



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110709385 A

(43)申请公布日 2020.01.17

(21)申请号 201880014832.5

(22)申请日 2018.03.02

(30)优先权数据

2017900712 2017.03.02 AU

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2018/000010 2018.03.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/157190 EN 2018.09.07

(71)申请人 法玛西斯有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

(72)发明人 艾莉森·桃乐丝·芬得利

克雷格·伊旺·特纳

曼达·迪奥达

强纳森·史都华·甫特 周文斌

沃尔夫冈·杰洛利梅克

艾伦·邓肯·罗伯森

(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

代理人 康健 王思琪

(51)Int.Cl.

C07D 231/16(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书15页 说明书114页 附图1页

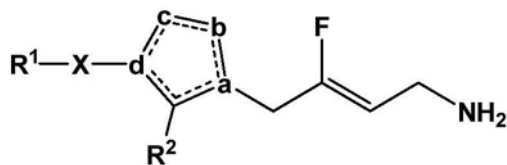
(54)发明名称

赖氨酰氧化酶的卤代烯丙胺吡啶衍生物抑制剂及其用途

(57)摘要

本发明涉及能够抑制某些胺氧化酶的新型化合物。这些化合物适用于治疗人类受试者以及宠物和牲畜的多种适应症,例如纤维化、癌症和/或血管生成。另外,本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及其各种用途。

1. 一种具有式I的化合物：



式 I

或其立体异构体、药学上可接受的盐、多晶型、溶剂合物、互变异构形式或前药；其中：
每个  独立地是被布置以提供吡唑环的单键或双键；

a为C或N；

b为C (R³) 或N；

c为C (R⁴) 或N；

d为C或N；

并且a、b、c和d中的2者是N，其中2个N原子彼此相邻；

R²、R³和R⁴独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、C₁₋₄烷基、-C₃₋₅环烷基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₅环烷基、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷和-NR⁶C(O)R⁸；其中每个C₁₋₄烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₄烷基和C₃₋₅环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；

X为O或-(CH₂)_m-；

R¹选自由芳基和杂芳基组成的组；其中每个R¹任选地被一个或多个R⁹取代；

R⁵选自由氢、-C₁₋₆烷基和-C₃₋₇环烷基组成的组；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基，并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；

R⁶和R⁷独立地选自由氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成的组；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；或者

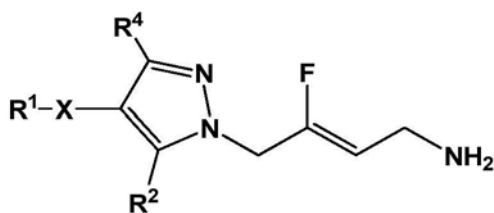
R⁶和R⁷当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环；

R⁸选自由C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成组成的组；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；并且

每个R⁹独立地选自由以下组成的组：卤素、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、-O-C₃₋₇环烷基、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)R⁸、-S(O₂)NR⁶R⁷、-NR⁶S(O₂)R⁸、-S(O)R⁸和-S(O₂)R⁸；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；并且

m是0或1。

2. 具有式Ia的根据权利要求1所述的化合物，



式 Ia

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

R^2 和 R^4 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{3-5}$ 环烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-5}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-NR^6C(O)R^8$;其中每个 C_{1-4} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-4} 烷基和 C_{3-5} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

X 为 O 或 $-(CH_2)_m-$;

R^1 选自由芳基和杂芳基组成的组;其中每个 R^1 任选地被一个或多个 R^9 取代;

R^5 选自由氢、 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基组成的组;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基,并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

R^6 和 R^7 独立地选自下组,该组由氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;或者

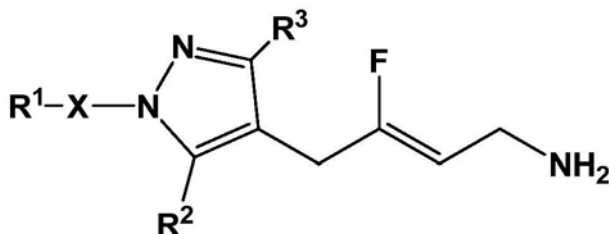
R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环;

R^8 选自由 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基组成的组;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

每个 R^9 独立地选自由以下组成的组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^8$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O_2)R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 和 $-S(O_2)R^8$;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

m 是0或1。

3. 具有式Ib的根据权利要求1所述的化合物,



式 Ib

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

R^2 和 R^3 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{3-5}$ 环烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-5}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-NR^6C(O)R^8$;其中每个 C_{1-4} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-4} 烷基和 C_{3-5} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

X为O或 $-(CH_2)_m-$;

R^1 选自由芳基和杂芳基组成的组;其中每个 R^1 任选地被一个或多个 R^9 取代;

R^5 选自由氢、 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基组成的组;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基,并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

R^6 和 R^7 独立地选自由氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基组成的组;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;或者

R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环;

R^8 选自由 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基组成的组;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

每个 R^9 独立地选自由以下组成的组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^8$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O_2)R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 和 $-S(O_2)R^8$;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

m是0或1。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中m是0。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中m是1。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中 R^1 选自苯基、萘基或吡啶基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^5$ 和 $-C(O)NR^6R^7$;其中每个 C_{1-4} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-4} 烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-3}$ 烷基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组:氢、氯、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $CHOHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHC(CH_3)_3$ 、 $-CHCH_3OH$ 和 $-CH_2OCH_3$ 。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中 R^5 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中 R^6 和 R^7 独立地选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;或者

R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中每个 R^9 独立地选自由氢、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 和 $-S(O_2)R^8$ 组成的组;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代。

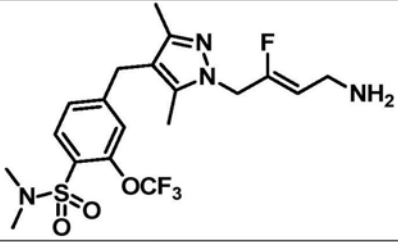
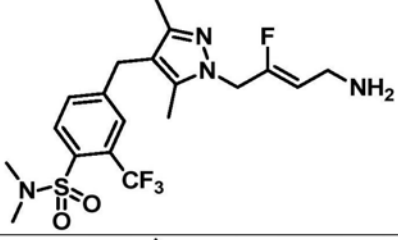
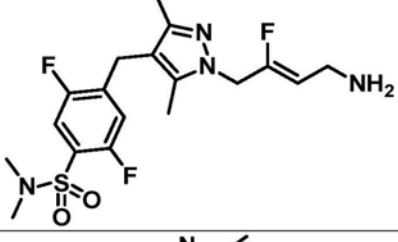
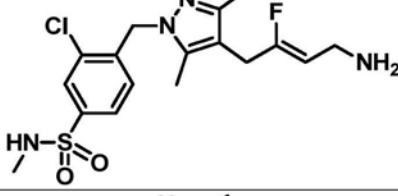
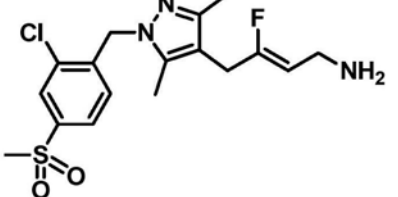
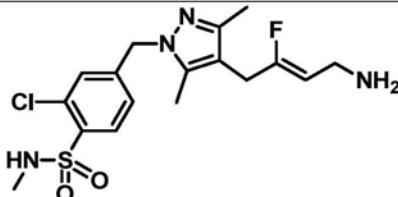
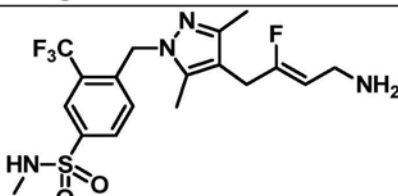
13. 根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中每个 R^9 独立地选自由以下组成的组:氟、氯、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-S(O_2)CF_3$ 、 $-S(O_2)CH(CH_3)_2$ 和 $-S(O_2)CH_3$ 。

14. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自由以下各项组成的组:

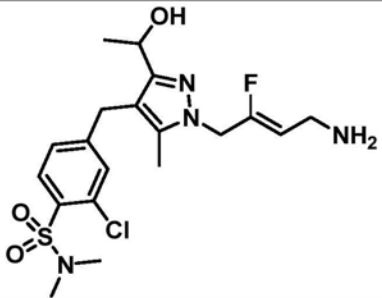
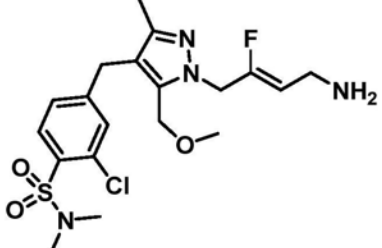
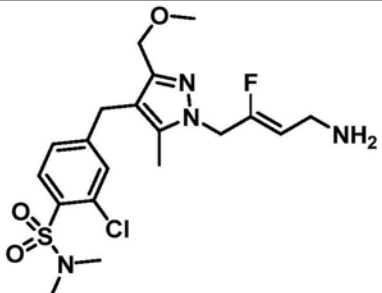
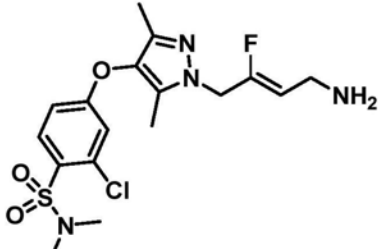
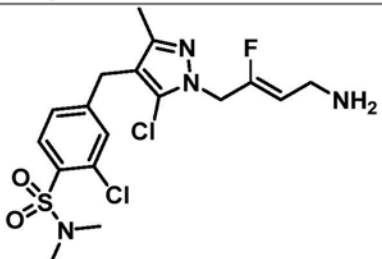
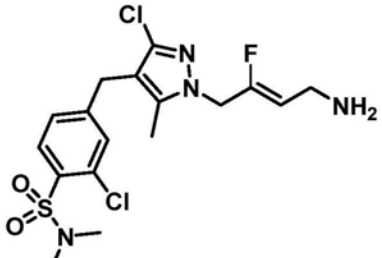
化合物	结构	名称
1		(Z)-4-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
2		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

3		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-3-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
4		(Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
5		(Z)-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
6		(Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(吗啉代磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
7		(Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
8		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N</i> -异丙基- <i>N</i> -甲基苯磺酰胺
9		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基萘-1-磺酰胺

10		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
11		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N</i> -异丙基苯磺酰胺
12		(Z)-4-(4-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
13		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二乙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
14		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯甲酰胺
15		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
16		(Z)-4-(4-(3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺

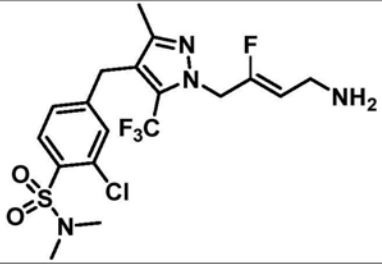
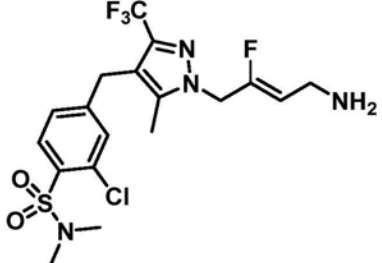
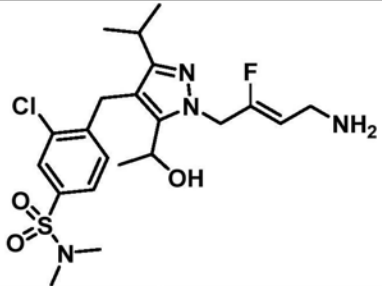
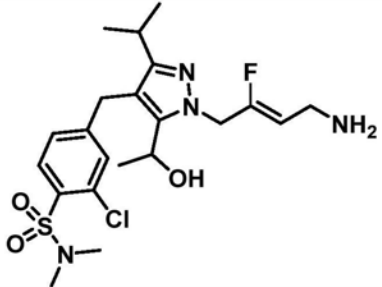
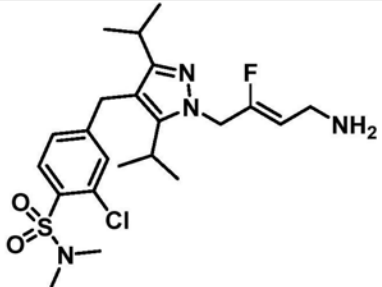
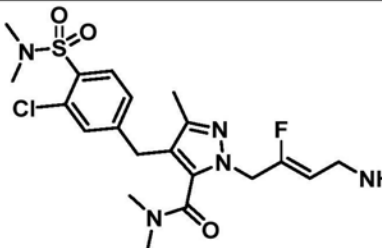
17		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(三氟甲氧基)苯-磺酰胺
18		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)苯-磺酰胺
19		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2,5-二氟-N,N-二甲基苯磺酰胺
20		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氯-N-甲基苯磺酰胺
21		(Z)-4-(1-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
22		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N-甲基苯磺酰胺
23		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-N-甲基-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

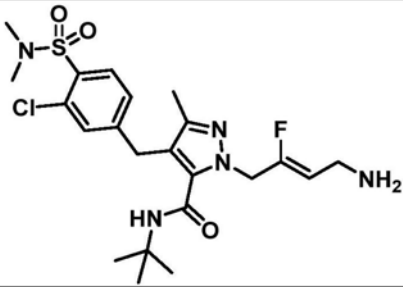
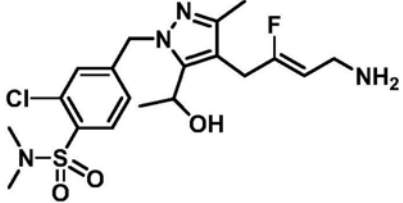
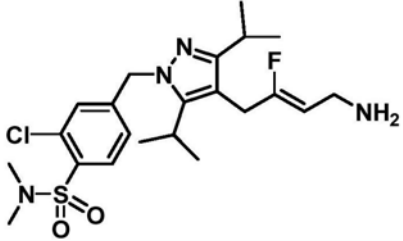
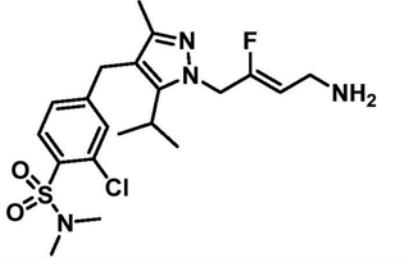
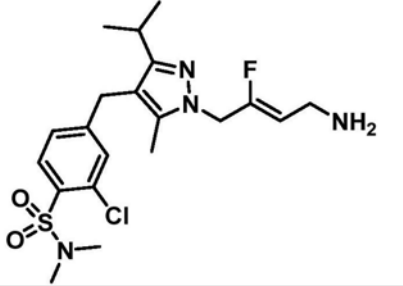
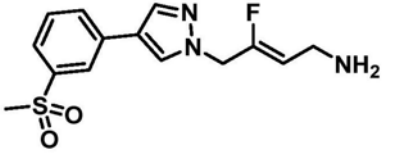
31		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基氨基磺酰基)苄基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-羧酸
32		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基氨基磺酰基)苄基)- <i>N,N</i> ,5-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲酰胺
33		(Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
34		(Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
35		(Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
36		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺

37		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(1-羟乙基)-5-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
38		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-3-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
39		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
40		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)氧基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
41		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
42		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺

43		(Z)-3-氟-4-(5-异丙基-3-甲基-4-((6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-烯-1-胺
44		(Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-((三氟甲基)磺酰基)-苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺
45		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-(三氟甲氧基)-苯磺酰胺
46		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺
47		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺
48		(Z)-N-(4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯基)甲烷-磺酰胺
49		(Z)-4-(4-(3-氯-4-(异丙基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺

50		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺
51		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯苯磺酰胺
52		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺 (对映体 1)
53		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺 (对映体 2)
54		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺
55		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺

56		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
57		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
58		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-3-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
59		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
60		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺
61		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(<i>N,N</i> -二甲基氨磺酰基)苄基)- <i>N,N</i> ,3-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺

62		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-N-(叔丁基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺
63		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺
64		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺
65		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺
66		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺
67		(Z)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-烯-1-胺

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

15. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药以及包含至少一种药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂。

16. 一种抑制有需要的受试者的LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的胺氧化酶活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药或者根据权利要求15所述的药物组合物。

17. 一种治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白质相关的病状的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药或者根据权利要求15所述的药物组合物。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述病状是肝脏病症。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述肝脏病症选自由以下组成的组:胆道闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、与诸如肝炎或代谢综合症的病症相关的脂肪肝病;丙型肝炎感染、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、进行性纤维化引起的肝损害、肝纤维化以及肝硬化。

20. 根据权利要求17所述的方法,其中所述病状是肾脏病症。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述肾脏病症选自由以下组成的组:肾脏纤维化、肾的纤维化、急性肾损伤、慢性肾病、糖尿病肾病、肾小球硬化、膀胱输尿管返流、肾小管间质纤维化以及肾小球肾炎。

22. 根据权利要求17所述的方法,其中所述病状是心血管疾病。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述心血管疾病选自由以下组成的组:动脉粥样硬化、动脉硬化、高胆固醇血症和高脂血症。

24. 根据权利要求17所述的方法,其中所述病状是纤维化。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述纤维化选自由以下组成的组:肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心肌纤维化、囊性纤维化、特发性肺纤维化、辐射诱导的纤维化、眼部纤维化、佩罗尼氏病和硬皮病,或者与呼吸疾病、异常伤口愈合和修复、术后手术、心脏骤停和其中纤维物质过度或异常沉积与包括克罗恩病和炎症性肠病在内的疾病相关联的所有病状相关联。

26. 根据权利要求17所述的方法,其中所述病状是癌症。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:肺癌;乳腺癌;结肠直肠癌;肛门癌;胰腺癌;前列腺癌;卵巢癌;肝胆管癌;食管癌;非霍奇金淋巴瘤;膀胱癌;子宫癌;神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤以及其他脑部肿瘤;骨髓纤维化、肾癌;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;子宫颈癌;口腔癌;胃肠道、乳腺以及其他器官的类癌;印戒细胞癌;间质肿瘤,包括肉瘤、纤维肉瘤、血管瘤、血管瘤病、血管外皮细胞瘤、假血管瘤样基质增生、成肌纤维细胞瘤、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。

28. 根据权利要求17所述的方法,其中所述病状是血管生成。

29. 根据权利要求17至28中任一项所述的方法,还包括施用第二治疗剂。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述第二治疗剂选自由以下组成的组:抗癌剂、抗炎剂、降压剂、抗纤维化剂、抗血管生成剂以及免疫抑制剂。

31. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于制造用于治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白质相关的病状的药剂的用途。

赖氨酰氧化酶的卤代烯丙胺吡唑衍生物抑制剂及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及能够抑制某些胺氧化酶的新型化合物。这些化合物适用于治疗人类受试者以及宠物和牲畜的多种适应症,例如纤维化、癌症和/或血管生成。另外,本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及其各种用途。

背景技术

[0002] 五种紧密相关酶的家族已与纤维化疾病和转移癌相关。这些酶是关于赖氨酰氧化酶(LOX),即有待描述的第一家族成员和四种紧密相关酶LOX-样1(LOXL1)、LOXL2、LOXL3和LOXL4(Kagan H.M.And和Li W.,Lysyl oxidase:properties,specificity,and biological roles inside and outside of the cell.[赖氨酰氧化酶:细胞内部和外部的特性、特异性和生物]J Cell Biochem[细胞生物化学杂志]2003;88:660-672)。赖氨酰氧化酶同工酶是铜依赖性胺氧化酶,该酶开始胶原和弹性蛋白的共价交联。赖氨酰氧化酶同工酶的主要功能在于通过将赖氨酸和羟基赖氨酸氨基酸侧链氧化脱胺化成自发与相邻残基反应的醛来促进胶原和弹性蛋白的交联。所得交联链有助于细胞外基质(ECM)稳定性。赖氨酰氧化酶活性是维持骨骼、肺和心血管系统以及其他部位的结缔组织的拉伸和弹性特征所必需的。LOX的生物合成得到充分了解;蛋白质被合成为pre-proLOX,其经历一系列翻译后修饰以产生50kDa酶原,该酶原被分泌到细胞外环境中。对于LOX和LOXL1,通过骨形态生成蛋白-1(BMP-1)和其他原骨胶原C-蛋白酶进行蛋白水解,释放了成熟和活性形式。LOXL2、LOXL3和LOXL4含有清道夫受体半胱氨酸富集蛋白结构域并且直接分泌为活性形式。

[0003] 赖氨酰氧化酶同工酶属于更大的胺氧化酶族,其包括黄素依赖性和铜依赖性氧化酶,这些氧化酶通过催化辅因子的性质进行描述。黄素依赖性酶包括单胺氧化酶-A(MAO-A)、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(血管粘附性蛋白-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辅因子,其在酶与酶之间稍微改变。在SSAO/VAP-1中,该辅因子是氧化的酪氨酸残基(TPQ,氧化成醌),而在赖氨酰氧化酶同工酶中,TPQ已通过添加相邻赖氨酸残基来进一步加工(以形成LTQ);参见Kagan,H.M.And和Li,W.,Lysyl oxidase:Properties,specificity,and biological roles inside and outside of the cell.[赖氨酰氧化酶:细胞内部和外部的特性、特异性和生物作用]J Cell Biochem[细胞生物化学杂志]2003;88:660-672。

[0004] 由于赖氨酰氧化酶同工酶表现出不同的体内表达模式,所以可能特异性同工酶将具有特别的生物作用。LOX的催化活性形式已在细胞质和细胞核隔室中鉴别到,这表明LOX在细胞稳态中存在未定义的作用。目前进行了大量研究来定义这些作用。LOX本身例如在上皮细胞向间充质细胞转变(EMT)、细胞迁移、粘附、转化和基因调节中起主要作用。LOX表达/活性的不同模式已与不同病理过程相关,这些病理过程包括纤维化疾病、阿尔兹海默病和其他神经退行性过程以及肿瘤进展和转移。参见例如Woznick,A.R.等人Lysyl oxidase expression in bronchogenic carcinoma.[支气管癌中的赖氨酰氧化酶表达]Am J Surg

[美国外科杂志]2005;189:297-301。LOXL2的催化活性形式也可见于细胞核中(J Biol Chem.[生物化学杂志]2013;288:30000-30008)并且可使组蛋白H3中的赖氨酸4脱氨基(Mol Cell[分子细胞]2012 46:369-376)。

[0005] 在损伤之后用结缔组织直接替代死亡或受损细胞代表在整个演变中保存的存活机制并且似乎在人类中最明显,在创伤性损伤、感染或疾病之后起到有价值的作用。在更慢性和/或重复损伤之后,发生逐渐的瘢痕形成,其对部分或全部受累器官引起受损功能。多种原因诸如慢性感染、长期暴露于酒精和其他毒素、自身免疫和变态反应或放射性疗法和化学疗法可全部导致纤维化。此病理过程因此可发生于身体的几乎任何器官或组织并且典型地由持续几周或几个月的情况引起,其中同时发生炎症、组织破坏和修复。在此情况下,纤维化最频繁地影响肺、肝、皮肤和肾。

[0006] 肝纤维化作为血色素沉着症、威尔逊氏病(Wilson's disease)、酒精中毒、血吸虫病、病毒性肝炎、胆管阻塞、暴露于毒素和代谢病症的并发症发生。肝纤维化的特征在于细胞外基质的积累,其可定性地与正常肝中的情况区分。此纤维化可进展成肝硬化、肝衰竭、癌症并最终导致死亡。这在Kagan,H.M.Lysyl oxidase:Mechanism,regulation and relationship to liver fibrosis[赖氨酰氧化酶:机制、调控和与肝纤维化的关系].Pathology-Research and Practice[病理研究与实践]1994;190:910-919。

[0007] 纤维化组织可由于高血压、高血压心脏病、动脉粥样硬化和心肌梗死而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硬化和心脏组织本身硬化。参见Lopez,B.等人,Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis:from basic science to clinical aspects[赖氨酰氧化酶在心肌纤维化中的作用:从基础科学到临床方面].Am J Physiol Heart Circ Physiol[美国生理学-心脏和循环系统生理学杂志]2010;299:H1-H9。

[0008] 已证明了纤维化与增加的赖氨酰氧化酶活性之间的紧密关联。例如,在大鼠的实验性肝纤维化中(Siegel,R.C.,Chen,K.H.and Acquiari,J.M,Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat[赖氨酰氧化酶在大鼠的实验性肝纤维化中的生物化学和免疫化学研究].Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]1978;75:2945-2949),在肺纤维化模型中(Counts,D.F.等人,Collagen lysyl oxidase activity in the lung decreases during bleomycin-induced lung fibrosis[在博来霉素诱导性肺纤维化中肺胶原赖氨酰氧化酶活性减小].J Pharmacol Exp Ther[实验治疗学杂志]1981;219:675-678),在动脉纤维化中(Kagan,H.M.,Raghavan,J.和Hollander,W.,Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit.[兔膳食诱导性动脉粥样硬化中动脉赖氨酰氧化酶活性的改变]Arteriosclerosis[动脉粥样硬化]1981;1:287-291.),在皮肤纤维化(Chanoki,M.等人,Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma[患有硬皮病的皮肤中增加的赖氨酰氧化酶的表达].Br J Dermatol[英国皮肤病学杂志]1995;133:710-715)以及在大鼠的阿霉素诱导性肾纤维化中(Di Donato,A.等人,Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy[在慢性阿霉素肾病期间赖氨酰氧化酶表达和胶原交联].Nephron[泌尿和肾脏学]1997;76:192-200)。在人类疾病的这些实验模型中,在CCl₄诱

导性肝纤维化的大鼠模型中观察到酶活性的最显著增加。在这些研究中,健康肝中的低水平酶活性在纤维化肝中增加了15至30倍。赖氨酰氧化酶同工酶阻断剂对纤维化的一致且强烈的抑制的理论在于,交联活性的缺乏使得胶原对基质金属蛋白酶敏感并引起降解。因此,任何类型的纤维化应通过使用赖氨酰氧化酶同工酶抑制剂的治疗来逆转。在人类中,血浆中测量的赖氨酰氧化酶活性与肝纤维化进展之间也存在显著关联。赖氨酰氧化酶活性水平通常在健康受试者的血清中是可忽略的,但是在慢性活动性肝炎中显著增加并且在肝硬化中甚至增加更多,因此赖氨酰氧化酶可用作内部纤维化的标记物。

[0009] 非选择性赖氨酰氧化酶抑制剂BAPN (β -氨基丙腈) 被广泛使用。自20世纪60年代起,BAPN已用于动物研究(主要是大鼠、小鼠和仓鼠)中并且已有效于减少不同模型(例如CCl₄、博莱霉素、石英)和组织(例如肝、肺和皮肤)中的胶原含量。参见Kagan,H.M.和Li,W., Lysyl oxidase: Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell [赖氨酰氧化酶: 细胞内部和外部的特性、特异性和生物作用]. J Cell Biochem [细胞生物化学杂志] 2003; 88: 660-672。

[0010] 赖氨酰氧化酶同工酶通过引起纤维化的两种最显著的生长因子低氧诱导因子1 α (HIF-1 α) 和TGF- β 高度调节 (Halberg等人, Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue [低氧诱导因子1 α 在白色脂肪组织中诱导纤维化和胰岛素抗性]. Cell Biol [细胞生物学] 2009; 29: 4467-4483)。在每种类型的纤维化中均发生胶原交联,因此赖氨酰氧化酶同工酶抑制剂可以用于特发性肺纤维化、硬皮病、肾纤维化或肝纤维化。赖氨酰氧化酶同工酶不仅参与伤口愈合和纤维化期间的弹性蛋白和胶原的交联,而且调节细胞运动和信号转导。其细胞内和核内功能与基因调控相关并且可导致肿瘤发生和肿瘤进展 (Siddikiuzzaman, Grace, V.M 和 Guruvayoorappan, C., Lysyl oxidase: a potential target for cancer therapy [赖氨酰氧化酶: 癌症治疗的潜在靶标]. Inflammapharmacol [炎症药理学] 2011; 19: 117-129)。已描述了肿瘤组织和癌细胞系中赖氨酰氧化酶同工酶的下调和上调,表明赖氨酰氧化酶同工酶和LOX前肽作为转移启动子基因以及肿瘤抑制基因的双重作用。

[0011] 迄今为止,已在乳腺、CNS癌细胞系、头颈部鳞状细胞、前列腺、透明细胞肾细胞和肺癌、以及黑素瘤和骨肉瘤细胞系中观察到赖氨酰氧化酶同工酶mRNA和/或蛋白质的增加。在乳腺、头颈部鳞状细胞、前列腺和透明细胞肾细胞瘤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的临床相关性。赖氨酰氧化酶同工酶在肿瘤进展中的作用已在乳腺癌中使用迁移/侵入性体外模型以及在体内肿瘤发生和转移小鼠模型中进行最深入的研究。增加的赖氨酰氧化酶同工酶表达可见于缺氧患者中,并且与阴性雌激素受体状态 (ER-) 相关联,在不接受辅助性全身治疗的ER-患者和结节阴性患者中的总体存活减小,以及ER-患者和结节阴性患者中无转移存活较短。已证明赖氨酰氧化酶同工酶mRNA在侵入性和转移性细胞系 (MDA-MB-231和Hs578T) 中以及在更具侵袭性乳腺癌细胞系和远距离转移组织中与原发性癌组织相比有所上调。

[0012] 在头颈部鳞状细胞癌中,增加的赖氨酰氧化酶同工酶表达被发现与缺氧标记物CA-IX相关联,并且与减少的癌症特定存活、减少的总体存活和降低的无转移存活相关联。在口腔鳞状细胞癌中,赖氨酰氧化酶同工酶mRNA表达与正常粘膜相比上调。

[0013] 神经胶质瘤的基因表达谱将过表达的赖氨酰氧化酶同工酶鉴别为指示侵入性的

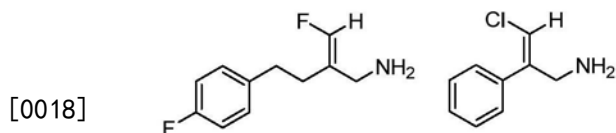
分子标签的一部分,并且与更高级肿瘤相关联,这些肿瘤与较差患者存活强烈相关。赖氨酰氧化酶同工酶蛋白质表达在恶性胶质瘤和星形细胞瘤组织中并且在侵入性U343和U251培养的星形细胞瘤细胞中有所增加。

[0014] 在组织中,赖氨酰氧化酶同工酶mRNA在前列腺癌中与良性前列腺肥大相比上调,与格里森评分(Gleason score)相关,并且与复发的高级别和短时间二者相关联(Stewart, G.D.等人,Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score[前列腺癌中缺氧相关基因表达的分析:赖氨酰氧化酶和葡萄糖转运蛋白-1表达与格里森评分相关].Oncol Rep[肿瘤学报告]2008;20:1561-1567)。

[0015] 在肾细胞癌(RCC)细胞系和组织中检测到赖氨酰氧化酶同工酶mRNA表达的上调。透明细胞RCC也证明了赖氨酰氧化酶同工酶上调。实际上,与混合透明和颗粒细胞、颗粒细胞、嗜酸性细胞、混合性管状乳头状和难染细胞RCC/大嗜酸粒细胞瘤相比,LOX在表达时似乎优先在透明细胞RCC中。在透明细胞RCC中,吸烟与其中定位有LOX基因的染色体5q23.1中的等位基因不平衡相关联,并且可涉及基因的复制。

[0016] SiHa宫颈癌细胞在低氧/缺氧条件下证实增加的体外侵入性;这通过经由用BAPN以及LOX反义寡聚物、LOX抗体、LOX shRNA或细胞外铜螯合剂处理来抑制细胞外催化活性赖氨酰氧化酶活性进行抑制。

[0017] 科学和专利文献描述了在纤维化和癌症转移动物模型中具有治疗作用的赖氨酰氧化酶同工酶的小分子抑制剂和LOX和LOXL2的抗体。也报告了一些已知的MAO抑制剂来抑制赖氨酰氧化酶同工酶(例如,下文描述的MAO-B抑制剂莫非吉兰(Mofegiline))。此抑制剂是MAO抑制剂的卤代烯丙胺家族的成员;莫非吉兰中的卤素是氟。氟烯丙胺抑制剂描述于美国专利号4,454,158中。有已发布的专利提出氟烯丙胺和氯烯丙胺例如MDL72274(下文说明)作为赖氨酰氧化酶抑制剂(美国专利4,943,593;4,965,288;5,021,456;5,059,714;5,182,297;5,252,608)。还据报告这些专利中提出的许多化合物是强效MAO-B和SSAO/VAP-1抑制剂。



莫非吉兰

MDL72274。

[0019] 额外的氟烯丙胺抑制剂描述于美国专利4,699,928中。在结构上与莫非吉兰相关的其他实例可见于W02007/120528中。

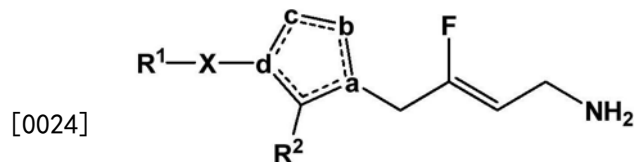
[0020] WO 2009/066152披露了3-取代的3-卤代烯丙胺组,其为适用作多种适应症(包括炎性疾病)的治疗的SSAO/VAP-1抑制剂。这些文件未特别披露根据本发明的具有式(I)的氟烯丙胺化合物。

[0021] LOX和LOXL2的抗体已披露于具有诊断和治疗应用的方法的US 2009/0053224中。抗-LOX和抗-LOXL2抗体可用于鉴别并治疗病状诸如纤维化病状、血管生成或者预防从上皮细胞状态向间充质细胞状态的转变:US 2011/0044907。

发明内容

[0022] 本发明提供抑制赖氨酰氧化酶 (LOX)、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氟烯丙胺化合物。意外的是, 先前描述的3-取代的-3-氟烯丙胺结构的修饰引起新型化合物的发现, 这些新型化合物是人类LOX和LOXL同工酶的强效抑制剂。另外, 这些新型化合物中的某些化合物也相对于胺氧化酶家族中的其他酶选择性抑制某些LOX和LOXL同工酶。

[0023] 本发明的第一方面提供一种具有式I的化合物:



式 I

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

[0026] 每个  独立地是被布置以提供吡唑环的单键或双键;

[0027] a为C或N;

[0028] b为C (R³) 或N;

[0029] c为C (R⁴) 或N;

[0030] d为C或N;

[0031] 并且a、b、c和d中的2者是N, 其中2个N原子彼此相邻;

[0032] R²、R³和R⁴独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、C₁₋₄烷基、-C₃₋₅环烷基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₅环烷基、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷和-NR⁶C(O)R⁸; 其中每个C₁₋₄烷基是直链或支链烷基; 并且其中每个C₁₋₄烷基和C₃₋₅环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;

[0033] X为O或-(CH₂)_m-;

[0034] R¹选自下组, 该组由芳基和杂芳基组成; 其中每个R¹任选地被一个或多个R⁹取代;

[0035] R⁵独立地选自下组, 该组由氢、-C₁₋₆烷基和-C₃₋₇环烷基组成; 其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基, 并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃;

[0036] R⁶和R⁷独立地选自下组, 该组由氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成; 其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基; 并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃; 或者

[0037] R⁶和R⁷当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环;

[0038] R⁸独立地选自下组, 该组由C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成; 其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基, 并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃; 并且

[0039] 每个R⁹独立地选自由以下组成的组: 卤素、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、-O-C₃₋₇环烷基、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)R⁸、-S(O₂)NR⁶R⁷、-NR⁶S(O₂)R⁸、-S(O)

R^8 和 $-S(O_2)R^8$;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

[0040] m 是0或1。

[0041] 本发明的第二方面提供一种药物组合物,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、溶剂合物或前药以及至少一种药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂。

[0042] 本发明的第三方面提供一种抑制有需要的受试者的LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的胺氧化酶活性的方法,该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、溶剂合物或前药或者根据本发明的第二方面的药物组合物。

[0043] 本发明的第四方面提供一种治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白质相关的病状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药或者根据本发明的第二方面的药物组合物。

[0044] 本发明的第五方面提供根据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药用于制造用于治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白质相关的病状的药剂的用途。

[0045] 本发明的第六方面提供根据本发明的第一方面的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其用于治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白质相关的病状。

[0046] 在本发明的方法和用途的一个实施方式中,该病状选自肝脏病症、肾脏病症、心血管疾病、纤维化、癌症和血管生成。

[0047] 本文涵盖联合治疗,其中这些方法还包括共同施用用于治疗肝脏病症、肾脏病症、心血管疾病、癌症、纤维化、血管生成和炎症的额外治疗剂。

[0048] 定义

[0049] 以下是可有助于理解本发明的描述的一些定义。这些定义旨在为一般定义并且决不限制本发明的范围至仅那些术语,而是被提出来以更好地理解以下描述。

[0050] 除非上下文另外要求或特别相反地说明,否则本文叙述为单一整数、步骤或要素的本发明的整数、步骤或要素清楚地涵盖所叙述的整数、步骤或要素的单数和复数形式。

[0051] 在整个本说明书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括(comprise)”,或变化形式诸如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”将应理解为意指包括所述步骤或要素或整数或者步骤或要素或整数的组,但是不排除任何其他的步骤或要素或整数或者要素或整数的组。因此,在本说明书的上下文中,术语“包括”意指“主要包括但是并不一定仅包括”。

[0052] 本领域技术人员将了解的是,本文所述的发明易于获得除特别描述的那些变化和修改之外的变化和修改。应理解,本发明包括所有此类变化和修改。本发明还包括说明书单独或共同提及或指示的所有步骤、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种或更多种。

[0053] 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个碳原子的单价(“烷基”)和二价(“亚烷基”)直链或支链饱和烃基。直链或支链烷基在任一

可用点附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。

[0054] 如本文所用,术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指直链或支链烷基氧基(即O-烷基)基团,其中烷基是如上文所定义的。烷氧基基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

[0055] 如本文所用,术语“环烷基”在其含义内包括单价(“环烷基”)和二价(环亚烷基)饱和单环、双环、多环或稠合类似物。在本公开的上下文中,环烷基基团可以具有从3至10个碳原子。在本公开的上下文中,环烷基基团也可以具有从3至7个碳原子。环烷基的稠合类似物意指稠合至芳基或杂芳基基团的单环,其中附接点是在非芳族部分上。环烷基及其稠合类似物的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、十氢萘基、二氢茛基、金刚烷基等。

[0056] 如本文所用,术语“芳基”或变体诸如“亚芳基”是指具有从6至10个碳原子的芳族烃的单价(“芳基”)和二价(“亚芳基”)单核、多核、缀合和稠合类似物。芳基的稠合类似物意指稠合至单环环烷基或单环杂环基基团的芳基基团,其中附接点是在芳族部分上。芳基及其稠合类似物的实例包括苯基、萘基、二氢茛基、茛基、四氢萘基、2,3-二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基(1,3-benzodioxolyl)、1,4-苯并二噁烷基等。“取代的芳基”是被一个或多个(优选地1、2或3个)取代基取代的芳基,这些取代基附接在任何可用原子处以产生稳定化合物。

[0057] 如本文所用,术语“烷基芳基”在其含义内包括附接至二价饱和直链或支链亚烷基基团的单价(“芳基”)和二价(“亚芳基”)单核、多核、缀合和稠合的芳族烃基。烷基芳基基团的实例包括苄基。

[0058] 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从5至10个原子的单价(“杂芳基”)和二价(“杂亚芳基”)单核、多核、缀合和稠合杂芳族基团,其中1至4个环原子或者1至2个环原子是独立地选自O、N、NH和S的杂原子。杂芳基也旨在包括环三级氮的氧化的S或N,诸如亚磺酰基、磺酰基和N-氧化物。碳或氮原子是杂芳基环结构的附接点,使得产生稳定的化合物。杂芳族基团可以是C₅₋₈杂芳族。杂芳基的稠合类似物意指稠合至单环环烷基或单环杂环基基团的杂芳基基团,其中附接点是在芳族部分上。杂芳基基团及其稠合类似物的实例包括吡啶基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、三嗪基、噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、2,2'-联吡啶基、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、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基等。“含氮杂芳基”是指其中任何杂原子是N的杂芳基。“取代的杂芳基”是被一个或多个(优选地1、2或3个)取代基取代的杂芳基,这些取代基附接在任何可用原子处以产生稳定化合物。

[0059] 如本文所用,术语“杂环基”和变体诸如“杂环烷基”在其含义内包括具有从3至10个环原子的单价(“杂环基”)和二价(“杂亚环基”)饱和的单环、双环、多环或稠合烃基,其中从1至5或从1至3个环原子是独立地选自O、N、NH或S的杂原子,其中附接点可以是碳或氮。杂

环烷基的稠合类似物意指稠合至芳基或杂芳基基团的单环杂环,其中附接点是在非芳族部分上。杂环基基团可以是C₃₋₈杂环基。杂环基烷基基团可以是C₃₋₆杂环基。杂环基基团可以是C₃₋₅杂环基。杂环基基团及其稠合类似物的实例包括氮丙啶基、吡咯烷基、四氢噻唑基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、2,3-二氢呋喃并(2,3-b)吡啶基、苯并噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基、奎宁环基、氮杂环丁烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等。该术语还包括部分不饱和的非芳族单环,诸如通过氮附接的2-或4-吡啶酮或N-取代的尿嘧啶。

[0060] 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。

[0061] 如本文所用,术语“杂原子”或变体诸如“杂-”或“杂基团”是指O、N、NH和S。

[0062] 一般而言,“取代的”是指如本文所定义的有机基团(例如烷基基团),其中该基团中所含有的与氢原子键合的一个或多个键被与非氢或非碳原子键合的键置换。取代的基团还包括其中与碳或氢原子键合的一个或多个键被与杂原子键合的一个或多个键(包括双键或三键)置换的基团。因此,除非另外指明,否则取代的基团将被一个或多个取代基取代。在一些实施方式中,取代的基团被1、2、3、4、5、或6个取代基取代。

[0063] 如本文所用,术语“任选地取代的”意指此术语所提及的基团可以被取代或者可以被一个或多个独立地选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、卤基、卤烷基、卤炔基、羟基、羟基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、烯氧基、卤烷氧基、卤烯氧基、NO₂、NH(烷基)、N(烷基)₂、硝基烷基、硝基烯基、硝基炔基、硝基杂环基、烷基氨基、二烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、酰基、烯氧基、炔氧基、酰基氨基、二酰基氨基、酰基氧基、烷基磺酰基氧基、杂环氧基、杂环氨基、卤代杂环烷基、烷基亚氧硫基、烷基羰基氧基、烷硫基、酰基硫基、含磷基团诸如膦羧基和氧膦基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳烷基、烷基杂芳基、氰基、氰酸酯、异氰酸酯、CO₂H、CO₂烷基、C(O)NH₂、-C(O)NH(烷基)以及-C(O)N(烷基)₂。优选的取代基包括卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₆环烷基、C(O)H、C(O)OH、NHC(O)H、NHC(O)C₁₋₄烷基、C(O)C₁₋₄烷基、NH₂、NHC₁₋₄烷基、N(C₁₋₄烷基)₂、NO₂、OH和CN。特别优选的取代基包括C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤素、OH、羟基(C₁₋₃)烷基(例如CH₂OH)、C(O)C₁₋₄烷基(例如C(O)CH₃)和C₁₋₃卤烷基(例如CF₃、CH₂CF₃)。进一步优选的任选取代基包括卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃。

[0064] 术语“生物等排物”是指由原子或原子组与另一个广泛相似的原子或原子组交换产生的化合物。生物等排物置换的目标在于形成具有与母体化合物类似的生物特性的新化合物。生物等排物置换可以是基于生理化学或拓扑的。

[0065] 本发明在其范围内包括所有立体异构体和异构体形式的本文所披露的化合物,包括其所有非对映异构体、外消旋体、对映体和混合物。应理解,式I描述的化合物可以呈现为E和Z异构体,也称为顺式和反式异构体。因此,本发明应理解为在每种情况下在适当时包括例如化合物的E、Z、顺式、反式、(R)、(S)、(L)、(D)、(+)和/或(-)形式。在结构不具有指定的特定立体异构化时,应理解的是,涵盖任何和所有可能的异构体。本发明的化合物包括所有构象异构体。本发明的化合物还可以一种或多种互变异构体形式存在,包括互变异构体和互变异构体的混合物。本发明的范围内还包括本文所披露的化合物的所有多晶型物和结晶形式。

[0066] 本发明在其范围内包括不同原子的同位素。未具体指定为特定同位素的任何原子

旨在表示该原子的任何稳定的同位素。因此，本公开应理解为包括氢的氕和氘同位素。

[0067] 本申请中所引用的所有参考文件均特别地通过引用以其全文并入。对任何此类文献的提及不应理解为承认该文献形成公知常识的一部分或者为现有技术。

[0068] 在本说明书的上下文中，术语“施用(administering)”和该术语的变型(包括“施用(administer)”和“施用(administration)”)包括通过任何适当手段使本发明的化合物或组合物接触、施加、递送或提供至生物体或表面。在本说明书的上下文中，术语“治疗”是指纠正疾病状态或症状、预防疾病形成、或另外无论如何以任何方式预防、阻碍、延迟、或逆转疾病或其他不希望的症状的进展的任何和所有用途。

[0069] 在本说明书的上下文中，术语“有效量”在其含义内包括本发明的化合物或组合物的提供所需作用的足够但无毒的量。因此，术语“治疗有效量”在其含义内包括本发明的化合物或组合物的提供所需治疗作用的足够但无毒的量。所需的精确量将根据诸如以下的因素而在不同受试者之间变化：所治疗的种类、受试者的性别、年龄和整体状况、所治疗的病状的严重性、所施用的具体药剂、施用模式等等。因此，不可能指定精确的“有效量”。然而，对于任何给定的情况，适当的“有效量”可由本领域普通技术人员仅使用常规实验方法确定。

附图说明

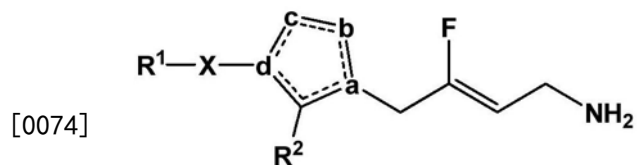
[0070] 图1示出化合物15在肝纤维化小鼠模型中减少纤维化的能力。

[0071] 图2示出化合物15在口腔转移癌小鼠模型中减少舌头癌症体积的能力。

具体实施方式

[0072] 本发明涉及可抑制赖氨酰氧化酶(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氟烯丙胺衍生物。具体地说，本发明涉及具有吡唑基团的取代的氟烯丙胺衍生物。

[0073] 具体地说，本发明涉及具有式I的化合物：



式 I

[0075] 或其立体异构体、药学上可接受的盐、多晶型、溶剂合物、互变异构体形式或前药；其中：

[0076] 每个  独立地是被布置以提供吡唑环的单键或双键；

[0077] a为C或N；

[0078] b为C(R³)或N；

[0079] c为C(R⁴)或N；

[0080] d为C或N；

[0081] 并且a、b、c和d中的2者是N，其中2个N原子彼此相邻；

[0082] R²、R³和R⁴独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、C₁₋₄烷基、-C₃₋₅环烷基、-O-C₁₋₄烷

基、-O-C₃₋₅环烷基、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷和-NR⁶C(O)R⁸；其中每个C₁₋₄烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₄烷基和C₃₋₅环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；

[0083] X为O或-(CH₂)_m-；

[0084] R¹选自下组，该组由芳基和杂芳基组成；其中每个R¹任选地被一个或多个R⁹取代；

[0085] R⁵独立地选自下组，该组由氢、-C₁₋₆烷基和-C₃₋₇环烷基组成；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基，并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；

[0086] R⁶和R⁷独立地选自下组，该组由氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；或者

[0087] R⁶和R⁷当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环；

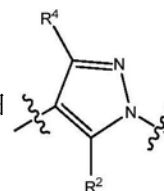
[0088] R⁸独立地选自下组，该组由C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基，并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；并且

[0089] 每个R⁹独立地选自以下组成的组：卤素、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、-O-C₃₋₇环烷基、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)R⁸、-S(O₂)NR⁶R⁷、-NR⁶S(O₂)R⁸、-S(O)R⁸和-S(O₂)R⁸；其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃；并且

[0090] m是0或1。

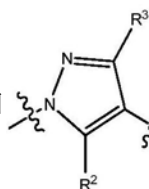
[0091] 在本发明的化合物的一个实施方式中，a和b是N，c是C(R⁴)并且d是C。在本发明的化合物的另一个实施方式中，a是C，b是C(R³)并且c和d是N。

[0092] 在本发明的化合物的一个实施方式中，式I中的吡唑环由



表示。在本发

明的化合物的另一个实施方式中，式I中的吡唑环由



表示。

[0093] 在本发明的化合物的一个实施方式中，R²、R³和R⁴独立地选自以下组成的组：氢、卤素、C₁₋₄烷基、-C₃₋₅环烷基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₅环烷基、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷和-NR⁶C(O)R⁸；其中每个C₁₋₄烷基是直链或支链烷基；并且其中每个C₁₋₄烷基和C₃₋₅环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代：卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃。在本发明的化合物的另一个实施方式中，R²、R³和R⁴独立地选自以下组成的组：氢、卤素、C₁₋₄烷基、-C(O)OR⁵和-C(O)NR⁶R⁷；其中每个C₁₋₄烷基是直链或支链烷

基;并且其中每个C₁₋₄烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、-OH和-O-C₁₋₃烷基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R²、R³和R⁴独立地选自以下组成的组:氢、氯、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、-CF₃、-CH₂OH、CHOHCH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(O)OEt、-C(O)OH、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHC(CH₃)₃、-CHCH₃OH和-CH₂OCH₃。

[0094] 在本发明的化合物的一个实施方式中,X是O或-(CH₂)_m;m是0或1。在本发明的化合物的另一个实施方式中,X是O。在本发明的化合物的另一个实施方式中,-(CH₂)_m-和m是0或1。在本发明的化合物的一个实施方式中,m是1,因此X是-CH₂-。在本发明的化合物的另一个实施方式中,m是0,因此X是d与R¹之间的键。

[0095] 在本发明的化合物的一个实施方式中,R¹是芳基或杂芳基,其中每个R¹任选地被一个或多个R⁹取代。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R¹是任选地被一个或多个R⁹取代的芳基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R¹是任选地被一个R⁹取代的苯基。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R¹是任选地被一个或多个R⁹取代的杂芳基。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R¹选自下组,该组由苯基、萘基和吡啶基组成;被一个或多个R⁹取代。

[0096] 在本发明的化合物的一个实施方式中,R¹任选地被一个R⁹取代。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R¹被两个R⁹取代。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R¹被一个或两个R⁹取代。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R¹被三个R⁹取代。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R¹被四个或五个R⁹取代。

[0097] 在本发明的化合物的一个实施方式中,R⁵选自以下组成的组:氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基;其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基;并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:·:卤素、-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁵是氢。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R⁵是C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R⁵是氢或C₁₋₆烷基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁵是C₁₋₆烷基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁵是C₁₋₃烷基。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R⁵是甲基或乙基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁵选自下组,该组由氢、甲基和乙基组成。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R⁵是氢或乙基。

[0098] 在本发明的化合物的一个实施方式中,R⁶和R⁷独立地选自下组,该组由氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成;其中每个C₁₋₆烷基是直链或支链烷基;并且其中每个C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:·:-OH、-SH、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-CF₃、-CH₂CF₃和-O-CF₃。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁶和R⁷独立地选自下组,该组由氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基组成。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁶和R⁷独立地选自下组,该组由氢和C₁₋₆烷基组成。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁶和R⁷是氢。在本发明的化合物的又一个实施方式中,R⁶和R⁷是C₁₋₆烷基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁶和R⁷二者均为甲基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁶和R⁷独立地选自下组,该组由氢和C₃₋₇环烷基组成。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是C₁₋₆烷基。在本发明的化合物的一个实施方式中,R⁶是氢并且R⁷是甲基或异丙基。在本发明的化合物的另一个实施方式中,R⁶是甲基并且R⁷是异丙基。

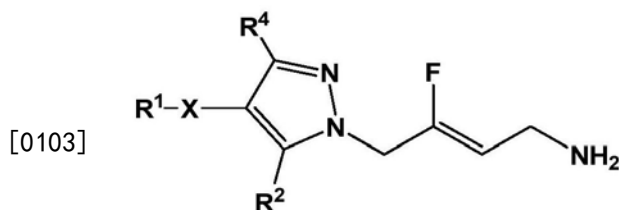
[0099] 在本发明的化合物的一个实施方式中,R⁶和R⁷当附接至同一个氮原子时组合形成

具有从0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环。在另一个实施方式中, R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有从0至1个额外杂原子作为环成员的3元至7元环。在又一个实施方式中, R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有1个额外杂原子作为环成员的3元至7元环。在另一个实施方式中, R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有0个额外杂原子作为环成员的3元至7元环;在又一个实施方式中, R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成吡咯烷环。在另一个实施方式中, R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成吗啉环。

[0100] 在本发明的化合物的一个实施方式中, R^8 独立地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} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$ 。在本发明的化合物的另一个实施方式中, R^8 选自下组, 该组由 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基组成。在本发明的化合物的另一个实施方式中, R^8 是 C_{1-6} 烷基。在本发明的化合物的另一个实施方式中, R^8 选自下组, 该组由甲基、乙基和异丙基组成。在本发明的化合物的另一个实施方式中, R^8 是甲基。在本发明的化合物的又一个实施方式中, R^8 是 C_{3-7} 环烷基。

[0101] 在本发明的化合物的一个实施方式中, 每个 R^9 独立地选自由以下组成的组: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^8$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O_2)R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 和 $-S(O_2)R^8$;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$ 。在本发明的化合物的另一个实施方式中, 每个 R^9 独立地选自下组, 该组由卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 和 $-S(O_2)R^8$ 组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代。在本发明的化合物的另一个实施方式中, 每个 R^9 独立地选自下组, 该组以下各项组成: 氟、氯、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-S(O_2)CF_3$ 、 $-S(O_2)CH(CH_3)_2$ 和 $-S(O_2)CH_3$ 。在本发明的化合物的另一个实施方式中, 一个 R^9 选自下组, 该组由 $-S(O_2)NR^6R^7$ 和 $-S(O_2)R^8$ 组成。在本发明的化合物的另一个实施方式中, 一个 R^9 是 $-S(O_2)NR^6R^7$ 。在本发明的化合物的又一个实施方式中, 一个 R^9 是 $-S(O_2)N(CH_3)_2$ 。

[0102] 在一个实施方式中, 本发明还涉及具有式 Ia 的化合物:



式 Ia

[0104] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

[0105] R^2 和 R^4 独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-5}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-NR^6C(O)R^8$;其中每个 C_{1-4} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-4} 烷基和 C_{3-5} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

[0106] X为O或 $-(CH_2)_m-$;

[0107] R^1 选自下组,该组由芳基和杂芳基组成;其中每个 R^1 任选地被一个或多个 R^9 取代;

[0108] R^5 独立地选自下组,该组由氢、 $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基,并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

[0109] R^6 和 R^7 独立地选自下组,该组由氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;或者

[0110] R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环;

[0111] R^8 独立地选自下组,该组由 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基,并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

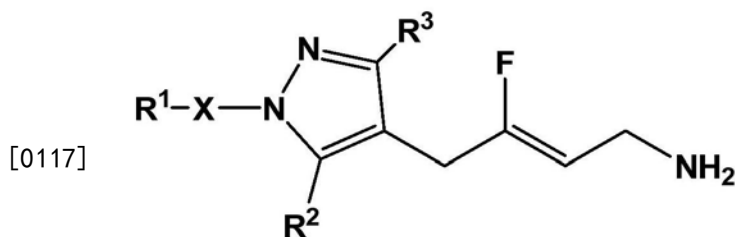
[0112] 每个 R^9 独立地选自以下组成的组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^8$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O_2)R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 和 $-S(O_2)R^8$;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

[0113] m 是0或1。

[0114] 在本发明的具有式Ia的化合物的一个实施方式中, m 是0,因此 X 是直接键; R^2 和 R^4 独立地选自氢、甲基和氯;并且 R^1 是被 $-S(O_2)N(CH_3)_2$ 取代的苯基。

[0115] 在本发明的具有式Ia的化合物的另一个实施方式中, X 是 CH_2 ; R^2 和 R^4 独立地选自下组,该组由氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^5$ 和 $-C(O)NR^6R^7$ 组成;其中每个 C_{1-4} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-4} 烷基任选地被选自以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 和 $-O-C_{1-3}$ 烷基; R^1 是被一个或多个 R^9 取代的苯基、萘基或吡啶基; R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基; R^6 和 R^7 独立地选自下组,该组由氢和 C_{1-6} 烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;或者 R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有从0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环; R^8 是 C_{1-6} 烷基;并且每个 R^9 独立地选自下组,该组由卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 和 $-S(O_2)R^8$ 组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代。在本发明的具有式Ia的化合物的另一个实施方式中, X 是 CH_2 ; R^2 和 R^4 独立地选自下组,该组由氯、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CHCH_3OH$ 和 $-CH_2OCH_3$ 组成; R^1 是被一个或多个 R^9 取代的苯基、萘基或吡啶基; R^5 是氢或乙基; R^6 和 R^7 独立地选自下组,该组由氢、甲基和异丙基组成;或者 R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成吡咯烷或吗啉环;并且每个 R^9 独立地选自下组,该组由氟、氯、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 和 $-S(O_2)CH_3$ 组成。

[0116] 在另一个实施方式中,本发明还涉及具有式Ib的化合物:



式 Ib

[0118] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0119] R^2 和 R^3 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{3-5}$ 环烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-5}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 和 $-NR^6C(O)R^8$;其中每个 C_{1-4} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-4} 烷基和 C_{3-5} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

[0120] X为O或 $-(CH_2)_m-$;

[0121] R^1 选自下组,该组由芳基和杂芳基组成;其中每个 R^1 任选地被一个或多个 R^9 取代;

[0122] R^5 选自下组,该组由氢、 C_{1-6} 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基,并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;

[0123] R^6 和 R^7 独立地选自下组,该组由氢、 C_{1-6} 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;或者

[0124] R^6 和 R^7 当附接至同一个氮原子时组合形成具有0至2个额外杂原子作为环成员的3元至7元环;

[0125] R^8 选自下组,该组由 C_{1-6} 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基组成;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基,并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

[0126] 每个 R^9 独立地选自由以下组成的组:卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-7}$ 环烷基、 $-O-C_{3-7}$ 环烷基、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^8$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O_2)R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 和 $-S(O_2)R^8$;其中每个 C_{1-6} 烷基是直链或支链烷基;并且其中每个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被选自由以下组成的组中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和 $-O-CF_3$;并且

[0127] m是0或1。

[0128] 在本发明的具有式Ib的化合物的一个实施方式中,X是 CH_2 ; R^2 和 R^3 是甲基; R^1 是被一个或多个 R^9 取代的苯基; R^6 和 R^7 独立地选自下组,该组由氢和甲基组成;并且每个 R^9 独立地选自下组,该组由氟、氯、 $-CF_3$ 、 $-S(O_2)NR^6R^7$ 和 $-S(O_2)CH_3$ 组成。

[0129] 在本披露的上下文中,任何一个或多个方面或实施方式可以与任何其他方面或实施方式组合。

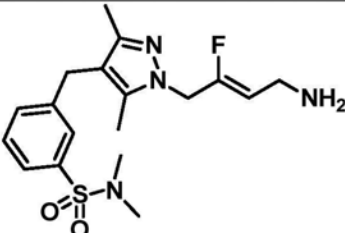
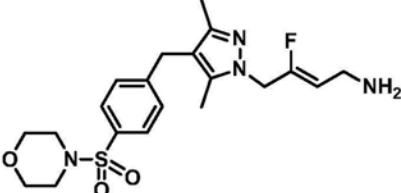
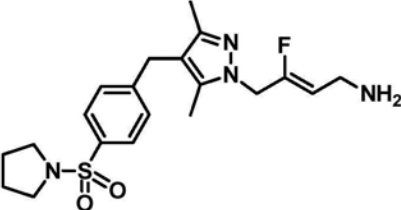
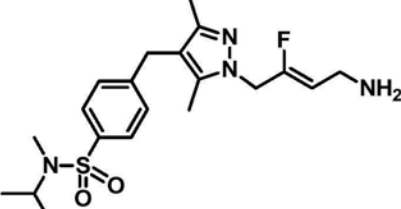
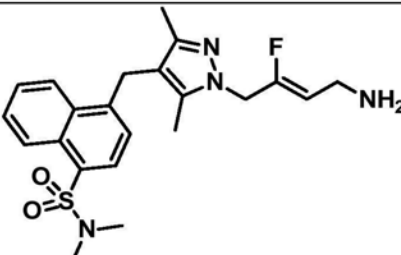
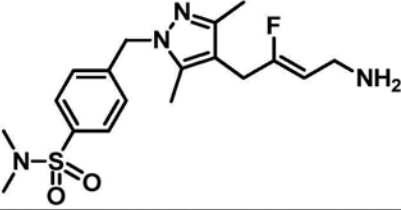
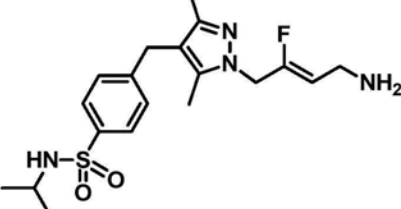
[0130] 根据本发明的示例性化合物包括表1中所列出的化合物:

[0131] 表1

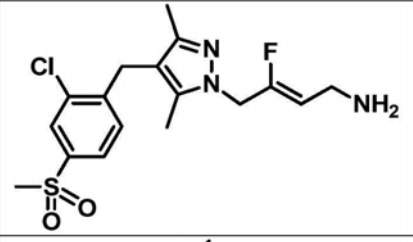
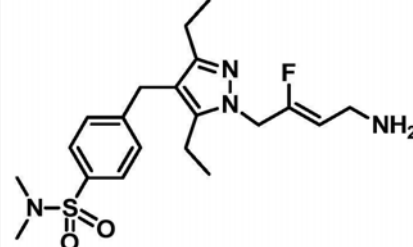
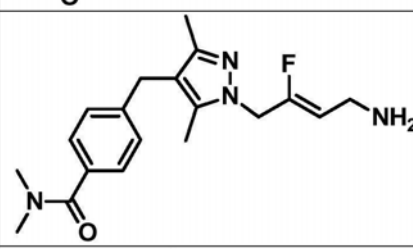
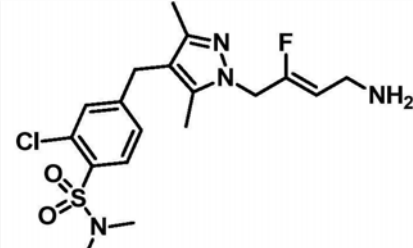
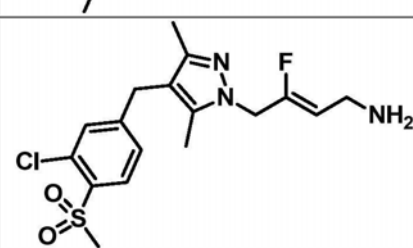
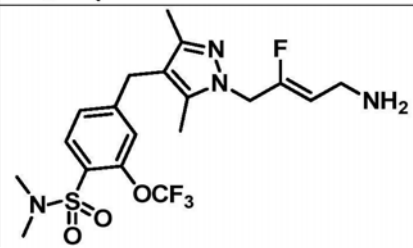
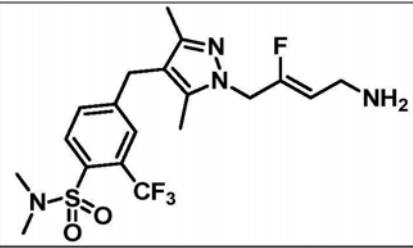
[0132]

编号	结构	名称	m/z [M+H] ⁺
1		(Z)-4-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	339.0
2		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	381.0
3		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-3-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	415.0
4		(Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	352.0

[0133]

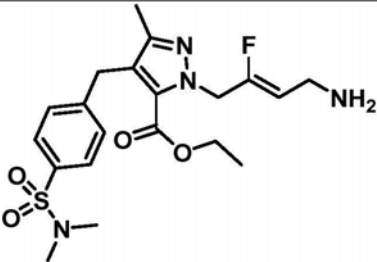
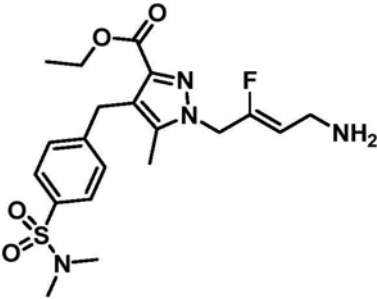
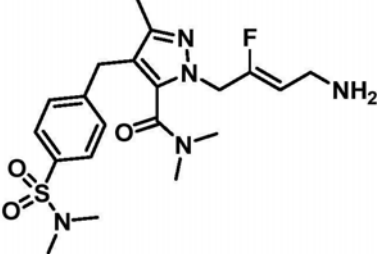
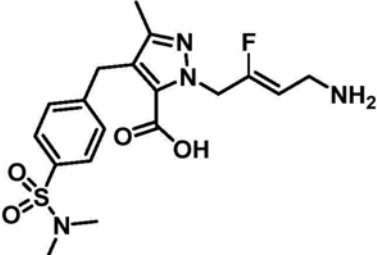
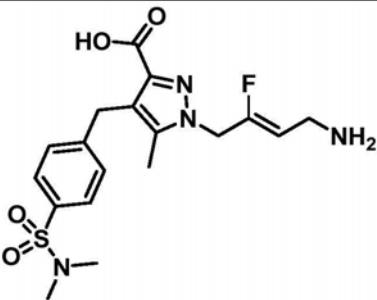
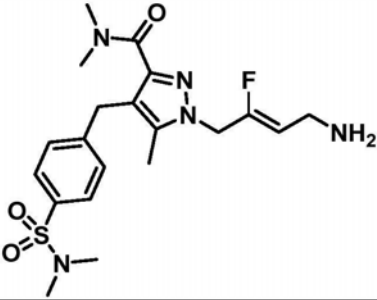
5		(2)-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	381.0
6		(2)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(吗啉代磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	423.2
7		(2)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苄基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	407.2
8		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N</i> -异丙基- <i>N</i> -甲基苯磺酰胺	409.2
9		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯-1-磺酰胺	431.2
10		(2)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	381.0
11		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)- <i>N</i> -异丙基苯磺酰胺	395.0

[0134]

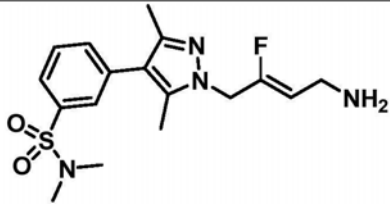
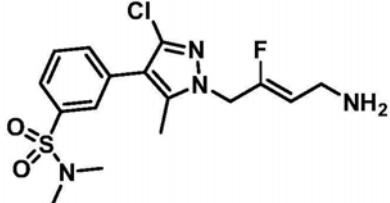
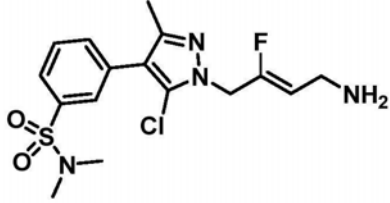
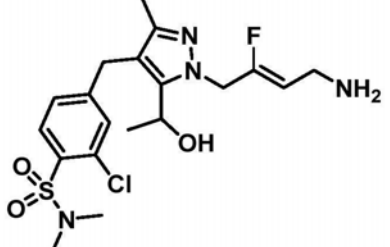
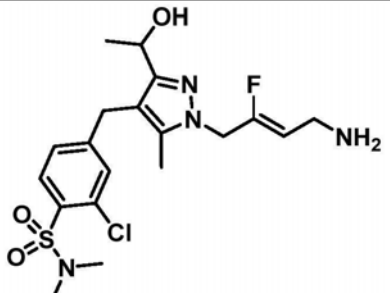
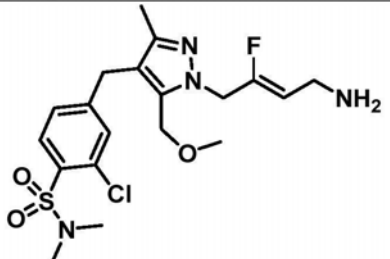
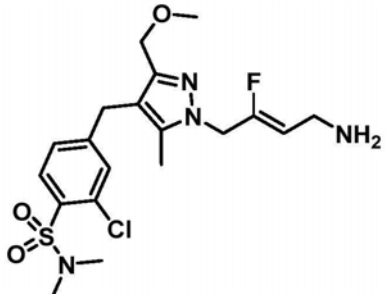
12		(Z)-4-(4-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	387.0
13		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二乙基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	409.2
14		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯甲酰胺	345.2
15		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	415.2
16		(Z)-4-(4-(3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	386.0
17		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基-2-(三氟甲氧基)苯-磺酰胺	465.0
18		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基-2-(三氟甲基)苯-磺酰胺	449.0

[0135]

19		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2,5-二氟- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	417.0
20		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-3-氯- <i>N</i> -甲基苯磺酰胺	401.0
21		(Z)-4-((1-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	386.0
22		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2-氯- <i>N</i> -甲基苯磺酰胺	401.0
23		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)- <i>N</i> -甲基-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	435.0
24		(Z)-4-((1-(3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	386.0
25		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,5-二氟- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	417.0
26		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-2,5-二氟- <i>N</i> -甲基苯磺酰胺	403.0

27		(2)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基磺酰基)苄基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-羧酸乙酯	439.0
28		(2)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基磺酰基)苄基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-羧酸乙酯	439.0
29		(2)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基磺酰基)苄基)- <i>N,N</i> ,3-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	438.2
30		(2)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基磺酰基)苄基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-羧酸	411.3
31		(2)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基磺酰基)苄基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-羧酸	411.4
32		(2)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(4-(<i>N,N</i> -二甲基磺酰基)苄基)- <i>N,N</i> ,5-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲酰胺	438.4

[0136]

33		(2)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	367.2
34		(2)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	387.0
35		(2)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	387.0
36		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	445.2
37		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(1-羟乙基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	445.2
38		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	445.3
39		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	445.3

[0137]

[0138]

40		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)氧基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	417.0
41		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	435.0
42		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	435.0
43		(Z)-3-氟-4-(5-异丙基-3-甲基-4-((6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)丁-2-烯-1-胺	381.3
44		(Z)-4-((3,5-二甲基-4-(4-((三氟甲基)磺酰基)-苄基)-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	406.0
45		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)- <i>N</i> -甲基-2-(三氟甲氧基)-苯磺酰胺	451.0

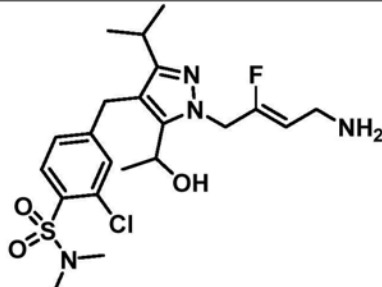
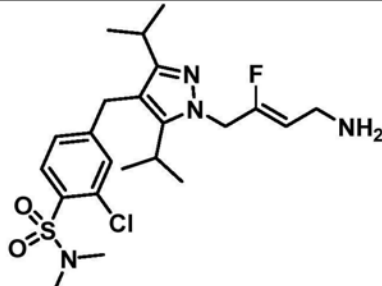
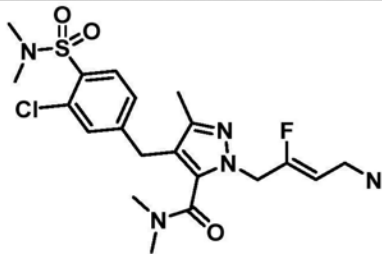
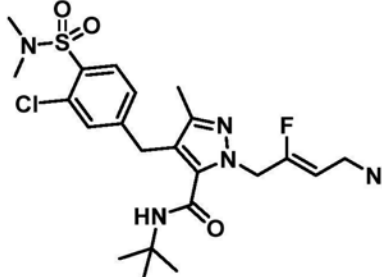
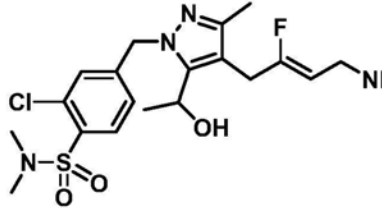
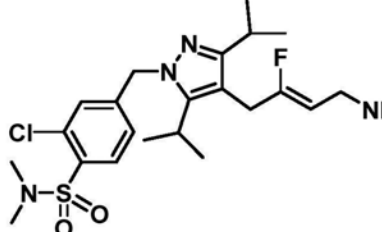
[0139]

46		(2)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	415.0
47		(2)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)甲基)-3-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	415.0
48		(2)- <i>N</i> -(4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)苯基)甲烷-磺酰胺	367.2
49		(2)-4-(4-(3-氯-4-(异丙基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺	414.0
50		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(叔丁基)-5-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	423.2
51		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯苯磺酰胺	387.0
52		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1 <i>H</i> 吡唑-4-基)甲基)-2-氯- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺 (对映体 1)	445.3

[0140]

53		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺 (对映体 2)	445.3
54		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	459.2
55		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	431.1
56		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	469.1
57		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	469.1
58		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	473.2

[0141]

59		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	473.2
60		(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	471.2
61		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-N,N,3-三甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺	472.1
62		(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-N-(叔丁基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺	500.2
63		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	445.2
64		(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	471.3

65		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	443.2
[0142] 66		(2)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺	443.2
67		(2)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-烯-1-胺	310.1

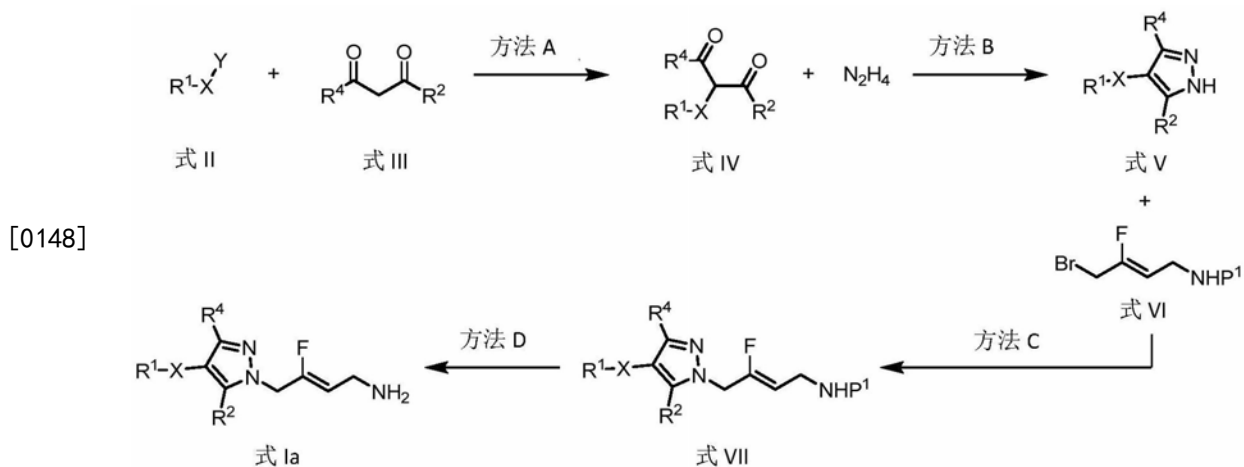
[0143] 具有式I的化合物的制备

[0144] 具有式I的化合物可易于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的“Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]”(第三版,1985,John Wiley and Sons)或Richard C.Larock的“Comprehensive Organic Transformations[有机官能团转换]”(1989,VCH Publishers))制备。

[0145] 具有式I的化合物可以如下文所述合成。以下方案提供了本发明的代表性非限制性实施方式的综述。本领域技术人员将认识到,具有式I的类似物(包括不同异构体形式)也可以由类似起始材料制备。

[0146] 方案1:

[0147] 式Ia描述的化合物(其中X是-CH₂-)的制备在以下方案1中描述。



[0149] 方案1

[0150] P¹是用于保护氮官能度的官能团。P¹的实例是碳酸酯,诸如叔丁基氧基羰基(BOC)、

9-苄基甲氧基羰基 (Fmoc) 和苄基氧基羰基 (Cbz) 基团。

[0151] 在此一般方案中,式II描述的 R^1 起始材料(其中Y为适当的离去基团,诸如Br、I、OT或OM)可以通过本领域已熟知的许多方法来制备。其与衍生自适当取代的1,3-二羰基化合物的阴离子反应,像式III所描述的那样。例如,式III描述的化合物在溶剂诸如乙醇或四氢呋喃(THF)中的溶液可以用碱诸如乙醇钠或双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂处理,之后在0℃与80℃之间的温度下添加式II描述的化合物在溶剂诸如乙醇或四氢呋喃(THF)中的溶液,持续0.5与3小时之间。式IV描述的产物可以通过标准后处理程序来回收。

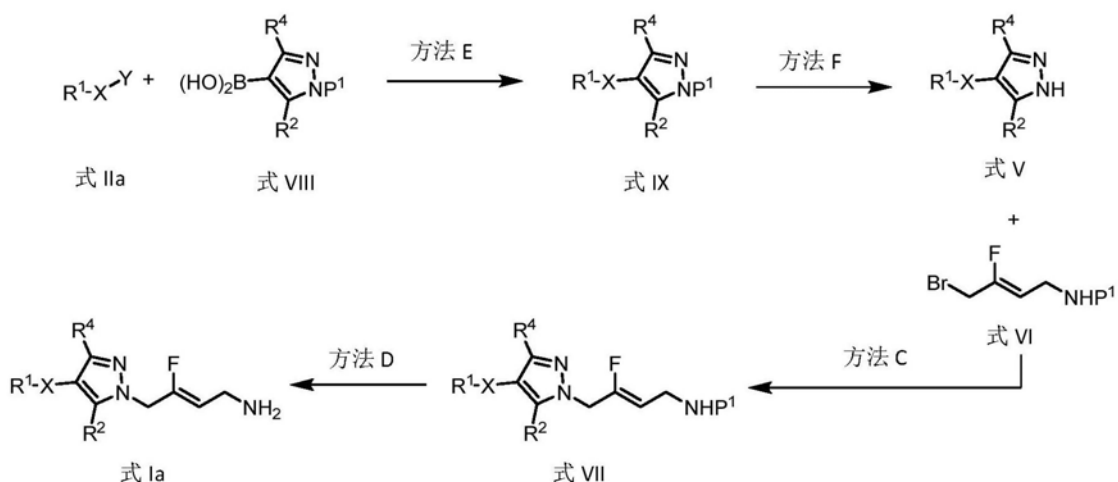
[0152] 用于将式IV描述的化合物转化成式V描述的化合物的一种常规方案是方法B,其涉及在回流下与乙醇中的肼反应若干小时。式V描述的产物可以通过标准后处理程序来回收。

[0153] 虽然存在实现方法C描述的反应的许多方式,但是一种常规方案涉及使式V描述的化合物与碱诸如氢氧化钠在溶剂诸如四氢呋喃(THF)或二甲基甲酰胺(DMF)中反应,之后在环境温度下添加式VI描述的化合物,持续大约1小时。遵循标准萃取和纯化方法,式VII描述的产物可以良好产率和纯度获得。

[0154] 存在许多用于使式VII描述的化合物脱保护成式Ia描述的化合物的良好建立的化学程序(方法D)。例如如果 P^1 是BOC保护基团,则式VII描述的化合物可以用溶剂诸如乙醚中的酸性物质诸如无水氯化氢处理,以提供呈盐酸盐形式的式Ia描述的化合物。一般而言,为了便于处理并且为了改进的化学稳定性,将游离氨基化合物转化成酸加成盐。酸加成盐的实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、2,2,2-三氟乙酸和甲磺酸盐。

[0155] 方案2:

[0156] 式Ia描述的化合物(其中X是 R^1 与吡唑环之间的键)的制备在以下方案2中描述。

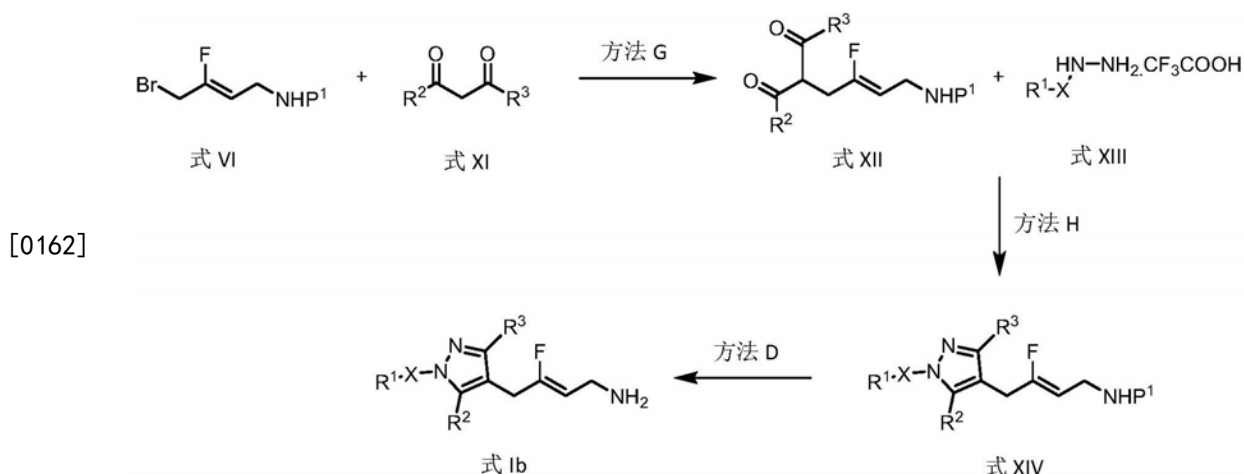


[0157] 方案2

[0158] 在一般方案2中,采用铃木偶合(Suzuki coupling)反应来将式IIa(其中Y是Br或I)和VIII描述的化合物组合结合在一起。存在文献中描述的铃木反应的许多变体。例如,式IIa和VIII描述的化合物的溶液在 K_2CO_3 存在下可以在氮气氛下溶解于溶剂诸如含水二噁烷中,然后在回流下用催化量的四三苯基膦钯处理若干小时。遵循标准萃取和纯化方法,式IX描述的偶合的产物可以良好产率和纯度获得。将式IX描述的受保护的化合物转化成式V描述的化合物,容易通过最适合移除特定保护基团的方法来实现。

[0159] 方案3

[0160] 式Ib描述的化合物(其中X是 $-\text{CH}_2-$)的制备在以下方案3中描述。



[0163] 方案3

[0164] 在一般方案3中,具有通式XII的化合物可以通过使式VI描述的起始材料与如式XI描述的适当取代的1,3-二羰基化合物反应来制备。例如,式XI描述的化合物在溶剂诸如乙醇或四氢呋喃(THF)中的溶液可以用碱诸如乙醇钠或双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂处理,之后在0℃与80°之间的温度下添加式VI描述的化合物在溶剂诸如乙醇或四氢呋喃(THF)中的溶液,持续0.5与3小时之间。式XII描述的产物可以通过标准后处理程序来回收。

[0165] 用于使式XII描述的化合物与式XIII描述的化合物反应的一种常规方案是方法H,其涉及用碱诸如二异丙胺处理式XIII描述的化合物于溶剂诸如乙醇中的溶液,随后在环境温度与80℃之间的温度下添加式XII描述的化合物,持续0.5与3小时之间。式XIV描述的产物可以通过标准后处理程序来回收。

[0166] 顺式/反式(E/Z)混合物可以通过本领域技术人员熟知的常规技术分离成组分异构体。例如,通过采用色谱法和/或分步结晶。

[0167] 外消旋混合物可以通过本领域技术人员熟知的常规技术分离成组分R和S对映体。例如,通过采用手性色谱法。

[0168] 非对映异构体混合物可以通过本领域技术人员熟知的常规技术分离成组分异构体。例如,通过采用色谱法和/或分步结晶。

[0169] 治疗用途和配制品

[0170] 本发明的另一个方面涉及一种药物组合物,其包含具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体连同药学上可接受的稀释剂、赋形剂或佐剂。

[0171] 本发明还涉及具有式I的化合物在疗法中,特别是抑制赖氨酰氧化酶家族成员LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的成员的用途。在一个实施方式中,本发明提供特异性赖氨酰氧化酶同工酶的选择性抑制。在另一个实施方式中,本发明提供2、3或4种LOX同工酶的同时抑制。这些化合物的相对抑制功效可以通过抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的胺氧化酶活性所需要的量以各种方式测定,例如在使用重组或纯化的人类蛋白质或使用重组或纯化的非人类酶的体外测定中,在表达正常啮齿动物酶的细胞测定中,在已用人类蛋白质转染的细胞测定中,在啮齿动物和其他哺乳动物种类的体内测试中等。

[0172] 因此,本发明的另一个方面涉及一种抑制有需要的受试者的LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4的胺氧化酶活性的方法,该方法包括向受试者施用有效量的具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。

[0173] 在一个实施方式中,本发明涉及一种抑制LOXL2的胺氧化酶活性的方法。在另一个实施方式中,本发明涉及抑制LOX和LOXL2的胺氧化酶活性。

[0174] 如先前所讨论的,LOX和LOXL1-4酶是黄素依赖性和铜依赖性胺氧化酶的大家族的成员,该家族包括SSAO/VAP-1、单胺氧化酶-B(MAO-B)和二胺氧化酶(DAO)。在一个实施方式中,本发明的化合物相对于胺氧化酶家族的SSAO/VAP-1、MAO-B、DAO和其他成员选择性抑制赖氨酰氧化酶同工酶家族的成员。

[0175] 本发明还披露了使用式I描述的化合物抑制罹患纤维化疾病的患者的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。另外,本发明披露了使用式I描述的化合物抑制罹患癌症(包括转移癌)的患者的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癌的方法。

[0176] 在本发明的另一个方面中,提供了一种治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白质相关的病状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者其药物组合物。

[0177] 在另一个方面,提供了一种治疗由LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4调节的病状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。

[0178] 在本发明的方法的一个实施方式中,该病状选自下组,该组由纤维化、癌症和血管生成组成。

[0179] 在另一个方面,本发明提供一种用于减少细胞外基质形成的方法,其通过用如本文所述的具有式I的赖氨酰氧化酶同工酶家族的氟烯丙胺抑制剂治疗人类受试者、宠物和牲畜来进行。

[0180] 在该病状是肝脏病症时,上文所述的方法是适用的。如本文所述,术语“肝脏病症”包括累及肝脏的任何病症,并且具体地是涉及肝细胞的病理学破坏、炎症、变性和/或增殖的任何急性或慢性肝病。具体地说,肝脏病症是肝纤维化、肝硬化或任何其他肝病,其中当与正常血浆水平相比时,肝细胞损伤、改变或坏死的一些标记物在血浆中的水平升高。与肝脏活性和状态相关联的这些生物化学标记物可以选自文献中披露的那些并且具体地是丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(ASAT)、碱性磷酸酶(AP)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、细胞角蛋白-18(CK-18)或抵抗素。在一个具体实施方式中,肝脏病症是脂肪肝病,其中这些标记物中的一种或多种的升高与肝脏中较为严重或较为不严重的脂肪变性相关联,这可以通过肝脏活检来确认。脂肪肝病的非穷举列表包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)以及与诸如肝炎或代谢综合征(肥胖症、胰岛素抵抗、高甘油三酯血症等)相关联的脂肪肝病。在一个实施方式中,肝脏病症选自由以下组成的组:胆道闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、丙型肝炎感染、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、进行性纤维化引起的肝损害、肝纤维化以及肝硬化。

[0181] 在该病状是肾脏病症时,上文所述的方法是适用的。在一个实施方式中,肾脏病症选自由以下组成的组:肾脏纤维化、肾纤维化、急性肾损伤、慢性肾病、糖尿病肾病、肾小球硬化、膀胱输尿管返流、肾小管间质纤维化以及肾小球肾炎。

[0182] 在该病状是心血管疾病时,上文所述的方法是适用的。在一个实施方式中,心血管疾病选自由以下组成的组:动脉粥样硬化(atherosclerosis)、动脉硬化(arteriosclerosis)、高胆固醇血症和高脂血症。

[0183] 在该病状是纤维化时,上文所述的方法是适用的。如在此所用,“纤维化”包括诸如以下的疾病:囊性纤维化、特发性肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、硬皮病、辐射诱导的纤维化、眼纤维化、佩罗尼氏病(Peyronie's disease)、瘢痕形成以及其中过度纤维化可导致包括克罗恩病(Crohn's disease)和炎症性肠病在内的其他疾病。

[0184] 在一个实施方式中,纤维化选自由以下组成的组:肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心肌纤维化、囊性纤维化、特发性肺纤维化、辐射诱导的纤维化和硬皮病,或者与呼吸疾病、异常伤口愈合和修复、术后手术、心脏骤停和其中纤维物质过度或异常沉积与疾病相关联的所有病状相关联。在另一个实施方式中,纤维化选自由以下组成的组:肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心肌纤维化和硬皮病。

[0185] 在一个实施方式中,肾纤维化包括但不限于糖尿病肾病、膀胱输尿管返流、肾小管间质纤维化;肾小球性肾炎(glomerulonephritis)或肾小球肾炎(glomerular nephritis),包括局灶性节段性肾小球硬化和膜性肾小球肾炎,以及肾小球膜毛细血管肾小球肾炎。在一个实施方式中,肝纤维化导致肝硬化并且包括相关病状,诸如慢性病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、酒精性脂肪肝(ASH)、非酒精性脂肪肝(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、胆汁性肝硬化、以及自身免疫性肝炎。

[0186] 在该病状是癌症时,上文所述的方法也是适用的。在一个实施方式中,癌症选自由以下组成的组:肺癌;乳腺癌;结肠直肠癌;肛门癌;胰腺癌;前列腺癌;卵巢癌;肝胆管癌;食管癌;非霍奇金淋巴瘤;膀胱癌;子宫癌;神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、成神经管细胞瘤以及其他脑部肿瘤;肾癌;骨髓纤维化、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;子宫颈癌;口腔癌;胃肠道、乳腺以及其他器官的类癌;印戒细胞癌;间质肿瘤,包括肉瘤、纤维肉瘤、血管瘤(haemangioma)、血管瘤病(angiomatosis)、血管外皮细胞瘤、假血管瘤样基质增生、成肌纤维细胞瘤、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。

[0187] 在一个实施方式中,癌症选自由以下组成的组:乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、脑癌、前列腺癌、肾细胞癌、肝癌、肺癌、口腔癌、宫颈癌及肿瘤转移。

[0188] 在一个实施方式中,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。在一个实施方式中,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。在一个实施方式中,结肠直肠癌包括结肠癌和直肠癌。在一个实施方式中,胰腺癌包括胰脏腺癌、胰岛细胞癌和神经内分泌肿瘤。

[0189] 在一个实施方式中,卵巢癌包括卵巢上皮癌或表面上皮-间质瘤,包括浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤和粘液性囊腺癌以及生殖索-间质肿瘤。在一个实施方式中,肝胆管癌包括肝细胞癌、胆管癌和血管瘤。在一个实施方式中,食管癌包括食管腺癌和鳞状细胞癌。在一个实施方式中,子宫癌包括子宫内膜腺癌、子宫乳头浆液性癌、子宫透明细胞癌、子宫肉瘤和平滑肌肉瘤以及混合苗勒氏瘤(mixed mullerian tumor)。在一个实施方式中,肾癌包括肾细胞癌、透明细胞癌和肾母细胞瘤。在一个实施方式中,头颈癌包括鳞状细胞癌。在

一个实施方式中,胃癌包括胃部腺癌和胃肠道间质瘤。

[0190] 在一个实施方式中,癌症选自由以下组成的组:结肠癌、卵巢癌、肺癌、食道癌、乳腺癌和前列腺癌。

[0191] 在该病状是血管生成时,上文所述的方法是适用的。

[0192] 在本发明的方法的一个实施方式中,该受试者选自下组,该组由人类、宠物和牲畜组成。在本发明的方法的另一个实施方式中,受试者是人类。

[0193] 本发明的另一个方面提供具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于制造用于治疗与LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4蛋白质相关的病状的药剂的用途。

[0194] 本发明的另一个方面提供具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于制造用于治疗由LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4介导的病状的药剂的用途。

[0195] 药物和/或治疗配制品

[0196] 在本发明的另一个实施方式中,提供了组合物,其包含具有式I的化合物及其至少一种药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂。具有式I的化合物也可以呈现为适合的盐,包括药学上可接受的盐。

[0197] 短语“药学上可接受的载剂”是指本领域技术人员已知适用于特定给药模式的任何载剂。另外,化合物可以作为组合物中的单独药物活性成分配制或者可以与其他活性成分组合。

[0198] 短语“药学上可接受的盐”是指适合用于药物应用中的任何盐制备物。药学上可接受的盐意指在正确医学判断的范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而无过多毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐为本领域熟知的并且包括酸加成盐和碱盐。也可以形成酸和碱的半盐。药学上可接受的盐包括矿物酸(例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐等)的胺盐;以及有机酸(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、富马酸盐等)的胺盐。

[0199] 对于具有碱性位点的具有式(I)的化合物,适合的药学上可接受的盐可以是酸加成盐。例如,此类化合物的适合的药学上可接受的盐可以通过将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混合来制备。

[0200] S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences[药物科学杂志],1977,66:1-19中详细地描述了药学上可接受的盐。这些盐在本发明的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者单独地通过将游离碱官能团与适合的有机酸反应来制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、双葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。适合的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苄星青霉素(benzathine)、钙、胆碱、二乙

胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺(olamine)、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。代表性碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺、三乙醇胺等。

[0201] 具有式I的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来制备,这些方法包括例如:

[0202] (i) 使具有式I的化合物与所需酸或碱反应;

[0203] (ii) 通过从具有式I的化合物的适合前体移除酸不稳定或碱不稳定的保护基团或者通过使用所希望的酸或碱使适合环状前体(例如内酯或内酰胺)开环;或者

[0204] (iii) 通过经由与适当酸或碱反应或通过适合离子交换柱来将具有式I的化合物的一种盐转化成另一种盐。

[0205] 以上反应(i)-(iii)典型地在溶液中进行。所得盐可以沉淀出来并且通过过滤收集或者可以通过蒸发溶剂来回收。所得盐的电离程度可以在从完全电离至几乎不电离的范围内变化。

[0206] 因此,例如,根据本发明的化合物的适合的药学上可接受的盐可以通过将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混合来制备。本发明的化合物的适合的药学上可接受的盐包括酸加成盐。

[0207] 本发明的化合物可以未溶剂化形式和溶剂化形式存在。术语‘溶剂合物’在本文中用于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。当该溶剂是水时,采用术语‘水合物’。

[0208] 在一个实施方式中,具有式I的化合物可以“前药”形式施用。短语“前药”是指在体内施用时通过一个或多个步骤或方法代谢或者另外转化成该化合物的生物学活性、药物活性或治疗活性形式的化合物。前药可以通过以一种方式修饰存在于该化合物中的官能团,使得这些修饰在常规操纵或体内时裂解成本文所述的化合物来制备。例如,前药包括本发明的以下化合物,其中羟基、氨基或巯基基团键合至任何基团,当向哺乳动物受试者施用时,这些基团可以裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。代表性前药包括例如本发明的化合物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)-杂芳基烷基等的官能团。凭借药代动力学过程和体内药物代谢的知识,本领域技术人员一旦知道药物活性化合物就可以设计该化合物的前药(参见例如Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach[药物化学生物化学方法], Oxford University Press[牛津大学出版社], New York[纽约], 第388-392页)。

[0209] 本文中的组合物包含一种或多种本文所提供的化合物。在一个实施方式中,这些化合物被配制成适合的药物制剂,诸如溶液、悬浮液、片剂、膏剂、凝胶、分散片、丸剂、胶囊、散剂、缓释制剂或酏剂以用于口服施用,或者配制为无菌溶液或悬浮液以用于胃肠外施用,以及经皮贴剂制剂和干粉吸入剂。在一个实施方式中,上文描述的化合物使用本领域已熟知的技术和程序来配制为药物组合物(参见例如Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型的介绍], 第四版1985, 126)。

[0210] 在组合物中,有效浓度的一种或多种化合物或其药学上可接受的衍生物与适合的

药物载剂混合。这些化合物可以在如上文所述地配制之前被衍生化为对应的盐、酯、烯醇醚或酯、缩醛、缩酮、原酸酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂合物、水合物或前药。组合物中化合物的浓度有效于在施用时递送治疗、预防有待治疗的疾病或病症或减轻有待治疗的疾病或病症的一种或多种症状的量。

[0211] 在一个实施方式中,组合物被配制用于单剂量施用。为了配制一种组合物,将一定重量份的化合物以有效浓度溶解于、悬浮于、分散于或以其他方式混合于所选载剂中,使得所治疗的病状得到缓解、预防,或者一种或多种症状得到减轻。

[0212] 活性化合物在药学上可接受的载剂中包括的量足以在不存在不希望的副作用下对所治疗的患者发挥治疗有益作用。治疗有效浓度可以凭经验通过本文和PCT公开W0 04/018997中所描述的在体外和体内系统中测试化合物来确定,并且然后由其外推出用于人类的剂量。

[0213] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于该活性化合物的吸收、分布、失活和排泄率、化合物的物理化学特征、给药安排和所施用的量以及本领域技术人员熟知的其他因素。

[0214] 在一个实施方式中,治疗有效剂量应产生活性成分从约0.1ng/mL至约50-100μg/mL的血清浓度。在另一个实施方式中,药物组合物应提供从约0.001mg至约2000mg化合物/千克体重/天的剂量。药物剂量单位形式被制备为每剂量单位形式提供从约0.01mg、0.1mg或1mg至约500mg、1000mg或2000mg以及在一个实施方式中从约10mg至约500mg活性成分或必需成分的组合。

[0215] 给药可以数分钟、小时、天、周、月或年的间隔发生或者在任一个这些时间段内连续发生。适合的剂量处于约0.1ng/kg体重至1g/kg体重/剂量的范围内。剂量优选地在1μg至1g/kg体重/剂量的范围内,诸如在1mg至1g/kg体重/剂量的范围内。适合地,剂量优选地在1μg至500mg/kg体重/剂量的范围内,诸如1μg至200mg/kg体重/剂量或者1μg至100mg/kg体重/剂量的范围内。其他适合的剂量可以是在1mg至250mg/kg体重的范围内,包括1mg至10、20、50或100mg/kg体重/剂量或者10μg至100mg/kg体重/剂量的范围内。

[0216] 适合剂量的量和给药方案可以由主治医生确定并且可以取决于正在治疗的特定病状、病状的严重性以及受试者的一般健康、年龄和体重。

[0217] 在化合物表现出不足的溶解度的情况下,可以使用用于增溶化合物的方法。此类方法为本领域技术人员已知的,并且包括但不限于使用共溶剂诸如二甲亚砜(DMSO)、使用表面活性剂诸如TWEEN®、在碳酸氢钠水溶液中溶解、将目标化合物配制为纳米颗粒等。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。

[0218] 在混合或添加化合物时,所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期施用模式和化合物在所选载剂或媒介物中的溶解度。有效浓度足以减轻所治疗的疾病、病症或病状的症状并且可以凭经验确定。

[0219] 提供药物组合物用于以单位剂型向人类和动物施用,这些剂型诸如片剂、胶囊、丸剂、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液或悬浮液、以及口服溶液或悬浮液,以及含有适合量的化合物或其药学上可接受的衍生物的油水乳液。在一个实施方式中,药物治疗活性化合物及其衍生物以单位剂型或多个剂型配制和施用。活性成分可以立即施用,或者可以分成许多更小剂量以一定时间间隔施用。如本文所用,单位剂型是指适用于人类和动物受试者并单

独地像本领域已知地包装的物理分散单位。每个单位剂量含有预定量的足以与需要的药物载剂、媒介物或稀释剂结合产生期望的治疗效果的治疗活性化合物。单位剂型的实例包括安瓿和注射器以及单独包装的片剂或胶囊。单位剂型可以按其分数或倍数施用。多剂型是包装在单个容器中以便以分开的单位剂型施用的多个相同单位剂型。多剂型的实例包括片剂或胶囊的小瓶、瓶,或品脱或加仑的瓶。因此,多剂型是在包装时未分开的多个单位剂量。

[0220] 制备此类剂型的实际方法是已知的,或者将是本领域技术人员清楚的;例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],Mack Publishing Company [马克出版公司],Easton,Pa.,第15版,1975。

[0221] 可以制备含有范围0.005%至100%(重量%)内的活性成分并具有由无毒载剂构成的余量的剂型或组合物。用于制备这些组合物的方法是本领域技术人员已知的。预期的组合物可以含有0.001%-100%(重量%)活性成分,在一个实施方式中0.1-95%(重量%),在另一个实施方式中75-85%(重量%)。

[0222] 施用模式

[0223] 常规施用模式包括注射(皮下、静脉内等)、口服施用、吸入、经皮施用、局部膏剂或凝胶或散剂、阴道或直肠施用。根据施用途径,可以将配制品和/或化合物用材料包衣以保护该化合物免受酶、酸和可使化合物的治疗活性失活的其他天然条件的作用。化合物也可以胃肠外或腹膜内施用。

[0224] 用于口服施用的组合物

[0225] 口服药物剂型是固体、凝胶或液体。固体剂型是片剂、胶囊、颗粒剂和散装粉。口服片剂的类型包括压缩片剂、咀嚼锭剂和可肠溶包衣、糖包衣或膜包衣的片剂。胶囊可以是硬或软明胶胶囊,而颗粒剂和散剂可与本领域技术人员已知的其他成分的组合以非泡腾或泡腾形式提供。

[0226] 用于口服施用的固体组合物

[0227] 在某些实施方式中,配制品是固体剂型,在一个实施方式中,是胶囊或片剂。片剂、丸剂、胶囊、糖锭剂等可以含有以下成分中的一种或多种或具有类似性质的化合物:结合剂;润滑剂;稀释剂;助滑剂;崩解剂;着色剂;甜味剂;调味剂;润湿剂;肠溶衣;以及膜包衣。粘合剂的实例包括微晶纤维素、黄芪胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、糖蜜、聚乙烯基吡咯烷酮、聚维酮、交聚维酮、蔗糖和淀粉糊。润滑剂包括滑石、淀粉、硬脂酸镁或钙、石松粉和硬脂酸。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。助滑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、羧基乙酸淀粉钠、海藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括例如以下任一种:批准的认证的水溶性FD和C染料、其混合物;以及悬浮于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、甘露醇和人工甜味剂(诸如糖精)、以及任何数量的喷雾干燥香料。调味剂包括从植物诸如果实中萃取的天然调味剂和产生令人愉快的感觉的化合物的合成共混物,这些化合物诸如但不限于薄荷和水杨酸甲酯。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇、山梨醇酐单油酸、二甘醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂醇醚。肠溶包衣包括脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、氨化虫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素。膜包衣包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素。

[0228] 化合物或其药学上可接受的衍生物可提供于组合物中,该组合物保护其免于胃部

的酸性环境。例如,该组合物可以肠溶包衣配制,该肠溶包衣使组合物在胃中保持完整并且在肠中释放活性化合物。该组合物也可以与抗酸剂或其他此类成分组合配制。

[0229] 当单位剂型为胶囊时,除以上类型的材料之外,它也可包含液体载剂,诸如脂肪油。此外,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。化合物也可以作为酞剂、悬浮液、糖浆、威化饼(wafer)、洒剂(sprinkle)、口香糖等的组分施用。糖浆除了活性成分之外还可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和着色剂以及调味剂。

[0230] 活性材料也可以与不赋予所希望的作用的其他活性材料或者与补充希望的作用的材料(诸如抗酸剂、H₂阻断剂和利尿剂)混合。活性成分是如本文所述的化合物或其药学上可接受的衍生物。可以包括更高浓度(多至按重量计约98%)的活性成分。

[0231] 在所有实施方式中,片剂和胶囊配制品可以如本领域技术人员已知地包衣,以便修改或维持活性成分的溶解。因此,例如,它们可以用常规肠可消化包衣诸如水杨酸苯酯、蜡和邻苯二甲酸乙酸纤维素包衣。

[0232] 用于口服施用的液体组合物

[0233] 液体口服剂型包括含水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液和/或悬浮液以及由泡腾颗粒重构的泡腾制剂。含水溶液包括例如酞剂和糖浆乳液是水包油或油包水乳液。

[0234] 液体的药学上可施用的组合物可以例如将如上文所定义的活性成分和任选的药物佐剂溶解于、分散于或以其他方式混合于载剂(诸如水、盐水、葡萄糖水、甘油、乙二醇、乙醇等)中来制备,从而形成溶液或悬浮液。需要时,有待施用的药物组合物也可以含有微量无毒辅助物质,诸如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH调节剂等,例如乙酸盐、柠檬酸钠、环糊精衍生物、山梨醇单月桂酸盐、乙酸三乙醇胺钠、油酸三乙醇胺以及其他此类试剂。

[0235] 酞剂是透明的、甜味的水醇制剂。用于酞剂中的药学上可接受的载剂包括溶剂。糖浆是糖(例如蔗糖)的浓水溶液并且可以含有防腐剂。乳液是两相体系,其中一种液体以小液滴的形式分散于整个另一种液体中。用于乳液中的药学上可接受的载剂是非含水液体、乳化剂和防腐剂。悬浮液使用药学上可接受的助悬剂和防腐剂。用于有待重构成液体口服剂型的非泡腾颗粒中的药学上可接受的物质包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于有待重构成液体口服剂型的泡腾颗粒中的药学上可接受的物质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。

[0236] 溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。防腐剂的实例包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和乙醇。用于乳液中的非水性液体的实例包括矿物油和棉籽油。乳化剂的实例包括明胶、阿拉伯树胶、黄芪胶、膨润土、表面活性剂诸如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。助悬剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄芪胶、香豆胶和阿拉伯树胶。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人造甜味剂(诸如糖精)。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇、山梨醇酐单油酸、二甘醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂醇醚。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括批准的认证的水溶性FD和C染料中的任一种及其混合物。调味剂包括从植物诸如水果中萃取的天然调味剂和产生令人愉快的味觉的化合物的合成共混物。

[0237] 对于固体剂型,在一个实施方式中,例如碳酸丙烯、植物油或甘油三酯中的溶液或悬浮液被包封在明胶胶囊中。对于液体剂型,例如聚乙二醇中的溶液可以用足够量的药学

上可接受的容易测量的液体载剂(例如水)稀释以用于施用。

[0238] 或者,液体或半固体口服配制品可以通过将活性化合物或盐溶解于或分散于植物油、乙二醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如碳酸丙烯)和其他此类载剂中并且以硬或软胶胶囊壳封装这些溶液或悬浮液来制备。其他有用的配制品包括美国专利号RE28,819和4,358,603中所列出的那些。简言之,此类配制品包括但不限于含有本文所提供的化合物、二烷基化单亚烷基二醇或聚亚烷基二醇和一种或多种抗氧化剂的那些,这些二烷基化单亚烷基二醇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,这些抗氧化剂诸如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基苯甲醚(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、山梨醇、磷酸、硫代二丙酸及其酯、以及二硫代氨基甲酸酯。

[0239] 其他配制品包括但不限于水醇溶液,包括药学上可接受的缩醛。用于这些配制品中的醇是具有一个或多个羟基基团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,诸如乙醛缩二乙醇。

[0240] 可注射剂、溶液和乳液

[0241] 在一个实施方式中,本文还涵盖特征为皮下、肌肉内或静脉内注射的胃肠外施用。可注射剂可以常规形式,作为液体溶液或悬浮液、适用于在注射前形成溶液或悬浮液的固体形式、或作为乳液制备。可注射剂、溶液和乳液还含有一种或多种赋形剂。适合赋形剂是例如水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。另外,在需要时,有待施用的药物组合物也可以含有微量的无毒辅助物质,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、山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺和环糊精。

[0242] 本文还涵盖植入缓慢释放或持续释放系统,使得维持恒定水平的剂量。简言之,将本文所提供的化合物分散于由不溶于体液的外部聚合物膜围绕的固体内部基质中,该基质例如聚甲基甲基丙烯酸酯、聚丁基甲基丙烯酸酯、塑化或未塑化的聚乙烯氯、塑化的尼龙、塑化的聚乙烯对苯二酸酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙基乙酸酯共聚物、硅胶橡胶、聚二甲硅氧烷、碳酸硅共聚物、亲水聚合物(诸如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的乙酸聚乙烯酯),该外部聚合物膜例如聚乙烯、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、硅胶橡胶、聚二甲硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、乙烯基氯与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物以及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。化合物在释放速率控制步骤中扩散穿过外部聚合物膜。此类外肠胃组合物中含有的活性化合物的百分比高度依赖其特定性质以及化合物的活性和受试者的需要。

[0243] 组合物的胃肠外施用包括静脉内、皮下和肌肉内施用。胃肠外施用的制剂包括准备好用于注射的无菌溶液、准备好就在使用前与溶剂组合的无菌无水可溶性产品(诸如冻干粉末,包括皮下注射用片)、准备好用于注射的无菌悬浮液、准备好就在使用前与媒介物组合的无菌无水不溶性产品以及无菌乳液。溶液可以是含水或不含水的。

[0244] 如果静脉内施用,则适合的载剂包括生理盐水或磷酸缓冲盐水(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以及其混合物)的溶液。

[0245] 用于胃肠外制剂中的药学上可接受的载剂包括含水媒介物、不含水媒介物、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、乳化剂、隔离剂或螯合剂以及其他药学上可接受的物质。

[0246] 含水媒介物的实例包括氯化钠注射液、林格氏注射液 (Ringers Injection)、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖乳酸林格氏注射液。不含水胃肠外媒介物包括植物来源的固定油、橄榄油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。抑制细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂必须添加到包装在多剂量容器内的胃肠外制剂中, 这些抗微生物剂包括苯酚或甲酚、汞、苄醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵和苯甲氯铵。等渗剂包括氯化钠和葡萄糖。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。助悬剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括聚山梨醇酯80 (TWEEN® 80)。金属离子的隔离剂或螯合剂包括EDTA。药物载剂还包括用于水混溶媒介物的乙醇、聚乙二醇和丙二醇; 以及用于pH调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0247] 调节药学活性化合物的浓度, 使得注射提供有效量以产生所希望的药理效应。精确量取决于患者或动物的年龄、体重和病状, 如本领域已知的。

[0248] 多剂量胃肠外制剂被包装在安瓿、小瓶或具有针的注射器中。用于胃肠外施用的所有制剂必须是无菌的, 如本领域已知并实践的。

[0249] 举例说明, 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施用模式。另一个实施方式是含有活性物质的按需要注射以产生所希望的药理效应的无菌含水或含油溶液或悬浮液。

[0250] 可注射剂被设计用于局部和全身施用。在一个实施方式中, 治疗有效剂量被配制为含有相对于所治疗的组织为至少约0.1%w/w多至约90%w/w或更大, 在某些实施方式中, 超过1%w/w的浓度的活性化合物。

[0251] 该化合物可以微粒化形式或其他适合形式悬浮或者可以被衍生化以产生更可溶的活性产物或产生前药。所得混合物的形式取决于许多因素, 包括预期施用模式和化合物在所选载剂或媒介物中的溶解度。有效浓度足以减轻病状的症状并且可以凭经验确定。

[0252] 冻干粉末

[0253] 本文还感兴趣的是冻干粉末, 其可以被重构以作为溶液、悬浮液和其他混合物施用。它们也可以被重构并配制为固体或凝胶。

[0254] 无菌冻干粉末通过将本文所提供的化合物或其药学上可接受的衍生物溶解于适合的溶剂中来制备。该溶剂可以含有改进稳定性的赋形剂或粉末或由粉末制备的重构溶液的其他药理学组分。可以使用的赋形剂包括但不限于右旋糖、山梨醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他适合的试剂。溶剂还可以含有缓冲液, 诸如柠檬酸、磷酸钠或磷酸钾或本领域技术人员已知的其他此类缓冲液, 在一个实施方式中, 为约中性pH。随后无菌过滤溶液然后在本领域技术人员已知的标准条件下冻干, 提供了所希望的配制品。在一个实施方式中, 所得溶液将分配到小瓶中以进行冻干。每个小瓶将含有单一剂量或多个剂量的化合物。冻干粉末可以在适当条件下、诸如在约4℃至室温下保存。

[0255] 用注射用水重构此冻干粉末, 提供了用于胃肠外施用的配制品。为了重构, 将冻干粉末添加到无菌水或其他适合载剂中。精确量取决于所选择的化合物。此类量可以凭借经

验确定。

[0256] 局部施用

[0257] 如对于局部和全身施用所描述,制备局部混合物。所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等并且被配制为膏剂、凝胶、软膏、乳液、溶液、酏剂、洗液、悬浮液、酏剂、糊剂、泡沫剂、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴剂或适用于局部施用的任何其他配制品。

[0258] 化合物或其药学上可接受的衍生物可以被配制为气雾剂,以用于局部施用,诸如通过吸入。用于施用至呼吸道的这些配制品可以呈用于喷雾器的气雾剂或溶液的形式,或者为单独或与惰性载体诸如乳糖组合的吹入用微粉形式。在此情况下,配制品的颗粒在一个实施方式中具有小于50微米的直径,在一个实施方式中具有小于10微米的直径。

[0259] 化合物可以被配制用于局部(local/topical)施用,诸如以凝胶、膏剂和洗液的形式局部施用至皮肤和粘膜,诸如眼睛中,以及施用至眼睛或脑池内或脊柱内施用。涵盖用于经皮递送并且也用于施用至眼睛或粘膜或用于吸入疗法的局部施用。还可以施用单独与其他药学上可接受的赋形剂组合的活性化合物的鼻溶液。

[0260] 这些溶液(特别是旨在用于眼科用途的那些溶液)可以被配制为具有适当盐的0.01%-10%(体积%)等渗溶液,pH约5-7。

[0261] 用于其他施用途径的组合物

[0262] 本文还涵盖其他施用途径,诸如经皮贴剂,包括离子电渗疗法和电泳装置、阴道和直肠施用。

[0263] 经皮贴剂(包括离子电渗疗法和电泳装置)为本领域技术人员熟知的。例如,用于直肠施用的药物剂型是用于全身效应的直肠栓剂、胶囊和片剂。本文所用的直肠栓剂意指用于插入肠内并在体温下融化或软化,从而释放一种或多种药理学或治疗活性成分的固体。用于直肠栓剂的药学上可接受的物质是基质或媒介物以及用以升高熔点的试剂。基质的实例包括可可脂(可可脂油)、甘油明胶、聚乙二醇(聚氧乙烯乙二醇)和脂肪酸单甘油酯、二甘油酯、三甘油酯的适当混合物。可以使用不同基质的组合。用以升高栓剂熔点的试剂包括鲸蜡和蜡。直肠栓剂可以通过压缩方法或通过建模来制备。在一个实施方式中,直肠栓剂的重量为约2至3gm。

[0264] 用于直肠施用的片剂和胶囊使用相同的药学上可接受的物质并通过与用于口服施用的配制品相同的方法来制造。

[0265] 靶向配制品

[0266] 本文所提供的化合物或其药学上可接受的衍生物也可以被配制为被靶向有待治疗的受试者的身体的特定组织、受体或其他区域。许多此类靶向方法为本领域技术人员熟知的。本文涵盖用于本发明组合物中的所有此类靶向方法。

[0267] 在一个实施方式中,脂质体悬浮液(包括靶向组织的脂质体,诸如靶向肿瘤的脂质体)也可适用作药学上可接受的载体。这些悬浮液可以根据本领域技术人员已知的方法进行制备。例如,脂质体配制品可以如美国专利号4,522,811所述地制备。简言之,脂质体(诸如多层脂囊(MLV's))可以通过在烧瓶内部上干燥蛋磷脂酰胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(7:3摩尔比)来形成。添加本文所提供的化合物在缺乏二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的溶液并且振摇烧瓶,直至脂质膜分散。洗涤所得脂囊以去除未包封的化合物,通过离心来沉淀,并且然后重悬浮于PBS中。

[0268] 与其他药物共同施用

[0269] 根据本发明的另一个方面,涵盖的是,如本文所述的具有式I的化合物可以与本领域技术人员认为为目标病状的当前标准护理的药剂组合施用至有需要的受试者。此类组合为受试者提供一种或多种优点,例如需要减小剂量来实现类似益处、在更少时间内获得所希望的缓和作用等。

[0270] 根据本发明的化合物可与其他药物作为治疗方案的一部分一起施用。可能希望施用有效化合物的组合,例如以用于治疗特定疾病或病状的目的。因此,在本发明的范围内的是,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具有式I的化合物)可以适用于共施用组合物的试剂盒的形式组合。

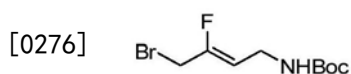
[0271] 在本发明的方法的一个实施方式中,具有式I的化合物可以与第二治疗剂一起施用。在一个实施方式中,第二治疗剂选自自由以下组成的组:抗癌剂、抗炎剂、降压剂、抗纤维化剂、抗血管生成剂以及免疫抑制剂。

[0272] 当共同施用两种或更多种活性成分时,活性成分可以同时、依次或单独施用。在一个实施方式中,具有式I的化合物与第二治疗剂同时施用。在另一个实施方案中,具有式I的化合物和第二治疗剂依次施用。在另一个实施方案中,具有式I的化合物和第二治疗剂分别施用。

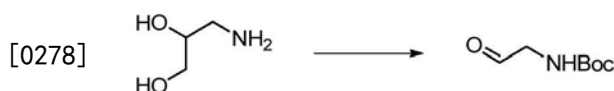
[0273] 现在将仅通过例示的方式参考以下非限制性实施例更详细地描述本发明。实施例旨在用于说明本发明,并且不应被解释为限制贯穿本说明书的描述的公开内容的普遍性。

[0274] 实施例1

[0275] (Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0277] 程序A:2-氧乙基氨基甲酸叔丁酯的制备



[0279] 在0-5℃下向3-氨基-1,2-丙二醇(20.0g,0.22mol)于水(200mL)中的正搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁酯(55.5mL,0.24mol)。在通过添加NaOH水溶液(6N)将该溶液的碱度调节至pH~9之后,使混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物冷却至0-5℃并且然后酸化至pH~6,之后添加偏高碘酸钠(56.3g,0.26mol)。将所得悬浮液在室温下搅拌2h。过滤该混合物以去除所有固体并将滤液转移至分液漏斗并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将氯化钠添加至水层中,直至获得饱和溶液。然后将水层用乙酸乙酯(100mL)进一步萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩以得到呈黄色胶状物的粗2-氧乙基氨基甲酸叔丁酯(45.7g)。该粗材料不经纯化即用于后一步骤。

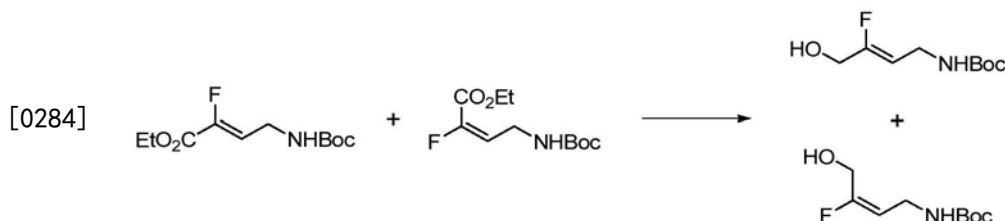
[0280] 程序B:(E)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯和(Z)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯的制备



[0282] 在0℃下在N₂下向粗2-氧乙基氨基甲酸叔丁酯(43.7g,0.22mol)和硫酸镁(32.0g)于乙腈(200mL)中的搅拌溶液中依次添加2-氟膦酸乙酸乙酯(55.7mL,0.27mol)和1,8-二氮

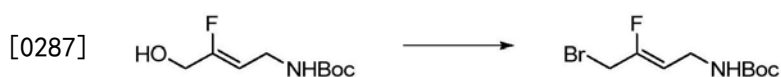
杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯(32.8mL, 0.22mol)。使反应混合物升温至室温并且继续搅拌3h。在减压下去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中并且然后转移至分液漏斗。将有机物连续用HCl水溶液(2M; 100mL x 2)、NaOH水溶液(2M; 100mL x 2)和盐水(100mL)洗涤。在经MgSO₄干燥之后,在真空中浓缩这些有机物以得到呈E/Z异构体的混合物形式的所希望的粗产物(2:3; 57.0g)。此粗材料不经纯化即进行至下一步骤。

[0283] 程序C: (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的制备



[0285] 在45min内在0℃下在N₂下向粗E/Z-4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯酸乙酯(18.0g, 72.8mmol)于THF(150mL)中的正搅拌溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(甲苯中的1M, 182mL, 182mmol)。在完成添加之后,使混合物在0℃下搅拌3h。将反应混合物转移至分液漏斗并且逐滴添加到冰(100g)和NaOH水溶液(2M; 200mL)的搅拌混合物中。在添加后,将混合物搅拌2h。将淬灭的反应混合物用乙醚(100mL x 2)萃取并且将组合的有机物用盐水(100mL)洗涤。在经MgSO₄干燥之后,在真空中浓缩这些有机物以得到呈E/Z异构体的混合物形式的所希望的粗醇。经由硅胶(135g)纯化该混合物,该硅胶使用正己烷中的25%乙酸乙酯洗脱,以得到(Z)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(6.20g, 30%, 经由三个步骤)和(E)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(1.85g, 8.9%, 经由三个步骤)。(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, J 7.5, 5.4Hz), 4.25 (2H, d, J 21.5Hz), 4.85 (1H, br. s), 5.18 (1H, dt, J 19.2, 8.5Hz)。(Z)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯:¹H-NMR (300MHz; CDCl₃) δppm: 1.46 (9H, s), 3.84 (2H, dd, J 6.2, 6.2Hz), 4.13 (2H, d, J 13.9Hz), 4.68 (1H, br. s), 5.03 (1H, dt, J 36.0, 7.1Hz)。

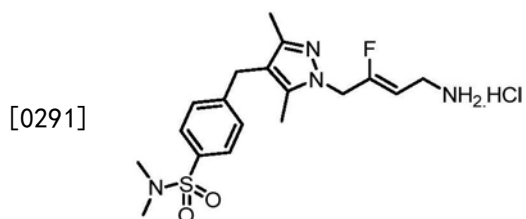
[0286] 程序D: (Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯的制备



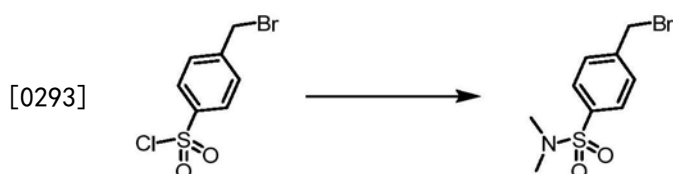
[0288] 在0℃下向(Z)-3-氟-4-羟基丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(6.20g, 30.2mmol)和三乙胺(6.32mL, 45.3mmol)于丙酮(100mL)中的正搅拌溶液中逐滴添加甲磺酰氯(2.81mL, 36.3mmol)。在完成添加之后,使混合物在0℃下搅拌30min。在此时间之后,分批添加溴化锂(13.1g, 0.15mol)并且将所得悬浮液再搅拌2h。过滤反应混合物,以去除所有固体,并且在减压下浓缩滤液。使残余物在水(50mL)与CH₂Cl₂(50mL)之间分配并且再用CH₂Cl₂(50mL x 2)萃取水层。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。在硅胶(100g)上纯化粗残余物,该硅胶使用正己烷随后用正己烷中的25%乙酸乙酯洗脱,以得到呈无色固体的(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(7.00g, 86%)。¹H-NMR (300MHz; CDCl₃) δppm: 1.46 (9H, s), 3.85 (2H, dd, J 6.2, 6.2Hz), 3.93 (2H, d, J 19.5Hz), 4.66 (1H, br. s), 5.16 (1H, dt, J 34.0, 6.5Hz)

[0289] 实施例2

[0290] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物2)的制备

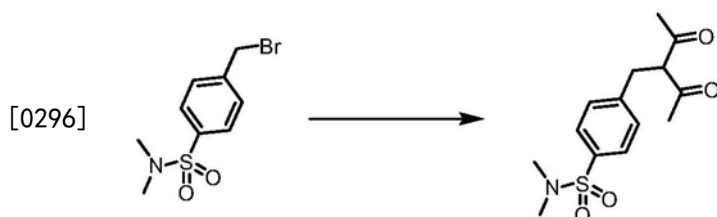


[0292] 程序E:4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



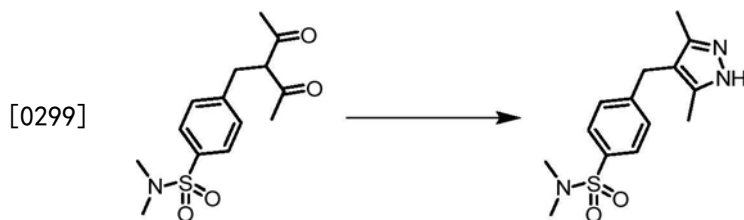
[0294] 在0℃下向4-(溴甲基)苯磺酰氯(5.00g,18.6mmol)于CH₂Cl₂(40mL)中的正搅拌溶液中逐滴添加N,N-二甲胺(5.80mL,46.4mmol)。在添加之后,使所得混合物在此温度下搅拌45min,之后在HCl水溶液(1M,100mL)与CH₂Cl₂(50mL)之间分配。将有机层再用HCl水溶液(1M,100mL)、水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体的4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.20g,43%)。¹H-NMR(300MHz;CD₃OD) δppm:2.74(6H,s),4.52(2H,s),7.58(2H,d,J 8.4Hz),7.77(2H,d,J 8.3Hz)。

[0295] 程序F:4-(2-乙酰基-3-氧丁基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



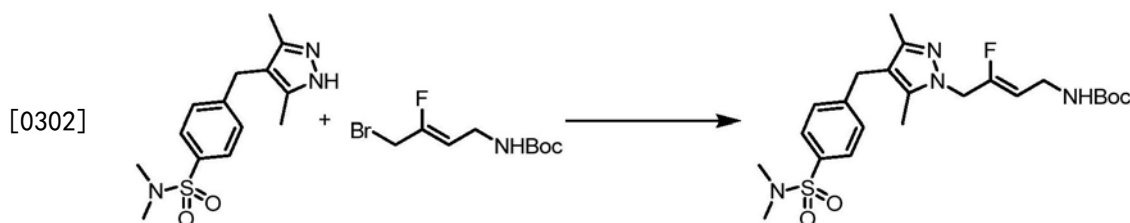
[0297] 向乙醇钠(48.9mg,0.72mmol)于乙醇(2mL)中的正搅拌溶液中添加戊烷-2,4-二酮(0.22mL,2.16mmol)并且将所得溶液升温至50℃。缓慢添加4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(200mg,0.72mmol)于乙醇(2mL)中的溶液(在10min内)并且将所得反应混合物加热回流2h。在真空中浓缩反应混合物,以去除乙醇,并且然后使所得残余物在乙酸乙酯(10mL)与水(10mL)之间分配。将各相分离,并且将水相用乙酸乙酯(10mL)萃取。将有机物合并,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过快速色谱法使用30-50%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,得到呈无色油状物的4-(2-乙酰基-3-氧丁基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(120mg,56%)。¹H-NMR(300MHz;CD₃OD)(1:0.7比率烯醇:酮互变异构体;星号表示与较少的酮互变异构体相对应的离散信号) δppm:2.09(3H,s),2.18(3H,s),2.72(3H,s),2.74(3H,s),3.24*(0.8H,d,J 7.5Hz),3.77(1.2H,s),4.03*(0.4H,t,J 7.5Hz),7.32-7.39(2H,m),7.69-7.77(2H,m)。

[0298] 程序G:4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



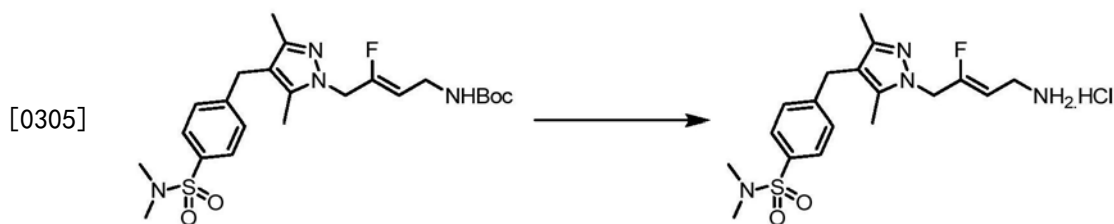
[0300] 向4-(2-乙酰基-3-氧丁基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(120mg, 0.40mmol)于乙醇(1.5mL)中的正搅拌溶液中添加水合肼(21.5μL, 0.44mmol)并且将所得溶液加热回流2h。然后在真空中浓缩反应混合物,并且使所得残余物在乙酸乙酯(10mL)与水(10mL)之间分配。将各相分离,并且将水相用乙酸乙酯(10mL)萃取。然后将有机物合并,洗涤(水x 3, 盐水),经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体的4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(101mg, 85%)。¹H-NMR (300MHz; CDCl₃) δppm: 2.17 (6H, s), 2.71 (6H, s), 3.84 (2H, s), 7.29 (2H, d, J 8.5Hz), 7.69 (2H, d, J 8.5Hz)。

[0301] 程序H: (Z)-4-(4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0303] 在0℃下向4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(50.0mg, 0.17mmol)于DMF(1mL)中的正搅拌溶液中添加氢化钠(矿物油中的60%; 7.50mg, 0.19mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌10min,之后一次性添加(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(54.8mg, 0.20mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30min,使其升温至室温并且再搅拌5min,并且然后通过添加水(10mL)来淬灭。添加乙酸乙酯(10mL),并且分离各相。将水相再用乙酸乙酯(10mL)萃取并且将有机物合并,洗涤(水x 4, 盐水),经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗材料通过快速柱使用100%乙酸乙酯至1%甲醇/乙酸乙酯来纯化,以得到呈浅黄色油状物的(Z)-4-(4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(63.0mg, 77%)。¹H-NMR (300MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.45 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.71 (6H, s), 3.78-3.89 (4H, m), 4.70 (2H, d, J 11.5Hz), 4.83 (1H, dt, J 35.6, 7.0Hz), 7.42 (2H, d, J 8.4Hz), 7.69 (2H, d, J 8.4Hz)。

[0304] 程序I: (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物2)的制备



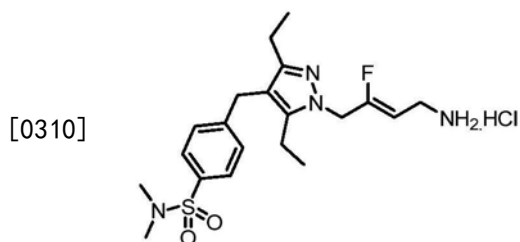
[0306] 在室温下向(Z)-4-(4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(63.0mg, 0.13mmol)于CH₂Cl₂(2mL)中的正搅拌

溶液中添加三氟乙酸(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h。在减压下去除所有挥发物并且将所得残余物溶解于乙酸乙酯(2mL)中。添加含醚HCl(2M;0.5mL),此时形成固体白色沉淀。收集固体并且干燥,以得到呈白色固体的(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(38.0mg,76%)。白色固体;m.p.209-211℃;¹H-NMR(300MHz;CD₃OD) δ_{ppm}:2.28(3H,s),2.37(3H,s),2.68(6H,s),3.69(2H,d,J 7.3Hz),4.00(2H,s),5.13(2H,d,J 14.4Hz),5.32(1H,dt,J 34.2,7.4Hz),7.42(2H,d,J 8.5Hz),7.73(2H,d,J 8.4Hz)。

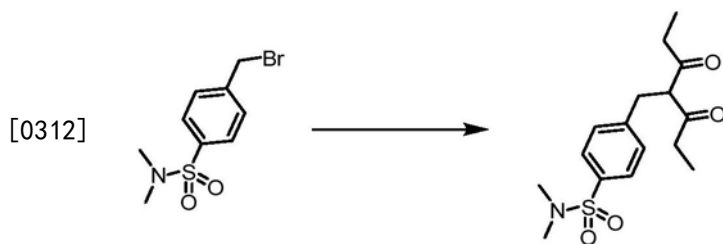
[0307] 实施例3

[0308] 以下化合物根据程序E、J、G、H和I使用适当起始材料制备。

[0309] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物13)的制备

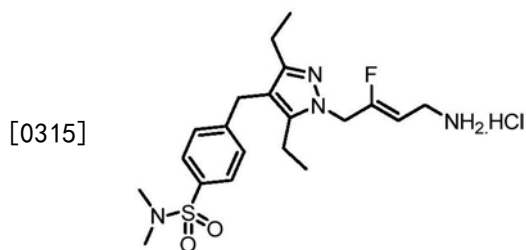


[0311] 程序J:N,N-二甲基-4-(3-氧代-2-丙酰基苯基)苯磺酰胺的制备



[0313] 在室温下向乙醇钠(122mg,1.80mmol)于乙醇(8mL)中的正搅拌溶液中逐滴添加庚烷-3,5-二酮(691mg,5.39mmol)。将所得混合物搅拌15min。在5min内向其中逐滴添加4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(500mg,1.80mmol)于THF/乙醇(2mL;1:1)中的溶液。将反应混合物升温至60℃并且在此温度下继续搅拌2h。使反应混合物在水(20mL)与乙酸乙酯(20mL)之间分配并且再用乙酸乙酯(20mL)萃取水层。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩并通过快速柱色谱法使用30-50%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,以得到呈白色固体的N,N-二甲基-4-(3-氧代-2-丙酰基戊基)苯磺酰胺(506mg,87%)(注意获得的产物为酮和烯醇互变异构体的复合混合物,其中存在烯醇互变异构体的Z和E形式)。

[0314] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物13)

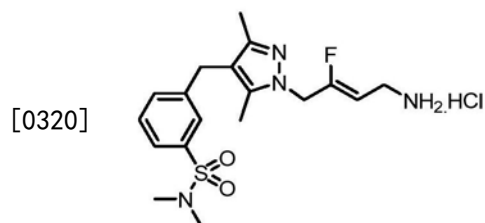


[0316] 白色固体; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 1.11 (3H, t, J 7.5Hz), 1.20 (3H, t, J 7.5Hz), 2.67 (6H, s), 2.73 (2H, q, J 7.5Hz), 2.84 (2H, q, J 7.5Hz), 3.72 (2H, d, J 6.6Hz), 4.07 (2H, s), 5.26 (2H, d, J 14.2Hz), 5.46 (1H, dt, J 34.0, 7.0Hz), 7.45 (2H, d, J 7.7Hz), 7.74 (2H, d, J 8.0Hz)。

[0317] 实施例4

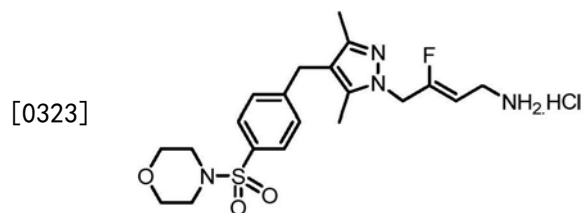
[0318] 以下化合物根据程序E、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

[0319] (Z)-3-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物5)



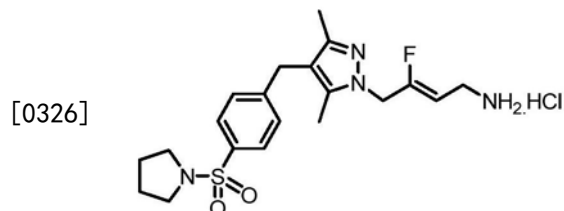
[0321] 白色粉末; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.67 (6H, s), 3.67 (2H, d, J 7.2Hz), 3.97 (2H, s), 5.08 (2H, d, J 13.2Hz), 5.20 (1H, dt, J 33.9, 7.1Hz), 7.48-7.53 (2H, m), 7.56 (1H, t, J 7.5Hz), 7.63 (1H, d, J 7.5Hz)。

[0322] (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(吗啉代磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物6)



[0324] 白色固体; m.p. 190-197°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $d_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 1.99 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.80-2.86 (4H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.62 (4H, dd, J 4.8, 4.8Hz), 3.82 (2H, s), 5.87 (2H, d, J 13.2Hz), 5.97 (1H, dt, J 35.8, 7.1Hz), 7.39 (2H, d, J 8.3Hz), 7.65 (2H, d, J 8.4Hz)。

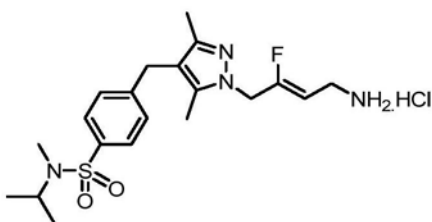
[0325] (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物7)



[0327] 白色粉末; m.p. 181-184°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 1.72-1.77 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.21-3.25 (4H, m), 3.68 (2H, d, J 6.9Hz), 3.97 (2H, s), 5.07 (2H, d, J 14.1Hz), 5.25 (1H, dt, J 33.9, 7.5Hz), 7.40 (2H, d, J 8.7Hz), 7.78 (2H, d, J 8.4Hz)。

[0328] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-异丙基-N-甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物8)

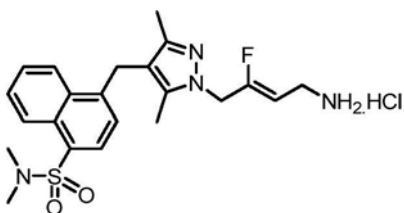
[0329]



[0330] 灰白色固体; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 0.87 (6H, d, J 6.6Hz), 1.96 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.45–3.53 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.99–4.08 (1H, m), 4.86 (2H, d, J 13.5Hz), 4.95 (1H, dt, J 35.7, 7.2Hz), 7.32 (2H, d, J 8.4Hz), 7.68 (2H, d, J 8.4Hz), 7.93 (3H, br. s)。

[0331] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基萘-1-磺酰胺盐酸盐(化合物9)

[0332]



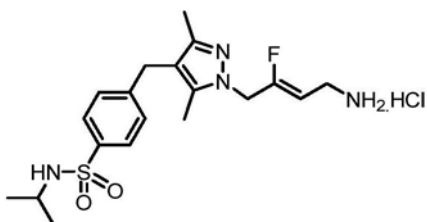
[0333] 淡黄色粉末; m.p. 70–80°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 1.95 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.75 (6H, s), 3.47–3.55 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.92 (2H, d, J 12.8Hz), 4.94 (1H, dt, J 35.7, 7.3Hz), 7.10 (1H, d, J 7.7Hz), 7.71–7.79 (2H, m), 8.01 (1H, d, J 7.6Hz), 8.08 (3H, br. s), 8.35–8.40 (1H, m), 8.69–8.74 (1H, m)。

[0334] 实施例5

[0335] 以下化合物根据程序K、L、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

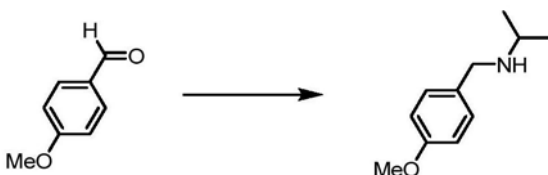
[0336] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-异丙基苯磺酰胺盐酸盐(化合物11)的制备

[0337]



[0338] 程序K: N-(4-甲氧基苄基)丙烷-2-胺的制备

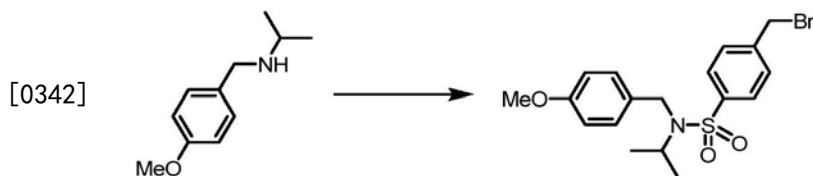
[0339]



[0340] 在室温下向4-甲氧基苯甲醛(2.72g, 20.0mmol)于甲醇(25mL)中的正搅拌溶液中添加异丙胺(1.75g, 29.6mmol)。将所得溶液搅拌30min, 然后分三批添加氰基硼氢化钠(2.00g, 31.8mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌24h, 之后在真空下去除甲醇。加入水(20mL)并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取该产物。然后将合并的有机物用HCl水溶液(1M; 20mL x 3)洗涤。将合并的萃取水溶液用NaOH水溶液(20%)碱化至pH 12并且将产物用 CH_2Cl_2

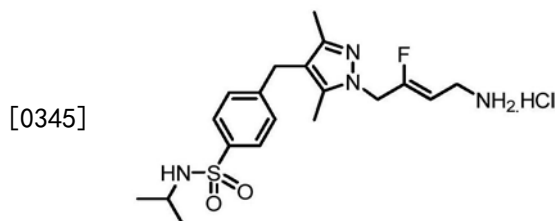
(20mL x 3) 萃取。将合并的CH₂Cl₂萃取物经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈无色油状物的N-(4-甲氧基苄基)丙烷-2-胺(2.40g,67%)。¹H-NMR(300MHz;CD₃OD) δ_{ppm}:1.10(6H,d,J 6.5Hz),2.86(1H,sept,J 6.3Hz),3.73(2H,s),3.81(3H,s),6.85(2H,d,J 8.6Hz),7.25(2H,d,J 8.4Hz)。

[0341] 程序L:4-(溴甲基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺的制备



[0343] 在10min内在0℃下向N-(4-甲氧基苄基)丙烷-2-胺(1.79g,9.99mmol)、三乙胺(1.40mL,10.0mmol)和1,2二氯乙烷(20mL)的搅拌混合物中分批添加4-(溴甲基)苯磺酰氯(2.95g,10.9mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌3h,之后转移至分液漏斗并用HCl水溶液(1M;20mL x 2)洗涤。然后将有机相经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过快速柱使用20-30%乙酸乙酯/己烷洗脱纯化,得到呈白色泡沫的4-(溴甲基)-N-异丙基-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺(1.20g,29%)。¹H-NMR(300MHz;CDCl₃) δ_{ppm}:1.00(6H,d,J 6.8Hz),3.82(3H,s),4.17(1H,sept,J 6.8Hz),4.35(2H,s),4.50(2H,s),6.85(2H,d,J 8.9Hz),7.30(2H,d,J 8.9Hz),7.50(2H,d,J 8.5Hz),7.70(2H,d,J 8.4Hz)。

[0344] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-异丙基苯磺酰胺盐酸盐(化合物11)

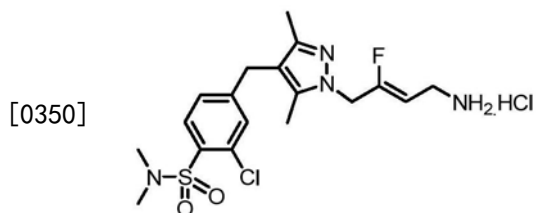


[0346] 白色粉末;¹H-NMR(300MHz;d₆-DMSO) δ_{ppm}:0.92(6H,d,J 6.6Hz),1.97(3H,s),2.18(3H,s),3.15-3.26(1H,m),3.46-3.50(2H,m),3.77(2H,s),4.86(2H,d,J 13.5Hz),4.97(1H,dt,J 35.7,7.3Hz),7.30(2H,d,J 8.4Hz),7.50(1H,d,J 7.3Hz),7.70(2H,d,J 8.4Hz),8.02(3H,br.s)。

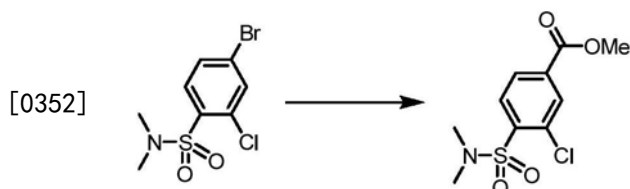
[0347] 实施例6

[0348] 以下化合物根据程序E、M、N、O、F、G、H和AF使用适当起始材料制备。

[0349] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物15)的制备

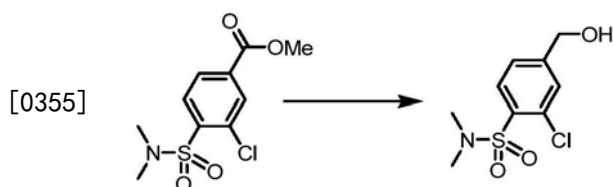


[0351] 程序M:3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸甲酯的制备



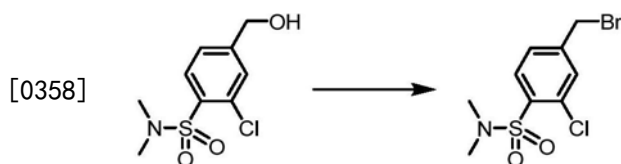
[0353] 将4-溴-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(250mg, 0.84mmol)、二乙酰氧基钡(18.8mg, 0.08mmol)和1,3-双(联苯基膦酸)丙烷(34.5mg, 0.08mmol)于甲醇(1mL)和DMF(2mL)中的已搅拌溶液抽真空并用CO气体吹扫(x 3)。添加三乙胺(233μL, 1.67mmol)并且将所得溶液在70℃下在CO气氛下加热2小时。在此时之后,将反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,冷却并洗涤(饱和NH₄Cl水溶液,盐水),经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过快速柱使用20%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,获得呈无色油状物的3-氯-4-(N,N-二甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(127mg, 52%)。¹H-NMR(300MHz;CDCl₃) δppm:2.92(6H, s), 3.98(3H, s), 8.03(1H, dd, J 8.2, 1.6Hz), 8.14(1H, d, J 8.2Hz), 8.18(1H, d, J 1.6Hz)。

[0354] 程序N:2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



[0356] 在0℃下向3-氯-4-(二甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(250mg, 0.90mmol)于CH₂Cl₂(6mL)中的已搅拌溶液中缓慢添加DIBAL-H(CH₂Cl₂中的1M;2.70mL, 2.70mmol)。使所得溶液升温至室温并且搅拌1h。然后通过添加饱和酒石酸钾钠水溶液(10mL)淬灭反应物并将所得混合物剧烈搅拌,直至有机相和水相明确分离(约30min)。将各相分离,并且将水相用CH₂Cl₂(10mL)萃取。然后将合并的有机层洗涤(饱和NaHCO₃水溶液,盐水),经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈无色油状物的2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(220mg, 98%)。¹H-NMR(300MHz;CDCl₃) δppm:2.88(6H, s), 4.77(2H, s), 7.33-7.34(1H, m), 7.53-7.55(1H, m), 7.97(1H, d, J 8.1Hz)。

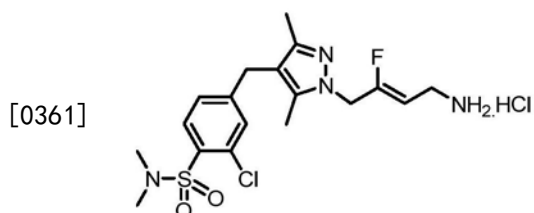
[0357] 程序O:4-(溴甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



[0359] 在0℃下向2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(220mg, 0.88mmol)和三乙胺(0.18mL, 1.32mmol)于丙酮(4mL)中的已搅拌溶液中逐滴添加甲磺酰氯(0.08mL, 1.06mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30min并且然后过滤并洗涤(丙酮, 2mL)。然后将所获得的滤液冷却至0℃,此时分批(分3批,在10min内)添加溴化锂(383mg, 4.41mmol)。使所得混合物升温至室温并且再搅拌30min。然后使反应混合物分配在乙酸乙酯(30mL)与水(30mL)之间分配并且分离各相。将水相再用乙酸乙酯(20mL)萃取并将有机物合并,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈棕褐色油状物的4-(溴甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(260mg, 94%)。¹H-NMR(300MHz;CDCl₃) δppm:2.92(6H, s), 4.45(2H, s), 7.42(1H, dd, J 8.2, 1.8Hz),

7.57 (1H, d, J 1.8Hz), 8.04 (1H, d, J 8.2Hz)。

[0360] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物15)

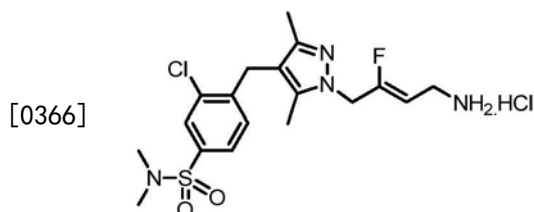


[0362] 黄色固体; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 2.00 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.79 (6H, s), 3.43-3.54 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.87 (2H, d, J 13.4Hz), 4.99 (1H, dt, J 36.1, 7.7Hz), 7.25 (1H, dd, J 8.1, 1.8Hz), 7.41 (1H, d, J 1.8Hz), 7.85 (1H, d, J 8.1Hz)。

[0363] 实施例7

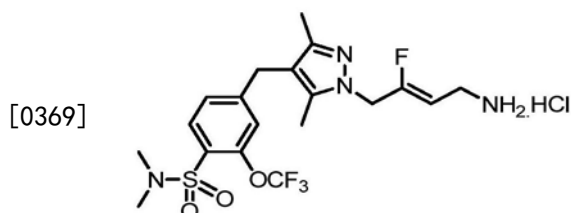
[0364] 以下化合物根据实施例6所陈述的程序使用适当起始材料制备。

[0365] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物3)



[0367] 淡黄色固体; m.p 185-187°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.72 (6H, s), 3.67 (2H, d, J 7.0Hz), 3.99 (2H, s), 4.99 (2H, d, J 13.3Hz), 5.12 (1H, dt, J 34.1, 6.9Hz), 7.28 (1H, d, J 8.1Hz), 7.64 (1H, dd, J 8.1, 1.7Hz), 7.82 (1H, d, J 1.7Hz)。

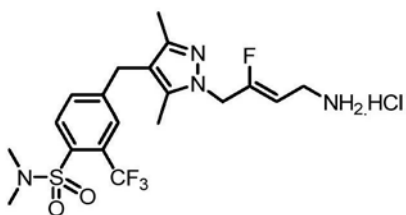
[0368] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺盐酸盐(化合物17)



[0370] 棕褐色胶状物; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.81 (6H, s), 3.69 (2H, br. d, J 6.6Hz), 4.02 (2H, s), 5.11 (2H, d, J 14.5Hz), 5.21-5.41 (1H, m), 7.27-7.39 (2H, m), 7.91 (1H, br. d, J 6.1Hz)。

[0371] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基-2-(三氟甲基)苯磺酰胺盐酸盐(化合物18)

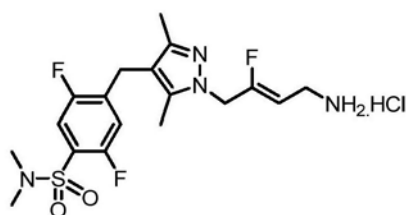
[0372]



[0373] 无色固体; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.87 (6H, s), 3.67 (2H, d, J 7.2Hz), 4.01 (2H, s), 5.04 (2H, d, J 14.1Hz), 5.21 (1H, dt, J 33.6, 7.2Hz), 7.58 (1H, d, J 8.4Hz), 7.48 (1H, s), 7.98 (1H, d, J 8.1Hz)。

[0374] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2,5-二氟-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物19)

[0375]



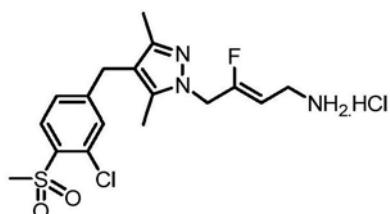
[0376] 棕褐色固体; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.32 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.82 (6H, s), 3.69 (2H, d, J 5.5Hz), 3.98 (2H, s), 5.15 (2H, d, J 14.4Hz), 5.37 (1H, dt, J 33.7, 6.2Hz), 7.19 (1H, dd, J 9.0, 5.0Hz), 7.48 (1H, dd, J 8.8, 5.2Hz)。

[0377] 实施例8

[0378] 以下化合物根据程序P、Q、O、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

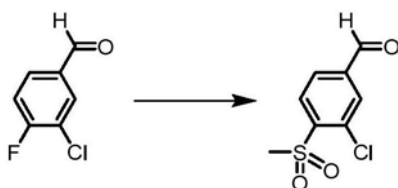
[0379] (Z)-4-(4-(3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物16)的制备

[0380]



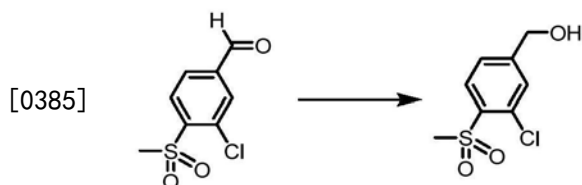
[0381] 程序P: 3-氯-4-(甲基磺酰基)苯甲醛的制备

[0382]



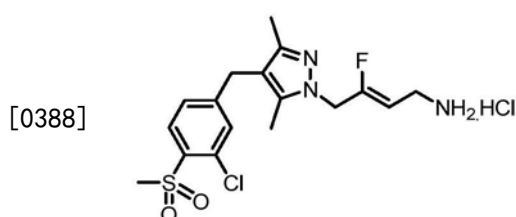
[0383] 在室温下向3-氯-4-氟苯甲醛(634mg, 4.00mmol)于DMSO(4mL)中的已搅拌溶液中添加甲烷亚磺酸钠(480mg, 4.00mmol)并且将所得溶液在80℃下加热过夜。使反应物冷却, 通过添加水(50mL)来淬灭并用乙酸乙酯(45mL)萃取。然后将有机层洗涤(水, 盐水x 3), 经 MgSO_4 干燥, 并在真空中浓缩, 以得到呈黄色油状物的3-氯-4-(甲基磺酰基)苯甲醛(749mg, 86%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CDCl_3) δ_{ppm} : 3.33 (3H, s), 7.98 (1H, dd, J 8.0, 1.5Hz), 8.07 (1H, d, J 1.5Hz), 8.37 (1H, d, J 8.0Hz), 10.10 (1H, s)。

[0384] 程序Q: (3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)甲醇的制备



[0386] 在0℃下向3-氯-4-(甲基磺酰基)苯甲醛(736mg, 3.37mmol)于乙醇(16mL)中的已搅拌溶液中添加硼氢化钠(191mg, 5.05mmol)并且将所得溶液在室温下搅拌25min。在真空中去除溶剂并且将所得残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中。将有机相洗涤(水, 盐水), 经MgSO₄干燥, 并在真空中浓缩, 以得到呈透明油状物的标题化合物(3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)甲醇(536mg, 72%)。¹H-NMR (300MHz; CD₃OD) δppm: 2.22 (1H, t, J 5.9Hz), 3.28 (3H, s), 4.81 (2H, d, J 5.7Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.59-7.47 (1H, m), 8.11 (1H, d, J 8.1Hz)。

[0387] (Z)-4-(4-(3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物16)

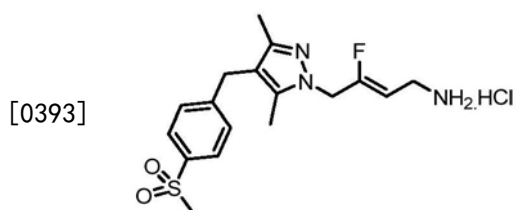


[0389] 白色固体; m.p. 105-115℃; ¹H-NMR (300MHz; CD₃OD) δppm: 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.67 (2H, d, J 6.6Hz), 3.97 (2H, s), 5.05 (2H, d, J 14.1Hz), 5.23 (1H, dt, J 33.9, 7.5Hz), 7.34 (1H, dd, J 8.1, 1.8Hz), 7.45 (1H, d, J 1.8Hz), 8.05 (1H, d, J 8.1Hz)。

[0390] 实施例9

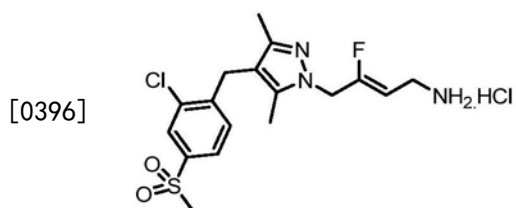
[0391] 以下化合物根据实施例8所陈述的程序使用适当起始材料制备。

[0392] (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物4)



[0394] 白色粉末; m.p. 127-137℃; ¹H-NMR (300MHz; d₆-DMSO) δppm: 1.99 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.42-3.50 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.86 (2H, d, J 16.2Hz), 4.97 (1H, dt, J 35.7, 7.5Hz), 7.36 (2H, d, J 8.7Hz), 7.81 (2H, d, J 6.6Hz), 8.11 (3H, br. s)。

[0395] (Z)-4-(4-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物12)

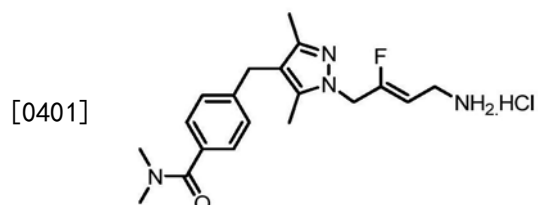


[0397] 白色粉末; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.69 (2H, d, J 7.2Hz), 4.06 (2H, s), 5.12 (2H, d, J 14.1Hz), 5.30 (1H, dt, J 33.9, 6.9Hz), 7.35 (1H, d, J 8.1Hz), 7.84 (1H, dd, J 8.1, 1.5Hz), 8.02 (1H, d, J 1.5Hz)。

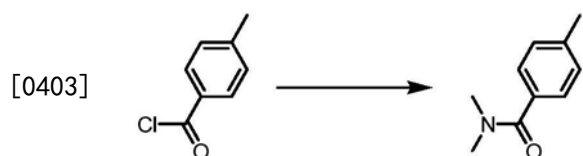
[0398] 实施例10

[0399] 以下化合物根据程序R、S、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

[0400] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐(化合物14)的制备

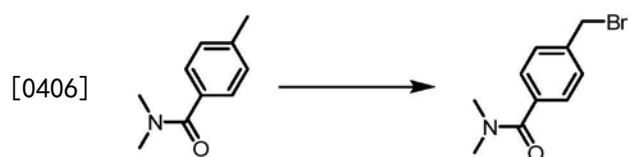


[0402] 程序R:N,N-4-三甲基苯甲酰胺的制备



[0404] 在0℃下向N,N-二甲胺盐酸盐(1.14g, 14.0mmol)于DMF(5mL)中的已搅拌溶液中添加三乙胺(2.59mL, 18.6mmol)并且将所得溶液搅拌5min。然后在5min内逐滴添加4-甲基苯甲酰氯(719mg, 4.65mmol)于DMF(5mL)中的溶液。将该反应物在0℃下再搅拌30分钟,之后使其升温至室温并使其在乙酸乙酯(50mL)与水(50mL)之间分配。将各相分离,并且将水相用乙酸乙酯(25mL x 3)萃取。然后将有机层合并,洗涤(水x 3, 盐水),经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的N,N-4-三甲基苯甲酰胺(760mg, 100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CDCl_3) δ_{ppm} : 2.39 (3H, s), 3.01 (3H, br. s), 3.11 (3H, br. s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m)。

[0405] 程序S:4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺的制备

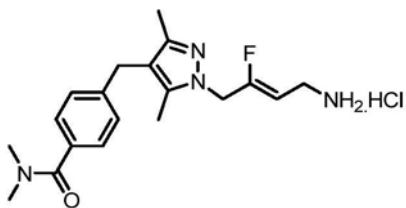


[0407] 在室温下向N,N-4-三甲基苯甲酰胺(380mg, 2.33mmol)于1,2-二氯乙烷(15mL)中的已搅拌溶液中添加NBS(415mg, 2.33mmol),随后添加(E)-2,2'-(二氮烯-1,2-二基)双(2-甲基丙腈)(38.0mg, 0.23mmol),并且将所得反应混合物在80℃下加热过夜。然后使反应物冷却至室温并在真空中去除溶剂。将所得残余物溶解于 CH_2Cl_2 中,使其吸附到硅胶上并且通过快速柱色谱法使用40-70%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化,以得到被琥珀酰亚胺污染的标题化合物。然后将此材料溶解于乙酸乙酯(25mL)中并且用NaOH水溶液(2M, 20mL)洗涤,然后用盐水(20mL)洗涤,并且在真空中浓缩,以得到4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(163mg, 29%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CDCl_3) δ_{ppm} : 3.00 (3H, br. s), 3.12 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.38-7.46 (4H, m)。

[0408] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-

N-二甲基苯甲酰胺盐酸盐(化合物14)

[0409]



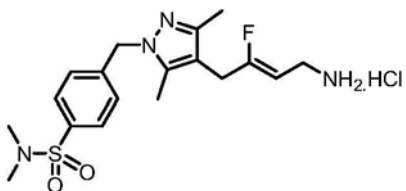
[0410] 白色粉末;m.p.75-82℃;¹H-NMR (300MHz;CD₃OD) δ_{ppm}:2.31 (3H,s),2.39 (3H,s),3.01 (3H,br.s),3.11 (3H,br.s),3.69 (2H,d,J 6.6Hz),3.95 (2H,s),5.18 (2H,d,J 14.7Hz),5.39 (1H,dt,J 33.9,6.6Hz),7.27 (2H,d,J 7.8Hz),7.39 (2H,d,J 7.8Hz)。

[0411] 实施例11

[0412] 以下化合物根据程序E、T、U、V、W和I使用适当起始材料制备。

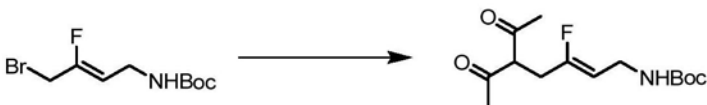
[0413] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物10)的制备

[0414]



[0415] 程序T: (Z)-(5-乙酰基-3-氟-6-氧庚-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

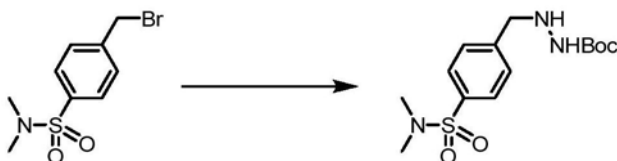
[0416]



[0417] 在0℃下向戊烷-2,4-二酮(3.08mL,30mmol)于THF(30mL)中的已搅拌溶液中添加双(三甲基硅烷基)酰胺钠(THF中的1M;20.0mL,20.0mmol)。将所得悬浮液在0℃下搅拌5min,之后缓慢(经由10min)添加(Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.68g,10.0mmol)于THF(5mL)中的溶液。将所得反应混合物在5℃下搅拌5min,之后升温至50℃并再加热4h。在此时之后,通过倒入水(100mL)中来淬灭反应物。将水相用乙酸乙酯(25mL x 2)萃取并且然后将有机物合并,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法使用20-40%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化所得材料,以得到呈白色固体的(Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.70g,59%)。¹H-NMR (300MHz;CDCl₃) (1:0.1比率烯醇:酮互变异构体;星号表示与较少的酮互变异构体相对应的离散信号) δ_{ppm}:1.46 (9H,s),2.16 (6H,s),2.73* (0.2H,d,J 19.0,7.3Hz),3.13 (1.9H,d,J 9.0,1.2Hz),3.81 (2H,dd,J 6.2,6.2Hz),3.94* (0.1H,t,J 7.1Hz),4.72 (1H,dt,J 36.2,7.5Hz),4.79 (1H,dt,J 36.4,7.1Hz)。

[0418] 程序U:4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0419]



[0420] 在室温下向4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(200mg,0.72mmol)于DMF(2mL)中的已搅拌溶液中添加碳酸钾(119mg,0.86mmol)和肼基甲酸叔丁酯(tert-butyl carbazate)

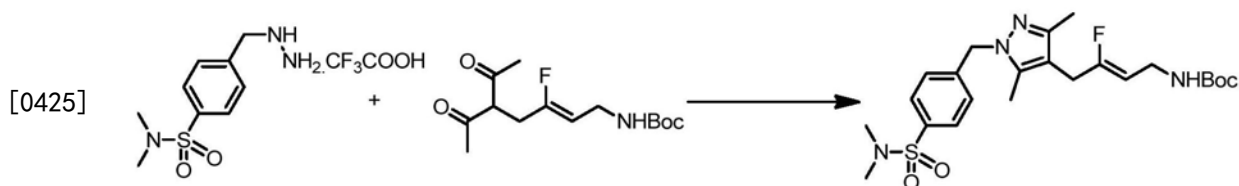
(475mg, 3.59mmol), 并且将所得反应混合物在80℃下搅拌30min。在冷却之后, 将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释, 并洗涤(饱和NH₄Cl水溶液, 盐水), 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法使用20%乙酸乙酯/CH₂Cl₂洗脱来纯化, 得到呈白色固体的4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯(240mg, 100%)。¹H-NMR (300MHz; CDCl₃) δppm: 1.45 (9H, s), 2.71 (6H, s), 4.09 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.54 (2H, d, J 8.3Hz), 7.74 (2H, d, J 8.4Hz)。

[0421] 程序V: 4-(氨基甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸的制备



[0423] 在室温下向4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯(240mg, 0.73mmol)于CH₂Cl₂(4mL)中的已搅拌溶液中添加三氟乙酸(1.00mL, 13.0mmol)。将该溶液在室温下搅拌30min, 之后进一步添加三氟乙酸(1.00mL, 13.0mmol)。将所得溶液在室温下搅拌20min, 之后在真空中浓缩并与乙酸乙酯(10mL x 2)共同蒸发, 以得到呈黄色油状物的4-(氨基甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺三氟乙酸酯(340mg, 100%)。¹H-NMR (300MHz; CD₃OD) δppm: 2.70 (6H, s), 4.24 (2H, s), 7.89 (2H, d, J 8.6Hz), 7.84 (2H, d, J 8.5Hz)。

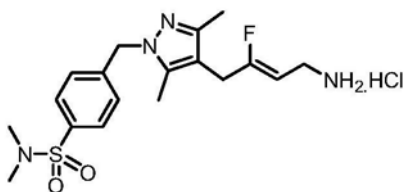
[0424] 程序W: (Z)-(4-(1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0426] 在室温下向4-(氨基甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺三氟乙酸酯(170mg, 0.37mmol)于乙醇(2mL)中的已搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(128μL, 0.73mmol)。将所得溶液搅拌10min, 之后添加(Z)-(5-乙酰基-3-氟-6-氧庚-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(105mg, 0.36mmol), 并且加热回流2小时。在此时间之后, 将反应混合物冷却至室温并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱法使用20%乙酸乙酯/CH₂Cl₂、随后20%乙酸乙酯/己烷中的2%MeOH洗脱来纯化, 得到不纯的物质(140mg), 其需要经由Boc保护/快速柱色谱法进行后续纯化。这样, 将合并的粗材料(140mg)溶解于CH₂Cl₂(4mL)中并且在室温下添加三乙胺(0.15mL, 1.10mmol)和二碳酸二叔丁酯(200mg, 0.92mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 之后在真空中浓缩并通过快速柱色谱法使用50%乙酸乙酯/己烷、随后50%乙酸乙酯/己烷中的2%MeOH洗脱来纯化, 得到黄色油状物的(Z)-(4-(1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(90.0mg, 51%)。¹H-NMR (300MHz; CD₃OD) δppm: 1.44 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.24 (2H, d, J 12.3Hz), 3.77 (1H, t, J 6.2Hz), 4.49-4.72 (3H, m), 7.18 (2H, d, J 8.6Hz), 7.73 (2H, d, J 8.4Hz)。

[0427] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物10)

[0428]



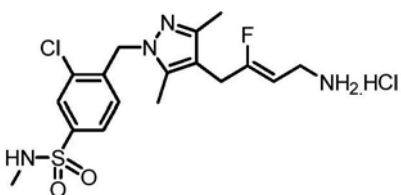
[0429] 白色粉末;m.p.180-185℃;¹H-NMR (300MHz;CD₃OD) δppm:2.11 (3H,s),2.14 (3H,s),2.60 (6H,s),3.35 (2H,d,J 13.6Hz),3.40-3.44 (2H,m),4.76 (1H,dt,J 36.2,7.3Hz),5.34 (2H,s),7.32 (2H,d,J 8.4Hz),7.73 (2H,d,J 8.3Hz),8.04 (3H,br.s)。

[0430] 实施例12

[0431] 以下化合物根据实施例11所陈述的程序使用适当起始材料制备。

[0432] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氯-N-甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物20)

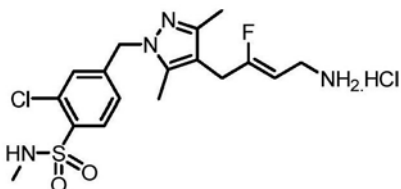
[0433]



[0434] 白色粉末;m.p.80-86℃;¹H-NMR (300MHz;d₆-DMSO) δppm:2.10 (3H,s),2.16 (3H,s),2.43 (3H,d,J 4.4Hz),3.37 (2H,d,J 13.4Hz),3.41-3.50 (2H,m),4.76 (1H,dt,J 35.7,6.8Hz),5.35 (2H,s),6.82 (1H,d,J 8.1Hz),7.66 (1H,q,J 4.5Hz),7.72 (1H,d,J 8.1Hz),7.84 (1H,d,J 1.7Hz),8.03 (2H,br.s)。

[0435] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N-甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物22)

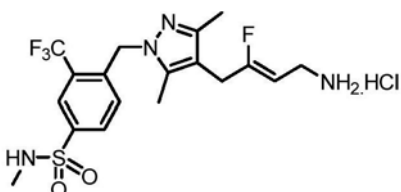
[0436]



[0437] 淡黄色粉末;¹H-NMR (300MHz;CD₃OD) δppm:2.33 (3H,s),2.34 (3H,s),2.55 (3H,s),3.54 (2H,d,J 12.0Hz),3.61 (2H,d,J 7.2Hz),4.92 (1H,dt,J 30.9,7.5Hz),5.50 (2H,s),7.21 (1H,dd,J 8.1,1.5Hz),7.43 (1H,d,J 1.2Hz),8.05 (1H,d,J 8.1Hz)。

[0438] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-N-甲基-3-(三氟甲基)苯磺酰胺盐酸盐(化合物23)

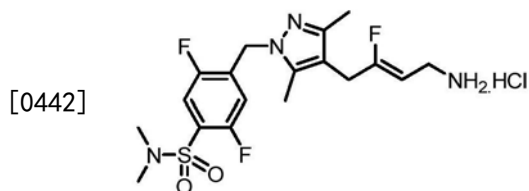
[0439]



[0440] 白色粉末;m.p.171-172℃;¹H-NMR (300MHz;d₆-DMSO) δppm:2.12 (3H,s),2.13 (3H,s),2.43 (3H,d,J 4.7Hz),3.39 (2H,d,J 13.2Hz),3.42-3.50 (2H,m),4.77 (1H,dt,J 36.0,6.8Hz),5.46 (2H,s),6.78 (1H,d,J 8.2Hz),7.76 (1H,br.s),7.72 (1H,d,J 8.1Hz),8.09

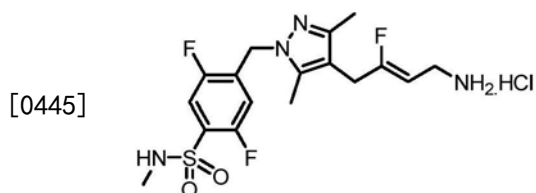
(1H, s)。

[0441] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,5-二氟-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物25)



[0443] 淡黄色固体; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.83 (6H, d, J 1.9Hz), 3.49 (2H, d, J 13.7Hz), 3.60 (2H, d, J 7.6Hz), 4.85 (1H, dt, J 34.0, 7.5Hz), 5.44 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J 9.8, 5.6Hz), 7.65 (1H, dd, J 9.0, 5.3Hz)。

[0444] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2,5-二氟-N-甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物26)

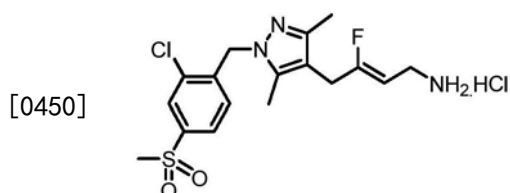


[0446] 白色固体; m.p. 100–103 °C $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $d_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.53 (3H, d, J 5.1Hz), 3.38 (2H, d, J 14.8Hz), 3.39–3.47 (2H, m), 4.78 (1H, dt, J 36.1, 6.8Hz), 5.31 (2H, s), 6.91–7.00 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J 8.8, 5.7Hz), 7.88–8.17 (3H, m)。

[0447] 实施例13

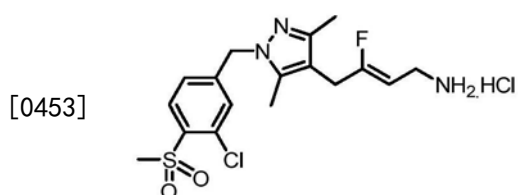
[0448] 以下化合物根据程序P、Q、O、T、U、V、W和I使用适当起始材料制备。

[0449] (Z)-4-(1-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物21)



[0451] 黄色玻璃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $d_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.37 (2H, d, J 13.5Hz), 3.42–3.45 (2H, m), 4.75 (1H, dt, J 36.0, 7.2Hz), 5.37 (2H, s), 6.84 (1H, d, J 8.1Hz), 7.86 (1H, d, J 8.1, 1.5Hz), 8.11 (3H, br. s), 8.03 (1H, d, J 1.8Hz)。

[0452] (Z)-4-(1-(3-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物24)



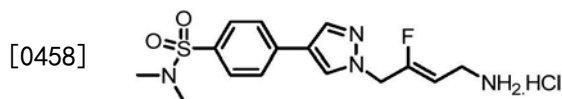
[0454] 浅黄色粉末; m.p. 92–94 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ_{ppm} : 2.35 (6H, s), 3.31 (3H, s),

3.55 (2H, d, J 13.8Hz), 3.61 (2H, br. s), 4.95 (1H, dt, 部分被H₂O峰遮挡), 5.56 (2H, s), 7.31 (1H, d, J 6.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.13 (1H, d, J 6.6Hz)。

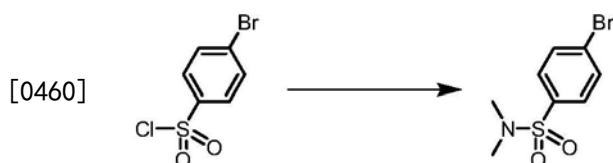
[0455] 实施例14

[0456] 以下化合物根据程序X、Y、H和I使用适当起始材料制备。

[0457] (Z)-4-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物1)的制备

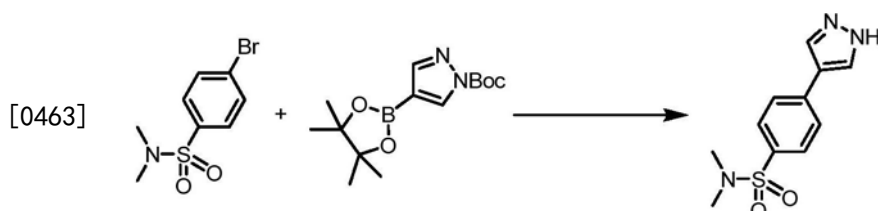


[0459] 程序X: 4-溴-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



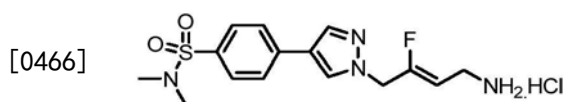
[0461] 在0℃下向N,N-二甲胺盐酸盐(3.83g, 47.0mmol)和吡啶(8.00mL, 98.9mmol)于CH₂Cl₂(16mL)中的已搅拌溶液中添加4-溴苯磺酰氯(4.00g, 15.7mmol)于CH₂Cl₂/THF(8mL, 1:1)中的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌30min并且然后使其升温至室温并搅拌过夜。将反应物通过添加HCl水溶液(2M; 25mL)淬灭并且在真空中去除有机物。然后将水相用乙酸乙酯(25mL x 2)萃取并然后洗涤合并的有机物(水、盐水), 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩, 以得到呈橙色固体的4-溴-N,N-二甲基苯磺酰胺(3.57g, 86%)。¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δppm: 2.74 (6H, s), 7.65-7.73 (4H, m)。

[0462] 程序Y: N,N-二甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺的制备



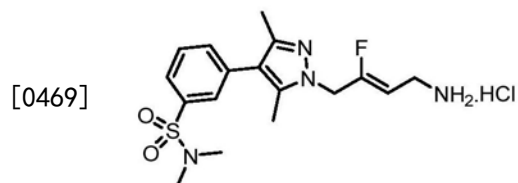
[0464] 将4-溴-N,N-二甲基-苯磺酰胺(200mg, 0.76mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(267mg, 0.91mmol)和碳酸铯(863mg, 2.65mmol)于二噁烷/H₂O(5mL, 4:1)中的混合物用氮气冲洗5min, 之后添加四(三苯基膦)钯(0)(87.5mg, 0.08mmol)。将所得混合物在90℃下加热过夜, 之后通过添加水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥并通过快速柱色谱法使用2%甲醇/CH₂Cl₂洗脱来纯化, 以得到呈白色固体的N,N-二甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺(140mg, 53%)。¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δppm: 2.76 (6H, s), 7.69 (2H, d, J 8.5Hz), 7.83 (2H, d, J 8.4Hz), 8.04 (2H, br. s)。

[0465] (Z)-4-(1-(2-氯-4-(甲基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺(化合物1)



[0467] 白色固体; m.p. 231-234°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 2.62 (6H, s), 3.49-3.56 (2H, m), 5.09 (2H, d, J 16.0Hz), 5.27 (1H, dt, J 35.3, 7.0Hz), 7.72 (2H, d, J 8.5Hz), 7.87 (2H, d, J 8.2Hz), 8.12 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

[0468] (Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物33)

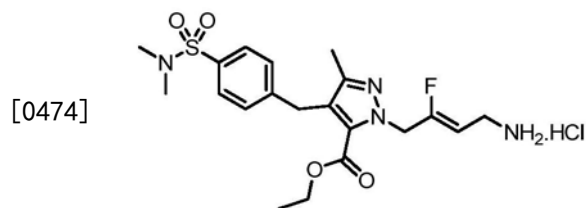


[0470] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8.19 (s, 3H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.55 (t, J=1.7Hz, 1H), 5.12 (dt, J=35.7, 7.2Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

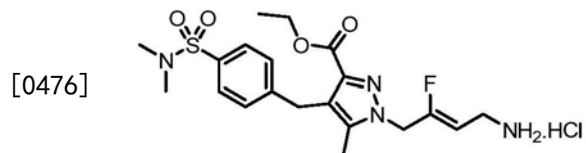
[0471] 实施例15

[0472] 以下化合物根据程序AA-AG使用适当起始材料制备。

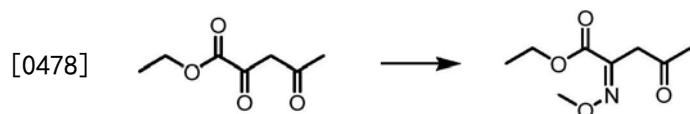
[0473] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯盐酸盐(化合物27)



[0475] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯盐酸盐(化合物28)。

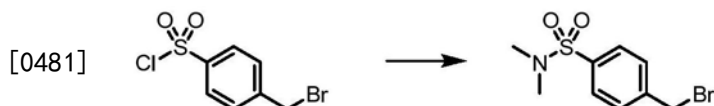


[0477] 程序AA: (Z)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯的制备



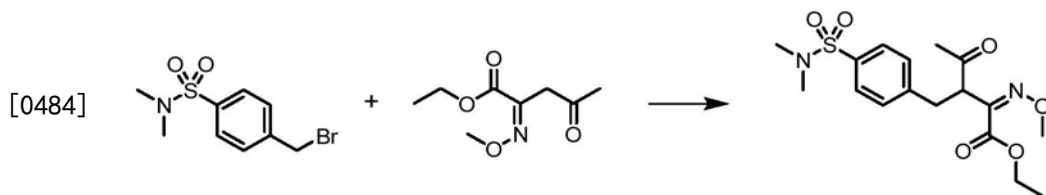
[0479] 在室温下在 N_2 下向2,4-二氧化戊酸乙酯(1.00g, 6.32mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加O-甲基羟基胺盐酸盐(528mg, 6.32mmol), 随后添加粉末状4 Å分子筛(2.00g)。将所得混合物在室温下搅拌48h。使反应混合物在水(40mL)与乙酸乙酯(50mL)之间分配并且再用乙酸乙酯(40mL)萃取水层。将合并的有机物用水(3x 40mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩, 以得到橙色无粘性油状物。将粗材料经由硅胶(50g)使用己烷中的30%乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到呈稻草色油状物的(Z)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯(0.56g, 48%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CDCl_3) δ_{ppm} : 1.35 (3H, t, J 7.1Hz), 2.21 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.07 (3H, s), 4.34 (2H, q, J 7.1Hz)。

[0480] 程序AB: 4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



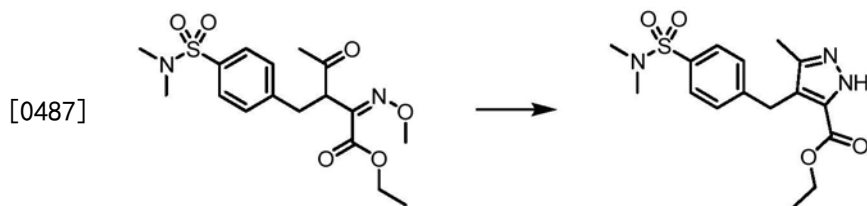
[0482] 在0℃下向4-(溴甲基)苯磺酰氯(5.00g, 18.6mmol)于CH₂Cl₂(40mL)中的正搅拌溶液中逐滴添加二甲胺(5.80mL, 46.4mmol)。在添加之后,使所得混合物在此温度下搅拌45min,之后在HCl水溶液(1M, 100mL)与CH₂Cl₂(50mL)之间分配。将有机层进一步用HCl水溶液(1M, 100mL)和水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈灰白色固体的4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.20g, 43%)。¹H-NMR(300MHz; CD₃OD) δ_{ppm}: 2.74(6H, s), 4.52(2H, s), 7.58(2H, d, J 8.4Hz), 7.77(2H, d, J 8.3Hz)。

[0483] 程序AC: (Z)-3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯的制备



[0485] 在室温下向(Z)-2-甲氧基亚氨基-4-氧代-戊酸乙酯(0.56g, 3.01mmol)和碳酸钾(1.04g, 7.53mmol)于DMF(10mL)中的搅拌悬浮液中一次性添加4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.84g, 3.01mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。使反应混合物在水(40mL)与乙酸乙酯(40mL)之间分配并且将有机层再用水(3x 40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶(50g)使用己烷中的50%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到呈灰白色固体的(Z)-3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯(517mg, 45%)。¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δ_{ppm}: 1.24(3H, t, J 7.1Hz), 2.06(3H, s), 2.65(6H, s), 2.98(1H, dd, J 14.0, 9.1Hz), 3.43(1H, dd, J 14.0, 5.8Hz), 3.98(3H, s), 4.19(2H, q, J 6.9Hz), 4.23(1H, m), 7.28(2H, d, J 8.1Hz), 7.62(2H, d, J 8.1Hz)。

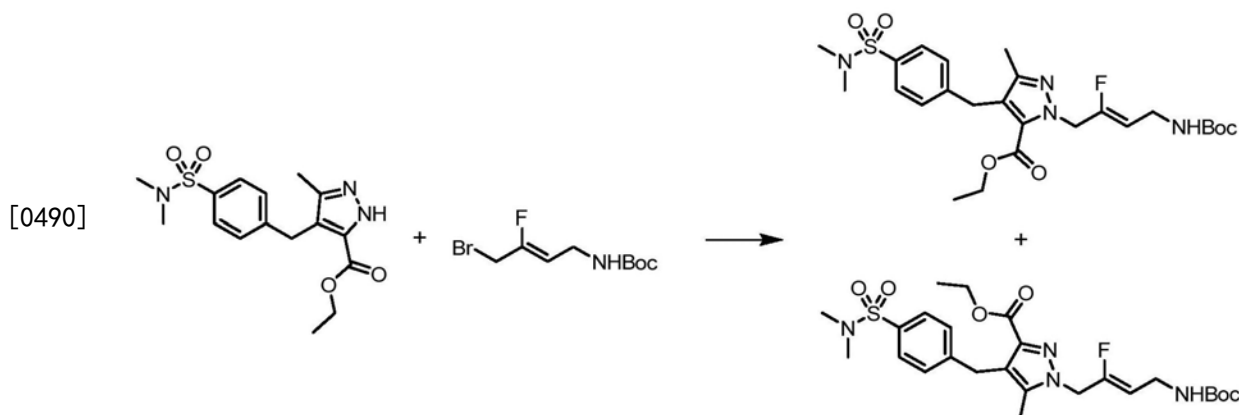
[0486] 程序AD: 4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的制备



[0488] 向(Z)-3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯(0.25g, 0.65mmol)和4 Å分子筛(250mg)于乙醇(5mL)和水(2mL)中的正搅拌溶液中添加硫酸脒(0.10g, 0.78mmol)。将所得混合物加热回流2h并且然后在室温下继续搅拌过夜。使反应混合物在HCl水溶液(2M; 20mL)与乙酸乙酯(20mL)之间分配并且再用乙酸乙酯(20mL)萃取水层。将合并的有机物用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩,以得到淡黄色油状物,其在静置后固化。将粗物质经由硅胶(15g)使用己烷中的50%乙酸乙酯、随后100%乙酸乙酯洗脱来纯化,以得到呈白色固体的4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.22g, 96%)。¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δ_{ppm}: 1.28(3H, t, J 7.2Hz), 2.22(3H, s), 2.68(6H, s), 4.18(2H, s), 4.33(2H, q, J 7.2Hz), 7.31(2H, d,

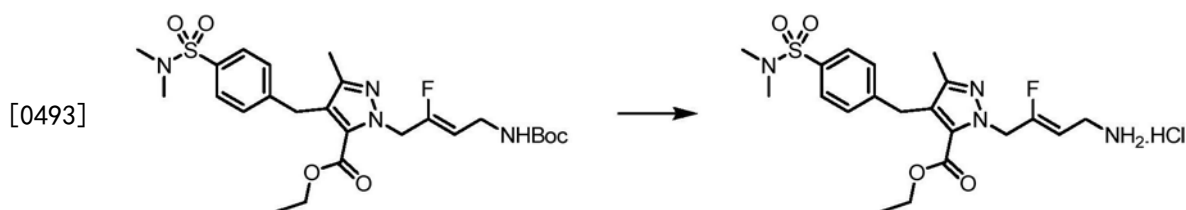
J 8.5Hz), 7.65 (2H, d, J 8.4Hz)。

[0489] 程序AE: (Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯和(Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯的制备



[0491] 在室温下在N₂下向4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(50.0mg, 0.14mmol)和碳酸铯(116mg, 0.36mmol)于DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中一次性添加(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(38.2mg, 0.14mmol)。将所得混合物在60℃下加热2h。使反应混合物在水(20mL)与乙酸乙酯(20mL)之间分配并且将有机层再用水(20mL x 3)洗涤;经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到无色油状物。将粗材料经由硅胶(10g)使用己烷中的60%乙酸乙酯洗脱来纯化,以得到(Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(50mg, 65%),随后得到(Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(22mg, 29%)。

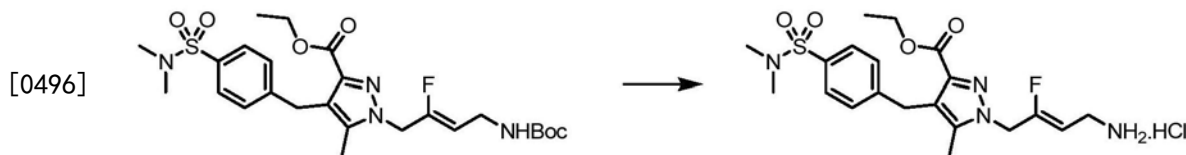
[0492] 程序AF: (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯盐酸盐(化合物27)的制备



[0494] 在室温下向(Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(50.0mg, 0.09mmol)于乙醇(1.0mL)中的正搅拌溶液中添加含醚HCl(2M; 1.16mL, 2.32mmol),并且将所得混合物搅拌6h。将反应混合物在真空中浓缩并且然后将乙醚加入到残余物中,此时形成固体沉淀。将内含物转移至小瓶中并且在离心时使固体旋转出来。将上清液倾析掉并且通过添加乙酸乙酯并简单超声来洗涤固体“滤饼”。固体在离心时再一次旋转出来。在倾析掉上清液后,在高真空下干燥固体,以得到(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯盐酸盐(32.0mg, 73%)。白色固体;m.p. 157-159℃; ¹H-NMR(300MHz; CD₃OD) δppm: 1.22(3H, t, J 7.1Hz), 2.19(3H, s), 2.67(6H, s), 3.64(2H, br. d, J 7.3Hz), 4.23(2H, s), 4.31(2H, q, J 7.1Hz), 5.04(1H, dt, J 33.7, 7.5Hz), 5.37(2H, d, J 12.5Hz), 7.38(2H, d,

J 8.6Hz), 7.70 (2H, d, J 8.4Hz)。

[0495] 程序AG: (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯盐酸盐(化合物28)的制备

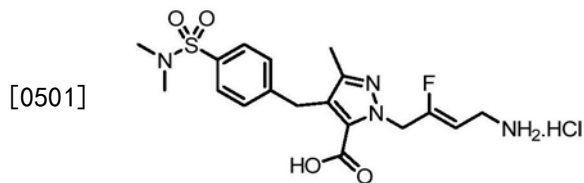


[0497] 在室温下向 (Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (22.0mg, 0.04mmol) 于乙醇 (1.0mL) 中的正搅拌溶液中添加含醚HCl (2M; 0.50mL, 1.02mmol), 并且将所得混合物搅拌4h。在真空中浓缩反应混合物, 以得到 (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯盐酸盐 (12.0mg, 62%)。白色泡沫状固体; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ ppm: 1.26 (3H, t, J 6.8Hz), 2.33 (3H, s), 2.67 (6H, s), 3.67 (2H, br. d, J 6.3Hz), 4.22 (2H, s), 4.30 (2H, q, J 7.0Hz), 5.06 (2H, d, J 13.3Hz), 5.15 (1H, dt, J 33.6, 6.9Hz), 7.40 (2H, d, J 8.3Hz), 7.68 (2H, d, J 8.4Hz)。

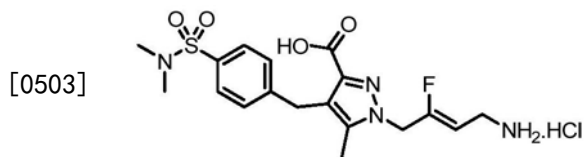
[0498] 实施例16

[0499] 以下化合物根据程序AB-AE、AH和AF使用适当起始材料制备。

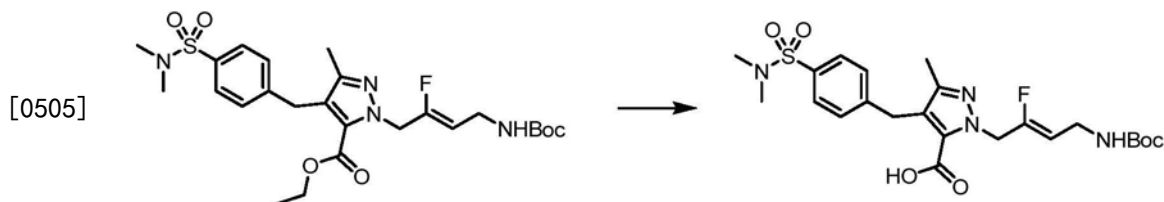
[0500] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸盐(化合物30)



[0502] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸盐(化合物31)



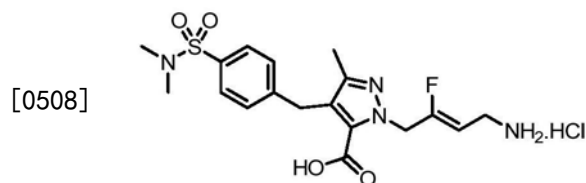
[0504] 程序AH: (Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸的制备



[0506] 在室温下向 (Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (200mg, 0.37mmol) 于甲醇 (1mL) 中的已搅拌溶液中添加氢氧化钾水溶液 (10% w/w; 1.00mL, 15.5mmol)。将所得溶液在此温度下搅拌1h。在真空中浓缩反应混合物之后, 添加水 (5mL) 并通过添加HCl水溶液 (2M) 将pH调节至5。通过

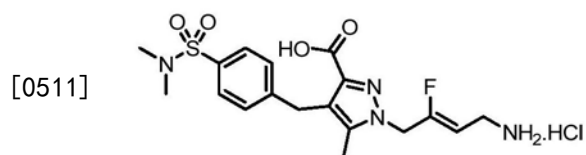
过滤收集所得灰白色固体并且用水洗涤滤饼。然后将该固体重新溶解于CH₂Cl₂中,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色胶状物的(Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(170mg,90%)。¹H-NMR(300MHz;CDCl₃) δppm:1.43(9H,s),2.16(3H,s),2.70(6H,s),3.74-3.84(2H,m),4.19(2H,s),4.72-5.00(2H,m),5.25(2H,d,J 11.6Hz),7.31(2H,d,J 8.2Hz),7.66(2H,d,J 8.3Hz)。

[0507] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸盐(化合物30)



[0509] 白色固体;m.p.164-166℃;¹H-NMR(300MHz;d₆-DMSO) δppm:2.08(3H,s),2.59(6H,s),3.45-3.53(2H,m),4.16(2H,s),4.99(1H,dt,J 35.6,7.2Hz),5.32(2H,d,J 13.2Hz),7.37(2H,d,J 8.5Hz),7.66(2H,d,J 8.4Hz),8.01(3H,br.s)。

[0510] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸盐(化合物31)

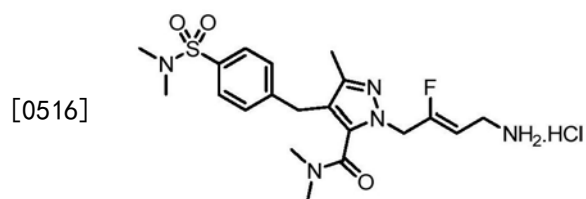


[0512] 灰白色固体;m.p.262-264℃;¹H-NMR(300MHz;d₆-DMSO) δppm:2.25(3H,s),2.58(6H,s),3.46-3.55(2H,m),4.15(2H,s),5.09(2H,d,J 14.0Hz),5.10(1H,dt,J 35.5,7.1Hz),7.39(2H,d,J 8.1Hz),7.64(2H,d,J 8.4Hz),8.01(3H,br.s)。

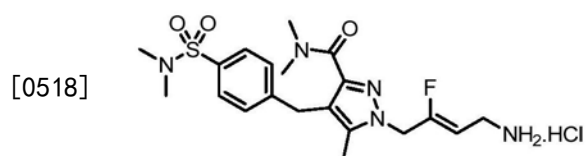
[0513] 实施例17

[0514] 以下化合物根据程序AB-AE、AH、AI和AF使用适当起始材料制备。

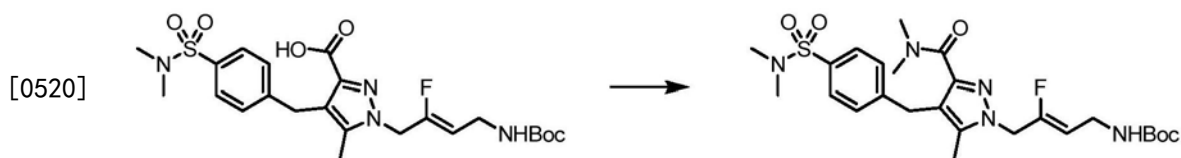
[0515] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-N,N,3-三甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物29)



[0517] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-N,N,5-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐(化合物32)

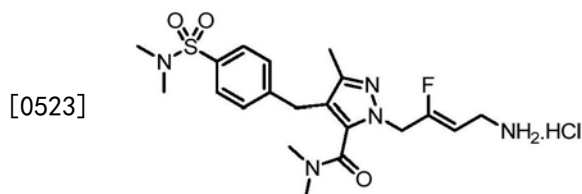


[0519] 程序AI:(Z)-4-(3-(二甲基氨基甲酰基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯的制备



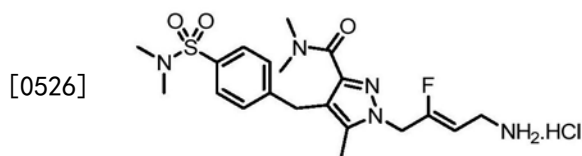
[0521] 向二甲胺盐酸盐(12mg, 0.15mmol)于DMF(1mL)中的正搅拌溶液中添加三乙胺(68μL, 0.50mmol)。将所得混合物搅拌15min。向此混合物中添加(Z)-1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)-苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸(50mg, 0.10mmol)和HATU(45mg, 0.12mmol), 并继续搅拌2h。使反应混合物在水(15mL)与乙酸乙酯(20mL)之间分配并且再用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取水层。将合并的有机物用HCl水溶液(1M; 15mL)、饱和NH₄Cl水溶液(15mL)、饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的80%乙酸乙酯、随后使用CH₂Cl₂中的10%甲醇洗脱来纯化, 以得到(Z)-4-(3-(二甲基氨基甲酰基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯基氨基甲酸叔丁酯(50mg, 95%)。¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δppm: 1.44(9H, s), 2.17(3H, s), 2.69(6H, s), 3.03(3H, s), 3.07(3H, s), 3.82(2H, app. t, J 5.8Hz), 4.00(2H, s), 4.64(1H, br. s), 4.74(2H, d, J 12.3Hz), 4.87(1H, dt, J 35.3, 7.1Hz), 7.36(2H, d, J 8.4Hz), 7.66(2H, d, J 8.3Hz)。

[0522] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-N,N,3-三甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物29)



[0524] 淡黄色固体; m.p. 77-80°C; ¹H-NMR(300MHz; CD₃OD) δppm: 2.17(3H, s), 2.67(6H, s), 2.87(3H, s), 2.94(3H, s), 3.63(2H, br. d, J 6.8Hz), 3.90(2H, br. s), 4.81(2H, d, J 12.6Hz), 5.10(1H, dt, J 33.6, 7.2Hz), 7.40(2H, d, J 8.1Hz), 7.70(2H, d, J 8.1Hz)。

[0525] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯基)-4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-N,N,5-三甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺盐酸盐(化合物32)



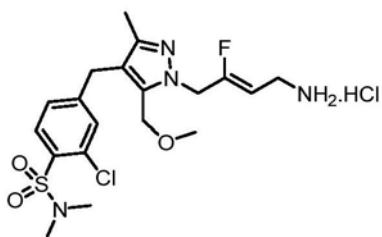
[0527] 灰白色固体; ¹H-NMR(300MHz; d₆-DMSO) δppm: 2.23(3H, s), 2.58(6H, s), 2.89(3H, s), 2.92(3H, s), 3.50(2H, br. s), 3.91(2H, s), 5.01(2H, d, J 13.8Hz), 5.06(1H, dt, J 36.3, 7.1Hz), 7.40(2H, d, J 7.9Hz), 7.64(2H, d, J 7.9Hz), 8.01(3H, br. s)。

[0528] 实施例18

[0529] 以下化合物根据程序AA-AE、AJ、AK和I使用适当起始材料制备。

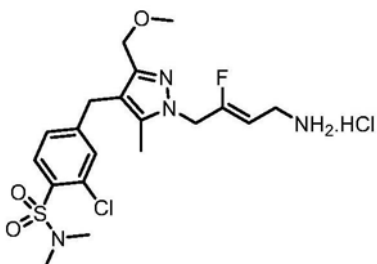
[0530] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物38)

[0531]



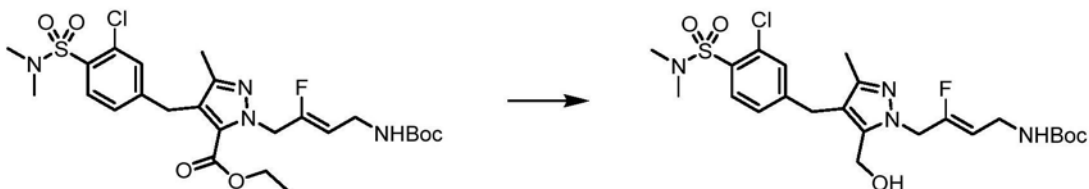
[0532] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物39)

[0533]



[0534] 程序AJ: (Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

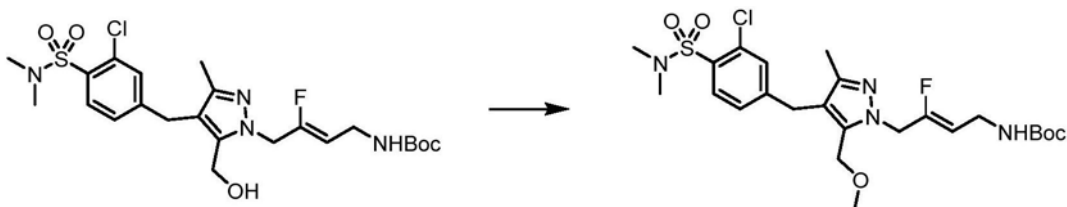
[0535]



[0536] 在0℃下向(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(620mg, 1.08mmol)于CH₂Cl₂(15.0mL)中的正搅拌溶液中缓慢添加二异丁基氢化铝(CH₂Cl₂中的1.0M; 3.25mL, 3.25mmol)。将所得溶液在此温度下搅拌30min。将反应混合物倒入饱和的酒石酸钾钠水溶液(100mL)中,并将混合物剧烈搅拌一小时。在转移至分液漏斗后,将水相用CH₂Cl₂(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的粗(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 100%)。此材料不经纯化即进行至下一步骤。

[0537] 程序AK: (Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(甲氧基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

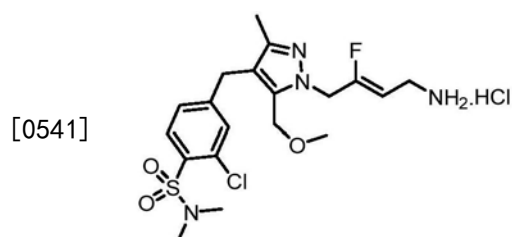
[0538]



[0539] 在0℃在Ar下向(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(175mg, 0.33mmol)于THF(3.0mL)中的正搅拌溶液中添加氢化钠(矿物油中的60%分散液; 19.8mg, 0.49mmol)。在0℃下将所得混合物搅拌15min。然后向其中添加碘甲烷(0.03mL, 0.49mmol),并且在升温至室

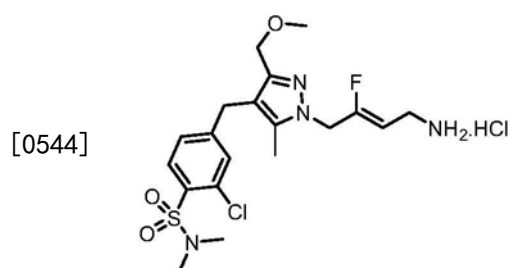
温后,再继续搅拌30min。使反应混合物在饱和NaCl水溶液(30mL)与乙酸乙酯(30mL)之间分配并且再用乙酸乙酯(20mL)萃取水层。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,并且然后在真空中浓缩。将粗物质经由硅胶使用己烷中的65%乙酸乙酯、随后乙酸乙酯洗脱来纯化,以得到所希望的粗产物。然后使用反相色谱法进一步纯化此物质,以得到(Z)-4-((1-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基磺酰基)苄基)-5-(甲氧基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(85.0mg, 47%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 4.91 (dt, J=35.1, 7.0Hz, 1H), 4.82 (d, J=13.3Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.89-3.77 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

[0540] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(甲氧基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物38)



[0542] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δppm: 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 5.15 (dt, J=34.1, 7.7Hz, 1H), 5.04 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.67 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.17 (s, 3H)。

[0543] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物39)

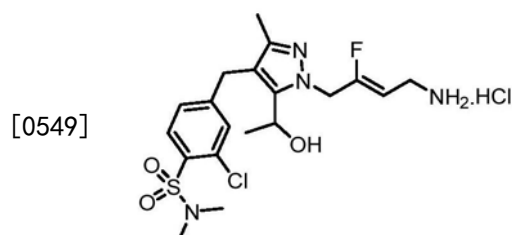


[0545] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δppm: 7.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 5.15 (dt, J=33.8, 7.5Hz, 1H), 5.03 (d, J=13.4Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.31 (s, 3H)。

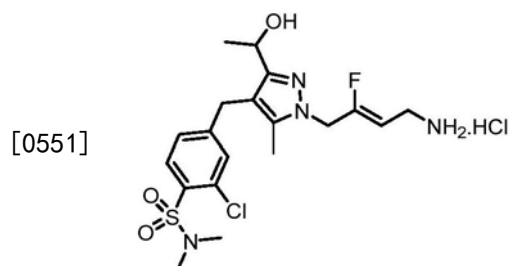
[0546] 实施例19

[0547] 以下化合物根据程序AA-AE、AJ、AL、AM和I使用适当起始材料制备。

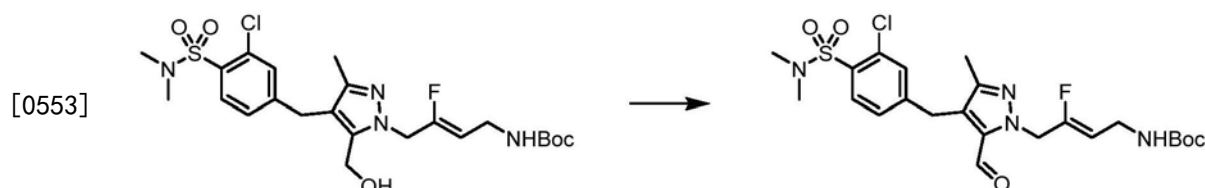
[0548] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物36)



[0550] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(1-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物37)

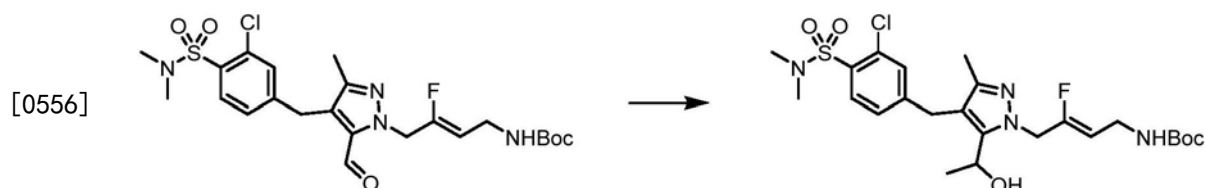


[0552] 程序AL: (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲酰基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0554] 在0℃下向(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.28mmol)于CH₂Cl₂(2.5mL)中的正搅拌溶液中一次性添加戴斯马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(144mg,0.34mmol)。将所得溶液在此温度下搅拌1h。将反应混合物倒入饱和Na₂S₂O₅水溶液和饱和NaHCO₃水溶液(1:1,100mL)的混合物中。在搅拌5min之后,将混合物用CH₂Cl₂(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的粗(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲酰基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,100%)。此材料不经进一步纯化即进行至下一步骤。

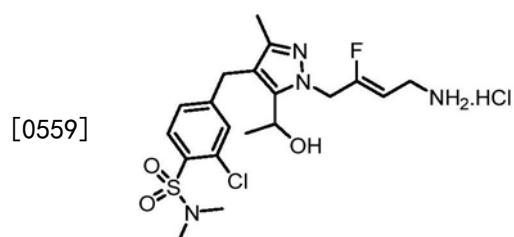
[0555] 程序AM: (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0557] 在0℃下向(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲酰基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.28mmol)于THF(4.0mL)中的正搅拌溶液中缓慢添加溴(甲基)镁(284μL,0.85mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌30min。将反应混合物倒入饱和NH₄Cl水溶液(50mL)中,并将混合物搅拌5min并且然后用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。通过反相色谱法纯化粗材料,以得到呈黄色油状物的(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,97%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δppm:7.88(d,J=8.2Hz,1H),7.25(d,J=1.7Hz,1H),7.09(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),5.02(q,J=6.7Hz,1H),4.83-4.89(m,J=8.3,3H),4.68(dt,J

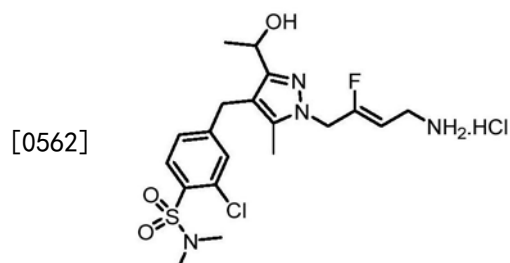
=34.9, 6.9Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.45-1.36 (m, 12H)。

[0558] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物36)



[0560] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 5.33-5.06 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.68 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.41 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0561] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(1-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物37)

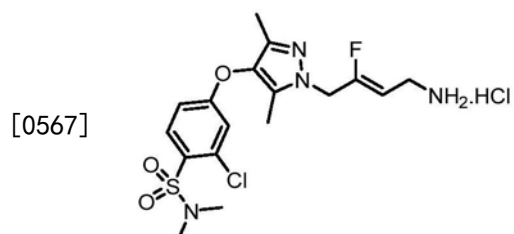


[0563] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 8.00 (s, 3H), 7.83 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 5.03 (dt, J=35.1, 7.2Hz, 1H), 4.91 (d, J=14.1Hz, 2H), 4.69 (q, J=6.5Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.5Hz, 3H)。

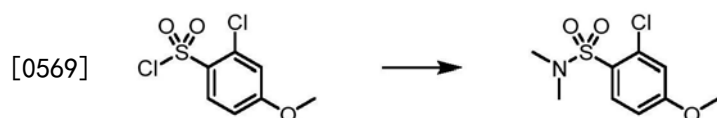
[0564] 实施例20

[0565] 以下化合物根据程序AN-AQ、H和I使用适当起始材料制备。

[0566] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物40)



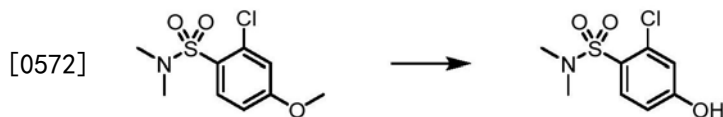
[0568] 程序AN:2-氯-4-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



[0570] 在15min内在0℃下向二甲胺水溶液(2.50mL, 19.7mmol)于THF(7.0mL)中的正搅拌

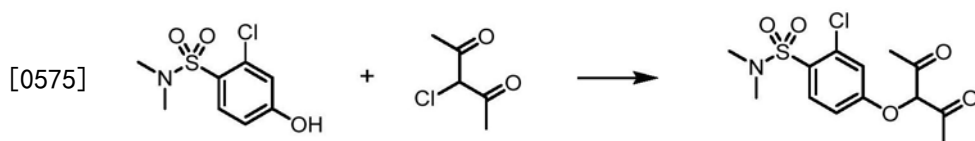
溶液中逐滴添加2-氯-4-甲氧基苯磺酰氯(1.00g, 4.15mmol)于THF(2mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌15min,并然后升温至室温。继续在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩反应混合物,并且使所得残余物在水与乙酸乙酯之间分配。将水层再用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机物用饱和NaCl水溶液洗涤。在经Na₂SO₄干燥之后,在真空中去除溶剂,以得到呈白色固体的2-氯-4-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.10g, 100%)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δppm: 7.99(d, J=8.9Hz, 1H), 7.04(d, J=2.5Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.87(s, 6H)。

[0571] 程序A0: 2-氯-4-羟基-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



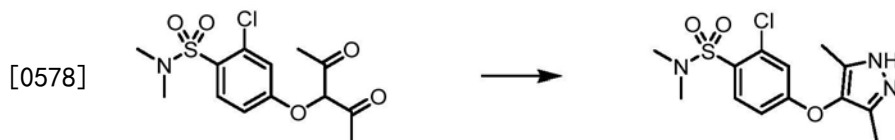
[0573] 在0℃下向2-氯-4-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.18g, 4.73mmol)于CH₂Cl₂(10.0mL)中的正搅拌溶液中添加三溴化硼(1.37mL, 14.2mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌1.5h。然后将反应物倒入冰水中。在转移至分液漏斗之后,添加氢氧化钠(1.0M, 40mL)并且将混合物用CH₂Cl₂(20mL x 2)洗涤。用HCl(5.0M)将水相调节至pH=1,并然后用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的2-氯-4-羟基-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.00g, 90%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δppm: 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.03(d, J=2.5Hz, 1H), 6.85(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 2.88(s, 6H)。

[0574] 程序AP: 2-氯-4-((2,4-二氧戊烷-3-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



[0576] 向2-氯-4-羟基-N,N-二甲基苯磺酰胺(200mg, 0.85mmol)和碳酸铯(553mg, 1.70mmol)于丙酮(10.0mL)中的搅拌混合物中添加3-氯戊烷-2,4-二酮(115μL, 1.02mmol)。将所得混合物在回流下搅拌8h。在冷却至室温后,过滤反应混合物以去除无机物。然后在真空中浓缩滤液,以得到呈黄色胶状物的2-氯-4-((2,4-二氧戊烷-3-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(300mg, 100%)。此材料不经进一步纯化即进行至下一步骤。

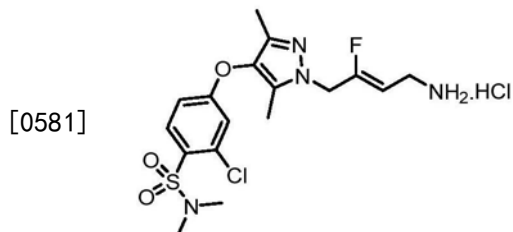
[0577] 程序AQ: 2-氯-4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



[0579] 将2-氯-4-((2,4-二氧戊烷-3-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(300mg, 0.90mmol)和水合肼(0.07mL, 2.16mmol)于EtOH(10.0mL)中的混合物在搅拌下回流2h。在冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩。然后将所得残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中,并用水(20mL x 2)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的50%乙酸乙酯、随后使用50%乙酸乙酯、己烷中的2%MeOH洗脱来纯化粗材料,以得到呈棕

色油状物的2-氯-4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(33.0mg, 11%)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 8.00(d, J=8.9Hz, 1H), 7.04(d, J=2.5Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 2.90(s, 6H), 2.14(s, 6H)。

[0580] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物40)

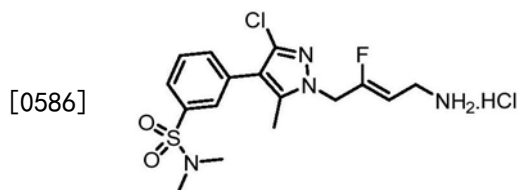


[0582] ¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ_{ppm}: 8.00(d, J=8.9Hz, 1H), 7.13(d, J=2.5Hz, 1H), 6.98(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 5.11(dt, J=33.7, 7.5Hz, 1H), 4.93(d, J=13.2Hz, 2H), 3.68(d, J=7.5Hz, 2H), 2.86(s, 6H), 2.19(s, 3H), 2.06(s, 3H)。

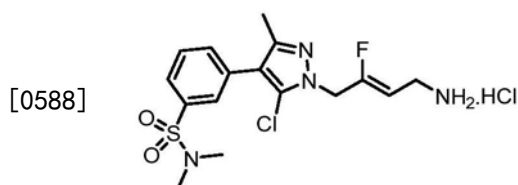
[0583] 实施例21

[0584] 以下化合物根据程序X、AR-AV使用适当起始材料制备。

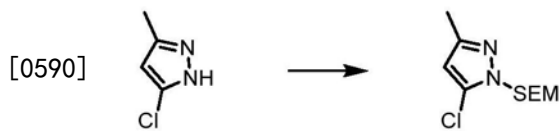
[0585] (Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物34)



[0587] (Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物35)

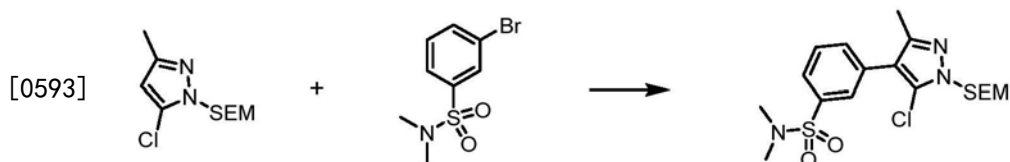


[0589] 程序AR: 5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的制备



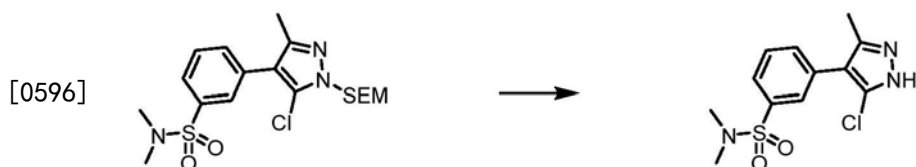
[0591] 在0℃下向5-氯-3-甲基-1H-吡唑(5.00g, 43.1mmol)于THF(50.0mL)中的正搅拌溶液中添加SEM-Cl(7.90g, 47.4mmol)和NaH(2.27g, 47.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用冰冷的水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机物用水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈无色液体的5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(6.00g, 60%)。

[0592] 程序AS: 3-(5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



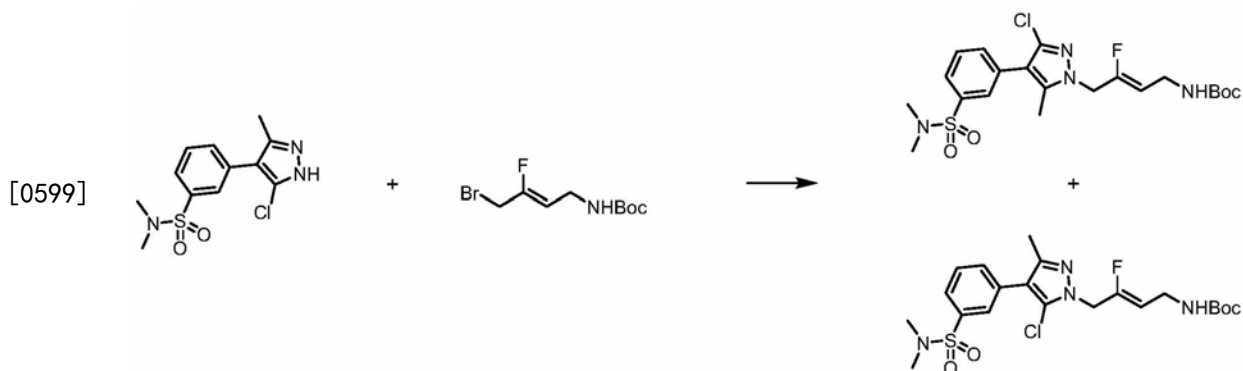
[0594] 在室温下向5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(6.00g, 24.4mmol)于N,N-二甲基乙酰胺(60.0mL)中的正搅拌溶液中添加3-溴-N,N-二甲基苯磺酰胺(9.62g, 36.6mmol)、K₂CO₃(7.18g, 73.2mmol)和Pd(OAc)₂(1.64g, 2.43mmol)。将所得反应混合物加热至120℃并继续搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过Celite™垫过滤并在真空中浓缩滤液。经由硅胶使用己烷中的20%乙酸乙酯洗脱来纯化粗化合物,以得到呈无色液体的3-(5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(6.00g, 60%)。

[0595] 程序AT: 3-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



[0597] 在0℃下向3-(5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(5.00g, 11.6mmol)于CH₂Cl₂(50mL)中的正搅拌溶液中添加TFA(20.0mL)。将所得混合物加热至80℃并继续搅拌7h。使反应混合物在CH₂Cl₂与饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩,以得到呈白色固体的3-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.80g, 82%)。

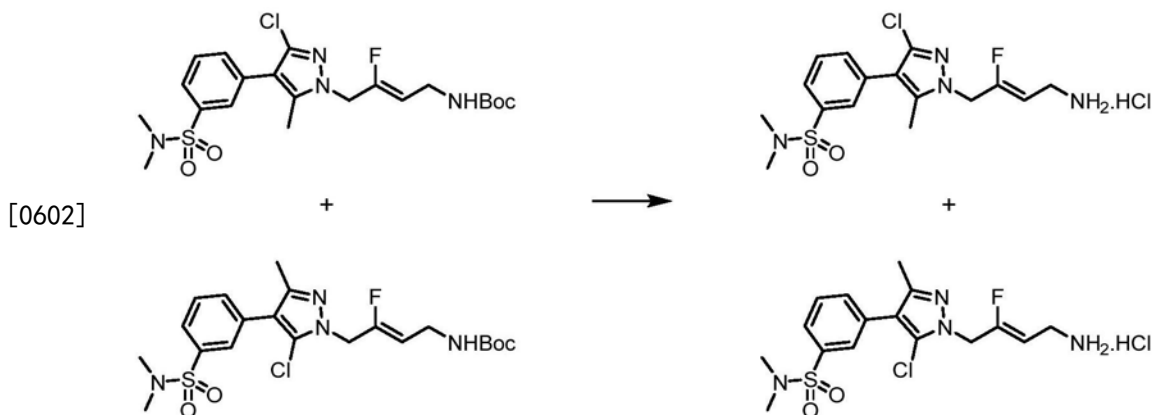
[0598] 程序AU: (Z)-(4-(3-氯-4-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(Z)-(4-(5-氯-4-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0600] 在室温下向3-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.35g, 12.0mmol)于DMF(3.0mL)中的正搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(0.57g, 17.5mmol),随后添加(Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.27g, 12.86mmol)。将所得悬浮液在60℃下搅拌2h。使反应混合物冷却至室温,并且使其在乙酸乙酯与水之间分配。分离两层,并用水洗涤有机相,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到(Z)-(4-(5-氯-4-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(Z)-(4-(3-氯-4-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。

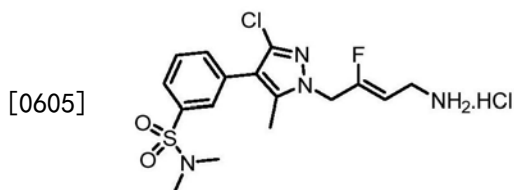
叔丁酯的混合物(合并的300mg, 53%)。此混合物不经纯化即进行至下一步骤。

[0601] 程序AV: (Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物34)和(Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物35)的制备



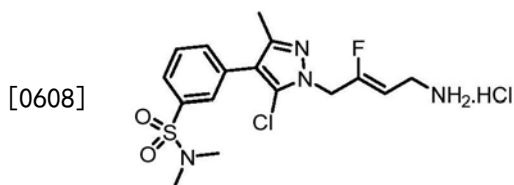
[0603] 在室温下向(Z)-(4-(5-氯-4-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(Z)-(4-(3-氯-4-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 2.05mmol)的粗混合物于1,4-二噁烷(2.0mL)中的搅拌悬浮液中添加在(1,4-二噁烷中的4.0M, 2.0mL)中的HCl。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。将溶剂蒸发,并将固体用乙醚洗涤,并且然后在真空下干燥。通过SFC(0.9g)(Chiralpak AS-H(250X21)mm; 75.0%CO₂, 25.0%共溶剂:甲醇中的0.5%二乙胺)纯化粗混合物,以得到(Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基-苯磺酰胺盐酸盐(106mg, 12%, 经由两个步骤)和(Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(60mg, 7%, 经由两个步骤)。

[0604] (Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物34)



[0606] ¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ_{ppm}: 8.02 (s, 3H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.68 (dt, J=2.3, 1.1Hz, 1H), 5.19 (dt, J=35.2, 7.2Hz, 1H), 5.09 (d, J=14.6Hz, 2H), 3.53 (dt, J=7.2Hz, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)。

[0607] (Z)-3-(1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物35)

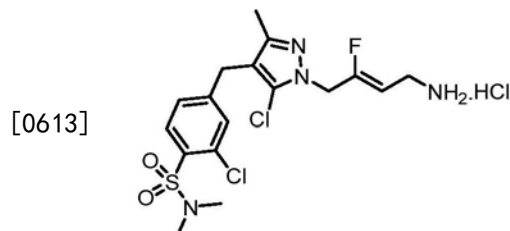


[0609] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ_{ppm} : 8.07 (s, 3H), 7.80-7.67 (m, 4H), 5.24 (dt, $J=35.5$, 7.2Hz, 1H), 5.08 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 2H), 3.53 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)。

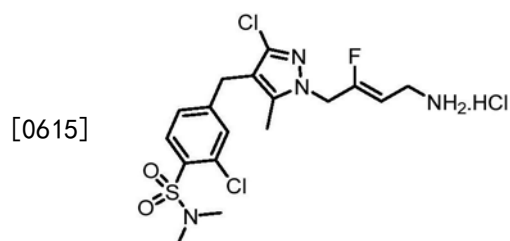
[0610] 实施例22

[0611] 以下化合物根据程序AW、AX、AR、AY-AAD使用适当起始材料制备。

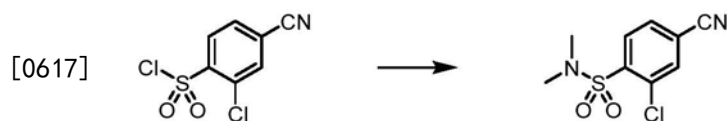
[0612] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物41)



[0614] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(化合物42)

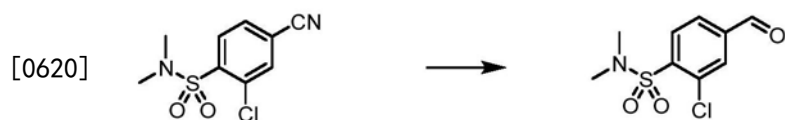


[0616] 程序AW: 2-氯-4-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



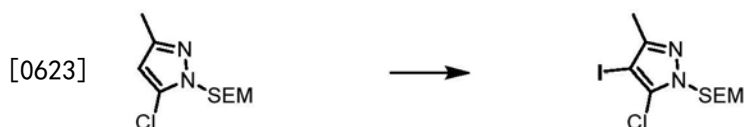
[0618] 在0℃下向2-氯-4-氰基苯磺酰氯(15.0g, 63.5mmol)于THF(100mL)中的已搅拌溶液中逐滴添加N,N-二甲胺(THF中的2.0M, 47.7mL, 95.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌18h。在反应完成之后,通过过滤去除沉淀的固体,并在真空下浓缩滤液,以得到呈浅黄色固体的2-氯-4-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(15.0g, 96%)。

[0619] 程序AX: 2-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



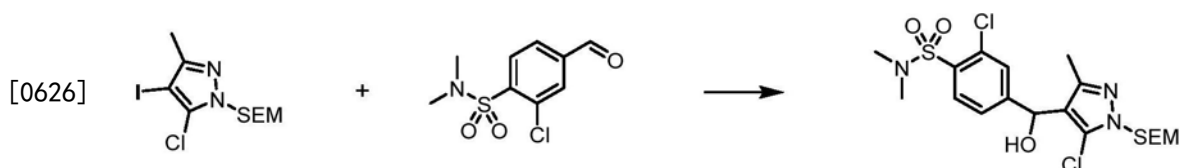
[0621] 在0℃下向2-氯-4-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(9.00g, 36.8mmol)于甲苯(60.0mL)中的冰冷溶液中添加二异丁基氢化铝(甲苯中的1.5M, 55.0mL, 55.2mmol)。将所得反应混合物在0℃下搅拌2h。在反应完成之后,用浓HCl淬灭反应混合物。将反应混合物用乙醚萃取,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的10%乙酸乙酯洗脱来纯化粗残余物,以得到呈黄色固体的2-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(6.00g, 66%)。

[0622] 程序AY: 5-氯-4-碘-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的制备



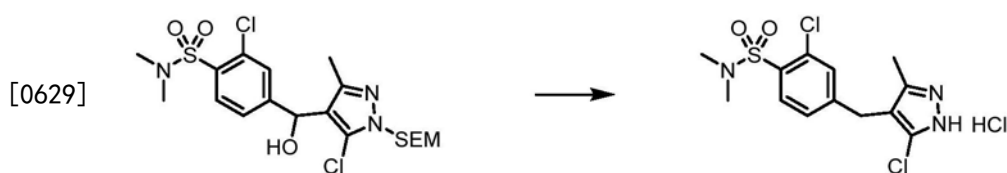
[0624] 在室温下向2-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(7.00g, 28.36mmol)于乙腈(70mL)中的已搅拌溶液中添加NIS(7.0g, 31.19mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌18h。在反应完成之后,使反应混合物冷却至室温,并且然后在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释,并且然后用饱和海波溶液(hypo solution)、水和盐水溶液洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的5%乙酸乙酯洗脱来纯化粗残余物,以得到呈淡黄色固体的5-氯-4-碘-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(7.00g, 66%)。

[0625] 程序AZ:2-氯-4-((5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(羟基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



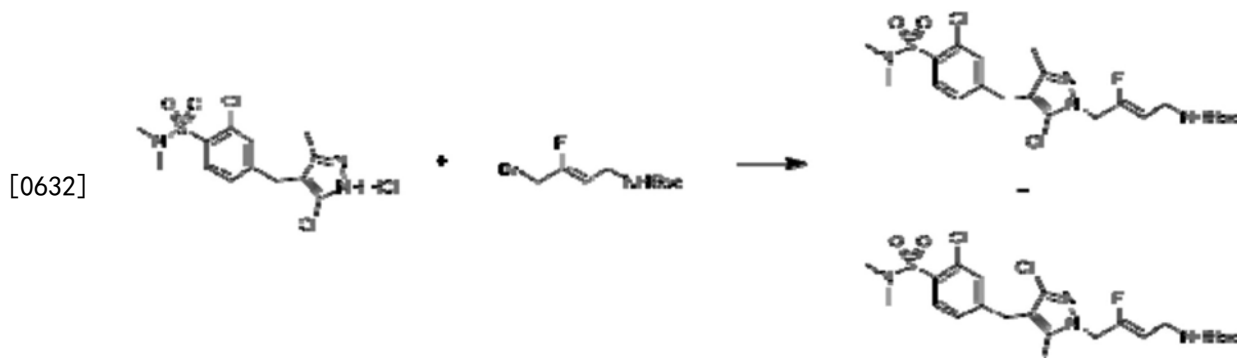
[0627] 在室温下向5-氯-4-碘-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(6.00g, 16.1mmol)于THF(60mL)中的正搅拌溶液中添加2-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(4.18g, 16.1mmol),随后添加异丙基氯化镁氯化锂复合物(THF中的1.3M; 28.0mL, 37.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。在反应完成之后,将反应物用饱和NH₄Cl水溶液萃取并且然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压浓下浓缩。经由硅胶柱色谱法使用己烷中的10%乙酸乙酯洗脱来纯化粗残余物,以得到呈淡黄色油状物的2-氯-4-((5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(羟基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.50g, 31%)。

[0628] 程序AAA:2-氯-4-((5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐的制备



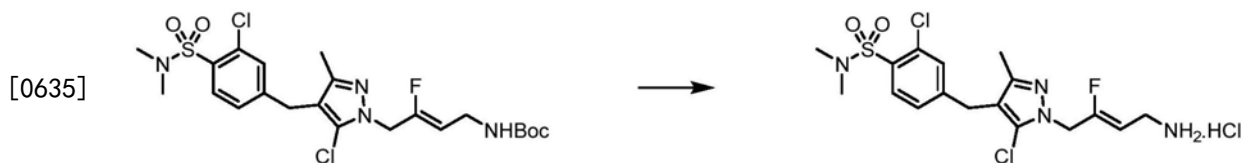
[0630] 在室温下向2-氯-4-((5-氯-3-甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(羟基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.50g, 5.05mmol)于TFA(20mL)中的已搅拌溶液中添加三乙基硅烷(6.5mL, 40.4mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌18h。在反应完成之后,在减压下浓缩溶剂。将残余物与1,4-二噁烷中的4N HCl共同蒸馏,并且将所得固体用乙醚洗涤,在真空下干燥,以得到呈白色固体的2-氯-4-((5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(1.30g, 73%)。

[0631] 程序AAB:(Z)-(4-(5-氯-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(Z)-(4-(3-氯-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



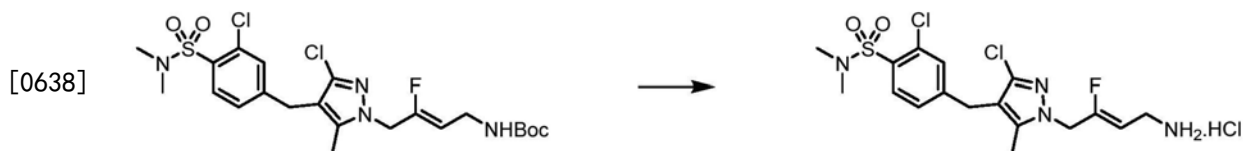
[0633] 在室温下向2-氯-4-((5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(1.30g,3.37mmol)于DMF(6.0mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(1.64g,5.05mmol)和(Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.90g,3.37mmol)。将所得悬浮液在60℃下搅拌2h。反应完成后,使反应混合物冷却至室温,并且然后使其在乙酸乙酯与水之间分配。分离两层并将有机相用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以得到位置异构体的混合物。通过SFC进行纯化,以得到(Z)-(4-(5-氯-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(Z)-(4-(3-氯-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.30g,72%)。

[0634] 程序AAC:(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物41)的制备



[0636] 在室温下向(Z)-(4-(5-氯-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.35g,0.65mmol)于甲醇(2.0mL)中的搅拌悬浮液中添加(乙醚中的4.0M,2.00mL,8.00mmol)中的HCl。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。在反应完成之后,在减压下去除溶剂,并将残余物用乙醚洗涤,在真空下干燥,以得到(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(0.22g,73%)。白色固体。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD)δppm:7.95(d,J=8.2Hz,1H),7.42-7.39(m,1H),7.32-7.27(m,1H),5.12(dt,J=33.4,7.5Hz,1H),4.97(dd,J=13.5,0.9Hz,2H),3.90(s,2H),3.69-3.62(m,2H),2.86(s,6H),2.15(s,3H)。

[0637] 程序AAD:(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物42)的制备



[0639] 在室温下向(Z)-(4-(3-氯-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.22g,0.41mmol)于甲醇(0.5mL)中的搅拌悬浮液中添加HCl(乙醚中的4.0M,2.0mL,8.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。

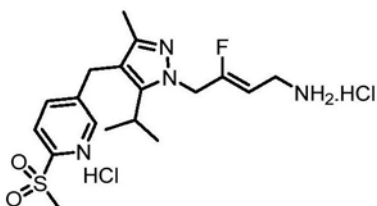
在反应完成之后,在减压下去除溶剂,并将残余物用乙醚洗涤,在真空下干燥,以得到呈白色固体的 (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-氯-5-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (0.12g, 62%)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.30 (ddd, J=8.1, 1.7, 0.8Hz, 1H), 5.20-5.02 (m, 1H), 4.93 (d, J=13.5Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (ddt, J=7.5, 1.7, 0.8Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。

[0640] 实施例23

[0641] 以下化合物根据程序AAE、AAF、O、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

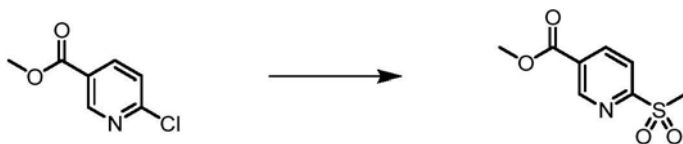
[0642] (Z)-3-氟-4-(5-异丙基-3-甲基-4-((6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-1-基)丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物43)

[0643]



[0644] 程序AAE: 6-(甲基磺酰基)烟酸甲酯的制备

[0645]



[0646] 在室温下向6-氯烟酸甲酯 (2.00g, 11.7mmol) 于DMSO (10mL) 中的正搅拌溶液中一次性添加甲磺酸钠 (1.78g, 17.5mmol)。将所得混合物加热至100℃ 1h。使反应混合物冷却至室温,并且然后用水 (100mL) 稀释。然后将产物用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取并且将组合的有机物用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。在经Na₂SO₄干燥之后,在真空中去除溶剂,以得到呈灰白色固体的6-(甲基磺酰基)烟酸甲酯 (2.20g, 88%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.31 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 8.59 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.1, 0.9Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

[0647] 程序AAF: (6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲醇的制备

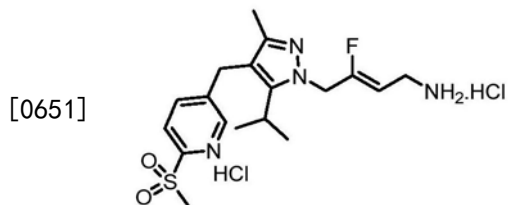
[0648]



[0649] 将6-(甲基磺酰基)烟酸甲酯 (9.23g, 42.9mmol)、氯化钙 (4.76g, 42.9mmol) 于乙醇/THF (2:1; 60mL) 中的搅拌混合物冷却至-5℃。然后分批添加硼氢化钠 (3.24g, 85.8mmol), 将温度保持低于0℃。在完成添加之后,移除冰浴,并且然后在室温下继续搅拌1小时。通过添加NaOH水溶液 (2M, 15.0mL) 来淬灭反应物。将混合物在室温下搅拌10min并且然后在真空下去除溶剂。将所得残余物溶解于乙酸乙酯 (60mL) 中,并且然后分批添加无水硫酸镁 (10g)。将稠的悬浮液在室温下搅拌10min并且然后过滤。将滤饼用乙酸乙酯 (20mL x 5) 洗涤并且然后在真空中浓缩合并的有机物,以得到呈淡黄色油状物的 (6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲醇 (8.68g, 100%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.69 (dq, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.98 (ddt, J=8.1, 2.1, 0.8Hz, 1H), 4.86 (d, J=0.8Hz, 2H),

3.23 (s, 3H)。

[0650] (Z)-3-氟-4-(5-异丙基-3-甲基-4-((6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-烯-1-胺二盐酸盐(化合物43)

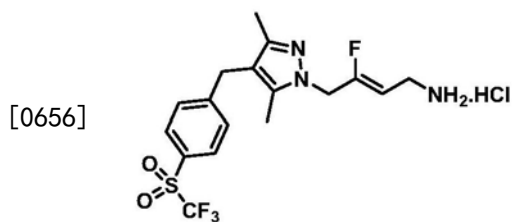


[0652] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 8.55 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J=8.1, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.20 (dt, $J=34.9, 7.4\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.69 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.28 (hept, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.16 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 1.29 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)。

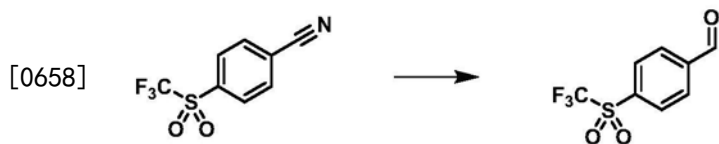
[0653] 实施例24

[0654] 以下化合物根据程序AAG、AAR、O、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

[0655] (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-((三氟甲基)磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物44)。



[0657] 程序AAG: 4-((三氟甲基)磺酰基)苯甲醛的制备



[0659] 向4-(三氟甲基磺酰基)苯甲腈(1.50g, 6.38mmol)于甲酸(7.50mL)中的正搅拌溶液中添加雷尼镍(1.00g, 6.38mmol)于水(2.5mL)中的悬浮液。然后将所得悬浮液在回流下加热2h。在冷却至室温之后,将反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,并通过Celite®过滤。将滤液用饱和 NaHCO_3 水溶液、饱和 NaCl 水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶(40g)使用己烷中的10%-50%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到呈无色无粘性油状物的4-(三氟甲基磺酰基)苯甲醛(1.07g, 70%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 10.21 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 2H), 8.22-8.17 (m, 2H)。

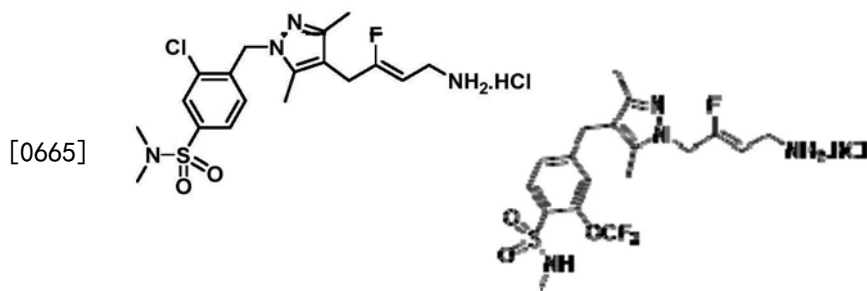
[0660] (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-((三氟甲基)磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物44)

[0661] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 8.02 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.20 (dt, $J=33.7, 7.3\text{Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.67 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

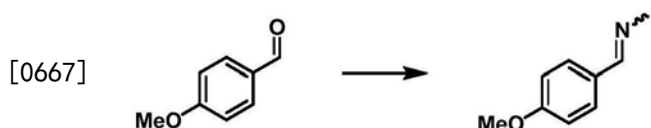
[0662] 实施例25

[0663] 以下化合物根据程序AAH、AAI、L、N、O、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

[0664] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺盐酸盐(化合物45)。

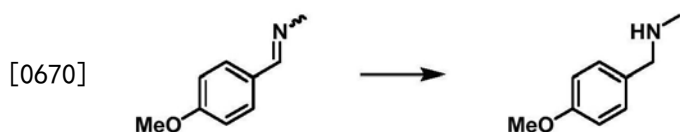


[0666] 程序AAH:1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲亚胺的制备



[0668] 在40℃下向4-甲氧基苯甲醛(10.0g,73.4mmol)于乙醇(30mL)中的已搅拌溶液中添加甲胺(水中的40w%;7.63mL,88.1mmol)。继续搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。使残余物在CH₂Cl₂(20mL)与水(20mL)之间分配,并且将有机层再用水洗涤。然后将有机物经Na₂SO₄干燥,并且在真空中浓缩,以得到呈棕色油状物的1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲亚胺(11.0g,100%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δppm:8.19(q,J=1.7Hz,1H),7.69-7.59(m,2H),6.94-6.87(m,2H),3.81(d,J=0.7Hz,3H),3.46(d,J=1.5Hz,3H)。

[0669] 程序AAI:1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺的制备。



[0671] 在0℃下在5min内向1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲亚胺(11.0g,74.0mmol)于乙醇(160mL)中的正搅拌溶液中分批添加硼氢化钠(13.9g,0.37mol)。将所得混合物升温至室温并继续搅拌过夜。将反应混合物用水(80mL)稀释并且然后在减压下浓缩。将含水混合物用CH₂Cl₂(3x 50mL)萃取。然后将合并的有机物用含水HCl(2x 100mL)洗涤。将合并的含水物用乙酸乙酯(30mL)洗涤,并且将pH用4M NaOH水溶液调节至9。将产物用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取,并将合并的有机物用水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(8.40g,75%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.26-7.19(m,2H),6.90-6.80(m,2H),3.78(dt,J=3.1,1.8Hz,3H),3.68(d,J=2.2Hz,2H),2.43(dd,J=2.1,1.0Hz,3H)。

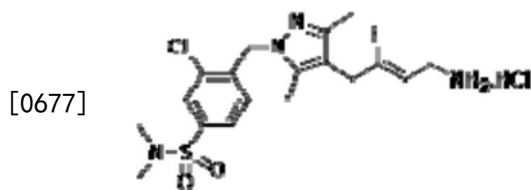
[0672] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺盐酸盐(化合物45)

[0673] ¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δppm:7.92(d,J=8.1Hz,1H),7.33(dd,J=2.2,1.2Hz,1H),7.28(ddt,J=8.4,1.6,0.7Hz,1H),5.42-5.24(m,1H),5.17-5.08(m,2H),4.02(s,2H),3.73-3.64(m,2H),2.59(s,3H),2.37(s,3H),2.27(s,3H)。

[0674] 实施例26

[0675] 以下化合物根据程序E、AAJ、AAK、AAL、V、W和I使用适当起始材料制备。

[0676] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物47)。

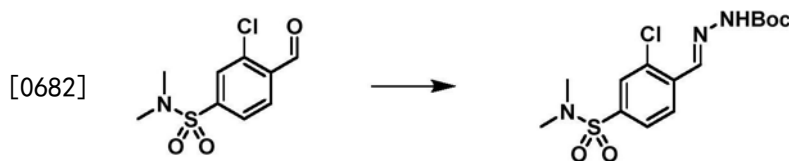


[0678] 程序AAJ:3-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。



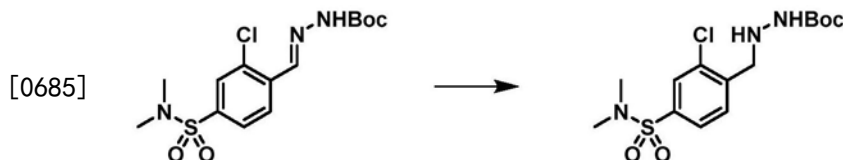
[0680] 向3-氯-4-氰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.03g,4.21mmol)于甲酸(98%v/v,5.00mL)中的正搅拌溶液中添加雷尼镍(700mg,4.21mmol)于水(2.0mL)中的悬浮液。将此所得悬浮液在100℃下加热2h。在冷却至室温之后,将反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,并通过Celite®过滤。将滤液用饱和NaHCO₃水溶液、饱和NaCl水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的30%乙酸乙酯洗脱来纯化,以得到呈白色固体的3-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(665mg,66%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δppm:10.55(d,J=0.8Hz,1H),8.10(dd,J=8.1,0.4Hz,1H),7.91(dd,J=1.7,0.4Hz,1H),7.78(ddd,J=8.1,1.7,0.8Hz,1H),2.81(s,6H)。

[0681] 程序AAK:2-(2-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)肼-1-羧酸叔丁酯的制备。



[0683] 向3-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(665mg,2.68mmol)于乙醇(10mL)中的正搅拌溶液中添加肼基甲酸叔丁酯(373mg,2.82mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5min,然后添加乙酸(0.2mL)。在室温下再继续搅拌30min。在真空中浓缩反应混合物,并且使所得残余物在饱和NaHCO₃水溶液(20mL)与乙酸乙酯(30mL)之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩,以得到呈白色泡沫的2-(2-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)肼-1-羧酸叔丁酯(903mg,93%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δppm:8.30(s,1H),8.26(d,J=8.3Hz,1H),7.78(dd,J=1.8,0.4Hz,1H),7.64(ddd,J=8.3,1.8,0.7Hz,1H),2.75(s,6H),1.56(s,10H)。

[0684] 程序AAL:2-(2-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)肼-1-羧酸叔丁酯的制备。



[0686] 在室温下向2-(2-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)肼-1-羧酸叔丁酯(900mg,2.49mmol)于THF(10mL)中的正搅拌溶液中添加乙酸(6.0mL),随后添加氰基硼氢化钠(469mg,7.46mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在真空中去除溶剂,并且使残余物

在饱和NaHCO₃水溶液与乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩。将粗材料溶解于甲醇(10mL)中并向其中添加NaOH水溶液(2.0M,5.0mL)。然后将所得混合物在室温下搅拌90min。然后使反应混合物在乙醚(40mL)、乙酸乙酯(10mL)与盐水(40mL)之间分配。将有机层经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩,以得到呈白色泡沫的2-(2-氯-4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(550mg,61%)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δppm:7.80(t, J=1.1Hz, 1H), 7.66(d, J=1.2Hz, 2H), 6.07(s, 1H), 4.42(s, 1H), 4.23-4.16(m, 2H), 2.75(s, 6H), 1.47(s, 9H)。

[0687] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物47)

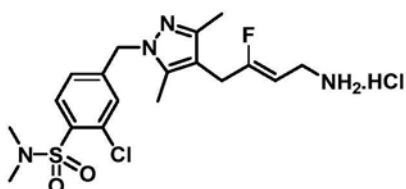
[0688] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm:7.95(s, 3H), 7.81(d, J=1.8Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 6.80(d, J=8.1Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.76(dt, J=36.1, 7.3Hz, 1H), 3.45(t, J=6.4Hz, 2H), 3.42-3.33(m, 2H), 2.65(s, 6H), 2.16(s, 3H), 2.10(s, 3H)。

[0689] 实施例27

[0690] 以下化合物根据程序E、AAJ、AAK、AAL、V、W和I使用适当起始材料制备。

[0691] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物46)。

[0692]



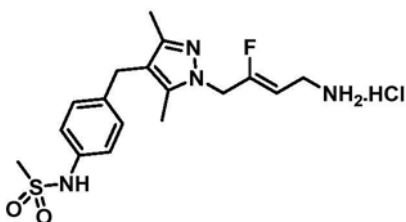
[0693] ¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δppm:8.05(d, J=8.2Hz, 1H), 7.48(dd, J=1.5, 0.8Hz, 1H), 7.26(ddd, J=8.2, 1.8, 0.9Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 5.06-4.87(m, 1H), 3.62(d, J=8.0Hz, 2H), 3.60-3.53(m, 2H), 2.88(s, 6H), 2.38(s, 3H), 2.37(s, 3H)。

[0694] 实施例28

[0695] 以下化合物根据程序F、G、H、AAO、AAP和I使用适当起始材料制备。

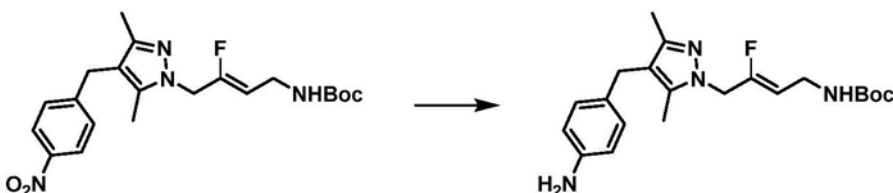
[0696] (Z)-N-(4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯基)-甲烷磺酰胺盐酸盐(化合物48)。

[0697]



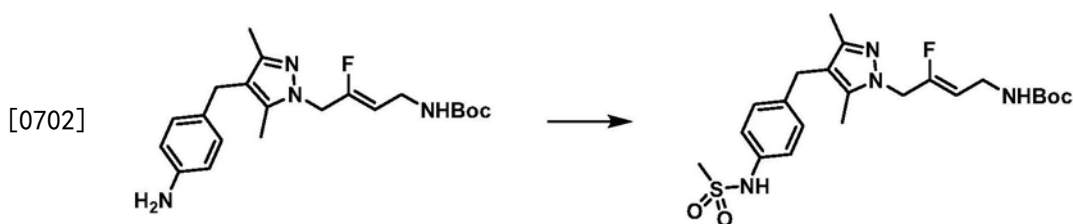
[0698] 程序AAO: (Z)-4-(4-(4-(4-氨基苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0699]



[0700] 在室温下向 (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-硝基苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.24mmol) 于 THF (2.0mL) 和饱和 NH₄Cl 水溶液 (1.0mL) 中的正搅拌溶液中一次性添加锌粉 (326mg, 4.99mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 6h。使反应混合物通过 Celite® 塞过滤并使滤液在水 (10mL) 与乙酸乙酯 (10mL) 之间分配。将水层用乙酸乙酯 (10mL) 萃取并将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥并在真空中浓缩, 以得到 (Z)-4-(4-(4-氨基苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (69.0mg, 74%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 6.91-6.85 (m, 2H), 6.64-6.57 (m, 2H), 4.87-4.57 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0701] 程序 AAP: (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰氨基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0703] 在 0℃ 下向 (Z)-4-(4-(4-氨基苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (340mg, 0.88mmol)、三乙胺 (0.31mL, 2.19mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (10.7mg, 0.09mmol) 于 CH₂Cl₂ (8.0mL) 中的正搅拌溶液中添加甲磺酰氯 (0.07mL, 0.92mmol)。使反应混合物在 HCl 水溶液 (2.0M; 10mL) 与 CH₂Cl₂ (10mL) 之间分配并且再用 CH₂Cl₂ (10mL) 萃取水层。将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶 (40g) 使用己烷中的 60% 乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到呈灰白色固体的 (Z)-4-(3,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰氨基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (155mg, 38%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 7.29-7.24 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.69 (dd, J=11.5, 1.1Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

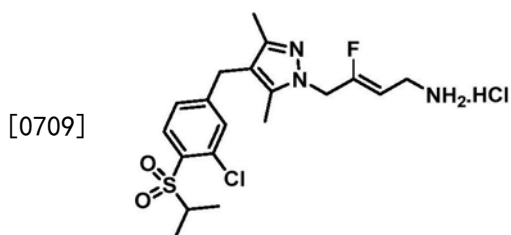
[0704] (Z)-N-(4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)苯基)-甲烷-磺酰胺盐酸盐 (化合物 48)。

[0705] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δppm: 7.25-7.19 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.49 (dt, J=33.9, 7.3Hz, 1H), 5.25 (d, J=15.4Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

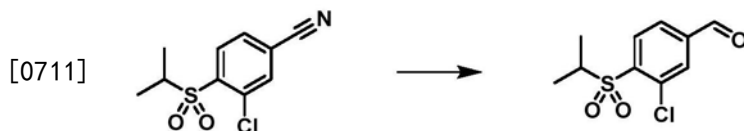
[0706] 实施例 29

[0707] 以下化合物根据程序 AAQ、AAR、O、F、G、H 和 I 使用适当起始材料制备。

[0708] (Z)-4-(4-(3-氯-4-(异丙基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐 (化合物 49)。

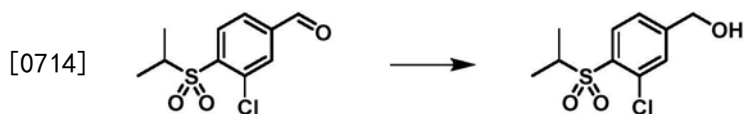


[0710] 程序 AAQ: 3-氯-4-(异丙基磺酰基)苯甲醛的制备。



[0712] 在室温下向3-氯-4-(异丙基磺酰基)苯甲腈(880mg, 3.61mmol)于甲酸(4.6mL)中的正搅拌溶液中添加雷尼镍(651mg)于水(1.75mL)中的浆液。将所得混合物在回流下加热2h。使反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(160mL)稀释并且然后通过Celite®垫过滤。将滤液用水(2x 100mL)、饱和NaHCO₃水溶液(3x 80mL)、盐水(2x 50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的3-氯-4-(异丙基磺酰基)苯甲醛(780mg, 88%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 10.10 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.33 (dt, J=8.1, 0.4Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.6, 0.5Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 7H)。

[0713] 程序AAR: (3-氯-4-(异丙基磺酰基)苯基)甲醇的制备。



[0715] 在0℃下向3-氯-4-(异丙基磺酰基)苯甲醛(730mg, 2.96mmol)于甲醇(15mL)中的正搅拌溶液中添加硼氢化钠(134mg, 3.55mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌10min。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释。将有机物用水(40mL)、盐水(2x 20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈透明油状物的(3-氯-4-(异丙基磺酰基)苯基)甲醇(720mg, 98%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 8.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (dt, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 7.42 (ddt, J=8.1, 1.6, 0.8Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.78 (p, J=6.9Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 6H)。

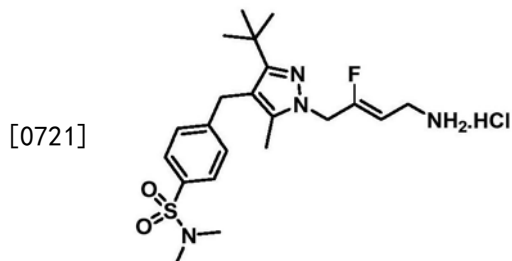
[0716] (Z)-4-(4-(3-氯-4-(异丙基磺酰基)苄基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物49)。

[0717] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ_{ppm}: 8.01 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.36 (ddt, J=8.2, 1.6, 0.7Hz, 1H), 5.45-5.26 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (p, J=6.8Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 6H)。

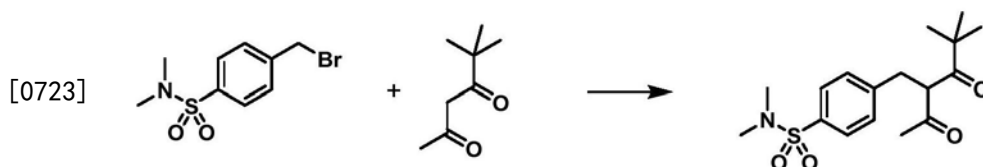
[0718] 实施例30

[0719] 以下化合物根据程序AAS、G、H和I使用适当起始材料制备。

[0720] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物50)。



[0722] 程序AAS: 4-(2-乙酰基-4,4-二甲基-3-氧代戊基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。



[0724] 在0℃下在氮气下向5,5-二甲基己烷-2,4-二酮(0.88mL,6.00mmol)于THF(12.0mL)中的正搅拌溶液中添加双(三甲基硅烷基)酰胺钠(THF中的1.0M;4.00mL,4.00mmol)。在0℃下搅拌10min之后,逐滴添加4-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(556mg,2.00mmol)于THF(4.0mL)中的溶液。然后将所得混合物在回流下加热4h。在冷却至室温之后,使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层再用水、盐水洗涤,并且然后经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。经由硅胶(12g)使用己烷中的10%-20%乙酸乙酯洗脱来纯化粗材料,以得到呈透明油状物的4-(2-乙酰基-4,4-二甲基-3-氧代戊基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(457mg,67%),其在静置后变成白色固体。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δppm:7.73-7.67(m,2H),7.39-7.33(m,2H),4.39-4.28(m,1H),3.31(dd,J=13.4,9.0Hz,1H),3.12(dd,J=13.4,5.7Hz,1H),2.68(s,6H),2.20(d,J=0.3Hz,3H),0.97(s,9H)。

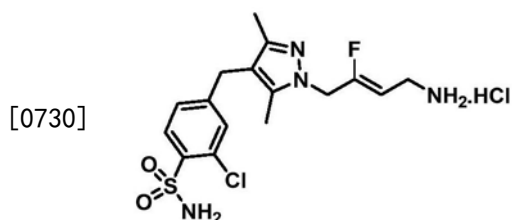
[0725] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物50)。

[0726] ¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δppm:7.76-7.70(m,2H),7.38-7.32(m,2H),5.37-5.16(m,3H),4.21(s,2H),3.70(d,J=7.4Hz,2H),2.68(s,6H),2.27(s,3H),1.34(s,9H)。

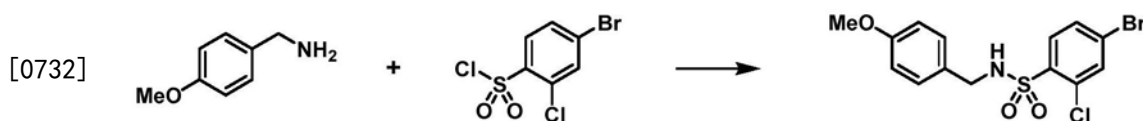
[0727] 实施例31

[0728] 以下化合物根据程序AAT-AAU、M、N、O、F、G、H和I使用适当起始材料制备。

[0729] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯苯磺酰胺盐酸盐(化合物51)。



[0731] 程序AAT:4-溴-2-氯-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺的制备。



[0733] 在0℃下向(4-甲氧基苄基)甲胺(0.57mL,4.40mmol)和吡啶(2.0mL)于CH₂Cl₂(8.0mL)中的正搅拌溶液中添加4-溴-2-氯苯磺酰氯(1.16g,4.0mmol)于CH₂Cl₂(8.0mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌20min并且在室温下再搅拌20min。在此时间之后,Tlc分析指示存在未反应的4-溴-2-氯苯磺酰氯。添加另一个量的吡啶(1.0mL)和(4-甲氧基苄基)甲胺(0.39mL,2.20mmol)并且将反应物在室温下搅拌10min。在真空下去除溶剂,并且使残余物在乙酸乙酯(40mL)与HCl水溶液(2.0M;30mL)之间分配。将有机层再用HCl水溶液(2.0M;30mL)、水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并且然后在真空中浓缩,以得到4-溴-2-氯-N-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺(1.24g,79%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δppm:7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.64(d,

(4.0mL) 中的正搅拌溶液中逐滴添加甲基溴化镁 (乙醚中的 3.0M; 0.44mL, 1.32mmol)。将所得溶液在 0℃ 下搅拌 20min。使反应混合物在饱和 NH₄Cl 水溶液 (50mL) 与乙酸乙酯 (20mL) 之间分配。将有机层再用乙酸乙酯 (2x 20mL)、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空中浓缩。经由硅胶纯化粗物质, 以得到呈黄色油状物的 (Z)-4-((1-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基) 苄基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (47.0mg, 32%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.05 (ddt, J=8.2, 1.9, 0.9Hz, 1H), 5.20-5.12 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.72-4.52 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.43 (s, 9H)。

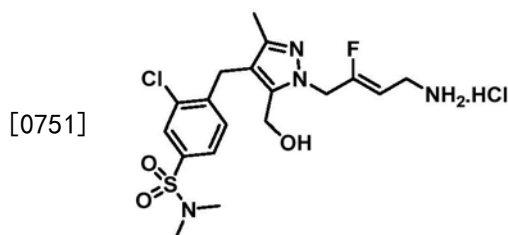
[0746] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (化合物 54)。

[0747] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δppm: 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.39 (d, J=10.9Hz, 2H), 4.92 (dt, J=34.5, 7.4Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.76-3.59 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

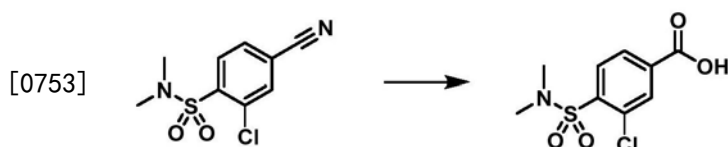
[0748] 实施例 33

[0749] 以下化合物根据程序 E、AAW、AAX、AC、AD、AE、AJ 和 AF 使用适当起始材料制备。

[0750] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (化合物 55)。

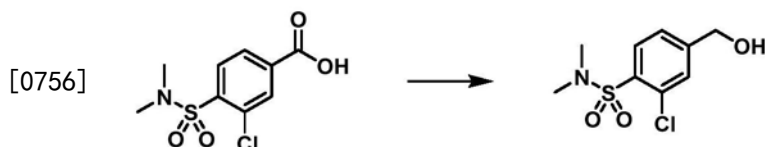


[0752] 程序 AAW: 3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基) 苯甲酸的制备。



[0754] 向 3-氯-4-氰基-N,N-二甲基-苯磺酰胺 (1.92g, 7.85mmol) 于乙醇和水 (2:1; 20mL) 中的正搅拌溶液中添加氢氧化钠 (3.14g, 78.5mmol)。将所得混合物在 100℃ 下加热 2h。在真空中浓缩反应混合物并且用水稀释残余物, 使其冷却 0℃ 并且然后通过逐滴添加 5N HCl 来酸化至 pH 1-2。在酸化后, 固体沉淀出来。将产物萃取到乙酸乙酯中, 并且将有机层用水并然后用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空中浓缩, 得到 3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基) 苯甲酸 (1.75g, 85%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 8.15 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 2.81 (s, 6H)。

[0755] 程序 AAX: 2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。

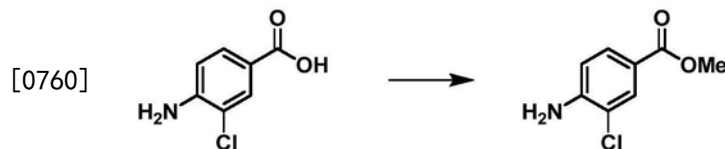


[0757] 在 0℃ 下向 2-氯-4-(二甲基氨磺酰基) 苯甲酸 (875mg, 3.32mmol) 于 THF (12.0mL) 中

的正搅拌溶液中逐滴添加硼烷(二甲基硫醚复合物)溶液(2.0M;2.00mL,4.00mmol)。将所得溶液在75℃下加热2h。将反应混合物冷却至0℃并且缓慢添加水。将产物用乙酸乙酯萃取,并将有机物用水并然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈淡橙色油状物的2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(850mg,100%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δppm: 7.83-7.69(m,3H),2.76(s,6H)。

[0758] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物55)。

[0759] ¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δppm:7.83(d,J=1.8Hz,1H),7.65(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),7.33(d,J=8.1Hz,1H),5.33-5.14(m,3H),4.67(s,2H),4.10(s,2H),3.69(d,J=7.4

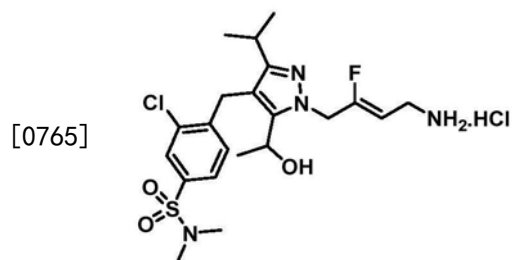


[0761] Hz,2H),2.72(s,6H),2.18(s,3H)。

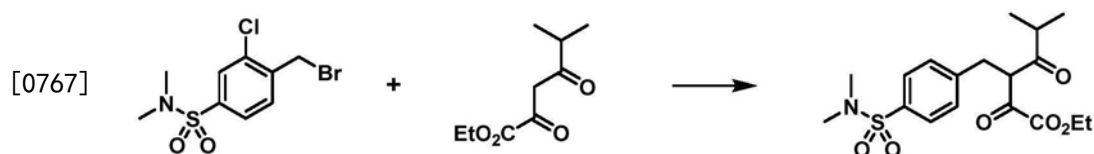
[0762] 实施例34

[0763] 以下化合物根据程序E、AAW、AAX、AAY、AD、AE、AJ、AL、AM和AF使用适当起始材料制备。

[0764] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物58)。



[0766] 程序AAY:3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-2,4-二氧代己酸乙酯的制备。



[0768] 在室温下向5-甲基-2,4-二氧代己酸乙酯(0.26g,1.42mmol)和4-(溴甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.37g,1.18mmol)于DMF(3.0mL)中的正搅拌溶液中一次性添加碳酸钾(0.20g,1.42mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)稀释,并且将产物用乙酸乙酯(3x 15mL)萃取。将合并的有机物用水(2x 10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并然后在真空中浓缩,以得到粘性油状物的3-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-2,4-二氧代己酸乙酯(540mg)。此材料不经纯化立即用于下一步骤。

[0769] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物58)。

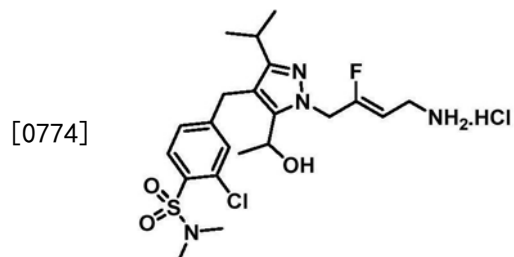
[0770] ¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δppm:7.84(d,J=1.9Hz,1H),7.62(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),

7.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.32-4.93 (m, 4H), 4.14 (d, $J=18.3\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=18.0\text{Hz}$, 2H), 3.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.82 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.39 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.16 (dd, $J=6.9, 2.2\text{Hz}$, 7H)。

[0771] 实施例35

[0772] 以下化合物根据程序E、M、N、O、AAY、AD、AE、AJ、AL、AM和AF使用适当起始材料制备。

[0773] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物59)。

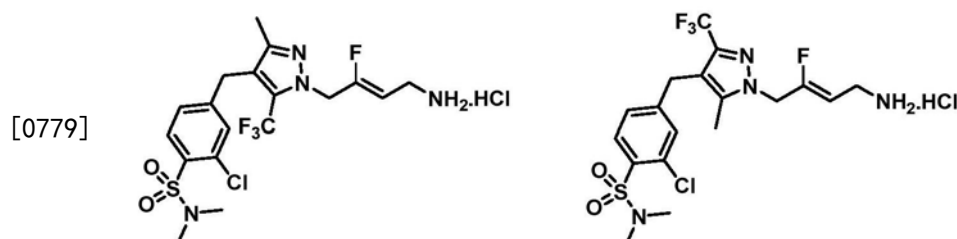


[0775] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.34 (dd, $J=16.8, 11.1\text{Hz}$, 1H), 5.25-5.04 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.69 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.96 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 6H), 1.43 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.17 (m, 6H)。

[0776] 实施例36

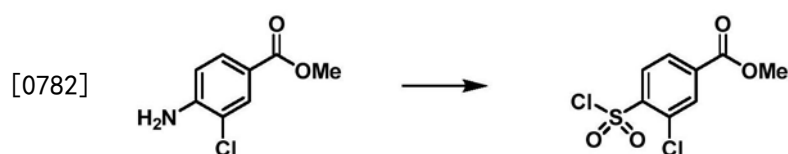
[0777] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物56)和(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物57)的制备。

[0778] 程序AAZ:4-氨基-3-氯苯甲酸甲酯的制备。



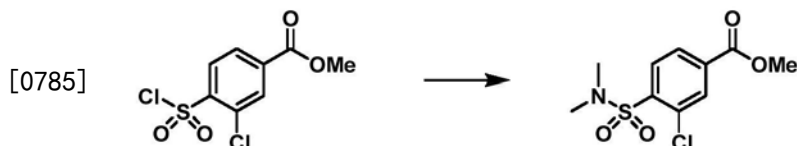
[0780] 在 0°C 下向4-氨基-3-氯苯甲酸(2.00g, 11.7mmol)于甲醇(20.0mL)中的正搅拌溶液中缓慢添加浓 H_2SO_4 (2.00mL)。将所得混合物在 80°C 下加热6h。使反应混合物冷却至室温,并且然后在减压下浓缩。将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并然后在真空中浓缩,以得到4-氨基-3-氯苯甲酸甲酯(2.10g, 97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ_{ppm} : 7.70 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0781] 程序AAAA:3-氯-4-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯的制备。



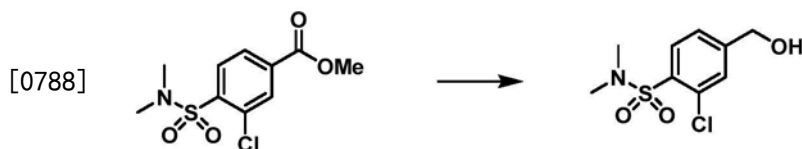
[0783] 在0℃下向4-氨基-3-氯苯甲酸甲酯(1.00g, 54.1mmol)的正搅拌溶液中依次添加浓HCl(5.0mL)、水(3.0mL)和NaNO₂(440mg, 64.86mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h并且然后用乙酸乙酯(7.0mL)、CuCl(27.0mg, 0.27mmol)和CuCl₂(460mg, 3.40mmol)处理。然后将二氧化硫气体吹扫穿过反应混合物20min。将所得反应混合物在0℃下再搅拌1h。将反应混合物用水(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。在真空中去除溶剂。将粗材料经由硅胶使用己烷中的3%-10%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到3-氯-4-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(0.92g, 64%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm: 8.27(d, J=2.0Hz, 1H), 8.22(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 3.99(s, 3H)。

[0784] 程序AAAB: 3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸甲酯的制备。



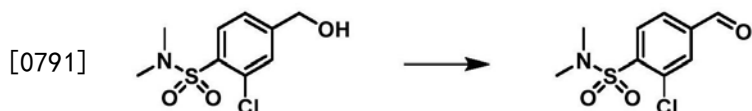
[0786] 在0℃下向3-氯-4-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(0.90g, 33.6mmol)于THF(10.0mL)中的正搅拌溶液中添加N,N-二甲胺盐酸盐(0.55g, 67.2mmol)和DIPEA(2.33mL, 134mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用水(40mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2x 30mL)洗涤。将合并的有机物用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。在真空中去除溶剂,以得到呈白色固体的3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸甲酯(0.80g, 98%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm: 8.18(d, J=1.6Hz, 1H), 8.14(d, J=8.4Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 2.92(s, 6H)。

[0787] 程序AAAC: 2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。



[0789] 在0℃下在N₂下向3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸甲酯(5.00g, 18.0mmol)于甲醇(20mL)和THF(30mL)中的正搅拌溶液中添加硼氢化钠(3.40g, 89.5mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物并用水稀释所得残余物,并用乙酸乙酯(2x 80mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并然后在真空中浓缩,以得到2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(4.30g, 96%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm: 7.98(d, J=10.8Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 4.76(s, 2H), 2.87(s, 6H)。

[0790] 程序AAAD: 2-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。



[0792] 在室温下向2-氯-4-(羟甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(3.00g, 12.0mmol)于CH₂Cl₂(50.0mL)中的正搅拌溶液中添加MnO₂(20.8g, 239mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。经由Celite®垫过滤反应混合物,并且在减压下浓缩滤液。经由硅胶使用己烷中的30%-35%乙酸乙酯洗脱来纯化残余物,以得到2-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺(2.20g, 74%)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δppm: 10.05(s, 1H), 8.23(d, J=8.1Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.88(dd, J

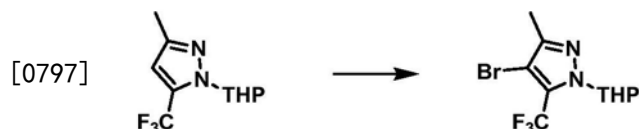
=8.1, 1.8Hz, 1H), 2.92 (s, 6H)。

[0793] 程序AAAE: 3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑的制备。



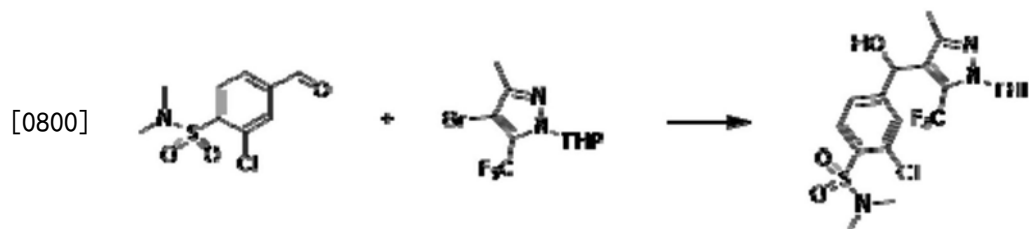
[0795] 在0℃下向3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (2.00g, 13.3mmol) 和对甲苯磺酸 (0.23g, 1.33mmol) 于CHCl₃ (20mL) 中的正搅拌溶液中添加3,4-二氢吡喃 (1.23g, 14.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌12h。在减压下浓缩混合物并用水 (50mL) 稀释残余物, 并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取该产物。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩。将粗物质经由硅胶使用己烷中的15%-20%乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (1.80g, 58%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δppm: 6.29 (s, 1H), 5.32 (dd, J=7.2Hz, 2.4Hz, 1H), 4.01 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.65 (t, J=10.8Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 5H)。

[0796] 程序AAAF: 4-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑的制备。



[0798] 在0℃下在N₂下向3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (6.50g, 27.8mmol) 于DMF (50.0mL) 中的正搅拌溶液中分批添加N-溴琥珀酰亚胺 (7.41g, 41.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物并用水 (50mL) 稀释所获得的残余物, 并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的20%-30%乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到4-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (6.02g, 69%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δppm: 5.36-5.32 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H)。

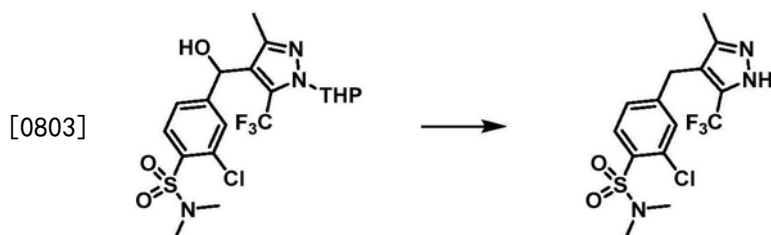
[0799] 程序AAAG: 2-氯-4-(羟基(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。



[0801] 在-78℃下在N₂下向4-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑 (0.45g, 1.44mmol) 于THF (5mL) 中的正搅拌溶液中逐滴添加正丁基锂 (己烷中的1.6M, 1.35mL, 2.18mmol)。将所得反应混合物在-78℃下搅拌10min并且然后在10min的时段内用2-氯-4-甲酰基-N,N-二甲基苯磺酰胺 (根据程序AAZ-AAAD合成) (0.53g, 2.16mmol) 于THF (3.0mL) 中的溶液逐滴处理。使反应混合物逐渐升温至室温并且继续搅拌10h。用饱和NH₄Cl溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水

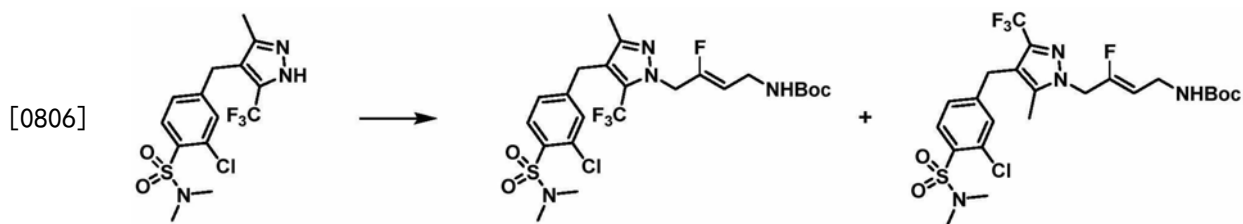
Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的25%-30%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到2-氯-4-(羟基(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.52g,75%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ ppm:7.96(dd,J=8.4,2.7Hz,1H),7.56(d,J=5.6Hz,1H),7.33(d,J=8.1Hz,1H),6.04(d,J=2.7Hz,1H),5.30-5.27(m,1H),4.03-3.99(m,1H),3.67-3.6(m,1H),2.87(s,6H),2.43-2.36(m,2H),2.17(s,3H),1.98-1.94(m,2H),1.69-1.6(m,3H)。

[0802] 程序AAAH:2-氯-N,N-二甲基-4-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺的制备。



[0804] 在0℃下在N₂下向2-氯-4-(羟基(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.45g,0.94mmol)于三氟乙酸(5.0mL)中的正搅拌溶液中添加三乙基硅烷(0.75mL,4.67mmol)。将反应混合物在60℃下加热并继续搅拌6h。使反应混合物冷却至室温并用饱和NaHCO₃溶液淬灭,之后用CH₂Cl₂(2x 25mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的40%-50%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到2-氯-N,N-二甲基-4-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺(0.25g,70%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ ppm:7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.23(s,1H),7.11(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),3.92(s,2H),2.87(s,6H),2.22(s,3H)。

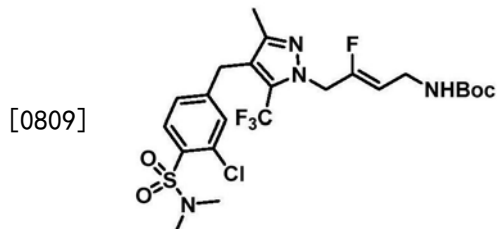
[0805] 程序AAAI:(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯和(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0807] 在室温下将2-氯-N,N-二甲基-4-((3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺(1.40g,3.66mmol)于DMF(10mL)中的已搅拌溶液依次用(Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.96g,1.05mmol)和K₂CO₃(1.01g,7.33mmol)处理。将反应混合物加热至80℃并继续搅拌6h。将反应混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 30mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的40%乙酸乙酯洗脱来纯化粗材料,以得到异构体的混合物,该混合物通过制备型HPLC[Zorbax Eclipse XDB C18(150mm x 21.2mm),5.0 μ ,A=H₂O;B=MeCN,40%至90%MeCN,流量15.0mL/min]进一步纯化。将HPLC级分冻干,以得到(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,

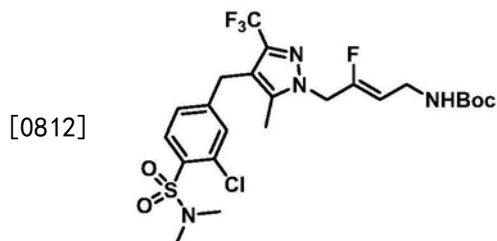
N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,2%) 和 (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,14%)。

[0808] (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。



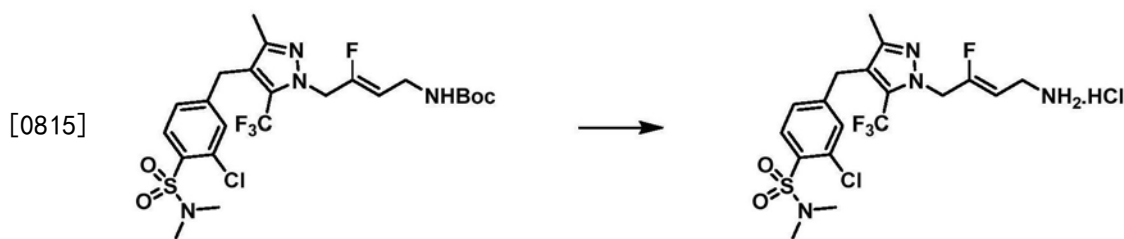
[0810] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.0 (br, 0.5H), 4.85 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 4.61 (br, 0.5H), 3.9 (s, 2H), 3.83 (br, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

[0811] (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。



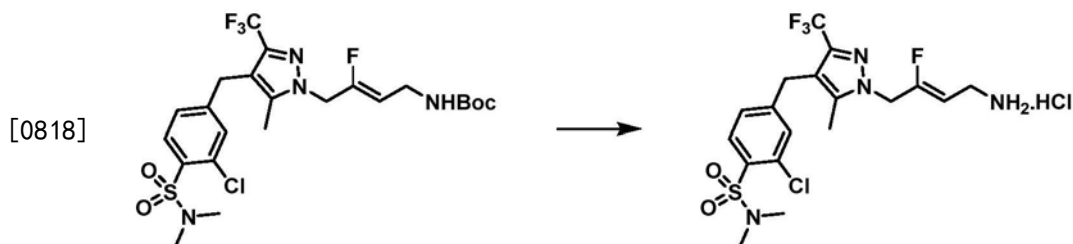
[0813] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.99-4.66 (m, 4H), 3.9 (s, 2H), 3.82 (br, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), (br, 0.5H), 3.9 (s, 2H), 3.83 (br, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0814] 程序AAAJ: (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物56)的制备。



[0816] 在 0°C 下向 (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.09mmol) 于1,4-二噁烷中的正搅拌溶液中添加HCl(1,4-二噁烷中的4.0M;4.00mmol,1.00mL)。使所得混合物升温至室温并且继续搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物,并将所获得的残余物用乙醚和正戊烷洗涤,以得到 (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(23.0mg,51%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ ppm: 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, $J=8.4, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 5.04 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.15 (s, 3H)。

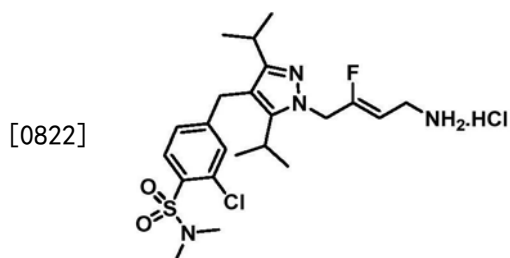
[0817] 程序AAAK: (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物57)的制备。



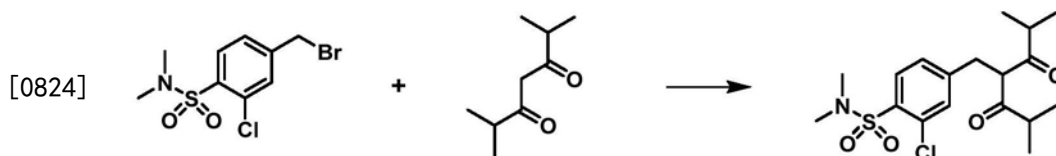
[0819] 在0℃下向(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.09mmol)于1,4-二噁烷中的正搅拌溶液中添加HCl(1,4-二噁烷中的4.0M; 4.00mmol, 1.00mL)。使所得混合物升温至室温并且继续搅拌12h。在减压下浓缩反应混合物,并将所获得的残余物用乙醚和正戊烷洗涤,以得到(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(120mg, 45%)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δppm: 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.20(dd, J=6.8, 1.6Hz, 1H), 5.19-5.1(m, 1H), 5.04(d, J=14Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 3.65(d, J=7.2Hz, 2H), 2.82(s, 6H), 2.29(s, 3H)。

[0820] 实施例37

[0821] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物60)的制备。



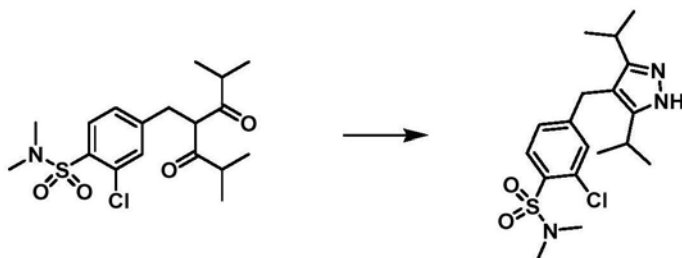
[0823] 程序AAAL: 2-氯-4-(2-异丁酰基-4-甲基-3-氧代戊基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。



[0825] 在0℃在N₂下向2,6-二甲基庚烷-3,5-二酮(2.00g, 6.41mmol)于THF(5.0mL)和DMF(5.0mL)中的正搅拌溶液中添加NaHMDS(THF中的1.0M; 9.61mL, 9.61mmol)。在搅拌10min之后,添加4-(溴甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(3.00g, 19.2mmol)。使所得混合物逐渐升温至室温并且继续搅拌3h。将反应混合物倒入冰冷水(50mL)中,并且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取产物。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。所获得的残余物(1.81g)不经任何纯化即进行至下一步骤。

[0826] 程序AAAM: 2-氯-4-((3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。

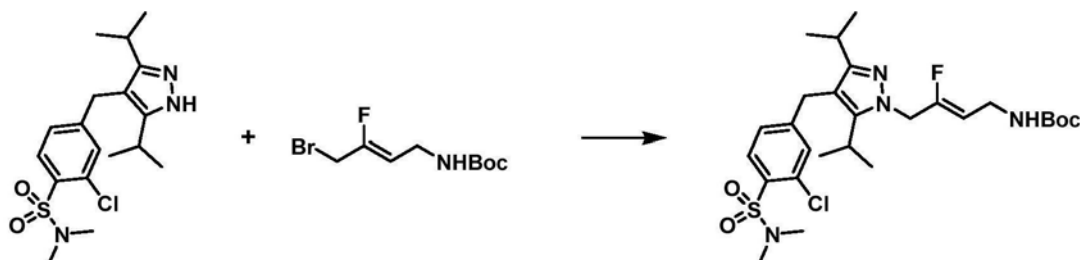
[0827]



[0828] 在室温下向2-氯-4-(2-异丁酰基-4-甲基-3-氧代戊基)-N,N-二甲基苯磺酰胺 (1.50g, 3.86mmol) 于乙醇 (50.0mL) 中的正搅拌溶液中添加水合肼 (5.0mL)。将所得混合物加热至回流并继续搅拌12h。将反应混合物冷却至室温, 用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩, 以得到2-氯-4-((3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺 (1.30g, 88%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 1.20 (d, J=6.9Hz, 12H)。

[0829] 程序AAAN: (Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0830]



[0831] 在室温下向2-氯-4-((3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺 (1.00g, 2.61mmol) 于DMSO (20.0mL) 中的正搅拌溶液中添加KOH (0.31g, 5.48mmol), 随后分批添加(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.04g, 3.91mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (2x 50mL) 洗涤。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的10%-30%乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.45g, 30%)。

[0832] 程序AAA0: (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物60)的制备。

[0833]

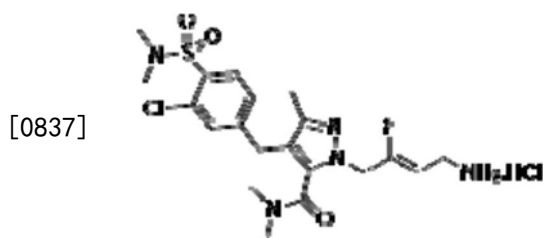


[0834] 在0℃下向(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.25g, 0.44mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的正搅拌溶液中添加HCl (1,4-二噁烷中的4.0M; 12.0mmol, 3.0mL)。使反应温度逐渐升高

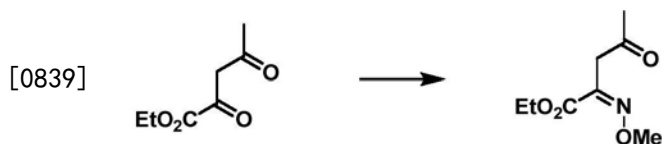
至室温并且继续搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。使用制备型HPLC[Waters Xbridge C18 (150mm x 21.20mm), A=水中的0.05% HCl; B=MeCN; 梯度, 10-50% B, 流量: 15.0 mL/min]纯化该粗材料。将这些级分冻干, 以得到 (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (化合物60) (123mg, 60%)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ_{ppm}: 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 5.20-5.0 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.66 (d, J=6.9Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 1.24 (d, J=7.2Hz, 6H), 1.16 (d, J=7.2Hz, 6H)。

[0835] 实施例38

[0836] (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基) 苄基)-N,N,3-三甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐 (化合物61) 的制备。

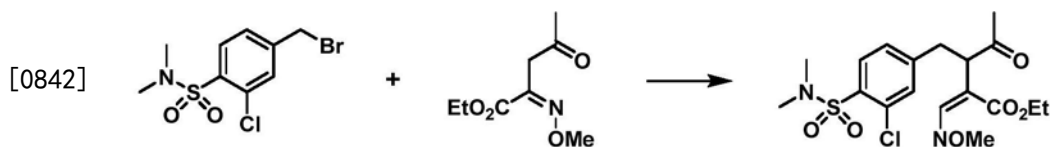


[0838] 程序AAAP: (Z)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯的制备。



[0840] 在室温下向2,4-二氧代戊酸乙酯 (10.0g, 63.29mmol) 于DMF (50.0mL) 中的溶液中添加O-甲基羟基胺盐酸盐 (5.81mg, 69.6mmol), 随后添加粉状4 Å 分子筛 (20.0g)。将所得混合物在室温下搅拌14h。使反应混合物在水 (150mL) 与乙酸乙酯 (200mL) 之间分配。将水层用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。将合并的有机物用水 (2x 100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的15%-20% 乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到 (Z)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯 (5.60g, 47%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ_{ppm}: 4.33 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H)。

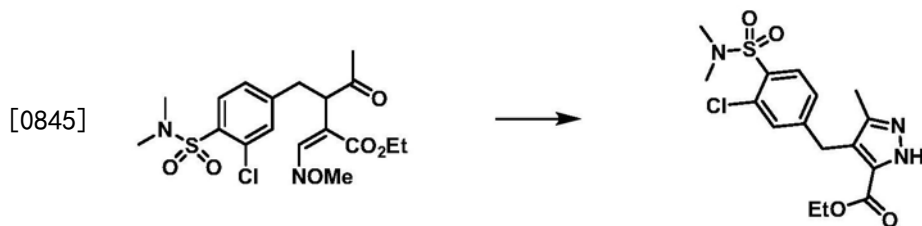
[0841] 程序AAAQ: (Z)-3-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基) 苄基)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯的制备。



[0843] 在室温下在N₂下向 (Z)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯 (2.30g, 12.3mmol) 于DMF (30.0mL) 中的正搅拌溶液中添加K₂CO₃ (4.24g, 30.72mmol), 随后添加4-(溴甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺 (根据程序M、N和O合成) (3.84g, 12.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用水稀释, 并且用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的20%-25% 乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到 (Z)-3-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基) 苄基)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯 (2.80g, 54%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ_{ppm}: 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.30

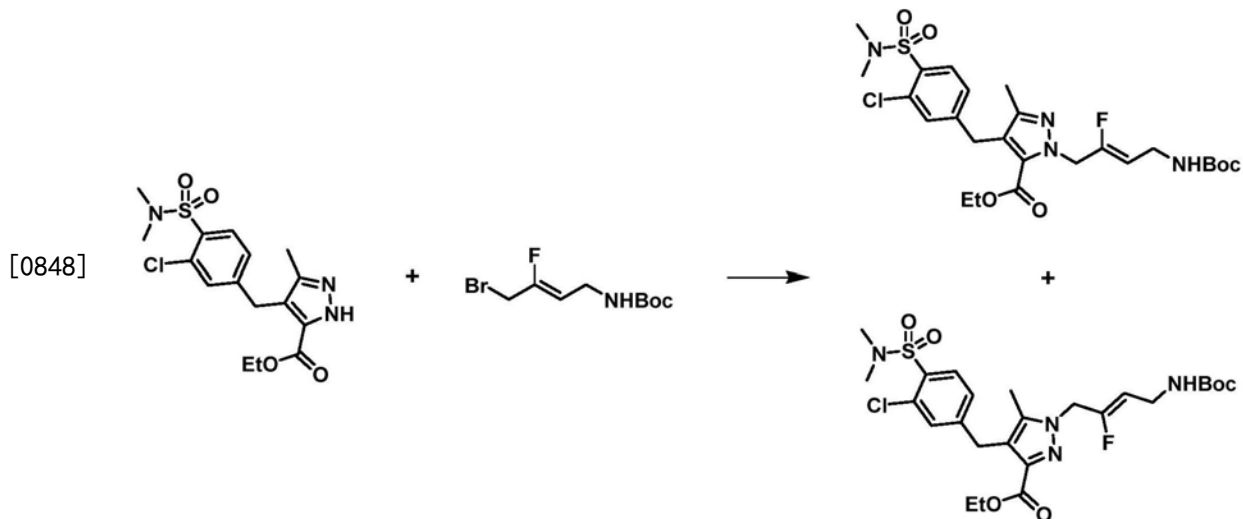
(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.27 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.44–3.37 (m, 1H), 2.97–2.87 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0844] 程序AAAR: 4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的制备。



[0846] 向(Z)-3-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯(2.80g, 6.68mmol)于乙醇(60.0mL)和水(22.0mL)中的正搅拌溶液中添加硫酸肼(1.30g, 10.0mmol), 随后添加粉状4 Å分子筛(3.0g)。将所得混合物加热回流8h, 使其冷却至室温并再搅拌6h。将反应混合物用HCl水溶液(2M; 150mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机物用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的60%–70%乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.60g, 62%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 4.35 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

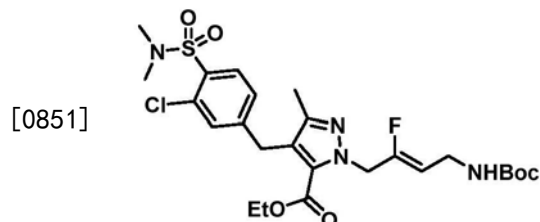
[0847] 程序AAAS: (Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯和(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯的制备。



[0849] 在室温下在N₂下向4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.40g, 3.62mmol)于DMF(30.0mL)中的正搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(2.95g, 9.06mmol), 随后添加(Z)-1-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.06g, 3.98mmol)。将所得混合物在60℃下加热2h。将反应混合物用水(100mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将有机层合并, 用水、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将粗材料

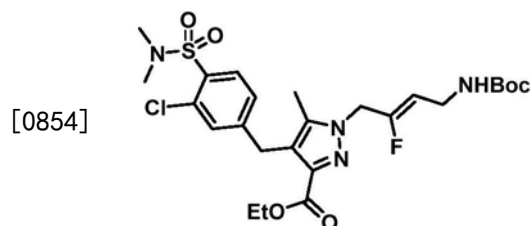
经由硅胶使用己烷中的20%-25%乙酸乙酯洗脱来纯化,以得到希望的位置异构体(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.00g,48%),随后得到不希望的位置异构体(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(0.40g,19%)。

[0850] (Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯。



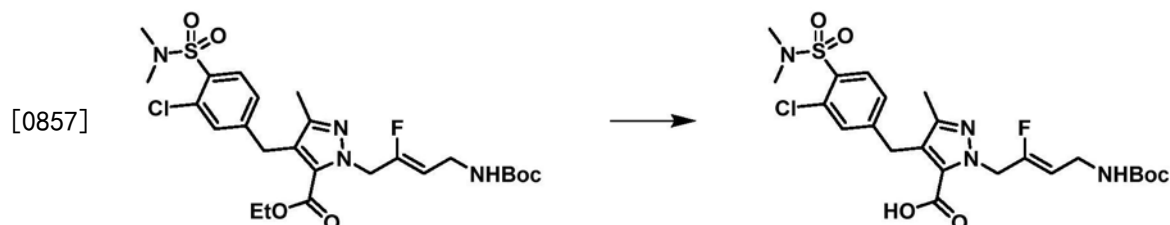
[0852] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ_{ppm} : 7.94 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.24 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 4.94-4.77 (m, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.30 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (bs, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0853] (Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。



[0855] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ_{ppm} : 7.92 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=3.0, 1\text{Hz}$), 4.94 (m, 1H), 4.86 (m, 2.5H), 4.62 (m, 1H), 4.36 (q, $J=7.2, 2\text{Hz}$), 4.12 (s, 2H), 3.81 (bs, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

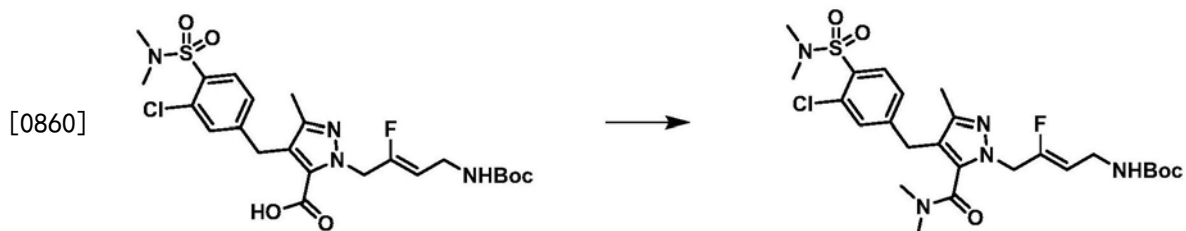
[0856] 程序AAAT: (Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸的制备。



[0858] 在室温下向(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.80g,1.39mmol)于甲醇(15.0mL)中的正搅拌溶液中添加10w%KOH水溶液(5.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用水稀释,用HCl水溶液(2.0M)酸化至pH 5并用 CH_2Cl_2 (2x 50mL)萃取。然后将合并的有机物用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-

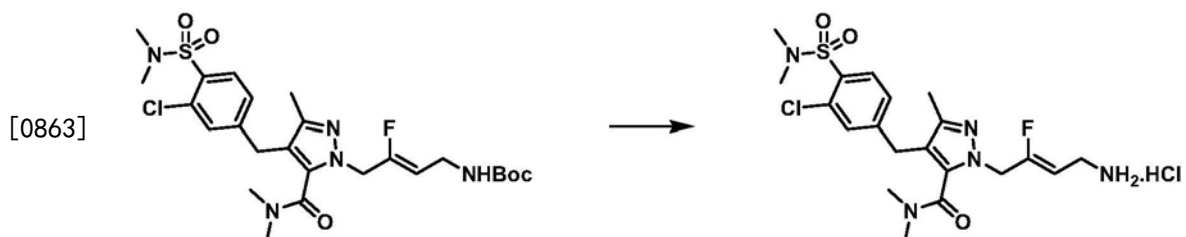
氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.65g,85%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ ppm:7.92(d,J=8.4Hz,1H),7.25(s,1H),7.14(d,J=9.0Hz,1H),5.25(bs,2H),4.96-4.84(m,1H),4.13(s,2H),3.79(bs,2H),2.86(s,6H),2.17(s,3H),1.42(s,9H)。

[0859] 程序AAAU: (Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0861] 在室温下在N₂下向(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.30g,0.55mmol)于DMF(10.0mL)中的正搅拌溶液中依次添加三乙胺(0.16g,1.65mmol)、HATU(0.31g,0.96mmol)和二胺盐酸盐(0.08g,0.83mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机物用HCl水溶液(1.0M;20mL)、水、饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩。将所获得的残余物经由硅胶使用己烷中的80%-90%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,80%)。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃): δ ppm:7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.26(s,1H),7.12(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),5.07-4.79(m,1H),4.70-4.64(m,3H),3.76-3.75(m,4H),3.00(s,3H),2.85(s,6H),2.82(s,3H),2.10(s,3H),1.42(s,9H)。

[0862] 程序AAAV: (Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-N,N,3-三甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物61)的制备。

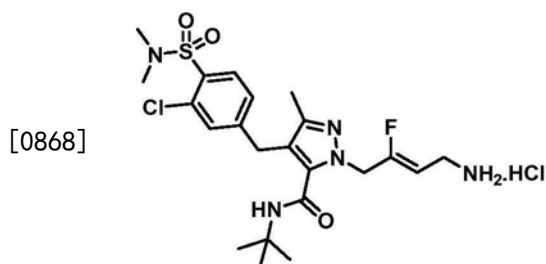


[0864] 在室温下向(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(二甲基氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.43mmol)于1,5-二噁烷(10mL)中的正搅拌溶液中添加HCl(1,4-二噁烷中的4.0M;3.0mL,12.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯和乙醚研磨,得到黏性固体。在高真空下干燥,得到呈灰白色固体的(Z)-1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-N,N,3-三甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物61)(151mg,73%)。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD): δ ppm:7.91(d,J=8.1Hz,1H),7.39(d,J=1.5Hz,1H),7.26(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),5.18-5.05(m,1H),4.86-4.79(m,2H),3.87(d,J=7.2Hz,2H),3.62(d,J=7.5Hz,2H),2.97(s,3H),2.86(s,3H),2.83(s,6H),2.15(s,3H)。

[0865] 实施例39

[0866] 以下化合物根据程序AAAP、AAAQ、AAAR、AAAS、AAAT、AAAW和AAAV制备。

[0867] (Z)-1-(4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-N-(叔丁基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐(化合物62)。



[0869] 程序AAAW: (Z)-(4-(5-(叔丁基氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。

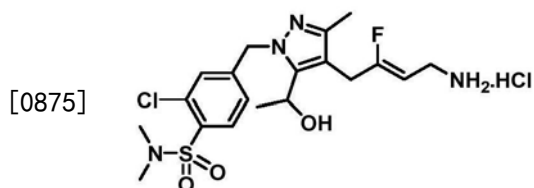


[0871] 在室温下在N₂下向(Z)-1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.35g, 0.64mmol)于DMF(10mL)中的正搅拌溶液中依次添加三乙胺(0.19g, 1.92mmol)、HATU(0.36g, 0.96mmol)和叔丁基胺(0.070g, 0.96mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机物用HCl水溶液(1.0M; 20mL)、水、饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并且然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的80%-90%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到(Z)-(4-(5-(叔丁基氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.26g, 68%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm: 7.99(d, J=7.6Hz, 1H), 7.29(d, J=1.6Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 5.03-4.93(m, 3H), 3.92(s, 2H), 3.82(bs, 2H), 2.86(s, 6H), 2.16(s, 3H), 1.42(s, 9H), 1.27(s, 9H)。

[0872] 实施例40

[0873] 以下化合物根据程序AAAP、AAAX、AAAY、AAAZ、AAAAA、AAAAB、AAAAC和AAAAAD制备。

[0874] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物63)。



[0876] 程序AAAX: (2Z, 5Z)-3-乙酰基-7-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟-2-(甲氧基亚氨基)庚-5-烯酸乙酯的制备。



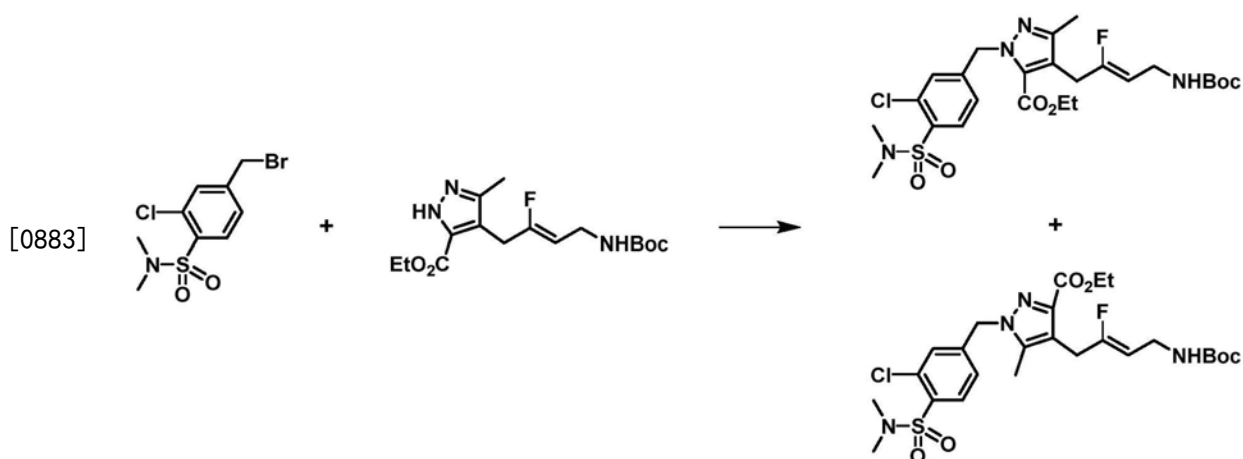
[0878] 在室温下向2-(甲氧基亚氨基)-4-氧代戊酸乙酯(0.50g, 2.67mmol)于DMF(10mL)中的正搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (0.92g, 6.68mmol), 随后添加(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基氨基甲酸叔丁酯(0.79g, 2.94mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用水(25mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的0%-20%乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到(2Z, 5Z)-3-乙酰基-7-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟-2-(甲氧基亚氨基)庚-5-烯酸乙酯(350mg, 35%)。

[0879] 程序AAAY: (Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的制备。



[0881] 在室温下向(2Z, 5Z)-3-乙酰基-7-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟-2-(甲氧基亚氨基)庚-5-烯酸乙酯(5.00g, 13.4mmol)于乙醇(100mL)中的正搅拌溶液中添加硫酸肼(2.08g, 16.0mmol)和水(40mL)。将所得混合物加热回流并继续搅拌48h。将反应混合物用水(60mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(2x 60mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的20%-30%乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到(Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.38g, 30%)。

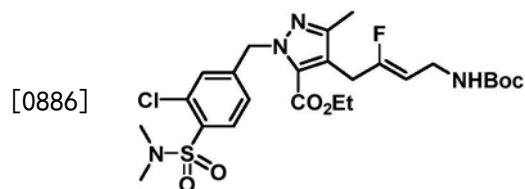
[0882] 程序AAAZ: (Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯和(Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯的制备。



[0884] 在室温下向(Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.30g, 38.1mmol)于DMF(20mL)中的正搅拌溶液中添加 CS_2CO_3 (3.10g, 9.55mmol)和4-(溴甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.18g, 38.1mmol)。将所得悬浮液在

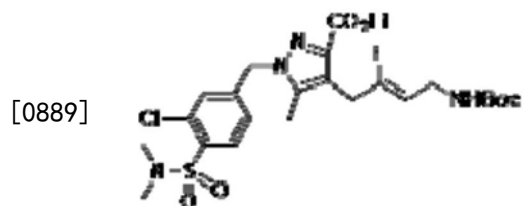
60℃下加热并继续搅拌12h。将反应混合物用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2x 60mL)洗涤。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的25%乙酸乙酯洗脱来纯化,以得到(Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.45g,21%),随后得到(Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(0.23g,11%)。

[0885] (Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯。



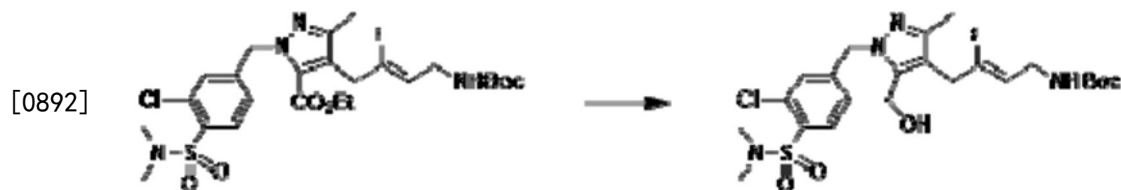
[0887] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 4.65-4.5 (m, 2H), 4.3 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.78-3.71 (br, 2H), 3.57 (d, J=12.4Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0888] (Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。



[0890] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 7.98 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.7-4.36 (m, 4H), 3.73-3.61 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

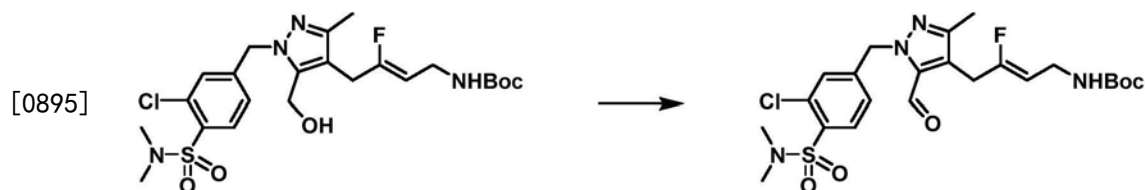
[0891] 程序AAAAA: (Z)-4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0893] 在-78℃下在N₂下向(Z)-4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氟丁-2-烯-1-基)-1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.35g,0.61mmol)于THF(10mL)中的正搅拌溶液中添加DIBAL-H(THF中的1.0M,5.00mL,5.00mmol)。使反应混合物逐渐升高至室温并且继续搅拌48h。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭并通过Celite®床过滤。将滤液用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,得到粗材料(0.3g),其不经任何纯化即用于下一步骤中。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.72-4.61 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.28 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.04 (s, 3H),

1.41 (s, 9H)。

[0894] 程序AAAAB: (Z)-(4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲酰基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



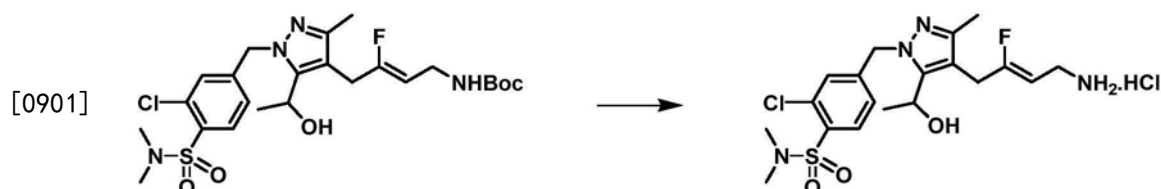
[0896] 在室温下向 (Z)-(4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(羟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.40g, 0.75mmol) 于 CH_2Cl_2 (20mL) 中的正搅拌溶液中添加 MnO_2 (4.00g, 46.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物通过 Celite® 塞过滤;在减压下浓缩滤液,以得到 (Z)-(4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲酰基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.35g, 88%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.85 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.2 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79-4.51 (m, 2H), 3.8-3.7 (br, 2H), 3.55 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0897] 程序AAAAC: (Z)-(4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0899] 在 -78°C 下向 (Z)-(4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-甲酰基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.25g, 0.47mmol) 的正搅拌溶液中添加甲基氯化镁 (乙醚中的 3.0M, 0.44mL, 1.32mmol)。使所得混合物逐渐升温至室温并且继续搅拌2h。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (2x 30mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的 20%-70% 乙酸乙酯洗脱来纯化,得到 (Z)-(4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.11g, 42%)。

[0900] 程序AAAAD: (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (化合物63) 的制备。

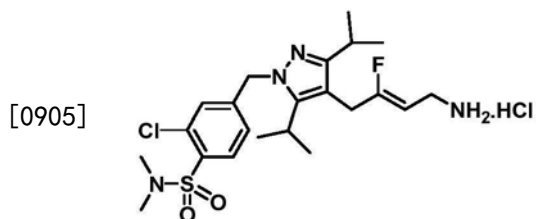


[0902] 在 0°C 下向 (Z)-(4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.28g, 0.51mmol) 于 1,4-二噁烷 (10mL) 中的正搅拌溶液中添加 HCl (4.0M 1,4-二噁烷; 5.00mL, 20.0mmol)。使所得混合物

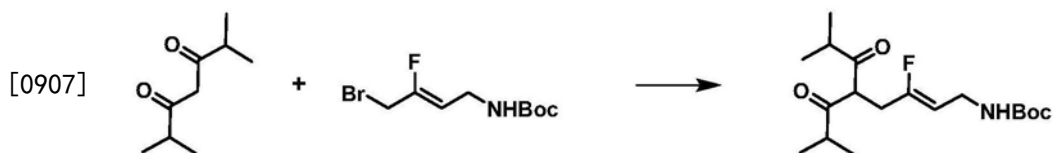
逐渐升高至室温并且继续搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。使用制备型HPLC[Waters Xbridge C18(150mm x 21.20mm), A=水中的0.05% HCl; B=MeCN; 梯度, 10-50% B, 流量: 15.0mL/min]纯化该粗材料。将这些级分冻干, 以得到(Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(130mg, 53%)。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.98(d, J=8.1Hz, 1H), 7.43(d, J=1.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 5.66(d, J=16.8Hz, 1H), 5.57(d, J=16.8Hz, 1H), 5.15(q, J=6.9Hz, 1H), 4.82-4.77(m, 1H), 3.70-3.53(m, 4H), 2.84(s, 6H), 2.26(s, 3H), 1.41(d, J=6.9Hz, 3H)。

[0903] 实施例41

[0904] (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物64)的制备。

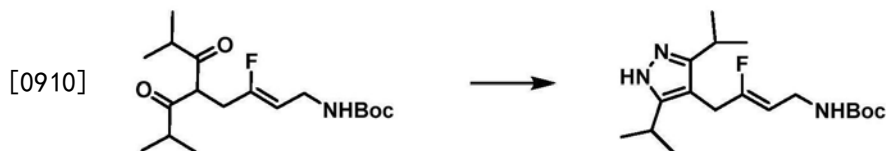


[0906] 程序AAAAE: (Z)-(3-氟-5-异丁酰基-7-甲基-6-氧代辛-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0908] 在0℃下在N₂下向2,6-二甲基庚烷-3,5-二酮(3.10g, 20.1mmol)于THF(10mL)和DMF(10mL)中的正搅拌溶液中添加NaHMDS(THF中的1.0M; 20.1mL, 20.1mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌10min并且然后添加THF(10mL)中的(Z)-(4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.80g, 6.71mmol)。使所得混合物逐渐升温至室温并且继续搅拌3h。将反应混合物倒入冰冷水(100mL)中, 并且用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并然后在真空中浓缩。所获得的残余物(2.3g)不经纯化即进行至下一步骤。

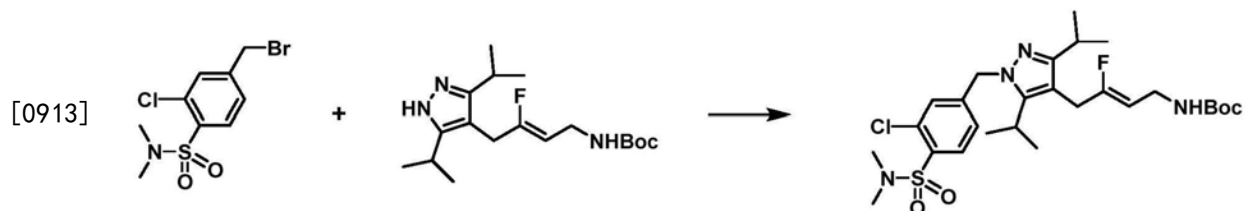
[0909] 程序AAAAF: (Z)-(4-(3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0911] 在室温下向(Z)-(3-氟-5-异丁酰基-7-甲基-6-氧代辛-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 3.86mmol)于乙醇(50mL)中的溶液中添加水合肼(5.00mL)。将所得混合物加热至回流, 持续12h。将反应混合物冷却至室温, 用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩, 以得到(Z)-(4-(3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.92g, 37%)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.62-4.50(m, 1H), 3.74(bs, 2H), 3.28(d, J=9.9Hz, 2H), 2.99-2.90

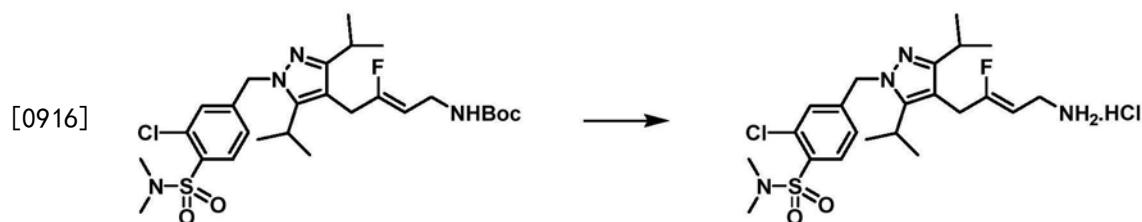
(m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, J=6.9Hz, 12H)。

[0912] 程序AAAAG: (Z)-4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0914] 在室温下向 (Z)-4-(3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.7g, 2.06mmol) 于 DMSO (10mL) 中的溶液中添加 KOH (0.23g, 4.12mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 10min 并且然后分批添加 4-(溴甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺 (0.66g, 2.47mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h。将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的 25%-30% 乙酸乙酯洗脱来纯化, 得到 (Z)-4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.62g, 53%)。

[0915] 程序AAAAH: (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-



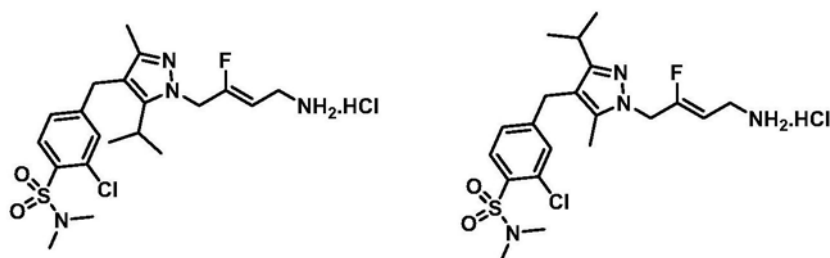
[0917] 二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (化合物64) 的制备。

[0918] 在 0℃ 下向 (Z)-4-(1-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.30g, 0.53mmol) 于 1,4-二噁烷 (10mL) 中的正搅拌溶液中添加 HCl (1,4-二噁烷中的 4.0M; 2.00mL, 8.00mmol)。使所得混合物逐渐升高至室温并且继续搅拌 1h。将反应混合物在减压下浓缩。使用制备型 HPLC [Waters Xbridge C18 (150mm x 21.20mm), A=水中的 0.05% HCl; B=MeCN; 梯度, 10-50%B, 流量: 15.0mL/min] 纯化该粗材料, 并且将这些级分冻干, 以得到 (Z)-4-((4-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3,5-二异丙基-1H-吡唑-1-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (134mg, 54%)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 7.97 (brs, 3H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.76-4.59 (m, 1H), 3.45 (d, J=8.7Hz, 4H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 1.19 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.11 (d, J=7.2Hz, 6H)。

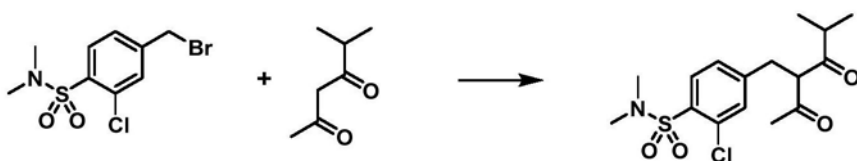
[0919] 实施例42

[0920] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (化合物65) 和 (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐 (化合物66) 的制备。

[0921] 程序AAAAI:4-(2-乙酰基-4-甲基-3-氧代戊基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。

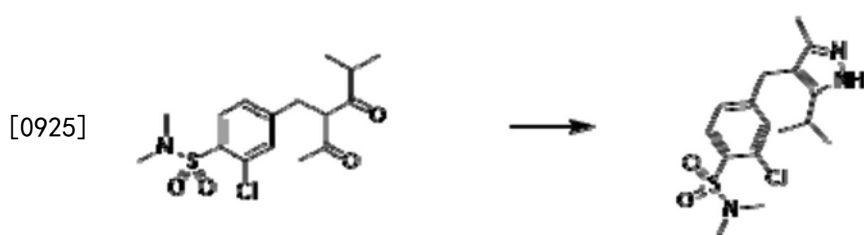


[0922]



[0923] 在室温下向5-甲基己烷-2,4-二酮(1.99mL,14.39mmol)于乙醇(15.0mL)中的正搅拌溶液中添加乙醇钠(乙醇中的21w%;1.71mL,5.27mmol)。在搅拌10min之后,添加碘化钾(797mg,4.79mmol),随后添加4-(溴甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.5g,4.79mmol)。将所得混合物在室温下搅拌10h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且然后在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的15%乙酸乙酯洗脱来纯化粗材料,以得到呈无色胶状物的4-(2-乙酰基-4-甲基-3-氧代戊基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.34g,78%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=1.6Hz,1H),7.36-7.38(m,1H),4.58(t,J=8.0Hz,1H),3.12-3.00(m,2H),2.76(s,6H),2.76-2.65(m,1H),2.16(s,3H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.79(d,J=6.4Hz,3H)。

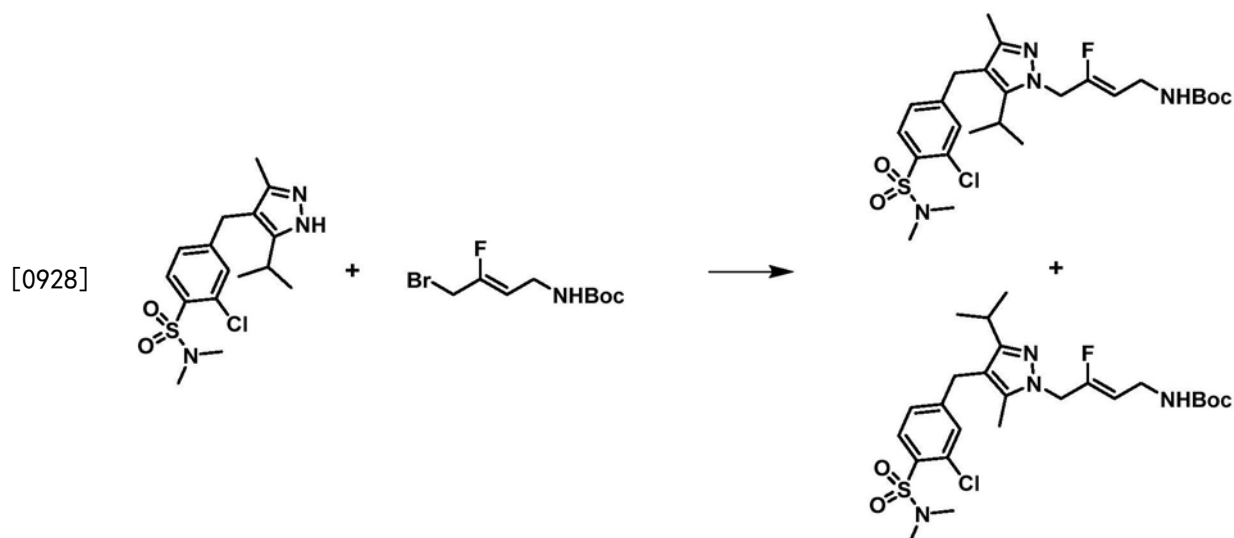
[0924] 程序AAAAJ:2-氯-4-((5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备。



[0925]

[0926] 在室温下向4-(2-乙酰基-4-甲基-3-氧代戊基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.34g,3.73mmol)于乙醇(15.0mL)中的正搅拌溶液中添加水合肼(0.36mL,7.46mmol)。将所得混合物在回流下加热并持续2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且然后在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的50%乙酸乙酯洗脱来纯化粗材料,以得到呈灰白色胶状物的2-氯-4-((5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.10g,83%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm:12.10(bs,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.37(d,J=1.2Hz,1H),7.23(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),4.04(s,2H),2.85(bs,1H),2.76(s,6H),2.03(s,3H),1.08(d,J=6.8,6H)。

[0927] 程序AAAAK: (Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备。



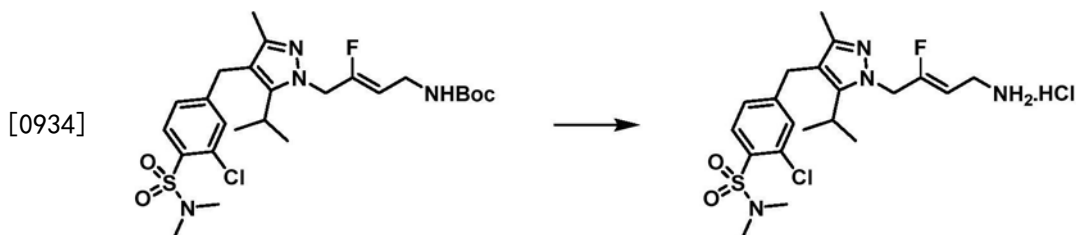
[0929] 在0℃下向氢化钠(石蜡油中的60w%; 248mg, 6.18mmol)于THF (40mL)中的搅拌悬浮液中添加2-氯-4-((5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(1.10g, 3.09mmol)于THF (10mL)中的溶液。在搅拌10min后,添加(Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.65g, 6.18mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用冰冷水(20mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取产物。将合并的有机物用水(2x 50mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并然后在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的15%乙酸乙酯洗脱来纯化粗材料,以得到异构体的混合物。通过制备型HPLC[Phenomenex Luna C-18 (250mm x 19mm), A=水中的10mM乙酸铵; B=MeCN; 梯度, 0/25, 10/78, 流量: 15.0mL/min]进一步纯化该混合物。将级分冻干,以得到(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(220mg, 13%),随后得到(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(380mg, 24%)。

[0930] (Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0931] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm: 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.82 (d, J=12.0Hz, 2H), 4.81 (dt, J=34.6, 7.2Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.57 (br, 2H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.8, 3H)。

[0932] 程序AAAAL: (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物65)的制备。

[0933] 在室温下向(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-



[0935] 氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.36mmol)于甲醇(0.2mL)中的正搅拌溶液中添加HCl(乙醚中的2.0M;3.00mL,6.00mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。在真空下浓缩反应混合物。将残余物用乙醚(20mL)研磨并将所得固体冻干,以得到呈灰白色固体的(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(118mg,67%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm:8.18(br s,3H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.38(d,J=1.2Hz,1H),7.19(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),4.98(dt,J=35.1,7.4Hz,1H),4.92(d,J=12.8Hz,2H),3.93(s,2H),3.49(t,J=5.2Hz,2H),3.17-3.14(m,1H),2.77(s,6H),1.93(s,3H),1.13(d,J=7.6Hz,6H)。

[0936] 程序AAAAM:(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(化合物66)的制备。

[0937] 在室温下向(Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-



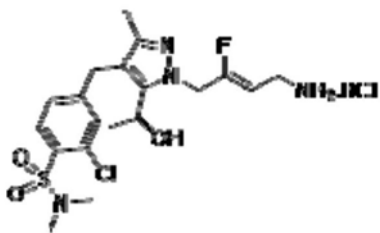
[0939] 氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg,0.66mmol)于甲醇(0.4mL)中的正搅拌溶液中添加HCl(乙醚中的2.0M;6.00mL,12.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙醚(20mL)研磨并将所得固体冻干,以得到呈灰白色固体的(Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐(220mg,70%)。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ ppm:7.97(d,J=8.1Hz,1H),7.44(s,1H),7.33-7.24(m,1H),5.42(d,J=12.2Hz,2H),5.26(dt,J=34.6,7.2Hz,1H),4.05(s,2H),3.71(d,J=7.3Hz,2H),3.16(t,J=7.1Hz,1H),2.86(s,6H),2.41(d,J=2.3Hz,3H),1.27(dd,J=7.0,1.2Hz,6H)。

[0940] 实施例43

[0941] 以下化合物根据程序M、N、O、AA、AC、AD、AE、AJ、AL、AM、AAAAN和AF制备。分离的对映体的绝对立体化学未明确确定。已任意分配立体化学。

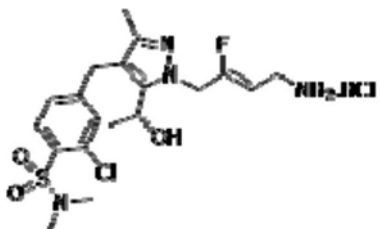
[0942] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐;对映体1(化合物52)。

[0943]



[0944] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐;对映体2(化合物53)。

[0945]

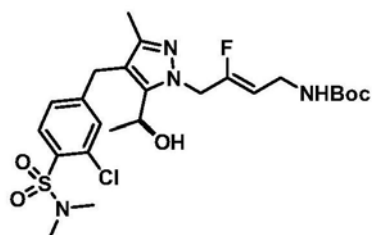


[0946] 程序AAAAN:外消旋-(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯的手性分离。

[0947] (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯;对映体1(62.0mg)和(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯;对映体2(70.0mg)二者均经由手性HPLC分离(Chiral Pak IA-3,0.46cm I.D.x 25cm长度,用CH₂Cl₂中的70%乙酸乙酯(含有0.1%二乙胺)等度洗脱,流速0.5mL/min)获得自外消旋(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg),其中(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯;对映体1首先被洗脱,并且(Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯;对映体2随后被洗脱。

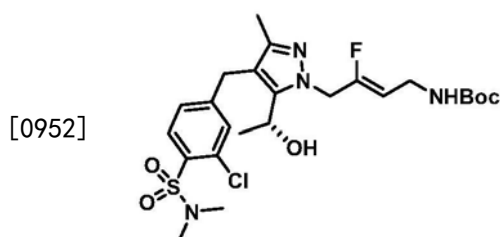
[0948] (Z)-(4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯;对映体1。

[0949]



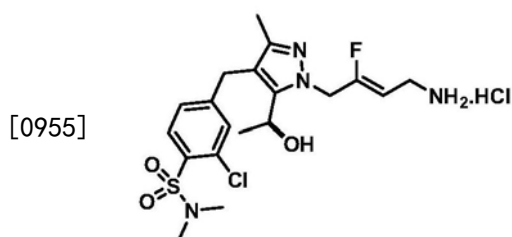
[0950] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ_{ppm}:7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.27-7.24(m,1H),7.11(ddt,J=8.2,1.6,0.8Hz,1H),5.04(q,J=6.7Hz,1H),4.89(d,J=9.9Hz,2H),4.73(dt,J=36.5,7.2Hz,1H),3.91(d,J=2.4Hz,2H),3.80(t,J=6.4Hz,2H),2.88(s,6H),2.07(s,3H),1.43(s,9H),1.41(d,J=6.3Hz,3H)。手性HPLC分析:R_t=6.74min(Chiral Pak IA-3,0.46cm I.D.x 25cm长度,在8min内用CH₂Cl₂中的70%乙酸乙酯(含有0.1%二乙胺)等度洗脱,流速0.5mL/min)。

[0951] (Z)-4-(4-(3-氯-4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-氟丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯;对映体2。



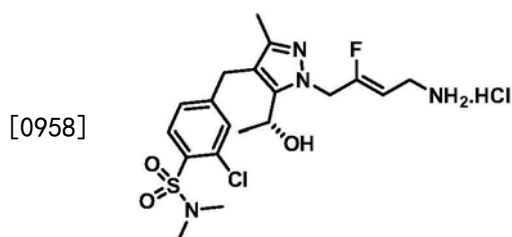
[0953] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 7.93 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.11 (ddt, $J=8.2, 1.6, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.04 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 4.73 (dd, $J=36.5, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 3.80 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)。手性HPLC分析:室温=7.41min (Chiral Pak IA-3, 0.46cm I.D. x 25cm长度, 在8min内用 CH_2Cl_2 中的70%乙酸乙酯(含有0.1%二乙胺)等度洗脱, 流速0.5mL/min)。

[0954] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐;对映体1(化合物52)。



[0956] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ_{ppm} : 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.00 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.67 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.41 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0957] (Z)-4-((1-(4-氨基-2-氟丁-2-烯-1-基)-5-(1-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氯-N,N-二甲基苯磺酰胺盐酸盐;对映体2(化合物53)。

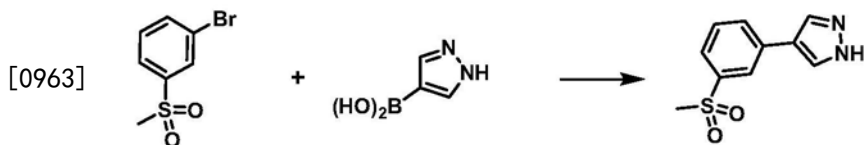


[0959] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} : 8.17 (s, 3H), 7.84 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.13-4.89 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0960] 实施例44

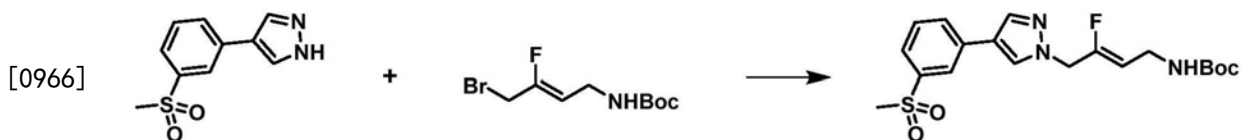
[0961] (Z)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基)苄基)-1H-吡唑-1-基)丁-2-烯-1-胺盐酸盐(化合物67)的制备。

[0962] 程序AAAA0:4-(3-(甲基磺酰基)苄基)-1H-吡唑的制备。



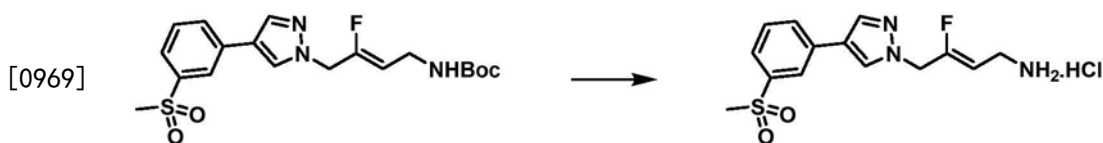
[0964] 向装备有搅拌棒并装有DMF (9.0mL) 中的1-溴-3-(甲基磺酰基) 苯 (0.60g, 2.55mmol) 微波小瓶中添加 (1H-吡唑-4-基) 硼酸 (0.34g, 3.06mmol)。然后将反应混合物用N₂吹扫10min。向其中添加水 (3.0mL) 中的K₂CO₃ (1.05g, 7.65mmol)，然后添加PdCl₂ (dppf) ·CH₂Cl₂ (0.21g, 0.25mmol)。将所得混合物在微波中在120℃下加热并继续搅拌1.5h。将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中。将含水混合物用乙酸乙酯 (2x 100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤，经Na₂SO₄干燥，并在真空中浓缩。经由硅胶使用己烷中的50%乙酸乙酯洗脱来纯化粗材料，以得到呈棕色固体的4-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-1H-吡唑3 (0.24g, 42%)。LCMS (M+1) :m/z=223.4。

[0965] 程序AAAAP: (Z)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-1H-吡唑-1-基) 丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯的制备。



[0967] 在0℃下向4-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-1H-吡唑3 (0.310g, 1.39mmol) 于DMF (10mL) 中的正搅拌溶液中依次添加碳酸铯 (1.36g, 4.18mmol) 和 (Z)-4-溴-3-氟丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯4 (0.450g, 1.67mmol)。然后使所得混合物升温至室温并且继续搅拌3h。将反应混合物用冷水稀释，并且用乙酸乙酯 (2x 150mL) 萃取产物。将合并的有机物用盐水溶液 (2x 20mL) 洗涤，经Na₂SO₄干燥，并然后在真空中浓缩。将粗材料经由硅胶使用己烷中的40%乙酸乙酯洗脱来纯化，得到呈棕色胶体的 (Z)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-1H-吡唑-1-基) 丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯5 (0.32g, 56%)。LCMS (M+1-C₄H₈) :m/z=354.1

[0968] 程序AAAAQ: (Z)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-1H-吡唑-1-基) 丁-2-烯-1-胺盐酸盐 (化合物67) 的制备。



[0970] 在0℃下向 (Z)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-1H-吡唑-1-基) 丁-2-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.25g, 0.61mmol) 于乙醚 (10mL) 和甲醇 (1.0mL) 中的正搅拌溶液中添加HCl (乙醚中的2.0M; 9.10mL, 18.2mmol)。使所得混合物升温至室温并且继续搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物用乙醚研磨并在高真空下干燥所得固体，以得到呈白色固体的 (Z)-3-氟-4-(4-(3-(甲基磺酰基) 苯基)-1H-吡唑-1-基) 丁-2-烯-1-胺盐酸盐 (0.17g, 77% 产率)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) ppm: δ8.28 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.14 (td, J=1.8, 0.5Hz, 1H), 8.07 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=7.8, 1.8, 1.1Hz, 1H), 7.84 (ddd, J=7.8, 1.9, 1.1Hz, 1H), 7.66 (td, J=7.8, 0.5Hz, 1H), 5.23 (dt, J=33.4, 7.4Hz, 1H), 5.08 (dd, J=14.6, 0.9Hz, 2H), 3.69 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.18 (s, 3H)。

[0971] 实施例45

[0972] 确定本发明的化合物抑制来自不同来源的LOX和LOXL1-4的能力的方法

[0973] 赖氨酰氧化酶 (LOX) 是细胞外铜依赖性酶,其氧化胶原中的肽基赖氨酸和羟基赖氨酸残基以及弹性蛋白中的赖氨酸残基,以产生肽基 α -氨基脂肪- δ -半醛。此催化反应可以通过结合至LOX的活性位点的 β -氨基丙腈 (BAPN) 来可逆地抑制 (Tang S.S.,Trackman P.C.And和Kagan H.M.,Reaction of α -aminopropionitrile with beta-aminopropionitrile[主动脉赖氨酰氧化酶与 β -氨基丙腈的反应].J Biol Chem[生物化学杂志]1983;258:4331-4338)。存在五种LOX家族成员;这些成员是LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4。LOX和LOXL家族成员可以要求为来自商业来源的重组活性蛋白或者从动物组织像牛主动脉、腱、猪皮肤萃取;或者由细胞培养物制备。本发明的化合物的抑制性作用针对给定LOX-LOXL制剂使用高通量偶合比色方法来测试 (Holt A.和Palcic M.,A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases,copper-containing amine oxidases and related enzymes[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合连续吸收板读取器测定].Nat.Protoc.[自然实验手册]2006;1:2498-2505)。该测定使用384或96孔格式开发。简言之,在标准384孔板测定中,在1 μ M莫非吉兰和0.5mM巴吉林 (以分别抑制SSAO和MAO-B和MAO-A) 存在下,将25 μ L任何同工酶和直向同源物于1.2M脲、50mM硼酸钠缓冲液 (pH 8.2) 中的稀释液添加到每个孔中。将测试化合物溶解于DMSO中并在与该酶在37 $^{\circ}$ C下孵育30min之后在具有11个数据点 (通常在微摩尔或纳摩尔范围内) 的浓度反应曲线 (CRC) 中测试。然后将二十五 μ L的以1.2M脲、50mM硼酸钠缓冲液 (pH 8.2) 制备的含有两倍 K_M 浓度的腐胺 (Sigma Aldrich,例如对于LOX为20mM,或者对于LOXL2和LOXL3为10mM)、120 μ M Amplex Red (Sigma Aldrich) 和1.5U/mL辣根过氧化物酶 (Sigma Aldrich) 添加到对应孔中。以上体积在96孔板的情况下加倍。在温度从37 $^{\circ}$ 至45 $^{\circ}$ C、激发565nm和发射590 (Optima;BMG labtech) 下每隔2.5min读取荧光 (RFU),持续30min。使用MARS数据分析软件 (BMG labtech) 计算每个孔的动力学斜率并且将此值用于推导 IC_{50} 值 (Dotmatics)。发明性化合物抑制胺氧化酶活性LOX和其他家族成员的能力示出在表2中。

[0974] 表2

[0975] 本发明的化合物的实施例的LOX和LOXL2抑制性活性

[0976]

化合物	牛 LOX 活性 IC ₅₀ (微摩尔)	人类 LOXL2 活性 IC ₅₀ (微摩尔)
BAPN	<1	<1
1	<10	<1
2	<10	<1
3	<10	<1
4	<10	<1
5	>10	<1
6	<10	<1
7	<10	<1
8	<10	<1
9	<10	<1
10	<10	<1
11	<10	<1
12	<10	<1
13	<10	<1
14	<10	<10
15	<10	<1
16	<10	<1
17	>10	<1
18	<10	<1
19	<10	<1
20	<10	<1
21	<10	<1
22	<10	<1
23	<10	<1
24	<10	<1

[0977]

25	<10	<1
26	<10	<1
27	<10	<1
28	<10	<1
29	<10	<1
30	>10	<1
31	>10	<1
32	<10	<1
33	<10	<1
34	<10	<1
35	<10	<1
36	>10	<1
37	<10	<1
38	<10	<1
39	<10	<1
40	<10	<1
41	<10	<1
42	<10	<1
43	<10	<1
44	<10	<1
45	<10	<1
45	<10	<1
46	<10	<1
47	<10	<1
48	<10	<1
49	<10	<1
50	<10	<1
51	<10	<1
52	>10	<1
53	>10	<1
54	>10	>1
55	<10	<1
56	<10	<1
57	<10	<1
58	>10	<1
59	>10	<1
60	<10	<1
61	>10	<1
62	<10	<1
63	<10	<1
64	<10	<1
65	<10	<1
66	<10	<1
67	<10	<1

[0978] 实施例46

[0979] 确定具有式I的化合物抑制人类重组SSAO/VAP-1的能力的方法

[0980] 人类重组SSAO/VAP-1胺氧化酶活性使用如对于单胺氧化酶、含铜氧化酶和相关氧

化酶所述的偶合比色方法来确定 (Holt A.和Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes[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合连续吸收板读取器测定]. Nat Protoc[自然实验手册]2006;1:2498-2505)。简言之,克隆的与人类SSAO/VAP-1的残基34-763相对应并结合小鼠Igκ (κ) 信号序列、N端flag表位标签和烟草蚀纹病毒 (TEV) 裂解位点的cDNA模板通过Genea室温AG在哺乳动物表达载体 (pLO-CMV) 中组装。将含有人类SSAO/VAP-1残基的此载体转移到CHO-K1糖基化突变体细胞系Lec 8中。分离稳定表达人类SSAO/VAP-1的克隆并大规模培养。使用免疫亲和力和色谱纯化并回收活性人类SSAO/VAP-1。这可用作SSAO/VAP-1活性的来源。高通量比色测定使用96或384孔格式开发。简言之,在标准96孔板测定中,将50μL 0.1M磷酸钠缓冲液 (pH 7.4) 中的纯化的人类SSAO/VAP-1 (0.25μg/mL) 添加到每个孔中。将测试化合物溶解于DMSO中并在与人类SSAO/VAP-1在37℃下孵育30min之后在具有4-11个数据点 (通常在微摩尔或纳摩尔范围内) 的浓度反应曲线 (CRC) 中测试。在30min孵育,将50μL以0.1M磷酸钠缓冲液 (pH 7.4) 制备的含有600μM苄胺 (Sigma Aldrich)、120μM Amplex Red (Sigma Aldrich) 和1.5U/mL辣根过氧化物酶 (Sigma Aldrich) 的反应混合物添加到对应孔中。在37℃、激发565nm和发射590 (Optima; BMG labtech) 下每隔2.5min读取荧光单位 (RFU), 持续30min。使用MARS数据分析软件 (BMG labtech) 计算每个孔的动力学斜率并且将此值用于推导IC₅₀值 (Dotmatics)。具有式I的化合物抑制SSAO/VAP-1的能力示出在表3中。

[0981] 实施例47

[0982] 确定具有式I的化合物抑制人类重组MAO-B的能力的方法

[0983] 本发明的化合物的特异性通过在体外确定其抑制MAO-B活性的能力来测试。将重组人类MAO-B (0.06mg/mL; Sigma Aldrich) 用作MAO-B酶活性的来源。该测定以与对于人类SSAO/VAP-1 (实施例46) 类似的方式进行,除了底物苄胺以100μM使用。具有式I的化合物抑制MAO-B的能力示出在表3中。

[0984] 表3

[0985] 具有式I的化合物对LOX和LOXL2与对SSAO/VAP-1和MAO-B相比的选择性

[0986]

化合物	SSAO/VAP-1 活性 IC ₅₀ (微摩尔)	MAO-B 活性 IC ₅₀ (微摩尔)
BAPN	>100	>100
1	<10	>10
2	>30	>30
3	>30	>30
4	>30	>30
5	>30	>30
6	>30	>30
7	>10	>30
8	>10	>30
9	>10	>10
10	<10	>10
11	<10	>30
12	<10	>30
13	>30	>30
14	>30	>30
15	<10	>30
16	>10	>30
17	>10	>30
18	>30	>30
19	>30	>30
20	<10	>30
21	<10	>30
22	>10	>30
23	>30	>30
24	>30	>30
25	>30	>30

[0987]

26	<10	>30
27	>30	>30
28	>30	>30
29	>30	>30
30	>30	>30
31	>30	>30
32	>30	>30
33	-	-
34	-	-
35	-	-
36	-	>30
37	-	-
38	-	-
39	-	-
40	-	-
41	-	-
42	-	-
43	-	-
44	-	-
45	-	-
46	-	-
47	-	-
48	-	-
49	-	-
50	-	-
51	-	-
52	>30	>30
53	>30	>30
54	-	-
55	-	-
56	-	-
57	-	-

[0988]

58	-	-
59	>30	-
60	>30	-
61	>30	-
62	>30	-
63	-	-
64	-	-
65	-	-
66	-	-
67	-	-

[0989] LOX和LOXL1-4酶是黄素依赖性和铜依赖性胺氧化酶的大家族的成员,该家族包括SSAO/VAP-1和单胺氧化酶-B(MAO-B)。本发明的化合物相对于SSAO/VAP-1、MAO-B和其他家族成员选择性抑制LOX酶家族的成员。选择性程度的实施例可见于表3中。

[0990] 实施例48

[0991] CCl₄诱导的肝纤维化的抑制

[0992] LOXL2抑制剂治疗炎症/纤维化疾病的用途的分析通过使用CCl₄诱导的肝纤维化模型来进行。由于肝细胞的再生能力,肝损伤之后频繁地发生完全薄壁组织再生。由于施用CCl₄而引起的连续肝损伤导致细胞外基质积累,伴随复发性肝细胞坏死、炎症和再生过程,从而引起肝纤维化并因此引起肝硬化(参见Natsume,M.等人,Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice[在四氯化碳处理的IL-6缺陷型小鼠中减轻的肝纤维化和压低的血清白蛋白水平].J.Leukoc.Biol.[白细胞生物学杂志],1999,66,.601-608,还参见Yao,Q,Y.等人Inhibition by curcumin of multiple sites of the transforming growth factor-beta1 signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats[通过转化生长因子β1信号传导途径的多个位点的姜黄色素进行的抑制减轻了大鼠中由四氯化碳诱导的肝纤维化的进展].BMC Complement Altern Med.[补充与替代医学],2012年9月16日;12(1):156.)。

[0993] 向小鼠腹膜内注射CCl₄(i.p.) 1mL/kg橄榄油中的25%CCl₄,每周两次,持续6周的总时间段。贯穿整个实验程序的时段或仅在施用CCl₄后3周并然后贯穿整个研究施用0.1-100mg/Kg的化合物15。与显示肝脏纤维化增加的媒介物处理的组相比,化合物15施用显示多至50%减少,如在定量的情况下通过肝天狼星红染色所证明(参见图1)。

[0994] 实施例49

[0995] 转移癌的抑制

[0996] LOXL2抑制剂治疗癌症的用途的分析通过使用口腔转移癌小鼠模型来进行。

[0997] 向小鼠注射表达用于追踪的DsRed的转移口腔癌细胞系。通过基于DsRed表达的体内成像(IVIS)并在多至五周的时段内通过卡尺测量小鼠舌头来每周监测小鼠。贯穿整个实验程序的时段或贯穿整个实验仅一周两次施用0.1-100mg/Kg的化合物15。与显示舌头癌症

体积增加以及贯穿身体的转移的媒介物处理的组相比,化合物15施用显示显著减少,如通过舌头体积和转移扩散的减少所证明(参见图2)。

肝纤维化评分

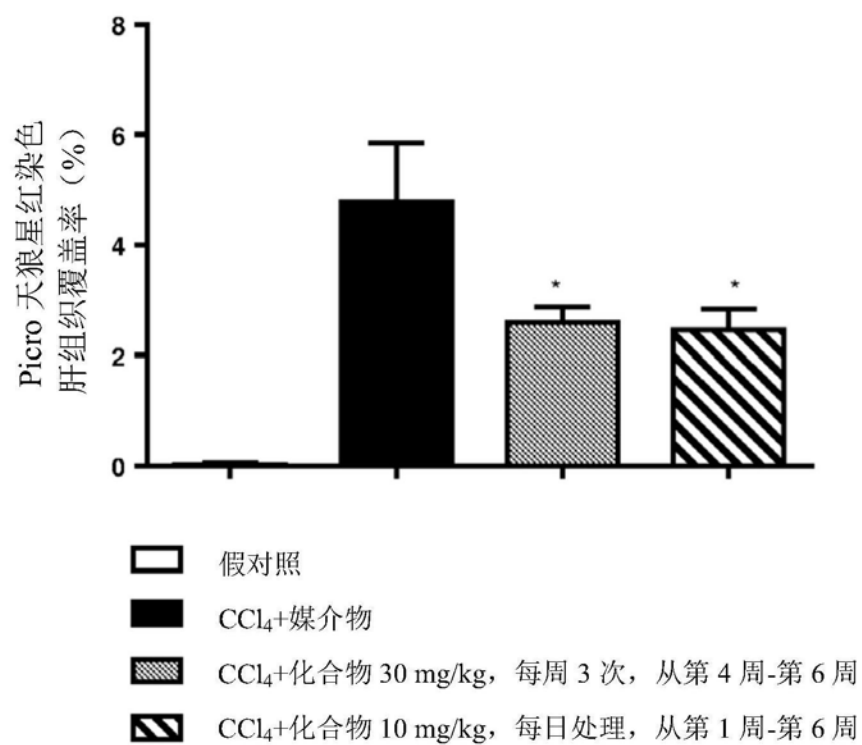


图1

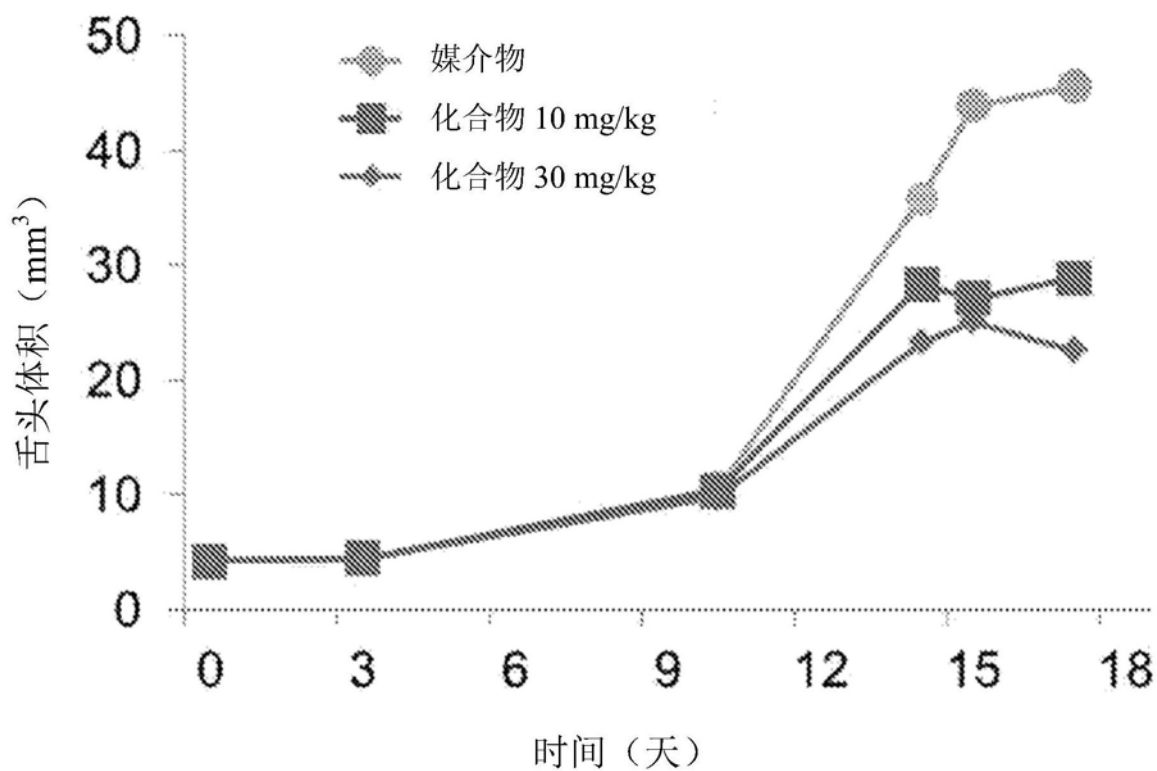


图2