



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105339357 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201480026453. X

申请人 艾伯维公司

(22) 申请日 2014. 03. 14

(72) 发明人 A. 豪普特 J. 丁格斯 L. 昂格

(30) 优先权数据

61/786869 2013. 03. 15 US

K. 维克 R. 范瓦特朔特

61/918524 2013. 12. 19 US

K. 德雷舍尔 A.L. 雷洛

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

2015. 11. 10

代理人 郭慧 彭昶

(86) PCT国际申请的申请数据

(51) Int. Cl.

PCT/EP2014/055062 2014. 03. 14

C07D 239/42(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/506(2006. 01)

W02014/140246 EN 2014. 09. 18

A61P 25/00(2006. 01)

(71) 申请人 艾伯维德国有限责任两合公司

地址 德国威斯巴登

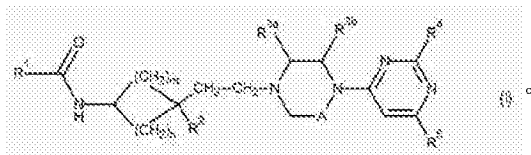
权利要求书9页 说明书49页

(54) 发明名称

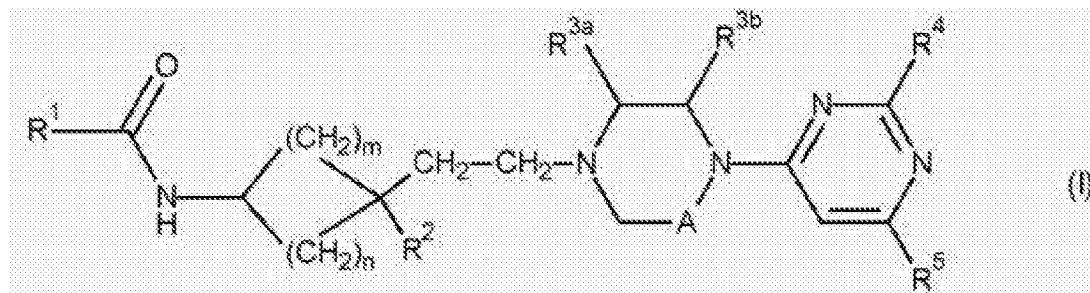
适用于治疗对多巴胺 D3 受体的调节有反应的病症的酰基氨基环烷基化合物

(57) 摘要

本发明涉及新型酰基氨基环烷基化合物, 特别地涉及本文描述的式 (I) 的化合物并且涉及它们的盐和 N- 氧化物。化合物具有有价值治疗性质并且特别地适用于治疗对多巴胺 D3 受体的调节有反应的疾病。在式 I 中, 变量具有下列含义: m 为 1 或 2, n 为 1 或 2, A 选自 CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂ 和 CF₂CH₂, R¹ 为含氧环状基团, 选自例如 C₃-C₆ 环烷基, 其携带一或两个选自 OH、C₁-C₂- 烷氧基、氟代 C₁-C₂- 烷氧基、和羰基氧的含氧基团, R² 选自氢、OH 和氟, R^{3a} 选自氢和甲基, R^{3b} 选自氢和甲基, R⁴ 为支化 C₄-C₆ 烷基或支化氟代 C₄-C₆ 烷基, 和 R⁵ 尤其为 C₁-C₆ 烷基、氟代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₂- 烷氧基 -C₁-C₄- 烷基、氟代 C₁-C₂- 烷氧基 -C₁-C₄- 烷基、羟基 -C₁-C₄- 烷基、氟代羟基 -C₁-C₄- 烷基、氧杂环丁烷基、氟代氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氟代氧杂环戊烷基、C₃-C₅ 环烷基、氟代 C₃-C₅ 环烷基等



1. 式 I 的化合物



其中

m 为 1 或 2,

n 为 1 或 2,

A 选自 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CHFCH_2 和 CF_2CH_2 ,

R^1 为含氧环状基团, 选自氧杂环丁烷基、氟代氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氟代氧杂环戊烷基、 C_3 - C_6 环烷基, 其携带一或两个选自 OH 、 C_1 - C_2 - 烷氧基、氟代 C_1 - C_2 - 烷氧基、和羰基氧的含氧基团, 并且其可以另外携带 1 或 2 个选自氟、 C_1 - C_2 - 烷基和氟代 C_1 - C_2 - 烷基的基团

R^2 选自氢和氟,

R^{3a} 选自氢和甲基,

R^{3b} 选自氢和甲基,

R^4 为支化 C_4 - C_6 烷基或支化氟代 C_4 - C_6 烷基, 和

R^5 选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_2 - 烷氧基- C_1 - C_4 - 烷基、氟代 C_1 - C_2 - 烷氧基- C_1 - C_4 - 烷基、羟基- C_1 - C_4 - 烷基、氟代羟基- C_1 - C_4 - 烷基、氧杂环丁烷基、氟代氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氟代氧杂环戊烷基、 C_3 - C_5 环烷基、氟代 C_3 - C_5 环烷基、 C_3 - C_5 环烷基- C_1 - C_4 - 烷基、氟代 C_3 - C_5 环烷基- C_1 - C_4 - 烷基、 C_3 - C_5 环烷氧基- C_1 - C_4 - 烷基和氟代 C_3 - C_5 环烷氧基- C_1 - C_4 - 烷基, 其中最后六个所述基团组中的环烷基部分可以携带 1 或 2 个选自羟基、 C_1 - C_2 - 烷氧基、氟代 C_1 - C_2 - 烷氧基、 C_1 - C_2 - 烷基和氟代 C_1 - C_2 - 烷基的基团, 其中最后两个所述基团中的环烷氧基部分可以携带 1 或 2 个选自羟基、 C_1 - C_2 - 烷氧基、氟代 C_1 - C_2 - 烷氧基、 C_1 - C_2 - 烷基和氟代 C_1 - C_2 - 烷基的基团,

这些化合物的 N-氧化物、前药和药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 选自 C_3 - C_6 环烷基, 其携带一个选自 OH 、甲氧基和羰基氧的含氧基团, 并且其可以另外携带 1 个选自氟、 C_1 - C_2 - 烷基和氟代 C_1 - C_2 - 烷基的基团。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 选自 1-羟基环丙基、2-羟基环丙基、1-羟基环丁基、2-羟基环丁基、3-羟基环丁基、3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基、2-氧代环丁基、3-羟基环戊基、2-羟基环戊基、3-羟基环己基、4-羟基环己基、4-甲氧基环己基和 4-氧代环己基。

4. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 为 2-氧杂环丁烷基或 3-氧杂环丁烷基。

5. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R^2 为氢。

6. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 m 为 2。

7. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 n 为 2。

8. 权利要求 1 至 7 任一项所述的化合物, 其中 m 和 n 都为 1。

9. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 为氢。

10. 权利要求 1 至 8 任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 为甲基和 R^{3b} 为氢, 或者 R^{3a} 为氢和 R^{3b} 为甲基。

11. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 A 为 CH_2 。

12. 权利要求 1 至 10 任一项所述的化合物, 其中 A 为 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 。

13. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R^4 为支化 C_4 - C_6 烷基并且特别是叔丁基。

14. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中 R^5 选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_3 烷基、和 C_3 - C_5 环烷基, 其未被取代或携带 1 或 2 个选自氟、 C_1 - C_2 - 烷基和氟代 C_1 - C_2 - 烷基的基团。

15. 权利要求 14 所述的化合物, 其中 R^5 选自二氟甲基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、1-甲基环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基、2,2-二氟环丙基、环丁基、1-氟环丁基、3,3-二氟环丁基、和环戊基。

16. 权利要求 1 至 13 任一项所述的化合物, 其中 R^5 选自 C_1 - C_2 - 烷氧基、 C_1 - C_2 - 烷基、氟代 C_1 - C_2 - 烷氧基、 C_1 - C_2 - 烷基和羟基、 C_1 - C_4 - 烷基。

17. 权利要求 16 所述的化合物, 其中 R^5 选自甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基和 2-羟基-2-甲基丙基。

18. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其中

A 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 ;

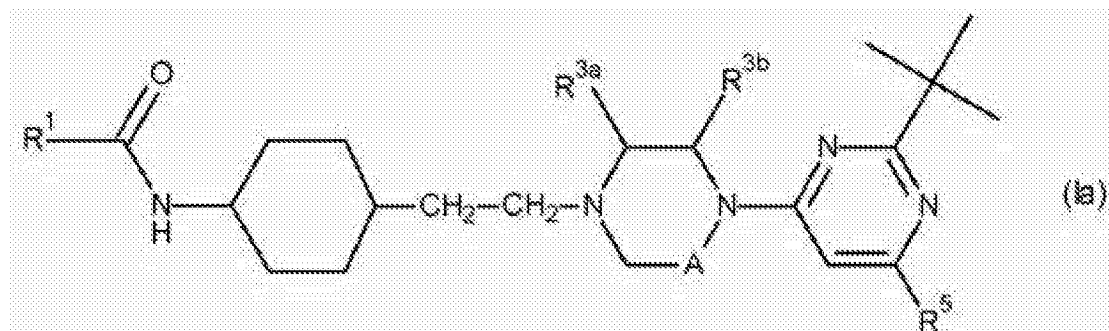
R^1 为 4-羟基环己基、3-羟基环丁基、或 3-(三氟甲基)-3-羟基环丁基;

R^2 为氢;

R^{3a} 和 R^{3b} 为氢, 或者 R^{3a} 为甲基和 R^{3b} 为氢或 R^{3a} 为氢和 R^{3b} 为甲基; 和

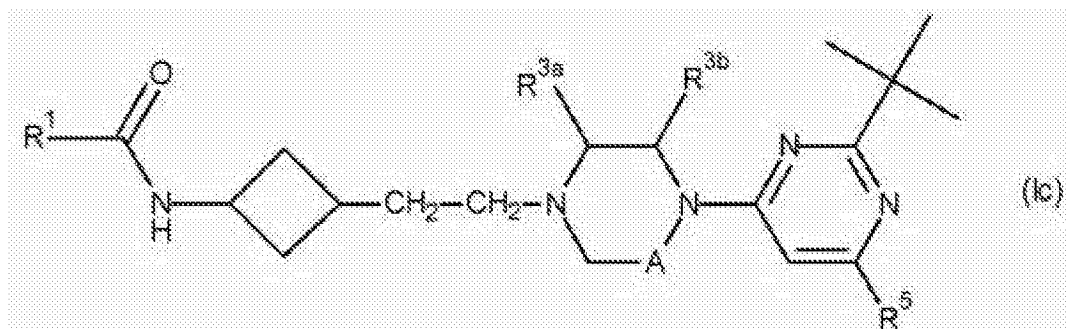
R^4 为叔丁基。

19. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其为式 Ia 的化合物,



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 和 A 如前述权利要求任一项定义, 这些化合物的 N-氧化物、前药和药学上可接受的盐。

20. 权利要求 1 至 18 任一项所述的化合物, 其为式 Ic 的化合物,



其中 R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁵和 A 如前述权利要求任一项定义,这些化合物的 N-氧化物、前药和药学上可接受的盐。

21. 前述权利要求任一项所述的化合物,其中在式 I 或 Ia 或 Ic 中,基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R²主要采用顺式-构型。

22. 权利要求 1 至 20 任一项所述的化合物,其中在式 I 或 Ia 或 Ic 中,基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R²主要采用反式-构型。

23. 根据权利要求 1 所述的化合物,其选自:

N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺;

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺;

反式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺;

顺式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺;

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺;

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基环己烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基环己烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基环己烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基环己烷甲酰胺,

N-[3-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[反式-3-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-3-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]

乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-3-[2-[4-[2- 叔丁基-6-(2- 甲氧基乙基) 嘧啶-4- 基] 哌嗪-1- 基] 乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-3-[2-[4-[2- 叔丁基-6-(2- 甲氧基乙基) 嘧啶-4- 基] 哌嗪-1- 基] 乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

N-[3-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

反式-N-[反式-3-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-3-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-3-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-3-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环丁基]-4- 羟基- 环己烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-4-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-4-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-[2- 叔丁基-6-(2- 甲氧基乙基) 嘧啶-4- 基] 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2- 叔丁基-6-(2- 甲氧基乙基) 嘧啶-4- 基] 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2- 叔丁基-6-(2- 甲氧基乙基) 嘧啶-4- 基] 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2- 叔丁基-6-(2- 甲氧基乙基) 嘧啶-4- 基] 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2- 叔丁基-6-(2- 甲氧基乙基) 嘧啶-4- 基] 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基- 环丁烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基-3-(三氟甲基) 环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[4-[2-[4-(2- 叔丁基-6- 环丁基- 嘧啶-4- 基) 哌嗪-1- 基] 乙基] 环己基]-3- 羟基-3-(三氟甲基) 环丁烷甲酰胺,

反式 -N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-(2,6-二叔丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式 -N-[反式-4-[2-[4-(2,6-二叔丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式 -N-[顺式-4-[2-[4-(2,6-二叔丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式 -N-[反式-4-[2-[4-(2,6-二叔丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式 -N-[顺式-4-[2-[4-(2,6-二叔丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式 -N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式 -N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式 -N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式 -N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-甲氧基-环己烷甲酰胺,

反式 -N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-甲氧基-环己烷甲酰胺,

反式 -N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-甲氧基-环己烷甲酰胺,

顺式 -N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-甲氧基-环己烷甲酰胺,

顺式 -N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-甲氧基-环己烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺,

N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺,

N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(1-甲基环丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]

基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(1-甲基环丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(1-甲基环丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(1-甲基环丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(1-甲基环丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

N-[4-[2-[4-[(3R)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[反式-4-[2-[4-[(3R)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[(3R)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[(3R)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[(3R)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺，

N-[4-[2-[(3S)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[反式-4-[2-[(3S)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-4-[2-[(3S)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-4-[2-[(3S)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-4-[2-[(3S)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环戊基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环戊基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环戊基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环戊基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环戊基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺,

N-[3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

反式-N-[反式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]

环丁基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺,

和这些化合物的N-氧化物、前药和药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求1所述的化合物,其选自

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺;

N-[3-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺;

顺式-N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺;

顺式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺;

和这些化合物的N-氧化物、前药和药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其选自

反式-N-[(1S)-3-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环戊基]-4-羟基-环己烷甲酰胺;

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺;

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-甲氧基-环丁烷甲酰胺;

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺;

反式-N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-甲氧基-环丁烷甲酰胺;

反式-N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺;

和这些化合物的N-氧化物、前药和药学上可接受的盐。

26. 权利要求1至25中任一项所述的化合物,其用作药物。

27. 药物组合物,其包含至少一种权利要求1至25中任一项所述的化合物,任选以及至少一种生理学可接受的载体或辅助物质。

28. 治疗对于使用多巴胺 D₃受体配体治疗敏感的医学病症或疾病状态的方法,所述方法包括给予需要其的个体有效量的至少一种权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物。

29. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述医学病症为中枢神经系统的病症或疾病状态。

30. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述医学病症为选自帕金森病、精神分裂症、躁郁症、抑郁症、意图紊乱、焦虑症、运动障碍,特别是 L-DOPA 诱导的运动障碍 (LID)、认知功能障碍、疼痛、与药物滥用有关的病症和进食障碍的病症或疾病状态。

31. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述医学病症为肾功能障碍如糖尿病肾病。

适用于治疗对多巴胺 D3 受体的调节有反应的病症的酰基 氨基环烷基化合物

[0001] 发明背景

本发明涉及新型酰基氨基环烷基化合物,特别地涉及本文描述的式 I 的化合物。所述化合物具有有价值治疗性质并且特别地适用于治疗对多巴胺 D3 受体的调节有反应的疾病。

[0002] 神经元尤其可经由 G 蛋白偶联受体获得其信息。有大量物质经由这些受体发挥其作用。其中一种是多巴胺。存在有关多巴胺存在及其作为神经递质的生理功能的证实发现。多巴胺能神经递质系统的病症导致中枢神经系统疾病,其包括例如精神分裂症、躁郁症、抑郁症、帕金森病、与药物滥用有关的病症。这些病症以及其它疾病可使用与多巴胺受体相互作用的药物来治疗。

[0003] 直到 1990 年,在药理上明确界定了两种多巴胺受体亚型,称为 D1 和 D2 受体。最近,已经发现第三种亚型,即 D3 受体,其似乎可介导抗精神病药和抗帕金森病药物的某些作用(J. C. Schwartz 等人,“The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics” in *Novel Antipsychotic Drugs*, H. Y. Meltzer, ed., Raven Press, New York 1992, p. 135-144; M. Dooley 等人, *Drugs and Aging* 1998, 12:495-514; J. N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 2001, 90:231-59, “The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs”)。其后,多巴胺受体被分成两个家族。一方面,存在由 D2、D3 和 D4 受体构成的 D2 组,另一方面,存在由 D1 和 D5 受体构成的 D1 组。

[0004] 尽管 D1 和 D2 受体广泛地分布,但 D3 受体似乎以区位选择性方式表达。因此,这些受体优先存在于边缘系统和中脑边缘多巴胺系统的投影区中,尤其是在伏隔核(nucleus accumbens)中,但是也存在于其它区域例如扁桃腺中。由于这种相当地区域选择性表达,D3 受体被视为具有很少副作用的靶标,并且假设在选择性 D3 配体可具有已知抗精神病药物的性质时,将不可能具有其多巴胺 D2 受体-介导的神经性副作用(P. Sokoloff 等人, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1):224(1992), “Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor”; P. Sokoloff 等人, *Nature*, 347:146(1990), “Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor(D3) as a Target for Neuroleptics”)。

[0005] 已建议选择选择性多巴胺 D3 受体配体用于治疗帕金森病、精神分裂症、抑郁症、意图紊乱(无动机)(参见 J. N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 90, 2001, 231-259; B. Levant, *CNS Drugs* 1999, 12, 391)、用于治疗认知功能障碍,特别地与精神分裂症或痴呆有关的认知功能障碍(参见 J. Laszy 等人, *Psychopharmacology*, 2005, 179, 567-575)、用于治疗与物质滥用有关的紊乱,即用于治疗药物成瘾或药物依赖(参见 J. N. Joyce, loc. cit. 和 C. A. Heidbreder, *Brain Research Reviews* 49, 2005, 77-105)、用于治疗焦虑症(参见 Z. Rogoz 等人, *Polish Journal of Pharmacology*, 2003, 55, 449-454)、用于治疗疼痛(参见 Levant 等人, *Neurosci. Lett.* 2001, 303, 9)、用于

治疗肾功能障碍（参见 B. Mühlbauer, E. Küster, G. Luippold, *Acta Physiologica Scandinavica*, 2000, 168(1), 219-223）、用于治疗进食障碍（参见 S.C. Benoit, J. A. McQuade, D. J. Clegg, M. Xu, P.A. Rushing, S.C. Woods, R.J. Seeley, J. Randy, *Behavioral Neuroscience*, 2003, 117(1), 46-54）和用于治疗运动障碍，特别是 L-3, 4-二羟基苯基丙氨酸（L-DOPA）诱导的运动障碍（LID）（参见 Naomi P. Visanji, Susan H. Fox, Tom Johnston, Gabriela Reyes, Mark J. Millan, Jonathan M. Brotchie, *Neurobiology of Disease* 35 (2009), 184-192）。

[0006] WO 2006/082456 描述了环己基酰胺类，其为多巴胺 D₃、D₂ 和 5HT_{1A} 拮抗剂。WO 2006/082456 的化合物的环烷基基团带有亚烷基 -N- 哌嗪基基团，其中其他氮带有具有稠合饱和碳环基的苯基。

[0007] 类似化合物还从 WO 2007/148208 已知，其中稠合碳二环基被未取代的或取代的芳基或杂芳基替换并且其中酰基需要被取代。

[0008] 类似化合物还从 US2009/143398 已知，其中碳二环基被 5, 6-二氯-2-氨基-4-嘧啶基替换。

[0009] 类似化合物还从 WO 2011/161009 和 WO 2012/004206 已知，其中碳二环基被具有稠合杂环的 5, 6-二取代的 2-吡啶基替换。

[0010] 通过连接物与带有 1-(4-嘧啶基)-哌嗪基受体的哌嗪基连接的具有杂芳族环的化合物先前已在 WO 2004/080981、WO2004/108706、WO 2005/118558、WO 2005/118571、WO 2006/015842 和 WO 2009/056625 中描述。化合物对于多巴胺 D₃受体具有高亲和力，因此被建议适用于治疗中枢神经系统的疾病。

[0011] 尽管已知一些现有技术的化合物对多巴胺 D₃受体具有小于 10 nM 的高亲和力，但仍持续需要与多巴胺 D₃受体选择性结合的化合物。特别地，持续需要具有下列特征之一的化合物：

i. 与多巴胺 D₃受体选择性结合，特别地相对于结合多巴胺 D₂受体，肾上腺素能受体如 α -1 或 α -2 受体或血清素类型受体如血清素能 5HT₁ 和 5HT₂ 受体；

ii. 代谢稳定性，特别地微粒体稳定性，例如，在体外，在来自各个物种（例如，大鼠或人类）的肝微粒体中在人类细胞如肝细胞中检测的；

iii. 不抑制或仅低抑制细胞色素 P450 (CYP) 酶：细胞色素 P450 (CYP) 为具有酶活性（氧化酶）的血红素蛋白的超家族的名称。它们还对哺乳动物生物体中的外来物质如药物或异生物质的降解（代谢）特别重要。人体中 CYP 类型和亚型的主要代表为：CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2D6 和 CYP 3A4。如果 CYP 3A4 抑制剂（例如，葡萄柚汁、西咪替丁、红霉素）与通过该酶系统降解的药用物质同时使用，因此竞争酶上的相同结合位点，则其降解可被减慢，因此给予的药用物质的效果和副作用可不期望地增强；

iv. 在水中合适的溶解度（以 mg/ml 计）；

v. 合适的药代动力学（本发明化合物在血浆中或在组织例如大脑中的浓度的时间进程）。药代动力学可由下列参数描述：半衰期、分布体积（以 $l \cdot kg^{-1}$ 计）、血浆清除率（以 $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ 计）、AUC（曲线下面积、浓度-时间曲线下面积（以 $ng \cdot h \cdot l^{-1}$ 计）、口服生物利用度（在口服给药后的 AUC 和在静脉内给药后的 AUC 的剂量归一化比例）、所谓的大脑-血浆比例（在大脑组织中的 AUC 和在血浆中的 AUC 的比例）；

vi. 没有或仅低阻滞 hERG 通道:阻滞 hERG 通道的化合物可导致 QT 间隔的延长,因此导致心率的严重紊乱(例如所谓的“尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes)”)。化合物阻滞 hERG 通道的潜力可通过在文献(G. J. Diaz 等人, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199)中描述的使用放射性同位素标记的多非利特的置换试验测定。该多非利特检验中较小的 IC₅₀ 意指有效 hERG 阻滞的较大可能性。此外, hERG 通道的阻滞可通过已经使用 hERG 通道转染的细胞上的电生理学实验检测,通过所谓的全细胞膜片钳(G. J. Diaz 等人, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199)进行;

vii. 大脑中的高游离部分,即,与蛋白质结合的化合物部分应该低;

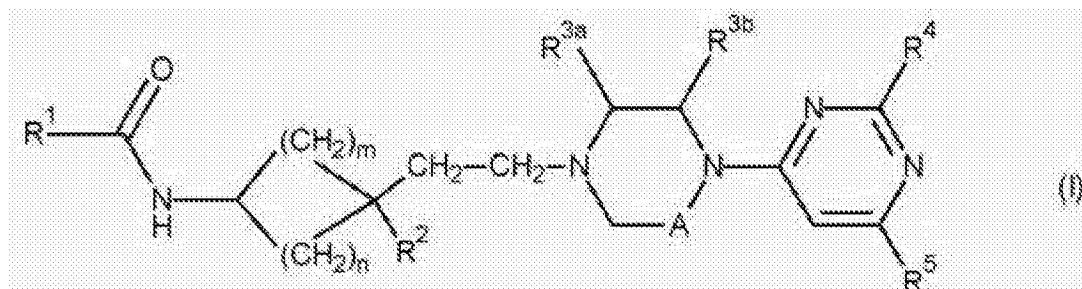
viii. 低亲脂性。

[0012] 发明简述

因此,本发明基于提供在低浓度下与多巴胺 D3 受体选择性结合的化合物的目标。

[0013] 化合物进一步意图显示至少一种上述性质 i. 至 viii., 特别地关于多巴胺 D3 受体 vs. 多巴胺 D2 受体的高选择性、增强的代谢稳定性,特别地微粒体稳定性、细胞溶质稳定性或肝细胞稳定性、与 HERG 受体的低亲和力、细胞色素 P450 (CYP) 酶的低抑制、在水中合适的溶解度和合适的药代动力学。

[0014] 该目标和其他目标通过下述通式 I 的化合物、其 N-氧化物和药物合适的盐完成:



其中

m 为 1 或 2,

n 为 1 或 2,

A 选自 CH₂、CH₂CH₂、CHFCH₂和 CF₂CH₂,

R¹为含氧环状基团,选自氧杂环丁烷基、氟代氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氟代氧杂环戊烷基、C₃-C₆环烷基,其携带一个或两个选自 OH, C₁-C₂- 烷氧基、氟代 C₁-C₂- 烷氧基、和羰基氧的含氧基团,并且其可以另外携带 1 或 2 个选自氟、C₁-C₂- 烷基和氟代 C₁-C₂- 烷基的基团;

R²选自氢和氟,

R^{3a}选自氢和甲基,

R^{3b}选自氢和甲基,

R⁴为支化 C₄-C₆烷基或支化氟代 C₄-C₆烷基,和

R⁵选自 C₁-C₆烷基、氟代 C₁-C₃烷基、C₁-C₂- 烷氧基 -C₁-C₄- 烷基、氟代 C₁-C₂- 烷氧基 -C₁-C₄- 烷基、羟基 -C₁-C₄- 烷基、氟代羟基 -C₁-C₄- 烷基、氧杂环丁烷基、氟代氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氟代氧杂环戊烷基、C₃-C₅环烷基、氟代 C₃-C₅环烷基、C₃-C₅环烷基 -C₁-C₄- 烷基、氟代 C₃-C₅环烷基 -C₁-C₄- 烷基、C₃-C₅环烷氧基 -C₁-C₄- 烷基和氟代 C₃-C₅

环烷基 -C₁-C₄- 烷基, 其中最后六个所述基团组中的环烷基部分可以携带 1 或 2 个选自羟基、C₁-C₂- 烷氧基、氟代 C₁-C₂- 烷氧基、C₁-C₂- 烷基和氟代 C₁-C₂- 烷基的基团, 其中最后两个所述基团中的环烷基部分可以携带 1 或 2 个选自羟基、C₁-C₂- 烷氧基、氟代 C₁-C₂- 烷氧基、C₁-C₂- 烷基和氟代 C₁-C₂- 烷基的基团。

[0015] 因此, 本发明涉及通式 I 的化合物、式 I 的化合物的 N- 氧化物和药物可接受的盐、式 I 的化合物的前药和所述式 I 的化合物的 N- 氧化物和前药的药物可接受的盐。本发明特别地涉及通式 I 的化合物并且涉及它们的药物可接受的盐。

[0016] 因此, 本发明涉及用作药物的通式 I 的化合物、式 I 的化合物的 N- 氧化物和药物可接受的盐、式 I 的化合物的前药和所述式 I 的化合物的 N- 氧化物和前药的药物可接受的盐。

[0017] 本发明还涉及通式 I 的化合物, 式 I 的化合物的 N- 氧化物、药物可接受的盐, 式 I 的化合物的前药和所述式 I 的化合物的 N- 氧化物或前药的药物可接受的盐, 其用于治疗对于使用多巴胺 D₃ 受体配体治疗敏感的医学病症, 特别地来自选自可通过多巴胺 D₃ 受体调节, 特别地通过至少部分对抗多巴胺 D₃ 受体治疗的神经和精神病症的病症。

[0018] 式 I 的化合物、它们的药物可接受的盐、它们的 N- 氧化物和它们的前药以及所述 N- 氧化物或前药的药物可接受的盐即使在低浓度下仍与多巴胺 D₃ 受体选择性结合, 并且特别地为 D₃ 受体的至少部分拮抗剂。

[0019] 此外, 它们特征在于关于结合多巴胺 D₃ 受体相对于结合多巴胺 D₂ 受体或肾上腺素能或血清素能受体如 α -1、 α -2、5HT₁ 和 5HT₂ 的高选择性。此外, 本发明的化合物可具有上述提及的性质 ii. 至 viii. 的一种或多种。

[0020] 因此, 式 I 的化合物、它们的药物可接受的盐、它们的 N- 氧化物、它们的前药和所述 N- 氧化物和前药的药物可接受的盐特别适用于治疗生物特别是人类生物中的病症和疾病状态, 其可通过多巴胺 D₃ 受体的调节治疗或控制。

[0021] 反应于多巴胺 D₃ 受体配体或激动剂的影响的疾病包括中枢神经系统的病症和疾病, 特别地情感紊乱、神经质紊乱、应激紊乱和躯体型紊乱和精神病, 且特别是帕金森病、精神分裂症、重度抑郁症 (抑郁症)、意图紊乱、躁郁症、与物质滥用 (还称为药物滥用) 有关的病症、进食障碍、认知功能障碍, 特别地与精神分裂症或痴呆有关的认知功能障碍、焦虑症、具有或没有活动过度的注意力缺陷病症、人格障碍和运动障碍, 特别是 L-DOPA 诱导的运动障碍 (LID)。此外, D₃- 介导的疾病可包括肾功能紊乱, 即肾功能障碍, 特别地由糖尿病 (diabetes) 如糖尿病 (diabetes mellitus) 引起的肾功能紊乱, 还称为糖尿病肾病。还可能通过给予多巴胺 D₃ 受体配体减轻疼痛。

[0022] 因此, 本发明还涉及式 I 的化合物、它们的 N- 氧化物、前药和它们的药物可接受的盐以及所述 N- 氧化物或前药的药物可接受的盐在制备药物, 特别地适用于治疗可通过多巴胺 D₃ 受体的调节治疗的病症或疾病状态的药物中的用途。

[0023] 本发明还涉及药物, 特别地适用于治疗可通过多巴胺 D₃ 受体的调节且特别地通过至少部分对抗多巴胺 D₃ 受体治疗的病症或疾病状态的药物。所述药物包含至少一种本文描述的式 I 的化合物或所述化合物 I 的 N- 氧化物或前药, 或式 I 的化合物的药物可接受的盐或式 I 的化合物的 N- 氧化物或前药的药物可接受的盐。

[0024] 发明详述

术语“式 I 的化合物”和“化合物 I”用作同义词。

[0025] 术语“前药”意指在体内代谢为本发明的化合物 I 的化合物。前药的典型实例在 C.G. Wermuth(编辑):The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, 第 671-715 页中描述。这些包括例如磷酸酯、氨基甲酸酯、氨基酸、酯、酰胺、肽、脲等。在本情况下的合适的前药可为例如那些具有 OH 基团的化合物 I 的衍生物,其中 OH 基团形成酯连接,即其中 OH 基团的氢原子被 C₁-C₄-烷基羰基基团取代,例如,被乙酰基、丙酰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基或叔丁基羰基(新戊酰基)取代,被苯甲酰基取代,或被衍生自氨基酸的酰基基团取代,所述氨基酸例如,甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苯基丙氨酸等,其通过氨基酸的羰基与 OH 基团的氧或氮连接。其他合适的前药为具有 OH 基团的化合物 I 的烷基羰基氧基烷基碳酸酯,其中 OH 基团的氢原子已被式 -C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^q的基团替换,其中 R^p和 R^q彼此独立地为 C₁-C₄-烷基。这类碳酸酯例如在 J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322 中描述。然后,这些基团可在代谢条件下消除并且产生化合物 I。因此,所述前药和它们的药物可接受的盐也是本发明的一部分。

[0026] 术语“药物可接受的盐”是指阳离子或阴离子盐化合物,其中抗衡离子衍生自药物可接受的无毒碱或酸,包括无机或有机碱和无机或有机酸。

[0027] 当式 I 的化合物或它的前药,或 N-氧化物为碱性时,盐可由药物可接受的无毒酸制备,包括无机和有机酸。这类酸包括乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。应当理解,如本文使用的,提及式 I 的化合物意思还包括药物可接受的盐。

[0028] 本发明的化合物可为非对映异构体的混合物,或其中富含两种非对映异构体之一的非对映异构体混合物,或基本上非对映异构体纯的化合物(非对映异构体过量 de > 90%)形式。化合物优选为基本上非对映异构体纯的化合物(非对映异构体过量 de > 90%)的形式。此外,本发明的化合物 I 可为对映异构体的混合物(例如外消旋体形式)、其中富含两种对映异构体之一的对映异构体的混合物,或基本上为对映异构体纯的化合物(对映异构体过量 ee > 90%)形式。优选使用对映异构体纯或非对映异构体纯的化合物。

[0029] 此外,本发明涉及本文定义的化合物,其中式 I 中描述的一个或多个原子被稳定的同位素(例如,氢被氘、¹²C 被 ¹³C、¹⁴N 被 ¹⁵N、¹⁶O 被 ¹⁸O)或被不稳定的同位素(例如,¹²C 被 ¹¹C、¹⁶O 被 ¹⁵O、¹⁹F 被 ¹⁸F)替换,优选被稳定的同位素替换,或关于所述同位素富集超过天然水平。当然,本发明的化合物包含比该天然存在的更多的各个同位素,因此无论如何存在于化合物 I 中。

[0030] 固体形式的式 I 的化合物和它们的盐可以多于一种晶体结构(多晶型)形式存在,并且还可为水合物或其他溶剂化物形式。本发明包括化合物 I 或其盐以及任何水合物或其他溶剂化物的任何多晶型物。

[0031] 在本说明书的上下文中,除非另外规定,术语“烷基”、“氟代烷基”、“烷氧基”、“氟代烷氧基”和由其衍生的基团如“羟基烷基”、“烷氧基烷基”、“氟代羟基烷基”和“氟代烷氧基烷基”代表各个基团的组。非环基团“烷基”、“烷氧基”、“氟代烷氧基”、“羟基烷基”、“烷

氧基烷基”、“氟代羟基烷基”和“氟代烷氧基烷基”的组分别通常包括无支化和支化”烷基”、“烷氧基”、“氟代烷氧基”、“羟基烷基”、“烷氧基烷基”、“氟代羟基烷基”和“氟代烷氧基烷基”。

[0032] 前缀 C_n-C_m- 表示烃单元中的碳的相应数量。除非另外规定,氟代取代基通常具有 1、2、3、4、5、6 或 7 个氟原子。

[0033] 含义的实例为:

例如在烷氧基、烷氧基烷基和羟基烷基中的烷基和烷基基团:具有一个或多个 C 原子,例如,1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的饱和、直链或支化烃基团。 C_1-C_3- 烷基的实例为甲基、乙基、正丙基和 1- 甲基乙基。

[0034] 支化 C_4-C_6 烷基为具有 4、5 或 6 个碳原子的支化烷基基团。支化 C_4-C_6- 烷基的实例为 1- 甲基丙基、2- 甲基丙基、1, 1- 二甲基乙基 (= 叔丁基)、1- 甲基丁基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、2, 2- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、1, 1- 二甲基丙基、1, 2- 二甲基丙基、1- 甲基戊基、2- 甲基戊基、3- 甲基戊基、4- 甲基戊基、1, 1- 二甲基丁基、1, 2- 二甲基丁基、1, 3- 二甲基丁基、2, 2- 二甲基丁基、2, 3- 二甲基丁基、3, 3- 二甲基丁基、1- 乙基丁基、2- 乙基丁基、1, 1, 2- 三甲基丙基、1, 2, 2- 三甲基丙基、1- 乙基 -1- 甲基丙基和 1- 乙基 -2- 甲基丙基。

[0035] 例如氟代烷氧基、氟代烷氧基烷基和氟代羟基烷基中的氟代烷基和烷基部分:具有一个或多个 C 原子,例如,1、2、3、4、5 或 6 个碳原子,特别地 1 或 2 个碳原子的饱和、直链或支化烃基团,其中烃基团的至少一个氢原子被氟原子替换,实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2- 氟乙基、2, 2- 二氟乙基、2, 2, 2- 三氟乙基、1- 氟乙基、1, 1- 二氟乙基、1, 1, 2, 2- 四氟乙基、五氟乙基等。

[0036] 支化氟代 C_4-C_6 烷基为上述定义的具有 4、5 或 6 个碳原子的支化烷基基团,其中支化烷基基团的至少一个氢原子被氟原子替换,实例包括 1-(氟甲基) 乙基、1-(二氟甲基) 乙基、1-(三氟甲基) 乙基、1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2- 丙基、七氟 -2- 丙基、1-(氟甲基) -1- 丙基、1-(二氟甲基) -1- 丙基、1-(三氟甲基) -1- 丙基、2-(氟甲基) -2- 丙基、2-(二氟甲基) -2- 丙基和 2-(三氟甲基) -2- 丙基。

[0037] C_1-C_2- 烷氧基为甲氧基和乙氧基。

[0038] C_1-C_2- 烷氧基 - C_1-C_2- 烷基为甲氧基甲基、乙氧基甲基、1- 甲氧基乙基、2- 甲氧基乙基、1- 乙氧基乙基和 2- 甲氧基乙基。

[0039] C_1-C_2- 烷氧基 - C_1-C_4- 烷基:上述提及的 C_1-C_2- 烷氧基 C_1-C_2- 烷基并且还例如 2-(甲氧基) 丙基、2-(乙氧基) 丙基、3-(甲氧基) 丙基、3-(乙氧基) 丙基、2-(甲氧基) 丁基、2-(乙氧基) 丁基、3-(甲氧基) 丁基、3-(乙氧基) 丁基、4-(甲氧基) 丁基和 4-(乙氧基) 丁基。

[0040] 羟基烷基:通常具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的烷基基团,其中一个氢原子被 OH 基团替换。其实例为羟基甲基、1- 羟基乙基、2- 羟基乙基、1- 羟基丙基、2- 羟基丙基、1- 甲基 -1- 羟基乙基、1- 甲基 -2- 羟基乙基、3- 羟基丙基、2- 羟基丁基、3- 羟基丁基、4- 羟基丁基、1- 甲基 -2- 羟基丙基、1, 1- 二甲基 -2- 羟基乙基、1- 甲基 -1- 羟基丙基等。

[0041] 氟代烷氧基为上述烷氧基基团,其中这些基团的氢原子被氟原子部分或完全替换,即例如氟代 C_1-C_2- 烷氧基、如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2- 氟乙氧基、2, 2- 二氟乙氧基、2, 2, 2- 三氟乙氧基、1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基和五氟乙氧基。

[0042] 氟代烷氧基烷基为上述烷氧基烷基基团,其中烷氧基部分和 / 或烷基部分的氢原子被氟原子部分或完全替换,即例如氟代 C_1-C_2 - 烷氧基 $-C_1-C_2$ - 烷基 - 如氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、2- 氟乙氧基甲基、2, 2- 二氟乙氧基甲基、2, 2, 2- 三氟乙氧基甲基、1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基甲基、五氟乙氧基甲基、1-(氟甲氧基) 乙基、1-(二氟甲氧基) 乙基、1-(三氟甲氧基) 乙基、1-(2- 氟乙氧基) 乙基、1-(2, 2- 二氟乙氧基) 乙基、1-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 乙基、1-(1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基) 乙基、1-(五氟乙氧基) 乙基、2-(氟甲氧基) 乙基、2-(二氟甲氧基) 乙基、2-(三氟甲氧基) 乙基、2-(2- 氟乙氧基) 乙基、2-(2, 2- 二氟乙氧基) 乙基、2-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 乙基、2-(1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基) 乙基、2-(五氟乙氧基) 乙基、甲氧基氟乙基、乙氧基氟甲基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、二氟甲氧基氟乙基、2, 2, 2- 三氟乙氧基氟甲基、二氟甲氧基二氟甲基、2, 2, 2- 三氟乙氧基二氟甲基、2- 甲氧基 -1- 氟乙基、2- 乙氧基 -1- 氟乙基、2- 二氟甲氧基 -1- 氟乙基、2-(2, 2- 二氟乙氧基) -1- 氟乙基、2-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) -1- 氟乙基、2- 甲氧基 -1, 1- 二氟乙基、2- 乙氧基 -1, 1- 二氟乙基、2- 二氟甲氧基 -1, 1- 二氟乙基、2-(2, 2- 二氟乙氧基) -1, 1- 二氟乙基和 2-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) -1, 1- 二氟乙基。氟代 C_1-C_2 - 烷氧基 $-C_1-C_4$ - 烷基的实例为上述定义的氟代 C_1-C_2 - 烷氧基 $-C_1-C_2$ - 烷基并且还例如 3-(氟甲氧基) 丙基、3-(二氟甲氧基) 丙基、3-(三氟甲氧基) 丙基、3-(2- 氟乙氧基) 丙基、3-(2, 2- 二氟乙氧基) 丙基、3-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 丙基、3-(1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基) 丙基、3-(五氟乙氧基) 丙基、2- 氟 -3- 甲氧基丙基、2- 氟 -3- 乙氧基丙基、2, 2- 二氟 -3- 甲氧基丙基、3- 二氟甲氧基 -2, 2- 二氟丙基、2- 氟 -3-(氟甲氧基) 丙基、4-(氟甲氧基) 丁基、4-(二氟甲氧基) 丁基、4-(三氟甲氧基) 丁基、4-(2- 氟乙氧基) 丁基、4-(2, 2- 二氟乙氧基) 丁基、4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 丁基、4-(1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基) 丁基、4-(五氟乙氧基) 丁基、1- 氟 -4- 甲氧基丁基、2- 氟 -4- 甲氧基丁基、3- 氟 -4- 甲氧基丁基、2- 氟 -3- 乙氧基丙基、2- 氟 -3- 氟甲氧基 -2- 甲基 - 丁基、2, 2- 二氟 -3- 甲氧基丁基、4- 二氟甲氧基 -2, 2- 二氟丁基、2- 氟 -4-(氟甲氧基) 丁基。

[0043] C_3-C_6 环烷基为具有 3、4、5 或 6 个碳原子作为环成员的脂环族基团,而 C_3-C_5 环烷基为具有 3、4 或 5 个碳原子作为环成员的脂环族基团,实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0044] 氟代 C_3-C_5 环烷基为如上定义的 C_3-C_5 环烷基基团,其中环烷氧基部分和 / 或烷基部分的氢原子部分或完全地被氟原子替代,实例包括 1- 氟环丙基、2- 氟环丙基、2, 2- 二氟环丙基、1- 氟环丁基、2- 氟环丁基、2, 2- 二氟环丁基、3- 氟环丁基、3, 3- 二氟环丁基、1- 氟环戊基、2- 氟环戊基、3- 氟环戊基、2, 2- 二氟环戊基、2, 3- 二氟环戊基等。

[0045] C_3-C_5 环烷基 $-C_1-C_4$ - 烷基为如上定义的 C_1-C_4 - 烷基基团,其中一个氢原子被环烷基基团替代,实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、1- 环丙基乙基、2- 环丙基乙基、1- 环丁基乙基、2- 环丁基乙基环戊基甲基、1- 环戊基乙基和 2- 环戊基乙基。

[0046] 氟代 C_3-C_5 环烷基 $-C_1-C_4$ - 烷基为如上定义的 C_3-C_5 环烷氧基 $-C_1-C_4$ - 烷基基团,其中环烷基部分和 / 或烷基部分的氢原子部分或完全地被氟原子替代。

[0047] C_3-C_5 环烷氧基 $-C_1-C_4$ - 烷基为上述定义的 C_1-C_4 - 烷基基团,其中一个氢原子被环烷氧基基团如环丙氧基、环丁氧基或环戊氧基替换,实例包括环丙氧基甲基、环丁氧基甲基、1- 环丙氧基乙基、2- 环丙氧基乙基、1- 环丁氧基乙基、2- 环丁氧基乙基环戊氧基甲基、

1-环戊氧基乙基和 2-环戊氧基乙基。

[0048] 氟代 C_3-C_5 环烷氧基 $-C_1-C_4-$ 烷基为上述定义的 C_3-C_5 环烷氧基 $-C_1-C_4-$ 烷基基团，其中环烷氧基部分和 / 或烷基部分的氢原子被氟原子部分或完全替换。

[0049] 氧杂环丁烷基的实例包括 2-氧杂环丁烷基和 3-氧杂环丁烷基。氟代氧杂环丁烷基包括例如，2-氟-2-氧杂环丁烷基、3-氟-2-氧杂环丁烷基、3,3-二氟-2-氧杂环丁烷基、2-氟氧杂环丁烷-3-基、3-氟氧杂环丁烷-3-基和 2,2-二氟氧杂环丁烷-3-基。

[0050] 氧杂环戊烷基的实例包括 2-氧杂环戊烷基和 3-氧杂环戊烷基。氟代氧杂环戊烷基包括例如，2-氟-2-氧杂环戊烷基、3-氟-2-氧杂环戊烷基、4-氟-2-氧杂环戊烷基、5-氟-2-氧杂环戊烷基、2-氟-3-氧杂环戊烷基、3-氟-3-氧杂环戊烷基、4-氟-3-氧杂环戊烷基、5-氟-3-氧杂环戊烷基、3,3-二氟-2-氧杂环戊烷基、4,4-二氟-2-氧杂环戊烷基、5,5-二氟-2-氧杂环戊烷基、2,2-二氟-3-氧杂环戊烷基、4,4-二氟-3-氧杂环戊烷基和 5,5-二氟-3-氧杂环戊烷基。

[0051] 关于它们的预期用途，式 I 中的变量 m 、 n 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^5 特别地具有下列含义，其中这些考虑它们自身和结合至少一种其他或所有代表式 I 的化合物的特殊实施方案：

在第一组具体实施方案中，式 I 中的 R^1 选自 C_3-C_6 环烷基，其携带一个选自 OH、甲氧基、和羰基氧的含氧基团，并且其可以另外携带 1 个选自氟、 C_1-C_2- 烷基和氟代 C_1-C_2- 烷基的基团。更具体地， R^1 选自 C_3-C_6 环烷基，其携带一个羟基，并且其可以另外携带 1 个选自氟、 C_1-C_2- 烷基和氟代 C_1-C_2- 烷基的基团。 R^1 的特别优选的实例包括 1-羟基环丙基、2-羟基环丙基、1-羟基环丁基、2-羟基环丁基、3-羟基环丁基、3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基、2-氧代环丁基、3-羟基环戊基、2-羟基环戊基、3-羟基环己基、4-羟基环己基、4-甲氧基环己基和 4-氧代环己基。特别地， R^1 为顺式-或反式-3-羟基环丁基、顺式-或反式-3-羟基环戊基、顺式-或反式-3-羟基环己基或顺式-或反式-4-羟基环己基。在非常特殊的实施方案组中， R^1 为反式-4-羟基环己基。在另一非常特殊的实施方案组中， R^1 为顺式-4-羟基环己基。在其他非常特殊的实施方案组中， R^1 为反式-3-羟基环丁基。在又其他非常特殊的实施方案组中， R^1 为顺式-3-羟基环丁基。

[0052] 在第二组特定实施方案中，式 I 中的 R^1 选自氧杂环丁烷基和氧杂环戊烷基。更特别地， R^1 选自 2-氧杂环丁烷基和 3-氧杂环丁烷基。

[0053] R^2 特别地为氢。

[0054] 在实施方案的特殊的组中，式 I 中的变量 m 为 2。

[0055] 在实施方案的另一特殊的组中，式 I 中的变量 m 为 1。

[0056] 在实施方案的特殊的组中，式 I 中的变量 n 为 2。

[0057] 在实施方案的具体的组中，式 I 中的变量 m 和 n 二者为 2。

[0058] 在实施方案的另一具体的组中，式 I 中的变量 m 和 n 都为 1。

[0059] 在实施方案的另一具体的组中，式 I 中的变量 m 为 2 同时变量 n 为 1。

[0060] 在本发明实施方案的特殊组中， R^{3a} 和 R^{3b} 二者为氢或 R^{3a} 和 R^{3b} 之一为甲基，同时另一个为氢。

[0061] 在本发明实施方案的具体组中，式 I 中的 R^{3a} 和 R^{3b} 二者为氢。

[0062] 在本发明实施方案的另一具体组中，式 I 中的 R^{3a} 和 R^{3b} 之一为甲基，同时另一个为

氢。

[0063] 如果 R^{3a} 为甲基, 则具有基团 R^{3a} 的碳原子为不对称中心, 因此所述碳原子可采用或者 S- 构型或者 R- 构型。因此本发明涉及基本上纯的 R- 对映异构体 (对映异构体过量 $ee > 90\%$), 即涉及式 I 的化合物, 其中 R^{3a} 为甲基且具有基团 R^{3a} 的碳原子具有 R- 构型, 并且涉及基本上纯的 S- 对映异构体 (对映异构体过量 $ee > 90\%$), 即涉及式 I 的化合物, 其中 R^{3a} 为甲基且具有基团 R^{3a} 的碳原子具有 S- 构型。本发明还涉及所述 R- 对映异构体和所述 S- 对映异构体的外消旋体混合物以及非外消旋体混合物, 其关于所述 R- 对映异构体或者所述 S- 对映异构体为富集的。

[0064] 同样地, 如果 R^{3b} 为甲基, 则具有基团 R^{3b} 的碳原子为不对称中心, 因此所述碳原子可采用或者 S- 构型或者 R- 构型。因此, 本发明涉及基本上纯的 R- 对映异构体 (对映异构体过量 $ee > 90\%$), 即涉及式 I 的化合物, 其中 R^{3b} 为甲基且具有基团 R^{3b} 的碳原子具有 R- 构型, 并且涉及基本上纯的 S- 对映异构体 (对映异构体过量 $ee > 90\%$), 即涉及式 I 的化合物, 其中 R^{3b} 为甲基且具有基团 R^{3b} 的碳原子具有 S- 构型。本发明还涉及所述 R- 对映异构体和所述 S- 对映异构体的外消旋体混合物以及非外消旋体混合物, 其关于或者所述 R- 对映异构体或者所述 S- 对映异构体为富集的。

[0065] 在实施方案的特别组中, 式 I 中的变量 A 为 CH_2 。

[0066] 在实施方案的其他特别组中, 式 I 中的变量 A 为 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 。如果 A 为 CHF_2CH , 则 A 的 CH_2 - 基团优选与氮连接。如果 A 为 CF_2CH_2 , 则 A 的 CH_2 - 基团优选与氮连接。特别地, A 为 CH_2 。

[0067] 在实施方案的特别组中, 式 I 中的变量 R^4 通过叔碳原子如叔丁基或 2- 甲基 -2- 丁基与嘧啶环连接。特别地, 式 I 中的变量 R^4 为叔丁基。

[0068] 实施方案的特殊组 1.1 涉及式 I 化合物, 其中

A 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 , 尤其是 CH_2 ;

R^1 为 4- 羟基环己基、3- 羟基环丁基、或 3- (三氟甲基) -3- 羟基环丁基;

R^2 为氢;

R^{3a} 和 R^{3b} 为氢, 或者 R^{3a} 为甲基和 R^{3b} 为氢或 R^{3a} 为氢和 R^{3b} 为甲基; 和

R^4 为叔丁基。

[0069] 实施方案的其他特殊组 1.2 涉及式 I 化合物, 其中

A 为 CH_2 ;

R^1 为反式 4- 羟基环己基或反式 3- 羟基环丁基;

R^2 为氢;

R^{3a} 和 R^{3b} 为氢, 或者 R^{3a} 为甲基和 R^{3b} 为氢或 R^{3a} 为氢和 R^{3b} 为甲基; 和

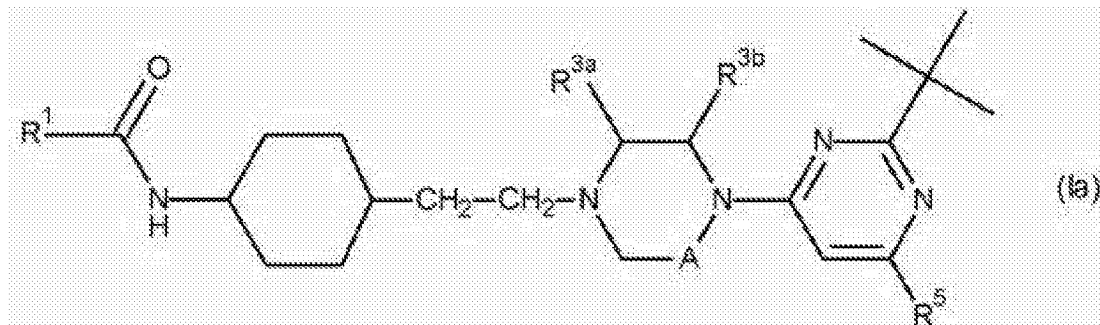
R^4 为叔丁基。

[0070] 在实施方案的特定组中, 特别是在实施方案 1.1 和 1.2 中, 式 I 中的变量 R^5 优选选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_3 烷基、和 C_3 - C_5 环烷基, 其未被取代或携带 1 或 2 个选自氟、 C_1 - C_2 - 烷基和氟代 C_1 - C_2 - 烷基的基团。在这些组的实施方案中, R^5 尤其选自二氟甲基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、1- 甲基环丙基、1- 氟环丙基、2- 氟环丙基、2, 2- 二氟环丙基、环丁基、1- 氟环丁基、3, 3- 二氟环丁基、和环戊基, 并且甚至更特别选自环丁基、二氟甲基、三氟甲基、异丙基和叔丁基并特别是环丁基。

[0071] 在实施方案的另一特别组中,式 I 中的变量 R^5 选自 C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基、氟代 C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基和羟基- C_1-C_4 -烷基,特别地选自 C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基和羟基- C_1-C_4 -烷基。在实施方案的这些组中, R^5 特别地选自甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2-(二氟甲氧基)乙基、三氟甲氧基甲基、2-(三氟甲氧基)乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2-甲氧基-1,1-二氟乙基、羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基和 2-羟基-2-甲基丙基,特别地选自甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-羟基乙基、2-羟基丙基和 2-羟基-2-甲基丙基。

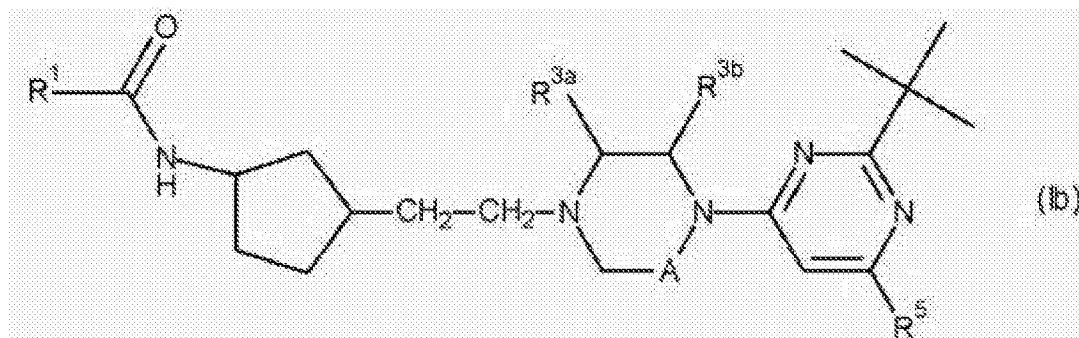
[0072] 在实施方案的其他特别组中,式 I 中的变量 R^5 选自氧杂环丁烷基、氟代氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氟代氧杂环戊烷基和 C_3-C_5 环烷基,其具有 1 或 2 个选自羟基、 C_1-C_2 -烷氧基和氟代 C_1-C_2 -烷氧基的基团。在实施方案的这些组中, R^5 特别地选自 2-氧杂环丁烷基、3-氧杂环丁烷基、2-氧杂环戊烷基、3-氧杂环戊烷基、3-甲氧基环丁基和 3-羟基环丁基。

[0073] 本发明实施方案的特定组 (A) 涉及式 Ia 的化合物



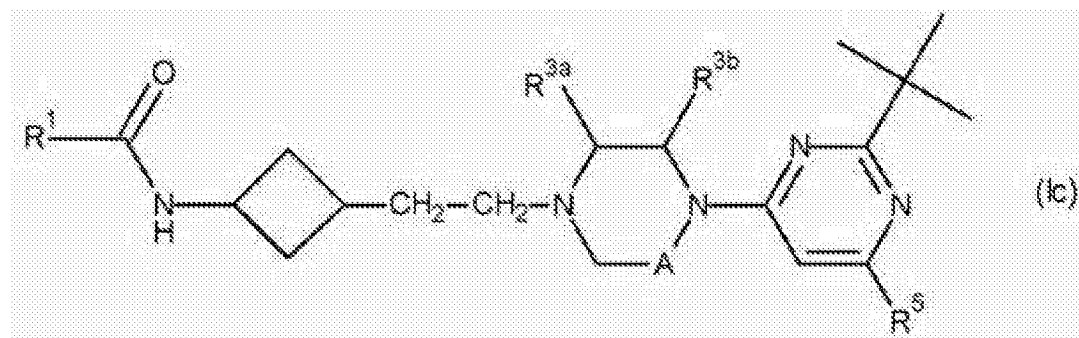
其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 和 A 如上定义,这些化合物的生理学上耐受的盐和其 N-氧化物。

[0074] 本发明实施方案的另一特定组 (B) 涉及式 Ib 的化合物



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 和 A 如上定义,这些化合物的生理学上耐受的盐和其 N-氧化物。

[0075] 本发明实施方案的另一特定组 (C) 涉及式 Ic 的化合物



其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 和 A 如上定义, 这些化合物的生理学上耐受的盐和其 N- 氧化物。

[0076] 实施方案的特殊组 A-1. 1、B-1. 1 和 C-1. 1 分别涉及式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物, 其中 A 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCH_2$ 或 CF_2CH_2 , 特别是 CH_2 ;

R^1 为 4- 羟基环己基、3- 羟基环丁基、或 3- (三氟甲基)-3- 羟基环丁基;

R^2 为氢;

R^{3a} 和 R^{3b} 为氢, 或者 R^{3a} 为甲基和 R^{3b} 为氢或 R^{3a} 为氢和 R^{3b} 为甲基; 和

R^5 如上文定义。

[0077] 实施方案的其他特殊组 A-1. 2、B-1. 2 和 C-1. 2 分别涉及式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物, 其中

A 为 CH_2 ;

R^1 为反式 4- 羟基环己基或反式 3- 羟基环丁基;

R^2 为氢;

R^{3a} 和 R^{3b} 为氢, 或者 R^{3a} 为甲基和 R^{3b} 为氢或 R^{3a} 为氢和 R^{3b} 为甲基;

R^4 为叔丁基; 和

R^5 如上文定义。

[0078] 在实施方案的特定组中, 特别是组 A-1. 1、B-1. 1、C-1. 1、A-1. 2、B-1. 2 和 C-1. 2 的实施方案中, 式 Ia、Ib 和 Ic 中的变量 R^5 优选选自 C_1 - C_6 烷基、氟代 C_1 - C_3 烷基、和 C_3 - C_5 环烷基, 其未被取代或携带 1 或 2 个选自氟、 C_1 - C_2 - 烷基和氟代 C_1 - C_2 - 烷基的基团。在这些组实施方案中, R^5 尤其选自二氟甲基、三氟甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、1- 甲基环丙基、1- 氟环丙基、2- 氟环丙基、2, 2- 二氟环丙基、环丁基、1- 氟环丁基、3, 3- 二氟环丁基、和环戊基, 并且甚至更尤其选自环丁基、二氟甲基、三氟甲基、异丙基和叔丁基并特别是环丁基。

[0079] 在实施方案的其他特定组中, 特别是在组 A-1. 1、B-1. 1、C-1. 1、A-1. 2、B-1. 2 和 C-1. 2 的实施方案中, 式 Ia、Ib 和 Ic 中的变量 R^5 选自 C_1 - C_2 - 烷氧基- C_1 - C_2 - 烷基、氟代 C_1 - C_2 - 烷氧基- C_1 - C_2 - 烷基和羟基- C_1 - C_4 - 烷基, 特别地选自 C_1 - C_2 - 烷氧基- C_1 - C_2 - 烷基和羟基- C_1 - C_4 - 烷基。在实施方案的这些组中, R^5 特别地选自甲氧基甲基、乙氧基甲基、2- 甲氧基乙基、二氟甲氧基甲基、2- (二氟甲氧基) 乙基、三氟甲氧基甲基、2- (三氟甲氧基) 乙基、甲氧基二氟甲基、乙氧基二氟甲基、2- 甲氧基-1, 1- 二氟乙基、羟基甲基、2- 羟基乙基、2- 羟基丙基和 2- 羟基-2- 甲基丙基, 特别地选自甲氧基甲基、乙氧基甲基、2- 甲氧基乙基、2- 羟基乙基、2- 羟基丙基和 2- 羟基-2- 甲基丙基。

[0080] 在实施方案的又其他特定组中, 特别是在组 A-1. 1、B-1. 1、C-1. 1、A-1. 2、B-1. 2 和 C-1. 2 的实施方案中, 式 Ia、Ib 和 Ic 中的变量 R^5 选自氧杂环丁烷基、氟代氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氟代氧杂环戊烷基和 C_3 - C_5 环烷基, 其具有 1 或 2 个选自羟基、 C_1 - C_2 - 烷氧基和氟代 C_1 - C_2 - 烷氧基的基团。在实施方案的这些组中, R^5 特别地选自 2- 氧杂环丁烷基、3- 氧杂环丁烷基、2- 氧杂环戊烷基、3- 氧杂环戊烷基、3- 甲氧基环丁基和 3- 羟基环丁基。

[0081] 更特别地, 式 I 和同样地在式 Ia、Ib 和 Ic 中并特别是在组 A-1. 1、B-1. 1、C-1. 1、A-1. 2、B-1. 2 和 C-1. 2 的实施方案中的 R^5 为环丁基、二氟甲基、三氟甲基、异丙基和叔丁基。特别地, 式 I 和同样地在式 Ia、Ib 和 Ic 中并特别是在组 A-1. 1、B-1. 1、C-1. 1、A-1. 2、B-1. 2 和 C-1. 2 的实施方案中的 R^5 为环丁基。

[0082] 在式 I 中并且同样地在式 Ia、Ib 和 Ic 中, 基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 相对于彼此

处于或者顺式或者反式。因此,本发明涉及基本上纯的顺式-异构体(顺式/反式比例为至少 9 : 1) 并且涉及基本上纯的反式-异构体(顺式/反式比例为至多 1 : 9)。本发明还涉及所述顺式-异构体和所述反式异构体的混合物,其中顺式/反式比例为 1:9 至 9:1。

[0083] 在实施方案的特别组中,基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 主要采取顺式构型。在该实施方案中,顺式/反式-比例为至少 8 : 1,特别地至少 9 : 1 且特别地至少 95 : 5。

[0084] 在实施方案的另一特别组中,基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 主要采取反式-构型。在该实施方案中,顺式/反式-比例为至多 1 : 8,特别地至多 1 : 9 且特别地至多 5 : 95。

[0085] 本发明化合物的实例包括但不限于在下面表 1 至 36 中概述的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物,其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。在表 A 中,行 R^{3a} 和 R^{3b} , 前缀 (S)、(R) 和 (rac) 表示化合物是否是基本上纯的 R- 或 S- 对映异构体或者化合物是否是外消旋的。

[0086] 表 1 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0087] 表 2 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0088] 表 3 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CF_2CH_2 , 其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0089] 表 4 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 $CHFCH_2$, 其中 $CHFCH_2$ 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0090] 表 5 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基采取顺式构型。

[0091] 表 6 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0092] 表 7 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CF_2CH_2 , 其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0093] 表 8 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 $CHFCH_2$, 其中 $CHFCH_2$ 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0094] 表 9 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基主要采取反式-构型。

[0095] 表 10 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基主要采取反式-构型。

[0096] 表 11 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 CF_2CH_2 , 其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基主要采取反式-构型。

[0097] 表 12 : 式 Ia 的化合物,其中 A 为 $CHFCH_2$, 其中 $CHFCH_2$ 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 4- 环己二基基团上的取代基主要采取反式-构型。

[0098] 表 13 : 式 Ib 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定

义的。

[0099] 表 14 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0100] 表 15 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CF_2CH_2 ,其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0101] 表 16 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CHFCH_2 ,其中 CHFCH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0102] 表 17 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0103] 表 18 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0104] 表 19 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CF_2CH_2 ,其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0105] 表 20 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CHFCH_2 ,其中 CHFCH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0106] 表 21 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0107] 表 22 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0108] 表 23 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CF_2CH_2 ,其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0109] 表 24 :式 Ib 的化合物,其中 A 为 CHFCH_2 ,其中 CHFCH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环戊二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0110] 表 25 :式 Ic 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0111] 表 26 :式 Ic 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0112] 表 27 :式 Ic 的化合物,其中 A 为 CF_2CH_2 ,其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0113] 表 28 :式 Ic 的化合物,其中 A 为 CHFCH_2 ,其中 CHFCH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的。

[0114] 表 29 :式 Ic 的化合物,其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环丁二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0115] 表 30 :式 Ic 的化合物,其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1,3- 环丁二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0116] 表 31 : 式 Ic 的化合物, 其中 A 为 CF_2CH_2 , 其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 3- 环丁二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0117] 表 32 : 式 Ic 的化合物, 其中 A 为 CHFCH_2 , 其中 CHFCH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 3- 环丁二基基团上的取代基主要采取顺式构型。

[0118] 表 33 : 式 Ic 的化合物, 其中 A 为 CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 3- 环丁二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0119] 表 34 : 式 Ic 的化合物, 其中 A 为 CH_2CH_2 且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 3- 环丁二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0120] 表 35 : 式 Ic 的化合物, 其中 A 为 CF_2CH_2 , 其中 CF_2CH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 3- 环丁二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0121] 表 36 : 式 Ic 的化合物, 其中 A 为 CHFCH_2 , 其中 CHFCH_2 的 CH_2 基团与氮连接并且其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^5 如在表 A 的一行中定义的且其中 1, 3- 环丁二基基团上的取代基主要采取反式 - 构型。

[0122] 表 A :

#	R^1	R^{3a}	R^{3b}	R^5
1.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	环丁基
2.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
3.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	三氟甲基
4.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	二氟甲基
5.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	2- 丙基
6.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	环戊基
7.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	2- 甲基 -2- 丙基
8.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
9.	顺式 -4- 羟基环己基	H	H	甲氧基甲基
10.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	环丁基
11.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
12.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	三氟甲基
13.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	二氟甲基
14.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	2- 丙基
15.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	环戊基
16.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	2- 甲基 -2- 丙基
17.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
18.	反式 -4- 羟基环己基	H	H	甲氧基甲基
19.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	环丁基
20.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	1- 甲基环丙基
21.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	三氟甲基
22.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	二氟甲基
23.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	2- 丙基
24.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	环戊基
25.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	2- 甲基 -2- 丙基
26.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	2- 甲氧基乙基
27.	顺式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	甲氧基甲基
28.	反式 -4- 羟基环己基	H	(外消旋) CH_3	环丁基

29.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	1-甲基环丙基
30.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	三氟甲基
31.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	二氟甲基
32.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2-丙基
33.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	环戊基
34.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲基-2-丙基
35.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲氧基乙基
36.	反式-4-羟基环己基	H	(外消旋)CH ₃	甲氧基甲基
37.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	环丁基
38.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	1-甲基环丙基
39.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
40.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
41.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
42.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	环戊基
43.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
44.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
45.	顺式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
46.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	环丁基
47.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	1-甲基环丙基
48.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
49.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
50.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
51.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	环戊基
52.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
53.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
54.	反式-4-羟基环己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
55.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	环丁基
56.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	1-甲基环丙基
57.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
58.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
59.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
60.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	环戊基
61.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
62.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
63.	顺式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
64.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	环丁基
65.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	1-甲基环丙基
66.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
67.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
68.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
69.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	环戊基
70.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
71.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
72.	反式-4-羟基环己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
73.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
74.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	1-甲基环丙基
75.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
76.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
77.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-丙基
78.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
79.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
80.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲氧基乙基

81.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
82.	顺式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
83.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	1-甲基环丙基
84.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
85.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
86.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-丙基
87.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
88.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
89.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲氧基乙基
90.	反式-4-羟基环己基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
91.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	环丁基
92.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	1-甲基环丙基
93.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
94.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
95.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
96.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	环戊基
97.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
98.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
99.	顺式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
100.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	环丁基
101.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	1-甲基环丙基
102.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
103.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
104.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
105.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	环戊基
106.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
107.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
108.	反式-4-羟基环己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
109.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	环丁基
110.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	1-甲基环丙基
111.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
112.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
113.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
114.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	环戊基
115.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
116.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
117.	顺式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
118.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	环丁基
119.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	1-甲基环丙基
120.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
121.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
122.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
123.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	环戊基
124.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
125.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
126.	反式-4-羟基环己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
127.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	环丁基
128.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	1-甲基环丙基
129.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	三氟甲基
130.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	二氟甲基
131.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	2-丙基
132.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	环戊基

133.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	2-甲基-2-丙基
134.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	2-甲氧基乙基
135.	顺式-3-羟基环丁基	H	H	甲氧基甲基
136.	反式-3-羟基环丁基	H	H	环丁基
137.	反式-3-羟基环丁基	H	H	1-甲基环丙基
138.	反式-3-羟基环丁基	H	H	三氟甲基
139.	反式-3-羟基环丁基	H	H	二氟甲基
140.	反式-3-羟基环丁基	H	H	2-丙基
141.	反式-3-羟基环丁基	H	H	环戊基
142.	反式-3-羟基环丁基	H	H	2-甲基-2-丙基
143.	反式-3-羟基环丁基	H	H	2-甲氧基乙基
144.	反式-3-羟基环丁基	H	H	甲氧基甲基
145.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	环丁基
146.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	1-甲基环丙基
147.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	三氟甲基
148.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	二氟甲基
149.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-丙基
150.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	环戊基
151.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲基-2-丙基
152.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲氧基乙基
153.	顺式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	甲氧基甲基
154.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	环丁基
155.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	1-甲基环丙基
156.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	三氟甲基
157.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	二氟甲基
158.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-丙基
159.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	环戊基
160.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲基-2-丙基
161.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲氧基乙基
162.	反式-3-羟基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	甲氧基甲基
163.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	环丁基
164.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	1-甲基环丙基
165.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
166.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
167.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	2-丙基
168.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	环戊基
169.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
170.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
171.	顺式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
172.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	环丁基
173.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	1-甲基环丙基
174.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
175.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
176.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	2-丙基
177.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	环戊基
178.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
179.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
180.	反式-3-羟基环丁基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
181.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	环丁基
182.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	1-甲基环丙基
183.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
184.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	二氟甲基

185.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	2-丙基
186.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	环戊基
187.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
188.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
189.	顺式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
190.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	环丁基
191.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	1-甲基环丙基
192.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
193.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
194.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	2-丙基
195.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	环戊基
196.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
197.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
198.	反式-3-羟基环丁基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
199.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
200.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	1-甲基环丙基
201.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
202.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
203.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2-丙基
204.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
205.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
206.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲氧基乙基
207.	顺式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
208.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
209.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	1-甲基环丙基
210.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
211.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
212.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2-丙基
213.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
214.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
215.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲氧基乙基
216.	反式-3-羟基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
217.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	环丁基
218.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	1-甲基环丙基
219.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
220.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
221.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	2-丙基
222.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	环戊基
223.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
224.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
225.	顺式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
226.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	环丁基
227.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	1-甲基环丙基
228.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
229.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
230.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	2-丙基
231.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	环戊基
232.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
233.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
234.	反式-3-羟基环丁基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
235.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	环丁基
236.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	1-甲基环丙基

237.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
238.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
239.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	2-丙基
240.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	环戊基
241.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
242.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
243.	顺式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
244.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	环丁基
245.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	1-甲基环丙基
246.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
247.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
248.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	2-丙基
249.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	环戊基
250.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
251.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
252.	反式-3-羟基环丁基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
253.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	环丁基
254.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	1-甲基环丙基
255.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	三氟甲基
256.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	二氟甲基
257.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	2-丙基
258.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	环戊基
259.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	2-甲基-2-丙基
260.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	2-甲氧基乙基
261.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	H	甲氧基甲基
262.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	环丁基
263.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	1-甲基环丙基
264.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	三氟甲基
265.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	二氟甲基
266.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-丙基
267.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	环戊基
268.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲基-2-丙基
269.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲氧基乙基
270.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(外消旋)CH ₃	甲氧基甲基
271.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	环丁基
272.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	1-甲基环丙基
273.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
274.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
275.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	2-丙基
276.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	环戊基
277.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
278.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
279.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
280.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	环丁基
281.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	1-甲基环丙基
282.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
283.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
284.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	2-丙基
285.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	环戊基
286.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
287.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
288.	3-羟基-3-三氟甲基环丁基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基

289.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
290.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	1- 甲基环丙基
291.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
292.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
293.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2- 丙基
294.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
295.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2- 甲基 -2- 丙基
296.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	2- 甲氧基乙基
297.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
298.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	环丁基
299.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	1- 甲基环丙基
300.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
301.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
302.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	2- 丙基
303.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	环戊基
304.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	2- 甲基 -2- 丙基
305.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	2- 甲氧基乙基
306.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
307.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	环丁基
308.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	1- 甲基环丙基
309.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
310.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
311.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	2- 丙基
312.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	环戊基
313.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	2- 甲基 -2- 丙基
314.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	2- 甲氧基乙基
315.	3- 羟基 -3- 三氟甲基环丁基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
316.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	环丁基
317.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
318.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	三氟甲基
319.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	二氟甲基
320.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	2- 丙基
321.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	环戊基
322.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	2- 甲基 -2- 丙基
323.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
324.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	H	甲氧基甲基
325.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	环丁基
326.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
327.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	三氟甲基
328.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	二氟甲基
329.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	2- 丙基
330.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	环戊基
331.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	2- 甲基 -2- 丙基
332.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
333.	反式 -4- 甲氧基环己基	H	H	甲氧基甲基
334.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	环丁基
335.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	1- 甲基环丙基
336.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	三氟甲基
337.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	二氟甲基
338.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2- 丙基
339.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	环戊基
340.	顺式 -4- 甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2- 甲基 -2- 丙基

341.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲氧基乙基
342.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	甲氧基甲基
343.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	环丁基
344.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	1-甲基环丙基
345.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	三氟甲基
346.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	二氟甲基
347.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2-丙基
348.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	环戊基
349.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲基-2-丙基
350.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	2-甲氧基乙基
351.	反式-4-甲氧基环己基	H	(外消旋)CH ₃	甲氧基甲基
352.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	环丁基
353.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	1-甲基环丙基
354.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
355.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
356.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
357.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	环戊基
358.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
359.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
360.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
361.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	环丁基
362.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	1-甲基环丙基
363.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
364.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
365.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	2-丙基
366.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	环戊基
367.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲基-2-丙基
368.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	2-甲氧基乙基
369.	反式-4-甲氧基环己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
370.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	环丁基
371.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	1-甲基环丙基
372.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
373.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
374.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
375.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	环戊基
376.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
377.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
378.	顺式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
379.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	环丁基
380.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	1-甲基环丙基
381.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
382.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
383.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	2-丙基
384.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	环戊基
385.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲基-2-丙基
386.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	2-甲氧基乙基
387.	反式-4-甲氧基环己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
388.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
389.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	1-甲基环丙基
390.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
391.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
392.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-丙基

393.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
394.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
395.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲氧基乙基
396.	顺式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
397.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
398.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	1-甲基环丙基
399.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
400.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
401.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-丙基
402.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
403.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
404.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	2-甲氧基乙基
405.	反式-4-甲氧基环己基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
406.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	环丁基
407.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	1-甲基环丙基
408.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
409.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
410.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
411.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	环戊基
412.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
413.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
414.	顺式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
415.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	环丁基
416.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	1-甲基环丙基
417.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
418.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
419.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	2-丙基
420.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	环戊基
421.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
422.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
423.	反式-4-甲氧基环己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
424.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	环丁基
425.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	1-甲基环丙基
426.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
427.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
428.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
429.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	环戊基
430.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
431.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
432.	顺式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
433.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	环丁基
434.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	1-甲基环丙基
435.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
436.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
437.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	2-丙基
438.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	环戊基
439.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲基-2-丙基
440.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	2-甲氧基乙基
441.	反式-4-甲氧基环己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
442.	4-氧代环己基	H	H	环丁基
443.	4-氧代环己基	H	H	1-甲基环丙基
444.	4-氧代环己基	H	H	三氟甲基

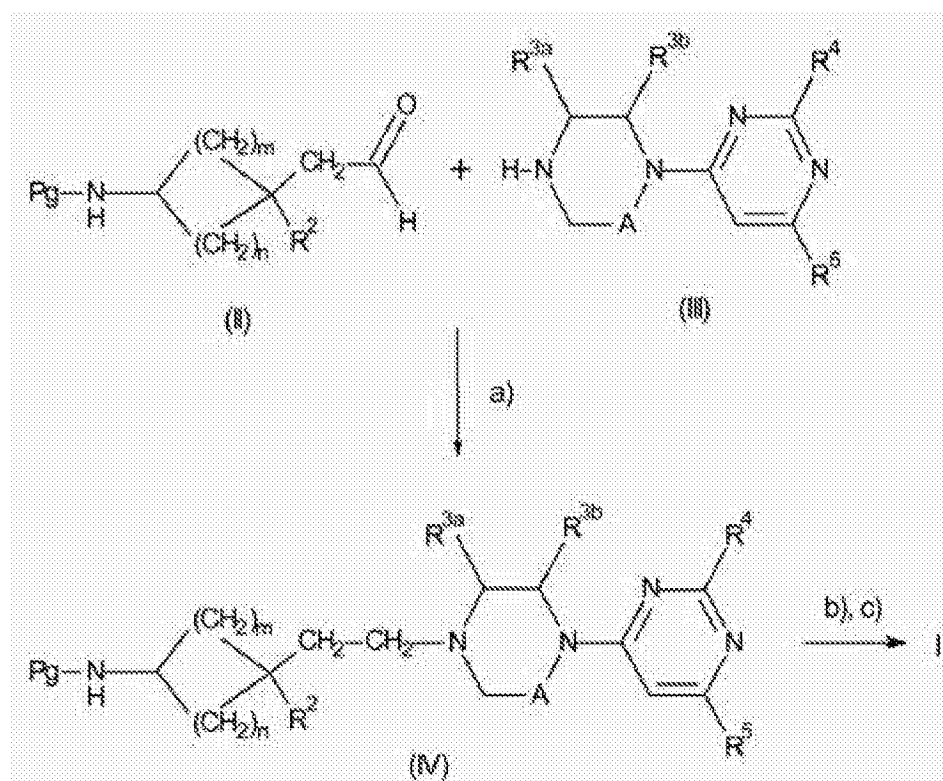
445.	4- 氧代环己基	H	H	二氟甲基
446.	4- 氧代环己基	H	H	2- 丙基
447.	4- 氧代环己基	H	H	环戊基
448.	4- 氧代环己基	H	H	2- 甲基-2- 丙基
449.	4- 氧代环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
450.	4- 氧代环己基	H	H	甲氧基甲基
451.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	环丁基
452.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	1- 甲基环丙基
453.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	三氟甲基
454.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	二氟甲基
455.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	2- 丙基
456.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	环戊基
457.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	2- 甲基-2- 丙基
458.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	2- 甲氧基乙基
459.	4- 氧代环己基	H	(外消旋)CH ₃	甲氧基甲基
460.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	环丁基
461.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	1- 甲基环丙基
462.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	三氟甲基
463.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	二氟甲基
464.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	2- 丙基
465.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	环戊基
466.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	2- 甲基-2- 丙基
467.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	2- 甲氧基乙基
468.	4- 氧代环己基	H	(S) CH ₃	甲氧基甲基
469.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	环丁基
470.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	1- 甲基环丙基
471.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	三氟甲基
472.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	二氟甲基
473.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	2- 丙基
474.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	环戊基
475.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	2- 甲基-2- 丙基
476.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	2- 甲氧基乙基
477.	4- 氧代环己基	H	(R) CH ₃	甲氧基甲基
478.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	环丁基
479.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	1- 甲基环丙基
480.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	三氟甲基
481.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	二氟甲基
482.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	2- 丙基
483.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	环戊基
484.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	2- 甲基-2- 丙基
485.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	2- 甲氧基乙基
486.	4- 氧代环己基	(外消旋)CH ₃	H	甲氧基甲基
487.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	环丁基
488.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	1- 甲基环丙基
489.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	三氟甲基
490.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	二氟甲基
491.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	2- 丙基
492.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	环戊基
493.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	2- 甲基-2- 丙基
494.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	2- 甲氧基乙基
495.	4- 氧代环己基	(S) CH ₃	H	甲氧基甲基
496.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	环丁基

497.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	1- 甲基环丙基
498.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	三氟甲基
499.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	二氟甲基
500.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	2- 丙基
501.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	环戊基
502.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	2- 甲基-2- 丙基
503.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	2- 甲氧基乙基
504.	4- 氧代环己基	(R) CH ₃	H	甲氧基甲基
505.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	环丁基
506.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
507.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	三氟甲基
508.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	二氟甲基
509.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	2- 丙基
510.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	环戊基
511.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	2- 甲基-2- 丙基
512.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
513.	(外消旋) 顺式 -3- 羟基环己基	H	H	甲氧基甲基
514.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	环丁基
515.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
516.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	三氟甲基
517.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	二氟甲基
518.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	2- 丙基
519.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	环戊基
520.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	2- 甲基-2- 丙基
521.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
522.	(外消旋) 反式 -3- 羟基环己基	H	H	甲氧基甲基
523.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	环丁基
524.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
525.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	三氟甲基
526.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	二氟甲基
527.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	2- 丙基
528.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	环戊基
529.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	2- 甲基-2- 丙基
530.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
531.	(1S, 3R)-3- 羟基环己基	H	H	甲氧基甲基
532.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	环丁基
533.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
534.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	三氟甲基
535.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	二氟甲基
536.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	2- 丙基
537.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	环戊基
538.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	2- 甲基-2- 丙基
539.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基
540.	(1S, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	甲氧基甲基
541.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	环丁基
542.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	1- 甲基环丙基
543.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	三氟甲基
544.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	二氟甲基
545.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	2- 丙基
546.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	环戊基
547.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	2- 甲基-2- 丙基
548.	(1R, 3S)-3- 羟基环己基	H	H	2- 甲氧基乙基

549.	(1R, 3S)-3-羟基环己基	H	H	甲氧基甲基
550.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	环丁基
551.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	1-甲基环丙基
552.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	三氟甲基
553.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	二氟甲基
554.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	2-丙基
555.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	环戊基
556.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	2-甲基-2-丙基
557.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	2-甲氧基乙基
558.	(1R, 3R)-3-羟基环己基	H	H	甲氧基甲基

[0123] 本发明的化合物 I 可通过与从文献中已知的方法类似的方法制备。本发明的化合物的重要方法通过如在方案 1 中描述的 2-(N-保护的氨基环烷基)乙醛化合物 II 与 4-嘧啶-1 基-嘧啶化合物 III 的反应提供。

[0124] 方案 1：



在方案 1 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A 具有上述提及的含义。Pg 为可在温和条件下断裂的 N-保护基团,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基 (boc)、苄氧基羰基 (cbz)、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基 (Teoc) 或 9-苝基甲氧基羰基 (fmoc)。

[0125] 在方案 1 的步骤 a) 中,式 II) 的醛与式 III) 的化合物在还原胺化条件下反应。通常使用温和还原剂,例如,硼氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。技术人员熟悉还原胺化所需的反应条件,例如,来自 Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(5), 第 795-798 页和 12(7) 第 1269-1273 页。

[0126] 由此获得的式 IV 化合物在步骤 b) 中脱保护并在步骤 c) 中与酰化试剂例如酰卤特别是式 $R^1-C(O)Cl$ 的酰氯、式 $R^1-C(O)OH$ 的羧酸、其 C_1-C_4 -烷基酯或酸酐反应,以获得式 I 化合物。

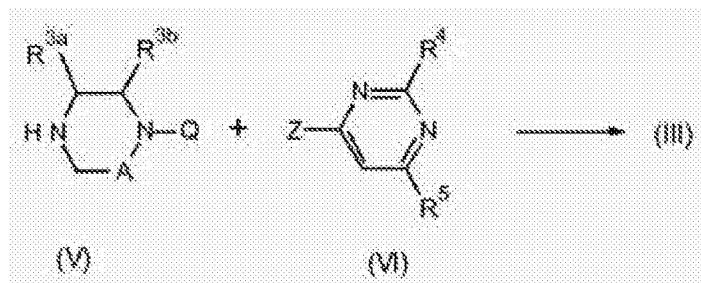
[0127] 式 II 的化合物是熟知的例如,从 WO 2008/125891 中,或者可通过与 J. Med.

Chem. 43, 1878(2000) 中描述的类似方法制备。

[0128] 式 III 的化合物是熟知的,或者可通过与在 WO 99/02503、WO 2004/080981、WO2004/108706、WO 2005/118558、WO 2005/118571 和 WO 2009/056625 中描述的类似方法制备。

[0129] 式 III 的化合物的特别方法在下面方案 2 中示出:

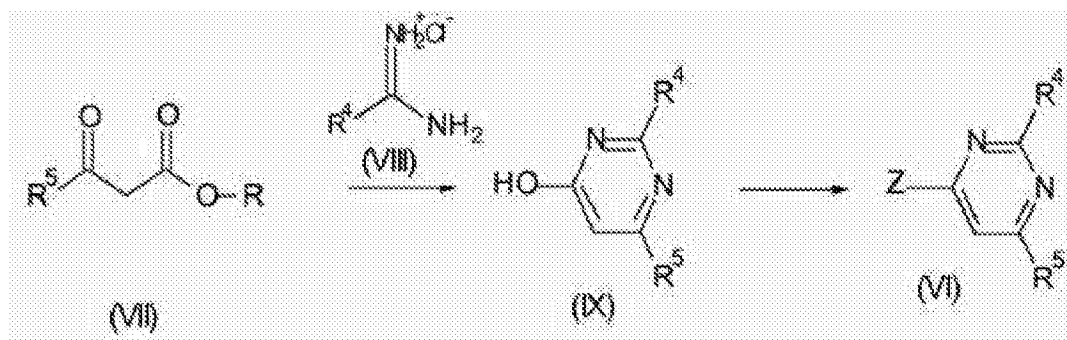
方案 2:



在第一步骤中,使其中 Q 为 H 或 N- 保护基团的哌嗪化合物 V 与其中 Z 为卤素的嘧啶化合物 VI 反应以产生式 III 的化合物。该方法从在申请的前言部分中引用的现有技术并且还从 WO 99/09015 和 WO 03/002543 中已知。

[0130] 嘧啶化合物 VI 的制备通过下列方法简单地完成:使氯化脒鎓 (VIII) 与合适的 β -酮酯 VII 反应,以产生式 IX 的 4-羟基嘧啶,可通过使它与卤化剂如亚硫酰氯、磷酰氯、磷酰溴、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷反应将其转化为卤代化合物 VI (参见方案 3):

方案 3:



β -酮酯 VII 可根据本申请中描述的方法从相应的酰氯 R⁵-COCl, 根据本文和在 B. Trost 等人, *Journal of the American Chemical Society* (2002), 124(35):10396-10415; Paknikar, S. K. 等人, *Journal of the Indian Institute of Science* (2001), 81(2):175-179; 和 Brummell, David G. 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* (2001), 44(1):78-93 中描述的方法通过与 meldrum 酸 (2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二氧杂环己烷) 反应简单地合成。

[0131] 化合物 I 的 N-氧化物可根据常规氧化方法从式 I 的化合物制备,例如通过使用有机过酸处理所述化合物;例如间氯过氧苯甲酸或 3-氯过氧苯甲酸 [Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903(1995)、WO 03/64572];或使用无机氧化剂处理所述化合物;例如过氧化氢 [参考 Journal of Heterocyclic Chemistry 18(7), 1305-1308(1981)] 或过硫酸氢钾 (oxone) [参考 Journal of the American Chemical Society 123(25), 5962-5973(2001)]。氧化可产生纯单-N-氧化物或产生不同 N-氧化物

的混合物,可通过常规方法将其分离;例如色谱法。

[0132] 反应通常在有机溶剂中进行,包括质子惰性有机溶剂,例如,取代的酰胺、内酰胺和脲;例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四甲基脲、环醚;例如二氧杂环己烷、四氢呋喃、卤代烃类;例如二氯甲烷及其混合物以及其与 C₁-C₆- 烷醇和 / 或水的混合物。

[0133] 上述反应通常在 -10°C 至 100°C 的温度下进行,依赖使用的化合物的反应性。

[0134] 反应混合物以常规方法后处理,例如,通过与水混合,分离相并且在适当情况下,通过色谱纯化粗产物。在一些情况下,中间体和最终产物产生无色或淡褐色形式的粘稠油状物,将其除去挥发物或在减压下并在适当高温下纯化。如果获得固体形式的中间体和最终产物,则还可通过重结晶或浸提 (digestion) 进行纯化。

[0135] 由于它们在低浓度下与多巴胺 D3 受体选择性结合的能力,特别地至少部分拮抗多巴胺 D3 受体,因此式 I 的化合物,它们的 N-氧化物和它们的前药及其药物可接受的盐特别适于治疗可通过调节多巴胺 D3 受体,特别地通过至少部分拮抗多巴胺 D3 受体治疗的病症或疾病状态。依据本发明,术语“治疗 (treating)”和“治疗 (treatment)”应被理解为包括疾病或病症的原因的治愈性治疗、与疾病或病症有关的症状的治疗,即控制疾病或病症或减轻与疾病或病症有关的疾病状态或症状,和预防性治疗,即降低疾病或病症的风险的治疗。

[0136] 可通过多巴胺 D3 受体配体治疗,包括治愈性治疗、控制或减轻和预防的神经和精神病症或疾病状态包括 CNS 病症,特别地精神分裂症、抑郁症、意图紊乱、躁郁症、认知功能障碍,特别地与精神分裂症有关的认知功能障碍、与痴呆 (阿尔茨海默病) 有关的认知功能障碍、帕金森病、焦虑症、运动障碍、特别是 L-DOPA 诱导的运动障碍 (LID),尤其是与 L-DOPA 疗法相关的运动障碍以治疗帕金森病、物质相关病症,特别地物质使用病症、物质耐受疾病状态,其与物质戒断有关,具有或没有活动过度的注意力缺陷病症、进食障碍和人格障碍以及疼痛。可通过调节多巴胺 D3 受体治疗,包括治愈性治疗、控制或减轻和预防的病症或疾病状态还包括肾功能紊乱的治疗,即肾功能障碍,特别地由糖尿病 (diabetes) 如糖尿病 (diabetes mellitus) 引起的肾功能紊乱,还称为糖尿病肾病。

[0137] 因此,本发明涉及式 I 的化合物、它们的 N-氧化物和它们的前药及其药物可接受的盐用于治疗可通过多巴胺 D3 受体的调节治疗的病症或疾病状态的用途,即本发明涉及这类化合物用于治愈性治疗这类疾病或病症、控制这类疾病或病症、减轻与这类疾病或病症有关的症状和降低这类疾病或病症的风险的用途。

[0138] 本发明还涉及用于治疗可通过多巴胺 D3 受体的调节治疗的选自神经和精神病症的医学病症的方法,所述方法包括给予需要其的哺乳动物有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物,它们的 N-氧化物,它们的前药及其药物可接受的盐。本发明还涉及用于治疗肾功能障碍,特别地由糖尿病如糖尿病引起的肾功能紊乱的方法,所述方法包括给予需要其的哺乳动物有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0139] 本发明特别地涉及:

- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的精神分裂症,或降低其风险的方法;
- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的与精神分裂症有关的认知紊乱,或降低其风险

的方法；

- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的抑郁症，或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的躁郁症，或降低其风险的方法；
- 用于治疗或减轻哺乳动物中与物质滥用病症有关的症状的方法；
- 用于治疗或减轻哺乳动物中与进食障碍有关的症状的方法；
- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的与阿尔茨海默病有关的认知紊乱，或降低其风险的方法；

的方法；

- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的焦虑症，或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的帕金森病，或降低其风险的方法；
- 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的与帕金森病有关的紊乱，或降低其风险的方法；

法；

● 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的肾功能障碍，特别地糖尿病肾病，或降低其风险的方法；

● 用于治疗、控制、减轻哺乳动物中的与肾功能障碍有关的紊乱，特别地与糖尿病肾病有关的紊乱，或降低其风险的方法；

● 用于治疗、控制、减轻运动障碍，特别地 L-DOPA 诱导的运动障碍 (LID)，特别是与治疗帕金森病相关的 LID，更特别地与长期治疗帕金森病相关的 LID，或降低其风险的方法；

- 和，用于治疗、减轻哺乳动物中的疼痛，或降低其风险的方法；

该方法包括给予需要其的哺乳动物有效量的至少一种化合物，其选自式 I 的化合物、它们的 N- 氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0140] 本发明方法中治疗的个体通常为需要多巴胺 D3 受体的调节的哺乳动物，优选为人类，男性或女性。术语“有效量”和“治疗有效量”意指引起研究者、兽医、医师或其他临床医师寻求的组织、系统、动物或人类的生物学或医学反应的主题化合物的量。应该认识到，本领域技术人员可通过使用有效量的本发明的化合物治疗目前受病症折磨的患者或通过使用有效量的本发明的化合物预防地治疗受病症折磨的患者影响神经和精神病症。如本文使用的，术语“治疗 (treatment)”和“治疗 (treating)”是指其中可减慢、中断、阻止、控制或停止本文描述的病症的进展的所有过程，但不必表示所有病症症状的全部消除以及提及的疾病状态的预防性治疗，特别地在易患这类疾病或病症的患者中。如本文使用的术语“组合物”意图包括包含指定量的指定成分的产品以及任何直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的产品。与药物组合物相关的这类术语意图包括包含活性成分和组成载体的惰性成分的产品以及任何直接或间接由任何两种或更多种成分的组合、复合或聚集产生，或者由一种或多种成分的解离产生，或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用产生的产品。因此，本发明的药物组合物包括任何通过混合本发明的化合物和药物可接受的载体制成的组合物。关于“药物可接受的”，是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其受体无害。

[0141] 术语“给予 (administration of)”和或“给予 (administering a)”化合物应被理解是指向需要治疗的个体提供本发明的化合物或本发明的化合物的前药。

[0142] 本发明的优选实施方案提供了用于治疗精神分裂症的方法，所述方法包括：给予需要其的患者有效量的至少一种化合物，其选自式 I 的化合物、它们的 N- 氧化物、它们的前

药及其药物可接受的盐。

[0143] 在另一优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗与精神分裂症有关的认知紊乱的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0144] 在另一优选实施方案中,本发明提供用于治疗运动障碍的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0145] 在另一优选实施方案中,本发明提供用于治疗 L-DOPA 诱导的运动障碍 (LID),特别是与治疗帕金森病相关的 LID,尤其是与长期治疗帕金森病相关的 LID 的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0146] 目前,第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)(1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) 提供了包括精神分裂症和其他精神病症的诊断工具。这些包括:具有精神病症状作为界定特征的病症。术语精神病是指妄想、突出幻觉、语无伦次 (disorganized speech)、紊乱或紧张行为。所述病症包括:妄想型、紊乱型、紧张型、未分化型和残留型精神分裂症、精神分裂症样精神障碍 (schizophreniform disorder)、情感分裂性精神障碍、妄想症、短时精神障碍、分享性精神障碍、由一般医学疾病状态产生的精神障碍、物质 - 诱导的精神障碍和未另外指定的精神障碍。技术人员知道对于神经和精神病症且特别地精神分裂症有替代命名、疾病分类学和分类系统,并且知道这些系统随医学科学发展而逐渐发展。因此,术语“精神分裂症”意图包括在其他诊断来源中描述的类似病症。

[0147] 在另一优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗物质 - 相关病症的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0148] 在另一优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗焦虑症的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。目前,第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)(1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) 提供了包括焦虑症和相关病症的诊断工具。这些包括:具有或没有广场恐惧症的恐慌症、没有恐慌症病史的广场恐惧症、特定对象恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、广泛性焦虑症、由于一般医学疾病状态产生的焦虑症、物质 - 诱导的焦虑症和未另外指定的焦虑症。如本文使用的,术语“焦虑症”包括在 DSM-IV 中描述的那些焦虑症和相关病症的治疗。技术人员知道对于神经和精神病症且特别地焦虑症有替代命名、疾病分类学和分类系统,并且知道这些系统随医学科学发展而逐渐发展。因此,术语“焦虑症”意图包括在其他诊断来源中描述的类似病症。

[0149] 在另一优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗抑郁症的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。目前,第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)(1994, American Psychiatric Association, Washington,

D. C.) 提供了包括抑郁症和相关病症的诊断工具。抑郁症包括例如,单一阵发性或复发性重度抑郁症和心境恶劣病症 (dysthymic disorders)、抑郁性神经症和神经抑郁症;忧郁性抑郁症包括厌食、体重减轻、失眠和早醒,和精神运动迟缓;非典型抑郁症(或反应性抑郁症)包括食欲增加、嗜睡、精神运动性激动或易怒、焦虑和恐惧;季节性情感障碍;或躁郁症或躁狂性抑郁症,例如, I 型躁郁症、II 型躁郁症和循环性情感障碍。如本文使用的,术语“抑郁症”包括在 DSM-IV 中描述的那些抑郁症和相关病症的治疗。

[0150] 在另一优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗物质-相关病症,特别地物质依赖、物质滥用、物质耐受和物质戒断的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。目前,第四版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) 提供了包括与药物滥用(包括酒精),药物的副作用和毒素暴露有关的病症的诊断工具。物质包括酒精、安非他明和类似起作用的拟交感神经药、咖啡因、大麻、可卡因、迷幻药、吸入剂、尼古丁、阿片类药物、苯环利定 (PCP) 或类似起作用的芳基环己基胺和镇静药、催眠药或抗焦虑药。此外,包括多物质依赖和其他未知物质-相关的病症。技术人员知道对于神经和精神病症且特别地物质相关的病症有替代命名、疾病分类学和分类系统,并且知道这些系统随医学科学发展而逐渐发展。因此,术语“物质相关的病症”意图包括在其他诊断来源中描述的类似病症。

[0151] 在另一优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗帕金森病和与帕金森病有关的症状和紊乱的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0152] 在另一优选的实施方案中,本发明提供了用于治疗肾功能障碍,特别地糖尿病肾病的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种化合物,其选自式 I 的化合物、它们的 N-氧化物、它们的前药及其药物可接受的盐。

[0153] 在需要多巴胺 D3 受体的调节的疾病状态的治疗、预防、控制、改善或降低其风险中,适当的剂量水平通常为约 0.01 至 500 mg/kg 患者体重每天,其可以单一剂量或多剂量形式给予。优选地,剂量水平为约 0.1 至约 250 mg/kg 每天;更优选为约 0.5 至约 100 mg/kg 每天。合适的剂量水平可为约 0.01 至 250 mg/kg 每天,约 0.05 至 100 mg/kg 每天,或约 0.1 至 50 mg/kg 每天。在该范围内,剂量可为 0.05 至 0.5, 0.5 至 5 或 5 至 50 mg/kg 每天。对于口服给药,组合物优选以包含 1.0 至 1000 毫克的活性成分,特别地 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0 毫克的活性成分的片剂形式提供用于症状调节待治疗患者的剂量。化合物可以 1 至 4 次每天,优选地一次或两次每天的方案给予。当治疗、预防、控制、改善神经和精神病症或本发明的化合物适用的其他疾病或降低其风险时,当以约 0.1 毫克至约 100 毫克每千克动物体重的每日剂量,优选以单一每日剂量或以两至六次每天的分开剂量形式或以持续释放形式给予本发明的化合物时,通常获得满意的结果。对于大多数大型哺乳动物,总每日剂量为约 1.0 毫克至约 1000 毫克,优选为约 1 毫克至约 500 毫克,在 70 kg 成人的情况下,总每日剂量通常为约 3 毫克至约 350 毫克。可调整该剂量方案以提供最佳治疗反应。然而,应当理解针对任何特定患者具体的剂量水平和给药频率可能不同并且依赖许多因素包括使用的具体化合物的活性、代谢稳定性和该化合物的作用时间长短、年龄、

体重、整体健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、特定疾病状态的严重程度和接受治疗的宿主。

[0154] 本发明的化合物可通过常规给药途径给予,包括肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或移植)、口服、通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径。

[0155] 本发明的化合物与其他试剂组合进一步用于预防、治疗、控制、减轻上述提及的疾病、病症和疾病状态或降低其风险的方法。

[0156] 本发明的化合物可与一种或多种其他药物组合用于治疗、预防、控制、改善可利用式 I 的化合物或其他药物的疾病或疾病状态或降低其风险,其中药物组合在一起比任何一种单独的药物更安全或更有效。这类其他药物可通过因此通常使用的途径和量与式 I 的化合物同时或相继给予。当式 I 的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,包含这类其他药物和式 I 的化合物的单位剂量形式的药物组合物是优选的。然而,组合疗法还可包括其中式 I 的化合物和一种或多种其他药物以不同重叠时间表给予的疗法。还预期当与一种或多种其他活性成分组合使用时,可以比当单独使用各自时的剂量更低的剂量使用本发明的化合物和其他活性成分。因此,本发明的药物组合物包含含有一种或多种除了式 I 的化合物、其 N-氧化物、前药或盐之外的其他活性成分的那些。上述组合包括不仅具有一种其他活性化合物,而且具有两种或更多种其他活性化合物的本发明的化合物的组合。

[0157] 同样地,本发明的化合物可与用于预防、治疗、控制、改善本发明的化合物适用的疾病或疾病状态或降低其风险的其他药物组合使用。这类其他药物可通过因此通常使用的途径和量与本发明的化合物同时或相继给予。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,包含除了本发明的化合物之外的这类其他药物的药物组合物是优选的。因此,本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物之外还包含一种或多种其他活性成分的那些。

[0158] 本发明的化合物与第二活性成分的重量比可改变并且依赖各个成分的有效剂量。通常,使用各自的有效剂量。因此,例如,当将本发明的化合物与另一试剂组合时,本发明的化合物与其他试剂的重量比通常为约 1000:1 至约 1:1000,优选为约 200:1 至约 1:200。本发明的化合物和其他活性成分的组合通常也在上述提及的范围内,但在各个情况下,应该使用各个活性成分的有效剂量。在这种组合中,本发明的化合物和其他活性剂可单独地或以组合形式给予。此外,一种元素的给药可在其他一种或多种试剂的给药之前、同时或之后。

[0159] 本发明还涉及包含至少一种本发明的化合物并且在适当情况下一一种或多种合适的赋形剂的药物组合物(即,药物)。

[0160] 根据药物形式和期望的给药方式选择这些赋形剂/药物载体。

[0161] 本发明的化合物可用于制备用于肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或移植)、口服、舌下、气管内、鼻内、局部、透皮、阴道或直肠给药的药物组合物,并且以与常规药物载体混合的单位剂量形式给予动物或人类用于预防或治疗上述损害或疾病。

[0162] 在药物组合物中,至少一种本发明的化合物可单独地或连同其他活性化合物配制于包含通常无毒和/或药物可接受的常规赋形剂的合适的剂量单位制剂中。载体或赋形剂可为充当活性化合物的媒介、载体或介质的固体、半固体或液体材料。合适的赋形剂在

专业医学专著中列出。此外,制剂可包含药物可接受的载体或常见辅助物质,例如助流剂;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂;抗氧化剂;抗刺激剂;螯合剂;包衣助剂;乳液稳定剂;成膜剂;凝胶形成剂;遮味剂;矫味剂;树脂;水胶质;溶剂;增溶剂;中和剂;扩散加速剂;颜料;季铵化合物;加脂剂和增脂剂(overfatting agents);软膏剂、乳膏剂或油的原材料;硅酮衍生物;展开助剂;稳定剂;杀菌剂;栓剂基质;片剂助剂如粘合剂、填充剂、助流剂、崩解剂或包衣;推进剂;干燥剂;遮光剂;增稠剂;蜡;增塑剂和白矿物油。就此而言,制剂基于例如,在 Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and Related fields], 第4版, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996 中描述的专业知识。

[0163] 合适的单位剂量形式包括用于口服给药的形式,例如用于口服摄取的片剂、明胶胶囊剂、粉末剂、颗粒剂和溶液剂或混悬剂,用于舌下、颊、气管内或鼻内给药的形式,气雾剂、埋植剂,皮下、肌内或静脉内给药形式和直肠给药形式。

[0164] 本发明的化合物可以用于局部给药的乳膏剂、软膏剂或洗剂形式使用。

[0165] 如果以片剂形式制备固体组合物,则将主要成分与药物载体如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、二氧化硅等混合。

[0166] 片剂可使用蔗糖、纤维素衍生物或另外合适的物质包衣或另外处理以显示延长或延迟的活性并且以便连续释放预定量的活性基本成分。

[0167] 明胶胶囊剂形式的制剂通过混合活性成分与增量剂(extender)并将产生的混合物装入软或硬明胶胶囊获得。

[0168] 糖浆剂或酏剂形式的制剂或用于以滴剂形式给药的制剂可包含活性成分连同甜味剂,其优选为无卡路里的,作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、调味剂和合适的着色剂。

[0169] 水可分散粉末剂或颗粒剂可包含与分散剂、润湿剂或悬浮剂如聚乙烯吡咯烷酮和甜味剂或味道改良剂混合的活性成分。

[0170] 直肠给药可通过使用栓剂实现,所述栓剂使用在直肠温度下熔化的粘合剂例如可可脂或聚乙二醇制备。肠胃外给药通过使用包含药理学合适的分散剂和/或润湿剂,例如丙二醇或聚乙二醇的水性悬浮剂、等渗盐溶液或无菌和可注射溶液实现。

[0171] 活性基本成分还可如果合适与一种或多种载体或添加剂配制为微囊剂或脂质体/中心体。

[0172] 除了通式 I 的化合物、它们的前药、它们的 N-氧化物、它们的互变异构体、它们的水合物或它们的药物合适的盐之外,本发明的组合物可包含可有益于治疗上文指出的损害或疾病的其他活性基本成分。

[0173] 因此,本发明还涉及药物组合物,其中多种活性基本成分存在在一起,其中其至少一种为本发明的化合物。

[0174] 当制备药物组合物时,任选地将本发明的化合物与一种或多种载体混合或由其稀释。

[0175] 下列实施例意图进一步例示本发明。

[0176] 如果未另外规定,化合物通过 ^1H NMR 在 d_6 -二甲基亚砜、氘代甲醇或氘代氯仿中,

在 400 MHz、500 MHz 或 600 MHz NMR 仪器 (Bruker AVANCE) 上表征, 或者通过质谱表征, 通常经由 HPLC-MS, 以快速梯度在 C18- 材料上 (电喷雾 - 电离 (ESI) 模式) 记录, 或熔点表征。

[0177] 核磁共振光谱性质 (NMR) 是指以百万份数 (ppm) 表示的化学位移 (δ)。在 ^1H NMR 光谱中, 位移的相对面积对应于分子中特定官能类型的氢原子的数目。至于多重性, 位移的性质以单峰 (s)、宽单峰 (s. br.)、双峰 (d)、宽双峰 (d br.)、三重峰 (t)、宽三重峰 (t br.)、四重峰 (q)、五重峰 (quint.) 和多重峰 (m) 表示。

[0178] 缩写:

AcOH	乙酸
Boc	叔丁基氧基羰基
DCE	1, 2- 二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
hr	小时
MeOH	甲醇
NaOMe	甲醇钠
MeOD	氘代甲醇
PE	石油醚
pre-TLC	制备型薄层层析法
RT	保留时间
THF	四氢呋喃。

[0179] 中间体

I. 嘧啶基 - 哌嗪构造块

I. 1 2- 叔丁基 -4-(2- 甲氧基 - 乙基) -6- 哌嗪 -1- 基 - 嘧啶

I. 1. 1 5- 甲氧基 -3- 氧代 - 戊酸甲酯

在 0°C 至 10°C 下, 向 3- 甲氧基丙酰基氯 (51.7 g, 359 mmol) 和吡啶 (87 mL, 1077 mmol) 的 DCM (400 mL) 溶液滴加 5, 5- 二甲基二氢化间苯二酚 (dimedon) (44 g, 359 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 添加 1 N HCl (400 mL), 使用 DCM (500 mL $\times$ 3) 萃取。使用水洗涤有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并浓缩至干燥。将油性残余物溶于 MeOH (400 mL) 并回流 2 小时。将反应混合物浓缩至干燥。通过硅胶柱 (PE : EA = 15 : 1) 纯化残余物以提供白色油状物形式的标题化合物 (27 g, 47.0% 收率)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3): δ 3.72 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.78-2.75 (m, 2H).

[0180] I. 1. 2 2- 叔丁基 -6-(2- 甲氧基 - 乙基) - 嘧啶 -4- 醇

将 5- 甲氧基 -3- 氧代 - 戊酸甲酯 (27 g, 169 mmol) 和叔丁基脒鎓盐酸盐 (18.57 g, 185 mmol) 溶于 MeOH (200 mL); 在 10°C 下向溶液分批添加甲醇钠 (27.3 g, 506 mmol)。然后, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至一半体积, 过滤, 使用 1 N HCl

将滤液酸化至 pH = 5, 通过过滤收集沉淀物, 将所述沉淀物在高真空下干燥以提供白色油状物形式的标题化合物 (20 g, 56% 收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 11.91 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[0181] I. 1.3 2-叔丁基-4-氯-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶

在冰浴中, 向 2-叔丁基-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶-4-醇 (20 g, 95 mmol) 的甲苯 (200 mL) 和 DMF (2 mL) 溶液滴加 POCl_3 (36.5 g, 238 mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物倾倒入水中, 使用 DCM (400 mL $\times$ 3) 萃取。将有机层在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩以提供黄色油状物形式的标题化合物 (20 g, 92% 收率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 7.02 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0182] I. 1.4 2-叔丁基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-哌嗪-1-基-嘧啶

将哌嗪 (45.2 g, 525 mmol) 的乙醇 (300 mL) 溶液加热至回流。将 2-叔丁基-4-氯-6-(2-甲氧基-乙基)-嘧啶 (20 g, 87 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液滴加至上述溶液。将溶液回流另外 3 小时, 冷却至室温。然后, 添加水并使用 EA (400 mL $\times$ 3) 萃取有机层。向有机层添加 5% 柠檬酸 (1 L), 分离, 并收集水层, 并使用 2 N NaOH 调整至碱性 pH > 8。使用 EA (400 mL $\times$ 3) 萃取碱性水层, 并将有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并浓缩以提供黄色油状物形式的标题化合物 (20 g, 82% 收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.17 (s, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.93-2.90 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

LC-MS (ESI): m/z 279 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0183] I. 2 2-叔丁基-4-环丁基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶

I. 2.1 2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-醇

在干燥 MeOH (50 mL) 中搅拌 3-环丁基-3-氧代-丙酸甲酯 (4.3 g, 27.53 mmol) 和 2,2-二甲基丙咪 (2.3 g, 22.10 mmol) 的混合物并在 10°C 下逐份添加 NaOMe (5.0 g, 92 mmol)。在室温下搅拌悬浮液过夜。将反应混合物浓缩成大致体积的一半并过滤。用水和 DCM 萃取滤液。用盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩。用丙酮搅拌残余物并收集沉淀物, 在真空下干燥以提供标题化合物 (3.15 g, 15.27 mmol, 66%)。

LC-MS (ESI): m/z 207 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, TR: 0.864 min.

[0184] I. 2.2 2-叔丁基-4-氯-6-环丁基-嘧啶

将 2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-醇 (3.15 g, 15.27 mmol) 溶解于甲苯 (25 mL) / DMF (0.3 mL) 中。在 10°C 下逐滴添加 POCl_3 (3.5 mL, 38 mmol)。在室温下搅拌所得溶液 3 小时, 然后倾倒入水中, 用 DCM 萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 并在减压下浓缩以提供标题化合物 (3.28 g, 97%)。在不经进一步纯化的情况下将粗材料用于下一步骤。

LC-MS: m/z = 225.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, RT: 1.186 min

[0185] I. 2.3 2-叔丁基-4-环丁基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶

将哌嗪 (7.54 g, 87.57 mmol) 溶解于 EtOH 中, 经 10 min 在 80°C 下逐滴添加 2-叔丁

基-4-氯-6-环丁基-嘧啶 (3.28 g, 14.60 mmol)。将溶液回流过夜,然后再减压下浓缩。将残余物溶解于 EtOAc 中,用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物 (3.5 g, 87%)。

LC-MS: $m/z = 275.0$ (M+H), RT: 0.564 min

[0186] II. 醛构造块

II.1 N-[3-(2-氧代乙基)环丁基]氨基甲酸叔丁基酯

II.1.1 (3-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-乙酸甲酯

向 (3-氧代-环丁基)-氨基甲酸叔丁基酯 (5.6 g, 30.2 mmol) 的无水甲苯 (100 mL) 溶液添加 (三苯基膦烷叉基) 乙酸甲酯 (10.7 g, 45.4 mmol) 并在 N_2 下加热至回流过夜。在冷却至室温后,将混合物倾倒入水中并使用 EA 萃取。将有机相在 Na_2SO_4 上干燥,在减压下浓缩以提供残余物,将其通过硅胶上的柱层析法 (使用 PE:EA = 20:1 洗脱) 纯化以提供白色固体形式的标题化合物 (7 g, 收率 96%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.71 (s, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.25 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (br, 1H), 3.23-3.18 (br, 1H), 2.97-2.92 (br, 1H), 2.79-2.73 (br, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0187] II.1.2 (3-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-乙酸甲酯

向 (3-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-乙酸甲酯 (7 g, 29 mmol) 的甲醇 (100 mL) 溶液添加 Pd/C (5 g) 并在 H_2 气球下在室温下搅拌过夜。在 TLC 显示反应完成后,将混合物在硅藻土上过滤。在减压下浓缩滤液以提供白色固体形式的标题化合物 (7 g, 收率 99%), 将其直接用于下一步而不进一步纯化。

[0188] II.1.3 3-(2-羟基-乙基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁基酯

在 0°C 下,向 (3-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-乙酸甲酯 (7 g, 28.8 mmol) 的无水 THF (100 mL) 溶液滴加 LiAlH_4 (2.18 g, 57.5 mmol) 并将混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。使用水 (2 mL)、NaOH 溶液 (0.5 N, 2 mL) 和水 (2 mL) 淬灭混合物,过滤并使用 EA 萃取。通过盐水洗涤有机相,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩以提供白色固体形式的标题化合物 (5.7 g, 收率 92%), 将其直接用于下一步而不进一步纯化。

[0189] II.1.4 N-[3-(2-氧代乙基)环丁基]氨基甲酸叔丁基酯

向 3-(2-羟基-乙基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁基酯 (5.2 g, 24.1 mmol) 的无水 DCM (100 mL) 溶液添加 Dess-Martin 过碘烷 (20.5 g, 48.3 mmol) 并在室温下搅拌 5 小时。使用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬灭混合物,使用 DCM 萃取。将有机相在减压下浓缩以提供残余物,通过硅胶上的柱层析法 (使用 PE:EA = 5:1 洗脱) 将其纯化以提供油性液体形式的标题化合物 (2.7 g, 收率 52%)。

[0190] II.2 反式-4-(2-氧代乙基)环己基氨基甲酸叔丁酯
商购。

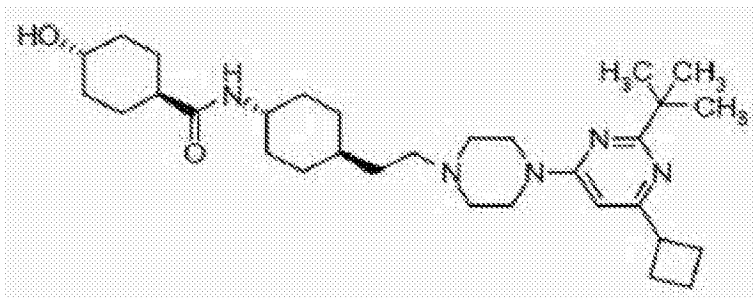
[0191] II.3 顺式-4-(2-氧代乙基)环己基氨基甲酸叔丁酯
商购。

[0192] III. 实施例

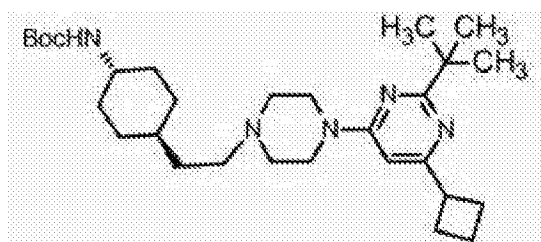
实施例 1

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 1; 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己

基 ;m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式构型)



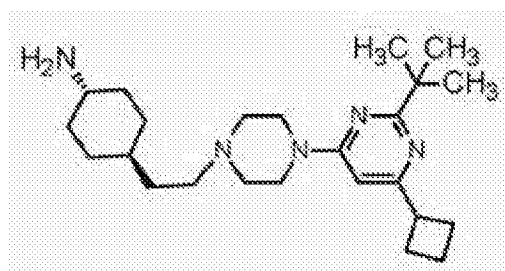
1.1 反式 -N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]氨基甲酸叔丁酯



在室温下搅拌 2-叔丁基-4-环丁基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶 (7.16 g, 26.1 mmol) 和反式-4-(2-氧代乙基)环己基氨基甲酸叔丁酯 (6 g, 24.86 mmol) 在 DCE (100 mL) 中的混合物 10 min。添加 AcOH 和三乙酰氧基硼氢化钠 (7.90 g, 37.3 mmol)。在 4 h 之后, 添加水。用二氯甲烷 (3 x 50 mL) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩以提供黄油形式的标题化合物 (11.2 g, 21.29 mmol, 86% 收率), 其在不纯化的情况下用于下一步骤。

LC-MS: $M/z = 500.0 (M+H)^+$, RT: 0.67 min.

[0193] 1.2 反式-4-(2-(4-(2-(叔丁基)-6-环丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)环己胺



将 N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]氨基甲酸叔丁酯 (11.20 g, 22.41 mmol) 溶解于 HCl / 乙酸乙酯 (150 mL) 中。在约 25°C 下搅拌所得溶液 16 h。在减压下除去溶剂以提供无色固体形式的标题化合物 (8.9 g, 21.16 mmol, 94% 收率)。

LC-MS: $M/z = 400.0 (M+H)^+$, RT: 0.52 min

[0194] 1.3 反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺

将反式-4-羟基环己烷甲酸 (1,991 g, 13,81 mmol) 添加至反式-4-(2-(4-(2-(叔丁基)-6-环丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)环己胺 (4,6 g, 11,51 mmol) 在二氯

甲烷中的溶液中。添加 HATU (2-(3H-[1, 2, 3] 三唑并 [4, 5-b] 吡啶 -3-基)-1, 1, 3, 3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐, 5.25 g, 13.8 mmol) 和二异丙基乙基胺 (6.03 mL, 34.5 mmol) 并在室温下搅拌该混合物 14 h。蒸发溶剂, 残余物在二氯甲烷和水之间分配。用二氯甲烷萃取水相几次。用 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤两次合并的有机层并用饱和氯化钠水溶液洗涤两次, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干。通过硅胶层析法 (330 g Reveleris NP 筒) 采用二氯甲烷 / 甲醇 (0-80%) 作为洗脱液纯化获得 6.05 g 标题化合物。

LC-MS: m/z 526.4 (M+H)⁺, RT: 2.54 min.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.04-1.08 (m, 4H), 1.13-1.25 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.43-1.63 (m, 5H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-2.06 (m, 9H), 2.25-2.37 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.53 (bs, 4H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.67 (bs, 4H), 5.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H).

[0195] 按照与上文所示相同的方式制备实施例 2 至 44 的化合物。

[0196] 实施例 2:

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 2; 式 I 的化合物, 其中 R¹ 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, R² = H, 和基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R² 具有顺式-构型)。

[0197] 实施例 3:

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 3; 式 I 的化合物, 其中 R¹ 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, R² = H 和基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R² 具有反式-构型)。

[0198] 实施例 4:

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 4; 式 I 的化合物, 其中 R¹ 为顺式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, R² = H 和基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R² 具有顺式-构型)。

[0199] 实施例 5:

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 5; 式 I 的化合物, 其中 R¹ 为顺式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, R² = H, 和基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R² 具有反式-构型)。

[0200] 实施例 6:

反式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 6; 式 I 的化合物, 其中 R¹ 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, R² = H 和基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R² 具有反式-构型)。

[0201] 实施例 7:

反式-N-[反式-3-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺; 2, 2, 2-三氟乙酸 (化合物 7; 式 I 的化合物, 其中 R¹ 为反式-4-羟基环己基; m 为 1, n 为 1, R² = H 和基团 R¹-C(=O)-NH 和基团 R² 具有顺式-构型)。

[0202] 实施例 8:

反式-N-[顺式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺；2,2,2-三氟乙酸（化合物8；式I的化合物，其中 R^1 为反式-4-羟基环己基； m 为1， n 为1， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型）。

[0203] 实施例9：

反式-N-[反式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺（化合物9；式I的化合物，其中 R^1 为反式-4-羟基环己基； m 为1， n 为1，和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 、 $R^2 = H$ 和基团 R^2 具有顺式-构型）。

[0204] 实施例10：

反式-N-[顺式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺（化合物10；式I的化合物，其中 R^1 为反式-4-羟基环己基； m 为1， n 为1， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型）。

[0205] 实施例11：

N-[反式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺（化合物11；式I的化合物，其中 R^1 为4-羟基环己基； m 为1， n 为1， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型）。

[0206] 实施例12：

顺式-N-[顺式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺（化合物12；式I的化合物，其中 R^1 为顺式-4-羟基环己基； m 为1， n 为1， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型）。

[0207] 实施例13：

顺式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺（化合物13；式I的化合物，其中 R^1 为顺式-3-羟基环丁基； m 为2， n 为2， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型）。

[0208] 实施例14：

顺式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺；2,2,2-三氟乙酸（化合物14；式I的化合物，其中 R^1 为顺式-4-羟基环己基； m 为2， n 为2， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型）。

[0209] 实施例15：

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺；2,2,2-三氟乙酸（化合物15；式I的化合物，其中 R^1 为顺式-4-羟基环己基； m 为2， n 为2， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型）。

[0210] 实施例16：

顺式-N-[反式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-4-羟基-环己烷甲酰胺；2,2,2-三氟乙酸（化合物16；式I的化合物，其中 R^1 为顺式-4-羟基环己基； m 为1， n 为1， $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型）。

[0211] 实施例 17:

顺式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺(化合物 17;式 I 的化合物,其中 R^1 为顺式-4-羟基环己基; m 为 1, n 为 1, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

[0212] 实施例 18:

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺(化合物 18;式 I 的化合物,其中 R^1 为顺式-3-羟基环丁基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0213] 实施例 19:

N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺(化合物 19;式 I 的化合物,其中 R^1 为 3-羟基-3-三氟甲基环丁基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0214] 实施例 20:

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2,6-二叔丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 20;式 I 的化合物,其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0215] 实施例 21:

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 21;式 I 的化合物,其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0216] 实施例 22:

反式-N-[顺式-4-[2-[4-(2,6-二叔丁基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 22;式 I 的化合物,其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

[0217] 实施例 23:

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 23;式 I 的化合物,其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

[0218] 实施例 24:

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-甲氧基-环己烷甲酰胺(化合物 24;式 I 的化合物,其中 R^1 为反式-4-甲氧基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0219] 实施例 25:

N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺(化合物 25;式 I 的化合物,其中 R^1 为 3-羟基-3-三氟甲基环丁基, m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0220] 实施例 26:

N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷甲酰胺(化合物26;式I的化合物,其中R¹为3-羟基-3-三氟甲基环丁基,m为2,n为2,R²=H和基团R¹-C(=O)-NH和基团R²具有反式-构型)。

[0221] 实施例 27

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(1-甲基环丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物27;式I的化合物,其中R¹为4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H)。

[0222] 实施例 28:

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(1-甲基环丙基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物28;式I的化合物,其中R¹为反式-4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H和基团R¹-C(=O)-NH和基团R²具有反式-构型)。

[0223] 实施例 29:

N-[4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物29;式I的化合物,其中R¹为4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H)。

[0224] 实施例 30:

反式-N-[顺式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物30;式I的化合物,其中R¹为反式-4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H和基团R¹-C(=O)-NH和基团R²具有反式-构型)。

[0225] 实施例 31:

N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物31;式I的化合物,其中R¹为4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H)。

[0226] 实施例 32:

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物32;式I的化合物,其中R¹为反式-4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H和基团R¹-C(=O)-NH和基团R²具有顺式-构型)。

[0227] 实施例 33:

N-[4-[2-[(3R)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物33;式I的化合物,其中R¹为4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H)。

[0228] 实施例 34:

反式-N-[反式-4-[2-[(3R)-4-[2-叔丁基-6-(2-甲氧基乙基)嘧啶-4-基]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物34;式I的化合物,其中R¹为反式-4-羟基环己基;m为2,n为2,R²=H和基团R¹-C(=O)-NH和基团R²具有顺式-构型)。

[0229] 实施例 35:

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]

环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 35; 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0230] 实施例 36:

反式-N-[顺式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环戊基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 36; 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

[0231] 实施例 37:

反式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 37; 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0232] 实施例 38:

反式-N-[反式-4-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺; 2, 2, 2-三氟乙酸 (化合物 38; 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-3-羟基环丁基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0233] 实施例 39:

反式-N-[反式-3-[2-[4-(2-叔丁基-6-环丁基-嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺; 2, 2, 2-三氟乙酸 (化合物 39; 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-3-羟基环丁基; m 为 1, n 为 1, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0234] 实施例 40:

顺式-N-[反式-4-[2-[4-[2-叔丁基-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺 (化合物 40; 式 I 的化合物, 其中 R^1 为顺式-3-羟基环丁基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$ 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

[0235] 实施例 41:

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 41, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$, R^{3b} 为 (S) 甲基, 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有顺式-构型)。

LCMS: m/z 528.4 (M+H)

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 6.1 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.85-2.1 (几个 m, 10H), 1.8 (m, 2H), 1.2-1.6 (宽峰, 几个 m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.25 (m, 6H), 1.1 (m, 3H).

[0236] 实施例 42

N-[3-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环丁基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺 (化合物 42, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 1, n 为 1, $R^2 = H$, R^{3b} 为 (S)-甲基, 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反

式-构型)。

LCMS: m/z 500.3 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 6.08 (s, 1H), 5.5 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.7-2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.8-2.1 (几个 m, 7H), 1.35-1.7 (几个 m, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.2 (d, 6H).

[0237] 实施例 43

顺式-N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)]哌嗪-1-基]乙基]环己基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 43, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $\text{R}^2 = \text{H}$, 和基团 $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

LCMS: m/z 514.5 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ : 6.14 (s, 1H), 5.49 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 5H), 2.81 (spt, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.52 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.40 (dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 2H), 2.03-2.1 (m, 2H), 1.98-1.99 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 5H), 1.57 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 1.48-1.54 (m, 3H), 1.45-1.47 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.28-1.34 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.18-1.26 (m, 2H).

[0238] 实施例 44

顺式-N-[4-[2-[(3S)-4-[2-叔丁基-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-反式-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 44, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基; m 为 2, n 为 2, $\text{R}^2 = \text{H}$, R^{3b} 为 (S) 甲基, 和基团 $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

LCMS: m/z 536.5 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ : 7.7 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.47 (t, 1H, CHF_2), 4.7 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.2-2.7 (several m, 13H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d, 3H), 0.92 (m, 1H).

[0239] 实施例 45

反式-N-[(1S)-3-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环戊基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 45, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基, m 为 2, n 为 1, $\text{R}^2 = \text{H}$, R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 (S) 甲基, A 为 CH_2 , R^4 为叔丁基, R^5 为异丙基, 和基团 $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

LCMS: m/z 514.4 (M+H)

[0240] 实施例 46

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)]-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-4-羟基-环己烷甲酰胺(化合物 46, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-4-羟基环己基, m 为 2, n 为 2, $\text{R}^2 = \text{H}$, R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 (S) 甲基, A 为 CH_2 , R^4 为叔丁基, R^5 为异丙

基,和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)

LCMS: m/z 528.4 (M+H)

1H NMR (氯仿-d, 600MHz): δ = 6.1 (s, 1H), 5.5 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.98-2.1 (几个 m, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.4-1.7 (几个 m, 14H), 1.32 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 1.2 (m, 2H).

实施例 47

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-甲氧基-环丁烷甲酰胺 (化合物 48, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-3-甲氧基环丁基, m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$, R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 (S) 甲基, A 为 CH_2 , R^4 为叔丁基, R^5 为异丙基, 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

LCMS: m/z 514.4 (M+H)

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 Hz): δ [ppm] 6.1 (s, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.56 (宽峰, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.2-1.35 (m, 11H), 1.08 (m, 4H).

[0241] 实施例 48

反式-N-[4-[2-[(3S)-4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-3-甲基-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基环丁烷甲酰胺 (化合物 48, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-3-羟基环丁基, m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$, R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 (S) 甲基, A 为 CH_2 , R^4 为叔丁基, R^5 为异丙基, 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

[0242] 通过用 BBr_3 将实施例 47 的相应的 3-甲氧基-环丁基-甲酰胺进行 O-脱甲基化并随后纯化制备标题化合物。

LCMS: m/z 500.5 (M+H)

[0243] 实施例 49

反式-N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-甲氧基-环丁烷甲酰胺 (化合物 49, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-3-甲氧基环丁基, m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$, R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 H, A 为 CH_2 , R^4 为叔丁基, R^5 为异丙基, 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

LCMS: m/z 500.4 (M+H)

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 Hz): δ [ppm] 6.13 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 5H), 2.4 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.2-1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 4H).

[0244] 实施例 50

反式 -N-[4-[2-[4-(2-叔丁基-6-异丙基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]乙基]环己基]-3-羟基-环丁烷甲酰胺 (化合物 50, 式 I 的化合物, 其中 R^1 为反式-3-羟基环丁基, m 为 2, n 为 2, $R^2 = H$, R^{3a} 为 H, R^{3b} 为 H, A 为 CH_2 , R^4 为叔丁基, R^5 为异丙基, 和基团 $R^1-C(=O)-NH$ 和基团 R^2 具有反式-构型)。

[0245] 通过用 BBr_3 将实施例 49 的相应的 3-甲氧基-环丁基-甲酰胺进行 O-脱甲基化并随后纯化制备标题化合物。

LCMS: m/z 486.4 ($M+H$)

1H NMR (氯仿- d , 600MHz): δ = 6.14 (s, 1H), 5.2 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.60-3.8 (宽峰, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 宽峰, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.57 (m, 7H), 1.3 (s, 9H), 1.2 (m, 6H), 1.1 (m, 4H).

[0246] IV. 生物学研究

1. 受体结合研究:

将待测试的物质溶于甲醇 / Chremophor® (BASF SE) 中或溶于二甲亚砜中, 随后用水稀释至期望浓度。

[0247] a) 多巴胺 D_3 受体:

分析混合物 (0.250 ml) 是由下列组成: 源自具有稳定地表达的人类多巴胺 D_3 受体的 $\sim 10^6$ HEK-293 细胞的膜、0.1 nM [^{125}I]-碘脱蒙治和培养缓冲液 (总结合) 或另外, 测试物质 (抑制曲线) 或 1 μM 螺哌隆 (非特异性结合)。按一式三份对每一分析混合物实施试验。

[0248] 所述培养缓冲液含有 50 mM tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM $CaCl_2$ 、2 mM $MgCl_2$ 和 0.1% 牛血清白蛋白、10 μM 喹诺酮和 0.1% 抗坏血酸 (每日新鲜制备)。用 HCl 将该缓冲液调节至 pH 7.4。

[0249] b) 多巴胺 D_{2L} 受体:

分析混合物 (1 ml) 是由下列组成: 源自具有稳定地表达的人类多巴胺 D_{2L} 受体 (长同种型) 的 $\sim 10^6$ HEK-293 细胞的膜和 0.01 nM [^{125}I]-碘脱蒙治和培养缓冲液 (总结合) 或另外, 测试物质 (抑制曲线) 或 1 μM 螺哌隆 (非特异性结合)。按一式三份对每一分析混合物实施试验。

[0250] 该培养缓冲液含有 50 mM tris、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM $CaCl_2$ 、2 mM $MgCl_2$ 和 0.1% 牛血清白蛋白。使用 HCl 将该缓冲液调节至 pH 7.4。

[0251] c) 测定与分析:

在 25°C 下培养 60 分钟后, 在真空中经由 Whatman GF/B 玻璃纤维过滤器使用细胞收集装置过滤所述分析混合物。使用过滤器转移系统将所述过滤器转移至闪烁瓶中。在加入 4 ml Ultima Gold® (Packard) 后, 将所述样本摇动 1 小时, 随后在 β -计数器 (Packard, Tricarb 2000 或 2200CA) 中计量放射性。使用标准淬灭系列和属于该设备的程序将 cpm 值转化成 dpm。

[0252] 通过迭代非线性回归分析, 使用与 Munson 和 Rodbard 所述“LIGAND”程序相似的 Statistical Analysis System (SAS) 来分析所述抑制曲线。

[0253] 在这些测试中, 本发明化合物对 D_3 受体表现出非常好的亲和性 (<100 nM, 通常 <50

nM,特别是 <10 nM),并且可选择性地与 D₃受体结合。

[0254] 结合测试结果在表 1 中给出。

$K_i(D_3)$:+++ < 10nM, ++ < 50nM, + < 100nM

$K_i(D_{2L})/K_i(D_3)$:+++ > 50, ++ > 20, + > 10

表1

化合物	D3 K_i	D2/D3
1	+++	+++
2	+++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	++	++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	++
12	++	+++
13	+++	++
14	+++	++
15	+++	+++
16	+++	++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+
20	+++	++
21	+++	++
22	++	+++
23	++	+++
24	++	++
25	+++	++
26	++	+++
27	+++	++
28	+++	++
29	+++	+

化合物	D3 K _i	D2/D3
30	+++	++
31	+++	++
32	+++	++
33	++	+++
34	+++	+++
35	+++	+
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	++
39	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	+++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	+++	+++

[0255] 2. 微粒体半衰期的测定：

在下列分析中测定本发明化合物的代谢稳定性。

[0256] 如下以浓度为 0.5 μM 培养测试物质：

在 37°C 下，在微量滴定板中，在 pH 7.4 的 0.05 M 磷酸钾缓冲液中将 0.5 μM 测试物质连同来自不同物种（来自大鼠、人或其他物种）的肝微粒体（0.25 mg 的微粒体蛋白 /ml）预培养 5 min。通过添加 NADPH (1 mg/mL) 开始反应。在 0、5、10、15、20 和 30 min 后，将 50 μl 等份去除，并立刻停止反应，并使用相同体积的乙腈冷却。将样品冷冻直至分析。通过 MSMS 测定未降解测试物质的剩余浓度。从测试物质的信号梯度 / 单位时间绘图测定半衰期 ($T_{1/2}$)，假设一阶动力学，能够从化合物的浓度随时间的减小计算测试物质的半衰期。从 $\text{mCl} = \ln 2 / T_{1/2} / ((\text{以 mg/ml 计的微粒体蛋白的含量}) \times 1000 [\text{ml/min/mg}])$ （自参考文献修改：Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462 ;Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359) 计算微粒体清除率 (mCl)。结果在表 2 中示出。

表2

化合物	人类 mCF ² [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
1	+
2	+
3	+
4	o
5	o
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	o
14	o
15	o
16	o
17	o
18	+

化合物	人类 mCl ² [$\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$]
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	o
25	o
26	++
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	++
39	++
40	+

mCl 微粒体清除率

- 2) ++: $< 20 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
 +: $20 - 120 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$
 o: $> 120 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$

[0257] 3. 阻滞 hERG通道

通过下列方法测定测试药物对 hERG 心脏 K⁺通道的结合亲和力:它们在来自不均匀表达 hERG 通道的 HEK-293 细胞的膜均质物中置换氟化多非利特 (III 类抗心律不齐药物和有效 hERG 阻滞剂) 的能力。分析如前面描述的 G. J. Diaz 等人, Journal of Pharmacological

and Toxicological Methods, 50(2004), 187-199 进行。为此, 药物稀释物从 10 mM DMSO 原液制备并将下列添加至 96-孔聚苯乙烯板 (Perkin-Elmer Optiplate): 20 μ l 的分析结合缓冲液 (对于总结合), 或 1 μ M 阿司咪唑 (对于非特异性结合), 或测试药物, 50 μ l 的 [3 H] 多非利特 (20 nM, 约 80 Ci/mmol 特异性活性) 和 130 μ l 的来自使用 hERG K^+ 通道稳定转染的 HEK 293 细胞的膜均质物 (最终蛋白质浓度为 30 μ g 每孔)。将板在环境温度下培养 45 min, 抽吸至 GF/B 过滤器板 (Perkin-Elmer) 上, 并使用 2 ml 的冷洗涤缓冲液洗涤。在使板干燥后, 将 50 μ l 的闪烁剂 (Perkin-Elmer MicroScint 20) 加入至各个孔并在 Perkin-Elmer Topcount NXT 闪烁计数器中计算放射性。IC₅₀ 测定值自竞争曲线, 使用 6 个药物浓度, 半对数间隔 (half-log apart), 在 100 μ M 的高浓度下开始 (最终分析 DMSO 浓度 = 1%), 使用四参数对数方程计算。结果以 IC₅₀ 值的形式提供。实施例 1 的化合物示出 > 10 μ m 的 IC₅₀。