



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110386881 B

(45) 授权公告日 2021.03.02

(21) 申请号 201811600348.9

CN 101454285 A, 2009.06.10

(22) 申请日 2018.12.26

CN 1575290 A, 2005.02.02

(65) 同一申请的已公布的文献号

WO 2011057204 A2, 2011.05.12

申请公布号 CN 110386881 A

US 2004138467 A1, 2004.07.15

(43) 申请公布日 2019.10.29

GB 921979 A, 1963.03.27

(66) 本国优先权数据

US 5006152 A, 1991.04.09

201810353524.7 2018.04.19 CN

US 3819641 A, 1974.06.25

(73) 专利权人 中国科学院昆明植物研究所

US 3381006 A, 1968.04.30

地址 650201 云南省昆明市盘龙区蓝黑路
132号

CN 1817863 A, 2006.08.16

(72) 发明人 左之利 孙威 孔德信 彭佳乐

AU Bhor, Malhari D.等.Highly

(74) 专利代理机构 北京煦润律师事务所 11522

代理人 柴明英

efficient chemoselective catalytic
hydrogenation of diaryl substituted
 α, β -unsaturated nitriles/carbonyls
using homogeneous Pd(OAc)₂/PPh₃
catalyst.《Catalysis Communications》, 2007,
第8卷(第12期), 2064-2068. (续)

(51) Int. Cl.

C07C 255/35 (2006.01)

(续)

审查员 邢维伟

(56) 对比文件

CN 106946641 A, 2017.07.14

权利要求书3页 说明书22页 附图2页

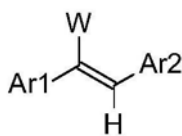
(54) 发明名称

二芳基乙烯类化合物及其药物组合物和其应用

药物。另外,本发明提出的二芳基乙烯类化合物的结构新颖、化学上易于合成、成本廉价和副作用小。

(57) 摘要

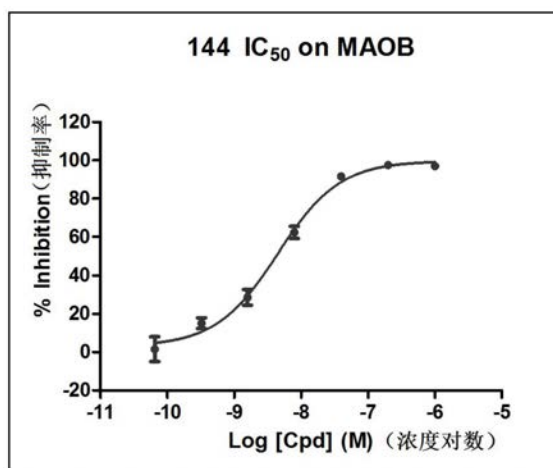
本发明是关于一种二芳基乙烯类化合物及其药物组合物和其应用,涉及医药技术领域。本发明提供一种二芳基乙烯类化合物;二芳基乙烯类化合物的结构通式如式(I)所示:



; 本发明提出的二芳基乙烯类化

(I)

合物具有明显的单胺氧化酶B(MAO-B)抑制作用,可用于制备单胺氧化酶抑制剂B、抗帕金森症的药物。本发明还提供以上述二芳基乙烯类化合物为活性成分的药物组合物,该药物组合物可作为单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂、帕金森症(PD)治疗



CN 110386881 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

C07D 213/57 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

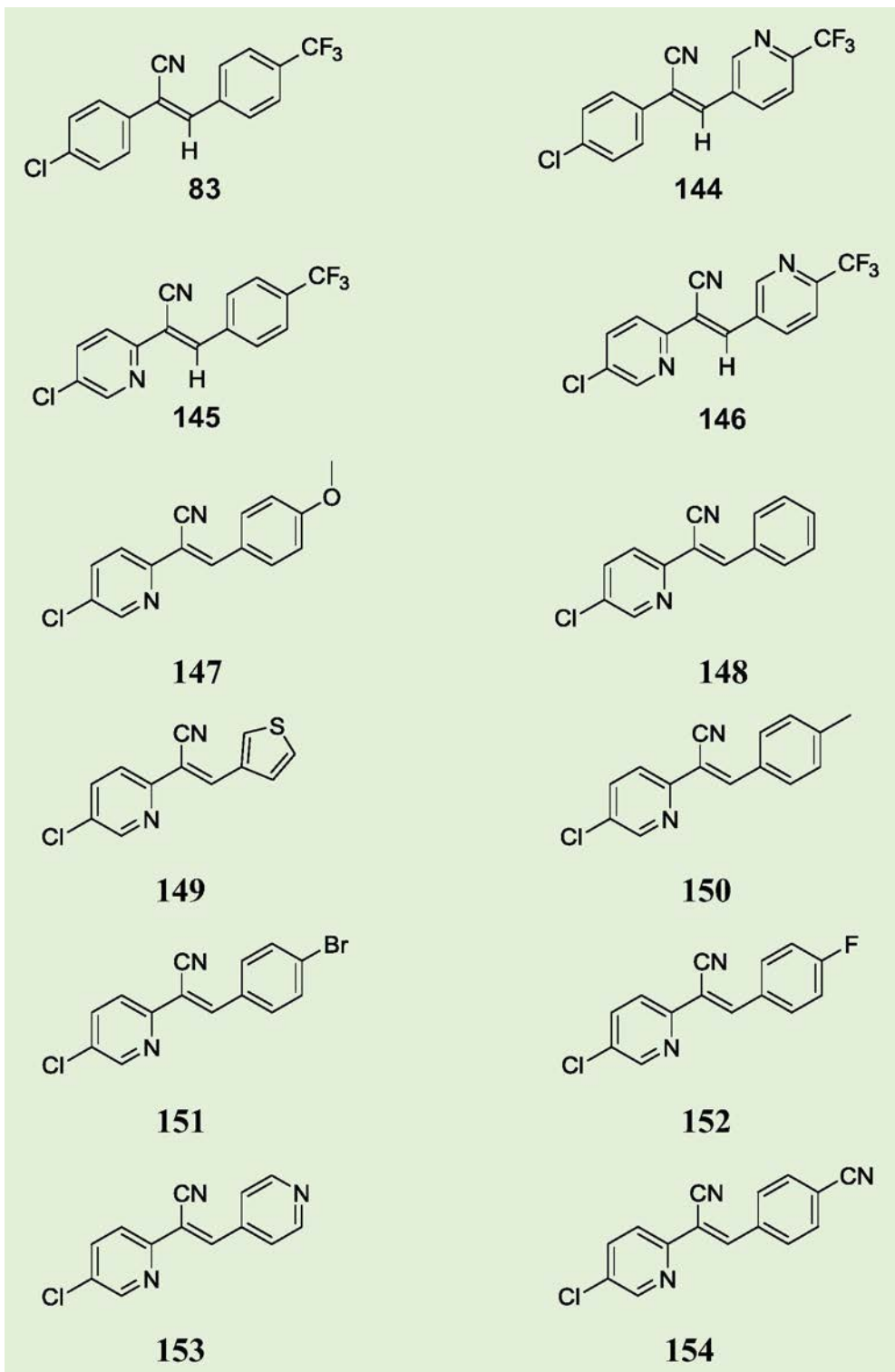
A61K 31/444 (2006.01)

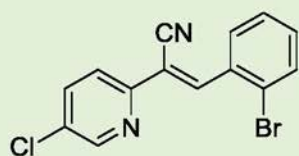
A61P 25/16 (2006.01)

(56) 对比文件

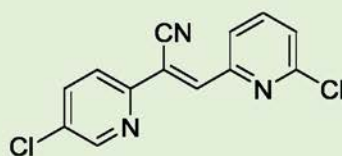
Kato, Tetsuzo等.Synthesis of methylpyridine derivatives. XXV. Synthesis of α -substituted 2-pyridineacetonitriles.《Yakugaku Zasshi 》.1969,第89卷(第2期),第188-93页.

1. 一种二芳基乙烯类化合物,其中,所述二芳基乙烯类化合物为下列化合物中的一种:

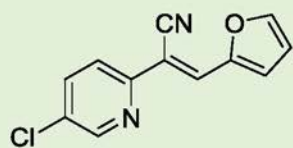




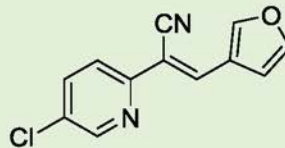
155



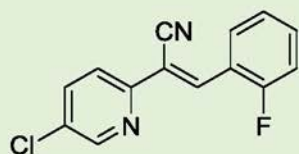
156



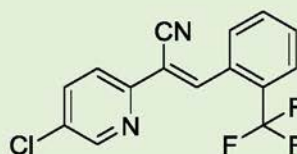
157



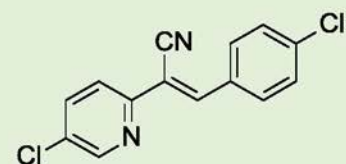
158



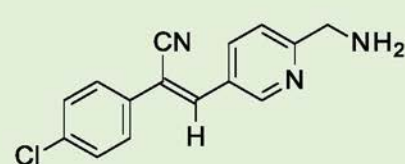
159



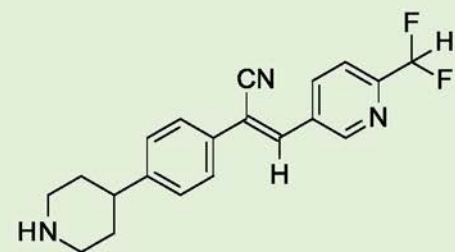
160



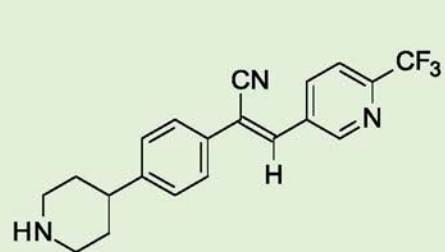
161



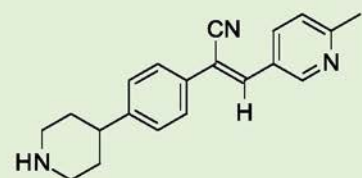
162



163



164



165.

2. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包括:权利要求1所述的二芳基乙烯类化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中含有0.1-99%的

二芳基乙烯类化合物。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中含有0.5-90%的二芳基乙烯类化合物。

5. 权利要求1所述的二芳基乙烯类化合物在制备治疗帕金森症的药物中的应用。

6. 权利要求1所述的二芳基乙烯类化合物在制备单胺氧化酶B抑制剂中的应用。

二芳基乙烯类化合物及其药物组合物和其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种医药技术领域,特别是涉及一种二芳基乙烯类化合物,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)抑制剂和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。

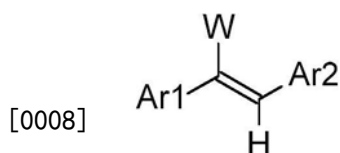
[0004] 早期桎梏MAO抑制剂应用的主要原因在于患者使用不可逆和非选择性MAO抑制剂时需要严格遵守低酪饮食方针,防止由于摄入酪胺触发致命性高血压。但是,随着研究深入发现MAO-B在人体内比例和分布特点,现在一般均认为可逆和选择性MAO-B抑制剂在PD治疗是安全和可接受的。目前,安全性高的MAO-B抑制剂尚未在我国批准应用于临床治疗。因此,开发一种符合上述标准的、具有成为高选择性MAO-B抑制剂潜力的新型结构骨架化合物是亟待需要的。

发明内容

[0005] 有鉴于此,本发明提供一种二芳基乙烯类化合物及其药物组合物和其应用,主要目的在于提供以二芳基乙烯类化合物抑制剂分子在抗帕金森症中的应用,开发具有同类骨架的先导化合物。本发明提供了二芳基乙烯类化合物在制备单胺氧化酶抑制剂B、制备抗帕金森症的药物中的应用。

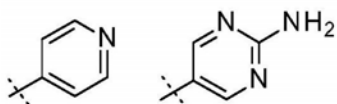
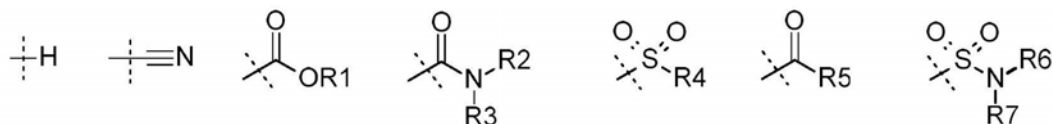
[0006] 为达到上述目的,本发明主要提供如下技术方案:

[0007] 一方面,本发明的实施例提供一种二芳基乙烯类化合物,其特征在于,所述二芳基乙烯类化合物的结构通式如式(I)所示:



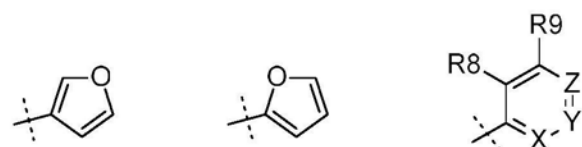
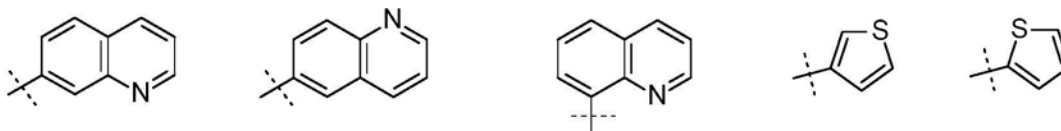
(I)

[0009] 式(I)中,W为如下基团之一:



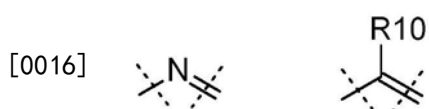
其中,R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7相互独立的选自如下基团之一:-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-Ph、-p-Me-Ph;

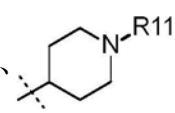
[0012] 式(I)中,Ar1、Ar2相互独立的选自如下基团之一:



其中,R8、R9相互独立的选自如下基团之一:-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH(CH₃)NH₂、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CF₃、-CHF₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHAc、-NHSO₂CH₃、-NHCOCF₃;

[0015] 其中,X、Y、Z相互独立的选自如下基团之一:

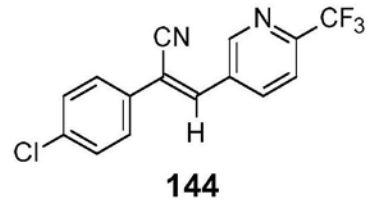
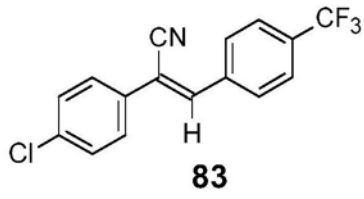


其中,R10为如下基团之一:-H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH(CH₃)NH₂、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-CF₃、-CHF₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHAc、-NHSO₂CH₃、-NHCOCF₃、

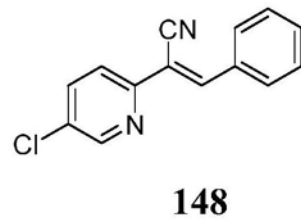
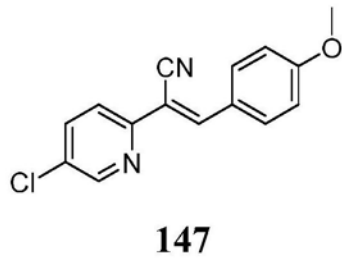
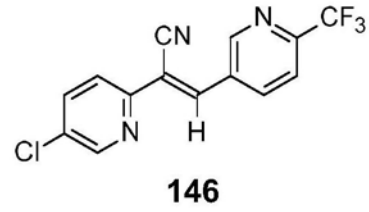
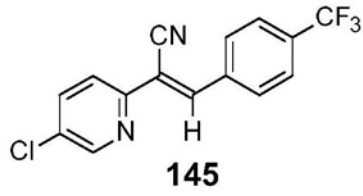
[0018] 其中,R11为如下基团之一:

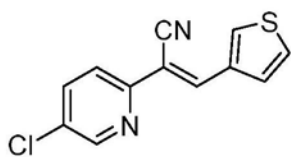
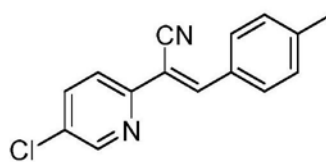
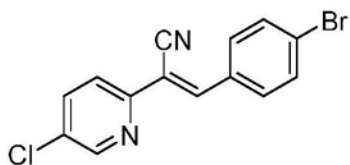
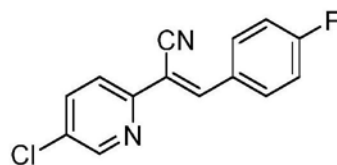
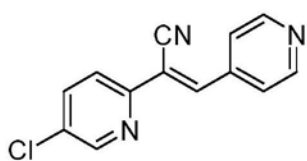
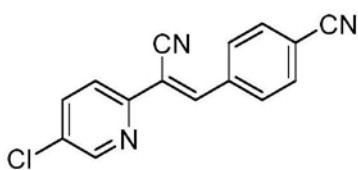
[0019] -H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH(CH₃)NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂OH。

[0020] 优选地,所述二芳基乙烯类化合物为下列化合物中的一种:

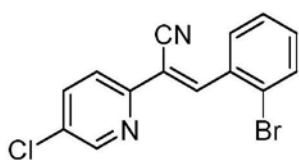
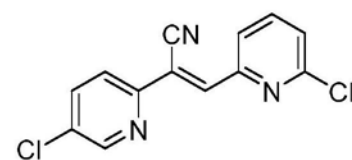
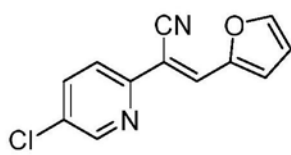
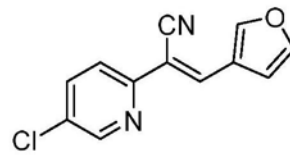
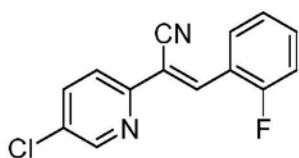
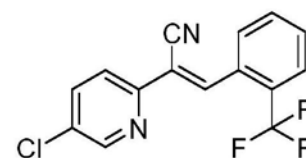
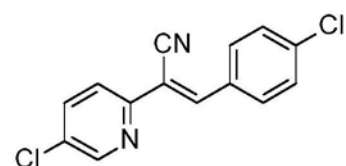
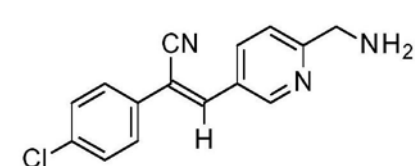


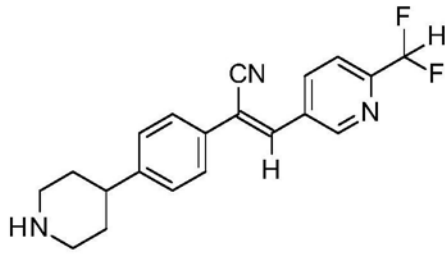
[0021]



**149****150****151****152****153****154**

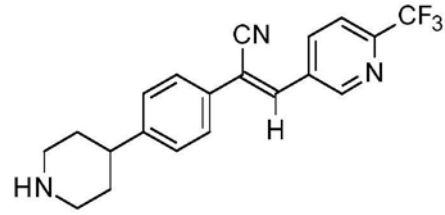
[0022]

**155****156****157****158****159****160****161****162**

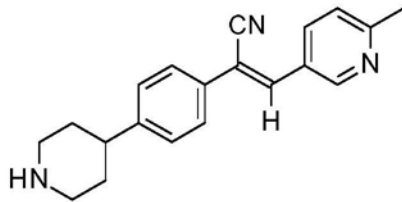


163

[0023]



164



165。

[0024] 另一方面,本发明的实施例提供一种药物组合物,其中,所述药物组合物包括:上述的二芳基乙烯类化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

[0025] 优选的,所述药物组合物中含有0.1-99%的二芳基乙烯类化合物。

[0026] 优选的,所述药物组合物中含有0.5-90%的二芳基乙烯类化合物。

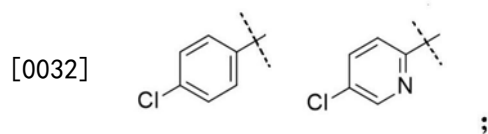
[0027] 再一方面,上述的二芳基乙烯类化合物在制备单胺氧化酶B抑制剂中的应用。上述的二芳基乙烯类化合物在制备治疗帕金森症的药物中的应用。

[0028] 再一方面,二芳基乙烯类化合物8的制备方法,其中,

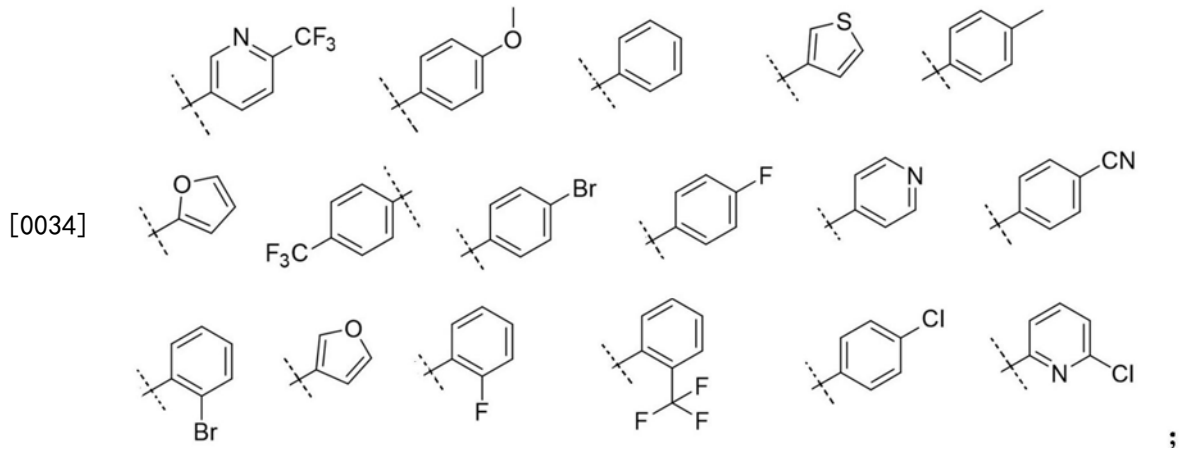
[0029] 所述二芳基乙烯类化合物83、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161的制备方程式如下:



[0031] 其中,E1为如下基团之一:



[0033] 其中,E2为如下基团之一:

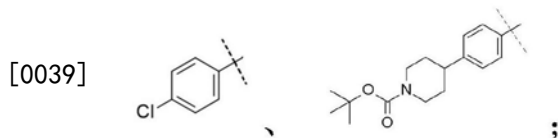


[0035] 和/或

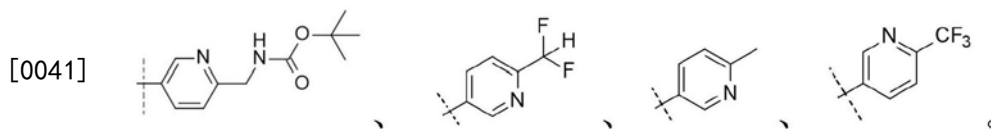
[0036] 所述二芳基乙烯类化合物162、163、164、165的制备方程式如下：



[0038] 其中,E3为如下基团之一：



[0040] E4为如下基团之一：



[0042] 优选的,所述二芳基乙烯类化合物83、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161的制备步骤如下：

[0043] 向甲醇或乙醇中加入 $E1-CH_2-CN$ 、 $E2-CHO$ 、乙醇钠,搅拌设定时间,进行过滤处理,得到固体产物；

[0044] 用乙醇洗涤固体产物,干燥处理后,得到二芳基乙烯类化合物。

[0045] 优选的所述二芳基乙烯类化合物162、163、164、165的制备步骤如下：

[0046] 向甲醇或乙醇中加入 $E1-CH_2-CN$ 、 $E2-CHO$ 、乙醇钠后,搅拌设定时间,进行纯化(如,硅胶柱层析分离纯化),得到固体产物；

[0047] 对固体产物进行脱除Boc保护基反应后,得到二芳基乙烯类化合物。

[0048] 借由上述技术方案,本发明的二芳基乙烯类化合物及其药物组合物和其应用至少具有下列有益效果：

[0049] 本发明的实施例提出的式(I)中的二芳基乙烯类化合物,是发明人通过长期研究首次发现、并通过活性测试验证了其具有单氨氧化酶B(MAO-B)抑制活性;且本发明的式(I)化合物具有成为高选择性MAO-B抑制剂的潜力(这是本发明首次提出的,现有技术从未报道

过)。本发明提出的式(I)中的二芳基乙烯类化合物的结构新颖、化学上易于合成、成本廉价和副作用小。同时,本发明还提出了式(I)中的二芳基乙烯类化合物作为单氨氧化酶B(MAO-B)靶标抑制剂、帕金森症药物的新用途。

[0050] 上述说明仅是本发明技术方案的概述,为了能够更清楚了解本发明的技术手段,并可依照说明书的内容予以实施,以下以本发明的较佳实施例并配合附图详细说明如后。

附图说明

[0051] 图1是本发明的实施例提供的一种二芳基乙烯类化合物83对单氨氧化酶B(MAO-B)的体外抑制曲线图;

[0052] 图2是本发明的实施例提供的一种二芳基乙烯类化合物144对单氨氧化酶B(MAO-B)的体外抑制曲线图;

[0053] 图3是本发明的实施例提供的一种二芳基乙烯类化合物145对单氨氧化酶B(MAO-B)的体外抑制曲线图;

[0054] 图4是本发明的实施例提供的一种二芳基乙烯类化合物146对单氨氧化酶B(MAO-B)的体外抑制曲线图。

具体实施方式

[0055] 为更进一步阐述本发明为达成预定发明目的所采取的技术手段及功效,以下结合附图及较佳实施例,对依据本发明申请的具体实施方式、结构、特征及其功效,详细说明如后。在下述说明中,不同的“一实施例”或“实施例”指的不一定是同一实施例。此外,一或多个实施例中的特定特征、结构、或特点可由任何合适形式组合。

[0056] 实施例1

[0057] 本发明的部分二芳基乙烯类化合物购自荷兰specs公司(网址:<http://www.specs.com>),这一部分的二芳基乙烯类化合物在库中相应的编号如表1所示:

[0058] 表1为部分二芳基乙烯类化合物在库中的相应的编号

[0059]

化合物	编号	化合物	编号	化合物	编号
66	AO-289/25117029	75	AB-131/06806028	93	AJ-291/34003011
67	AM-814/41094729	76	AA-516/12432405	94	AG-777/36178018
68	AB-131/42301429	78	AG-690/37079203	103	AA-504/06813049
69	AB-131/42300921	80	AN-970/40920809	107	AT-051/43422454
70	AB-131/42300746	82	AB-131/42302837	108	AE-641/02580034
71	AB-131/40897212	84	AI-211/09901015	114	AG-664/02670043
72	AB-131/40897213	85	AG-690/11665343	116	AE-641/01920053
73	AB-131/40897214	88	AG-690/12135048	117	AE-641/02517058
74	AB-131/40897238	92	AB-016/30007056	120	AP-406/42800673

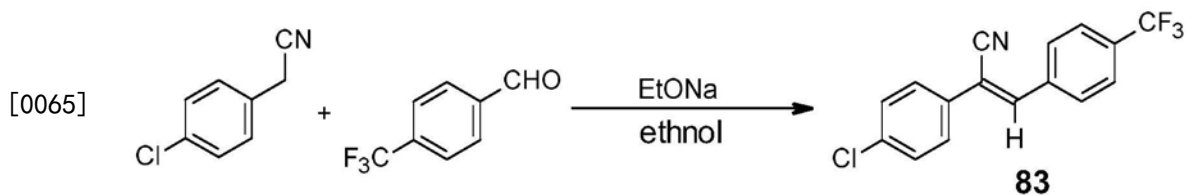
[0060] 实施例2

[0061] 本实施例主要提供化合物83的制备方法、及化合物83的结构测定数据。

[0062] 化合物83的英文名称如下:

[0063] (Z)-2-(4-chlorophenyl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enenitrile

[0064] 化合物83的制备方法如下:



[0066] 具体制备步骤:在10mL甲醇中加入455mg对氯苯乙腈、0.41mL对三氟甲基苯甲醛和21mg乙醇钠,室温搅拌2小时,过滤得到白色固体,以2mL低温乙醇洗涤2次,干燥得到349mg化合物83(产率38%)。

[0067] 化合物83的结构测定数据如下:

[0068] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 7.55 (s, 1H) , 7.45 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 。

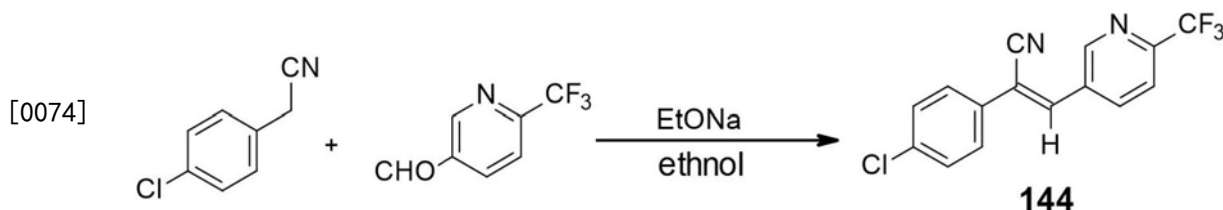
[0069] 实施例3

[0070] 本实施例主要提供化合物144的制备方法、及化合物144的结构测定数据。

[0071] 化合物144的英文名称如下:

[0072] (Z)-2-(4-chlorophenyl)-3-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]prop-2-enitrile

[0073] 化合物144的制备方法如下:



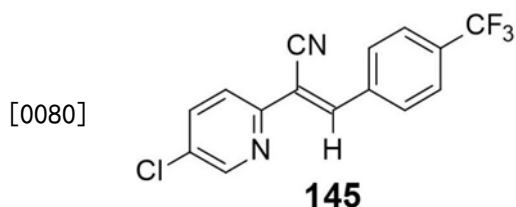
[0075] 具体制备步骤:只需将化合物83的制备步骤中的反应原料:对三氟甲基苯甲醛,替换成6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde即可。

[0076] 化合物144的结构测定数据如下:

[0077] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H) , 8.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) , 7.56 (s, 1H) , 7.48 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 。

[0078] 实施例4

[0079] 本实施例主要提供化合物145的制备方法、及化合物145的结构测定数据。

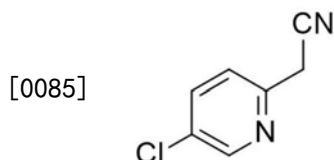


[0081] 化合物145的英文名称如下:

[0082] (Z)-2-(5-chloro-2-pyridyl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enitrile

[0083] 化合物145的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈,替换成2-(5-chloro-2-pyridyl)acetonitrile即可,其他步骤一致。

[0084] 其中,2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile的结构式为:

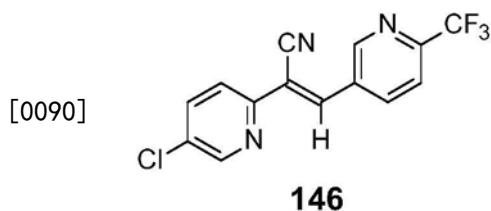


[0086] 化合物145的结构测定数据如下:

[0087] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.73-7.82 (m, 4H)。

[0088] 实施例5

[0089] 本实施例主要提供化合物146的制备方法、及化合物146的结构测定数据。



[0091] 化合物146的英文名称如下:

[0092] (Z)-2-(5-chloro-2-pyridyl)-3-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]prop-2-enitrile

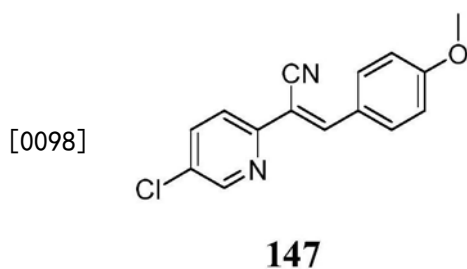
[0093] 化合物146的制备步骤如下:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile (具体结构参见实施例4)、6-(trifluoromethyl) pyridine-3-carbaldehyde (具体结构参见实施例3) 即可,其他步骤一致。

[0094] 化合物146的结构测定数据为:

[0095] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。

[0096] 实施例6

[0097] 本实施例主要提供化合物147的制备方法、及化合物147的结构测定数据。



[0099] 化合物147的英文名称如下:

[0100] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl) acrylonitrile

[0101] 化合物147的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile (具体结构参见实施例4)、对甲氧基苯甲醛即可。

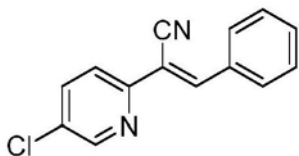
[0102] 化合物147的结构测定数据如下:

[0103] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.8\text{Hz}$,

2H), 7.74 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H)。

[0104] 实施例7

[0105] 本实施例主要提供化合物148的制备方法、及化合物148的结构测定数据。



[0106]

148

[0107] 化合物148的英文名称如下:

[0108] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-phenylacrylonitrile

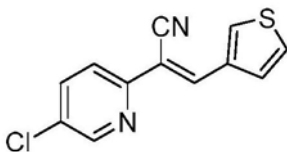
[0109] 化合物148的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile (具体结构参见实施例4)、苯甲醛即可。

[0110] 化合物148的结构测定数据如下:

[0111] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (dd, J=7.6, 4.0Hz, 2H), 7.77 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 3H)。

[0112] 实施例8

[0113] 本实施例主要提供化合物149的制备方法、及化合物149的结构测定数据。



[0114]

149

[0115] 化合物149的英文名称如下:

[0116] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(thiophen-3-yl)acrylonitrile

[0117] 化合物149的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile (具体结构参见实施例4)和 thiophene-3-carbaldehyde (3-噻吩甲醛)即可。

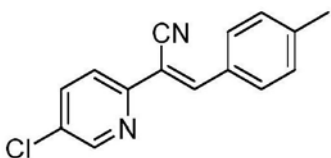
[0118] 化合物149的结构测定数据如下:

[0119] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.19 (dd, J=4.8, 4.0Hz, 1H)。

[0120] 实施例9

[0121] 本实施例主要提供化合物150的制备方法、及化合物150的结构测定数据。

[0122]

**150**

[0123] 化合物150的英文名称如下:

[0124] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(p-tolyl)acrylonitrile

[0125] 化合物150的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl)acetonitrile(具体结构参见实施例4)、对甲基苯甲醛即可。

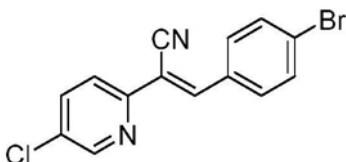
[0126] 化合物150的结构表征数据如下:

[0127] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.76 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H)。

[0128] 实施例10

[0129] 本实施例主要提供化合物151的制备方法、及化合物151的结构测定数据。

[0130]

**151**

[0131] 化合物151的英文名称如下:

[0132] (Z)-3-(4-bromophenyl)-2-(5-chloropyridin-2-yl)acrylonitrile

[0133] 化合物151的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl)acetonitrile(具体结构参见实施例4)和对溴苯甲醛即可。

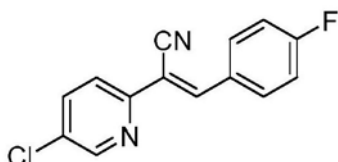
[0134] 化合物151的结构测定数据如下:

[0135] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.78 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H)。

[0136] 实施例11

[0137] 本实施例主要提供化合物152的制备方法、及化合物152的结构测定数据。

[0138]

**152**

[0139] 化合物152的英文名称如下:

[0140] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(4-fluorophenyl)acrylonitrile

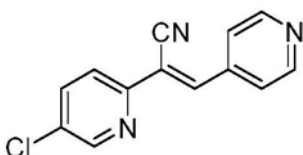
[0141] 化合物152的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile(具体结构参见实施例4)和对氟苯甲醛即可。

[0142] 化合物152的结构测定数据如下:

[0143] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=8.8$, 5.6Hz, 2H), 7.77 (dd, $J=8.4$, 2.4Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)。

[0144] 实施例12

[0145] 本实施例主要提供化合物153的制备方法、及化合物153的结构测定数据。



[0146]

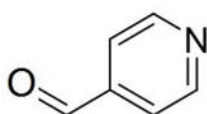
153

[0147] 化合物153的英文名称如下:

[0148] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)acrylonitrile

[0149] 化合物153的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile(具体结构参见实施例4)和 pyridine-4-carbaldehyde即可。

[0150] 其中, pyridine-4-carbaldehyde的结构为:



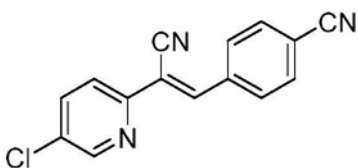
[0151]

[0152] 化合物153的结构测定数据如下:

[0153] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 8.61 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=8.4$, 2.4Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=11.2$, 6.0Hz, 3H)。

[0154] 实施例13

[0155] 本实施例主要提供化合物154的制备方法、及化合物154的结构测定数据。



[0156]

154

[0157] 化合物154的英文名称如下:

[0158] (Z)-4-(2-(5-chloropyridin-2-yl)-2-cyanovinyl)benzonitrile

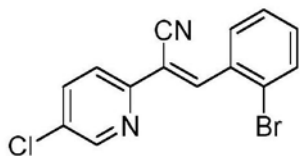
[0159] 化合物154的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile(具体结构参见实施例4)、对腈基苯甲醛即可。

[0160] 化合物154的结构测定数据如下:

[0161] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.48 (s, 1H) , 8.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.81 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H) , 7.76 (dd, $J=14.4, 8.4\text{Hz}$, 3H) 。

[0162] 实施例14

[0163] 本实施例主要提供化合物155的制备方法、及化合物155的结构测定数据。



[0164]

155

[0165] 化合物155的英文名称如下：

[0166] (Z)-3-(2-bromophenyl)-2-(5-chloropyridin-2-yl)acrylonitrile

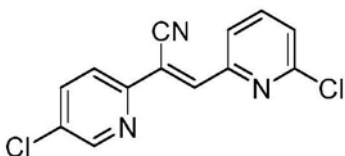
[0167] 化合物155的制备步骤：将化合物83的制备步骤中的反应原料：对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛，替换成：2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile (具体结构参见实施例4) 和邻溴苯甲醛即可。

[0168] 化合物155的结构测定数据如下：

[0169] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H) , 8.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.79 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H) , 7.74-7.69 (m, 2H) , 7.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) , 7.36-7.30 (m, 1H) 。

[0170] 实施例15

[0171] 本实施例主要提供化合物156的制备方法、及化合物156的结构测定数据。



[0172]

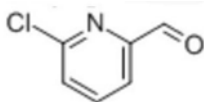
156

[0173] 化合物156的英文名称如下：

[0174] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(6-chloropyridin-2-yl)acrylonitrile

[0175] 化合物156的制备步骤：将化合物83的制备步骤中的反应原料：对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛替换成：2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile (具体结构参见实施例4) 和 6-chloropyridine-2-carbaldehyde (6-氯-2-吡啶甲醛) 即可。

[0176] 其中, 6-chloropyridine-2-carbaldehyde的结构式如下：



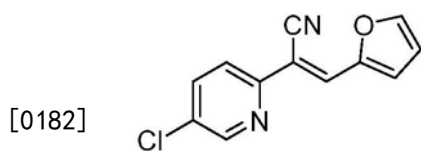
[0177]

[0178] 化合物156的结构测定数据如下：

[0179] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) , 8.60 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 7.83-7.80 (m, 2H) , 7.78-7.75 (m, 2H) 。

[0180] 实施例16

[0181] 本实施例主要提供化合物157的制备方法、及化合物157的结构测定数据。



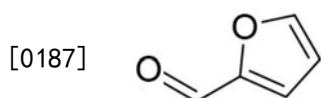
157

[0183] 化合物157的英文名称如下:

[0184] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(furan-2-yl)acrylonitrile

[0185] 化合物157的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl)acetonitrile(具体结构参见实施例4)和 furan-2-carbaldehyde即可。

[0186] 其中,furan-2-carbaldehyde的结构式为:

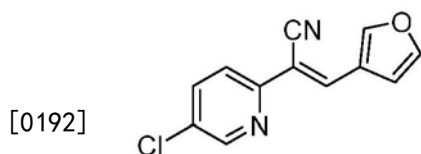


[0188] 化合物157的结构测定数据为:

[0189] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=8.4$, 2.4Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=3.2$, 1.6Hz, 1H)。

[0190] 实施例17

[0191] 本实施例主要提供化合物158的制备方法、及化合物158的结构测定数据。



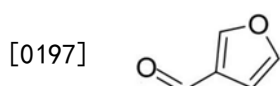
158

[0193] 化合物158的英文名称如下:

[0194] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(furan-3-yl)acrylonitrile

[0195] 化合物158的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl)acetonitrile(具体结构参见实施例4)和 furan-3-carbaldehyde即可。

[0196] 其中,furan-3-carbaldehyde的结构为:

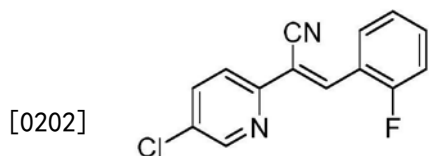


[0198] 化合物158的结构测定数据为:

[0199] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=8.4$, 2.4Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)。

[0200] 实施例18

[0201] 本实施例主要提供化合物159的制备方法、及化合物159的结构测定数据。

**159**

[0203] 化合物159的英文名称如下:

[0204] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(2-fluorophenyl)acrylonitrile

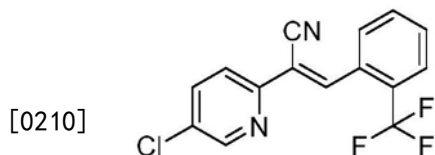
[0205] 化合物159的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl)acetonitrile(具体结构参见实施例4)和邻氟苯甲醛即可。

[0206] 化合物159的结构测定数据为:

[0207] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (td, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.15 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H)。

[0208] 实施例19

[0209] 本实施例主要提供化合物160的制备方法、及化合物160的结构测定数据。

**160**

[0211] 化合物160的英文名称如下:

[0212] (Z)-2-(5-chloropyridin-2-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)acrylonitrile

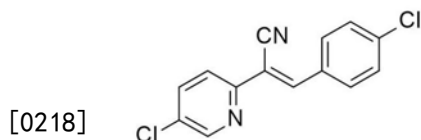
[0213] 化合物160的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl)acetonitrile(具体结构参见实施例4)和邻三氟甲基苯甲醛即可。

[0214] 化合物160的结构测定数据如下:

[0215] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.58 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)。

[0216] 实施例20

[0217] 本实施例主要提供化合物161的制备方法、及化合物161的结构测定数据。

**161**

[0219] 化合物161的英文名称如下:

[0220] (Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-(5-chloro-2-pyridyl)prop-2-enenitrile

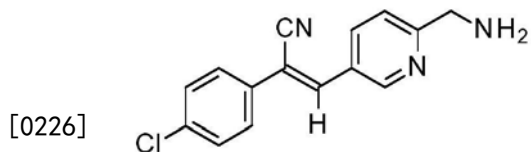
[0221] 化合物161的制备步骤:将化合物83的制备步骤中的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:2-(5-chloro-2-pyridyl) acetonitrile (具体结构参见实施例4) 和对氯苯甲醛即可。

[0222] 化合物161的结构测定数据为:

[0223] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.74 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H)。

[0224] 实施例21

[0225] 本实施例主要提供化合物162的制备方法、及化合物162的结构测定数据。



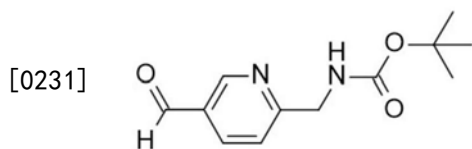
162

[0227] 化合物162的英文名称如下:

[0228] (Z)-3-(6-(aminomethyl)pyridin-3-yl)-2-(4-chlorophenyl)acrylonitrile

[0229] 化合物162的制备步骤与化合物83的制备步骤类似,区别在于:(1)将化合物83的反应原料:对三氟甲基苯甲醛,替换成:tert-butyl N-[(5-formyl-2-pyridyl)methyl] carbamate即可;(2)反应结束后需脱去Boc保护基,即可得到化合物162。

[0230] 其中,tert-butyl N-[(5-formyl-2-pyridyl)methyl] carbamate的结构式为:

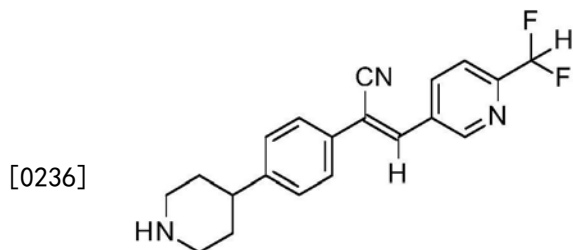


[0232] 化合物162的结构测定数据如下:

[0233] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.44 (q, $J=3.45\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.64\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.64\text{Hz}$, 2H), 4.23 (d, $J=3.52\text{Hz}$, 2H)。

[0234] 实施例22

[0235] 本实施例主要提供化合物163的制备方法、及化合物163的结构测定数据。



163

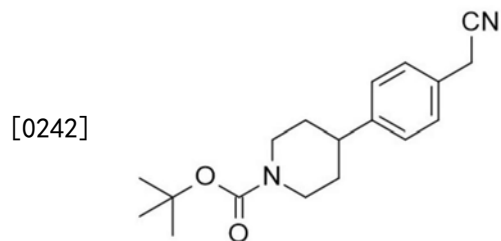
[0237] 化合物163的英文名称如下:

[0238] (Z)-3-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)acrylonitrile

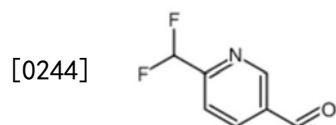
[0239] 化合物163的制备步骤与化合物83的制备步骤类似,区别在于:(1)将化合物83的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:

[0240] tert-butyl 4-[4-(cyanomethyl)phenyl]piperidine-1-carboxylate和6-(difluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde即可;(2)反应结束后需脱去Boc保护基,即可得到化合物163。

[0241] 其中,4-[4-(cyanomethyl)phenyl]piperidine-1-carboxylate的结构式为:



[0243] 其中,6-(difluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde的结构式为:

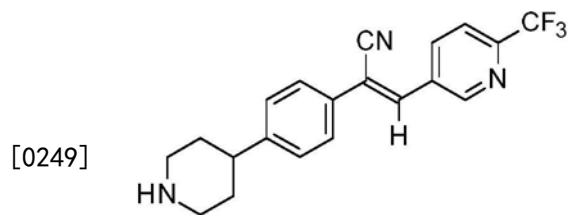


[0245] 化合物163的结构测定数据如下:

[0246] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.48 (q, $J=3.33\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.32\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 2H), 6.68 (t, $J=55.10\text{Hz}$, 1H), 3.43 (d, $J=12.64\text{Hz}$, 2H), 3.07 (m, $J=6.41\text{Hz}$, 2H), 2.90 (m, $J=4.05\text{Hz}$, 1H), 2.01 (d, $J=13.88\text{Hz}$, 2H), 1.84 (m, $J=6.21\text{Hz}$, 2H)。

[0247] 实施例23

[0248] 本实施例主要提供化合物164的制备方法、及化合物164的结构测定数据。



164

[0250] 化合物164的英文名称如下:

[0251] (Z)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-3-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)acrylonitrile

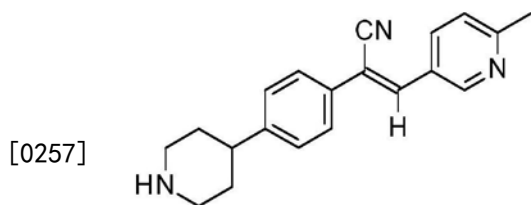
[0252] 化合物164的制备步骤与化合物83的制备步骤类似,区别在于:(1)将化合物83的反应原料:对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛,替换成:tert-butyl 4-[4-(cyanomethyl)phenyl]piperidine-1-carboxylate(结构式参见实施例22)和6-(trifluoromethyl)pyridine-3-carbaldehyde(结构式参见实施例3)即可;(2)反应结束后需脱去Boc保护基,即可得到化合物164。

[0253] 化合物164的结构测定数据如下：

[0254] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.56 (q, $J=3.17\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.36\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.36\text{Hz}$, 2H), 3.46 (d, $J=12.36\text{Hz}$, 2H), 3.10 (q, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 2.94 (m, $J=3.86\text{Hz}$, 1H), 2.06 (d, $J=14.00\text{Hz}$, 2H), 1.88 (m, $J=6.23\text{Hz}$, 2H)。

[0255] 实施例24

[0256] 本施例主要提供化合物165的制备方法、及化合物165的结构测定数据。



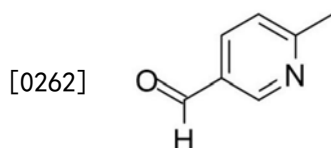
165

[0258] 化合物165的英文名称如下：

[0259] (Z)-3-(6-methylpyridin-3-yl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)acrylonitrile

[0260] 化合物165的制备步骤与化合物83的制备步骤类似，区别在于：(1) 将化合物83的反应原料：对氯苯乙腈、对三氟甲基苯甲醛，替换成：tert-butyl 4-[4-(cyanomethyl)phenyl]piperidine-1-carboxylate (结构式参见实施例22) 和6-methylpyridine-3-carbaldehyde即可；(2) 反应结束后需脱去Boc保护基，即可得到化合物165。

[0261] 其中，6-methylpyridine-3-carbaldehyde的结构式为：



[0263] 化合物165的结构表征数据为：

[0264] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (d, $J=1.44\text{Hz}$, 1H), 8.77 (q, $J=3.45\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.64\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.32\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.32\text{Hz}$, 2H), 3.40 (d, $J=12.72\text{Hz}$, 2H), 3.04 (q, $J=7.87\text{Hz}$, 2H), 2.88 (m, $J=3.93\text{Hz}$, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.98 (d, $J=13.88\text{Hz}$, 2H), 1.83 (m, $J=6.21\text{Hz}$, 2H)。

[0265] 由实施例2-实施例24可以看出：本发明提出的式(I)中的二芳基乙烯类化合物的结构新颖、化学上易于合成、成本廉价和副作用小。

[0266] 实施例25

[0267] 本发明化合物在500nM浓度对单胺氧化酶B(MAO-B)的抑制作用：

[0268] 1、实验原理

[0269] 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。

[0270] 2、实验操作过程

[0271] 1) 准备1x缓冲溶液:准备1x反应磷酸缓冲溶液。

[0272] 2) 稀释化合物:准备100x DMSO稀释的化合物溶液,取500nL到384孔板每孔中。最终DMSO浓度为1%。

[0273] 3) 准备酶溶液:加入单胺氧化酶B到1x反应缓冲溶液中得到2x的酶溶液。

[0274] 4) 准备底物溶液:加入底物到1x反应缓冲溶液中得到2x的底物溶液。

[0275] 5) 转移25 μ L的酶溶液到384孔板每孔中;在空白对照空中加入25 μ L的1x反应缓冲溶液。

[0276] 6) 在室温孵育15分钟。

[0277] 7) 加入25 μ L的底物溶液到384孔板每孔中启动酶反应。

[0278] 8) 在37 $^{\circ}$ C反应30分钟。

[0279] 9) 加入20 μ L的2M NaOH溶液终止反应。

[0280] 10) 在320nm激发波长/400nm发射波长读取数据。

[0281] 3、数据处理:

[0282] 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。计算公式如下:

[0283] 抑制率% = (最大值-实验值) / (最大值-空白值) \times 100公式(1)

[0284] 4、实验结果

[0285] 实验结果如表2所示:

[0286] 表2为本发明化合物在500nM浓度对单胺氧化酶B(MAO-B)的抑制率

[0287]

化合物	抑制率%	化合物	抑制率%	化合物	抑制率%
66	88	88	94	116	53
69	20	92	28	117	12
75	98	97	50	119	15
76	25	98	97	120	79
78	25	103	23	162	81
80	44	104	39	163	87
82	5	110	53	164	82
83	98	111	37	165	60
84	82	114	2	152	45
144	97	148	95	153	67
145	72	149	74	154	78
146	75	150	66	155	64
147	86	151	42	156	53
157	78	158	25	159	50
160	45	161	66		

[0288] 从表2可以看出:本发明的化合物对单胺氧化酶B具有抑制作用,且一些化合物对单胺氧化酶B的抑制作用较强。

[0289] 实施例26:

[0290] 本发明化合物对单胺氧化酶B (MAO-B) 抑制活性IC₅₀的测定:

[0291] 1、实验原理(同实施例25)。

[0292] 2、实验操作过程(同实施例25)。

[0293] 3、数据处理: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。

[0294] 抑制率%=(最大值-实验值)/(最大值-空白值)*100 公式(1)

[0295] 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IC₅₀值。

[0296] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{\wedge}((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))$ 公式(2)

[0297] 在公式(2)中:Y是抑制率,X是化合物浓度。

[0298] 4、实验结果

[0299] 本实施例的实验结果如表3所示:

[0300] 表3为本发明化合物对单胺氧化酶B (MAO-B) 抑制活性IC₅₀

[0301]

化合物	IC ₅₀ μM	化合物	IC ₅₀ μM	化合物	IC ₅₀ μM
66	0.032	88	0.028	145	0.004
75	0.014	98	0.017	146	0.005
76	6.2	103	3.5	162	0.092
78	1.7	110	0.44	163	0.098
83	0.004	116	0.58	164	0.102
84	0.25	144	0.004		
司来吉兰	0.059	Resveratrol	>10		

[0302] 从表3可以看出:与对照(Resveratrol白藜芦醇)相比,本发明化合物对单胺氧化酶B (MAO-B) 抑制活性较好。并且,部分化合物的抑制活性优于临床用药司来吉兰(司来吉兰是临床使用的经过FDA批准的MAO-B抑制剂,第一代不可逆抑制剂)

[0303] 从图1至图4可以看出:本发明的化合物83、144、145、146的抑制活性较好。

[0304] 实施例27:

[0305] 本发明化合物对单胺氧化酶A (MAO-A) 抑制活性IC₅₀的测定:

[0306] 1、实验原理(同实施例25)。

[0307] 2、实验操作过程(同实施例25)。

[0308] 3、数据处理(同实施例26)。

[0309] 4、实验结果

[0310] 本实施例的实验结果如表4所示:

[0311] 表4为本发明化合物对单胺氧化酶A (MAO-A) 抑制活性IC₅₀

化合物	IC ₅₀ μM	化合物	IC ₅₀ μM	化合物	IC ₅₀ μM
66	2.9	84	>10	116	1.2
75	0.55	88	1.2	144	N/A
76	>10	98	0.17	145	0.71
78	>10	103	8.9	146	N/A
83	>10	110	2.7	Resveratrol	1.0

[0312] 从表4可以看出：与对照 (Resveratrol白藜芦醇) 相比，本发明化合物对单胺氧化酶A (MAO-B) 抑制活性较差。

[0314] 综上，本发明提出的式 (I) 中的二芳基乙烯类化合物，具有单胺氧化酶B (MAO-B) 抑制活性，具有成为高选择性MAO-B抑制剂的潜力 (这是本发明首次提出的，现有技术从未报道过)。因此，本发明还提出了式 (I) 中的二芳基乙烯类化合物能作为单胺氧化酶B (MAO-B) 靶标抑制剂、帕金森症药物。

[0315] 另外，本发明提出的二芳基乙烯类化合物用作药物时，可以直接使用，也可以药物组合物的形式使用。当作为药物组合物使用时，该药物组合物含有0.1-99%，优选为0.5-90%的二芳基乙烯类化合物，其余为药物学上可接受的、对人和动物无毒和惰性的可药用辅料 (如：载体或赋形剂)。在此，可药用辅料 (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的辅料。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。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。口腔喷雾可用其固体或液体制剂。本发明药物可用于治疗帕金森症。

[0316] 制剂实施例：

[0317] 制剂实施例1：

[0318] 取实施例1购买的化合物，或按实施例2-24制得本发明的化合物，按其于赋形剂重量比1:1的比例加入赋形剂，制粒压片。

[0319] 制剂实施例2：

[0320] 取实施例1购买的化合物，或按实施例2-24制得化合物，按其于赋形剂重量比1:2的比例加入赋形剂，制粒压片。

[0321] 制剂实施例3：

[0322] 取实施例1购买的化合物，或按实施例2-24制得化合物，按常规胶囊制剂方法制成胶囊。

[0323] 制剂实施例4：

[0324] 取实施例1购买的化合物，或按实施例2-24制得化合物，再按下述方法制成片剂：

- | | | |
|--------|--------|-------|
| | 片剂：化合物 | 100mg |
| [0325] | 淀粉 | 适量 |
| | 玉米浆 | 适量 |
| | 硬脂酸镁 | 适量 |
- [0326] 制剂实施例5：
 [0327] 胶囊剂：取实施例1购买的化合物，或按实施例2-24制备的化合物：100mg，淀粉：适量，硬脂酸镁：适量
 [0328] 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。
- [0329] 制剂实施例6：
 [0330] 鼻喷雾剂：取实施例1购买的化合物，或按实施例2-24制备的化合物：80mg
- | | | |
|--------|---------------|-------|
| | 氯化钠 | 8 mg |
| | EDTA | 1 mg |
| [0331] | 磷酸钠缓冲液(pH6.5) | 10 mg |
| | 多乙氧基醚 | 10 mg |
| | 重蒸馏水 | 2 ml |
- [0332] 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，直至完全溶解，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。
- [0333] 制剂实施例7：
 [0334] 滴丸：取实施例1购买的化合物，或按实施例2-24制备的化合物：1g，聚乙二醇6000：9g
 [0335] 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合液转入贮液筒内，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。
- [0336] 以上所述，仅是本发明的较佳实施例而已，并非对本发明作任何形式上的限制，依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰，均仍属于本发明技术方案的范围。

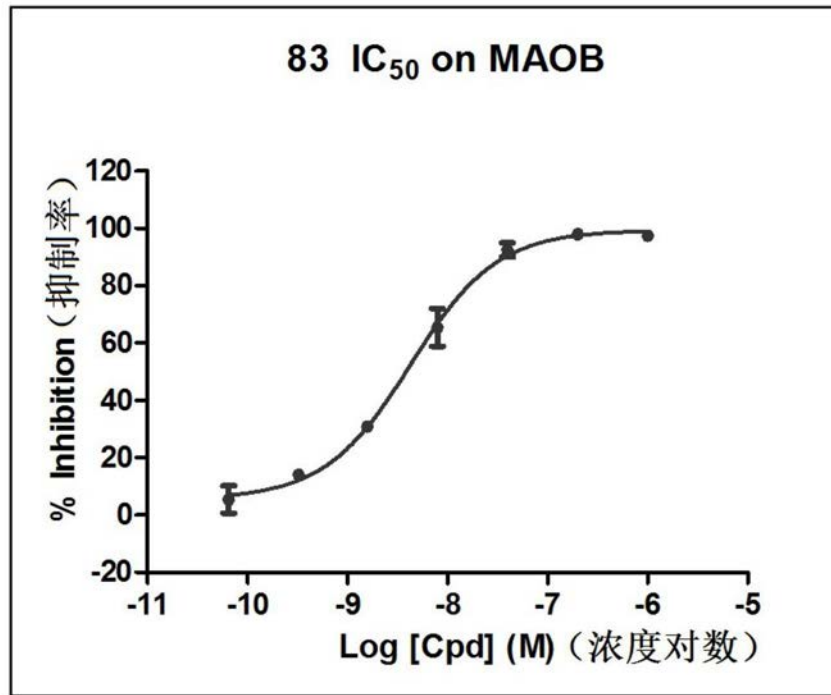


图1

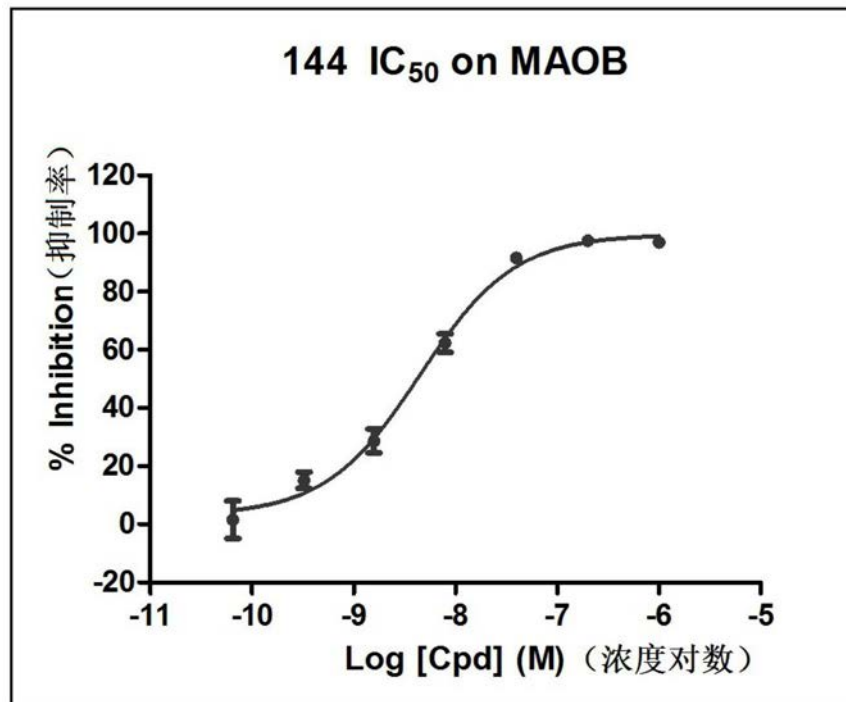


图2

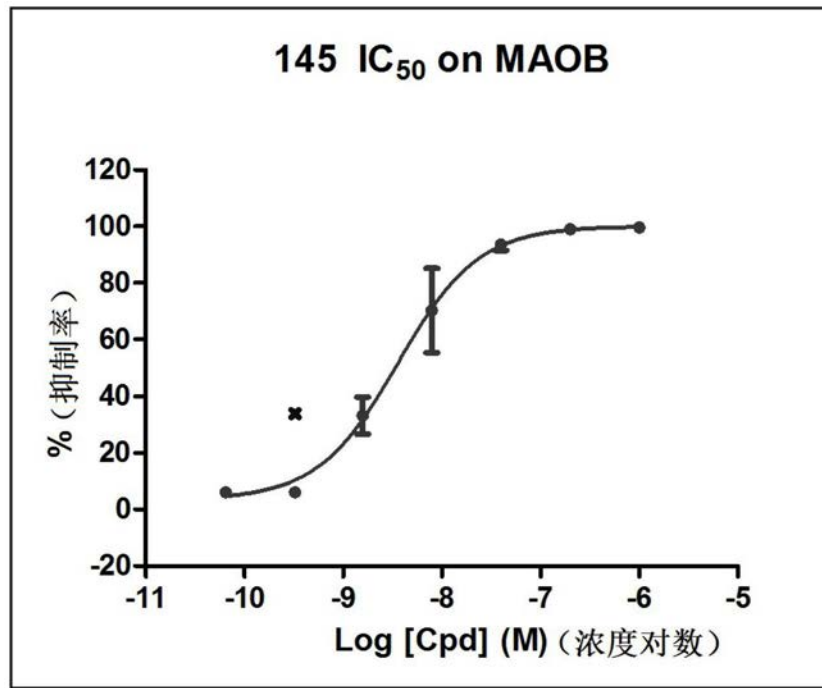


图3

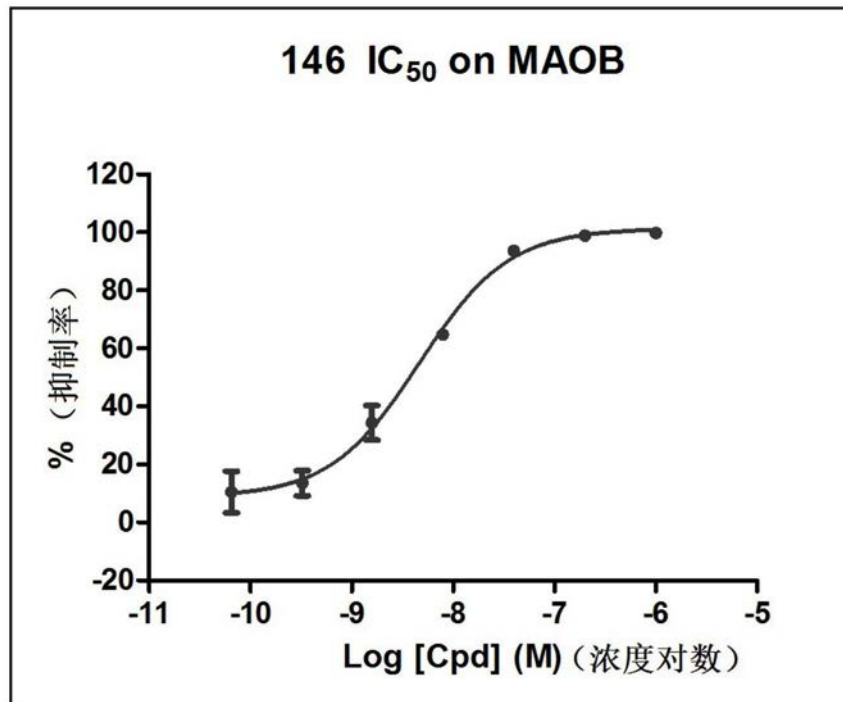


图4