



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108752300 B

(45) 授权公告日 2022.03.25

(21) 申请号 201810469065.9
 (22) 申请日 2018.05.16
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 108752300 A
 (43) 申请公布日 2018.11.06
 (73) 专利权人 中国科学院昆明植物研究所
 地址 650201 云南省昆明市蓝黑路132号
 (72) 发明人 左之利 孙威 彭佳乐 孔德信
 周业珩
 (74) 专利代理机构 昆明祥和知识产权代理有限公司 53114
 代理人 马晓青

CN 102125548 A, 2011.07.20
 WO 2005087726 A1, 2005.09.22
 US 2003195208 A1, 2003.10.16
 Shubhendu Dhara 等. Pd-free Sonogashira coupling: one pot synthesis of phthalide via domino Sonogashira coupling and 5-exo-dig cyclization.《RSC Adv.》.2014,第4卷第42604-42607页.
 Socrates B. Munoz 等. Synthesis of 3-substituted isoindolin-1-ones via a tandem desilylation, cross-coupling, hydroamidation sequence under aqueous phase-transfer conditions.《Org. Biomol. Chem.》.2015,第14卷第85-92页.
 Debkumar Nandi 等. One-Step Synthesis of Isocoumarins and 3-Benzylidenephthalides via Ligandless Pd-Catalyzed Oxidative Coupling of Benzoic Acids and Vinylarenes.《J. Org. Chem.》.2013,第78卷第3445-3451页. (续)

审查员 冉书平

(51) Int. Cl.
 C07D 307/88 (2006.01)
 C07D 405/06 (2006.01)
 C07D 307/92 (2006.01)
 A61P 25/16 (2006.01)
 A61K 31/365 (2006.01)
 A61K 31/443 (2006.01)

(56) 对比文件
 CN 1330069 A, 2002.01.09
 CN 1105360 A, 1995.07.19
 CN 104042606 A, 2014.09.17

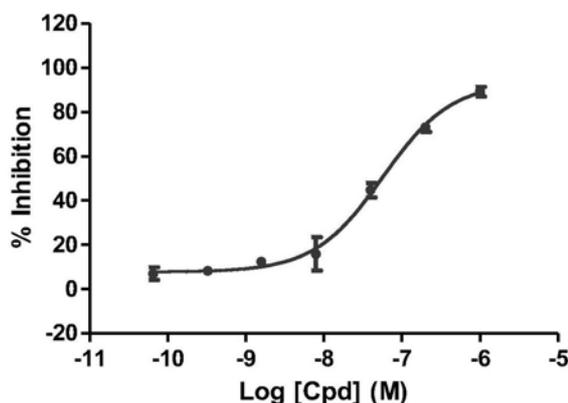
权利要求书4页 说明书18页 附图1页

(54) 发明名称
 苺烯叉苯胺类化合物及其药物组合物和其应用

(57) 摘要
 本发明提供苺烯叉苯胺类化合物,以其为活性成分的药物组合物,及其作为单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂,和在制备帕金森症(PD)治疗药物中的应用。单胺氧化酶B(MAO-B)已被证实与帕金森症(PD)病因存在着密切联系,是该病药物研究的经典靶标。本发明提供了苺烯叉苯胺类化合物在制备单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂中的应用。该系列化合物经过体外激酶活性实验,证明其有明显的单胺氧化酶B(MAO-B)抑制作用。

CN 108752300 B

87 IC₅₀ on MAOB



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

ACS.RN:749900-26-3.《STN Registry数据库》.2017,第1-11页.

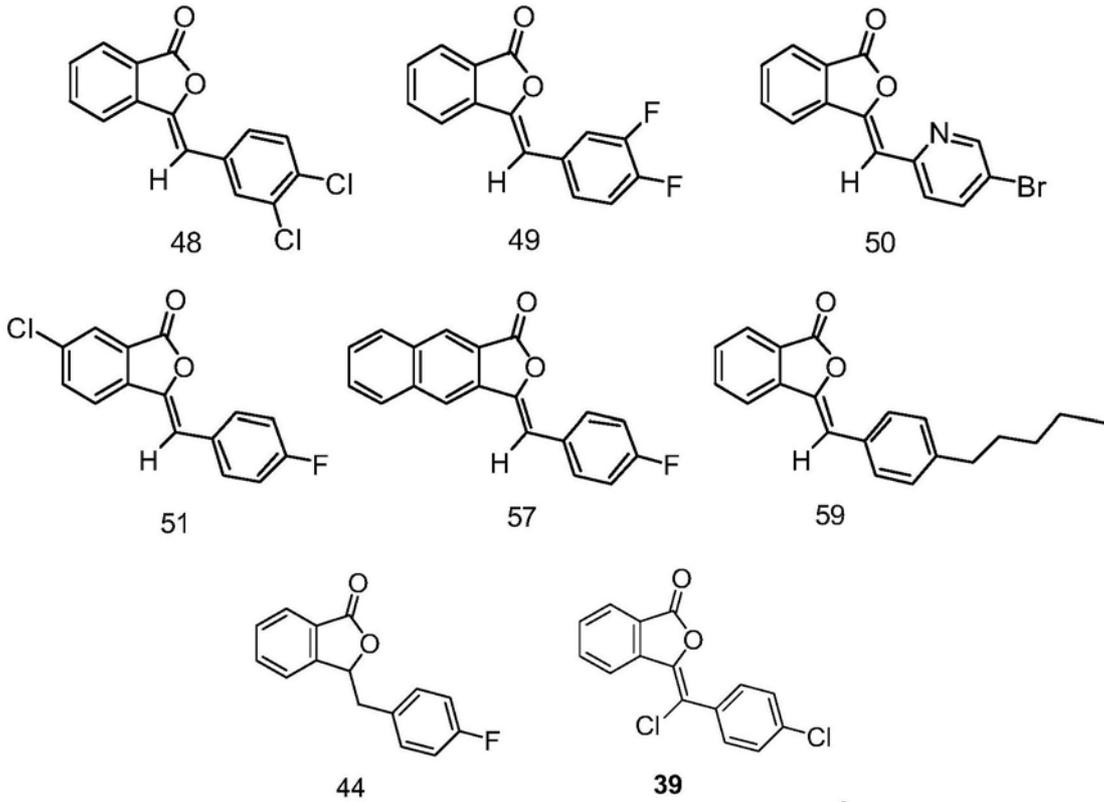
Hany S.Ibrahim 等.Improvement of antibacterial activity of some sulfa drugs through linkage to certain phthalazin-1 (2H)-one scaffolds.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2014,第85卷第480-486页.

廖应养 等.丁苯酞防治神经系统性疾病作

用机制的研究进展.《海峡药学》.2017,第29卷(第4期),第84-87页.

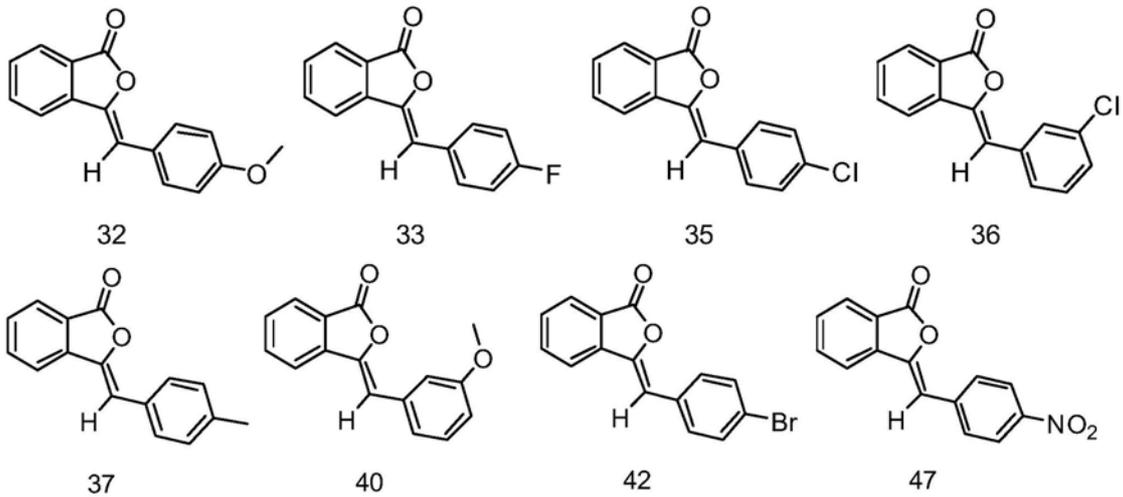
Francis Mariaraj Irudayanathan 等.Copper-Catalyzed Selective Synthesis of Isoindolin-1-ones and Isoquinolin-1-ones from the Three-Component Coupling of 2-Halobenzoic Acid, Alkynylcarboxylic Acid and Ammonium Acetate.《Advanced Synthesis & Catalysis》.2014,第356卷第3433-3442页.

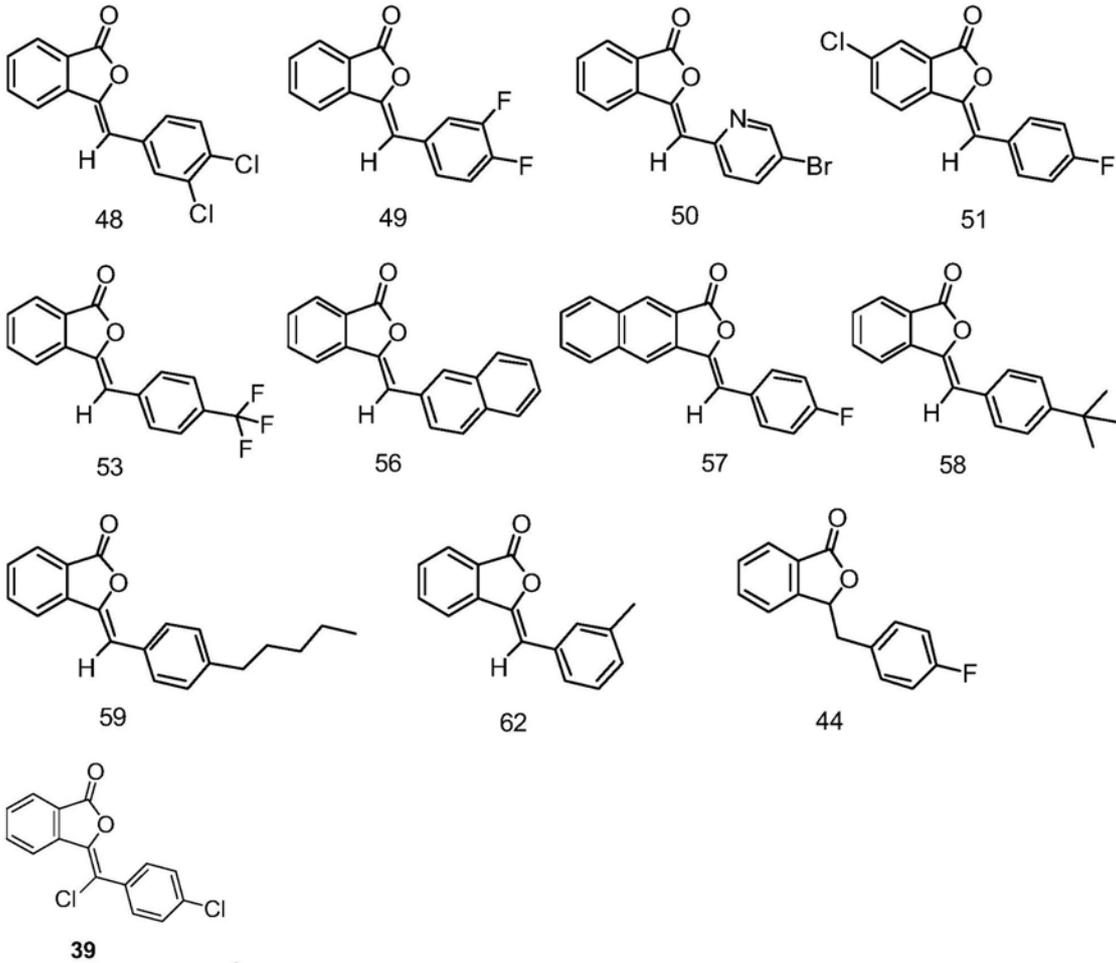
1. 如下结构式所示的苜蓿叉苯肽化合物48、49、50、51、57、59、44、39，



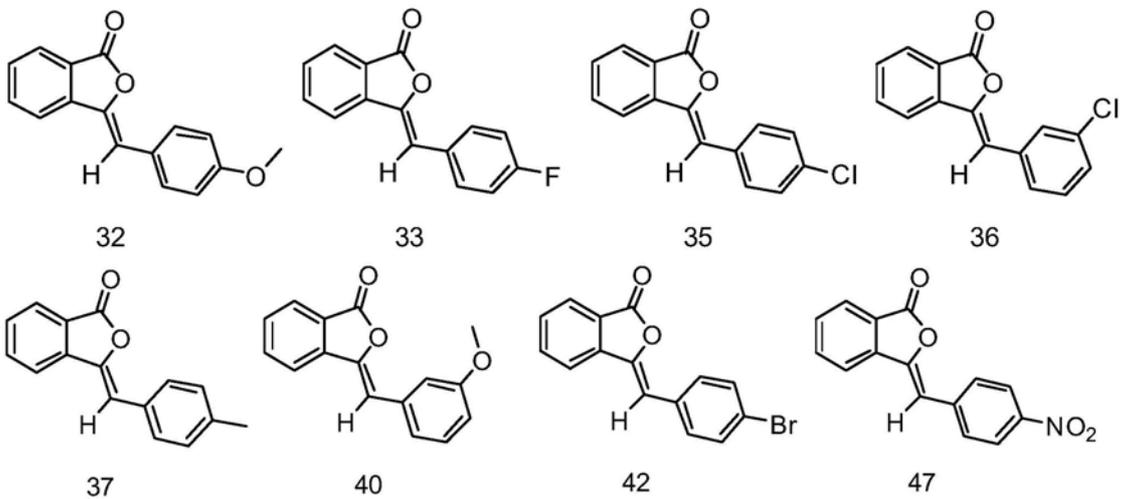
2. 药物组合物,其包含权利要求1所示的苜蓿叉苯肽类化合物和至少一种药学上可接受的载体。

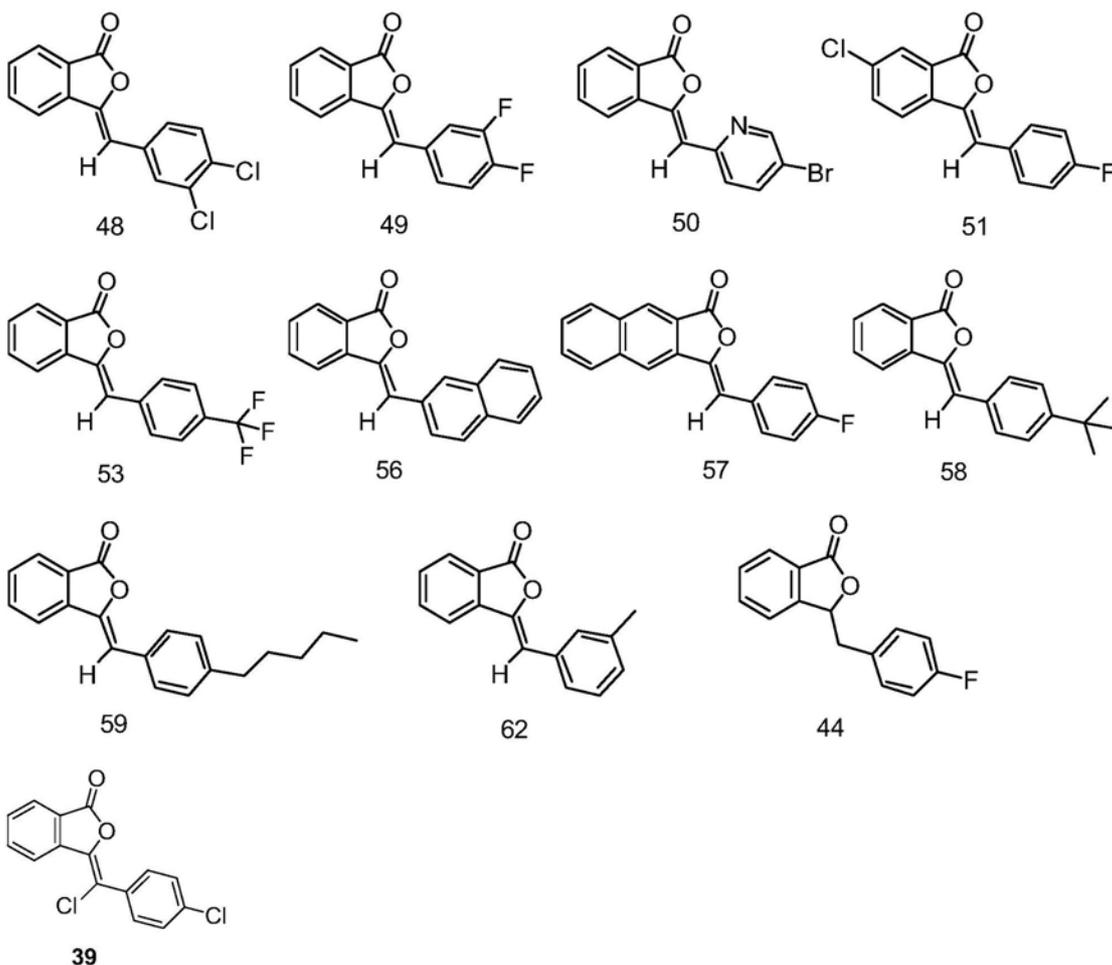
3. 下述结构式所示的苜蓿叉苯肽类化合物在制备单胺氧化酶B抑制剂中的应用,



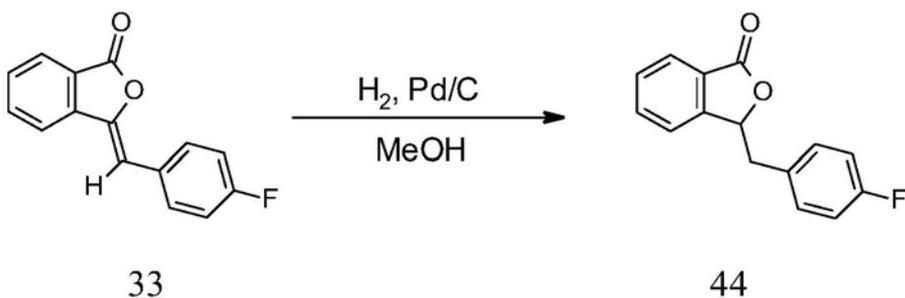


4. 下述结构所示的苜烯叉苯肽类化合物在制备治疗帕金森症的药物中的应用，



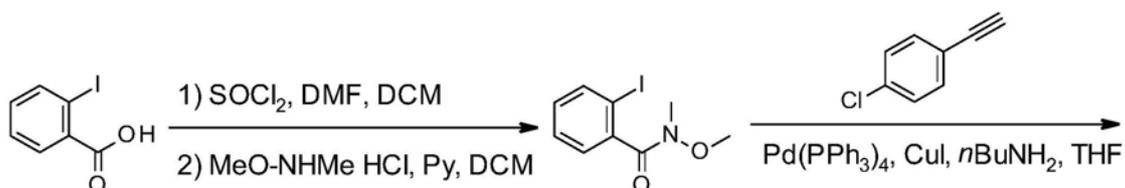


5. 苯烯叉苯胺类化合物44的制备方法,其化学反应方程式如下:

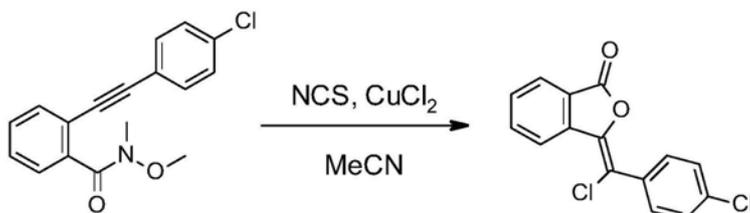


将化合物33溶于甲醇,加入10%重量比的Pd/C,在室温下用氢气还原,反应完成后,过滤除去Pd/C,柱层析分离化合物44。

6. 苯烯叉苯胺类化合物39的制备方法,其化学反应方程式如下:



A



B

39

中间体A的制备:邻碘苯甲酸、 SOCl_2 和催化量的DMF在DCM中室温反应4h后,减压蒸馏除去溶剂,在冰盐浴下加入DCM、N,O-二甲羟胺盐酸盐和吡啶,随后转移至室温反应至转化完毕,用二氯甲烷和饱和食盐水萃取,合并有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤浓缩柱层析分离得到中间体A;

中间体B的制备:中间体A、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、对氯苯乙炔和*n*-BuNH₂溶于THF,于室温下至反应结束,加入饱和氯化铵溶液淬灭,二氯甲烷萃取,合并有机相后用 MgSO_4 干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到中间体B;

化合物39的制备:中间体B、 CuCl_2 和NCS溶于乙腈,加热反应至结束,加水淬灭,二氯甲烷萃取,合并有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到化合物39。

苜烯叉苯胺类化合物及其药物组合和其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及苜烯叉苯胺类化合物,以它们为活性成分的药物组合物,以及它们在制备单胺氧化酶B(Monoamine Oxidase B,MAO-B)抑制剂中的应用,和它们在制备治疗帕金森症(Parkinson's Disease,PD)的药物中的应用。

背景技术

[0002] 帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,平均发病年龄为60岁左右,严重危及老年人的健康,对社会和经济造成巨大的影响。帕金森病最主要的病理改变是基底神经节黑质多巴胺(dopamine,DA)能神经元的变性死亡,由此而引起纹状体DA含量显著性减少而致病。

[0003] 单胺氧化酶(Monoamine Oxidase,MAO)是人体内催化单胺类物质氧化脱氨反应的酶,其氧化脱氨的产物为相应的醛、胺以及过氧化氢。根据底物的不同,单胺氧化酶分为MAO-A和MAO-B两种。MAO-B在脑组织的基底神经节部位有大量分布,并且活性随年龄增长而增加。由于MAO-B可以代谢DA,加重了PD患者脑部相关部位的DA缺失。另外,由于MAO-B催化反应产生的醛和过氧化氢均有神经细胞毒性,而PD患者黑质部位醛脱氢酶不足强化了由MAO-B催化反应导致的神经毒性。因此抑制MAO-B可以通过升高脑中DA等单氨神经递质和降低神经毒性两种途径治疗PD。

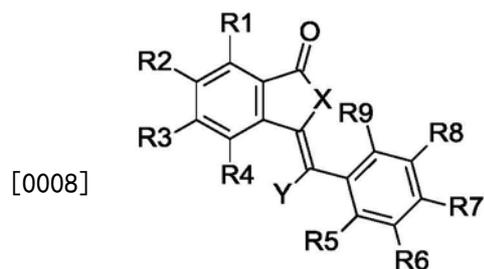
[0004] 早期桎梏MAO抑制剂应用的主要原因在于患者使用不可逆和非选择性MAO抑制剂时需要严格遵守低酪饮食方针,防止由于摄入酪胺触发致命性高血压。但是随着研究深入发现MAO-B在人体内比例和分布特点,现在一般均认为可逆和选择性MAO-B抑制剂在PD治疗是安全和可接受的。因此本发明的目的是提供符合上述标准的、具有不同于以往的新型结构骨架的化合物。本发明的式(I)化合物具有成为选择性MAO-B抑制剂的潜力,至今未见该化合物在治疗PD的相关报道。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供苜烯叉苯胺类化合物,开发具有同类骨架的先导化合物。提供苜烯叉苯胺类化合物在制备治疗帕金森症的药物中的应用,可作为治疗帕金森症的药物,而且本发明化合物易合成,成本廉价和副作用小。

[0006] 为了实现本发明的上述目的,本发明提供了如下的技术方案:

[0007] 如下结构式(I)所示的苜烯叉苯胺类衍生物,

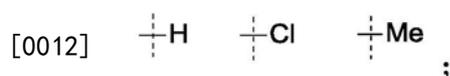


(I)

[0009] 式(I)中,X为如下基团之一:

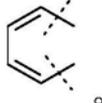


[0011] Y为如下基团之一:

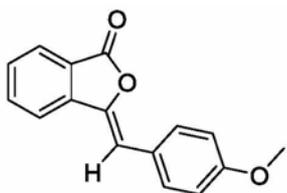


[0013] R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9相互独立的选自:

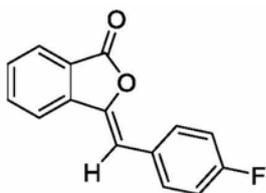
[0014] -H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂OH、-

OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CF₃、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NH₂、-NHAc、.

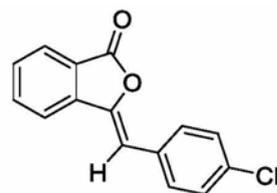
[0015] 如下结构式所示的苜蓿叉苯胺化合物32、33、35、36、37、40、42、47、48、49、50、51、53、56、57、58、59、62、44、43、39,



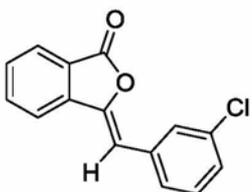
32



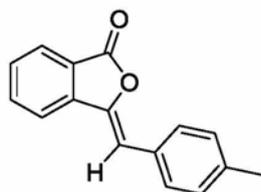
33



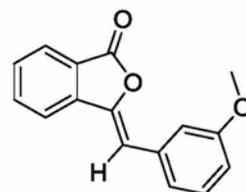
35



36

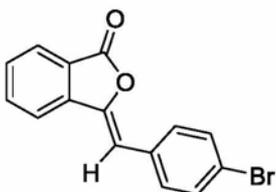


37

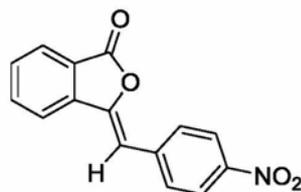


40

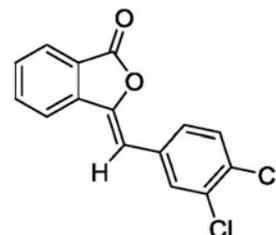
[0016]



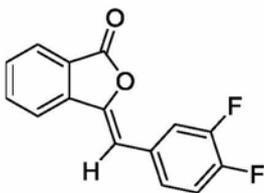
42



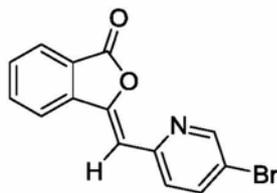
47



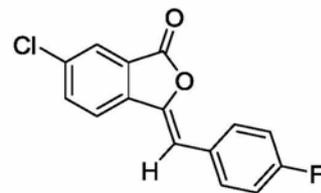
48



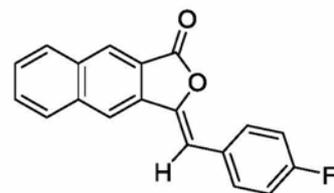
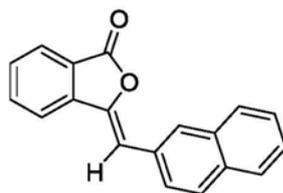
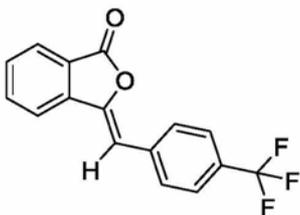
49



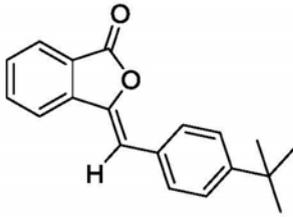
50



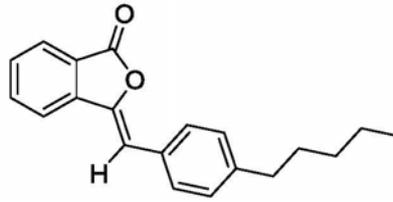
51



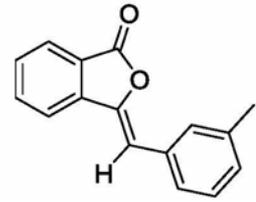
53



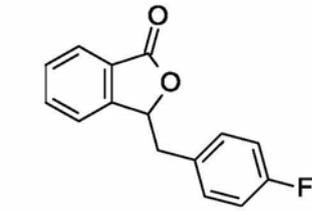
56



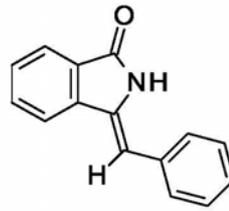
57



58



59



62

44

39

[0017]

[0018] 药物组合物,其包含所述的苜烯叉苯胺类化合物和至少一种药学上可接受的载体。

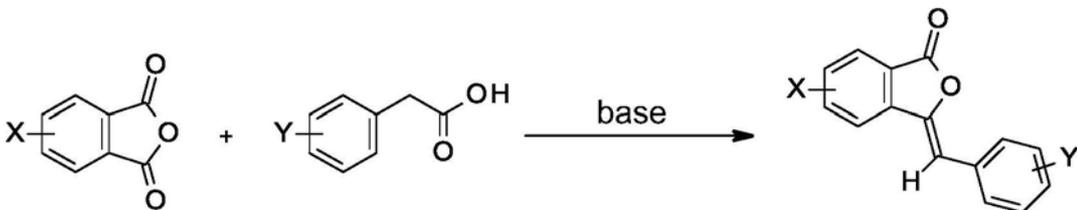
[0019] 所述的苜烯叉苯胺类化合物在制备单胺氧化酶B抑制剂的应用。

[0020] 所述的苜烯叉苯胺类化合物用作为单胺氧化酶B抑制剂。

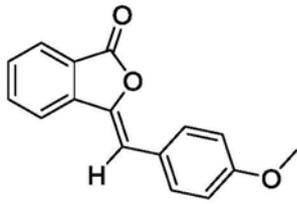
[0021] 所述的苜烯叉苯胺类化合物在制备治疗帕金森症的药物中的应用。

[0022] 所述的苜烯叉苯胺类化合物的制备方法,其化学反应方程式如下:

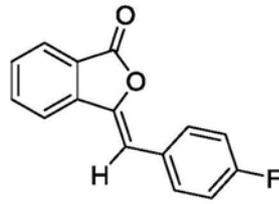
[0023]



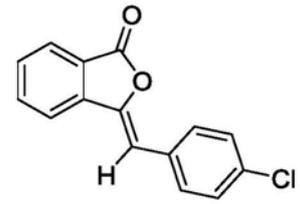
[0024] 将相应取代邻苯二甲酸酐1mmol、相应取代苯乙酸1mmol和碱0.1mmol加入密封管,100-200℃加热,反应完成后,冷至室温,加入50ml二氯甲烷溶解,用饱和食盐水洗涤,收集有机相柱层析分离,即可得到相应苯胺化合物32、33、35、36、37、40、42、47、48、49、50、51、53、56、57、58、59、62,



32

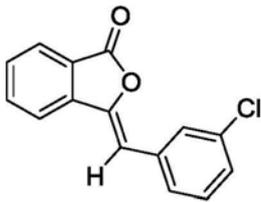


33

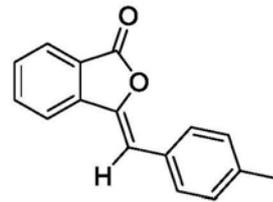


35

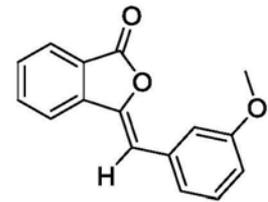
[0025]



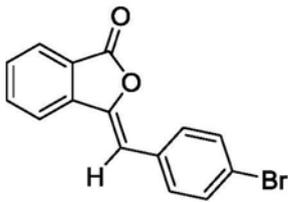
36



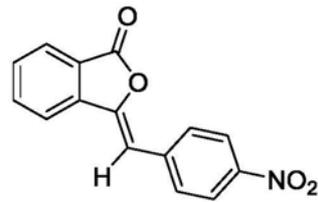
37



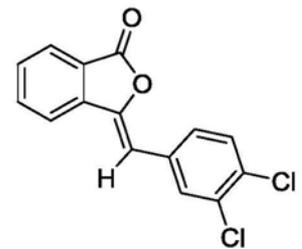
40



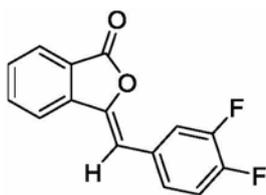
42



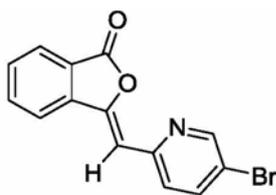
47



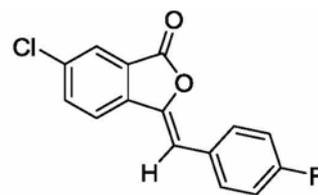
48



49

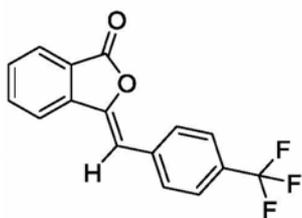


50

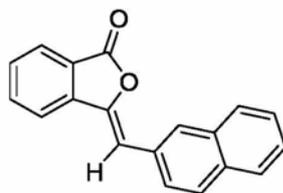


51

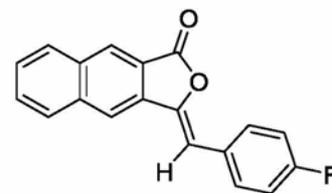
[0026]



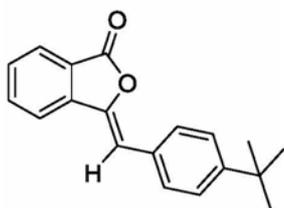
53



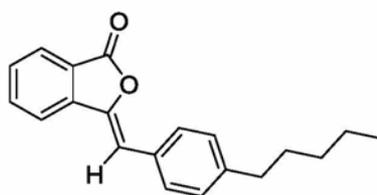
56



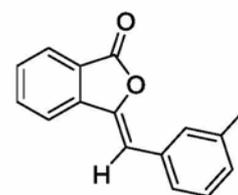
57



58

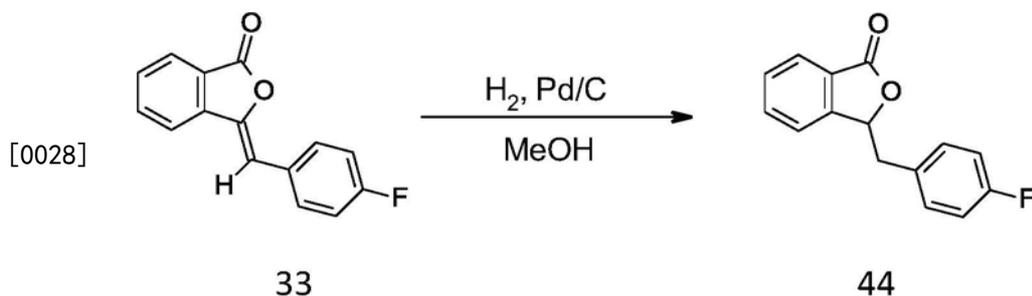


59



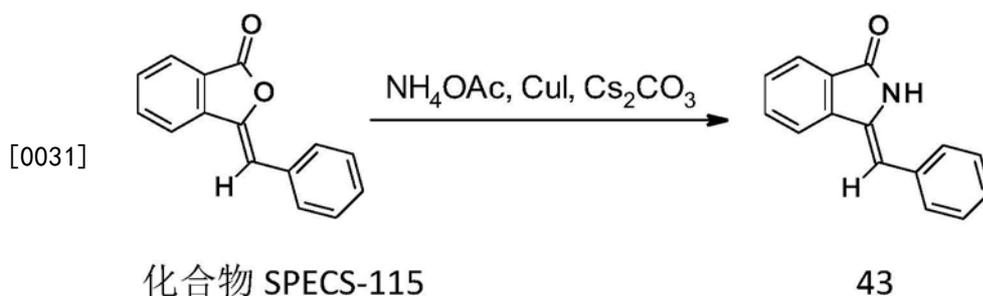
62。

[0027] 苯烯叉苯胺类化合物44的制备方法,其化学反应方程式如下:

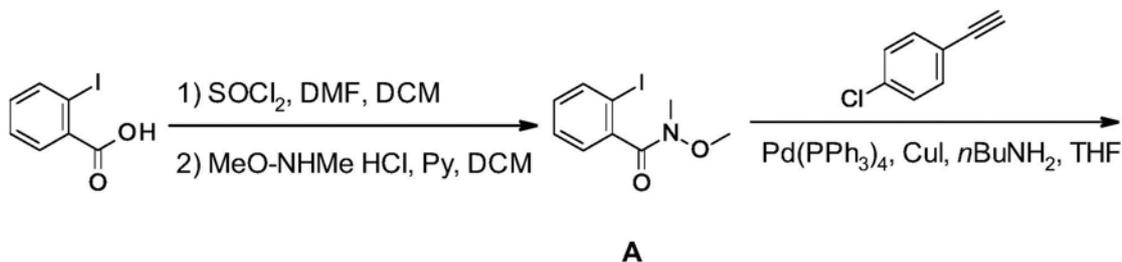


[0029] 将化合物33溶于甲醇,加入10%重量比Pd/C,在室温下用氢气还原,反应完成后,过滤除去Pd/C,柱层析分离化合物44。

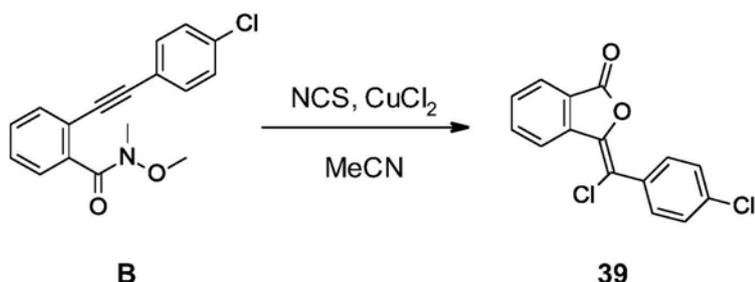
[0030] 苯烯叉苯胺类化合物43的制备方法,其化学反应方程式如下:

[0032] 将化合物SPECS-115、CuI、Cs₂CO₃、NH₄OAc在氩气保护下反应,反应结束后,加水淬灭,用二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,合并有机相,无水MgSO₄干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到化合物43。

[0033] 苜烯叉苯胺类化合物39的制备方法,其化学反应方程式如下:



[0034]



[0035] 中间体A的制备:邻碘苯甲酸、 SOCl_2 和催化量的DMF在DCM中室温反应4h后,减压蒸馏除去溶剂,在冰盐浴下加入DCM、N,O-二甲基羟胺盐酸盐和吡啶,随后转移至室温反应至转化完毕,用二氯甲烷和饱和食盐水萃取,合并有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤浓缩柱层析分离得到中间体A;

[0036] 中间体B的制备:中间体A、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、对氯苯乙炔和n-BuNH₂溶于THF,于室温下至反应结束,加入饱和氯化铵溶液淬灭,二氯甲烷萃取,合并有机相后用 MgSO_4 干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到中间体B;

[0037] 化合物39的制备:中间体B、 CuCl_2 和NCS溶于乙腈,加热反应至结束,加水淬灭,二氯甲烷萃取,合并有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到化合物39。

[0038] 本发明通过长期研究首次发现并通过活性测试,验证了本发明式(I)的苜烯叉苯胺类化合物具有单氨氧化酶B(MAO-B)抑制活性。该类化合物结构新颖,化学上易于合成。同时本发明还提供了式(I)中苜烯叉苯胺类化合物作为单氨氧化酶B(MAO-B)靶标抑制剂的新用途。

[0039] 本发明化合物用作药物时,可以直接使用,或者以药物组合物的形式使用。该药物组合物含有0.1-99%,优选为0.5-90%的本发明化合物,其余为药学上可接受的,对人和动物无毒和惰性的可药用载体或赋形剂。

[0040] 所述的可药用载体或赋形剂是一种或多种选自固体、半固体和液体稀释剂、超填料以及药物制品辅料。将所述的有效提取物或有效部位以单位体重服用量的形式使用。本发明的药物可经口服和口腔喷雾两种形式给药。

[0041] 口服可用其固体或液体制剂,如粉剂、片剂、糖衣片剂、胶囊、酞剂、糖浆、滴丸剂等。

[0042] 口腔喷雾可用其固体或液体制剂。

[0043] 本发明药物可用于治疗帕金森症。

附图说明

[0044] 附图1和附图2为本发明茛菪烯叉苯胺类化合物SPECS-87和SPECS-115对单氨氧化酶B(MAO-B)的体外抑制曲线图。

具体实施方式

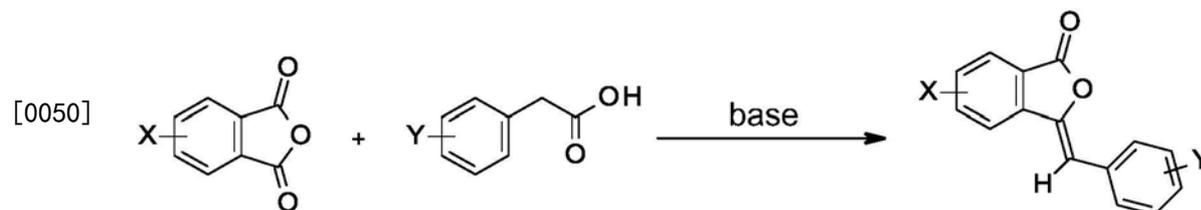
[0045] 下面结合附图,用本发明的下述实施例对本发明的实质性内容进行详细叙述,但并不以此来限定本发明。

[0046] 实施例1:

[0047] 本发明化合物部分购自荷兰specs公司(网址:<http://www.specs.com>),这一部分的化合物在库中相应的编号如下:

化合物	编号	化合物	编号
SPECS-87	AJ-030/12105309	SPECS-115	AE-641/05032029

[0049] 实施例2:

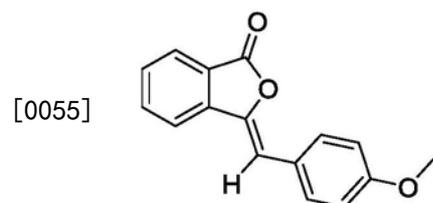


[0051] 将相应取代邻苯二甲酸酐(1mmol)、相应取代苯乙酸(1mmol)和碱(0.1mmol)加入密封管,100-200℃加热。反应完成后,冷至室温,加入50ml二氯甲烷溶解,用饱和食盐水洗涤,收集有机相柱层析分离,即可得到相应苯胺化合物。该方法适用于实施例3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20。

[0052] 实施例3:

[0053] 化合物32

[0054] (Z)-3-(4-methoxybenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

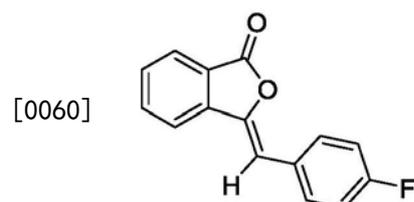


[0056] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.52 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

[0057] 实施例4:

[0058] 化合物33

[0059] (Z)-3-(4-fluorobenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

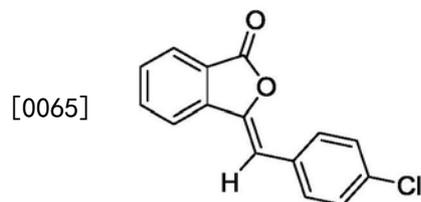


[0061] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=8.4, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.39 (s, 1H).

[0062] 实施例5:

[0063] 化合物35

[0064] (Z)-3-(4-chlorobenzylidene) isobenzofuran-1(3H)-one

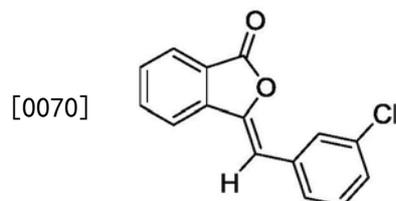


[0066] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.67 (m, 3H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.38 (s, 1H).

[0067] 实施例6:

[0068] 化合物36

[0069] (Z)-3-(3-chlorobenzylidene) isobenzofuran-1(3H)-one

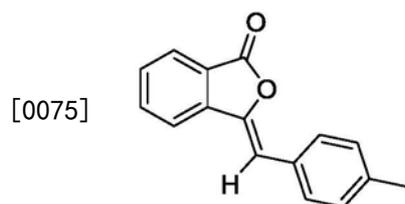


[0071] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.35 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.09 (m, 1H), 6.36 (s, 1H).

[0072] 实施例7:

[0073] 化合物37

[0074] (Z)-3-(4-methylbenzylidene) isobenzofuran-1(3H)-one



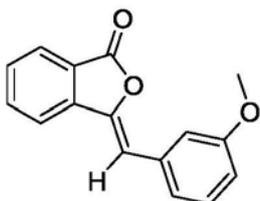
[0076] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.66 (m, 3H), 7.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

[0077] 实施例8:

[0078] 化合物40

[0079] (Z)-3-(3-methoxybenzylidene) isobenzofuran-1(3H)-one

[0080]



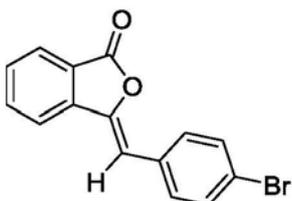
[0081] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.82-7.68 (m, 2H) , 7.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 7.43 (dd, $J=3.6, 1.6\text{Hz}$, 2H) , 7.32 (dd, $J=12.0, 8.0\text{Hz}$, 1H) , 6.89 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 6.40 (s, 1H) , 3.88 (s, 3H) .

[0082] 实施例9:

[0083] 化合物42

[0084] (Z)-3-(4-bromobenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

[0085]



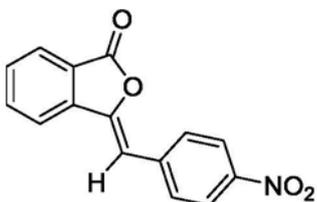
[0086] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.81-7.68 (m, 4H) , 7.62-7.49 (m, 3H) , 6.36 (s, 1H) .

[0087] 实施例10:

[0088] 化合物47

[0089] (Z)-3-(4-nitrobenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

[0090]



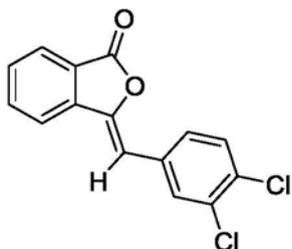
[0091] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 8.00 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.81 (dt, $J=12.8, 7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.64 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) , 6.47 (s, 1H) .

[0092] 实施例11:

[0093] 化合物48

[0094] (Z)-3-(3,4-dichlorobenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

[0095]

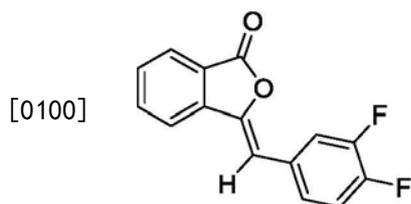


[0096] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.92 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 7.79-7.73 (m, 2H) , 7.71 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 7.60 (ddd, $J=8.8, 6.0, 2.2\text{Hz}$, 1H) , 7.48 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 6.32 (s, 1H) .

[0097] 实施例12:

[0098] 化合物49

[0099] (Z)-3-(3,4-difluorobenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

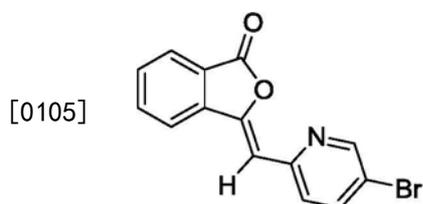


[0101] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=18.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H).

[0102] 实施例13:

[0103] 化合物50

[0104] (Z)-3-((5-bromopyridin-2-yl)methylene)isobenzofuran-1(3H)-one

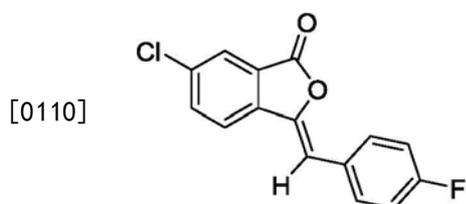


[0106] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J=7.76\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.68 (m, 3H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=18.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H).

[0107] 实施例14:

[0108] 化合物51

[0109] (Z)-6-chloro-3-(4-fluorobenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

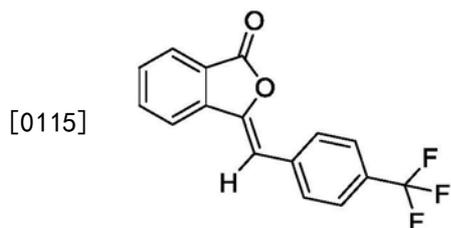


[0111] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.11 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.38 (s, 1H).

[0112] 实施例15:

[0113] 化合物53

[0114] (Z)-3-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

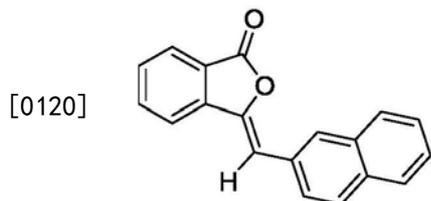


[0116] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.81 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.61 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H).

[0117] 实施例16:

[0118] 化合物56

[0119] (Z)-3-(naphthalen-2-ylmethylene)isobenzofuran-1(3H)-one

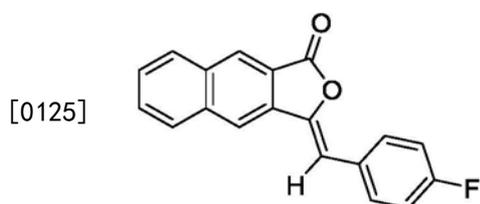


[0121] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.75 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 6.60 (s, 1H).

[0122] 实施例17:

[0123] 化合物57

[0124] (Z)-3-(4-fluorobenzylidene)naphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one

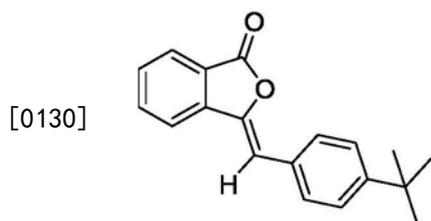


[0126] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=18.0$, 8.0Hz, 2H), 7.86 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.68 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.52 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H).

[0127] 实施例18:

[0128] 化合物58

[0129] (Z)-3-(4-(tert-butyl)benzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

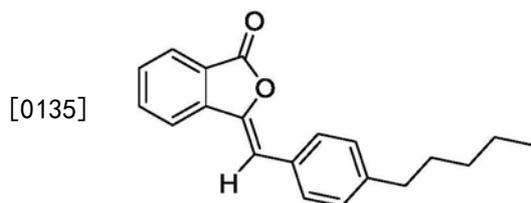


[0131] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.72 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.43 (s, 1H), 1.35 (s, 9H).

[0132] 实施例19:

[0133] 化合物59

[0134] (Z)-3-(4-pentylbenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one

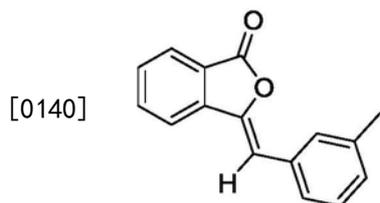


[0136] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.73-2.50 (m, 2H), 1.65 (dd, $J=14.8, 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.34 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 5H), 0.90 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[0137] 实施例20:

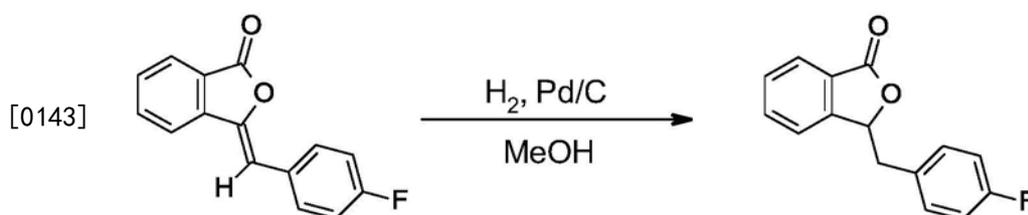
[0138] 化合物62

[0139] (Z)-3-(3-methylbenzylidene)isobenzofuran-1(3H)-one



[0141] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.54 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

[0142] 实施例21:



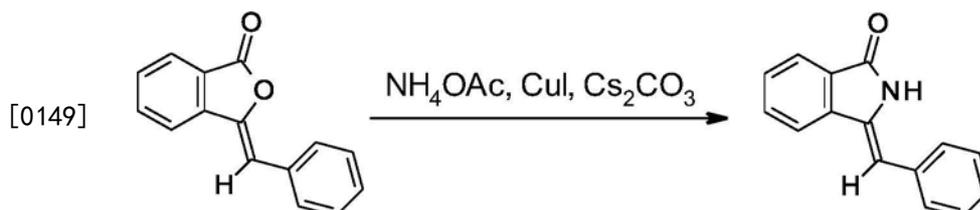
[0144] 将化合物33溶于甲醇,加入10wt%的Pd/C,在室温下用氢气还原,反应完成后,过滤除去Pd/C,柱层析分离化合物44。

[0145] 化合物44

[0146] 3-(4-fluorobenzyl)isobenzofuran-1(3H)-one

[0147] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=8.4, 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.96 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.21 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H).

[0148] 实施例22:



[0150] 将按照实施例1得到的化合物SPECS-115、CuI、 Cs_2CO_3 、 NH_4OAc 在氩气保护下反应,反应结束后,加水淬灭,用二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,合并有机相,无水 MgSO_4 干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到化合物43。

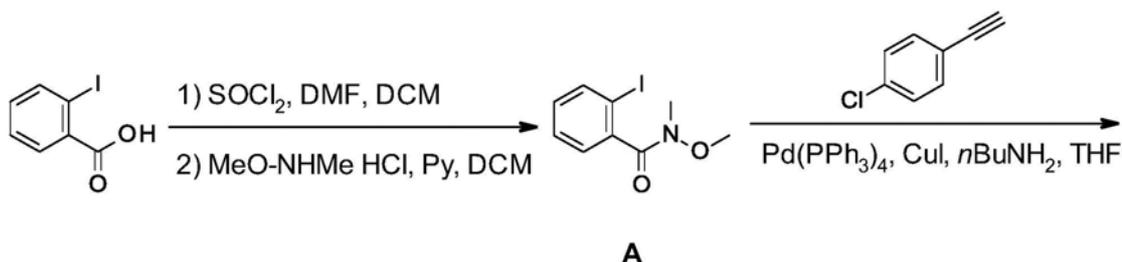
[0151] 化合物43

[0152] (Z)-3-benzylideneisobenzofuran-1(2H)-one

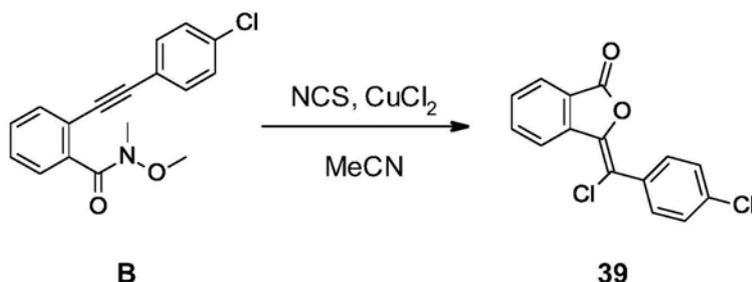
[0153] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.13 (bs, 1H), 7.88 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.53 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 7.36-7.28 (m, 1H),

6.56 (s, 1H) .

[0154] 实施例23:



[0155]



[0156] 中间体A的制备:邻碘苯甲酸、 SOCl_2 和催化量的DMF在DCM中室温反应4h后,减压蒸馏除去溶剂,在冰盐浴下加入DCM、N,O-二甲羟胺盐酸盐和吡啶,随后转移至室温反应至转化完毕,用二氯甲烷和饱和食盐水萃取,合并有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤浓缩柱层析分离得到中间体A。

[0157] 中间体B的制备:中间体A、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、对氯苯乙炔和n-BuNH₂溶于THF,于室温下至反应结束,加入饱和氯化铵溶液淬灭,二氯甲烷萃取,合并有机相后用 MgSO_4 干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到中间体B。

[0158] 化合物39的制备:中间体B、 CuCl_2 和NCS溶于乙腈,加热反应至结束,加水淬灭,二氯甲烷萃取,合并有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤浓缩后柱层析分离得到化合物39。

[0159] 化合物39

[0160] (E)-3-(chloro(4-chlorophenyl)methylene)isobenzofuran-1(3H)-one

[0161] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=15.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) .

[0162] 实施例24:

[0163] 本发明化合物在500nM浓度对单胺氧化酶B(MAO-B)的抑制作用:

[0164] 1、实验原理

[0165] 单胺氧化酶B能够催化其底物类似物犬尿胺降解,生成4-喹啉醇。可以通过320nm激发波长/400nm发射波长检测反应生成的4-喹啉醇。化合物与单胺氧化酶B的混合液在37℃反应,如果化合物对单胺氧化酶B有抑制作用,那么单胺氧化酶B催化底物类似物犬尿胺降解的量就会减少,相应的反应产物4-喹啉醇减少,即在320nm激发波长/400nm发射波长的信号值变小,以此来筛选具有抑制活性的化合物。

[0166] 2、实验操作过程

[0167] 1) 准备缓冲溶液;

[0168] 2) 准备2x的化合物溶液,取50 μL 到96孔板每孔中。最终DMSO浓度位2%;

- [0169] 3) 准备4x的酶溶液；
 [0170] 4) 准备4x底物溶液；
 [0171] 5) 转移25μL的酶溶液到96孔板每孔中；在空白对照空中加入25μL的缓冲溶液；
 [0172] 6) 在室温孵育15分钟；
 [0173] 7) 加入25μL的底物溶液到96孔板每孔中启动酶反应；
 [0174] 8) 在37℃反应30分钟；
 [0175] 9) 加入20μL的2M NaOH溶液终止反应。
 [0176] 10) 在320nm激发波长/400nm发射波长读取数据。

[0177] 3、数据处理：

[0178] 在Excel中按如下公式计算得到化合物对单胺氧化酶B的抑制率。

[0179] 公式(1)：

[0180] 抑制率% = (最大值 - 实验值) / (最大值 - 空白值) * 100

[0181] 4、实验结果

[0182] 表1化合物对单胺氧化酶B的抑制率

[0183]

化合物	抑制率%	化合物	抑制率%	化合物	抑制率%
56	97	57	93	58	98
59	67	62	87	SPECS-87	94
SPECS-1115	84				

[0184] 实施例25：

[0185] 本发明化合物在1.00μM浓度对对单胺氧化酶B (MAO-B) 的抑制作用：

- [0186] 1、实验原理(同实施例24)。
 [0187] 2、实验操作过程(同实施例24)。
 [0188] 3、数据处理(同实施例24)。

[0189] 4、实验结果

[0190] 表1化合物对单胺氧化酶B的抑制率

[0191]

化合物	抑制率%	化合物	抑制率%	化合物	抑制率%
32	87	33	99	35	100

	37	97	40	79	42	99
	47	93	48	96	49	96
[0192]	50	97	51	87	53	99
	43	N/A	44	25		

[0193] 实施例26:

[0194] 本发明化合物对单胺氧化酶B (MAO-B) 抑制活性 IC_{50} 的测定:

[0195] 1、实验原理 (同实施例24)。

[0196] 2、实验操作过程 (同实施例24)。

[0197] 3、数据处理:

[0198] 在Excel中按如下公式 (1) 计算得到化合物对单胺氧化酶B的抑制率。公式 (1):

[0199] 抑制率% = (最大值-实验值) / (最大值-空白值) * 100

[0200] 在GraphPad Prism 5按如下公式 (2) 计算得到化合物对单胺氧化酶B抑制的 IC_{50} 值。

[0201] 公式 (2):

[0202] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{Hill Slope}))}$

[0203] Y是抑制率, X是化合物浓度。

[0204] 4、实验结果

[0205] 表3化合物对单胺氧化酶B抑制的 IC_{50} 值

化合物	IC_{50} μM	化合物	IC_{50} μM	化合物	IC_{50} μM
33	0.015	36	0.048	47	0.015
48	0.024	51	0.038	57	0.026
SPECS-87	0.057	SPECS-115	0.086		

[0207] 实施例27:

[0208] 本发明化合物对单胺氧化酶A (MAO-A) 抑制活性 IC_{50} 的测定:

[0209] 1、实验原理 (同实施例24)。

[0210] 2、实验操作过程 (同实施例24)。

[0211] 3、数据处理 (同实施例26) 。

[0212] 4、实验结果

[0213] 表3化合物对单胺氧化酶A (MAO-A) 抑制活性 IC_{50}

化合物	IC ₅₀ μM	化合物	IC ₅₀ μM	化合物	IC ₅₀ μM
33	0.037	36	0.032	47	0.032
48	0.008	51	0.024	57	0.391
SPECS-87	N/A	SPECS-11 5	0.130		

[0214] 实施例28:

[0215] 按实施例2-23制得本发明化合物,按其与赋形剂重量比1:1的比例加入赋形剂,制粒压片。

[0216] 实施例29:

[0217] 按实施例2-23制得本发明化合物,按其与赋形剂重量比1:2的比例加入赋形剂,制粒压片。

[0218] 实施例30:

[0219] 按实施例2-23制得本发明化合物,按常规胶囊制剂方法制成胶囊。

[0220] 实施例31:

[0221] 按实施例2-23制得本发明化合物,再按下述方法制成片剂:

片剂: 化合物	100mg
淀粉	适量
玉米浆	适量
硬脂酸镁	适量

[0222] 实施例32:

[0223] 胶囊剂: 本发明化合物 100mg

[0224] 淀粉 适量

[0225] 硬脂酸镁 适量

[0226] 制备方法: 将化合物与助剂混合,过筛,在合适的容器中均匀混合,把得到的混合物装入硬明胶胶囊。

[0227] 实施例33:

鼻喷雾剂: 本发明化合物 80 mg

[0228] 氯化钠 8 mg

	EDTA	1 mg
	磷酸钠缓冲液(pH6.5)	10 mg
[0231]	多乙氧基醚	10 mg
	重蒸馏水	2 ml

[0232] 制备方法:搅拌下于适当体积的重蒸馏水中每次加入一种成分,直至完全深解,然后再加入另一种成分。加水至2ml后,将该溶液在无菌过滤器上过滤,装入瓶中并按照适当的剂量分隔。

[0233] 实施例34:

[0234] 滴丸:本发明化合物 1g

[0235] 聚乙二醇6000 9g

[0236] 制法:化合物与聚乙二醇6000熔融液的制备:按上述处方量称取本发明化合物,加入适量无水乙醇,微热溶解后,加入处方量的聚乙二醇熔融液中(60℃水浴保温),搅拌混合均匀,直至乙醇挥尽为止,静置于60℃水浴中保温30分钟,待气泡除尽,然后将除尽气泡的上述混匀熔融液转入贮液筒内,在保温80-85℃的条件下,控制滴速,一滴滴地滴入冷凝液中,等冷凝完全,倾去冷凝液,收集滴丸,沥净和用滤纸除去丸上的冷凝液,放置硅胶干燥器中或自然干燥即可。

87 IC₅₀ on MAOB

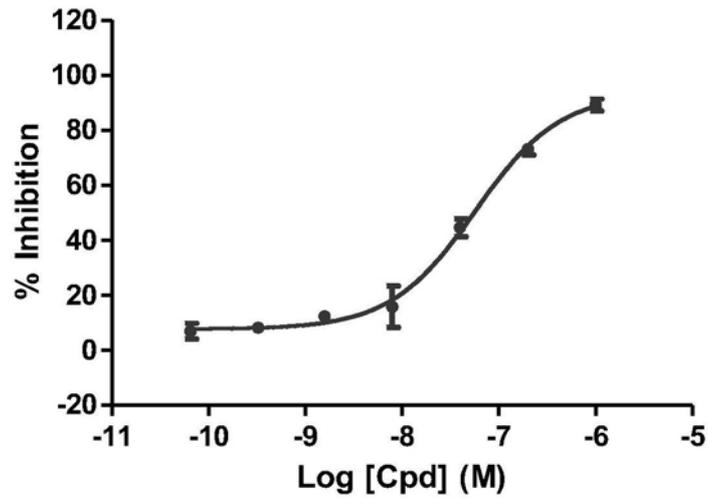


图1

115 IC₅₀ on MAOB

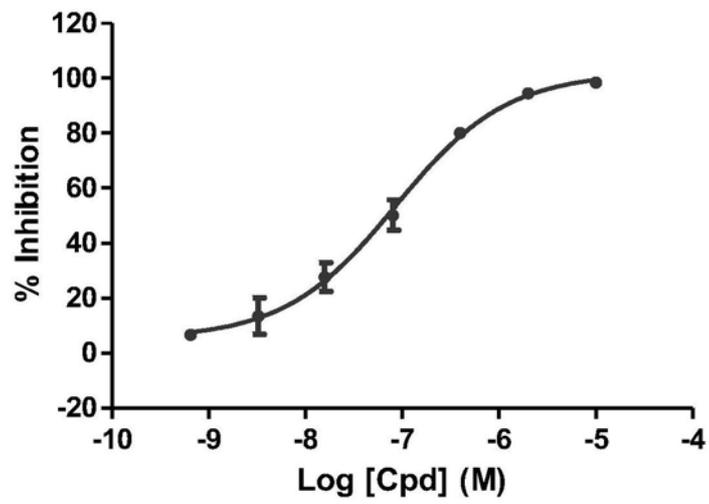


图2