



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109153642 B

(45) 授权公告日 2022.05.17

(21) 申请号 201780019653.6

强纳森·史都华·甫特

(22) 申请日 2017.02.10

沃尔夫冈·杰洛利梅克 周文斌  
艾伦·邓肯·罗伯森

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

申请公布号 CN 109153642 A

专利代理人 康健 王思琪

(43) 申请公布日 2019.01.04

(51) Int.CI.

C07D 209/24 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006.01)

2016900478 2016.02.12 AU

A61K 31/00 (2006.01)

2016902593 2016.07.01 AU

A61K 31/404 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006.01)

2018.09.25

C07D 487/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/AU2017/000040 2017.02.10

US 4997854 A, 1991.03.05

(87) PCT国际申请的公布数据

US 2008/0293936 A1, 2008.11.27

W02017/136871 EN 2017.08.17

CN 101917845 A, 2010.12.15

(73) 专利权人 法玛西斯有限公司

CN 104520268 A, 2015.04.15

地址 澳大利亚新南威尔士州

审查员 陆皞然

(72) 发明人 艾莉森·桃乐丝·芬得利

权利要求书15页 说明书104页 附图3页

克雷格·伊旺·特纳

曼达·迪奥达

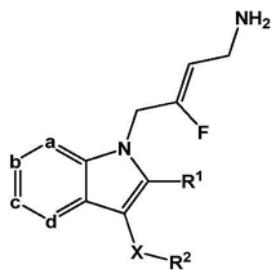
(54) 发明名称

赖氨酰氧化酶的吲哚及氮杂吲哚卤化烯丙  
胺衍生物抑制剂及其用途

(57) 摘要

本发明涉及能够抑制某些胺氧化酶的新型  
化合物。这些化合物可用于治疗人类受试者以及  
宠物及家畜的各种适应症,例如纤维化、癌症和/  
或血管生成。另外,本发明涉及含有这些化合物  
的药物组合物以及其各种用途。

1. 一种式I的化合物：



**式 I**

或其立体异构体、药学上可接受的盐或互变异构形式；其中：

a为CR<sup>3</sup>；

b为N或CR<sup>4</sup>；

c为N或CR<sup>5</sup>；

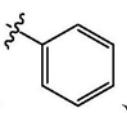
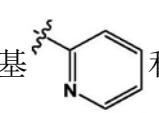
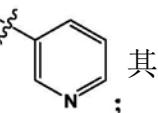
d为N或CR<sup>6</sup>；

且a、b、c及d中的0至2个为N；

X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-；

m为1或2；

R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：甲基、异丙基、1-羟乙基、2-羟异丙基和-C(0)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup>选自由以下组成的组：苯基 、2-吡啶基  和3-吡啶基 ；其中各

R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代；

R<sup>3</sup>为氢；

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、氟、羟基、甲基、环丙基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(0)OH、-C(0)OMe-C(0)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>和-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>；

R<sup>6</sup>为氢；

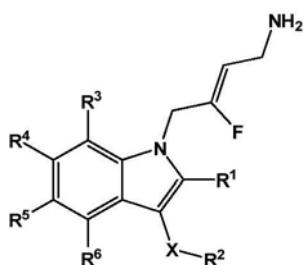
各R<sup>7</sup>独立地选自由氢和羟基组成的组；

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢和C<sub>1-6</sub>烷基组成的组；

R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且

R<sup>12</sup>选自由以下组成的组：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其具有式Ia：



### 式 Ia

或其药学上可接受的盐；其中：

X为0或 $\text{CH}_2^-$ ；

$\text{R}^1$ 选自由以下组成的组：甲基和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

$\text{R}^2$ 为苯基；其中各 $\text{R}^2$ 任选地被一个 $\text{R}^{12}$ 取代；

$\text{R}^3$ 为氢；

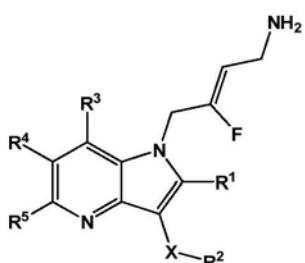
$\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 各自独立地选自由以下组成的组：氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 和 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；

$\text{R}^6$ 为氢；

$\text{R}^9$ 及 $\text{R}^{10}$ 独立地选自由氢和 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；且

$\text{R}^{12}$ 为 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其具有式 Ib：



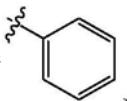
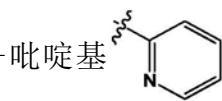
### 式 Ib

或其药学上可接受的盐；其中：

X为 $-(\text{CHR}^7)_m^-$ ；

$m$ 为1或2；

$\text{R}^1$ 选自由以下组成的组：甲基、异丙基、1-羟乙基和2-羟异丙基；

$\text{R}^2$ 选自由以下组成的组：苯基  、2-吡啶基  和3-吡啶基  ；其中各

$\text{R}^2$ 任选地被一个或多个 $\text{R}^{12}$ 取代；

$\text{R}^3$ 为氢；

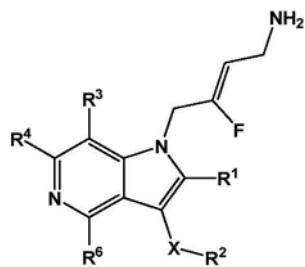
$\text{R}^4$ 及 $\text{R}^5$ 各自独立地选自由以下组成的组：氢、氟、羟基、甲基、环丙基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ；

各 $\text{R}^7$ 独立地选自由氢和羟基组成的组；且

$\text{R}^{12}$ 选自由以下组成的组：卤素、甲基、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{Et}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)^{\text{i}}\text{Pr}$ 和-

S (O<sub>2</sub>) 环丙基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式Ic:



### 式 Ic

或其药学上可接受的盐;其中:

X为-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup>为甲基<sub>3</sub>;

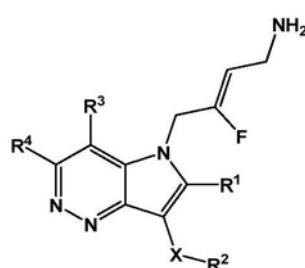
R<sup>2</sup>为苯基;其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代;

R<sup>3</sup>为氢;

R<sup>4</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢和甲基;且

R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:S (O<sub>2</sub>) N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-S (O<sub>2</sub>) CH<sub>3</sub>。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式If:



### 式 If

或其药学上可接受的盐;其中:

X为-CH<sub>2</sub>-;

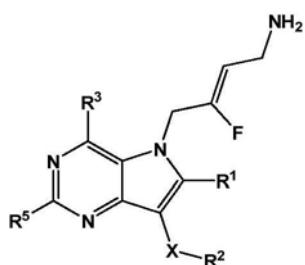
R<sup>1</sup>为甲基;

R<sup>2</sup>为经一个-S (O<sub>2</sub>) N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>取代的苯基;

R<sup>3</sup>为氢;

R<sup>4</sup>为甲基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式Ig:



**式 Ig**

或其药学上可接受的盐；其中：

X为-CH<sub>2</sub>-；

R<sup>1</sup>为甲基；

R<sup>2</sup>为经一个S(O<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>取代的苯基；

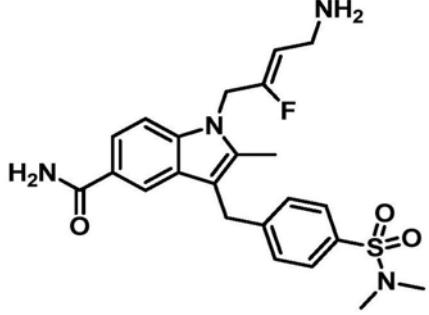
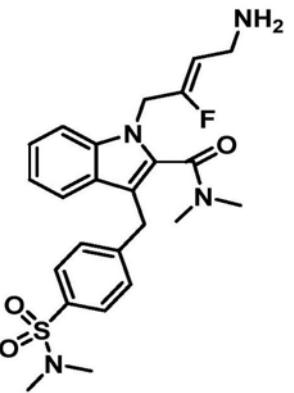
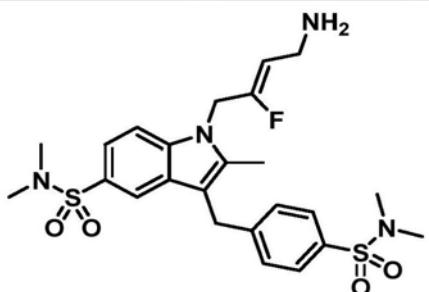
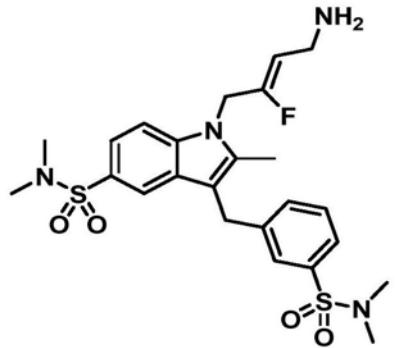
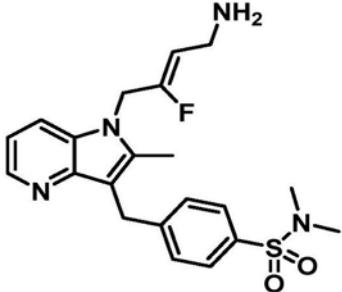
R<sup>3</sup>为氢；及

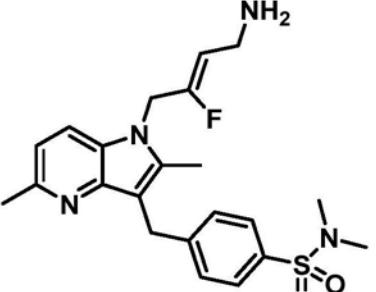
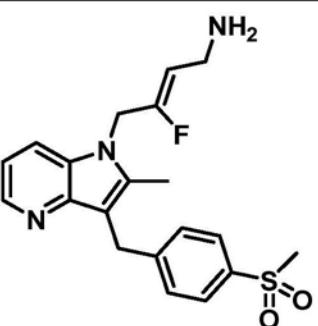
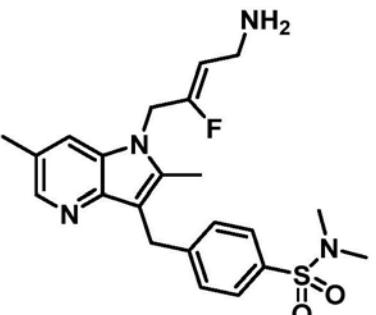
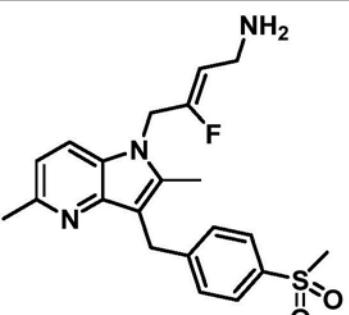
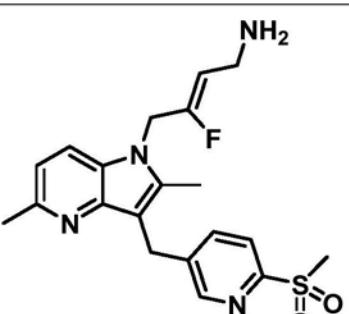
R<sup>5</sup>为甲基。

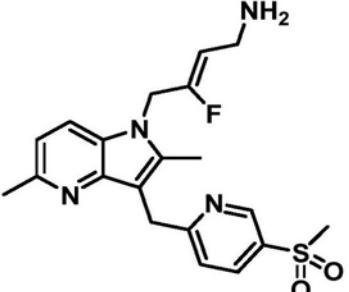
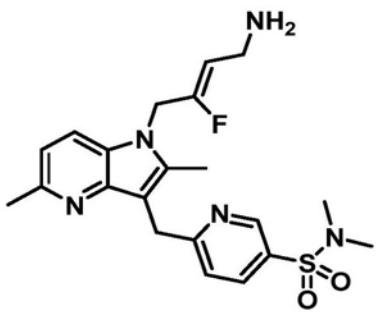
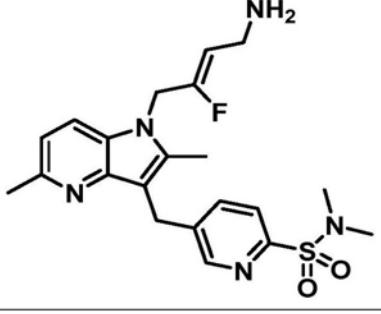
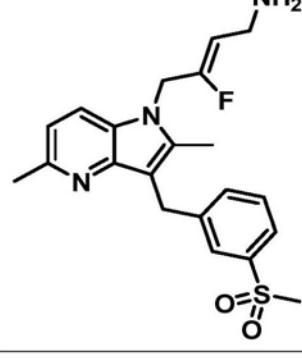
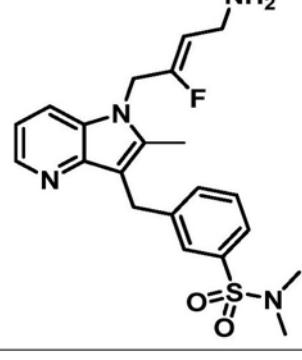
7. 根据权利要求1或3所述的化合物，其中m为1且R<sup>7</sup>为氢。

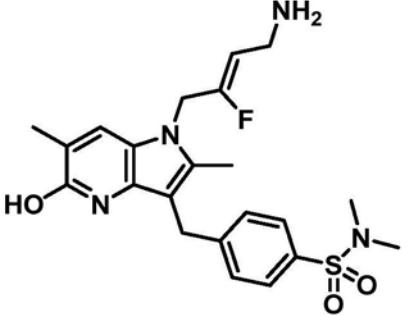
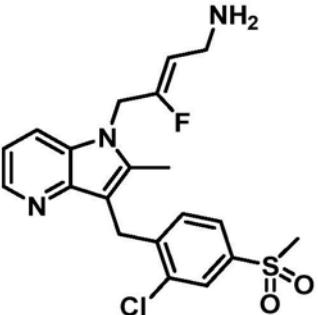
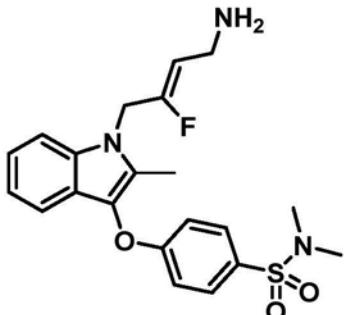
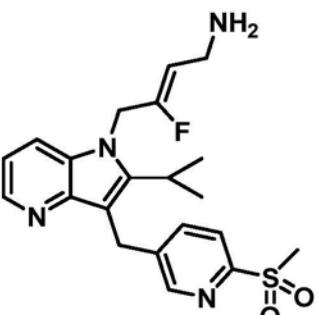
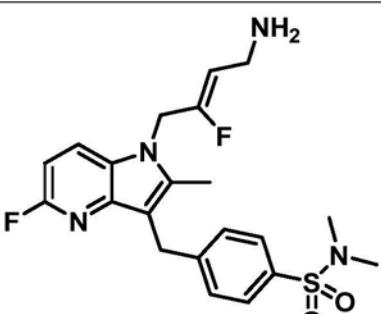
8. 根据权利要求1所述的化合物，其选自由以下组成的组：

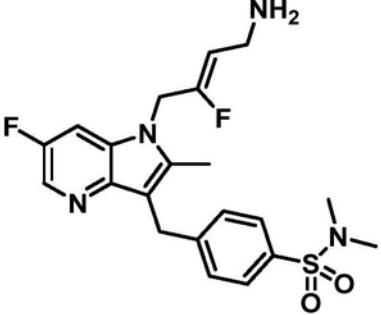
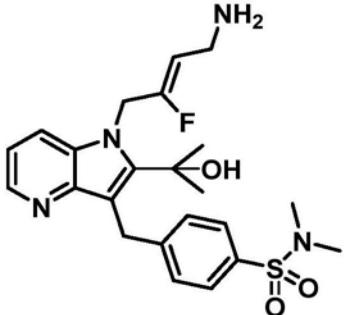
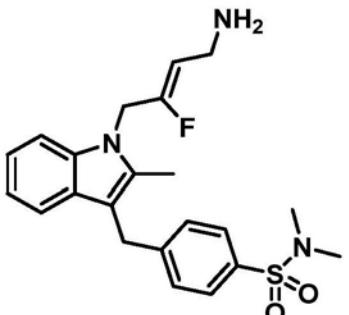
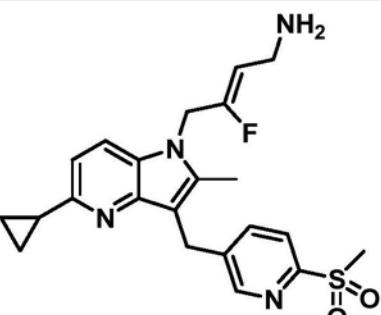
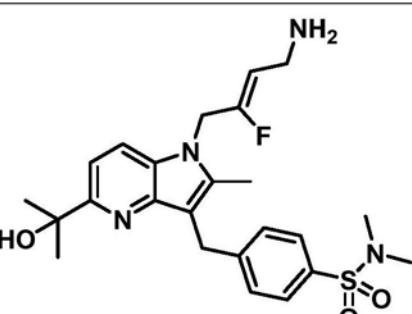
1		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸
2		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-甲基吲哚-5-甲酸甲酯
3		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯

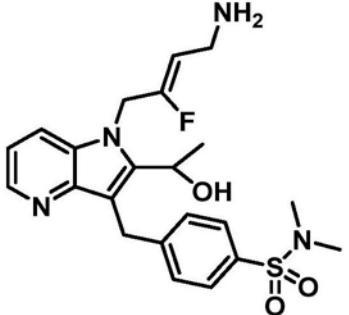
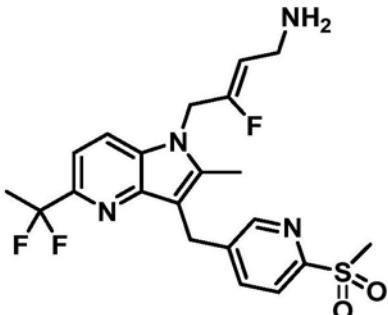
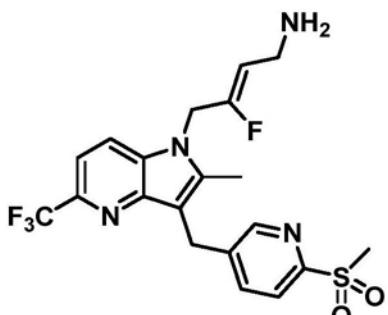
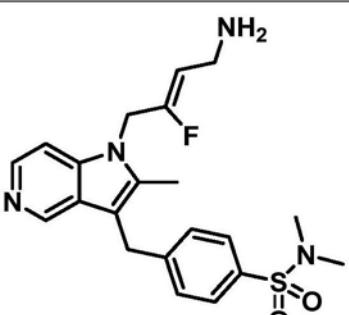
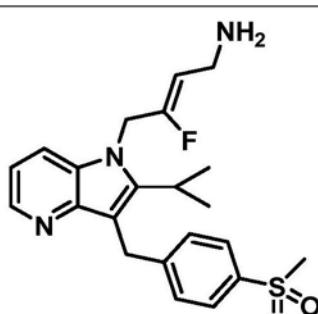
4		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酰胺
5		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-N,N-二甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺
6		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-甲酰胺
7		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(3-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-甲酰胺
8		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

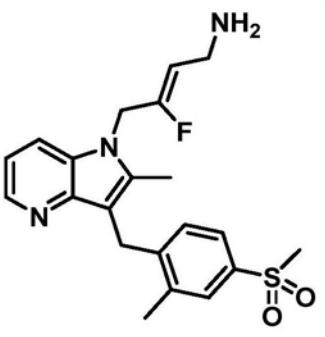
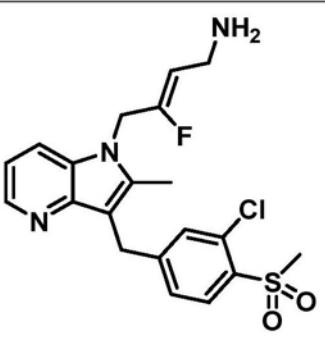
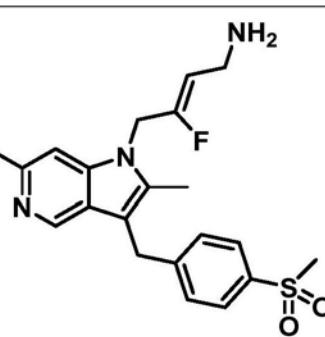
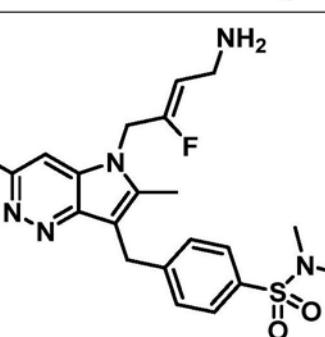
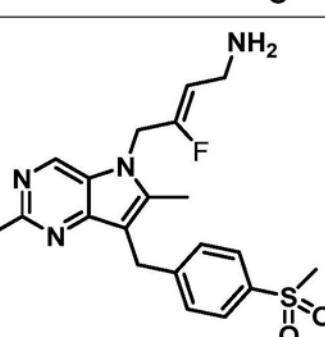
9		( <i>Z</i> )-4-((1-(4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
10		( <i>Z</i> )-3-氟-4-(2-甲基-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
11		( <i>Z</i> )-4-((1-(4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,6-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
12		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
13		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺

14		(Z)-4-(2,5-二甲基-3-((5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
15		(Z)-6-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基吡啶-3-磺酰胺
16		(Z)-5-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-磺酰胺
17		(Z)-4-(2,5-二甲基-3-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
18		(Z)-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

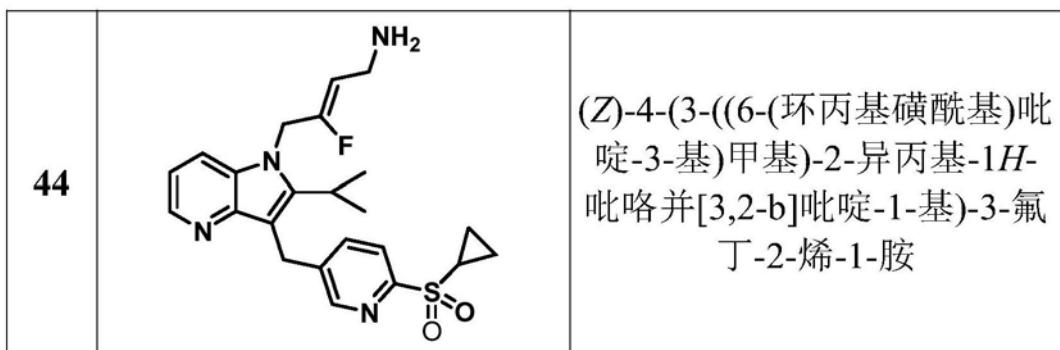
19		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-羟基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
20		(Z)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺酰基)苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
21		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
22		(Z)-3-氟-4-(2-异丙基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
23		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

24		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-6-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
25		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
26		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
27		(Z)-4-(5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
28		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

29		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
30		(Z)-4-(5-(1,1-二氟乙基)-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
31		(Z)-3-氟-4-(2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
32		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
33		(Z)-3-氟-4-(2-异丙基-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺

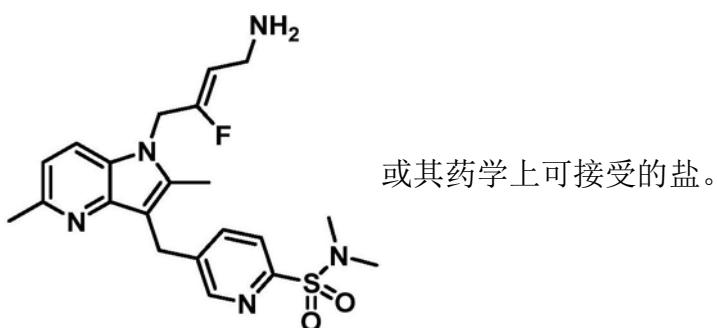
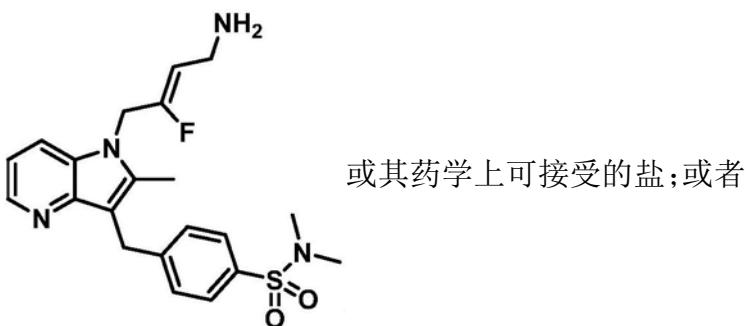
34		$(Z)$ -3-氟-4-(2-甲基-3-(2-甲基-4-(甲磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
35		$(Z)$ -4-(3-(3-氯-4-(甲磺酰基)苄基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
36		$(Z)$ -4-(2,6-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
37		$(Z)$ -4-((5-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,6-二甲基-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]哒嗪-7-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
38		$(Z)$ -4-(2,6-二甲基-7-(4-(甲磺酰基)苄基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-5-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺

39		( <i>Z</i> )-4-((5-(4-(4-氨基-1-丁烯-4-基)-2-氟-2-苯基-2H-吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
40		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-(4-(4-氨基-1-丁烯-4-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
41		( <i>Z</i> )-3-氟-4-(2-异丙基-3-((6-(4-氨基-1-丁烯-4-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
42		( <i>Z</i> )-1-(4-氨基-1-丁烯-4-基)-2-异丙基-4-(6-(4-氨基-1-丁烯-4-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲醇
43		( <i>Z</i> )-4-((6-(4-氨基-1-丁烯-4-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基)甲基)-2-异丙基-4-(6-(4-氨基-1-丁烯-4-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺

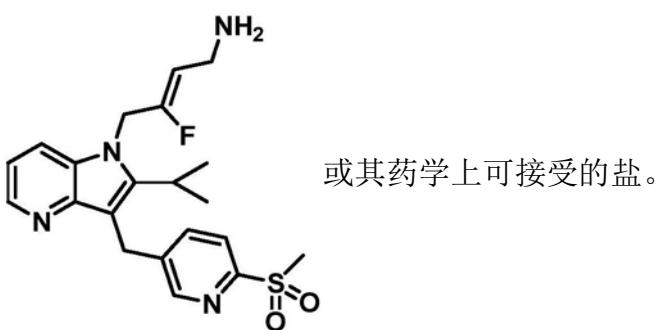


或其药学上可接受的盐。

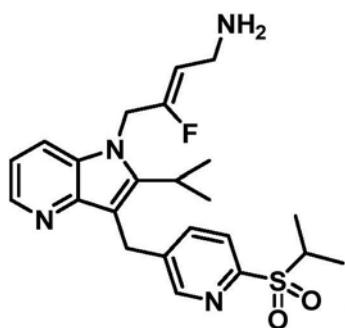
9. 一种如下的化合物：



10. 一种如下的化合物：



11. 一种如下的化合物：



或其药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

13. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4的胺氧化酶活性的药物中的用途。

14. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4蛋白质有关的病状的药物中的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中该病状为肝脏病症。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中该肝脏病症选自由以下组成的组:胆道闭锁、胆汁郁积性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪变性肝炎、非酒精性脂肪肝病、与肝炎或代谢综合征有关的脂肪肝病、C型肝炎感染、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、由进行性纤维化所致的肝脏损伤及肝纤维化。

17. 根据权利要求14所述的用途,其中该病状为肾脏病症。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中该肾脏病症选自由以下组成的组:肾纤维化、急性肾脏损伤、慢性肾病、糖尿病性肾病变、肾小球硬化、囊泡性输尿管逆流、小管间质性肾纤维化及丝球体肾炎。

19. 根据权利要求14所述的用途,其中该病状为心血管疾病。

20. 根据权利要求19所述的用途,其中该心血管疾病选自由以下组成的组:动脉粥样硬化、动脉硬化、高胆固醇血症及高脂质血症。

21. 根据权利要求14所述的用途,其中该病状为纤维化。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中该纤维化选自由以下组成的组:肝纤维化、肺纤维化、肾脏纤维化、心脏纤维化、囊肿性纤维化、放射线诱发的纤维化、眼纤维化、佩罗尼氏病(Peyronie's disease)及硬皮病,或者是由以下各者造成的纤维化:呼吸道疾病、异常伤口愈合及修复、术后手术、心跳骤停,或者克罗恩氏病(Crohn's disease)及炎性肠病。

23. 根据权利要求21所述的用途,其中所述纤维化是特发性肺纤维化。

24. 根据权利要求14所述的用途,其中该病状为癌症。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中该癌症选自由以下组成的组:肺癌;乳癌;结肠直肠癌;肛门癌;胰脏癌;前列腺癌;卵巢癌;肝脏及胆管癌;食道癌;非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma);膀胱癌;子宫癌;神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、髓母细胞瘤;骨髓纤维化、肾癌;头颈癌;胃癌;多发性骨髓瘤;睾丸癌;生殖细胞肿瘤;神经内分泌肿瘤;子宫颈癌;口腔癌、戒环细胞癌;肉瘤、血管瘤、血管外皮细胞瘤、假血管瘤样基质增生、肌纤维母细胞瘤、纤维瘤病、脂肪瘤、颗粒细胞肿瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤、或平滑肌瘤。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自由以下组成的组:纤维肉瘤、血管

瘤病、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤和炎性肌纤维母细胞肿瘤。

27. 根据权利要求25所述的用途,其中所述肉瘤是血管脂肪瘤。
28. 根据权利要求14所述的用途,其中该病状为血管生成。
29. 根据权利要求14至28中任一项所述的用途,其中所述药物进一步包括第二治疗剂。
30. 根据权利要求29所述的用途,其中该第二治疗剂选自由以下组成的组:抗癌剂、消炎剂、抗高血压剂、抗纤维化剂、抗血管生成剂及免疫抑制剂。

## 赖氨酰氧化酶的吲哚及氮杂吲哚卤化烯丙胺衍生物抑制剂及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及能够抑制某些胺氧化酶的新型化合物。这些化合物可用于治疗人类受试者以及宠物及家畜中的各种适应症，例如纤维化、癌症和/或血管生成。另外，本发明涉及含有这些化合物的药物组合物以及其各种用途。

### 背景技术

[0002] 含五个紧密相关酶的家族与纤维化疾病及转移癌有关。这些酶是指即将描述的第一家族成员赖氨酰氧化酶 (LOX) 及四个紧密相关酶LOX样1 (LOXL1)、LOXL2、LOXL3及LOXL4 (Kagan H.M. 及Li W., Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003;88:660-672)。赖氨酰氧化酶同功酶为铜依赖性胺氧化酶，其引发胶原蛋白及弹性蛋白的共价交联。赖氨酰氧化酶同功酶的主要功能为通过使赖氨酸及羟基赖氨酸氨基酸侧链氧化去胺，变成与相邻残基自发反应的醛，从而促进胶原蛋白及弹性蛋白的交联。所得交联股有利于细胞外基质 (ECM) 稳定性。赖氨酰氧化酶活性尤其为维持骨骼、肺及心血管系统的结缔组织的拉伸及弹性特征所必需的。LOX的生物合成已充分了解；蛋白质合成为前LOX原 (pre-proLOX)，其经历一系列转译后改性，产生50kDa酶原，该酶原分泌至细胞外环境中。关于LOX及LOXL1，通过骨形态生成蛋白-1 (BMP-1) 及其他原胶原C-蛋白酶蛋白水解释放出成熟的活性形式。LOXL2、LOXL3及LOXL4含有富含半胱氨酸的清道夫受体 (scavenger receptor) 蛋白质结构域且直接分泌为活性形式。

[0003] 赖氨酰氧化酶同功酶属于更大的一组胺氧化酶，该组胺氧化酶包含黄素依赖性及铜依赖性氧化酶，其由催化辅助因子的性质来描述。黄素依赖性酶包含单胺氧化酶-A (MAO-A)、MAO-B、多元胺氧化酶及赖氨酸去甲基酶 (LSD1)，且铜依赖性酶包含胺脲敏感型胺氧化酶 (血管粘着蛋白-1、SSAO/VAP-1)、视网膜胺氧化酶、二胺氧化酶及赖氨酰氧化酶同功酶。铜依赖性胺氧化酶具有各酶之间略有不同的第二辅助因子。在SSAO/VAP-1中，其为经氧化的酪氨酸残基 (TPQ，氧化为醌)，然而在赖氨酰氧化酶同功酶中，TPQ已通过添加相邻赖氨酸残基进行进一步处理 (形成LTQ)；参见Kagan, H.M. 及Li, W., Lysyl oxidase: Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003;88:660-672。

[0004] 因为赖氨酰氧化酶同功酶展现不同的活体内表现模式，所以特定的同功酶可能将具有特定的生物作用。已在胞溶质及细胞核区室中鉴别到了LOX的催化活性形式，其表明在细胞稳态中存在LOX的不确定的作用。目前正在行重要研究来确定这些作用。举例而言，LOX本身在上皮细胞向间叶细胞转变 (EMT)、细胞迁移、粘着、转化及基因调节中发挥主要作用。LOX表现/活性的不同模式与不同病理过程相关，包含纤维化疾病、阿兹海默氏病 (Alzheimer's disease) 及其他神经退化性过程，以及肿瘤进展及转移。参见例如Woznick, A.R. 等人Lysyl oxidase expression in bronchogenic carcinoma. *Am J Surg* 2005;

189:297-301。LOXL2的催化活性形式也可见于细胞核中 (J Biol Chem. 2013;288:30000-30008) 且可使组蛋白H3中的赖氨酸4去氨基 (Mol Cell 2012 46:369-376)。

[0005] 在损伤之后直接用结缔组织替换死细胞或受损细胞代表在整个进化过程中保守的存活机制且似乎为人类中在创伤性损伤、感染或疾病之后提供有价值的作用最显著的。可以在更多慢性和/或重复损伤造成受侵袭器官的一部分或所有的功能减弱之后发生进行性结疤。诸如慢性感染、长期暴露于酒精及其他毒素、自体免疫性及过敏性反应或放射线疗法及化学疗法的各种原因都可能导致纤维化。因此,此病理过程可以发生在体内几乎任何器官或组织中,且通常由持续数周或数月的同时发生发炎、组织破坏及修复的情况造成。在此背景下,纤维化最常影响肺、肝脏、皮肤及肾脏。

[0006] 肝纤维化是以血色素沉积症、威尔森氏病 (Wilson's disease)、酒精中毒、血吸虫病、病毒性肝炎、胆管阻塞、暴露于毒素及代谢失调的并发症而发生。肝纤维化的特征在于可以与正常肝脏中的细胞外基质定性区分的细胞外基质的累积。此纤维化可以发展成肝硬化、肝脏衰竭、癌症及最后死亡。此综述于Kagan, H.M. Lysyl oxidase: Mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis. Pathology-Research and Practice 1994;190:910-919中。

[0007] 纤维化组织会由于高血压、高血压性心脏病、动脉粥样硬化及心肌梗塞而在心脏及血管中累积,其中细胞外基质或纤维化沉积的累积导致血管结构的硬化及心脏组织本身的硬化。参见Lopez, B. 等人Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010;299: H1-H9。

[0008] 已证明纤维化与增加的赖氨酰氧化酶活性之间存在强烈关联。举例而言,在大鼠的实验性肝纤维化中 (Siegel, R.C., Chen, K.H. 及 Acquiar, J.M., Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1978;75:2945-2949), 在肺纤维化模型中 (Counts, D.F. 等人, Collagen lysyl oxidase activity in the lung decreases during bleomycin-induced lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther 1981;219:675-678), 在动脉纤维化中 (Kagan, H.M., Raghavan, J. 及 Hollander, W., Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit. Arteriosclerosis 1981; 1:287-291.), 在皮肤纤维化中 (Chanoki, M. 等人, Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma. Br J Dermatol 1995;133:710-715) 及在大鼠中的阿德力霉素 (adriamycin) 诱发的肾脏纤维化中 (Di Donato, A. 等人, Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy. Nephron 1997;76:192-200)。在人类疾病的这些实验模型中,在CCl<sub>4</sub>诱发的肝纤维化大鼠模型中看到了酶活性的最显著的增加。在这些研究中,于健康肝脏中的低酶活性程度在纤维化肝脏中增加15至30倍。赖氨酰氧化酶同功酶阻断剂始终如一地强烈抑制纤维化的基本原理为,交联活性的缺失使得胶原蛋白对基质金属蛋白酶敏感且导致降解。因此,应该通过用赖氨酰氧化酶同功酶抑制剂处理来逆转任何类型的纤维化。在人类中,在血浆中所量测的赖氨酰氧化酶活性与肝纤维化进程之间也存在显著关联。赖氨酰氧化酶的活性程度在健康受试者的血清中通常为可忽略的,但在慢性活动性肝炎中显著增加且在肝

硬化中增加甚至更多,因此赖氨酰氧化酶可充当内部纤维化的标记物。

[0009] BAPN(β-氨基丙腈)为广泛使用的非选择性赖氨酰氧化酶抑制剂。自从1960年代起,BAPN已用于动物研究中(主要是大鼠、小鼠及仓鼠)且可有效降低各种模型(例如CCl<sub>4</sub>、博来霉素(bleomycin)、石英)及组织(例如肝脏、肺及真皮)中的胶原蛋白含量。参见Kagan, H.M.及Li,W.,Lysyl oxidase:Properties,specificity and biological roles inside and outside of the cell.J Cell Biochem 2003;88:660-672。

[0010] 赖氨酰氧化酶同功酶受到缺氧诱导因子1α(HIF-1α)及TGF-β的高度调节,HIF-1α及TGF-β为导致纤维化的最显著的两个生长因子(Halberg等人,Hypoxia-inducible factor 1α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue.Cell Biol 2009;29:4467-4483)。胶原蛋白交联发生在每种类型的纤维化中,因此赖氨酰氧化酶同功酶抑制剂可用于特发性肺纤维化、硬皮病、肾脏纤维化或肝纤维化中。赖氨酰氧化酶同功酶不仅参与伤口愈合及纤维化过程中弹性蛋白及胶原蛋白的交联,而且调节细胞移动及信号转导。其细胞内及细胞核内功能与基因调节相关且可导致肿瘤发生及肿瘤进展(Siddikiuzzaman,Grace,V.M及Guruvayoorappan,C.,Lysyl oxidase:a potential target for cancer therapy.Inflammopharmacol 2011;19:117-129)。肿瘤组织及癌细胞株中赖氨酰氧化酶同功酶的上调及下调均已有描述,表明赖氨酰氧化酶同功酶及LOX前肽作为转移促进基因以及肿瘤抑制基因的双重作用。

[0011] 迄今为止,已在乳癌、CNS癌细胞株、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、透明细胞肾细胞癌及肺癌中以及在黑色素瘤及骨肉瘤细胞株中观察到赖氨酰氧化酶同功酶mRNA和/或蛋白质的增加。已在乳癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌及透明细胞肾细胞癌中观察到赖氨酰氧化酶同功酶表现与肿瘤进程之间的统计学上显著的临床相关性。已使用迁移/侵袭的活体外模型及活体内肿瘤发生及转移小鼠模型,最广泛地研究乳癌中赖氨酰氧化酶同功酶在肿瘤进程中的作用。增加的赖氨酰氧化酶同功酶表现发现于缺氧患者中,且与阴性雌激素受体状态(ER-)、未接受辅助全身性治疗的ER-患者及淋巴结阴性患者中降低的总存活率以及ER-患者及淋巴结阴性患者中较短的无转移存活期有关。证明赖氨酰氧化酶同功酶mRNA在侵袭性及转移性细胞株(MDA-MB-231及Hs578T)中,以及在相比于原发性癌组织更具侵袭性的乳癌细胞株及远程转移性组织中上调。

[0012] 在头颈部鳞状细胞癌中,结合缺氧标记物CA-IX发现增加的赖氨酰氧化酶同功酶表现,且其与降低的癌症特异性存活率、降低的总存活率及较低的无转移存活率有关。在口腔鳞状细胞癌中,赖氨酰氧化酶同功酶mRNA表现相较于正常粘膜上调。

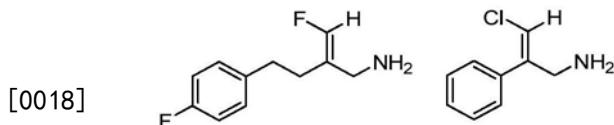
[0013] 神经胶质瘤的基因表现图谱分析将过度表现的赖氨酰氧化酶同功酶鉴别为指示侵袭的分子签名(molecular signature)的一部分,且与跟不良患者存活率强烈相关的较高级别的肿瘤有关。赖氨酰氧化酶同功酶蛋白质表现在神经胶母细胞瘤及星形细胞瘤组织中及在侵袭性U343及U251培养的星形细胞瘤细胞中增加。

[0014] 在组织中,赖氨酰氧化酶同功酶mRNA在前列腺癌中相较于在良性前列腺肥大中上调,与格里森评分(Gleason score)相关,且与高级复发及短复发时间有关(Stewart,G.D.等人,Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer:lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score.Oncol Rep 2008;20:1561-1567)。

[0015] 在肾细胞癌 (RCC) 细胞株及组织中侦测到赖氨酰氧化酶同功酶mRNA表现上调。透明细胞RCC也显示赖氨酰氧化酶同功酶上调。实际上,相较于混合的透明性与颗粒状、颗粒状、嗜酸性、管状乳头状及嫌色细胞RCC/大嗜酸粒细胞瘤,LOX过度表现似乎优先在透明细胞RCC中。在透明细胞RCC中,吸烟与染色体5q23.1处的对偶基因不平衡有关,在该染色体处定位有LOX基因,且可能涉及基因复制。

[0016] SiHa子宫颈癌细胞在低氧/缺氧条件下显示增加的活体外侵袭;此系通过用BAPN 以及LOX反义寡核苷酸、LOX抗体、LOX shRNA或细胞外铜螯合剂处理,抑制细胞外催化活性赖氨酰氧化酶活性来抑制。

[0017] 科学及专利文献描述了赖氨酰氧化酶同功酶的小分子抑制剂及在纤维化及癌症转移动物模型中具有治疗作用的LOX及LOXL2抗体。也报导了一些已知的MAO抑制剂来抑制赖氨酰氧化酶同功酶(例如图解如下的MAO-B抑制剂莫非吉兰(Mofegiline))。此抑制剂为MAO抑制剂的卤化烯丙胺家族的成员;莫非吉兰中的卤素为氟。第4,454,158号美国专利中描述了氟烯丙胺抑制剂。主张氟烯丙胺及氯烯丙胺(例如MDL72274(图解如下))作为赖氨酰氧化酶的抑制剂的已颁布专利(美国专利4,943,593;4,965,288;5,021,456;5,059,714;5,182,297;5,252,608)。这些专利中所主张化合物中的多者据报导也为强效MAO-B及SSAO/VAP-1抑制剂。



[0019] 其他氟烯丙胺抑制剂描述于美国专利4,699,928中。在结构上与莫非吉兰相关的其他实例可见于WO 2007/120528中。

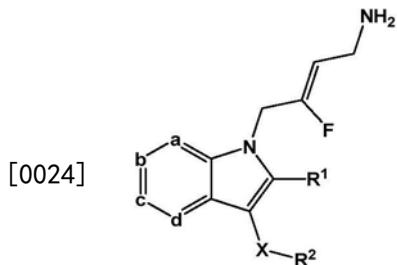
[0020] WO 2009/066152公开经3-取代的3-卤代烯丙胺家族,其为SSAO/VAP-1的抑制剂,适用于治疗各种适应症,包含炎性疾病。这些文献中无一者具体公开根据本发明的式(I)的氟烯丙胺化合物。

[0021] LOX及LOXL2的抗体已在US 2009/0053224中随着用于诊断及治疗应用的方法一起公开。抗LOX及抗LOXL2抗体可用以鉴别且治疗诸如纤维变性病症、血管生成的病状,或用于预防自上皮细胞状态至间叶细胞状态的转变:US 2011/0044907。

## 发明内容

[0022] 本发明提供抑制赖氨酰氧化酶(LOX)、类赖氨酰氧化酶2(LOXL2)及其他赖氨酰氧化酶同功酶的取代氟烯丙胺化合物。出人意料地,先前所述的3-取代-3-氟烯丙胺结构的改性导致发现作为人类LOX及LOXL同功酶的强效抑制剂的新型化合物。另外,这些新型化合物中的某些相对于胺氧化酶家族中的其他酶也选择性地抑制某些LOX及LOXL同功酶。

[0023] 本发明的第一方面提供一种式I的化合物:



## 式 I

[0025] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、多晶型、溶剂合物、互变异构形式或前药；其中：

[0026] a为N或CR<sup>3</sup>；

[0027] b为N或CR<sup>4</sup>；

[0028] c为N或CR<sup>5</sup>；

[0029] d为N或CR<sup>6</sup>；

[0030] 且a、b、c及d中的0至2个为N；

[0031] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-；

[0032] m为1或2；

[0033] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-0-C<sub>1-6</sub>烷基、-0-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(0)OR<sup>8</sup>、-C(0)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(0)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-0-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>；

[0034] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基；其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代；

[0035] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-0-C<sub>1-6</sub>烷基、-0-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(0)OR<sup>8</sup>、-C(0)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(0)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-0-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>；

[0036] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组；

[0037] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-0-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>；

[0038] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-0-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>；或

[0039] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环；

[0040] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-0-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>；且

[0041]  $R^{12}$  选自由以下组成的组: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{1-6}$  烷基、 $-S-C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、 $-O-C_{3-7}$  环烷基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  及  $-S(O_2)R^{11}$ ; 其中各  $C_{1-6}$  烷基为直链或分支链烷基; 且其中各  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  烷基、 $-O-C_{1-3}$  烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  及  $-O-CF_3$ 。

[0042] 本发明的第二方面提供一种药物组合物, 其包括根据本发明第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0043] 本发明的第三方面提供一种抑制有需要的受试者中 LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3 及 LOXL4 的胺氧化酶活性的方法, 包括向受试者施用有效量的根据本发明第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 或者根据本发明第二方面的药物组合物。

[0044] 本发明的第四方面提供一种治疗与 LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3 及 LOXL4 蛋白质有关的病状的方法, 包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本发明第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 或者根据本发明第二方面的药物组合物。

[0045] 本发明的第五方面提供根据本发明第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的用途, 其用于制造用于治疗与 LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3 及 LOXL4 蛋白质有关的病状的药物。

[0046] 本发明的第六方面提供根据本发明第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其用于治疗与 LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3 及 LOXL4 蛋白质有关的病状。

[0047] 在本发明方法及用途的一个实施方式中, 病状选自肝脏病症、肾脏病症、心血管疾病、纤维化、癌症及血管生成。

[0048] 本文涵盖组合疗法, 其中该方法进一步包括共施用用于治疗肝脏病症、肾脏病症、心血管疾病、癌症、纤维化、血管生成及发炎的其他治疗剂。

[0049] 定义

[0050] 以下为可以帮助理解本发明的说明的一些定义。这些定义意为一般性定义且应该决不将本发明范畴仅限于这些术语, 事实上提出这些术语用于较好理解以下说明。

[0051] 除非本文另有规定或特意相反地陈述, 否则本文中叙述为单数整数、步骤或要素的本发明的整数、步骤或要素明确涵盖所述整数、步骤或要素的单数及复数形式。

[0052] 在本说明书通篇中, 除非本文另有规定, 否则字语“包括 (comprise)”或诸如“包括 (comprises)”或“包括 (comprising)”的变型应理解为暗示包含所陈述的一个步骤或要素或整数或者一组步骤或要素或整数, 但不排除任何其他步骤或要素或整数或者其他组要素或整数。因此, 在本说明书的情况下, 术语“包括”意指“主要包含, 但不一定仅包含”。

[0053] 本领域技术人员应了解, 本文所述的本发明除特定描述的这些内容外允许进行变化及修改。应理解, 本发明包含所有这些变化及修改。本发明也包含在本说明书中单独或共同地提及或指示的所有步骤、特征、组合物及化合物, 及这些步骤或特征中的任何两者或更多者的任何及所有组合。

[0054] 如本文所用, 术语“烷基”在其含义内包含具有1至6个碳原子, 例如1、2、3、4、5或6个碳原子的单价(“烷基”)及二价(“亚烷基”)直链或分支链饱和烃基。直链或分支链烷基在任何可用点连接, 产生稳定化合物。举例而言, 术语烷基包含(但不限于)甲基、乙基、1-丙

基、异丙基、1-丁基、2-丁基、异丁基、叔丁基、戊基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、戊基、异戊基、己基、4-甲基戊基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基及其类似者。

[0055] 如本文所用的术语“烷氧基 (alkoxy/alkyloxy)”是指直链或分支链烷氧基(也即0-烷基),其中烷基如上文所定义。烷氧基的实例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基及异丙氧基。

[0056] 如本文所用的术语“环烷基”在其含义内包含单价(“环烷基”)及二价(“亚环烷基”)饱和、单环、双环、多环或稠合类似物。在本发明的情况下,环烷基可以具有3至10个碳原子。在本发明的情况下,环烷基也可具有3至7个碳原子。环烷基的稠合类似物意指与芳基或杂芳基稠合的单环,其中连接点在非芳族部分上。环烷基及其稠合类似物的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、十氢萘基、二氢茚基、金刚烷基及其类似者。

[0057] 如本文所用的术语“芳基”或诸如“亚芳基”的变体是指具有6至10个碳原子的芳族烃的单价(“芳基”)及二价(“亚芳基”)单核、多核、共轭及稠合类似物。芳基的稠合类似物意指与单环环烷基或单环杂环基稠合的芳基,其中连接点在芳族部分上。芳基及其稠合类似物的实例包含苯基、萘基、二氢茚基、茚基、四氢萘基、2,3-二氢苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烷基、1,4-苯并二噁烷基及其类似者。“经取代的芳基”为经一个或多个,较好1、2或3个连接在任何可用原子处以产生稳定化合物的取代基独立取代的芳基。

[0058] 如本文所用的术语“烷芳基”在其含义内包含连接至二价、饱和、直链或分支链亚烷基的单价(“芳基”)及二价(“亚芳基”)单核、多核、共轭及稠合芳族烃基。烷芳基的实例包含苄基。

[0059] 如本文所用的术语“杂芳基”及诸如“杂芳族基”或“亚杂芳基”的变体在其含义内包含具有5至10个原子的单价(“杂芳基”)及二价(“亚杂芳基”)单核、多核、共轭及稠合杂芳族基,其中1至4个环原子或1至2个环原子为独立地选自O、N、NH及S的杂原子。杂芳基也意欲包含经氧化的S或N,诸如亚磺酰基、磺酰基及叔环氮的N-氧化物。碳或氮原子为使得产生稳定化合物的杂芳基环结构的连接点。杂芳族基可为C<sub>5-8</sub>杂芳族基。杂芳基的稠合类似物意指与单环环烷基或单环杂环基稠合的杂芳基,其中连接点在芳族部分上。杂芳基及其稠合类似物的实例包含吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、三嗪基、噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、2,2'-联吡啶、啡啉基、喹啉基、异喹啉基、咪唑啉基、噻唑啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基及其类似者。“含氮杂芳基”是指任何杂原子为N的杂芳基。“经取代的杂芳基”为经一个或多个,优选1、2或3个连接在任何可用原子处以产生稳定化合物的取代基独立取代的杂芳基。

[0060] 如本文所用的术语“杂环基”及诸如“杂环烷基”的变体在其含义内包含具有3至10个环原子的单价(“杂环基”)及二价(“亚杂环基”)饱和、单环、双环、多环或稠合烃基,其中1至5或1至3个环原子为独立地选自O、N、NH或S的杂原子,其中连接点可为碳或氮。杂环基的稠合类似物意指与芳基或杂芳基稠合的单环杂环,其中连接点在非芳族部分上。杂环基可为C<sub>3-8</sub>杂环基。杂环烷基可为C<sub>3-6</sub>杂环基。杂环基可为C<sub>3-5</sub>杂环基。杂环基及其稠合类似物的

实例包含氮丙啶基、吡咯烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、2,3-二氢呋喃并(2,3-b)吡啶基、苯并噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、奎宁环基、氮杂环丁烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基及其类似者。该术语也包含非芳族部分不饱和单环,诸如经由氮连接的2-或4-吡啶酮或N上经取代的尿嘧啶。

[0061] 如本文所用的术语“卤素”或诸如“卤化物”或“卤代”的变体是指氟、氯、溴及碘。

[0062] 如本文所用的术语“杂原子”或诸如“杂-”或“杂基”的变体是指O、N、NH及S。

[0063] 一般而言,“经取代”是指如本文所定义的有机基团(例如烷基),其中该基团中所含的一个或多个连至氢原子的键经连至非氢或非碳原子的键置换。经取代基团也包含一个或多个连至碳或氢原子的键经一个或多个连至杂原子的键(包含双键或三键)置换。因此,除非另外说明,否则经取代基团将经一个或多个取代基取代。在一些实施例中,经取代基团经1、2、3、4、5或6个取代基取代。

[0064] 如本文所用的术语“任选地被取代”意指此术语所提及的基团可以未经取代,或可经一个或多个独立地选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、卤基、卤烷基、卤炔基、羟基、羟烷基、烷氧基、硫烷氧基、烯氧基、卤烷氧基、卤烯氧基、NO<sub>2</sub>、NH(烷基)、N(烷基)<sub>2</sub>、硝基烷基、硝基烯基、硝基炔基、硝基杂环基、烷基氨基、二烷基氨基、烯基胺、炔基氨基、酰基、烯酰基、炔酰基、酰氨基、二酰氨基、酰氧基、烷基磺酰氧基、杂环氧基、杂环氨基、卤化杂环烷基、烷基次磺酰基、烷基羰氧基、烷硫基、酰硫基、含磷基团(诸如膦酰基及氧膦基)、芳基、杂芳基、烷芳基、芳烷基、烷基杂芳基、氰基、氰酸酯、异氰酸酯、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>烷基、C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(烷基)及-C(O)N(烷基)<sub>2</sub>。较好取代基包含卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C(O)H、C(O)OH、NHC(O)H、NHC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、OH及CN。尤佳取代基包含C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、卤素、OH、羟基(C<sub>1-3</sub>)烷基(例如CH<sub>2</sub>OH)、C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(例如C(O)CH<sub>3</sub>)及C<sub>1-3</sub>卤烷基(例如CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。更优选的任选的取代基包含卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

[0065] 术语“生物电子等排体(bioisostere)”是指由一个原子或一组原子与大致相似的另一个原子或另一组原子交换产生的化合物。生物电子等排置换的目的为产生与母体化合物具有类似生物特性的新化合物。生物电子等排置换可基于物理化学或拓扑学。

[0066] 本发明在其范畴内包含本文所公开化合物的所有立体异构及异构形式,包含所有非对映异构体、外消旋体、对映异构体及其混合物。也应理解,式I所述的化合物可以E及Z异构体形式存在,E及Z异构体也称为顺式及反式异构体。因此,应了解,在各情况下,本发明适当地包含化合物的例如E、Z、顺式、反式、(R)、(S)、(L)、(D)、(+)和/或(-)形式。在结构未指明具体立体异构的情况下,应了解涵盖任何及所有可能的异构体。本发明化合物涵盖所有构形异构体。本发明化合物也可以一种或多种互变异构形式存在,包含单一互变异构体及互变异构体混合物。在本发明范畴中也包含本文所公开化合物的所有多晶型物及晶体形式。

[0067] 本发明在其范畴内包含不同原子的同位素。任何未明确指定具体同位素的原子意指表示其原子的任何稳定同位素。因此,应了解,本发明包含氢的同位素氘及氚。

[0068] 本申请案中所引用的所有参考文献具体通过交叉引用以其全文并入。对任何此类文献的引用不应视为承认该文献形成公共常识的一部分或为先前技术。

[0069] 在本说明书的情况下,术语“施用”及其术语的变体,包含“施用(administer)”及“施用(administration)”,包含通过任何适当手段接触、施用、传递或提供本发明的化合物或组合物于生物体或表面。在本说明书的情况下,术语“治疗”是指以任何无论什么方式补救疾病状态或症状,防止建立疾病或以其他方式预防、妨碍、延迟或逆转疾病或其他不当症状的进程的任何及所有用途。

[0070] 在本说明书的情况下,术语“有效量”在其含义内包含本发明的化合物或组合物足够提供所要作用但又无毒的量。因此,术语“治疗有效量”在其含义内包含本发明的化合物或组合物足够提供所要治疗作用但又无毒的量。所要求的确切量将视以下因素随各受试者而变化:诸如待治疗的物种、受试者的性别、年龄及整体情况、待治疗病状的严重程度、待使用的特定药物、给药模式等。因此,不可能指定确切的“有效量”。然而,在任何指定情况下,适当“有效量”由普通技术人员仅使用常规实验即可确定。

## 附图说明

[0071] 图1表示化合物22在大鼠肝纤维化模型中减少纤维化的能力。

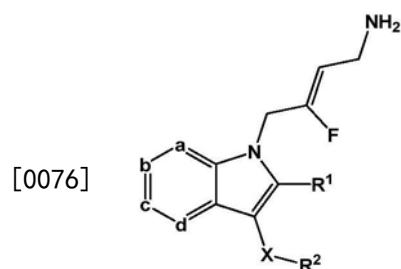
[0072] 图2表示化合物22在小鼠链脲佐菌素(steptozotocin)及高脂肪饲料诱发的肝纤维化模型中减少纤维化的能力。

[0073] 图3表示化合物22在特发性肺纤维化(IPF)的体外纤维母细胞病灶模型中减少胶原蛋白交联形成的能力。

## 具体实施方式

[0074] 本发明涉及可以抑制赖氨酰氧化酶(LOX)、类赖氨酰氧化酶2(LOXL2)及其他赖氨酰氧化酶同功酶的经取代的氟代烯丙胺衍生物。具体地,本发明涉及含吲哚或氮杂吲哚基的经取代的氟代烯丙胺衍生物。

[0075] 具体地,本发明涉及式I的化合物:



## 式 I

[0077] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、多晶型、溶剂合物、互变异构形式或前药;其中:

[0078] a为N或CR<sup>3</sup>;

[0079] b为N或CR<sup>4</sup>;

[0080] c为N或CR<sup>5</sup>;

[0081] d为N或CR<sup>6</sup>;

[0082] 且a、b、c及d中的0至2个为N;

[0083] X为0或- $(CHR^7)_m$ -；

[0084] m为1或2;

[0085]  $R^1$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 及 $-NR^9C(O)R^{11}$ ;其中各 $C_{1-6}$ 烷基为直链或分支链烷基;且其中各 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 及 $-O-CF_3$ ;

[0086]  $R^2$ 为芳基或杂芳基；其中各 $R^2$ 任选地被一个或多个 $R^{12}$ 取代；

[0087]  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、四唑及噁二唑; 其中各 $C_{1-6}$ 烷基为直链或分支链烷基; 且其中各 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 及 $-O-CF_3$ ;

[0088] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组；

[0089]  $R^8$ 选自由氢、 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基组成的组；其中各 $C_{1-6}$ 烷基为直链或分支链烷基；且其中各 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、- $C_{1-3}$ 烷基、-O- $C_{1-3}$ 烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；

[0090]  $R^9$ 及 $R^{10}$ 独立地选自由氢、 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基组成的组；其中各 $C_{1-6}$ 烷基为直链或分支链烷基；且其中各 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、- $C_{1-3}$ 烷基、-O- $C_{1-3}$ 烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；或

[0091]  $R^9$ 及 $R^{10}$ 当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环；

[0092]  $R^{11}$ 选自由 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基组成的组；其中各 $C_{1-6}$ 烷基为直链或分支链烷基；且其中各 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、- $C_{1-3}$ 烷基、-O- $C_{1-3}$ 烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；且

[0093]  $R^{12}$ 选自由以下组成的组:卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 及 $-S(O_2)R^{11}$ ;其中各 $C_{1-6}$ 烷基为直链或分支链烷基;且其中各 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{3-7}$ 环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 及 $-O-CF_3$ 。

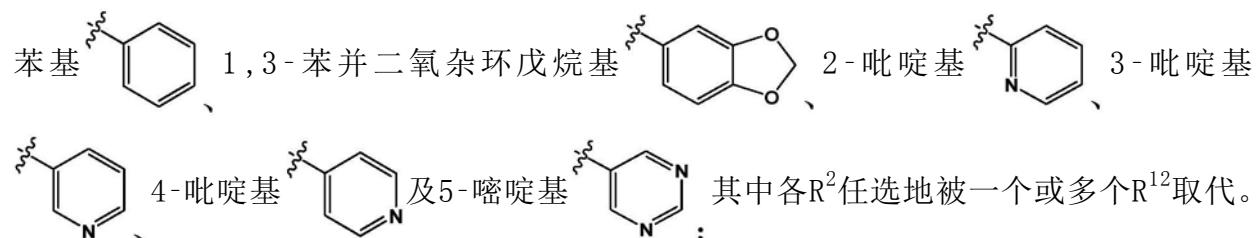
[0094] 在本发明化合物的一个实施方式中, a、b、c 及 d 中无一者为 N 且 a 为  $CR^3$ , b 为  $CR^4$ , c 为  $CR^5$  且 d 为  $CR^6$ , 使得式 I 化合物为 咪唑衍生物。在本发明化合物的另一实施方式中, a、b、c 及 d 中的一者为 N, 使得式 I 化合物为 氮杂咪唑衍生物。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为 N, b 为  $CR^4$ , c 为  $CR^5$  且 d 为  $CR^6$ 。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为  $CR^3$ , b 为 N, c 为  $CR^5$  且 d 为  $CR^6$ 。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为  $CR^3$ , b 为  $CR^4$ , c 为 N 且 d 为  $CR^6$ 。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为  $CR^3$ , b 为  $CR^4$ , c 为  $CR^5$  且 d 为 N。在本发明化合物的另一实施方式中, a、b、c 及 d 中的两者为 N。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为  $CR^3$ , b 为 N, c 为  $CR^5$  且 d 为 N。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为 N, b 为  $CR^4$ , c 为 N 且 d 为  $CR^6$ 。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为  $CR^3$ , b 为 N, c 为 N 且 d 为  $CR^6$ 。在本发明化合物的另一实施方式中, a 为 N, b 为 N, c 为  $CR^5$  且 d 为  $CR^6$ 。在本发明化合物的

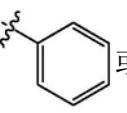
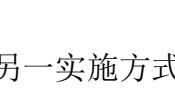
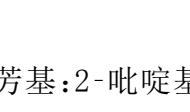
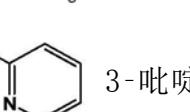
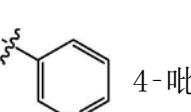
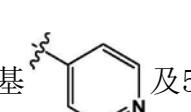
另一实施方式中, a为N, b为CR<sup>4</sup>, c为CR<sup>5</sup>且d为N。

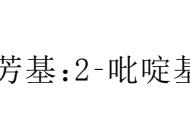
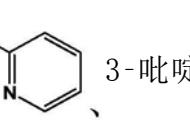
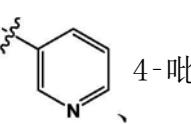
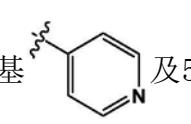
[0095] 在本发明化合物的一个实施方式中, X为0或- (CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>; m为1或2; 且各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中, X为0。在本发明化合物的另一实施方式中, X为- (CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>, m为1且R<sup>7</sup>选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中, X为- (CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>, m为1且R<sup>7</sup>为氢, 因此X为-CH<sub>2</sub>-。在本发明化合物的另一实施方式中, X为- (CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>, m为1且R<sup>7</sup>为羟基, 因此X为-CHOH-。在本发明化合物的另一实施方式中, X为- (CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>, m为2且R<sup>7</sup>选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中, X为- (CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>, m为2且各R<sup>7</sup>为氢, 因此X为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0096] 在本发明化合物的一个实施方式中, R<sup>1</sup>选自由以下组成的组: 氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-0-C<sub>1-6</sub>烷基、-0-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>; 其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基; 且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地经一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代: 卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-0-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中, 各R<sup>1</sup>独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基及-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; 其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基; 且其中各C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代: 卤素、-OH、-0-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中, 各R<sup>1</sup>独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、C<sub>1-3</sub>烷基及-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 其中各C<sub>1-3</sub>烷基为直链或分支链烷基; 且其中各C<sub>1-3</sub>烷基任选地被一个或多个选自由卤素及-OH组成的组中的取代基取代。在本发明化合物的一个实施方式中, R<sup>1</sup>选自由以下组成的组: 氢、甲基、乙基、异丙基、1-羟基乙基、2-羟基异丙基、氯及-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>1</sup>选自由氢、甲基及异丙基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>1</sup>为甲基。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>1</sup>为异丙基。

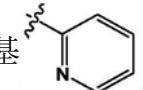
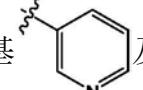
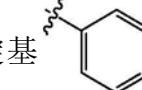
[0097] 在本发明化合物的一个实施方式中, R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基, 其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代的芳基。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>2</sup>为被一个R<sup>12</sup>取代的苯基。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>2</sup>为被一个或多个R<sup>12</sup>取代的杂芳基。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>2</sup>为被一个或多个R<sup>12</sup>取代的杂芳基。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>2</sup>选自由以下组成的组:



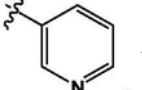
在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>2</sup>为被一个R<sup>12</sup>取代的苯基  或1,3-苯并二氧杂环戊烷基  在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>2</sup>为选自由以下组成的组的杂芳基: 2-吡啶基  3-吡啶基  4-吡啶基  及5-嘧啶基  其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代。

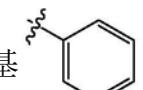
芳基: 2-吡啶基  3-吡啶基  4-吡啶基  及5-嘧啶基  其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代。

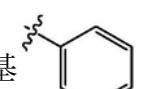
各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>为选自由以下组

成的组中的杂芳基：2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基；其中各R<sup>2</sup>被

一个或两个R<sup>12</sup>取代。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>为被一个或两个R<sup>12</sup>取代的3-吡

啶基。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>为被-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>取代的

3-吡啶基。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>为被-S(O<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>

取代的3-吡啶基。

[0098] 在本发明化合物的一个实施方式中，R<sup>2</sup>被一个R<sup>12</sup>取代。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>被两个R<sup>12</sup>取代。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>被一个或两个R<sup>12</sup>取代。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>被三个R<sup>12</sup>取代。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>2</sup>被四个或五个R<sup>12</sup>取代。

[0099] 在本发明化合物的一个实施方式中，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自由卤素、-OH及-O-C<sub>1-3</sub>烷基组成的组中的取代基取代。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、氟、氯、羟基、甲基、环丙基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑、噁二唑、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH。

[0100] 在本发明化合物的一个实施方式中，各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中，各R<sup>7</sup>选自由氢及羟基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中，各R<sup>7</sup>选自由氢、羟基及甲基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中，各R<sup>7</sup>为氢。在本发明化合物的另一实施方式中，各R<sup>7</sup>为羟基。

[0101] 在本发明化合物的一个实施方式中，R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>8</sup>为氢。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>8</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-7</sub>环烷基。在本发明化合物的另一实施方式中，R<sup>8</sup>为氢或C<sub>1-6</sub>烷基。在本发明

化合物的另一实施方式中,  $R^8$  为  $C_{1-6}$  烷基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^8$  为  $C_{1-3}$  烷基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^8$  为甲基或乙基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^8$  选自由氢、甲基及乙基组成的组。

[0102] 在本发明化合物的一个实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  独立地选自由氢、 $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基组成的组; 其中各  $C_{1-6}$  烷基为直链或分支链烷基; 且其中各  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代: 卤素、-OH、-SH、- $C_{1-3}$  烷基、-O- $C_{1-3}$  烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 及 -O-CF<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  独立地选自由氢、 $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  独立地选自由氢及  $C_{1-6}$  烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  为氢。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  为  $C_{1-6}$  烷基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  均为甲基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  独立地选自由氢及  $C_{3-7}$  环烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  为氢且  $R^{10}$  为  $C_{1-6}$  烷基。在本发明化合物的一个实施方式中,  $R^9$  为氢且  $R^{10}$  为甲基或异丙基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^9$  为甲基且  $R^{10}$  为异丙基。

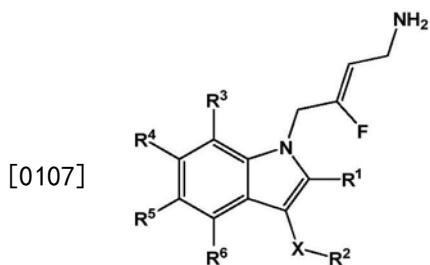
[0103] 在本发明化合物的一个实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环。在另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至1个其他杂原子作为环成员的3元至7元环。在另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  当连接至同一个氮原子时结合形成具有1个其他杂原子作为环成员的3元至7元环。在另一实施方式中,  $R^9$  及  $R^{10}$  当连接至同一个氮原子时结合形成具有0个其他杂原子作为环成员的3元至7元环。

[0104] 在本发明化合物的一个实施方式中,  $R^{11}$  选自由  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基组成的组; 其中各  $C_{1-6}$  烷基为直链或分支链烷基; 且其中各  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代: 卤素、-OH、-SH、- $C_{1-3}$  烷基、-O- $C_{1-3}$  烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 及 -O-CF<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{11}$  选自由  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{11}$  为  $C_{1-6}$  烷基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{11}$  选自由甲基、乙基及异丙基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{11}$  选自由甲基及异丙基组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{11}$  为  $C_{3-7}$  环烷基。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{11}$  为环丙基。

[0105] 在本发明化合物的一个实施方式中,  $R^{12}$  选自由以下组成的组: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、-O- $C_{1-6}$  烷基、-S-C<sub>1-6</sub> 烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、-O-C<sub>3-7</sub> 环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup> 及 -S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>; 其中各  $C_{1-6}$  烷基为直链或分支链烷基; 且其中各  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{3-7}$  环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组的取代基取代: 卤素、-OH、- $C_{1-3}$  烷基、-O- $C_{1-3}$  烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 及 -O-CF<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{12}$  选自由以下组成的组: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、-O- $C_{1-6}$  烷基、-S-C<sub>1-6</sub> 烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、-O-C<sub>3-7</sub> 环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup> 及 -S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{12}$  选自由以下组成的组: 卤素、 $C_{1-6}$  烷基、-O- $C_{1-6}$  烷基、-S-C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup> 及 -S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{12}$  选自由 -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 及 -S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup> 组成的组。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{12}$  为 -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{12}$  为 -S(O<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{12}$  为 -S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>。在本发明化合物的另一实施方式中,  $R^{12}$  为 -S

(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>。在本发明化合物的另一实施方式中, R<sup>12</sup>为-S(O<sub>2</sub>)<sup>i</sup>Pr。

[0106] 在一个实施方式中, 本发明也关于式Ia化合物:



### 式 Ia

[0108] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;其中:

[0109] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-;

[0110] m为1或2;

[0111] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0112] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基;其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代;

[0113] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0114] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组;

[0115] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0116] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;或

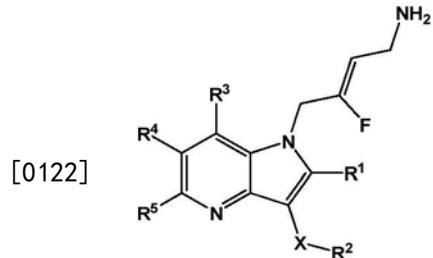
[0117] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环;

[0118] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;且

[0119] R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

[0120] 在本发明的式Ia化合物的一个实施方式中, X为CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup>为氢、甲基或-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>2</sup>为任选地被-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>取代的苯基;且R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>独立地选自由氢、C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>组成的组。

[0121] 在另一实施方式中,本发明也关于式Ib化合物:



### 式 Ib

[0123] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;其中:

[0124] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-;

[0125] m为1或2;

[0126] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>;

[0127] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基;其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代;

[0128] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>;

[0129] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组;

[0130] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>;

[0131] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>;或

[0132] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环;

[0133] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-0-CF<sub>3</sub>;且

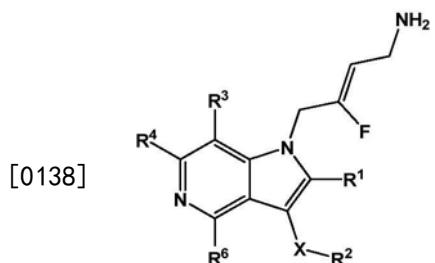
[0134] R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个

或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

[0135] 在本发明的式Ib化合物的一个实施方式中, m为1或2; R<sup>1</sup>为氢、甲基、氯、异丙基、1-羟基乙基、2-羟基异丙基; R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代的苯基或3-吡啶基; R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、环丙基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>及-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由卤素及-OH组成的组中的取代基取代;且R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:卤素、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>。

[0136] 在本发明的式Ib化合物的另一实施方式中, m为1或2; R<sup>1</sup>为氢、甲基、氯、异丙基、1-羟基乙基、2-羟基异丙基; R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代的苯基或3-吡啶基; R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、氟、氯、羟基、甲基、环丙基、-OCH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OEt、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sup>i</sup>Pr; R<sup>7</sup>为氢或羟基;且R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:氯、-S-CH<sub>3</sub>、-S(O<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-S(O<sub>2</sub>)Et、-S(O<sub>2</sub>)<sup>i</sup>Pr及-S(O<sub>2</sub>)环丙基。

[0137] 在另一实施方式中,本发明也关于式Ic化合物:



### 式 Ic

[0139] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;其中:

[0140] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-;

[0141] m为1或2;

[0142] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0143] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基;其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代;

[0144] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0145] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组;

[0146] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取

代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0147] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;或

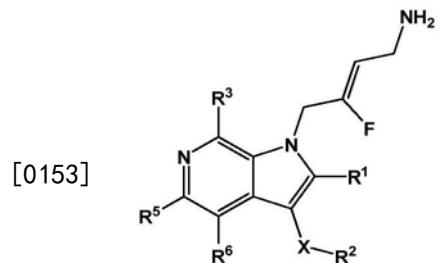
[0148] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环;

[0149] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;且

[0150] R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

[0151] 在本发明的式Ic化合物的一个实施方式中,X为CH<sub>2</sub>;R<sup>1</sup>为甲基,R<sup>2</sup>为任选地被S(O<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>取代的苯基;且R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>6</sup>独立地选自由氢及甲基组成的组。

[0152] 在另一实施方式中,本发明也关于式Id的化合物:



### 式 Id

[0154] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;其中:

[0155] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>;

[0156] m为1或2;

[0157] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0158] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基;其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代;

[0159] R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0160] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组;

[0161] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷

基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；

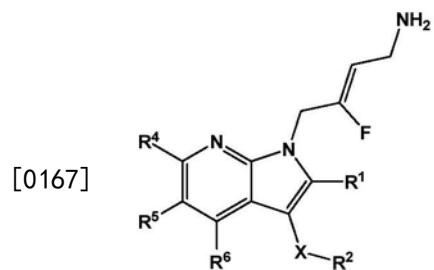
[0162] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；或

[0163] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环；

[0164] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；且

[0165] R<sup>12</sup>选自由以下组成的组：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

[0166] 在另一实施方式中，本发明也关于式Ie的化合物：



### 式 Ie

[0168] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中：

[0169] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>；

[0170] m为1或2；

[0171] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；

[0172] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基；其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代；

[0173] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；

[0174] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组；

[0175] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷

基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；

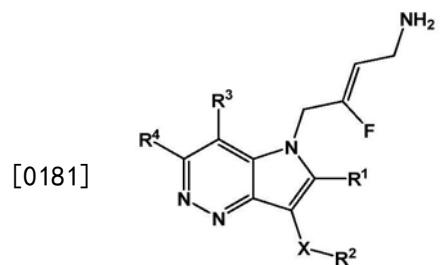
[0176] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；或

[0177] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环；

[0178] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；且

[0179] R<sup>12</sup>选自由以下组成的组：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

[0180] 在另一实施方式中，本发明也关于式If的化合物：



### 式 If

[0182] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中：

[0183] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-；

[0184] m为1或2；

[0185] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组：氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；

[0186] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基；其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代；

[0187] R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；

[0188] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组；

[0189] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取

代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0190] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;或

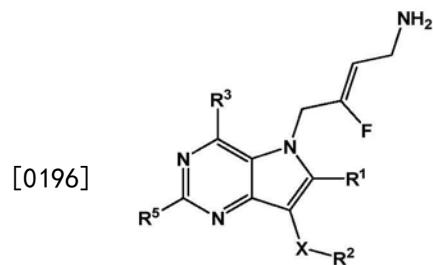
[0191] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环;

[0192] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;且

[0193] R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。

[0194] 在本发明的式If的化合物的一个实施方式中,R<sup>1</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基,X为-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-,R<sup>7</sup>为氢,m为1,且R<sup>2</sup>为任选地经一个或多个R<sup>12</sup>取代的芳基。在式If化合物的另一实施方式中,R<sup>1</sup>为甲基,X为CH<sub>2</sub>,R<sup>2</sup>为经S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>取代的苯基;R<sup>3</sup>为氢且R<sup>4</sup>为甲基。

[0195] 在另一实施方式中,本发明也关于式Ig的化合物:



式 Ig

[0197] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;其中:

[0198] X为0或-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-;

[0199] m为1或2;

[0200] R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>及-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

[0201] R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基;其中各R<sup>2</sup>任选地被一个或多个R<sup>12</sup>取代;

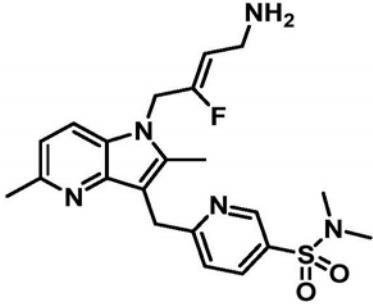
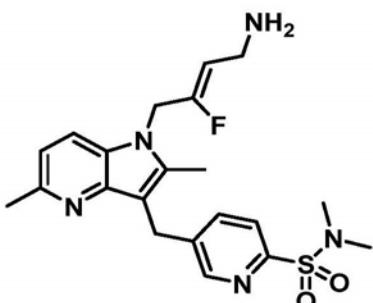
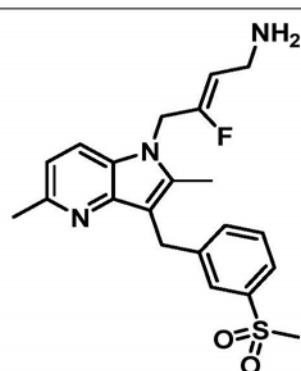
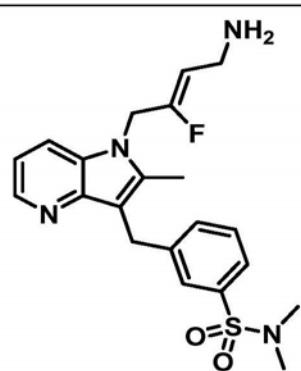
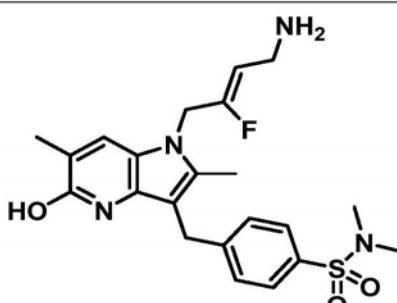
[0202] R<sup>3</sup>及R<sup>5</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、四唑及噁二唑;其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基;且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代:卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>;

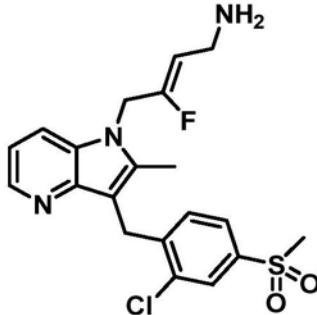
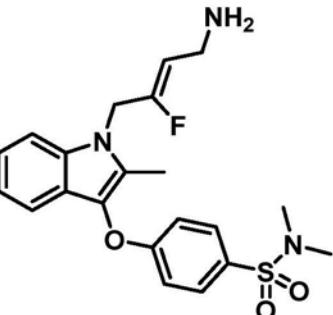
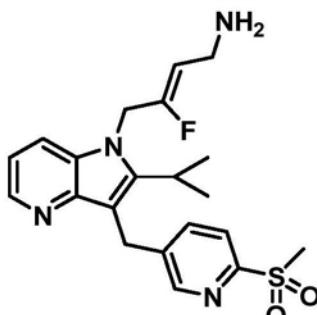
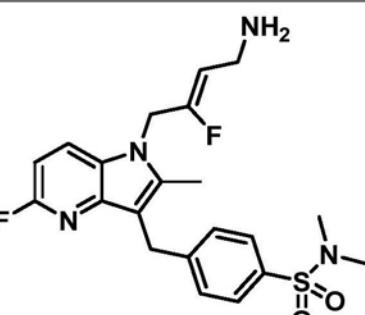
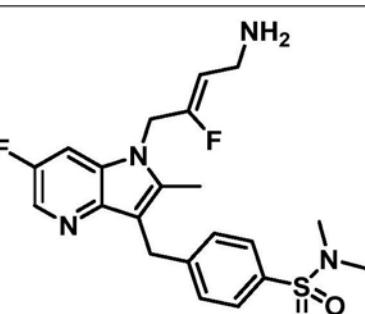
- [0203] 各R<sup>7</sup>独立地选自由氢、羟基及C<sub>1-3</sub>烷基组成的组；
- [0204] R<sup>8</sup>选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地经一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；
- [0205] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>独立地选自由氢、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；或
- [0206] R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>当连接至同一个氮原子时结合形成具有0至2个其他杂原子作为环成员的3元至7元环；
- [0207] R<sup>11</sup>选自由C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基组成的组；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>；且
- [0208] R<sup>12</sup>选自由以下组成的组：卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-S-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、-O-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>及-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>；其中各C<sub>1-6</sub>烷基为直链或分支链烷基；且其中各C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>3-7</sub>环烷基任选地被一个或多个选自由以下组成的组中的取代基取代：卤素、-OH、-C<sub>1-3</sub>烷基、-O-C<sub>1-3</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>及-O-CF<sub>3</sub>。
- [0209] 在本发明的式Ig化合物的一个实施方式中，R<sup>1</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基，X为-(CHR<sup>7</sup>)<sub>m</sub>，R<sup>7</sup>为氢，m为1，且R<sup>2</sup>为任选地经一个或多个R<sup>12</sup>取代的芳基。在式Ig化合物的另一实施方式中，R<sup>1</sup>为甲基，X为CH<sub>2</sub>，R<sup>2</sup>为经S(O<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>取代的苯基；R<sup>3</sup>为氢且R<sup>5</sup>为甲基。
- [0210] 在本发明的情况下，任一个或多个方面或实施方式可以与任何其他方面或实施方式组合。
- [0211] 根据本发明的例示性化合物包含表1中所阐述的化合物：
- [0212] 表1

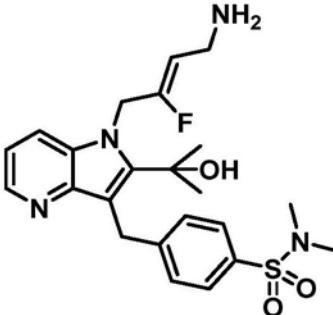
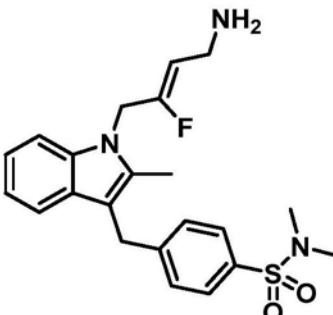
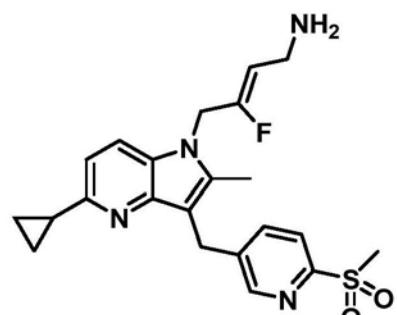
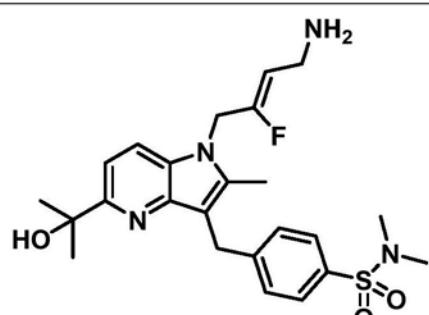
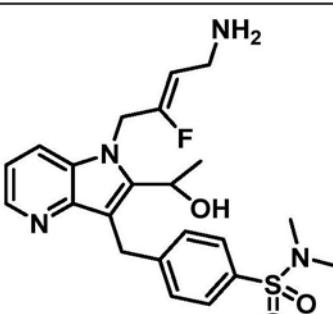
1		<p>(<i>Z</i>)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(<i>N,N</i>-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酸</p>
2		<p>(<i>Z</i>)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(<i>N,N</i>-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基吲哚-5-甲酸甲酯</p>
[0213]		<p>(<i>Z</i>)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(<i>N,N</i>-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酸甲酯</p>
4		<p>(<i>Z</i>)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(<i>N,N</i>-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1<i>H</i>-吲哚-5-甲酰胺</p>

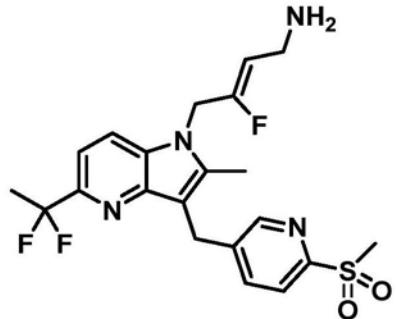
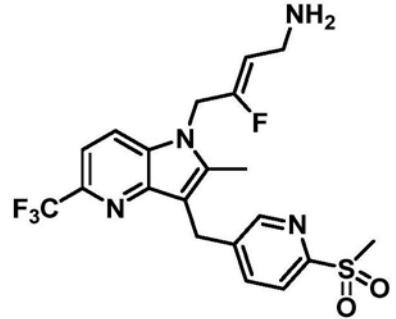
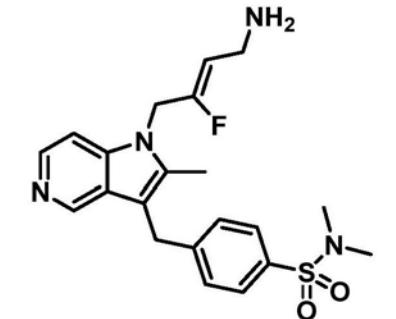
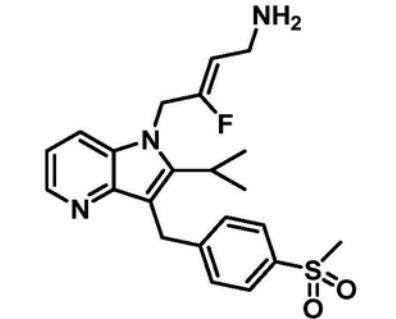
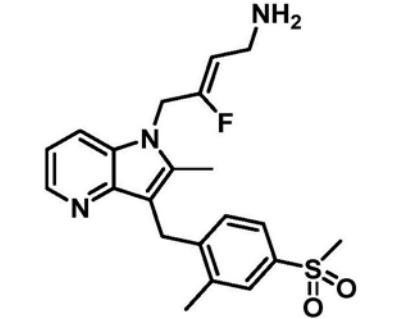
5		<p>(<i>Z</i>)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(<i>N,N</i>-二甲基氨基磺酰基)苄基)-<i>N,N</i>-二甲基-1<i>H</i>-吲哚-2-甲酰胺</p>
6		<p>(<i>Z</i>)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(<i>N,N</i>-二甲基氨基磺酰基)苄基)-<i>N,N,2</i>-三甲基-1<i>H</i>-吲哚-5-磺酰胺</p>
7 [0214]		<p>(<i>Z</i>)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(3-(<i>N,N</i>-二甲基氨基磺酰基)苄基)-<i>N,N,2</i>-三甲基-1<i>H</i>-吲哚-5-磺酰胺</p>
8		<p>(<i>Z</i>)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-<i>N,N</i>-二甲基苯磺酰胺</p>
9		<p>(<i>Z</i>)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-<i>N,N</i>-二甲基苯磺酰胺</p>

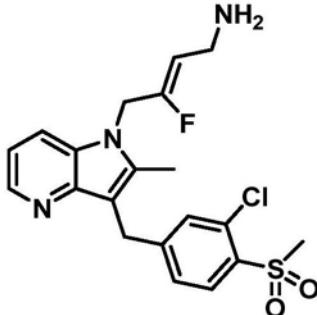
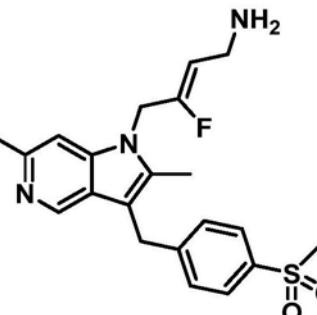
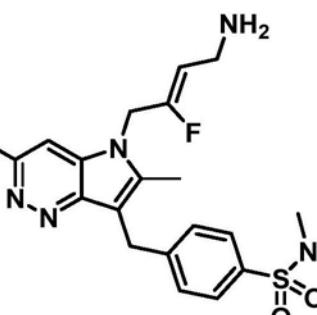
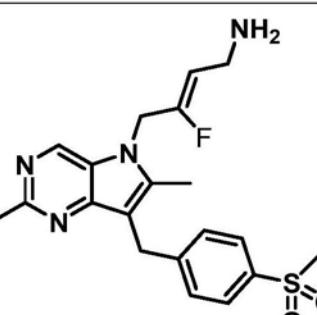
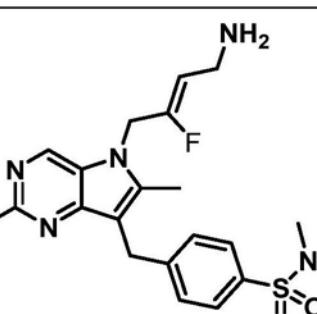
10		( <i>Z</i> )-3-氟-4-(2-甲基-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
11		( <i>Z</i> )-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,6-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
12		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
13		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
14		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-((5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺

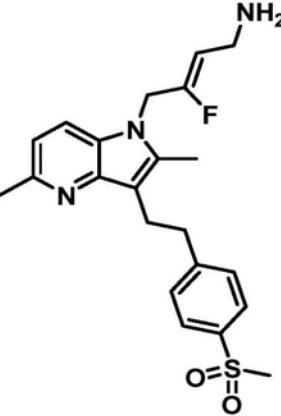
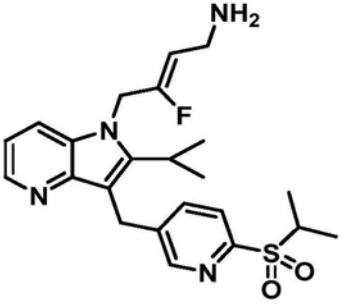
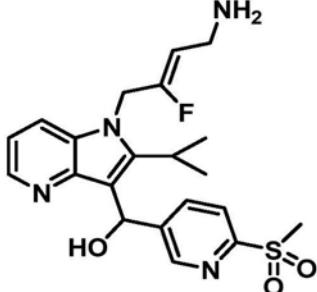
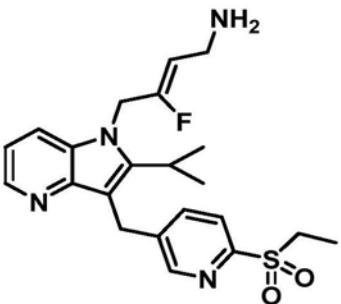
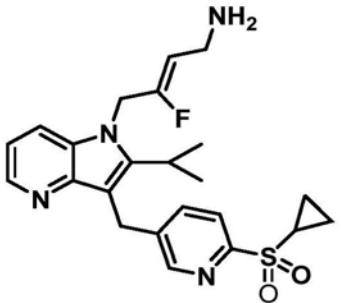
15		( <i>Z</i> )-6-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基吡啶-3-磺酰胺
16		( <i>Z</i> )-5-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基吡啶-2-磺酰胺
17 [0216]		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-(3-(甲磺酰基)苯基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
18		( <i>Z</i> )-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
19		( <i>Z</i> )-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-羟基-2,6-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺

20		( <i>Z</i> )-4-(3-(2-氯-4-(甲磺酰基)苄基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
21		( <i>Z</i> )-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)氧基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
22		( <i>Z</i> )-3-氟-4-((2-异丙基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
23		( <i>Z</i> )-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氟-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
24		( <i>Z</i> )-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-6-氟-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺

25		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
26		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
27 [0218]		(Z)-4-(5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
28		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
29		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

30		<p>(<i>Z</i>)-4-(5-(1,1-二氟乙基)-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺</p>
31		<p>(<i>Z</i>)-3-氟-4-(2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺</p>
32 [0219]		<p>(<i>Z</i>)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲基)-<i>N,N</i>-二甲基苯磺酰胺</p>
33		<p>(<i>Z</i>)-3-氟-4-(2-异丙基-3-((4-(甲磺酰基)苯基)甲基)-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺</p>
34		<p>(<i>Z</i>)-3-氟-4-(2-甲基-3-((2-甲基-4-(甲磺酰基)苯基)甲基)-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺</p>

35		( <i>Z</i> )-4-(3-(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
36		( <i>Z</i> )-4-(2,6-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
[0220]		( <i>Z</i> )-4-((5-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,6-二甲基-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>c</i> ]吡嗪-7-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
38		( <i>Z</i> )-4-(2,6-二甲基-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-5-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
39		( <i>Z</i> )-4-((5-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,6-二甲基-5 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-7-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺

40		( <i>Z</i> )-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
41		( <i>Z</i> )-3-氟-4-(2-异丙基-3-((6-(异丙基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺
[0221]		( <i>Z</i> )-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-异丙基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-3-基)(6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲醇
43		( <i>Z</i> )-4-((6-(乙磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-2-异丙基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
44		( <i>Z</i> )-4-((6-(环丙基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-2-异丙基-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i> ]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺

[0222] 制备式I的化合物

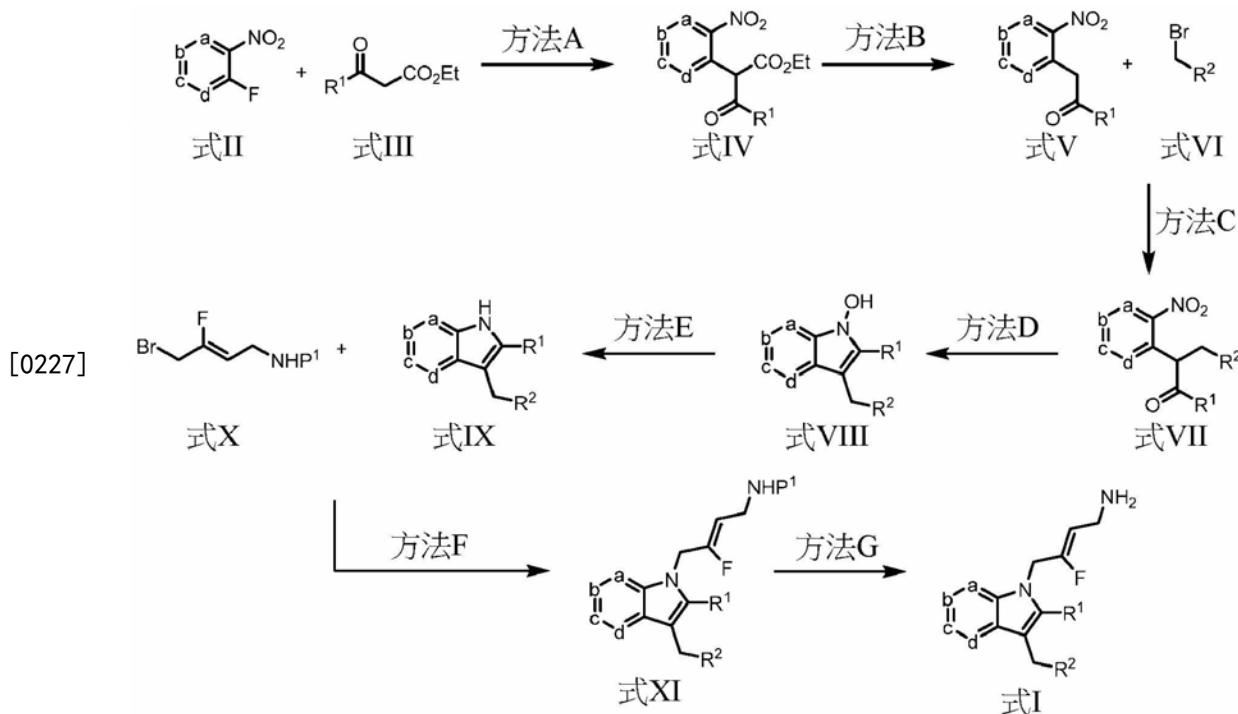
[0223] 式I的化合物可以由本领域技术人员使用此项技术中已知的方法及材料且参考标

准教科书容易地制备,这些标准教科书诸如Jerry March的“Advanced Organic Chemistry”(第三版,1985年,John Wiley and Sons)或Richard C.Larock的“Comprehensive Organic Transformations”(1989年,VCH出版社)。

[0224] 式I的化合物可以如下所述合成。以下流程提供本发明的代表性非限制性实施例的概述。本领域技术人员将认识到,式I的类似物包含不同异构形式,也可由类似起始物质制备。

[0225] 流程1:

[0226] 由式I所述的化合物的制备描述于以下流程1中,其中m=1;R<sup>7</sup>=H。



[0228] 流程1

[0229] P<sup>1</sup>为用于保护氮官能团的官能团。P<sup>1</sup>的实例为碳酸酯基,诸如叔丁氧羰基(BOC)、9-芴基甲氧羰基(FMOC)及苯甲氧羰基(CBZ)。

[0230] 在一般性流程1中,由式II所述的起始物质可以自商业来源获得或可以通过此项技术中熟知的多种方法制备。方法A涉及此起始物质与源自如式III所述经恰当取代的1,3-二羰基化合物的阴离子的反应。举例而言,可以用诸如碳酸钾的碱在环境温度下处理由式II及式III所述的化合物于诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)的溶剂中的溶液长达24小时。由式IV所述的产物可以通过标准处理程序回收。

[0231] 将由式IV所述的化合物转化为由式V所述的化合物的一种便利方案为方法B,其涉及在155°C下在DMSO/H<sub>2</sub>O(10:1)中加热数小时。由式V所述的产物可以通过标准处理程序回收。

[0232] 在一般性流程1中,方法C涉及由式V及VI所述的化合物得到如由式VII所述的偶合产物的反应。一种便利方案涉及在环境温度下在诸如DMSO的溶剂中用诸如甲醇钠的碱处理由式V所述的化合物较短时间(5分钟),随后添加由式VI所述的化合物。在标准萃取及纯化方法后,可以良好产率及纯度获得由式VII所述的产物。

[0233] 由式VII所述的化合物的一种便利的转化方案为方法D,其涉及在环境温度下在四

氢呋喃中用锌粉及氯化铵处理数小时。由式VIII所述的产物可以通过标准处理程序回收。

[0234] 由式VIII所述的化合物的一种便利的转化方案为方法E,其涉及在环境温度下在诸如甲醇的溶剂中用2-溴苯乙酮及诸如三乙胺的碱处理数小时。由式IX所述的产物可以通过标准处理程序回收。

[0235] 虽然达成由方法F所述的反应存在多种方式,但一种便利方案涉及由式IX及X所述的化合物与诸如碳酸铯的碱在诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)的溶剂中在环境温度下反应约16小时。在标准萃取及纯化方法后,可以良好产率及纯度获得由式XI所述的产物。

[0236] 关于使由式XI所述的化合物脱除保护基为由式I所述的化合物存在多种沿用已久 的化学程序(方法G)。举例而言,若P<sup>1</sup>为BOC保护基,则可以用诸如干燥氯化氢的酸性试剂在诸如乙醚或二氯甲烷的溶剂中处理由式XI所述的化合物,得到呈盐酸盐状的由式I所述的化合物。一般而言,将游离氨基化合物转化为酸加成盐以方便处理及提高化学稳定性。酸加成盐的实例包含(但不限于)盐酸盐、氢溴酸盐、2,2,2-三氟乙酸盐、甲磺酸盐及甲苯磺酸盐。

[0237] 顺式/反式(E/Z)异构体可通过本领域技术人员所熟知的习知技术(例如层析及分步结晶)来分离。

[0238] 治疗性用途及调配物

[0239] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包括式I化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或佐剂。

[0240] 本发明也关于式I化合物在疗法中的用途,尤其是用于抑制赖氨酰氧化酶家族成员LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4的成员。在一个实施方式中,本发明提供特定赖氨酰氧化酶同功酶的选择性抑制。在另一实施方式中,本发明提供2、3或4种LOX同功酶的同时抑制。化合物的相对抑制效能可以各种方式通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4的胺氧化酶活性所需的量来测定,例如在重组性或经纯化的人类蛋白质或重组性或经纯化的非人类酶的活体外分析中、在表现正常啮齿动物酶的细胞分析中、在已经人类蛋白质转染的细胞分析中、在啮齿动物及其他哺乳动物物种的活体内测试中及其类似者。

[0241] 因此,本发明的另一方面针对一种抑制有需要受试者中LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4的胺氧化酶活性的方法,包括向该受试者施用有效量的式I化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物,或其药物组合物。

[0242] 在一个实施方式中,本发明针对一种抑制LOXL2的胺氧化酶活性的方法。在另一实施方式中,本发明涉及抑制LOX及LOXL2的胺氧化酶活性。

[0243] 如上所述,LOX及LOXL1-4酶为黄素依赖性及铜依赖性胺氧化酶大家族的成员,该大家族包含SSAO/VAP-1、单胺氧化酶-B(MAO-B)及二胺氧化酶(DAO)。在一个实施方式中,相对于胺氧化酶家族的SSAO/VAP-1、MAO-B及其他成员,本发明化合物选择性抑制赖氨酰氧化酶同功酶家族的成员。

[0244] 本发明也公开使用由式I所述的化合物抑制患有纤维化疾病的患者中的一种或多种赖氨酰氧化酶同功酶(LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4)的方法,及用于治疗纤维化疾病的方法。另外,本发明公开使用由式I所述的化合物抑制患有癌症、包含转移癌的患者中的一种或多种赖氨酰氧化酶同功酶(LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4)的方法,及用于治疗癌症及转移癌的方法。

[0245] 在本发明的另一方面中,提供一种治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4蛋白质有关的病状的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物,或其药物组合物。

[0246] 在另一方面中,提供一种治疗由LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4调节的病状的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物,或其药物组合物。

[0247] 在本发明方法的一个实施方式中,所述病状选自由纤维化、癌症及血管生成组成的组。

[0248] 在另一方面中,本发明提供一种通过用如本文所述的式I的赖氨酰氧化酶同功酶家族的氟烯丙胺抑制剂处理人类受试者、宠物及家畜来减少细胞外基质形成的方法。

[0249] 上述方法适用于病状为肝脏病症的情况。如本文所述的术语“肝脏病症”包含任何影响肝脏的病症,且尤其是任何涉及病理性破坏、发炎、退化和/或肝细胞增殖的急性或慢性肝病。具体地,肝脏病症为肝纤维化、肝硬化、或肝细胞损伤、改变或坏死的一些标记物的血浆含量当与正常血浆含量比较时升高的任何其他肝病。与肝脏活动及状态相关的这些生化标记物可以选自文献中公开的这些生化标记物且尤其是丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(ASAT)、碱性磷酸酶(AP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、细胞角蛋白-18(CK-18)或抵抗素(Resistin)。在一特定实施方式中,肝脏病症为脂肪肝病,其中这些标记物中的一者或更多的升高与肝脏中的较显著或不太显著的脂肪变性相关,如其可由肝脏活组织检查证实。脂肪肝病的非穷尽性清单包含非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)及与诸如肝炎或代谢症候组(肥胖、胰岛素抗性、高三酸甘油脂血症及其类似者)的病症相关的脂肪肝病。在一个实施方式中,肝脏病症选自由以下组成的组:胆道闭锁、胆汁郁积性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、C型肝炎感染、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、由进行性纤维化所致的肝脏损伤、肝纤维化及肝硬化。

[0250] 上述方法适用于病状为肾脏病症的情况。在一个实施方式中,肾脏病症选自由以下组成的组:肾脏纤维化、肾纤维化、急性肾脏损伤、慢性肾病、糖尿病性肾病变、肾小球硬化、囊泡性输尿管逆流、小管间质性肾纤维化及丝球体肾炎。

[0251] 上述方法适用于病状为心血管疾病的情况。在一个实施方式中,心血管疾病选自由以下组成的组:动脉粥样硬化、动脉硬化、高胆固醇血症及高脂质血症。

[0252] 上述方法适用于病状为纤维化的情况。如本文所用的“纤维化”包含诸如以下的疾病:囊肿性纤维化、特发性肺纤维化、肝纤维化、肾脏纤维化、硬皮病、放射线诱发的纤维化、眼纤维化、佩罗尼氏病(Peyronie's disease)、结疤及过量纤维化有助于疾病病理学的其他疾病,包含克罗恩氏病(Crohn's disease)及炎性肠病。

[0253] 在一个实施方式中,纤维化选自由以下组成的组:肝纤维化、肺纤维化、肾脏纤维化、心脏纤维化、囊肿性纤维化、特发性肺纤维化、放射线诱发的纤维化及硬皮病;或与以下各者相关:呼吸道疾病、异常伤口愈合及修复、术后手术、心跳骤停及纤维物质的过量或异常沉积与疾病相关的所有病状。在另一实施方式中,纤维化选自由肝纤维化、肺纤维化、肾脏纤维化、心脏纤维化及硬皮病组成的组。

[0254] 在一个实施方式中,肾脏纤维化包含(但不限于)糖尿病性肾病变、囊泡性输尿管

逆流、小管间质性肾纤维化、丝球体肾炎或肾小球肾炎,包含局部区段性肾小球硬化及膜性丝球体肾炎、及肾小球膜毛细血管肾小球肾炎。在一个实施方式中,肝纤维化导致肝硬化,且包含相关病状,诸如慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、酒精性脂肪变性肝炎 (ASH)、非酒精性脂肪变性肝炎 (NASH)、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、胆汁性肝硬化及自体免疫性肝炎。

[0255] 上述方法也适用于病状为癌症的情况。在一个实施方式中,癌症选自由以下组成的组:肺癌;乳癌;结肠直肠癌;肛门癌;胰腺癌;前列腺癌;卵巢癌;肝脏及胆管癌;食道癌;非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma);膀胱癌;子宫癌;神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、髓母细胞瘤及其他脑部肿瘤;肾癌;骨髓纤维化;头颈癌;胃癌;多发性骨髓瘤;睾丸癌;生殖细胞肿瘤;神经内分泌肿瘤;子宫颈癌;口腔癌;胃肠道类癌、乳房类癌及其他器官类癌;戒环细胞癌;间叶性肿瘤,包含肉瘤、纤维肉瘤、血管瘤、血管瘤病、血管外皮细胞瘤、假血管瘤样基质增生、肌纤维母细胞瘤、纤维瘤病、炎性肌纤维母细胞肿瘤、脂肪瘤、血管脂肪瘤、颗粒细胞肿瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤、血管肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、平滑肌瘤或平滑肌肉瘤。

[0256] 在一个实施方式中,癌症选自由以下组成的组:乳癌、头颈部鳞状细胞癌、脑癌、前列腺癌、肾细胞癌、肝癌、肺癌、口腔癌、子宫颈癌及肿瘤转移。

[0257] 在一个实施方式中,肺癌包含肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、支气管肺泡癌、非小细胞癌、小细胞癌及间皮瘤。在一个实施方式中,乳癌包含导管癌、小叶癌、炎性乳癌、透明细胞癌及粘液癌。在一个实施方式中,结肠直肠癌包含结肠癌及直肠癌。在一个实施方式中,胰腺癌包含胰腺癌、胰岛细胞癌及神经内分泌肿瘤。

[0258] 在一个实施方式中,卵巢癌包含卵巢上皮癌或表面上皮基质肿瘤,包含浆液肿瘤、子宫内膜样肿瘤及粘液性囊腺癌,及生殖索基质肿瘤 (sex-cord-stromal tumor)。在一个实施方式中,肝脏及胆管癌包含肝细胞癌、胆管癌及血管瘤。在一个实施方式中,食道癌包含食道腺癌及鳞状细胞癌。在一个实施方式中,子宫癌包含子宫内膜腺癌、子宫乳头状浆液癌、子宫透明细胞癌、子宫肉瘤及平滑肌肉瘤及混合苗勒氏管肿瘤 (mixed mullerian tumor)。在一个实施方式中,肾癌包含肾细胞癌、透明细胞癌及威姆氏肿瘤 (Wilms tumor)。在一个实施方式中,头颈癌包含鳞状细胞癌。在一个实施方式中,胃癌包含胃腺癌及胃肠基质肿瘤。

[0259] 在一个实施方式中,癌症选自由结肠癌、卵巢癌、肺癌、食道癌、乳癌及前列腺癌组成的组。

[0260] 上述方法适用于病状为血管生成的情况。

[0261] 在本发明方法的一个实施方式中,受试者选自由人类、宠物及家畜组成的组。在本发明方法的另一实施方式中,受试者为人类。

[0262] 本发明的另一方面提供式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的用途,其用于制造用于治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4蛋白质有关的病状的药物。

[0263] 本发明的另一方面提供式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的用途,其用于制造用于治疗由LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4调节的病状的药物。

[0264] 药物和/或治疗性调配物

[0265] 在本发明的另一实施方式中,提供包括具有式I的化合物及其至少一种药学上可

接受的赋形剂、载体或稀释剂的组合物。式I化合物也可以适合盐存在,包含药学上可接受的盐。

[0266] 术语“药学上可接受的载体”是指本领域技术人员已知适合于特定给药模式的任何载体。此外,化合物可经调配作为组合物中唯一药学活性成分或可与其他活性成分组合。

[0267] 术语“药学上可接受的盐”是指适合于在药物应用中使用的任何盐制剂。药学上可接受的盐意指在合理医疗判断的范围内,适用于与人类及低等动物的组织接触而无异常毒性、刺激、过敏反应及其类似者,且与合理的益处/风险比相匹配的这些盐。药学上可接受的盐为此项技术中熟知的且包含酸加成盐及碱盐。也可形成酸及碱的半盐。药学上可接受的盐包含无机酸的胺盐(例如氢氯酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐及其类似者);及有机酸的胺盐(例如甲酸盐、乙酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、丁酸盐、戊酸盐、反丁烯二酸盐及其类似者)。

[0268] 关于具有碱性位点的式(I)化合物,适合的药学上可接受的盐可为酸加成盐。举例而言,此类化合物的适合的药学上可接受的盐可以通过混合药学上可接受的酸与本发明化合物来制备,药学上可接受的酸诸如盐酸、硫酸、甲磺酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、苯甲酸、磷酸、乙酸、草酸、碳酸、酒石酸或柠檬酸。

[0269] S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。盐可在最终分离及纯化本发明化合物期间当场制备,或单独地通过使游离碱基与适合有机酸反应来制备。代表性酸加成盐包含乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐及其类似者。适合碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包含铝、精氨酸、苄星青霉素(benzathine)、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、离胺酸、镁、葡甲胺(meglumine)、乙醇胺、钾、钠、缓血酸胺(tromethamine)及锌盐。代表性碱金属或碱土金属盐包含钠、锂、钾、钙、镁及其类似者,以及无毒铵、季铵及胺阳离子,包含(但不限于)铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺、三乙醇胺及其类似者。

[0270] 式I化合物的药学上可接受的盐可以通过本领域技术人员已知的方法制备,包含例如:

[0271] (i)通过使式I化合物与所需酸或碱反应;

[0272] (ii)通过使用所需酸或碱自式I化合物的适合前体移除酸不稳定或碱不稳定保护基,或通过使例如内酯或内酰胺的适合环状前体开环;或

[0273] (iii)通过与适当酸或碱反应或藉助于适合离子交换柱将式I化合物的一种盐转化为另一种盐。

[0274] 以上反应(i)至(iii)通常在溶液中进行。所得盐可沉淀下来且通过过滤来收集,或可通过蒸发溶剂来回收。所得盐的离子化程度可在完全离子化至几乎未离子化范围内变

化。

[0275] 因此,举例而言,根据本发明的化合物的适合药学上可接受的盐可以通过混合药学上可接受的酸与本发明化合物来制备,药学上可接受的酸诸如盐酸、硫酸、甲磺酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、苯甲酸、磷酸、乙酸、草酸、碳酸、酒石酸或柠檬酸。因此,本发明化合物的适合药学上可接受的盐包含酸加成盐。

[0276] 本发明化合物可以非溶剂化及溶剂化形式存在。术语“溶剂合物”在本文中用以描述包括本发明化合物及化学计量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如乙醇)的分子络合物。当溶剂为水时,采用术语“水合物”。

[0277] 在一个实施方式中,式I化合物可以“前药”形式施用。术语“前药”是指在活体内施用后经一个或多个步骤或过程代谢或以其他方式转化为化合物的生物学上、药学上或治疗上的活性形式的化合物。前药可通过以一定方式改性化合物中所存在的官能团以使得改性可在常规操作中或在活体内裂解得到本文所述的化合物来制备。举例而言,前药包含本发明化合物,其中羟基、氨基或硫氢基键结至任何可在施用至哺乳动物受试者时分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离硫氢基的基团。代表性前药包含例如本发明化合物中的醇及胺官能团的酰胺、酯、烯醇醚、烯醇酯、乙酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐衍生物及其类似者。前药形式可选自诸如-C(0)烷基、-C(0)环烷基、-C(0)芳基、-C(0)-芳烷基、C(0)杂芳基、-C(0)-杂芳基烷基或其类似者的官能团。藉助于活体内药效学过程及药物代谢的知识,一旦药物活性化合物已知,本领域技术人员即可以设计化合物的前药(参见例如Nogradi (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392页)。

[0278] 本文中的组合物包括一种或多种本文所提供的化合物。在一个实施方式中,化合物可调配成适合药物制剂,诸如溶液、悬浮液、锭剂、乳膏、凝胶、可分散锭剂、丸剂、胶囊、粉末、持续释放调配物或酏剂以供经口施用或调配成无菌溶液或悬浮液以供非经肠施用,以及调配成经皮贴片制剂及干粉吸入剂。在一个实施方式中,使用此项技术中熟知的技术及程序将以上所述的化合物调配成药物组合物(参见例如Ansel *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 第四版1985, 126)。

[0279] 在组合物中,有效浓度的一种或多种化合物或其药学上可接受的衍生物与适合药物载体混合。化合物可以在如上所述的调配的前衍生化为相应的盐、酯、烯醇醚或酯、缩醛、缩酮、原酸酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂合物、水合物或前药。组合物中的化合物的浓度在给药之后可有效传递可治疗、预防或改善待治疗疾病或病症的症状中的一者或多者的量。

[0280] 在一个实施方式中,组合物经调配用于单一剂量施用。为调配组合物,将一定重量分率的化合物以有效浓度溶解、悬浮、分散或以其他方式混合在所选载体中,使得所治疗的病状得到减轻、预防,或一种或多种症状得到改善。

[0281] 活性化合物以足以发挥治疗有效作用且对所治疗患者无不良副作用的量包含在药学上可接受的载体中。治疗有效浓度可以凭经验通过在本文及PCT公开案W0 04/018997中所述的活体外及活体内系统中测试化合物,且随后自其外推出人类剂量来确定。

[0282] 药物组合物中活性化合物的浓度将视活性化合物的吸收、分布、失活及排泄速率、化合物的物理化学特征、给药时程及施用量以及本领域技术人员已知的其他因素而定。

[0283] 在一个实施方式中,治疗有效剂量应产生血清浓度为约0.1ng/mL至约50-100 $\mu$ g/mL的活性成分。在另一实施方式中,药物组合物应该每公斤体重每天提供约0.001mg至约2000mg化合物的剂量。药物单位剂型制备成每单位剂型提供约0.01mg、0.1mg或1mg至约500mg、1000mg或2000mg,且在一个实施方式中约10mg至约500mg的活性成分或必需成分的组合。

[0284] 给药可以按数分钟、数小时、数天、数周、数月或数年的时间间隔发生或在这些时间段中的任一者内连续发生。适合剂量处于每剂量每公斤体重约0.1ng至每公斤体重1g的范围内。剂量较好在每剂量每公斤体重1 $\mu$ g至1g的范围内,诸如在每剂量每公斤体重1mg至1g的范围内。适当地,剂量在每剂量每公斤体重1 $\mu$ g至500mg的范围内,诸如每剂量每公斤体重1 $\mu$ g至200mg,或每剂量每公斤体重1 $\mu$ g至100mg。其他适合的剂量可以在每公斤体重1mg至250mg的范围内,包含每剂量每公斤体重1mg至10、20、50或100mg或每剂量每公斤体重10 $\mu$ g至100mg。

[0285] 适合剂量及给药方案可以由主治医师确定且可以视待治疗的具体病状、病状的严重程度以及受试者的整体健康状况、年龄及体重而定。

[0286] 在化合物溶解度不足的情况下,可使用使化合物增溶的方法。此类方法为本领域技术人员所知,且包含(但不限于)使用共溶剂,诸如二甲亚砜(DMSO);使用界面活性剂,诸如TWEEN<sup>®</sup>;溶解在碳酸氢钠水溶液中;将相关化合物调配为奈米粒子及其类似者。化合物的衍生物,诸如化合物的前药也可用于调配有效药物组合物。

[0287] 在混合或添加化合物之后,所得混合物可为溶液、悬浮液、乳液或其类似者。所得混合物的形式视多种因素而定,包含预定给药模式及化合物于所选载体或载体中的溶解度。有效浓度足以改善所治疗的疾病、病症或病状的症状且可凭经验确定。

[0288] 提供药物组合物用于以单位剂型向人类及动物施用,单位剂型诸如锭剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒剂、无菌非经肠溶液或悬浮液、及口服溶液或悬浮液、及油-水型乳液,其含有适合数量的化合物或其药学上可接受的衍生物。在一个实施方式中,药物治疗活性化合物及其衍生物以单位剂型或多剂型调配及施用。活性成分可一次性施用,或可分成多个较小剂量以一定时间间隔施用。如本文所使用,单位剂型是指适用于人类及动物受试者且如此项技术中已知个别包装的物理个别单元。各单位剂量含有足以产生所需治疗作用的预定量的治疗活性化合物,与所需药物载体、载体或稀释剂联合。单位剂型的实例包含安瓿及注射器及个别封装的锭剂或胶囊。单位剂型可以其分数份或倍数份施用。多剂型为复数个封装于单一容器中的待以分离的单位剂型形式施用的相同单位剂型。多剂型的实例包含小瓶、锭剂瓶或胶囊瓶或品脱(pint)瓶或加仑(gallon)瓶。因此,多剂型为在封装中不分离的多个单位剂量。

[0289] 制备这些剂型的实际方法为已知的,或将对本领域技术人员显而易见;例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第15版,1975。

[0290] 可制备含有在0.005%至100% (wt%) 范围内的活性成分且其余部分由无毒载体构成的剂型或组合物。这些组合物的制备方法为本领域技术人员所已知。所涵盖的组合物可以含有0.001%-100% (wt%) 活性成分,在一个实施方式中0.1-95% (wt%),在另一实施方式中75-85% (wt%)。

## [0291] 给药模式

[0292] 方便的给药模式包含注射(皮下、静脉内等)、经口施用、吸入、经皮施用、局部乳膏或凝胶或粉末、经阴道或经直肠施用。视给药途径而定,可以给调配物和/或化合物包覆上用于保护化合物免于酶、酸及其他可能使化合物的治疗活性失活的自然条件的作用的物质。化合物也可非经肠或腹膜内施用。

## [0293] 用于经口施用的组合物

[0294] 口服药物剂型为固体、凝胶或液体。固体剂型为锭剂、胶囊、颗粒剂及块状粉末。口服锭剂的类型包含经压缩的咀嚼口含锭及可包覆肠溶包衣、包覆糖包衣或包覆膜包衣的锭剂。胶囊可为硬明胶胶囊或软明胶胶囊,而颗粒剂及粉末可与本领域技术人员已知的其他成分的组合一起以非起泡或起泡形式提供。

## [0295] 用于经口施用的固体组合物

[0296] 在某些实施方式中,调配物为固体剂型,在一个实施方式中为胶囊或锭剂。锭剂、丸剂、胶囊、糖衣锭及其类似者可以含有以下成分或具有类似性质的化合物中的一者或更多者:粘合剂;润滑剂;稀释剂;滑动剂;崩解剂;着色剂;甜味剂;调味剂;润湿剂;催吐包衣及膜包衣。粘合剂的实例包含微晶纤维素、黄蓍胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、糖蜜、聚乙烯吡咯烷、聚维酮(povidone)、交联聚维酮、蔗糖及淀粉糊。润滑剂包含滑石、淀粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、石松及硬脂酸。稀释剂包含例如乳糖、蔗糖、淀粉、高岭土、盐、甘露醇及磷酸二钙。滑动剂包含(但不限于)胶态二氧化硅。崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂及羧甲基纤维素。着色剂包含例如任何核准合格的水溶性FD及C染料、其混合物;及悬浮于水合氧化铝上的水不溶性FD及C染料。甜味剂包含蔗糖、乳糖、甘露醇及人工甜味剂(诸如糖精)及任何数目的喷雾干燥调味剂。调味剂包含萃取自植物(诸如水果)的天然调味剂,及产生令人愉快感觉的化合物的合成掺合物,诸如(但不限于)胡椒薄荷及水杨酸甲酯。润湿剂包含丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯及聚氧乙烯月桂醚。催吐包衣包含脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、氯化虫胶及邻苯二甲酸乙酸纤维素。膜包衣包含羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000及邻苯二甲酸乙酸纤维素。

[0297] 化合物或其药学上可接受的衍生物可以保护其免于胃的酸性环境的组合物形式提供。举例而言,组合物可以在肠溶包衣中调配,肠溶包衣在胃中维持组合物的完整性且将活性化合物释放在肠道中。组合物也可与抗酸药或其他此类成分组合调配。

[0298] 当单位剂型为胶囊时,除以上类型的材料的外,其也可含有液体载体,诸如脂肪油。另外,单位剂型可含有改变剂量单元的物理形式的各种其他材料,例如糖衣及其他肠溶剂包衣。化合物也可作为酏剂、悬浮液、糖浆、粉片(wafer)、撒布物(sprinkle)、口嚼锭或其类似物的组分来施用。除活性化合物的外,糖浆可含有作为甜味剂的蔗糖,及某些防腐剂、染料以及着色剂及调味剂。

[0299] 活性物质也可与不削弱所要作用的其他活性物质或与补充所要作用的物质混合,诸如解酸剂、H2阻断剂及利尿剂。活性成分为如本文所述的化合物或其药学上可接受的衍生物。可以包含较高浓度,高达约98重量%的活性成分。

[0300] 在所有实施方式中,锭剂及胶囊调配物可如本领域技术人员所知进行包覆,以便改变或承受活性成分的溶解。因此,例如,其可用习知肠溶可消化包衣,诸如水杨酸苯酯、蜡

及邻苯二甲酸乙酸纤维素包覆。

[0301] 用于经口施用的液体组合物

[0302] 液体口服剂型包含由非起泡颗粒复原的水溶液、乳液、悬浮液、溶液和/或悬浮液，及由起泡颗粒复原的起泡制剂。水溶液包含例如酏剂及糖浆。乳液为水包油型或油包水型。

[0303] 液态药学上可施用的组合物可以例如制备如下：将如上文所定义的活性化合物及视情况选用的药物佐剂溶解、分散或以其他方式混合在诸如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇及其类似者的载体中，从而形成溶液或悬浮液。必要时，待施用的药物组合物也可含有少量无毒辅助物质，诸如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂及其类似者，例如乙酸盐、柠檬酸钠、环糊精衍生物、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸盐及其他此类试剂。

[0304] 酝剂为澄清、加糖的水醇性制剂。酏剂中使用的药学上可接受的载体包含溶剂。糖浆剂为糖（例如蔗糖）的浓缩水溶液且可含有防腐剂。乳液为两相系统，其中一种液体以小液珠形式分散于整个另一种液体中。乳液中使用的药学上可接受的载体为非水性液体、乳化剂及防腐剂。悬浮液使用药学上可接受的悬浮剂及防腐剂。欲复原成液体口服剂型的非起泡颗粒中使用的药学上可接受的物质包含稀释剂、甜味剂及润湿剂。欲复原成液体口服剂型的起泡颗粒中使用的药学上可接受的物质包含有机酸及二氧化碳源。着色剂及调味剂系用于所有以上剂型中。

[0305] 溶剂包含甘油、山梨糖醇、乙醇及糖浆。防腐剂的实例包含甘油、对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠及乙醇。乳液中采用的非水性液体的实例包含矿物油及棉籽油。乳化剂的实例包含明胶、阿拉伯胶、黄蓍、膨润土及界面活性剂，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。悬浮剂包含羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍、维格姆（Veegum）及阿拉伯胶。甜味剂包含蔗糖、糖浆、甘油及人造甜味剂，诸如糖精。润湿剂包含丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯及聚氧乙烯月桂醚。有机酸包含柠檬酸及酒石酸。二氧化碳源包含碳酸氢钠及碳酸钠。着色剂包含核准合格的水溶性FD及C染料中的任一者，及其混合物。调味剂包含萃取自植物（诸如水果）的天然调味剂，及产生令人愉快的味觉的化合物的合成掺合物。

[0306] 对于固体剂型，在一个实施方式中，将于例如碳酸丙烯酯、植物油或三酸甘油酯中的溶液或悬浮液囊封于明胶胶囊中。对于液体剂型，例如于聚乙二醇中的溶液可用足量药学上可接受的液体载体（例如水）稀释，以便容易针对给药进行量测。

[0307] 或者，可通过将活性化合物或盐溶解或分散于植物油、二醇、三酸甘油酯、丙二醇酯（例如碳酸伸丙酯）及其他此类载体中且将这些溶液或悬浮液囊封于硬明胶胶囊或软明胶胶囊外壳中来制备液体或半固体口服调配物。其他有用的调配物包含美国专利第RE28,819号及第4,358,603号中所阐述的这些调配物。简言的，此类调配物包含（但不限于）含有本文中提供的化合物者、二烷基化单亚烷基二醇或聚亚烷基二醇，包含（但不限于）1,2-二甲氧甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚（其中350、550及750是指聚乙二醇的近似平均分子量），及一种或多种抗氧化剂，诸如丁基化羟基甲苯（BHT）、丁基化羟基甲氧苯（BHA）、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨糖醇、磷酸、硫二丙酸及其酯，及二硫代氨基甲酸酯。

[0308] 其他调配物包含(但不限于)醇水溶液,包含药学上可接受的缩醛。这些调配物中使用的醇为具有一个或多个羟基的任何药学上可接受的水可混溶性溶剂,包含(但不限于)丙二醇及乙醇。缩醛包含(但不限于)低碳数烷基醛的二(低碳数烷基)缩醛,诸如乙醛二乙醇缩乙醛。

[0309] 可注射剂、溶液及乳液

[0310] 在一个实施方式中,非经肠施用的特征在于皮下、肌肉内或静脉内注射,其也涵盖于本文中。可注射剂可以习知形式,以液体溶液或悬浮液形式、以适合于在注射的前在液体中形成溶液或悬浮液的固体形式或以乳液形式制备。可注射剂、溶液及乳液也含有一种或多种赋形剂。适合赋形剂为例如水、盐水、右旋糖、甘油或乙醇。此外,必要时,欲施用的药物组合物也可含有少量无毒辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、溶解增强剂及其他此类试剂,诸如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及环糊精。

[0311] 本文也涵盖植入缓慢释放或持续释放系统,以便维持恒定剂量。简言之,将本文提供的化合物分散于固体内部基质中,例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化尼龙(plasticized nylon)、塑化聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、有机硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、有机硅碳酸酯共聚物、亲水性聚合物,诸如丙烯酸及甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原蛋白、交联聚乙烯醇及部分水解的交联聚乙酸乙烯酯,该固体内部基质由外部聚合膜包围,例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、有机硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物,该外部聚合膜不溶于体液中。在释放速率控制步骤中,化合物扩散穿过外部聚合膜。此类非经肠组合物中所含的活性化合物的百分比高度取决于其特定性质,以及化合物的活性及受试者需求。

[0312] 组合物的非经肠施用包含静脉内、皮下及肌肉内施用。用于非经肠施用的制剂包含可立即用于注射的无菌溶液、在临用的前以与溶剂混合的无菌干燥可溶产品(诸如冻干粉末)(包含皮下锭剂)、立即用于注射的无菌悬浮液、在临用的前可以与载体混合的无菌干燥不溶产品、以及无菌乳液。溶液可为水溶液或非水溶液。

[0313] 若经静脉内施用,则适合载体包含生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS),及含有增稠剂及增溶剂(诸如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物)的溶液。

[0314] 用于非经肠制剂的药学上可接受的载体包含水性载体、非水性载体、抗微生物剂、等张剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂及分散剂、乳化剂、鉗合剂或螯合剂及其他药学上可接受的物质。

[0315] 水性载体的实例包含氯化钠注射液、林格氏注射液(Ringers Injection)、等张右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖及乳酸林格氏注射液。非水性非经肠载体包含植物来源的不挥发性油、橄榄油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。必须将抑菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂添加至封装于多剂量容器中的非经肠制剂中,该等抗微生物剂包含苯酚或甲酚、汞剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)及苄索氯铵(benzethonium chloride)。等张剂包含氯化钠及右

旋糖。缓冲剂包含磷酸盐及柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉剂包含盐酸普鲁卡因 (procaine hydrochloride)。悬浮剂及分散剂包含羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素及聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包含聚山梨醇酯80 (TWEEN<sup>®</sup> 80)。金属离子的螯合剂或螯合剂包含EDTA。药物载体也包含乙醇、聚乙二醇及丙二醇作为与水互溶的载体,及氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸用于调节pH。

[0316] 调整药物活性化合物的浓度,使得注射剂提供可有效产生所要药理学作用的量。如此项技术中已知,准确剂量视患者或动物的年龄、体重及状况而定。

[0317] 单位剂量非经肠制剂包装在安瓿、小瓶或带针注射器中。如此项技术中已知且实践,所有用于非经肠施用的制剂必须无菌。

[0318] 说明性地,静脉内或动脉内输注含有活性化合物的无菌水溶液为一种有效给药模式。另一实施方式为含有视需要注射以产生所要药理学作用的活性材料的无菌水性或油性溶液或悬浮液。

[0319] 可注射剂经设计用于局部及全身给药。在一个实施方式中,治疗有效剂量经调配含有浓度为至少约0.1% w/w至约90% w/w或更大,在某些实施方式中超过1% w/w的活性化合物以治疗组织。

[0320] 化合物可以微粒化或其他适合形式悬浮或可经衍生化以产生更易溶的活性产物或产生前药。所得混合物的形式视多种因素而定,包含预定给药模式及化合物于所选载体或载体中的溶解度。有效浓度足以改善病状的症状且可凭经验确定。

[0321] 冻干粉末

[0322] 本文中也关注冻干粉末,其可经复原为溶液、乳液及其他混合物形式供施用。其也可经复原且调配成固体或凝胶。

[0323] 无菌冻干粉末通过将本文提供的化合物或其药学上可接受的衍生物溶解于适合溶剂中来制备。溶剂可含有改善粉末或由粉末制备的复原溶液的稳定性或其他药理学组分的赋形剂。可使用的赋形剂包含(但不限于)右旋糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他适合试剂。溶剂也可含有缓冲剂,诸如柠檬酸盐、磷酸钠或磷酸钾,或本领域技术人员已知的其他此类缓冲剂,在一个实施方式中,其呈约中性pH。随后无菌过滤溶液,接着在本领域技术人员已知的标准条件下冻干,得到所要调配物。在一个实施方式中,所得溶液将分配至小瓶中用于冻干。各小瓶将含有单剂量或多剂量的化合物。冻干粉末可储存在适当条件下,诸如在约4°C至室温下。

[0324] 用注射用水复原此冻干粉末得到用于非经肠施用的调配物。对于复原,将冻干粉末添加至无菌水或其他适合载体中。精确量视所选化合物而定。该量可以凭经验确定。

[0325] 局部施用

[0326] 局部混合物如关于局部及全身给药所述来制备。所得混合物可为溶液、悬浮液、乳液或其类似物且调配成乳膏、凝胶、软膏、乳液、溶液、酏剂、洗剂、悬浮液、酊剂、糊剂、泡沫剂、气溶胶、冲洗剂、喷雾、栓剂、绷带、经皮贴片或适合于局部施用的任何其他调配物。

[0327] 化合物或其药学上可接受的衍生物可以调配为用于局部施用的气雾剂,诸如供吸入。用于向呼吸道施用的这些调配物可单独或与诸如乳糖的惰性载体组合而呈用于雾化器的气雾剂或溶液形式,或呈用于吹入的微细粉末形式。在该种情况下,调配物的粒子的直径在一个实施方式中将小于50微米,在一个实施方式中小于10微米。

[0328] 化合物可经调配以供局部 (local/topical) 施用, 诸如以凝胶、乳膏及洗剂形式局部施用于皮肤及粘膜 (诸如于眼中), 及施用于眼部或用于脑池内或脊髓内施用。涵盖局部施用用于经皮传递以及施用眼睛或粘膜, 或用于吸入疗法。也可施用单独或与其他药学上可接受的赋形剂组合的活性化合物的鼻用溶液。

[0329] 这些溶液, 尤其是意欲用于眼部使用的溶液, 可在适当盐存在下调配为 0.01% - 10% (体积%) 等张溶液, pH 约 5-7。

[0330] 用于其他给药途径的组合物

[0331] 本文也涵盖其他给药途径, 诸如包含离子导入及电泳装置的经皮贴片、经阴道及经直肠施用。

[0332] 包含离子导入及电泳装置的经皮贴片已为本领域技术人员所熟知。举例而言, 用于经直肠施用的药物剂型为用于全身作用的直肠栓剂、胶囊及锭剂。直肠栓剂在本文中用于指插入直肠中的固体, 其在体温下熔融或软化, 释放一种或多种药理学或治疗学上的活性成分。用于直肠栓剂中的药学上可接受的物质为基质或载体及用于升高熔点的试剂。基质的实例包含可可脂 (可可豆油)、甘油-明胶、聚乙二醇 (聚氧乙烯二醇) 及脂肪酸的单酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯的适当混合物。可使用各种基质的组合。用于升高栓剂熔点的试剂包含鲸蜡及蜡。直肠栓剂可通过压缩法或通过模制来制备。在一个实施方式中, 直肠栓剂的重量为约 2 至 3 克。

[0333] 使用与用于经口施用的调配物相同的药学上可接受的物质且通过相同方法制备用于经直肠施用的锭剂及胶囊。

[0334] 靶向调配物

[0335] 本文所提供的化合物或其药学上可接受的衍生物也可调配为靶向治疗受试者身体的特定组织、受体或其他区域。许多此类靶向方法为本领域技术人员熟知的。本文涵盖所有此类靶向方法用于本发明的组合物中。

[0336] 在一个实施方式中, 包含靶向组织的脂质体 (诸如靶向肿瘤的脂质体) 的脂质体悬浮液也可适合作为药学上可接受的载体。这些载体可根据本领域技术人员已知的方法来制备。举例而言, 脂质体调配物可如美国专利第 4,522,811 号中所述来制备。简言之, 脂质体, 诸如多层囊泡 (MLV) 可由在烧瓶内部干燥卵磷脂酰胆碱及脑磷脂酰丝氨酸 (摩尔比 7:3) 形成。添加本文中提供的化合物于不含二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中的溶液且震荡烧瓶直至脂质膜分散。洗涤所得囊泡以移除未囊封化合物, 通过离心造粒, 接着再悬浮于 PBS 中。

[0337] 与其他药物共施用

[0338] 根据本发明的另一方面, 预期如本文所述的式 I 化合物可以与本领域技术人员视为相关病状的当前照护标准的药物组合向有需要的受试者施用。此类组合为受试者提供一个或多个优点, 例如达成类似益处所需的剂量降低、在较短时间内获得所要缓和作用及其类似者。

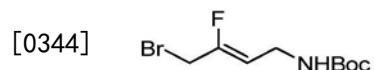
[0339] 根据本发明的化合物可以作为治疗方案的一部分与其他药物一起施用。可以期望例如出于治疗特定疾病或病状的目的施用活性化合物的组合。因此, 在本发明范畴内, 两种或更多种药物组合物可以组合呈适合于组合物的共施用的套组形式, 该等药物组合物中的至少一者含有根据本发明的式 (I) 化合物。

[0340] 在本发明方法的一个实施方式中,式I化合物可以与第二治疗剂一起施用。在一个实施方式中,第二治疗剂选自由以下组成的组:抗癌剂、消炎剂、抗高血压剂、抗纤维化剂、抗血管生成剂及免疫抑制剂。

[0341] 当共施用两种或更多种活性成分时,该等活性成分可以同时、依序或分开放施用。在一个实施方式中,式I化合物与第二治疗剂同时共施用。在另一实施方式中,式I化合物及第二治疗剂依序施用。在另一实施方式中,式I化合物及第二治疗剂分开放施用。

[0342] 现将参考以下非限制性实例,仅以说明的方式更详细地描述本发明。实例意在用以说明本发明且不应视为限制本说明书通篇的说明内容的普遍性。

[0343] 实施例1



[0345] 制备(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯

[0346] 程序A:制备2-氧化乙基氨基甲酸叔丁酯



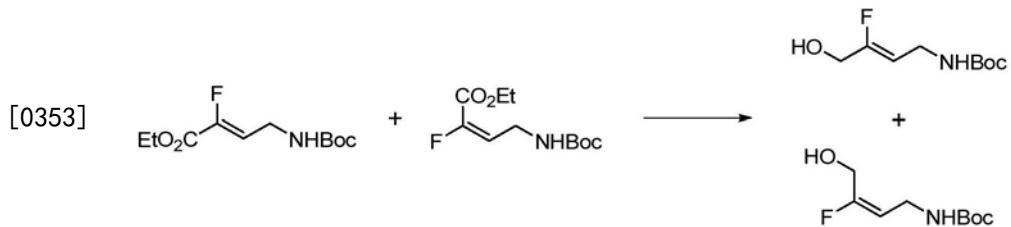
[0348] 在0-5℃下,向3-氨基-1,2-丙二醇(20.0g,0.22mol)于水(200mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁酯(55.5mL,0.24mol)。在通过添加NaOH水溶液(6N)将溶液的碱度调整至pH~9后,将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物冷却至0-5℃,且随后酸化至pH~6,随后添加偏过碘酸钠(56.3g,0.26mol)。在室温下搅拌所得悬浮液2小时。过滤混合物以移除所有固体且将滤液转移至分液漏斗且用乙酸乙酯(200mL)萃取。向水层中添加氯化钠直至获得饱和溶液。随后再用乙酸乙酯(100mL)萃取水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物,且随后在真空中浓缩,得到呈黄色胶状的粗制2-氧化乙基氨基甲酸叔丁酯(45.7g)。粗物质不经纯化即用于后续步骤中。

[0349] 程序B:制备(E)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯及(Z)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯



[0351] 于0℃在N<sub>2</sub>下,向粗制2-氧化乙基氨基甲酸叔丁酯(43.7g,0.22mol)及硫酸镁(32.0g)于乙腈(200mL)中的搅拌悬浮液中依序添加2-氟膦酰基乙酸乙酯(55.7mL,0.27mol)及1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(32.8mL,0.22mol)。使反应混合物升温至室温且继续搅拌3小时。在减压下移除溶剂后,将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中,且随后转移至分液漏斗。依次用HCl水溶液(2M;100mL x 2)、NaOH水溶液(2M;100mL x 2)及盐水(100mL)洗涤有机物。在经MgSO<sub>4</sub>干燥后,在真空中浓缩有机物以得到呈E/Z异构体混合物(2:3;57.0g)状的所要粗产物。此粗物质不经纯化即进入下一步骤中。

[0352] 程序C:制备(E)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯及(Z)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯



[0354] 于0℃在N<sub>2</sub>下,向粗制E/Z-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯(18.0g,72.8mmol)于THF(150mL)中的搅拌溶液中历时45分钟逐滴添加氢化二异丁基铝(1M于甲苯中,182mL,182mmol)。在完成添加后,将混合物在0℃下搅拌3小时。将反应混合物转移至分液漏斗且逐滴添加冰(100g)及NaOH水溶液(2M;200mL)的搅拌混合物。在添加后,将混合物搅拌2小时。用乙醚(100mL x 2)萃取经淬灭的反应混合物且用盐水(100mL)洗涤经合并的有机物。在经MgSO<sub>4</sub>干燥后,在真空中浓缩有机物,得到呈E/Z异构体混合物状的粗制醇。经硅胶(135g)纯化此混合物,用25%乙酸乙酯/正己烷溶离,得到(Z)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(6.20g,30%,历经三个步骤)及(E)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(1.85g,8.9%,历经三个步骤)。(E)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯:<sup>1</sup>H-NMR(200MHz;CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.43(9H,s),3.72(2H,dd,J 7.5,5.4Hz),4.25(2H,d,J 21.5Hz),4.85(1H,br.s),5.18(1H,dt,J 19.2,8.5Hz)。(Z)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯:<sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.46(9H,s),3.84(2H,dd,J 6.2,6.2Hz),4.13(2H,d,J 13.9Hz),4.68(1H,br.s),5.03(1H,dt,J 36.0,7.1Hz)。

[0355] 程序D:制备(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯

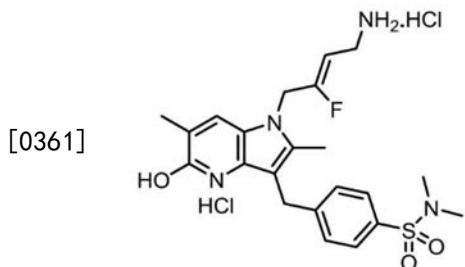


[0357] 在0℃下,向(Z)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(6.20g,30.2mmol)及三乙胺(6.32mL,45.3mmol)于丙酮(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲磺酰氯(2.81mL,36.3mmol)。在完成添加后,将混合物在0℃下搅拌30分钟。此后,逐份添加溴化锂(13.1g,0.15mol)且所得悬浮液再搅拌2小时。过滤反应混合物以移除所有固体且在减压下浓缩滤液。将残余物分配于水(50mL)与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)之间且再用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL x 2)萃取水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩。经硅胶(100g)纯化粗残余物,相继用正己烷、25%乙酸乙酯/正己烷溶离,得到呈无色固体状的(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(7.00g,86%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.46(9H,s),3.85(2H,dd,J 6.2,6.2Hz),3.93(2H,d,J 19.5Hz),4.66(1H,br.s),5.16(1H,dt,J 34.0,6.5Hz)。

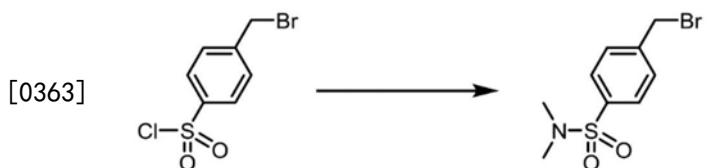
[0358] 实施例2

[0359] 以下化合物根据程序E、F、G、H、I、J及K制备。

[0360] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-羟基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物19)

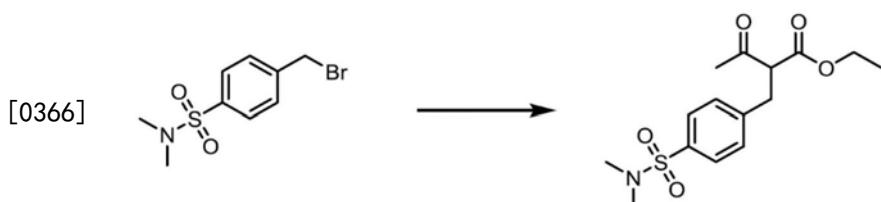


[0362] 程序E:制备4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺



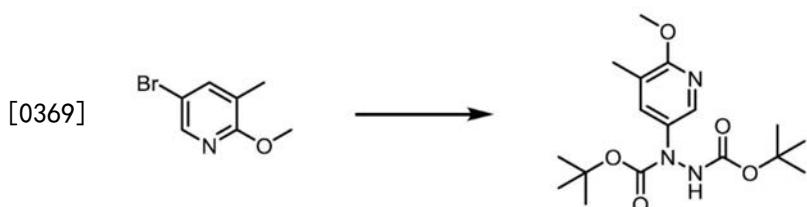
[0364] 在0℃下,向4-(溴甲基)苯磺酰氯(5.00g,18.6mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中的搅拌溶液中逐滴添加二甲胺(5.80mL,46.4mmol)。在添加后,在此温度下搅拌所得混合物45分钟,随后将其分配于HCl水溶液(1M,100mL)与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)之间。再用HCl水溶液(1M,100mL)及水(50mL)洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到呈灰白色固体状的4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.20g,43%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CD<sub>3</sub>OD)δppm:2.74(6H,s),4.52(2H,s),7.58(2H,d,J 8.4Hz),7.77(2H,d,J 8.3Hz)。

[0365] 程序F:制备2-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-3-氧代丁酸乙酯



[0367] 向3-氧代丁酸乙酯(0.41mL,3.24mmol)于DMF(2.5mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.59g,180mmol)且在室温下搅拌所得悬浮液5分钟。向其中添加4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.50g,1.80mmol)且继续搅拌2小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯(20mL)与水(20mL)之间。再用水、盐水洗涤有机层,且随后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空中移除溶剂,得到粗制棕色胶状物。经硅胶纯化粗物质,相继用20%乙酸乙酯/己烷、40%乙酸乙酯/己烷分离,得到呈透明油状物的标题化合物2-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-3-氧代丁酸乙酯(200mg,33%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.71(d,J=8.3Hz,2H),7.38(d,J=8.1Hz,2H),4.42-4.03(m,2H),3.80(t,1H),3.35-3.13(m,2H),2.71(s,6H),2.25(s,3H),1.38-1.08(m,3H)。

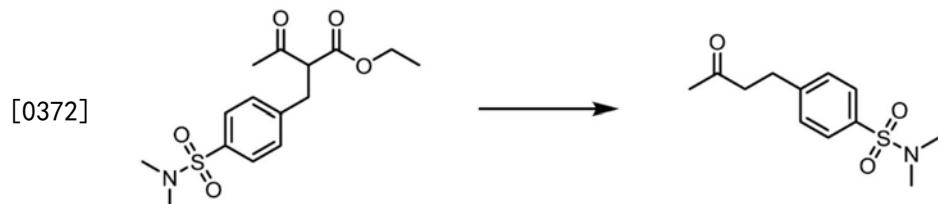
[0368] 程序G:制备1-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二叔丁酯



[0370] 于-40℃在氮气下,向5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶(606mg,3.00mmol)于THF(8mL)

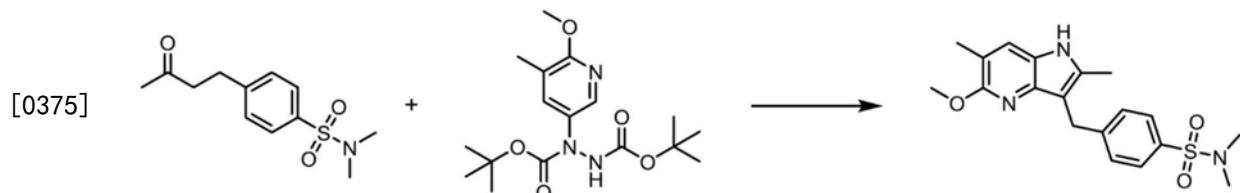
中的搅拌溶液中逐滴添加正丁基锂 (2M于己烷中; 1.65mL, 3.30mmol), 确保干冰浴保持在-50°C与-40°C之间。在完全添加后, 在此温度下搅拌反应混合物10分钟, 随后逐滴添加 (NE)-N-叔丁氧羰基亚氨基甲酸叔丁酯 (760mg, 3.30mmol) 于THF (8mL) 中的溶液, 再次确保温度维持在-50°C与-40°C之间。在低于-40°C下继续搅拌30分钟, 且随后将反应混合物升温至室温。在冰水上淬灭反应且用乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取。用盐水洗涤经合并的有机层且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。随后在真空中移除溶剂, 得到粗产物。经硅胶纯化粗物质, 相继用10%乙酸乙酯/己烷、20%乙酸乙酯/己烷溶离, 得到呈黄色油状的1- (6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基) 肽-1,2-二甲酸二叔丁酯 (700mg, 56%) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)。

[0371] 程序H: 制备N,N-二甲基-4- (3-氧代丁基) 苯磺酰胺



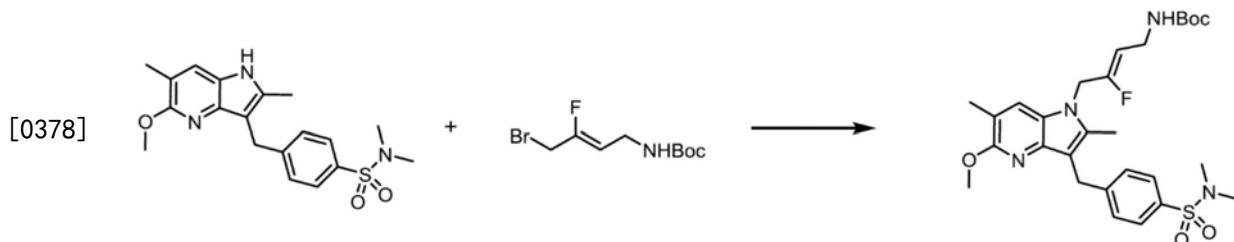
[0373] 将2- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -3-氧代丁酸乙酯 (200mg, 0.61mmol) 于DMSO (4mL) 及水 (1mL) 中的搅拌溶液加热回流6小时。此后T1c指示起始物质完全耗尽。将反应混合物倾倒至盐水 (30mL)、水 (10mL) 及乙酸乙酯 (30mL) 的混合物上。再用盐水洗涤有机层且经MgSO<sub>4</sub>干燥。在真空中移除溶剂, 得到粗制油状物。使用正相急骤层析纯化粗物质, 相继用30%乙酸乙酯/正己烷、40%乙酸乙酯/正己烷溶离, 得到呈白色固体状的标题化合物N,N-二甲基-4- (3-氧代丁基) 苯磺酰胺 (89.0mg, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.19 (s, 3H)。

[0374] 程序I: 制备4- ((5-甲氧基-2,6-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺



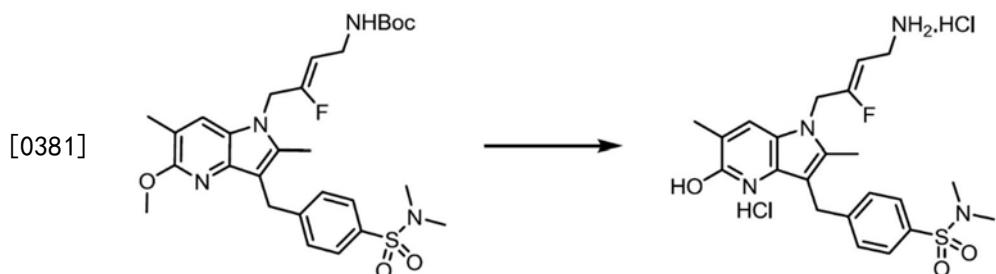
[0376] 将1- (6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基) 肽-1,2-二甲酸二叔丁酯 (153mg, 0.43mmol) 及N,N-二甲基-4- (3-氧代丁基) 苯磺酰胺 (85.0mg, 0.33mmol) 于4%硫酸 (2.00mL) 中的悬浮液在温和回流下加热3小时。将反应混合物冷却至室温。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (15mL) 且用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取产物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩。经硅胶纯化粗物质, 用20%乙酸乙酯/正己烷溶离, 得到呈黄色泡沫状的4- ((5-甲氧基-2,6-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺 (56.0mg, 41%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[0377] 程序J: 制备 (Z) - (4- (3- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -5-甲氧基-2,6-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-1-基) -3-氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯



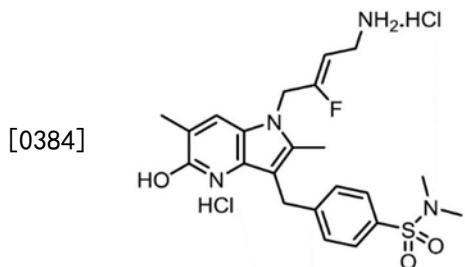
[0379] 在室温下,向氢氧化钾 (15.8mg, 0.22mmol) 于DMF (1.00mL) 中的搅拌溶液中先添加 4-((5-甲氧基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺 (56.0mg, 0.15mmol), 且随后添加 (Z)-4-(溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (40.2mg, 0.15mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。通过添加水 (20mL)淬灭反应。将其用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (20mL) 及盐水 (20mL) 洗涤经合并的有机层。随后将其用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。经由Reveleris纯化粗物质,得到呈黄色胶状的 (Z)-4-(3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-5-甲氧基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯 (41mg, 49%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.26 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.81-4.40 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0380] 程序K:制备 (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,6-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐



[0382] 于0℃(冰浴)在氮气下,向 (Z)-4-(3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-5-甲氧基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯 (41mg, 0.07mmol) 于二氯甲烷 (2.00mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加三溴化硼 (219μL, 0.22mmol)。在0℃下搅拌所得混合物10分钟,且随后使其升温至室温且再搅拌1小时。通过添加冰 (2g)淬灭反应,且继续搅拌10分钟。随后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20mL) 对其进行稀释/碱化且在室温下搅拌30分钟。在此期间沉淀出灰白色固体。经由过滤分离固体,且干燥,得到粗产物。经由逆相管柱纯化粗物质,得到呈黄色胶状的 (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,6-二甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (32mg, 73%)。

[0383] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-羟基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐 (化合物19)



[0385]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.31 (s, 1H), 7.71 (d,  $J$ =8.1Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$ =8.0Hz, 2H), 5.19 (d,  $J$ =11.8Hz, 2H), 5.14 (dt,  $J$ =35.1, 7.4Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.65 (d,  $J$ =7.4Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

### [0386] 实施例3

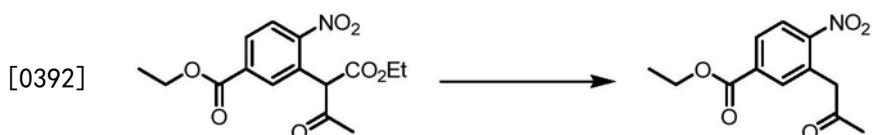
[0387] 以下化合物根据程序及E、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0388] 程序L:制备3-(1-乙氧羰基-2-氧化-丙基)-4-硝基-苯甲酸乙酯



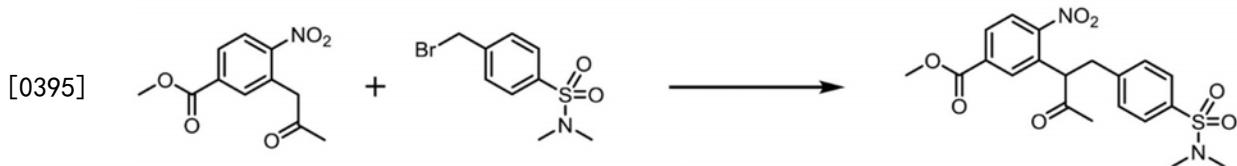
[0390] 在室温下,向3-氟-4-硝基-苯甲酸乙酯(5.30g,24.9mmol)及乙酰乙酸乙酯(3.80mL,29.9mmol)于DMF(25mL)中的搅拌混合物中添加碳酸钾(6.87g,49.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物整夜,且随后将其倾倒至HCl水溶液(1M,40mL)上。再用水(200mL)稀释混合物且用EtOAc(100mL x 3)萃取。用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(50mL)及盐水(50mL)洗涤经合并的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的3-(1-乙氧羰基-2-氧代-丙基)-4-硝基-苯甲酸乙酯(8.70g,97%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz;CDCl<sub>3</sub>)δppm:1.13(3H,t,J 6.9Hz),1.44(3H,t,J 7.2Hz),1.90(3H,s),2.29(1H,s),4.17-4.31(2H,m),4.44(2H,q,J 6.9Hz),7.99(1H,d,J 1.8Hz),8.02(1H,d,J 8.5Hz),8.12(1H,d,J 8.5Hz),13.07(1H,s)。

[0391] 程序M: 制备3-丙酮基-4-硝基-苯甲酸乙酯



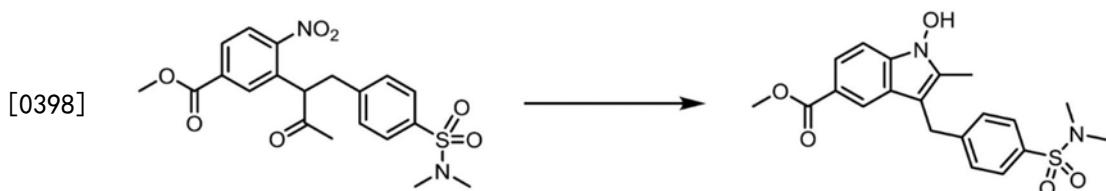
[0393] 将3-(1-乙氧羰基-2-氧代-丙基)-4-硝基-苯甲酸乙酯(8.70g, 24.2mmol)及水(7mL)于DMSO(70mL)中的搅拌混合物在155°C下加热2小时。随后将混合物冷却至室温, 用水(250mL)稀释且用EtOAc(200mL x 3)萃取。用盐水(50mL)洗涤经合并的有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。经硅胶(100g)纯化由此获得的粗残余物, 相继用25%、40%乙酸乙酯/正己烷溶离, 得到呈淡黄色固体状的3-丙酮基-4-硝基-苯甲酸乙酯(5.03g, 83%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.43(3H, t, J 7.2Hz), 2.35(3H, s), 4.22(2H, s), 4.45(2H, q, J 7.2Hz), 7.96(1H, d, J 1.2Hz), 8.10-8.18(2H, m)。

[0394] 程序N:制备3- (1- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -3-氧代丁-2-基) -4-硝基苯甲酸甲酯



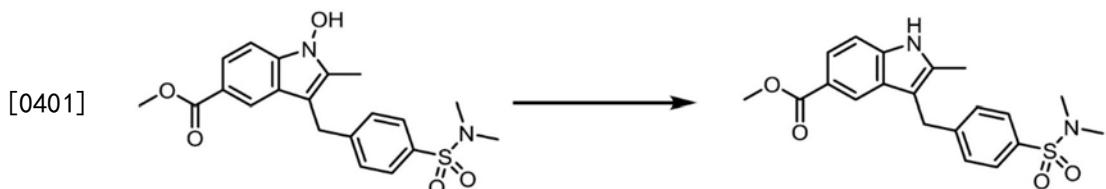
[0396] 向冷水浴中的3-丙酮基-4-硝基-苯甲酸甲酯(300mg, 1.26mmol)于DMSO(3.5mL)中的搅拌溶液中添加甲醇钠(68mg, 1.26mmol)且将混合物搅拌5分钟。随后引入4- (溴甲基) -N,N-二甲基-苯磺酰胺(422mg, 1.52mmol)于DMSO(1.5mL)中的溶液且将反应升温至室温且搅拌1.5小时。随后添加饱和氯化铵溶液(10mL)以淬灭反应且用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取有机层。再用水(10mL)及盐水(10mL)洗涤经合并的有机层, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在真空中浓缩。经硅胶(40g)纯化由此获得的粗残余物, 经30-40%乙酸乙酯/正己烷的梯度溶离, 得到呈黄色固体状的3- (1- (4- (N,N-二甲基氨磺酰基) 苯基) -3- 氧代丁-2-基) -4- 硝基苯甲酸甲酯(197mg, 31%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.15 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.03 (1H, dd,  $J$  13.7, 8.0Hz), 3.54 (1H, dd,  $J$  13.7, 6.8Hz), 4.00 (3H, s), 4.59 (1H, dd,  $J$  7.8, 7.0Hz), 7.17 (2H, d,  $J$  8.3Hz), 7.62 (2H, d,  $J$  8.3Hz), 7.81 (1H, d,  $J$  8.4Hz), 8.06 (1H, d,  $J$  1.6Hz), 8.10 (1H, dd,  $J$  8.4, 1.8Hz)。

[0397] 程序0: 制备3- (4- (N,N-二甲基氨磺酰基) 苯基) -1-羟基-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯



[0399] 向3- (1- (4- (N,N-二甲基氨磺酰基) 苯基) -3- 氧代丁-2-基) -4- 硝基苯甲酸甲酯(197mg, 0.45mmol)于THF(2mL)及饱和氯化铵溶液(2mL)中的搅拌溶液中逐份添加锌粉(296mg, 4.53mmol)。随后在室温下搅拌反应物2小时, 随后添加饱和碳酸氢钠水溶液。剧烈搅拌所得悬浮液10分钟, 过滤且用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取滤液。再用水(10mL)及盐水(10mL)洗涤经合并的有机层, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在真空中浓缩。由此获得的粗制黄色油状物紧接着用于制备3- (4- (N,N-二甲基氨磺酰基) 苯基) -2- 甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯。

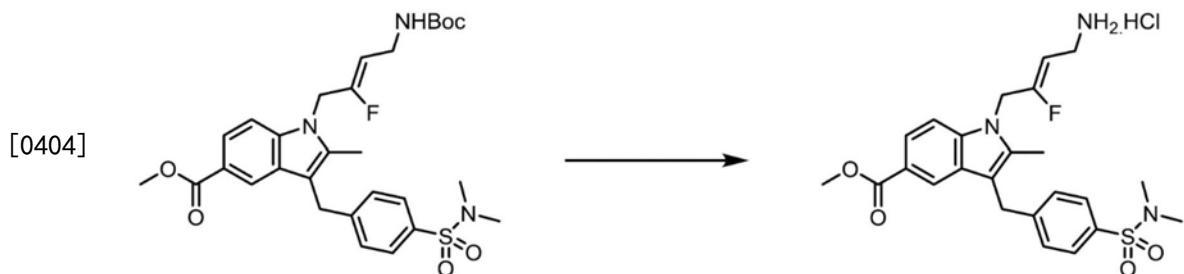
[0400] 程序P: 制备3- (4- (N,N-二甲基氨磺酰基) 苯基) -2- 甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯



[0402] 在室温下, 向粗制3- (4- (N,N-二甲基氨磺酰基) 苯基) -1-羟基-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(169mg, 0.42mmol)及三乙胺(135 $\mu$ L, 0.97mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌溶液中一次性添加2-溴苯乙酮(84mg, 0.42mmol)。在室温下搅拌所得溶液3小时, 且随后将其分配于水(10mL)与乙酸乙酯(10mL)之间。分离有机层且再用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取水相。用水(10mL)及盐水(10mL)洗涤经合并的有机层, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在真空中浓缩。经硅胶(12g)纯化由此获得的物质, 用40%乙酸乙酯/正己烷溶离, 得到呈黄色油状的纯3- (4- (N,N-二甲基

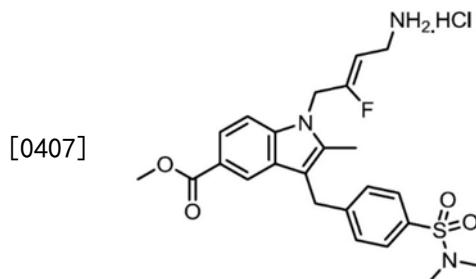
氨磺酰基) 苄基) -2- 甲基-1H- 吲哚-5- 甲酸甲酯 (147mg, 91%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz; CDCl<sub>3</sub>) δppm: 2.42 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.33 (1H, d, J 8.8Hz), 7.36 (2H, d, J 8.5Hz), 7.67 (2H, d, J 8.4Hz), 7.87 (1H, dd, J 8.5, 1.6Hz), 8.06 (1H, br. s), 8.14 (1H, br. s)。

[0403] 程序Q: 制备 (Z) -1- (4- 氨基-2- 氟丁-2- 烯-1- 基) -3- (4- (N,N- 二甲基氨磺酰基) 苄基) -2- 甲基-1H- 吲哚-5- 甲酸甲酯盐酸盐



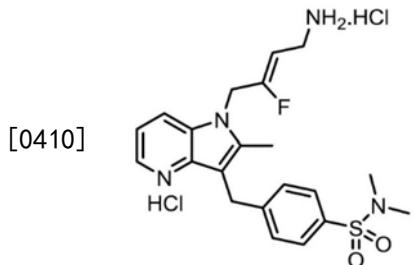
[0405] 在室温下, 向 (Z) -1- ((叔丁氧羰基) 氨基) -2- 氟丁-2- 烯-1- 基) -3- (4- (N,N- 二甲基氨磺酰基) 苄基) -2- 甲基-1H- 吲哚-5- 甲酸甲酯 (20.0mg, 0.03mmol) 于MeOH (500μL) 中的搅拌溶液中添加HCl (2M于乙醚中; 2.00mL, 4.00mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。随后在真空中浓缩反应混合物。向残余物中添加乙酸乙酯 (5.00mL), 形成固体沉淀。将混合物全体转移至小瓶中, 且随后使小瓶在离心机中短暂离心 (4000rpm, 4分钟)。倾析掉上清液, 且再用乙酸乙酯 (5.0mL) 洗涤固体「滤饼」。在简单音波处理后, 小瓶返回离心机且短暂离心。再次倾析掉上清液, 留下固体「滤饼」。此制程总共重复3次。随后在高真空下干燥固体「滤饼」, 得到呈粉红色固体状的 (Z) -1- (4- 氨基-2- 氟丁-2- 烯-1- 基) -3- (4- (N,N- 二甲基氨磺酰基) 苄基) -2- 甲基-1H- 吲哚-5- 甲酸甲酯盐酸盐 (15mg, 84%)。

[0406] (Z) -1- (4- 氨基-2- 氟丁-2- 烯-1- 基) -3- (4- (N,N- 二甲基氨磺酰基) 苄基) -2- 甲基-1H- 吲哚-5- 甲酸甲酯盐酸盐 (化合物2)



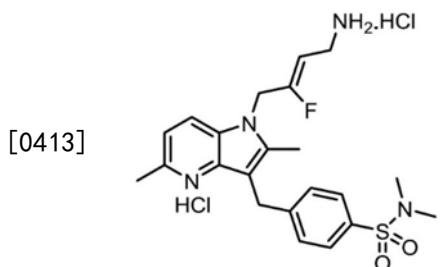
[0408] 浅粉色固体; 熔点195-198°C; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz; 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm: 2.49 (3H, s), 2.66 (6H, s), 3.61 (2H, br. d, J 7.4Hz), 3.88 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.72-4.92 (1H, m), 5.10 (2H, d, J 8.9Hz), 7.46 (3H, 表观双峰, J 8.6Hz), 7.68 (2H, d, J 8.1Hz), 7.84 (1H, d, J 8.8Hz), 8.09 (1H, s)。

[0409] (Z) -4- ((1- (4- 氨基-2- 氟丁-2- 烯-1- 基) -2- 甲基-1H- 吡咯并[3,2-b] 吡啶-3- 基) -N,N- 二甲基苯磺酰胺二盐酸盐 (化合物8)



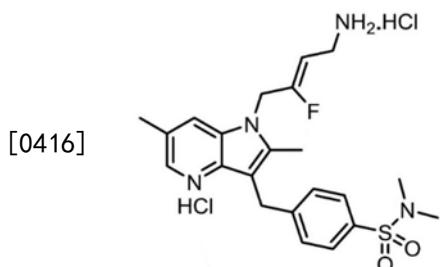
[0411]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.70 (s, 1H), 8.59 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (s, 3H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.53 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.40 (d,  $J=14.3\text{Hz}$ , 2H), 5.27 (dt,  $J=36.2, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.48 (s, 2H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.57 (s, 2H)。

[0412] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物9)



[0414]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.59 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.52 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 5.35 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 2H), 4.47 (s, 2H), 5.33 (dt,  $J=35.3, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 3.66 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.57 (s, 3H)。

[0415] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物11)

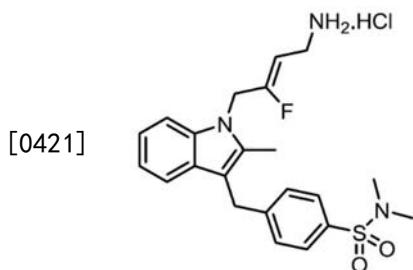


[0417]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.61-8.58 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 5.34 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 5.25 (dt,  $J=35.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (s, 2H), 3.66 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.67 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

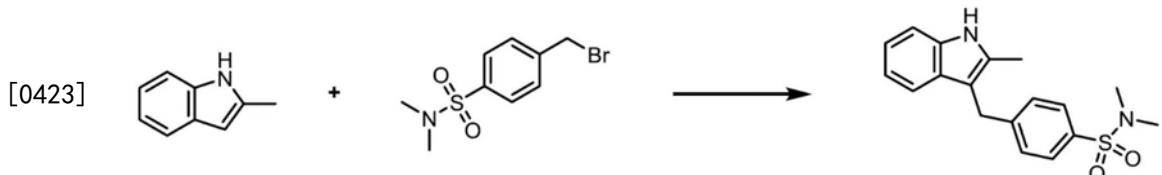
[0418] 实施例4

[0419] 以下化合物根据程序及E、R、J及Q制备。

[0420] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物26)

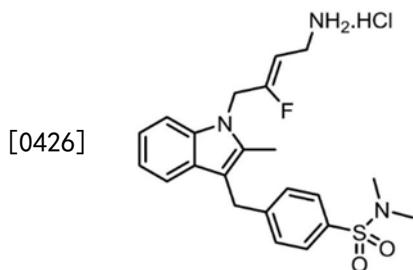


[0422] 程序R:制备N,N-二甲基-4-((2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯磺酰胺



[0424] 向装有2-甲基-1H-吲哚(525mg,4.00mmol)及4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.41g,4.80mmol)的圆底烧瓶中添加DMF(6.00mL)。随后将已溶解的混合物等分至两个微波小瓶中。将各小瓶在微波反应器中在20W下加热至120℃,持续25分钟。在冷却后,将两个反应混合物合并且倾倒至水(25mL)上。搅拌混合物5分钟,在此期间形成棕色胶状物。用乙酸乙酯(50mL)萃取粗物质。用盐水洗涤有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,且随后在真空中浓缩,得到棕色焦油。添加甲醇(10mL)且在室温下搅拌混合物45分钟,得到淡棕色沉淀。通过过滤分离固体且干燥,得到呈灰色/棕色固体状的N,N-二甲基-4-((2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯磺酰胺(543mg,37%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.92(s,1H),7.66(d,J=8.4Hz,2H),7.41-7.30(m,4H),7.21-6.98(m,2H),4.15(s,2H),2.69(s,6H),2.42(s,3H)。

[0425] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物26)

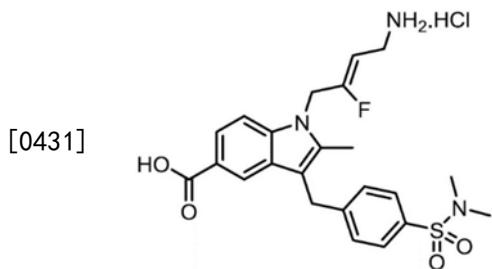


[0427] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δppm:7.66(d,J=8.3Hz,2H),7.45(d,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=3.0Hz,1H),7.36(d,J=3.0Hz,1H),7.14(ddd,J=8.2,7.1,1.2Hz,1H),7.02(ddd,J=8.0,7.1,1.0Hz,1H),5.03(dd,J=7.8,1.3Hz,2H),4.70(dt,J=34.1,7.5Hz,1H),4.22(s,2H),3.63-3.56(m,2H),2.65(s,6H),2.46(s,3H)。

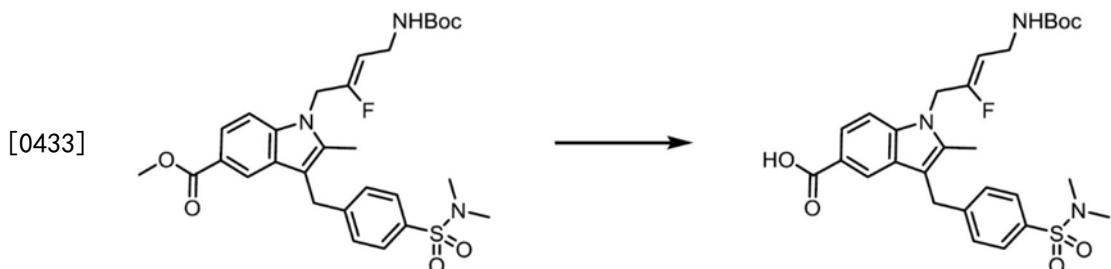
[0428] 实施例5

[0429] 以下化合物根据程序E、L、M、N、P、Q、J、S及T制备。

[0430] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸盐酸盐(化合物1)

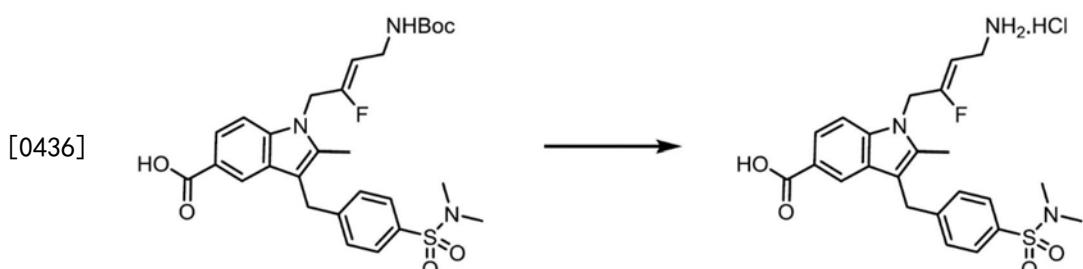


[0432] 程序S:制备((Z)-1-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸



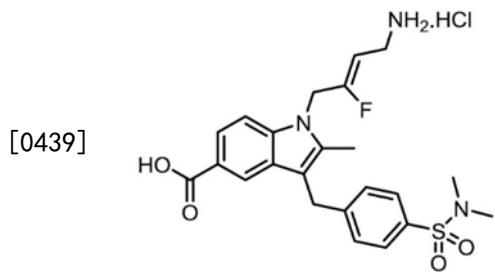
[0434] 向50mL圆底烧瓶中添加(Z)-1-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(20.0mg,0.034mmol),随后添加甲醇(2.0mL)、THF(2.0mL)及10%KOH水溶液(2.0mL)。在室温下搅拌混合物整夜。此后T1c指示仅约30%转化。随后将反应混合物加热至60℃且再继续搅拌6小时。在真空中浓缩反应混合物,且向残余物中添加水(5mL)。随后通过添加2M HC1对其进行酸化,直至pH=5。用乙酸乙酯(3×15mL)萃取产物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的(Z)-1-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸(19mg,97%)。粗物质不经纯化即进入下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.16(d,J=1.6Hz,1H),7.94(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.68(d,J=8.3Hz,2H),7.40-7.29(m,3H),4.97-4.39(m,4H),4.21(s,2H),3.80(s,2H),2.70(s,6H),2.41(s,3H),1.43(s,9H)。

[0435] 程序T:制备(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸盐酸盐(化合物1)



[0437] 向(Z)-1-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸(19.0mg,0.03mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的搅拌溶液中添加HCl(2M于乙醚中;2.00mL,4.00mmol)。在室温下搅拌所得混合物5小时。随后在真空中浓缩反应混合物,得到粉红色固体。用乙酸乙酯(2×5mL)洗涤固体且在高真空下干燥,得到呈粉红色固体状的(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸盐酸盐(14.0mg,83%)。

[0438] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸盐酸盐(化合物1)

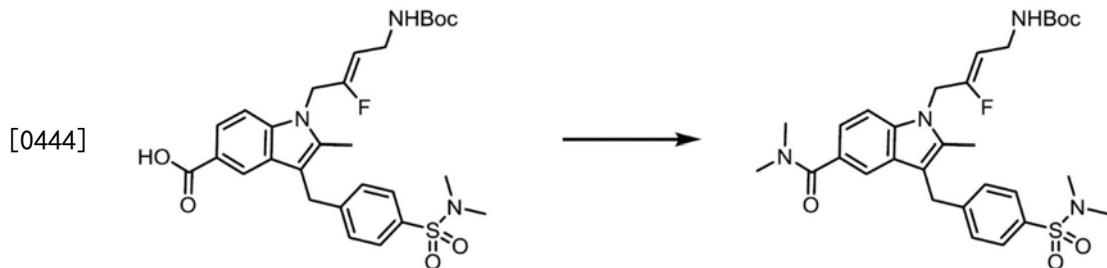


[0440]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm: 8.09 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (dd,  $J=8.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.80 (dt,  $J=35.2, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)。

[0441] 实施例6

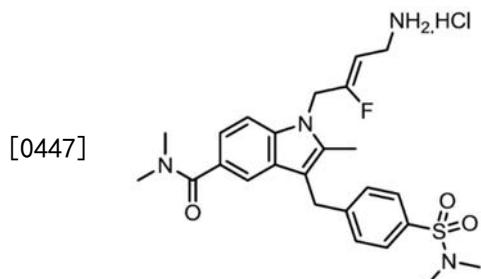
[0442] 以下化合物根据程序E、L、M、N、O、P、J、S、U及Q制备。

[0443] 程序U:制备(Z)-4-(5-(二甲基胺甲酰基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



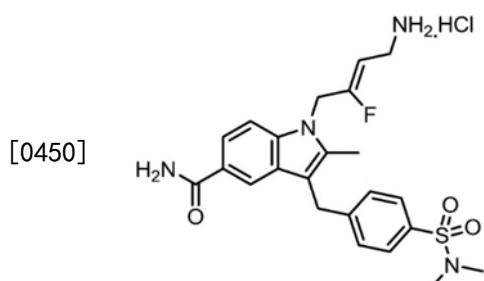
[0445] 在室温下,向N,N-二甲胺盐酸盐(8.74mg,0.11mmol)于DMF(1.00mL)中的搅拌混合物中添加三乙胺(50 $\mu\text{L}$ ,0.36mmol)。搅拌10分钟后,相继添加(Z)-1-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-5-甲酸(40mg,0.072mmol)、HATU(33mg,0.09mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。添加水(15mL)且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取产物。依序用HC1水溶液(1M,15mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)及盐水(15mL)洗涤经合并的有机层。在经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后,在真空中浓缩有机物。经硅胶纯化粗物质,相继用66%乙酸乙酯/己烷、100%乙酸乙酯溶离,得到呈黄色油状的(Z)-4-(5-(二甲基胺甲酰基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(40.0mg,0.07mmol,95%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.26 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 2H), 4.97-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.69 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0446] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-甲酰胺盐酸盐(化合物3)



[0448] 浅粉色固体；熔点130-133℃；<sup>1</sup>H-NMR (300MHz；甲醇-d<sub>4</sub>) δppm: 2.50 (3H, s) , 2.65 (6H, s) , 2.98 (3H, br. s) , 3.09 (3H, br. s) , 3.61 (2H, br. d, J 7.1Hz) , 4.24 (2H, s) , 4.82 (1H, dt, J 33.8, 7.5Hz) , 5.08 (2H, d, J 9.1Hz) , 7.23 (1H, dd, J 8.3, 1.3Hz) , 7.46 (4H, 表观双峰, J 8.4Hz) , 7.66 (2H, d, J 8.3Hz) 。

[0449] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)-2-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物4)

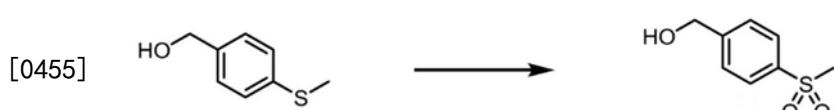


[0451] 白色固体；熔点163-165℃；<sup>1</sup>H-NMR (300MHz；甲醇-d<sub>4</sub>) δppm: 2.48 (3H, s) , 2.65 (6H, s) , 3.61 (2H, br. d, J 7.4Hz) , 4.27 (2H, s) , 4.79 (1H, dt, J 30.0, 7.6Hz) , 5.09 (2H, d, J 8.9Hz) , 7.47 (1H, d, J 8.8Hz) , 7.48 (2H, d, J 8.4Hz) , 7.67 (2H, d, J 8.4Hz) , 7.73 (1H, dd, J 8.6, 1.8Hz) , 8.05 (1H, d, J 1.4Hz) 。

[0452] 实施例7

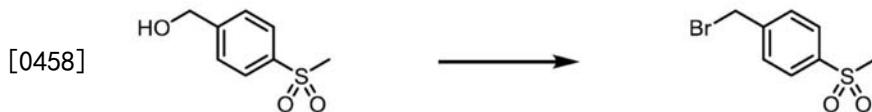
[0453] 以下化合物根据程序V、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0454] 程序V:制备(4-(甲磺酰基)苯基)甲醇



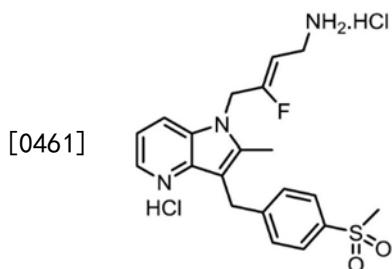
[0456] 在0℃下,向(4-(甲硫基)苯基)甲醇(5.00g,32.4mmol)于二氯甲烷中的搅拌溶液中逐份添加3-氯过氧苯甲酸(23.6g,105mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。将反应混合物倾入10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(300mL)中且在室温下继续搅拌10分钟。用二氯甲烷(100mL×3)、乙酸乙酯(100mL×3)萃取水层。用10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>水溶液(100mL)及盐水(100mL)洗涤经合并的有机物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。经硅胶纯化粗物质,相继用50%乙酸乙酯、50%乙酸乙酯/5%MeOH/己烷溶离,得到呈白色固体状的(4-(甲磺酰基)苯基)甲醇(2.00g,33%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H) , 7.59 (dd, J=7.9, 0.8Hz, 1H) , 4.85 (s, 2H) , 3.07 (s, 3H) 。

[0457] 程序W:制备1-(溴甲基)-4-(甲磺酰基)苯



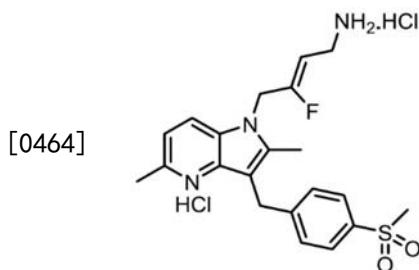
[0459] 在0℃下,向(4-(甲磺酰基)苯基)甲醇(2.00g,10.7mmol)及三乙胺(2.24mL,16.1mmol)于丙酮(25mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲磺酰氯(1.00mL,12.9mmol)。在此温度下搅拌所得混合物30分钟。过滤反应混合物,且在0℃下向滤液中分三份添加溴化锂(4.66g,53.7mmol)。在此温度下搅拌所得混合物5分钟,且随后升温至室温,持续1.5小时。过滤反应混合物,且在真空中浓缩滤液。在用水(50mL)稀释后,用二氯甲烷(50mL×3)萃取产物。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥经合并的有机物,且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的1-(溴甲基)-4-(甲磺酰基)苯(2.80g,100%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  ppm: 7.95(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H), 7.61(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,2H), 4.53(s,2H), 3.08(s,3H)。

[0460] (Z)-3-氟-4-(2-甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物10)



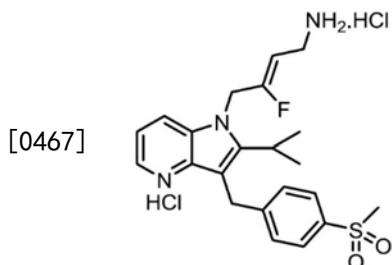
[0462]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$  ppm: 8.75(d, $J=7.6\text{Hz}$ ,1H), 8.52(d, $J=5.1\text{Hz}$ ,1H), 7.89(d, $J=7.3\text{Hz}$ ,2H), 7.71(s,1H), 7.48(d, $J=7.5\text{Hz}$ ,2H), 5.40(d, $J=13.1\text{Hz}$ ,2H), 4.47(s,2H), 5.28(m,1H), 3.65(dd, $J=6.7,4.3\text{Hz}$ ,2H), 3.10(s,3H), 2.64(s,3H)。

[0463] (Z)-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物12)



[0465]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$  ppm: 8.59(d, $J=8.4\text{Hz}$ ,1H), 7.89(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H), 7.52(d, $J=8.3\text{Hz}$ ,1H), 7.45(d, $J=8.0\text{Hz}$ ,2H), 5.34(d, $J=13.7\text{Hz}$ ,2H), 5.32(dt, $J=35.1,7.3\text{Hz}$ ,1H), 4.47(s,2H), 3.70-3.61(m,2H), 3.11(s,3H), 2.85(s,3H), 2.57(s,3H)。

[0466] (Z)-3-氟-4-(2-异丙基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物33)

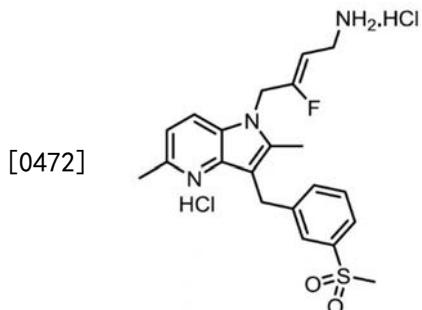


[0468]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.77 (d,  $J$  = 7.1Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 6.6Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 7.1Hz, 2H), 5.49 (d,  $J$  = 11.3Hz, 2H), 5.33 (d,  $J$  = 34.6Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.74-3.53 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.40 (d,  $J$  = 6.2Hz, 6H)。

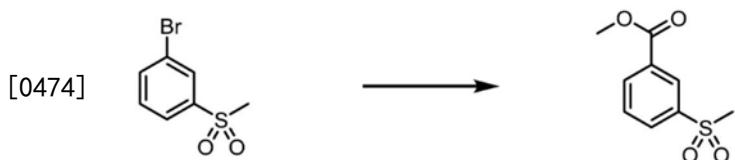
## [0469] 实施例8

[0470] 以下化合物根据程序X、Y、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0471] (Z)-4-(2,5-二甲基-3-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物17)

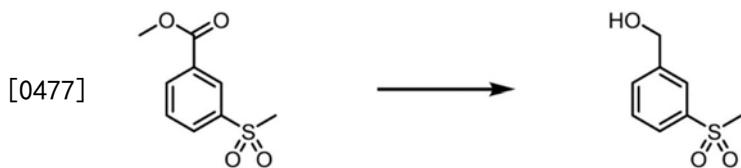


[0473] 程序X:制备3-(甲磺酰基)苯甲酸甲酯



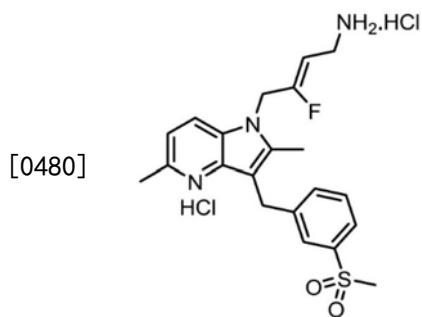
[0475] 通过使N<sub>2</sub>气流通过1-溴-3-(甲磺酰基)苯(1.00g, 4.25mmol)及三乙胺(1.19mL, 8.51mmol)于甲醇(4mL)及DMF(8mL)中的搅拌溶液5分钟来使该溶液脱气。随后添加二乙酰氧基钯(95.5mg, 0.43mmol)及二苯基磷基丙基-(二苯基)膦(175mg, 0.43mmol)。使一氧化碳气体鼓泡通过所得混合物5分钟且随后将混合物于90℃在CO环境下加热整夜。冷却至室温后, 将反应混合物分配于乙酸乙酯(30mL)与水(80mL)之间。再用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取水相。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、盐水洗涤经合并的有机物, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。经硅胶纯化粗物质, 用25%乙酸乙酯/己烷溶离, 得到呈浅黄色固体状的3-(甲磺酰基)苯甲酸甲酯(950mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 8.63 (dd, J=1.8Hz, 1H), 8.35 (dt, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 8.17 (ddd, J=7.8, 1.9, 1.2Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.11 (s, 3H)。

[0476] 程序Y:制备(3-(甲磺酰基)苯基)甲醇



[0478] 在-10℃下,向3-(甲磺酰基)苯甲酸甲酯(950mg,4.43mmol)于乙醇(20mL)及THF(10mL)中的搅拌溶液中相继添加氯化钙(492mg,4.43mmol)、硼氢化钠(336mg,8.87mmol)。随后在室温下搅拌所得混合物30分钟。此后T1c显示极少转化。再添加一定量的NaBH<sub>4</sub>(336mg,8.87mmol)且再在室温下搅拌混合物1小时。将反应混合物倾入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)中。用乙酸乙酯(50mL×5)萃取产物且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩,得到呈浅黄色油状的(3-(甲磺酰基)苯基)甲醇(800mg,82%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:7.98(s,1H),7.88(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.68(d,J=8.1Hz,1H),7.59(dd,J=7.7Hz,1H),4.83(s,2H),3.08(s,3H)。

[0479] (Z)-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物17)

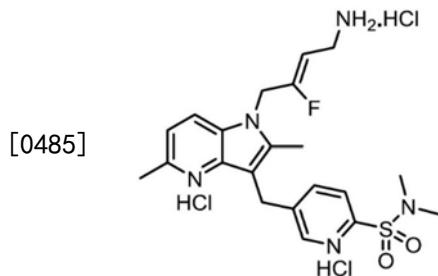


[0481] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δppm:8.59(d,J=8.4Hz,1H),7.87-7.81(m,1H),7.68(s,1H),7.65-7.57(m,2H),7.52(d,J=8.5Hz,1H),5.35(d,J=12.4Hz,2H),5.21(dt,J=34.2,7.4Hz,1H),4.48(s,2H),3.66(d,J=7.3Hz,2H),3.11(s,3H),2.85(s,3H),2.57(s,3H)。

[0482] 实施例9

[0483] 以下化合物根据程序Y、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0484] (Z)-5-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基吡啶-2-磺酰胺三盐酸盐(化合物16)

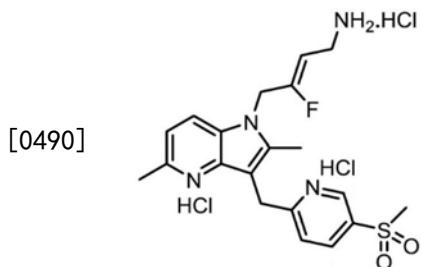


[0486] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δppm:8.59,(d,J=8.1Hz,1H),8.58(s,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.82(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),5.35(d,J=13.8Hz,2H),5.32(dt,J=34.5,7.3Hz,1H),4.48(s,2H),3.66(d,J=7.5Hz,2H),2.87(s,6H),2.85(s,3H),2.60(s,3H)。

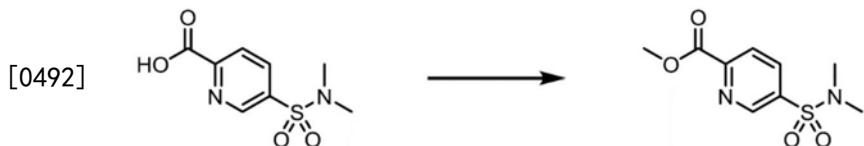
[0487] 实施例10

[0488] 以下化合物根据程序Z、Y、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0489] (Z)-4-(2,5-二甲基-3-((5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺三盐酸盐(化合物14)

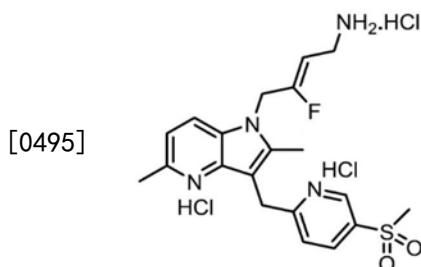


[0491] 程序Z:制备5- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 吡啶甲酸甲酯



[0493] 在0℃下,向5- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 吡啶甲酸(230mg,1.00mmol)于二氯甲烷(10mL)及甲醇(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加重氮甲基(三甲基)-硅烷(0.75mL,1.50mmol)。在此温度下搅拌所得混合物30分钟。在真空中浓缩反应混合物,得到呈粉红色固体状的5- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 吡啶甲酸甲酯(235mg,96%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.11 (s, 1H), 8.39-8.14 (m, 2H), 7.71 (dd, J=7.7, 7.7Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.80 (s, 6H)。

[0494] (Z)-4- (2,5-二甲基-3- ((5- (甲磺酰基) 吡啶-2-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基) -3-氟丁-2-烯-1-胺三盐酸盐(化合物14)

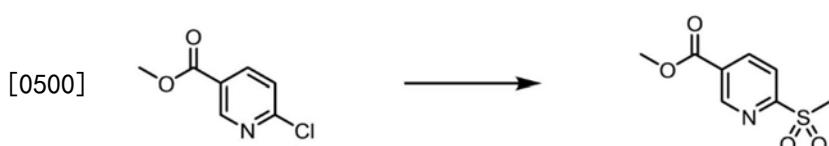


[0496] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8.98 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.32 (d, J=13.5Hz, 2H), 5.28 (dt, J=35.4, 7.4Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.64 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

[0497] 实施例11

[0498] 以下化合物根据程序AA、Y、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

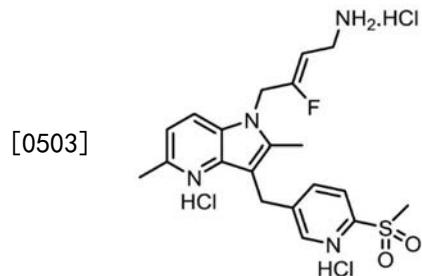
[0499] 程序AA:制备6- (甲磺酰基) 烟碱酸甲酯



[0501] 在室温下,向6-氯烟碱酸甲酯(2.00g,11.7mmol)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中一次性添加甲烷亚磺酸钠(1.78g,17.5mmol)。将所得混合物加热至100℃,持续1小时。将反应混合物冷却至室温,且随后用水(100mL)稀释。随后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取产物且用水(20mL)及盐水(20mL)洗涤经合并的有机物。在经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后,在真空中移除溶剂,得到呈

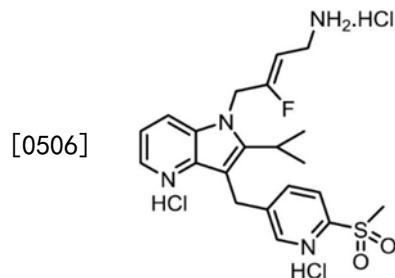
灰白色固体状的6- (甲磺酰基) 烟碱酸甲酯 (2.20g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 9.31 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 8.59 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.1, 0.9Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

[0502] (Z)-4- (2,5-二甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基) -3-氟丁-2-烯-1-胺三盐酸盐 (化合物13)



[0504] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm: 8.63 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.87 (dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.35 (d, J=13.6Hz, 2H), 5.31 (dt, J=35.2, 7.4Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[0505] (Z)-4- ((1- (4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基) -5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺三盐酸盐 (化合物22)

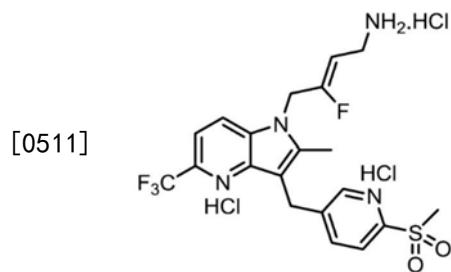


[0507] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm: 8.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.3, 5.8Hz, 1H), 5.48 (d, J=11.9Hz, 2H), 5.30 (dt, J=34.3, 7.3Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.68 (d, J=7.3Hz, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.43 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0508] 实施例12

[0509] 以下化合物根据程序AA、Y、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0510] (Z)-3-氟-4- (2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -5- (三氟甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基) 丁-2-烯-1-胺三盐酸盐 (化合物31)



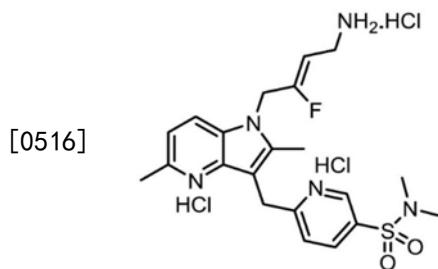
[0512] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 8.79 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 2H), 7.94 (dd, J=8.1, 0.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H),

5.24 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 2H), 5.06 (dt,  $J=36.0, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (s, 2H), 3.44 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

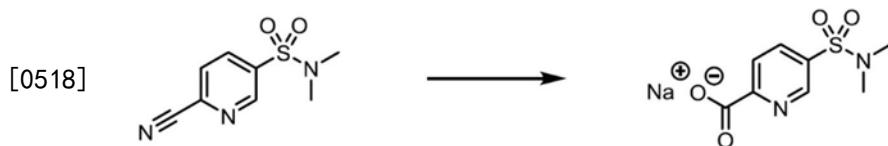
[0513] 实施例13

[0514] 以下化合物根据程序E、AB、AC、Y、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0515] (Z)-6-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基吡啶-3-磺酰胺三盐酸盐(化合物15)

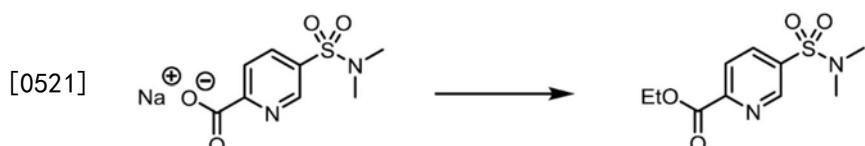


[0517] 程序AB:制备5-(二甲基氨基磺酰基)吡啶-2-甲酸钠



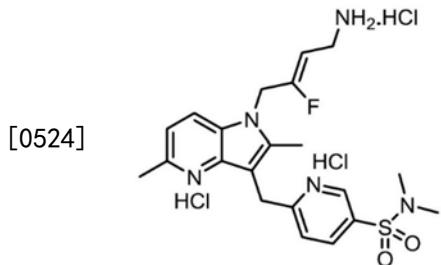
[0519] 在室温下,向6-氰基-N,N-二甲基吡啶-3-磺酰胺(1.00g,4.73mmol)于1,4-二噁烷中的搅拌溶液中添加氢氧化钠水溶液(6N,4.00mL,24.0mmol)。将所得混合物加热至回流,且继续剧烈搅拌整夜。冷却至室温后,通过过滤收集大量白色固体,且用乙醚洗涤滤饼。随后在高真空下干燥固体,得到5-(二甲基氨基磺酰基)吡啶-2-甲酸钠(1.25g,100%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, 氧化氘)  $\delta$  ppm: 8.89 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.71 (s, 6H)。

[0520] 程序AC:制备5-(N,N-二甲基氨基磺酰基)吡啶甲酸乙酯



[0522] 在室温下,向5-(二甲基氨基磺酰基)吡啶-2-甲酸钠(1.00g,3.96mmol)于乙醇(20mL)中的搅拌悬浮液中添加浓硫酸(0.1mL)。将所得混合物加热回流2小时。冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩至约1/2体积。将所得残余物分配于水(40mL)与乙酸乙酯(40mL)之间。再用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取水层。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(40mL)、饱和NaCl水溶液(40mL)洗涤经合并的有机物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且随后在真空中浓缩,得到呈白色固体状的5-(N,N-二甲基氨基磺酰基)吡啶甲酸乙酯(880mg,86%)。

[0523] (Z)-6-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基吡啶-3-磺酰胺三盐酸盐(化合物15)

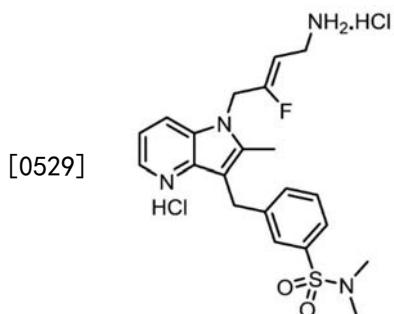


[0525]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm: 8.85 (d,  $J$ =2.3Hz, 1H), 8.56 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J$ =8.2, 2.3Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$ =13.5Hz, 2H), 5.30 (dt,  $J$ =35.2, 7.4Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.64 (d,  $J$ =7.3Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.64 (s, 3H)。

[0526] 实施例14

[0527] 以下化合物根据程序E、AD、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0528] (Z)-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物18)

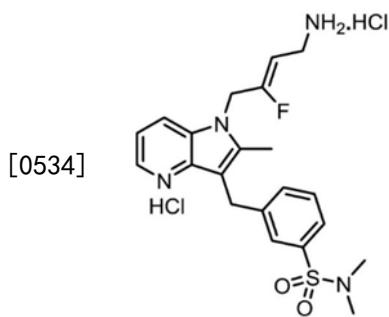


[0530] 程序AD: 制备3- (羟甲基) -N,N- 二甲基苯磺酰胺



[0532] 在0℃下,向3-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯甲酸甲酯(910mg,3.74mmol)于乙醇(18mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化锂(172mg,7.48mmol)。在室温下搅拌所得混浊溶液整夜。在真空中移除溶剂,且将所得残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中。用水、盐水洗涤有机层且经MgSO<sub>4</sub>干燥。在真空中移除溶剂,得到呈黄色膜状的3-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(560mg,70%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:7.80(dt,J=1.8,0.8Hz,1H),7.72(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.64(d,J=7.7Hz,1H),7.56(dd,J=7.7Hz,1H),4.82(d,J=5.2Hz,2H),2.74(s,6H),1.94(t,J=5.8Hz,1H)。

[0533] (Z)-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物18)

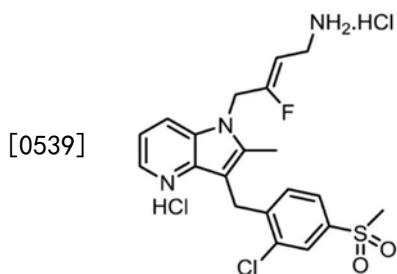


[0535]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ ) 88.76 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (dd,  $J=6.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd,  $J=8.3, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dt,  $J=7.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 5.41 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 2H), 5.32 (dt,  $J=35.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.65 (s, 9H)。

## [0536] 实施例15

[0537] 以下化合物根据程序L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0538] (Z)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺酰基)苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物20)

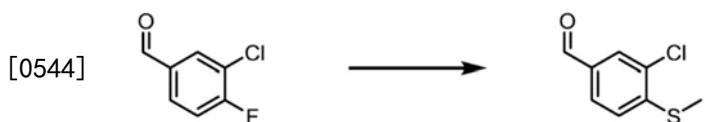


[0540]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.77 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J$ =6.0, 1.0Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$ =1.9Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J$ =8.1, 1.9Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$ =8.3, 5.9Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 5.41 (d,  $J$ =13.5Hz, 2H), 5.36 (dt,  $J$ =34.2, 7.4Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.67 (d,  $J$ =7.4Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

## [0541] 实施例16

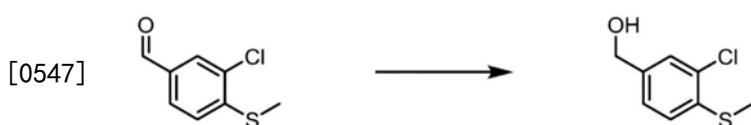
[0542] 以下化合物根据程序AE、AF、AG、AH、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0543] 程序AE:制备3-氯-4-(甲硫基)苯甲醛



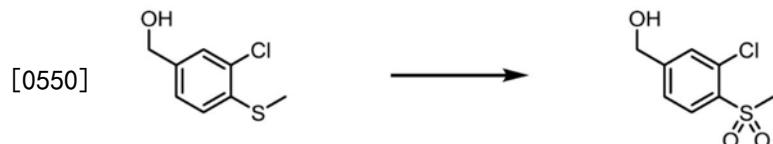
[0545] 在-5℃下,向3-氯-4-氟苯甲醛(24.0g,0.15mol,1.0当量)于DMF(120mL)中的溶液中添加甲硫醇钠(79.4g,0.23mol,1.5当量)。在室温下搅拌混合物整夜。将混合物倾入水中且用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在真空中浓缩。通过急骤层析(石油醚/EtOAc,20:1)硅胶纯化残余物,得到呈白色固体状的3-氯-4-(甲硫基)苯甲醛(10.3g,36%)。

[0546] 程序AF:制备(3-氯-4-(甲硫基)苯基)甲醇



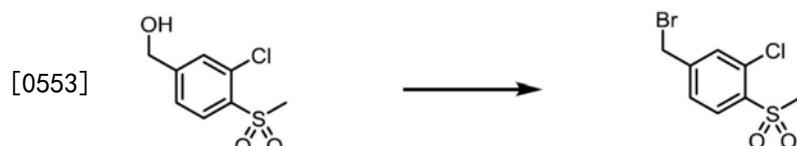
[0548] 在室温下,向3-氯-4-(甲硫基)苯甲醛(10.0g,0.05mol,1.0当量)于THF/H<sub>2</sub>O(120mL/18mL)中的溶液中一次性添加NaBH<sub>4</sub>(8.2g,0.22mol,4.4当量)。在室温下搅拌混合物2小时。用1N HCl淬灭反应且用EtOAc萃取混合物。用水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的(3-氯-4-(甲硫基)苯基)甲醇(9.70g,96%)。

[0549] 程序AG:制备(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)甲醇



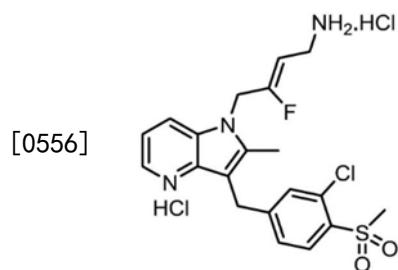
[0551] 在室温下,向(3-氯-4-(甲硫基)苯基)甲醇(14.2g,0.08mol,1.0当量)于MeOH/H<sub>2</sub>O(100mL/500mL)中的混合物中一次性添加Oxone<sup>TM</sup>(76.0g,045mol,6.0当量)。在室温下搅拌混合物整夜。添加水且用EtOAc萃取混合物。用水、盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)甲醇(14.9g,90%)。

[0552] 程序AH:制备4-(溴甲基)-2-氯-1-(甲磺酰基)苯



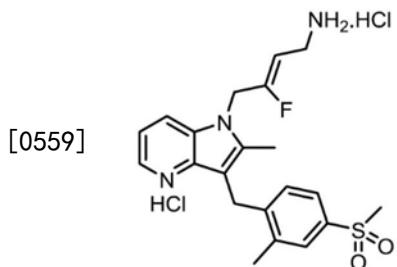
[0554] 在室温下,向(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)甲醇(7.0g,0.03mol,1.0当量)于二噁烷(70mL)中的溶液中逐滴添加PBr<sub>3</sub>(6.30g,0.02mol)。在添加后,在100℃下搅拌混合物1小时。将混合物冷却至室温且用冰水淬灭反应。用EtOAc萃取混合物且用水、盐水洗涤经合并的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的4-(溴甲基)-2-氯-1-(甲磺酰基)苯(8.70g,97%)。

[0555] (Z)-4-(3-(3-氯-4-(甲磺酰基)苯基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物35)



[0557] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm:8.74(d,J=8.3Hz,1H),8.54(dd,J=5.9,1.0Hz,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.72(dd,J=8.3,5.9Hz,1H),7.53(d,J=1.7Hz,1H),7.35(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),5.40(d,J=14.2Hz,2H),5.35(dt,J=35.2,7.4Hz,1H),4.44(s,2H),3.66(d,J=7.4Hz,2H),3.29(s,3H),2.65(s,3H)。

[0558] (Z)-3-氟-4-(2-甲基-3-(2-甲基-4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物34)

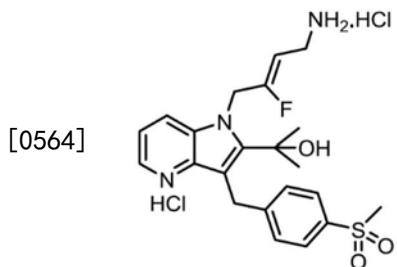


[0560]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm: 8.76 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$ =5.8Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J$ =8.3, 5.9Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$ =8.1, 2.0Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 5.43 (d,  $J$ =13.8Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.37 (dt,  $J$ =35.6, 7.4Hz, 1H), 3.68 (d,  $J$ =7.3Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

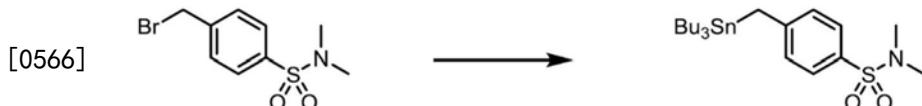
## [0561] 实施例17

[0562] 以下化合物根据程序V、W、AI、AJ、AK、AL、J、AM及Q制备。

[0563] (Z)-2-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)丙-2-醇二盐酸盐(化合物25)

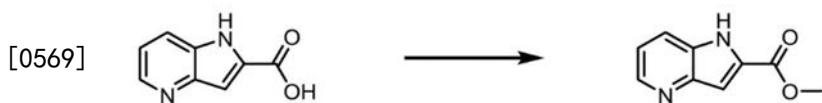


### [0565] 程序AI:制备叔丁基(4-(甲磺酰基)苯基)锡烷



[0567] 通过使氩气流在室温下通过4- (溴甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺 (2.23g, 8.00mmol) 及六正丁基二锡 (4.45mL, 8.80mmol) 于甲苯 (30mL) 中的搅拌溶液5分钟来使该溶液脱气。随后添加肆(三苯基膦) 钯 (0) (462mg, 0.40mmol) 且将混合物加热回流整夜。在真空下浓缩反应混合物且使粗物质直接吸附至硅胶上。经硅胶纯化, 得到呈无色油状的N,N-二甲基-4-((三丁基锡烷基) 甲基) 苯磺酰胺 (1.81g, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.50-1.37 (m, 6H), 1.34-1.19 (m, 6H), 0.94-0.80 (m, 9H)。

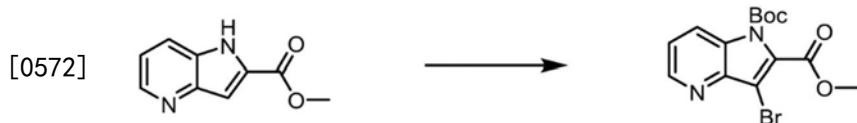
[0568] 程序A1:制备1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯



[0570] 向1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸(486mg,3.00mmol)于DMF(4.5mL)中的悬浮液中逐滴添加重氮甲基(三甲基)硅烷(2M于己烷中,2.25mL,4.50mmol)。在完全添加后,移除冰浴且在环境温度下搅拌混合物30分钟。用水(50mL)稀释反应混合物,且在室温下搅拌所得悬浮液15分钟。过滤固体,用水洗涤,且在烘箱中在60°C下干燥1小时,得到呈浅黄色固体状

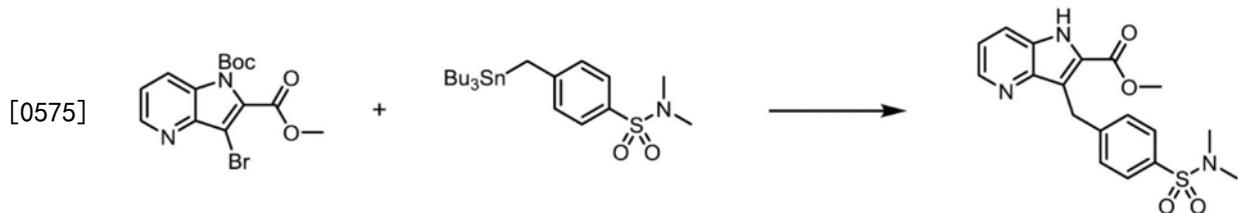
的1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯(315mg,60%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:9.08(s,1H),8.60(dd,J=4.5,1.4Hz,1H),7.78(dt,J=8.4,1.2Hz,1H),7.42(dd,J=2.1,1.0Hz,1H),7.28(dd,J=8.4,4.5Hz,1H),4.01(s,3H)。

[0571] 程序AK:制备3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯



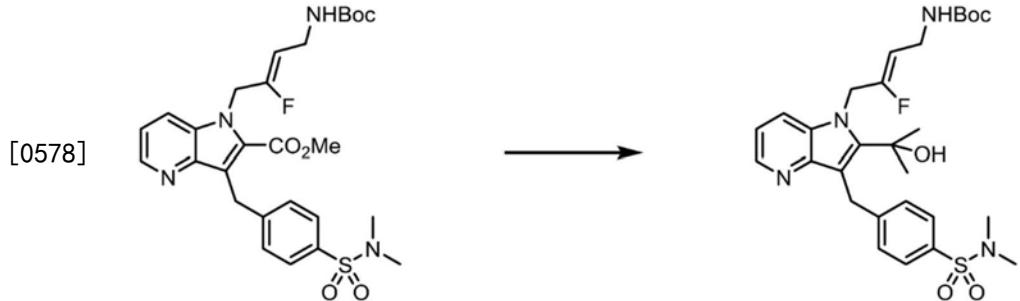
[0573] 向1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯(315mg,1.79mmol)于DMF(2.0mL)中的悬浮液中一次性添加1-溴吡咯啶-2,5-二酮(NBS;334mg,1.88mmol)。获得澄清的浅黄色溶液。在环境温度下搅拌混合物30分钟。此后T1c指示不存在起始物质。相继添加二碳酸二叔丁酯(859mg,3.93mmol)、4-(二甲氨基)吡啶(229mg,1.88mmol)。搅拌所得混合物30分钟,后t1c指示不存在起始物质。用水(20mL)稀释反应混合物。过滤经沉淀的固体,用水洗涤且在烘箱中在60℃下干燥2小时,得到呈浅黄色固体状的3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(600mg,94%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ8.69(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),8.42(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),7.41(dd,J=8.5,4.7Hz,1H),4.04(s,3H),1.65(s,9H)。

[0574] 程序AL:制备3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯



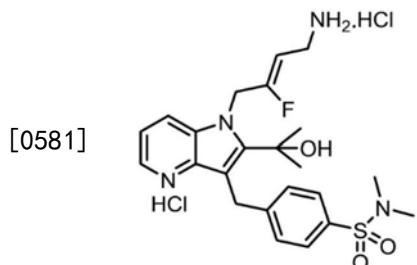
[0576] 通过用氩气净化N,N-二甲基-4-((三丁基锡烷基)甲基)苯磺酰胺(439mg,0.90mmol)及3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1,2-二甲酸1-(叔丁酯)2-甲酯(200mg,0.56mmol)于DMF(2.5mL)中的搅拌混合物10分钟来使该混合物脱气。随后添加肆(三苯基膦)钯(0)(65.1mg,0.06mmol),且在100℃下加热混合物8小时。用水(25mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(25mL×3)萃取产物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物,且随后在真空中浓缩。经硅胶纯化粗物质,得到呈白色固体状的3-(4-(甲基氨基磺酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯(175mg,83%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm:8.49(dd,J=4.4,1.5Hz,1H),7.83(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.61(d,J=8.6Hz,2H),7.56(d,J=8.7Hz,2H),7.32(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),4.56(s,2H),3.91(s,3H),2.55(s,6H)。

[0577] 程序AM:制备(Z)-(3-氟-4-(2-(2-羟基丙-2-基)-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[0579] 在室温下,向3- (4- (甲基氨基磺酰基) 苄基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯(145mg,0.26mmol)于THF(4mL)中的搅拌溶液中添加溴化甲基镁(3M于THF中,2.50mL,7.50mmol)。在室温下搅拌所得混合物30分钟。随后将反应混合物倾倒至饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液上。用乙酸乙酯(10mL×3)萃取产物。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液洗涤经合并的有机物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。通过逆相层析法纯化粗物质,得到呈泡沫状的(Z)- (4- (3- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苄基) -2- (2-羟基丙-2-基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基) -3-氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(75.0mg,52%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.46 (dd,J=4.6,1.3Hz,1H), 7.64 (d,J=7.0Hz,1H), 7.61 (d,J=8.5Hz,2H), 7.23 (d,J=8.6Hz,2H), 7.18 (dd,J=8.3,4.6Hz,1H), 5.29 (d,J=5.6Hz,2H), 4.67 (s,1H), 4.53 (s,2H), 4.42 (dt,J=36.2,6.9Hz,1H), 3.77-3.66 (m,2H), 2.65 (s,6H), 1.60 (s,6H), 1.39 (s,9H)。

[0580] (Z)-4- ((1- (4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基) -2- (2-羟基丙-2-基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物25)

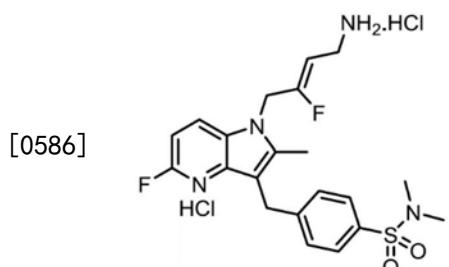


[0582] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8.76 (d,J=8.1Hz,1H), 8.56 (d,J=5.6Hz,1H), 7.78 (dd,J=7.7,5.5Hz,1H), 7.74 (d,J=8.0Hz,2H), 7.35 (d,J=7.9Hz,2H), 5.84 (d,J=9.4Hz,2H), 5.05 (dt,J=34.3,7.1Hz,1H), 4.64 (s,2H), 3.66 (dd,J=6.9,2.9Hz,2H), 2.66 (s,6H), 1.68 (s,6H)。

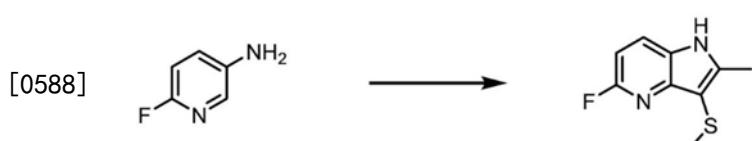
[0583] 实施例18

[0584] 以下化合物根据程序及E、AN、AO、AP、J及Q制备。

[0585] (Z)-4- ((1- (4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基) -5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物23)



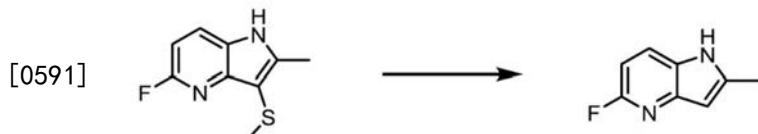
[0587] 程序AN:制备5-氟-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



[0589] 在-65℃下,向6-氟吡啶-3-胺(2.50g,22.0mmol)于二氯甲烷(40mL)中的悬浮液中添加t-BuOCl(2.50mL)于二氯甲烷(5mL)中的溶液。随后搅拌所得混合物0.5小时,随后添加

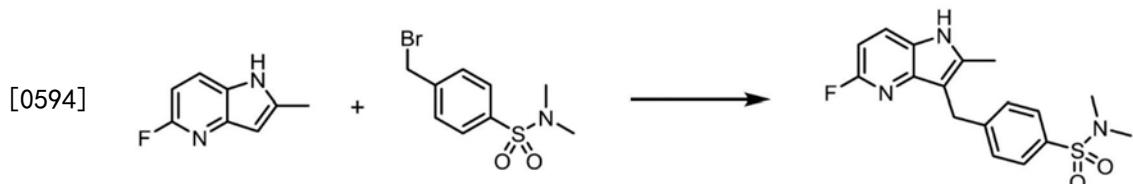
1-甲硫基丙酮(2.3mL)于二氯甲烷(5mL)中的溶液。在-65℃下继续搅拌2小时。随后添加三乙胺(3.2mL),在室温下搅拌所得反应混合物整夜。添加水(15mL)且继续搅拌0.5小时。过滤由此形成的固体且用二氯甲烷洗涤。将滤液转移至分液漏斗中,且分离有机层,且随后浓缩。过滤第二批固体,将其与先前的固体合并且在高真空下干燥,得到呈灰白色固体状的5-氟-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.8g,产率:42%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm:8.41(bs,1H),7.66-7.60(m,1H),6.72-6.68(m,1H),2.58(s,6H),2.35(s,3H)。

[0590] 程序A0:制备5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



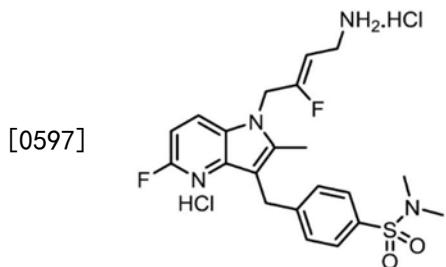
[0592] 在室温下,向5-氟-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.80g,9.20mmol)于乙醇/乙酸(9:1,1.0L)中的混合物中逐份添加雷氏镍(Raney Ni)(25.0g)。随后在室温下搅拌混合物整夜。添加水(150mL),且小心地过滤出固体且用水洗涤。用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液将滤液调整至pH=8,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。通过急骤硅胶管柱层析纯化粗物质,用石油醚/乙酸乙酯(5:1)分离,得到5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.20g,87%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm:8.84(bs,1H),7.65-7.60(m,1H),6.66-6.63(m,1H),6.30(s,1H),2.49(s,3H)。

[0593] 程序AP:制备4-((5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺



[0595] 在10mL可密封管中,将5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(0.50g,3.30mmol)及4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.10g,4.00mmol)悬浮于水(2.5mL)中。在150℃下用微波加热混合物。冷却至室温后,用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液碱化反应混合物。随后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取水相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且在真空中浓缩。使用制备型TLC纯化粗物质,得到呈白色固体状的4-((5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(130mg,11%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm:8.18(s,1H),7.64-7.59(m,3H),7.42-7.39(m,2H),6.70-6.66(m,1H),4.17(s,2H),2.66(s,6H),2.37(s,3H)。

[0596] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物23)

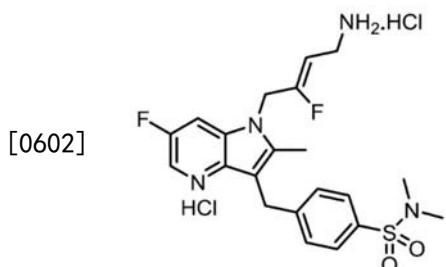


[0598]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.09 (s, 3H), 8.08 (dd,  $J$ =8.7, 7.1Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$ =8.3Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$ =8.4Hz, 2H), 6.85 (dd,  $J$ =8.6, 1.5Hz, 1H), 5.16 (d,  $J$ =13.1Hz, 2H), 5.06 (dt,  $J$ =35.4, 7.2Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.44 (t,  $J$ =6.3Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.46 (s, 3H)。

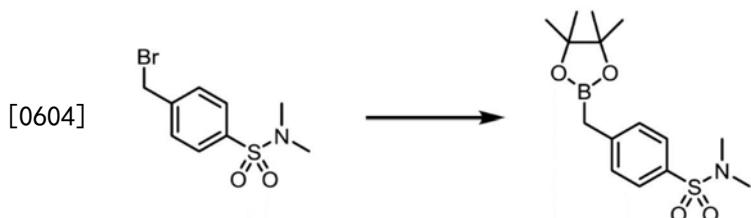
[0599] 实施例19

[0600] 以下化合物根据程序及E、AQ、AN、AO、AR、J及Q制备。

[0601] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-6-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物24)

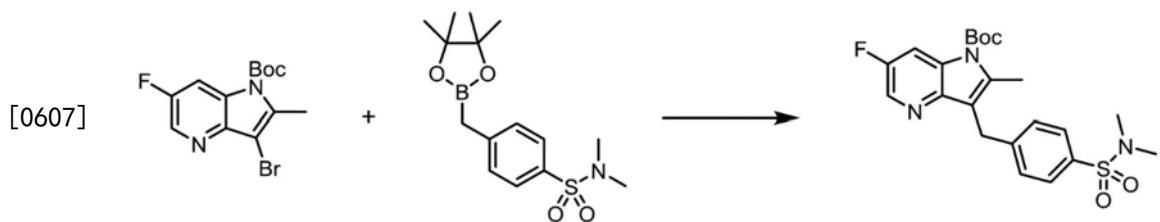


[0603] 程序AQ:制备N,N-二甲基-4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)甲基)苯磺酰胺



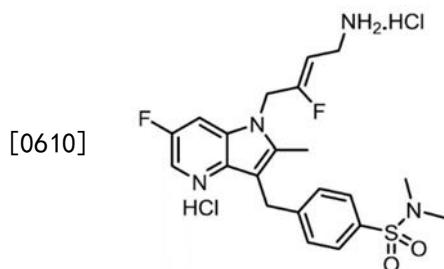
[0605] 在0℃下,向 $(\text{PinB})_2$ (49.0g,0.19mol)、 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (1.90g,5.50mmol)及TMEDA(0.83mL)于THF(400mL)中的搅拌悬浮液中逐滴添加溴化乙基镁(1M,200mL)。搅拌反应混合物0.5小时,此时添加4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(15.4g,0.06mol)于THF(50mL)中的溶液。在室温下搅拌所得混合物整夜。用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯(100mL×3)萃取产物。经硅胶纯化,相继用乙酸乙酯/己烷(1:15)、乙酸乙酯/己烷(1:7)分离,得到呈白色固体状的N,N-二甲基-4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)甲基)苯磺酰胺(5.30g,30%)。 $^1\text{H}$ -NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 7.65-7.62 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.37 (s, 2H), 1.23 (s, 12H)。

[0606] 程序AR:制备3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-6-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0608] 向3-溴-6-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(33.0mg,0.18mmol)及N,N-二甲基-4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)甲基)苯磺酰胺(114mg,0.35mmol)于甲苯(2mL)中的搅拌溶液中相继添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(85.0mg,0.40mmol)于水(0.2mL)中的溶液、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(20mg)。用N<sub>2</sub>净化所得混合物3分钟,且随后在65℃下加热整夜。用乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物,且用水、盐水洗涤有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且蒸发,得到粗制3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-6-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。该反应重复20次,得到110mg的3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-6-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯。

[0609] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-6-氟-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物24)

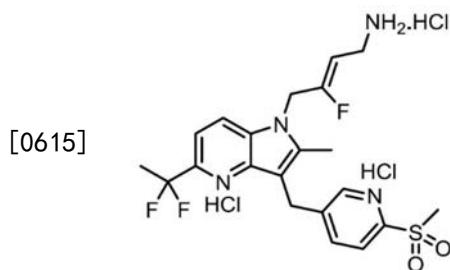


[0611] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.50 (dd, J=2.3Hz, 1H), 8.24 (d, J=9.8Hz, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.21 (d, J=13.6Hz, 2H), 5.15 (dt, J=35.2, 7.2Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.45 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)。

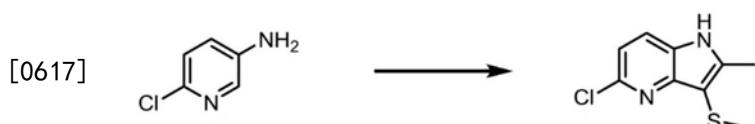
[0612] 实施例20

[0613] 以下化合物根据程序AA、Y、W、AS、AT、AU、AV、AP、AW、AX、AY、J及Q制备。

[0614] (Z)-4-(5-(1,1-二氟乙基)-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺三盐酸盐(化合物30)



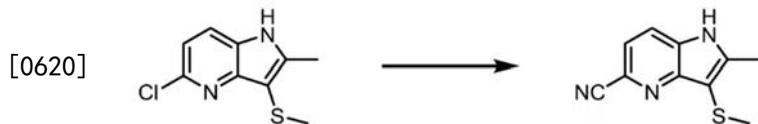
[0616] 程序AS:制备5-氯-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



[0618] 在-78℃下,向6-氯吡啶-3-胺(5.00g,46.0mmol)于二氯甲烷(110mL)中的溶液中

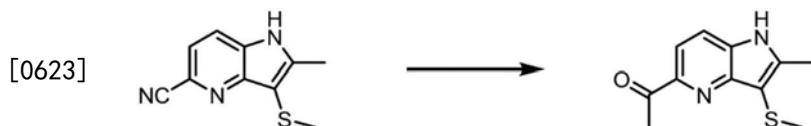
添加t-BuOCl (92mmol, 10.4mL) 于二氯甲烷 (40mL) 中的溶液。搅拌反应物30分钟, 随后添加含甲硫基丙酮 (46.0mmol, 4.80g) 的二氯甲烷 (40mL)。90分钟后, 添加NEt<sub>3</sub> (46.0mmol, 7.10mL) 于二氯甲烷 (450mL) 中的溶液且将反应升温至环境温度。通过添加水来淬灭反应, 且用二氯甲烷萃取水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层且在真空中浓缩。通过硅胶急骤管柱层析 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1) 纯化残余物, 得到5-氯-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (7.1g, 72%)。

[0619] 程序AT: 制备2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



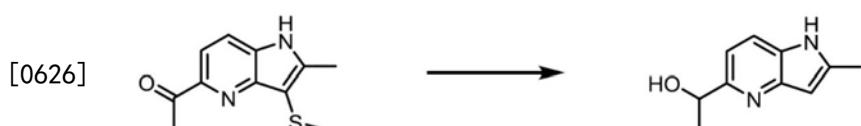
[0621] 将5-氯-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (1.00g, 4.70mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (0.84g, 7.10mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (543mg, 0.47mmol) 及NMP (10mL) 的搅拌混合物在100℃下在MW下加热1小时。用水稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩, 得到2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈 (0.70g), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0622] 程序AU: 制备1-(2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙-1-酮



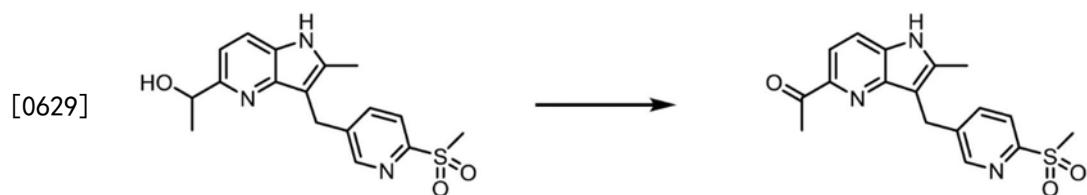
[0624] 于0℃在氮气下, 向2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈 (2.8g, 13.8mmol) 于无水THF (50mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加溴化甲基镁 (3M于乙醚中, 13.8mL, 41.4mmol)。在室温下搅拌所得混合物整夜。将反应混合物倾入NH<sub>4</sub>Cl水溶液中, 且继续搅拌30分钟。用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取水相, 且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机相, 在真空中浓缩。经硅胶乙酸乙酯/己烷 (5:1) 纯化粗物质, 得到呈白色固体状的1-(2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙-1-酮 (2.10g, 69%)。

[0625] 程序AV: 制备1-(2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙-1-醇



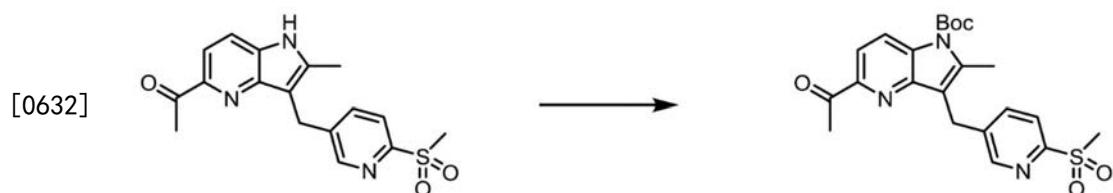
[0627] 在室温下, 向1-(2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙-1-酮 (2.80g, 0.01mol) 于乙醇 (60mL) 及AcOH (15mL) 中的混合物中逐份添加雷氏镍 (30g)。在室温下搅拌所得混合物整夜。添加水 (100mL), 且过滤所得固体且用水洗涤。用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液将滤液调整至pH 8, 且随后用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物, 且在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇中, 且添加NaBH<sub>4</sub> (0.20g, 5.20mmol)。随后在室温下搅拌所得混合物1小时。用2M HC1水溶液淬灭反应, 且用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>将pH调整至8。在真空中浓缩后, 用水 (20mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。随后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩。经硅胶纯化粗物质, 用二氯甲烷/MeOH (20:1) 溶离, 得到呈黄色固体状的1-(2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)乙-1-醇 (0.80g, 33%), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0628] 程序AW:制备1- (2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基) 乙-1-酮



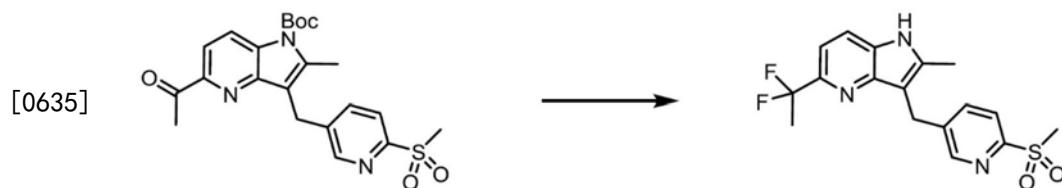
[0630] 将1- (2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基) 乙-1-醇 (0.4g, 1.15mmol)、二氯甲烷 (10mL)、MeCN (10mL) 及活性MnO<sub>2</sub> (1.00g) 的混合物在室温下搅拌整夜。过滤出固体,且蒸发滤液,得到呈淡黄色固体状的1- (2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基) 乙-1-酮 (0.30g, 75%)。此物质不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0631] 程序AX:制备5-乙酰基-2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0633] 向1- (2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基) 乙-1-酮 (0.3g, 0.87mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.18g, 1.75mmol) 及 Boc<sub>2</sub>O (0.29g, 1.31mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌溶液中添加DMAP (20mg)。在室温下搅拌所得混合物整夜。将反应混合物分配于乙酸乙酯与水之间,且用水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且在真空中浓缩。通过制备型TLC纯化粗物质,得到呈淡黄色固体状的5-乙酰基-2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.15g, 39%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm: 8.77 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 3H), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

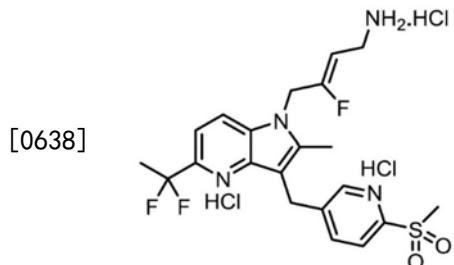
[0634] 程序AY:制备3-溴-5- (1,1-二氟乙基) -2-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯



[0636] 将5-乙酰基-2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.15g, 0.34mmol) 及DAST (15mL) 的混合物在50℃下搅拌整夜。将混合物冷却至室温,用冰/饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭至pH>8。用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取粗产物。随后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物,且在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇 (1mL) 中,随后添加HCl (3M于乙酸乙酯中; 10mL)。随后在室温下搅拌所得混合物整夜。在真空中浓缩后,用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>将pH调整至>8。随后经制备型TLC纯化粗物质,得到呈灰白色固体状的5- (1,1-二氟乙基) -2-甲基-3- ((6- (甲磺酰基) 吡啶-3-基) 甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (0.15g, 产率65%)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11.66-11.64 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05-8.02 (s, 1H), 7.93-

7.91 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 3H)。

[0637] (Z)-4-(5-(1,1-二氟乙基)-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺三盐酸盐(化合物30)

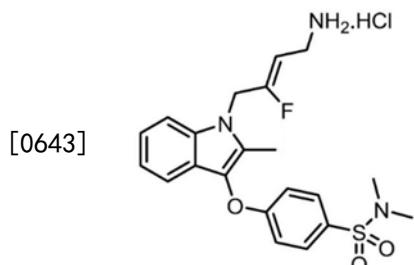


[0639]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.82 (dd,  $J=2.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 5.01 (dt,  $J=36.2, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (s, 2H), 3.43 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.07 (t,  $J=18.9\text{Hz}$ , 3H)。

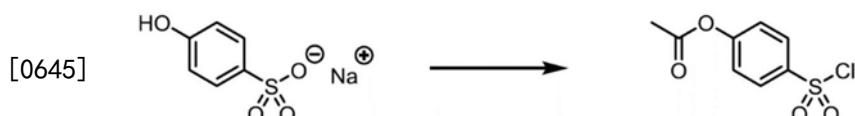
[0640] 实施例21

[0641] 以下化合物根据程序AZ、AAA、AAB、AAC、J及Q制备。

[0642] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物21)



[0644] 程序AZ: 制备乙酸4-(氯磺酰基)苯酯



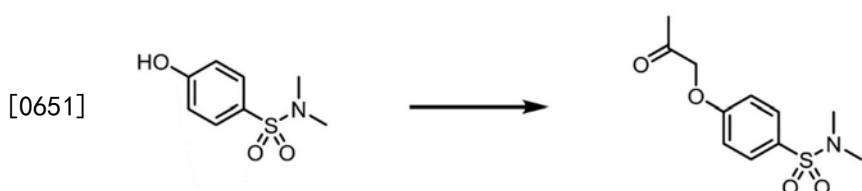
[0646] 向乙酸酐(33.9g, 332mmol)及三乙胺(59.4mL, 426mmol)的搅拌混合物中添加二水合4-羟基苯磺酸钠(22.0g, 94.8mmol)。在室温下搅拌所得混合物整夜。在真空中移除挥发物,且通过与甲苯共沸来移除残余水。添加热乙酸乙酯(250mL),且自热溶液过滤出固体且干燥。向由此获得的固体于纯净的亚硫酰氯(66.0mL, 900mmol)中的搅拌溶液中添加DMF(4.40mL, 56.9mmol),且将反应混合物搅拌回流2小时。冷却至室温后,将反应混合物小心倾倒至冰/水(约250mL)上,且用二氯甲烷(80mL x 2)萃取产物。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥经合并的有机物,且在真空中移除溶剂,得到呈灰白色固体状的标题化合物乙酸4-(氯磺酰基)苯酯(14.8g, 66%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.07 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H), 2.36 (s, 3H)。

[0647] 程序AAA: 制备4-羟基-N,N-二甲基苯磺酰胺



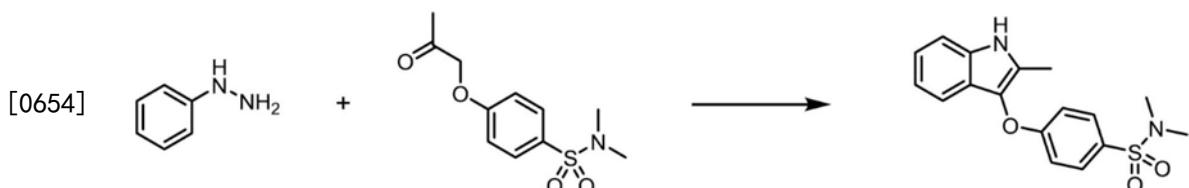
[0649] 在0℃下,向二甲胺盐酸盐(2.08g,25.6mmol)于二氯甲烷(20mL)中的搅拌混合物中添加三乙胺(4.75mL,34.1mmol)。在此温度下搅拌所得混合物30分钟。相继向其中逐滴添加吡啶(4.14mL,51.1mmol)、乙酸4-(氯磺酰基)苯酯(2.00g,8.52mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温且继续搅拌整夜。在真空中移除溶剂,且将所得残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中。用HCl水溶液(2M,25mL)、水(25mL)且随后盐水(25mL)洗涤有机物。在经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后,在真空中移除溶剂,得到标题化合物4-羟基-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.57g,92%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:7.66(d,J=8.8Hz,2H),7.00(d,J=8.5Hz,2H),2.70(s,6H)。

[0650] 程序AAB:制备N,N-二甲基-4-(2-氧代丙氧基)苯磺酰胺



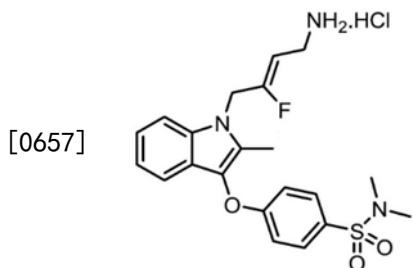
[0652] 将1-氯丙-2-酮(0.24mL,3.01mmol)、4-羟基-N,N-二甲基-苯磺酰胺(550mg,2.74mmol)及碳酸钾(567mg,4.10mmol)于DMF(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用水(25mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取产物。用水(20mL×2)洗涤经合并的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且在真空中浓缩,得到呈红色油状的N,N-二甲基-4-(2-氧代丙氧基)苯磺酰胺(520mg,74%),其在静置后固化。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:7.75(d,J=8.9Hz,2H),7.01(d,J=8.4Hz,2H),4.66(s,2H),2.70(d,J=2.0Hz,6H),2.32(d,J=2.0Hz,3H)。

[0653] 程序AAC:制备N,N-二甲基-4-((2-甲基-1H-吲哚-3-基)氧基)苯磺酰胺



[0655] 在室温下,向N,N-二甲基-4-(2-氧代丙氧基)苯磺酰胺(514mg,2.00mmol)及苯肼(216mg,2.00mmol)于乙醇(10mL)中的混合物中添加乙酸(0.1mL)。将所得混合物加热回流6小时。当获得棕色黏性残余物时,在真空中浓缩反应混合物。向此残余物中添加4%硫酸水溶液(5.00mL,2.00mmol)。随后将混合物加热回流2小时。将反应混合物冷却至室温,且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取产物。将经合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且吸附至硅胶上。使用Reveleris层析系统纯化粗物质,得到呈棕色固体状的标题化合物N,N-二甲基-4-((2-甲基-1H-吲哚-3-基)氧基)苯磺酰胺(84.0mg,11%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:7.80(s,1H),6.94-7.39(m,6H),7.70(d,J=6.7Hz,2H),2.72(s,6H),2.36(d,J=2.1Hz,3H)。

[0656] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物21)

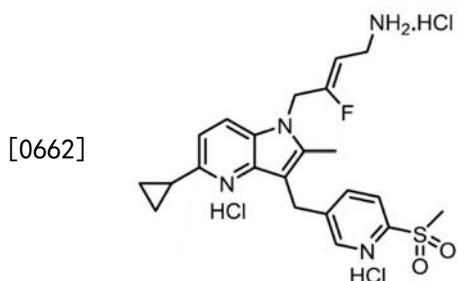


[0658]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm: 7.74 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.48 (dd,  $J=8.2, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.13 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (ddd,  $J=8.0, 6.9, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 5.07 (dd,  $J=8.6, 1.2\text{Hz}$ , 2H), 4.80-4.73 (m, 2H), 4.82 (dt,  $J=34.9, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 3.63 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)。

[0659] 实施例22

[0660] 以下化合物根据程序AAD、AAE、AO、AAF、AAG、AAH、AAI、AAJ、AAK、J及Q制备。

[0661] (Z)-4-(5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺三盐酸盐(化合物27)

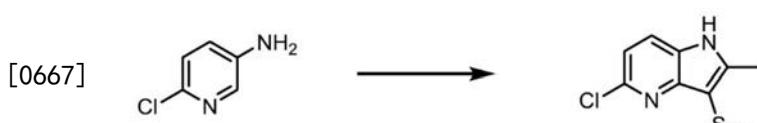


[0663] 程序AAD: 制备6-(甲硫基)烟碱醛

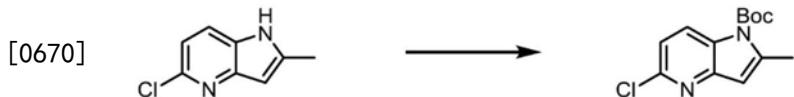


[0665] 将(6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲醇(310mg, 2.00mmol)及二氧化锰(1.39g, 16.0mmol)于CHCl<sub>3</sub>(10mL)中的悬浮液在室温下搅拌整夜。经由Celite<sup>TM</sup>过滤反应混合物,且在真空中浓缩过滤物,得到呈黄色固体状的标题化合物6-(甲硫基)烟碱醛(309mg, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 10.01 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 1H), 8.85 (dd,  $J=2.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J=8.4, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (dt,  $J=8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 2.65 (s, 3H)。

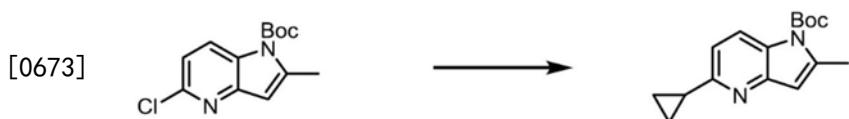
[0666] 程序AAE: 制备5-氯-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



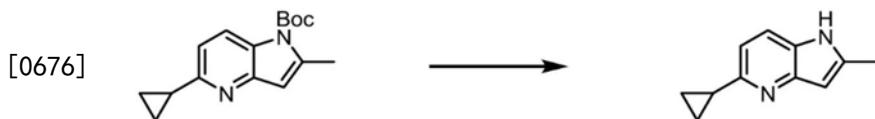
[0668] 在-78°C下,向6-氯吡啶-3-胺(6.72g, 62.0mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150mL)中的溶液中添加t-BuOC1(124mmol, 14mL)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中的溶液。搅拌反应物30分钟,随后添加含甲硫基丙酮(62.0mmol, 6.47g)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)。90分钟后,添加NEt<sub>3</sub>(62.0mmol, 9.60mL)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中的溶液且将反应物升温至环境温度。通过添加水来淬灭反应,且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层且在真空中浓缩。经硅胶纯化残余物,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(20:1)溶离,得到5-氯-2-甲基-3-(甲硫基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(9.50g, 72%)。

[0669] 程序AAF:制备5-氯-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0671] 在室温下,向5-氯-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(250mg,1.50mmol)于DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中相继添加二碳酸二叔丁酯(655mg,3.00mmol)、4-(二甲氨基)吡啶(183mg,1.50mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。用水(15mL)稀释反应混合物。过滤所得固体,且用水(3mL x 2)洗涤。将由此获得的固体溶解于二氯甲烷(50mL)中,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在真空中浓缩,得到呈茶色固体状的5-氯-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,95%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.28 (dd,  $J=8.7, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (dq,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 2.66 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 3H), 1.70 (s, 9H)。

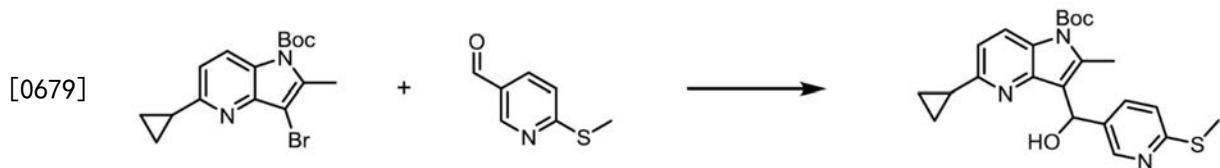
[0672] 程序AAG:制备5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0674] 通过使氮气鼓泡通过装有含5-氯-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.56mmol)、环丙基硼酸(96.6mg,1.12mmol)、磷酸三钾(389mg,1.69mmol)及三环己基磷烷(31.5mg,0.11mmol)的甲苯(mL)的微波容器10分钟来使其脱气。向其中添加二乙酰基钯(12.6mg,0.06mmol)且密封容器。随后将反应容器在120℃下加热2小时。冷却至室温后,用乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物,且随后经由Celite<sup>TM</sup>过滤。用水(10mL)及盐水(10mL)洗涤滤液,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,且在真空中浓缩。使用40g RediSep滤筒进行纯化,经10-50%乙酸乙酯/己烷的梯度溶离,得到呈白色固体状的标题化合物5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(81.0mg,53%)。

[0675] 程序AAH:制备5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

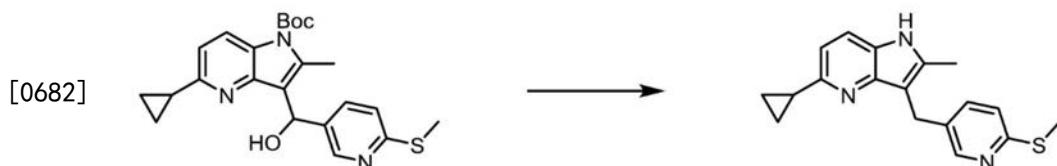
[0677] 在室温下,向5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(183mg,0.67mmol)于二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(2.00mL,0.67mmol)。在室温下搅拌所得混合物3小时,且在真空中移除溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,且用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、水、盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(115mg,99%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.88 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.27 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H)。

[0678] 程序AAI:制备5-环丙基-3-(羟基(6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



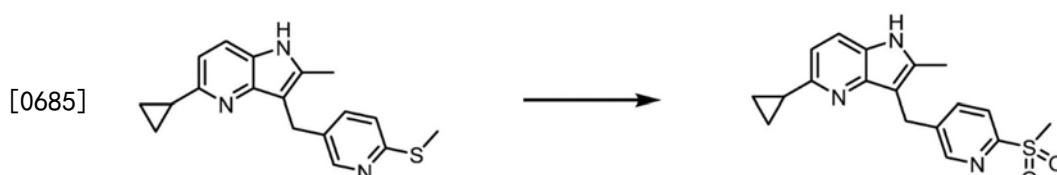
[0680] 于-78℃在氮气下,向3-溴-5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(154mg,0.44mmol)于THF(3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加叔丁基锂(0.57mL,0.96mmol)。搅拌2分钟后,添加6-(甲硫基)烟碱醛(73.9mg,0.48mmol)于THF(1mL)中的溶液。在-78℃下继续搅拌30分钟,且随后升温至室温。用水(1mL)及饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(1mL)稀释反应混合物,随后将其倾入乙酸乙酯(20mL)及水(10mL)的混合物中。用盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。使用12g RediSep滤筒进行纯化,经10-40%乙酸乙酯/己烷的梯度分离,得到呈无色油状的5-环丙基-3-(羟基(6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(84.0mg,38%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:8.44(dt,J=2.4,0.7Hz,1H),8.15(d,J=8.6Hz,1H),7.67(ddd,J=8.3,2.4,0.6Hz,1H),7.14(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),7.05(d,J=8.6Hz,1H),6.58(d,J=9.0Hz,1H),5.95(d,J=7.9Hz,1H),2.15-2.05(m,1H),1.58(s,9H),1.28(t,J=7.2Hz,2H),1.05-0.97(m,2H)。

[0681] 程序AAJ:制备5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



[0683] 于室温在氮气下,向5-环丙基-3-(羟基(6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(84.0mg,0.17mmol)于二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液中相继添加三氟乙酸(0.13mL,1.68mmol)、三乙基硅烷(0.08mL,0.50mmol)。在室温下搅拌所得混合物4小时。在真空中移除所有挥发物,得到粗制5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(60mg)。此物质不经纯化即进入下一步骤中。

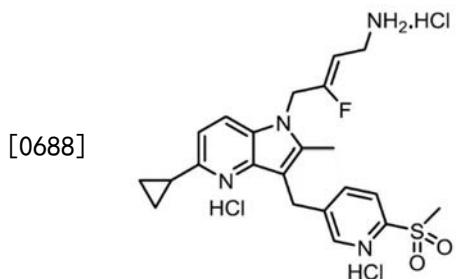
[0684] 程序AAK:制备5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



[0686] 向5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲硫基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(61.0mg,0.17mmol)于THF:MeOH(1:1,4mL)中的搅拌溶液中添加Oxone<sup>TM</sup>(412mg,0.67mmol)于水(4mL)中的溶液。在室温下搅拌所得混合物20分钟。将反应物分配于乙酸乙酯与水之间,且用盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且在真空中浓缩。使用12g RediSep滤筒进行纯化,经20-70%乙酸乙酯/己烷的梯度分离,得到呈无色泡沫状的标题化合物5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(31.0mg,54%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:8.69(s,1H),8.46(s,1H),7.96-7.87(m,2H),7.44(d,J=8.3Hz,1H),

6.82 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0687] (Z)-4-(5-环丙基-2-甲基-3-((6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺三盐酸盐(化合物27)

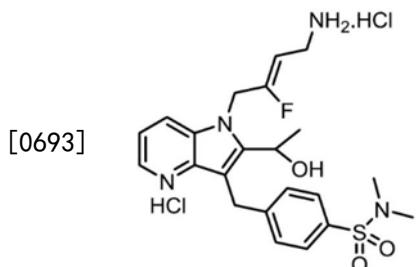


[0689]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 8.64 (dd,  $J=2.2, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (dd,  $J=8.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.34 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 2H), 4.54 (s, 2H), 5.30 (dt,  $J=34.5, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.49 (tt,  $J=8.3, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 2H)。

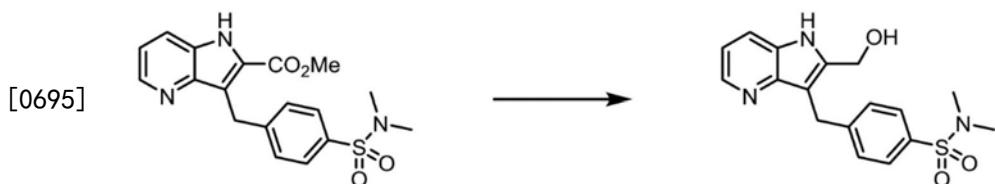
## [0690] 实施例23

[0691] 以下化合物根据程序E、AI、AT、AK、AL、AAL、AAM、J、AAN及Q制备。

[0692] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物29)

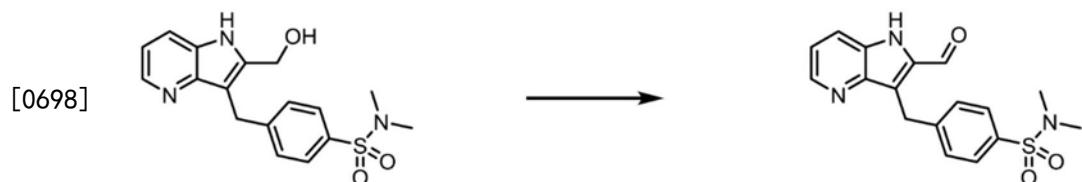


[0694] 程序AAL:制备4-((2-(羟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺



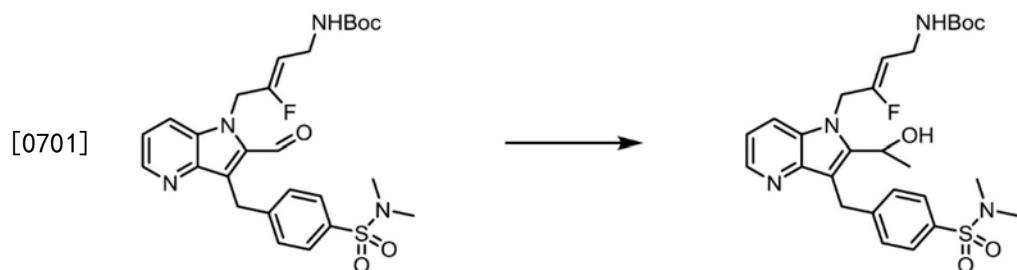
[0696] 在室温下,向3- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苄基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸甲酯(165mg,0.4418mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝(1M于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,2.21mL,2.21mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(25mL)稀释反应混合物,且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取产物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩,得到呈灰白色固体状的4- ((2- (羟甲基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺(138mg,90%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm: 8.82(s,1H), 8.39(dd,J=4.7,1.4Hz,1H), 7.64(dd,J=8.1,1.4Hz,1H), 7.53(d,J=8.3Hz,2H), 7.33(d,J=8.4Hz,2H), 7.10(dd,J=8.2,4.7Hz,1H), 4.78(s,2H), 4.15(s,2H), 2.64(s,6H)。

[0697] 程序AAM:制备4-((2-甲酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺



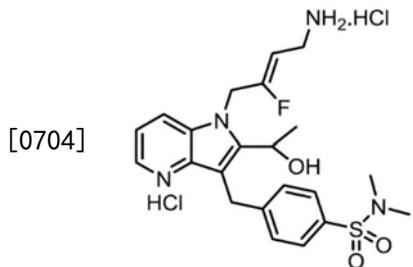
[0699] 在室温下,向4-((2-(羟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(138mg,0.40mmol)于二氯甲烷中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁(Dess-Martin)高碘烷(237mg,0.56mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。随后添加异丙醇(0.5mL)以淬灭未反应的戴斯-马丁高碘烷。将粗反应混合物直接吸附至硅胶上且在Reveleris自动化层析系统上进行纯化,得到呈白色固体状的4-((2-甲酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(138mg,100%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm:12.08(s,1H),10.26(s,1H),8.52(dd,J=4.3,1.4Hz,1H),7.84(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.67-7.59(m,4H),7.36(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),4.64(s,2H),2.56(s,6H)。

[0700] 程序AAN:制备(Z)-4-(3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯



[0702] 在室温下,向(Z)-4-(3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-甲酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯(57.0mg,0.11mmol)于THF(2mL)中的搅拌溶液中添加溴化甲基镁(0.32mL,0.97mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。通过添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(0.5mL)淬灭反应,且用乙酸乙酯萃取产物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩。通过逆相层析纯化粗物质,得到呈白色固体状的(Z)-4-(3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,51%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:8.43(dd,J=4.7,1.3Hz,1H),7.63(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),7.57(d,J=8.3Hz,2H),7.35(d,J=8.3Hz,2H),7.16(dd,J=8.3,4.7Hz,1H),5.31(q,J=6.8Hz,1H),5.15(dd,J=17.3,7.4Hz,1H),5.00(dd,J=17.2,8.4Hz,1H),4.66(s,1H),4.58(dt,J=36.1,6.9Hz,2H),4.37(d,J=16.3Hz,1H),4.18(d,J=16.9Hz,1H),3.73(q,J=6.7,6.0Hz,2H),2.65(s,6H),2.06(s,3H),1.40(s,9H)。

[0703] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物29)

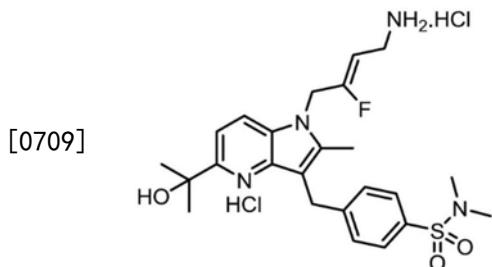


[0705]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm: 8.75 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (dd,  $J=8.4, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 5.69 (dd,  $J=17.1, 10.8\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (dd,  $J=17.3, 12.5\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (q,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (dt,  $J=34.5, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 4.49 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.66 (s, 6H), 1.47 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。

[0706] 实施例24

[0707] 以下化合物根据程序E、AI、AAO、AK、AL、AAP、J及Q制备。

[0708] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物28)

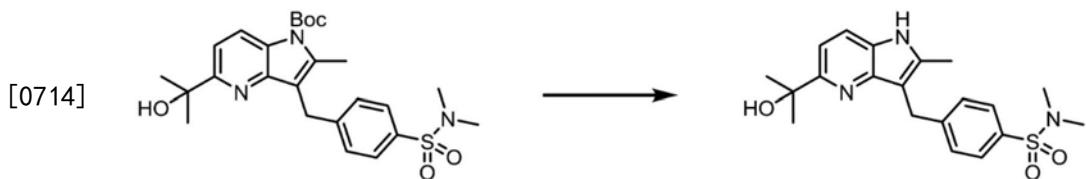


[0710] 程序AAO:制备2-(2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)丙-2-醇



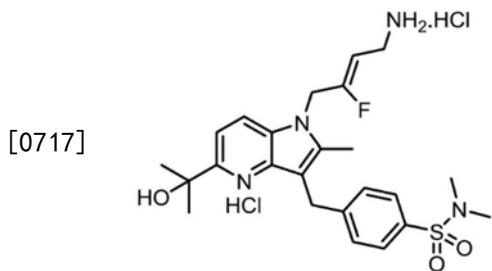
[0712] 在室温下,向2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸乙酯(1.23g, 6.00mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中历时5分钟添加溴化甲基镁(3M于THF中, 10.0mL, 30.0mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟。再添加溴化甲基镁(3M于THF中, 6.00mL, 18.0mmol)且在室温下继续搅拌30分钟,且随后回流1小时。通过添加饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(45mL)来淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(40mL  $\times$  3)萃取产物。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥经合并的有机层且在真空中浓缩。采用Revelaris层析系统,经硅胶纯化粗物质,得到呈浅黄色固体状的2-(2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)丙-2-醇(730mg, 64%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.99 (s, 1H), 7.58 (dd,  $J=8.4, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.42 (dq,  $J=2.2, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 5.68 (s, 1H), 2.53 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 3H), 1.59 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6H)。

[0713] 程序AAP:制备4-((5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺



[0715] 在室温下,向3- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -5- (2-羟基丙-2-基) -2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(67.0mg,0.11mmol)于THF(2mL)及甲醇(2mL)中的搅拌混合物中添加KOH水溶液(10%w/w,2.00mL)。将所得混合物加热回流8小时。在真空中浓缩反应混合物以移除有机溶剂,且随后用水(25mL)稀释。用乙酸乙酯(25mL×3)萃取产物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩,得到粗制4- ((5- (2-羟基丙-2-基) -2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺(49mg)。此物质不经纯化即进入下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。

[0716] (Z)-4- ((1- (4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基) -5- (2-羟基丙-2-基) -2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物28)

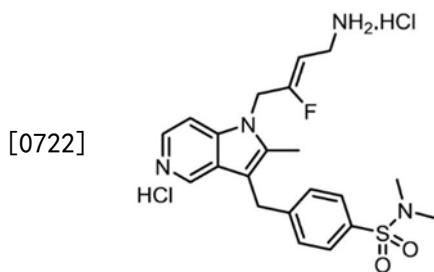


[0718] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.48 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.38 (d, J=13.2Hz, 2H), 5.25-5.40 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.66 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

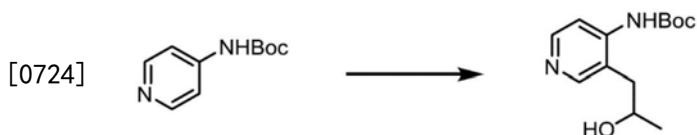
[0719] 实施例25

[0720] 以下化合物根据程序AAQ、AAR、AAS、AAT、AAU及AAV制备。

[0721] (Z)-4- ((1- (4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基) -2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物32)

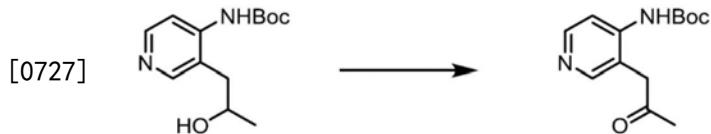


[0723] 程序AAQ:制备(3- (2-羟丙基) 吡啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯



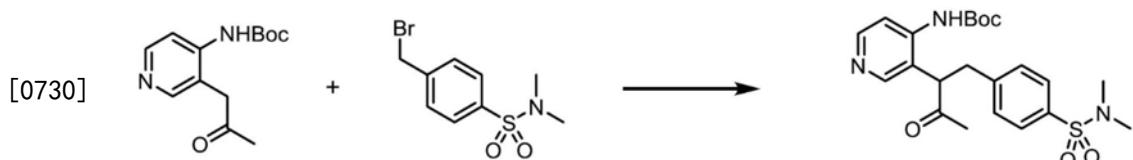
[0725] 在-78℃下,向吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(12.9g,66mmol)于THF(250mL)中的溶液中逐滴添加t-BuLi(1.6M,100mL,160mmol),随后添加环氧丙烷(11.2mL,160mmol)。将混合物升温至室温且继续搅拌整夜。用NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。经硅胶纯化粗残余物,用石油醚/乙酸乙酯(5/1至2/1)分离,得到呈淡黄色固体状的(3-(2-羟丙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(10.0g,60%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm:8.91(bs,1H),8.28-8.27(m,1H),8.13(s,1H),7.93-7.91(m,1H),4.19-4.12(m,1H),2.82-2.76(m,1H),2.70-2.63(m,1H),1.51(s,9H),1.27-1.22(m,3H)。

[0726] 程序AAR:制备(3-(2-羟丙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



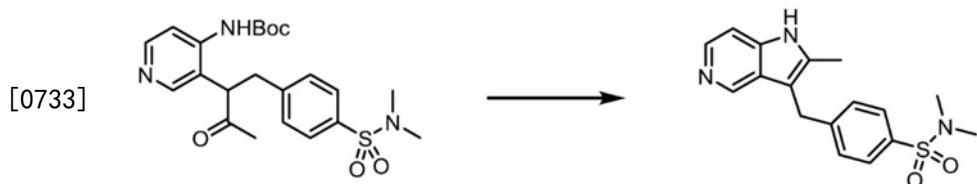
[0728] 向(3-(2-羟丙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(3.00g,11.8mmol)于二氯甲烷(25mL)中的溶液中添加PCC(2.00g,9.30mmol),且在室温下搅拌所得混合物整夜。用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液将pH调整至9,且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取产物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。经硅胶纯化残余物,相继用5/1、2/1的石油醚/乙酸乙酯分离,得到呈白色固体状的(3-(2-羟丙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g,66%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm:8.42-8.407(m,1H),8.32(s,1H),8.02-8.00(m,1H),7.86(s,1H),3.68(s,2H),2.30(s,3H),1.54(s,9H)。

[0729] 程序AAS:制备(3-(1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)-3-氧代丁-2-基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



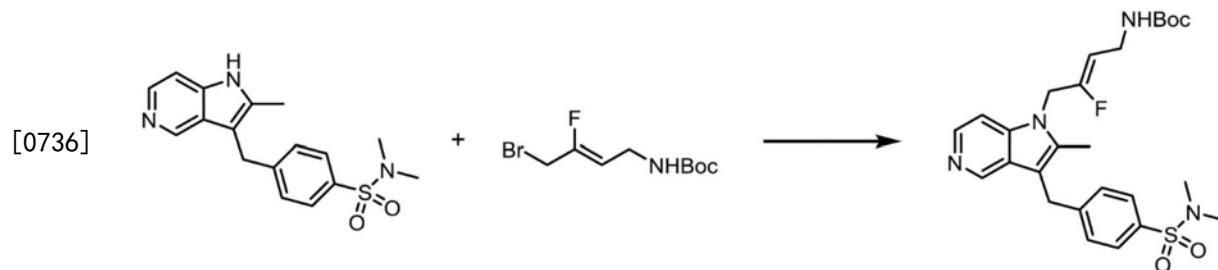
[0731] 在0℃下,向(3-(2-羟丙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(820mg,3.30mmol)于THF(25mL)中的溶液中添加t-BuONa(314mg,3.30mmol)及TBAB(105mg,0.33mmol)。搅拌混合物10分钟,随后添加4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(950mg,3.40mmol)。随后将反应混合物升温至室温且继续搅拌3小时。用水稀释混合物,且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取产物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物且在真空中浓缩,得到(3-(1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)-3-氧代丁-2-基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(800mg,60%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0732] 程序AAT:制备N,N-二甲基-4-((2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)甲基)苯磺酰胺



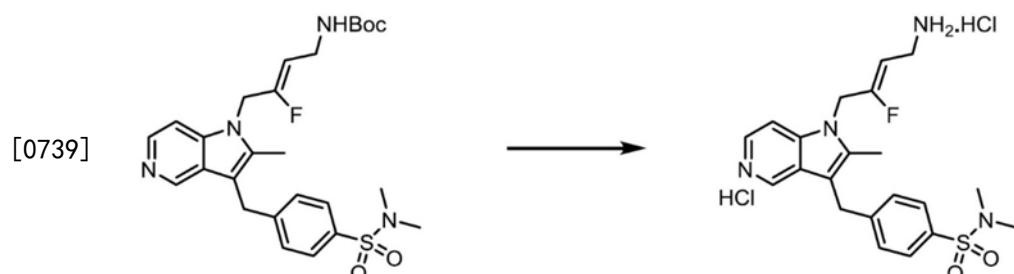
[0734] 将 (3- (1- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -3- 氧代丁-2-基) 吡啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (800mg, 1.78mmol) 于HCl/二噁烷 (20mL, 4M, 80mmol) 中的溶液在室温下搅拌4小时。移除溶剂且通过制备型HPLC纯化粗物质, 得到呈白色固体状的N,N-二甲基-4- ((2- 甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基) 甲基) 苯磺酰胺 (320mg, 54%产率)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11.30 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.05-8.03 (m, 1H) , 7.63-7.60 (m, 2H) , 7.49-7.46 (m, 2H) , 7.22-7.20 (m, 1H) , 4.14 (s, 2H) , 2.54 (s, 6H) , 2.38 (s, 3H) 。

[0735] 程序AAU: 制备 (Z) - (4- (3- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -2- 甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基) -3- 氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0737] 在0℃下, 向N,N-二甲基-4- ((2- 甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基) 甲基) 苯磺酰胺 (320mg, 0.97mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中逐份添加NaH (60%, 42.0mg, 1.16mmol)。搅拌所得混合物30分钟, 随后添加 (Z) - (4- 溴-3- 氟丁-2- 烯-1- 基) 氨基甲酸叔丁酯 (260mg, 0.97mmol)。随后在室温下继续搅拌3小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯 (1L) 与水之间。用盐水洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且随后在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化粗残余物, 得到呈白色固体状的 (Z) - (4- (3- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -2- 甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基) -3- 氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 30%)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm: 8.62 (s, 1H) , 8.30-8.28 (m, 1H) , 7.67-7.64 (m, 2H) , 7.35-7.32 (m, 2H) , 7.18-7.16 (m, 1H) , 4.81-4.57 (m, 4H) , 4.18 (s, 2H) , 3.78 (s, 2H) , 2.67 (s, 6H) , 2.42 (s, 3H) , 1.41 (s, 9H) 。

[0738] 程序AAV: 制备 (Z) -4- ((1- (4- 氨基-2- 氟丁-2- 烯-1- 基) -2- 甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐 (化合物32)

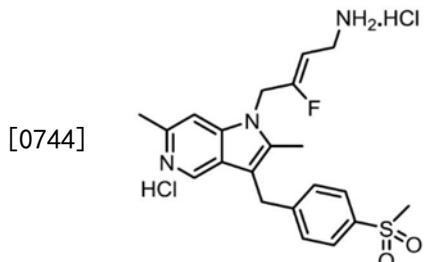


[0740] 向 (Z) - (4- (3- (4- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯基) -2- 甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基) -3- 氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.43mmol) 溶解于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加HCl (4M, 10mL, 溶解于二噁烷中)。在室温下搅拌所得混合物2小时。在真空中蒸发溶剂, 且通过制备型HPLC纯化粗物质, 得到呈白色固体状的 (Z) -4- ((1- (4- 氨基-2- 氟丁-2- 烯-1- 基) -2- 甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基) 甲基) -N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (120mg, 90%)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ ppm: 9.19 (s, 1H) , 8.51-8.49 (m, 1H) , 8.27-8.19 (m, 4H) , 7.68-7.65 (m, 2H) , 7.53-7.51 (m, 2H) , 5.42-5.27 (m, 3H) , 4.37 (s, 2H) , 3.47-3.46 (m, 2H) , 2.58-2.51 (m, 9H) 。

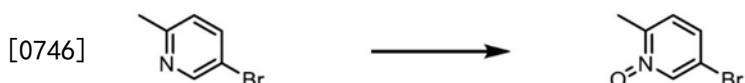
[0741] 实施例26

[0742] 以下化合物根据程序AAW、AAX、AAY、AAZ、AAAA、AAAB、AAAC、AAAD、AAU及AAV制得。

[0743] (Z)-4-(2,6-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物36)

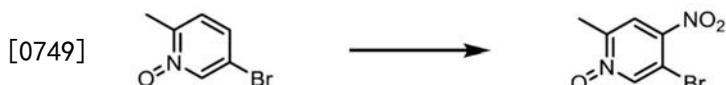


[0745] 程序AAW:制备5-溴-2-甲基吡啶1-氧化物



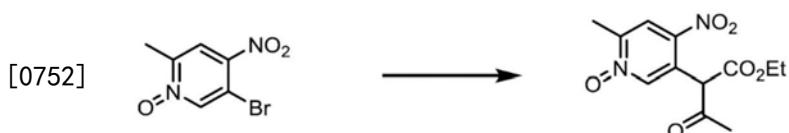
[0747] 向5-溴-2-甲基吡啶(5.0g, 29.6mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液中添加mCPBA(7.50g, 43.6mmol)。在室温下搅拌所得混合物12小时。用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 洗涤反应混合物, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且在真空中蒸发。经硅胶纯化粗物质, 相继用2/1、1/2的石油醚/乙酸乙酯溶离, 得到呈黄色固体状的5-溴-2-甲基吡啶1-氧化物(5.10g, 93%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm: 8.41 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)。

[0748] 程序AAX:制备5-溴-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物



[0750] 在0℃下, 向5-溴-2-甲基吡啶1-氧化物(5.10g, 27.1mmol)于浓硫酸(8.90mL, 0.18mol)中的溶液中添加发烟硝酸(6.80mL, 0.14mol)。随后在90℃下搅拌所得混合物5小时。冷却至室温后, 将反应混合物倾入冰/水中, 且过滤出所得固体, 用水洗涤, 且干燥, 得到呈淡黄色固体状的5-溴-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(4.10g, 65%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 8.52 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

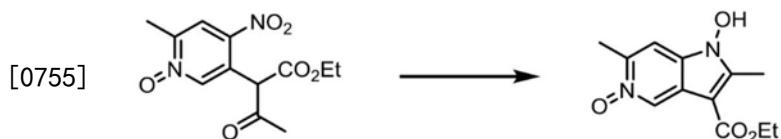
[0751] 程序AAY:制备5-(1-乙氧基-1,3-二氧代丁-2-基)-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物



[0753] 将5-溴-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(7.15g, 29.5mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (6.1g, 44.3mmol)及3-氧代丁酸乙酯(5.76g, 44.3mmol)于DMSO(70mL)中的混合物在室温下搅拌整夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释混合物, 且用水洗涤。随后经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥有机层, 且在真空中浓缩。经硅胶纯化粗物质, 相继用5/1、2/1的石油醚/乙酸乙酯溶离, 得到呈黄色油状的5-(1-乙氧基-1,3-二氧代丁-2-基)-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(6.60g, 80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 13.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.20-3.98 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.10-1.05 (m, 3H)。

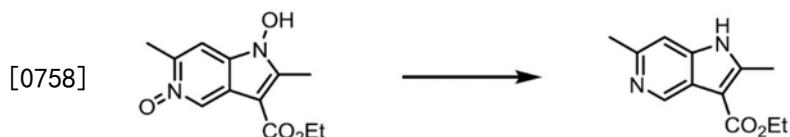
[0754] 程序AAZ:制备3-(乙氧羰基)-1-羟基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶5-氧化物

## 物



[0756] 在室温下,向5- (1-乙氧基-1,3-二氧代丁-2-基) -2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(7.60g,26.9mmol)于乙醇(150mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(10w%,0.40g)。将所得混合物于室温在1atm的H<sub>2</sub>下搅拌4小时。过滤掉催化剂,且在真空中浓缩滤液。于乙酸乙酯中湿磨所得残余物,得到呈黄色固体状的3- (乙氧羰基) -1-羟基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶5-氧化物(6.70g)。粗物质不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0757] 程序AAAA:制备2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸乙酯



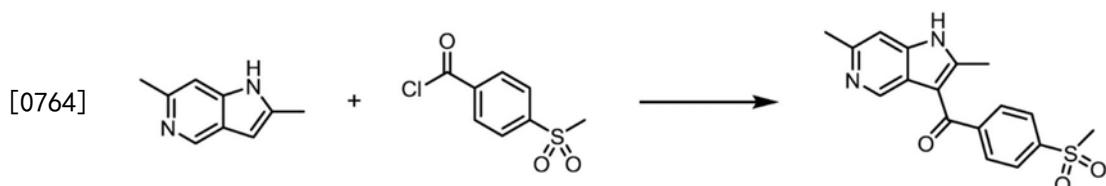
[0759] 向3- (乙氧羰基) -1-羟基-2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶5-氧化物(4.60g,18.2mmol)于DCE(30mL)中的搅拌悬浮液中添加PCl<sub>3</sub>(10mL)。在55℃下搅拌所得混合物6小时。随后在真空中移除DCE及PCl<sub>3</sub>。用水(20mL)稀释所得残余物,且用乙酸乙酯(30mL)洗涤。水层直接用于下一步骤中。

[0760] 程序AAAB:制备2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



[0762] 向程序AAAAAB中获得的水层中添加浓硫酸(6mL)。在120℃下搅拌所得混合物8小时。冷却至室温后,通过添加20%w/w NaOH水溶液将反应混合物的pH调整至6。随后用乙酸乙酯洗涤混合物水溶液,且向水层中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>以将pH调整至8。随后蒸发水,且用MeOH/二氯甲烷(1:3)湿磨所得残余物。蒸发滤液,得到呈淡黄色固体状的2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(2.00g,74%,历经3个步骤)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,MeOH-d<sub>4</sub>):δppm:8.60(s,1H),7.36(s,1H),6.41(s,1H),2.63(s,3H),2.47(s,3H)。

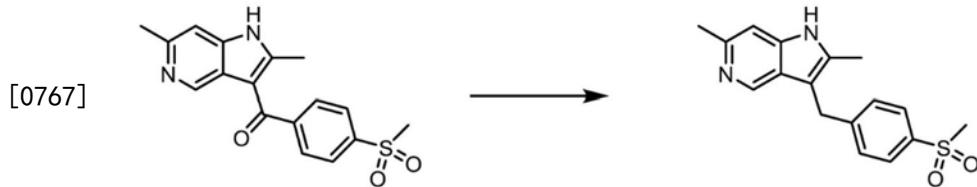
[0763] 程序AAAC:制备(2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)(4-(甲磺酰基)-苯基)甲酮



[0765] 向2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(0.50g,3.40mmol)于DCE(50mL)中的悬浮液中添加AlCl<sub>3</sub>(2.30g,17.0mmol)。在室温下搅拌所得混合物0.5小时,随后添加4-(甲磺酰基)苯甲酰氯(2.50g,10.0mmol)。在80℃下搅拌反应混合物2天。冷却至室温后,用冰/水淬灭反应混合物,且随后用二氯甲烷洗涤。通过添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液将水层的pH调整至8。过

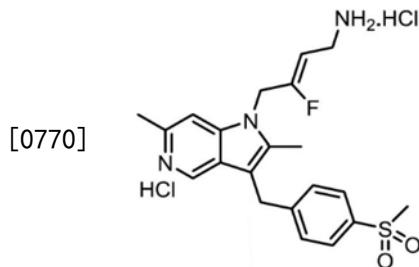
滤出所得固体,用水洗涤,且随后在真空下干燥,得到呈灰白色固体状的(2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)(4-(甲磺酰基)苯基)甲酮(0.70g,63%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm:8.63(s,1H),7.90-7.86(m,4H),7.34(s,1H),2.74(s,6H),2.65(s,3H),2.52(s,3H)。

[0766] 程序AAAD:制备2,6-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



[0768] 在室温下,向(2,6-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)(4-(甲磺酰基)苯基)甲酮(0.70g,2.1mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中添加NaBH<sub>4</sub>(0.19g,5.00mmol)。所得混合物在室温下搅拌1小时。移除甲醇溶剂,且添加TFA(20mL)。随后在60℃下继续搅拌1小时。在真空中蒸发TFA,且用水及饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤残余物,随后用石油醚/乙酸乙酯(1:2)湿磨。过滤且干燥所得固体,得到呈灰白色固体状的2,6-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(0.60g,89%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm:11.56(s,1H),8.57(s,1H),7.83-7.77(m,2H),7.48-7.45(m,2H),7.20(s,1H),4.14(s,2H),3.13(s,3H),2.48(s,3H),2.37(s,3H)。

[0769] (Z)-4-(2,6-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物36)

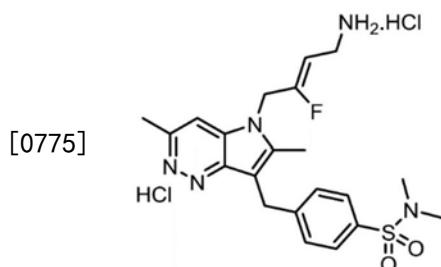


[0771] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm:9.05(s,1H),8.36(bs,3H),8.02(s,1H),8.37(bs,3H),7.84-7.82(m,2H),7.54-7.52(m,2H),5.36-5.24(m,3H),4.34(s,2H),3.46(s,2H),3.17(s,3H),2.74(s,3H),2.54(s,3H)。

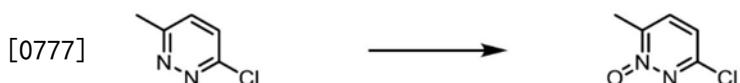
[0772] 实施例27

[0773] 以下化合物根据程序AAAE、AAX、AAY、AAZ、AAAA、AAAB、AAAF、AAAD、AAU及AAV制得。

[0774] (Z)-4-((5-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-7-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物37)

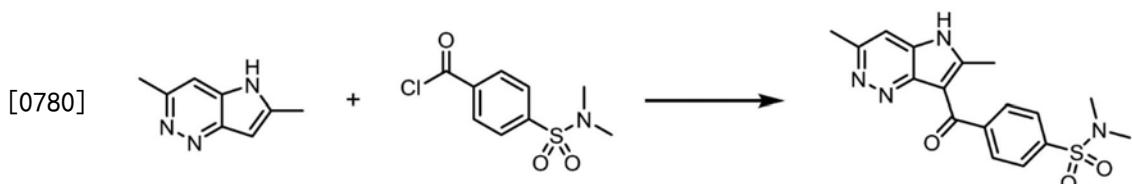


[0776] 程序AAAE:制备3-氯-6-甲基哒嗪1-氧化物



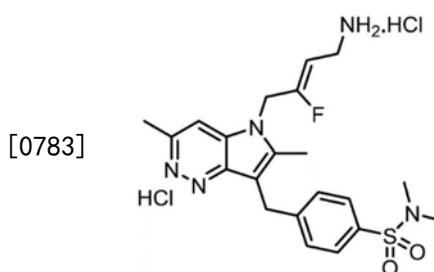
[0778] 在室温下,向3-氯-6-甲基哒嗪(15.4g,0.12mol)于AcOH(80mL)中的搅拌溶液中逐份添加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(60mL)。在70℃下搅拌所得混合物整夜。将反应混合物分配于20w%Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液与二氯甲烷(100mL)之间,且再用二氯甲烷(100mL x 2)萃取水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机物,且在真空中浓缩,得到呈白色固体状的3-氯-6-甲基哒嗪1-氧化物(11.5g,66%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm:7.55-7.52(m,1H),7.07-7.05(m,1H),2.46(s,3H)。

[0779] 程序AAAF:制备4-(3,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-7-羰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺



[0781] 在室温下,向3,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪(0.5g,3.4mmol)于DCE(50mL)中的悬浮液中添加AlCl<sub>3</sub>(2.26g,17mmol)。所得混合物在室温下搅拌0.5小时。随后向反应容器中添加4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯甲酰氯(2.5g,10mmol)。随后在80℃下继续搅拌2天。冷却至室温后,用冰/水淬灭反应混合物,且随后用二氯甲烷洗涤。通过添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液将水层的pH调整至8。过滤出所得固体,用水洗涤,且随后在真空下干燥,得到呈灰白色固体状的4-(3,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-7-羰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.60g,65%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm:12.99-12.96(m,1H),7.94-7.92(m,2H),7.82-7.80(m,2H),7.50(s,1H),2.75-2.60(m,12H)。

[0782] (Z)-4-((5-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-c]哒嗪-7-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐(化合物37)

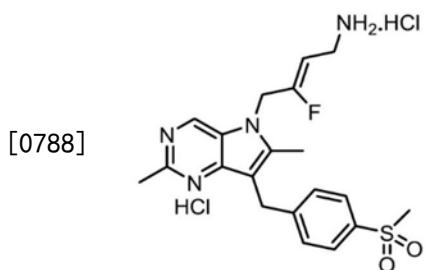


[0784] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δppm:8.52(s,1H),8.36(bs,3H),7.67-7.65(m,2H),7.55-7.53(m,2H),5.49-5.36(m,3H),4.34(s,2H),3.46-3.45(m,2H),2.90(s,3H),2.68(s,3H),2.57(s,6H)。

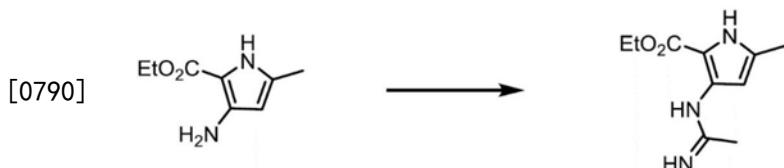
[0785] 实施例28

[0786] 以下化合物根据程序AAAG、AAAH、AAAI、AAAC、AAAJ、AAAD、AAU及AAV制得。

[0787] (Z)-4-(2,6-二甲基-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物38)



[0789] 程序AAAG: 制备3-乙酰亚胺酰氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯



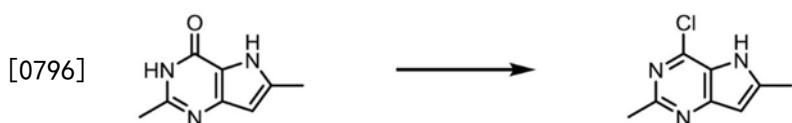
[0791] 向3-氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(2.50g, 14.8mmol)于乙腈(25mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M, 10mL)。在50℃下搅拌所得混合物整夜。冷却至室温后,添加MTBE(100mL),且过滤出所得固体,用MTBE/乙腈(5:1)洗涤,且在真空下干燥,得到呈盐酸盐状的3-乙酰亚胺酰氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(4.00g)。此物质不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0792] 程序AAAH: 制备2,6-二甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



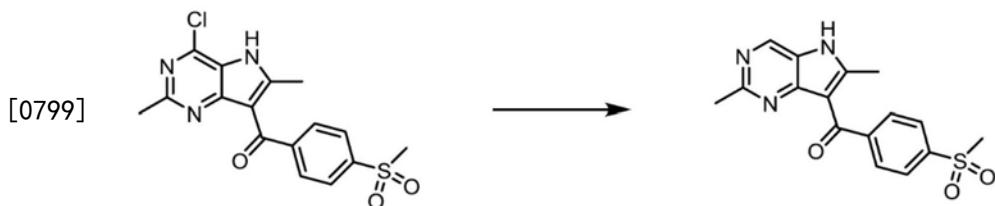
[0794] 将3-乙酰亚胺酰氨基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(4.00g, 14.8mmol)于NaOH水溶液(6M, 12mL)中的悬浮液在90℃下搅拌4小时。冷却至室温后,用HCl水溶液(4M)将pH调整至7。过滤出所得固体,用水(10mL)洗涤,且在真空下干燥,得到呈灰白色固体状的2,6-二甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(2.00g, 83%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm: 11.65-11.61 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 2.26-2.23 (m, 6H)。

[0795] 程序AAAI: 制备4-氯-2,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶



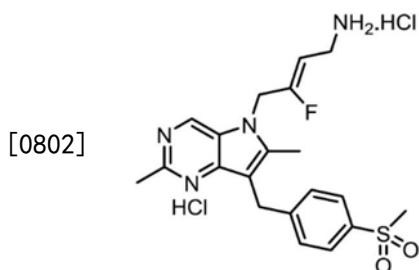
[0797] 向2,6-二甲基-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(2.00g, 12.3mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的悬浮液中添加POCl<sub>3</sub>(10mL)。在85℃下搅拌所得混合物整夜。冷却至室温后,将混合物蒸发至干燥,且添加冰/水。通过添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液将混合物水溶液碱化至pH 8。过滤出所得固体,用水洗涤,且用乙酸乙酯/石油醚湿磨。在真空中干燥,得到呈灰白色固体状的4-氯-2,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.80g, 81%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm: 12.04 (bs, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

[0798] 程序AAAJ: 制备(2,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(4-(甲磺酰基)苯基)甲酮



[0800] 向 (4-氯-2,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基) (4-(甲磺酰基)-苯基) 甲酮 (1.00g, 4.70mmol) 于甲醇 (20mL) 中的搅拌混合物中添加Pd/C (10w%, 0.30g)。将所得悬浮液在1atm的H<sub>2</sub>下于室温搅拌3小时。过滤掉催化剂且滤液不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0801] (Z)-4-(2,6-二甲基-7-(4-(甲磺酰基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐 (化合物38)

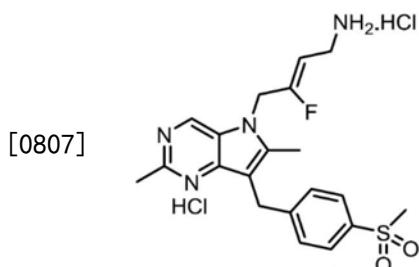


[0803] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ ppm: 9.45 (s, 1H), 8.16 (bs, 3H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 5.44-5.29 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

[0804] 实施例29

[0805] 以下化合物根据程序AAAG、AAAH、AAAI、AAAF、AAAJ、AAAD、AAU及AAV制得

[0806] (Z)-4-((5-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2,6-二甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺二盐酸盐 (化合物39)

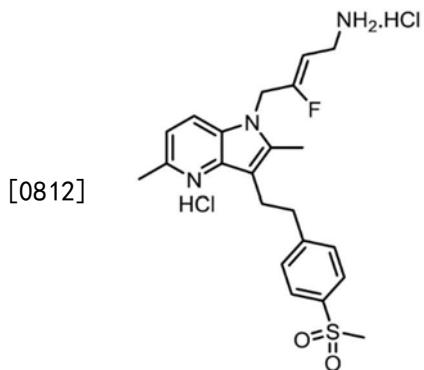


[0808] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ ppm: 9.52 (s, 1H), 8.28 (bs, 3H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 5.48-5.318 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (s, 6H)。

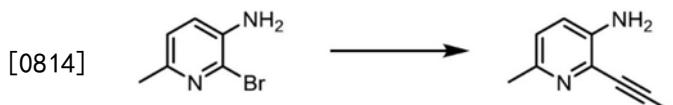
[0809] 实施例30

[0810] 以下化合物根据程序AAAK、AAAL、AAAM、AAAN、AAAO、AAAP、AAAQ、AAAR及AAAS制得。

[0811] (Z)-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐 (化合物40)

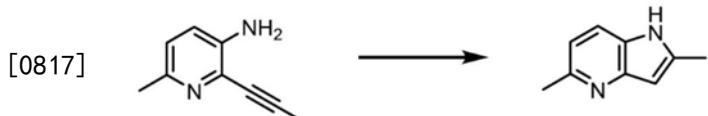


[0813] 程序AAAK: 制备6-甲基-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-胺



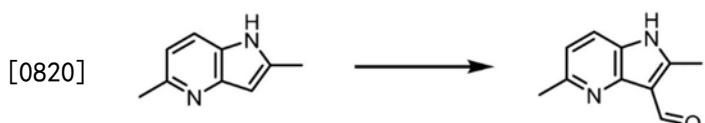
[0815] 将2-溴-6-甲基吡啶-3-胺(25.0g,134mmol)、乙腈(100mL)、三乙胺(100mL)、碘化铜(I)(1.30g,6.83mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (1.40g,1.99mmol)置放于500mL用氮气惰性气体净化且维持的3颈圆底烧瓶中。将所得溶液在80℃下在丙炔气体持续鼓泡下搅拌3小时。过滤出固体,且在真空中浓缩滤液。经硅胶纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)分离,得到呈黄色固体状的6-甲基-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-胺(18.0g,92%)。(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm:6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),5.16(brs,2H),2.24(s,3H),2.08(s,3H)。

[0816] 程序AAAL:制备2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



[0818] 将6-甲基-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-胺(18.0g,123mmol)于DMF(300mL)中的溶液置放于500mL圆底烧瓶中。在0℃下向其中逐份添加KO<sup>+</sup>Bu(28.0g,250mmol)。随后在室温下搅拌所得溶液3小时。随后通过添加水/冰(1.0L)来淬灭反应。用乙酸乙酯(200mL×6)萃取所得溶液,且用盐水(1.0L×2)洗涤经合并的物质。用无水硫酸钠干燥有机物且在真空下浓缩,得到呈黄色固体状的2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(16.0g,89%)。(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10.96(brs,1H), 7.50-7.42(m,1H), 6.84(d,J=8.4Hz,1H), 6.14(s,1H), 2.51(s,3H), 2.40(s,3H)。

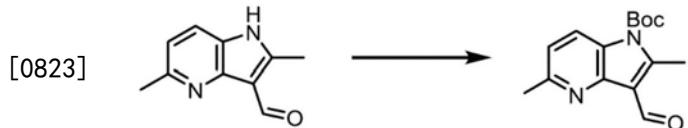
[0819] 程序AAAM: 制备2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛



[0821] 将2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(15.0g,103mmol)于氯仿/EtOH(90/240mL)中的溶液置放于2.0L 3颈圆底烧瓶中。向其中添加氢氧化钾(150g,2.67mol)于水(180mL)中的溶液。在80℃下搅拌所得溶液2小时。再添加一定量的于水(180mL)中的氢氧化钾(150g,2.67mol),且在80℃下继续搅拌2小时。冷却至室温后,在真空下浓缩反应混合物。用乙酸乙酯(200mL×3)萃取所得溶液,且用盐水(300mL)洗涤经合并的有机层。经无水硫酸钠

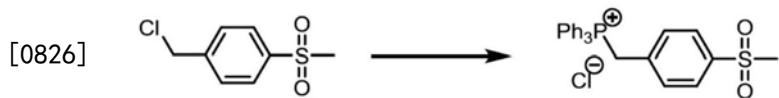
干燥有机物且在真空下浓缩。经硅胶管柱纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶离,得到呈黄色固体状的2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛(10.0g,56%)。(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12.15 (brs, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

[0822] 程序AAAN:制备3-甲酰基-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



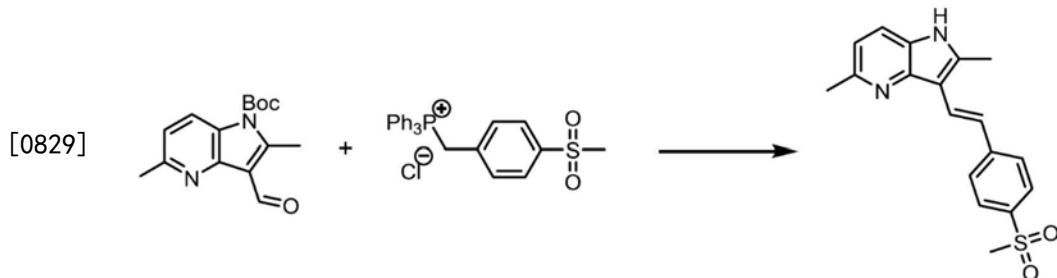
[0824] 将2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛(10.0g,57.4mmol)于二氯甲烷(100mL)、三乙胺(9.50mL,68.2mmol)中的溶液置放于500mL圆底烧瓶中。此后在0℃下分数批添加(Boc)<sub>2</sub>O(15.0g,68.7mmol)。随后在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。经硅胶纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶离,得到呈灰白色固体状的3-甲酰基-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(12.0g,76%)。(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 10.69 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.72 (s, 9H)。

[0825] 程序AAAO:制备氯化(4-(甲磺酰基)苄基)三苯基𬭸



[0827] 将1-(氯甲基)-4-(甲磺酰基)苯(5.00g,24.4mmol)于甲苯(100mL)中的溶液置放于250mL用氮气惰性气体净化且维持的圆底烧瓶中。添加三苯基𬭸(6.40g,24.4mmol),且在100℃下搅拌所得溶液整夜。用水/冰浴冷却反应混合物,且通过过滤收集所得固体。在干燥后,获得呈灰白色固体状的氯化(4-(甲磺酰基)苄基)三苯基𬭸(6.20g,54%)。(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7.85-7.73 (m, 9H), 7.63-7.50 (m, 8H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.03 (d, J=15.6Hz, 2H), 2.99 (s, 3H)。

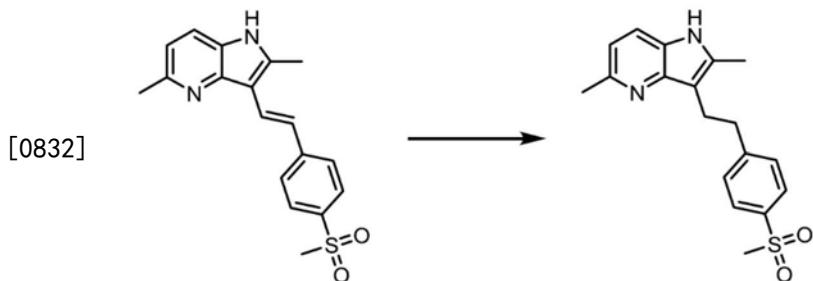
[0828] 程序AAAP:制备(E)-2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙烯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



[0830] 将3-甲酰基-2,5-二甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(5.20g,19.0mmol)、氯化(4-(甲磺酰基)苄基)三苯基𬭸(3.06g,6.55mmol)、甲醇(30mL)及<sup>t</sup>BuOK(1.88g,16.8mmol)置放于50mL圆底烧瓶中。在50℃下搅拌所得溶液30分钟,且随后冷却至室温。通过过滤收集固体,且用冷MeOH(5mL)洗涤滤饼。在干燥后,获得呈黄色固体状的(E)-2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙烯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.50g,24%)。(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11.28 (brs, 1H), 7.73 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.41 (d, J=

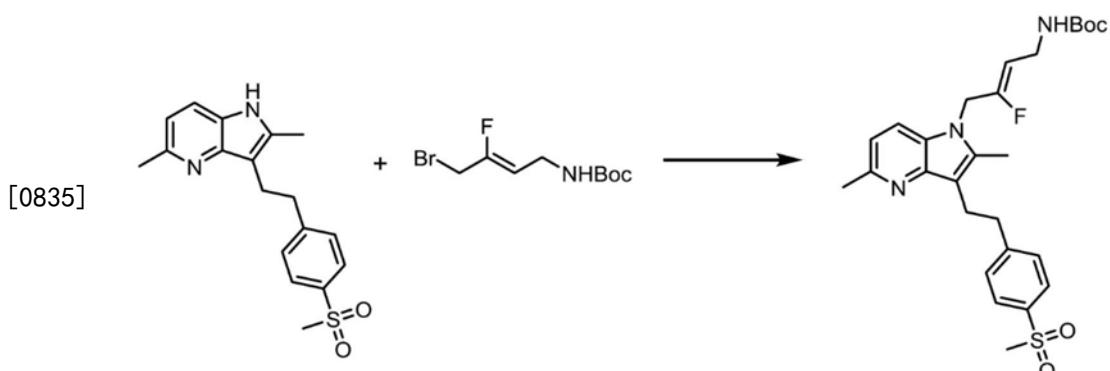
8.1Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.64 (d,  $J=12.0$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H) 2.39 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

[0831] 程序AAAQ: 制备2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



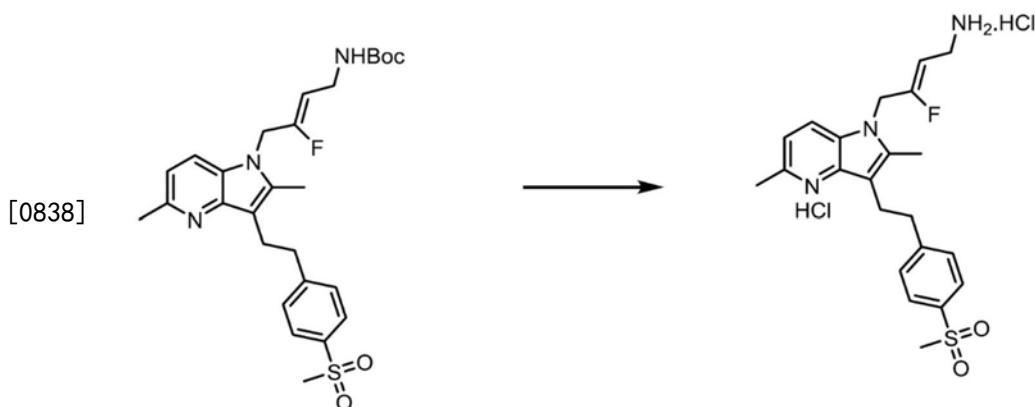
[0833] 将 (E)-2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙烯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (1.00g, 3.06mmol) 于甲醇/THF (6/6mL) 中的溶液、钯/碳 (10% w/w; 326mg) 相继置放于100mL圆底烧瓶中。将所得溶液于室温在氢气环境(气球)下搅拌1小时。过滤掉固体且在真空中浓缩滤液, 得到呈黄色固体状的2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (660mg, 66%)。( $300$ MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 10.72 (brs, 1H), 7.80 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 6.85 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.12 (s, 3H)。

[0834] 程序AAAR: 制备(Z)-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯



[0836] 将2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (660mg, 2.01mmol)、DMF (4mL) 及氢氧化钾 (150mg, 2.67mmol) 置放于50mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液5分钟。添加(Z)-4-(溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (591mg, 2.20mmol) 且所得溶液在室温下再搅拌5小时。随后通过添加水 (5mL) 泽灭反应。用乙酸乙酯 (10mL  $\times$  3) 萃取所得溶液, 且经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥经合并的有机物, 且随后在真空中浓缩。通过急骤制备型HPLC (硅胶; 移动相: 在10分钟内水 (0.1%FA) /  $\text{CH}_3\text{CN}=20\%$  增加至水 (0.1%FA) /  $\text{CH}_3\text{CN}=80\%$ ); 侦测器, UV 254nm) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的(Z)-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 48%)。( $300$ MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm: 12.71 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.42 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.93-4.72 (m, 3H), 3.53 (brs, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.01 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

[0837] 程序AAAS: 制备(Z)-4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲磺酰基)苯乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物40)

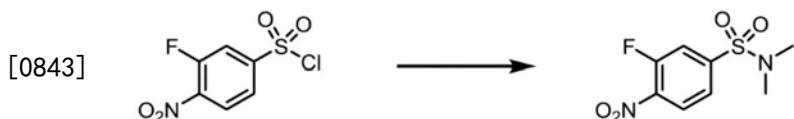


[0839] 将 (Z) - (4- (2,5-二甲基-3- (4- (甲磺酰基) 苯乙基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基) -3-氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (350mg, 0.68mmol)、甲醇 (10mL)、氯化氢 (2M二噁烷溶液; 4mL) 置放于50mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩反应混合物,且用乙醚 (20mL) 稀释所得溶液。通过过滤收集固体且用乙醚洗涤滤饼。随后风干固体,得到呈灰色固体状的 (Z) -4- (2,5-二甲基-3- (4- (甲磺酰基) 苯乙基) -1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基) -3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐 (218mg, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.57-8.54 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 5.29-5.11 (m, 3H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 5H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0840] 实施例31

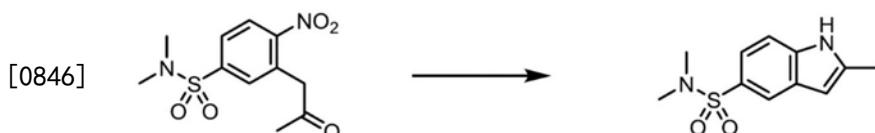
[0841] 以下化合物根据程序AAAT、L、M、AAAU、AAAV、AAAW、J及Q制得。

[0842] 程序AAAT:制备3-氟-N,N-二甲基-4-硝基苯磺酰胺



[0844] 在0℃下,向二甲胺盐酸盐 (340mg, 4.17mmol) 于二氯甲烷中的搅拌溶液中添加三乙胺 (1.28mL, 9.18mmol)。搅拌2分钟后,一次性添加3-氟-4-硝基苯磺酰氯 (1.00g, 4.17mmol)。所得混合物在0℃下再搅拌20分钟。将反应混合物分配于二氯甲烷 (30mL) 与水 (10mL) 之间且用饱和NaCl水溶液洗涤有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的3-氟-N,N-二甲基-4-硝基苯磺酰胺 (1.02g, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.23 (dd, J=8.7, 6.8Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.57 (s, 3H)。

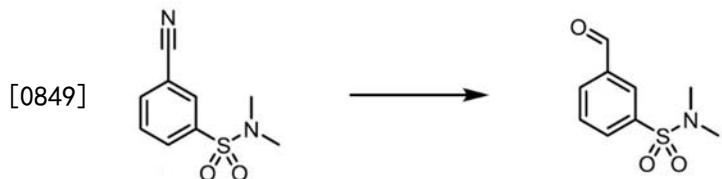
[0845] 程序AAAU:制备N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-磺酰胺



[0847] 在室温下,向N,N-二甲基-4-硝基-3- (2-氧代丙基) 苯磺酰胺 (1.16g, 4.05mmol) 及甲酸铵 (1.79g, 28.4mmol) 于甲醇 (20mL) 中的搅拌溶液中添加钯/碳 (647mg, 6.08mmol) 于水 (1mL) 中的浆料。随后将所得混合物加热回流1.5小时。冷却至室温后,用二氯甲烷 (10mL) 稀释反应混合物且经由Celite<sup>TM</sup>插塞过滤,再用甲醇 (50mL) 洗涤。在真空中浓缩滤液后,将所得残余物溶解于乙酸乙酯中,且添加水。分离各相且再用乙酸乙酯萃取水相。合并有机物且用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且在真空中浓缩,得到呈黄色固体状的粗制标题化合物N,N,2-

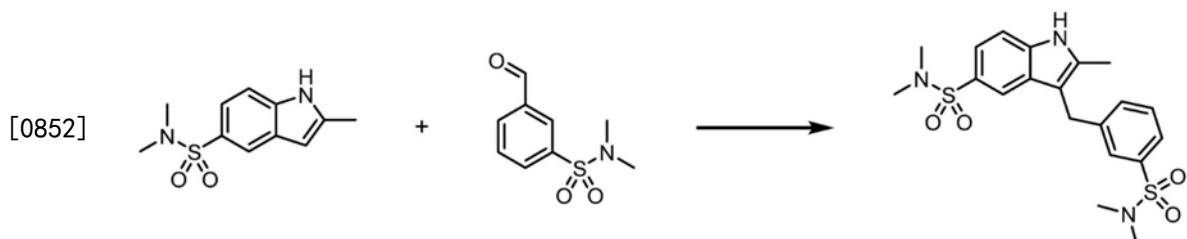
三甲基-1H-吲哚-5-磺酰胺(890mg,92%)。粗物质不经进一步纯化即进入下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm: 8.21 (s, 1H), 8.09-7.88 (m, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.39 (dt, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 6.37 (p, J=2.1, 1.0Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.51 (s, 3H)。

[0848] 程序AAAV:制备3-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺



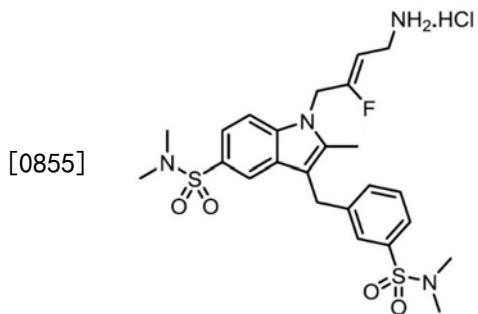
[0850] 在室温下,向3-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.00g,9.51mmol)于甲酸(12mL)中的悬浮液中添加雷氏镍(1.50g)。将所得混合物加热至回流且继续搅拌1小时。冷却至室温后,经celite过滤反应混合物且将滤液转移至含有水(50mL)的分液漏斗中。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL×3)、饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到浅黄色油状物,其在冷冻后固化。粗制3-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.85g,82%)不经纯化即进入下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 10.12 (s, 1H), 8.29 (dd, J=1.6Hz, 1H), 8.14 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.76 (dd, J=7.7Hz, 1H), 2.78 (s, 8H)。

[0851] 程序AAAW:制备3- (3- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苄基) -N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-磺酰胺



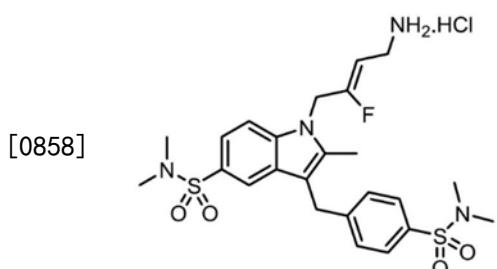
[0853] 在室温下,向N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-磺酰胺(100mg,0.42mmol)及3-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(89.5mg,0.42mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的搅拌溶液中添加三乙基硅烷(0.20mL,1.26mmol)及三氟乙酸(0.16mL,2.10mmol)。所得橙色溶液在室温下搅拌整夜。将反应混合物冷却至0℃且小心地用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和。将混合物转移至分液漏斗且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)萃取水层。用饱和NaCl水溶液(20mL)洗涤经合并的有机物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。经硅胶纯化粗物质,用乙酸乙酯:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:己烷(1:1:3)分离,得到呈灰白色固体状的产物3- (3- (N,N-二甲基氨基磺酰基) 苄基) -N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-磺酰胺(130mg,71%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.31 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.62 (s, 6H), 2.46 (s, 3H)。

[0854] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(3-(N,N-二甲基氨基磺酰基) 苄基) -N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-磺酰胺盐酸盐(化合物7)



[0856]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ) 87.97 (s, 3H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.44 (dd,  $J$ =8.6, 1.7Hz, 1H), 5.19 (d,  $J$ =13.3Hz, 2H), 5.09 (dt,  $J$ =35.1, 7.5Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.46 (d,  $J$ =7.2Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 6H)。

[0857] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-N,N,2-三甲基-1H-吲哚-5-磺酰胺盐酸盐(化合物6)

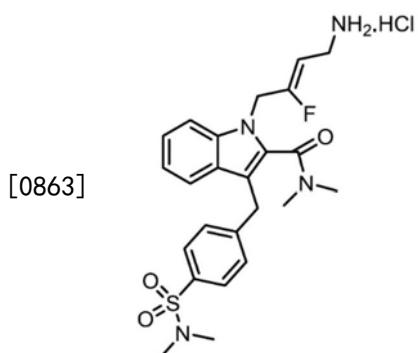


[0859]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J$ =8.3Hz, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.47 (d,  $J$ =8.3Hz, 2H), 7.31 (ddd,  $J$ =8.4, 7.0, 1.1Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$ =7.6Hz, 1H), 5.17-4.88 (m, 3H), 4.95 (dt,  $J$ =34.4, 7.4Hz, 1H), 4.29 (d,  $J$ =16.0Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$ =16.9Hz, 1H), 3.59 (d,  $J$ =7.4Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 6H)。

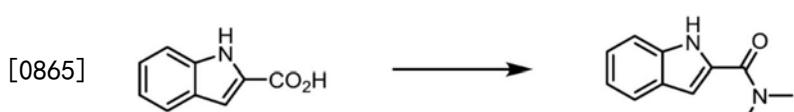
### [0860] 实施例32

[0861] 以下化合物根据程序AAAX、AAAV、AAAW、J及Q制得。

[0862] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-N,N-二甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺盐酸盐(化合物5)



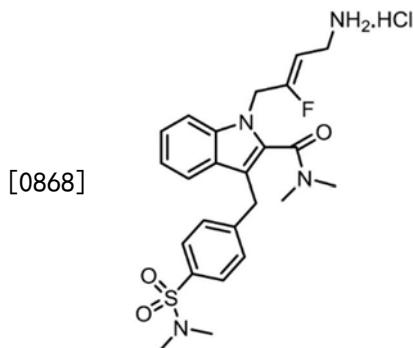
[0864] 程序AAAX: 制备N,N-二甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺



[0866] 于室温在N<sub>2</sub>下,向二甲胺盐酸盐(0.76g,9.31mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中

添加三乙胺(4.32mL,31.0mmol)。所得混合物在室温下搅拌10分钟,此时相继添加吲哚-2-甲酸(1.00g,6.21mmol)、HATU(2.83g,7.45mmol)。所得溶液在室温下搅拌4小时。将反应混合物倾入冷(0℃)水中,产生茶色固体沉淀。通过过滤分离固体,再用水洗涤且风干整夜,得到N,N-二甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺(1.11g,95%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm:9.45(s,1H),7.69(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),7.46(dd,J=8.2,0.9Hz,1H),7.32(dd,J=7.0,1.2Hz,1H),7.16(dd,J=8.0,7.0,1.0Hz,1H),6.88(dd,J=2.1,1.0Hz,1H),3.43(s,3H),3.27(s,3H)。

[0867] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-N,N-二甲基-1H-吲哚-2-甲酰胺盐酸盐(化合物5)

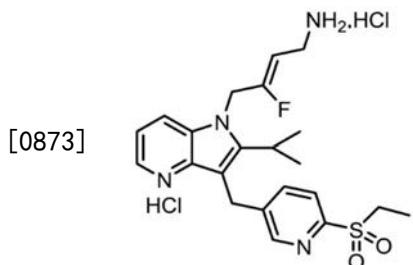


[0869] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.67(d,J=8.3Hz,2H),7.55-7.50(m,2H),7.47(d,J=8.3Hz,2H),7.31(ddd,J=8.4,7.0,1.1Hz,1H),7.13(dd,J=7.6Hz,1H),5.17-4.88(m,3H),4.29(d,J=16.0Hz,1H),4.17(d,J=16.9Hz,1H),3.59(d,J=7.4Hz,2H),3.10(s,4H),2.97(s,3H),2.65(s,6H)。

[0870] 实施例33

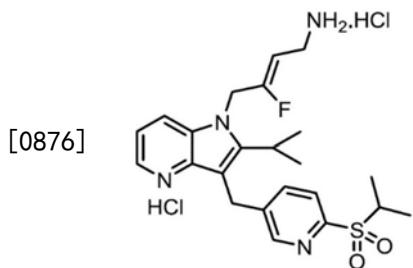
[0871] 以下化合物根据程序AA、Y、W、L、M、N、O、P、J及Q制备。

[0872] (Z)-4-(3-((6-(乙磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物43)



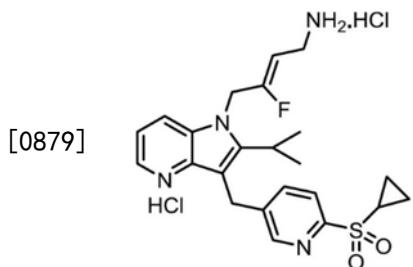
[0874] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δppm:8.79(d,J=7.9Hz,1H),8.62(s,1H),8.52(d,J=5.5Hz,1H),8.03(d,J=7.4Hz,1H),7.82(d,J=7.6Hz,1H),7.75(t,J=6.9Hz,1H),5.49(d,J=11.6Hz,2H),5.37(dd,J=33.5,6.8Hz,1H),4.65(s,2H),3.63(d,J=7.9Hz,1H),3.41(q,J=7.5Hz,2H),3.37(s,2H),1.42(d,J=6.8Hz,6H),1.24(t,J=7.4Hz,3H)。

[0875] (Z)-3-氟-4-(2-异丙基-3-((6-(异丙基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物41)



[0877]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.79 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.68 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.60 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 3H), 7.95 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (dd,  $J=8.3, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 5.50 (d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2H), 5.26 (dt,  $J=36.2, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.67 (s, 2H), 3.68 (p,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.61-3.40 (m, 3H), 1.26 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H), 1.16 (dd,  $J=7.0, 2.0\text{Hz}$ , 7H)。

[0878] (Z)-4-((6-(环丙基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物44)

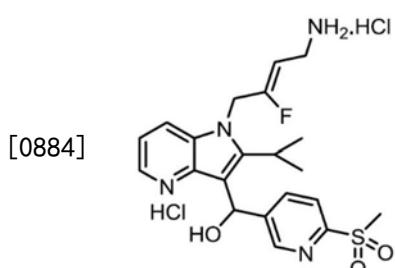


[0880]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm: 8.77 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.59 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (dd,  $J=5.9, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (dd,  $J=8.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dd,  $J=8.3, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 5.55-5.45 (m, 2H), 5.32 (dt,  $J=34.3, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (s, 2H), 3.74-3.56 (m, 3H), 2.86 (tt,  $J=7.9, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 1.43 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 6H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.16-1.01 (m, 2H)。

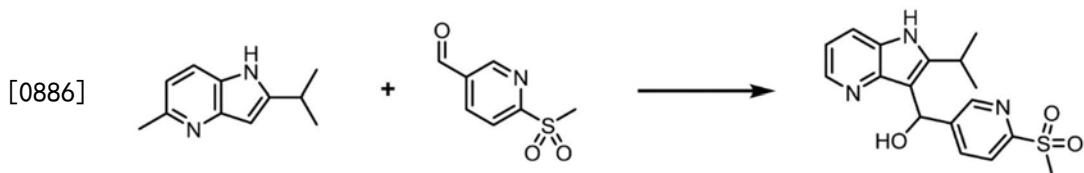
[0881] 实施例34

[0882] 以下化合物根据程序AAAK、AAAL、AA、Y、AAD、AAAY、T及Q制备。

[0883] (Z)-{(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)(6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲醇二盐酸盐(化合物42)}

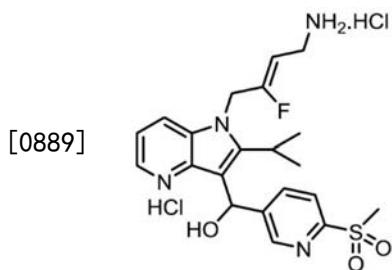


[0885] 程序AAAY: 制备 (2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基) (6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲醇



[0887] 将2-异丙基-5-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.60g, 9.99mmol)于无水THF(30mL)中的溶液置放于250mL圆底烧瓶中。此后在搅拌下在0℃下逐滴添加LiHMDS(12mL, 12.0mmol)。搅拌混合物10分钟。在搅拌下在0℃下向其中逐滴添加6-(甲磺酰基)烟碱醛(2.30g, 12.4mmol)于THF(20mL)中的溶液。在0℃下搅拌所得溶液1小时。随后通过添加盐水(50mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取所得溶液且合并有机层,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。经硅胶纯化残余物,用二氯甲烷/甲醇(10:1)分离,得到呈淡黄色固体状的(2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)(6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲醇(2.80g, 81%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm: 11.17 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 1H), 6.43 (d, J=4.1Hz, 1H), 6.03 (d, J=4.2Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.09 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0888] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)(6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲醇二盐酸盐(化合物42)



[0890] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm: 8.91-8.70 (m, 2H), 8.45 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 8.19-7.96 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.3, 5.9Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.49 (d, J=11.5Hz, 2H), 5.31 (dt, J=34.3, 7.4Hz, 1H), 3.66 (dd, J=10.6, 7.3Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.52 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.35 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0891] 实施例35

[0892] 用于测定本发明化合物抑制来自不同来源的LOX及LOXL1-4的能力的方法

[0893] 赖氨酰氧化酶(LOX)为细胞外铜依赖性酶,其氧化胶原蛋白中的肽基离胺酸及羟基离胺酸残基以及弹性蛋白中的离胺酸残基,产生肽基α-氨基己二酸-δ-半醛。可以通过结合至LOX的活性位点的β-氨基丙腈(BAPN)不可逆地抑制此催化反应(Tang S.S., Trackman P.C. 及 Kagan H.M., Reaction of aortic lysyl oxidase with beta-aminopropionitrile. J Biol Chem 1983;258:4331-4338)。存在五个LOX家族成员;其为LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3及LOXL4。LOX及LOXL家族成员可以重组活性蛋白质形式自商业来源获得;或自动物组织(如牛主动脉、肌腱、猪皮)中提取;或由细胞培养物制备。使用高产量偶合比色法测试本发明化合物对指定LOX-LOXL制剂的抑制作用(Holt A. 及 Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related

enzymes. *Nat. Protoc.* 2006; 1: 2498-2505)。使用384或96孔形式进行分析。简言之,在标准384孔板分析中,将同功酶及直系同源物中的任一者于1.2M尿素中的25 $\mu$ L稀释液、50mM硼酸钠缓冲剂(pH 8.2)添加至存在1 $\mu$ M莫非吉兰及0.5mM巴吉林(pargyline) (分别用于抑制SSAO以及MAO-B及MAO-A)的各孔中。将测试化合物溶解于DMSO中且在与酶一起在37℃下培育30分钟后,用含11个数据点、通常在微摩尔或纳摩尔范围内的浓度反应曲线(CRC)测试。随后向对应的孔中添加25 $\mu$ L反应混合物,其含有两倍 $K_m$ 浓度的腐胺(Sigma Aldrich, 例如于LOX而言为20mM, 或于LOXL2及LOXL3而言为10mM)、120 $\mu$ M Amplex Red(Sigma Aldrich) 及1.5U/mL辣根过氧化酶(Sigma Aldrich),于1.2M尿素、50mM硼酸钠缓冲剂(pH 8.2)中制备。在96孔板的情况下,以上体积加倍。在自37℃至45℃的温度范围内,在565nm激励及590发射(Optima; BMG labtech)下,每2.5分钟读取荧光(RFU),持续30分钟。使用MARS数据分析软件(BMG labtech)计算各孔的动力学斜率且用此值推导 $IC_{50}$ 值(Dotmatics)。本发明化合物抑制LOX及其他家族成员的胺氧化酶活性的能力显示于表2中。

[0894] 表2

[0895] 本发明化合物的实例的LOX及LOXL2抑制活性

化合物	牛 LOX 活性 $IC_{50}$ (纳摩尔)	人类 LOXL2 活性 $IC_{50}$ (纳摩尔)
<b>BAPN</b>	>1000	<1000
<b>1</b>	>300	<300
<b>2</b>	>300	<300
<b>3</b>	>300	<300
<b>4</b>	>300	<300
<b>5</b>	>300	<300
<b>6</b>	>300	<300
<b>7</b>	>300	<300
<b>8</b>	>300	<300
<b>9</b>	>300	<300
<b>10</b>	>300	<300
<b>11</b>	>300	<300
<b>12</b>	>300	<300
<b>13</b>	>300	<300
<b>14</b>	>300	<300
<b>15</b>	>300	<300
<b>16</b>	>300	<300
<b>17</b>	>300	<300
<b>18</b>	>300	<300
<b>19</b>	>300	<300

[0896]

<b>20</b>	>300	<300
<b>21</b>	>300	<300
<b>22</b>	>300	<300
<b>23</b>	>300	<300
<b>24</b>	>300	<300
<b>25</b>	>300	<300
<b>26</b>	>300	<300
<b>27</b>	>300	<300
<b>28</b>	>300	<300
<b>29</b>	>300	<300
<b>30</b>	>300	<300
<b>31</b>	>300	<300
<b>32</b>	>300	<300
<b>33</b>	>300	<300
<b>34</b>	>300	<300
<b>35</b>	>300	<300
<b>36</b>	>300	<300
<b>37</b>	>300	<300
<b>38</b>	>300	<300
<b>39</b>	>300	<300
<b>40</b>	>300	<300
<b>41</b>	>300	<300
<b>42</b>	>300	<300
<b>43</b>	>300	<300
<b>44</b>	>300	<300

[0897] [0898] 实施例36

[0899] [0900] 用于确定式I的化合物抑制人类重组性SSAO/VAP-1的能力的方法

使用如针对单胺氧化酶、含铜胺氧化酶及相关酶所述的偶合比色法测定人类重组性SSAO/VAP-1胺氧化酶活性 (Holt A. 及 Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. Nat Protoc 2006;1:2498-2505)。简言之,将对应于人类SSAO/VAP-1的残基34-763且并入有小鼠 Igκ信号序列、N端flag抗原决定基卷标及烟草蚀刻病毒 (TEV) 裂解位点的经选殖cDNA模板组装于Geneart AG的哺乳动物表现载体 (pLO-CMV) 中。将此含有人类SSAO/VAP-1残基的载体转染至CHO-K1糖基化突变细胞株Lec 8 中。将稳定表现人类SSAO/VAP-1的纯系分离且大规模培养。使用免疫亲和层析法纯化及回收活性人类SSAO/VAP-1。将其用作SSAO/VAP-1活性源。使用96或384孔形式进行高产量比色分析。简言之,在标准96孔板分析中,将0.1M磷酸钠缓冲剂 (pH 7.4) 中的50μL经纯化的人类SSAO/VAP-1 (0.25μg/mL) 添加至各孔中。将测试化合物溶解于DMSO中且在与人类SSAO/VAP-1一起在37°C下培育30分钟后,用含4-11个数据点、通常在微摩尔或纳摩尔范围内的浓度反应曲线 (CRC) 测试。培育30分钟后,向对应的孔中添加50μL反应混合物,其含有600μM苯甲胺 (Sigma Aldrich)、120μM Amplex Red (Sigma Aldrich) 及1.5U/mL辣根过氧化酶 (Sigma Aldrich),于0.1M磷酸钠缓冲剂 (pH 7.4) 中制备。在37°C, 565nm激励及590发射 (Optima; BMG labtech) 下,每2.5分钟读取荧光单位 (RFU),持续30分钟。使用MARS数据分析软件 (BMG labtech) 计算各孔的动力学斜率且用此值推导IC<sub>50</sub>值 (Dotmatics)。式I化合物抑制SSAO/VAP-1活性。

VAP-1的能力显示于表3中。

[0901] 实施例37

[0902] 用于测定式I的化合物抑制人类重组性MAO-B的能力的方法

[0903] 通过测定本发明化合物活体外抑制MAO-B活性的能力来测试其特异性。使用重组性人类MAO-B (0.06mg/mL; Sigma Aldrich) 作为MAO-B酶活性源。除了使用100μM苯甲胺受质的外, 以与人类SSAO/VAP-1 (实施例36) 类似的方式进行分析。式I化合物抑制MAO-B的能力显示于表3中。

[0904] 表3

[0905] 式I的化合物对LOX及LOXL2相较于SSAO/VAP-1及MAO-B的选择性

化合物	SSAO/VAP-1 活性 IC <sub>50</sub> (微摩尔)	MAO-B 活性 IC <sub>50</sub> (微摩尔)
<b>BAPN</b>	>3	>3
<b>1</b>	>3	>3
<b>2</b>	>3	>3
<b>3</b>	>3	>3
<b>4</b>	>3	>3
<b>5</b>	>3	>3
<b>6</b>	>3	>3
<b>7</b>	>3	>3
<b>8</b>	>3	>3
<b>9</b>	>3	>3

[0906]

<b>10</b>	>3	>3
<b>11</b>	>3	>3
<b>12</b>	>3	>3
<b>13</b>	>3	>3
<b>14</b>	>3	>3
<b>15</b>	>3	>3
<b>16</b>	>3	>3
<b>17</b>	>3	>3
<b>18</b>	>3	>3
<b>19</b>	>3	>3
<b>20</b>	>3	>3
<b>21</b>	>3	>3
<b>22</b>	>3	>3
<b>23</b>	>3	>3
<b>24</b>	>3	>3
<b>25</b>	>3	>3
<b>26</b>	>3	>3
<b>27</b>	>3	>3
<b>28</b>	>3	>3
<b>29</b>	>3	>3
<b>30</b>	>3	>3
<b>31</b>	>3	>3
<b>32</b>	>3	>3
<b>33</b>	>3	>3
<b>34</b>	>3	>3
<b>35</b>	>3	>3
<b>36</b>	>3	>3
<b>37</b>	>3	>3
<b>38</b>	>3	>3
<b>39</b>	>3	>3
<b>40</b>	>3	>3
<b>41</b>	>3	>3
<b>42</b>	>3	>3
<b>43</b>	nt	nt
<b>44</b>	nt	nt

[0907]

[0908] LOX及LOXL1-4酶为黄素依赖性及铜依赖性胺氧化酶大家族的成员,其包含SSAO/VAP-1及单胺氧化酶-B(MAO-B)。相对于SSAO/VAP-1、MAO-B及其他家族成员胺氧化酶而言,本发明化合物选择性抑制LOX酶家族的成员。选择性量值的实施例可见于表3中。

[0909] 实施例38

[0910] 抑制CC1<sub>4</sub>诱发的肝纤维化

[0911] 经由使用CC1<sub>4</sub>诱发的肝纤维化模型,进行使用LOXL2抑制剂治疗炎性/纤维化疾病的分析。归因于肝细胞的再生效能,完全实质再生之后常有肝脏损伤。由于CC1<sub>4</sub>的施用所导致的连续肝脏损伤导致细胞外基质累积,伴随着复发性肝细胞坏死、发炎及再生过程,造成肝纤维化且从而造成肝硬化(参见Natsume,M.等人,Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice.J.Leukoc.Biol.,1999,66,.601-608;也参见Yao,Q.Y.等人Inhibition by curcumin

of multiple sites of the transforming growth factor-beta signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. BMC Complement Altern Med. 2012年9月16日; 12(1):156)。

[0912] 向大鼠经口施用浓度为0.25 $\mu$ L/g、于橄榄油中的CCl<sub>4</sub>,每周3次,持续6周。在整个实验程序期间或者在施用CCl<sub>4</sub>仅3周之后且随后在整个研究中给予0.1-100mg/Kg化合物25。相比于显示肝纤维化增加的载体处理组,施用化合物25显示高达50%的减少,如通过肝脏定量天狼星红染色所展示(参见图1)。另外,通过羟脯氨酸分析,经化合物25处理的小鼠导致肝脏胶原蛋白发生统计学上显著的减少,其中>30%的胶原蛋白受到抑制。

[0913] 实施例39

[0914] 链脲佐菌素及高脂肪饲料诱发的肝纤维化

[0915] 高脂肪/碳水化合物饲料诱发的肝纤维化为肝功能障碍及最终肝脏衰竭的最常见原因。通过在出生2天后单次皮下注射200 $\mu$ g链脲佐菌素溶液且在4周龄后饲喂高脂肪饲料而在雄性小鼠中诱发NASH(STAM<sup>TM</sup>模型)。STAM<sup>TM</sup>模型证明NASH进程类似于人类疾病:STAM<sup>TM</sup>小鼠在8周时显示NASH,在12周时,NASH发展为纤维化(K. Saito等人Characterization of hepatic lipid profiles in a mouse model with nonalcoholic steatohepatitis and subsequent fibrosis Sci Rep. 2015年8月20日; 5:12466)。

[0916] 在施用链脲佐菌素8周后,通过以介于10-30mg/kg之间的剂量每天经口管饲施用LOXL2抑制剂化合物22。在已形成NASH后处死小鼠且经由心脏穿刺取得全血样品。收集肝脏样品且用冷生理盐水洗涤。量测肝脏重量。将肝左外叶、右叶及尾叶在液氮中快速冷冻且储存在-80°C下。关于HE染色,自预先固定于波恩氏溶液(Bouin's solution)中的肝脏组织石蜡块中切出切片且将其用Lillie-Mayer的苏木精及伊红溶液染色。根据克莱纳准则(the criteria of Kleiner) (Kleiner DE.等人,Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease.Hepatology, 2005; 41:1313)计算NAFLD活动性评分(NAS)。为使胶原沉积可视化,使用picro天狼星红溶液给波恩固定肝脏切片染色且对纤维化面积进行定量(参见图2)。

[0917] 实施例40

[0918] 在IPF的体外纤维母细胞病灶模型中减少胶原蛋白交联形成

[0919] 通过肌纤维母细胞及称为“纤维母细胞病灶”的细胞外基质(ECM)的密集收集物表征患有特发性肺纤维化(IPF)的患者的肺组织。使用新颖的活体外纤维母细胞病灶模型(Jones等人,AJRCCM 191; 2015:A4912),研究赖氨酰氧化酶(LOX)介导的胶原蛋白交联的形成及非选择性LOX抑制剂β-氨基丙腈(BAPN)以及赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)选择性抑制剂的作用。

[0920] 自纤维化肺的临床诊断生检体生长出初级纤维母细胞培养物且将其储存在液氮中。随后扩增来自确诊的IPF病例的纤维母细胞且在针对成熟胶原蛋白基质沉积进行优化的条件下,在BAPN或LOXL2选择性抑制剂(化合物22)存在下,将其接种至传斯维尔(transwell)细胞膜上。在用转型生长因子β1(TGF-β1)刺激之后,形成多细胞病灶,其在组织方面在组织化学上类似于活体内纤维母细胞病灶。将病灶在TGF-β1及抑制剂存在下再培养六周。随后收集培养物且将其在液氮中快速冷冻。

[0921] 为定量胶原蛋白交联(Robins Biochem Soc Trans 2007; 35(5):849-852; Saito

等人Anal.Biochem.1997;253:26-32;Sims,Avery&Bailey Methods in Molecular Biology 2000;第139卷:11-26),用硼氢化钾处理培养物以使可还原的不成熟交联稳定,且在6N HCl中在100℃下水解16小时。通过羟脯氨酸分析评定总胶原蛋白含量。通过LC/MS/MS 评定不成熟交联且通过ELISA评定成熟吡啶啉交联。交联数据表示为每摩尔胶原蛋白的交联摩尔数。

[0922] 在模型的6周持续时间内,成熟LOX家族介导的胶原蛋白交联的数目增加。BAPN及LOXL2选择性抑制剂(化合物22)均使得交联形成以浓度依赖性方式减少(参见图3)。

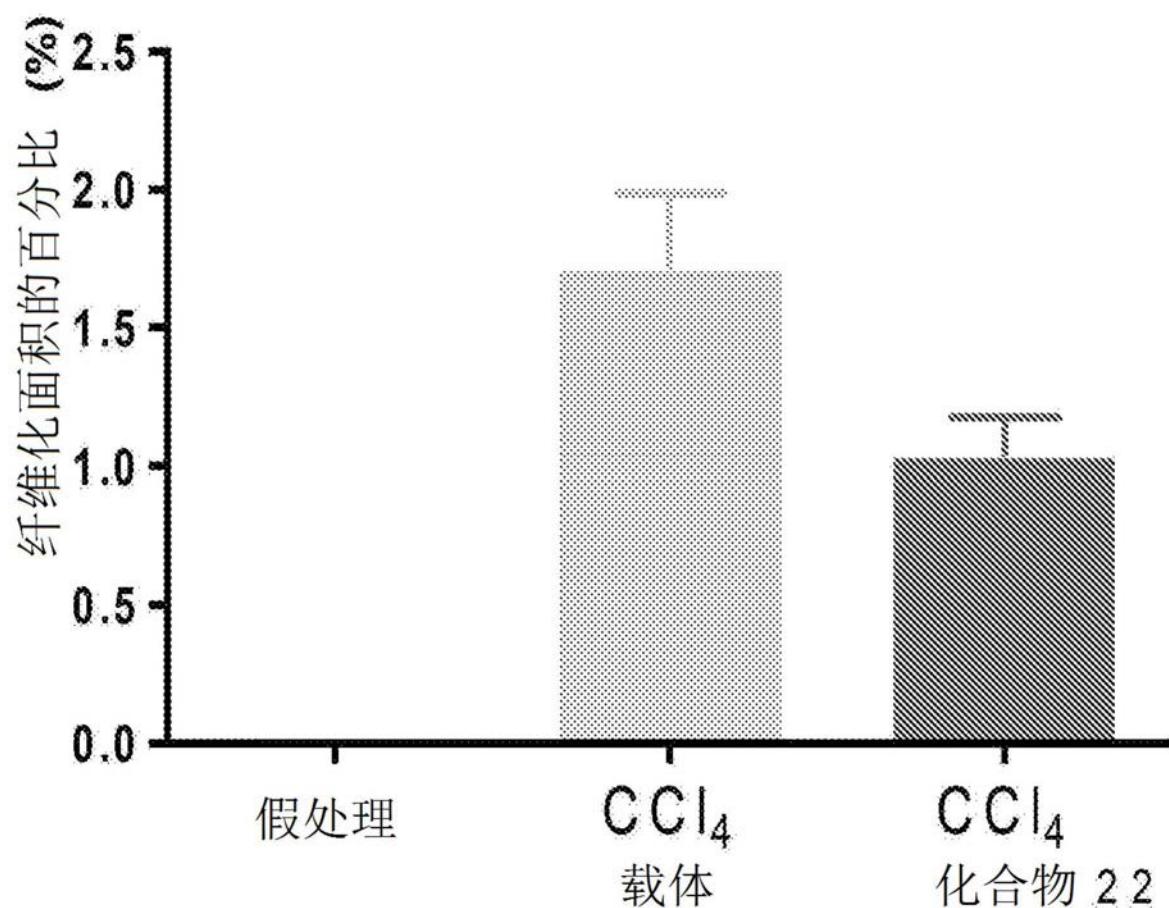
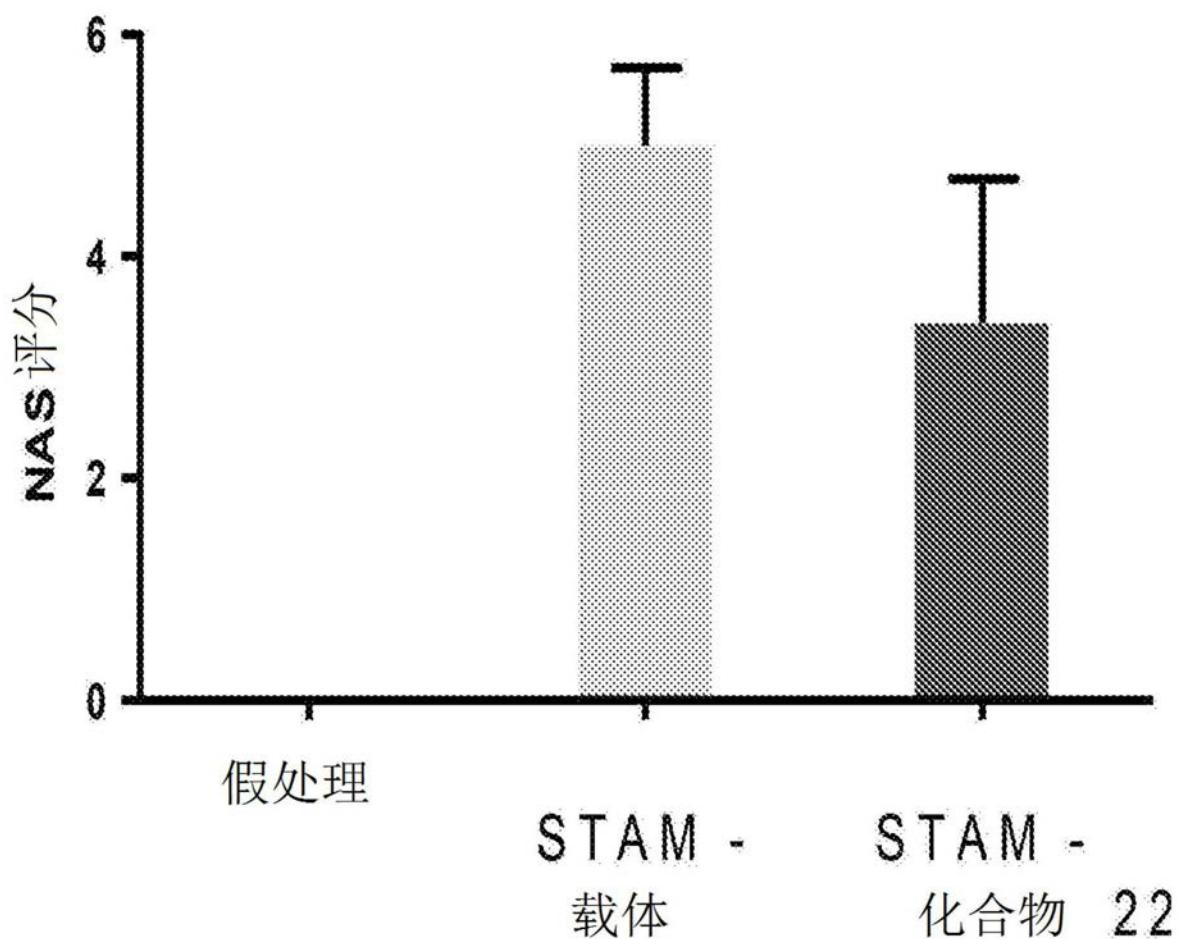


图1



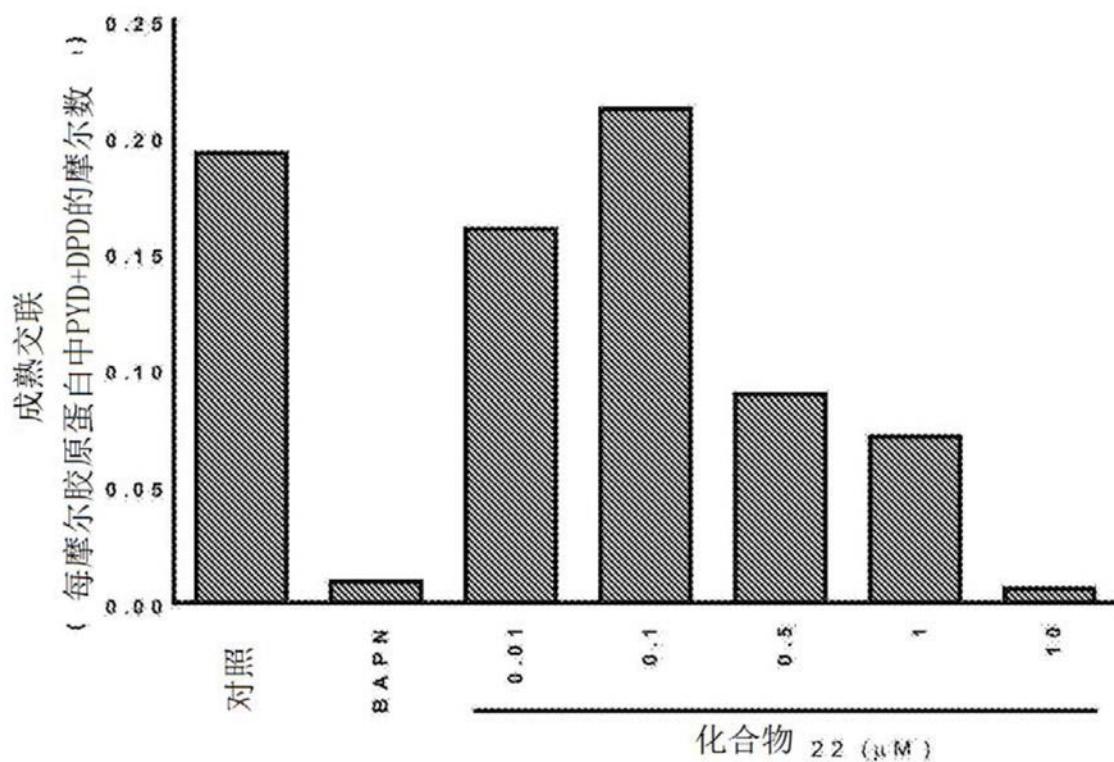


图3