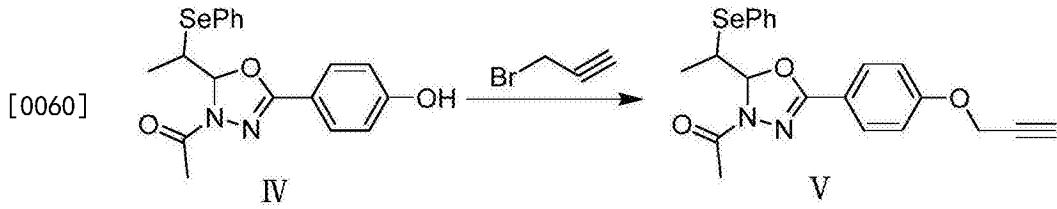
[0055] 在反应容器中加入有机溶剂B、式(II)所示的 $\alpha$ -苯硒基正丙醛和式(VII)所示的对羟基苯肼，使之完全溶解后加入醋酸，然后在氮气保护下回流反应1-3小时，反应完全后经分离纯化得到式(III)所示的含苯硒基的中间产物；

[0056] (b)式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物的制备：



[0058] 在反应容器中加入式(III)所示的含苯硒基的中间产物和乙酸酐，反应完毕后经分离纯化得到式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物；

[0059] (c)式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物的制备：

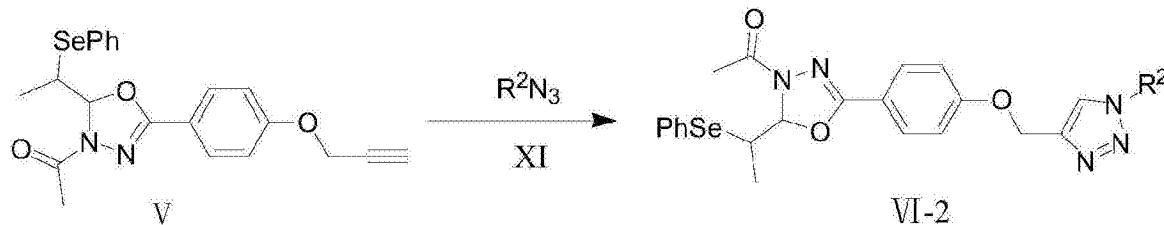


[0061] 在反应容器中加入有机溶剂C、式(IV)所示的含苯硒基的噁二唑类化合物、碳酸钾,搅拌下缓慢加入炔丙基溴,在氮气保护下回流反应3~5小时,反应完毕后经分离纯化得

到式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物：

[0062] (d)式(VI-2)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物的制备：

[0063]



[0064] 使式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物溶于溶剂E中,依次加入五水硫酸铜和抗坏血酸,搅拌溶解后加入式(XI)所示的叠氮化合物,室温搅拌反应6-8小时,反应完全后经分离纯化得到式(VI-2)所示的含苯硒基取代的双杂环化合物;

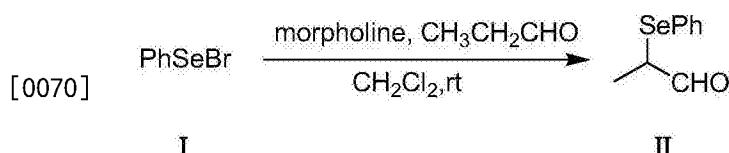
[0065] 式(VI)中,  $R^2$  的定义同式(VI-2)。

[0066] 步骤(a)-步骤(c)即上述步骤(1)-步骤(3),其制备细节在此不再赘述。

[0067] 步骤(d)中,溶剂E选自下列之一:THF和水的混合溶剂、二甲亚砜。

[0068] 步骤(d)中,式(V)所示的含末端三键的噁二唑类化合物、五水硫酸铜、抗坏血酸、叠氮化合物的投料摩尔比为1:0.05~0.1:0.15~0.25:1.3~1.6。

[0069] 本发明使用的原料式(II)所示的 $\alpha$ -苯硒基正丙醛可按照现有文献报道的方法通过下方程式制备：



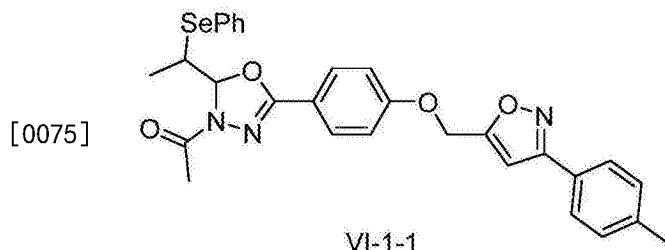
[0071] 本发明所述的含苯硒基取代的双杂环化合物具有良好的单胺氧化酶抑制活性，尤其是MAO-B抑制活性，故可用于制备单胺氧化酶（尤其是MAO-B）抑制剂。

[0072] 本发明的有益效果在于提供了一类新的具有良好的单胺氧化酶抑制活性的含苯硒基取代的双杂环化合物。

#### 4、具体实施方式

[0073] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述,但本发明的保护范围并不仅限于此:

[0074] 实施例1含异噁唑的噁二唑类化合物衍生物VI-1-1.的合成



[0076] 1) 将等当量的 $\alpha$ -苯硒基丙醛(0.213g, 1mmol)与对羟基苯肼(1mmol, 0.152g)加入含有20mL乙醇的圆底烧瓶中, 搅拌使之完全溶解, 再加入800 $\mu$ L醋酸, 在氮气保护下回流反应3h。TLC检测反应完全后, 抽于乙醇, 添加20mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 用饱和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液(3 $\times$ 20mL)水溶液

洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,得到含苯硒基的中间产物(III)粗产物。

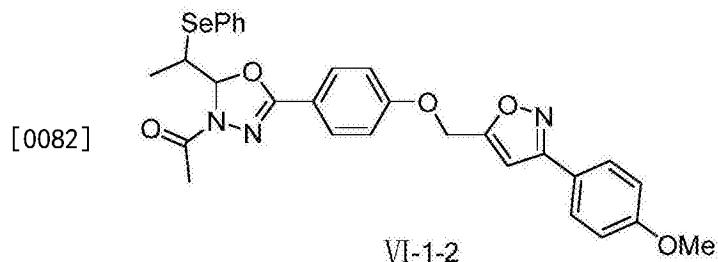
[0077] 2)将得到的产物(III)(1mmol)加入到5mL的醋酸酐中,在氮气保护下加热回流反应3h,溶液颜色变为桔红色并有悬浮物生成。TLC检测反应完全后,抽干乙酸酐,添加20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3×20mL)水溶液洗涤来除去未抽干的乙酸酐,再用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,经薄板层析分离得到产物(IV),产率75%。

[0078] 3)将1mmol(0.390g)化合物IV溶于20mL丙酮中,再加入(1.5mmol,0.207g)碳酸钾,搅拌下缓慢加入(1.2mmol,0.143g)炔丙基溴,在氮气保护下回流反应3h。TLC检测反应完全后,抽干丙酮,添加20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3×20mL)水溶液洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,经薄板层析后得到化合物V。

[0079] 4)先将对甲基苯肟(2mmol,0.272g)与等当量的NCS(2mmol,0.268g)溶解于20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在室温下反应4h,再加入化合物V(1mmol,0.388g)并滴加入三乙胺(2mmol,0.28mL)反应6个小时,TLC检测大部分反应完全后,加入饱和氯化钠分层,有机相饱和氯化钠水洗(30mL×3),有机相无水硫酸镁干燥,浓缩,薄板层析得VI-1-1.,产率82.5%。产物表征方法:<sup>1</sup>H NMR由Bruker Avance核磁共振仪测定,<sup>13</sup>C NMR由Bruker Avance核磁共振仪测定,用CDCl<sub>3</sub>作溶剂,TMS作内标。FT-IR由Bruker Tensor27型红外光谱仪测定,固体采用KBr压片法,液体采用液膜法。结果如下:

[0080] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)87.70(d,J=7.9Hz,2H),7.62(d,J=7.8Hz,2H),7.52–7.48(m,4H),7.37–7.17(m,5H),6.92(d,J=8.5Hz,1H),6.35(s,1H),4.10(dd,J=49.1,14.1Hz,1H),2.46(s,2H),2.40(s,3H),1.62(s,3H),1.25(d,J=4.6Hz,3H).IRv<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3375,2971,1767,1665,1599,1562,1508,1493,1432,1397,1210,1193,1122,1087,927,891,789,690,525,480.MS(ESI)m/z562.1(M+H)<sup>+</sup>.

[0081] 实施例2含异噁唑的噁二唑类化合物衍生物VI-1-2.的合成



[0083] 1)操作如实施例1步骤1

[0084] 2)操作如实施例1步骤2

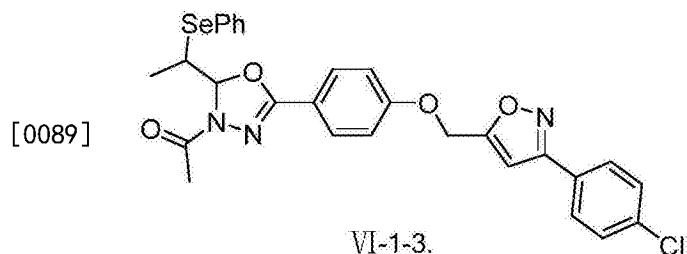
[0085] 3)操作如实施例1步骤3

[0086] 4)先将对甲氧基苯肟(2mmol,0.288g)与等当量的NCS(2mmol,0.268g)溶解于20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在室温下反应3h,再加入化合物V(1mmol,0.388g)并滴加入三乙胺(2mmol,0.28mL)反应6个小时,TLC检测大部分反应完全后,后续处理如实施例1步骤4,经薄板层析得VI-1-2.,产率85%。产物表征结果如下:

[0087] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)87.75–7.72(m,4H),7.68–7.64(m,4H),7.30(d,J=3.5Hz,2H),7.12–7.10(m,3H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),6.62(s,1H),5.24(s,2H),3.94–3.62(m,1H),3.85(s,3H),2.31(s,3H),1.34(d,J=7.2Hz,3H);IRv<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3120,2976,2920,2820,1665,1607,1580,1562,1504,1455,1409,1234,1210,1167,1122,1098,1026,927,803,708,

690, 503, 414, 338. MS(ESI)m/z578.1(M+H)<sup>+</sup>.

[0088] 实施例3含异噁唑的噁二唑类化合物衍生物VI-1-3.的合成



[0090] 1)操作如实施例1步骤1

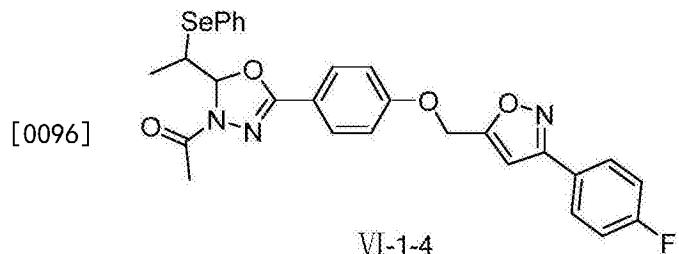
[0091] 2)操作如实施例1步骤2

[0092] 3)操作如实施例1步骤3

[0093] 4)先将对氯苯肟(2mmol, 0.313g)与等当量的NCS(2mmol, 0.268g)溶解于20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在室温下反应3h,再加入化合物V(1mmol, 0.388g)并滴加入三乙胺(2mmol, 0.28mL)反应6个小时,TLC检测大部分反应完全后,后续处理如实施例1步骤4,经薄板层析得VI-1-3.,产率71%。产物表征结果如下:

[0094] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.68-7.60(m, 4H), 7.52(d, J=8.5Hz, 2H), 7.37-7.17(m, 7H), 6.92(d, J=8.5Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 4.10(dd, J=49.1, 14.1Hz, 1H), 2.47(s, 2H), 2.40(s, 3H), 1.25(d, J=4.6Hz, 3H); IR<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3031, 2922, 2867, 1884, 1760, 1618, 1578, 1551, 1487, 1445, 1398, 1376, 1206, 1175, 1109, 1088, 1038, 1014, 938, 802, 739, 630, 483, 376. MS(ESI)m/z582.1(M+H)<sup>+</sup>, 584.1(M+2+H)<sup>+</sup>.

[0095] 实施例4含异噁唑的噁二唑类化合物衍生物VI-1-4.的合成



[0097] 1)操作如实施例1步骤1

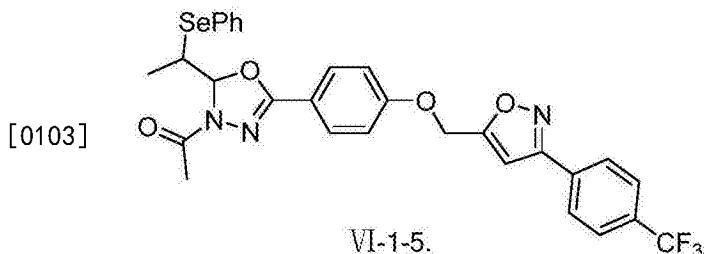
[0098] 2)操作如实施例1步骤2

[0099] 3)操作如实施例1步骤3

[0100] 4)先将对氟苯肟(2mmol, 0.280g)与等当量的NCS(2mmol, 0.268g)溶解于20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在室温下反应3h,再加入化合物V(1mmol, 0.388g)并滴加入三乙胺(2mmol, 0.28mL)反应6个小时,TLC检测大部分反应完全后,后续处理如实施例1步骤4,经薄板层析得VI-1-4.,产率78%。产物表征结果如下:

[0101] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.75(d, J=9.0Hz, 2H), 7.68-7.64(m, 4H), 7.33-7.28(m, 4H), 7.16(d, J=1.7Hz, 2H), 7.13-7.10(m, 1H), 6.92(d, J=8.7Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 4.10(dd, J=49.1, 14.1Hz, 1H), 2.46(s, 2H), 2.32(s, 3H), 1.37-1.35(m, 3H); IR<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3042, 2927, 1708, 1613, 1601, 1551, 1507, 1454, 1409, 1223, 1158, 1114, 1026, 1019, 842, 814, 730, 678, 501, 452, 422.. MS(ESI)m/z566.1(M+H)<sup>+</sup>.

## [0102] 实施例5含异噁唑的噁二唑类化合物衍生物VI-1-5.的合成



[0104] 1)操作如实施例1步骤1

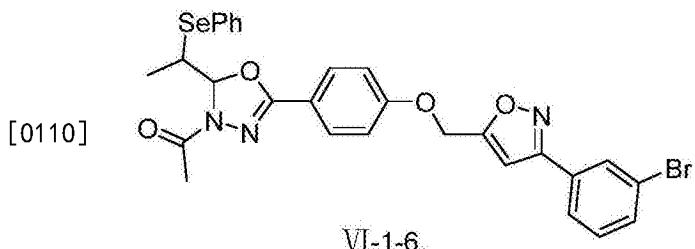
[0105] 2)操作如实施例1步骤2

[0106] 3)操作如实施例1步骤3

[0107] 4)先将对三氟甲基苯肟(2mmol, 0.380g)与等当量的NCS(2mmol, 0.268g)溶解于20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在室温下反应3h,再加入化合物V(1mmol, 0.388g)并滴加入三乙胺(2mmol, 0.28mL)反应6个小时,TLC检测大部分反应完全后,后续处理如实施例1步骤4,经薄板层析得VI-1-5.,产率72%。产物表征结果如下:

[0108] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.75–7.56(m, 4H), 7.28–7.25(m, 4H), 7.16–7.13(m, 2H), 7.10–7.03(m, 3H), 6.69–6.68(m, 1H), 6.64(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.86(dd, J=14.1, 9.8Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 1.34(d, J=7.2Hz, 3H); IR<sub>v</sub><sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3475, 3390, 2971, 1767, 1665, 1626, 1551, 1524, 1444, 1324, 1210, 1184, 1157, 1110, 1063, 1010, 927, 830, 691, 599, 505, 428. MS(ESI)m/z616.1(M+H)<sup>+</sup>.

## [0109] 实施例6含异噁唑的噁二唑类化合物衍生物VI-1-6.的合成



[0111] 1)操作如实施例1步骤1

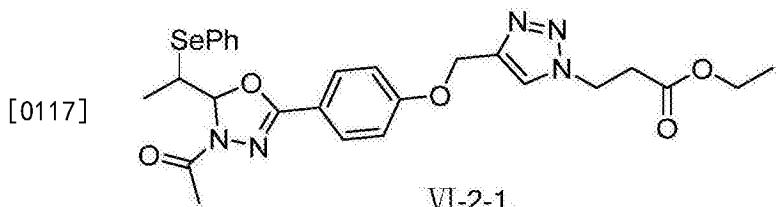
[0112] 2)操作如实施例1步骤2

[0113] 3)操作如实施例1步骤3

[0114] 4)先将对间溴苯肟(2mmol, 0.402g)与等当量的NCS(2mmol, 0.268g)溶解于20mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在室温下反应3h,再加入化合物V(1mmol, 0.388g)并滴加入三乙胺(2mmol, 0.28mL)反应6个小时,TLC检测大部分反应完全后,后续处理如实施例1步骤4,经薄板层析得VI-1-6.,产率76%。产物表征结果如下:

[0115] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.99–7.93(m, 4H), 7.75(d, J=7.8Hz, 2H), 7.68(d, J=4.6Hz, 2H), 7.36–7.32(m, 2H), 7.26–7.23(m, 3H), 6.87–6.82(m, 1H), 6.58(s, 1H), 5.21(s, 2H), 3.97–3.92(m, 1H), 2.34(s, 3H), 1.36(d, J=8.6Hz, 3H); IR<sub>v</sub><sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>): 3058, 2917, 1708, 1629, 1601, 1568, 1587, 1473, 1411, 1214, 1162, 1115, 1073, 997, 870, 834, 772, 679, 664, 452, 426. MS(ESI)m/z626.0(M+H)<sup>+</sup>, 628.0(M+2+H)<sup>+</sup>.

## [0116] 实施例7:含三氮唑环的噁二唑类化合物VI-2-1的制备



[0118] 1)操作如实施例1步骤1

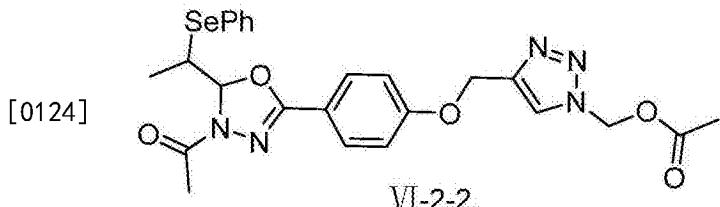
[0119] 2)操作如实施例1步骤2

[0120] 3)操作如实施例1步骤3

[0121] 4)将化合物V(1mmol)溶于10mL THF:H<sub>2</sub>O=1:1(体积比)中,依次加入CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(0.05mmol)和抗坏血酸(Vc,0.15mmol),搅拌溶解后加入1-叠氮基丙酸乙酯(1.5mmol),常温搅拌反应6h,反应过程用TLC检测追踪,反应完毕冷却后浓缩溶剂,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×20mL),合并有机相多次水洗后加无水MgSO<sub>4</sub>干燥,30℃蒸发浓缩,经薄层层析分离纯化后得到含三氮唑环的噁二唑化合物VI-2-1.,产率86%。产物表征结果如下:

[0122] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.81–7.58(m,2H),7.61(t,J=7.7Hz,1H),7.50–7.32(m,3H),7.34–7.21(m,3H),7.03(s,1H),6.49–6.48(m,1H),5.42–5.26(m,2H),5.16(dd,J=20.4,2.4Hz,1H),4.31–4.21(m,4H),2.38–2.20(m,2H),1.94(s,3H),1.87(d,J=11.5Hz,3H),0.94(t,J=20.1Hz,3H);IR<sub>v</sub><sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3347,3155,2965,1708,1551,1530,1494,1454,1379,1309,1255,1132,1114,1082,970,896,788,764,724,660,452,440.MS(ESI)m/z572.1(M+H)<sup>+</sup>.

[0123] 实施例8:含三氮唑环的噁二唑类化合物VI-2-2的制备



[0125] 1)操作如实施例1步骤1;

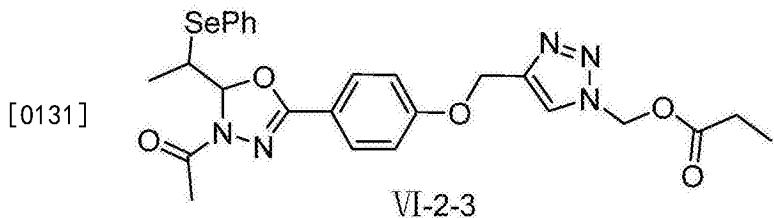
[0126] 2)操作如实施例1步骤2;

[0127] 3)操作如实施例1步骤3;

[0128] 4)将化合物V(1mmol)溶于10mL THF:H<sub>2</sub>O=1:1(体积比)中,依次加入CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(0.10mmol)和抗坏血酸(Vc,0.25mmol),搅拌溶解后加入4-叠氮基乙酸甲酯(1.6mmol),常温搅拌反应7h,反应过程用TLC检测追踪,反应完毕冷却后浓缩溶剂,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×20mL),合并有机相多次水洗后加无水MgSO<sub>4</sub>干燥,30℃蒸发浓缩,经薄层层析分离纯化后得到含三氮唑环的噁二唑化合物VI-2-2.,产率82.5%。产物表征结果如下:

[0129] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.96–7.74(m,2H),7.76–7.60(m,2H),7.65–7.50(m,2H),7.52–7.29(m,3H),7.32–7.18(m,1H),6.59(d,J=6.8Hz,1H),5.22(s,2H),4.82(dd,J=10.8,5.3Hz,1H),2.07(s,3H),1.45–1.43(m,2H),1.76(d,J=7.0Hz,3H),0.97(s,3H);IR<sub>v</sub><sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3639,3147,2922,1738,1511,1466,1436,1394,1364,1319,1252,1234,1123,1058,973,922,890,871,796,769,722,622,450,420.MS(ESI)m/z544.1(M+H)<sup>+</sup>.

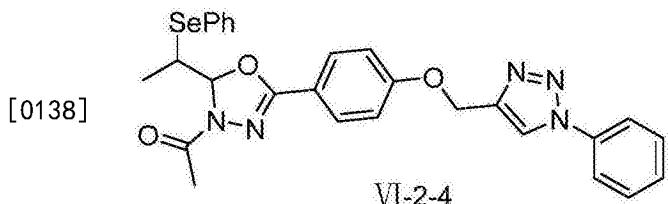
[0130] 实施例9:含三氮唑环的噁二唑类化合物VI-2-3的制备



- [0132] 操作如实施例1步骤1；  
 [0133] 1)操作如实施例1步骤2；  
 [0134] 2)操作如实施例1步骤3；  
 [0135] 4)将化合物V(1mmol)溶于10mL THF:H<sub>2</sub>O=1:1(体积比)中,依次加入CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O(0.05mmol)和抗坏血酸(Vc,0.15mmol),搅拌溶解后加入4-叠氮基丙酸甲酯(1.5mmol),常温搅拌反应8h,反应过程用TLC检测追踪,反应完毕冷却后浓缩溶剂,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×20mL),合并有机相多次水洗后加无水MgSO<sub>4</sub>干燥,30℃蒸发浓缩,经薄层层析分离纯化后得到含三氮唑环的噁二唑化合物VI-2-3,产率81.8%。产物表征结果如下:

[0136] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.22(d,J=1.9Hz,2H),7.94(d,J=8.0Hz,2H),7.63–7.58(m,2H),7.58–7.53(m,3H),7.10–7.06(m,1H),6.52–6.50(m,1H),5.25–5.21(m,2H),5.65(s,2H),4.68(dd,J=12.6,8.4Hz,1H),2.28(s,3H),1.76(s,2H),1.34–1.32(m,3H),1.01–0.98(m,3H);IRv<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3287,2981,1768,1741,1500,1455,1384,1316,1271,1250,1189,1144,1098,1055,1020,976,879,806,754,722,618,520,480.MS(ESI)m/z558.1(M+H)<sup>+</sup>.

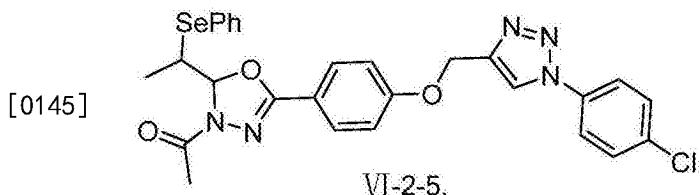
[0137] 实施例10:含三氮唑环的噁二唑类化合物VI-2-4的制备



- [0139] 1)操作如实施例1步骤1；  
 [0140] 2)操作如实施例1步骤2；  
 [0141] 3)操作如实施例1步骤3；  
 [0142] 4)将化合物V(1mmol)溶于10mL THF:H<sub>2</sub>O=1:1(体积比)中,依次加入CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O(0.05mmol)和抗坏血酸(Vc,0.15mmol),搅拌溶解后加入叠氮基苯(1.5mmol),常温搅拌反应8h,反应过程用TLC检测追踪,反应完毕冷却后浓缩溶剂,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×20mL),合并有机相多次水洗后加无水MgSO<sub>4</sub>干燥,30℃蒸发浓缩,经薄层层析分离纯化后得到含三氮唑环的噁二唑化合物VI-2-4.,产率86.9%。产物表征结果如下:

[0143] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.22–7.93(m,4H),7.70–7.67(m,4H),7.58(d,J=7.9Hz,2H),7.43–7.38(m,4H),7.09(s,1H),5.81–5.80(m,1H),5.43(s,2H),3.98(dd,J=18.6,9.8Hz,1H),2.48(s,3H),1.48(d,J=6.8Hz,3H);IRv<sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3059,2953,2925,1787,1707,1552,1546,1493,1438,1405,1349,1210,1188,1012,987,865,745,695,626,525,420.MS(ESI)m/z548.1(M+H)<sup>+</sup>.

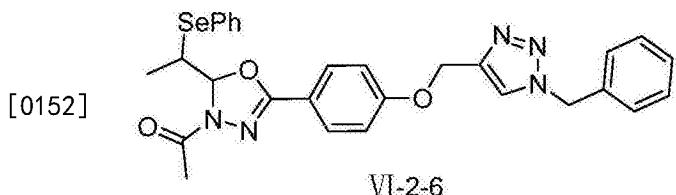
[0144] 实施例11:含三氮唑环的噁二唑类化合物VI-2-5的制备



- [0146] 1)操作如实施例1步骤1；  
 [0147] 2)操作如实施例1步骤2；  
 [0148] 3)操作如实施例1步骤3；  
 [0149] 4)将化合物V(1mmol)溶于10mL THF:H<sub>2</sub>O=1:1(体积比)中,依次加入CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O(0.05mmol)和抗坏血酸(Vc,0.15mmol),搅拌溶解后加入4-叠氮基氯苯(1.5mmol),常温搅拌反应8h,反应过程用TLC检测追踪,反应完毕冷却后浓缩溶剂,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×20mL),合并有机相多次水洗后加无水MgSO<sub>4</sub>干燥,30℃蒸发浓缩,经薄层层析分离纯化后得到含三氮唑环的噁二唑化合物VI-2-5.,产率87%。产物表征结果如下:

[0150] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.12(s,1H),7.90(d,J=8.5Hz,2H),7.49–7.35(m,5H),7.24(m,3H),7.07(d,J=7.7Hz,2H),6.98(s,1H),5.71(d,J=4.1Hz,1H),5.42(s,2H),4.38(dd,J=16.2,8.6Hz,1H),2.82(s,3H),1.49–1.45(m,3H);IR<sub>ν</sub><sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3061,2951,1738,1707,1566,1545,1492,1438,1409,1352,1218,1114,1070,937,862,737,693,674,525,468.MS(ESI)m/z582.1(M+H)<sup>+</sup>,584.1(M+H)<sup>+</sup>.

[0151] 实施例12:含三氮唑环的噁二唑类化合物VI-2-6的制备



- [0153] 1)操作如实施例1步骤1；  
 [0154] 2)操作如实施例1步骤2；  
 [0155] 3)操作如实施例1步骤3；  
 [0156] 4)将化合物V(1mmol)溶于10mL THF:H<sub>2</sub>O=1:1(体积比)中,依次加入CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O(0.10mmol)和抗坏血酸(Vc,0.25mmol),搅拌溶解后加入叠氮甲苯(1.5mmol),常温搅拌反应8h,反应过程用TLC检测追踪,反应完毕冷却后浓缩溶剂,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3×20mL),合并有机相多次水洗后加无水MgSO<sub>4</sub>干燥,30℃蒸发浓缩,经薄层层析分离纯化后得到含三氮唑环的噁二唑化合物VI-2-6,产率86.1%。产物表征结果如下:

[0157] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.24(d,J=7.9Hz,1H),7.95(d,J=8.3Hz,2H),7.73–7.68(m,1H),7.63(s,1H),7.59(d,J=8.3Hz,2H),7.45–7.42(m,2H),7.32–7.38(m,5H),7.23–7.19(m,1H),5.64–5.62(m,1H),5.42(s,2H),4.99–4.96(m,2H),3.98(dd,J=21.4,12.6Hz,1H),2.81(s,3H).1.28–1.21(m,3H);IR<sub>ν</sub><sub>max</sub>(cm<sup>-1</sup>):3066,2950,2941,1787,1708,1551,1540,1444,1405,1349,1218,1116,1009,927,865,715,695,653,586,480.MS(ESI)m/z562.1(M+H)<sup>+</sup>.

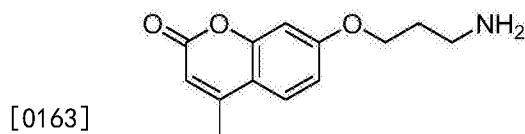
[0158] 实施例13:单胺氧化酶抑制活性检测

[0159] (1)样品配制

[0160] 将实施例1~12制备的化合物(VI-1)~(VI-12)溶于二甲基亚砜(DMSO)中,分别配成10、50、75、100、150mmol/L浓度梯度的样品液,记为样品1~12。

[0161] (2)含苯硒基取代的双杂环化合物(VI)对单胺氧化酶-A抑制活性检测方法

[0162] 分别向12份装有381 $\mu$ L硼酸缓冲液(pH=8.4)的EP管中加入10 $\mu$ L(浓度5mg/mL)单胺氧化酶-A(MAO-A)和4 $\mu$ L步骤(1)配制的样品1~12,混合,再将混合物在38℃水浴中反应3h,然后分别再次向上述12份EP管中加入2.5 $\mu$ L式(XII)所示的探针7-(3-氨基丙氧基)-4-甲基香豆素(20mmol/ml)和2.5 $\mu$ L的牛血清蛋白( BSA,浓度60mg/mL),并将EP管放在38℃水浴中继续反应3h。与其同时需检测未加抑制剂的酶的酶活,即向装有385 $\mu$ L硼酸缓冲液(pH=8.4)的EP管中加入10 $\mu$ L单胺氧化酶-A(MAO-A),在38℃水浴中反应3h,再加入2.5 $\mu$ L探针(20mmol/ml)和2.5 $\mu$ L的BSA同样也在38℃水浴中反应3h。



(XI)

[0164] 最后在每个EP管(微量离心管)中取出100 $\mu$ L加入96孔板中并用全功能荧光分光光度计( $\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}}=365/460\text{nm}$ )(spectraMax M,美国分子仪器公司)检测样品。根据所测的荧光值计算样品1~12的IC<sub>50</sub>,化合物(VI-1)~(VI-12)对单胺氧化酶-A活性抑制测试结果见表1。

[0165] 化合物的抑制效果用半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)来表示。IC<sub>50</sub>是指“反应”被抑制一半时抑制剂的浓度,化合物抑制能力越强,该数值越低。

[0166] IC<sub>50</sub>可以用以下方法计算:

[0167] 1)检测并计算只加酶与探针缓冲液的平均荧光强度(F<sub>M</sub>);

[0168] 2)计算含有不同浓度梯度抑制剂的各组分酶的平均荧光强度(要扣除背景值);

[0169] 3)根据不同浓度梯度抑制剂的各组分酶的荧光强度做抑制剂的浓度(C)与荧光强度(F)之间关系的直线回归,建立得到方程:F=aC+b(通过回归直线确定方程系数a和截距b);

[0170] 4)根据方程,求F=1/2F<sub>M</sub>下的对应的抑制剂浓度,即可求出抑制率为50%时的抑制剂浓度,即为IC<sub>50</sub>。

[0171] (3)含苯硒基取代的双杂环化合物(VI)对单胺氧化酶-B抑制活性测试

[0172] 将MAO-A换成MAO-B,其他操作同步骤(2),结果见表1。

[0173] 表1实施例1~12制备的含苯硒基取代的双杂环化合物(VI)对单胺氧化酶A和B的抑制活性

[0174]

化合物	IC <sub>50</sub> (MAO-A) (μM)	IC <sub>50</sub> (MAO-B) (μM)	SI <sup>b</sup>
VI-1-1	43.20	0.072	600
VI-1-2	38.70	0.091	430
VI-1-3	28.44	0.655	43.4
VI-1-4	18.62	0.014	1330
VI-1-5	10.89	0.402	272
VI-1-6	ND <sup>c</sup>	1.449	41.41
VI-2-1	851.7	164.1	5.190
VI-2-2	727.5	98.34	7.398
VI-2-3	283.0	32.80	8.630
VI-2-4	163.2	28.09	5.809
VI-2-5	335.1	49.02	6.836
VI-2-6	372.0	47.13	7.864

[0175] a:抑制活性用IC<sub>50</sub>表示,每个样品做3个平行组,取5个浓度梯度;

[0176] b:对酶的选择性用SI表示,SI:selectivity index=IC<sub>50</sub>(MAO-A)/IC<sub>50</sub>(MAO-B)

[0177] c:ND:too large that were not detected(>1.0mM).

[0178] 从表1可以看出,化合物(VI-1-1)~(VI-1-5)和(VI-2-1)~(VI-2-6)对单胺氧化酶A有抑制活性,其中化合物(VI-1-1)~(VI-1-5)有较强的抑制活性;化合物(VI-1-1)~(VI-1-6)和(VI-2-1)~(VI-2-6)对单胺氧化酶B有抑制活性,其中化合物(VI-1-1)~(VI-1-6)和(VI-2-2)~(VI-2-6)有较强的抑制活性,特别是化合物(VI-1-1)~(VI-1-5)有极强的抑制活性。