



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114286816 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 20

(21) 申请号 202080060323.3

(22) 申请日 2020.07.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114286816 A

(43) 申请公布日 2022.04.05

(30) 优先权数据
2019902641 2019.07.25 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.02.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2020/050759 2020.07.24

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/012014 EN 2021.01.28

(73) 专利权人 法玛西斯有限公司
地址 澳大利亚新南威尔士州

(72) 发明人 D·W·汉佩特
艾莉森·桃乐丝·芬得利
克雷格·伊旺·特纳
曼达·迪奥达 A·E·格雷克
沃尔夫冈·杰洛利梅克 周文斌

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 王思琪 卑莹

(51) Int.Cl.

C07C 317/32 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)
C07D 279/12 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01)
C07C 317/20 (2006.01)
C07C 315/02 (2006.01)
C07B 45/04 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101917845 A, 2010.12.15
CN 104520268 A, 2015.04.15

审查员 薛文君

(54) 发明名称

赖氨酰氧化酶的二氟卤代烯丙胺衍生物
抑制剂、其制备方法和用途

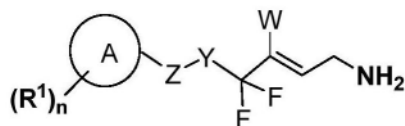
(57) 摘要

本发明涉及制备多种二氟卤代烯丙胺衍生物的方法。本发明还涉及能够抑制某些胺氧化酶的新颖二氟卤代烯丙胺衍生物。这些化合物可用于治疗人类受试者以及宠物和家畜的多种适应症,例如纤维化、癌症和/或瘢痕形成。另外,本发明涉及含有这些化合物的药物组合物及其用途。

CN 114286816 B

权利要求书8页 说明书78页 附图4页

1. 一种式I化合物:



式 I

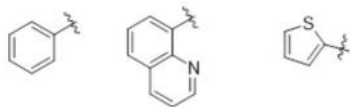
或其药学上可接受的盐;其中:

W为F;

Y为-S(O)₂-或-S(O)-;

Z为-(CH₂)_m-;

A选自由以下组成的组:



每个R¹独立地选自由以下组成的组:X-R²、氘、C₁₋₆烷基、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-NR⁴R⁵、C₃₋₈杂环烷基和-S(O)₂R⁶;

X选自由以下组成的组:O和OCH₂;

R²为任选地被一个或多个R⁷取代的C₆₋₁₀芳基;

R⁴和R⁵独立地选自由以下组成的组:氢和C₁₋₆烷基;

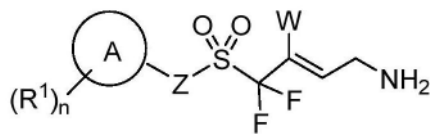
R⁶为C₁₋₆烷基;

R⁷为-S(O)₂R⁶;

n为0、1或5;并且

m为0或1。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式Ia:



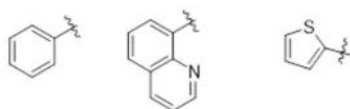
式 Ia

或其药学上可接受的盐;其中:

W为F;

Z为-(CH₂)_m-;

A选自由以下组成的组:



每个 R^1 独立地选自由以下组成的组： $X-R^2$ 、氘、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、 C_{3-8} 杂环烷基和 $-S(O)_2R^6$ ；

X 选自由以下组成的组： O 和 OCH_2 ；

R^2 为任选地被一个或多个 R^7 取代的 C_{6-10} 芳基；

R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组：氢和 C_{1-6} 烷基；

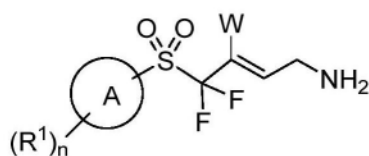
R^6 为 C_{1-6} 烷基；

R^7 为 $-S(O)_2R^6$ ；

n 为0、1或5；并且

m 为0或1。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其具有式Ib：

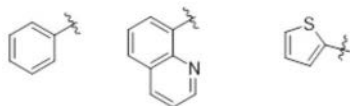


式 Ib

或其药学上可接受的盐；其中：

W 为F；

A 选自由以下组成的组：



每个 R^1 独立地选自由以下组成的组： $X-R^2$ 、氘、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、 C_{3-8} 杂环烷基和 $-S(O)_2R^6$ ；

X 选自由以下组成的组： O 和 OCH_2 ；

R^2 为任选地被一个或多个 R^7 取代的 C_{6-10} 芳基；

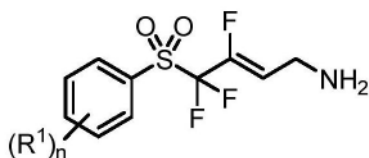
R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组：氢和 C_{1-6} 烷基；

R^6 为 C_{1-6} 烷基；

R^7 为 $-S(O)_2R^6$ ；

n 为0、1或5。

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：

每个 R^1 独立地选自由以下组成的组： $X-R^2$ 、氘、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、 C_{3-8} 杂环烷基和 $-S(O)_2R^6$ ；

X 选自由以下组成的组： O 和 OCH_2 ；

R^2 为任选地被一个或多个 R^7 取代的 C_{6-10} 芳基；

R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组：氢和 C_{1-6} 烷基；

R^6 为 C_{1-6} 烷基；

R^7 为 $-S(O)_2R^6$ ；并且

n 为0、1或5。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中 n 为0。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中

每个 R^1 独立地选自由以下组成的组： $X-R^2$ 、氘、甲基、 OCH_3 、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 、 C_{3-8} 杂环烷基和 SO_2CH_3 ；

X 为 O 或 OCH_2 ；

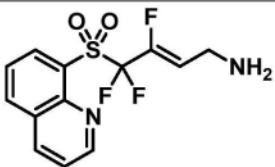
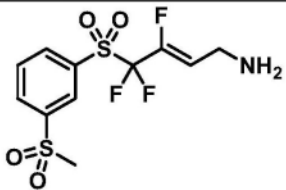
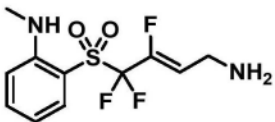
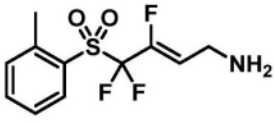
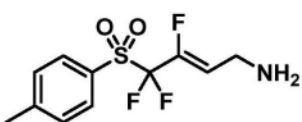
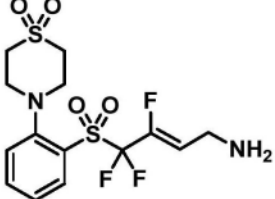
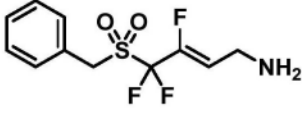
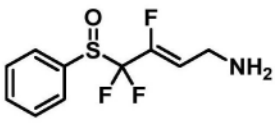
R^2 为被 SO_2CH_3 取代的苯基；

并且

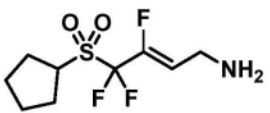
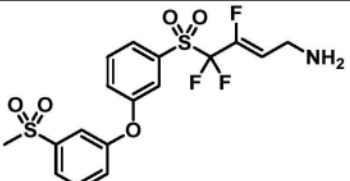
n 为0、1或5。

7. 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)-3,4,4-三氟-4-(苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
---	--	---------------------------------

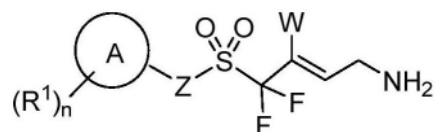
2		(Z)-3,4,4-三氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
3		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
4		(Z)-2-((4-氨基-1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)-N-甲基苯胺
5		(Z)-3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
6		(Z)-3,4,4-三氟-4-甲苯基磺酰基丁-2-烯-1-胺
7		(Z)-4-(2-((4-氨基-1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)苯基)硫代吗啉-1,1-二氧化物
8		(Z)-4-(苄基磺酰基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-胺
9		(Z)-3,4,4-三氟-4-(苯基亚磺酰基)丁-2-烯-1-胺

10		(Z)-3,4,4-三氟-4-((2-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
11		(Z)-2-((4-((1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯酚
12		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-甲氧基苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
13		(Z)-3,4,4-三氟-4-((间甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
14		(Z)-3,4,4-三氟-4-((噻吩-2-基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
15		(Z)-3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
17		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-(甲基磺酰基)苄基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
18		(Z)-3,4,4-三氟-4-((苯基-d5)磺酰基)丁-2-烯-1-胺

19		(Z)-4-(环戊基磺酰基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-胺
20		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺

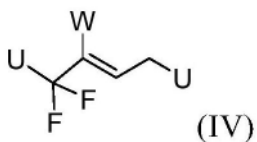
或其药学上可接受的盐。

8. 一种用于制备式Ia化合物的方法：

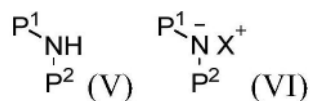


其包括反应步骤 (C)、(D)、(E) 和 (F)，其中：

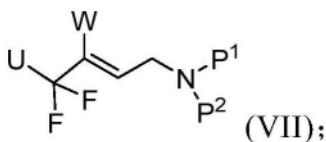
(C) 是式IV化合物：



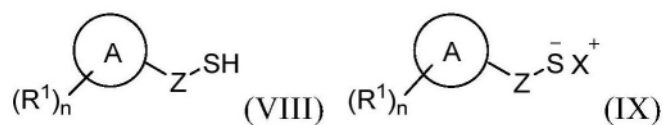
与式V或VI化合物反应：



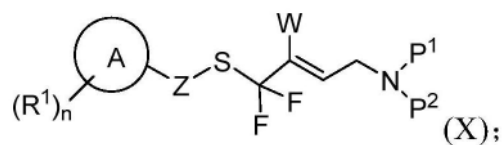
得到式VII化合物：



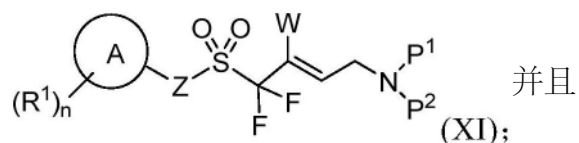
(D) 是式VII化合物与式VIII或IX化合物反应：



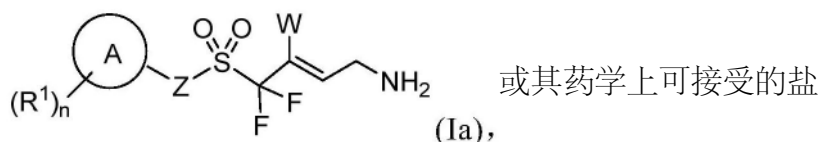
得到式X化合物：



(E) 是使式X化合物氧化，得到式XI化合物：



(F) 是使式XI化合物脱保护,得到式Ia化合物:



其中U为Br、Cl或I;

W为F;

Z为 $-(CH_2)_m-$;

P¹为氮保护基;

P²为氢或氮保护基;或者

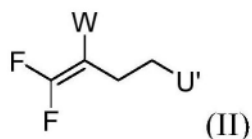
P¹和P²与它们所连接的氮一起形成环状氮保护基

X⁺为金属抗衡离子,选自由以下组成的组:Li⁺、Na⁺、K⁺和Cs⁺,并且

R¹、A、m和n如权利要求1中所定义。

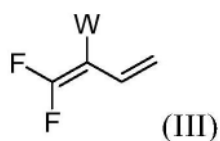
9. 根据权利要求8所述的方法,其中反应步骤(C)之前是反应步骤(A)和(B),其中:

(A) 表示式II化合物:



其中U' 为Br、Cl、I、OMs、OTs;

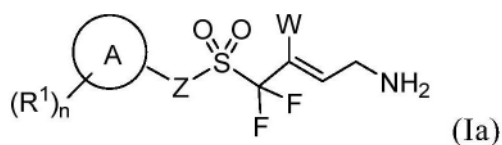
与碱反应,得到式III化合物:



并且

(B) 表示式III化合物与U₂反应,得到式IV化合物。

10. 一种根据权利要求8所述的方法制备的式Ia的化合物:



其中W、R¹、Z、A和n如权利要求1中所定义。

11. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至7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、载剂或稀释剂。

12. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求11所述的药物组合物用于制备用于抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3或LOXL4中任一者的胺氧化酶活性的药物的用途。

13. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求11所述的药物组合物用于制备用于通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白中任一者的活性来治疗病症的药物的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述病症选自由以下组成的组:纤维化、癌症和

关节炎。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中在所述病症是纤维化的情况下,所述纤维化选自由以下组成的组:纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化、肾原性系统性纤维化、克罗恩病、瘢痕瘤、硬皮病/系统性硬化症、关节纤维化、杜普伊特伦挛缩、粘连性关节囊炎、胰腺纤维化、肠纤维化、肝纤维化、肺纤维化、肾脏纤维化、心脏纤维化、纤维狭窄、囊性纤维化、特发性肺纤维化、辐射诱发性纤维化、佩罗尼氏病和硬皮症,或者与以下有关:呼吸系统疾病、伤口愈合和修复异常、瘢痕形成、肥厚性瘢痕/瘢痕瘤、手术后瘢痕形成、心脏骤停以及所有与疾病、损伤、植入物或手术有关的纤维物质沉积过多或异常的病症;

其中在所述病症为癌症的情况下,所述癌症选自由以下组成的组:肺癌;乳腺癌;大肠癌;肛门癌;胰腺癌;前列腺癌;卵巢癌;肝胆管癌;食道癌;间皮瘤;非霍奇金淋巴瘤;膀胱癌;子宫癌;胶质瘤、神经管母细胞瘤;骨髓纤维化、肾脏癌;头颈部癌症;胃癌;多发性骨髓瘤;睾丸癌;生殖细胞肿瘤;神经内分泌肿瘤;宫颈癌;口腔癌;胃肠道、乳腺的类癌;印戒细胞癌;肉瘤、血管瘤、血管外皮细胞瘤、假血管瘤样间质增生、成肌纤维母细胞、纤维瘤病、炎性肌纤维母细胞瘤、脂肪瘤、颗粒细胞瘤、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;并且

其中在所述病症为关节炎的情况下,所述关节炎为类风湿性关节炎或骨关节炎。

16. 根据权利要求12至15中任一项所述的用途,还包括第二治疗剂。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述第二治疗剂选自由以下组成的组:抗癌剂、抗炎剂、抗高血压剂、抗纤维化剂、抗血管生成剂、免疫抑制剂、代谢剂、抗瘙痒剂、抗真菌剂和抗菌剂。

赖氨酰氧化酶的二氟卤代烯丙胺衍生物抑制剂、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及制备多种二氟卤代烯丙胺衍生物的方法。本发明还涉及能够抑制某些胺氧化酶的新颖二氟卤代烯丙胺衍生物。这些化合物可用于治疗人类受试者以及宠物和家畜的多种适应症,例如纤维化、癌症和/或瘢痕形成。另外,本发明涉及含有这些化合物的药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 一个由五种密切相关的酶组成的家族与纤维化疾病和转移性癌症有关。酶是第一个被描述的家族成员赖氨酰氧化酶 (LOX) 以及LOX-样1 (LOXL1)、LOXL2、LOXL3和LOXL4 (《细胞生物化学杂志 (J Cell Biochem)》2003;88:660-672)。赖氨酰氧化酶同工酶是铜依赖性的胺氧化酶,可引发胶原蛋白和弹性蛋白的共价交联。赖氨酰氧化酶同工酶的主要功能是通过将赖氨酸和羟赖氨酸氨基酸侧链氧化脱氨为与邻近残基自发反应的醛来促进胶原蛋白和弹性蛋白的交联。所得交联链有助于细胞外基质 (ECM) 的稳定性,并使其不易被诸如基质金属蛋白酶 (MMP) 之类的酶降解。赖氨酰氧化酶的活性对于维持人体许多器官系统的结缔组织的正常拉伸和弹性特征至关重要。

[0003] 赖氨酰氧化酶同工酶属于一大群的胺氧化酶,包括黄素依赖性和铜依赖性氧化酶,它们通过催化辅因子的性质来描述。黄素依赖性酶包括单胺氧化酶-A (MAO-A)、单胺氧化酶-B (MAO-B)、多胺氧化酶和赖氨酸脱甲基酶 (LSD1),并且铜依赖性酶包括氨基脲敏感性胺氧化酶 (血管黏附蛋白-1、SSAO/VAP-1)、视网膜胺氧化酶、二胺氧化酶和赖氨酰氧化酶同工酶。铜依赖性胺氧化酶具有第二个辅因子,所述辅因子因酶而异。在SSAO/VAP-1中,它是一个氧化的酪氨酸残基 (TPQ,被氧化成醌),而在赖氨酰氧化酶同工酶中,TPQ已通过添加邻近的赖氨酸残基进一步加工 (形成LTQ) (《细胞生物化学杂志》2003;88:660-672)。

[0004] 赖氨酰氧化酶同工酶表现出不同的体内表达模式,这表明特定的同工酶将具有特定的生物学作用。LOX的催化活性形式已经在胞质和核区室中被鉴定出来,并且正在进行研究以确定它们在这些区室中的作用。例如,LOX本身在上皮到间质转化 (EMT)、细胞迁移、粘附、转化和基因调控中起主要作用。LOX表达/活性的不同模式已经与不同的病理过程关联起来,包括纤维化疾病、阿尔茨海默氏病和其他神经退行性过程,以及肿瘤的进展和转移 (《美国外科杂志 (Am J Surg)》2005;189:297-301)。

[0005] 损伤后具有结缔组织的死细胞或受损细胞的直接替代代表了一种生存机制,所述机制在整个进化过程中都是保守的,并且似乎在人类中最为明显,在创伤、感染或疾病发生后发挥着重要作用。在慢性和/或反复受伤后,可能会逐渐形成瘢痕,导致部分或整个受影响器官的功能受损。各种原因,诸如慢性感染、慢性暴露于酒精和其他毒素、自身免疫和变态反应或手术、放疗和化学疗法均可导致纤维化。因此,这种病理过程几乎可以发生在身体的任何器官或组织中,并且通常是由于同时发生炎症、组织破坏和修复持续数周或数月的情况所导致。在这种情况下,纤维化最常影响肺、肝、皮肤、肾脏和心血管系统。

[0006] 例如,肝纤维化可作为血色素沉着病、威尔逊氏病、酒精中毒、血吸虫病、病毒性肝炎、胆管阻塞、暴露于毒素和代谢紊乱的并发症而发生。肝纤维化的特征是细胞外基质的积累,可以从性质上区别于正常肝脏。这种纤维化可发展为肝硬化、肝衰竭、癌症并最终死亡(《病理学-研究与实践(Pathology-Research and Practice)》1994;190:910-919)。

[0007] 高血压、高血压心脏病、动脉粥样硬化和心肌梗塞可导致纤维化组织在心脏和血管中积累,其中细胞外基质的积累或纤维化沉积导致血管系统变硬和心脏组织本身变硬(《美国生理学杂志:心脏与循环生理学(Am J Physiol Heart Circ Physiol)》2010;299:H1-H9)。

[0008] 肺动脉高压(PAH)是一种罕见且快速致死的病症,其特征是肺动脉压升高并由肺血管阻力增加引起。尽管存在多种原因的异质性病症,但人们越来越认识到,PAH与其他疾病(诸如结缔组织疾病和硬皮病)有关。PAH的病理特征包括血管壁重塑,与细胞外基质(ECM)过多沉积和交联。特发性肺动脉高压(IPAH)患者的肺血管系统中的赖氨酰氧化酶失调,并导致ECM成分的持久性以及通过交联导致胶原蛋白和弹性蛋白重塑不当(《动脉硬化、血栓形成与血管生物学(Arterioscler.Thromb Vasc.Biol.)》2014;34:1446-1458)。PAH患者的预后较差。在目前很少或根本不存在的条件下,药理学上靶向赖氨酰氧化酶可以提供治疗干预。

[0009] 已证明,纤维化与赖氨酰氧化酶活性增加之间有很强的关联。例如,在大鼠的实验性肝纤维化中(《美国科学院学报(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》1978;75:2945-2949)、在肺纤维化模型中(《药理学与实验治疗学杂志(J Pharmacol Exp Ther)》1981;219:675-678)、在动脉纤维化中(《动脉硬化(Arteriosclerosis)》1981;1:287-291)、在真皮纤维化中(《英国皮肤病学杂志(Br J Dermatol)》1995;133:710-715;以及阿霉素诱导的大鼠肾脏纤维化(《肾单位(Nephron)》1997;76:192-200)。在这些人类疾病的实验模型中,在CCl₄诱导的肝纤维化的大鼠模型中,酶活性的增加最为明显。在这些研究中,健康肝脏中低水平的酶活性在纤维化肝脏中增加了15到30倍。

[0010] 在人类中,血浆中测得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。在健康受试者的血清中,赖氨酰氧化酶活性水平通常较低,但在慢性活动性肝炎中则明显升高,在肝硬化中甚至更高。因此,赖氨酰氧化酶可作为内部纤维化的标志。

[0011] 赖氨酰氧化酶同工酶受缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)和TGF- β 的高度调节,这两者是引起纤维化的最主要生长因子(《细胞生物学(Cell Biol)》2009;29:4467-4483)。胶原蛋白的交联发生在每种类型的纤维化中,因此赖氨酰氧化酶同工酶抑制剂可用于特发性肺纤维化、硬皮病、肾脏或肝纤维化。

[0012] 在正常的伤口愈合中,肉芽组织的形成是一个短暂的过程,为上皮再生和修复提供了支架。随后,组织被重塑并形成营养正常型瘢痕。然而,受伤后,人类无法再生正常的皮肤。相反,修复(或愈合)过程导致瘢痕形成(结疤)。瘢痕在美观和功能上均不如皮肤。瘢痕是慢性问题,过度或肥厚性瘢痕和其伴随的美学、功能和心理后遗症仍然是治疗深层皮肤损伤和烧伤的关键性挑战。瘢痕(特别是肥厚性瘢痕)的外观和柔韧性差的关键因素是真皮层胶原蛋白的变化。在瘢痕组织中,胶原蛋白(主要是胶原蛋白I)更密集地堆积并且紧密排列成平行束。在正常皮肤中,胶原蛋白没有密集地堆积,而是更多的“篮子编织”结构。胶原蛋白的结构和数量上的这些改变很大程度上是瘢痕外观不良的基础,并导致柔韧性丧失、

不适感和功能性问题。

[0013] 真皮纤维化或皮肤过度瘢痕是过度愈合反应的结果,其特征是真皮中的不成比例的成纤维细胞增殖和细胞外基质 (ECM) 产生。临床上,真皮纤维化表现为皮肤增厚、紧绷和变硬的区域。纤维化性皮肤病的范围很广,包括但不限于:肥厚性瘢痕、瘢痕瘤、硬皮病(弥散性和有限的亚型)、硬肿病 (Buschke病),系统性淀粉样变性、脂肪皮肤硬化症、类早衰病症、皮肤僵硬综合征、杜普伊特伦挛缩、肾源性纤维化皮肤病 (NFD)、混合性结缔组织病、硬化性黏液水肿、移植物抗宿主病 (GVHD) 以及嗜酸性筋膜炎。尽管每种病症都有其自身的病因和临床特征,但都涉及过多的胶原蛋白产生和改变的胶原蛋白重塑。改变的ECM重塑的一种可能机制是通过共价交联。这直接暗示了LOX酶家族与皮肤纤维化的发病机理有关(《实验室研究 (Laboratory investigation)》2019;99:514-527)。与正常皮肤成纤维细胞相比,瘢痕成纤维细胞中LOX和LOXL1-4的表达升高,其中LOX和LOXL1是在皮肤组织中发现的主要同种型。

[0014] 瘢痕瘤或瘢痕疙瘩是由肉芽组织 (3型胶原蛋白) 在愈合的皮肤损伤部位异常沉积,然后该肉芽组织被1型胶原蛋白慢慢取代而形成的一种疤痕。反过来,这种胶原蛋白的异常沉积是由净胶原蛋白合成和沉积以及胶原蛋白溶解的不平衡引起的。瘢痕瘤是坚硬的橡胶状病变或有光泽的纤维结节,并且可以从粉红色到人的皮肤颜色或从红色到深棕色变化。

[0015] 在组织学上,瘢痕瘤是纤维化肿瘤,其特征在于非典型成纤维细胞的集合,其中细胞外基质组分,尤其是胶原蛋白、纤连蛋白、弹性蛋白和蛋白聚糖过度沉积。在大多数情况下,它们含有相对非细胞的中心,具有厚而丰富的胶原蛋白束,其在病变的真皮深部区域形成结节。瘢痕瘤是治疗的一个挑战,因为这些病变会导致显著的疼痛、瘙痒和身体外貌损伤。此外,它们的外观可能不会随着时间的推移而改善,并且如果位于关节上方,则会限制活动性。

[0016] 至少在理论上,胶原蛋白沉积/交联和胶原蛋白溶解的生理操作(通过胶原蛋白酶活性)是降低瘢痕瘤严重性和诱导具有改善的物理性质的瘢痕形成的机会。

[0017] 一项针对患有大块带蒂状瘢痕瘤的患者的研究表明,在切除瘢痕瘤并移植缺损后,通过施用 β 氨基丙腈 (BAPN) 或青霉胺 (非选择性泛LOX抑制剂) 和秋水仙碱 (胶原蛋白酶活性的刺激剂) 进行治疗对表面瘢痕形成产生可测量的有益效果(《外科学年鉴 (Ann surg)》1981;193:592-597)。

[0018] 涉及两个互补的体外皮肤样模型的研究——人皮肤等效物 (hSEs) 和自组装的基质组织鉴定LOXL4是介导TGF- β 诱导的纤维化表型的关键同工型(《实验室研究 (Lab. Invest.)》2019;99:514-527)。

[0019] 瘢痕形成过程是眼睛和周围结构中的重大问题和挑战。眼部瘢痕在原发疾病(例如,角膜和结膜瘢痕)或治疗失败(例如,术后小梁切除术)中起主要作用(《眼外科新闻 (Ocular Surgery News)》美国版,2002年10月1日)。

[0020] 青光眼是一种视神经受损,导致进行性和不可逆的视力丧失的疾病。眼内压升高 (IOP) 是青光眼发生和发展的主要危险因素之一。青光眼的大多数治疗都旨在降低眼内压,方法是减少眼内含水液体的形成,或如在青光眼滤过手术的情况下那样,通过增加眼内液体的流出量来降低眼内压。小梁切除术 (IOP管理的当前金标准) 是一种滤过手术,在所述手

术中,在部分厚度的巩膜瓣下方的前房上产生一个眼孔,以使眼内水流出。术后瘢痕形成是治疗失败的主要原因。目前临床实践中使用抗代谢物丝裂霉素C(MMC)和5-氟尿嘧啶(5-FU)来帮助限制术后眼部瘢痕组织的形成。虽然这些药剂已显示出可改善滤过手术的IOP结果,但它们以非选择性的方式这样做,并伴有明显的副作用(《眼科学文献(Arch.Ophthalmol.)》2002;120:297-300)。需要更安全、更有针对性的抗纤维化药物。

[0021] 牙龈纤维瘤病是一组罕见的异质性疾病,其发展为角化牙龈的缓慢进行性、局部或弥散性纤维性增生(牙龈过度生长或增生)。严重情况下,过多的组织可能会覆盖牙冠,从而导致咀嚼、美学、语音、功能和牙周问题。牙龈过度生长可以是自发性的遗传性疾病、与口腔炎性疾病有关,或与其他全身性疾病有关。然而,大多数情况下是由于全身用药的副作用,诸如抗癫痫药苯妥英、免疫抑制剂环孢菌素A,以及某些抗高血压的二氢吡啶的抗钙通道阻断剂,尤其是硝苯地平(《口腔生物医学与医学鉴定性评论(crit rev oral biol)》2004;15:165-175)。牙龈过度生长的病理表现包含细胞外基质蛋白的过度积累,其中胶原蛋白I是最主要的。药物引起的牙龈过度生长的机制的一个公认概念是EMT——一种牙龈细胞与细胞外基质的相互作用随着上皮细胞转分化为成纤维的成纤维样细胞而减弱(《美国生理学杂志(AJP)》2010;177:208-218)。受损的上皮、基底膜和下层基质导致TGF- β 刺激赖氨酰氧化酶活性并促进结缔组织纤维化(《实验室研究》1999;79:1655-1667)。

[0022] 赖氨酰氧化酶同工酶阻滞剂能够持续、强烈地抑制纤维化的原理是,缺乏交联活性使胶原蛋白易于被蛋白水解酶(诸如MMPs)降解。因此,任何类型的纤维化都应通过使用赖氨酰氧化酶同工酶抑制剂逆转。鉴于所有赖氨酰氧化酶同工酶在纤维化中的参与程度各异,因此表现出对所有赖氨酰氧化酶同工酶(即泛LOX抑制剂)的持续、强烈抑制作用的抑制剂应该是最有效的。

[0023] 类风湿性关节炎(RA)是一种全身性自身免疫性紊乱,其特征不在于关节内膜的慢性疼痛性炎症。然而,在某些人中,所述病症可能发展为周围组织和其他身体系统(包括皮肤、眼睛、肺、心脏和血管)的肿胀和发炎。因此,类风湿性关节炎是一种痛苦和使人衰弱的疾病,可导致手、腕和脚的功能和活动性大量丧失。活动性类风湿性关节炎起源于几个关节,但随后可能发展为影响多个关节。滑膜增生涉及浸润的免疫细胞和驻留的滑膜成纤维细胞(SF),是RA的典型特征。类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞(RASF)是浸润部位最常见的细胞类型,并且是造成关节破坏的罪魁祸首。活化的RASF能够迁移,因此与关节之间的关节炎蔓延有关。来自浸润的免疫细胞的细胞因子诱导滑膜成纤维细胞的活化和增殖。这些活化的SF继而产生致病性基质,以使慢性炎症永存,最终导致软骨和骨破坏。通过将RASF与人软骨一起植入严重的合并免疫缺陷小鼠中,已证明活化的RASF在体内迁移,从而将疾病传播到植入的人软骨部位。此外,尽管RASF会积极降解软骨,但植入骨关节炎(OA)患者的滑膜成纤维细胞和健康捐献者的皮肤成纤维细胞的对照却不会(《自然医学(Nat.Med.)》2009;15:1414-1420)。RASF的形态和基因表达与未活化的健康成纤维细胞不同。RASF的特征在于抗凋亡、原癌基因的表达和肿瘤抑制基因的表达的缺乏。RASF产生促炎性细胞因子和趋化因子进一步使免疫细胞吸引至滑膜。此外,基质金属蛋白酶(MMP)酶的产生促进对软骨的侵入和破坏。

[0024] II型胶原蛋白诱导的关节炎(CIA)模型是RA的常用动物模型,因为它很好地概括了在人类RA中观察到的特征性免疫学、病理学和关节炎表现。在CIA大鼠中,已证明滑膜、滑

液和血清中LOX的高表达水平。发现,使用 β -氨基丙腈(BAPN;泛LOX抑制剂)抑制LOX可减轻炎症、滑膜增生、血管生成以及MMP-2和MMP-9的表达,这表明LOX促进了CIA大鼠的滑膜增生和血管生成。此外,敲除LOXL2的和针对LOXL2抗体减轻胶原蛋白沉积、扩散和RASf的侵袭(《分子医学报告(Mol.Med.Rep.)》2017:6736-6742)。

[0025] 尽管无法治愈RA,但有许多可减轻症状和改变疾病进程的治疗方法。然而,这种治疗具有明显的副作用,部分与免疫系统的抑制有关。针对RASf的选择性药物将代表更有用的RA治疗方法。

[0026] 骨关节炎(OA)是一种以关节软骨和下层骨骼退化为特征的疾病。OA主要由“磨损”引起,可引起关节疼痛和僵硬。最常见的受影响关节是手指、膝盖、背部和臀部的关节。与其他形式的关节炎(诸如RA)不同,骨关节炎仅影响关节。通常,身体一侧的关节比另一侧的关节受到的影响更大。OA是一种进行性和衰弱性疾病,可能对工作和正常的日常活动产生重大影响。

[0027] 滑膜纤维化是OA的关键因素,并且是成纤维细胞增殖的表现以及胶原蛋白合成和胶原蛋白降解的不平衡。这种不平衡导致胶原蛋白过度沉积到细胞外基质(ECM)中,并导致滑膜增厚和变硬。

[0028] 已证明,编码多种赖氨酰氧化酶家族酶的基因(包括LOX、LOXL2、LOXL3和LOXL4)在患有实验性OA的小鼠和患有晚期OA的人类中高表达(《关节炎和风湿病(Arthritis and Rheumatology)》2014;66:647-656)。

[0029] 考虑到赖氨酰氧化酶家族酶的许多成员对类风湿性关节炎和骨关节炎的发展都做出了不同的贡献,泛LOX抑制剂可能会提供潜在的更有效的治疗方法。

[0030] BAPN是一种广泛使用的基于非选择性机制的不可逆的赖氨酰氧化酶抑制剂。自20世纪60年代以来,BAPN已用于动物研究(主要是大鼠、小鼠和仓鼠),并有效降低了各种模型(例如CC1₄、博来霉素、石英、癌症)和组织(例如,肝脏、肺和真皮)中的胶原蛋白含量(《细胞生物化学杂志(J Cell Biochem)》2003;88:660-672)。然而,对人类硬皮病患者的研究发现BAPN耐受性差,并强调了对更安全替代品的需求(《临床药理学与治疗学(Clin.Pharmacol.Ther.)》1967:593-602)。

[0031] 赖氨酰氧化酶催化的胶原蛋白交联可以通过两个途径进行:赖氨酸和羟基赖氨酸途径。在羟基赖氨酸途径中,首先形成不成熟的二价交联,包括脱氢二羟基赖氨酸正亮氨酸(deH-DHLNL)和脱氢羟基赖氨酸正亮氨酸(deH-HLNL),然后进一步发展(通过赖氨酰氧化酶独立反应)为成熟的三价交联,在三个胶原蛋白之间分子形成脱氧吡啶并啉(DPD)和吡啶并啉(PYD)。可以通过LC-MS/MS(《公共科学图书馆·综合》(PLoS One)2014;9(11),e112391)来测量这些成熟和不成熟的交联。

[0032] 赖氨酰氧化酶同工酶不仅参与伤口愈合和纤维化过程中弹性蛋白和胶原蛋白的交联,而且还调节细胞运动和信号转导。它的细胞内和核内功能与基因调节有关,并可导致肿瘤发生和肿瘤进展(《炎症药理学(Inflammapharmacol)》2011;19:117-129)。已经描述了肿瘤组织和癌细胞系中的赖氨酰氧化酶同工酶的下调和上调,这暗示了赖氨酰氧化酶同工酶和LOX前肽作为转移启动子基因和抑癌基因的双重作用。

[0033] 除了在组织重塑中的作用外,LOX同工酶在原发癌和转移中也起着关键作用。肿瘤的生长与反应性基质有关,后者主要由成纤维细胞构成,称为癌症相关的成纤维细胞

(CAF)。皮下接种肿瘤和CAF细胞均匀混合物的小鼠已知具有更快的生长速度和更高的转移发生率(《分子医学趋势(Trends Mol Med.)》2013;19(8):447-453)。CAF敲除模型已显示出促肿瘤作用,然而,与患者的肿瘤微环境相比,这是一个非常抽象的场景。与正常成纤维细胞相比,CAF被证明具有增加的LOX表达(《病模型与机制(Disease Model Mech.)》2018;11(4))。在癌症环境中使用LOX抑制剂会影响肿瘤和基质区室,从而有助于减少肿瘤的生长和转移。

[0034] 新兴证据表明特发性肺纤维化和肺癌之间有关联,然而,还需要更多的研究。在肺和肝小鼠模型中,化学或辐射诱发性纤维化均会导致 α 平滑肌肌动蛋白(成纤维细胞的标志物)、LOX表达和转移性肿瘤生长的增加,这被LOX抗体逆转(《癌症研究(Cancer Res.)》2013;73(6):1721-1732)。

[0035] 迄今为止,在来自癌症基因组图谱(TCGA)的乳腺、中枢神经系统癌细胞系、头颈部鳞状细胞癌、食道癌、肾脏癌、肺癌、前列腺癌、透明细胞肾细胞癌和肺癌、卵巢癌、子宫癌、黑色素瘤和骨肉瘤患者样品中观察到了赖氨酰氧化酶同工酶mRNA和/或蛋白的增加。表1中显示了LOX家族的TCGA患者基因表达数据。加号表示高于此数据集中的平均基因表达。

[0036] 表1

[0037] LOX家族的TCGA患者基因表达数据

[0038]

癌症	LOX	LOXL1	LOXL2	LOXL3	LOXL4	患者样本数
乳腺浸润性癌	+	+	+	+		1212
食道癌	+	+	+			196
胶质母细胞瘤			+	+		171
头颈部鳞状细胞癌	+	+	+			566
肾脏肾透明癌	+		+		+	606
肾脏肾乳头状细胞癌		+			+	323
肺鳞状细胞癌	+	+	+		+	552
间皮瘤	+	+	+	+	+	87
卵巢浆液性囊腺癌	+	+		+	+	307
胰腺癌	+	+	+	+	+	183
嗜铬细胞瘤和副神经节瘤			+	+		187
肉瘤	+	+	+	+		265
皮肤黑色素瘤	+			+	+	473
子宫癌	+	+	+	+	+	57
子宫体子宫内膜癌		+				201

[0039] 在乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、骨髓纤维化、前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌和透明细胞肾细胞癌中观察到赖氨酰氧化酶同工酶表达与肿瘤进展之间的统计学显著临床相关性。关于赖氨酰氧化酶同工酶在肿瘤进展中的作用,已使用迁移/侵袭的体外模型以及体内肿瘤发生和转移的小鼠模型在乳腺癌中进行了最广泛的研究(《自然(Nature.)》2006;440(7088):1222-1226)。在缺氧患者中发现了赖氨酰氧化酶同工酶表达的增加,并且与阴性雌激素受体状态(ER⁻)、未接受辅助全身治疗的ER患者和淋巴结阴性患者的总生存率降低以及ER患者和淋巴结阴性患者的较短的无转移生存率有关(《自然(Nature.)》2015;522(7554):106-110)。体内模型证明,LOX抑制剂可通过调节独立于核因子 κ - β 配体的受体活化剂(RANKL)的骨稳态而在患有骨转移的乳腺癌患者中具有潜力(《自然(Nature.)》2015;522(7554):106-110)。与侵袭性和转移性细胞系(MDA-MB-231和Hs578T)以及更具侵略性的乳

腺癌细胞系和远处转移组织相比,赖氨酰氧化酶同工酶mRNA被证明与原发性癌组织相比有上调(《癌症研究》2002;62(15):4478-4483)。

[0040] 原发性骨髓纤维化的致病过程涉及原发性巨核细胞加权的克隆性骨髓增殖和副肿瘤间质反应,包括骨髓纤维化、骨硬化、血管生成和髓外造血。骨髓反应包括细胞外基质蛋白(诸如原纤维胶原蛋白)的过度沉积、细胞减少、骨髓成纤维细胞的活化和募集、细胞因子和生长因子的过量产生以及导致造血能力降低的其他变化。真性红细胞增多症或原发性血小板增多症可导致继发性骨髓纤维化。在骨髓纤维化中,疾病进展与过表达LOX的巨核细胞数量增加有关。在GATA 1低小鼠骨髓纤维化模型中,泛LOX抑制剂显着减轻疾病进展(包括巨核细胞数量、纤维化和脾脏大小的增加)(《生物化学杂志(J Biol Chem.)》2011;286(31):27630-27638)。

[0041] 在大多数肿瘤类型中,首要治疗是手术切除。伤口愈合反应是通过手术启动的,并且可能与转移扩散的增加有关。乳腺癌模型已经表明,腹部手术会增加肺转移。此外,它被证明是由系统性LOX引起的。将从腹部手术小鼠(含LOX)中收集的血浆注射到荷瘤小鼠中,导致肺转移的增加。手术诱导的全身性LOX被BAPN阻断,从而减少了转移并提高了生存率(《细胞报告(Cell Rep.)》2017;19(4):774-784)。

[0042] 在结肠癌、乳腺癌和黑色素瘤模型中,肿瘤相关内皮细胞已显示出LOX表达增加,从而刺激血管生成和肿瘤生长(《癌症研究(Cancer Res.)》2015;73(2):583-594)。

[0043] 在胰腺癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌和结肠癌患者中,高胶原蛋白含量同高LOX基因表达、化疗耐药性和显著降低的生存率相关(《癌基因(Oncogene.)》2018;37(36)4921-4940,《欧洲分子生物组织之医学生物(EMBO Mol Med.)》2015;7(8)1063-1076,《癌症靶标(Oncotarget.)》2016;7(22)32100-32112)。将LOX抑制剂(BAPN和LOX抗体两者)和护理化学疗法结合在增生性肿瘤小鼠模型中,以降低引起血管扩张的肿瘤间质压力(《癌症靶标》2016;7(22)32100-32112)。增加的血管流量提高了原发肿瘤部位化疗药剂的浓度,这使得转移负荷较低并提高了生存率(《癌症靶标》2016年5月31日;7(22)32100-32112)。

[0044] 在头颈部鳞状细胞癌中,发现赖氨酰氧化酶同工酶表达的增加与缺氧的标志物CA-IX相关,并且与癌症特异性生存率降低、总生存率降低和无转移存活降低相关(《癌症靶标》2016;7(31):50781-50804)。在口腔鳞状细胞癌中,与正常粘膜相比,赖氨酰氧化酶同工酶mRNA表达上调。

[0045] 胶质瘤的基因表达谱鉴定出过表达的赖氨酰氧化酶同工酶是指示侵袭的分子标签的一部分,并与同不良患者生存率密切相关的高级别肿瘤相关(《公共科学图书馆·综合》2015年3月19日;10(3)e0119781)。胶质母细胞瘤和星形细胞瘤组织以及浸润性U343和U251培养的星形细胞瘤细胞中的赖氨酰氧化酶同工酶蛋白表达增加。

[0046] 在组织中,与良性前列腺肥大相比,前列腺癌中的赖氨酰氧化酶同工酶mRNA上调,同格里森评分相关,并且与高级别和短时间复发相关(《肿瘤学报告(Oncol Rep)》2008;20:1561-1567)。

[0047] 在肾透明细胞癌(RCC)中,吸烟与LOX基因所在5q23.1号染色体上的等位基因失衡有关,并可能涉及所述基因的重复(《肿瘤遗传学与细胞遗传学(Cancer Genet Cytogenet.)》2005;163(1)7:7-11)。

[0048] SiHa宫颈癌细胞在缺氧/厌氧条件下表现出增加的体外侵袭能力;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的活性来抑制这一现象(《肿瘤学报告》2013;29(2),541-548)。

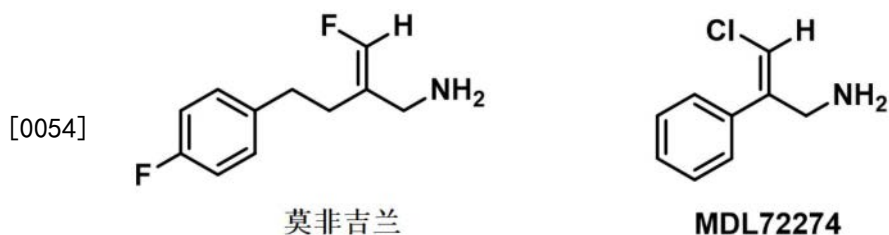
[0049] 在卵巢癌基因工程小鼠模型(ApoE敲除)中,形成了LOX基因表达增加的结缔组织增生性肿瘤。BAPN治疗可显著提高生存率并减少肺转移(《实验与临床癌症研究杂志(J Exp Clin Cancer Res.)》2018;37:32)。来自卵巢癌患者的某些肿瘤具有LOX基因G473A的核苷酸多态性。两项独立研究表明,表达G473A多态性的人发展卵巢癌的机会增加(《国际医学研究杂志(J Int Med Res.)》2012;40(3):917-923;《遗传检验与分子生物标记物(Genet Test Mol Biomarkers.)》2012;16(8):915-919)。

[0050] 在原发性人类口腔鳞状细胞癌(OSCC)中,赖氨酰氧化酶(特别是LOX和LOXL2)和赖氨酰羟化酶的表达显著增加,并且在晚期区域性淋巴结转移(RLNM)阳性肿瘤中明显升高。与正常组织相比,OSCC中可还原或未成熟的交联(deH-DHLNL和deH-HLNL)和不可还原或成熟的交联(DPD和PYD)均显著升高(《牙科研究杂志(J Dent Res.)》2019;98(5):517-525)。

[0051] 本文所述发现为患者的涉及LOX同工酶抑制剂和抗肿瘤治疗的联合疗法提供了强有力的依据。

[0052] 最近,CCT365623是一种可逆的泛LOX抑制剂,已用于乳腺癌模型(MMTV-PyMT)中,以减少转移并提高生存率(《自然通讯(Nat Commun.)》2017;18(8):14909)。

[0053] 科学和专利文献描述了赖氨酰氧化酶同工酶的小分子抑制剂以及LOX和LOXL2的抗体在纤维化和癌症转移动物模型中具有治疗作用。据报道,一些已知的MAO抑制剂还可以抑制赖氨酰氧化酶同工酶(例如,以下所示的MAO-B抑制剂莫非吉兰(Mofegiline))。这种抑制剂是MAO抑制剂卤代烯丙胺家族的成员。莫非吉兰中的卤素是氟。氟代烯丙胺抑制剂在美国专利第4,454,158号中有描述。公开了要求保护氟代烯丙胺和氯代烯丙胺的专利,例如作为赖氨酰氧化酶抑制剂的MDL72274(如下所示)(美国专利4,943,593;4,965,288;5,021,456;5,059,714;5,182,297;5,252,608)。这些专利中要求保护的许多化合物据报道也是有效的MAO-B和SSAO/VAP-1抑制剂。



[0055] 附加的氟代烯丙胺抑制剂在美国专利4,699,928中有描述。在结构上与莫非吉兰有关的其他示例可以在WO 2007/120528中找到。

[0056] WO 2009/066152公开了作为SSAO/VAP-1抑制剂的3-取代的3-卤代烯丙胺家族,其可用于治疗多种适应症,包括炎性疾病。这些文献均未具体公开根据本发明的式(I)的氟代烯丙胺化合物。

[0057] 在US 2009/0053224中已经公开了针对LOX和LOXL2的抗体与用于诊断和治疗应用的方法。抗LOX和抗LOXL2抗体可用于鉴定和治疗病症,诸如纤维化病症、血管生成,或用于防止从上皮细胞状态向间充质细胞状态的转变:US 2011/0044907。

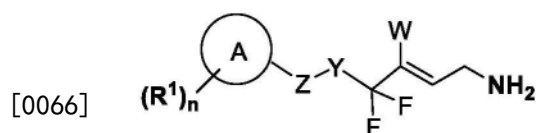
[0058] WO 2017/136871和WO 2017/136870公开了赖氨酰氧化酶的卤代烯丙胺吡啶和氮杂吡啶衍生物抑制剂及其用途。

- [0059] WO 2018/157190公开了赖氨酰氧化酶的卤代烯丙胺吡唑衍生物抑制剂及其用途。
- [0060] WO 2020/024017公开了赖氨酰氧化酶的卤代烯丙胺砒衍生物抑制剂及其用途。
- [0061] WO 2017/141049和WO 2019/073251分别公开了作为赖氨酰氧化酶抑制剂的甲胺和桥连高哌嗪衍生物家族以及其在治疗与纤维化相关的癌症和疾病中的用途。
- [0062] WO 2003/097612、WO 2006/053555和US 2008/0293936公开了另一类赖氨酰氧化酶抑制剂。
- [0063] WO 2020/099886、WO 2018/048930、WO 2017/015221、WO 2017/003862、WO 2016/144702和WO 2016/144703公开了其他LOXL2抑制剂。

发明内容

[0064] 本发明提供了抑制赖氨酰氧化酶 (LOX)、赖氨酰氧化酶样2 (LOXL2) 和其他赖氨酰氧化酶同工酶的取代的二氟卤代烯丙胺化合物。出人意料的是, 先前描述的3-取代的3-氟代烯丙基胺结构的修饰导致发现了新颖化合物, 所述新颖化合物是人LOX和LOXL同工酶的有效抑制剂。已发现这些新颖化合物中的某些具有局部应用的有利特性。此外, 相对于胺氧化酶家族中的其他酶, 这些新颖化合物中的某些还选择性地抑制某些LOX和LOXL同工酶。

[0065] 本发明的第一方面提供了一种式I化合物:



式 I

- [0067] 或其药学上可接受的盐、多晶型形式、溶剂化物、水合物或互变异构形式; 其中:
- [0068] W为F或Cl;
- [0069] Y为-S(O)₂-或-S(O)-;
- [0070] Z为-(CH₂)_m-;
- [0071] A选自由以下组成的组: 芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基或C₁₋₆炔基;
- [0072] 每个R¹独立地选自由以下组成的组: X-R²、氘、卤素、C₁₋₆烷基、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-NR⁴R⁵、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹和-NR⁸S(O)₂R⁹; 并且其中每个C₁₋₆烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、-OH、-SO₂CH₃、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;
- [0073] X选自由以下组成的组: 0、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH和NHCO;
- [0074] R²选自由以下组成的组: 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; 其中每个R²任选地被一个或多个R⁷取代;
- [0075] R³选自由以下组成的组: 氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基; 其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、-OH、-SO₂CH₃、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;
- [0076] R⁴和R⁵独立地选自由以下组成的组: 氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基; 其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:

卤素、-OH、-SO₂CH₃、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；或者

[0077] R⁴和R⁵当与同一氮原子连接时结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的4至7元环；

[0078] R⁶选自由以下组成的组：C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基；其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素、-OH、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；

[0079] R⁷选自由以下组成的组：卤素、-OH、C₁₋₆烷基、O-C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶和-S(O)₂R⁶；其中每个C₁₋₆烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素和-OH；

[0080] R⁸为氢或C₁₋₆烷基；

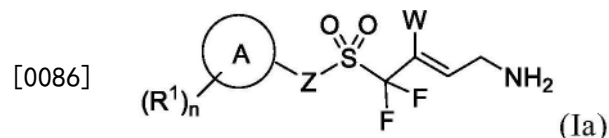
[0081] R⁹选自由以下组成的组：C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基；其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素、-OH、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；或者

[0082] R⁸和R⁹结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的5至7元环；

[0083] n为0、1、2、3、4或5；并且

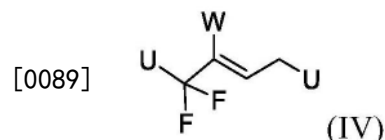
[0084] m为0或1。

[0085] 本发明的第二方面提供了一种用于制备式Ia化合物的方法：

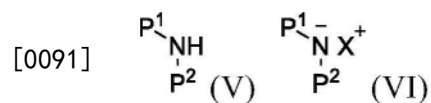


[0087] 其包括反应步骤(C)、(D)、(E)和(F)，其中：

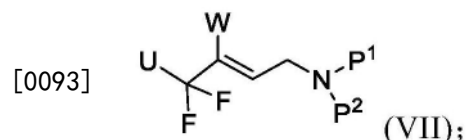
[0088] (C) 是式IV化合物：



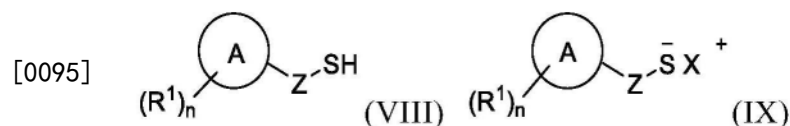
[0090] 与式V或VI化合物反应：



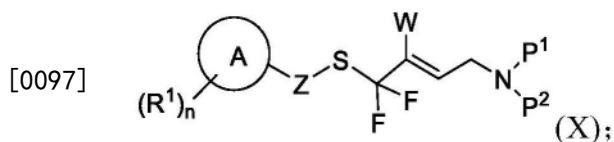
[0092] 得到式VII化合物：



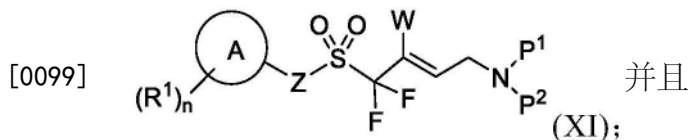
[0094] (D) 是式VII化合物与式VIII或IX化合物反应：



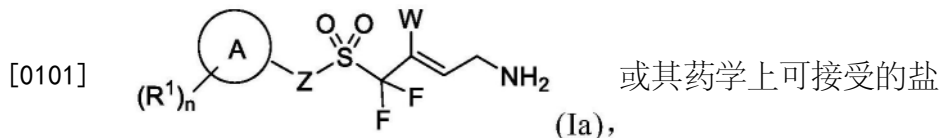
[0096] 得到式X化合物：



[0098] (E) 是使式X化合物氧化,得到式XI化合物:



[0100] (F) 是使式XI化合物脱保护,得到式Ia化合物:



[0102] 其中U为Br、Cl或I;

[0103] W为F或Cl;并且

[0104] P¹为氮保护基;

[0105] P²为氢或氮保护基;或者

[0106] P¹和P²与它们所连接的氮一起形成环状氮保护基;

[0107] X⁺为金属抗衡离子;并且

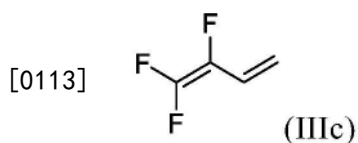
[0108] R¹、A、Z和n如本发明的第一方面中所定义。

[0109] 本发明的第三方面提供了一种用于制备式IVc化合物的单一异构体的方法:



[0111] 该方法包括:

[0112] 将式IIIc化合物:



[0114] 添加到Br₂溶液中。

[0115] 本发明的第四方面提供了一种药物组合物,其包含根据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂。

[0116] 本发明的第五方面提供了一种在有此需要的受试者中抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4中任一个的胺氧化酶活性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的根据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的第四方面的药物组合物。

[0117] 本发明的第六方面提供了一种通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白中任一者的活性来治疗病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根

据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据本发明的第四方面的药物组合物。

[0118] 本发明的第七方面提供了根据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的用途,其用于制造用于通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白中任一者的活性来治疗病症的药物。

[0119] 本发明的第八方面提供了一种根据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白中任一者的活性来治疗病症。

[0120] 在本发明的方法和用途的一个实施方案中,所述病症选自纤维化、癌症和关节炎。

[0121] 在本发明的方法和用途的一个实施方案中,所述病症是瘢痕形成。

[0122] 在本发明的组合物的一个实施方案中,药物组合物是局部组合物。在本发明的方法的一个实施方案中,药物组合物用于局部施用。

[0123] 本文考虑的是联合疗法,其中所述方法还包括共同施用用于治疗癌症、纤维化、炎症、免疫抑制、血管生成、真菌感染、细菌感染、代谢病症、疼痛和瘙痒的其他治疗剂。

[0124] 定义

[0125] 以下是可能有助于理解本发明的描述的一些定义。这些旨在作为一般定义,绝不应将本发明的范围仅限制为这些术语,而是为了更好地理解以下描述而提出的。

[0126] 除非上下文另外要求或有相反的特别说明,否则本文列举的本发明的整数、步骤或元素为单数形式,步骤或元素清楚地涵盖所列举的整数、步骤或元素的单数形式和复数形式。

[0127] 在整个说明书中,除非上下文另外要求,否则词语“包含(comprise)”或诸如“包含(comprises)”或“包含((comprising))”的变体将被理解为暗示包括所述的步骤或元件或步骤或元件的整数或组,但不排除任何其他步骤或元素或整数,或一组元素或整数。因此,在本说明书的上下文中,术语“包含”是指“主要包括但不一定仅包括”。

[0128] 本领域技术人员将理解,本文描述的发明除了具体描述的那些之外还可以进行变化和修改。应当理解,本发明包括所有这样的变化和修改。本发明还单独或共同包括在本说明书中提及或指出的所有步骤、特征、组合物和化合物,以及所述步骤或特征的任何和所有组合或任何两个或更多个。

[0129] 如本文所用,术语“烷基”在其含义内包括具有1至6个碳原子,例如1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和的烃基的单价(“烷基”)和二价(“亚烷基”)。直链或支链烷基在任何可用点连接以产生稳定的化合物。例如,术语烷基包括但不限于甲基、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、1,1,2-三甲基丙基等。

[0130] 如本文所用,术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指直链或支链烷氧基(即,0-烷基)基团,其中烷基如上文所定义。烷氧基的示例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

[0131] 如本文所用,术语“环烷基”在其含义内包括饱和、单环、双环、多环或稠合类似物的单价(“环烷基”)和二价(“环亚烷基”)。在本发明的上下文中,环烷基可具有3至10个碳原子。环烷基的稠合类似物是指稠合至芳基或杂芳基的单环,其中连接点在于非芳族部分上。环

烷基和其稠合类似物的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、十氢萘基、茛满基、金刚烷基等。

[0132] 如本文所用,术语“芳基”或变体诸如“亚芳基”是指具有6至10个碳原子的芳族烃的单价(“芳基”)和二价(“亚芳基”)单、多核、共轭和稠合的类似物。芳基的稠合类似物是指与单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。芳基和其稠合类似物的示例包括苯基、萘基、茛满基、茛基、四氢萘基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢苯并吡喃基、1,4-苯并二恶烷基等。“取代的芳基”是被一个或多个,优选1、2或3个取代基独立地取代的芳基,所述取代基连接在任何可用的原子上以产生稳定的化合物。

[0133] 如本文所用,术语“烷基芳基”在其含义内包括与二价、饱和、直链或支链亚烷基连接的单价(“芳基”)和二价(“亚芳基”)、单、多核、共轭和稠合的芳族烃基。烷基芳基的示例包括苄基。

[0134] 如本文所用,术语“杂芳基”和变体诸如“杂芳族基团”或“杂亚芳基”,在其含义内包括具有5至10个原子的单价(“杂芳基”)和二价(“杂亚芳基”)、单、多核、共轭和稠合的杂芳族基,其中1至4个环原子或1至2个环原子是独立地选自O、N、NH和S的杂原子。杂芳基还旨在包括氧化的S或N,诸如亚磺酰基、磺酰基和三元环氮的N-氧化物。碳或氮原子是杂芳基环结构的连接点,从而产生稳定的化合物。杂芳族基团可以是C₁₋₉杂芳族。杂芳基的稠合类似物是指与单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。杂芳基和其稠合类似物的示例包括吡唑基、吡啶基、恶唑基、恶二唑基、噻二唑基、四唑基、三嗪基、噻吩基、苯并恶唑基、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、吲哚基、异喹啉基、咪唑并吡啶、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、菲咯啉基、喹啉基、异喹啉基、咪唑啉基、噻唑啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、恶唑基、异恶唑基、异噻唑基、三唑基等。“含氮杂芳基”是指其中任何杂原子为N的杂芳基。“取代的杂芳基”是独立地被一个或多个,优选1、2或3个取代基取代的杂芳基,所述取代基连接在任何可用的原子上以产生稳定的化合物。

[0135] 如本文所用,术语“杂环基”和其变体,诸如“杂环烷基”,在其含义内包括具有3至10个环原子的单价(“杂环基”)和二价(“亚杂环基”)、饱和或部分饱和(非芳族)、单环、双环、多环或稠合烃基,其中1至4或1至2个环原子是独立地选自O、N、NH或S、SO或SO₂的杂原子,其中连接点可以是碳或氮。杂环基的稠合类似物是指与芳基或杂芳基稠合的单环杂环,其中连接点是非芳族部分上。杂环基可以是C₃₋₈杂环基。杂环烷基可以是C₃₋₆杂环基。杂环基可以是C₃₋₅杂环基。杂环基和其稠合类似物的示例包括吡咯烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、2,3-二氢呋喃(2,3-b)吡啶基、苯并恶嗪基、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、硫代吗啉基-1,1-二氧化物等。所述术语还包括不是芳族的部分不饱和单环,诸如通过氮或N-取代的尿嘧啶连接的2-或4-吡啶酮。

[0136] 如本文所用,术语“卤素”或变体诸如“卤化物”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0137] 如本文所用,术语“杂原子”或变体诸如“杂-”或“杂基”是指O、N、NH和S。

[0138] 通常,“取代的”是指本文所定义的有机基团(例如,烷基),其中与其中所含氢原子的一个或多个键被与非氢或非碳原子的键所替换。取代基还包括其中与碳原子或氢原子的一个或多个键被与杂原子的一个或多个键,包括双键或三键,所替换的基团。因此,除非另

有说明,否则取代基将被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,取代的基团被1、2、3、4、5或6个取代基取代。

[0139] 如本文所用,术语“任选地被取代”是指所述术语所指的基团可以是未取代的,或可以被一个或多个基团取代,所述一个或多个基团独立地选自:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、硫代烷氧基、烯基氧基、卤代烷氧基、 NO_2 、 NH (烷基)、 N (烷基)₂、烷基氨基、二烷基氨基、酰基、链烯酰基、链烷酰基、炔基、酰氨基、二酰氨基、酰氧基、烷基磺酰基、烷基磺酰基氧基、磺酰胺基、杂环氧基、杂环氨基、卤代杂环烷基、烷基亚硫基、烷基羰基氧基、含磷基团诸如膦酰基和氧膦基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳烷基、烷基杂芳基、氰基、 CO_2H 、 CO_2 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (烷基)和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (烷基)₂。优选的取代基包括卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 烷基、 NH_2 、 NHC_1 - C_4 烷基、 $\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)₂、 SO_2 (C_1 - C_4 烷基)、 OH 和 CN 。特别优选的取代基包括 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 SO_2 (C_1 - C_4 烷基)、卤素、 OH 、羟基(C_{1-3})烷基(例如 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$)和 C_{1-3} 卤代烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3)。

[0140] 本发明在其范围内包括所有非对映异构体、外消旋体、对映异构体以及它们的混合物。因此,本公开应理解为包括例如(R)、(S)、(L)、(D)、(+)和/或(-)形式的化合物,在每种情况下均视情况而定。在结构中没有指出具体的立体异构体的情况下,应理解为涵盖任何和所有可能的旋光异构体。本发明的化合物囊括所有构象异构体。本发明的化合物也可以以一种或多种互变异构形式存在,包括单个互变异构体和互变异构体的混合物。本文公开的化合物的所有多晶型物和晶体形式也包括在本发明的范围内。

[0141] 本发明在其范围内包括不同原子的同位素。没有特别指定为特定同位素的任何原子均表示该原子的任何稳定同位素。因此,本公开应理解为包括氢的氕和超重氢同位素。

[0142] 在本申请中引用的所有参考文献均通过交叉引用整体地特别地结合。对任何此类文件的引用均不应解释为承认所述文件构成公知常识的一部分或属于现有技术。

[0143] 在本说明书的上下文中,术语“施用(administering)”和该术语的变体包括“施用(administer)”和“施用(administration)”,包括通过任何适当的方式将本发明的化合物或组合物接触、施用、递送或提供给生物体或表面。在本说明书的上下文中,术语“治疗”是指用于补救疾病状态或症状、防止疾病的建立,或以其他方式防止、阻碍、延缓或逆转疾病或其他任何形式不良的症状进展的任何和所有用途。

[0144] 在本说明书的上下文中,术语“局部施用(topical administration)”或该术语的变体包括“局部应用”在其含义内包括将本发明的化合物或组合物施用、接触、递送或提供给皮肤或身体的局部区域。

[0145] 在本说明书的上下文中,术语“局部施用(local administration)”或该术语的变体包括“局部应用(local application)”在其含义内包括将本发明的化合物或组合物施用、接触、递送或提供给皮肤或身体的局部区域。

[0146] 在本说明书的上下文中,术语“有效量”在其含义内包括足以提供所需效果的本发明化合物或组合物的足够但无毒的量。因此,术语“治疗有效量”在其含义内包括足以提供所需治疗效果的本发明化合物或组合物的足够但无毒的量。所需的确切剂量因受试者而异,具体取决于多种因素,诸如被治疗的物种;受试者的性别、年龄和一般状况;所治疗疾病的严重程度;所施用的特定药物;施用方式,等等。因此,不可能指定确切的“有效量”。然而,

对于任何给定的情况,本领域普通技术人员可以仅使用常规实验来确定适当的“有效量”。

附图说明

[0147] 图1是制备(Z)-1,4-二溴-1,1,2-三氟丁-2-烯的实验装置的示意图。

[0148] 图2(a和b)示出了当用局部用化合物1(cmp 1)治疗时,损伤后小鼠疤痕组织中不成熟(a)和成熟(b)交联的减少。

[0149] 图3示出了与对照组相比,局部施用含有化合物1的乳膏后大鼠皮肤中LOX活性的降低。

[0150] 图4(a-c)用化合物1(cmp 1)局部治疗的硬化小鼠皮肤模型的组织学分析。(A) 综合皮肤评分;(B) 平均胶原蛋白评分;(C) 平均LOX评分。

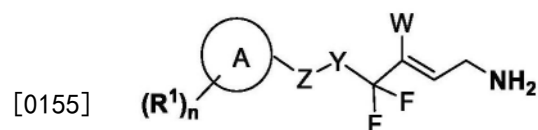
[0151] 图5:化合物1从200nm到680nm的UV光谱(Shimadzu LCMS 2020仪器)。

[0152] 图6示出了用化合物1(0%、0.5%、1.5%和3%)局部治疗后猪疤痕外观的剂量依赖性改善。

具体实施方式

[0153] 本发明涉及取代的二氟卤代烯丙胺衍生物,其可以抑制赖氨酰氧化酶(LOX)、赖氨酰氧化酶样2(LOXL2)和其他赖氨酰氧化酶同工酶。特别地,本发明涉及具有砷连接基的取代的氟代烯丙胺衍生物。

[0154] 特别地,本发明涉及式I化合物:



式 I

[0156] 或其药学上可接受的盐、多晶型形式、溶剂化物、水合物或互变异构形式;其中

[0157] W为F或Cl;

[0158] Y为-S(O)₂-或-S(O)-;

[0159] Z为-(CH₂)_m-;

[0160] A选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基或C₁₋₆炔基;

[0161] 每个R¹独立地选自由以下组成的组:X-R²、氘、卤素、C₁₋₆烷基、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-NR⁴R⁵、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹和-NR⁸S(O)₂R⁹;其中每个C₁₋₆烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、-SO₂CH₃、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;

[0162] X选自由以下组成的组:O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH和NHCO;

[0163] R²选自由以下组成的组:环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;其中每个R²任选地被一个或多个R⁷取代;

[0164] R³选自由以下组成的组:氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基;其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-

OH、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{O}-\text{CF}_3$;

[0165] R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{O}-\text{CF}_3$;或者

[0166] R^4 和 R^5 当与同一氮原子连接时结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的4至7元环;

[0167] R^6 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{O}-\text{CF}_3$;

[0168] R^7 选自由以下组成的组:卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素和 $-\text{OH}$;

[0169] R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0170] R^9 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{O}-\text{CF}_3$;或者

[0171] R^8 和 R^9 结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的5至7元环;

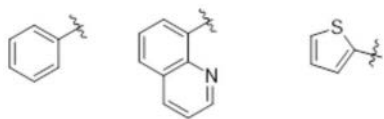
[0172] n为0、1、2、3、4或5;并且

[0173] m为0或1。

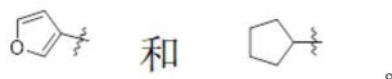
[0174] 在本发明化合物的一个实施方案中,W为F。在本发明化合物的另一个实施方案中,W为Cl。

[0175] 在本发明化合物的一个实施方案中,Y为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。在本发明化合物的另一个实施方案中,Y为 $-\text{S}(\text{O})-$ 。

[0176] 在本发明的一个实施方案中,A选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基或 C_{1-6} 炔基。在本发明化合物的另一个实施方案中,A选自芳基和杂芳基。在本发明化合物的另一个实施方案中,A选自由以下组成的组:苯基、喹啉基、苯硫基、呋喃基和环戊基。在本发明化合物的进一步的实施方案中,A选自由以下组成的组:



[0177]



在本发明化合物的另一个实施方案中,A为苯基。

[0178] 在本发明化合物的一个实施方案中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $\text{X}-\text{R}^2$ 、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 和 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$;其中每个 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 。在本发明化

化合物的另一个实施方案中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $X-R^2$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 和 $-NR^8S(O)_2R^9$;其中每个 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、 $-OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$ 。在本发明化合物的进一步的实施方案中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $X-R^2$ 、氘、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、杂环烷基、 $-NR^4R^5$ 和 $-S(O)_2R^6$;其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、 $-OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$ 。在本发明化合物的一个实施方案中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $X-R^2$ 、氘、甲基、 OCH_3 、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 、杂环烷基和 SO_2CH_3 。在本发明化合物的进一步的实施方案中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $X-R^2$ 、氘、甲基、 OCH_3 、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 和 SO_2CH_3 。在本发明化合物的另一个实施方案中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $X-R^2$ 、甲基、 OCH_3 、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 和 SO_2CH_3 。在本发明化合物的进一步的实施方案中,每个 R^1 独立地选自由以下组成的组:甲基、 OCH_3 、 $-OH$ 、 $-NHCH_3$ 和 SO_2CH_3 。

[0179] 在本发明化合物的一个实施方案中, X 选自由以下组成的组: O 、 CH_2 、 OCH_2 、 CH_2O 、 $CH_2S(O)_2$ 、 $CONH$ 和 $NHCO$ 。在本发明化合物的另一个实施方案中, X 选自由以下组成的组: O 、 CH_2 、 OCH_2 、 CH_2O 、 $CONH$ 和 $NHCO$ 。在本发明化合物的另一个实施方案中, X 选自由以下组成的组: O 、 OCH_2 、 CH_2O 和 $CONH$ 。在本发明化合物的进一步的实施方案中, X 选自由以下组成的组: O 、 CH_2 和 OCH_2 。在本发明化合物的另一个实施方案中, X 选自由以下组成的组: $CONH$ 和 $NHCO$ 。在本发明化合物的另一个实施方案中, X 为 O 或 OCH_2 。在本发明化合物的进一步的实施方案中, X 为 O 。在本发明化合物的另一个实施方案中, X 为 OCH_2 。

[0180] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^2 选自由以下组成的组:环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中每个 R^2 任选地被一个或多个 R^7 取代。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^2 选自由以下组成的组:芳基和环烷基,其中每个 R^2 任选地被一个或多个 R^7 取代。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^2 为环烷基,其中每个 R^2 任选地被一个或多个 R^7 取代。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^2 为任选地被一个或多个 R^7 取代的芳基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^2 为被一个 R^7 取代的苯基。在另一个实施方案中, R^2 为任选地被 $-S(O)_2R^6$ 取代的苯基。在进一步的实施方案中, R^2 为被 $-S(O)_2CH_3$ 取代的苯基。

[0181] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^2 被一个 R^7 取代。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^2 被两个 R^7 取代。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^2 被三个 R^7 取代。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^2 被四个或五个 R^7 取代。

[0182] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^3 选自由以下组成的组:氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$ 。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^3 为氢。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^3 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。在本发明化合物的仍进一步的实施方案中, R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基。

[0183] 在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^3 为甲基或乙基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^3 选自由以下组成的组:氢、甲基和乙基。

[0184] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组: 氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基; 其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组: 氢和 C_{1-6} 烷基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^4 和 R^5 为氢。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^4 和 R^5 为 C_{1-6} 烷基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^4 和 R^5 均为甲基。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^4 和 R^5 均为异丙基。在本发明化合物的一个实施方案中, R^4 为氢并且 R^5 为异丙基。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组: 氢和 C_{3-7} 环烷基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^4 为氢并且 R^5 为 C_{1-6} 烷基。在本发明化合物的一个实施方案中, R^4 为氢并且 R^5 为甲基。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^4 为氢并且 R^5 为 C_{3-7} 环烷基。

[0185] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^4 和 R^5 当与同一氮原子连接时结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的4至7元环。在进一步的实施方案中, R^4 和 R^5 当与同一氮原子连接时结合形成具有1个附加杂原子作为环成员的4至7元环。在另一个实施方案中, R^4 和 R^5 当与同一氮原子连接时结合形成具有0个附加杂原子作为环成员的4至7元环。

[0186] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^6 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基; 其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃。在另一个实施方案中, R^6 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基。在另一个实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基。在进一步的实施方案中, R^6 为 C_{3-7} 环烷基。在另一个实施方案中, R^6 为CH₃。

[0187] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^7 选自由以下组成的组: 卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、O- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶和-S(O)₂R⁶; 其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素和-OH。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^7 选自由以下组成的组: 卤素、 C_{1-6} 烷基、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵和-S(O)₂R⁶。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^7 选自由以下组成的组: -C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵和-S(O)₂R⁶。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^7 为S(O)₂R⁶。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^7 为-S(O)₂CH₃。

[0188] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^8 为氢。在本发明化合物的进一步的实施方案中, R^8 选自由以下组成的组: 氢、甲基和乙基。在本发明化合物的另一个实施方案中, R^8 为氢或甲基。

[0189] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^9 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基; 其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃。在另一个实施方案中, R^9 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基。在另一个实施方案中, R^9 为 C_{1-6} 烷基。在进一步的实施方案中, R^9 为 C_{3-7} 环烷基。

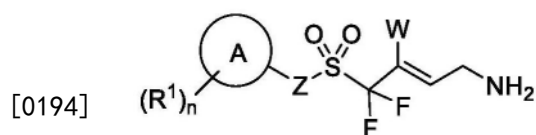
[0190] 在本发明化合物的一个实施方案中, R^8 和 R^9 结合形成具有0至1个附加杂原子的5至7元环作为环成员。在进一步的实施方案中, R^8 和 R^9 结合形成具有1个附加杂原子的5至7元环作为环成员。在另一个实施方案中, R^8 和 R^9 结合形成具有0个附加杂原子的5至7元环。

[0191] 在本发明化合物的一个实施方案中, n为0、1、2、3、4或5。在本发明化合物的另一个

实施方案中, n 为 0。在本发明化合物的进一步的实施方案中, n 为 0、1 或 2。在本发明化合物的另一个实施方案中, n 为 1、2 或 3。在本发明化合物的另一个实施方案中, n 为 1 或 2。在本发明化合物的进一步的实施方案中, n 为 1。在本发明化合物的另一个实施方案中, n 为 2。在本发明化合物的进一步的实施方案中, n 为 3。在本发明化合物的另一个实施方案中, n 为 4。在本发明化合物的进一步的实施方案中, n 为 5。在本发明化合物的另一个实施方案中, n 为 0、1、2 或 5。在本发明化合物的进一步的实施方案中, n 为 0、1 或 5。在本发明化合物的另一个实施方案中, n 为 1 或 5。

[0192] 在本发明化合物的一个实施方案中, m 为 0 或 1。在本发明化合物的另一个实施方案中, m 为 0。在本发明化合物的进一步的实施方案中, m 为 1。

[0193] 在一个实施方案中, 本发明还涉及式 Ia 的化合物:



式 Ia

[0195] 或其药学上可接受的盐、多晶型形式、溶剂化物、水合物或互变异构形式; 其中:

[0196] W 为 F 或 Cl;

[0197] Z 为 $-(CH_2)_m-$;

[0198] A 为芳基或杂芳基;

[0199] 每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $X-R^2$ 、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR^4R^5$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 和 $-NR^8S(O)_2R^9$; 其中每个 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、 $-OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

[0200] X 选自由以下组成的组: O 、 CH_2 、 OCH_2 、 CH_2O 、 $CH_2S(O)_2$ 、 $CONH$ 和 $NHCO$;

[0201] R^2 选自由以下组成的组: 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基; 其中每个 R^2 任选地被一个或多个 R^7 取代;

[0202] R^3 选自由以下组成的组: 氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基; 其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、 $-OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

[0203] R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组: 氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基; 其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、 $-OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$; 或者

[0204] R^4 和 R^5 当与同一氮原子连接时结合形成具有 0 至 1 个附加杂原子作为环成员的 4 至 7 元环;

[0205] R^6 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基; 其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自由以下组成的组: 卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

[0206] R^7 选自由以下组成的组: 卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)R^6$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(O)_2R^6$ 和 $-S(O)_2R^6$; 其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个

或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素和-OH;

[0207] R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基;

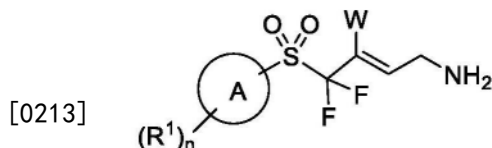
[0208] R^9 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;或者

[0209] R^8 和 R^9 结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的5至7元环;

[0210] n为0、1、2或5;并且

[0211] m为0或1。

[0212] 在另一个实施方案中,本发明还涉及式Ib化合物:



式 Ib

[0214] 或其药学上可接受的盐、多晶型形式、溶剂化物、水合物或互变异构形式;其中:

[0215] W为F或Cl;

[0216] A为芳基或杂芳基;

[0217] 每个 R^1 独立地选自由以下组成的组: $X-R^2$ 、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、-OH、-O- C_{1-6} 烷基、-NR⁴R⁵、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹和-NR⁸S(O)₂R⁹;其中每个 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、-SO₂CH₃、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;

[0218] X选自由以下组成的组:O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH和NHCO;

[0219] R^2 选自由以下组成的组:环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;其中每个 R^2 任选地被一个或多个 R^7 取代;

[0220] R^3 选自由以下组成的组:氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、-SO₂CH₃、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;

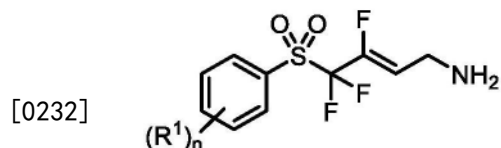
[0221] R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组:氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、-SO₂CH₃、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;或者

[0222] R^4 和 R^5 当与同一氮原子连接时结合形成具有0至2个附加杂原子作为环成员的4至7元环;

[0223] R^6 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;

[0224] R^7 选自由以下组成的组:卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、O- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁸C(O)R⁹、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁸S(O)₂R⁹和-S(O)₂R⁶;其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素和-OH;

- [0225] R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基；
- [0226] R^9 选自由以下组成的组： C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基；其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；或者
- [0227] R^8 和 R^9 结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的5至7元环；
- [0228] n为0、1、2或5；并且
- [0229] m为0或1。
- [0230] 在式I、式Ia或式Ib化合物的一个实施方案中，W为F。
- [0231] 在一个实施方案中，本发明还涉及式Ic的化合物：



式 Ic

- [0233] 或其药学上可接受的盐、多晶型形式、溶剂化物、水合物或互变异构形式；其中：
- [0234] 每个 R^1 独立地选自由以下组成的组： $X-R^2$ 、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、-OH、-O- C_{1-6} 烷基、-NR⁴R⁵、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹和-NR⁸S(O)₂R⁹；其中每个 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素、-OH、-SO₂CH₃、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；
- [0235] X选自由以下组成的组：O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH和NHCO；
- [0236] R^2 选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；其中每个 R^2 任选地被一个或多个 R^7 取代；
- [0237] R^3 选自由以下组成的组：氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基；其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素、-OH、-SO₂CH₃、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；
- [0238] R^4 和 R^5 独立地选自由以下组成的组：氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基；其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素、-OH、-SO₂CH₃、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；或者
- [0239] R^4 和 R^5 当与同一氮原子连接时结合形成具有0至1个附加杂原子作为环成员的4至7元环；
- [0240] R^6 选自由以下组成的组： C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基；其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；
- [0241] R^7 选自由以下组成的组：卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、O- C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶和-S(O)₂R⁶；其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述一个或多个取代基选自由以下组成的组：卤素和-OH；
- [0242] R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基；
- [0243] R^9 选自由以下组成的组： C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基；其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任

选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;或者

[0244] R⁸和R⁹结合形成具有0至2个附加杂原子作为环成员的4至7元环;并且

[0245] n为0、1、2或5。

[0246] 在式I、Ia、Ib或Ic化合物的一个实施方案中,n为0。

[0247] 在本发明的式I、Ia、Ib或Ic化合物的一个实施方案中,每个R¹独立地选自由以下组成的组:X-R²、氘、C₁₋₆烷基、-OH、O-C₁₋₆烷基、杂环烷基、-NR⁴R⁵和-S(O)₂R⁶;其中每个C₁₋₆烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自由以下组成的组:卤素、-OH、-SH、-C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;X选自由O和OCH₂组成的组;R²为任选地被一个或多个R⁷取代的芳基;R⁴和R⁵独立地选自由氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成的组;R⁶选自由C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成的组;R⁷为-S(O)₂R⁶并且n为0、1或5。

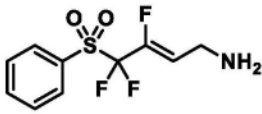
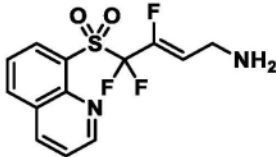
[0248] 在本发明的式I、Ia、Ib或Ic化合物的另一个实施方案中,R¹独立地选自由以下组成的组:X-R₂、氘、甲基、OCH₃、-OH、-NHCH₃、杂环烷基和SO₂CH₃;X为O或OCH₂;R₂为被SO₂CH₃取代的苯基并且n为0、1或5。

[0249] 在本公开的上下文中,任何一个或多个方面或实施方案可以与任何其他方面或实施方案组合。

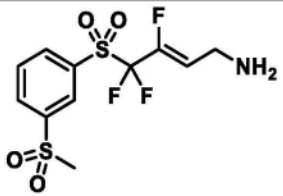
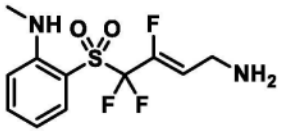
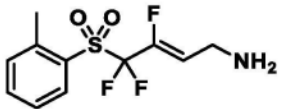
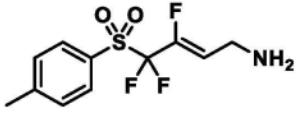
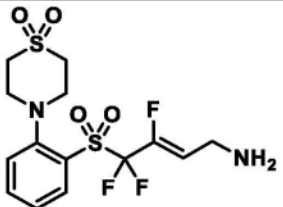
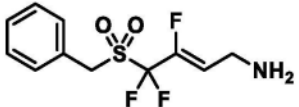
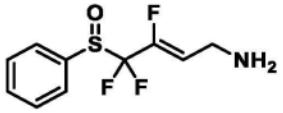
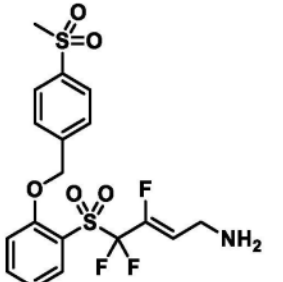
[0250] 根据本发明的示例性化合物包括表2中列出的化合物:

[0251] 表2

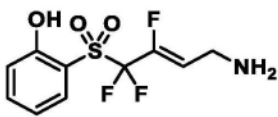
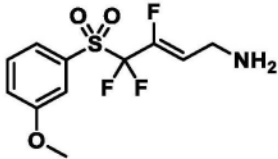
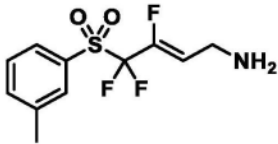
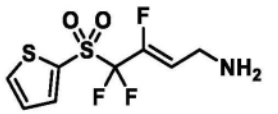
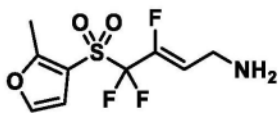
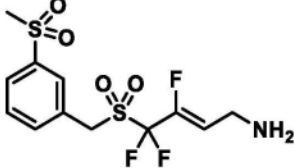
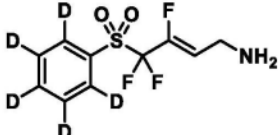
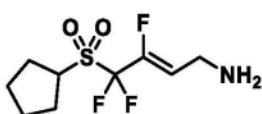
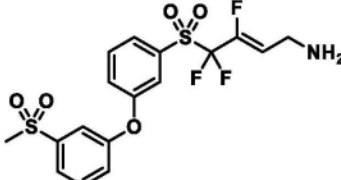
[0252]

1		(Z)-3,4,4-三氟-4-(苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
2		(Z)-3,4,4-三氟-4-(喹啉 8-基磺酰基)丁-2-烯-1-胺

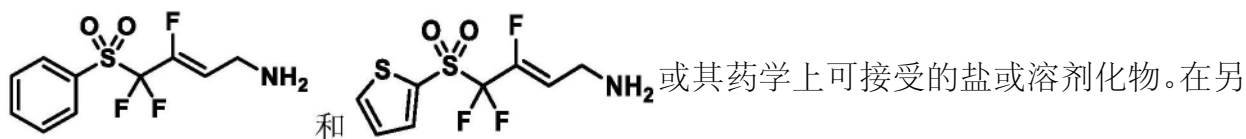
[0253]

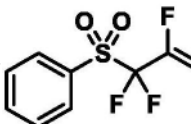
3		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
4		(Z)-2-((4-氨基-1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)-N-甲基苯胺
5		(Z)-3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
6		(Z)-3,4,4-三氟-4-甲苯基磺酰基丁-2-烯-1-胺
7		(Z)-4-(2-((4-氨基-1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)苯基)硫代吗啉 1,1-二氧化物
8		(Z)-4-(苄基磺酰基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-胺
9		(Z)-3,4,4-三氟-4-(苯基亚磺酰基)丁-2-烯-1-胺
10		(Z)-3,4,4-三氟-4-((2-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺

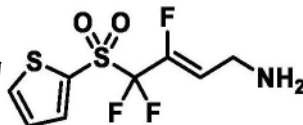
[0254]

11		(Z)-2-((4-氨基-1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)苯酚
12		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-甲氧基苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
13		(Z)-3,4,4-三氟-4-((间甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
14		(Z)-3,4,4-三氟-4-(噻吩-2-基磺酰基)丁-2-烯-1-胺
15		(Z)-3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
17		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-(甲基磺酰基)苄基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
18		(Z)-3,4,4-三氟-4-((苯基-d5)磺酰基)丁-2-烯-1-胺
19		(Z)-4-(环戊基磺酰基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-胺
20		(Z)-3,4,4-三氟-4-((3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺

[0255] 在一个实施方案中,本发明的化合物选自由以下组成的组:



一个实施方案中,本发明的化合物为  或其药学上可接受的盐或溶剂

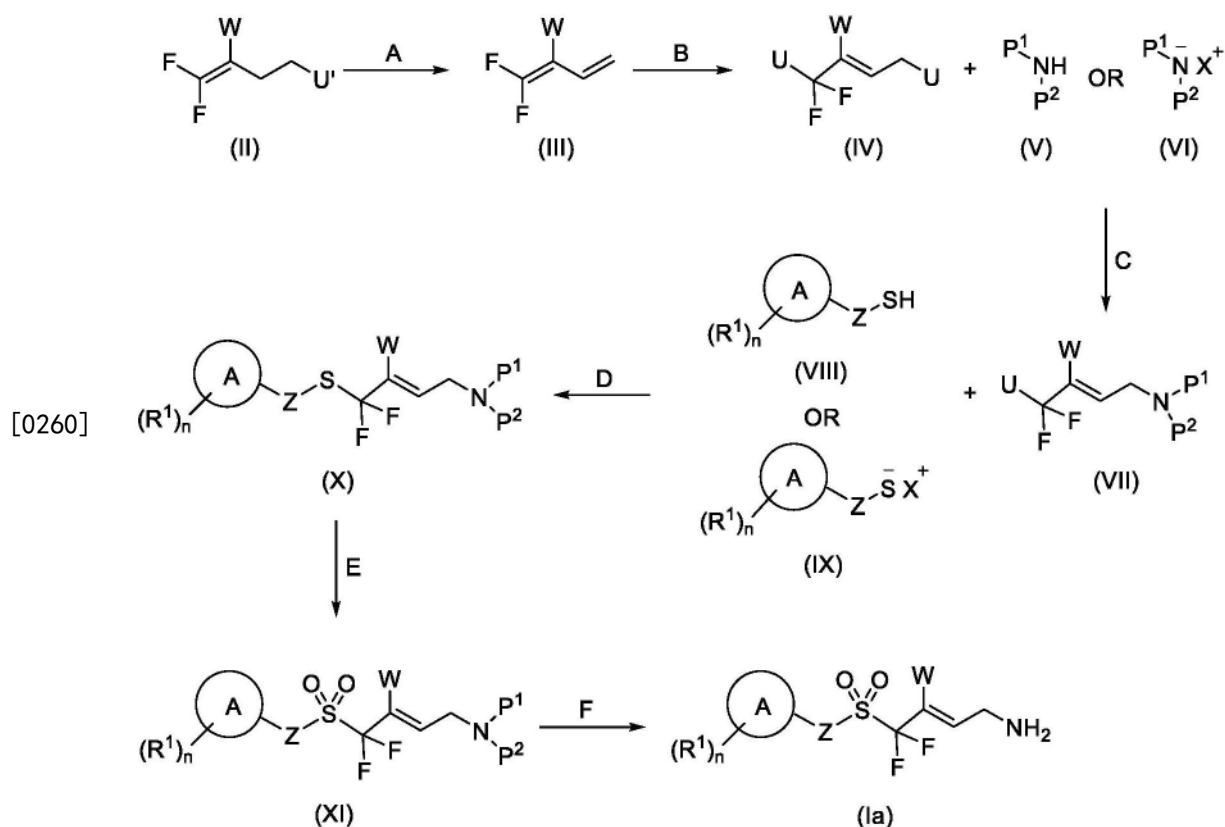
化物。在进一步的实施方案中,本发明的化合物为  或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0256] 式I化合物的制备

[0257] 式I化合物可以由本领域技术人员使用本领域已知的方法和材料并参考标准教科书,诸如Jerry March(第三版,1985,John Wiley and Sons)的《高级有机化学(Advanced Organic Chemistry)》或Richard C.Larock的《综合有机转换(Comprehensive Organic Transformations)》(1989,VCH出版社)来容易地制备。

[0258] 式I化合物可如下所述合成。以下方案提供了本发明的代表性非限制性实施方案的概述。本领域技术人员将认识到,也可以从类似的起始原料制备式I的类似物,包括不同的异构体形式。

[0259] 在以下方案1中描述了式Ia描述的化合物的制备。



[0261] 方案1

[0262] P^1 是用于保护氮官能团的官能团。 P^2 是氢或保护氮官能团的官能团。 P^1 和 P^2 的示例是形成氨基甲酸酯的基团,诸如叔丁氧羰基(BOC)、9-苄基甲氧羰基(FMOC)和苄氧羰基(CBZ)基团。替代地, P^1 和 P^2 与它们所连接的氮一起形成环状基团以保护氮官能团。在一个实施方案中,保护基为邻苯二甲酰亚胺。

[0263] X^+ 为金属抗衡离子,诸如 Li^+ 、 Na^+ 和 K^+ 。

[0264] 在式(II)化合物的一个实施方案中,W为F或Cl。在式(II)化合物的另一个实施方案中,W为Cl。在式(II)化合物的进一步的实施方案中,W为F。

[0265] 在式(II)化合物的一个实施方案中, U' 为Br、Cl、I、OMs、OTs。在式(II)化合物的另一个实施方案中, U' 为Br或I。在式(II)化合物的进一步的实施方案中, U' 为Br。

[0266] 在一般方案1中,式II描述的起始原料可以从商业来源获得或可以通过本领域众所周知的许多方法来制备。尽管有许多方法可以完成方法A所述的反应,但一种便捷的方案涉及在碱(诸如氢氧化钾)存在下在溶剂(诸如二甲苯)中加热式II化合物的溶液至介于 50°C 和 70°C 之间的温度,持续数小时。在一个实施方案中,方法A和B描述的反应根据图1中描绘的实验装置的示意图进行。

[0267] 在本发明方法的一个实施方案中,不分离式III化合物,而是将其添加到 U_2 (诸如 Br_2) 在合适溶剂(诸如二氯甲烷)中的溶液中,该溶液已冷却至介于 -10°C 和 10°C 之间的温度(诸如 0°C 的温度)。可以通过标准的后处理程序来回收式IV描述的产物。

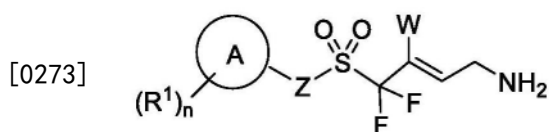
[0268] 尽管有多种方法可以完成方法C所述的反应,但一种便捷的方案涉及在碱存在下在溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中使由式IV和V描述的化合物反应,该溶剂已冷却至介于 -10°C 和 10°C 之间的温度(诸如 0°C 的温度),持续1小时至数小时。另一种方便的方案涉及使由式IV和VI描述的化合物在溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中在介于 0°C 和 40°C 之间的温度处反应1小时至数小时。可以通过标准的后处理程序来回收式VI描述的产物。

[0269] 尽管有多种方法可以完成方法D所述的反应,但一种便捷的方法涉及在环境温度处在溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中在碱(诸如碳酸铯或氢化钠)存在下使由式VII和VIII描述的化合物反应数小时。另一种方便的方案涉及使由式VII和IX描述的化合物在溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)中在介于 0°C 和 40°C 之间的温度处反应1小时至数小时。按照标准的提取和纯化方法,可以以良好的收率和纯度获得式X描述的产物。

[0270] 尽管有多种方法可以完成方法E所述的反应,但一种便捷的方案涉及使由式X描述的化合物在溶剂(诸如乙酸)中与氧化剂(诸如过氧化氢)在介于 70°C 和 90°C 之间的温度(诸如 80°C 的温度)处反应数小时。按照标准的提取和纯化方法,可以以良好的收率和纯度获得式XI描述的产物。本领域技术人员应当理解,通过适当修改氧化条件,可以获得亚砷。

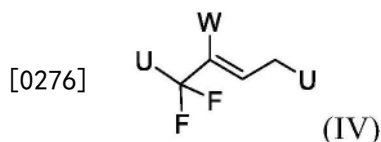
[0271] 有许多完善的化学程序来将式XI描述的化合物脱保护为式Ia描述的化合物(方法F)。例如,如果 P^1 是BOC保护基,则可以在溶剂(诸如乙酸乙酯)中用酸性物质(诸如干燥的氯化氢)处理式XI描述的化合物,以提供作为盐酸盐的式Ia描述的化合物。如果 P^1 和 P^2 一起是邻苯二甲酰亚胺,则由式XI描述的化合物可以在溶剂(诸如甲胺)中加热数小时,然后在溶剂(诸如乙酸乙酯)中用酸性物质(诸如干燥的氯化氢)处理,以提供作为盐酸盐的式Ia描述的化合物。通常,游离氨基化合物转化为酸加成盐,以易于处理并改善化学稳定性。酸加成盐的示例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、2,2,2-三氟乙酸盐和甲磺酸盐。

[0272] 在一方面,本发明提供了一种用于制备式Ia化合物的方法:

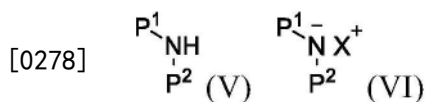


[0274] 其包括反应步骤(C)、(D)、(E)和(F),其中:

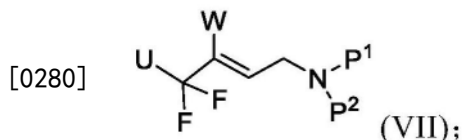
[0275] (C) 是式IV化合物:



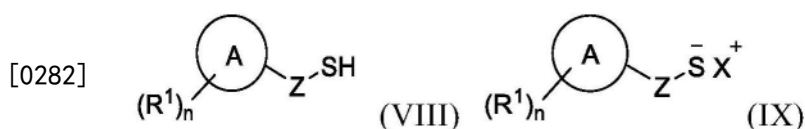
[0277] 与式V或VI化合物的反应



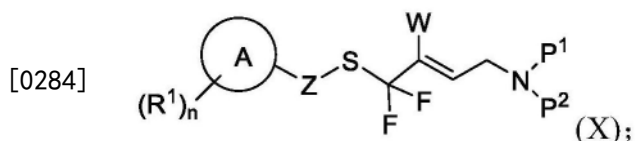
[0279] 得到式VII化合物:



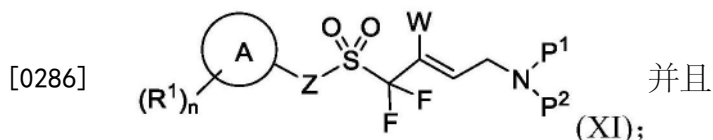
[0281] (D) 是式VII化合物与式VIII或IX化合物反应:



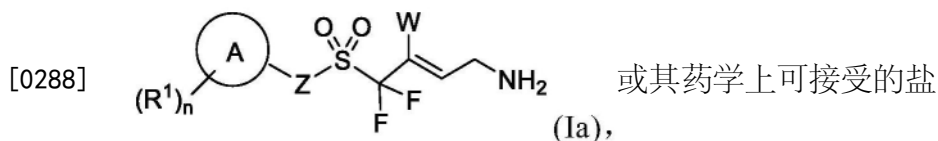
[0283] 得到式X化合物:



[0285] (E) 是使式X化合物氧化,得到式XI化合物:



[0287] (F) 是使式XI化合物脱保护,得到式Ia化合物:



[0289] 其中U为Br、Cl或I;

[0290] W为F或Cl;

[0291] Z为 $-(CH_2)_m-$;

[0292] P¹为氮保护基;

[0293] P²为氢或氮保护基;或者

[0294] P¹和P²与它们所连接的氮一起形成环状氮保护基;

[0295] X⁺为金属抗衡离子;并且

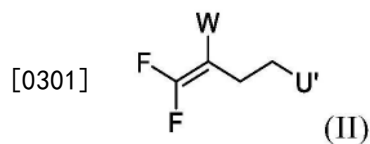
[0296] R¹、A和n如上文所定义,

[0297] n为0、1、2或3;并且

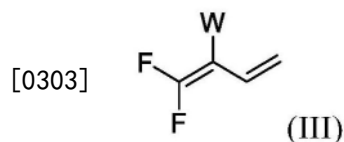
[0298] m为0或1。

[0299] 在该方法的一个实施方案中,反应步骤(C)之前是反应步骤(A)和(B),其中:

[0300] (A)表示式II化合物:

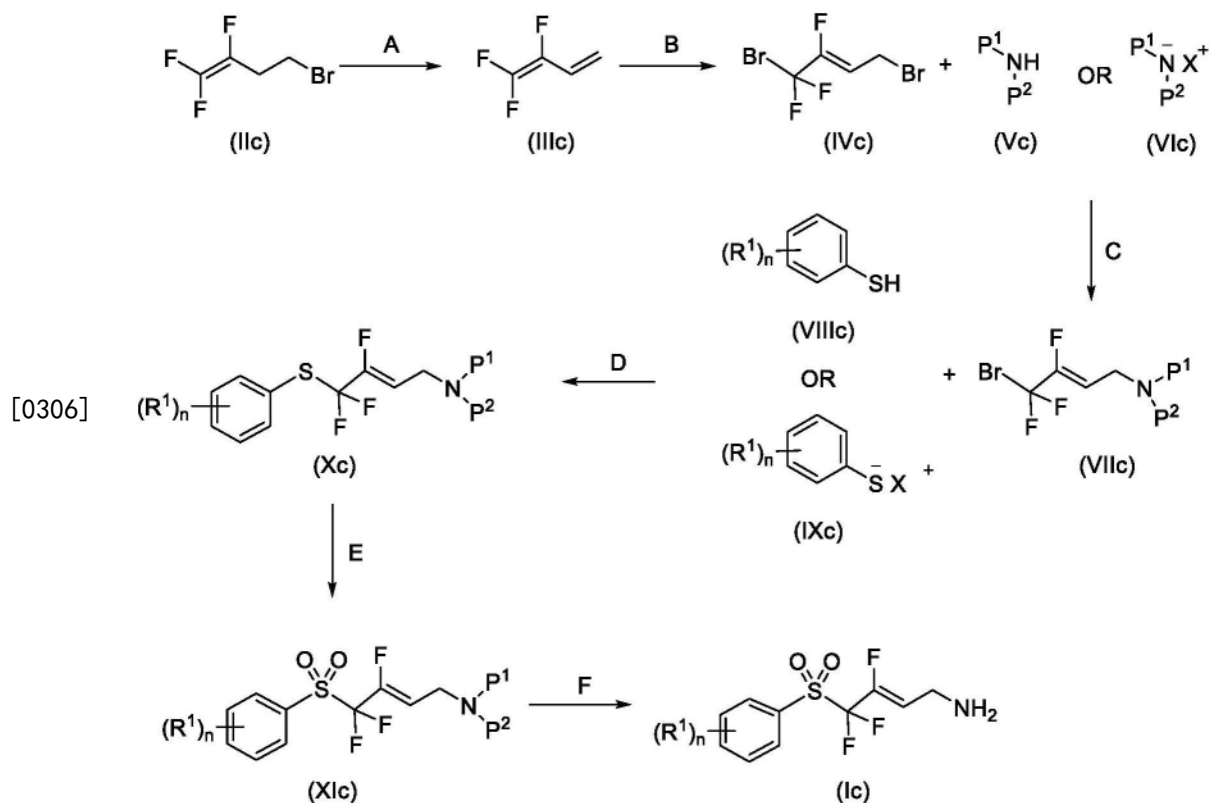


[0302] 与碱反应,得到式III化合物:



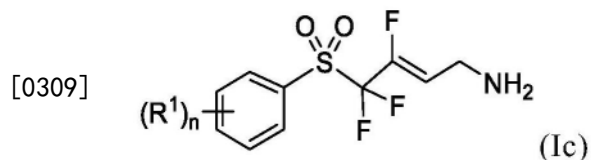
[0304] 并且(B)表示式III化合物与U₂反应,得到式IV化合物。

[0305] 在本发明方法的一个实施方案中,该方法由方案2表示。



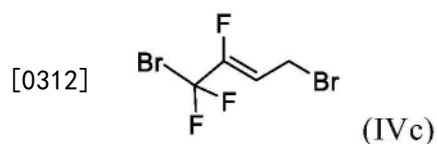
[0307] 方案2

[0308] 在本发明的一个实施方案中,提供了一种用于制备式Ic化合物的方法:

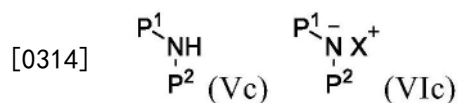


[0310] 其包括反应步骤(C)、(D)、(E)和(F),其中:

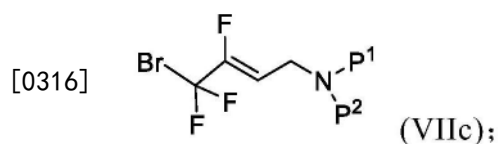
[0311] (C)是式IVc化合物:



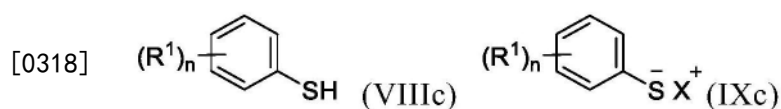
[0313] 与式Vc或VIc化合物反应:



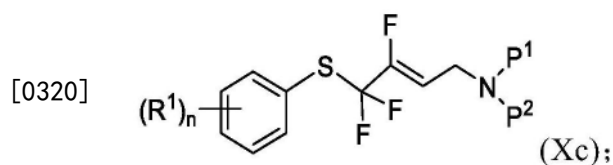
[0315] 得到式VIIc化合物:



[0317] (D) 是式VIIc化合物与式VIIIc或IXb化合物反应:



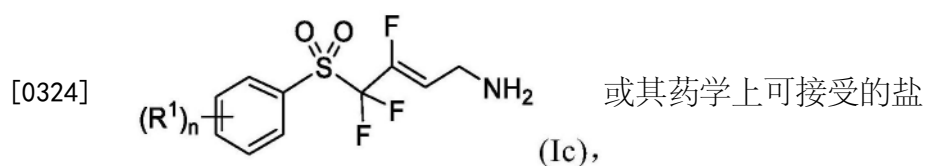
[0319] 得到式Xc化合物:



[0321] (E) 是式Xc化合物的氧化,得到式XIc化合物:



[0323] (F) 是式XIc化合物的脱保护,得到式Ic化合物:



[0325] 其中

[0326] P¹为氮保护基;

[0327] P²为氢或氮保护基;或者

[0328] P¹和P²与它们所连接的氮一起形成环状氮保护基

[0329] X⁺为金属抗衡离子,并且

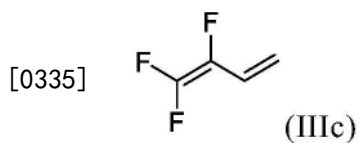
[0330] R¹和n如上文所定义。

[0331] 本发明的进一步的方面提供了一种用于制备式IVc化合物的单一异构体的方法:



[0333] 该方法包括:

[0334] 将式IIIc化合物:

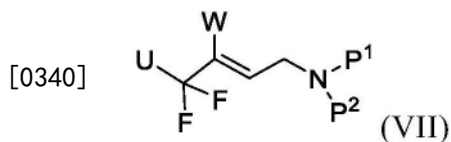


[0336] 添加到Br₂溶液中。

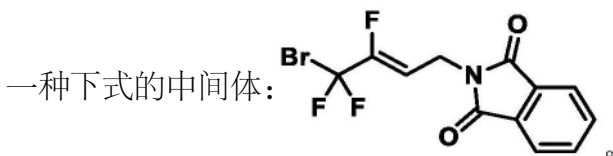
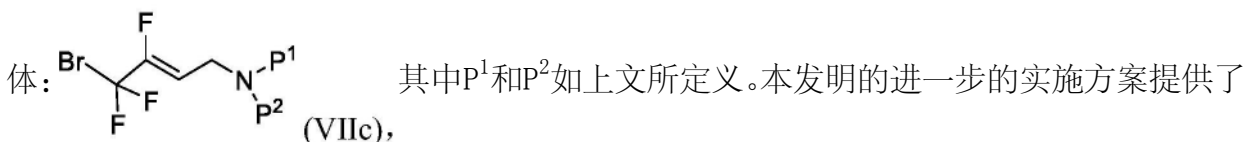
[0337] 本发明还提供了根据本发明的方法制备的式I化合物。

[0338] 本发明的其他方面提供了本发明方法的中间体。

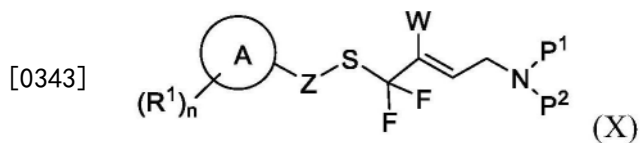
[0339] 本发明的一方面提供了一种式VII中间体,



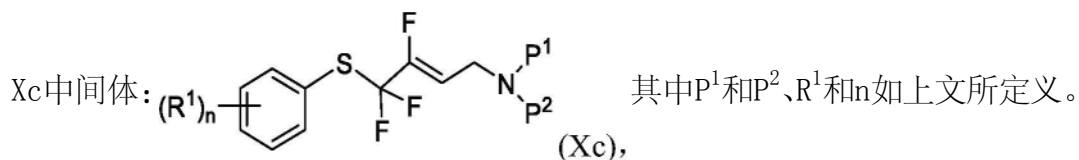
[0341] 其中U、W、P¹和P²如上文所定义。在一个实施方案中,本发明提供了一种式VIIc中间



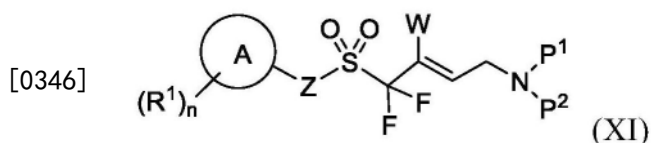
[0342] 本发明的另一方面提供了一种式X中间体,



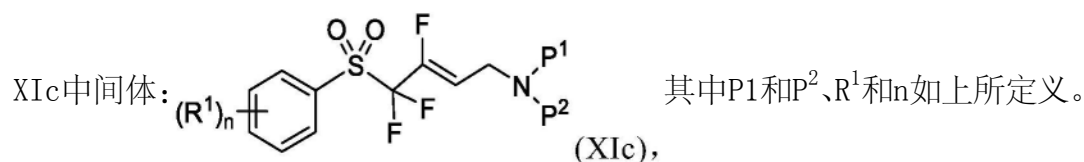
[0344] 其中W、Z、P¹和P²、R¹、A和n如上文所定义。在一个实施方案中,本发明提供了一种式



[0345] 本发明的进一步的方面提供了一种式XI中间体,



[0347] 其中W、Z、P¹和P²、R¹、A和n如上文所定义。在一个实施方案中,本发明提供了一种式



[0348] 顺式/反式 (E/Z) 异构体可以通过本领域技术人员众所周知的常规技术分离,例如色谱法和分步结晶法。

[0349] 治疗用途和配方

[0350] 本发明的另一个方面涉及药物组合物,其包含式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。

[0351] 本发明还涉及式I化合物在治疗中的用途,特别是抑制赖氨酰氧化酶家族成员LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4。在一个实施方案中,本发明提供了选择性抑制特定的赖氨酰氧化酶同工酶。在另一个实施方案中,本发明提供同时抑制2、3、4或5个LOX同工酶。化合物的相对抑制潜能可以通过多种方式抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的胺氧化酶活性所需的量来确定,例如在体外用重组或纯化的人蛋白或在表达正常啮齿动物酶的细胞试验中,在已被人蛋白转染的细胞试验中,在啮齿动物和其他哺乳动物物种的体内试验中,用重组或纯化的非人酶进行纯化。

[0352] 在一个实施方案中,本发明的化合物是赖氨酰氧化酶家族成员LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的持久抑制剂。在一个实施方案中,如果在化合物浓度降低至低于IC₅₀后,抑制继续大于LOX或LOXL1-4酶活性的50%,则本发明的化合物是LOX或LOXL1-4酶的持久抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物在24小时内显示出对LOX或LOXL1-4酶的持续抑制。在一个实施方案中,本发明的化合物是赖氨酰氧化酶家族成员LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的不可逆抑制剂。

[0353] 因此,本发明的进一步的方面涉及在有此需要的受试者中抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3或LOXL4中任一个的胺氧化酶活性的方法,包括向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化物或其药物组合物。

[0354] 在一个实施方案中,本发明涉及一种抑制LOXL2的胺氧化酶活性的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及抑制LOX和LOXL2的胺氧化酶活性。在进一步的实施方案中,本发明涉及一种抑制LOX的胺氧化酶活性的方法。

[0355] 如前所讨论,LOX和LOXL1-4酶是一大类黄素依赖性和铜依赖性胺氧化酶的成员,包括SSAO/VAP-1、单胺氧化酶B (MAO-B) 和二胺氧化酶 (DAO)。在一个实施方案中,相对于SSAO/VAP-1、MAO-B、DAO和胺氧化酶家族的其他成员,本发明的化合物选择性抑制赖氨酰氧化酶同工酶家族的成员。

[0356] 本发明还公开了使用式I描述的化合物在患有纤维化疾病的患者中抑制一种或多种赖氨酰氧化酶同工酶 (LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4) 的方法,和治疗纤维化疾病的方法。此外,本发明公开了使用式I描述的化合物在患有癌症 (包括转移性癌症) 的患者中抑制一种或多种赖氨酰氧化酶同工酶 (LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4) 的方法,和治疗癌症和转移性癌症的方法。

[0357] 在本发明的进一步的方面,提供了一种通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白中任一种的活性来治疗病症的方法,所述方法包括向有此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化物,或其药物组合物。

[0358] 在另一个方面,提供了一种治疗由LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4中的任一个调节的病症的方法,所述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化物,或其药物组合物。

[0359] 在本发明方法的一个实施方案中,病症选自由以下组成的组:纤维化、癌症和关节炎。

[0360] 在另一个方面,本发明提供了通过用本文所述的式I的赖氨酰氧化酶同工酶的二氟卤代烯丙胺抑制剂治疗人类受试者、宠物和家畜来减少细胞外基质形成的方法。

[0361] 上述方法适用于病症为纤维化的情况。如本文所用,“纤维化”包括诸如囊性纤维化、特发性肺纤维化、肝纤维化、肾脏纤维化、硬皮病、辐射诱发性纤维化、佩罗尼氏病、瘢痕形成和其他过度纤维化导致疾病病理的疾病。

[0362] 在一个实施方案中,纤维化选自由以下组成的组:纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化、肾原性系统性纤维化、克罗恩病、瘢痕瘤、硬皮病/系统性硬化症、关节纤维化、杜普伊特伦挛缩、粘连性关节囊炎、胰腺纤维化、肠纤维化、肝纤维化、肺纤维化、肾脏纤维化、心脏纤维化、纤维狭窄、囊性纤维化、特发性肺纤维化、辐射诱发性纤维化、佩罗尼氏病和硬皮症,或者与以下有关:呼吸系统疾病、伤口愈合和修复异常、瘢痕形成、肥厚性瘢痕/瘢痕瘤、手术后瘢痕形成、心脏骤停以及所有与疾病、损伤、植入物或手术有关的纤维物质沉积过多或异常的病症。在另一个实施方案中,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、瘢痕形成和硬皮病。

[0363] 在一个实施例中,肾脏纤维化包括但不限于,糖尿病性肾病、膀胱输尿管反流、肾小管间质性肾纤维化、肾小球性肾炎或肾小球肾炎,包括局灶性节段性肾小球硬化和膜性肾小球性肾炎、IgA肾病和系膜毛细血管性肾小球肾炎。在一个实施方案中,肝纤维化导致肝硬化,并且包括相关病症,诸如慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎。

[0364] 在一个实施方案中,纤维化选自瘢痕瘤、瘢痕、眼瘢痕、肥厚性瘢痕、硬皮病、杜普伊特伦挛缩和佩罗尼氏病。在一个实施方案中,肥厚性瘢痕由烧伤引起。在一个实施方案中,肥厚性瘢痕由外部损伤引起。在另一个实施方案中,肥厚性瘢痕由外科手术引起。在一个实施方案中,瘢痕瘤由外部伤害引起。在另一个实施方案中,瘢痕瘤由外科手术引起。在进一步的实施方案中,瘢痕瘤是痤疮、烧伤、水痘、穿孔、划痕、手术切口或疫苗接种部位引起的皮肤损伤的结果。

[0365] 上述方法也适用于病症是增生性疾病(例如癌症)的情况。在一个实施方案中,所述癌症选自由以下组成的组:肺癌;乳腺癌;大肠癌;肛门癌;胰腺癌;前列腺癌;卵巢癌;肝胆管癌;食道癌;非霍奇金淋巴瘤;膀胱癌;子宫癌;胶质瘤、胶质母细胞瘤、神经管母细胞瘤和其他脑瘤;骨髓纤维化、肾脏癌;头颈部癌症;胃癌;多发性骨髓瘤;睾丸癌;生殖细胞肿瘤;神经内分泌肿瘤;宫颈癌;口腔癌、胃肠道、乳腺和其他器官的类癌;印戒细胞癌;间叶肿瘤,包括肉瘤、纤维肉瘤、血管瘤、血管瘤病、血管外皮细胞瘤、假血管瘤样间质增生、成肌纤维母细胞、纤维瘤病、炎性肌纤维母细胞瘤、脂肪瘤、血管脂肪瘤、颗粒细胞瘤、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。

[0366] 在一个实施方案中,所述癌症选自由以下组成的组:乳腺癌、头颈鳞状细胞癌、脑癌、前列腺癌、肾细胞癌、肝癌、肺癌、口腔癌、宫颈癌和肿瘤转移。

[0367] 在一个实施方案中,肺癌包括肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、支气管肺泡癌、非小细胞癌、小细胞癌和间皮瘤。在一个实施方案中,乳腺癌包括导管癌、小叶癌、炎性乳腺癌、透明细胞癌和粘液癌。在一个实施方案中,结肠直肠癌包括结肠癌和直肠癌。在一个实施方案中,胰腺癌包括胰腺癌、胰岛细胞癌和神经内分泌肿瘤。

[0368] 在一个实施方案中,卵巢癌包括卵巢上皮癌或表面上皮-间质肿瘤,包括浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤和粘液性囊腺癌和性索-间质瘤。在一个实施方案中,肝和胆管癌包括肝细胞癌、胆管癌和血管瘤。在一个实施方案中,食道癌包括食道腺癌和鳞状细胞癌。在一个实施方案中,子宫癌包括子宫内膜腺癌、子宫乳头状浆液性癌、子宫透明细胞癌、子宫肉瘤和平滑肌肉瘤以及苗勒管混合瘤。在一个实施方案中,肾脏癌包括肾细胞癌、透明细胞癌和威尔姆氏肿瘤。在一个实施方案中,头颈部癌包括鳞状细胞癌。在一个实施方案中,胃癌包括胃腺癌和胃肠道间质瘤。

[0369] 在一个实施方案中,癌症选自由以下组成的组:胰腺癌、肝癌、乳腺癌、骨髓纤维化和间皮瘤。

[0370] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以用于治疗非转移性癌症。在另一个实施方案中,本发明的化合物可以用于治疗转移性癌症。在进一步的实施方案中,本发明的化合物可以用于预防或治疗肿瘤转移。

[0371] 上述方法适用于病症为关节炎的情况。如本文所用,关节炎包括类风湿性关节炎和骨关节炎。

[0372] 在本发明方法的一个实施方案中,受试者选自由以下组成的组:人、宠物和牲畜。在本发明方法的另一个实施方案中,受试者是人。

[0373] 本发明的进一步的方面提供了化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的用途,其用于制造用于通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白中任一者的活性来治疗病症的药物。

[0374] 本发明的另一个方面提供了式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗由LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4中的任一个调节的病症的药物中的用途。

[0375] 药物和/或治疗制剂

[0376] 在本发明的另一个实施方案中,提供了包含具有式I化合物和其至少一种药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂的组合物。式I化合物也可以作为合适的盐存在,包括药学上可接受的盐。

[0377] 短语“药学上可接受的载剂”是指本领域技术人员已知适合于特定施用方式的任何载剂。另外,化合物可以配制成组合物中的唯一药物活性成分,或者可以与其他活性成分组合。

[0378] 短语“药学上可接受的盐”是指适用于药学应用的任何盐制剂。药学上可接受的盐是指在合理的医学判断范围内适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等的那些盐,且与合理的收益/风险比相当。药学上可接受的盐是本领域众所周知的,包括酸加成盐和碱式盐。还可形成酸和碱的半盐。药学上可接受的盐包括无机酸的胺盐(例如,盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐等);和有机酸的胺盐(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、琥珀酸盐、马来酸盐、丁酸盐、戊酸盐、富马酸盐、磺酸盐等)。

[0379] 对于具有碱性位点的式(I)化合物,合适的药学上可接受的盐可以是酸加成盐。例如,可以通过混合药学上可接受的酸,诸如盐酸、硫酸、甲磺酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、磷酸、乙酸、草酸、碳酸、酒石酸或柠檬酸与本发明的化合物来制备此类化合物的合适的药学上可接受的盐。

[0380] S.M.Berge等人《药学科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences,)》1977,66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。这些盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱官能团与合适的有机酸反应而单独制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、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、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、葡庚糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。示例包括精氨酸、苜蓿青霉素、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂钾、钙、镁等,以及无毒铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、二甲胺、三甲胺、三乙胺、三乙醇胺等。

[0381] 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,包括例如:

[0382] (i) 通过使式I化合物与所需的酸或碱反应;

[0383] (ii) 通过从式I化合物的合适的前体中除去对酸或碱不稳定的保护基,或使用所需的酸或碱将合适的环状前体例如内酯或内酰胺开环;或者

[0384] (iii) 通过与合适的酸或碱反应或借助于合适的离子交换柱将式I化合物的一种盐转化为另一种盐。

[0385] 上述反应(i) - (iii) 通常在溶液中进行。所得盐可以沉淀出来并通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂来回收。所得盐中的电离度可能是完全电离到几乎未电离不等。

[0386] 因此,例如,可以通过混合药学上可接受的酸诸如盐酸、硫酸、甲磺酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、磷酸、乙酸、碳酸、酒石酸或柠檬酸与本发明的化合物来制备本发明化合物的合适的药学上可接受的盐。因此,本发明化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐。

[0387] 本发明的化合物可以以非溶剂化物和溶剂化物的形式存在。如本文使用,术语“溶剂化物”用来描述包含本发明的化合物和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)的分子复合物。当溶剂是水时,使用术语“水合物”。

[0388] 在一个实施方案中,式I化合物可以“前药”形式施用。短语“前药”是指在体内施用后,通过一个或多个步骤或过程代谢或以其他方式转化为所述化合物的生物学、药学或治疗活性形式的化合物。前药可以通过以下来制备:修饰化合物中存在的官能团,使得修饰物可以在常规操作中或在体内裂解为本文所述的化合物。例如,前药包括本发明的化合物,其

中羟基、氨基或羧酸根基团与任一基团键合,当施用于哺乳动物受试者时,所述基团可以分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离羧酸基团。代表性的前药包括,例如,本发明化合物中的醇和胺官能团的酰胺、酯、烯醇醚、烯醇酯、乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯衍生物等。前药形式可以选自诸如-C(O)烷基、-C(O)环烷基、-C(O)芳基、-C(O)-芳基烷基、C(O)杂芳基、-C(O)-杂芳基烷基等。借助于体内药效学过程和药物代谢的知识,本领域技术人员一旦知道了药物活性化合物,就可以设计所述化合物的前药(参见,例如,Nogrady (1985)《药物化学的分子和生化的方法 (Medicinal Chemistry A Biochemical Approach)》,纽约牛津大学出版社,第388-392页)。

[0389] 本文的组合物包含本文提供的一种或多种化合物。在一个实施方案中,将化合物配制成适合的药物制剂,诸如溶液、混悬剂、片剂、乳膏剂、凝胶剂、可分散的片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、缓释制剂或酞剂,用于口服施用或在无菌溶液或悬浮剂中用于肠胃外施用,以及透皮贴剂和干粉吸入剂。在一个实施方案中,使用本领域熟知的技术和方法将上述化合物配制成药物组合物(参见,例如,Ansel《药物剂型介绍 (Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)》,第四版,1985,126)。

[0390] 在组合物中,将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合适的药物载剂混合。如上所述,在配制之前,化合物可以作为相应的盐、酯、烯醇醚或酯、缩醛、缩酮、原酸酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂化物、水合物或前药被衍生化。组合物中化合物的浓度为施用后有效地递送一定量来治疗、预防或改善要治疗的疾病或紊乱的一种或多种症状。

[0391] 在一个实施方案中,将组合物配制用于单剂量施用。为了配制组合物,将化合物的重量分数以有效浓度溶解、悬浮、分散或以其他方式混合在选定的载剂中,从而减轻、预防或改善一种或多种症状。

[0392] 活性化合物以足以在不对所治疗的患者产生不良副作用的情况下发挥治疗有效作用的量包含在药学上可接受的载剂中。治疗有效浓度可以通过以下凭经验确定:在本文所述的体外和体内系统中测试化合物,然后据以推断出人用剂量。

[0393] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于活性化合物的吸收、分布、失活和消除速率;化合物的理化特性;给药方案和给药量;以及本领域技术人员已知的其他因素。

[0394] 给药可以每隔数分钟、数小时、数天、数周、数月或数年的间隔进行,也可以在任一这些期间连续进行。合适的剂量在每剂量每千克体重约0.1ng至每千克体重0.1g的范围内。剂量优选在每剂量每千克体重1μg至0.1g的范围内,诸如在每剂量每千克体重1mg至0.1g的范围内。合适地,剂量在每剂量每千克体重1μg至50mg的范围内,诸如每剂量每千克体重1μg至20mg,或每剂量每千克体重1μg至10mg。其他合适的剂量可以在每千克体重1mg至25mg的范围内,包括每剂量每千克体重1mg至10、20、50或100mg或每剂量每千克体重10μg至100mg。在一个实施方案中,剂量在每剂量每千克体重1mg至10mg的范围内。

[0395] 可替代地,有效剂量可以高达约10mg/cm²,或者可以高达约1mg/cm²、约0.5mg/cm²、约0.2mg/cm²、约0.1mg/cm²、约0.05mg/cm²、约0.02mg/cm²或约0.01mg/cm²。例如,可以在约0.1μg/cm²至约1mg/cm²、或约1μg/cm²至约1mg/cm²、约10μg/cm²至约1mg/cm²、约10μg/cm²至约0.1mg/cm²、约10μg/cm²至约0.01mg/cm²、约10μg/cm²至约500μg/cm²、约10μg/cm²至约200μg/cm²、约10μg/cm²至约100μg/cm²、约10μg/cm²至约50μg/cm²、约20μg/cm²至约1mg/cm²、约50

$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、约 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、约 $50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、约 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、或约 $200\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 至约 $500\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的范围内。

[0396] 合适的剂量和给药方案可以由主治医生确定,并且可以取决于所治疗的特定病症;病症的严重性;以及受试者的总体健康状况、年龄和体重。

[0397] 在化合物显示溶解度不足的情况下,可以使用使化合物增溶的方法。这样的方法是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于,使用助溶剂,诸如二甲基亚砜(DMSO);使用表面活性剂,诸如TWEEN[®];溶解在碳酸氢钠水溶液中;配制感兴趣的化合物诸如纳米颗粒等。化合物的衍生物,诸如化合物的前药,也可以用于配制有效的药物组合物。

[0398] 在混合或添加化合物后,所得混合物可以是溶液、混悬剂、乳剂等。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式和化合物在所选载剂或媒剂中的溶解度。有效浓度足以改善所治疗的疾病、紊乱或病症的症状,并且可以凭经验确定。

[0399] 提供药物组合物以单位剂型(诸如片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或混悬剂、口服溶液或混悬剂,以及含有合适量的化合物或其药学上可接受的衍生物的油水乳剂)施用于人和动物。

[0400] 在一个实施方案中,药物治疗活性化合物和其衍生物以单位剂型或多剂型配制和施用。活性成分可以一次施用,也可以分成许多较小的剂量,每隔一段时间施用一次。如本文所用,单位剂型是指适用于人和动物受试者的物理上离散的单元,并且如本领域已知地单独包装。每单位剂量包含预定量的足以产生所需治疗效果的治疗活性化合物,以及所需的药物载剂、媒剂或稀释剂。单位剂型的示例包括安瓿和注射器以及单独包装的片剂或胶囊。单位剂型可以其分数或倍数施用。多剂型是包装在单个容器中的多个相同的单位剂型,以分开的单位剂型给药。多剂型的示例包括小瓶、片剂或胶囊瓶。因此,多剂型是在包装中没有分开的多个单位剂量。

[0401] 制备这种剂型的实际方法对本领域技术人员而言是已知的或显而易见的。例如,参阅《雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,麦克出版社(Mack Publishing Company),宾夕法尼亚州伊斯顿,第15版,1975年。

[0402] 可以制备含有0.005%至100%(重量%)范围内的活性成分且其余部分由无毒载剂组成的剂型或组合物。这些组合物的制备方法是本领域技术人员已知的。预期的组合物可含有0.001%-100%(重量%)的活性成分,在一个实施方案中0.1%-95%(重量%)、在另一个实施方案中75%-85%(重量%)并且在另一个实施方案中0.1%-25%(重量%)的活性成分。此类治疗上有用的组合物中的活性物质的量使得可以获得有效剂量水平。

[0403] 施用方式

[0404] 便捷的施用方式包括注射(皮下、静脉内等)、口服、吸入、透皮应用、局部皮肤、眼睛、耳朵、口腔表面、阴道或直肠施用。取决于施用途径,制剂和/或化合物可以用材料包衣以保护化合物免受酶、酸和其他可能使化合物的治疗活性失活的自然条件的作用。化合物也可以肠胃外或腹膜内施用。

[0405] 口服施用组合物

[0406] 口服药物剂型可以是固体、凝胶或液体。固体剂型是片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉剂。口服片剂的类型包括压制的、可咀嚼的糖锭和可以是肠溶衣、糖衣或薄膜衣的片剂。

胶囊可以是硬或软明胶胶囊,而颗粒剂和粉剂可以以非泡腾或泡腾的形式与本领域技术人员已知的其他成分组合提供。

[0407] 口服施用固体组合物

[0408] 在某些实施方案中,制剂是固体剂型,在一个实施方案中是胶囊或片剂。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可含有一种或多种以下成分或性质相似的化合物:粘合剂、润滑剂;稀释剂;助流剂;崩解剂;着色剂;甜味剂;调味剂;润湿剂;催吐剂包衣;以及薄膜包衣。粘合剂的示例包括微晶纤维素、黄耆胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、糖蜜、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、交聚维酮、蔗糖和淀粉糊。润滑剂包括滑石粉、淀粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、石松子和硬脂酸。稀释剂包括例如乳糖、蔗糖、淀粉、高岭土、盐、甘露醇和磷酸二钙。助流剂包括但不限于胶体二氧化硅。崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括,例如,任何经批准的认证水溶性FD和C染料,它们的混合物;和悬浮在水合氧化铝上的水不溶性FD和C染料。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇和人造甜味剂(诸如糖精)和任何数量的喷雾干燥香料。调味剂包括从植物中提取的天然香料诸如果果,和产生令人愉悦感觉的化合物的合成混合物诸如但不限于薄荷和水杨酸甲酯。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂醚。催吐剂包衣包括脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、氨化虫胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素。薄膜包衣包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸醋酸纤维素。

[0409] 化合物或其药学上可接受的衍生物可以以保护其免受胃的酸性环境影响的组合物的形式提供。例如,可以将组合物配制成肠溶衣,所述肠溶衣在胃中保持其完整性并在肠中释放活性化合物。组合物也可以与抗酸剂或其他此类成分组合配制。

[0410] 当剂量单位形式是胶囊时,除上述类型的材料外,它还可以含有液体载剂,诸如脂肪油。另外,剂量单位形式可以含有改变剂量单位的物理形式的各种其他材料,例如糖和其他肠溶剂溶衣。化合物也可以作为酞剂、悬浮剂、糖浆、糯米纸囊剂、分散剂(sprinkle)、口香糖等的组分施用。除了活性化合物之外,糖浆还可含有蔗糖作为甜味剂和某些防腐剂、染料、着色剂和调味剂。

[0411] 活性物质还可以与其他不损害所需作用的活性物质或与补充所需作用的物质混合,诸如抗酸剂、H₂阻滞剂和利尿剂。活性成分是本文所述的化合物或其药学上可接受的衍生物。可以包括更高的浓度,高达活性成分的约98重量%。

[0412] 在所有实施方案中,片剂和胶囊剂可以如本领域技术人员已知的那样包衣,以改变或维持活性成分的溶解。因此,例如,它们可以用常规的肠溶性包衣进行包衣,诸如水杨酸苯酯、蜡和邻苯二甲酸醋酸纤维素。

[0413] 口服施用液体组合物

[0414] 液体口服剂型包括由非泡腾颗粒重构的水溶液、乳剂、悬浮剂、溶液和/或混悬剂和由泡腾颗粒重构的泡腾制剂。水溶液包括例如酞剂和糖浆。乳剂是水包油或油包水。

[0415] 药学上可施用的液体组合物可以例如通过将如上所定义的活性化合物和任选的药物佐剂溶解、分散或以其他方式混合在载剂,诸如例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇等,从而形成溶液或混悬剂。如果需要的话,待施用的药物组合物还可以含有少量的无毒辅助物质,诸如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等,例如乙酸盐、柠檬酸钠、环糊精

衍生物、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸酯和其他此类试剂。

[0416] 酞剂是澄清、甜味的水醇制剂。酞剂中使用的药学上可接受的载剂包括溶剂。糖浆是糖例如蔗糖的浓缩水溶液,并且可以含有防腐剂。乳剂是两相系统,其中一种液体以小球形式分散在另一种液体中。乳剂中使用的药学上可接受的载剂是非水液体、乳化剂和防腐剂。混悬剂使用药学上可接受的混悬剂和防腐剂。重构成液体口服剂型的非泡腾颗粒中使用的药学上可接受的物质包括稀释剂、甜味剂和湿润剂。泡腾颗粒中使用的药学上可接受的物质将重构成液体口服剂型,包括有机酸和二氧化碳源。着色剂和调味剂用于所有以上剂型中。

[0417] 溶剂包括甘油、山梨糖醇、乙醇和糖浆。防腐剂的示例包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和乙醇。乳剂中使用的非水液体的示例包括矿物油和棉籽油。乳化剂的示例包括明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、膨润土和表面活性剂诸如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。混悬剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、硅酸铝镁盐和阿拉伯胶。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人造甜味剂诸如糖精。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂醚。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括任何经批准的认证水溶性FD和C染料和其混合物。调味剂包括从植物诸如水果中提取的天然调味剂,和产生令人愉悦的口感的化合物的合成混合物。

[0418] 对于固体剂型,在一个实施方案中,将溶液或混悬剂,例如碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯,封装在明胶胶囊中。对于液体剂型,例如溶液(例如,在聚乙二醇中),也可以用足够量的药学上可接受的液体载剂(例如,水)稀释,以便施用容易地测量。

[0419] 可替代地,可以通过将活性化合物或盐溶解或分散在植物油、乙二醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如,碳酸丙烯酯)和其他此类载剂中并将这些溶液或混悬剂封装在硬或软明胶胶囊壳中来制备液体或半固体口服制剂。其他有用的制剂包括美国专利第RE28,819和4,358,603号中列出的那些。简而言之,此类制剂包括但不限于含有本文提供的化合物的那些,二烷基化的单或聚亚烷基二醇,包括但不限于,1,2-二甲氧基甲烷、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和750是指聚乙二醇的近似平均分子量,和一种或多种抗氧化剂,诸如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、对苯二酚、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、硫代二丙酸和其酯以及二硫代氨基甲酸酯。

[0420] 其他制剂包括但不限于包括药学上可接受的缩醛的醇水溶液。这些制剂中使用的醇是具有一个或多个羟基的任何药学上可接受的水混溶性溶剂,包括但不限于丙二醇和乙醇。缩醛包括但不限于,低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,诸如乙醛二乙缩醛。

[0421] 注射剂、溶液和乳剂

[0422] 本文还考虑了,在一个实施方案中以皮下、肌内或静脉内注射为特征的肠胃外施用。注射剂可以常规形式制备,可以是液体溶液或混悬剂,适合于在注射前在液体中溶解或混悬的固体形式,或者是乳剂。注射剂、溶液和乳剂还含有一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是例如水、盐水、右旋糖、甘油或乙醇。另外,如果需要,要施用的药物组合物还可含有少量的无毒辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、溶解度增强剂和其他此类试

剂,诸如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯和环糊精。

[0423] 本文还考虑了缓释或持续释放系统的植入,从而维持恒定的剂量水平。简而言之,将本文提供的化合物分散在固体内部基质中,例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的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、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、碳酸硅酯共聚物、亲水性聚合物诸如丙烯酸和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原蛋白、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯,它们外部聚合物膜包围,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、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的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和不溶于体液的乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。在释放速率控制步骤中,化合物扩散通过外部聚合物膜。此类肠胃外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,以及化合物的活性和受试者的需求。

[0424] 组合物的肠胃外给药包括静脉内、皮下和肌内施用。肠胃外施用的制剂包括准备注射的无菌溶液、准备使用前与溶剂结合的无菌干燥可溶性产品(诸如冻干粉,包括皮下注射片剂)、准备注射的无菌混悬剂、准备使用前与赋形结合的无菌干燥不溶产品和无菌乳剂。溶液可以是水性或非水性的。

[0425] 如果静脉内施用,合适的载剂包括生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS),以及含有增稠剂和增溶剂诸如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇和其混合物的溶液。

[0426] 肠胃外制剂中使用的药学上可接受的载剂包括水性媒剂、非水性媒剂、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、混悬剂和分散剂、乳化剂、掩蔽剂或螯合剂以及其他药学上可接受的物质。

[0427] 水性媒剂的示例包括氯化钠注射液、林格注射液、等渗右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸林格注射液。非水性肠胃外媒剂包括植物来源的不挥发性油、橄榄油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。必须将抗菌或抑菌浓度的抗菌剂添加到多剂量容器中包装的肠胃外制剂中,这些容器包括苯酚或甲酚、汞、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵和苄索氯铵。等渗剂包括氯化钠和右旋糖。缓冲剂包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因。混悬剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括聚山梨酯80(TWEEN®80)。金属离子的掩蔽剂或螯合剂包括EDTA。药物载剂还包括用于水混溶性媒剂的乙醇、聚乙二醇和丙二醇;以及氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸来调节pH。

[0428] 调节药物活性化合物的浓度,使得注射剂提供有效量以产生所需的药理作用。如本领域中已知的,确切的剂量取决于患者或动物的年龄、体重和状况。

[0429] 单位剂量的肠胃外制剂包装在安瓿、小瓶或带针注射器中。如本领域已知和实践的,用于肠胃外施用的所有制剂均必须是无菌的。

[0430] 说明性地,含有活性化合物的无菌水溶液的静脉内或动脉内输注是有效的施用方式。另一个实施方案是无菌水性或油性溶液或混悬剂,其含有根据需要注射以产生所需药理作用的活性物质。

[0431] 注射剂设计用于局部和全身施用。在一个实施方案中,配制一种治疗有效剂量以

相对于处理过的组织,含有活性化合物至少约0.1%w/w至约90%w/w或更高的浓度,在某些实施方案中,大于1%w/w的活性化合物。

[0432] 化合物可以以微粉化或其他合适的形式悬浮或可以被衍生以产生更可溶的活性产品或产生前药。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式和化合物在所选载剂或媒剂中的溶解度。有效浓度足以缓解病症的症状,并且可以凭经验确定。

[0433] 冻干粉

[0434] 本文中感兴趣的是冻干粉,其可以被重构为以溶液、乳剂和其他混合物的形式施用。它们也可以被重构并配制成固体或凝胶。

[0435] 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在合适的溶剂中来制备无菌的冻干粉剂。溶剂可含有赋形剂,其可改善粉剂或由粉剂制备的重构溶液的稳定性或其他药理学成分。可以使用的赋形剂包括但不限于葡萄糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合适的试剂。在一个实施方案中,溶剂在约中性pH下还可以含有缓冲剂、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。随后进行溶液的无菌过滤,然后在本领域技术人员已知的标准条件下冻干,提供所需的制剂。在一个实施方案中,将所得溶液分配到小瓶中以冻干。每个小瓶将含有单剂量或多剂量的化合物。冻干粉可以在适当的条件下,诸如在约4℃至室温处储存。

[0436] 用注射用水将这一冻干粉重构提供用于肠胃外施用的制剂。为了重构,将冻干粉添加到无菌水或其他合适的载剂中。精确的量取决于所选化合物。这种量可以根据经验确定。

[0437] 局部施用

[0438] 局部用组合物通常包含活性物质、药学上可接受的载体和任选的一种或多种附加成分,例如有助于形成活性物质的所需递送媒介物。如局部和全身施用所述制备局部混合物。所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等,并且被配制成乳膏、凝胶、胶状物、蜡、软膏、乳液、溶液、酞剂、洗剂、悬浮液、酞剂、糊剂、泡沫、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴剂和/或它们的组合或任何其他适合局部施用的制剂。

[0439] 载体

[0440] 活性剂可以与药学上可接受的载体或稀释剂组合以产生药物组合物或制剂。在此类药物制剂中,活性剂或治疗组合物可以与“载体”组合,该“载体”与局部施用的人或动物的皮肤或粘膜组织生理相容。通常,载体基本上是无活性的,除了其内在的表面活性剂特性之外,其可有助于产生活性成分的溶液或悬浮液。组合物可包含不干扰组合物中活性剂功效的其他生理活性成分。在一些实施方案中,载体可以是用于液体或凝胶制剂的液体或凝胶基材料。具体的制剂部分取决于所需的施用途径或方式。

[0441] 合适的载体材料包括通常作用于局部施用的溶液、分散体、乳液、凝胶、乳膏、软膏、洗剂、糊剂或泡沫的基体的任何载体或赋形剂。示例包括乳化剂、惰性载体,包括烃基体、乳化基体、无毒溶剂或水溶性基体。

[0442] 许多合适的液体或凝胶基载体是本领域公知的。载体应该能够以有效水平溶解或分散活性物质,任选地借助于无毒表面活性剂。示例包括水、生理盐溶液、醇类(例如,甲醇、乙醇、丙醇或丁醇)、甘油、二醇类(例如,乙二醇、丙二醇或乙氧基二甘醇)、聚乙二醇(例如,MW 400至20,000)、水-乙醇/乙二醇共混物等。某些实施方案的合适载体和稀释剂包括例如

水、盐水、等渗盐溶液,例如磷酸盐缓冲盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙氧基二甘醇、二甲亚砜(DMSO)等,或它们的组合。

[0443] 合适的载体还包括水性和油性载体,例如白凡士林、肉豆蔻酸异丙酯、羊毛脂或羊毛脂醇、矿物油、芳香油或精油、旱金莲提取油、脱水山梨糖醇单油酸酯、鲸蜡硬脂醇(一起以各种组合)和洗涤剂(例如,聚山梨醇酯(Tweens),诸如聚山梨醇酯20、40、60或80;聚氧乙烯硬脂酸酯;或十二烷基硫酸钠)。一种或多种载体材料可以与水混合以形成洗剂、凝胶、乳膏、半固体组合物等。其他合适的载体包括油包水或水包油乳液以及乳化剂和润肤剂与溶剂的混合物,所述溶剂诸如蔗糖硬脂酸酯、蔗糖椰油酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、矿物油、丙二醇、2-乙基-1,3-己二醇、聚氧丙烯-15-硬脂酰醚、水或它们的组合。例如,可以使用含有水、硬脂酸甘油酯、甘油、矿物油、合成鲸蜡、鲸蜡醇或它们的组合的乳液。防腐剂也可包含在载体中,诸如对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲醇和乙二胺四乙酸盐中的一种或多种。载体的组成可以变化,只要它不显著干扰治疗组合物的活性成分的药理活性。

[0444] 合适的药学上可接受的载体包括但不限于乳膏,诸如丝塔芙保湿霜(Galderma Laboratories, L.P.)、QV乳膏(Lision Hong)、Sorbolene等。在一些实施方案中,药学上可接受的载体包括洗剂,诸如Alpha Keri增湿洗剂(Mentholatum)、DermaVeen增湿洗剂(DermaTech Laboratories)、QV皮肤洗剂(Lision Hong)、Cetaphil增湿洗剂(Galderma Laboratories, L.P.)等。

[0445] 胶凝剂和增稠剂

[0446] 本文所述的组合物可包含一种或多种胶凝剂以增加组合物的粘度。胶凝剂和增稠剂的示例包括但不限于脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、合成聚合物、改性纤维素、黄原胶或它们的组合。合适的合成聚合物的示例包括聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、各种Pluronic(泊洛沙姆)或卡波姆(例如,卡波姆940或卡波姆934)。合适的改性纤维素的示例包括甲基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟甲基纤维素(HMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或其他纤维素基胶凝剂。

[0447] 多种胶凝剂可商购获得并且可以以多种合适的分子量和范围获得。例如,胶凝剂的分子量可为约1kDa至约1,000kDa、约10kDa至约1,000kDa、约100kDa至约1,000kDa或约50kDa至约500kDa。增稠剂的示例包括羊毛脂、硬石蜡、液体石蜡、白凡士林、软黄石蜡或软白石蜡、白蜂蜡、黄蜂蜡、蜂巢蜡胶(蜂胶)、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、聚二甲基硅氧烷、乳化蜡、微晶蜡、油基醇和硬脂醇。胶凝剂或增稠剂可以以约0.05重量%至约20重量%,通常约0.1重量%至约10重量%、约0.1重量%至约5重量%、约0.5重量%至约2重量%、约0.8重量%至约2重量%或约1重量%至1.5重量%存在于制剂中。在一个实施方案中,组合物包含0.5重量%至15重量%、1重量%至10重量%或2重量%至10重量%的一种或多种增稠剂或胶凝剂。

[0448] 一种或多种胶凝剂或增稠剂可包含在单一制剂中。此类试剂可与液体载体一起使用以形成可涂抹的凝胶、糊剂、软膏、肥皂等,用于直接施用于使用者的皮肤。

[0449] pH调节剂

[0450] 本发明的局部用制剂还可包含pH调节剂。在一个实施方案中,pH调节剂是碱。合适的pH调节碱包括碳酸氢盐、碳酸盐和氢氧化物,诸如碱金属或碱土金属氢氧化物以及过渡

金属氢氧化物。在另一个实施方案中,pH调节剂是酸、酸盐或它们的混合物。在进一步的实施方案中,pH调节剂是缓冲剂。合适的缓冲剂包括柠檬酸盐/柠檬酸缓冲剂、乙酸盐/乙酸缓冲剂、磷酸盐/磷酸缓冲剂、甲酸盐/甲酸缓冲剂、丙酸盐/丙酸缓冲剂、乳酸盐/乳酸缓冲剂、碳酸盐/碳酸缓冲剂、铵/氨缓冲剂等。

[0451] 溶液和分散体

[0452] 活性物质或其盐的溶液可以在水中制备,任选地与无毒表面活性剂混合。分散体可以在甘油、液体聚乙二醇、甘油三乙酸酯或药学上可接受的油或它们的混合物中制备。在普通的储存和使用条件下,制剂可以含有防腐剂以防止微生物生长。

[0453] 药物剂型可以包括无菌水溶液或分散体,其包含适用于临时制备无菌溶液或分散体的活性成分,任选地包封在脂质体中。最终的剂型在制造和储存条件下应该是流动的和稳定的。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质,包括例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯和它们的合适混合物。组合物的适当流动性可以例如通过形成脂质体、通过在分散体的情况下保持所需的粒度或通过使用表面活性剂来保持。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。在许多情况下,优选包括等渗剂,例如糖、缓冲剂或氯化钠。组合物的延长吸收可以通过延迟吸收剂例如单硬脂酸铝和/或明胶来实现。

[0454] 溶液可以通过将所需量的活性物质与本文列举的各种其他成分一起掺入合适的溶剂或油中来制备,根据需要,随后进行任选的过滤除菌。对于用于制备溶液的粉末,制备方法可包括真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性物质加上制备的溶液中存在的任何其他所需成分的粉末。

[0455] 凝胶

[0456] 凝胶是由高分子量聚合物在水基质或醇基质中制备的透明、粘性、胶冻状半固体或固体。酒精凝胶通常是干燥和冷却的。非酒精凝胶更润滑。凝胶或胶冻可以使用合适的胶凝剂产生,所述胶凝剂包括但不限于明胶、黄蓍胶、卡波姆或纤维素衍生物,并且可以包括甘油作为湿润剂、润肤剂和/或防腐剂。在一些实施方案中,凝胶制剂将包括与溶液或分散体相同或相似的成分,并添加胶凝剂。

[0457] 凝胶可包括非离子共聚物胶凝剂。在一个实施方案中,胶凝剂是非离子聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物凝胶,例如,Pluronic凝胶诸如Pluronic F-127 (BASF Corp.),以提供pluronic凝胶基制剂。这种凝胶可能是有利的,因为它在低温处是液体,但在生理温度处迅速凝固,这将药剂的释放限制在施用部位或紧邻该部位。其他制剂可以是羧甲基纤维素(CMC)基制剂、羟甲基纤维素(HMC)基制剂、羟丙基纤维素(HPC)基制剂或羟丙基甲基纤维素(HPMC)基制剂等。

[0458] 乳膏

[0459] 乳膏是粘性液体或半固体乳液,其是水包油或油包水的。乳霜基质是可水洗的,并且包含油相、乳化剂和水相。油包水乳膏可以通过使用合适的乳化剂来配制,该乳化剂的性质类似于但不限于脂肪醇(诸如鲸蜡醇或鲸蜡硬脂醇)和乳化蜡的性质。水包油乳膏可以使用乳化剂(诸如聚西托醇乳化蜡)来配制。合适的特性包括改变乳液粘度的能力以及在宽pH值范围内的物理和化学稳定性。水溶性或可混溶的乳膏基质可包含防腐剂体系并且也可被缓冲以维持可接受的生理pH。

[0460] 油相(也称为“内”相)通常由凡士林和脂肪醇(诸如鲸蜡醇或硬脂醇)组成。水相通常(尽管不一定)在体积上超过油相,并且通常含有湿润剂(一种物质,诸如甘油、山梨糖醇或尿素,可吸收或帮助另一种物质保持水分)。

[0461] 乳膏制剂中的乳化剂通常是非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或两性表面活性剂。乳化剂的示例包括但不限于脂肪醇聚氧乙烯醚(Peregol A-20)、硬脂酸酯诸如聚乙二醇硬脂酸酯(Softener SG)、硬脂酸甘油酯和聚乙二醇化形式的硬脂酸甘油酯诸如PEG-5硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇、地蒎酚或它们的组合。油相成分可包括但不限于聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷醇、环聚二甲基硅氧烷、己二酸二异丙酯、鲸蜡醇、硬脂醇、石蜡、凡士林、杏仁油、硬脂酸或它们的组合。在特定方面,水性成分可包括但不限于纯净水、丙三醇(甘油)、丙二醇、对羟基苯甲酸乙酯、湿润剂或它们的组合。

[0462] 软膏

[0463] 软膏是半固体制剂,其中包含掺入脂肪、蜡质或合成基质中的活性成分。软膏通常基于凡士林或其他石油衍生物。如本领域技术人员应当理解的,待使用的特定软膏基质是一种将提供合适的药物递送和其他所需特性诸如润肤性等的软膏基质。与其他载体或媒介物一样,软膏基质通常是惰性的、稳定的、无刺激性和无致敏性的。

[0464] 软膏基质通常可分为四类:油质基质;可乳化的基质;乳液基质;以及水溶性基质。油性软膏基质可以包括例如植物油、从动物获得的脂肪和从石油获得的半固体烃。可乳化的软膏基质(也称为吸收性软膏基质)几乎不含水或不含水,并且可以包括例如羟基硬脂精硫酸盐、无水羊毛脂和亲水凡士林。乳液软膏基质为油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液,并且油组分可包括例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。水溶性软膏基质可由不同分子量的聚乙二醇制备。

[0465] 乳液

[0466] 洗剂是液体或半液体制剂,其中固体颗粒(包括活性剂)存在于水或醇基质中。洗剂通常是固体悬浮液,并且可以包括水包油型液体油性乳液。洗剂通常是理想的制剂,因为它易于施加流动性更强的组合物。将洗剂中的不溶性物质细分通常是有利的。洗剂通常包含悬浮剂以产生更好的分散体以及用于定位和保持活性剂与皮肤接触的化合物,例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。

[0467] 糊剂

[0468] 糊剂是半固体剂型,其中活性剂悬浮在合适的基质中。根据基质的性质,糊剂分为脂肪糊剂或由单相水性凝胶制成的糊剂。脂肪糊剂中的基质通常是凡士林、亲水凡士林等。由单相水性凝胶制成的糊剂通常包含羧甲基纤维素等作为基质。

[0469] 泡沫

[0470] 泡沫制剂可以配制成从加压气雾剂罐中通过合适的施加器使用惰性推进剂递送。用于泡沫基质制剂的合适的赋形剂包括但不限于丙二醇、乳化蜡、鲸蜡醇和硬脂酸甘油酯。可能的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。

[0471] 因此,本文所述的组合物可以配制用于任何所需形式的局部或经皮施用,包括缓释或延释制剂。制剂可以包括已知的抗氧化剂(例如维生素E);缓冲剂;润滑剂(例如合成或天然蜂蜡);防晒剂(例如,对氨基苯甲酸);以及美容剂(例如,着色剂、芳香剂、精油、湿润剂或干燥剂)。

[0472] 辅助剂诸如酪蛋白、明胶、白蛋白或海藻酸钠也可包含在各种制剂中。可以添加佐剂诸如芳香剂和附加的抗微生物剂以优化给定用途的特性。芳香剂的示例包括依兰油、薰衣草油、花粉香味、茉莉花、梔子油或绿茶油。此外,还可包括诸如润湿剂或乳化剂、稳定剂或pH缓冲剂的物质。当使用水基载体时,组合物通常接近中性pH(+/-约1或2个pH单位)。

[0473] 用于将活性剂递送至皮肤的皮肤病学成分和组合物的其他示例是本领域已知的。此类皮肤病学组合物可与本文所述的活性物质组合使用以代替其他活性物质。

[0474] 可以使用标准配混技术制备上述组合物。例如,对于包含活性物质或活性物质的盐的组合物,可以将其研磨以减小粒度。然后可以将第二种活性物质与少量载体诸如聚山梨醇酯80和/或乙氧基二甘醇一起添加以润湿活性物质。然后可以使用几何稀释原理将该混合物掺入所需量的油中,直到形成光滑均匀的悬浮液。然后可以将该悬浮液与其他成分(诸如芳香剂)组合以提供治疗组合物。悬浮液还可以与其他成分组合形成各种制剂,诸如凝胶、胶冻、乳膏、软膏、蜡、洗剂、糊剂、泡沫或气雾剂。悬浮液或凝胶、胶冻、乳膏、软膏、蜡、洗剂或糊剂也可掺入贴剂(诸如封闭贴剂)中,以进一步改善透皮渗透。

[0475] 纳米颗粒

[0476] 纳米颗粒可以由诸如聚合物、脂质(例如脂质体)或树状聚合物(诸如PAMAM、PEI、PPI或含有聚赖氨酸的树状聚合物)的材料组成。例如,含有包含活性物的纳米颗粒的纳米乳液的使用可提供不同的物理和化学特性,例如,纳米颗粒可以允许更深地渗透到皮肤中,从而将治疗递送到更多的皮肤层和更远的皮肤层。纳米颗粒可以用组合物涂覆和/或嵌入(包封)组合物。纳米颗粒可以使用诸如电喷雾的技术形成。纳米颗粒可以通过将包含活性物质的颗粒研磨至所需尺寸而形成。纳米颗粒可以包括表面涂层。

[0477] 纳米颗粒的直径可以为约1nm至约100nm、约100nm至约2,500nm或约2,500nm至约10,000nm。纳米颗粒可以由聚合物或表面活性剂形成。聚合物和表面活性剂包括但不限于非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂,例如羧酸盐诸如烷基羧酸盐-脂肪酸盐或羧酸盐氟表面活性剂;硫酸盐,诸如烷基硫酸盐(例如,十二烷基硫酸钠)或烷基醚硫酸盐(例如,十二烷基聚氧乙醚硫酸钠);磺酸盐,例如多库酯钠(例如,琥珀磺酸二辛钠)或烷基苯磺酸盐;以及磷酸盐,诸如烷基芳基醚磷酸盐或烷基醚磷酸盐;阳离子表面活性剂,包括脂肪胺盐和季铵;两性离子表面活性剂,诸如具有季胺基团和磺基或羧基基团的那些,天然聚合物和合成聚合物,包括但不限于藻酸盐、透明质酸盐、壳聚糖、明胶、纤维素,例如乙基纤维素、PVP、PEG或酰化物。在一个实施方案中,表面活性剂包括聚氧乙烯、泊洛沙姆、泊洛沙胺或聚山梨醇酯。

[0478] 可以将化合物或其药学上可接受的衍生物配制成用于局部应用(诸如通过吸入)的气雾剂。这些用于呼吸道施用的制剂可以是喷雾剂的气雾剂或溶液形式,或者是用于吸入的微细粉末形式,可以单独使用或与惰性载体(诸如乳糖)组合使用。在这种情况下,在一个实施方案中,制剂的颗粒的直径小于50微米,在一个实施方案中小于10微米。

[0479] 可以将化合物配制成用于局部或局部(local或topical)施用的形式,诸如以凝胶、乳膏和洗剂的形式局部应用于皮肤和粘膜,诸如眼中或嘴中,并应用于眼或用于颅内或脊柱内应用。考虑局部施用用于皮肤或透皮递送以及用于向眼睛或粘膜(包括颊粘膜)施用,或用于吸入疗法。也可以单独或与本文列举的其他药学上可接受的赋形剂组合施用活性化合物的鼻、颊、舌和舌下制剂。

[0480] 这些溶液,特别是打算用于眼科用途的溶液,可以与适当的盐一起配制为pH为约5-7的0.01%至10% (体积%)的等渗溶液。

[0481] 其他施用途径组合物

[0482] 本文还考虑了其他施用途径,诸如透皮贴剂,包括离子电渗疗法和电泳装置、阴道和直肠施用。

[0483] 包括离子电渗疗法和电泳装置的透皮贴剂是本领域技术人员众所周知的。例如,用于直肠施用的药物剂型是直肠栓剂、胶囊和具有全身作用的片剂。本文使用的直肠栓剂是指用于插入直肠的固体,其在体温下熔化或软化,释放一种或多种药理或治疗活性成分。直肠栓剂中使用的药学上可接受的物质是碱或媒剂以及提高熔点的试剂。碱的示例包括可可脂(可可油)、甘油-明胶、碳水化合物(聚氧乙二醇)和脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯的适当混合物。可以使用各种碱的组合。提高栓剂熔点的试剂包括乙酸精和蜡。直肠栓剂可以通过压缩方法或通过模制来制备。在一个实施方案中,直肠栓剂的重量为约2至3gm。

[0484] 使用与口服施用制剂相同的药学上可接受的物质并通过相同的方法制造用于直肠施用的片剂和胶囊剂。

[0485] 本领域已知的或如本文所述的其他透皮递送方法,包括例如涉及以下的方法:1)使用化学渗透促进剂或皮肤促进剂;2)脂质体介导的递送;3)电穿孔;5)超声促渗(超声波);6)机械(例如,微孔化)装置,和/或7)气压。

[0486] 适用于透皮递送本文所述药剂的方法可以包括,例如,旨在通过增加穿过现有毛孔的传输速率或通过产生人造毛孔来扩大可用皮肤毛孔的数量来增强材料穿过皮肤毛孔的传输的方法。

[0487] 可以通过使用化学或渗透促进剂进行透皮递送,包括例如药学上可接受的植物油、坚果油、乙氧基化油、PEG、亚油酸、乙醇、甲醇和/或使角质层脱脂的试剂。合适的油包括白池花油、蓖麻油、荷荷巴油、玉米油、向日葵油、芝麻油,所有这些都可以任选地被乙氧基化。此外,透皮贴剂可用于局部或透皮递送本文所述的组合物。贴剂也可适用于递送干燥或冻干形式的本文所述组合物。可以与本文所述的组合物结合使用的其他贴剂技术,例如在贴剂的储库中。还可以通过脂质体介导的递送方法(例如,通过应用亲脂膜组合物促进递送)进行透皮递送。透皮递送系统也可以与多种离子电渗疗法或电转运系统结合使用。当使用声波促渗技术时,可以对皮肤施加一种超声频率,或者可以对皮肤施加两种或更多种不同的超声频率(例如,一种低超声频率和一种高超声频率)。与上述其他技术一样,该技术可以与其他技术结合使用,诸如在局部施用本文所述的组合物之前,包括施用透皮贴剂。

[0488] 可与本文所述的组合物结合使用的另一种透皮药物递送技术包括使用装置以利用气压将少量的组合物注入皮肤的顶层,而无需借助于针头。气压枪可以与用于为儿童提供疫苗的装置相同或相似。小型的一次性笔状装置也适用于每天服用胰岛素的糖尿病患者。

[0489] 目标制剂

[0490] 本文提供的化合物或其药学上可接受的衍生物也可以配制为靶向要治疗的受试者的特定组织、受体或身体的其他区域。许多此类靶向方法是本领域技术人员众所周知的。本文考虑了所有此类靶向方法用于本发明组合物中。

[0491] 脂质体混悬剂,包括靶向组织的脂质体,诸如靶向肿瘤的脂质体,也可以适合作为药学上可接受的载剂。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备。例如,可以制备脂质体制剂。简而言之,可以通过干燥烧瓶内部的蛋磷脂酰胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(摩尔比为7:3)来形成脂质体,诸如多层囊泡(MLV)。添加本文提供的化合物在缺乏二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的溶液,并摇动烧瓶直至脂质膜分散。洗涤所得囊泡以除去未封装的化合物,通过离心沉淀,然后重悬于PBS中。

[0492] 与其他药物联合施用

[0493] 根据本发明的另一个方面,考虑了可以将本文所述的式I化合物与本领域技术人员认为是当前的护理标准的药物联合施用于有需要的受试者,用于感兴趣的病症。此类组合为受试者提供了一个或多个优点,例如,实现相似益处的所需剂量减少,在更少的时间内获得期望的治疗作用等。

[0494] 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。例如为了治疗特定的疾病或病症,可能需要施用活性化合物的组合。因此,在本发明的范围内,可以以适合于联合施用组合物的试剂盒的形式组合两种或更多种药物组合物,其中至少一种含有根据本发明的式(I)化合物。

[0495] 在本发明方法的一个实施方案中,式I化合物可以与第二治疗剂一起施用。在一个实施方案中,第二治疗剂可以选自以下一种或多种:

[0496] (i) 抗癌剂,诸如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、尿嘧啶芥、苯达莫司汀、美法仑、苯丁酸氮芥、盐酸氮芥、白消安、替莫唑胺、亚硝基脲、异环磷酰胺(ifosamide)、美法仑、哌泊溴烷、曲他胺、三亚乙基硫代磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲菌素和达卡巴嗪、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、雷替曲塞、氮甲蝶呤、培美曲塞、亚叶酸、胞嘧啶阿拉伯糖苷、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基鸟嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁(pentostatin)、羟基脲、三氟尿苷、三氟尿嘧啶(trifluracil)、阿霉素、博来霉素、亚德里亚霉素、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素、光神霉素、长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨、紫杉醇、泰索帝、艾瑞布林、卡非佐米、硼替佐米、依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康、伊立替康、米托蒽醌、喜树碱、放线菌素D、柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、阿糖胞苷、紫杉醇(紫杉醇(TaxolTM))、那巴胺紫杉醇、多西紫杉醇、光神霉素、脱氧助间型霉素(deoxyco-formycin)、丝裂霉素C、L-天冬酰胺酶、IFN- α 、阿扎胞苷、地西他滨、伏立诺他、MS-275、帕比司他(panobinostat)、罗米地辛、丙戊酸、莫西司他(mocetinostat, MGCD0103)、普拉司他SB939(pracinostat SB939)、贝利司他、帕比司他、依拉贝汀(irabectedin)、他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘氧芬(iodoxyfene)、比卡鲁胺、氟他米特、尼鲁米特、醋酸环丙孕酮、戈舍瑞林、亮丙瑞林、布舍瑞林、孕激素、醋酸甲地孕酮、阿那曲唑、来曲唑、伏拉唑(vorazole)、依西美坦、非那雄胺、诺维本(navelbine)、CPT-II、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、卡培他滨、环磷酰胺、异环磷酰胺(ifosamide)和屈洛昔芬(droloxafine);和阿比特龙、恩杂鲁胺、兰瑞肽、达沙替尼、博舒替尼(SKI-606)、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、帕尼单抗、西妥昔单抗、吉非替尼、厄洛替尼、6-丙烯酰胺-/V-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、阿法替尼、凡德他尼(vandetanib)、奥西替尼、罗非替尼(rociletinib)、拉帕替尼、CTLA-4、4-IBB、PD-I、伊马替尼、尼罗替尼(AMN107)、索拉非尼、替吡法尼和洛那法尼、维莫

非尼、达拉菲尼、曲美替尼、考比替尼、帕纳替尼、帕博西尼、依维莫司、鲁索替尼、依鲁替尼、色瑞替尼、克唑替尼、埃克替尼(ectinib)、卡博替里斯(cabozantirsib)、维莫德吉(vismodegib)、索尼德吉(sonidegib)、BAL3833、瑞格非尼、凡德他尼、瓦他拉尼、舒尼替尼、阿昔替尼、帕唑帕尼、乐伐替尼、talimogene laherparepvec、狄诺塞麦、奥滨尤妥珠单抗、博纳吐单抗、地努图希单抗(dinutuximab)、依达赛珠单抗(idarucizumab)、达雷木单抗(daratumumab)、耐昔妥珠单抗、埃罗妥珠单抗、奥拉妥单抗(olaratumab)、阿仑单抗、利妥昔单抗、替伊莫单抗、奥法木单抗、聚乙二醇干扰素 α -2a、阿地白介素、加德西(Gardasil)、希瑞适(Cervarix)、Oncophage、西普鲁塞(Sipuleucel-T)(Provenge)gp100、Ad.p53 DC、纳武利尤单抗、派姆单抗、阿特朱单抗、indoximod、MK-3475、纳武利尤单抗、MEDI-4736、RG-7446、伊匹单抗、本妥昔单抗、曲妥珠单抗、氟达拉滨(福达华)、克拉屈滨、喷司他丁、艾代拉里斯、哌立福辛、Birinapant、LCL161、AEG40730、SM-164、LBW242、ML101、AT-406、GDC-0917、AEG35156、HGS1029、硼替佐米、伊沙佐米、卡非佐米、玛丽佐米(marizomib,NPI-0052)、MLN9708、奥拉帕尼、卢卡帕尼、抗凋亡、维奈托克、嵌合抗原受体。

[0497] (ii) 抗炎药, 诸如美洛昔康、非诺洛芬、奥沙普嗪、双水杨酯、依托考昔、替诺昔康、阿司匹林、萘丁美酮、氟比洛芬、芬非那酸、苯基丁氮酮、氯诺昔康、吲哚美辛、依托度酸、二氟尼柳、酮洛芬、伐地考昔、托芬那酸、吡罗昔康、苏灵大、甲苯酰吡啶乙酸、酮咯酸、氯索洛芬、对乙酰氨基酚、溴芬酸、双氯芬酸、布洛芬、甲氯芬那酸、萘丁美酮、萘普生、奈帕芬胺、塞来昔布、曲安奈德、丙酮酸氢化可的松、醋酸氢化可的松、甲基强的松龙、二丙酸阿氯米松、恩利卡生(emricasan)、BI 1467335、namodenoson。

[0498] (iii) 抗高血压药, 诸如氢氯噻嗪、氯噻酮、呋塞米、螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利、苯那普利、卡托普利、赖诺普利、依那普利、雷米普利、福辛普利、莫西普利、培哚普利、喹那普利、群多普利、洛沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦、氯压定、甲基多巴、心得安、纳多洛尔、噻吗洛尔、品多洛尔、拉贝洛尔、美托洛尔、阿替洛尔、艾司洛尔、倍他洛尔、卡维地洛、哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、苯氧苄胺、苯妥拉明、维拉帕米、地尔硫卓、硝苯地平、非洛地平、氨氯地平、尼莫地平、二氮嗪、米诺地尔、吡那地尔、尼可地尔、胍苯哒嗪、硝普钠。

[0499] (iv) 抗纤维化剂, 诸如吡非尼酮(pirfenidone)、尼达尼布(nintedanib)、西尼替罗克(cenicriviroc)、司隆色替(selonsertib)、拉尼菲伯诺(lanifibranor)、尼迈西单抗(nimacimab)、硝唑尼特、NGM282、阿帕利酮(apararenone)、泰必鲁司特(tipelukast)、阿替慕(Actimmune)、帕纳替尼(ponatinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、多韦替尼(dovitinib)、德立替尼(luccitanib)、达努替尼(danusertinib)、布瑞凡替尼(brivatinib)、厄达替尼(erdafitinib)、PD173074、PD166866、AZD4547、BGJ398、LY2874455、TAS-120、ARQ087、BLU9931、FGF401、BAY-1163877、ENMD-2076、IMCA1、FGF401、DEBI01347、FIIN-2、GP-369、PRO-001、H3B-6527、BAY1187982、MFGR1877S、FP-1039、BLU554、PRN1371、S49076、SU6668、SU5416。

[0500] (v) 抗血管生成剂, 诸如阿昔替尼、贝伐单抗、卡博替尼、依维莫司、来那度胺、乐伐替尼、帕唑帕尼、雷莫芦单抗、瑞格拉非尼、凡德他尼、瓦他拉尼、舒尼替尼、阿柏西普、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺。

[0501] (vi) 抗糖尿病剂, 诸如格列齐特、格列美脲、瑞格列奈、二甲双胍、吡格列酮、罗格列酮、阿卡波糖、利格列汀、沙格列汀、西格列汀、阿格列汀、艾塞那肽、利拉鲁肽、度拉鲁肽、

利西拉来、索马鲁肽、卡纳格列净、达格列净、恩格列净、厄格列净。

[0502] (vii) 免疫抑制剂, 诸如泼尼松、布地奈德、泼尼松龙、托法西替尼、环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、依维莫司、硫唑嘌呤、来氟米特、霉酚酸酯、阿巴西普、阿达木单抗、阿那白滞素(anakinra)、赛妥珠单抗、依那西普、戈利木单抗、英夫利昔、ixekizumab、那他珠单抗、利妥昔单抗、苏金单抗、托珠单抗、乌司奴单抗、维多珠单抗、巴利昔单抗、达珠单抗。

[0503] (viii) 抗细菌剂, 诸如达托霉素、德拉沙星、特拉万星、头孢洛林、非达霉素、阿莫西林、氨苄青霉素、苄青霉素、羧苄青霉素、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素G、青霉素V、哌拉西林、匹哌西林、培美西林、替卡西林、头孢曲利、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢菌素、头孢氨苄、头孢洛定、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲唑、头孢唑啉、头孢唑啉、头孢拉定、头孢拉定、头孢唑啉、头孢克洛、头孢孟多、头孢美唑、头孢尼西、头孢替坦、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢唑南、头孢卡宾、头孢地呋、头孢地尼、头孢托仑、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢噻肟、头孢匹唑、头孢泊肟、头孢氨苄、头孢布烯、头孢噻呋、头孢噻吩、头孢唑肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢氯定、头孢吡肟、头孢普南、头孢噻肟、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹诺、头孢托比普罗、头孢洛林、头孢氯美唑、头孢洛仑、头孢帕罗、头孢卡奈、头孢曲洛、头孢吡酮、头孢唑啉、头孢维曲、头孢马替林、头孢美啶、头孢菌素、头孢恶唑、头孢噻吩、头孢舒胺、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢他啶、阿维巴坦、头孢唑烷、他唑巴坦、氨曲南、法硼巴坦、亚胺培南、多利培南、厄他培南、美罗培南、阿奇霉素、红霉素、克拉霉素、地红霉素、罗红霉素、泰利霉素、克林霉素、林可霉素、普瑞霉素、奎奴普汀、达福普汀、阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、链霉素、妥布霉素、氟甲喹、萘啶酸、奥索利酸、吡咯酸、哌啶酸、罗沙星、环丙沙星、依诺沙星、洛美沙星、那氟沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、过氟沙星、鲁氟沙星、巴洛沙星、加替沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、帕珠沙星、司帕沙星、替马沙星、托氟沙星、贝西沙星、德拉沙星、克林沙星、吉米沙星、普鲁沙星、西他沙星、曲伐沙星、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺异恶唑、甲氧苄啶、地美环素、强力霉素、米诺环素、土霉素、四环素、替加环素、氯霉素、甲硝唑、替硝唑、呋喃妥因、万古霉素、替考拉宁、特拉万星、利奈唑胺、环丝氨酸、利福平、利福布丁、利福喷丁、利福拉齐、杆菌肽、多粘菌素B、新霉素、卷曲霉素。

[0504] (ix) 抗真菌剂, 诸如阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬、联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、酮康唑、异康唑、卢立康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、特康唑、阿巴康唑、艾氟康唑、氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、伏立康唑、阿巴芬净、两性霉素B、制霉菌素、游霉素、抗滴虫霉素、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、托萘酯、氟胞嘧啶、布替萘芬、灰黄霉素、环吡酮、硫化硒、他伐硼罗。

[0505] (x) 抗瘙痒剂, 诸如多虑平、他克莫司、吡美莫司、薄荷醇、辣椒素、水杨酸、丙吗卡因、利多卡因、聚多卡醇、N-棕榈酰乙醇胺、泼尼松、泼尼松龙、米氮平、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林、纳曲酮、甲基纳曲酮、布托啡诺、纳呋拉啡、加巴喷丁、普瑞巴林、阿瑞匹坦、氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、左西替利嗪、NGX-4010、TS-022。

[0506] (xi) 代谢药物, 诸如奥贝胆酸、艾拉菲伯诺(elafibranor)、aramchol、司拉德帕(seladelpar)、MGL-3196、托吡非索(tropifexor)、MSDC-0602K、BMS-986036、索马鲁肽(semaglutide)、EDP-305、吉卡滨(gemcabene)、PF-05221304、PF-06865571、PF-06835919、LIK066、LMB763、维生素E、阿卡波糖、米格列醇、普兰林肽、阿格列普坦

(alogliptan)、利拉利汀、沙格列汀、西他列汀、阿比鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利西拉肽、胰岛素、那格列奈、瑞格列奈。二甲双胍、卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、氯磺丙脲、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)、甲磺氮草脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氨氯地平(amlodipine)、辛伐他汀(simvastatin)、依泽麦布胺(ezetimibe)、洛伐他汀(lovastatin)、西他列汀(sitagliptin)、消胆胺(cholestyramine)、考来维纶(colesevelam)、考来替泊(colestipol)、非诺贝特(fenofibrate)、吉非贝齐(gemfibrozil)、非诺贝特酸(fenofibric acid)、烟酸、二十碳五烯酸、米泊美生(mipomersen)、洛美他派(lomitapide)、依伏库单抗(evolocumab)、阿利库单抗(alirocumab)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)别嘌呤醇(allopurinol)、雷西奈德(lesinurad)、培戈洛酶(pegloticase)、非布索坦(febuxostat)、拉布立酶(rasburicase)、伊伐卡托(ivacaftor)、velaglycerase α 、半乳糖苷酶 β 、sebelipase α 、vestronidase α 、加硫酶、elosulfase α 、依利格鲁司他(eliglustat)、布罗沙单抗(burosumab)、米加司他(migalastat)、沙丙蝶呤、美曲普汀、尼替西农、苯丙氨酸解氨酶、asfotase α 、inotersen、美格鲁特(miglustat)、奥利司他(orlistat)、苯丁酸钠、苯丁酸甘油酯。

[0507] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以与其他治疗方法组合施用。例如,本发明的化合物可以与放射疗法或化学疗法联合施用。在一个实施方案中,本发明的化合物可以与一种或多种附加的抗肿瘤剂和/或放射疗法联合施用以治疗癌症。在一个实施方案中,本发明的化合物可以与伤口覆盖物和伤口敷料组合施用。在一个实施方案中,本发明的化合物可以与瘢痕覆盖物和瘢痕敷料组合施用。

[0508] 当两种或更多种活性成分联合施用时,活性成分可以同时、顺序或分开给药。在一个实施方案中,式I化合物与第二治疗剂同时联合施用。在另一个实施方案中,式I化合物和第二治疗剂顺序施用。在进一步的实施方案中,式I化合物和第二治疗剂分开施用。

[0509] 现在将参考以下非限制性实例,仅通过举例的方式更详细地描述本发明。实例旨在用于说明本发明,而不应解释为在整个说明书中限制说明书公开内容的一般性。

[0510] 出于本说明书的目的,以下缩写具有指定的含义:

[0511] rt=室温

[0512] min=分钟

[0513] °C=摄氏度

[0514] h=小时

[0515] aq=水溶液

[0516] sat=饱和

[0517] NaHMDS=六甲基二硅叠氮化钠

[0518] THF=四氢呋喃

[0519] DMF=二甲基甲酰胺

[0520] TFA=三氟乙酸

[0521] DIBAL=二异丁基氢化铝

[0522] MTBE=甲基叔丁基醚

[0523] DIPEA=二异丙丙基乙胺

[0524] LC-MS=液相色谱-质谱

[0525] rpm=每分钟转数

[0526] RBF=圆底烧瓶

[0527] NMR=核磁共振

[0528] DMSO=二甲亚砜

[0529] Boc=叔丁氧羰基

[0530] HPLC=高效液相色谱(也称为高压液相色谱)

[0531] TLC=薄层色谱法

[0532] v=体积

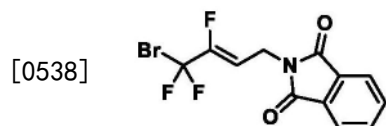
[0533] conc=浓缩

[0534] 实验性:一般方法

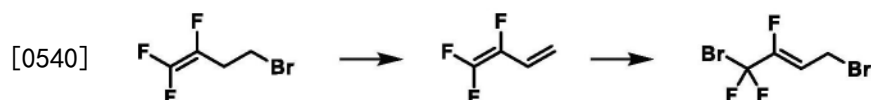
[0535] 所有市售的溶剂和试剂按原样使用。在适当的情况下,反应在氩气气氛下进行。通过分析薄层色谱(TLC)或通过液相色谱-质谱(LC-MS)监测反应,所述色谱在Shimadzu LC-MS 2020仪器或Agilent LC/MSD 1200仪器上使用反相条件进行记录。必要时,使用柱色谱法或制备型HPLC纯化中间体和最终化合物。正相柱色谱法在中压下,使用快速色谱系统(CombiFlash Rf200,Teledyne Isco系统,美国)在硅胶或预装硅胶小柱上进行。使用快速色谱系统(Reveleris®X2)在低压下对预装C18小柱进行反相柱色谱分析。洗脱液通过紫外线($\lambda=254/280\text{nm}$)监测。使用Bruker 300MHz NMR光谱仪、Bruker Avance III加400MHz NMR光谱仪或Varian III加300MHz光谱仪记录 ^1H -NMR和 ^{19}F -NMR光谱。相对于四甲基硅烷(TMS;内标),将化学位移(δ)报告为百万分之一(ppm)。以下缩写用于多重性:s=单峰;br s=宽单峰;d=双峰;t=三重峰;q=四重峰;m=多重峰;以及br m=宽多重峰。低分辨率质谱(MS)是通过电喷雾-大气压电离(ES-API)质谱获得的,这些质谱使用反相条件在Shimadzu LCMS 2020仪器或Agilent LC/MSD 1200仪器上记录。进行的所有动物实验均遵守机构指南并获得当地伦理委员会的批准。

[0536] 实施例1

[0537] 制备(Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[0539] 程序A:制备(Z)-1,4-二溴-1,1,2-三氟丁-2-烯

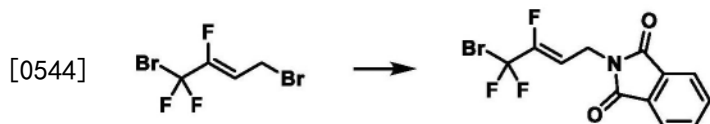


[0541] 实验装置的示意图如图1所示。

[0542] 在圆底烧瓶(RBF1)中装入氢氧化钾(802g,14.3mol)在水(800mL)中的溶液。在室温处,将四正丁基溴化铵(TBAB)(30.0g,93.1mmol)、4-溴-1,1,2-三氟丁-1-烯(1.00kg,5.29mol)和二甲苯(2.00L)添加到RBF1中。在第二个圆底烧瓶(RBF2)中装入 Br_2 (635g,

3.97mol) 在 CH_2Cl_2 (4.00L) 中的溶液, 并将溶液冷却至 0°C 。将 RBF1 中的反应混合物加热至 60°C , 并使用细的 N_2 气流将由此形成的挥发性 1,1,2-四氟丁-1,3-二烯转移至 RBF2。在 60°C 处继续搅拌 4 小时。然后将 RBF1 中的混合物冷却至 20°C 并丢弃。将 RBF2 中的反应混合物用 Na_2SO_3 (5% w/w; 800mL) 和盐水 (2 × 800mL) 洗涤。将有机相在 40°C 处干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到 (Z)-1,4-二溴-1,1,2-三氟丁-2-烯 (591g)。将程序 A 再重复 2 次, 得到 1.70kg (Z)-1,4-二溴-1,1,2-三氟丁-2-烯。粗物质不经纯化即可用于后续步骤。

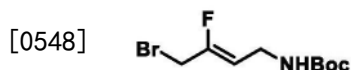
[0543] 程序 B: 制备 (Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基) 异二氢吡啶-1,3-二酮



[0545] 在 25°C 处, 向 (Z)-1,4-二溴-1,1,2-三氟丁-2-烯 (1.50kg, 5.60mol) 在 DMF (15.0L) 中的搅拌溶液中添加邻苯二甲酰亚胺钾 (1.14kg, 6.15mol)。将混合物在 25°C 处搅拌 1 小时, 然后倒入冰水 (30L) 中。将所得双相混合物搅拌 30 分钟。过滤固体, 用水 (3 × 1.5L) 洗涤, 然后再溶解在 CH_2Cl_2 (15L) 中。将有机相用盐水 (3 × 5L) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得到 (Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基) 异二氢吡啶-1,3-二酮 (1.59kg)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.92-7.86 (m, 2H), 7.79-7.75 (m, 2H), 5.66 (dt, 1H), 4.51 (ddt, 2H)。

[0546] 实施例 2

[0547] 制备 (Z)-2-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

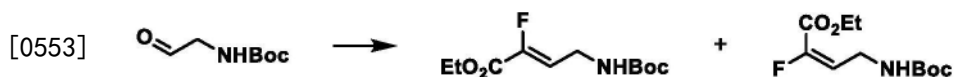


[0549] 程序 A2: 制备 2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯



[0551] 在 $0-5^\circ\text{C}$ 下, 向搅拌下的 3-氨基-1,2-丙二醇 (20.0g, 0.22mol) 在水 (200mL) 中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (55.5mL, 0.24mol)。通过添加 NaOH (6.0M) 水溶液将溶液的碱度调节至 $\text{pH} \sim 9$ 后, 将混合物在室温处搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至 $0-5^\circ\text{C}$, 然后酸化至 pH 约 6, 然后加入偏高碘酸钠 (56.3g, 0.26mol)。将所得混悬剂在室温搅拌 2 小时。过滤混合物以除去所有固体, 并将滤液转移至分液漏斗中, 并用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。将氯化钠添加至水层直至获得饱和溶液。然后将水层进一步用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 然后真空浓缩, 得到粗 2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯 (45.7g)。粗物质不经纯化即可用于后续步骤。

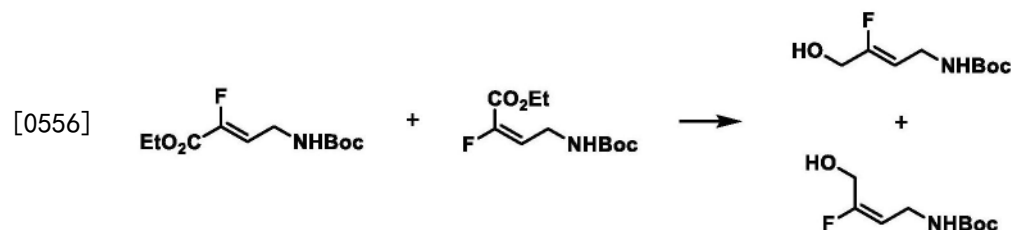
[0552] 程序 B2: 制备 (E)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯和 (Z)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯



[0554] 在 0°C 下, 在 N_2 下, 向搅拌下的粗 2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯 (43.7g, 0.22mol) 和硫酸镁 (32.0g) 在乙腈 (200mL) 中的混悬剂中, 依次加入 2-氟膦酰基乙酸乙酯 (55.7mL, 0.27mol) 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (32.8mL, 0.22mol)。使反应混合物升温至室温, 并继续搅拌 3 小时。减压除去溶剂后, 将残余物吸收在乙酸乙酯 (200mL) 中, 然后转移

至分液漏斗中。有机相依次用HCl (2M; 100mL × 2) 水溶液、NaOH (2M; 100mL × 2) 水溶液和盐水 (100mL) 洗涤。经MgSO₄干燥后,将有机物真空浓缩,得到粗所需产物,为E/Z异构体的混合物 (2:3; 57.0g)。这一粗物质无需纯化即可进行下一步。

[0555] 程序C2:制备 (E) -3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯和 (Z) -3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯



[0557] 在0℃下,在N₂下,向搅拌下的粗E/Z-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸酯 (18.0g, 72.8mmol) 在THF (150mL) 中的溶液中,滴加氢化二异丁基铝 (1M的甲苯溶液, 182mL, 182mmol) 45分钟。加完后,将混合物在0℃下保持搅拌3小时。将反应混合物转移至分液漏斗中,并滴加至冰 (100g) 和NaOH (2.0M; 200mL) 水溶液的搅拌混合物中。添加后,将混合物搅拌2小时。用二乙醚 (100mL × 2) 萃取淬灭的反应混合物,并用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机物。经MgSO₄干燥后,将有机物真空浓缩,得到粗醇,为E/Z异构体的混合物。用正相色谱法 (己烷/乙酸乙酯梯度) 纯化混合物,得到 (Z) -3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯 (6.20g, 30.2mmol) 和 (E) -3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯 (1.85g)。(E) -3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯: ¹H-NMR (200MHz; CDCl₃) δppm: 1.43 (9H, s), 3.72 (2H, dd), 4.25 (2H, d), 4.85 (1H, br. s), 5.18 (1H, dt)。(Z) -3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯: ¹H-NMR (300MHz; CDCl₃) δppm: 1.46 (9H, s), 3.84 (2H, dd), 4.13 (2H, d), 4.68 (1H, br. s), 5.03 (1H, dt)。

[0558] 程序D2:制备 (Z) -4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁基酯



[0560] 在0℃处,向搅拌的 (Z) -3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯 (6.20g, 30.2mmol) 和三乙胺 (6.32mL, 45.3mmol) 在丙酮 (100mL) 中的溶液中,滴加甲磺酰氯 (2.81mL, 36.3mmol)。加完后,将混合物在0℃下搅拌30分钟。此后,分批加入溴化锂 (13.1g, 0.15mol),并将所得混悬剂再搅拌2小时。过滤反应混合物以除去所有固体,并将滤液减压浓缩。将残余物在水 (50mL) 和CH₂Cl₂ (50mL) 之间分配,并用另外的CH₂Cl₂ (50mL × 2) 萃取水层。合并的有机物经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。

[0561] 用正相色谱法 (己烷/乙酸乙酯梯度) 纯化残余物,得到 (Z) -4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯 (7.00g)。¹H-NMR (300MHz; CDCl₃) δppm: 1.46 (9H, s), 3.85 (2H, dd), 3.93 (2H, d), 4.66 (1H, br. s), 5.16 (1H, dt)。

[0562] 实施例3

[0563] 根据表3中列出的程序,使用适当官能化的硫醇或硫醇盐起始原料和 (Z) -2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基) 异二氢吡啶-1,3-二酮或 (Z) -4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯中的任一种制备以下化合物 (合成分别在程序B和B2中进行了描述)。

[0564] LC-MS方法如下所述:

[0565] 方法1

[0566] 岛津LC-MS 2020仪器;LC-MS色谱柱C18 150mm×4.6mm,流动相:在5.6分钟内从50%水(0.1%甲酸)和50%甲醇(0.1%甲酸)到5%水(0.1%甲酸)和95%甲醇(0.1%甲酸)。

[0567] 方法2:

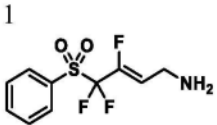
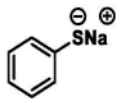
[0568] 安捷伦LC/MSD 1200仪器;LC-MS C18色谱柱:50mm×4.6mm;流动相:在6.5分钟内从95%水(0.02%NH₄Ac)和5%CH₃CN到5%水(0.1%TFA)和95%CH₃CN。

[0569] 方法3:

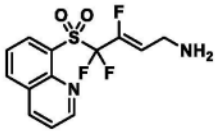
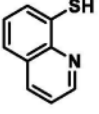
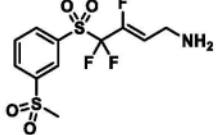
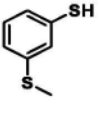
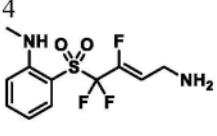
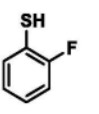
[0570] 安捷伦LC/MSD 1200系列仪器;LC-MS C18色谱柱:50mm×4.6mm;流动相:在6.5分钟内从90%水(0.1%TFA)和10%CH₃CN到30%水(0.1%TFA)和70%CH₃CN,

[0571] 表3:用于制备化合物1至20的程序的汇总以及相应的分析数据。

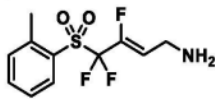
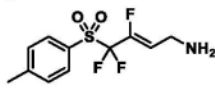
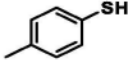
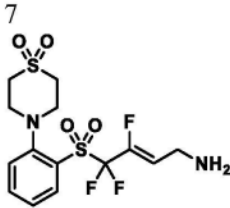
[0572]

化合物 (母体, 游离碱)	硫醇或硫醇 盐起始原料	使用的 程序 (按 执行顺序)	程序的修改	最终化合物 (HCl 盐) 的分析数据。 化合物 1 至 18
1 		C、D 和 E	无	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm: 8.06 (d, 2H), 7.95 (t, 1H), 7.79 (t, 2H), 6.06 - 5.90 (dt, 1H), 3.88 (d, 2H). LC-MS m/z 266 (MH ⁺), RT 3.23 min (方法 1)。

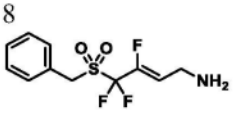
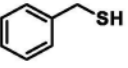
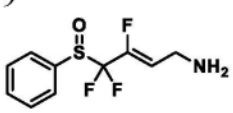
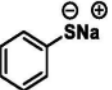
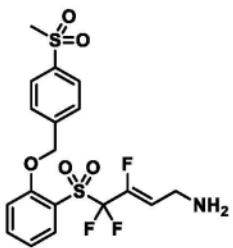
[0573]

2 		V、W、 X 和 Y	无	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.17 - 9.16 (m, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 3H), 8.43 (bs, 3H), 7.97 - 7.93 (t, 1H), 6.32 (bs, 3H) 6.08 - 5.96 (dt, 1H), 3.68 (s, 2H)。 LC-MS m/z 317 (MH⁺), RT 3.16 min (方法 1)。
3 		F、G 和 H	执行程序 G 直到反应冷却至 20℃。当固体不可过滤时，用乙酸乙酯将其从水相中萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机相，真空除去溶剂，得到 (Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((3-(甲基磺酰基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮。	¹H NMR (300 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ ppm: 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.46 - 8.35 (m, 1H), 8.08 (ddd, 1H), 6.03 (dt, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.27 (s, 3H)。 LC-MS m/z 344 (MH⁺), RT 2.91 min (方法 1)。
4 		M、N、 G、I 和 J	执行程序 G 并将反应搅拌过夜，然后冷却至 20℃。当固体不可过滤时，用乙酸乙酯 (3×20 mL) 将其从水相中萃取。将合并的有机相用饱和 NaHCO₃ 洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩，得到 (Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮。 执行程序 I 去除保护基。为了纯化，将游离胺保护为氨基甲酸酯 (程序 I)，并得	¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.13 (bs, 2H), 8.44 (bs, 3H), 7.65 (ddd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.78 (ddd, 1H), 6.02 (dt, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 2.86 (s, 3H)。 LC-MS m/z 295 (MH⁺), RT 3.56 min (方法 1)。

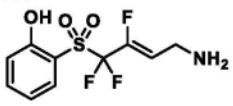
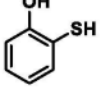
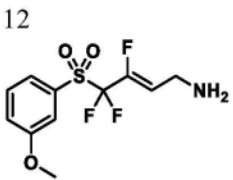
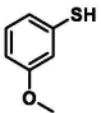
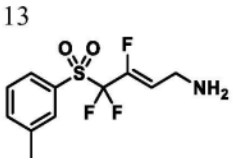
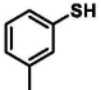
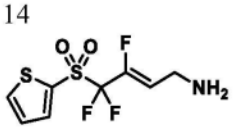
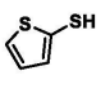
[0574]

			到(Z)-(3,4,4-三氟-4-((2-(甲基氨基)苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。 纯化后，将氨基甲酸酯裂解，得到产物，为盐酸盐（程序 J）。		
5			F、G、I 和 J	执行程序 I 去除保护基。为了纯化，将游离胺保护为氨基甲酸叔丁酯（程序 I）。纯化后，将氨基甲酸叔丁酯裂解，得到最终产物，为 HCl 盐（程序 J）。	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm: 8.04 (d, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.56 (dddd, 2H), 6.07-5.91(dt, 1H), 3.88 (dd, 2H), 2.74 (s, 3H)。 LC-MS m/z 280 (MH ⁺), RT 3.50 min（方法 1）。
6			F、G 和 H	无	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm: 7.92 (d, 2H), 7.59 (dq, 2H), 6.04-5.88 (dt, 1H), 3.95 – 3.77 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。 LC-MS m/z 280 (MH ⁺), RT 3.51 min（方法 1）。
7			M、N、G、O、P 和 Q	无	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm: 8.10 (dd, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 6.09-5.94 (dt, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.59 – 3.48 (m, 4H), 3.30 – 3.27 (m, 4H)。

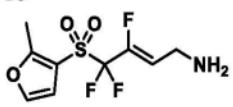
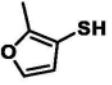
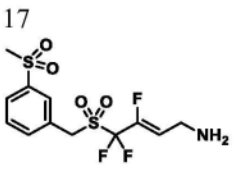
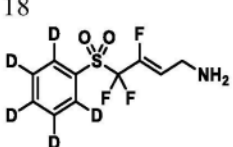
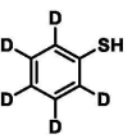
[0575]

				LC-MS m/z 399 (MH ⁺), RT 3.17 min (方法 1)。
8			F、G 和 H	执行程序 F, 当用水稀释后没有固体沉淀时, 用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取产物。将有机物用盐水洗涤并真空除去溶剂, 得到(Z)-2-(4-(苄硫基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮。 ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm: 7.57 – 7.37 (m, 5H), 6.09 – 5.93 (dt, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H)。 LC-MS m/z 280 (MH ⁺), RT 3.21 min (方法 1)。
9			C、D 和 E	使用 20% H ₂ O ₂ (1.0 V) 执行程序 D。向混合物中添加水和乙酸乙酯, 并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用 (Na ₂ SO ₄) 干燥并浓缩至干。将残余物通过正相快速色谱法纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (10:1) 的混合物洗脱, 得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(苯基亚磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮。 ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm: 7.85 – 7.65 (m, 5H), 5.79-5.64 (dtd, 1H), 3.78 (dtd, 2H)。 LC-MS m/z 249.9 (MH ⁺)
10			F、K、G、I 和 J	执行程序 I 去除保护基。为了纯化, 将游离胺保护为氨基甲酸叔丁酯 (程序 I)。纯化后, 将氨基甲酸叔丁酯裂解, 得到最终产物, 为 HCl 盐 (程序 J)。 ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm: 8.08 – 7.96 (m, 3H), 7.93 – 7.79 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 6.00-5.84 (dt, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.17 (s, 3H)。 LC-MS m/z 450 (MH ⁺), RT

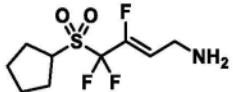
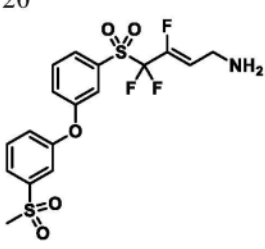
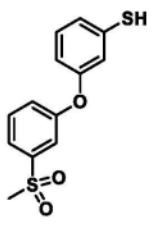
[0576]

				3.43 min (方法 1)。
11 		F、G 和 H	无	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm: 7.83 (dd, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 7.19 – 7.00 (m, 2H), 6.01–5.86 (dt, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H)。 LC-MS m/z 282 (MH ⁺), RT 3.10 min (方法 1)。
12 		L、G 和 H	执行程序 G 直到反应完成。真空浓缩反应混合物，得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((3-甲氧基苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮。	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm: 7.78 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (ddt, 2H), 5.99 (dt, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (dq, 2H)。 LC-MS m/z 296 (MH ⁺), RT 3.44 min (方法 1)。
13 		R、G 和 T	无	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm: 8.42 (bs, 3H), 7.86 – 7.80 (m, 3H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 6.11 – 5.99 (dt, 1H), 3.75 – 3.73 (m, 2H), 2.51 – 2.48 (m, 3H)。 LC-MS m/z 280 (MH ⁺), RT 3.12 min (方法 2)。
14 		R、G 和 T	无	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm: 8.55 – 8.53 (m, 1H), 8.39 (bs, 2H), 8.28 (bs, 1H),

[0577]

				8.16 - 8.15 (m, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 6.13 - 6.01 (dt, 1H), 3.75 - 3.74 (m, 2H)。 LC-MS m/z 272 (MH ⁺), RT 2.41 min (方法 2)。
15 		R、S 和 T	无	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm: 8.27 (bs, 2H), 7.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.07-5.97 (dt, 1H), 3.76 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)。 LC-MS m/z 270 (MH ⁺), RT 3.14 min (方法 1)。
17 		R、G 和 T	无	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm: 8.43 - 8.36 (bs, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (d, 1H), 7.86 - 7.84 (d, 1H), 7.78 - 7.74 (t, 1H), 6.21 - 6.11 (dt, 1H), 5.3(s, 1H), 3.75 - 3.74 (d, 2H), 3.24 (s, 3H)。 LC-MS m/z 358 (MH ⁺), RT 2.76 min (方法 1)。
18 		U、F、G 和 H	执行程序 F，将反应在 0°C 处搅拌 1 小时。完成后，将化合物在庚烷中在 40°C 处搅拌 1 小时，然后使溶液缓慢冷却至 20°C。用庚烷洗涤形成的固体，得到(Z)-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 8.44 (s, 3H), 6.12 - 6.00 (dt, 1H), 3.74 - 3.73 (d, 2H)。 LC-MS m/z 271

[0578]

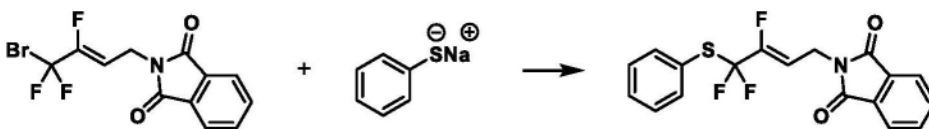
			2-(3,4,4-三氟-4-((苯基-<i>d</i>₅)巯基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮。 执行程序 H，将反应在 20°C 处搅拌过夜。反应完成后，用乙酸乙酯萃取水相；依次用水和盐水洗涤有机相。将有机层转移到圆底烧瓶中，然后滴加 6.0 M HCl 的 1,4-二噁烷溶液。在 20°C 处搅拌 1 小时。过滤固体并用乙酸乙酯洗涤，得到(Z)-3,4,4-三氟-4-((苯基-<i>d</i>₅)磺酰基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐 (950 mg)。	(MH⁺), RT 3.22 min (方法 1)。
19			F、G、I 和 J	¹H NMR (300 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ ppm: 6.00 (dt, 1H), 3.98 (q, J= 8.1 Hz, 1H), 3.88 (dq, J= 6.8, 2.1 Hz, 2H), 2.26 – 2.08 (m, 4H), 1.92 – 1.65 (m, 4H)。LC-MS m/z 258 (MH⁺), RT 3.16 min (方法 1)。
20			Z、AA、R、G 和 T	无 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm: 7.84-7.82 (bs, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.44-7.42 (bs, 1H), 6.02-5.09 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.20 (s, 3H)。

[0579]

				LC-MS m/z 436 (MH ⁺), RT 3.47 min (方法3)。
--	--	--	--	--

[0580] 程序C:制备(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(苯硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮

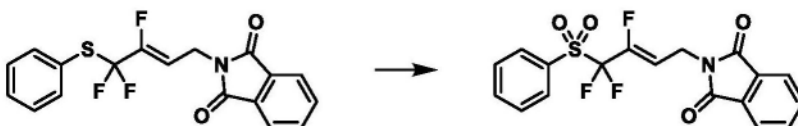
[0581]



[0582] 在0℃处,向(Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(1.50kg,4.49mol)在DMF(15.0L)中的搅拌溶液中添加PhSNa(1.30kg,9.84mol)。将混合物在0℃处搅拌1小时。完成后,将反应混合物倒入冰水(30L)中并在0℃处搅拌30分钟。过滤固体,用水(3×1.5L)洗涤,然后在室温处再溶解于MTBE(10L)中。用H₂O(3×4.5L)洗涤有机相。将活性炭(150g,10wt%)添加到有机相中并在室温处搅拌30分钟。过滤固体,在室温处用MTBE(3×1.5L)洗涤,并真空浓缩滤液,得到固体(1.10kg)。在60℃处将固体材料溶解在正庚烷(22L)中,并在该温度处搅拌30分钟。将混合物缓慢冷却至20℃,并搅拌10小时。过滤固体,用正庚烷(3×1.1L)洗涤,然后真空干燥,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(苯硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮,为固体(890g)。LC-MS m/z 364(MH⁺),RT 6.63min(方法1)。

[0583] 程序D:制备(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(苯基磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮

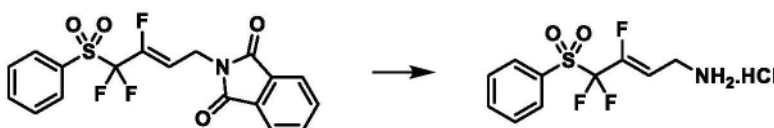
[0584]



[0585] 在室温处,向(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(苯基硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(870g,2.45mol)和加入AcOH(5.2L,6.0V)的搅拌溶液中添加30%H₂O₂(5.20L,6.0V)。将混合物加热至80℃并搅拌5小时。完成后,将反应混合物在3小时内缓慢冷却至20℃。过滤固体,用水(3×1.5L)洗涤,然后在50℃处真空干燥,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(苯基磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮,为白色固体(693g)。LC-MS m/z 396(MH⁺),RT 5.54min(方法1)。

[0586] 程序E:制备(Z)-3,4,4-三氟-4-(苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物1)

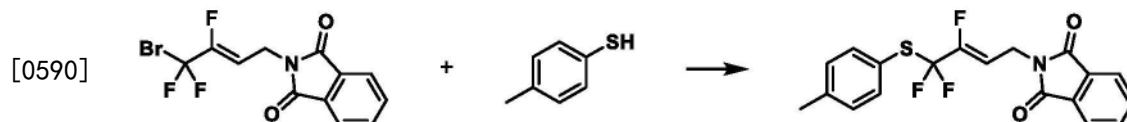
[0587]



[0588] 在室温处,向甲胺(25重量%-40重量%的水溶液;3.45L)的搅拌溶液中添加(Z)-

2-(3,4,4-三氟-4-(苯基磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(690g,1.75mol)。将混合物在室温处搅拌20小时。完成后,用乙酸乙酯(3×3.45L)萃取反应混合物。用水(4×3.45L)洗涤有机相。将HCl的乙酸乙酯溶液(6.0M;320mL,1.92mol)滴加到有机层中。将混合物在室温处搅拌1小时。过滤固体,用乙酸乙酯(3×690mL)洗涤,然后在50℃处真空干燥,得到(Z)-3,4,4-三氟-4-(苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物1;362g)。LC-MS m/z 266 (MH⁺), RT 3.23min(方法1), ¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ ppm:8.06(d,2H),7.95(t,1H),7.79(t,2H),6.06-5.9(dt,1H),3.88(d,2H)。

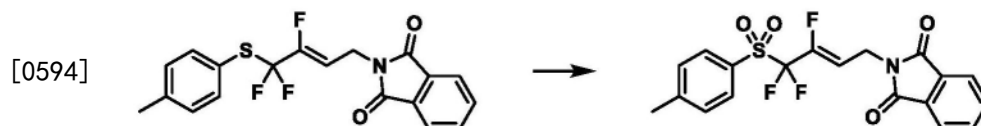
[0589] 程序F:制备(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(对甲苯基硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[0591] 在室温处,向(Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮和4-甲基苯硫醇(0.26mL,4.00mmol)在DMF(4.0mL)中的搅拌溶液中一次性添加碳酸铯(1.30g,4.00mmol)。将混合物在室温处搅拌2-5小时。完成后,将反应混合物用水(40mL)稀释并在室温处搅拌10分钟。过滤固体,用水(3×10mL)洗涤并真空干燥,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(对甲苯基硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(0.70g),为与硫醇起始原料(1:1)和所需产物的E-异构体(~10%)的混合物。

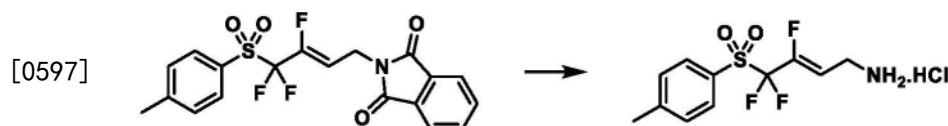
[0592] 在没有形成固体的情况下,用乙酸乙酯(3×15mL)萃取反应混合物。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到最终产物。

[0593] 程序G:制备(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-甲苯基磺酰基丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[0595] 在室温处,向(Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(700mg,1.85mmol)在AcOH(4.0mL)中的搅拌溶液中添加30%H₂O₂(4.0mL,35.3mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌2-5小时。完成后,将反应混合物缓慢冷却至20℃。过滤固体,用水(3×10mL)洗涤,然后在50℃处真空干燥,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-甲苯基磺酰基丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(0.33g)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ ppm:7.93-7.86(m,4H),7.81-7.73(m,2H),7.46-7.38(m,2H),5.74(dt,1H),4.54(m,2H),2.46(s,3H)。

[0596] 程序H:制备(Z)-3,4,4-三氟-4-甲苯基磺酰基丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物6)

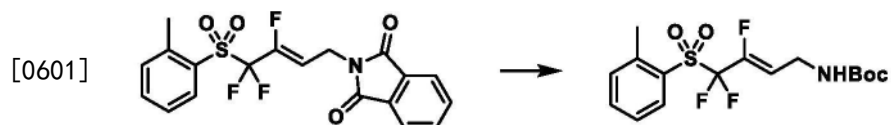


[0598] 在室温处,向甲胺(25重量%-40重量%的水溶液;0.70mL,20.2mmol)的搅拌溶液中添加(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-甲苯基磺酰基丁-2-烯-1-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(0.33g,0.81mmol)的乙醇(10.0mL)溶液。将混合物回流搅拌2-4小时。完成后,真空除去溶剂。使用

乙醇(10mL)通过共蒸发去除任何残留的甲胺。

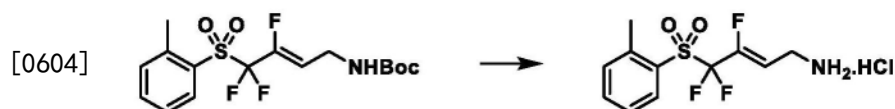
[0599] 向残余物中添加盐酸(0.5M;5.0mL),并将混合物用乙酸乙酯(3×5mL)萃取并丢弃。将水层pH用2.0M NaOH溶液调节至pH~10,然后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(5mL)中并将HCl(2.0M的二乙醚溶液;4.00mL,8.00mmol)滴加到有机层中。将混合物在室温处搅拌1小时。过滤固体,用乙酸乙酯(3×5mL)洗涤,然后在50℃处真空干燥,得到(Z)-3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-6-胺盐酸盐(化合物1;85.0mg)。LC-MS m/z 280 (MH⁺), RT 3.51min(方法1), ^1H NMR(300MHz,甲醇- d_4) δ ppm:7.92(d,2H),7.59(dq,2H),6.04-5.88(dt,1H),3.95-3.77(m,2H),2.54(s,3H)。

[0600] 程序I:制备(Z)-(3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



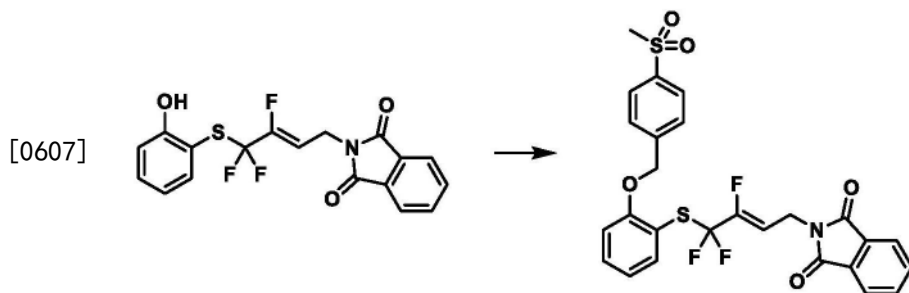
[0602] 按照程序H处理(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(189mg,0.50mmol),直到去除残留的甲胺。然后将残余物溶解在二氯甲烷(5.0mL)中。添加三乙胺(0.28mL,2.00mmol)和二碳酸二叔丁酯(219mg,1.00mmol)。将混合物在室温处搅拌30分钟。然后真空除去溶剂。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到(Z)-(3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(75.0mg)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm:8.04(dd,1H),7.64(td,1H),7.50-7.37(m,2H),5.76(dt,1H),4.79(bs,1H),3.99(m,2H),2.74(s,3H),1.47(s,9H)。

[0603] 程序J:制备(Z)-3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物5)



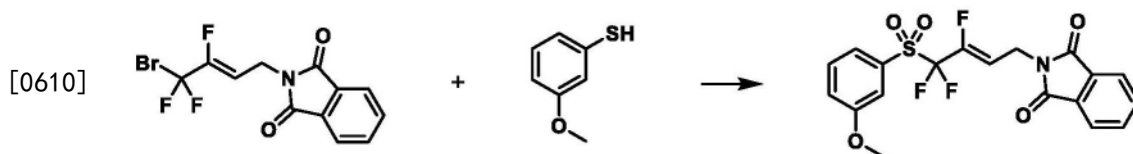
[0605] 将氯化氢(2.0M的乙醚溶液;4.0mL,8.0mmol)添加到(Z)-(3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(70.0mg,0.18mmol)在甲醇(1.0mL)中的悬浮液中。将混合物在室温处搅拌1.5小时。真空浓缩反应混合物并添加乙酸乙酯(4mL)。将悬浮液在室温处搅拌15分钟,并过滤固体,得到(Z)-3,4,4-三氟-4-(邻甲苯基磺酰基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物5;50.0mg)。LC-MS m/z 280 (MH⁺), RT 3.50min(方法1); ^1H NMR(300MHz,甲醇- d_4) δ ppm:8.04(d,1H),7.78(td,1H),7.56(dddd,2H),6.07-5.91(dt,1H),3.88(dd,2H),2.74(s,3H)。

[0606] 程序K:制备(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



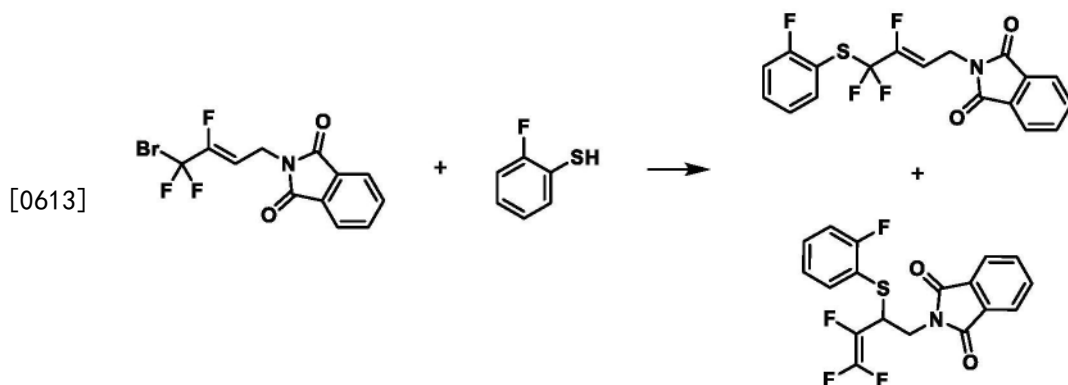
[0608] 在室温处,向(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-羟基苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(0.18g,0.47mmol)和1-(溴甲基)-4-甲基磺酰基苯(0.11mL,0.52mmol)在DMF(3.0mL)中的搅拌溶液中一次性添加碳酸铯(0.23g,0.71mmol)。将反应混合物在该温度处搅拌2小时。用水稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取产物。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((4-(甲基磺酰基)苄基)氧基)苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(0.18g)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm:8.05-7.97(m,2H),7.91-7.82(m,2H),7.81-7.70(m,4H),7.59(dd,1H),7.17(dddd,1H),6.94-6.82(m,2H),5.45-5.27(m,1H),5.24(s,2H),4.40-4.29(m,2H),3.10(s,3H)。

[0609] 程序L:制备(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((3-甲氧基苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



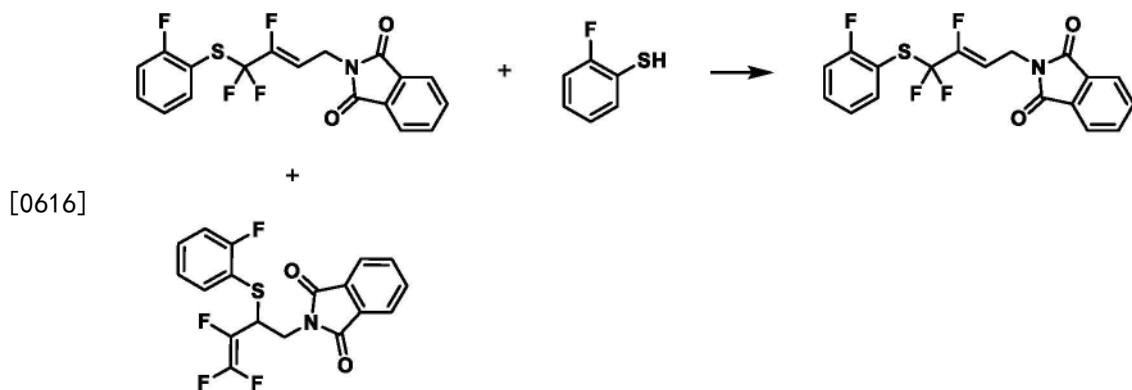
[0611] 向(Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(0.17g,0.50mmol)和3-甲氧基苯硫醇(1.28mL,0.99mmol)在甲苯(5.0mL)和水(5.0mL)中的搅拌溶液中一次性添加碳酸铯(0.34g,1.04mmol)和TBAB(160mg,0.50mmol),并将混合物搅拌2小时。分离有机层,并用甲苯(5mL)萃取水层。将合并的有机相用NaOH水溶液(0.5M;10mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((3-甲氧基苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(80.0mg), ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm:7.95-7.80(m,2H),7.82-7.68(m,2H),7.19-7.10(m,2H),7.09(m,1H),6.80-6.67(m,1H),5.36(dt,1H),4.35(dq,2H),3.78(s,3H)。

[0612] 程序M:制备(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



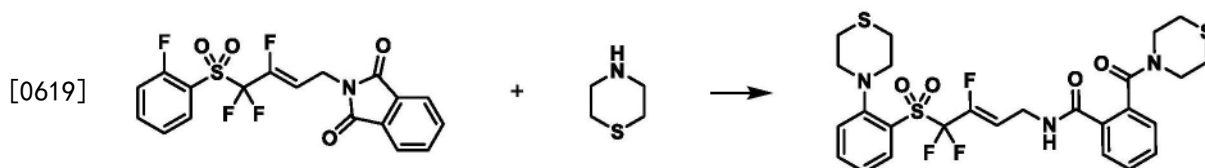
[0614] 在室温处,向(Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(1.67g,5.00mmol)和2-氟苯硫酚(0.53mL,5.00mmol)在DMSO(9.0mL)中的搅拌溶液中一次性添加碳酸铯(1.60g,5.00mmol)。将所得混合物在30℃处搅拌2小时。在室温处用水(90mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×45mL)萃取产物。将合并的有机物用水(2×30mL)和盐水(60mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩,得到2-(3,4,4-三氟-2-((2-氟苯基)硫基)丁-3-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮和(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(1.86g)的混合物。将该混合物用于以下步骤。(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮, ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm:7.94-7.73(m,4H),7.63-7.53(m,1H),7.38-7.27(m,2H),7.12-7.03(m,2H),5.47-5.27(dt,1H),4.38(dq,2H)。

[0615] 程序N: (Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



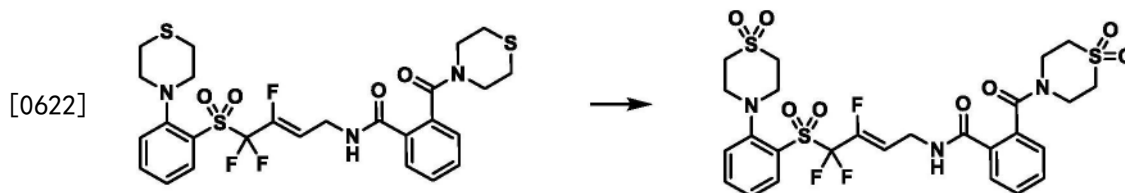
[0617] 在0℃处,向2-氟苯硫酚(1.11mL,10.4mmol)在DMF(10.0mL)中的搅拌溶液中一次性添加氢化钠(415mg,10.4mmol)。将反应混合物在该温度处搅拌5分钟,然后升温至室温。滴加含有2-(3,4,4-三氟-2-((2-氟苯基)硫基)丁-3-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮和(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(1.86g,4.80mmol)在DMF(5.0mL)中的混合物的溶液。将反应混合物在室温处搅拌1小时,然后用水(150mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机物用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(1.30g)。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm:7.94-7.73(m,4H),7.63-7.53(m,1H),7.38-7.27(m,2H),7.12-7.03(m,2H),5.47-5.27(dt,1H),4.38(dq,2H)。

[0618] 程序O: (Z)-2-(硫代吗啉-4-羰基)-N-(3,4,4-三氟-4-((2-硫代吗啉代苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)苯甲酰胺



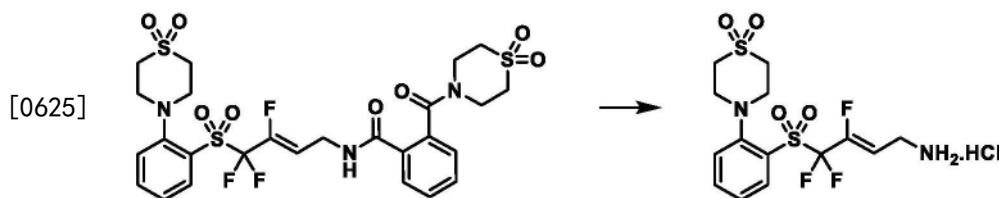
[0620] 将纯硫代吗啉(0.50mL, 4.97mmol)添加到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-氟苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(50.0mg, 0.12mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌48小时。当固体析出时,用水(10mL)稀释反应混合物。通过过滤收集固体并通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化,得到(Z)-2-(硫代吗啉-4-羰基)-N-(3,4,4-三氟-4-((2-硫代吗啉代苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)苯甲酰胺(10.0mg), LC-MS m/z 600 (MH⁺), RT 6.31min(方法1)。

[0621] 程序P: (Z)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-N-(4-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉)苯基)磺酰基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)苯甲酰胺



[0623] 在室温处,向(Z)-2-(硫代吗啉-4-羰基)-N-(3,4,4-三氟-4-((2-硫代吗啉苯基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)苯甲酰胺(10.0mg, 0.01mmol)在AcOH(0.200mL)中的搅拌溶液中添加H₂O₂(30wt%的水溶液; 0.379mL, 3.34mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌3小时。完成后,将反应混合物缓慢冷却至20℃。用水稀释反应混合物。将水相用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,并将合并的有机物用饱和碳酸钠溶液(20mL)洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)并真空除去溶剂。用正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到(Z)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-N-(4-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)苯基)磺酰基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)苯甲酰胺(8.00mg), LC-MS m/z 664 (MH⁺), RT 4.38min(方法1)。

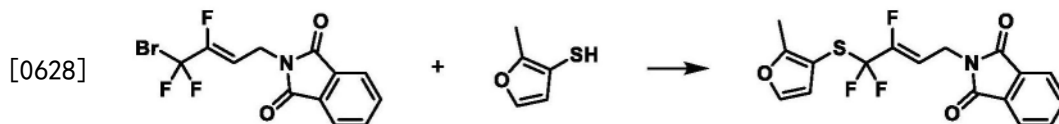
[0624] 程序Q: 制备(Z)-4-(2-((4-氨基-1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物盐酸盐(化合物7)



[0626] 在室温处,向甲胺(25重量%-40重量%的水溶液; 0.50mL, 14.4mmol)的搅拌溶液中添加(Z)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-羰基)-N-(4-((2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-苯基)磺酰基)-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)苯甲酰胺(8.00mg, 0.01mmol)的乙醇(0.5mL)溶液。将混合物回流搅拌2小时。完成后,真空除去溶剂并使用乙醇(10mL)通过共蒸发去除任何残留的甲胺。将残余物稀释到水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机物用水(5mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(1mL)中并将HCl(2.0M的二

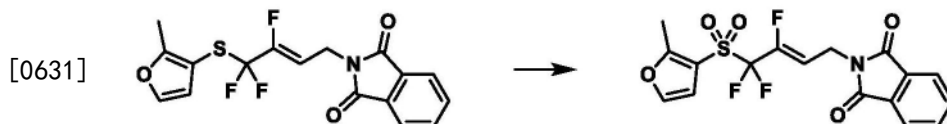
乙醚溶液;0.50mL,1.00mmol)添加到溶液中。将混合物在室温处搅拌15分钟。过滤固体,用乙酸乙酯(3×5mL)洗涤,然后在50℃处真空干燥,得到(Z)-2-(2-((4-氨基-1,1,2-三氟丁-2-烯-1-基)磺酰基)苯基)硫代-吗啉1,1-二氧化物盐酸盐(化合物7;5.00mg)。LC-MS m/z 399(MH⁺), RT 3.17min(方法1); ¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δ ppm: 8.10(dd, 1H), 7.91(ddd, 1H), 7.70(ddd, 1H), 7.56(ddd, 1H), 6.09-5.94(dt, 1H), 3.88(d, 2H), 3.59-3.48(m, 4H), 3.28(m, 4H)。

[0627] 程序R: (Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



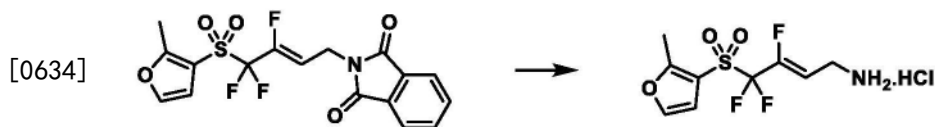
[0629] 在0℃处,向2-甲基呋喃-3-硫醇(2.00g,17.5mmol)在DMF(20.0mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60wt.%的石蜡油溶液,1.05g,26.3mmol)。将反应混合物在该温度处搅拌30分钟。倾析悬浮液并将澄清溶液(10.0mL,8.75mmol)转移到另一个含有DMF(10.0mL)的圆底烧瓶中。将其冷却至0℃,并添加(Z)-2-(4-溴-3,4,4-三氟丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(1.45g,4.37mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液。将反应混合物在0℃处搅拌30分钟。完成后,用水(50mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水层。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(1.05g)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.93-7.88(2H, m), 7.81-7.76(2H, m), 7.12(1H, d), 6.37(1H, d), 5.46-5.34(1H, dt), 4.43-4.41(2H, m), 2.38(3H, s)。

[0630] 程序S: (Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮



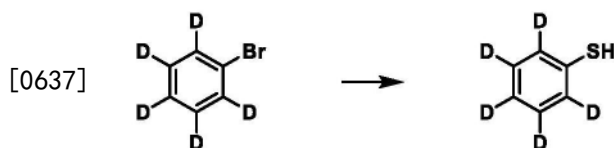
[0632] 在室温处,向(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)硫基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(1.05g,2.86mmol)在二氯甲烷中(500mL)中的搅拌溶液中添加间-CPBA(4.90g,22.9mmol)。在氮气下,将反应混合物在60℃处搅拌16小时。完成后,将反应混合物冷却至室温并添加饱和NaHCO₃水溶液。将混合物搅拌30分钟,然后用二氯甲烷(2×500mL)萃取水层。用1.0M氢氧化钠溶液洗涤合并的有机相。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残余物,得到(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(580mg)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.93-7.90(2H, m), 7.81-7.77(2H, m), 7.40(1H, d), 6.70(1H, d), 5.89-5.77(1H, dt), 4.59-4.57(2H, m), 2.64(3H, s)。

[0633] 程序T: (Z)-3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物15)



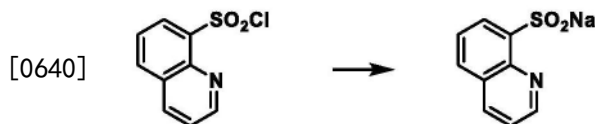
[0635] 向(Z)-2-(3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)磺酰基)丁-2-烯-1-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(530mg, 1.33mmol)在乙醇(10.0mL)中的搅拌溶液中添加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (133mg, 2.66mmol)。将所得混合物加热至80℃并搅拌3小时。过滤反应混合物,并真空浓缩滤液。通过HPLC纯化所得残余物。向纯化的游离碱中添加一滴浓HCl并将残余物再次冷冻干燥,得到(Z)-3,4,4-三氟-4-((2-甲基呋喃-3-基)磺酰基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物15; 26.1mg),为白色固体。 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.27(2H, ds), 7.96(1H, d), 6.90(1H, d), 6.07-5.97(1H, m), 3.76(2H, d), 2.59(3H, s)。LC-MS m/z 270(MH $^+$)。

[0636] 程序U:制备苯- d_5 -硫醇



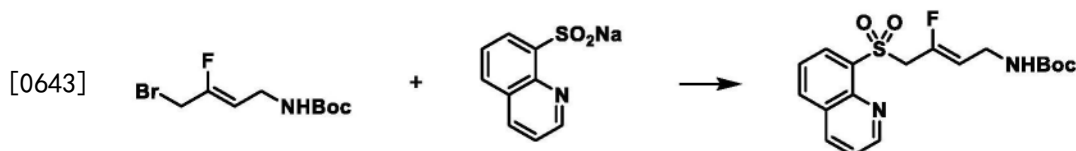
[0638] 在室温处,向无水THF(150mL)的搅拌溶液中添加镁(3.38g, 141mmol)。将反应混合物加热回流,在20分钟内滴加1-溴苯-2,3,4,5,6- d_5 (15.0g, 92.6mmol)在THF(18.0mL)中的溶液。将反应混合物回流搅拌1小时,然后在氮气下冷却至0℃。在0℃处在1小时内将硫(3.18g, 99.3mmol)的THF(12.0mL)溶液滴加到反应混合物中。将所得反应混合物搅拌1小时。完成后,添加6.0M HCl直至pH~3,并过滤固体。真空浓缩滤液,得到苯- d_5 -硫醇(8.51g)。

[0639] 程序V:制备喹啉-8-亚磺酸钠



[0641] 在室温下,将装有 Na_2SO_3 (6.70kg, 53.2mol)和水(21.0L)的容器搅拌20分钟。向容器中加入 Na_2CO_3 (5.50kg, 51.9mol),并在室温下继续搅拌20分钟。然后分批加入喹啉-8-磺酰氯(6.00kg, 26.4mol),同时保持温度低于40℃。将所得混合物在室温处搅拌3小时。将反应混合物过滤并将滤“饼”用甲醇(7.0L)洗涤。真空浓缩滤液至干,并向所得残余物中加入甲醇(7.0L)。在室温下搅拌1小时后,将混合物过滤并将滤液浓缩至干。在第二个也是最后的洗涤循环中,将残余物吸收在甲醇(10.0L)中,并在室温下继续搅拌1小时。过滤混合物,并将滤液真空浓缩,得到喹啉-8-亚磺酸钠(4.10kg)。

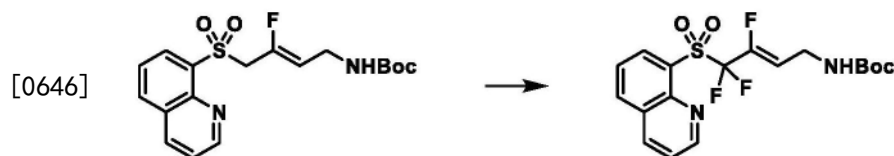
[0642] 过程W:制备(Z)-(3-氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[0644] 将装有(Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.50kg, 13.1mol)、喹啉-8-亚磺酸钠(4.20kg, 19.5mol)和DMF(17.5L)冷却至15-20℃。将所得混合物在这一温度下搅拌20小时。然后将混合物用乙酸乙酯(35.0L)和水(35.0L)稀释,并继续再搅拌10分钟。然后分离有机层,并用水(20.0L×2)洗涤。将有机层浓缩至约20L后,滴加正庚烷(42.0L)。将

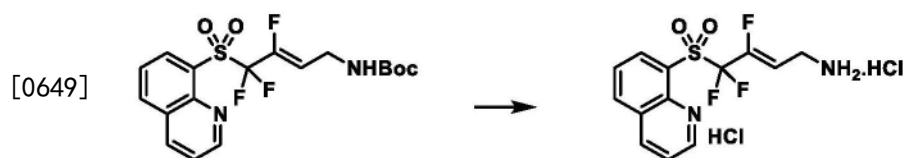
所得混悬剂在20-30℃下搅拌20小时。过滤分离固体,用正庚烷洗涤,然后在50-55℃下真空干燥20小时,得到(Z)-(3-氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.80Kg)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm:9.13(dd,1H),8.54(dd,1H),8.32(dd,1H),8.17(dd,1H),7.73(dd,1H),7.61(dd,1H),4.93-4.77(dt,1H),4.82(d,2H),3.68(t,2H),1.41(s,9H)。

[0645] 过程X:制备(Z)-(3,4,4-三氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



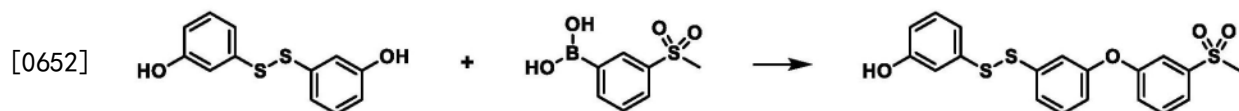
[0647] 在-65℃处,向(Z)-(3-氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(5.00g,13mmol)和N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(NFSI)(20.7g,65.0mmol)在无水THF(100mL)中的搅拌溶液中滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(NaHMDS)溶液(2.00M的THF溶液;52.0mL,104mmol)。将反应混合物在-65℃处保持3小时,然后用饱和NH₄Cl水溶液(200mL)稀释并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄)并真空浓缩。通过正相色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)和反相制备型HPLC纯化残余物,得到(Z)-(3,4,4-三氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(0.12g)。LC-MS m/z 417(MH⁺);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm:9.16(dd,1H),8.62(dd,1H),8.26(dd,2H),7.74(dd,1H),7.58(dd,1H),5.83-5.71(dt,1H),4.67(bs,1H),4.12(t,2H),1.45(s,9H)。

[0648] 程序Y:制备(Z)-3,4,4-三氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物2)



[0650] 在25℃处,向(Z)-(3,4,4-三氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.29mmol)在无水乙酸乙酯(15.0mL)中的搅拌溶液中滴加HCl溶液(6.0M的THF溶液;1.50mL,9.00mmol)。将反应混合物在25℃处搅拌3小时。完成后,过滤固体并用乙酸乙酯洗涤,然后在乙酸乙酯(5mL)中搅拌1小时。将所得固体过滤并在50℃处真空干燥,得到(Z)-3,4,4-三氟-4-(喹啉-8-基磺酰基)丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物2;70.0mg)。LC-MS m/z 317(MH⁺),RT 3.16min(方法1);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:9.17-9.16(m,1H);8.67-8.59(m,3H);8.43(bs,3H),7.97-7.93(t,1H);6.32(bs,3H)6.08-5.96(dt,1H),3.68(s,2H)。

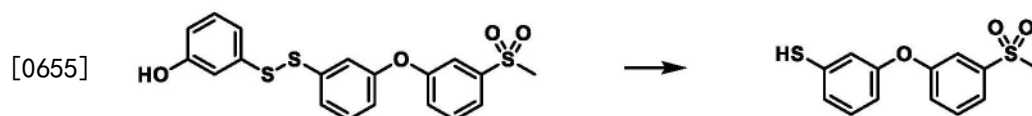
[0651] 程序Z:制备3-((3-(3-(甲基磺酰基)苯氧基)苯基)二磺酰基)苯酚



[0653] 向3,3'-二硫烷二基二苯酚(2.00g,8.00mmol)溶液和(3-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(6.40g,32.0mmol)在CH₂Cl₂(70mL)中的搅拌溶液中添加Cu(OAc)₂(1.90g,9.60mmol)和吡啶

(6.54mL, 80.9mmol), 并将混合物在室温处搅拌16小时。过滤反应混合物, 并将滤液真空浓缩, 通过正相色谱法(石油醚: 乙酸乙酯; 10:1) 纯化, 得到3-((3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 苯基) 二硫烷基) 苯酚(2.30g), 为黄色油状物。LC-MS m/z 405 (MH⁺)。

[0654] 程序AA: 制备3-(3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 苯基) 苯硫醇



[0656] 向3-((3-(3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 苯基) 二硫烷基) 苯酚(2.30g, 5.70mmol) 在AcOH(20.0mL) 中的搅拌溶液中添加Zn粉末(740mg, 11.4mmol)。将所得混合物在80℃处搅拌2小时, 然后静置1小时。过滤反应混合物, 并真空浓缩滤液。通过正相色谱法纯化粗物质, 用石油醚/乙酸乙酯(5:1) 洗脱, 得到3-(3-(3-(甲基磺酰基) 苯氧基) 苯基) 苯硫醇(820mg), 为黄色油状物。LC-MS m/z 281 (MH⁺)。

[0657] 实施例4

[0658] 以下实施例旨在用于说明局部用制剂, 而不应解释为在整个说明书中限制说明书公开内容的一般性。应当理解, 在保持在本发明的范围内的情况下, 可以进行多种变化和修改。

[0659] 治疗性局部用制剂1

材料名称	数量[g]	重量%
聚西托醇 1000	17.20	1.72
丙二醇	393.00	39.30
凡士林	101.40	10.14
鲸蜡硬脂醇	68.30	6.83
石蜡油	36.80	3.68
去离子水	383.00	38.3

[0661] 治疗性局部用制剂2

材料名称	数量[g]	重量%
聚西托醇 1000	17.20	1.72
丙二醇	393.00	39.30
凡士林	101.40	10.14
鲸蜡硬脂醇	68.30	6.83
石蜡油	36.80	3.68
磷酸钠缓冲液	383.00	38.3

[0663] 治疗性局部用制剂3

材料名称	数量[g]	重量%
PentraVan®	100	100

[0665] 治疗性局部用制剂4

	材料名称	数量[g]	重量%
[0666]	聚西托醇 1000	2.5	2.17
	凡士林	79.5	69.13
[0667]	鲸蜡硬脂醇	3	2.61
	石蜡油	15	13.04
	丙二醇	15	13.04

[0668] 治疗性局部用制剂5-23

	制剂编号	治疗剂量表示为 游离碱的百分比	局部用制剂和 数量 (g)	化合物 1HCl 盐 (g)	添加剂 名称和量 (g)
[0669]	5	1.5	制剂 2 98.3	1.73	
	6	3	制剂 2 241	8.63	
	7	16	制剂 2 40.8	9.2	
	8	8	制剂 2 272.4	27.6	
	9	12.5	制剂 2 356	59.8	
	10	25	制剂 2 296	120	
	11	0.5	制剂 2 38.17	0.228	0.5 M HCl 1.6
	12	1.5	制剂 2 38.12	0.684	0.5 M HCl 1.2
	13	5	制剂 2 37.32	2.28	0.5 M HCl 0.4
	14	3	制剂 2 279.65	10.35	0.5 M HCl 10
	15	6	制剂 2 275.3	20.7	0.5 M HCl 4
	16	0.88	制剂 1 3	0.03	
	17	1.5	制剂 1 54	0.938	
	18	2.64	制剂 1 3	0.09	
	19	0.26	制剂 3 70	0.21	
	20	0.86	制剂 3 198	2	
	21	2.57	制剂 3 194	6	
	22	8.62	制剂 3	2	

			20	
[0670]	23	0.80	制剂 4	1
			100	

[0671] 制备局部用制剂1

[0672] 将36.8g石蜡油放入1L玻璃烧杯中。添加101.4g凡士林和68.3g鲸蜡硬脂醇。在热浴中加热至70℃。充分搅拌直至所有成分溶解,得到油相。将383.0g去离子水放入金属碗中。在热浴中加热至70℃。添加393.0g丙二醇。充分搅拌直至所有成分溶解。添加17.2g聚西托醇1000BPC薄片。充分搅拌直至所有成分溶解,得到水相。从热浴中除去油相和水相。将水相转移到铝制混合器碗中并在混合时添加油相。在逐渐冷却至25℃-30℃的同时均质化,得到乳膏制剂1。

[0673] 制备局部用制剂2

[0674] 将36.8g石蜡油放入1L玻璃烧杯中。添加101.4g凡士林和68.3g鲸蜡硬脂醇。在热浴中加热至70℃。充分搅拌直至所有成分溶解,得到油相。将1.50g磷酸氢二钠(NaH_2PO_4)和5.40g磷酸二氢钠(NaH_2PO_4)放入1L玻璃瓶中。添加1kg软化水。充分搅拌直至所有固体溶解,得到磷酸钠缓冲液。将383.0g磷酸钠缓冲液放入500mL烧杯中以调制剂剂的pH值。在热浴中加热至70℃。添加393.0g丙二醇。充分搅拌直至所有成分溶解。添加17.2g聚西托醇1000BPC薄片。充分搅拌直至所有成分溶解,得到水相。从热浴中除去油相和水相。将水相转移到铝制混合器碗中并在混合时添加油相。在逐渐冷却至25℃-30℃的同时均质化,得到乳膏制剂2。

[0675] 制备局部用制剂3

[0676] Pentravan®是一种可从Fargon商购获得的水包油乳液基质。

[0677] 制备局部用制剂4

[0678] 将3.1g鲸蜡硬脂醇、2.5g聚西托醇、15.0g液体石蜡和79.5g凡士林放入容器中。在水浴中加热至55℃。充分搅拌直至所有成分溶解且溶液澄清。从水浴中取出直至温度达到25℃。添加15g丙二醇。充分搅拌以获得均匀的软膏。

[0679] 制备局部用制剂5-23的一般程序

[0680] 根据治疗制剂所需的百分比称取固体活性成分,同时考虑活性成分的效力。将固体放入研钵中。分批添加相应量的局部用制剂1-4,以获得100g所需浓度百分比的治疗制剂。在指示时添加0.5M HCl以进一步调节治疗制剂的最终pH。

[0681] 制备局部用制剂6

[0682] 称取8.63g固体活性成分。将固体放入研钵中。分批添加241g乳膏制剂2,得到250g 3%的局部用制剂,其中3%是表示为活性成分游离碱剂量的剂量。充分混合直至混合物均匀。通过用2mL软化水稀释2g混合物来测量pH。pH读数为5.7。

[0683] 制备局部用制剂10

[0684] 称取120g固体活性成分。将固体放入研钵中。分批添加296g乳膏制剂2,得到416g 25%的局部用制剂,其中25%是指活性成分的游离碱。充分混合直至混合物均匀。

[0685] 通过用9mL软化水稀释1g混合物来测量pH。pH读数为5.1。

[0686] 制备局部用制剂15

[0687] 称取20.7g固体活性成分。将固体放入研钵中。分批添加275.3g乳膏制剂2,得到

300g 6%的局部用制剂,其中6%是指活性成分的游离碱。添加4mL 0.5M HCl。充分混合直至乳膏均匀。通过用1mL软化水稀释1g混合物来测量pH。pH读数为4.74。

[0688] 制备局部用制剂23

[0689] 称取1g固体活性成分。将固体放入研钵中。称取8g丙二醇并将其添加到研钵中的固体中。超声处理直至完全溶解。添加100g局部用制剂4。充分搅拌直至混合物均匀,得到109g 0.8%的局部用制剂,其中0.8%是指活性成分的游离碱。

[0690] 实施例5

[0691] 确定本发明化合物抑制来自不同源的LOX和LOXL1-4的能力的方法

[0692] LOX和LOXL蛋白家族成员可以以重组活性蛋白的形式从商业渠道获得,也可以从牛主动脉、肌腱、猪皮等动物组织中提取;或从细胞培养物中制备。使用基于过氧化氢检测的方法,以Amplex Red氧化测定法(Zhou等人,《一种稳定的试卤灵非荧光衍生物用于痕量过氧化氢荧光测定:在检测吞噬细胞NADPH氧化酶和其他氧化酶的活性中的应用(A stable nonfluorescent derivative of resorufin for the fluorometric determination of trace hydrogen peroxide:applications in detecting the activity of phagocyte NADPH oxidase and other oxidases)》《分析生物化学(Anal.Biochem.》1997;253,162-168),测试本发明化合物对给定LOX或LOXL制剂的抑制作用。使用384或96孔格式进行测定。简而言之,在标准的黑色透明底部384孔板测定中,在存在1 μ M莫非吉兰和0.5mM巴吉林(pargyline)(分别抑制SSAO和MAO-B和MAO-A;如果酶来自重组或纯化形式,则不必要)的情况下,将25 μ L任何同功酶和直向同源物在1.2M尿素中的稀释液、50mM硼酸钠缓冲液(pH 8.2)加入到每个孔中。将测试化合物溶解在DMSO中,并在37 $^{\circ}$ C下用酶孵育30分钟后,在浓度响应曲线(CRC)中以11个数据点进行测试,通常在微摩尔或纳摩尔范围内。然后将在1.2M尿素、50mM硼酸钠缓冲液(pH 8.2)中制备的含有腐胺的 K_m 值浓度的两倍的(西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich),例如20mM,针对LOX和LOXL1,或10mM,针对LOXL2和,以及4mM,针对LOXL3和LOXL4)25 μ L反应混合物、120 μ M的Amplex Red(西格玛奥德里奇)和1.5U/ml的辣根过氧化物酶加入到相应的孔中。在96孔板的情况下,上述体积增加一倍。在温度范围为37 $^{\circ}$ C,激发565nm和发射590(Optima;BMG Labtech)的条件下,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)计算每个孔的动力学斜率,并将这一值用于推导 IC_{50} 值(Dotmatics)。表4显示了本发明化合物抑制胺氧化酶活性LOX和其他家族成员的能力。牛LOX被用作人重组LOX的替代品,因为商业或以其他方式获得的人重组LOX往往表现出较差和不可靠的药理学。

[0693] 值得注意的是,化合物1的E双键异构体(化合物1(E))表现出显著降低的抑制活性。

[0694] 表4

[0695] 本发明化合物实施例的LOX、LOXL1-4抑制活性

[0696]

化合物	牛 LOX 活性 IC ₅₀ (μM)	人重组 LOXL1 活性 IC ₅₀ (μM)	人重组 LOXL2 活性 IC ₅₀ (μM)	人重组 LOXL3 活性 IC ₅₀ (μM)	人重组 LOXL4 活性 IC ₅₀ (μM)
BAPN	2.2	2.5	0.4	0.5	0.3
1	3.7	3.4	0.4	1.5	0.3
1(E)	23.1		2.1		
2	8.0	13.4	1.8	16.4	0.6
3	11.1		0.7		
4	4.3	4.8	1.0	7.4	0.7
5	3.8		0.5		
6	3.5	5.1	0.5	1.8	0.3
7	22.8		2.0		
8	2.5	3.1	0.3	1.0	0.1
9	6.5	8.7	1.4	5.2	1.1

[0697]

10	2.7	2.0	0.1	1.5	0.1
11	>30		1.7		
12	5.1	7.4	0.6	2.7	0.3
13	3.9		0.5		
14	4.5	7.0	0.3	1.2	0.2
15	5.9		0.7		
17	3.5	4.6	0.4	0.8	0.2
18	3.6		0.7		
19	2.5	4.3	0.5	1.3	0.5
20	4.4				

[0698] 实施例6

[0699] 本发明的化合物显示出对LOXL1和LOXL2的持续抑制

[0700] 对于在高底物浓度存在下有意义的药理作用,对LOX和LOXL1-4进行持续、长期抑制的化合物比竞争性抑制剂具有优势,因为药理作用可使未结合抑制剂的存在更持久。在一个优选的实施例中,本发明的化合物显示出对LOX和LOXL1-4的持续抑制。

[0701] 确定本发明的化合物对LOX和LOXL1-4的持续抑制的方法

[0702] 跳跃稀释实验:使用96孔格式进行分析,并且起始酶浓度设置为抑制研究的100倍。酶在10倍或(需要确定抑制剂浓度超过酶浓度)或30倍 IC_{50} 浓度的测试抑制剂存在于于37℃孵育40分钟。孵育后,将混合物在测定缓冲液中稀释50倍,然后在荧光测量之前,在Amplex Red辣根过氧化物酶-酪氨酸反应混合物(如实施例5)中再稀释2倍。与未抑制的对照相比,结果以指定时间后信号恢复的百分比表示。LOXL1被用作LOX的替代品,因为具有相似的药理行为。

[0703] 用作对照的可逆标准在30分钟后显示出LOXL1和LOXL2的准完全活性恢复(分别为80.9%和96.8%)。相比之下,30分钟后,BAPN(一种已知的泛LOX不可逆抑制剂)和化合物1表现出对LOXL1和LOXL2的持续抑制,其中对于BAPN,LOXL1/LOXL2酶仅恢复0.3%/11.2%,对于化合物1恢复8.9%/12.5%。

[0704] 实施例7

[0705] 局部施用后大鼠皮肤赖氨酰氧化酶活性的测量

[0706] 通过局部应用化合物1处理的大鼠的背部和腹部皮肤在冰冷温度处半解冻,并使用组织穿孔器对皮肤进行三个3mm穿孔。核心样品被显微切割,仅留下表皮层和真皮层。除去所有其他层。使用精密天平(介于24.5mg和26.7mg之间)称取显微切割的样品。将穿孔的组织置于1.5mL微量离心管中并在液氮中速冻。然后使用储存在-80℃的研钵和研杵粉碎皮肤组织。将粉碎的样品在1mL冰冷的洗涤缓冲液((0.15M NaCl, 50mM 硼酸钠, pH 8.0, 含PMSF: Sigma P7626, 0.25mM和抑肽酶: Sigma A6279, 1μL/mL)中进一步洗涤。将组织缓冲液离心(20000g, 在4℃处10分钟),然后弃去上清液。添加新鲜的洗涤缓冲液(1mL),并将微量离心管在4℃处在涡旋振荡器上搅拌5分钟。再重复洗涤两次。最后一次洗涤后,完全弃去上清液。根据样品重量,将大鼠背部皮肤颗粒重新悬浮在6M尿素50mM硼酸钠缓冲液中,以达到4.5M的最终尿素浓度。萃取缓冲液含有蛋白酶抑制剂;抑肽酶和PMSF同上。通过在4℃处连续涡旋以进行3小时萃取,将每种匀浆充分混合。3小时后,根据样品尺寸将6M尿素、50mM硼酸钠缓冲液添加到每个样品中,以达到2.4M的最终尿素浓度。存在蛋白酶抑制剂-抑肽酶和PMSF。将混合物再次离心(20000g, 在4℃处10分钟),并将上清液收集在干净、冷却的微量离心管中。向50μL样品中添加优降宁(最终浓度为0.5mM)和莫非吉兰(最终浓度为1μM)。将酶混合物(25μL)转移到含有或不含600μM BAPN(0.5μL 30mM)的测试板上,并在37℃处孵育30分钟。将反应混合物(25μL)添加到每个孔中,每2.5'测量一次板荧光,无论含有或不含100μM BAPN,作为低对照(Ex: 544nm/Em: 590nm/增益: 在37℃处1260)。

[0707] 硼酸钠缓冲液: 6M尿素, 50mM硼酸钠; pH 8.2

[0708] 反应混合物: 120μM Amplex Red(储备溶液20mM, 在-20℃处; 1:167)、1.5U/mL HRP(储备溶液1500U/mL, 在4℃处; 1:1000)、10mM腐胺(储备溶液1M, 在-20℃处)

[0709] 与安慰剂相比,用含有1%化合物1 400mg/大鼠的乳膏和含有3%化合物1 200mg/大鼠的乳膏处理的大鼠表现出显著较低的背部皮肤LOX活性(图3)。

[0710] 实施例8

[0711] 确定式I化合物抑制人重组SSAO/VAP-1的能力的方法

[0712] 使用针对单胺氧化酶、含铜胺氧化酶和相关酶描述的偶联比色法测定人重组SSAO/VAP-1胺氧化酶活性(Holt A.和Palcic M.《一种用于黄素单胺氧化酶、含铜胺氧化酶和相关酶的过氧化物酶偶联连续吸收酶标仪测定(A peroxidase-coupled continuous

absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes)》,《自然实验手册 (Nat Protoc)》2006;1:2498-2505)。简而言之,通过Geneart AG,在哺乳动物表达载体 (pL0-CMV) 中组装了与人SSAO/VAP-1的残基34-763相对应并结合了小鼠Ig kappa (κ) 信号序列、N端标志表位标签和烟草蚀刻病毒 (TEV) 切割位点的克隆的cDNA模板。将这一含有人SSAO/VAP-1残基的载体转染到CHO-K1糖基化突变细胞系Lec 8中。稳定表达人SSAO/VAP-1的克隆被分离并大规模培养。使用免疫亲和色谱法纯化并恢复活性人SSAO/VAP-1。这被用作SSAO/VAP-1活性的来源。使用96或384孔格式开发了高通量荧光测定法。简而言之,在标准96孔板测定中,将在0.1M磷酸钠缓冲液 (pH 7.4) 中的50 μ L纯化的人SSAO/VAP-1 (0.25 μ g/mL) 加入到每个孔中。将测试化合物溶解在DMSO中,并37 $^{\circ}$ C下在用人SSAO/VAP-1温育30分钟后,在浓度响应曲线 (CRC) 中以4-11个数据点进行测试,通常在微摩尔或纳摩尔范围内。孵育30分钟后,将在0.1M磷酸钠缓冲液 (pH) 中制备的含有600 μ M苄胺 (西格玛奥德里奇) 的50 μ L的反应混合物、120 μ M Amplex Red (西格玛奥德里奇) 和1.5U/mL辣根过氧化物酶 (西格玛奥德里奇) 7.4) 加入到相应的孔中。在激发565nm,发射590

[0713] (Optima; BMG labtech) 处,在37 $^{\circ}$ C下,每2.5分钟读取一次荧光单位 (RFU),持续30分钟。使用MARS数据分析软件 (BMG Labtech) 计算每个孔的动力学斜率,并将这一值用于推导IC₅₀值 (Dotmatics)。表5显示了式I化合物抑制SSAO/VAP-1的能力。

[0714] 实施例9

[0715] 确定式I化合物抑制人重组MAO-B的能力的方法

[0716] 通过使用重组人MAO-B (0.02mg/mL; Sigma Aldrich) 确定它们在体外抑制MAO-B活性的能力来测试本发明的化合物的特异性。以与人SSAO/VAP-1 (实施例8) 类似的方式进行测定,不同之处在于使用100 μ M底物苄胺。表5显示了式I化合物抑制MAO-B的能力。

[0717] 实施例10

[0718] 确定式I化合物抑制人重组MAO-A的能力的方法

[0719] 通过使用重组人MAO-A (0.003mg/mL; Sigma Aldrich) 确定它们在体外抑制MAO-A活性的能力来测试本发明的化合物的特异性。该测定以与人SSAO/VAP-1 (实施例8) 相似的方式进行,不同之处在于与测试化合物的孵育延长至2小时,并且使用100 μ M的底物酪胺代替苄胺。表5显示了式I化合物抑制MAO-A的能力。

[0720] 实施例11

[0721] 确定式I化合物抑制人重组DAO的能力的方法

[0722] 通过使用重组人DAO (100ng/mL; 由Boehm教授 (Department of Clinical Pharmacology, Medical University, Vienna) 友情提供) 确定它们在体外抑制DAO活性的能力来测试本发明的化合物的特异性。该测定以与人SSAO/VAP-1 (实施例8) 相似的方式进行,不同之处在于与测试化合物的孵育延长至2小时,并且使用100 μ M的底物酪胺代替苄胺。表5显示了式I化合物抑制DAO的能力。

[0723] LOX和LOXL1-4酶是一大类黄素依赖性和铜依赖性胺氧化酶的成员,包括SSAO/VAP-1、单胺氧化酶B (MAO-B)、单胺氧化酶A (MAO-A) 和二胺氧化酶 (DAO)。关于SSAO/VAP-1、MAO-B、MAO-A和DAO,本发明的化合物选择性抑制酶的LOX家族成员。选择性幅度的示例可见表5。

[0724] 表5:SSAO/VAP-1、MAO-B、MAO-A和DAO本发明化合物实例的抑制活性。

化合物	人重组 SSAO/VAP-1 活性 IC ₅₀ (uM)	人 MAO-B 活性 IC ₅₀ (uM)	人 MAO-A 活性 IC ₅₀ (uM)	人 DAO 活性 IC ₅₀ (uM)
BA PN	> 30	> 30	> 30	> 30
1	> 30	> 30	> 30	> 30
4	18.0	30	26.7	> 30
5	> 30	> 30	20.2	
6	> 30	> 30	> 30	
8	> 30	> 30	> 30	
10	14.7	> 30	4.7	
14	26.6			

[0726] 实施例12

[0727] 本发明的化合物在局部施用于皮肤时是可渗透的。

[0728] 在考虑局部施用以治疗皮肤病时,皮肤渗透性是至关重要的。评估皮肤渗透性的一种方法是使用以人体皮肤为膜的Franz扩散池系统 (Particle Sciences; Technical Brief 2009; 第10卷)。将局部配制的供体化合物施加到顶部室,并在相关时间点通过采样端口对受室中的溶液进行采样来监测通过皮肤的扩散。化合物1的浓度通过定量HPLC分析确定。

[0729] 化合物1表现出良好的渗透性和跨膜扩散 (从含有3%化合物的局部用制剂),以时间依赖的方式,在20小时后在受体室中达到uM水平 (表6)。

[0730] 表6:在2、4、6和20小时时间点处受体室中化合物1的浓度。

时间 (小时)	受体室中化合物1的浓度 (uM)
0	0
2	0.017
4	0.042
6	0.166
20	1.742

[0732] 实施例13

[0733] 紫外线 (UV) 吸光度

[0734] 最大限度减少药物对UV光的吸收可以避免光毒性和光过敏的风险。对于诱导光毒性和/或光过敏,化学物质必须吸收自然阳光范围内的光 (290nm至700nm)。因此,在整个自然阳光光谱中没有吸光度的化合物是有利的。

[0735] 化合物1的UV光谱在290nm至680nm范围内没有表现出吸光度,如在Shimadzu LCMS 2020仪器上测量的 (图5)。

[0736] 实施例14

- [0737] 本发明的化合物在局部用制剂中是化学稳定的。
- [0738] 药品制剂的稳定性会对药物开发的时间和成本、支持监管提交所需的研究性质以及最终的安全性和批准性产生重大影响。由于制剂中各种成分之间的相互作用,将随时间形成的杂质或降解产物的量降至最低是很重要的。这在旨在增加皮肤渗透性的组合物中尤为重要。
- [0739] 化合物1在局部用制剂2中表现出良好的稳定性,在所有测试条件下化合物峰百分比均高于99.5%。
- [0740] 表7:参考样品和在2-8℃、室温(rt)和40℃处储存161天的样品中的纯度分布。

[0741]

制剂中的化合物 1 6%在 265nm 处在不同温度处的面积 2 %	制剂中的化合物 1 8 %在 265nm 处在不同温度处的面积 2 %
---	--

[0742]

	参考	2 - 8 °C	rt	40 °C	参考	2 - 8 °C	rt	40 °C
化合物 1	100.00	100.00	100.00	99.66	100.00	99.91	99.74	99.36

- [0743] 实施例15
- [0744] 啮齿动物伤害模型
- [0745] 小鼠因切除全层皮肤(小鼠侧腹3cm²)而受到损伤。在治疗组中,从受伤后24小时至受伤后1周,每天一次局部施用0.5%和1.5%的化合物1溶液。然后使伤口再愈合一周。在受伤后4-6周对小鼠实施安乐死并分析组织中的胶原蛋白含量,羟脯氨酸作为胶原蛋白含量的替代标志物,提取交联生物标志物:HLNL、DHLNL(分别为deH-HLNL和deH-DHLNL的还原形式)、PYD和DPD、弹性蛋白含量以及大体形态学和组织学的变化(使用偏光显微镜、免疫组织化学、标准染色标志物和LC-MSMS)。
- [0746] 与对照相比,处理过的组织中的未成熟和成熟交联(使用LC-MS测量并标准化为蛋白质含量)减少(图2a和b)。
- [0747] 实施例16
- [0748] 硬化症的小鼠模型
- [0749] 每隔一天(总共21天)对雄性C57BL/6施用皮下博来霉素(0.1U/kg),以诱导皮肤纤维化作为硬化模型。从第3天起,用载体或1.5%化合物1的局部用制剂治疗损伤。21天后组织学完成。组织学分析示出在图4(a-c)中并示出了综合皮肤评分、平均胶原蛋白评分和平均LOX评分的显著改善。
- [0750] 实施例17
- [0751] 猪的切除损伤模型
- [0752] 为了证实化合物1在更接近于人体生理的皮肤模型中的抗瘢痕生成效果,将化合物1(0%、0.5%、1.5%和3%)作为水包油乳膏局部施用于猪切除损伤模型中的瘢痕上。对5只雌性幼猪(每只重18kg-20kg)进行了八次全层切除(5×2cm²),总共40个损伤部位。整形外科医生通过一次手术在麻醉下切除了整个表皮和皮肤真皮层,切除深度为约5mm-8mm。将

伤口包扎好,并提供抗焦虑夹克(Thundershirt;RSPCA)来覆盖伤口。采取镇痛措施(丁丙诺啡注射液和芬太尼贴剂(50 μ g/hr),术后10天)使动物恢复。定期更换敷料以保护伤口并防止感染。术后14天开始每日治疗,持续12周。

[0753] 将4个一组中的每个猪瘢痕的照片展示给不知道治疗情况的整形外科医生进行评分。外科医生将每组4个中的疤痕从最好到最差进行排名(0-3),并增加并分析每个瘢痕的分数。

[0754] 图6示出了瘢痕外观的显著的、剂量依赖性的改善。在3%的化合物1下,可见瘢痕明显少于对照瘢痕。整形外科医生的评分证实了这种印象。

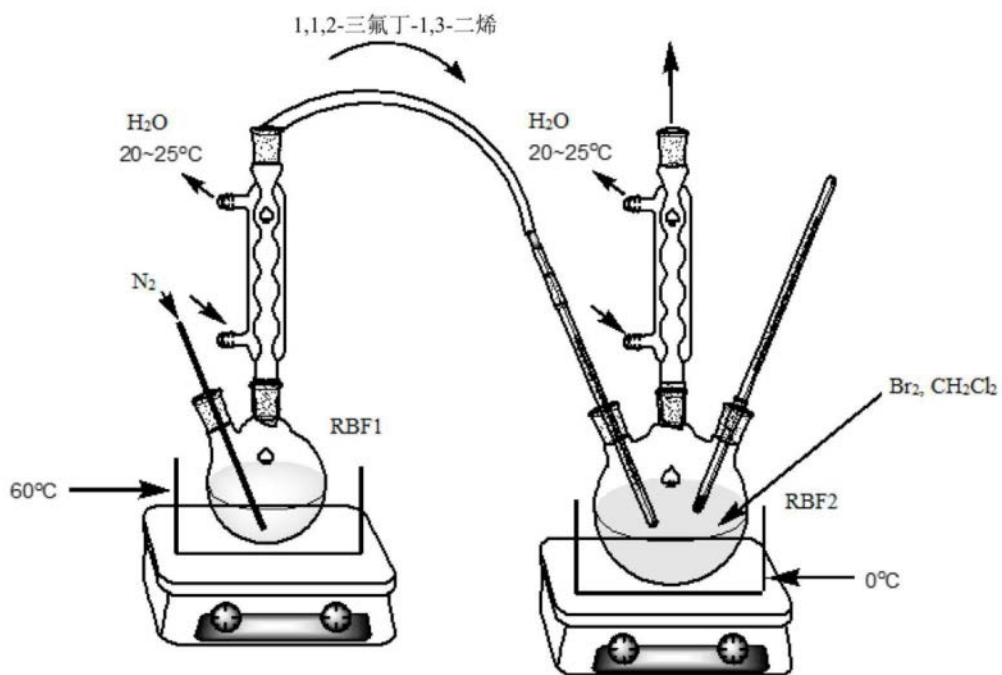


图1

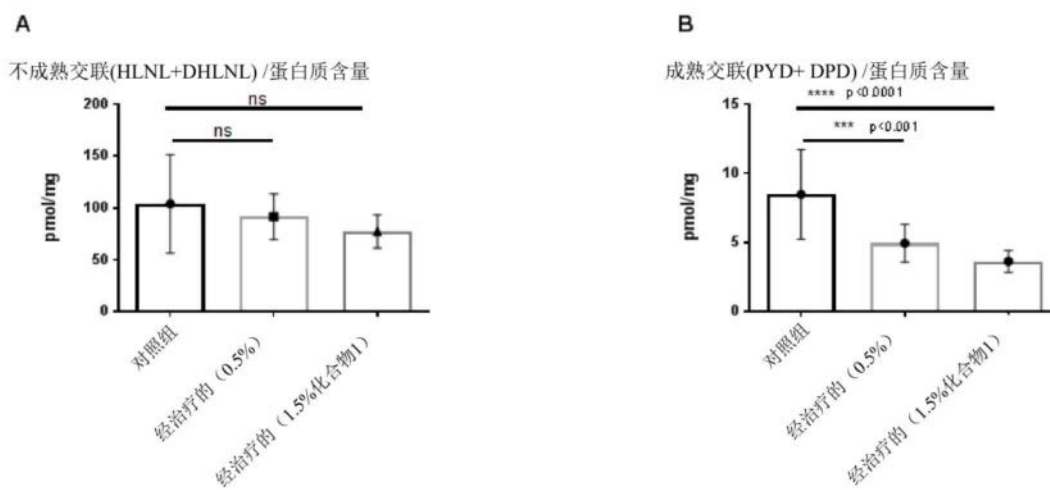


图2a和2b

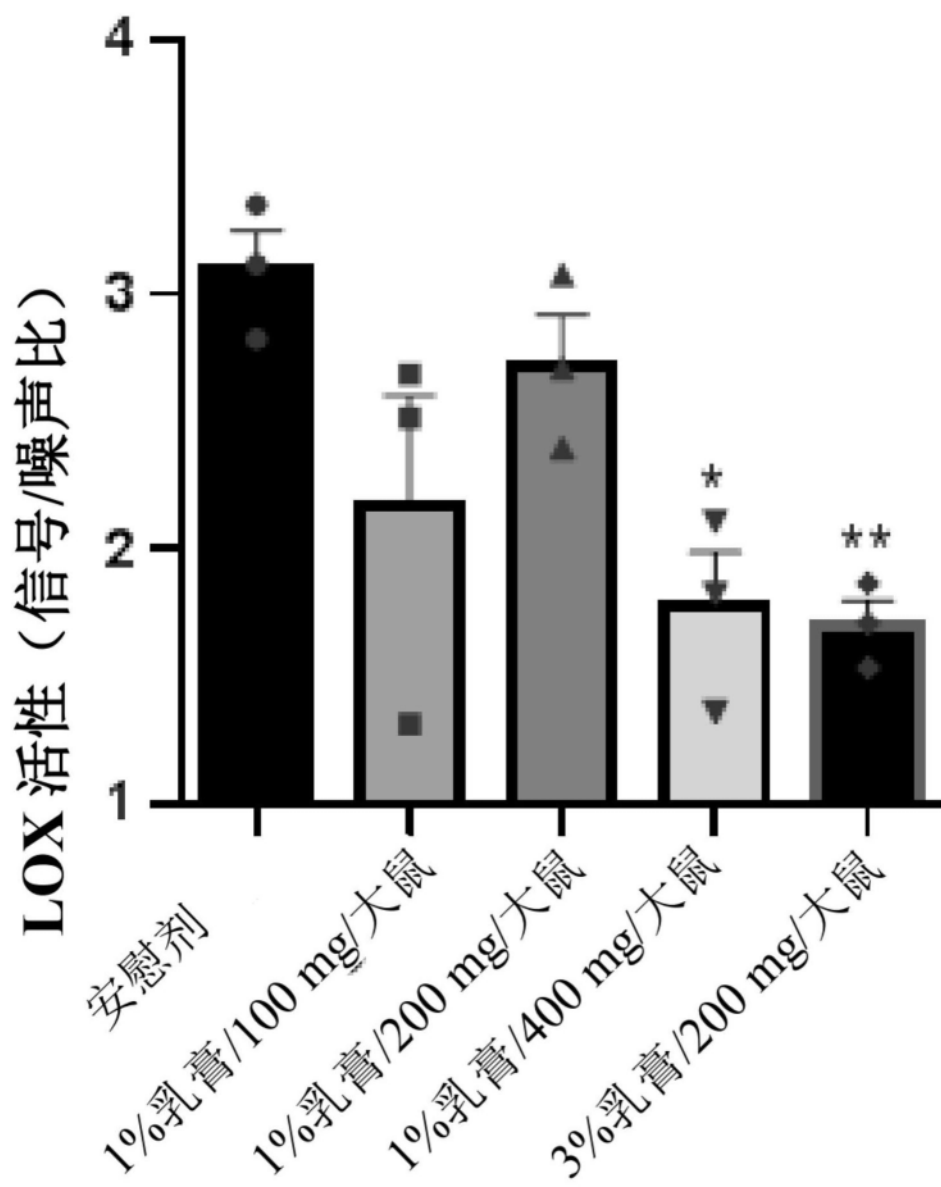


图3

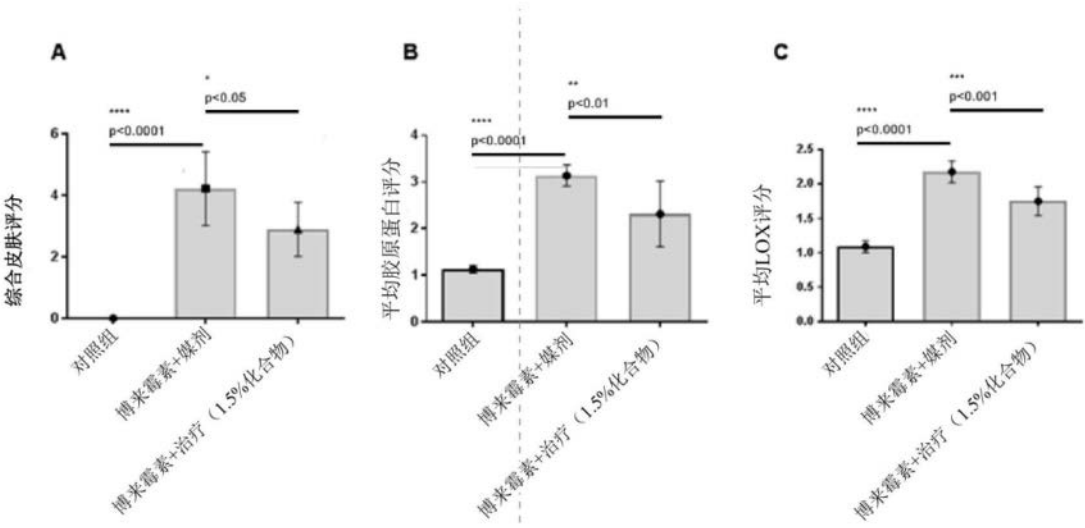


图4(a-c)

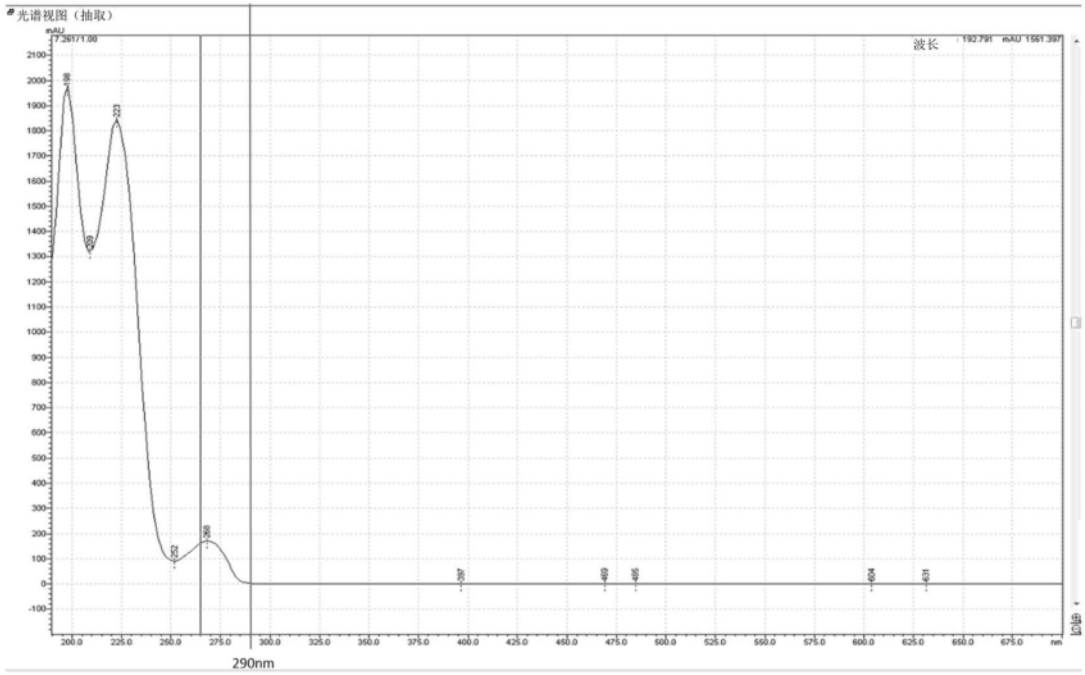


图5

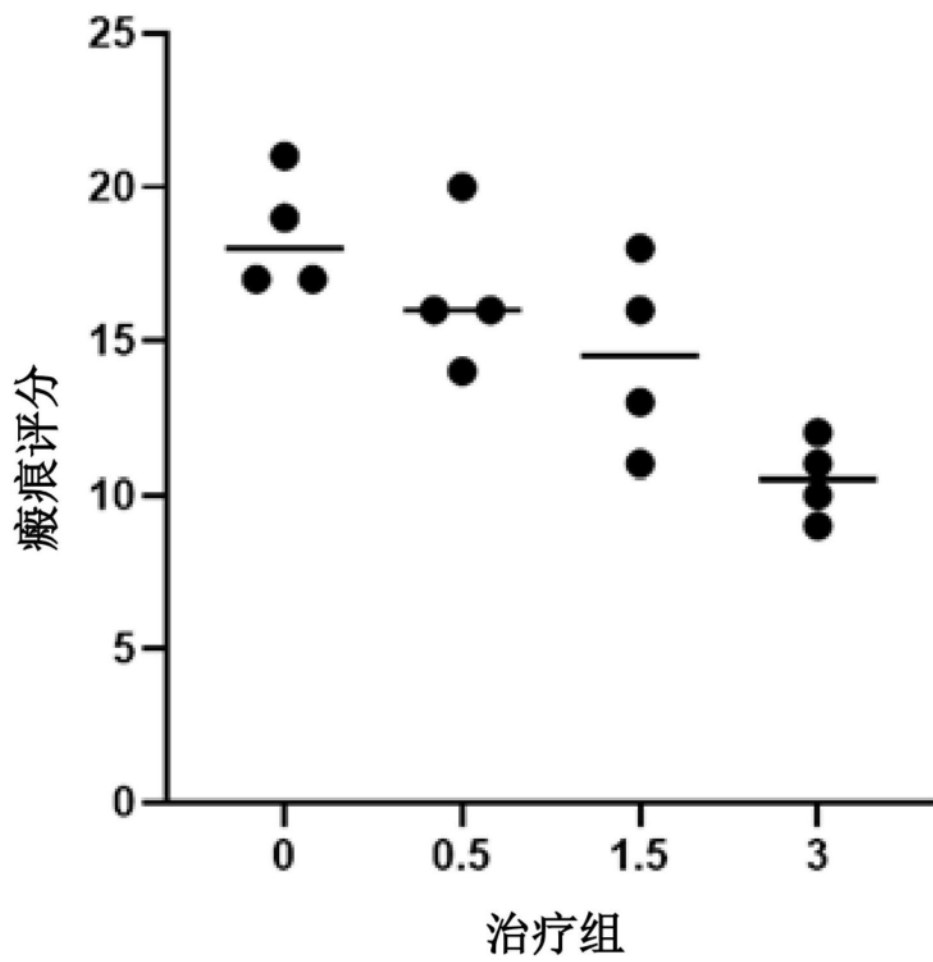


图6