(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103842332 B
(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201280047651.5

(22)申请日 2012.08.08

(30)优先权数据
2011-174305 2011.08.09 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.03.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2012/070267 2012.08.08

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/022047 JA 2013.02.14

(73)专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 富田直辉 梶井重男 D.R.凯利
富田大介 今村真一 槌田谦
松田贤 原隆二郎

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11484
代理人 张永新

(51)Int.Cl.
C07C 233/80(2006.01)
A61K 31/167(2006.01)
A61K 31/36(2006.01)
A61K 31/366(2006.01)
A61K 31/381(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 31/402(2006.01)
A61K 31/4035(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/42(2006.01)
A61K 31/421(2006.01)
A61K 31/426(2006.01)
A61K 31/428(2006.01)
A61K 31/429(2006.01)
A61K 31/433(2006.01)
A61K 31/4406(2006.01)
A61K 31/4409(2006.01)
A61K 31/4453(2006.01)
A61K 31/4468(2006.01)
A61K 31/451(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
C07C 235/56(2006.01) (续)

(56)对比文件
WO 2010/084160 A1,2010.07.29, (续)

审查员 刘彦明

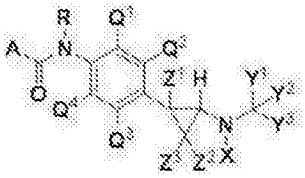
权利要求书4页 说明书124页
序列表2页

(54)发明名称

环丙胺化合物

(57)摘要

本发明提供了具有赖氨酸特异性脱甲基酶1抑制作用的化合物，并且用作药物，例如，癌症、中枢神经系统疾病的预防或治疗剂等。本发明涉及下式(I)所代表的化合物或其盐，其中A是任选具有取代基的烃基团或杂环基团；R是H、任选具有取代基的烃基团或杂环基团；A和R任选彼此结合，形成任选具有取代基的环；Q^1、Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子或取代基；Q^1和Q^2、Q^3和Q^4各自任选彼此结合，形成任选具有取代基的环；X是H、任选具有取代基的非环烃基团或饱和环状基团；Y^1、Y^2和Y^3各自是H、任选具有取代基的烃基团或杂环基团；X和Y^1、Y^1和Y^2各自任选彼此结合，形成任选具有取代基的环；Z^1、Z^2和Z^3各自是H或取代基。



(I)

CN 103842332 B

[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

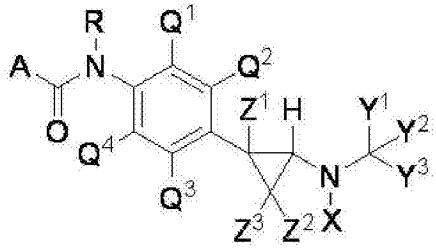
C07C 237/40(2006.01)
C07C 271/22(2006.01)
C07D 207/06(2006.01)
C07D 207/337(2006.01)
C07D 209/08(2006.01)
C07D 209/42(2006.01)
C07D 209/46(2006.01)
C07D 209/48(2006.01)
C07D 211/56(2006.01)
C07D 211/58(2006.01)
C07D 211/76(2006.01)
C07D 213/04(2006.01)
C07D 213/38(2006.01)
C07D 213/56(2006.01)
C07D 223/16(2006.01)
C07D 231/14(2006.01)
C07D 231/20(2006.01)
C07D 231/22(2006.01)
C07D 231/56(2006.01)
C07D 233/61(2006.01)
C07D 233/64(2006.01)
C07D 239/36(2006.01)
C07D 261/08(2006.01)
C07D 261/10(2006.01)

(56)对比文件

WO 2010/084160 A1,2010.07.29,

Claudia Binda et al.Biochemical, Structural, and Biological Evaluation of Tranylcypromine Derivatives as Inhibitors of Histone Demethylases LSD1 and LSD2.《J. Am. Chem. Soc.》.2010,第132卷第6829页.

1.下式代表的化合物或其盐：



(I)

其中

A是

苯基-C_{1-6}烷基，

C_{3-6}环烷基，

四氢萘基，

苯基，

联苯基，

呋喃基，

噻吩基，

噁唑基，

异噁唑基，

噻唑基，

吡唑基，

吲唑基，

苯并呋喃基，

苯并咪唑基，

苯并噻唑基，

吲哚基，或

四氢苯并氮杂䓬基，

每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

(1)卤素原子，

(2)任选具有1至3个选自下列取代基的C_{1-6}烷基：卤素原子、苯基、咪唑基和三唑基，

(3)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷氧基，

(4)C_{1-6}烷基-羰基，

(5)二-C_{1-6}烷基氨基，

(6)C_{1-6}烷基磺酰基，

(7)氨基磺酰基，

(8)C_{1-6}烷基磺酰基氨基，

(9)氧代基团，

(10)C_{3-6}环烷基，

(11)任选具有1至3个选自卤素原子和C_{1-6}烷基的取代基的苯基，

(12)苯氧基，

(13)苯基羰基氨基，

(14)苄基氧基羰基氨基，

(15)苄基氨基，

(16)吡唑基，

(17)任选具有1至3个选自C_{1-6}烷基和氧代基团的取代基的二氢吡唑基，

(18)噁唑基，

(19)具有1或2个C_{1-6}烷基的噻唑基，

(20)四唑基，

(21)吡咯基，

(22)具有1至3个C_{1-6}烷基的哌嗪基，

(23)咪唑基，

(24)吡啶基，

(25)嘧啶基，

(26)任选具有一个氧代基团的哌啶基，

(27)噻吩基，

(28)呋喃基，和

(29)噻二唑基；

R是氢原子、或C_{1-6}烷基；或者

A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代基团的二氢异吲哚环；

Q^1是氢原子或C_{1-6}烷基；

Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子；

X是氢原子或任选被一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基；

Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

(1)氢原子，

(2)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{1-20}烷基：氨基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯氧基和苄氧基，

(3)C_{3-8}环烷基，

(4)任选具有1至3个选自下列的取代基的苯基：卤素原子、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}亚烷基二氧基和二-C_{1-6}烷基氨基，

(5)任选具有1至3个C_{1-6}烷氧基的吡啶基，

(6)萘基，

(7)联苯基，

(8)噻吩基，

(9)咪唑基，

(10)噻唑基，

(11)咪唑并吡啶基，

(12)咪唑并噻唑基，

(13)噻吩并吡啶基，或

(14)1,8-二氮杂萘基；

Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成

C_{3-8}环烷烃环，

吡咯烷环，

哌啶环，

四氢吡喃环，

2,3-二氢茚环，

茚环，

8-氮杂双环[3.2.1]辛烷环，或

四氢噻喃环，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

(1)卤素原子，

(2)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷基，

(3)C_{3-6}环烷基，

(4)氧代基团，

(5)苯基，

(6)C_{2-6}烯基氧基-羰基，和

(7)C_{1-6}烷基-羰基；

X和Y^1任选彼此结合，与相邻的氮原子和碳原子一起形成吡咯烷环；

Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

2.按照权利要求1的化合物或其盐，其中

A是

任选具有1至3个C_{1-6}烷基的苯基，其中C_{1-6}烷基被1至3个卤素原子取代，

联苯基，或

吡唑基；

R是氢原子；或者

A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代基团的二氢异吲哚环；

Q^1是氢原子或C_{1-6}烷基；

Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子；

X是氢原子；

Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是氢原子或C_{3-8}环烷基；

Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成任选具有1至3个C_{1-6}烷基的哌啶环；

Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

3.N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺或其盐。

4.N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺或其盐。

5.N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺或其盐。

6.化合物或其盐，所述化合物选自：

(1)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}-2-甲基苯基)苯甲酰胺，

(2)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

(3)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺，

(4)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-环己烷甲酰胺，

(5)N-(4-{反式-2-[(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺，

(6)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺，

(7)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺，

(8)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺，

(9)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺，

(10)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

7.含有按照权利要求1-6中任一项的化合物或其盐的药物。

8.按照权利要求7的药物，其是癌症的预防或治疗剂。

9.按照权利要求7的药物，其是LSD1抑制剂。

10.按照权利要求7的药物，其是精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症或亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂。

11.按照权利要求1-6中任一项的化合物或其盐用于制备精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症或亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂的用途。

12.按照权利要求1-6中任一项的化合物或其盐用于制备LSD1抑制剂的用途。

环丙胺化合物

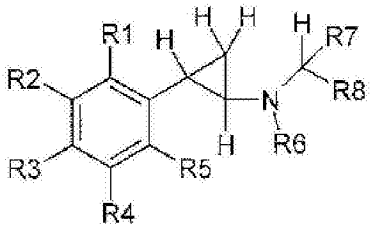
技术领域

[0001] 本发明涉及具有赖氨酸特异性脱甲基酶1(Lysine Specific Demethylase-1:在本说明书中,有时简写为LSD1)抑制作用的环丙胺化合物,其用作药物,例如,癌症、精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂等。

[0002] [发明背景]

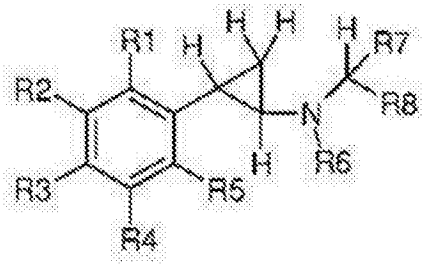
[0003] LSD1是组蛋白的脱甲基化酶,其催化组蛋白H3的第4位赖氨酸残基的一甲基化产物和二甲基化产物(H3K4me1/2)的脱甲基化反应,并且形成副产物甲醛。另外,LSD1与作为一种辅酶的黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)形成复合物,并且FAD通过作为氧化还原介质的酶来促进赖氨酸残基的氧化。

[0004] WO2010/084160(专利文献1)公开了作为LSD1抑制剂的下式化合物或其可药用盐:

[0005] 

[0006] 其中R1-R5是H、卤素等等;R6是H或烷基;R7是H、烷基或环烷基;R8是-L-杂环基或-L-芳基,其中L是-$(CH_2)_n$-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$NH$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$O$(CH_2)_n$-或-$(CH_2)_n$S$(CH_2)_n$-,n是0、1、2或3。

[0007] WO2010/043721(专利文献2)公开了作为LSD1抑制剂的下式化合物或其可药用盐:

[0008] 

[0009] 其中R1-R5是H、卤素等等;R6是H或烷基;R7是H、烷基或环烷基;R8是-C(=O)NRxRy或-C(=O)Rz,其中Rx和Ry各自独立地是H、烷基等等,Rz是H、烷氧基等等。

[0010] WO2011/035941(专利文献3)公开了作为LSD1抑制剂的下式化合物或其可药用盐:

[0011] $(A')_X$-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

I

[0012] 其中(A')是芳基、芳烷氧基、杂环基等等;(A)是杂芳基或芳基;X是0、1、2或3;(B)是环丙基环;(Z)是-NH-;(L)是-CH_2CH_2-等等;(D)是-N(-R1)-R2、-O-R3或-S-R3,其中R1和R2各自独立地是H、烷基等等;R3是H、烷基等等。

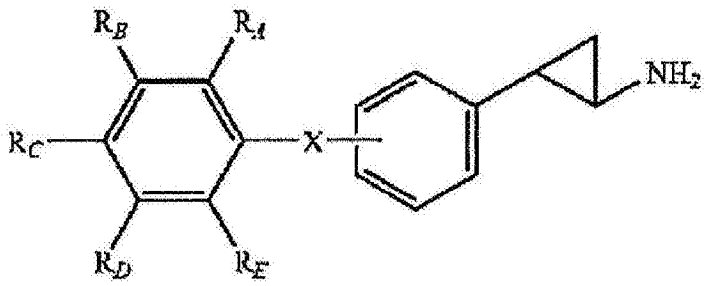
[0013] WO2011/042217(专利文献4)公开了作为LSD1抑制剂的下式化合物或其可药用盐:

[0014] $(A')_X$-(A)-(B)-(Z)-(L)-C(=O)NH_2

(I)

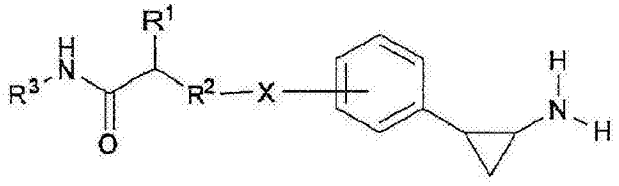
[0015] 其中(A')是芳基、芳烷氧基、芳烷基、杂环基等等;(A)是杂芳基或芳基;X是0、1、2或3;(B)是环丙基环;(Z)是-NH-;(L)是-$(CH_2)_m$CR1R2-,其中m是0、1、2、3、4、5或6;R1和R2各自独立地是H或C_{1-6}烷基。

[0016] US2010/0324147(专利文献5)公开了作为LSD1抑制剂的下式化合物或其盐:

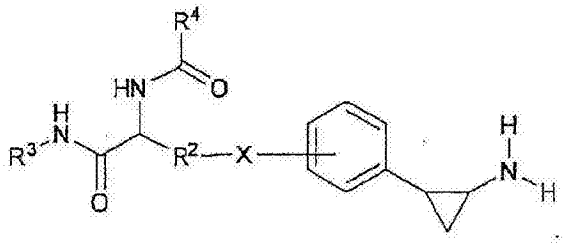
[0017] 

[0018] 其中X是键、O、S或NH;R_A、R_B、R_C、R_D和R_E各自独立地是H、C_{1-7}烷基等等。

[0019] WO2010/143582(专利文献6)公开了作为LSD1抑制剂的下式化合物或其可药用盐:



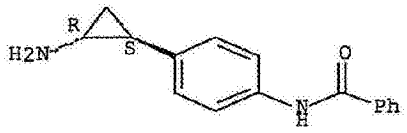
(I)

[0020] 

(II)

[0021] 其中R^1是H、任选具有连接于其上的取代基的烷基,等等;R^2是任选具有连接于其上的取代基的亚烷基;R^3是任选具有连接于其上的取代基的烷基、任选具有连接于其上的取代基的苯基,等等;R^4是任选具有连接于其上的取代基的烷基、任选具有连接于其上的取代基的苯基,等等;X是O、NH_2、NHCO、CONH、S或CH_2。

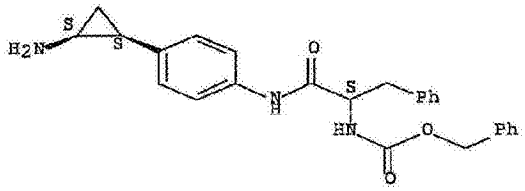
[0022] J.Am.Chem.Soc.2010,132,6827-6833(非专利文献1)公开了作为LSD1/2抑制剂的下式化合物:



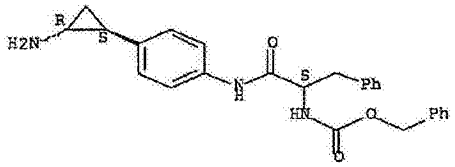
HCl

(13b)

[0023]



(15e)



HCl

(14e)

[0024] The Journal of Neuroscience(2007年10月17日,27(42):11254-11262)(非专利文献2)公开了在精神分裂症患者的脑中观察到组蛋白H3K4甲基化降低和Gad1mRNA表达降低。

[0025] 现有技术文献

[0026] 专利文献

[0027] 专利文献1:WO2010/084160

[0028] 专利文献2:WO2010/043721

[0029] 专利文献3:WO2011/035941

[0030] 专利文献4:WO2011/042217

[0031] 专利文献5:US2010/0324147

[0032] 专利文献6:WO2010/143582

[0033] 非专利文献

[0034] 非专利文献1::J.Am.Chem.Soc.2010,132,6827-6833

[0035] 非专利文献2:The Journal of Neuroscience,2007年10月17日,27(42):11254-11262

发明内容

[0036] 发明要解决的问题

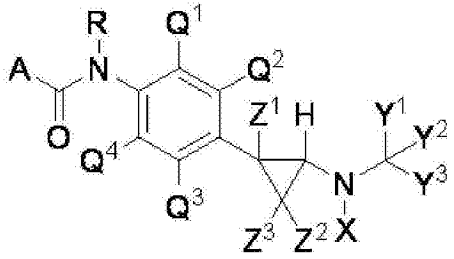
[0037] 本发明的目的是:提供具有优良的LSD1抑制作用和高LSD1选择性的环丙胺化合物,并且用作药物,例如,癌症、精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂等。

[0038] 解决问题的方法

[0039] 为了尝试解决上述问题，本发明人等进行了深入的研究，并且发现，下述式(I)所代表的化合物具有优良的LSD1抑制作用和高LSD1选择性，从而完成本发明。

[0040] 即，本发明涉及下列内容。

[0041] [1]下式代表的化合物或其盐(在下文中，有时简写为化合物(I))：

[0042] 

(I)

[0043] 其中A是任选具有取代基的烃基团或任选具有取代基的杂环基团；

[0044] R是氢原子、任选具有取代基的烃基团或任选具有取代基的杂环基团；

[0045] A和R任选彼此结合，形成任选具有取代基的环；

[0046] Q^1、Q^2、Q^3和Q^4各自独立地是氢原子或取代基；Q^1和Q^2、Q^3和Q^4各自任选彼此结合，形成任选具有取代基的环；

[0047] X是氢原子、任选具有取代基的非环烃基团或任选具有取代基的饱和环状基团；

[0048] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是氢原子、任选具有取代基的烃基团或任选具有取代基的杂环基团；

[0049] X和Y^1、Y^1和Y^2各自任选彼此结合，形成任选具有取代基的环；

[0050] Z^1、Z^2和Z^3各自独立地是氢原子或取代基。

[0051] [2]按照[1]的化合物或其盐，其中

[0052] A是

[0053] (1)任选具有取代基的C_{3-8}环烷基，

[0054] (2)任选具有取代基的C_{6-14}芳基，

[0055] (3)任选具有取代基的C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，

[0056] (4)任选具有取代基的C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基C_{6-14}芳基，

[0057] (5)4至11元杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至3个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基，或

[0058] (6)任选具有取代基的C_{10-14}环烃基团；

[0059] R是氢原子或任选具有取代基的C_{1-6}烷基；

[0060] A和R任选彼此结合，形成任选具有取代基的4至10元杂环。

[0061] [2A]按照[1]或[2]的化合物或其盐，其中

[0062] A是

[0063] (1)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{6-14}芳基：

[0064] (a)卤素原子，

[0065] (b)任选具有1至5个卤素原子的C_{1-6}烷基，

[0066] (c)C_{6-14}芳氧基，

[0067] (d)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基，

[0068] (e)C_{6-14}芳基-羰基氨基，

[0069] (f)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基氨基，

[0070] (g)4至7元杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有氧代基团和任选具有1或2个C_{1-6}烷基，和

[0071] (h)C_{1-6}烷基，其任选具有5元杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，该5元杂环基团还含有2或3个氮原子，

[0072] (2)任选具有C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基-羰基氨基的C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，

[0073] (3)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基C_{6-14}芳基，

[0074] (4)C_{3-8}环烷基，

[0075] (5)5元杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至3个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有1至3个取代基，取代基选自1或2个任选具有1至5个卤素原子的C_{1-6}烷基和苯基，

[0076] (6)C_{10-14}环烃，或

[0077] (7)9至11元杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至3个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有1至3个选自C_{1-6}烷基-羰基、呋喃基和噻吩基的取代基；

[0078] R是氢原子或任选具有取代基的C_{1-6}烷基；A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代基团的4至10元杂环。

[0079] [2B]按照[1]、[2]或[2A]的化合物或其盐，其中

[0080] A是

[0081] 苯基-C_{1-6}烷基，

[0082] C_{3-6}环烷基，

[0083] 四氢萘基，

[0084] 苯基，

[0085] 联苯基，

[0086] 呋喃基，

[0087] 噻吩基，

[0088] 噁唑基，

[0089] 异噁唑基，

[0090] 噻唑基，

[0091] 吡唑基，

[0092] 吲唑基，

[0093] 苯并呋喃基，

[0094] 苯并咪唑基，

[0095] 苯并噻唑基，

[0096] 吲哚基，或

[0097] 四氢苯并氮杂䓬基，每个任选具有取代基；

[0098] R是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0099] A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代的二氢异吲哚环。

[0100] [2C]按照[1]、[2]、[2A]或[2B]的化合物或其盐，其中

[0101] A是

[0102] 苯基-C_{1-6}烷基，

[0103] C_{3-6}环烷基，

[0104] 四氢萘基，

[0105] 苯基，

[0106] 联苯基，

[0107] 呋喃基，

[0108] 噻吩基，

[0109] 噁唑基，

[0110] 异噁唑基，

[0111] 噻唑基，

[0112] 吡唑基，

[0113] 吲唑基，

[0114] 苯并呋喃基，

[0115] 苯并咪唑基，

[0116] 苯并噻唑基，

[0117] 吲哚基，或

[0118] 四氢苯并氮杂䓬基，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0119] (1)卤素原子，

[0120] (2)任选具有1至3个选自下列取代基的C_{1-6}烷基：卤素原子、苯基、咪唑基和三唑基，

[0121] (3)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷氧基，

[0122] (4)C_{1-6}烷基-羰基，

[0123] (5)二-C_{1-6}烷基氨基，

[0124] (6)C_{1-6}烷基磺酰基，

[0125] (7)氨磺酰基，

[0126] (8)C_{1-6}烷基磺酰基氨基，

[0127] (9)氧代基团，

[0128] (10)C_{3-6}环烷基，

[0129] (11)任选具有1至3个选自卤素原子和C_{1-6}烷基的取代基的苯基，

[0130] (12)苯氧基，

[0131] (13)苯基羰基氨基，

[0132] (14)苄氧羰基氨基，

[0133] (15)苯甲酰基，

[0134] (16)苄基氨基，

[0135] (17)吡唑基，

[0136] (18)任选具有1至3个选自C_{1-6}烷基和氧代的取代基的二氢吡唑基，

[0137] (19)噁唑基，

[0138] (20)具有1或2个C_{1-6}烷基的噻唑基，

[0139] (21)四唑基，

[0140] (22)吡咯基，

[0141] (23)具有1至3个C_{1-6}烷基的哌嗪基，

[0142] (24)咪唑基，

[0143] (25)吡啶基，

[0144] (26)嘧啶基，

[0145] (27)任选具有一个氧代的哌啶基，

[0146] (28)噻吩基，

[0147] (29)呋喃基，和

[0148] (30)噻二唑基；

[0149] R是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0150] A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代的二氢异吲哚环。

[0151] [2D]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]或[2C]的化合物或其盐，其中

[0152] A是

[0153] 苯基-C_{1-6}烷基，

[0154] 苯基，

[0155] 联苯基，或

[0156] 吡唑基，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0157] (1)卤素原子，

[0158] (2)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷基，

[0159] (3)苯基羰基氨基，

[0160] (4)苄氧羰基氨基，和

[0161] (5)任选具有一个氧代的哌啶基；

[0162] R是氢原子；

[0163] A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代的二氢异吲哚环。

[0164] [2E]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]或[2D]的化合物或其盐，其中

[0165] R是氢原子或C_{1-6}烷基。

[0166] [3]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]或[2E]的化合物或其盐，其中

[0167] Q^1是氢原子或C_{1-6}烷基，

[0168] Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子。

[0169] [3A]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]或[3]的化合物或其盐，其中

[0170] Q^1、Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子。

[0171] [4]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]或[3A]的化合物或其盐，其中

[0172] X是氢原子或任选取代的C_{1-6}烷基；

[0173] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0174] (1)氢原子，

[0175] (2)任选具有取代基的C_{1-20}烷基，

[0176] (3)任选具有取代基的C_{3-8}环烷基，

[0177] (4)任选具有取代基的C_{6-14}芳基，

[0178] (5)任选具有取代基的C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，

[0179] (6)5至7元单环芳香杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基，或

[0180] (7)双环或三环芳香杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基；

[0181] X和Y^1任选彼此结合，与相邻的氮原子和碳原子一起形成

[0182] 5至7元单环含氮非芳香杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一个氮原子，任选进一步含有一个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基；

[0183] Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成

[0184] (1)5至7元单环非芳香杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基，或

[0185] (2)7至10元桥接杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基。

[0186] [4A]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]或[4]的化合物或其盐，其中

[0187] X是氢原子或任选取代的C_{1-6}烷基；

[0188] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0189] (1)氢原子，

[0190] (2)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{1-20}烷基：

[0191] (a)氨基，

[0192] (b)C_{1-6}烷氧基，

[0193] (c)C_{6-14}芳氧基，和

[0194] (d)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基，

[0195] (3)C_{3-8}环烷基，

[0196] (4)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{6-14}芳基：

[0197] (a)卤素原子，

[0198] (b)C_{1-6}烷氧基，

[0199] (c)C_{1-3}亚烷基二氧基，和

[0200] (d)二-C_{1-6}烷基氨基，

[0201] (5)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，

[0202] (6)5至7元单环芳香杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基，或

[0203] (7)双环或三环芳香杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基；

[0204] X和Y^1任选彼此结合，与相邻的氮原子和碳原子一起形成

[0205] 任选取代的5至7元单环含氮非芳香杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一个氮原子，任选进一步含有一个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子；

[0206] Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成

[0207] (1)任选具有取代基的C_{3-8}环烷环，

[0208] (2)2,3-二氢茚环，

[0209] (3)茚环，

[0210] (4)5至7元单环非芳香杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0211] (a)任选具有取代基的C_{1-6}烷基，

[0212] (b)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，

[0213] (c)C_{2-6}烯基氧基-羰基，

[0214] (d)C_{3-8}环烷基，和

[0215] (e)C_{6-14}芳基，或

[0216] (5)7至10元桥接杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有取代基。

[0217] [4B]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]或[4A]的化合物或其盐，其中

[0218] X是氢原子或任选被一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基；

[0219] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0220] (1)氢原子，

[0221] (2)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{1-20}烷基：氨基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯氧基和苄氧基，

[0222] (3)C_{3-8}环烷基，

[0223] (4)任选具有1至3个选自下列的取代基的苯基：卤素原子、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}亚烷基二氧基和二-C_{1-6}烷基氨基，

[0224] (5)任选具有1至3个C_{1-6}烷氧基的吡啶基，

[0225] (6)萘基，

[0226] (7)联苯基，

[0227] (8)噻吩基，

[0228] (9)咪唑基，

[0229] (10)噻唑基，

[0230] (11)任选具有1至3个C_{1-6}烷基的哌啶基，

[0231] (12)咪唑并吡啶基，

[0232] (13)咪唑并噻唑基，

[0233] (14)噻吩并吡啶基，或

[0234] (15)1,8-二氮杂萘基；

[0235] Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成

[0236] C_{3-8}环烷环，

[0237] 吡咯烷环，

[0238] 哌啶环，

[0239] 四氢吡喃环，

[0240] 2,3-二氢茚环，

[0241] 芴环，

[0242] 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷环，或

[0243] 四氢噻喃环，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0244] (1)卤素原子，

[0245] (2)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷基，

[0246] (3)C_{3-6}环烷基，

[0247] (4)氧代基团，

[0248] (5)苯基，

[0249] (6)C_{2-6}烯基氧基-羰基，和

[0250] (7)C_{1-6}烷基-羰基；

[0251] X和Y^1任选彼此结合，与相邻的氮原子和碳原子一起形成吡咯烷环。

[0252] [5]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]、[4A]或[4B]的化合物或其盐，其中

[0253] Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

[0254] [6]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]或[5]的化合物或其盐，其中

[0255] A是

[0256] 苯基-C_{1-6}烷基，

[0257] C_{3-6}环烷基，

[0258] 四氢萘基，

[0259] 苯基，

[0260] 联苯基，

[0261] 呋喃基，

[0262] 噻吩基，

[0263] 噁唑基，

[0264] 异噁唑基，

[0265] 噻唑基，

[0266] 吡唑基，

[0267] 吲唑基，

[0268] 苯并呋喃基，

[0269] 苯并咪唑基，

[0270] 苯并噻唑基，

[0271] 吲哚基，或

[0272] 四氢苯并氮杂䓬基，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0273] (1)卤素原子，

[0274] (2)任选具有1至3个选自下列取代基的C_{1-6}烷基：卤素原子、苯基、咪唑基和三唑基，

[0275] (3)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷氧基，

[0276] (4)C_{1-6}烷基-羰基，

[0277] (5)二-C_{1-6}烷基氨基，

[0278] (6)C_{1-6}烷基磺酰基，

[0279] (7)氨磺酰基，

[0280] (8)C_{1-6}烷基磺酰基氨基，

[0281] (9)氧代基团，

[0282] (10)C_{3-6}环烷基，

[0283] (11)任选具有1至3个选自卤素原子和C_{1-6}烷基的取代基的苯基，

[0284] (12)苯氧基，

[0285] (13)苯基羰基氨基，

[0286] (14)苄氧羰基氨基，

[0287] (15)苯甲酰基，

[0288] (16)苄基氨基，

[0289] (17)吡唑基，

[0290] (18)任选具有1至3个选自C_{1-6}烷基和氧代的取代基的二氢吡唑基，

[0291] (19)噁唑基，

[0292] (20)具有1或2个C_{1-6}烷基的噻唑基，

[0293] (21)四唑基，

[0294] (22)吡咯基，

[0295] (23)具有1至3个C_{1-6}烷基的哌嗪基，

[0296] (24)咪唑基，

[0297] (25)吡啶基，

[0298] (26)嘧啶基，

[0299] (27)任选具有一个氧代的哌啶基，

[0300] (28)噻吩基，

[0301] (29)呋喃基，和

[0302] (30)噻二唑基；

[0303] R是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0304] A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代的二氢异吲哚环；

[0305] Q^1是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0306] Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子；

[0307] X是氢原子或任选被一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基；

[0308] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0309] (1)氢原子，

[0310] (2)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{1-20}烷基：氨基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯氧基和苄氧基，

[0311] (3)C_{3-8}环烷基，

[0312] (4)任选具有1至3个选自下列的取代基的苯基：卤素原子、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}亚烷基二氧基和二-C_{1-6}烷基氨基，

[0313] (5)任选具有1至3个C_{1-6}烷氧基的吡啶基，

[0314] (6)萘基，

[0315] (7)联苯基，

[0316] (8)噻吩基，

[0317] (9)咪唑基，

[0318] (10)噻唑基，

[0319] (11)任选具有1至3个C_{1-6}烷基的哌啶基，

[0320] (12)咪唑并吡啶基，

[0321] (13)咪唑并噻唑基，

[0322] (14)噻吩并吡啶基，或

[0323] (15)1,8-二氮杂萘基；

[0324] Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成

[0325] C_{3-8}环烷环，

[0326] 吡咯烷环，

[0327] 哌啶环，

[0328] 四氢吡喃环，

[0329] 2,3-二氢茚环，

[0330] 茚环，

[0331] 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷环，或

[0332] 四氢噻喃环，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0333] (1)卤素原子，

[0334] (2)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷基，

[0335] (3)C_{3-6}环烷基，

[0336] (4)氧代基团，

[0337] (5)苯基，

[0338] (6)C_{2-6}烯基氧基-羰基，和

[0339] (7)C_{1-6}烷基-羰基；

[0340] X和Y^1任选彼此结合，与相邻的氮原子和碳原子一起形成吡咯烷环；

[0341] Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

[0342] [6A]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[5]或[6]的化合物或其盐，其中

[0343] A是

[0344] 苯基-C_{1-6}烷基，

[0345] 苯基，

[0346] 联苯基，或

[0347] 吡唑基，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0348] (1)卤素原子，

[0349] (2)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷基，

[0350] (3)苯基羰基氨基，

[0351] (4)苄氧羰基氨基，和

[0352] (5)任选具有一个氧代的哌啶基；

[0353] R是氢原子；

[0354] A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代的二氢异吲哚环；

[0355] Q^1是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0356] Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子；

[0357] X是氢原子；

[0358] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0359] (1)氢原子，

[0360] (2)C_{1-20}烷基，

[0361] (3)C_{3-8}环烷基，或

[0362] (4)任选具有1至3个C_{1-6}烷氧基的苯基；

[0363] Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成

[0364] 任选具有1至3个C_{1-6}烷基的哌啶环；

[0365] X和Y^1任选彼此结合，与相邻的氮原子和碳原子一起形成吡咯烷环；

[0366] Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

[0367] [7]按照[1]、[2]、[2A]、[2B]、[2C]、[2D]、[2E]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[5]、[6]或[6A]的化合物或其盐，其中

[0368] A是

[0369] 任选具有1至3个C_{1-6}烷基的苯基，其中C_{1-6}烷基被1至3个卤素原子取代，

[0370] 联苯基，或

[0371] 吡唑基；

[0372] R是氢原子；

[0373] A和R任选彼此结合，形成具有1或2个氧代的二氢异吲哚环；

[0374] Q^1是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0375] Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子；

[0376] X是氢原子；

[0377] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是氢原子或C_{3-8}环烷基；

[0378] Y^1和Y^2任选彼此结合，与相邻的碳原子一起形成

[0379] 任选具有1至3个C_{1-6}烷基的哌啶环；

[0380] Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

[0381] [7A]N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺，

[0382] N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺，

[0383] N-(4-{(1R,2S)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺，

[0384] N-(4-{(1S,2R)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺或

[0385] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺，

[0386] 或其盐。

[0387] [8]N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺或其盐。

[0388] [8A]按照[8]的化合物或其盐，其中N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺是

[0389] N-(4-{(1R,2S)-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺，或

[0390] N-(4-{(1S,2R)-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺。

[0391] [9]N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺或其盐。

[0392] [9A]按照[9]的化合物或其盐，其中N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺是

[0393] N-(4-{(1R,2S)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺，或

[0394] N-(4-{(1S,2R)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0395] [10]N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺或其盐。

[0396] [11]含有[1]的化合物或其盐的药物。

[0397] [12]按照[11]的药物，其是癌症的预防或治疗剂。

[0398] [13]按照[11]的药物，其是LSD1抑制剂。

[0399] [14]按照[11]的药物，其是精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症或亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂。

[0400] [15]预防或治疗精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症或亨廷顿舞蹈病的方法，其特征在于：给予哺乳动物有效量的[1]的化合物或其盐。

[0401] [15A]预防或治疗癌症的方法，其特征在于：给予哺乳动物有效量的[1]的化合物或其盐。

[0402] [16]按照[1]的化合物或其盐用于制备精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症或亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂的用途。

[0403] [16A]按照[1]的化合物或其盐用于制备癌症的预防或治疗剂的用途。

[0404] [17]按照[1]的化合物或其盐，用于预防或治疗精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症或亨廷顿舞蹈病。

[0405] [17A]按照[1]的化合物或其盐用于预防或治疗癌症。

[0406] [18]抑制LSD1的方法，其特征在于：给予哺乳动物有效量的[1]的化合物或其盐。

[0407] [18A]精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症或亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂，其含有[1]的化合物或其盐。

[0408] [18B]癌症的预防或治疗剂，其含有[1]的化合物或其盐。

[0409] [18C]按照[1]的化合物或其盐用于制备LSD1抑制剂的用途。

[0410] 下面详细描述在本说明书中使用的每个符号的定义。

[0411] Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3“取代基”的实例包括：卤素原子、氰基、硝基、任选具有取代基的烃基团、任选具有取代基的杂环基团、任选具有取代基的酰基、任选具有取代基的氨

基、任选具有取代基的氨基甲酰基、任选具有取代基的氨磺酰基、任选具有取代基的羟基、任选具有取代基的硫烷基(SH),等等。

[0412] “卤素原子”的实例包括氟、氯、溴和碘。

[0413] A、R、Y^1、Y^2或Y^3的“任选具有取代基的烃基团”中的“烃基团”以及作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3取代基所列举的“任选具有取代基的烃基团”中的“烃基团”的实例包括:

[0414] (1)C_{1-20}烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基),优选,C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基),

[0415] (2)C_{2-6}烯基(例如,乙烯基、烯丙基、异丙烯基、2-丁烯基),

[0416] (3)C_{2-6}炔基(例如,乙炔基、炔丙基、2-丁炔基),

[0417] (4)C_{3-8}环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基),

[0418] (5)C_{3-8}环烯基(例如,环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基),

[0419] (6)C_{6-14}芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基、2-蒽基、联苯基),

[0420] (7)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基(例如,苄基、苯乙基、二苯甲基、三苯甲基、1-萘甲基、2-萘甲基、2,2-二苯乙基、3-苯丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基),

[0421] (8)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基C_{6-14}芳基(例如,苄基苯基、苯乙基苯基),和

[0422] (9)C_{10-14}环烃基(例如,四氢萘基)。

[0423] 上述“任选具有取代基的烃基团”中的取代基的实例包括选自下列取代基群组A的取代基,等等。

[0424] [取代基群组A]

[0425] (1)卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘),

[0426] (2)硝基,

[0427] (3)氰基,

[0428] (4)羟基,

[0429] (5)任选卤代的C_{1-6}烷氧基,

[0430] (6)任选卤代的C_{1-6}烷硫基,

[0431] (7)C_{6-14}芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基),

[0432] (8)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基(例如,苄氧基),

[0433] (9)5至7元杂环基氧基,

[0434] (10)氨基,

[0435] (11)单或二-C_{1-6}烷基氨基(例如,甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基),

[0436] (12)任选具有取代基的4至7元(优选,5至7元)杂环基团,

[0437] (13)甲酰基,

[0438] (14)羧基,

[0439] (15)氨基甲酰基,

[0440] (16)硫代氨甲酰基,

[0441] (17)任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基,

[0442] (18)C_{1-6}烷氧基-羰基，

[0443] (19)C_{6-14}芳基-羰基(例如，苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基)，

[0444] (20)任选具有取代基的杂环基羰基，

[0445] (21)C_{6-14}芳氧基-羰基(例如，苯氧羰基、1-萘氧基羰基、2-萘氧基羰基)，

[0446] (22)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基-羰基(例如，苄氧羰基、苯乙基氧基羰基)，

[0447] (23)单或二-C_{1-6}烷基-氨基甲酰基(例如，甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)，

[0448] (24)氨基甲酰基-C_{1-6}烷基-氨基甲酰基(例如，氨基甲酰基甲基氨基甲酰基、氨基甲酰基乙基氨基甲酰基)，

[0449] (25)C_{6-14}芳基-氨基甲酰基(例如，苯氨基甲酰基)，

[0450] (26)任选具有取代基的杂环基氨基甲酰基，

[0451] (27)任选卤代的C_{1-6}烷基磺酰基，

[0452] (28)C_{6-14}芳基磺酰基(例如，苯磺酰基、1-萘磺酰基、2-萘磺酰基)，

[0453] (29)甲酰基氨基，

[0454] (30)任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基氨基，

[0455] (31)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基氨基(例如，苄基氨基)，

[0456] (32)C_{6-14}芳基-羰基氨基(例如，苯基羰基氨基、萘基羰基氨基)，

[0457] (33)C_{1-6}烷氧基-羰基氨基(例如，甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基)，

[0458] (34)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基-羰基氨基(例如，苄氧羰基氨基)，

[0459] (35)C_{1-6}烷基磺酰基氨基(例如，甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基)，

[0460] (36)C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如，乙酰氧基、丙酰基氧基)，

[0461] (37)C_{6-14}芳基-羰基氧基(例如，苯甲酰基氧基、1-萘甲酰基氧基、2-萘甲酰基氧基)，

[0462] (38)C_{1-6}烷氧基-羰基氧基(例如，甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基)，

[0463] (39)单或二-C_{1-6}烷基-氨基甲酰基氧基(例如，甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基、二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基)，

[0464] (40)C_{6-14}芳基-氨甲酰氧基(例如，苯基氨甲酰氧基，萘基氨甲酰氧基)，

[0465] (41)5或6元杂环基羰基氧基(例如，烟酰氧基)，

[0466] (42)氨基磺酰基，

[0467] (43)氧代基团，

[0468] (44)C_{3-6}环烷基，和

[0469] (45)任选具有1至3个选自卤素原子和C_{1-6}烷基的取代基的苯基。

[0470] 取代基的数目是，例如，1至5个，优选1至3个。当取代基数目是两个或多个时，各个取代基可以相同或不同。

[0471] 当上述“任选具有取代基的烃基团”的“烃基团”是C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烯基、C_{6-14}芳基、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基或C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基C_{6-14}芳基时，“任选具有取代基的烃基团”中的取代基的实例包括选自下列的取代基：

[0472] (1)上述取代基群组A，

[0473] (2)C_{1-3}亚烷基二氧基(例如，亚甲基二氧基、亚乙基二氧基)，

[0474] (3)任选具有1至5个卤素原子的C_{1-6}烷基，和

[0475] (4)C_{1-6}烷基，其任选具有5元杂环基团(例如，咪唑基、三唑基)，作为环构成原子，除了碳原子以外，该5元杂环基团还含有2或3个氮原子，

[0476] 等等。

[0477] 取代基的数目是，例如，1至5个，优选1至3个。当取代基数目是两个或多个时，各个取代基可以相同或不同。

[0478] 上述“任选卤代的C_{1-6}烷氧基”的实例包括：任选具有1至5个卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)(优选1至3个)的C_{1-6}烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基)等。具体实例包括：甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、己氧基等等。

[0479] 上述“任选卤代的C_{1-6}烷硫基”包括：任选具有1至5个(优选1至3个)卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)的C_{1-6}烷硫基(例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基)等等。具体实例包括：甲硫基、二氟甲基硫基、三氟甲基硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等等。

[0480] “上述“任选具有取代基的4至7元杂环基团”中的“4至7元杂环基团”的实例包括：4至7元(优选5至7元)杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。该4至7元杂环基团的优选例子包括：4至7元(优选，5至7元)非芳香杂环基团，例如，吡咯烷基(例如，1-、2-或3-吡咯烷基)；咪唑烷基(例如，1-、2-、4-或5-咪唑烷基)；咪唑啉基(例如，2-或4-咪唑啉基)；吡唑烷基(例如，2-、3-或4-吡唑烷基)；哌啶基(例如，1-、2-、3-或4-哌啶基)；哌嗪基(例如，1-或2-哌嗪基)；四氢吡喃基；吗啉基；硫吗啉基；二氢吡唑基等等；和

[0481] 5至7元芳香杂环基团，例如，噻吩基(例如，2-或3-噻吩基)；呋喃基(例如，2-或3-呋喃基)；吡咯基(例如，1-、2-或3-吡咯基)；咪唑基(例如，1-、2-或4-咪唑基)；噻唑基(例如，2-、4-或5-噻唑基)；噁唑基(例如，2-、4-或5-噁唑基)；异噻唑基(例如，3-异噻唑基)；异噁唑基(例如，3-异噁唑基)；吡啶基(例如，2-、3-或4-吡啶基)；吡唑基(例如，1-、3-或4-吡唑基)；吡嗪基(例如，2-吡嗪基)；嘧啶基(例如，2-、4-或5-嘧啶基)；哒嗪基(例如，3-或4-哒嗪基)；噁二唑基(例如，1,2,4-噁二唑-5-基；1,2,4-噁二唑-3-基)；噻二唑基(例如，1,2,4-噻二唑-5-基；1,2,4-噻二唑-3-基)；三唑基(例如，1,2,3-三唑-1-基；1,2,3-三唑-4-基；1,2,4-三唑-1-基；1,2,4-三唑-3-基)；四唑基(例如，1-或5-四唑基)；吡喃基(例如，2-、3-或4-吡喃基)等等。

[0482] 上述“任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基”的实例包括：任选具有1至5个(优选1至3个)卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)的C_{1-6}烷基-羰基(例如，乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基)等。具体实例包括：乙酰基、单氯乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基等等。

[0483] 上述“C_{1-6}烷氧基-羰基”的实例包括：甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基等等。

[0484] 上述“任选具有取代基的杂环基羰基”的“杂环基羰基”的实例包括：烟酰基、异烟酰基、噻吩甲酰基(例如，2-噻吩甲酰基、3-噻吩甲酰基)、糠酰基(例如，2-糠酰基、3-糠酰基)、吗啉基羰基、哌啶基羰基、吡咯烷-1-基羰基、吲哚基羰基等等。

[0485] 上述“任选具有取代基的杂环基氨基甲酰基”中的“杂环基氨基甲酰基”的实例包括：吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基、吡啶基氨基甲酰基(例如，2-吡啶基氨基甲酰基、3-吡啶基氨基甲酰基、4-吡啶基氨基甲酰基)、噻吩基氨基甲酰基(例如，2-噻吩基氨基甲酰基、3-噻吩基氨基甲酰基)、吲哚基氨基甲酰基等等。

[0486] 上述“任选卤代的C_{1-6}烷基磺酰基”的实例包括：任选具有1至5个(优选1至3个)卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)的C_{1-6}烷基磺酰基(例如，甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、仲丁磺酰基、叔丁磺酰基)等等。具体实例包括甲磺酰基、二氟甲磺酰基、三氟甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、4,4,4-三氟丁磺酰基、戊磺酰基、己磺酰基等等。

[0487] 上述“任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基氨基”的实例包括：任选具有1至5个(优选1至3个)卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)的C_{1-6}烷基-羰基氨基(例如，乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基)等等。具体实例包括：乙酰氨基、三氟乙酰基氨、丙酰氨基、丁酰氨基等等。

[0488] 上述“任选具有取代基的5至7元杂环基团”、“任选具有取代基的杂环基羰基”和“任选具有取代基的杂环基氨基甲酰基”中的取代基的实例包括选自下列取代基群组B的取代基，等等。

[0489] [取代基群组B]

[0490] (1)卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)，

[0491] (2)C_{1-3}亚烷基二氧基(例如，亚甲基二氧基、亚乙基二氧基)，

[0492] (3)硝基，

[0493] (4)氰基，

[0494] (5)氧代基团，

[0495] (6)任选卤代的C_{1-6}烷基，

[0496] (7)氨基甲酰基-C_{1-6}烷基(例如，氨基甲酰基甲基)，

[0497] (8)任选卤代的C_{3-6}环烷基，

[0498] (9)C_{6-14}芳基(例如，苯基、萘基)，

[0499] (10)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基(例如，苄基、苯乙基)，

[0500] (11)任选卤代的C_{1-6}烷氧基，

[0501] (12)任选卤代的C_{1-6}烷硫基，

[0502] (13)羟基，

[0503] (14)氨基，

[0504] (15)单或二-C_{1-6}烷基氨基(例如，甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基)，

[0505] (16)甲酰基，

[0506] (17)羧基，

[0507] (18)氨基甲酰基，

[0508] (19)硫代氨甲酰基，

[0509] (20)任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基，

[0510] (21)C_{1-6}烷氧基-羰基，

[0511] (22)C_{2-6}烯基氧基-羰基(例如，烯丙氧基羰基)，

[0512] (23)C_{6-14}芳基-羰基(例如，苯甲酰基、1-萘酰、2-萘酰)，

[0513] (24)单或二-C_{1-6}烷基-氨基甲酰基(例如，甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)，

[0514] (25)单或二-C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-氨基甲酰基(例如，苄基氨基甲酰基)，

[0515] (26)任选卤代的C_{1-6}烷基磺酰基，

[0516] (27)C_{6-14}芳基磺酰基(例如，苯磺酰基)，

[0517] (28)氨基磺酰基，

[0518] (29)单或二-C_{1-6}烷基-氨磺酰基(例如，甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、N-乙基-N-甲基氨磺酰基)，

[0519] (30)甲酰基氨基，

[0520] (31)任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基氨基，

[0521] (32)C_{1-6}烷氧基-羰基氨基(例如，甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基)，

[0522] (33)C_{1-6}烷基磺酰基氨基(例如，甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基)，

[0523] (34)C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如，乙酰氧基、丙酰基氧基)，

[0524] (35)C_{1-6}烷氧基-羰基氧基(例如，甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基)，

[0525] (36)任选具有1至3个C_{1-6}烷基的5或6元芳香杂环基团(例如，四唑基、噻唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑基)，

[0526] (37)任选具有1至3个选自C_{1-6}烷基和氧代的取代基的二氢吡唑基，

[0527] (38)具有1至3个C_{1-6}烷基的哌嗪基，

[0528] (39)任选具有一个氧代的哌啶基，

[0529] (40)任选具有1至3个选自下列取代基的C_{1-6}烷基：卤素原子、苯基、咪唑基和三唑基，

[0530] (41)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷氧基，

[0531] (42)C_{1-6}烷基磺酰基氨基，

[0532] (43)任选具有1至3个选自卤素原子和C_{1-6}烷基的取代基的苯基，

[0533] (44)苯氧基，

[0534] (45)苯基羰基氨基，

[0535] (46)苄氧羰基氨基，和

[0536] (47)苄基氨基。

[0537] 取代基的数目是，例如，1至3个。当取代基数目是两个或多个时，各个取代基可以相同或不同。

[0538] 上述“任选卤代的C_{1-6}烷基”的实例包括：任选具有1至5个(优选1至3个)卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)的C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基)。具体实例包括：甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴

乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基、6,6,6-三氟己基等等。

[0539] 上述“任选卤代的C_{3-6}环烷基”的实例包括：任选具有1至5个卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)(优选1至3个)的C_{3-6}环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基)等等。具体实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4,4-二氯环己基、2,2,3,3-四氟环戊基、4-氯代环己基等等。

[0540] 每个上述“任选卤代的C_{1-6}烷氧基”、“任选卤代的C_{1-6}烷硫基”、“任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基”、“C_{1-6}烷氧基-羰基”、“任选卤代的C_{1-6}烷基磺酰基”和“任选卤代的C_{1-6}烷基-羰基氨基”的实例包括在上述“任选具有取代基的烃基团”的“取代基”所列举的那些基团。

[0541] A、R、Y^1、Y^2或Y^3的“任选具有取代基的杂环基团”以及作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3取代基所列举的“任选具有取代基的杂环基团”的“杂环基团”的实例包括：(i)芳香杂环基团，(ii)非芳香杂环基团，和(iii)7至10元桥接杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，每个还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0542] 本文中，“芳香杂环基团”的例子包括4至14元(优选4至10元)芳香杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，等等。该“芳香杂环基团”的优选实例包括：单环芳香杂环基团，例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、[illegible]唑基、异[illegible]唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-[illegible]二唑基、1,3,4-[illegible]二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、呋咱基、吡喃基等等；

[0543] 稠合的多环(优选双环或三环)芳香杂环基团，例如苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并[illegible]唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、萘并[2,3-b]噻吩基、(夹)氧硫蒽基、吲哚基、异氮茚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、二氮杂萘基(例如，1,8-二氮杂萘基)、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、β-咔啉基、菲啶基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩[illegible]嗪基、苯二甲酰亚氨基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、噻吩并吡啶基，等等。

[0544] “非芳香杂环基团”的例子包括：4至14元(优选4至10元)非芳香杂环基团，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，等等。“非芳香杂环基团”的优选实例包括：单环非芳香杂环基团，例如，氮杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、[illegible]唑啉基、[illegible]唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢噻唑基、四氢异噻唑基、四氢[illegible]唑基、四氢异[illegible]唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢哒嗪基、四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、吗啉基、硫吗啉基、二氮杂[illegible]基、氮杂[illegible]基、氮杂环辛烷基、二氮杂环辛烷基等等；

[0545] 稠合的多环(优选双环或三环)非芳香杂环基团，例如，二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并[illegible]唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢萘并[2,3-b]噻吩基、

四氢异喹啉基、四氢喹啉基、二氢吲哚基、异二氢氮茚基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂䓬基、四氢喹喔啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩噁嗪基、四氢酞嗪基、四氢二氮杂萘基、四氢喹唑啉基、四氢噌啉基、四氢咔唑基、四氢-β-咔啉基、四氢吖啶基、四氢吩嗪基、四氢硫代咕吨基、八氢异喹啉基等等。

[0546] “7至10元桥接杂环基团”的优选实例包括:奎宁环基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基,等等。

[0547] 上述“任选具有取代基的杂环基团”的取代基的实例包括选自上述取代基群组B的取代基,等等。

[0548] 取代基的数目是,例如,1至3个。当取代基数目是两个或多个时,各个取代基可以相同或不同。

[0549] 作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3取代基所列举的“任选具有取代基的酰基”的酰基的实例包括:$-COR^{1A}$、$-CO-OR^{1A}$、$-SO_2R^{1A}$、$-SOR^{1A}$、$-PO(OR^{1A})(OR^{2A})$,其中R^{1A}和R^{2A}各自独立地是氢原子、烃基团或杂环基团,等等。

[0550] R^{1A}或R^{2A}的“烃基团”的实例包括:作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3取代基所列举的“任选具有取代基的烃基团”中所列举的“烃基团”。优选,烃基团是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烯基、C_{6-14}芳基、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基,等等。

[0551] R^{1A}或R^{2A}的“杂环基团”的实例包括:作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3的取代基所列举的“任选具有取代基的杂环基团”中所列举的“杂环基团”。优选,杂环基团是噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等等。

[0552] 酰基在可取代的位置任选具有1至3个取代基。这种取代基的实例包括:任选卤代的C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基);任选卤代的C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基);卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘);硝基;羟基;任选被C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基)单或二取代的氨基(例如,甲基氨基、二甲基氨基);C_{1-6}烷氧基-羰基氨基(例如,叔丁氧羰基氨基)等等。

[0553] 酰基的优选实例包括:甲酰基、羧基、C_{1-6}烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基)、C_{2-6}烯基-羰基(例如,巴豆酰基)、C_{3-8}环烷基-羰基(例如,环丁羰基、环戊羰基、环己羰基、环庚羰基)、C_{3-8}环烯基-羰基(例如,2-环己烯羰基)、C_{6-14}芳基-羰基(例如,苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基)、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-羰基(例如,苄基羰基、苯乙基羰基)、芳香杂环基羰基(例如,烟酰基、异烟酰基)、非芳香杂环基羰基(例如,吡咯烷基羰基、哌啶基羰基)、C_{1-6}烷氧基-羰基(例如,甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基)、C_{6-14}芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基、萘氧基羰基)、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基-羰基(例如,苄氧羰基、苯乙基氧基羰基)、C_{1-6}烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基)、C_{1-6}烷基磺酰基(例如,甲磺酰基、乙磺酰基)、C_{6-14}芳基磺酰基(例如,苯磺酰基)、膦酰基、单或二-C_{1-6}烷基膦酰基(例如,二甲基膦酰基、二乙基膦酰基、二异丙基膦酰基、二丁基膦酰基)等等。

[0554] 作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3取代基所列举的“任选具有取代基的氨基”、“任选具有取代基的氨基甲酰基”和“任选具有取代基的氨磺酰基”的实例包括:氨基、氨基甲酰基和氨磺酰基,每个任选具有1或2个选自下列的取代基:

[0555] (1)“任选具有取代基的烃基团”、“任选具有取代基的酰基”和“任选具有取代基的杂环基团”，各自如作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3的取代基所示例；和

[0556] (2)任选具有1或2个选自下列的取代基的氨基甲酰基：C_{1-6}烷基(例如，甲基、乙基)、C_{3-8}环烷基(例如，环丙基、环己基)、C_{6-14}芳基(例如，苯基)和C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基(例如，苄基)。当构成氨基、氨基甲酰基和氨磺酰基的氮原子被两个取代基取代时，取代基可以与相邻的氮原子一起形成含氮杂环。“含氮杂环”的例子包括：5至7元含氮杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一个氮原子，并且任选进一步含有1或2个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。优选，含氮杂环的实例包括：吡咯烷，咪唑烷，吡唑烷，哌啶，哌嗪，吗啉，硫吗啉等等。

[0557] 优选，“任选具有取代基的氨基”、“任选具有取代基的氨基甲酰基”和“任选具有取代基的氨磺酰基”分别是氨基、氨基甲酰基和氨磺酰基氨基，每个任选具有“1或2个选自下列的取代基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基、C_{6-14}芳基、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{6-14}芳基-羰基、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-羰基、芳香杂环基羰基、非芳香杂环基羰基、C_{1-6}烷氧基-羰基、芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C_{1-6}烷基-氨基甲酰基和单或二-C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-氨基甲酰基，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)、任选卤代的C_{1-6}烷氧基、羟基、硝基、氨基和氨基甲酰基”。

[0558] 任选具有取代基的氨基的优选实例包括：氨基、单或二-C_{1-6}烷基氨基(例如，甲基氨基、二甲基氨基、乙氨基、二乙基氨基、丙氨基、二丁基氨基)、单或二-C_{2-6}链烯基氨基(例如，二烯丙基氨基)、单或二-C_{3-8}环烷基氨基(例如，环丙基氨基、环己基氨基)、单或二-C_{6-14}芳氨基(例如，苯基氨基)、单或二-C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基氨基(例如，苄基氨基、二苄基氨基)、单或二-(任选卤代的C_{1-6}烷基)-羰基氨基(例如，乙酰氨基、丙酰氨基)、单或二-C_{6-14}芳基-羰基氨基(例如，苯甲酰氨基)、单或二-C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-羰基氨基(例如，苄基羰基氨基)、单或二-芳香杂环基羰基氨基基团(例如，烟酰基氨基、异烟酰基氨基)、单或二-非芳香杂环基羰基氨基(例如，哌啶基羰基氨基)、单或二-C_{1-6}烷氧基-羰基氨基(例如，叔丁氧羰基氨基)、芳香杂环基氨基(例如，吡啶氨基)、氨甲酰氨基、(单或二-C_{1-6}烷基-氨基甲酰基)氨基(例如，甲基氨甲酰氨基)、(单或二-C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-氨基甲酰基)氨基(例如，苄基氨甲酰氨基)，等等。

[0559] 任选具有取代基的氨基甲酰基的优选实例包括：氨基甲酰基、单或二-C_{1-6}烷基-氨基甲酰基(例如，甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)、单或二-C_{2-6}烯基-氨基甲酰基(例如，二烯丙基氨基甲酰基)、单或二-C_{3-8}环烷基-氨基甲酰基(例如，环丙基氨甲酰基、环己基氨基甲酰基)、单或二-C_{6-14}芳基-氨基甲酰基(例如，苯氨基甲酰)、单或二-C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-氨基甲酰基(例如，苄基氨基甲酰基、苯乙基氨基甲酰基)、单或二-C_{1-6}烷基-羰基-氨基甲酰基(例如，乙酰基氨基甲酰基、丙酰基氨基甲酰基)、单或二-C_{6-14}芳基-羰基-氨基甲酰基(例如，苯甲酰基氨基甲酰基)、芳香杂环基氨基甲酰基(例如，吡啶基氨基甲酰基)和含氮杂环基羰基(例如，吗啉基羰基)。

[0560] 任选具有取代基的氨磺酰基的优选实例包括：氨磺酰基、单或二-C_{1-6}烷基-氨磺酰基(例如，甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、N-乙基-N-甲基氨磺酰基)、单或二-C_{2-6}烯基-氨磺酰基(例如，二烯丙基氨磺酰基)、单或二-C_{3-8}环烷基-氨磺

酰基(例如,环丙基氨磺酰基、环己基氨磺酰基)、单或二-C_{6-14}芳基-氨磺酰基(例如,苯氨基磺酰)、单或二-C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基-氨磺酰基(例如,苄基氨磺酰基、苯乙基氨磺酰基)、单或二-C_{1-6}烷基-羰基-氨磺酰基(例如,乙酰基氨磺酰基、丙酰基氨磺酰基)、单或二-C_{6-14}芳基-羰基-氨磺酰基(例如,苯甲酰氨磺酰基)、芳香杂环基氨磺酰基(例如,吡啶基氨磺酰基),等等。

[0561] 作为Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3取代基所列举的"任选具有取代基的羟基"和"任选具有取代基的硫烷基"的实例包括:羟基和硫烷基,每个任选具有选自下列的取代基:"任选具有取代基的烃基团"、"任选具有取代基的酰基"和"任选具有取代基的杂环基团",每个如Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Z^1、Z^2或Z^3取代基所示例。

[0562] 优选,"任选具有取代基的羟基"和"任选具有取代基的硫烷基"是羟基和硫烷基,每个任选具有"选自下列的取代基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-8}环烷基、C_{6-14}芳基、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-羰基、C_{6-14}芳基-羰基和芳香杂环基团,每个任选具有1至3个选自下列的取代基:卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘)、任选卤代的C_{1-6}烷氧基、羟基、硝基、氨基和氨基甲酰基"。

[0563] 任选具有取代基的羟基的优选实例包括:羟基、C_{1-6}烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基)、C_{2-6}烯基氧基(例如,烯丙氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、C_{3-8}环烷基氧基(例如,环己基氧基)、C_{6-14}芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基)、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基(例如,苄氧基、苯乙基氧基)、C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰基氧基、异丁酰基氧基、新戊酰氧基)、C_{6-14}芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基)、芳香杂环基氧基(例如,吡啶基氧基),等等。

[0564] 任选具有取代基的硫烷基的优选实例包括:硫烷基、C_{1-6}烷硫基(例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊基硫基、新戊基硫基、己硫基)、C_{2-6}链烯基硫基(例如,烯丙基硫基、2-丁烯基硫基、2-戊烯基硫基、3-己烯基硫基)、C_{3-8}环烷基硫基(例如,环己基硫基)、C_{6-14}芳硫基(例如,苯硫基、萘硫基)、C_{6-14}芳基C_{1-6}烷硫基(例如,苯甲硫基、苯乙基硫基)、C_{1-6}烷基-羰基硫基(例如,乙酰基硫基、丙酰基硫基、丁酰基硫基、异丁酰基硫基、新戊酰基硫基)、C_{6-14}芳基-羰基硫基(例如,苯甲酰基硫基)、芳香杂环基硫基(例如,吡啶基硫基),等等。

[0565] X的"任选具有取代基的非环烃基团"的"烃基团"的实例包括:

[0566] (1)C_{1-6}烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基),

[0567] (2)C_{2-6}烯基(例如,乙烯基、烯丙基、异丙烯基、2-丁烯基),

[0568] (3)C_{2-6}炔基(例如,乙炔基、炔丙基、2-丁炔基),等等。

[0569] X的"任选具有取代基的非环烃基团"的取代基的实例包括:

[0570] 选自上述取代基群组A的取代基,等等。

[0571] 取代基的数目是,例如,1至5个,优选1至3个。当取代基数目是两个或多个时,各个取代基可以相同或不同。

[0572] X的"任选具有取代基的饱和环状基团"中的"饱和环状基团"的实例包括:

[0573] (1)C_{3-8}环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基),

[0574] (2)4至14元(优选4至8元,更优选5或6元)饱和杂环基团(例如,氮杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、氮杂环庚烷基、二氮杂䓬基、氧杂氮杂环庚烷基、硫杂氮杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、二氮杂环辛烷基),作为环构成原子,除了碳原子以外,还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,等等。

[0575] X的"任选具有取代基的饱和环状基团"的取代基的实例包括选自上述取代基群组B的取代基,等等。

[0576] 取代基的数目是,例如,1至3个。当取代基数目是两个或多个时,各个取代基可以相同或不同。

[0577] "任选具有取代基的环"(任选如下形成:A和R彼此结合,与相邻的羰基和氮原子一起形成)的"环"的实例包括:5至7元含氮单环非芳香杂环(例如,2-氧代吡咯烷、2-氧代哌啶、2-氧代哌嗪、3-氧代吗啉、3-氧代硫吗啉)或4至10元杂环(例如,二氢异吲哚),除了碳原子以外,每个含有一个氮原子作为环构成原子,任选进一步含有一个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,并且具有1或2个氧代,

[0578] 等等。

[0579] 任选由A和R彼此结合形成的"任选具有取代基的环"的取代基的例子包括:选自上述取代基群组B的取代基,等等。

[0580] 取代基的数目是,例如,1至3个。当取代基数目是两个或多个时,各个取代基可以相同或不同。

[0581] 任选由Q^1和Q^2、Q^3和Q^4各自彼此结合与相邻碳原子一起形成的"任选具有取代基的环"的"环"的实例包括:5或6元芳香环或非芳香环,作为环构成原子,除了碳原子以外,任选含有1至3个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,等等。"芳香环"的例子包括:苯、噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、噻唑、噁唑、异噻唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、三唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡喃等等。"非芳香环"的例子包括:环戊烯、环己烯、环已二烯、二氢噻吩、二氢呋喃、吡咯啉、二氢吡唑、咪唑啉、噻唑啉、噁唑啉、异噻唑啉、异噁唑啉、四氢吡啶、二氢吡啶、四氢吡嗪、二氢吡嗪、四氢嘧啶、二氢嘧啶、四氢哒嗪、二氢哒嗪、二氢吡喃等等。

[0582] 任选由Q^1和Q^2、Q^3和Q^4各自彼此结合形成的"任选具有取代基的环"的取代基的实例包括:选自上述取代基群组B的取代基,等等。

[0583] 取代基的数目是,例如,1至3个。当取代基数目是两个或多个时,各个取代基可以相同或不同。

[0584] 任选由X和Y^1彼此结合与相邻的氮原子和碳原子一起形成的"任选具有取代基的环"的"环"的实例包括:5至7元含氮非芳香杂环,作为环构成原子,除了碳原子以外,其还含有一个氮原子,并且任选进一步含有一个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,等等。"含氮非芳香环"的例子包括:吡咯烷、吡咯啉、二氢吡唑、咪唑啉、四氢噻唑、噁唑烷、异噻唑烷、异噁唑烷、噻唑啉、噁唑啉、异噻唑啉、异噁唑啉、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、氧杂氮杂环庚烷、硫杂氮杂环庚烷等等。

[0585] 任选由X和Y^1彼此结合形成的"任选具有取代基的环"的取代基的实例包括:选自

上述取代基群组B的取代基，等等。

[0586] 取代基的数目是，例如，1至3个。当取代基数目是两个或多个时，各个取代基可以相同或不同。

[0587] 任选由Y^1和Y^2彼此结合与相邻碳原子一起形成的“任选具有取代基的环”的“环”的实例包括：

[0588] (1)C_{3-8}环烷环(例如，环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷)，

[0589] (2)2,3-二氢茚环，

[0590] (3)劳环，

[0591] (4)4至14元(优选4至10元)非芳香杂环，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，等等。

[0592] “非芳香杂环”的优选实例包括：单环非芳香杂环，例如，氮杂环丁烷、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、噁唑啉、噁唑烷、二氢吡唑、吡唑烷、噻唑啉、噻唑烷、四氢噻唑啉、四氢异噻唑啉、四氢噁唑啉、四氢异噁唑啉、哌啶、哌嗪、四氢吡啶、二氢吡啶、四氢嘧啶、四氢哒嗪、四氢吡喃、氮杂环庚烷、吗啉、硫吗啉、二氮杂环庚烷、氮杂[illegible]、氮杂环辛烷、二氮杂环辛烷、四氢噻喃等等；

[0593] 稠合的多环(优选双环或三环)非芳香杂环，例如，二氢苯并呋喃、二氢苯并咪唑、二氢苯并噁唑、二氢苯并噻唑、二氢苯并异噻唑、二氢萘并[2,3-b]噻吩、四氢异喹啉、四氢喹啉、二氢吲哚、异二氢吲哚、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶、四氢苯并氮杂[illegible]、四氢喹喔啉、四氢菲啶、六氢吩噻嗪、六氢吩噁嗪、四氢酞嗪、四氢二氮杂萘、四氢喹唑啉、四氢噌啉、四氢咔唑、四氢-β-咔啉、四氢吖啶、四氢吩嗪、四氢噻吨、八氢异喹啉、8-氮杂双环[3.2.1]辛烷等等。

[0594] 任选由Y^1和Y^2彼此结合形成的“任选具有取代基的环”的取代基的实例包括：选自上述取代基群组B的取代基，等等。

[0595] 取代基的数目是，例如，1至3个。当取代基数目是两个或多个时，各个取代基可以相同或不同。

[0596] 优选，Q^1是氢原子或C_{1-6}烷基，Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子。

[0597] 更优选，Q^1、Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子。

[0598] 优选，Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

[0599] 优选，A是任选具有取代基的烃基团，更优选

[0600] (1)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{6-14}芳基(例如，苯基、联苯基)：

[0601] (a)卤素原子、

[0602] (b)任选具有1至5个卤素原子的C_{1-6}烷基，

[0603] (c)C_{6-14}芳氧基，

[0604] (d)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基，

[0605] (e)C_{6-14}芳基-羰基氨基，

[0606] (f)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基氨基，和

[0607] (g)5至7元非芳香杂环基团(例如，哌啶基)，作为环构成原子，除了碳原子以外，其

还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有氧代，

[0608] (2)任选具有C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基-羰基氨基的C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，或

[0609] (3)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基C_{6-14}芳基。

[0610] 优选，R是氢原子或C_{1-6}烷基，更优选氢原子。

[0611] 优选，X是氢原子或任选被一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基，更优选氢原子或C_{1-6}烷基，进一步优选氢原子。

[0612] 优选，Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0613] (1)氢原子，

[0614] (2)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{1-20}烷基：氨基、C_{1-6}烷氧基、苯基、苯氧基和苄氧基，

[0615] (3)C_{3-8}环烷基，

[0616] (4)任选具有1至3个选自下列的取代基的苯基：卤素原子、C_{1-6}烷氧基、C_{1-3}亚烷基二氧基和二-C_{1-6}烷基氨基，

[0617] (5)任选具有1至3个C_{1-6}烷氧基的吡啶基，

[0618] (6)萘基，

[0619] (7)联苯基，

[0620] (8)噻吩基，

[0621] (9)咪唑基，

[0622] (10)噻唑基，

[0623] (11)任选具有1至3个C_{1-6}烷基的哌啶基，

[0624] (12)咪唑并吡啶基，

[0625] (13)咪唑并噻唑基，

[0626] (14)噻吩并吡啶基，或

[0627] (15)1,8-二氮杂萘基。

[0628] 在另一个优选实施方案中，Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0629] (1)氢原子，

[0630] (2)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{1-20}烷基：

[0631] (a)氨基，

[0632] (b)C_{1-6}烷氧基，

[0633] (c)C_{6-14}芳氧基，和

[0634] (d)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基，

[0635] (3)C_{3-8}环烷基，

[0636] (4)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{6-14}芳基(例如，苯基、萘基、联苯基)：

[0637] (a)卤素原子，

[0638] (b)C_{1-6}烷氧基，和

[0639] (c)C_{1-3}亚烷基二氧基，

[0640] (5)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，或

[0641] (6)5至7元单环芳香杂环基团(例如，吡啶基、噻吩基)，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有1至3个C_{1-6}

烷氧基。

[0642] 在一个实施方案中，还优选，X和Y^1彼此结合与相邻的氮原子和碳原子一起形成5至7元单环含氮非芳香杂环(例如，吡咯烷)，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一个氮原子，任选进一步含有一个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0643] 当X和Y^1彼此结合与相邻的氮原子和碳原子一起形成任选具有取代基的环时，优选，Y^2和Y^3各自是氢原子。

[0644] 还优选，Y^1和Y^2彼此结合与相邻的碳原子一起形成下列的实施方案：

[0645] C_{3-8}环烷环，

[0646] 吡咯烷环，

[0647] 哌啶环，

[0648] 四氢吡喃环，

[0649] 2,3-二氢茚环，

[0650] 茚环，

[0651] 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷环，或

[0652] 四氢噻喃环，每个任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0653] (1)卤素原子，

[0654] (2)任选具有1至3个选自卤素原子和苯基的取代基的C_{1-6}烷基，

[0655] (3)C_{3-6}环烷基，

[0656] (4)氧代基团，

[0657] (5)苯基，

[0658] (6)C_{2-6}烯基氧基-羰基，和

[0659] (7)C_{1-6}烷基-羰基。

[0660] 还优选，Y^1和Y^2彼此结合与相邻的碳原子一起形成下列的实施方案：

[0661] (1)C_{3-8}环烷(例如，环庚烷、环辛烷)，

[0662] (2)2,3-二氢茚，

[0663] (3)茚，或

[0664] (4)5至7元单环非芳香杂环(例如，哌啶)，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有1至3个选自下列的取代基：

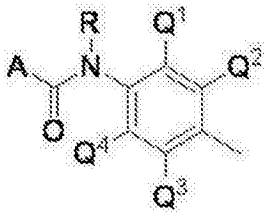
[0665] (a)C_{1-6}烷基，

[0666] (b)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，和

[0667] (c)C_{2-6}烯基氧基-羰基。

[0668] 当Y^1和Y^2彼此结合与相邻碳原子一起形成任选具有取代基的环时，优选，X和Y^3各自是氢原子。

[0669] 在式(I)中，环丙烷环上的下式所代表的取代基

[0670] 

[0671] 和式-N(X)-C(Y^1)(Y^2)(Y^3)所代表的取代基的构型，优选反式而不是顺式形式。

[0672] 化合物(I)的优选例子包括下列化合物。

[0673] [化合物A]

[0674] 化合物(I)，其中

[0675] A是

[0676] (1)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{6-14}芳基(例如，苯基、联苯基)：

[0677] (a)卤素原子，

[0678] (b)任选具有1至5个卤素原子的C_{1-6}烷基，

[0679] (c)C_{6-14}芳氧基，

[0680] (d)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基，

[0681] (e)C_{6-14}芳基-羰基氨基，

[0682] (f)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基氨基，和

[0683] (g)5至7元非芳香杂环基团(例如，哌啶基)，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有氧代基团，

[0684] (2)任选具有C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基-羰基氨基的C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，或

[0685] (3)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基C_{6-14}芳基；

[0686] R是氢原子；

[0687] Q^1、Q^2、Q^3和Q^4各自是氢原子；

[0688] X是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0689] Y^1、Y^2和Y^3各自独立地是

[0690] (1)氢原子，

[0691] (2)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{1-20}烷基：

[0692] (a)氨基，

[0693] (b)C_{1-6}烷氧基，

[0694] (c)C_{6-14}芳氧基，和

[0695] (d)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷氧基，

[0696] (3)C_{3-8}环烷基，

[0697] (4)任选具有1至3个选自下列的取代基的C_{6-14}芳基(例如，苯基、萘基、联苯基)：

[0698] (a)卤素原子，

[0699] (b)C_{1-6}烷氧基，和

[0700] (c)C_{1-3}亚烷基二氧基，

[0701] (5)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基，或

[0702] (6)5至7元单环芳香杂环基团(例如，吡啶基、噻吩基)，作为环构成原子，除了碳原子以外，其还含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，并且任选具有1至3个C_{1-6}

烷氧基；

[0703] X和Y^1任选彼此结合与相邻的氮原子和碳原子一起形成5至7元单环含氮非芳香杂环(例如,吡咯烷),作为环构成原子,除了碳原子以外,其还含有一个氮原子,并且任选进一步含有一个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子；

[0704] Y^1和Y^2任选彼此结合,与相邻的碳原子一起形成

[0705] (1)C_{3-8}环烷(例如,环庚烷、环辛烷),

[0706] (2)2,3-二氢茚,

[0707] (3)芴,或

[0708] (4)5至7元单环非芳香杂环(例如,哌啶),作为环构成原子,除了碳原子以外,其还含有一或两个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,并且任选具有1至3个选自下列的取代基：

[0709] (a)C_{1-6}烷基,

[0710] (b)C_{6-14}芳基C_{1-6}烷基,和

[0711] (c)C_{2-6}烯基氧基-羰基；和

[0712] Z^1、Z^2和Z^3各自是氢原子。

[0713] 优选,化合物(I)的盐是药理学可接受的盐。这种盐的实例包括：与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐和与碱性或酸性氨基酸形成的盐。

[0714] 与无机碱形成的盐的优选实例包括：碱金属盐,例如钠盐、钾盐等等；碱土金属盐,例如钙盐、镁盐等等；铝盐；和铵盐。

[0715] 与有机碱形成的盐的优选实例包括与下列有机碱形成的盐：三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、N,N-二苄基乙二胺等等。

[0716] 与无机酸形成的盐的优选实例包括与下列无机酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸,等等。

[0717] 与有机酸形成的盐的优选实例包括与下列有机酸形成的盐：甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等等。

[0718] 与碱性氨基酸形成的盐的优选实例包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等等形成的盐。

[0719] 与酸性氨基酸形成的盐的优选实例包括与天冬氨酸、谷氨酸等等形成的盐。

[0720] 优选,化合物(I)的盐是与无机酸(优选盐酸)或有机酸(优选三氟乙酸)形成的盐。

[0721] 化合物(I)还可以以前体药物形式使用。化合物(I)的前体药物是指：在生物体内的生理条件下由于酶、胃酸等等所产生的反应而能够转变为化合物(I)的化合物,也就是说,由于酶而发生氧化、还原、水解等等而转变为化合物(I)的化合物；由于胃酸等等造成水解等等而转变为化合物(I)的化合物。化合物(I)的前体药物可以是如下获得的化合物：使化合物(I)中的氨基酰化、烷基化或磷酸化所获得的化合物(例如,使化合物(I)中的氨基二十酰基化、丙氨酰化、戊氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氢呋喃基化、吡咯烷基甲基化、新戊酰氧基甲基化和叔丁化所获得的化合物)；使化合物(I)中的羟基酰化、烷基化、磷酸化或硼化所获得的化合物(例如,使化合物(I)中的羟基乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、延胡索酰化、丙氨酰化和二甲基氨基甲基

羰基化所获得的化合物);使化合物(I)中的羧基酯化或酰胺化所获得的化合物(例如,使化合物(I)中的羧基乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己基氧基羰基乙基酯化和甲酰胺化所获得的化合物),等等。这些化合物中的任何一个化合物可以按照本身已知的方法、由化合物(I)来制备。

[0722] 化合物(I)的前体药物可以是如下列文献中描述的那样,在生理条件下能够转变为化合物(I)的化合物:Development of Pharmaceutical Products,vol.7,Molecular Design,163-198,Hirokawa Shoten(1990)。

[0723] 可以用同位素(例如,^{2}H、^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I、^{11}C、^{18}F)等等标记化合物(I)。

[0724] 使用同位素示踪或被同位素取代的化合物(I)可以用作,例如,正电子发射断层扫描术(Positron Emission Tomography,PET)所使用的示踪剂(PET示踪剂),并可用于医疗诊断等领域。

[0725] 化合物(I)可以是无水或水合物。化合物(I)可以是溶剂化物或非溶剂化物。此外,化合物(I)可以是氘化的化合物。

[0726] 化合物(I)可以是晶体,化合物(I)包括单晶体和晶体混合物。可以按照本身已知的结晶方法,通过结晶来制备晶体。

[0727] 另外,化合物(I)可以是药用共晶体或共晶体盐。本文中,共晶体或共晶体盐是指晶体物质,其由两种或多种特定物质构成,该物质在室温下是固体,各自具有不同的物理性能(例如,结构、熔点、熔化热、吸湿性和稳定性)。共晶体和共晶体盐可以利用本身已知的共结晶方法来制备。

[0728] 当化合物(I)包括异构体时,例如,旋光异构体、立体异构体、区域异构体、旋转异构体、几何异构体等等,化合物(I)包括这些异构体和其混合物。化合物(I)及其前体药物(在下文中,有时简写为本发明的化合物)具有低毒性(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、致癌性),并且可以原样使用,或在与药理学可接受的载体等等混合之后,使用药物组合物形式(在本说明书中,有时简写为“本发明的药物”),作为哺乳动物(例如,人、小鼠、大鼠、兔子、狗、猫、牛、马、猪、猴子)下述各种疾病的预防或治疗剂。

[0729] 作为本文的药理学可接受的载体,普通的各种有机或无机载体物质用作制剂原料。在固态剂型中,作为赋形剂、润滑剂、结合剂和崩解剂加入载体;在液体制剂中,作为溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂和抚慰剂等等加入。如果需要的话,可以使用制剂添加剂,例如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂等等。

[0730] 赋形剂的优选例子如下:乳糖、蔗糖、D-甘露醇、D-山梨糖醇、淀粉、α-淀粉、糊精、结晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、阿拉伯胶、支链淀粉、轻质无水硅酸、合成硅酸铝和偏硅酸铝镁。

[0731] 润滑剂的优选例子包括:硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、胶态二氧化硅。

[0732] 结合剂的优选例子如下:α-淀粉、蔗糖、明胶、阿拉伯胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、蔗糖、D-甘露醇、海藻糖、糊精、支链淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0733] 崩解剂的优选例子如下:乳糖、蔗糖、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲纤维素钠、羧甲基淀粉钠、轻质无水硅酸和低取代的羟丙基纤维素。

[0734] 溶剂的优选例子如下：注射用水、生理盐水、林格氏溶液、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油和棉子油。

[0735] 增溶剂的优选例子如下：聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、水杨酸钠和乙酸钠。

[0736] 悬浮剂的优选例子包括：表面活性剂，例如，硬脂酰三乙醇胺、月桂基硫酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵、苄索氯铵、单硬脂酸甘油酯等等；亲水性聚合物，例如，聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等等；聚山梨酸酯和聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0737] 等渗剂的优选例子包括：氯化钠、丙三醇、D-甘露醇、D-山梨糖醇和葡萄糖。

[0738] 缓冲剂的优选例子包括：缓冲溶液，例如磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐和柠檬酸盐等。

[0739] 抚慰剂的优选例子包括苯甲醇。

[0740] 防腐剂的优选例子包括：对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢乙酸和山梨酸。

[0741] 抗氧化剂的优选例子包括：亚硫酸盐和抗坏血酸盐。

[0742] 着色剂的优选例子包括：水溶性的食用焦油染料(例如，可食用的染料，例如，食品红No.2和No.3，食品黄No.4和No.5，食品蓝No.1和2)；不溶于水的色淀类染料(例如，上述水溶性的食用焦油染料的铝盐)、天然染料(例如，β-胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红)。

[0743] 甜味剂的优选例子包括：糖精钠、甘草甜素二钾、阿斯巴甜和蛇菊。

[0744] 本发明的药物剂型的例子包括：口服制剂，例如片剂(包括舌下片剂、口腔崩解片)、胶囊剂(包括软胶囊、微囊)、颗粒剂、粉剂、锭剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂等等；和肠胃外的药剂，例如，注射剂(例如，皮下注射剂、静脉注射剂、肌内注射剂、腹膜内注射剂、静脉滴注输液剂)、外部制剂(例如，表皮制剂、软膏剂)、栓剂(例如，直肠栓剂、阴道栓剂)、丸剂、鼻部制剂、肺部制剂(吸入剂)、眼睛滴剂等等，它们可以分别安全地口服或胃肠外给予。

[0745] 这些制剂可以是释放控制制剂(例如，缓释微囊)，例如，立即释放制剂、缓释制剂等等。

[0746] 本发明的药物可以利用制剂技术领域的普通方法来制备，例如，列于日本药典中的方法等。

[0747] 本发明化合物在本发明药物中的含量基于剂型、本发明化合物的剂量等等而变化。例如，大约为0.1至100wt%。

[0748] 本发明的化合物具有优良的LSD1抑制作用，并且可以用作哺乳动物(例如，人、小鼠、大鼠、兔子、狗、猫、牛、马、猪、猴子)的各种疾病的预防或治疗剂。此外，由于本发明化合物对单胺氧化酶A(MAO-A)和单胺氧化酶B(MAO-B)的抑制活性低，并且具有高LSD1选择性，所以，它的副作用更小。

[0749] 另外，预计本发明的化合物在转移到脑中之后，能够抑制由于抑制LSD1所造成的组蛋白H3K4甲基化的降低、Gad1mRNA表达的降低。因此，它还用作基于活化神经、提高神经可塑性、促进神经形成和促进BDNF产生等优良作用的药物。

[0750] 本发明的化合物可以用作癌症的预防或治疗剂。癌症的例子包括：乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、食道癌、十二指肠癌、舌癌、咽癌、脑肿瘤、神经鞘瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肝癌、肾癌、胆管癌、子宫体癌、子宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、

皮肤癌、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺癌、骨肿瘤、血管纤维瘤、成视网膜细胞瘤、阴茎癌、幼儿实体癌、卡波济氏肉瘤、衍生自AIDS的卡波济氏肉瘤、上颌肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤和白血病。在这些当中，优选该化合物可以用于前列腺癌、白血病和恶性淋巴瘤。

[0751] 已知的是，H3K4me2(其是LSD1的底物)的水平和记忆改善是有关联的(Nature2007,Vol.447,175页)，具有优良LSD1抑制作用的本发明的化合物还可以用作神经变性疾病的预防或治疗剂。

[0752] 本发明的化合物可以用作中枢神经系统疾病的预防或治疗剂。例如，它用作下列疾病的预防或治疗剂：

[0753] (1)精神病学疾病[例如，抑郁症、严重抑郁症、双相抑郁症、情绪障碍、情感障碍(季节性情感障碍等等)、复发性的抑郁症、产后抑郁症、精神紧张性障碍、抑郁症症状、躁狂症、焦虑症、广泛性焦虑障碍、焦虑症综合症、恐慌障碍、恐惧症、社交恐惧症、社交焦虑障碍、强迫性障碍、创伤后的应激综合症、创伤后精神紧张性障碍、妥瑞症、孤独症、不稳定的X综合征、Rett综合征、适应障碍、双相性精神障碍、神经症、精神分裂症、慢性疲劳综合症、焦虑性神经症、强制性神经症、恐慌障碍、癫痫、焦虑症症状、忧虑性精神状态、情感异常、循环性精神病、神经异常兴奋、淡漠、成瘾、性欲冲动低、注意缺陷多动障碍(ADHD)、重型精神病性抑郁症、无感受性的严重抑郁症、难治性抑郁症]，

[0754] (2)神经变性疾病[例如，阿尔海默氏疾病、阿尔海默氏型老年痴呆、帕金森氏症、亨廷顿舞蹈病、多梗塞痴呆、额颞痴呆、带有震颤性麻痹的额颞痴呆、渐进性的核上性麻痹、Pick's综合症、Niemann-Pick综合症、皮质基底核退化症、Down's疾病、血管痴呆、脑炎后震颤麻痹、Lewy体痴呆、HIV痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、运动原神经形成疾病(MND)、Creutzfeldt-Jakob疾病或朊病毒疾病、脑性麻痹、渐进性的核上性麻痹、多发性硬化]，

[0755] (3)年龄相关的认知能力和记忆障碍[例如，年龄相关的记忆障碍、老年痴呆]

[0756] (4)睡眠障碍[例如，内因性睡眠障碍(例如，精神生理性失眠等等)、外因性睡眠障碍、生理节奏障碍(例如，时区变化综合症(时差综合症)、换班工作睡眠障碍、不规律的睡醒型态、睡眠相位后移综合症、睡眠相位提前综合症、非24小时睡眠-醒觉等等)、深眠状态、与内在的医学或精神病症相关的睡眠障碍(例如，慢性阻塞性肺病、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症、脑血管的痴呆、精神分裂症、抑郁症、焦虑性神经症)、应激性失眠、失眠、失眠症患者的神经症、睡眠无呼吸综合症]，

[0757] (5)由麻醉剂、外伤性疾病或神经变性疾病等等所引起的呼吸抑制，

[0758] (6)外伤性的脑损伤、脑中风、神经病患者厌食症、进食障碍、神经性厌食症、食欲亢进、其它进食障碍、酒精依赖性、酒精滥用、酒精性健忘症、酒精性偏执狂、偏爱酒精、酒精戒除、酒精中毒性精神病、酒精中毒、酒精性猜忌、酒狂、酒精依赖性精神病症、酒精中毒性精神病、嗜药癖、药物恐怖、药物癖、药物戒除、偏头痛、应激性头痛、紧张性头痛、糖尿病性神经病变、肥胖症、糖尿病、筋转、Meniere's疾病、自主神经系统的共济失调、脱发、青光眼、听力丧失、高血压、心脏病、心动过速、充血性心力衰竭、换气过度、支气管性哮喘、呼吸暂停、婴儿猝亡综合症、炎性疾病、过敏性疾病、阳萎、更年期障碍、不孕、癌症、由HIV感染所引起的免疫缺陷综合症、由应激所引起的免疫缺陷综合症、脑脊髓膜炎、肢端肥大症、失禁、代谢性综合症、骨质疏松症、消化性溃疡、肠易激综合征、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩

病、应激性胃肠机能紊乱、应激性呕吐、应激性溃疡、腹泻、便秘、手术后肠梗阻，等等。

[0759] 本发明的化合物特别用作疾病的预防或治疗剂，例如，精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症、亨廷顿舞蹈病等等。

[0760] 由于本发明的化合物具有优良的LSD1抑制活性和作用，所以，预计它对于上述疾病具有优良的治疗效果。

[0761] 可以根据给药患者、给药途径、靶向疾病、症状等等来改变本发明化合物的剂量。例如，对于口服给予成年癌症患者，单剂量通常为大约0.01至100mg/kg体重，优选0.1至50mg/kg体重，进一步优选0.5至20mg/kg体重，优选，每天给予该剂量1至3次。

[0762] 本发明的化合物可以与其它药物联用，例如，化学治疗剂、免疫治疗剂、细胞生长因子和其受体的抑制药物(在下文中，简写为伴随药物)。

[0763] 本发明的化合物和伴随药物的联用药物具有优良的效果，例如

[0764] (1)与单一给予本发明的化合物或伴随药物相比较，可以降低剂量，

[0765] (2)可以按照患者的病症(轻微病例、严重病例等等)，选择与本发明化合物联用的药物，

[0766] (3)通过选择与本发明化合物的作用和机理不同的伴随药物，可以设定更长的疗程，

[0767] (4)通过选择具有不同于本发明化合物的作用和机理的伴随药物，可以设计持续治疗效果，

[0768] (5)通过联合使用本发明化合物和伴随药物等等，可以达到协同效果。

[0769] 在下文中，联用的本发明的化合物和伴随药物被称为“本发明的联用药剂”。

[0770] 当使用本发明的联用药剂时，对本发明化合物和伴随药物的给予时间没有限制，本发明化合物或其药物组合物和伴随药物或其药物组合物可以同时给予患者，或可以在不同的时间给予患者。可以按照临床上使用的剂量，确定“伴随药物”的剂量，并且可以根据给药患者、给药途径、疾病、联用药等等来合适地选择剂量。

[0771] 对本发明的联用药剂的给药模式没有特别限制，只要联合给予本发明的化合物和伴随药物即可。这种给药模式的例子包括下列方法：

[0772] (1)给予同时加工本发明化合物和伴随药物所获得的单一制剂，(2)通过相同给药途径同时给予分别制备的本发明化合物和伴随药物的两种制剂，(3)通过相同给药途径以交错方式给予分别制备的本发明化合物和伴随药物的两种制剂，(4)通过不同给药途径同时给予分别制备的本发明化合物和伴随药物的两种制剂，(5)通过不同给药途径以交错方式给予分别制备的本发明化合物和伴随药物的两种制剂(例如，按照本发明的化合物和伴随药物的顺序进行给药，或以反顺序给药)，等等。

[0773] 可以基于临床使用剂量，合适地确定伴随药物的剂量。可以根据给药患者、给药途径、靶向疾病、症状、联用药等等，恰当地确定本发明化合物和伴随药物的混合比例。

[0774] 例如，本发明的化合物在本发明的联用药剂中的含量根据制剂形式而不同，基于制剂，含量通常为大约0.01至大约100wt%，优选大约0.1至大约50wt%，更优选大约0.5至大约20wt%。

[0775] 伴随药物在本发明的联用药剂中的含量根据制剂形式而不同，基于制剂，含量通常为大约0.01至大约100wt%，优选大约0.1至大约50wt%，更优选大约0.5至大约20wt%。

[0776] 添加剂例如载体等等在本发明的联用药剂中的含量根据制剂形式而不同，基于制剂，含量通常为大约1至大约99.99wt%，优选大约10至大约90wt%。

[0777] 当将本发明的化合物和伴随药物分别配制到制剂中时，其含量与上面相似。

[0778] 化学治疗剂的例子包括：烷基化剂(例如，氮芥、氮芥-N-氧化物盐酸盐、苯丁酸氮芥(chlorambutyl)、环磷酰胺、异环磷酰胺、硫替派、卡波醌、甲苯磺酸英丙舒凡(Improsulfan)、白消安、盐酸嘧啶亚硝脲、二溴甘露醇、苯丙氨酸氮芥、达卡巴嗪、雷莫司汀(Ranimustine)、雌莫司汀磷酸钠、曲他胺、卡莫司汀、环己亚硝脲、链脲霉素、双溴丙基哌嗪、依托格鲁、卡铂、顺铂、米铂、奈达铂、奥沙利铂、六甲蜜胺、氨莫司汀、二溴螺铵盐酸盐、福莫司汀、松龙苯芥、嘌嘧替派(Pumitepa)、苯达莫司汀(ribomustin)、替莫唑胺、曲奥舒凡(treosulphan)、氯乙环磷酰胺、净司他丁斯酯、阿多来新、半胱胺亚硝脲(cystemustine)、比折来新)、代谢拮抗剂(例如，巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核糖核苷、硫肌苷、氨甲喋呤、培美曲唑(Pemetrexed)、依诺他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、安西他滨盐酸盐、5-FU药物(例如，氟尿嘧啶、替加氟、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟、gallocitabine、乙嘧替氟、卡培他滨)、氨喋呤(aminopterine)、奈拉滨(nelzarabine)、亚叶酸钙、tabloid、甘氨硫嘌呤(butocine)、亚叶酸钙、左旋亚叶酸钙、克拉屈滨、乙嘧替氟、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司他丁、吡曲克辛、碘苷、丙脒腙、thiazophrine、氨莫司汀、苯达莫司汀)、抗肿瘤抗生素(例如，放线菌素D、放线菌素C、丝裂霉素C、色霉素A3、盐酸博来霉素、硫酸博来霉素、硫酸培洛霉素、盐酸柔红霉素、盐酸多柔比星、盐酸阿柔比星、盐酸吡柔比星、盐酸表柔比星、新制癌菌素、光神霉素、肉瘤霉素、嗜癌霉素、米托坦、盐酸佐柔比星、盐酸米托蒽醌、盐酸伊达比星)和植物衍生的抗肿瘤剂(例如，依托泊苷、磷酸依托泊苷、硫酸长春碱、硫酸醛基长春碱、硫酸去乙酰长春酰胺、表鬼臼毒噻吩糖苷、太平洋紫杉醇、多西他赛、长春瑞宾)。

[0779] 免疫治疗剂的例子包括：溶链菌制剂(picibanil)、云芝多糖K(krestin)、裂褶菌素、蘑菇多糖、乌苯美司、干扰素、白介素、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素、淋巴细胞毒素、BCG疫苗、小棒状杆菌、左旋四咪唑、多醣K、苯咪唑丙酸(procodazole)和抗CTLA4抗体。

[0780] “细胞生长因子和其受体的抑制药物”的例子包括：抗VEGF抗体(例如，贝伐单抗)、抗HER2抗体(例如，曲妥珠单抗(Trastuzumab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab))、抗EGFR抗体(例如，西妥昔单抗、帕尼单抗(panitumumab)、马妥珠单抗(Matuzumab)、尼妥珠单抗(Nimotuzumab))、抗VEGFR抗体、抗HGF抗体、甲磺酸伊马替尼、埃洛替尼、吉非替尼、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、达沙替尼、拉帕替尼(lapatinib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹唑啉(AZD-2171)、来他替尼(Lestaurtinib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、卡拉替尼(Canertinib)、坦度替尼(Tandutinib)、3-(4-溴-2,6-二氟苄氧基)-5-[3-[4-(1-吡咯烷基)丁基]脲基]异噻唑-4-甲酰胺(CP-547632)、阿西替尼(Axitinib)、N-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-2-(吡啶-4-基甲基氨基)吡啶-3-甲酰胺(AMG-706)、尼洛替尼(Nilotinib)、6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE-788)、凡德他尼(Vandetanib)、西罗莫司(Temsirolimus)、依维莫司、Enzastaurin、N-[4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基硫基]苯基]环丙酰胺(VX-680)、2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)氨基甲酰胺基甲基]-1H-吡

唑-3-基氨基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙氨基]乙基磷酸酯(AZD-1152)、4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并(primido)[5,4-d][2]苯并氮杂䓬-2-基氨基]苯甲酸(MLN-8054)、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺酰基甲基]苯基]甘氨酸钠(ON-1910Na)、4-[8-环戊基-7(R)-乙基-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢喋啶-2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺(BI-2536)、5-(4-溴-2-氯苯基氨基)-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-糠酰异羟肟酸(carbohydroxamic acid)2-羟乙基酯(AZD-6244)、N-[2(R),3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘代苯基氨基)苯甲酰胺(PD-0325901)和依维莫司(RAD001)。

[0781] 中枢神经系统疾病的伴随药物的例子包括下列伴随药物。

[0782] 苯并二氮杂䓬(利眠宁、地西泮、氯拉䓬酸钾、氯羟安定、氯硝西泮、阿普唑仑等等),L型钙通道抑制剂(普加巴林等等)、三环或四环抗抑郁剂(盐酸丙咪嗪、盐酸阿米替林、盐酸地昔帕明、盐酸氯米帕明等等)、选择性的血清素再摄取抑制剂(马来酸氟戊胺、盐酸氟西汀、氢溴酸西酞普兰、盐酸舍曲林、盐酸帕罗西汀、草酸艾司西酞普兰等等)、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(盐酸文拉法新、盐酸度洛西汀、盐酸去甲文拉法辛等等)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(甲磺酸瑞波西汀(reboxetine)等等)、米尔塔扎平(mirtazapine)、盐酸曲唑酮、奈法唑酮盐酸盐、盐酸安非他酮、马来酸司普替林、5-HT_{1A}激动剂、(盐酸丁螺环酮、柠檬酸坦度螺酮、氢氯酸奥莫佐坦(osemozotan)等等)、5-HT_3拮抗剂(氰美马嗪等等)、非心选择性的阻断剂(盐酸普奈洛尔、盐酸心得平等等)、组胺H_1拮抗剂(盐酸羟嗪等等)、精神分裂症的治疗药物(氯丙嗪、氟哌啶醇、舒必利、氯氮平、盐酸三氟拉嗪、盐酸氟奋乃静、奥氮平、富马酸喹硫平、利培酮、阿立哌唑等等)、CRF拮抗剂、其它抗焦虑药物(安宁等等)、速激肽拮抗剂(MK-869、沙瑞度坦(saredutant)等等)、作用于代谢型谷氨酸受体的药物、CCK拮抗剂、β3肾上腺素拮抗剂(盐酸阿米贝隆(amibegron)等等)、GAT-1抑制剂(盐酸噻加宾等等)、N型钙通道抑制剂、碳酸酐酶II抑制剂、NMDA甘氨酸位点激动剂、NMDA拮抗剂(美金胺(Memantine)等等)、周围苯并二氮杂䓬受体激动剂、升压素拮抗剂、升压素V1b拮抗剂、升压素V1a拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、阿片样物质拮抗剂、阿片样物质激动剂、尿苷、烟酸受体激动剂、甲状腺激素(T3,T4)、TSH、TRH、MAO抑制剂(硫酸苯乙基肼、反苯环丙胺硫酸酯、吗氯贝胺等等)、5-HT_{2A}拮抗剂、5-HT_{2A}反向激动剂、COMT抑制剂(恩他卡朋等等)、双相性精神障碍的治疗药物(碳酸锂、丙戊酸钠、乐命达、利鲁唑(riluzole)、非尔氨酯等等)、大麻素CB1拮抗剂(利莫那班等等)、FAAH抑制剂、钠通道抑制剂、抗ADHD药物(盐酸哌醛甲酯、盐酸脱氧麻黄碱等等)、酒精中毒的治疗药物、孤独症的治疗药物、慢性疲劳综合症的治疗药物、痉挛的治疗药物、肌纤维痛综合症的治疗药物、头痛的治疗药物、失眠的治疗药物(依替唑仑、佐匹克隆、三唑仑、唑吡坦、瑞美替昂(ramelteon)、茚地普隆(indiplon)等等)、戒烟的治疗药物、重症肌无力的治疗药物、脑梗塞的治疗药物、躁狂症的治疗药物、嗜睡的治疗药物、疼痛的治疗药物、情绪不良的治疗药物、自发性共济失调的治疗药物、男性和女性性功能障碍的治疗药物、偏头痛的治疗药物、病理性赌博的治疗药物、多动腿综合症的治疗药物、物质成瘾的治疗药物、酒精相关的综合症的治疗药物、肠易激综合征的治疗药物、阿尔茨海默氏病的治疗药物(多奈哌齐、加兰他敏、美金胺(Memantine)等等)、帕金森氏症的治疗药物、ALS的治疗药物(利鲁唑(riluzole)等等、神经营养因子等等)、脂质异常的治疗药

物，例如，降低胆固醇的药物(他汀系列(普伐他汀钠、阿托伐他汀(atrovastatin)、西伐他汀、罗苏伐他汀等等)、贝特类(fibrate)(氯贝特等等)、角鲨烯合成酶抑制剂)、异常行为的治疗药物或由于痴呆造成的漂泊狂的抑制剂(镇静剂、抗焦虑药物等等)、细胞程序死亡抑制剂、抗肥胖药物、糖尿病的治疗药物、高血压的治疗药物、低血压的治疗药物、风湿病的治疗药物(DMARD)、抗癌症药剂、甲状旁腺的治疗药物(PTH)、钙受体拮抗剂、性激素或其衍生物(黄体酮、雌二醇、苯甲雌二醇等等)、神经元分化促进剂、神经再生促进剂、非甾体抗炎症药物(美洛昔康、替诺昔康、消炎痛、布洛芬、西乐葆、罗非考昔、阿司匹林、消炎痛等等)、甾体(地塞米松、醋酸可的松等等)、抗细胞素药物(TNF抑制剂、MAP激酶抑制剂等等)、抗体药物、核酸或核酸衍生物、适体药物，等等。

[0783] 上述伴随药物的两种或多种伴随药物可以以合适比例联用。

[0784] 当本发明的化合物与伴随药物联用时，考虑到各个药物的相反效果，可以将各个剂量降低到安全范围之内。因此，可以安全地防止这些药剂所引起的相反效果。

[0785] 本发明的化合物还可以与非药物治疗方法联合使用。非药物治疗方法的具体例子包括：(1)手术；(2)使用血管紧张素II等等的升压化学疗法；(3)基因治疗；(4)高温治疗；(5)冷疗法；(6)激光切除方法；(7)放射治疗；和(8)免疫治疗。

[0786] 下面说明本发明的化合物(I)的制备方法。

[0787] 例如，可以按照下列反应路线中所示的方法或与其类似的方法等等，制备本发明的化合物(I)。

[0788] 反应路线中的化合物可以形成盐，这种盐的例子包括与化合物(I)的上述盐相似的那些盐等。

[0789] 尽管各个步骤所获得的化合物可以以反应混合物形式或粗品形式直接用于下一个反应，但可以按照通常已知的方法通过浓缩、提取、重结晶、蒸馏、色谱等公知的手段将它们从反应混合物中分离和纯化。

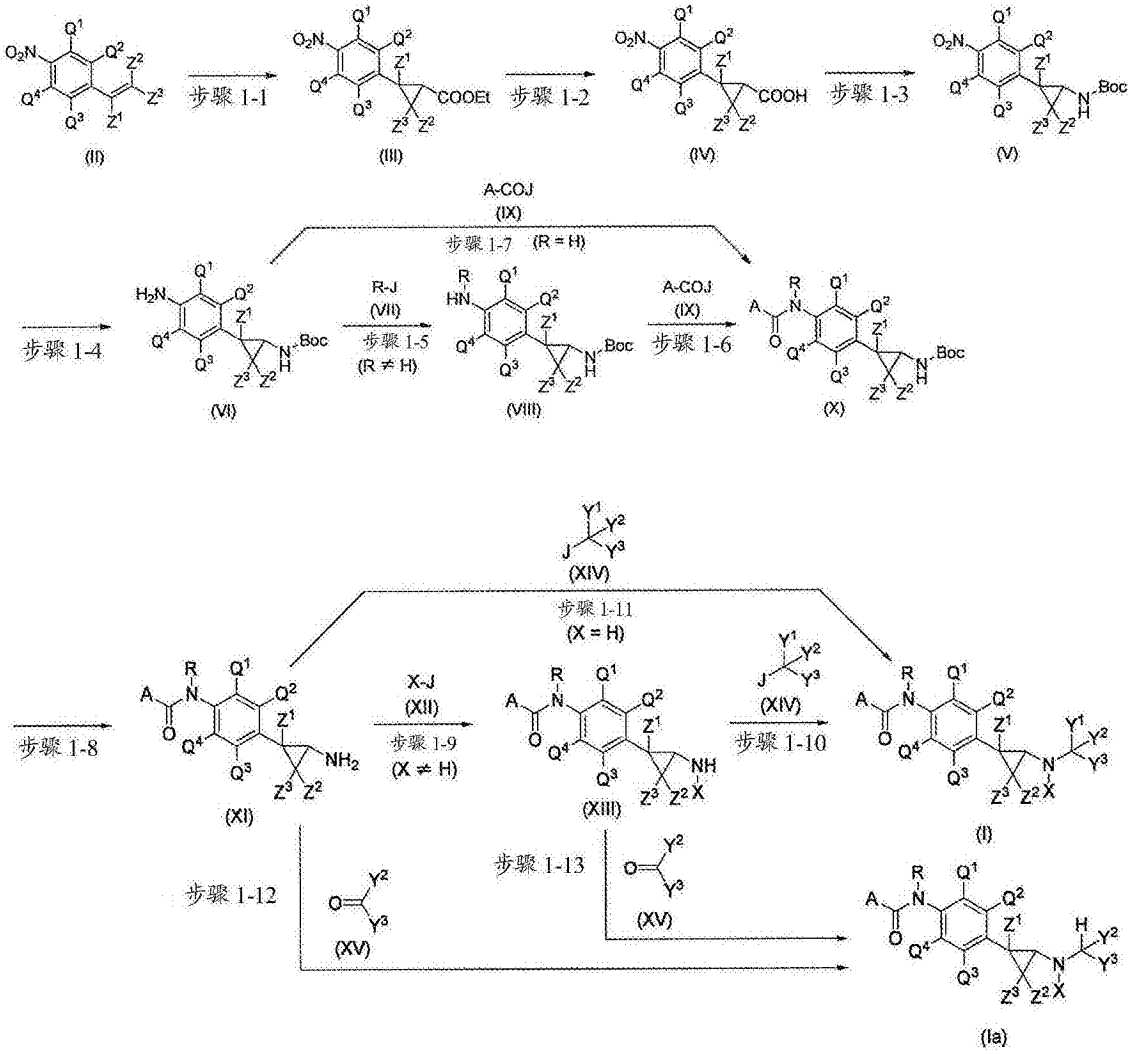
[0790] 另外，可以在利用已知的方法(例如，手性柱色谱、光学分级结晶、非对应异构体衍生化等等)进行光学拆分之后，使用各个步骤所获得的化合物。

[0791] 每个反应路线的概述如下所示，其中化合物中的每个符号如以上所定义。

[0792] [制备方法1]

[0793] 可以按照下列制备方法或与其类似的方法来制备化合物(I)。

[0794]



[0795] 其中每个符号如以上所定义，J是卤素原子(例如，F、Cl、Br、I)、对甲苯磺酰氧基(OTs)、甲磺酰氧基(OMs)或OH。

[0796] [步骤1-1]

[0797] 在该步骤中，在金属催化剂的存在下，使化合物(II)与重氮基醋酸乙酯反应，制备化合物(III)。

[0798] 起始原料化合物(II)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法：Synlett2002,1137；Journal of Organic Chemistry2003,68,6354；Bioorganic and Medicinal Chemistry2008,16,5452]或与其类似的方法制备。

[0799] 该反应通常在惰性溶剂中进行。

[0800] 相对于化合物(II)，重氮基乙酸乙酯的用量通常是1-10摩尔当量。

[0801] 惰性溶剂的例子包括：氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氢呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲苯、苯、氯苯、环己烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0802] 属催化剂的例子包括：氯化铜(I)、乙酰基丙酮酸铜(II)、三氟甲磺酸铜(II)、硫酸铜(II)、醋酸钯(II)、氯化钯(II)、四乙酸二铑(II)，等等。可以以合适比例使用这些金属催

化剂的两种或多种的混合物。

[0803] 相对于化合物(II),金属催化剂的用量通常是0.01-1摩尔当量,优选0.1-0.5摩尔当量。

[0804] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0805] 对反应时间没有特别限制,通常是0.1-100小时,优选0.5-72小时。

[0806] [步骤1-2]

[0807] 在该步骤中,使化合物(III)水解,制备化合物(IV)。

[0808] 该反应通常在碱的存在下、在水中或含有水的溶剂中进行。

[0809] 碱的例子包括:乙醇钠、甲醇钠、氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化钡、氢过氧化钠等等。

[0810] 相对于化合物(III),碱的用量通常是1-1000摩尔当量。

[0811] 以含有水的溶剂形式所使用的溶剂的例子包括:四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮,等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0812] 反应温度通常是大约0-100℃。

[0813] 对反应时间没有特别限制,通常是0.1-100小时,优选0.5-72小时。

[0814] [步骤1-3]

[0815] 在该步骤中,使化合物(IV)与叠氮磷酸二苯酯和叔丁醇反应,制备化合物(V)。

[0816] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中或过量的叔丁醇中进行。

[0817] 碱的例子包括:三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钾,等等。这些当中,优选三乙胺和二异丙基乙胺。

[0818] 相对于化合物(IV),碱的用量通常是1-10摩尔当量。

[0819] 惰性溶剂的例子包括:甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈,等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0820] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0821] 对反应时间没有特别限制,通常是0.1-100小时,优选0.5-72小时。

[0822] [步骤1-4]

[0823] 在该步骤中,使化合物(V)进行还原反应,制备化合物(VI)。

[0824] 该反应通常在金属试剂的存在下、在含有水的溶剂中进行。

[0825] 金属试剂的例子包括:铁、锌、镍、锡、锡(II)氯化物等等。

[0826] 相对于化合物(V),金属试剂的用量通常是1-1000摩尔当量。

[0827] 向反应系统中加入添加剂,例如氯化钙、氯化铵、乙酸钠、乙酸、盐酸、肼等等,可以促进该反应的进行。相对于化合物(V),这种添加剂的用量通常不少于1摩尔当量。

[0828] 以含有水的溶剂的形式所使用的溶剂的例子包括:甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈,等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0829] 反应温度通常是大约0-100℃。

[0830] 对反应时间没有特别限制,通常是0.1-100小时,优选0.5-72小时。

[0831] [步骤1-5]

[0832] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(VI)与化合物(VII)反应，制备化合物(VIII)(R不是H)。

[0833] 化合物(VII)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法："Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[0834] 相对于化合物(VI)，化合物(VII)的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0835] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中进行。

[0836] 碱的例子包括：三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钠，等等。这些当中，优选三乙胺、二异丙基乙胺和碳酸钾。

[0837] 相对于化合物(VI)，这种碱的用量通常不少于1摩尔当量。

[0838] 惰性溶剂的例子包括：四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮、二氯甲烷，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0839] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0840] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[0841] [步骤1-6]

[0842] 在该步骤中，使化合物(VIII)与化合物(IX)反应，制备化合物(X)。

[0843] 化合物(IX)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法："Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[0844] 相对于化合物(VIII)，化合物(IX)的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0845] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中进行。

[0846] 碱的例子包括：三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二甲苯胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钠，等等。这些当中，优选三乙胺和二异丙基乙胺。

[0847] 相对于化合物(VIII)，碱的用量通常不少于1摩尔当量。

[0848] 惰性溶剂的例子包括：四氢呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲苯、苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0849] 当甲酸用作化合物(IX)时，在反应系统中加入缩合剂，可以促进该反应。

[0850] 缩合剂的例子包括：1-乙基-1-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、1,3-二环己基碳二亚胺、腈基磷酸二乙酯、叠氮磷酸二苯酯、1,1'-羰二咪唑、苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐，等等。

[0851] 相对于化合物(VIII)，缩合剂的用量通常是1-10摩尔当量。

[0852] 在该反应中，根据需要，可以使用合适的缩合加速剂(例如，1-羟基苯并三唑、N-羟

基琥珀酰亚胺、N,N-二甲基-4-氨基吡啶，等等)。

[0853] 相对于化合物(VIII)，缩合加速剂的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0854] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0855] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[0856] [步骤1-7]

[0857] 在该步骤中，使化合物(VI)与化合物(IX)反应，制备化合物(X)(R=H)。

[0858] 可以利用与上述步骤1-6一样的方法，进行该反应。

[0859] [步骤1-8]

[0860] 在该步骤中，对化合物(X)进行除去叔丁氧羰基的反应，制备化合物(XI)。

[0861] 该反应通常在酸的存在下、在惰性溶剂中或过量的酸中进行。

[0862] 酸的例子包括：三氟乙酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、氢氟酸，等等。这些当中，优选盐酸和三氟乙酸。

[0863] 相对于化合物(X)，酸的用量通常是1-1000摩尔当量。

[0864] 惰性溶剂的例子包括：甲醇、乙醇、异丙醇、水、二氯甲烷、甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0865] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0866] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[0867] [步骤1-9]

[0868] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(XI)与化合物(XII)反应，制备化合物(XIII)(X不是H)。

[0869] 化合物(XII)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法：“Advanced Organic Chemistry,4th Ed.”(Jerry March)、“Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed.”(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[0870] 相对于化合物(XI)，化合物(XII)的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0871] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中进行。

[0872] 碱的例子包括：三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钠，等等。这些当中，优选三乙胺、二异丙基乙胺和碳酸钾。

[0873] 相对于化合物(XI)，碱的用量通常不少于1摩尔当量。

[0874] 惰性溶剂的例子包括：四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮、二氯甲烷，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0875] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0876] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[0877] [步骤1-10]

[0878] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(XIII)与化合物(XIV)反应，制备化合物(I)。

[0879] 化合物(XIV)可以是商购的产品,或可以利用本身已知的方法[例如,下列文献等所描述的方法:"Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[0880] 相对于化合物(XIII),化合物(XIV)的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0881] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中进行。

[0882] 碱的例子包括:三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钠,等等。这些当中,优选三乙胺、二异丙基乙胺和碳酸钾。

[0883] 相对于化合物(XIII),碱的用量通常不少于1摩尔当量。

[0884] 惰性溶剂的例子包括:四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮、二氯甲烷,等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0885] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0886] 对反应时间没有特别限制,通常是0.1-100小时,优选0.5-72小时。

[0887] 化合物(I)还可以由化合物(XI)一步制备,不用通过化合物(XIII)。

[0888] [步骤1-11]

[0889] 在该步骤中,在碱性条件下,使化合物(XI)与化合物(XIV)反应,制备化合物(I)(X=H)。

[0890] 可以利用与上述步骤1-10一样的方法,进行该反应。

[0891] [步骤1-12]

[0892] 在该步骤中,在还原剂的存在下,使化合物(XI)与化合物(XV)反应,制备化合物(Ia)。化合物(Ia)是化合物(I),其中Y^1=H。化合物(Ia)包括在化合物(I)范围内。

[0893] 化合物(XV)可以是商购的产品,或可以利用本身已知的方法[例如,下列文献等所描述的方法:"Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[0894] 相对于化合物(XI),化合物(XV)的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0895] 该反应通常在还原剂的存在下、在惰性溶剂中进行。

[0896] 还原剂的例子包括:三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、2-甲基吡啶硼烷复合物等等。

[0897] 相对于化合物(XI),还原剂的用量通常是1-10摩尔当量。

[0898] 惰性溶剂的例子包括:四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、乙酸、水,等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0899] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0900] 对反应时间没有特别限制,通常是0.1-100小时,优选0.5-72小时。

[0901] 在脱水剂(异丙醇化钛(IV)、碳酸氢钠、硫酸钠、硫酸镁、分子筛等等)的存在下,化合物(XI)预先与化合物(XV)反应,制备烯胺,使烯胺与还原剂反应,制备目标化合物(Ia)。

[0902] [步骤1-13]

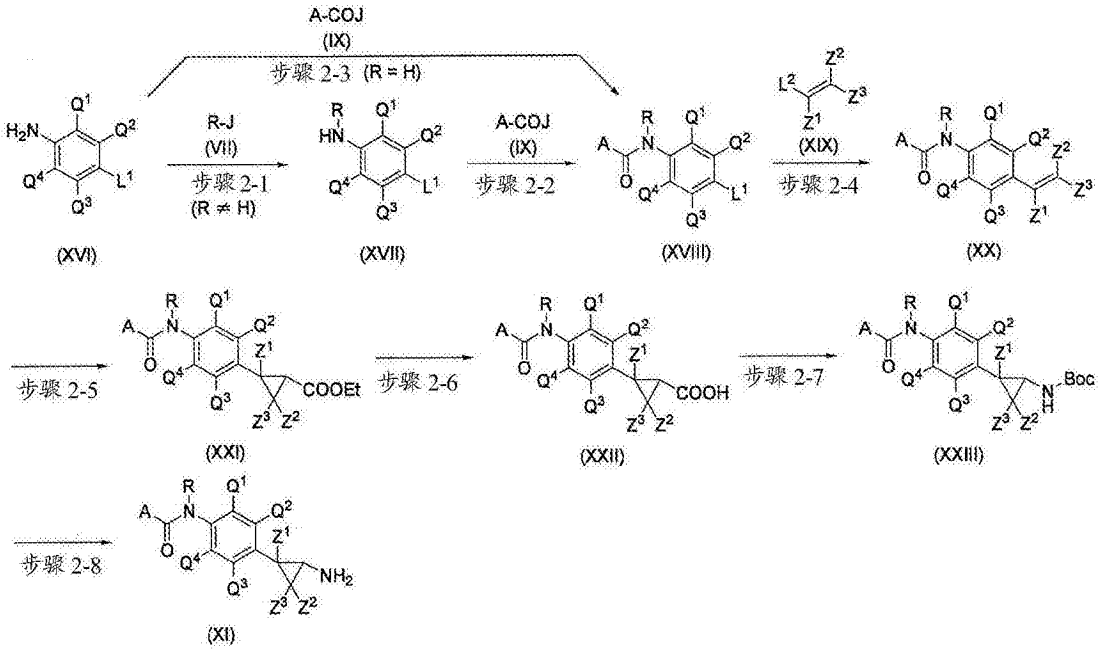
[0903] 在该步骤中，在还原剂的存在下，使化合物(XIII)与化合物(XV)反应，制备化合物(Ia)。

[0904] 可以利用与上述步骤1-12一样的方法，进行该反应。

[0905] 化合物(Ia)还可以由化合物(XI)一步制备，不用通过化合物(XIII)。

[0906] [制备方法2]

[0907] 还可以按照下列制备方法或与其类似的方法来制备化合物(XI)。

[0908] 

[0909] 其中每个符号如以上所定义，J是卤素原子(例如，F、Cl、Br、I)、OTs、OMs或OH，L^1和L^2各自独立地是H、Cl、Br、I、三氟甲磺酰基氧基(OTf)、$B(OH)_2$、BF_3K、$B(-OCMe_2CMe_2O-)$)或9-BBN基团。

[0910] [步骤2-1]

[0911] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(XVI)与化合物(VII)反应，制备化合物(XVII)(R不是H)。

[0912] 可以利用与上述步骤1-5一样的方法，进行该反应。

[0913] [步骤2-2]

[0914] 在该步骤中，使化合物(XVII)与化合物(IX)反应，制备化合物(XVIII)。

[0915] 可以利用与上述步骤1-6一样的方法，进行该反应。

[0916] [步骤2-3]

[0917] 在该步骤中，使化合物(XVI)与化合物(IX)反应，制备化合物(XVIII)(R=H)。

[0918] 可以利用与上述步骤1-6一样的方法，进行该反应。

[0919] [步骤2-4]

[0920] 在该步骤中，在金属催化剂的存在下，使化合物(XVIII)与乙烯基化合物(XIX)偶合，制备化合物(XX)。

[0921] 乙烯基化合物(XIX)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法：Synlett2002,1137；Journal of Organic Chemistry2003,68,6354；Bioorganic and Medicinal Chemistry2008,16,5452]或与其类似的方法制备。

[0922] 该反应通常在惰性溶剂中进行。

[0923] 在必要时，在微波辐射下进行该反应。

[0924] 相对于化合物(XVIII)，化合物(XIX)的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0925] 惰性溶剂的例子包括：水、甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氢呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲苯、二甲苯、苯、氯苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基哌啶酮、乙腈、二甲亚砜，等等。可以以合适比例使用这些溶剂中的两种或多种溶剂。

[0926] 金属催化剂的例子包括：醋酸钯(II)、氯化钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、二(乙酰基丙酮酸基)钯(II)、氯化镍(II)、氯化铜(I)、乙酸铜(I)，等等。可以以合适比例使用这些金属催化剂中的两种或多种金属催化剂。

[0927] 相对于化合物(XVIII)，金属催化剂的用量通常是0.001-1摩尔当量，优选0.01-0.5摩尔当量。

[0928] 向金属催化剂中加入合适的配体，可以促进该反应。

[0929] 配体的例子包括：三苯基膦、三(O-甲苯基)膦、三(叔丁基)膦、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁、2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘，等等。可以预先制备并使用配体与上述金属催化剂的复合物，或还可以使用已经制备的商购的复合物。

[0930] 相对于化合物(XVIII)，配体的用量通常是0.001-2摩尔当量，优选0.01-1摩尔当量。

[0931] 反应温度通常是大约0-200℃。

[0932] 对反应时间没有特别限制，通常是0.01-100小时，优选0.1-72小时。

[0933] [步骤2-5]

[0934] 在该步骤中，在金属催化剂的存在下，使化合物(XX)与重氮基醋酸乙酯反应，制备化合物(XXI)。

[0935] 可以利用与上述步骤1-1一样的方法，进行该反应。

[0936] [步骤2-6]

[0937] 在该步骤中，使化合物(XXI)进行水解，制备化合物(XXII)。

[0938] 可以利用与上述步骤1-2一样的方法，进行该反应。

[0939] [步骤2-7]

[0940] 在该步骤中，使化合物(XXII)与叠氮磷酸二苯酯和叔丁醇反应，制备化合物(XXIII)。

[0941] 可以利用与上述步骤1-3一样的方法，进行该反应。

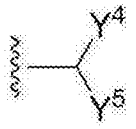
[0942] [步骤2-8]

[0943] 在该步骤中，对(XXIII)进行除去叔丁氧羰基的反应，制备化合物(XI)。

[0944] 可以利用与上述步骤1-8一样的方法，进行该反应。

[0945] [制备方法3]

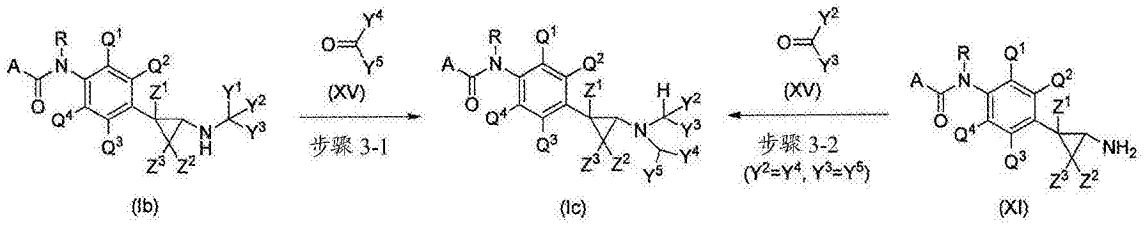
[0946] 化合物(Ic)，其是化合物(I)，其中X是下式所代表的基团

[0947] 

Xa

[0948] 其中Y^4和Y^5各自独立地是氢原子、任选具有取代基的烃基团或任选具有取代基的杂环基团，Y^4和Y^5任选彼此结合，形成任选具有取代基的环，

[0949] 可以按照下列制备方法或与其类似的方法来制备。化合物(Ib)是化合物(I)，其中X=H。化合物(Ib)和(Ic)包括在化合物(I)的范围内。

[0950] 

[0951] 其中每个符号如以上所定义，J是卤素原子(例如，F、Cl、Br、I)、OTs、OMs或OH。

[0952] [步骤3-1]

[0953] 在该步骤中，在还原剂的存在下，使化合物(Ib)与化合物(XV)反应，制备化合物(Ic)。

[0954] 化合物(XV)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法："Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[0955] 可以利用与上述步骤1-12一样的方法，进行该反应。

[0956] [步骤3-2]

[0957] 在该步骤中，在还原剂的存在下，使化合物(XI)与化合物(XV)反应，制备化合物(Ic)。

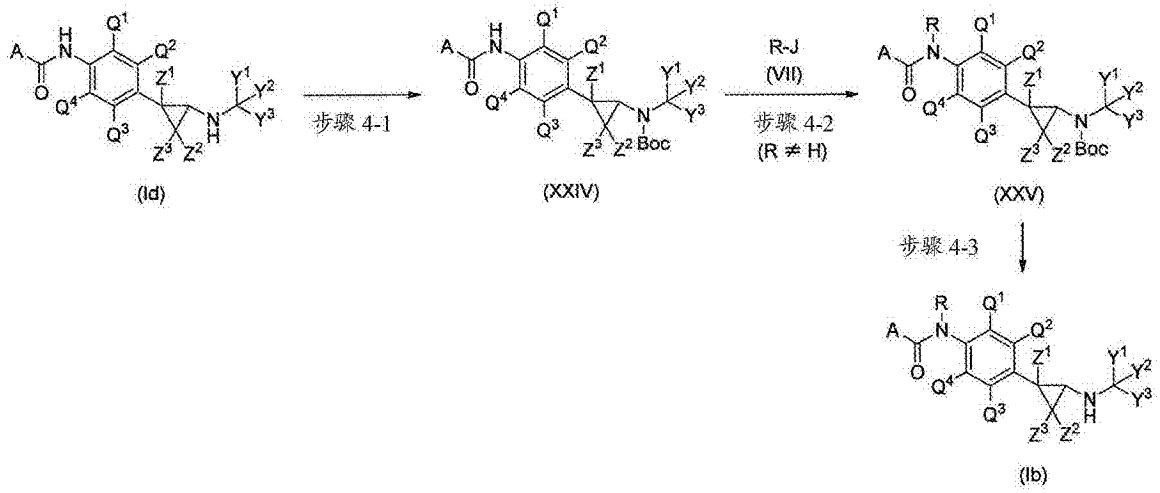
[0958] 化合物(XV)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法："Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[0959] 可以利用与上述步骤1-12一样的方法，进行该反应。

[0960] [制备方法4]

[0961] 化合物(Ib)，其是化合物(I)，其中X=H，还可以通过下列制备方法或与其类似的方法制备。化合物(Id)是化合物(I)，其中R=H，X=H。化合物(Ib)和(Id)包括在化合物(I)的范围内。

[0962]



[0963] 其中每个符号如以上所定义，J是卤素原子(例如，F、Cl、Br、I)、OTs、OMs或OH。

[0964] [步骤4-1]

[0965] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(Id)与焦碳酸二叔丁酯反应，制备化合物(XXIV)。

[0966] 相对于化合物(Id)，焦碳酸二叔丁酯的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0967] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中进行。

[0968] 碱的例子包括：三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钠，等等。这些当中，优选三乙胺、二异丙基乙胺和氢氧化钠。

[0969] 相对于化合物(Id)，碱的用量通常不少于1摩尔当量。

[0970] 惰性溶剂的例子包括：四氢呋喃、1,4-二恶烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮、二氯甲烷、水，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0971] 反应温度通常是大约0-100℃。

[0972] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[0973] [步骤4-2]

[0974] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(XXIV)与化合物(VII)反应，制备化合物(XXV)(R不是H)。

[0975] 可以利用与上述步骤1-5一样的方法，进行该反应。

[0976] [步骤4-3]

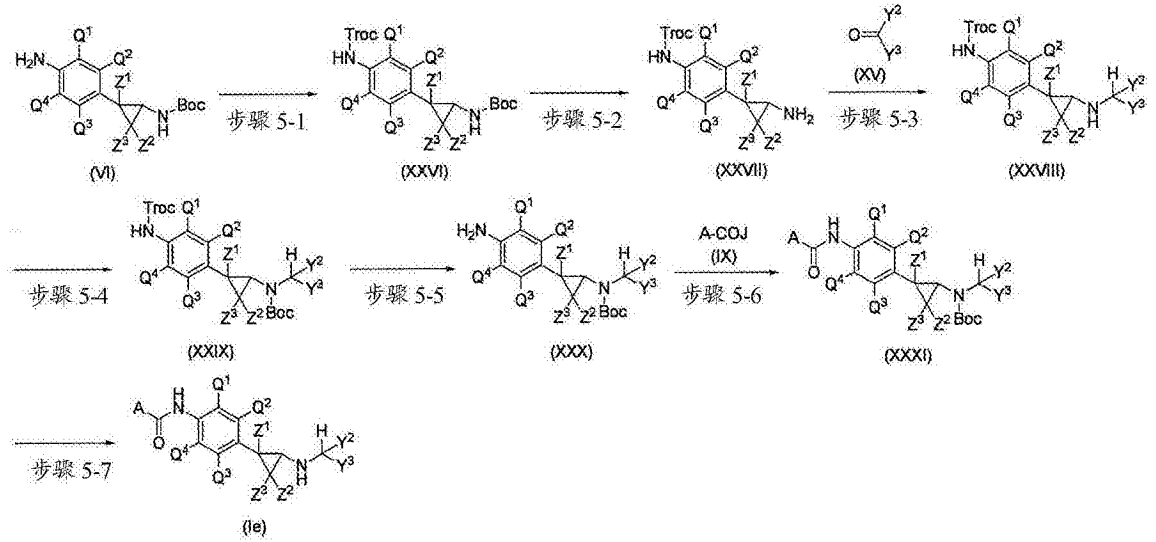
[0977] 在该步骤中，对(XXV)进行除去叔丁氧羰基的反应，制备化合物(Ib)。

[0978] 可以利用与上述步骤1-8一样的方法，进行该反应。

[0979] [制备方法5]

[0980] 化合物(Ie)，其是化合物(I)，其中R=H，X=H，Y^1=H，还可以利用下列制备方法或与其类似的方法制备。化合物(Ie)包括在化合物(I)的范围内。

[0981]



[0982] 其中每个符号如以上所定义，J是卤素原子(例如，F、Cl、Br、I)、OTs、OMs或OH，Troc是2,2,2-三氯乙氧羰基。

[0983] [步骤5-1]

[0984] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(VI)与2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯反应，制备化合物(XXVI)。

[0985] 相对于化合物(VI)，2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[0986] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中进行。

[0987] 碱的例子包括：三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钠，等等。这些当中，优选三乙胺、二异丙基乙胺和碳酸钾。

[0988] 相对于化合物(VI)，碱的用量通常不少于1摩尔当量。

[0989] 惰性溶剂的例子包括：四氢呋喃、1,4-二恶烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮、二氯甲烷，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[0990] 反应温度通常是大约0-150℃。

[0991] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[0992] [步骤5-2]

[0993] 在该步骤中，对化合物(XXVI)进行除去叔丁氧羰基的反应，制备化合物(XXVII)。

[0994] 可以利用与上述步骤1-8一样的方法，进行该反应。

[0995] [步骤5-3]

[0996] 在该步骤中，在还原剂的存在下，使化合物(XXVII)与化合物(XV)反应，制备化合物(XXVIII)。

[0997] 可以利用与上述步骤1-12一样的方法，进行该反应。

[0998] [步骤5-4]

[0999] 在该步骤中，在碱性条件下，使化合物(XXVIII)与焦碳酸二叔丁酯反应，制备化合物(XXIX)。

[1000] 可以利用与上述步骤4-1一样的方法，进行该反应。

[1001] [步骤5-5]

[1002] 在该步骤中，对化合物(XXIX)进行除去2,2,2-三氯乙氧羰基的反应，制备化合物(XXX)。

[1003] 该反应通常在酸和金属试剂的存在下、在极性溶剂中进行。

[1004] 酸的例子包括：乙酸、柠檬酸、三氟乙酸、盐酸、氢溴酸，等等。这些当中，优选乙酸。

[1005] 相对于化合物(XXIX)，酸的用量通常是1-1000摩尔当量。

[1006] 金属试剂的例子包括锌、铁、锡、镉，等等。这些当中，优选锌。

[1007] 相对于化合物(XXIX)，金属试剂的用量通常是1-1000摩尔当量。

[1008] 极性溶剂的例子包括：水、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、乙酸、三氟乙酸，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[1009] 反应温度通常是大约0-150℃。

[1010] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[1011] [步骤5-6]

[1012] 在该步骤中，使化合物(XXX)与化合物(IX)反应，制备化合物(XXXI)。

[1013] 可以利用与上述步骤1-6一样的方法，进行该反应。

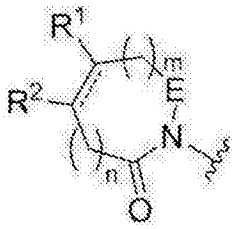
[1014] [步骤5-7]

[1015] 在该步骤中，对化合物(XXXI)进行除去叔丁氧羰基的反应，制备化合物(Ie)。

[1016] 可以利用与上述步骤1-8一样的方法，进行该反应。

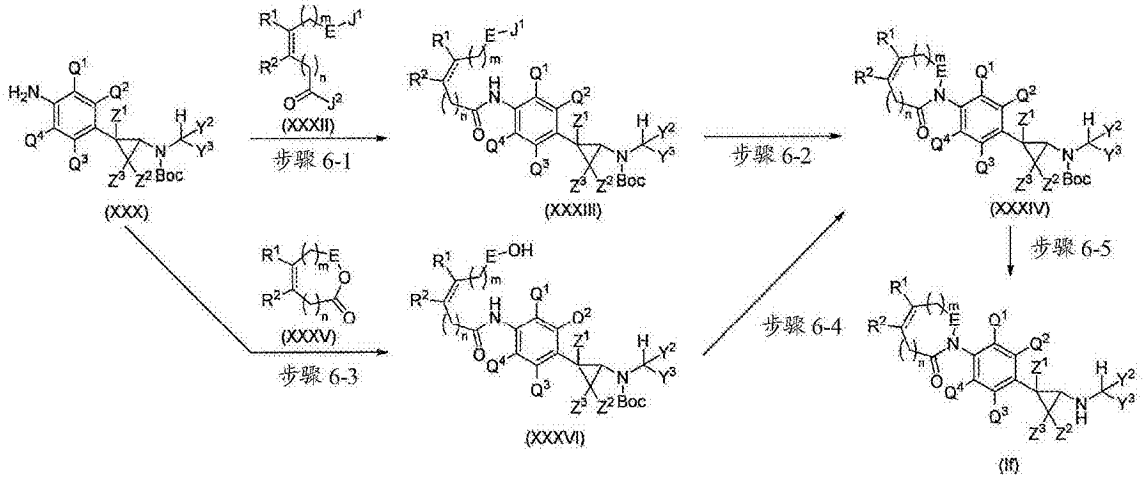
[1017] [制备方法6]

[1018] 化合物(If)，其是化合物(I)，其中A-CON(R)-是下式所代表的基团

[1019] 

[1020] 其中R^1和R^2各自独立地是任选具有取代基的任选稠合的烃基团，E是任选具有取代基的亚甲基或羰基，m和n各自独立地是整数0至3，Y^1=H，还可以利用下列制备方法或与其类似的方法制备。化合物(If)包括在化合物(I)的范围内。

[1021]



[1022] 其中每个符号如以上所定义，J^1和J^2各自独立地是卤素原子(例如，F、Cl、Br、I)、OTs、OMs或OH。

[1023] [步骤6-1]

[1024] 在该步骤中，使化合物(XXX)与化合物(XXXII)反应，制备化合物(XXXIII)。

[1025] 化合物(XXXII)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法："Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[1026] 可以利用与上述步骤1-6一样的方法，进行该反应。

[1027] [步骤6-2]

[1028] 在该步骤中，使化合物(XXXIII)环化，制备化合物(XXXIV)。

[1029] 该反应通常在碱的存在下、在惰性溶剂中进行。

[1030] 碱的例子包括：三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、氢氧化钠，等等。这些当中，优选三乙胺、二异丙基乙胺和碳酸钾。

[1031] 相对于化合物(XXXIII)，碱的用量通常不少于1摩尔当量。

[1032] 惰性溶剂的例子包括：四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮、二氯甲烷，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[1033] 当甲酸(E=CO，J^1=OH)用作化合物(XXXIII)时，向反应系统中加入缩合剂，可以促进该反应。

[1034] 缩合剂的例子包括：1-乙基-1-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、1,3-二环己基碳二亚胺、腈基磷酸二乙酯、叠氮磷酸二苯酯、1,1'-羰二咪唑、苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐，等等。

[1035] 相对于化合物(XXXIII)，缩合剂的用量通常是1-10摩尔当量。

[1036] 在该反应中，根据需要，可以使用合适的缩合加速剂(例如，1-羟基苯并三唑、N-羟

基琥珀酰亚胺、N,N-二甲基-4-氨基吡啶，等等)。

[1037] 相对于化合物(XXXIII)，缩合加速剂的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[1038] 反应温度通常是大约0-150℃。

[1039] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[1040] 化合物(XXXIV)还可以由化合物(XXX)一步制备，不用通过化合物(XXXIII)。

[1041] [步骤6-3]

[1042] 在该步骤中，使化合物(XXX)与化合物(XXXV)反应，制备化合物(XXXVI)。

[1043] 化合物(XXXV)可以是商购的产品，或可以利用本身已知的方法[例如，下列文献等所描述的方法："Advanced Organic Chemistry,4th Ed."(Jerry March)、"Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed."(Richard C.Larock)]或与其类似的方法制备。

[1044] 可以利用与上述步骤1-5一样的方法，进行该反应。

[1045] [步骤6-4]

[1046] 在该步骤中，使化合物(XXXVI)环化，制备化合物(XXXIV)。

[1047] 该反应通常在酸或缩合剂的存在下、在惰性溶剂中进行。

[1048] 酸的例子包括盐酸、氢溴酸、乙酸、对甲苯磺酸、硫酸、焦磷酸，等等。这些当中，优选盐酸和对甲苯磺酸。

[1049] 相对于化合物(XXXVI)，酸的用量通常是0.01-10摩尔当量。

[1050] 惰性溶剂的例子包括：四氢呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜、丙酮、二氯甲烷，等等。可以以合适比例使用这些溶剂的两种或多种的混合物。

[1051] 缩合剂的例子包括：乙酸酐、三氟乙酸酐、对甲苯磺酰氯、Mitsunobu试剂(偶氮二羧酸二烷基酯和三烷基膦或三芳基膦的混合物)、1-乙基-1-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、1,3-二环已基碳二亚胺、腈基磷酸二乙酯、叠氮磷酸二苯酯、1,1'-羰二咪唑、苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐，等等。

[1052] 相对于化合物(XXXVI)，缩合剂的用量通常是1-10摩尔当量。

[1053] 在该反应中，根据需要，可以使用合适的缩合加速剂(例如，1-羟基苯并三唑、N-羟基琥珀酰亚胺、N,N-二甲基-4-氨基吡啶，等等)。

[1054] 相对于化合物(XXXVI)，缩合加速剂的用量通常是0.1-10摩尔当量。

[1055] 反应温度通常是大约0-200℃。

[1056] 对反应时间没有特别限制，通常是0.1-100小时，优选0.5-72小时。

[1057] 化合物(XXXIV)还可以由化合物(XXX)一步制备，不用通过化合物(XXXVI)。

[1058] [步骤6-5]

[1059] 在该步骤中，对化合物(XXXIV)进行除去叔丁氧羰基的反应，制备化合物(If)。

[1060] 可以利用与上述步骤1-8一样的方法，进行该反应。

[1061] 还可以按照本身已知的方法，通过向化合物(I)中进一步引入取代基或转化官能团，制备本发明所涵盖的化合物。按照已知的常规方法进行取代基引入和官能团转化，例如，通过酯水解反应转化为羧基，通过羧基的酰胺化转化为氨基甲酰基，通过羧基的还原转化为羟甲基，通过羰基的还原或烷基化转化为醇化合物，羰基的还原胺化，羰基的肟化，氨

基的酰化、脲化、磺酰化或烷基化，活性卤素与胺的胺化，通过硝基的还原转化为氨基，和羟基的酰化、氨基甲酰化、磺酰化或烷基化。在取代基引入和官能团转化期间，当引起非目标反应的反应性取代基存在时，可以根据需要，按照本身已知的方法，预先将保护基引入到反应性取代基上，进行目标反应，并按照本身已知的方法除去保护基，由此，可以制备本发明所涵盖的化合物。

[1062] 在每个上述反应中，当原料化合物带有氨基、羧基、羟基或羰基作为取代基时，可以用肽化学等等通常使用的保护基保护这种基团。在此情况下，如果需要的话，可以在反应之后除去这种保护基，获得目标化合物。

[1063] 氨基保护基的例子包括甲酰基和C_{1-6}烷基羰基(例如，乙酰基、乙羰基等等)、苯基羰基、C_{1-6}烷氧基-羰基(例如，甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基等等)、苯氧羰基、C_{7-10}芳烷基-羰基(例如，苄基羰基等等)、三苯甲基、邻苯二甲酰基、N,N-二甲基氨基亚甲基，等等，每个任选带有取代基。“氨基保护基”的取代基的例子包括：卤素原子(例如，氟、氯、溴、碘)、C_{1-6}烷基-羰基(例如，甲基羰基、乙羰基、丁基羰基等等)，硝基等等，其中取代基的数目是1至几个取代基(例如，3个)。

[1064] 羧基保护基的例子包括：C_{1-6}烷基，C_{7-11}芳烷基(例如，苄基)，苯基，三苯甲基，取代的甲硅烷基(例如，三甲硅烷基，三乙基甲硅烷基，二甲基苯基甲硅烷基，叔丁基二甲基甲硅烷基，叔丁基二乙基甲硅烷基)，C_{2-6}烯基(例如，1-烯丙基)，等等。这些基团任选被1至3个卤素原子、C_{1-6}烷氧基、硝基等等取代。

[1065] 羟基保护基的例子包括：C_{1-6}烷基、苯基、三苯甲基、C_{7-10}芳烷基(例如，苄基)、甲酰基、C_{1-6}烷基-羰基、苯甲酰基、C_{7-10}芳烷基-羰基(例如，苄基羰基)、2-四氢吡喃基、2-四氢呋喃基、取代的甲硅烷基(例如，三甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、二甲基苯基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二乙基甲硅烷基)、C_{2-6}烯基(例如，1-烯丙基)，等等。这些基团任选被1至3个卤素原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、硝基等等取代。

[1066] 羰基保护基的例子包括：环状缩醛(例如，1,3-二噁烷)、非环状缩醛(例如，二-C_{1-6}烷基缩醛)，等等。

[1067] 可以按照本身已知的方法除去上述保护基，例如，描述在Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1980)中的方法，等等。例如，可以采用使用酸、碱、紫外线、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠、四丁基氟化铵、乙酸钯、三烷基甲硅烷基卤(例如，三甲硅烷基碘、三甲硅烷基溴)等等的方法。

实施例

[1068] 下面参照实施例、实验实施例和制剂实施例，详细说明本发明。然而，这些实施例不限制本发明，可以在本发明范围内修改本发明。

[1069] 在下面的实施例中，“室温”通常是大约10℃至大约35℃。混合溶剂的比例是体积混合比例，除非另作说明，%是指wt%，除非另作说明。

[1070] 在硅胶柱色谱中，NH是指使用氨基丙基硅烷结合的硅胶。在HPLC(高效液相色谱)中，C18是指使用十八烷基结合的硅胶。洗脱溶剂的比例是体积混合比例，除非另作说明。

[1071] 利用Fourier变换类型NMR，测定^{1}H-NMR(质子核磁共振波谱)。对于分析，使用ACD/SpecManager(商标名)，等等。不描述很小的羟基、氨基等等质子的峰。

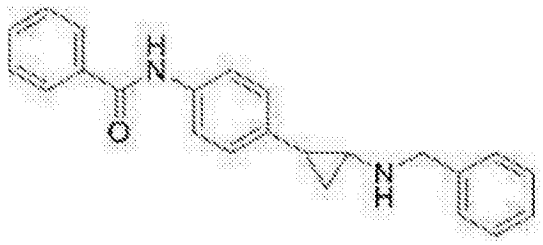
[1072] 利用LC/MS(液相色谱质谱仪)测定MS(质谱)。对于电离法,ESI(电喷射离子化)方法或APCI(常压化学电离)方法用作API(气压流电离),用正模式(API+)或负模式(API-)进行测定。数据表示测定值(实测值)。通常,观察到分子离子峰,但有时观测到加入溶剂例如乙腈(CH_3CN)等等或钠离子(Na+)所产生的离子峰。当使用带有叔丁氧羰基(-Boc)的化合物时,可以观察到碎片离子形式的不含叔丁氧羰基或叔丁基的峰。另外,当使用带有羟基(-OH)的化合物时,可以观测到碎片离子形式的不含水的峰。在盐的情况下,通常,观察到游离形式的分子离子峰或碎片离子峰。

[1073] 在下面实施例中,使用下列缩写。

[1074] TFA:三氟乙酸,DMSO:二甲亚砜,DMF:N,N-二甲基甲酰胺,THF:四氢呋喃。

[1075] 实施例1

[1076] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

[1077] 

[1078] A)(反式-2-{4-[(苯基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1079] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(150mg)的乙腈(6mL)溶液中加入苯甲酰氯(84μl)和三乙胺(101μl)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(212mg)。

[1080] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.07(2H,brs),1.38(9H,s),1.88(1H,brs),2.56-2.65(1H,m),7.07(2H,d,J=8.6Hz),7.24(1H,brs),7.48-7.62(3H,m),7.66(2H,d,J=7.6Hz),7.94(2H,d,J=7.6Hz),10.18(1H,s)。

[1081] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]苯甲酰胺盐酸盐

[1082] 将(反式-2-{4-[(苯基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(212mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2小时,减压蒸发溶剂,得到标题化合物(148mg)。

[1083] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.13-1.25(1H,m),1.32-1.44(1H,m),2.24-2.35(1H,m),2.79(1H,brs),7.14(2H,d,J=8.1Hz),7.47-7.65(3H,m),7.72(2H,d,J=7.8Hz),7.95(2H,d,J=7.3Hz),8.38(3H,brs),10.25(1H,s)。

[1084] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

[1085] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]苯甲酰胺盐酸盐(70mg)的甲醇(2mL)溶液中加入苯甲醛(25μl)和碳酸氢钠(30.5mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(13.8mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物利用重结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(49.1mg)。

[1086] MS(API+):$[M+H]^+$343.3。

[1087] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.96(1H,brs),1.11(1H,brs),1.92(1H,brs),2.37(1H,brs),3.89(2H,brs),7.00(2H,d,J=7.8Hz),7.21-7.36(4H,m),7.45-7.60(5H,m),7.73(1H,brs),7.82-7.91(2H,m)。

[1088] 实施例2

[1089] N-{4-[反式-2-(辛基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

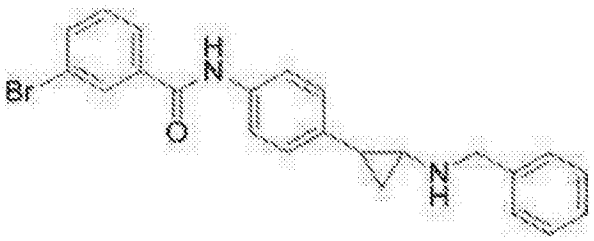
[1090] 

[1091] 利用与实施例1的步骤C相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]苯甲酰胺盐酸盐(100mg)和辛醛(44.4mg)获得标题化合物(59.4mg)。

[1092] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.81-0.97(5H,m),1.24(10H,brs),1.39(2H,brs),1.70-1.79(1H,m),2.12-2.31(2H,m),2.54-2.62(2H,m),7.02(2H,s),7.48-7.55(2H,m),7.55-7.59(1H,m),7.60-7.66(2H,m),7.93(2H,d,J=7.3Hz),10.15(1H,s)。

[1093] 实施例3

[1094] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-溴代苯甲酰胺

[1095] 

[1096] A)[反式-2-(4-{[(3-溴苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1097] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(300mg)的乙腈(12mL)溶液中加入3-溴苯甲酰基氯(191μL)和三乙胺(202μL)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(407mg)。

[1098] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.15(2H,t,J=5.6Hz),1.46(9H,s),2.04(1H,s),2.70(1H,brs),4.86(1H,brs),7.15(2H,d,J=7.6Hz),7.36(1H,t,J=7.9Hz),7.52(2H,d,J=7.6Hz),7.67(1H,d,J=8.1Hz),7.71-7.81(2H,m),8.00(1H,s)。

[1099] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-溴苯甲酰胺盐酸盐

[1100] 将[反式-2-(4-{[(3-溴苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(407mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(320mg)。

[1101] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.15-1.24(1H,m),1.32-1.40(1H,m),2.29(1H,brs),2.76-2.84(1H,m),7.15(2H,d,J=8.1Hz),7.50(1H,t,J=7.9Hz),7.70(2H,d,J=8.1Hz),7.80(1H,d,J=7.8Hz),7.95(1H,d,J=8.1Hz),8.13(1H,s),8.33(3H,brs),10.35(1H,s)。

[1102] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-溴苯甲酰胺

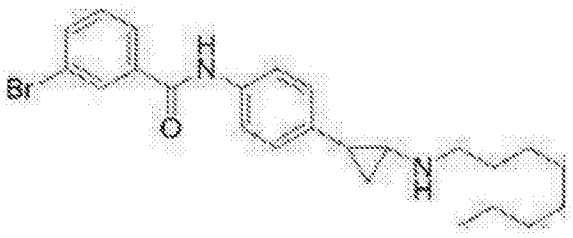
[1103] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-溴苯甲酰胺盐酸盐(80mg)的甲醇(2mL)溶液中加入苯甲醛(22μl)和碳酸氢钠(27.4mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(12.4mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)和重结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(21.0mg)。

[1104] MS(API+):$[M+H]^+$421.2。

[1105] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.96(1H,dt,J=6.9,5.6Hz),1.11(1H,dt,J=9.1,4.9Hz),1.88-1.95(2H,m),2.33-2.40(1H,m),3.89(2H,d,J=2.4Hz),6.98(2H,d,J=8.6Hz),7.22-7.38(6H,m),7.48(2H,d,J=8.6Hz),7.66(1H,ddd,J=7.9,1.9,1.0Hz),7.77(2H,d,J=6.4Hz),7.98(1H,t,J=1.7Hz)。

[1106] 实施例4

[1107] 3-溴-N-{4-[反式-2-(辛基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

[1108] 

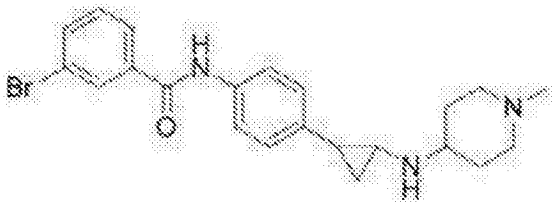
[1109] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-溴苯甲酰胺盐酸盐(80mg)的甲醇(2mL)溶液中加入辛醛(34μl)和碳酸氢钠(27.4mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(12.4mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)和重结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(48.3mg)。

[1110] MS(API+):$[M+H]^+$443.3。

[1111] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.80-0.96(5H,m),1.24(10H,s),1.38(2H,d,J=7.1Hz),1.70-1.80(1H,m),2.13-2.22(1H,m),2.22-2.30(1H,m),2.57(2H,t,J=6.8Hz),7.02(2H,d,J=8.6Hz),7.49(1H,t,J=7.9Hz),7.61(2H,d,J=8.6Hz),7.79(1H,d,J=8.1Hz),7.94(1H,d,J=8.1Hz),8.08-8.15(1H,m),10.25(1H,s)。

[1112] 实施例5

[1113] 3-溴-N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺

[1114] 

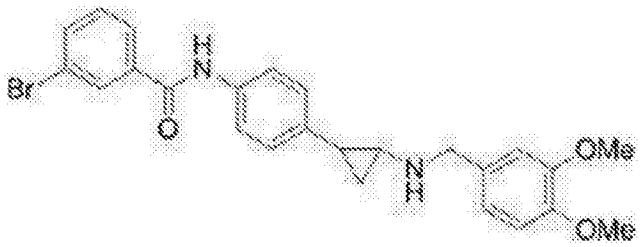
[1115] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-溴苯甲酰胺盐酸盐(80mg)的甲醇(2mL)溶液中加入1-甲基哌啶-4-酮(24.6mg)和碳酸氢钠(27.4mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(12.4mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)和重结晶(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(10.0mg)。

[1116] MS(API+):[M+H]$^+$428.3。

[1117] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.89-0.96(2H,m),1.20-1.35(2H,m),1.68-1.79(3H,m),1.86(2H,t,J=10.5Hz),2.11(3H,s),2.14-2.21(1H,m),2.47(2H,brs),2.62-2.70(2H,m),7.01(2H,d,J=8.6Hz),7.50(1H,t,J=7.9Hz),7.61(2H,d,J=8.6Hz),7.79(1H,d,J=7.1Hz),7.94(1H,d,J=8.1Hz),8.12(1H,s),10.25(1H,s)。

[1118] 实施例6

[1119] 3-溴-N-(4-{反式-2-[(3,4-二甲氧基苄基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺

[1120] 

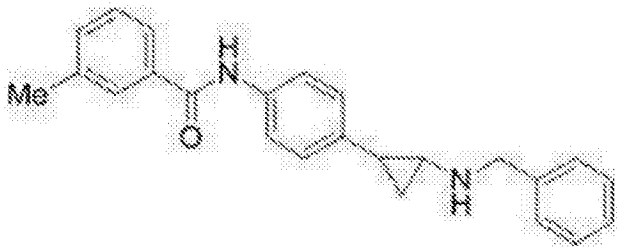
[1121] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-溴苯甲酰胺盐酸盐(80mg)的甲醇(2mL)溶液中加入3,4-二甲氧基苯甲醛(36.2mg)和碳酸氢钠(27.4mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(12.4mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯)和重结晶(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(44.2mg)。

[1122] MS(API+):[M+H]$^+$481.3。

[1123] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.86-1.06(2H,m),1.80(1H,brs),2.15(1H,brs),2.79(1H,brs),3.62-3.75(8H,m),6.74-6.91(3H,m),6.97(2H,d,J=8.3Hz),7.49(1H,t,J=7.8Hz),7.60(2H,d,J=8.1Hz),7.79(1H,d,J=7.8Hz),7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.12(1H,s),10.25(1H,s)。

[1124] 实施例7

[1125] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-甲基苯甲酰胺

[1126] 

[1127] A)[反式-2-(4-{[(3-甲基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1128] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(100mg)的乙腈(4mL)溶液中加入3-甲基苯甲酰基氯(62.3mg)和三乙胺(56μL)。将该反应混合物在室温下搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(141mg)。

[1129] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.10-1.20(2H,m),1.46(9H,s),2.05(1H,s),2.43(3H,s),2.71(1H,brs),4.85(1H,brs),7.15(2H,d,J=7.8Hz),7.34-7.39(2H,m),7.54(2H,d,J=

8.1Hz),7.64(1H,d,J=4.4Hz),7.68(1H,s),7.76(1H,brs)。

[1130] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-甲基苯甲酰胺盐酸盐

[1131] 将[反式-2-(4-{[(3-甲基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(141mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中。将该混合物在室温下搅拌2小时,并减压蒸发溶剂,得到标题化合物(51.6mg)。

[1132] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.15-1.24(1H,m),1.35(1H,brs),2.28(1H,brs),2.40(3H,s),2.79(1H,d,J=3.7Hz),7.14(2H,d,J=8.6Hz),7.38-7.43(2H,m),7.66-7.78(4H,m),8.33(3H,brs),10.19(1H,s)。

[1133] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-甲基苯甲酰胺

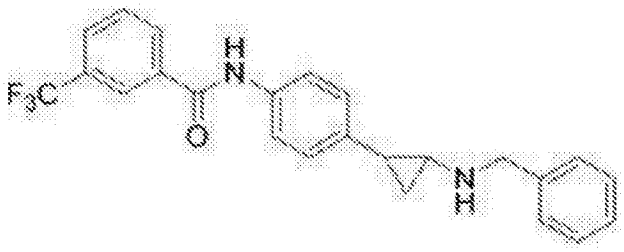
[1134] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-甲基苯甲酰胺盐酸盐(113mg)的甲醇(3mL)溶液中加入苯甲醛(38μl)和碳酸氢钠(47.0mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(21.2mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)和重结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(85.6mg)。

[1135] MS(API+):$[M+H]^+$357.1。

[1136] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.87-0.94(1H,m),0.94-1.02(1H,m),1.76-1.85(1H,m),2.14-2.21(1H,m),2.39(3H,s),2.81-2.92(1H,m),3.76(2H,s),6.95(2H,d,J=8.6Hz),7.18-7.25(1H,m),7.26-7.34(4H,m),7.37-7.43(2H,m),7.60(2H,d,J=8.6Hz),7.69-7.77(2H,m),10.10(1H,s)。

[1137] 实施例8

[1138] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1139] 

[1140] A){反式-2-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1141] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(100mg)的乙腈(4mL)溶液中加入3-(三氟甲基)苯甲酰氯(126mg)和三乙胺(84μL)。将该反应混合物在室温下搅拌30分钟,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物结晶(己烷/乙酸乙酯),得到标题化合物(161mg)。

[1142] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.17(2H,brs),1.46(9H,s),2.00-2.11(1H,m),2.66-2.76(1H,m),4.78-4.94(1H,m),7.17(2H,d,J=7.3Hz),7.54(2H,d,J=7.6Hz),7.64(1H,s),7.79(2H,d,J=14.4Hz),8.03-8.09(1H,m),8.12(1H,s)。

[1143] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1144] 将{反式-2-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基

酯(161mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(130mg)。

[1145] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.16-1.26(1H,m),1.36(1H,d,J=3.9Hz),2.29(1H,brs),2.80(1H,brs),7.17(2H,d,J=8.1Hz),7.71(2H,d,J=8.3Hz),7.79(1H,t,J=7.2Hz),7.97(1H,d,J=7.6Hz),8.21-8.38(5H,m),10.48(1H,s)。

[1146] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

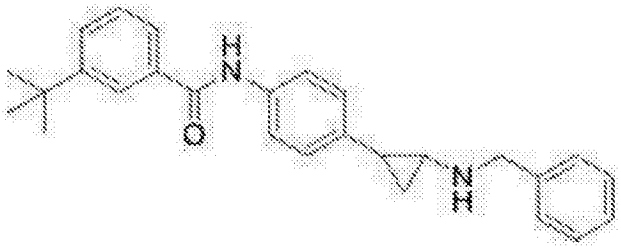
[1147] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(107mg)的甲醇(2mL)溶液中加入苯甲醛(30μl)和碳酸氢钠(37.8mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(17.0mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)和重结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(66.0mg)。

[1148] MS(API+):[M+H]$^+$411.3。

[1149] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.93(1H,d,J=6.1Hz),0.96-1.03(1H,m),1.81(1H,brs),2.20(1H,d,J=3.4Hz),3.77(2H,s),6.98(2H,d,J=8.6Hz),7.18-7.25(1H,m),7.26-7.34(4H,m),7.61(2H,d,J=8.3Hz),7.75-7.82(1H,m),7.96(1H,d,J=7.6Hz),8.22-8.29(2H,m),10.37(1H,s)。

[1150] 实施例9

[1151] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-叔丁基苯甲酰胺

[1152] 

[1153] A)[反式-2-(4-{[(3-叔丁基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1154] 利用与实施例28的步骤A相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(100mg)和3-叔丁基苯甲酸(86mg)获得标题化合物(100mg)。

[1155] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.08-1.20(2H,m),1.35(9H,s),1.46(9H,s),2.05(1H,br.s),2.71(1H,brs),4.86(1H,brs),7.15(2H,d,J=7.8Hz),7.36-7.46(1H,m),7.50-7.65(4H,m),7.72(1H,s),7.92(1H,s)。

[1156] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-叔丁基苯甲酰胺盐酸盐

[1157] 利用与实施例1的步骤B相似的方法,由[反式-2-(4-{[(3-叔丁基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(99mg)获得标题化合物(64.3mg)。

[1158] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.16-1.24(1H,m),1.32-1.40(10H,m),2.29(1H,ddd,J=9.9,6.5,3.4Hz),2.79(1H,dt,J=7.6,4.1Hz),7.15(2H,d,J=8.6Hz),7.42-7.48(1H,m),7.60-7.65(1H,m),7.70(2H,d,J=8.6Hz),7.76(1H,d,J=7.8Hz),7.92(1H,t,J=1.8Hz),8.34(3H,brs),10.21(1H,s)。

[1159] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-叔丁基苯甲酰胺

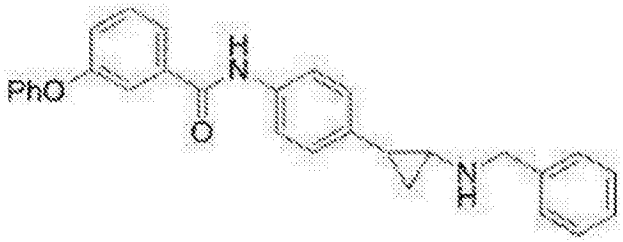
[1160] 利用与实施例1的步骤C相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-叔丁

基苯甲酰胺盐酸盐(62.6mg)获得标题化合物(15.0mg)。

[1161] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.97(1H,dt,J=7.0,5.5Hz),1.07-1.15(1H,m),1.36(9H,s),1.92(2H,ddd,J=9.2,5.9,3.2Hz),2.37(1H,ddd,J=7.2,4.1,3.2Hz),3.85-3.94(2H,m),6.96-7.01(2H,m),7.22-7.35(4H,m),7.37-7.43(1H,m),7.51(2H,d,J=8.3Hz),7.55-7.63(2H,m),7.75(1H,brs),7.92(1H,t,J=1.7Hz)。

[1162] 实施例10

[1163] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-苯氧基苯甲酰胺

[1164] 

[1165] A)[反式-2-(4-{[(3-苯氧基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1166] 利用与实施例28的步骤A相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(100mg)和3-苯氧基苯甲酸(104mg)获得标题化合物(93.8mg)。

[1167] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.10-1.19(2H,m),1.46(9H,s),2.04(1H,brs),2.70(1H,brs),4.85(1H,brs),7.02-7.07(2H,m),7.11-7.20(4H,m),7.34-7.40(2H,m),7.44(1H,t,J=7.9Hz),7.48-7.54(3H,m),7.56(1H,d,J=7.8Hz),7.71(1H,s)。

[1168] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-苯氧基苯甲酰胺盐酸盐

[1169] 利用与实施例1的步骤B相似的方法,由[反式-2-(4-{[(3-苯氧基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(92mg)获得标题化合物(51.9mg)。

[1170] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.15-1.23(1H,m),1.32-1.40(1H,m),2.29(1H,ddd,J=10.1,6.4,3.5Hz),2.79(1H,brs),7.07(2H,dd,J=8.6,1.0Hz),7.14(2H,d,J=8.8Hz),7.16-7.26(2H,m),7.40-7.47(2H,m),7.51-7.59(2H,m),7.69(2H,d,J=8.6Hz),7.75(1H,d,J=8.1Hz),8.38(3H,brs),10.27(1H,s)。

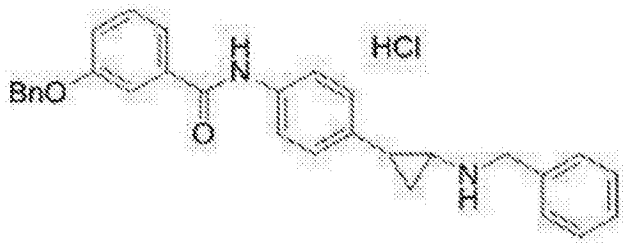
[1171] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-苯氧基苯甲酰胺

[1172] 利用与实施例1的步骤C相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-苯氧基苯甲酰胺盐酸盐(27.1mg)获得标题化合物(8.3mg)。

[1173] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.87-0.94(1H,m),0.98(1H,dt,J=9.2,4.5Hz),1.75-1.83(1H,m),2.14-2.21(1H,m),2.86(1H,brs),3.76(2H,s),6.94(2H,d,J=8.6Hz),7.04-7.09(2H,m),7.16-7.24(3H,m),7.25-7.33(4H,m),7.40-7.47(2H,m),7.50-7.61(4H,m),7.73(1H,d,J=8.1Hz),10.16(1H,s)。

[1174] 实施例11

[1175] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(苄氧基)苯甲酰胺盐酸盐

[1176] 

[1177] A){反式-2-[4-({[3-(苄氧基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1178] 利用与实施例28的步骤A相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(100mg)和3-(苄氧基)苯甲酸(110mg)获得标题化合物(164mg)。

[1179] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.99-1.13(2H,m),1.38(9H,s),1.83-1.92(1H,m),2.59(1H,brs),5.19(2H,s),7.07(2H,d,J=8.6Hz),7.20-7.27(2H,m),7.32-7.38(1H,m),7.38-7.45(3H,m),7.45-7.51(2H,m),7.54(1H,d,J=7.6Hz),7.58(1H,d,J=1.7Hz),7.65(2H,d,J=8.6Hz),10.14(1H,s)。

[1180] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(苄氧基)苯甲酰胺盐酸盐

[1181] 利用与实施例1的步骤B相似的方法，由{反式-2-[4-({[3-(苄氧基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯(164mg)获得标题化合物(115mg)。

[1182] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.19(1H,d,J=6.8Hz),1.30-1.38(1H,m),2.28(1H,brs),2.76-2.83(1H,m),5.19(2H,s),7.14(2H,d,J=8.6Hz),7.24(1H,dd,J=7.9,2.1Hz),7.36(1H,d,J=7.1Hz),7.38-7.51(5H,m),7.54(1H,d,J=7.8Hz),7.58(1H,d,J=2.0Hz),7.71(2H,d,J=8.6Hz),8.30(3H,brs),10.21(1H,s)。

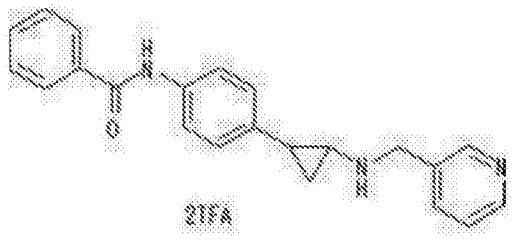
[1183] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(苄氧基)苯甲酰胺盐酸盐

[1184] 利用与实施例1的步骤C相似的方法，将4N盐酸/乙酸乙酯溶液加入到由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(苄氧基)苯甲酰胺盐酸盐(109mg)和苯甲醛(29.3μl)获得的N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(苄氧基)苯甲酰胺中，过滤收集得到的固体，得到标题化合物(96.1mg)。

[1185] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.22-1.34(1H,m),1.46(1H,brs),2.41(1H,brs),2.89(1H,brs),4.29(2H,brs),5.19(2H,s),7.11(2H,d,J=8.6Hz),7.24(1H,dd,J=8.3,2.0Hz),7.30-7.63(13H,m),7.70(2H,d,J=8.3Hz),9.44(2H,br.s),10.20(1H,s)。

[1186] 实施例12

[1187] N-(4-{反式-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺二(三氟乙酸盐)

[1188] 

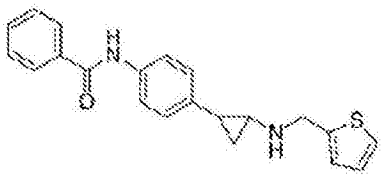
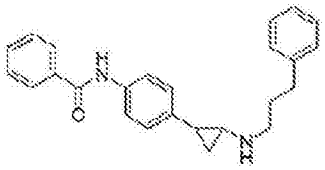
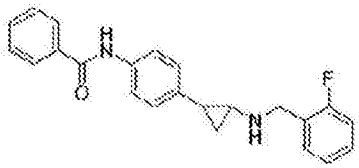
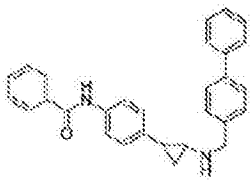
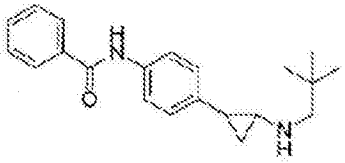
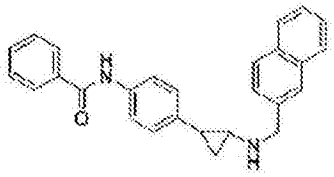
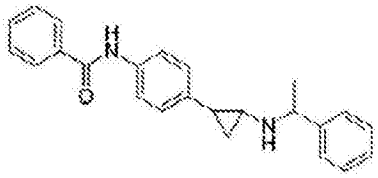
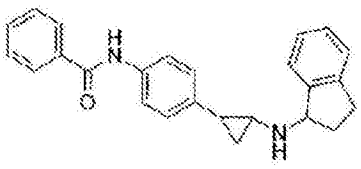
[1189] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]苯甲酰胺盐酸盐(23mg)和3-吡啶甲醛(17mg)的甲醇(0.5mL)溶液中加入乙酸(0.1mL)和2-甲基吡啶硼烷(23mg)的甲醇(0.4mL)溶液。将该反应混合物在60℃搅拌过夜，并利用空气吹扫装置，将溶剂蒸发。利用HPLC(C18，流动相：水/乙腈(含有0.1%TFA))纯化残余物，得到标题化合物(2.8mg)。

[1190] MS(API+):$[M+H]^+$344.2。

[1191] 利用上述实施例12所描述的方法或与其类似的方法制备的化合物示于下表中。在该表中,MS表示测定值。

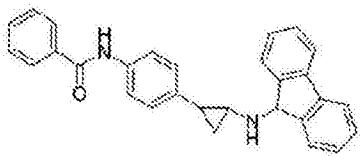
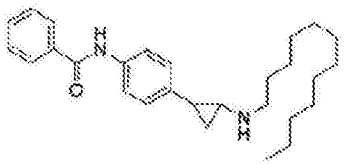
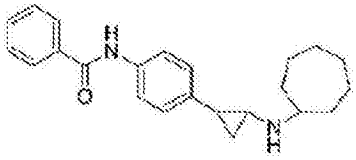
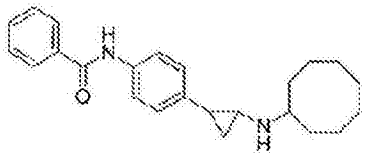
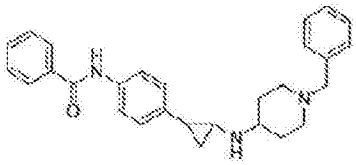
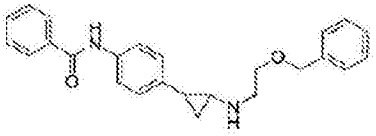
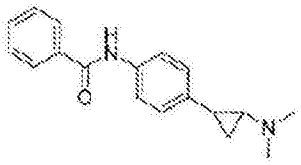
[1192] [表1-1]

[1193]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
13	N-(4-{反式-2-[(噻吩-2-基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	349.1
14	N-(4-{反式-2-[(3-苯基丙基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	371.3
15	N-(4-{反式-2-[(2-氟苄基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	361.2
16	N-(4-{反式-2-[(联苯-4-基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	419.3
17	N-(4-{反式-2-[(2,2-二甲基丙基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	323.3
18	N-(4-{反式-2-[(萘-2-基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	393.3
19	N-(4-{反式-2-[(1-苯基乙基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	357.2
20	N-{4-[反式-2-(2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺		CF3COOH	369.3

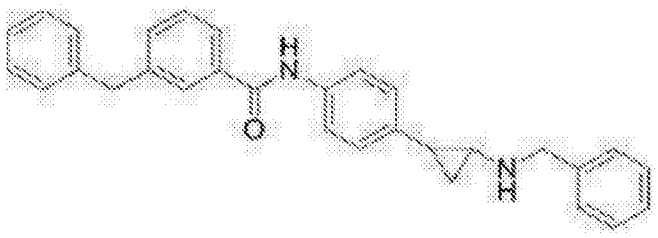
[1194] [表1-2]

[1195]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
21	N-{4-[反式-2-(9H-芴-9-基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺		CF3COOH	417.3
22	N-{4-[反式-2-(十二烷基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺		CF3COOH	421.4
23	N-{4-[反式-2-(环庚基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺		CF3COOH	349.3
24	N-{4-[反式-2-(环辛基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺		CF3COOH	363.3
25	N-(4-{反式-2-[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		2CF3COOH	426.3
26	N-[4-(反式-2-{[2-(苄氧基)乙基]氨基}环丙基)苯基]苯甲酰胺		CF3COOH	387.3
27	N-{4-[反式-2-(二甲基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺		CF3COOH	281.1

[1196] 实施例28

[1197] 3-苄基-N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

[1198] 

[1199] A)[反式-2-(4-{[(3-苄基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1200] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(100mg)的乙腈(4mL)溶液中加入文献(J.Org.Chem.2001,66,2874.)所描述的3-苄基苯甲酸(103mg)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(93mg)、1-羟基苯并三唑(65.3mg)和三乙胺(140μL)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物利用重结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(126mg)。

[1201] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.13(2H,t,J=6.6Hz),1.45(9H,s),1.97-2.03(1H,m),2.68(1H,brs),4.03(2H,s),4.89(1H,brs),7.11(2H,d,J=8.6Hz),7.15-7.24(3H,m),7.25-7.32(2H,m),7.35(2H,s),7.51(2H,d,J=8.3Hz),7.65-7.69(1H,m),7.71(1H,s),7.88(1H,brs)。

[1202] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-苄基苯甲酰胺盐酸盐

[1203] 将[反式-2-(4-{[(3-苄基苯基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(125mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中,并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(54.7mg)。

[1204] MS(API+):$[M+H]^+$343.1。

[1205] C)3-苄基-N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

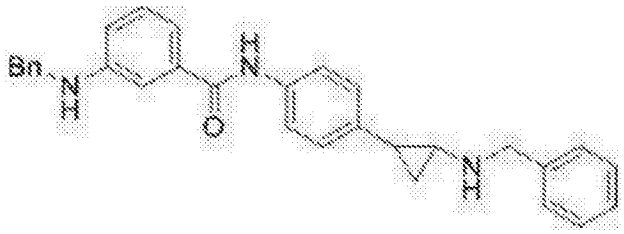
[1206] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-苄基苯甲酰胺盐酸盐(69.6mg)的甲醇(1.5mL)溶液中加入苯甲醛(19μl)和碳酸氢钠(23.2mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(10.4mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)和结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(29.7mg)。

[1207] MS(API+):$[M+H]^+$433.3。

[1208] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.88-0.94(1H,m),0.98(1H,dt,J=9.0,4.5Hz),1.75-1.83(1H,m),2.14-2.20(1H,m),2.86(1H,brs),3.76(2H,s),4.03(2H,s),6.95(2H,d,J=8.6Hz),7.16-7.24(2H,m),7.24-7.33(8H,m),7.43(2H,d,J=4.6Hz),7.58(2H,d,J=8.3Hz),7.76(1H,t,J=4.0Hz),7.80(1H,s),10.11(1H,s)。

[1209] 实施例29

[1210] 3-(苄基氨基)-N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

[1211] 

[1212] A)3-[苄基(叔丁氧羰基)氨基]苯甲酸甲酯

[1213] 向文献(Bioorg.Med.Chem.2010,18,3175.)所描述的3-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸甲酯(1.08g)的DMF(40mL)溶液中加入氢化钠(258mg)。将该反应混合物在室温下搅拌15分钟,并加入苄基溴(613μL)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应

混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到标题化合物(125mg)。

[1214] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.42(9H,s),3.89(3H,s),4.86(2H,s),7.19-7.34(7H,m),7.80-7.85(1H,m),7.88(1H,s)。

[1215] B)3-[苄基(叔丁氧羰基)氨基]苯甲酸

[1216] 利用与实施例33的步骤A相似的方法，由3-[苄基(叔丁氧羰基)氨基]苯甲酸甲酯(125mg)获得标题化合物(121mg)。

[1217] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.46(9H,s),4.90(2H,s),7.22-7.27(3H,m),7.30-7.43(4H,m),7.91(1H,dd,J=8.7,1.6Hz),7.96(1H,s)。

[1218] C)苄基{3-[(4-{反式-2-[(叔丁氧羰基)氨基]环丙基}苯基)氨基甲酰基]苯基}氨基甲酸叔丁基酯

[1219] 利用与实施例28的步骤A相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(110mg)和3-[苄基(叔丁氧羰基)氨基]苯甲酸(121mg)获得标题化合物(81.6mg)。

[1220] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.08-1.18(2H,m),1.41-1.48(18H,m),1.86-1.97(1H,m),2.63-2.76(1H,m),4.85(2H,s),6.52-6.65(1H,m),6.89-6.99(1H,m),7.11(2H,d,J=8.6Hz),7.18-7.40(4H,m),7.44-7.55(2H,m),7.64(2H,s),7.75-7.83(1H,m),7.87-8.00(1H,m)。

[1221] D)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(苄基氨基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1222] 利用与实施例1的步骤B相似的方法，由苄基{3-[(4-{反式-2-[(叔丁氧羰基)氨基]环丙基}苯基)氨基甲酰基]苯基}氨基甲酸叔丁基酯(82mg)获得标题化合物(35.7mg)。

[1223] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.18(1H,d,J=7.8Hz),1.36(1H,t,J=4.3Hz),2.24-2.34(1H,m),2.78(1H,dd,J=8.2,4.0Hz),4.34(2H,s),6.79(1H,d,J=8.1Hz),7.07-7.27(6H,m),7.29-7.41(4H,m),7.68(2H,d,J=8.6Hz),8.41(3H,d,J=4.4Hz),10.07(1H,s)。

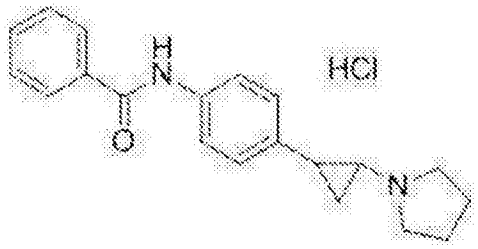
[1224] E)3-(苄基氨基)-N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}苯甲酰胺

[1225] 利用与实施例1的步骤C相似的方法，由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(苄基氨基)苯甲酰胺盐酸盐(40mg)获得标题化合物(5.0mg)。

[1226] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.22-1.31(1H,m),1.45-1.53(1H,m),2.41-2.48(1H,m),2.85-2.93(1H,m),4.27-4.32(2H,m),4.34(2H,s),6.76-6.81(1H,m),7.09(4H,s),7.16-7.26(2H,m),7.33(2H,s),7.36-7.40(2H,m),7.40-7.45(3H,m),7.50-7.58(2H,m),7.67(2H,d,J=8.6Hz),9.53-9.67(2H,m),10.03-10.10(1H,m)。

[1227] 实施例30

[1228] N-{4-[反式-2-(吡咯烷-1-基)环丙基]苯基}苯甲酰胺盐酸盐

[1229] 

[1230] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]苯甲酰胺盐酸盐(100mg)、三乙胺(0.145mL)和N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)的混合物中加入1,4-二溴丁烷(0.050mL)，并将该混合物在60

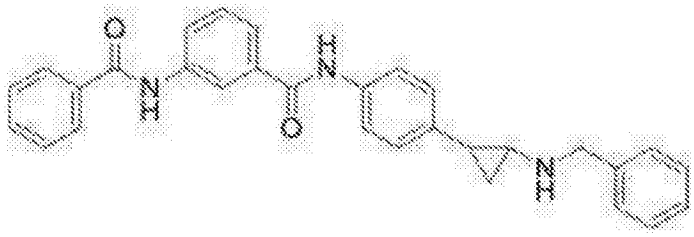
℃下搅拌2小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液，并将该混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层，用饱和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压浓缩。用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/甲醇)纯化残余物，收集含有目标产物的馏份，并浓缩。将残余物溶于甲醇(5.0mL)中，加入10%盐酸甲醇溶液(1.0mL)，并将该混合物减压浓缩，得到标题化合物(9.8mg)。

[1231] MS(API+):$[M+H]^+$307.3。

[1232] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.36-1.48(1H,m),1.63(1H,ddd,J=10.7,6.7,4.3Hz),2.00-2.14(2H,m),2.14-2.32(2H,m),2.64(1H,ddd,J=10.4,6.7,3.5Hz),3.05-3.20(1H,m),3.26-3.41(2H,m),3.64-3.88(2H,m),7.16-7.23(2H,m),7.49-7.59(3H,m),7.62-7.70(2H,m),7.88-7.95(2H,m)。

[1233] 实施例31

[1234] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-[(苯基羰基)氨基]苯甲酰胺

[1235] 

[1236] A)(反式-2-{4-[({3-[(苯基羰基)氨基]苯基}羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1237] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(124mg)的乙腈(4mL)溶液中加入3-[(苯基羰基)氨基]苯甲酸(100mg)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(95mg)、1-羟基苯并三唑(67.2mg)和三乙胺(69μl)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，并加入水。将乙酸乙酯加入到该反应混合物中，并过滤收集得到的固体，得到标题化合物(188mg)。

[1238] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.00-1.13(2H,m),1.39(9H,s),1.83-1.92(1H,m),2.60(1H,brs),7.08(2H,d,J=8.6Hz),7.24(1H,brs),7.47-7.71(7H,m),7.98-8.05(3H,m),8.30(1H,s),10.22(1H,s),10.45(1H,s)。

[1239] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-[(苯基羰基)氨基]苯甲酰胺盐酸盐

[1240] 将(反式-2-{4-[({3-[(苯基羰基)氨基]苯基}羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(188mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中，并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂，得到标题化合物(107mg)。

[1241] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.16-1.24(1H,m),1.31-1.40(1H,m),2.23-2.33(1H,m),2.77-2.84(1H,m),7.15(2H,d,J=8.6Hz),7.48-7.65(4H,m),7.65-7.75(3H,m),7.96-8.03(3H,m),8.21-8.37(4H,m),10.28(1H,s),10.47(1H,s)。

[1242] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-[(苯基羰基)氨基]苯甲酰胺

[1243] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-[(苯基羰基)氨基]苯甲酰胺盐酸盐(85.5mg)的甲醇(2mL)溶液中加入苯甲醛(21μl)和碳酸氢钠(26.4mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时，用冰冷却至0℃，并加入硼氢化钠(11.9mg)。将该反应混合物搅拌1小时，并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)和结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到

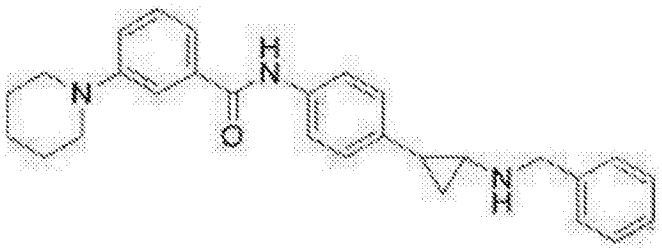
标题化合物(6.2mg)。

[1244] MS(API+):[M+H]$^+$462.2。

[1245] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.92-0.99(1H,m),1.10(1H,dt,J=9.2,4.8Hz),1.91(1H,ddd,J=9.2,5.9,3.2Hz),2.33-2.39(1H,m),3.84-3.94(2H,m),6.98(2H,d,J=8.6Hz),7.22-7.35(5H,m),7.43-7.54(5H,m),7.54-7.60(1H,m),7.63(1H,d,J=7.8Hz),7.82-7.91(3H,m),8.01(1H,s),8.07(1H,s),8.15(1H,s)。

[1246] 实施例32

[1247] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-哌啶-1-基苯甲酰胺

[1248] 

[1249] A){反式-2-[4-({[3-(哌啶-1-基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1250] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(105mg)的乙腈(3mL)溶液中加入文献(J.Med.Chem.1997,40,331.)所描述的3-(哌啶-1-基)苯甲酸(105mg)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(81mg)、1-羟基苯并三唑(57.2mg)和三乙胺(59μl)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(142mg)。

[1251] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.99-1.11(2H,m),1.35-1.41(9H,m),1.51-1.60(2H,m),1.63(4H,d,J=4.9Hz),1.87(1H,brs),2.55-2.63(1H,m),3.18-3.24(4H,m),4.83(1H,s),7.06(2H,d,J=8.6Hz),7.09-7.15(1H,m),7.28-7.35(2H,m),7.42(1H,s),7.63(2H,d,J=8.6Hz),10.06(1H,s)。

[1252] B)N-{4-[反式-2-氨基环丙基]苯基}-3-(哌啶-1-基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1253] 将{反式-2-[4-({[3-(哌啶-1-基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯(142mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中,并将该混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(121mg)。

[1254] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.14-1.27(1H,m),1.31-1.45(1H,m),1.63(2H,brs),1.81(4H,brs),2.25-2.36(1H,m),2.79(1H,brs),3.29-3.48(4H,m),7.15(2H,d,J=8.8Hz),7.26(1H,s),7.52(2H,brs),7.71(2H,d,J=8.6Hz),8.38-8.53(3H,m),10.31(1H,brs)。

[1255] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(哌啶-1-基)苯甲酰胺

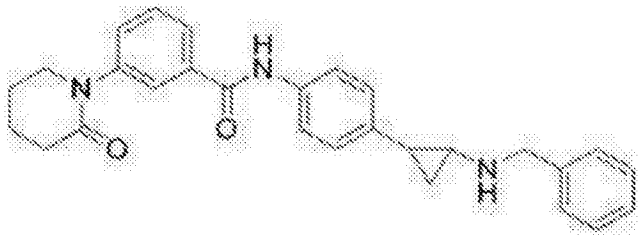
[1256] 向N-{4-[反式-2-氨基环丙基]苯基}-3-(哌啶-1-基)苯甲酰胺二盐酸盐(64.2mg)的甲醇(2mL)溶液中加入苯甲醛(16μl)和碳酸氢钠(19.8mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(8.9mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(51.0mg)。

[1257] MS(API+):[M+H]$^+$426.3。

[1258] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.92-0.99(1H,m),1.10(1H,dt,J=9.4,4.7Hz),1.55-1.63(2H,m),1.71(4H,quin,J=5.6Hz),1.88-1.94(1H,m),2.36(1H,dt,J=7.2,3.6Hz),3.19-3.25(4H,m),3.84-3.93(2H,m),6.97(2H,d,J=8.6Hz),7.07(1H,dd,J=8.2,2.6Hz),7.17(1H,d,J=7.6Hz),7.22-7.35(6H,m),7.45(1H,t,J=2.0Hz),7.50(2H,d,J=8.6Hz),7.79(1H,brs)。

[1259] 实施例33

[1260] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰胺

[1261] 

[1262] A)3-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酸

[1263] 向文献(J.Med.Chem.1997,40,331.)所描述的3-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酸甲酯(114mg)的THF(3.0mL)-水(0.5mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(61.5mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入10%柠檬酸溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(34.7mg)。

[1264] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.67-1.98(4H,m),2.40(2H,t,J=6.5Hz),3.63(2H,t,J=5.5Hz),7.39-7.60(2H,m),7.73-7.90(2H,m),12.39(1H,brs)。

[1265] B){反式-2-[4-({[3-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1266] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(230mg)的乙腈(7mL)溶液中加入3-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酸(169mg)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(177mg)、1-羟基苯并三唑(125mg)和三乙胺(128μl)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(53.4mg)。

[1267] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.09-1.18(2H,m),1.46(9H,s),1.81-1.91(2H,m),1.91-2.07(3H,m),2.58(2H,t,J=5.5Hz),2.69(1H,brs),3.65(2H,brs),4.90(1H,brs),7.11(2H,d,J=8.6Hz),7.32-7.38(1H,m),7.38-7.46(1H,m),7.53(2H,d,J=8.6Hz),7.68-7.75(2H,m),8.40(1H,brs)。

[1268] C)N-{4-[反式-2-氨基环丙基]苯基}-3-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1269] 将{反式-2-[4-({[3-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯(53.4mg)在4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中的混合溶液在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(38.5mg)。

[1270] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ1.31-1.48(2H,m),1.96-2.08(4H,m),2.39(1H,brs),2.58(2H,t,J=6.2Hz),2.82-2.90(1H,m),3.76(2H,t,J=5.6Hz),7.21(2H,d,J=8.6Hz),7.49-7.55(1H,m),7.56-7.63(1H,m),7.67(2H,d,J=8.6Hz),7.81-7.92(2H,m)。

[1271] D)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰胺

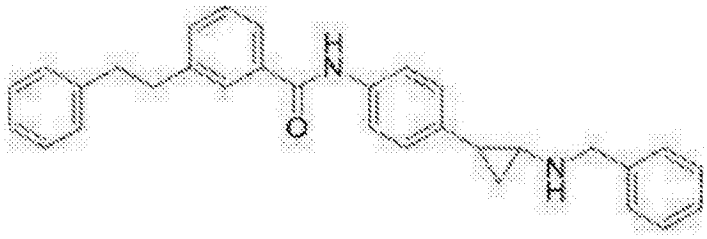
[1272] 向N-{4-[反式-2-氨基环丙基]苯基}-3-(2-氧代哌啶-1-基)苯甲酰胺盐酸盐(27.1mg)的甲醇(1mL)溶液中加入苯甲醛(7.14μl)和碳酸氢钠(8.9mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(4.0mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(10.9mg)。

[1273] MS(API+):$[M+H]^+$440.3。

[1274] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.92-0.99(1H,m),1.10(1H,dt,J=9.2,4.8Hz),1.88-2.01(6H,m),2.33-2.39(1H,m),2.58(2H,t,J=5.7Hz),3.61-3.69(2H,m),3.89(2H,d,J=1.7Hz),6.97(2H,d,J=8.6Hz),7.22-7.37(6H,m),7.39-7.45(1H,m),7.51(2H,d,J=8.6Hz),7.68-7.73(2H,m),8.35(1H,brs)。

[1275] 实施例34

[1276] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(2-苯乙基)苯甲酰胺

[1277] 

[1278] A){反式-2-[4-({[3-(2-苯乙基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1279] 利用与实施例28的步骤A相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(191mg)和3-(2-苯乙基)苯甲酸(145mg)获得标题化合物(232mg)。

[1280] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.98-1.13(2H,m),1.38(9H,s),1.82-1.93(1H,m),2.58(1H,brs),2.87-3.02(4H,m),7.06(2H,d,J=8.3Hz),7.14-7.32(6H,m),7.36(2H,d,J=8.3Hz),7.65(2H,d,J=8.7Hz),7.86(2H,d,J=8.3Hz),10.08(1H,s)。

[1281] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(2-苯乙基)苯甲酰胺盐酸盐

[1282] 利用与实施例1的步骤B相似的方法,由{反式-2-[4-({[3-(2-苯乙基)苯基]羰基}氨基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯(232mg)获得标题化合物(154mg)。

[1283] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.11-1.25(1H,m),1.30-1.41(1H,m),2.21-2.36(1H,m),2.73-2.83(1H,m),2.86-3.02(4H,m),7.07-7.40(9H,m),7.70(2H,d,J=8.7Hz),7.85(2H,d,J=8.3Hz),8.34(3H,brs)10.14(1H,s)。

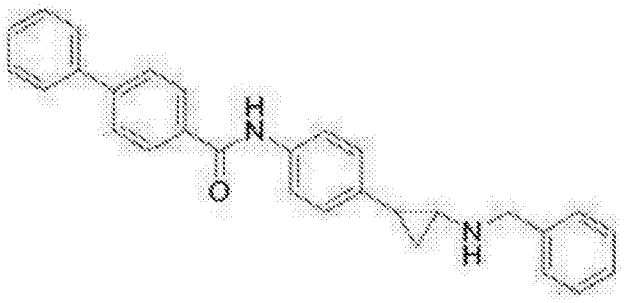
[1284] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-3-(2-苯乙基)苯甲酰胺

[1285] 利用与实施例1的步骤C相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(2-苯乙基)苯甲酰胺盐酸盐(100mg)获得标题化合物(85.4mg)。

[1286] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.83-1.03(2H,m),1.80(1H,ddd,J=9.0,5.8,3.0Hz),2.18(1H,dt,J=6.7,3.6Hz),2.83-3.03(4H,m),3.77(2H,s),6.94(2H,d,J=8.3Hz),7.13-7.40(12H,m),7.60(2H,d,J=8.7Hz),7.85(2H,d,J=8.3Hz),10.04(1H,s)。

[1287] 实施例35

[1288] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺

[1289] 

[1290] A)(反式-2-{4-[(联苯-4-基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1291] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(150mg)的乙腈(6mL)溶液中加入联苯-4-甲酸(100mg)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(116mg)、1-羟基苯并三唑(82mg)和三乙胺(84μl)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物重结晶(甲醇/乙酸乙酯),得到标题化合物(131mg)。

[1292] MS(API+):$[M-tBu+2H]^+$373.2。

[1293] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1294] 将(反式-2-{4-[(联苯-4-基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(154mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(81.9mg)。

[1295] MS(API+):$[M+H]^+$329.2。

[1296] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺

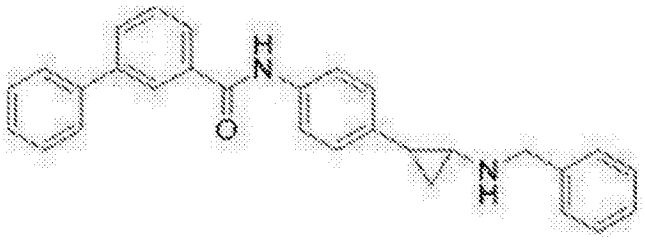
[1297] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐(82mg)的甲醇(2mL)溶液中加入苯甲醛(25μl)和碳酸氢钠(31.5mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(14.2mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(6.4mg)。

[1298] MS(API+):$[M+H]^+$419.2。

[1299] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.88-1.03(2H,m),1.81(1H,s),2.16-2.24(1H,m),3.77(2H,s),6.97(2H,d,J=8.6Hz),7.22(1H,d,J=6.9Hz),7.27-7.34(4H,m),7.44(1H,d,J=7.3Hz),7.48-7.55(2H,m),7.64(2H,d,J=8.6Hz),7.74-7.79(2H,m),7.83(2H,d,J=8.6Hz),8.04(2H,d,J=8.6Hz),10.19(1H,s)。

[1300] 实施例36

[1301] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}联苯-3-甲酰胺

[1302] 

[1303] A)(反式-2-{4-[(联苯-3-基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1304] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(100mg)的乙腈(4mL)溶液中加入联苯-3-甲酰氯(131mg)和三乙胺(61.1mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。向该反应混合物中加入乙酸乙酯,并过滤收集得到的固体,得到标题化合物(154mg)。

[1305] MS(API+):$[M-^{t}Bu+2H]^{+}$373.2。

[1306] B)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-3-甲酰胺盐酸盐

[1307] 将(反式-2-{4-[(联苯-3-基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(154mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(2mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(130mg)。

[1308] MS(API+):$[M+H]^{+}$329.2.

[1309] C)N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}联苯-3-甲酰胺

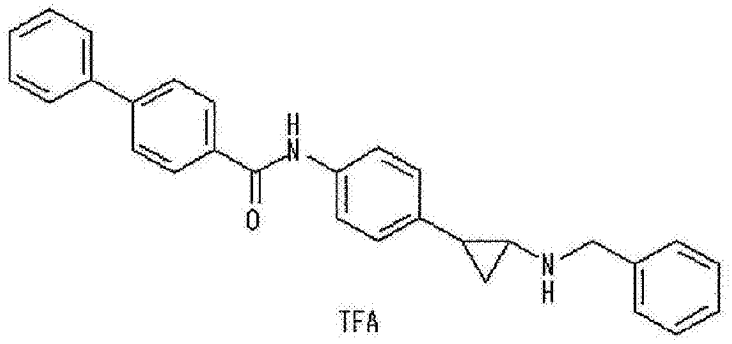
[1310] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-3-甲酰胺盐酸盐(130mg)的甲醇(4mL)溶液中加入苯甲醛(40μl)和碳酸氢钠(49.9mg)。将该反应混合物在70℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(22.5mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。将残余物利用重结晶(己烷/乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(60.4mg)。

[1311] MS(API+):$[M+CH_3CN+H]^{+}$460.4。

[1312] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ0.85-1.06(2H,m),1.76-1.86(1H,m),2.16-2.23(1H,m),2.81-2.96(1H,m),3.77(2H,s),6.97(2H,d,J=8.6Hz),7.18-7.26(1H,m),7.26-7.35(4H,m),7.43(1H,d,J=7.3Hz),7.49-7.56(2H,m),7.63(3H,d,J=8.3Hz),7.77(2H,d,J=7.3Hz),7.90(2H,dd,J=18.3,7.8Hz),8.20(1H,s),10.24(1H,s)。

[1313] 实施例37

[1314] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺三氟乙酸盐

[1315] 

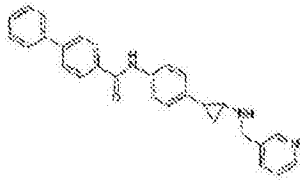
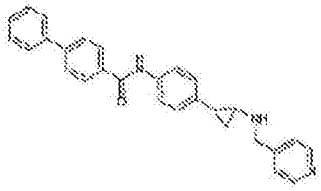
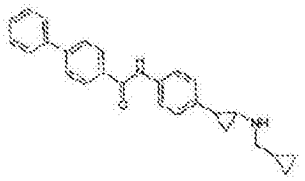
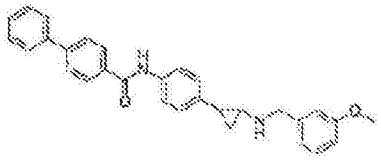
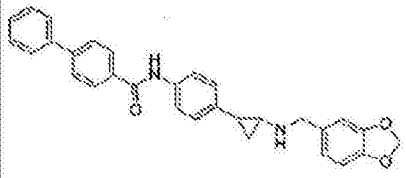
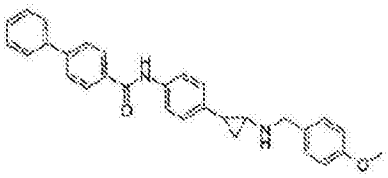
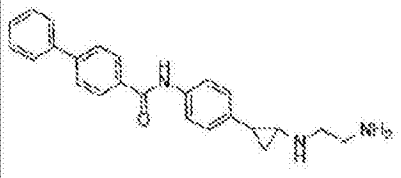
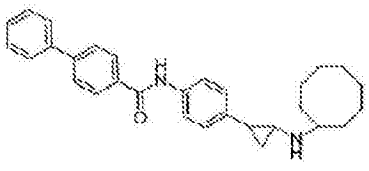
[1316] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐(26mg)和苯甲醛(10mg)的甲醇(1mL)溶液中加入乙酸(0.1mL),并将该混合物在45℃下搅拌1小时,加入2-甲基吡啶硼烷(17mg)。将该反应混合物在60℃搅拌过夜,并利用空气吹扫装置,将溶剂蒸发。利用HPLC(C18,流动相:水/乙腈(含有0.1%TFA))纯化残余物,得到标题化合物(3.3mg)。

[1317] MS(API+):$[M+H]^{+}$419.3

[1318] 利用上述实施例37所描述的方法或与其类似的方法制备的化合物示于下表中。在该表中,MS表示测定值。

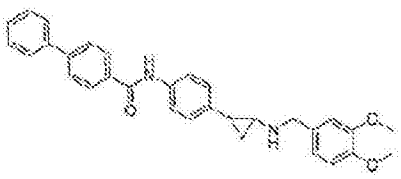
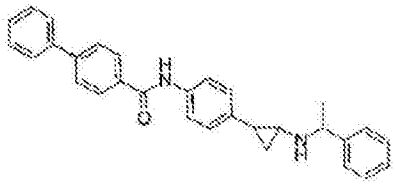
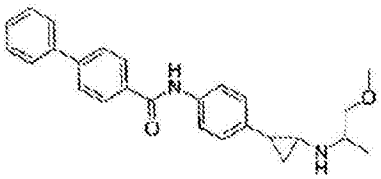
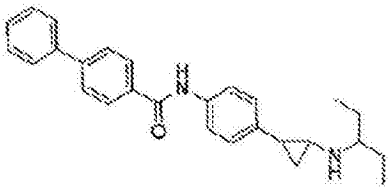
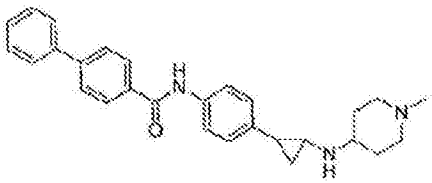
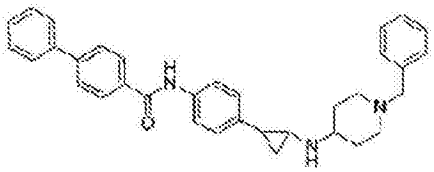
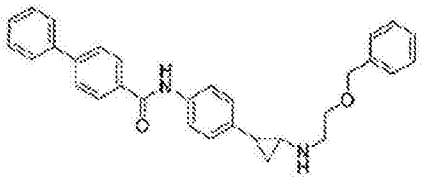
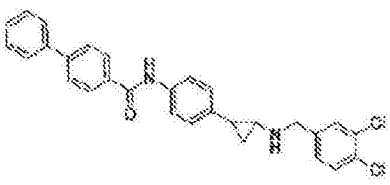
[1319] [表1-3]

[1320]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
38	N-(4-{反式-2-[(吡啶-3-基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		2CF3COOH	420.3
39	N-(4-{反式-2-[(吡啶-4-基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		2CF3COOH	420.3
40	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	383.3
41	N-(4-{反式-2-[(3-甲氧苯甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	449.3
42	N-(4-{反式-2-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	463.3
43	N-(4-{反式-2-[(4-甲氧苯甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	449.3
44	N-(4-{反式-2-[(2-氨基乙基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		2CF3COOH	372.3
45	N-{4-[反式-2-(环辛基氨基)环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	439.3

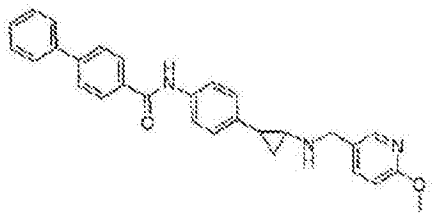
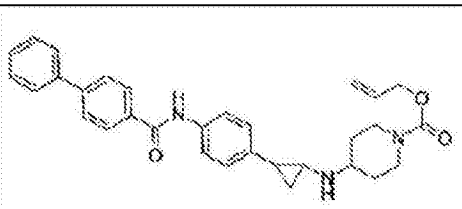
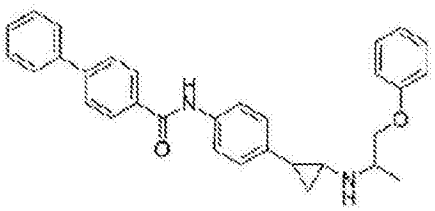
[1321] [表1-4]

[1322]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
46	N-(4-{反式-2-[(3,4-二甲氧基苄基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	479.3
47	N-(4-{反式-2-[(1-苯乙基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	433.3
48	N-(4-{反式-2-[(2-甲氧基-1-甲基乙基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	401.3
49	N-(4-{反式-2-[(1-乙基丙基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	399.3
50	N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		2CF3COOH	426.4
51	N-(4-{反式-2-[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		2CF3COOH	502.4
52	N-{4-[反式-2-{[2-(苄氧基)乙基]氨基}环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	463.3
53	N-(4-{反式-2-[(3,4-二氯苄基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	487.3

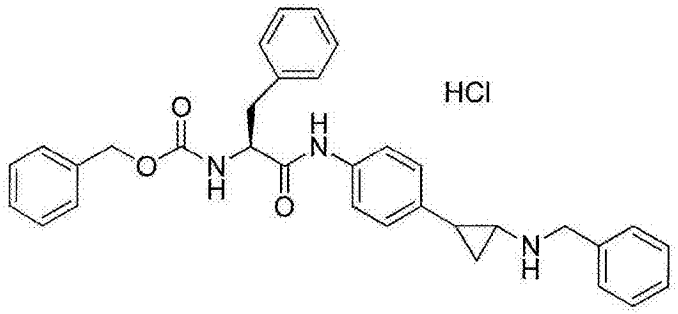
[1323] [表1-5]

[1324]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
54	N-{4-[反式-2-{[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]氨基}环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺		2CF3COOH	450.3
55	4-{[反式-2-{4-[(联苯-4-基羰基)氨基]苯基}环丙基]氨基}哌啶-1-甲酸烯丙基酯		CF3COOH	496.4
56	N-(4-{反式-2-[(1-甲基-2-苯氧基乙基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	463.3

[1325] 实施例57

[1326] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-Nα-[(苄氧基)羰基]-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐

[1327] 

[1328] 向文献(J.Am.Chem.Soc.2010,132,6827.)所描述的N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-Nα-[(苄氧基)羰基]-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(100mg)、碳酸氢钠(27.0mg)和甲醇(2.00mL)的混合物中加入苯甲醛(0.022mL),并将该混合物在70℃下搅拌1小时。将该反应混合物在冰浴中冷却,加入硼氢化钠(12.2mg),并将该混合物在0℃下搅拌1.5小时。将该反应混合物用脱水THF(4.00mL)稀释,在冰浴中冷却,并加入硼氢化钠(8.12mg)。除去冰浴,并将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物用甲醇(2.00mL)和脱水THF(2.00mL)稀释,在冰浴中冷却,加入硼氢化钠(8.12mg),并将该混合物在0℃下搅拌3小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将该混合物减压浓缩。向残余物中加入水,并将该混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,将含有目标产物的馏份合并,并浓缩。将残余物溶于甲

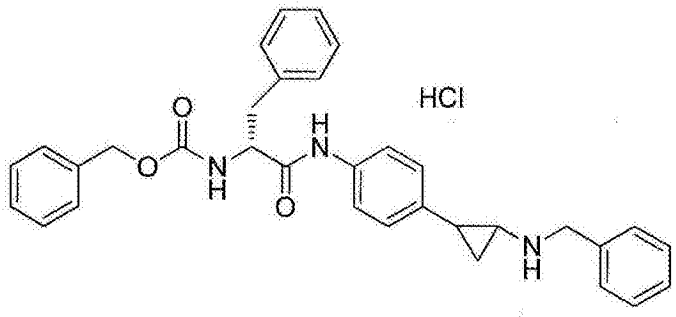
醇(5.00mL)中，加入10%盐酸甲醇溶液(1.00mL)，并将该混合物减压浓缩，得到标题化合物(82.3mg)。

[1329] MS(API+):[M+H]+520.4。

[1330] 1H NMR(300MHz,CD3OD)δ1.25-1.41(1H,m),1.49(1H,ddd,J=10.5,6.6,4.4Hz),2.42(1H,ddd,J=10.2,6.6,3.5Hz),2.89-3.03(2H,m),3.03-3.19(1H,m),4.37(2H,s),4.48(1H,t,J=7.5Hz),4.97-5.12(2H,m),7.05(2H,d,J=8.5Hz),7.14-7.35(10H,m),7.35-7.54(7H,m)。

[1331] 实施例58

[1332] N-{4-[反式-2-(苄基氨基)环丙基]苯基}-Nα-[(苄氧基)羰基]-D-苯基丙氨酰胺盐酸盐

[1333] 

[1334] 向文献(J.Am.Chem.Soc.2010,132,6827.)所描述的N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-Nα-[(苄氧基)羰基]-D-苯基丙氨酰胺盐酸盐(100mg)、碳酸氢钠(27.0mg)和甲醇(4.00mL)的混合物中加入苯甲醛(0.022mL)，并将该混合物在70℃下搅拌1小时。将该反应混合物用脱水THF(6.00mL)稀释，在冰浴中冷却。加入硼氢化钠(24.4mg)，并将该混合物在0℃下搅拌2小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液，并将该混合物减压浓缩。向残余物中加入水，并将该混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层，用饱和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压浓缩。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，将含有目标产物的馏份合并，并浓缩。将残余物溶于甲醇(5.00mL)中，加入10%盐酸甲醇溶液(1.00mL)，并将该混合物减压浓缩，得到标题化合物(84.6mg)。

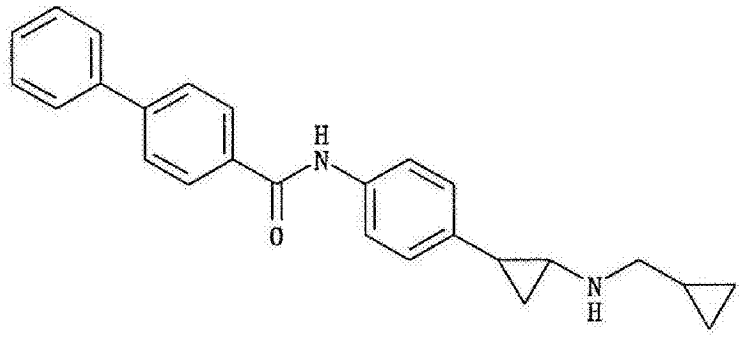
[1335] MS(API+):[M+H]+520.4。

[1336] 1H NMR(300MHz,CD3OD)δ1.25-1.41(1H,m),1.42-1.55(1H,m),2.35-2.48(1H,m),2.88-3.03(2H,m),3.03-3.20(1H,m),4.37(2H,s),4.47(1H,t,J=7.4Hz),4.96-5.13(2H,m),7.05(2H,d,J=8.5Hz),7.15-7.36(10H,m),7.36-7.53(7H,m)。

[1337] 在下面实施例中，省略了结构式中的盐(例如，HCl、2HCl、TFA、2TFA)的说明。

[1338] 实施例59

[1339] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1340] 

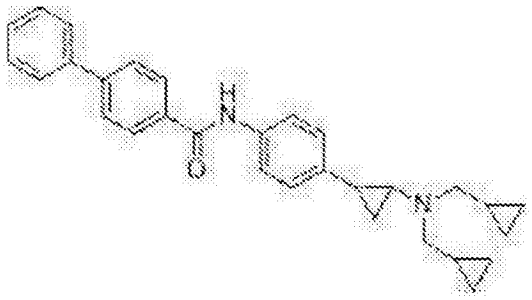
[1341] 将N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐(2.2g)的甲醇(75mL)/THF(75mL)溶液用冰冷却,并加入环丙基甲醛(549mg)和碳酸氢钠(1.01g)。将该反应混合物在60℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(456mg)。将该反应混合物搅拌1小时,并加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯,乙酸乙酯/甲醇)纯化残余物。加入10%盐酸甲醇溶液,并减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(1.62g)。

[1342] MS(API+):$[M+H]^+$383.1。

[1343] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.38-0.48(2H,m),0.69-0.78(2H,m),1.06-1.21(1H,m),1.35-1.55(2H,m),2.47(1H,ddd,J=10.1,6.5,3.5Hz),2.96-3.04(1H,m),3.09(2H,dd,J=7.5,2.1Hz),7.21(2H,d,J=8.7Hz),7.36-7.44(1H,m),7.45-7.53(2H,m),7.65-7.73(4H,m),7.78(2H,d,J=8.5Hz),8.02(2H,d,J=8.7Hz)。

[1344] 实施例60

[1345] N-(4-{反式-2-[二(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1346] 

[1347] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐(100mg)的甲醇(5.4mL)溶液中加入乙酸(0.6mL)、环丙基甲醛(0.023mL)和2-甲基吡啶-硼烷复合物(44mg)。将该反应混合物在室温下搅拌21小时,并加入DMF(4mL)和2-甲基吡啶-硼烷复合物(29.3mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时,并加入环丙基甲醛(0.010mL)。将该反应混合物在室温下搅拌3小时,并加入环丙基甲醛(0.008mL)。将该反应混合物在室温下搅拌1小时,加入水和乙酸乙酯,并将该混合物减压浓缩。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并萃取物,用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,向获得的产物中加入10%盐酸甲醇溶液(1.0mL)。减压蒸发溶剂,得到标题化合物(26.1mg)。

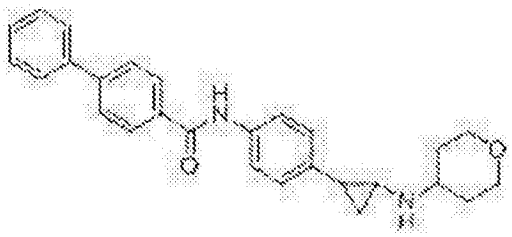
[1348] MS(API+):$[M+H]^+$437.3。

[1349] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.27-0.61(4H,m),0.61-0.96(4H,m),1.03-1.39(2H,m),

1.52(1H,brs),1.77(1H,brs),2.71(2H,s),3.11-3.55(4H,m),7.20(2H,d,J=7.6Hz),7.34-7.55(3H,m),7.63-7.84(6H,m),8.03(2H,d,J=8.1Hz)。

[1350] 实施例61

[1351] N-{4-[反式-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1352] 

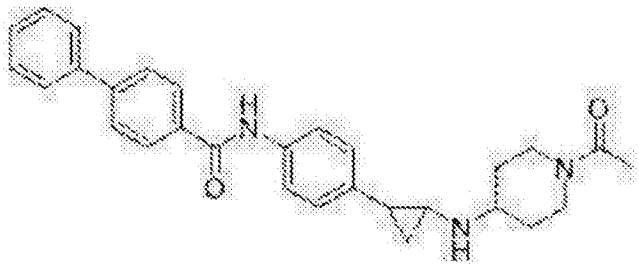
[1353] 利用与实施例59相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐(120mg)和四氢-4H-吡喃-4-酮(32.9mg)获得标题化合物(39mg)。

[1354] MS(API+):$[M+H]^+$413.4。

[1355] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.37-1.58(2H,m),1.64-1.83(2H,m),2.10(2H,d,J=11.6Hz),2.42-2.57(1H,m),2.93-3.05(1H,m),3.41-3.67(3H,m),4.04(2H,d,J=8.1Hz),7.21(2H,d,J=8.0Hz),7.34-7.55(3H,m),7.65-7.82(6H,m),8.01(2H,d,J=8.1Hz)。

[1356] 实施例62

[1357] N-(4-{反式-2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1358] 

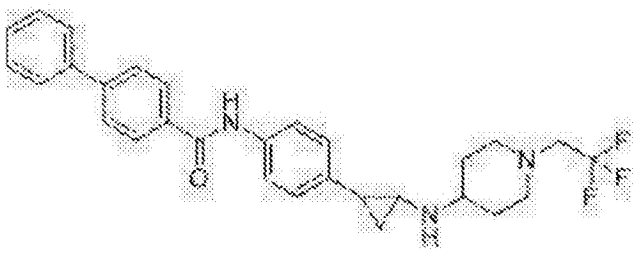
[1359] 利用与实施例59相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐(120mg)和1-乙酰基哌啶-4-酮(46.4mg)获得标题化合物(31mg)。

[1360] MS(API+):$[M+H]^+$454.3。

[1361] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.06-1.88(5H,m),2.03-2.43(5H,m),2.51-3.16(3H,m),3.50-3.87(1H,m),3.97-4.25(1H,m),4.49-4.78(1H,m),7.19-7.53(5H,m),7.66-7.81(6H,m),8.03(2H,d,J=7.4Hz)。

[1362] 实施例63

[1363] N-{4-[反式-2-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氨基}环丙基]苯基}联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1364] 

[1365] 利用与实施例59相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺

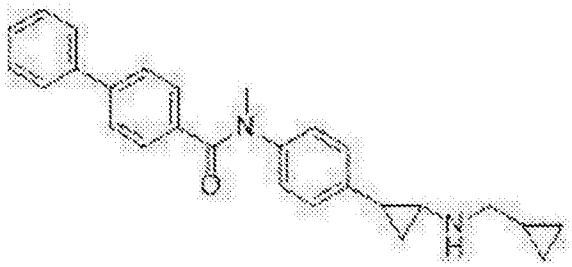
盐酸盐(164mg)和1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-酮(91mg)获得标题化合物(23mg)。

[1366] MS(API+):$[M+H]^+$494.3

[1367] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.43-1.60(2H,m),1.82-1.98(2H,m),2.20-2.32(2H,m),2.45-2.57(1H,m),2.69-2.85(3H,m),2.98-3.06(1H,m),3.36-3.75(4H,m),7.23(2H,d,J=8.6Hz),7.39-7.44(1H,m),7.47-7.53(2H,m),7.68-7.73(4H,m),7.79(2H,d,J=8.7Hz),8.01-8.06(2H,m)。

[1368] 实施例64

[1369] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-N-甲基联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1370] 

[1371] A)(反式-2-{4-[(联苯-4-基羰基)(甲基)氨基]苯基}环丙基)(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1372] 在冰冷却下,向N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐(90mg)和三乙胺(43.5mg)的THF(2mL)溶液中加入焦碳酸二叔丁酯(60.9mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并加入水。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物溶于DMF(2.5mL)中,在冰冷却下,加入氢化钠(12.9mg),并将该混合物搅拌1小时。在冰冷却下,向该反应混合物中加入甲基碘(52.9mg),将该混合物在室温下搅拌过夜,并倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(105mg)。

[1373] MS(API+):$[M-tBu+2H]^+$441.3。

[1374] B)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-N-甲基联苯-4-甲酰胺盐酸盐

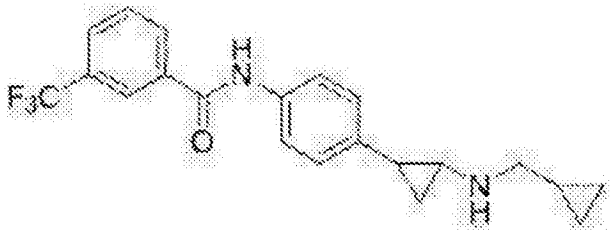
[1375] 在冰冷却下,向(反式-2-{4-[(联苯-4-基羰基)(甲基)氨基]苯基}环丙基)(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(248mg)的THF(5mL)溶液中加入10%盐酸甲醇(20mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(62mg)。

[1376] MS(API+):$[M+H]^+$397.3。

[1377] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.19-0.29(2H,m),0.50-0.61(2H,m),0.87-1.02(1H,m),1.16-1.30(1H,m),1.31-1.43(1H,m),2.30(1H,ddd,J=10.2,6.5,3.7Hz),2.82(1H,dt,J=7.8,4.0Hz),2.90(2H,d,J=7.5Hz),3.37(3H,s),6.97-7.08(4H,m),7.19-7.41(7H,m),7.42-7.48(2H,m)。

[1378] 实施例65

[1379] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1380] 

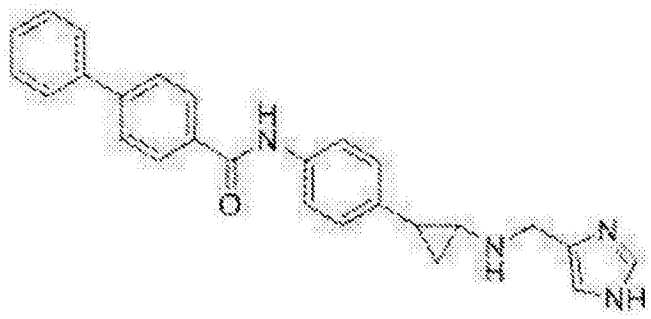
[1381] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(150mg)的甲醇(10mL)/THF(10mL)溶液中加入环丙基甲醛(38.3mg)和碳酸氢钠(70.6mg)。将该反应混合物在60℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(31.8mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时,用冰冷却至0℃,并加入碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用水洗涤萃取物,用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/甲醇)纯化残余物。向获得的产物中加入10%盐酸甲醇溶液,并减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(79mg)。

[1382] MS(API+):$[M+H]^+$375.2。

[1383] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.42(2H,m),0.68-0.78(2H,m),1.05-1.18(1H,m),1.34-1.54(2H,m),2.46(1H,ddd,J=10.2,6.5,3.3Hz),2.98(1H,m),3.08(2H,dd,J=7.5,2.1Hz),7.20(2H,d,J=8.5Hz),7.63-7.77(3H,m),7.89(1H,d,J=7.7Hz),8.13-8.28(2H,m)。

[1384] 实施例66

[1385] N-(4-{反式-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺二盐酸盐

[1386] 

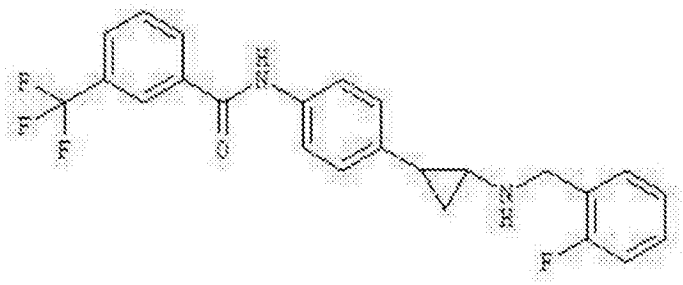
[1387] 利用与实施例59相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]联苯-4-甲酰胺盐酸盐(150mg)和1H-咪唑-4-甲醛(39.5mg)获得标题化合物(78mg)。

[1388] MS(API+):$[M+H]^+$409.0。

[1389] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.40-1.49(1H,m),1.60(1H,ddd,J=10.6,6.7,4.3Hz),2.51-2.61(1H,m),3.08(1H,dq,J=4.3,3.2Hz),4.61(2H,d,J=2.1Hz),7.16(2H,d,J=8.5Hz),7.36-7.43(1H,m),7.44-7.52(2H,m),7.65-7.73(4H,m),7.75-7.82(3H,m),8.01(2H,d,J=8.5Hz),9.02(1H,d,J=1.1Hz)。

[1390] 实施例67

[1391] N-(4-{反式-2-[(2-氟苄基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1392] 

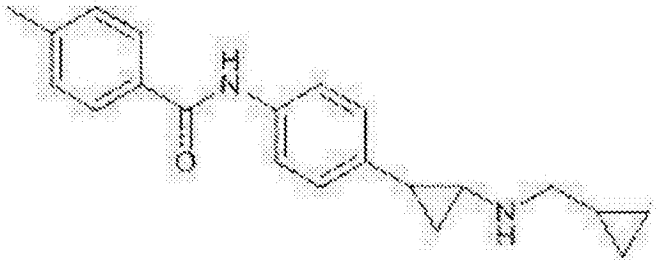
[1393] 利用与实施例65相似的方法，由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(120mg)和2-氟苯甲醛(54.3mg)获得标题化合物(90mg)。

[1394] MS(API+):$[M+H]^+$429.0。

[1395] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.36-1.55(2H,m),2.36-2.48(1H,m),3.03(1H,dt,J=7.5,3.8Hz),4.47(2H,s),7.15(2H,d,J=7.9Hz),7.20-7.34(2H,m),7.47-7.60(2H,m),7.63-7.80(3H,m),7.91(1H,d,J=7.9Hz),8.16-8.30(2H,m)。

[1396] 实施例68

[1397] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐

[1398] 

[1399] A)(4-{反式-2-[(叔丁氧羰基)氨基]环丙基}苯基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯

[1400] 向文献(J.Am.Chem.Soc.,2010,132,6827.)所描述的[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(16.8g)和三乙胺(11.32mL)的THF(338mL)溶液中加入氯甲酸2,2,2-三氯乙基酯(11.2mL)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，并倒入饱和氯化铵水溶液中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到标题化合物(19.0g)。

[1401] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ1.07-1.19(2H,m),1.45(9H,s),1.95-2.08(1H,m),2.68(1H,brs),4.81(3H,brs),6.84(1H,brs),7.11(2H,d,J=7.8Hz),7.31(2H,d,J=7.8Hz)。

[1402] B)[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯盐酸盐

[1403] 将(4-{反式-2-[(叔丁氧羰基)氨基]环丙基}苯基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯(19.0g)溶于4N盐酸/环戊基甲醚溶液(188mL)中，并将该混合物在室温下搅拌3小时。减压蒸发溶剂，得到标题化合物(16.2g)。

[1404] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.09-1.22(1H,m),1.24-1.37(1H,m),2.16-2.30(1H,m),2.69-2.81(1H,m),4.93(2H,s),7.11(2H,d,J=8.3Hz),7.43(2H,d,J=8.3Hz),8.21(3H,brs),10.11(1H,brs)。

[1405] C)(4-{反式-2-[(叔丁氧羰基)(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯

[1406] 向[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯盐酸盐(16.2g)和碳酸氢钠(7.56g)的THF(112mL)/甲醇(112mL)溶液中加入环丙基甲醛(4.37mL)。将该反应

混合物在60℃下搅拌2小时，用冰冷却至0℃，并加入硼氢化钠(3.4g)。将该反应混合物在室温下搅拌1小时，并加入焦碳酸二叔丁酯(14.7g)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，并倒入水中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到标题化合物(15.9g)。

[1407] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.05-0.15(1H,m),0.16-0.27(1H,m),0.32-0.51(2H,m),0.89-1.04(1H,m),1.12-1.25(2H,m),1.35(9H,s),2.00-2.08(1H,m),2.62-2.75(1H,m),2.99(1H,dd,J=14.2,6.9Hz),3.17(1H,dd,J=14.2,6.9Hz),4.93(2H,s),7.08(2H,d,J=8.7Hz),7.40(2H,d,J=8.1Hz),10.06(1H,brs)。

[1408] D)[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1409] 向(4-{反式-2-[(叔丁氧羰基)(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯(15.9g)的THF(166mL)溶液中加入锌粉(32.6g)和乙酸(5mL)。将该反应混合物在室温下搅拌5小时，加入1N氢氧化钠水溶液(100mL)和乙酸乙酯(500mL)，并将该混合物通过硅藻土过滤。从母液中分离出有机层，依次用水和饱和盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(NH,己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到标题化合物(6.83g)。

[1410] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.06-0.16(1H,m),0.16-0.26(1H,m),0.33-0.48(2H,m),0.89-1.12(3H,m),1.36(9H,s),1.85-1.95(1H,m),2.53-2.60(1H,m),2.97(1H,dd,J=14.2,6.8Hz),3.15(1H,dd,J=14.2,6.8Hz),4.83(2H,s),6.46(2H,d,J=7.9Hz),6.80(2H,d,J=7.9Hz)。

[1411] E)(环丙基甲基)(反式-2-{4-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1412] 向[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(75.0mg)和三乙胺(41.5μl)的THF(1.24mL)溶液中加入4-甲苯酰氯(39.4μl)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，并倒入饱和氯化铵水溶液中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到标题化合物(104.3mg)。

[1413] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.06-0.16(1H,m),0.18-0.29(1H,m),0.34-0.51(2H,m),0.91-1.04(1H,m),1.11-1.25(2H,m),1.36(9H,s),2.01-2.11(1H,m),2.38(3H,s),2.67-2.76(1H,m),3.00(1H,dd,J=14.3,7.0Hz),3.19(1H,dd,J=14.3,7.1Hz),7.11(2H,d,J=8.1Hz),7.33(2H,d,J=7.7Hz),7.66(2H,d,J=8.2Hz),7.86(2H,d,J=7.7Hz),10.08(1H,s)。

[1414] F)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐

[1415] 将(环丙基甲基)(反式-2-{4-[(4-甲基苯甲酰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(104.3mg)溶于4N盐酸/环戊基甲醚溶液(4mL)中，并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶，得到标题化合物(65.0mg)。

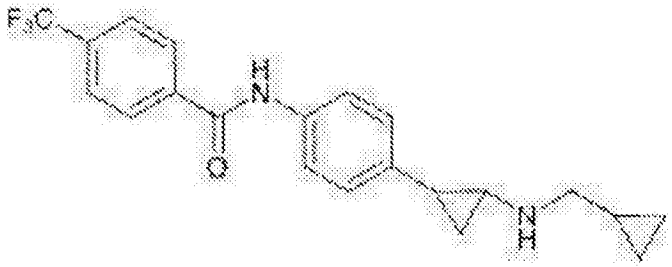
[1416] MS(API+):$[M+H]^+$321.2。

[1417] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.41(2H,m),0.52-0.63(2H,m),0.99-1.13(1H,m),1.21-1.32(1H,m),1.42-1.56(1H,m),2.38(3H,s),2.41-2.47(1H,m),2.84-3.04(3H,m),7.15(2H,d,J=7.6Hz),7.33(2H,d,J=7.6Hz),7.71(2H,d,J=7.9Hz),7.86(2H,d,J=7.9Hz),9.15(2H,brs),10.14(1H,s)。

[1418] 实施例69

[1419] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸

盐

[1420] 

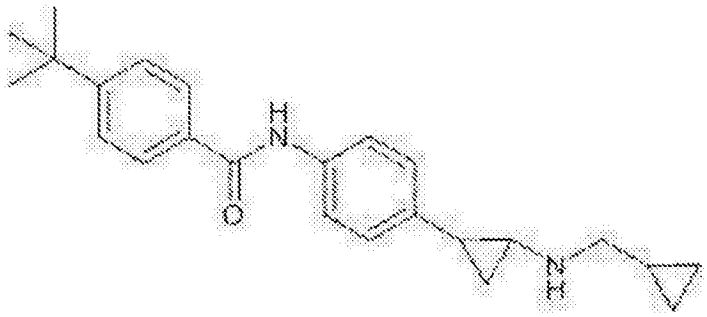
[1421] 利用与实施例68的步骤E和F相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(73.0mg)和4-(三氟甲基)苯甲酰氯(43.0μl)获得标题化合物(65.9mg)。

[1422] MS(API+):$[M+H]^+$375.4。

[1423] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.31-0.43(2H,m),0.50-0.64(2H,m),1.01-1.15(1H,m),1.23-1.33(1H,m),1.43-1.60(1H,m),2.43-2.48(1H,m),2.83-3.03(3H,m),7.18(2H,d,J=8.2Hz),7.72(2H,d,J=8.2Hz),7.92(2H,d,J=8.2Hz),8.15(2H,d,J=8.2Hz),9.27(2H,brs),10.48(1H,s)。

[1424] 实施例70

[1425] 4-叔丁基-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺盐酸盐

[1426] 

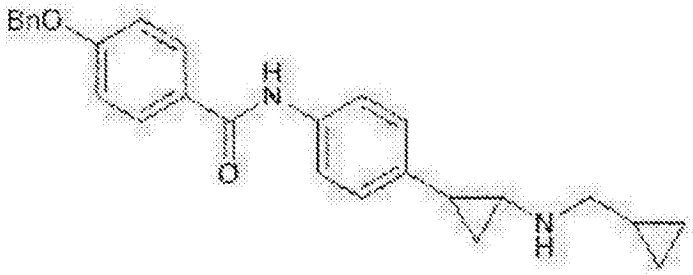
[1427] 利用与实施例68的步骤E和F相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(71.3mg)和4-叔丁基苯甲酰氯(55.3μl)获得标题化合物(67.6mg)。

[1428] MS(API+):$[M+H]^+$363.4。

[1429] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.41(2H,m),0.53-0.65(2H,m),0.98-1.13(1H,m),1.21-1.29(1H,m),1.32(9H,s),1.41-1.55(1H,m),2.39-2.48(1H,m),2.81-3.05(3H,m),7.15(2H,d,J=8.1Hz),7.54(2H,d,J=8.1Hz),7.71(2H,d,J=8.1Hz),7.88(2H,d,J=8.1Hz),9.16(2H,brs),10.16(1H,s)。

[1430] 实施例71

[1431] 4-(苄氧基)-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺盐酸盐

[1432] 

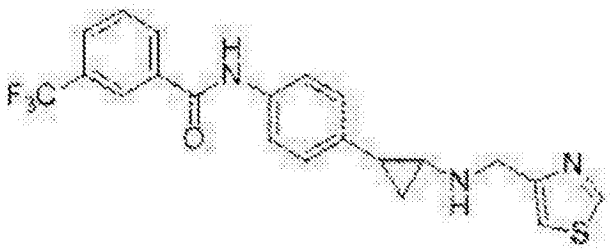
[1433] 利用与实施例68的步骤E和F相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(70.9mg)和4-(苄氧基)苯甲酰氯(69.4mg)获得标题化合物(50.2mg)。

[1434] MS(API+):$[M+H]^+$413.3。

[1435] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.30-0.40(2H,m),0.51-0.63(2H,m),0.96-1.13(1H,m),1.21-1.32(1H,m),1.39-1.53(1H,m),2.42(1H,m),2.85-3.04(3H,m),5.21(2H,s),7.05-7.20(4H,m),7.30-7.51(5H,m),7.70(2H,d,J=7.8Hz),7.94(2H,d,J=8.2Hz),9.03(2H,brs),10.07(1H,s)。

[1436] 实施例72

[1437] N-(4-{反式-2-[(1,3-噻唑-4-基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1438] 

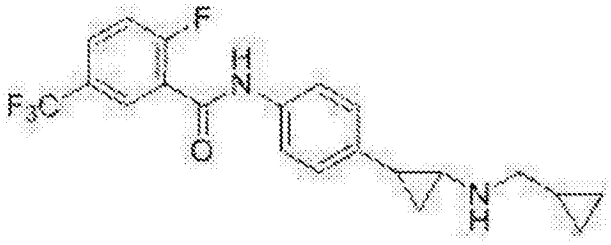
[1439] 利用与实施例65相似的方法，由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(80mg)和1,3-噻唑-4-甲醛(33mg)获得标题化合物(40mg)。

[1440] MS(API+):$[M+H]^+$417.9。

[1441] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.34-1.55(2H,m),2.40-2.50(1H,m),3.04(1H,td,J=4.3,3.4Hz),4.58(2H,s),7.14(2H,d,J=8.5Hz),7.64-7.79(4H,m),7.90(1H,d,J=7.9Hz),8.16-8.29(2H,m),9.10(1H,d,J=1.9Hz)。

[1442] 实施例73

[1443] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1444] 

[1445] A)(环丙基甲基)[反式-2-(4-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1446] 将[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(80.0mg)和三乙胺(32.1mg)的乙腈(3mL)溶液用冰冷却,并加入2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰氯(71.9mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时,并在冰冷却下倒入水中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(115mg)。

[1447] MS(API+):$[M-tBu+2H]^+$437.0。

[1448] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ0.12-0.31(2H,m),0.37-0.54(2H,m),0.93-1.12(1H,m),1.22-1.30(2H,m),1.45(9H,s),2.07-2.16(1H,m),2.78-2.88(1H,m),2.99-3.13(1H,m),3.19-3.35(1H,m),7.16(2H,d,J=8.1Hz),7.28-7.38(1H,m),7.57(2H,d,J=8.0Hz),7.75-7.84(1H,m),8.38(1H,d,J=14.4Hz),8.49(1H,d,J=6.7Hz)。

[1449] B)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

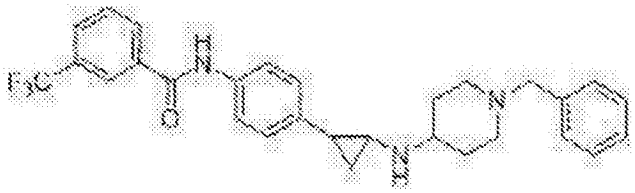
[1450] 将(环丙基甲基)[反式-2-(4-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(110mg)的THF(1mL)溶液用冰冷却,并加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(15mL)。将该混合物在室温下搅拌过夜,并减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(72.0mg)。

[1451] MS(API+):$[M+H]^+$393.0。

[1452] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.38-0.48(2H,m),0.69-0.79(2H,m),1.09-1.18(1H,m),1.36-1.58(2H,m),2.49(1H,ddd,J=10.0,6.5,3.7Hz),2.96-3.04(1H,m),3.09(2H,dd,J=7.5,2.1Hz),7.21(2H,d,J=8.7Hz),7.48(1H,t,J=9.2Hz),7.66(2H,d,J=8.7Hz),7.86-7.97(1H,m),8.04(1H,dd,J=6.2,2.3Hz)。

[1453] 实施例74

[1454] N-(4-{反式-2-[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1455] 

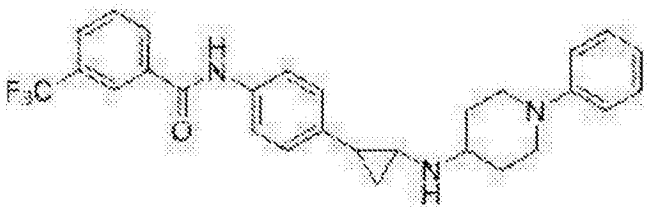
[1456] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(80mg)和1-苄基哌啶-4-酮(55.2mg)获得标题化合物(65mg)。

[1457] MS(API+):$[M+H]^+$494.2。

[1458] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.42-1.63(2H,m),2.02-2.21(2H,m),2.39-2.59(3H,m),3.03(1H,brs),3.14-3.25(2H,m),3.56-3.74(3H,m),4.37(2H,brs),7.23(2H,d,J=8.2Hz),7.50-7.61(5H,m),7.66-7.80(3H,m),7.92(1H,d,J=7.7Hz),8.16-8.29(2H,m)。

[1459] 实施例75

[1460] N-(4-{反式-2-[(1-苯基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1461] 

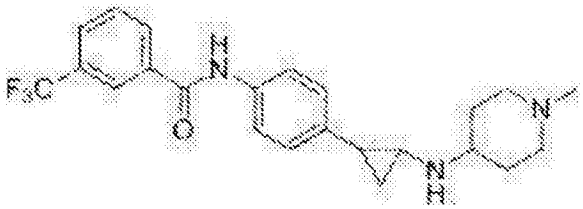
[1462] 利用与实施例65相似的方法，由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(80mg)和1-苯基哌啶-4-酮(51.1mg)获得标题化合物(45mg)。

[1463] MS(API+):$[M+H]^+$480.1。

[1464] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.46-1.69(2H,m),2.22-2.44(2H,m),2.46-2.66(3H,m),3.06-3.16(1H,m),3.59-3.97(5H,m),7.27(2H,d,J=8.3Hz),7.43-7.51(1H,m),7.53-7.61(2H,m),7.62-7.68(2H,m),7.69-7.79(3H,m),7.91(1H,d,J=7.8Hz),8.16-8.30(2H,m)。

[1465] 实施例76

[1466] N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1467] 

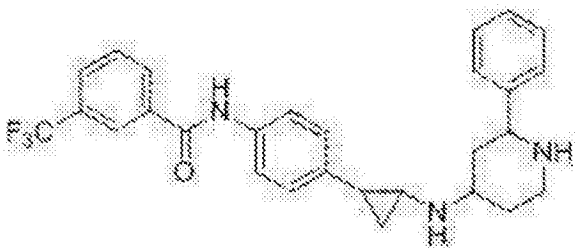
[1468] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(80mg)的甲醇(3mL)/THF(3mL)溶液中加入1-甲基哌啶-4-酮(33.0mg)和碳酸氢钠(37.7mg)。将该反应混合物在60℃下搅拌2小时，用冰冷却至0℃，并加入硼氢化钠(17.0mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时，用冰冷却至0℃，并加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯，乙酸乙酯/甲醇)纯化残余物。加入10%盐酸甲醇溶液，并减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶，得到标题化合物(40mg)。

[1469] MS(API+):$[M+H]^+$418.0。

[1470] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.42-1.65(2H,m),2.02-2.22(2H,m),2.34-2.63(3H,m),2.92(3H,s),3.01-3.27(3H,m),3.60-3.78(3H,m),7.24(2H,d,J=8.3Hz),7.67-7.79(3H,m),7.91(1H,d,J=7.5Hz),8.17-8.28(2H,m)。

[1471] 实施例77

[1472] N-(4-{反式-2-[(2-苯基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1473] 

[1474] A)2-苯基-4-{[反式-2-(4-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙基]氨基}

哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[1475] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(60mg)的甲醇(1.5mL)/THF(1.5mL)溶液中加入4-氧代-2-苯基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(60.2mg)和碳酸氢钠(28.3mg)。将该反应混合物在60℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(12.7mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时,用冰冷却至0℃,并加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/甲醇)纯化残余物,得到标题化合物(62mg)。

[1476] MS(API+):$[M-Boc+H]^+$480.1。

[1477] B)N-(4-{反式-2-[(2-苯基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

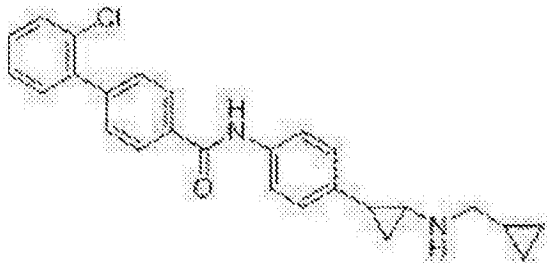
[1478] 将2-苯基-4-{[反式-2-(4-{[3-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙基]氨基}哌啶-1-甲酸叔丁基酯(62mg)溶于THF(0.5mL)中,并将该混合物用冰冷却至0℃。加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(5.0mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(24mg)。

[1479] MS(API+):$[M+H]^+$480.1。

[1480] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.43-1.55(1H,m),1.56-1.67(1H,m),2.05-2.21(1H,m),2.31(1H,d,J=12.1Hz),2.47-2.67(3H,m),3.07(1H,d,J=3.4Hz),3.35-3.40(1H,m),3.62-3.72(1H,m),3.83-3.98(1H,m),4.49(1H,d,J=12.6Hz),7.22(2H,t,J=9.8Hz),7.48-7.59(5H,m),7.64-7.78(3H,m),7.90(1H,d,J=8.1Hz),8.15-8.31(2H,m)。

[1481] 实施例78

[1482] 2'-氯-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1483] 

[1484] A)[反式-2-(4-{[(2'-氯联苯-4-基)羰基]氨基}苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1485] 利用与实施例79的步骤A相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(75.0mg)和2'-氯联苯-4-甲酸(69.2mg)获得标题化合物(115mg)。

[1486] MS(API+):$[M-tBu+2H]^+$461.0。

[1487] B)2'-氯-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

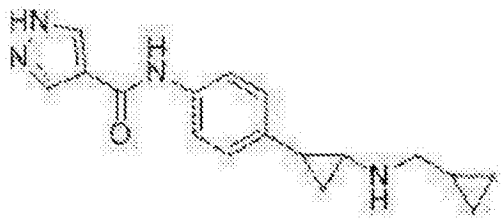
[1488] 将[反式-2-(4-{[(2'-氯联苯-4-基)羰基]氨基}苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(115mg)溶于THF(0.5mL)中,并将该混合物用冰冷却至0℃。加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(5mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(65.0mg)。

[1489] MS(API+):$[M+H]^+$417.0。

[1490] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.38-0.52(2H,m),0.69-0.80(2H,m),1.14(1H,tt,J=7.8,4.8Hz),1.40(1H,m),1.48-1.59(1H,m),2.50(1H,ddd,J=10.2,6.6,3.6Hz),3.00(1H,m),3.06-3.16(2H,m),7.21(2H,d,J=8.7Hz),7.34-7.47(3H,m),7.49-7.63(3H,m),7.70(2H,d,J=8.7Hz),8.00(2H,d,J=8.5Hz)。

[1491] 实施例79

[1492] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

[1493] 

[1494] A)(环丙基甲基)(反式-2-{4-[(1H-吡唑-4-基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1495] 将[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(75mg)的DMF(3mL)溶液用冰冷却,并加入1H-吡唑-4-甲酸(33.4mg)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(143mg)、1-羟基苯并三唑(49.4mg)和二异丙基乙胺(80mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并在冰冷却下加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用水和饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(72mg)。

[1496] MS(API+):$[M-tBu+2H]^+$341.0。

[1497] B)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

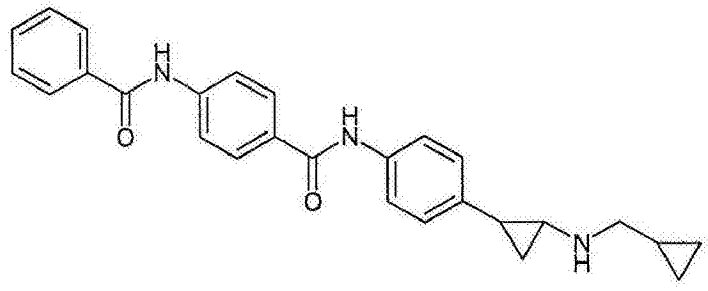
[1498] 将(环丙基甲基)(反式-2-{4-[(1H-吡唑-4-基羰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(72mg)溶于THF(0.5mL)中,并将该混合物用冰冷却至0℃。加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(4.5mL),并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(45mg)。

[1499] MS(API+):$[M+H]^+$297.0。

[1500] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.37-0.47(2H,m),0.68-0.76(2H,m),1.04-1.22(1H,m),1.33-1.43(1H,m),1.45-1.55(1H,m),2.48(1H,ddd,J=10.1,6.5,3.6Hz),2.93-3.01(1H,m),3.08(2H,dd,J=7.4,1.6Hz),6.87(1H,brs),7.17(2H,d,J=8.3Hz),7.67(2H,d,J=8.5Hz),7.74(1H,brs)。

[1501] 实施例80

[1502] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-[(苯基羰基)氨基]苯甲酰胺盐酸盐

[1503] 

[1504] A)[反式-2-(4-{[4-(苯甲酰氨基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯

[1505] 向[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(90.9mg)、4-苯甲酰胺基苯甲酸(87mg)和1-羟基苯并三唑(60.9mg)的DMF(1.5mL)溶液中加入N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(86mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时,并倒入0.5N盐酸中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物用乙酸乙酯/二异丙醚洗涤,得到标题化合物(98.0mg)。

[1506] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.07-0.17(1H,m),0.18-0.29(1H,m),0.34-0.52(2H,m),0.91-1.02(1H,m),1.15-1.28(2H,m),1.37(9H,s),2.01-2.12(1H,m),2.67-2.76(1H,m),3.00(1H,dd,J=14.5,7.0Hz),3.20(1H,dd,J=14.5,6.9Hz),7.12(2H,d,J=8.7Hz),7.50-7.63(3H,m),7.67(2H,d,J=8.7Hz),7.91-8.01(6H,m),10.09(1H,s),10.51(1H,s)。

[1507] B)4-(苯甲酰氨基)-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺盐酸盐

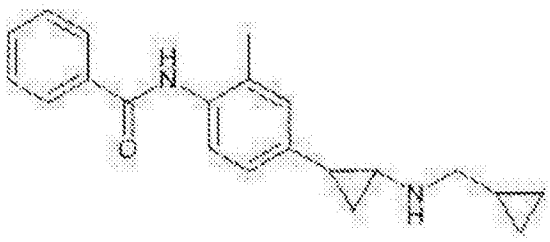
[1508] 将[反式-2-(4-{[4-(苯甲酰氨基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(98.0mg)溶于4N盐酸/环戊基甲醚溶液(1mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(44.6mg)。

[1509] MS(API+):[M+H]$^+$426.4。

[1510] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.41(2H,m),0.54-0.64(2H,m),0.98-1.14(1H,m),1.23-1.33(1H,m),1.43-1.55(1H,m),2.39-2.47(1H,m),2.85-3.05(3H,m),7.16(2H,d,J=8.4Hz),7.51-7.66(3H,m),7.73(2H,d,J=8.3Hz),7.89-8.05(6H,m),9.13(2H,brs),10.15(1H,s),10.53(1H,s)。

[1511] 实施例81

[1512] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}-2-甲基苯基)苯甲酰胺盐酸盐

[1513] 

[1514] A)N-(4-溴-2-甲基苯基)苯甲酰胺

[1515] 向4-溴-2-甲基苯胺(3.55g)的吡啶(95mL)溶液中加入苯甲酰氯(2.66mL)。将该反应混合物在室温下搅拌1小时,并减压蒸发溶剂。向残余物中加入2N盐酸。用乙酸乙酯萃取该混合物,依次用1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物用二异丙醚洗涤,得到标题化合物(4.35g)。

[1516] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.24(3H,s),7.33(1H,d,J=8.5Hz),7.41(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),7.49-7.64(4H,m),7.94-8.00(2H,m),9.90(1H,brs)。

[1517] B)反式-2-[4-(苯甲酰基氨基)-3-甲基苯基]环丙烷甲酸乙酯

[1518] 向N-(4-溴-2-甲基苯基)苯甲酰胺(4.35g)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.54g)的THF(64.3mL)/水(10.7mL)溶液中加入1,1'-二(二苯基膦基)

二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷复合物(0.367g)和三乙胺(4.18mL)。将该反应混合物在60℃搅拌过夜，并倒入饱和氯化铵水溶液中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到含有N-(2-甲基-4-乙烯基苯基)苯甲酰胺的混合物(4.42g)。在80℃，用1小时或更长时间向该混合物(4.42g)和氯化铜(I)(0.233g)的甲苯(36mL)/THF(5mL)溶液中逐滴加入重氮基醋酸乙酯(9.79mL)的甲苯(25mL)溶液。将该反应混合物在80℃搅拌过夜，冷却至室温，并通过硅藻土过滤。减压浓缩母液，用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到标题化合物(1.29g)。

[1519] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.21(3H,t,J=6.7Hz),1.34-1.53(2H,m),1.87-2.01(1H,m),2.20(3H,s),2.35-2.46(1H,m),4.11(2H,q,J=6.7Hz),7.01(1H,d,J=8.0Hz),7.09(1H,s),7.23(1H,d,J=8.0Hz),7.47-7.62(3H,m),7.97(2H,d,J=7.5Hz),9.83(1H,s)。

[1520] C)反式-2-[4-(苯甲酰基氨基)-3-甲基苯基]环丙甲酸

[1521] 向反式-2-[4-(苯甲酰氨基)-3-甲基苯基]环丙甲酸乙酯(1.29g)的乙醇(7.98mL)溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(7.98mL)。将该反应混合物在50℃下搅拌6.5小时，在冰冷却下，加入1N盐酸(10mL)，并将该混合物在冰冷却下搅拌1小时。过滤收集沉淀，得到标题化合物(576.9mg)。

[1522] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.30-1.47(2H,m),1.74-1.85(1H,m),2.20(3H,s),2.31-2.44(1H,m),7.00(1H,d,J=8.3Hz),7.07(1H,s),7.19-7.27(1H,m),7.46-7.67(3H,m),7.97(2H,d,J=7.6Hz),9.82(1H,s),12.30(1H,brs)。

[1523] D){反式-2-[4-(苯甲酰基氨基)-3-甲基苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1524] 向反式-2-[4-(苯甲酰基氨基)-3-甲基苯基]环丙甲酸(576.0mg)中加入甲苯(200mL)，并减压蒸发溶剂。将残余物悬浮在甲苯(10mL)中，并加入三乙胺(0.326mL)、THF(2mL)和叠氮磷酸二苯酯(0.504mL)。将该反应混合物在室温下搅拌1小时，并加入叔丁醇(1.83mL)。将该反应混合物在80℃搅拌过夜，并倒入饱和氯化铵水溶液中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。

[1525] 用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到标题化合物(125.8mg)。

[1526] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.01-1.14(2H,m),1.39(9H,s),1.80-1.94(1H,m),2.19(3H,s),2.54-2.67(1H,m),6.92(1H,dd,J=8.1,1.5Hz),6.99(1H,d,J=1.5Hz),7.19(1H,d,J=8.1Hz),7.22-7.28(1H,m),7.46-7.63(3H,m),7.97(2H,d,J=6.6Hz),9.81(1H,s)。

[1527] E)N-[4-(反式-2-氨基环丙基)-2-甲基苯基]苯甲酰胺盐酸盐

[1528] 将{反式-2-[4-(苯甲酰氨基)-3-甲基苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯(125.8mg)溶于4N盐酸/环戊基甲醚溶液(1.5mL)中，并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂，得到标题化合物(95.9mg)。

[1529] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.16-1.29(1H,m),1.31-1.42(1H,m),2.21(3H,s),2.24-2.33(1H,m),2.77-2.86(1H,m),7.01(1H,dd,J=8.1,1.9Hz),7.06(1H,d,J=1.9Hz),7.26(1H,d,J=8.1Hz),7.45-7.67(3H,m),7.97(2H,d,J=6.8Hz),8.32(3H,brs),9.85(1H,s)。

[1530] F)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}-2-甲基苯基)苯甲酰胺盐酸盐

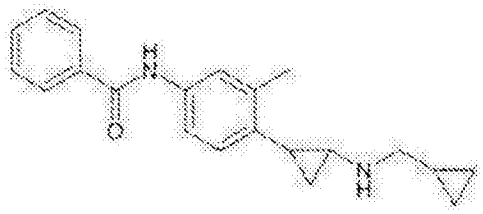
[1531] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)-2-甲基苯基]苯甲酰胺盐酸盐(90.1mg)和碳酸氢钠(50.0mg)的THF(1.49mL)/甲醇(1.49mL)溶液中加入环丙甲醛(0.029mL)。将该反应混合物在60℃下搅拌1小时,用冰冷却至0℃,并加入硼氢化钠(22.51mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,用饱和盐水洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,并减压蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(5mL)中,并加入4N盐酸/乙酸乙酯溶液(0.5mL)。减压蒸发溶剂,将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(55.9mg)。

[1532] MS(API+):$[M+H]^+$321.2。

[1533] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.33-0.41(2H,m),0.54-0.64(2H,m),1.00-1.14(1H,m),1.23-1.34(1H,m),1.47-1.57(1H,m),2.21(3H,s),2.42-2.48(1H,m),2.86-3.05(3H,m),7.02(1H,d,J=8.1Hz),7.08(1H,s),7.26(1H,d,J=8.1Hz),7.44-7.64(3H,m),7.97(2H,d,J=7.4Hz),9.24(2H,brs),9.85(1H,s)。

[1534] 实施例82

[1535] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}-3-甲基苯基)苯甲酰胺盐酸盐

[1536] 

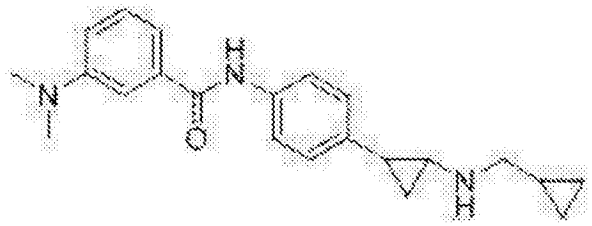
[1537] 利用与实施例81相似的方法,由4-溴-3-甲基苯胺(3.55g)获得标题化合物(50.1mg)。

[1538] MS(API+):$[M+H]^+$321.4。

[1539] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.34-0.43(2H,m),0.54-0.67(2H,m),0.98-1.27(2H,m),1.37-1.51(1H,m),2.39(3H,s),2.41-2.46(1H,m),2.89-3.06(3H,m),6.99(1H,d,J=8.5Hz),7.46-7.66(5H,m),7.94(2H,d,J=7.4Hz),9.04(2H,brs),10.16(1H,s)。

[1540] 实施例83

[1541] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺二(三氟乙酸盐)

[1542] 

[1543] 向[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(30mg)中加入3-(二甲基氨基)苯甲酸(33mg)的DMF(1mL)溶液、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(76mg)和N,N-二异丙基乙胺(26mg),并将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中加入水(1mL)和乙酸乙酯(3mL),并搅拌该混合物。使有机层通过相分离过滤器,利用空气吹扫装置,从分离的液体中蒸发出溶剂。向残余物中加入三氟乙酸(200μL),并将该混合物搅拌1小时。利用空气吹扫装置蒸发溶剂。利用HPLC(柱:YMC Triart C18,

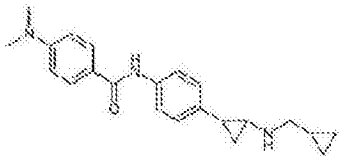
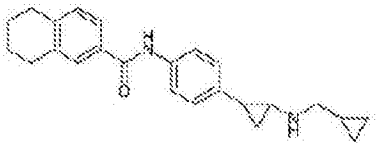
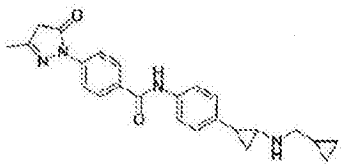
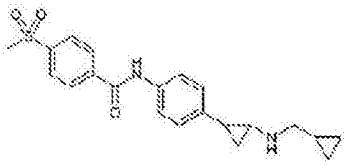
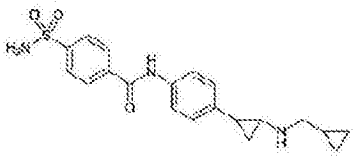
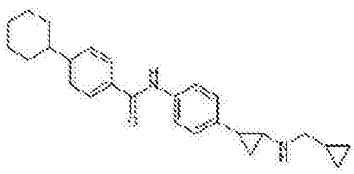
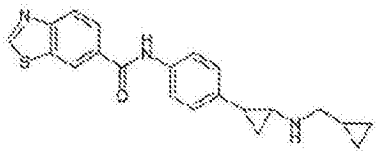
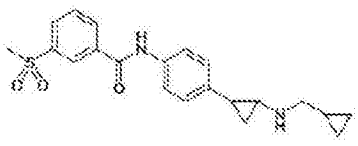
流动相:0.1%三氟乙酸-乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液)纯化残余物,得到标题化合物(12.6mg)。

[1544] MS(API+):$[M+H]^+$350.1。

[1545] 利用上述实施例83所描述的方法或与其类似的方法制备的化合物示于下表中。在该表中,MS表示测定值。

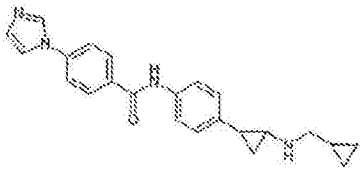
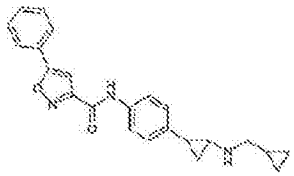
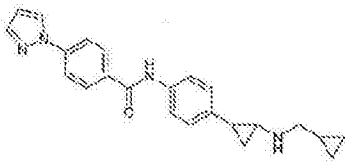
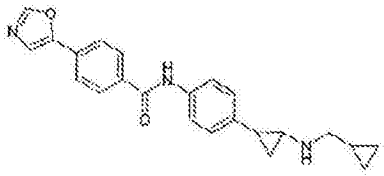
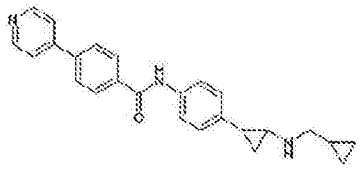
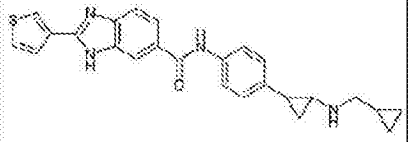
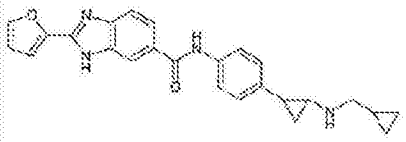
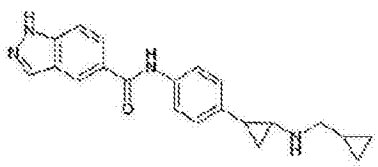
[1546] [表1-6]

[1547]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
84	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺		2CF3COOH	350.1
85	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-甲酰胺		CF3COOH	361.1
86	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(3-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺		CF3COOH	403.1
87	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(甲磺酰基)苯甲酰胺		CF3COOH	385.0
88	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-氨磺酰基苯甲酰胺		CF3COOH	386.0
89	4-环己基-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺		CF3COOH	389.1
90	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1,3-苯并噻唑-6-甲酰胺		CF3COOH	364.0
91	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(甲磺酰基)苯甲酰胺		CF3COOH	385.0

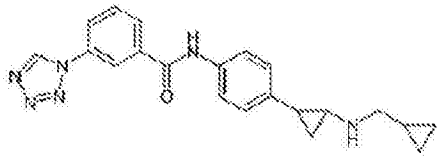
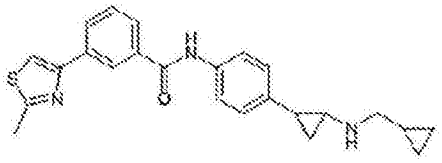
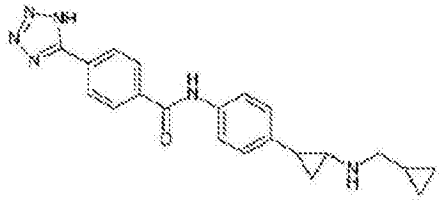
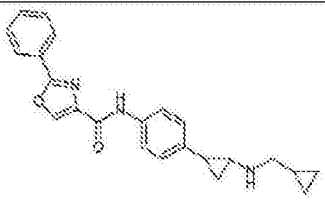
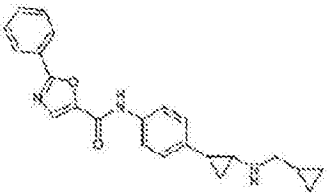
[1548] [表1-7]

[1549]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
92	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酰胺		2CF3COOH	373.0
93	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-5-苯基-1,2-噁唑-3-甲酰胺		CF3COOH	374.0
94	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺		2CF3COOH	373.0
95	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(1,3-噁唑-5-基)苯甲酰胺		CF3COOH	374.0
96	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(吡啶-4-基)苯甲酰胺		2CF3COOH	384.1
97	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2-(3-噻吩基)-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺		CF3COOH	429.1
98	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2-(2-呋喃基)-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺		CF3COOH	413.1
99	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吲唑-5-甲酰胺		2CF3COOH	347.0

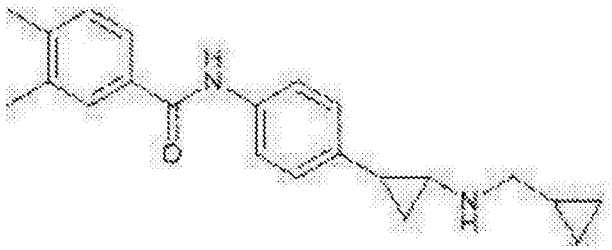
[1550] [表1-8]

[1551]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
100	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺		CF3COOH	375.0
101	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯甲酰胺		CF3COOH	404.1
102	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺		CF3COOH	375.0
103	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2-苯基-1,3-噁唑-4-甲酰胺		CF3COOH	374.0
104	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2-苯基-1,3-噁唑-5-甲酰胺		CF3COOH	374.0

[1552] 实施例105

[1553] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3,4-二甲基苯甲酰胺盐酸盐

[1554] 

[1555] 利用与实施例80相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(94.0mg)和3,4-二甲基苯甲酸(56.0mg)获得标题化合物(54.7mg)。

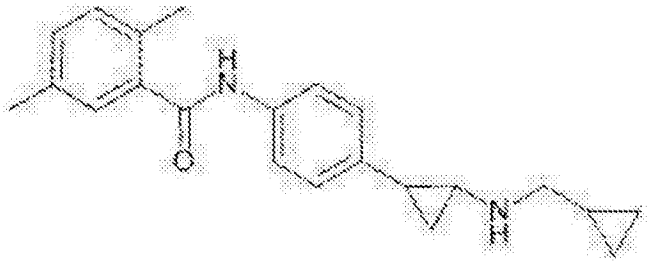
[1556] MS(API+):$[M+H]^+$335.3。

[1557] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.25-0.44(2H,m),0.53-0.62(2H,m),0.98-1.13(1H,

m),1.19-1.32(1H,m),1.41-1.52(1H,m),2.30(6H,brs),2.36-2.47(1H,m),2.83-2.99(3H,m),7.15(2H,d,J=7.9Hz),7.28(1H,d,J=8.0Hz),7.63-7.78(4H,m),9.00(2H,brs),10.10(1H,s)。

[1558] 实施例106

[1559] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2,5-二甲基苯甲酰胺盐酸盐

[1560] 

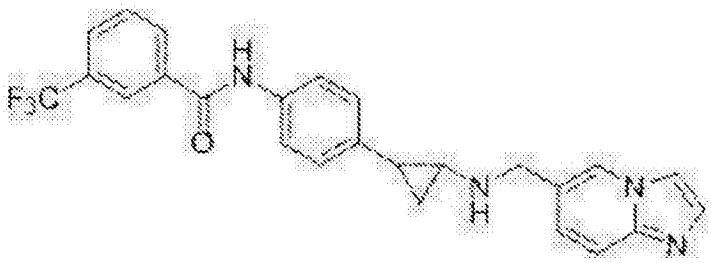
[1561] 利用与实施例80相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(94.6mg)和2,5-二甲基苯甲酸(56.4mg)获得标题化合物(50.9mg)。

[1562] MS(API+):$[M+H]^+$335.3。

[1563] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.33-0.41(2H,m),0.53-0.64(2H,m),1.00-1.12(1H,m),1.19-1.31(1H,m),1.42-1.55(1H,m),2.31(6H,s),2.39-2.47(1H,m),2.83-3.05(3H,m),7.09-7.27(5H,m),7.66(2H,d,J=7.9Hz),9.17(2H,brs),10.23(1H,s)。

[1564] 实施例107

[1565] N-(4-{反式-2-[(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1566] 

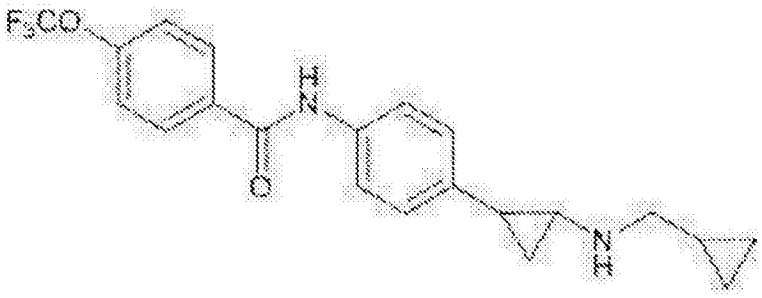
[1567] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(80mg)和咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(42.6mg)获得标题化合物(33mg)。

[1568] MS(API+):$[M+H]^+$451.0。

[1569] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.34-1.44(1H,m),1.56-1.69(1H,m),2.40-2.51(1H,m),3.03-3.11(1H,m),4.54-4.70(2H,m),7.02(2H,d,J=8.5Hz),7.58(2H,d,J=8.7Hz),7.70(1H,t,J=7.7Hz),7.83-7.89(1H,m),7.96-8.07(2H,m),8.13-8.25(4H,m),9.01-9.05(1H,m)。

[1570] 实施例108

[1571] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐

[1572] 

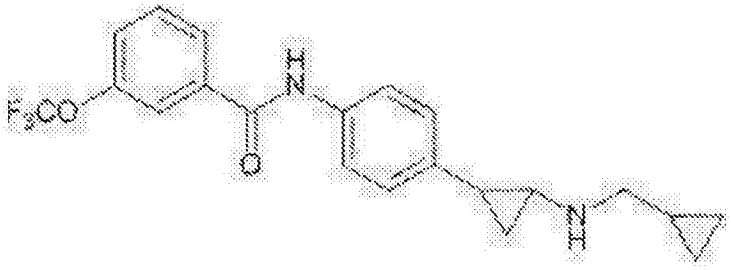
[1573] 利用与实施例80相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(87.2mg)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸(71.3mg)获得标题化合物(55.7mg)。

[1574] MS(API+):[M+H]$^+$391.3。

[1575] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.30-0.41(2H,m),0.51-0.65(2H,m),0.93-1.13(1H,m),1.19-1.36(1H,m),1.38-1.55(1H,m),2.33-2.46(1H,m),2.82-3.04(3H,m),7.17(2H,d,J=8.1Hz),7.53(2H,d,J=8.1Hz),7.70(2H,d,J=8.1Hz),8.07(2H,d,J=8.1Hz),8.90(2H,brs),10.33(1H,s)。

[1576] 实施例109

[1577] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐

[1578] 

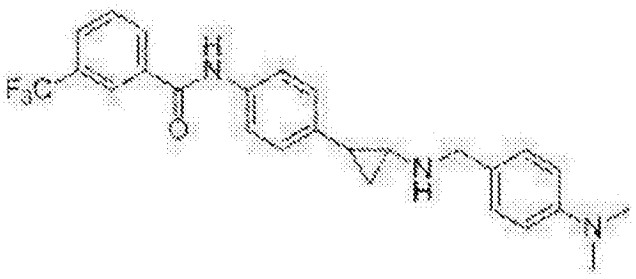
[1579] 利用与实施例80相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(88.4mg)和3-(三氟甲氧基)苯甲酸(72.3mg)获得标题化合物(82.8mg)。

[1580] MS(API+):[M+H]$^+$391.3。

[1581] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.30-0.40(2H,m),0.52-0.63(2H,m),0.95-1.11(1H,m),1.21-1.32(1H,m),1.37-1.55(1H,m),2.31-2.46(1H,m),2.79-3.08(3H,m),7.18(2H,d,J=8.5Hz),7.56-7.76(4H,m),7.90(1H,s),8.01(1H,d,J=7.8Hz),8.96(2H,brs),10.37(1H,s)。

[1582] 实施例110

[1583] N-[4-(反式-2-{[4-(二甲基氨基)苄基]氨基}环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1584] 

[1585] 利用与实施例65相似的方法，由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)

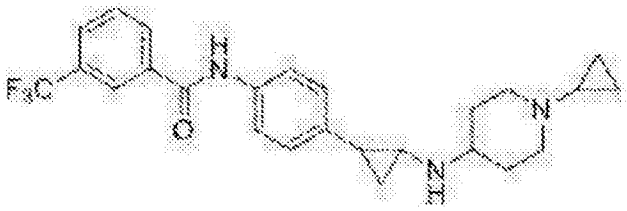
苯甲酰胺盐酸盐(80mg)和4-(二甲基氨基)苯甲醛(43.5mg)获得标题化合物(30mg)。

[1586] MS(API+):[M+H]$^+$454.0。

[1587] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.35-1.45(1H,m),1.47-1.58(1H,m),2.36-2.47(1H,m),2.91-3.03(1H,m),3.07-3.24(6H,m),4.40(2H,d,J=2.8Hz),7.09-7.16(2H,m),7.33(2H,d,J=8.5Hz),7.57(2H,d,J=8.7Hz),7.67(2H,d,J=8.5Hz),7.71-7.77(1H,m),7.90(1H,d,J=7.9Hz),8.18-8.26(2H,m)。

[1588] 实施例111

[1589] N-(4-{反式-2-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1590] 

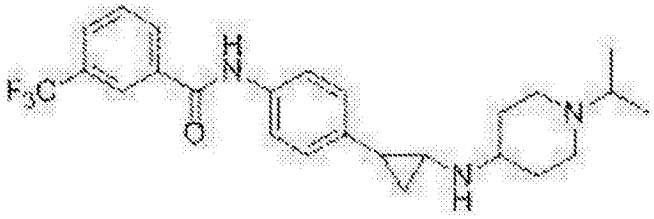
[1591] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(60mg)和1-环丙基哌啶-4-酮(30.4mg)获得标题化合物(50mg)。

[1592] MS(API+):[M+H]$^+$444.3。

[1593] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.89-1.00(2H,m),1.02-1.10(2H,m),1.46(1H,q,J=6.8Hz),1.52-1.62(1H,m),2.01-2.16(2H,m),2.35-2.47(2H,m),2.52(1H,ddd,J=10.0,6.5,3.5Hz),2.68-2.82(1H,m),3.02(1H,dt,J=7.6,3.8Hz),3.17-3.29(2H,m),3.62-3.81(3H,m),7.24(2H,d,J=8.3Hz),7.67-7.78(3H,m),7.90(1H,d,J=7.9Hz),8.16-8.27(2H,m)。

[1594] 实施例112

[1595] N-[4-(反式-2-{[1-(1-甲基乙基)哌啶-4-基]氨基}环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1596] 

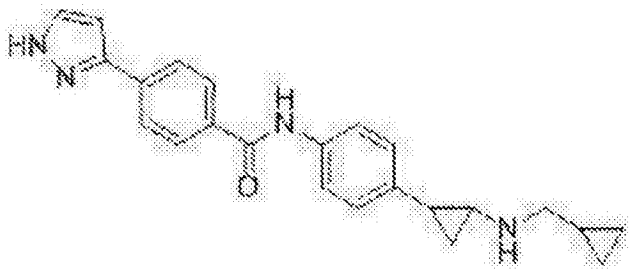
[1597] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(60mg)和1-异丙基哌啶-4-酮(30.9mg)获得标题化合物(51mg)。

[1598] MS(API+):[M+H]$^+$446.1。

[1599] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.36-1.52(7H,m),1.56-1.68(1H,m),2.09-2.29(2H,m),2.43-2.54(2H,m),2.55-2.64(1H,m),3.01-3.09(1H,m),3.14-3.28(2H,m),3.50-3.81(4H,m),7.24(2H,d,J=8.7Hz),7.63-7.79(3H,m),7.90(1H,d,J=7.9Hz),8.16-8.28(2H,m)。

[1600] 实施例113

[1601] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1602] 

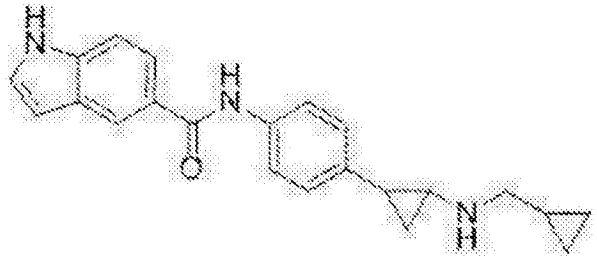
[1603] 利用与实施例79相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(100mg)和4-(1H-吡唑-3-基)苯甲酸(93mg)获得标题化合物(78mg)。

[1604] MS(API+):$[M+H]^+$373.0。

[1605] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.42(2H,q,J=4.8Hz),0.68-0.77(2H,m),1.05-1.19(1H,m),1.39(1H,q,J=6.8Hz),1.45-1.55(1H,m),2.48(1H,ddd,J=10.3,6.6,3.7Hz),2.99(1H,dt,J=7.8,4.1Hz),3.05-3.13(2H,m),6.91-6.96(1H,m),7.19(2H,d,J=8.7Hz),7.67(2H,d,J=8.7Hz),7.90-7.98(3H,m),8.02(2H,d,J=7.5Hz)。

[1606] 实施例114

[1607] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吲哚-5-甲酰胺三氟乙酸盐

[1608] 

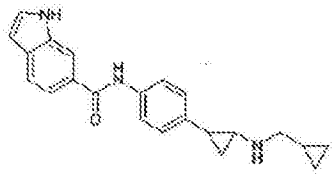
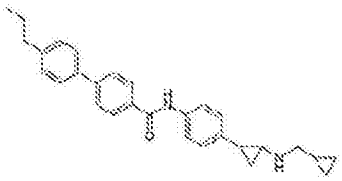
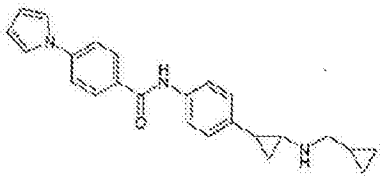
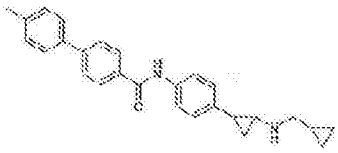
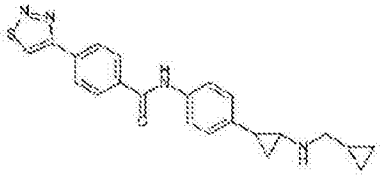
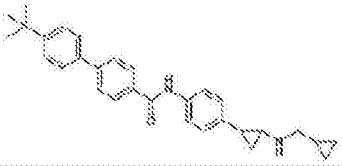
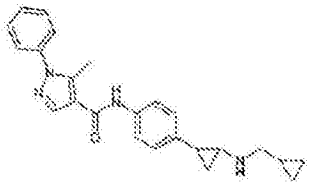
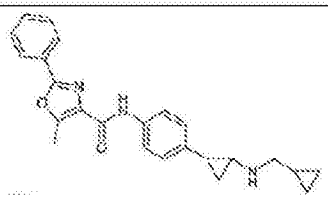
[1609] 向[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(30mg)中加入吲哚-5-甲酸(32mg)的DMF(1mL)溶液、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(28.8mg)和1-羟基苯并三唑(20mg)，并将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应溶液中加入水(1mL)和乙酸乙酯(3mL)，并搅拌该混合物。使有机层通过相分离过滤器，利用空气吹扫装置，从分离的液体中蒸发出溶剂。向残余物中加入三氟乙酸(200μl)，并将该混合物搅拌1小时。利用空气吹扫装置蒸发溶剂。利用HPLC(柱:YMC Triart C18，流动相:0.1%三氟乙酸-乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液)纯化残余物，得到标题化合物(18.1mg)。

[1610] MS(API+):$[M+H]^+$345.9。

[1611] 利用上述实施例114所描述的方法或与其类似的方法制备的化合物示于下表中。在该表中，MS表示测定值。

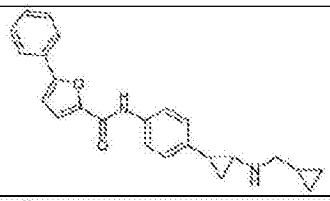
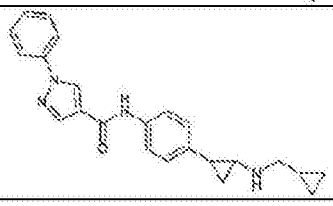
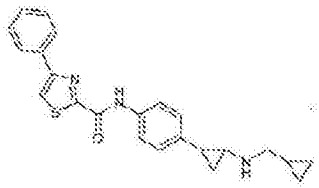
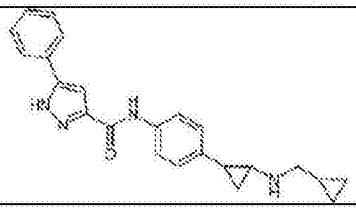
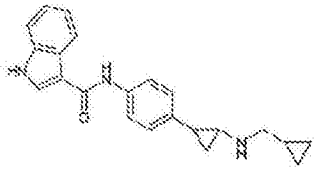
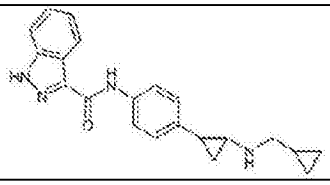
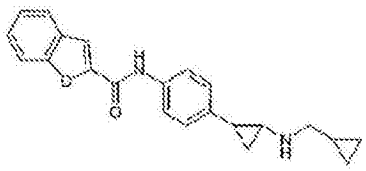
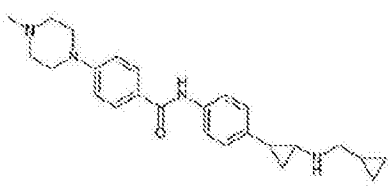
[1612] [表1-9]

[1613]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
115	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺		CF3COOH	345.9
116	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4'-丙基联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	425.1
117	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺		2CF3COOH	372.0
118	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4'-甲基联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	397.1
119	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯甲酰胺		CF3COOH	390.9
120	4'-叔丁基-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺		CF3COOH	439.1
121	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺		2CF3COOH	387.0
122	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-甲酰胺		CF3COOH	388.0

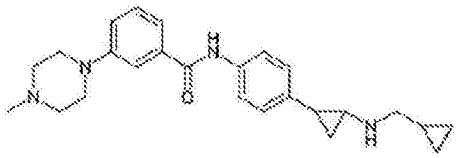
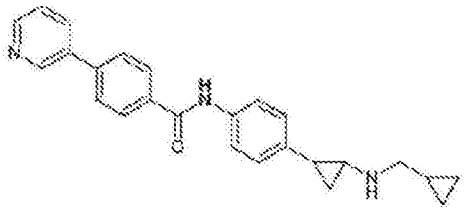
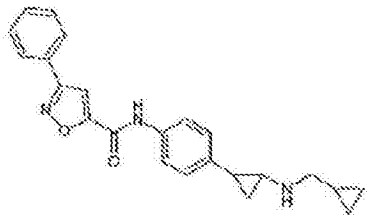
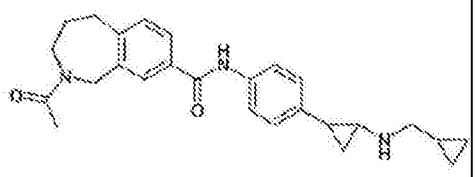
[1614] [表1-10]

[1615]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
123	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-5-苯基-2-糠酰胺		CF3COOH	372.9
124	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺		2CF3COOH	373.0
125	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-苯基-1,3-噻唑-2-甲酰胺		CF3COOH	389.9
126	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-5-苯基-1H-吡唑-3-甲酰胺		2CF3COOH	373.0
127	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吲哚-3-甲酰胺		CF3COOH	345.9
128	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吲唑-3-甲酰胺		CF3COOH	346.9
129	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-苯并呋喃-2-甲酰胺		CF3COOH	346.9
130	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺		3CF3COOH	405.1

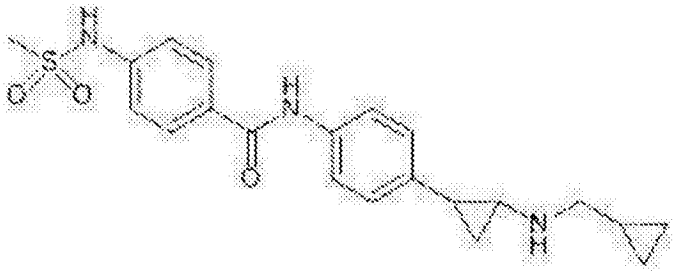
[1616] [表1-11]

[1617]

实施例号	IUPAC 名称	结构	盐	MS
131	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺		3CF3COOH	405.1
132	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(吡啶-3-基)苯甲酰胺		2CF3COOH	384.0
133	N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-苯基-1,2-噁唑-5-甲酰胺		CF3COOH	373.9
134	2-乙酰基-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂䓬-8-甲酰胺		CF3COOH	418.1

[1618] 实施例135

[1619] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-[(甲磺酰基)氨基]苯甲酰胺盐酸盐

[1620] 

[1621] 利用与实施例80相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(96.9mg)和4-(甲磺酰基氨基)苯甲酸(83mg)获得标题化合物(81.1mg)。

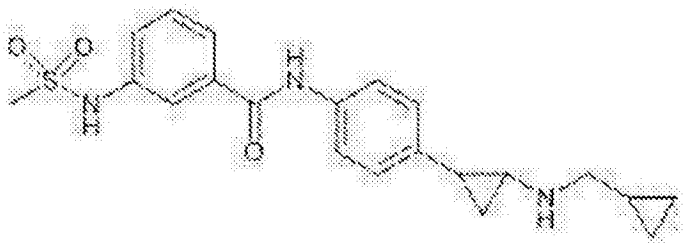
[1622] MS(API+):$[M+H]^+$400.3。

[1623] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.40(2H,m),0.53-0.62(2H,m),0.97-1.12(1H,

m),1.21-1.33(1H,m),1.41-1.53(1H,m),2.36-2.46(1H,m),2.82-3.01(3H,m),3.09(3H,s),7.15(2H,d,J=8.7Hz),7.30(2H,d,J=8.9Hz),7.69(2H,d,J=8.7Hz),7.93(2H,d,J=8.9Hz),9.08(2H,brs),10.14(2H,s)。

[1624] 实施例136

[1625] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-[(甲磺酰基)氨基]苯甲酰胺盐酸盐

[1626] 

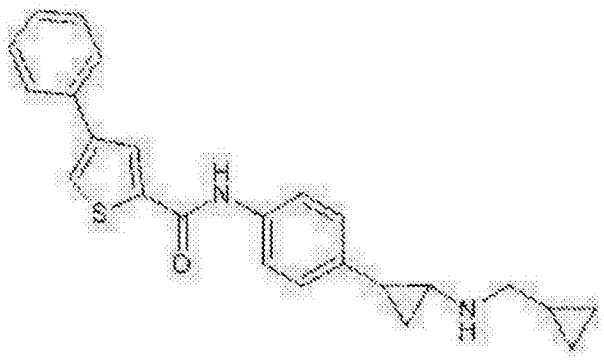
[1627] 利用与实施例80相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(95.3mg)和3-(甲磺酰基氨基)苯甲酸(81mg)获得标题化合物(75.4mg)。

[1628] MS(API+):$[M+H]^+$400.3。

[1629] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.26-0.42(2H,m),0.51-0.65(2H,m),0.93-1.14(1H,m),1.18-1.33(1H,m),1.37-1.54(1H,m),2.32-2.47(1H,m),2.83-2.99(3H,m),3.04(3H,s),7.16(2H,d,J=8.5Hz),7.37-7.55(2H,m),7.63-7.76(4H,m),9.03(2H,brs),9.98(1H,brs),10.27(1H,s)。

[1630] 实施例137

[1631] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-苯基噻吩-2-甲酰胺盐酸盐

[1632] 

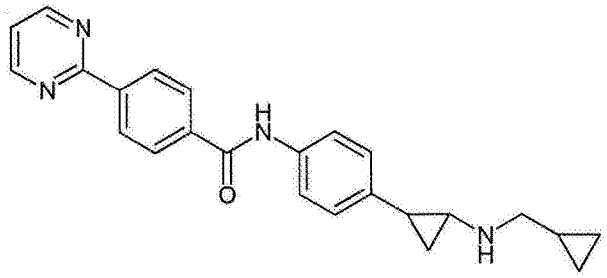
[1633] 利用与实施例80相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(83.1mg)和4-苯基噻吩-2-甲酸(67.3mg)获得标题化合物(46.8mg)。

[1634] MS(API+):$[M+H]^+$389.2。

[1635] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.27-0.44(2H,m),0.53-0.64(2H,m),0.95-1.15(1H,m),1.21-1.34(1H,m),1.40-1.54(1H,m),2.35-2.46(1H,m),2.84-3.01(3H,m),7.19(2H,d,J=8.5Hz),7.35(1H,t,J=7.4Hz),7.48(2H,dd,J=7.4,7.3Hz),7.69(2H,d,J=8.5Hz),7.75(2H,d,J=7.3Hz),8.18(1H,d,J=1.4Hz),8.52(1H,brs),9.01(1H,brs),10.32(1H,brs)。

[1636] 实施例138

[1637] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-4-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1638] 

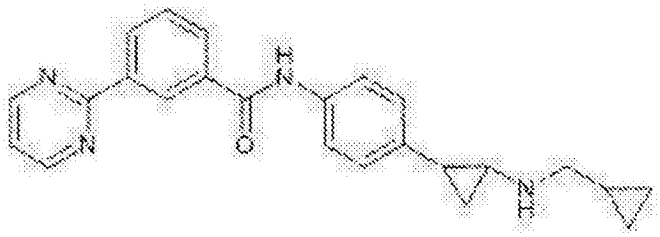
[1639] 利用与实施例80相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(87.7mg)和4-(嘧啶-2-基)苯甲酸(69.7mg)获得标题化合物(34.3mg)。

[1640] MS(API+):$[M+H]^+$385.1。

[1641] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.30-0.42(2H,m),0.53-0.66(2H,m),0.98-1.12(1H,m),1.24-1.35(1H,m),1.43-1.55(1H,m),2.39-2.46(1H,m),2.86-3.07(3H,m),7.19(2H,d,J=8.6Hz),7.53(1H,t,J=4.9Hz),7.75(2H,d,J=8.7Hz),8.11(2H,d,J=8.6Hz),8.53(2H,d,J=8.6Hz),8.97(2H,d,J=4.9Hz),9.06(2H,brs),10.37(1H,s)。

[1642] 实施例139

[1643] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1644] 

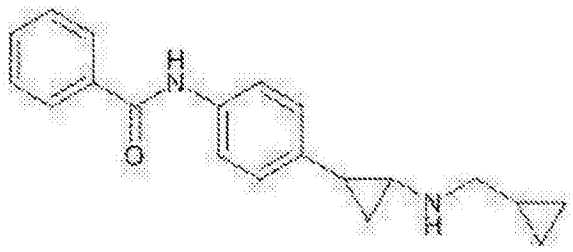
[1645] 利用与实施例80相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(93.0mg)和3-(嘧啶-2-基)苯甲酸(73.9mg)获得标题化合物(38.9mg)。

[1646] MS(API+):$[M+H]^+$385.1。

[1647] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.42(2H,m),0.53-0.65(2H,m),0.98-1.11(1H,m),1.23-1.35(1H,m),1.41-1.55(1H,m),2.40-2.47(1H,m),2.87-3.08(3H,m),7.19(2H,d,J=8.6Hz),7.52(1H,t,J=4.9Hz),7.70(1H,dd,J=7.8,7.6Hz),7.75(2H,d,J=8.6Hz),8.10(1H,ddd,J=7.6,1.7,1.5Hz),8.59(1H,ddd,J=7.8,1.6,1.5Hz),8.95(1H,dd,J=1.7,1.6Hz),8.97(2H,d,J=4.9Hz),9.05(2H,brs),10.45(1H,s)。

[1648] 实施例140

[1649] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)苯甲酰胺盐酸盐

[1650] 

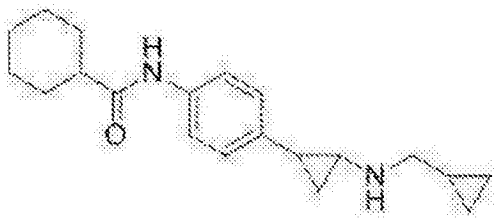
[1651] 利用与实施例68的步骤E和F相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(91.8mg)和苯甲酰氯(42.3μl)获得标题化合物(79.3mg)。

[1652] MS(API+):[M+H]+307.3。

[1653] 1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ0.22-0.38(2H,m),0.46-0.63(2H,m),0.90-1.11(1H,m),1.13-1.30(1H,m),1.31-1.49(1H,m),2.28-2.46(1H,m),2.78-2.97(3H,m),7.15(2H,d,J=8.7Hz),7.47-7.63(3H,m),7.64-7.75(2H,m),7.90-7.98(2H,m),10.22(1H,brs)。

[1654] 实施例141

[1655] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)环己烷甲酰胺盐酸盐

[1656] 

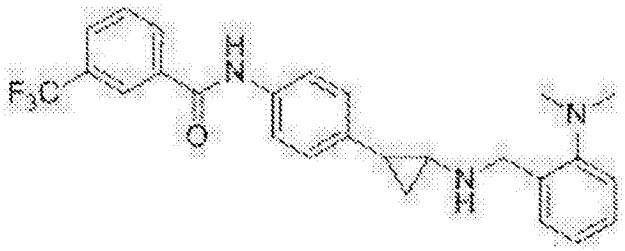
[1657] 利用与实施例73相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(170mg)和环己羰基氯化物(99.0mg)获得标题化合物(145mg)。

[1658] MS(API+):[M+H]+313.1。

[1659] 1H NMR(300MHz,CD3OD)δ0.41(2H,q,J=5.0Hz),0.65-0.76(2H,m),1.03-1.17(1H,m),1.33-1.60(7H,m),1.67-1.76(1H,m),1.78-1.90(4H,m),2.27-2.50(2H,m),2.94(1H,dt,J=7.8,4.0Hz),3.06(2H,dd,J=7.5,2.1Hz),7.11(2H,d,J=8.5Hz),7.50(2H,d,J=8.7Hz)。

[1660] 实施例142

[1661] N-{4-[反式-2-{[2-(二甲基氨基)苄基]氨基}环丙基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1662] 

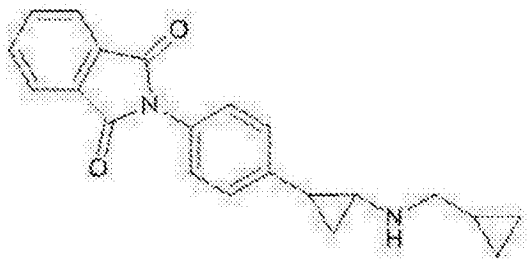
[1663] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(100mg)和2-(二甲基氨基)苯甲醛(41.8mg)获得标题化合物(40mg)。

[1664] MS(API+):[M+H]+454.0。

[1665] 1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ1.22-1.34(1H,m),1.56-1.71(1H,m),2.54-2.64(1H,m),2.82(6H,s),2.98-3.11(1H,m),4.52(2H,brs),7.13(2H,d,J=8.5Hz),7.24-7.38(1H,m),7.42-7.57(2H,m),7.67-7.82(4H,m),7.97(1H,d,J=7.7Hz),8.22-8.33(2H,m),9.84(2H,brs),10.52(1H,s)。

[1666] 实施例143

[1667] 2-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮盐酸盐

[1668] 

[1669] A)(环丙基甲基){反式-2-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1670] 向[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(177.9mg)和三乙胺(98μl)的THF(2.94mL)溶液中加入邻苯二甲酸酐(105mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,并减压蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸酐(3mL)中,并将该反应混合物在80℃下搅拌5小时。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(252.7mg)。

[1671] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.07-0.18(1H,m),0.19-0.31(1H,m),0.33-0.56(2H,m),0.90-1.07(1H,m),1.25-1.34(2H,m),1.38(9H,s),2.10-2.24(1H,m),2.75-2.85(1H,m),3.01(1H,dd,J=14.4,6.7Hz),3.22(1H,dd,J=14.4,6.7Hz),7.22-7.39(4H,m),7.85-7.99(4H,m)。

[1672] B)2-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮盐酸盐

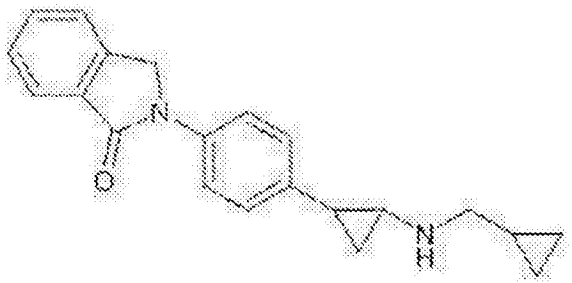
[1673] 将(环丙基甲基){反式-2-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯(252.7mg)溶于4N盐酸/环戊基甲醚溶液(3mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(176.2mg)。

[1674] MS(API+):$[M+H]^+$333.2。

[1675] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.34-0.43(2H,m),0.55-0.64(2H,m),1.02-1.16(1H,m),1.31-1.43(1H,m),1.53-1.66(1H,m),2.54-2.63(1H,m),2.90-3.07(3H,m),7.21-7.50(4H,m),7.84-8.03(4H,m),9.37(2H,brs)。

[1676] 实施例144

[1677] 2-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)异二氢吲哚-1-酮盐酸盐

[1678] 

[1679] A)(环丙基甲基){反式-2-[4-(1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯

[1680] 向[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(126.8mg)和三乙胺(70.1μl)的THF(2.1mL)溶液中加入2-(氯甲基)苯甲酰氯(95mg)。将该反应混合物在

室温下搅拌过夜，并加入饱和氯化铵水溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到含有标题化合物和[反式-2-(4-{[2-(氯甲基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯的混合物(260.5mg)。向该混合物和碘化四丁铵(15.51mg)的DMF(4.2mL)溶液中加入氢化钠(20.16mg)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时，并倒入水中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物，得到标题化合物(123.7mg)。

[1681] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.07-0.17(1H,m),0.18-0.28(1H,m),0.33-0.53(2H,m),0.90-1.08(1H,m),1.14-1.27(2H,m),1.37(9H,s),2.07(1H,ddd,J=9.4,6.5,3.2Hz),2.65-2.78(1H,m),3.00(1H,dd,J=14.4,6.8Hz),3.20(1H,dd,J=14.4,6.8Hz),5.49(2H,s),7.09(2H,d,J=8.5Hz),7.17(2H,d,J=8.5Hz),7.50-7.73(4H,m)。

[1682] B)2-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)异二氢吲哚-1-酮盐酸盐

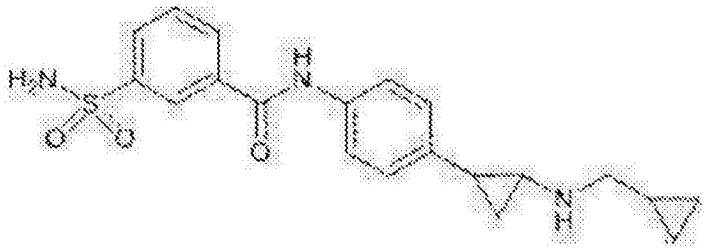
[1683] 将(环丙基甲基){反式-2-[4-(1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)苯基]环丙基}氨基甲酸叔丁基酯(123.7mg)溶于4N盐酸/环戊基甲醚溶液(1.5mL)中，并将该混合物在室温下搅拌4小时。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶，得到标题化合物(76.4mg)。

[1684] MS(API+):[M+H]$^+$319.3。

[1685] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.42(2H,m),0.52-0.64(2H,m),0.99-1.17(1H,m),1.22-1.36(1H,m),1.45-1.63(1H,m),2.53-2.59(1H,m),2.82-3.06(3H,m),5.65(2H,brs),7.08-7.44(4H,m),7.46-7.84(3H,m),7.98-8.41(1H,m),9.33(2H,brs)。

[1686] 实施例145

[1687] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-氨磺酰基苯甲酰胺盐酸盐

[1688] 

[1689] A)(环丙基甲基)(反式-2-{4-[(3-氨磺酰基苯甲酰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯

[1690] 利用与实施例80的步骤A相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(76.0mg)和3-氨磺酰基苯甲酸(60.7mg)获得标题化合物(125.0mg)。

[1691] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.07-0.16(1H,m),0.18-0.28(1H,m),0.33-0.51(2H,m),1.02(1H,brs),1.20-1.28(2H,m),1.37(9H,s),2.07(1H,ddd,J=9.6,6.5,3.1Hz),2.69-2.76(1H,m),3.00(1H,dd,J=14.4,6.7Hz),3.20(1H,dd,J=14.4,6.7Hz),7.14(2H,d,J=8.6Hz),7.47-7.51(2H,m),7.67(2H,d,J=8.6Hz),7.73(1H,dd,J=7.7,7.6Hz),7.98-8.08(1H,m),8.10-8.22(1H,m),8.38(1H,t,J=1.6Hz),10.43(1H,s)。

[1692] B)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-氨磺酰基苯甲酰胺盐酸

盐

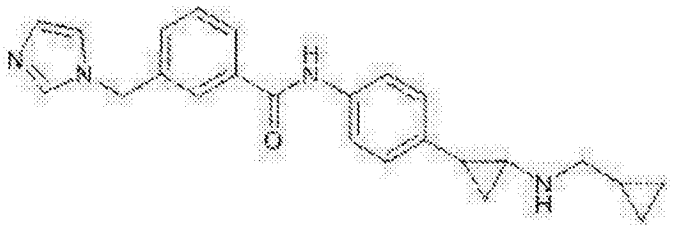
[1693] 将(环丙基甲基)(反式-2-{4-[(3-氨磺酰基苯甲酰基)氨基]苯基}环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(125.0mg)溶于4N盐酸/乙酸乙酯溶液(1.25mL)中,并将该混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶,得到标题化合物(69.5mg)。

[1694] MS(API+):$[M+H]^+$386.3。

[1695] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.28-0.40(2H,m),0.54-0.62(2H,m),0.95-1.11(1H,m),1.17-1.34(1H,m),1.35-1.52(1H,m),2.34-2.45(1H,m),2.86-3.02(3H,m),7.18(2H,d,J=8.5Hz),7.49(2H,s),7.67-7.79(3H,m),8.00-8.04(1H,m),8.14-8.19(1H,m),8.37(1H,t,J=1.7Hz),8.90(2H,s),10.48(1H,s)。

[1696] 实施例146

[1697] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1698] 

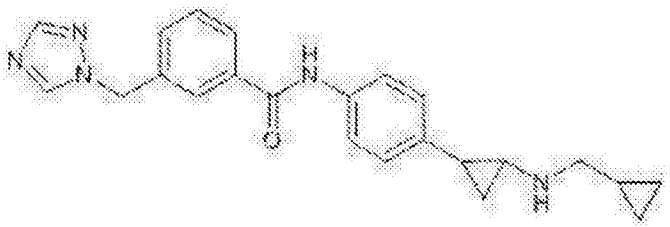
[1699] 利用与实施例145相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(76.6mg)和3-(1H-咪唑-1-基甲基)苯甲酸(61.5mg)获得标题化合物(21.0mg)。

[1700] MS(API+):$[M+H]^+$387.4。

[1701] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.29-0.45(2H,m),0.53-0.62(2H,m),1.05-1.12(1H,m),1.21-1.31(1H,m),1.47-1.60(1H,m),2.42-2.47(1H,m),2.85-3.00(3H,m),5.52(2H,s),7.17(2H,d,J=8.3Hz),7.52-7.65(2H,m),7.67-7.76(3H,m),7.81-7.88(1H,m),7.94-8.08(2H,m),9.22-9.45(3H,m),10.37(1H,s)。

[1702] 实施例147

[1703] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1704] 

[1705] 利用与实施例145相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(76.6mg)和3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯甲酸(61.8mg)获得标题化合物(15.3mg)。

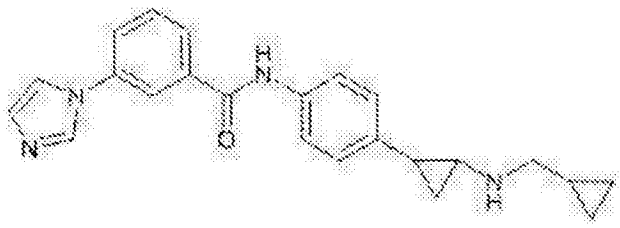
[1706] MS(API+):$[M+H]^+$388.3。

[1707] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.33-0.40(2H,m),0.55-0.62(2H,m),1.00-1.12(1H,m),1.23-1.33(1H,m),1.42-1.54(1H,m),2.40-2.46(1H,m),2.87-3.03(3H,m),5.51(2H,

s),7.17(2H,d,J=8.7Hz),7.45-7.58(2H,m),7.69(2H,d,J=8.7Hz),7.82-7.94(2H,m),8.01(1H,s),8.72(1H,s),9.08(2H,brs),10.27(1H,s)。

[1708] 实施例148

[1709] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(1H-咪唑-1-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1710] 

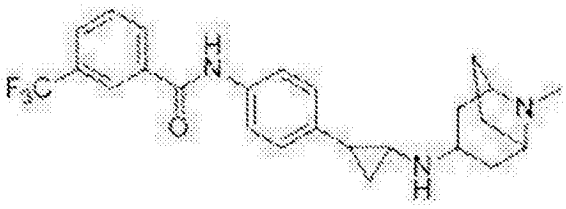
[1711] 利用与实施例145相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(77.3mg)和3-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸(48.1mg)获得标题化合物(48.2mg)。

[1712] MS(API+):$[M+H]^+$373.3。

[1713] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.38(2H,m),0.53-0.62(2H,m),1.08-1.15(1H,m),1.22-1.32(1H,m),1.50-1.60(1H,m),2.52-2.58(1H,m),2.88-3.01(3H,m),7.19(2H,d,J=8.6Hz),7.76-7.85(3H,m),7.90(1H,s),8.03(1H,dd,J=8.1,1.6Hz),8.12(1H,d,J=8.1Hz),8.48(2H,d,J=19.1Hz),9.42(2H,brs),9.81(1H,brs),10.68(1H,s)。

[1714] 实施例149

[1715] N-(4-{反式-2-[(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1716] 

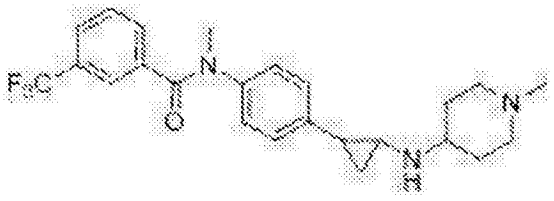
[1717] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(100mg)和8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮(50.7mg)获得标题化合物(50mg)。

[1718] MS(API+):$[M+H]^+$444.1。

[1719] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.44-1.61(3H,m),1.66-1.78(3H,m),2.21-2.26(1H,m),2.37-2.56(3H,m),2.68-2.76(1H,m),2.80-2.86(3H,m),3.15-3.25(1H,m),3.80-4.30(3H,m),7.25(2H,d,J=7.9Hz),7.65-7.78(3H,m),7.90(1H,d,J=7.8Hz),8.18-8.28(2H,m)。

[1720] 实施例150

[1721] N-甲基-N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1722] 

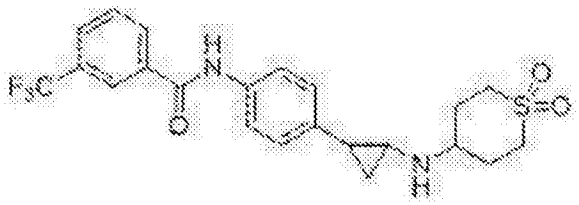
[1723] 利用与实施例64相似的方法，由N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(160mg)获得标题化合物(3mg)。

[1724] MS(API+):$[M+H]^+$432.1。

[1725] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.18-1.43(2H,m),1.48-1.62(1H,m),1.91-2.11(2H,m),2.31-2.58(3H,m),2.84-3.21(5H,m),3.46(3H,s),3.56-3.73(3H,m),7.05-7.19(4H,m),7.37-7.48(1H,m),7.51-7.63(3H,m)。

[1726] 实施例151

[1727] N-(4-{反式-2-[(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1728] 

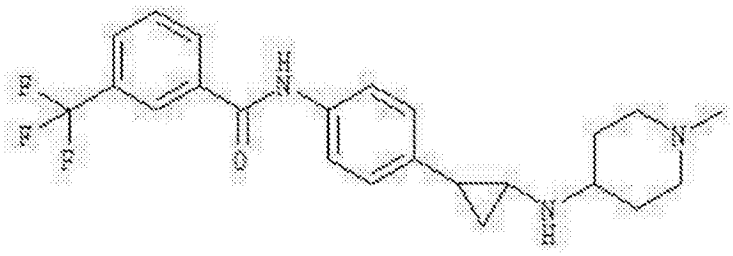
[1729] 向N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(75mg)、四氢-4H-噻喃-4-酮1,1-二氧化物(37.4mg)和乙酸(0.2mL)的甲醇(2mL)溶液中加入2-甲基吡啶-硼烷复合物(38.2mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，并在冰冷却下加入饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，用水和饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯，乙酸乙酯/甲醇)纯化残余物，并加入10%盐酸甲醇溶液。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶，得到标题化合物(32.0mg)。

[1730] MS(API+):$[M+H]^+$453.1。

[1731] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.39-1.61(2H,m),2.25(2H,d,J=12.8Hz),2.43-2.63(3H,m),3.03(1H,dt,J=7.7,4.1Hz),3.14-3.25(2H,m),3.32-3.42(2H,m),3.61-3.76(1H,m),7.22(2H,d,J=8.5Hz),7.65-7.78(3H,m),7.89(1H,d,J=7.7Hz),8.15-8.26(2H,m)。

[1732] 实施例152

[1733] N-(4-{(1R,2S)或(1S,2R)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1734] 

[1735] 利用HPLC(CHIRALCEL(注册商标)OD(CA002),50mmID x500mmL,Daicel株式会社生产，流动相:已烷/乙醇/二乙胺=900/100/0.5)分离N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐(113mg)，将含有目标产物并且保留时间较短的馏份减压浓缩，并将残余物用冰冷却至0℃。加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(3.0mL)，并将该混合物减压浓缩，得到标题化合物(43mg)。

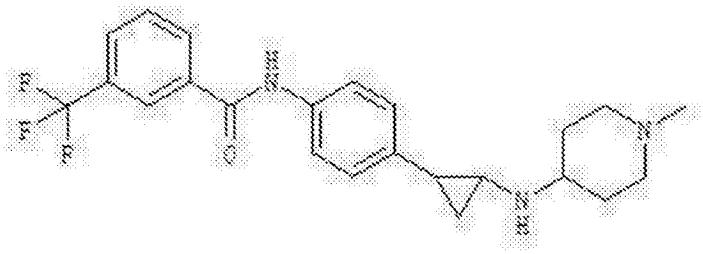
[1736] 光学纯度:99.9%ee，保留时间:9.284min(CHIRACEL(注册商标)OD3(NL022)，

4.6mmID x250mmL,Daicel株式会社生产,流动相:己烷/乙醇/二乙胺=900/100/0.1)

[1737] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.41-1.52(1H,m),1.54-1.64(1H,m),2.00-2.19(2H,m),2.38-2.63(3H,m),2.91(3H,s),2.99-3.06(1H,m),3.10-3.27(2H,m),3.59-3.75(3H,m),7.23(2H,d,J=8.5Hz),7.64-7.77(3H,m),7.90(1H,d,J=7.9Hz),8.17-8.27(2H,m)。

[1738] 实施例153

[1739] N-(4-{(1S,2R)或(1R,2S)-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1740] 

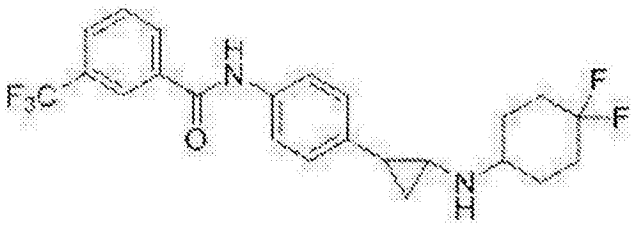
[1741] 利用HPLC(CHIRALCEL(注册商标)OD(CA002),50mmID x500mmL,Daicel株式会社生产,流动相:己烷/乙醇/二乙胺=900/100/0.5)分离N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐(113mg),将含有目标产物并且保留时间较长的馏份减压浓缩,并将残余物用冰冷却至0℃。加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(3.0mL),并将该混合物减压浓缩,得到标题化合物(46mg)。

[1742] 光学纯度:99.1%ee,保留时间:12.724min(CHIRACEL(注册商标)OD3(NL022),4.6mmID x250mmL,Daicel株式会社生产,流动相:己烷/乙醇/二乙胺=900/100/0.1)

[1743] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.43-1.52(1H,m),1.54-1.64(1H,m),1.98-2.19(2H,m),2.37-2.61(3H,m),2.91(3H,s),3.00-3.25(3H,m),3.59-3.76(3H,m),7.23(2H,d,J=8.7Hz),7.67-7.77(3H,m),7.90(1H,d,J=7.3Hz),8.16-8.27(2H,m)。

[1744] 实施例154

[1745] N-(4-{反式-2-[(4,4-二氟环己基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1746] 

[1747] 利用与实施例151相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(75mg)和4,4-二氟环己酮(33.8mg)获得标题化合物(45mg)。

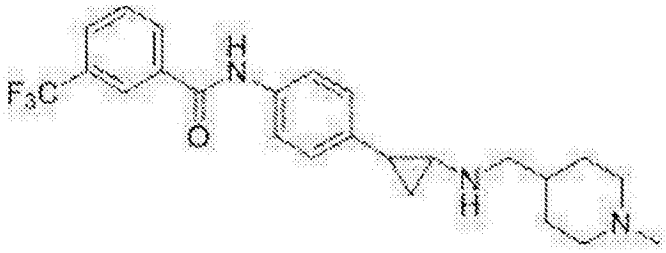
[1748] MS(API+):$[M+H]^+$439.0。

[1749] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.39-1.55(2H,m),1.73(2H,q,J=12.2Hz),1.83-2.08(2H,m),2.11-2.32(4H,m),2.44(1H,ddd,J=10.1,6.7,3.6Hz),2.95-3.03(1H,m),3.40-3.55(1H,m),7.20(2H,d,J=8.7Hz),7.65-7.77(3H,m),7.89(1H,d,J=7.9Hz),8.15-8.27(2H,m)。

[1750] 实施例155

[1751] N-{4-[反式-2-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}环丙基]苯基}-3-(三氟甲基)苯

甲酰胺二盐酸盐

[1752] 

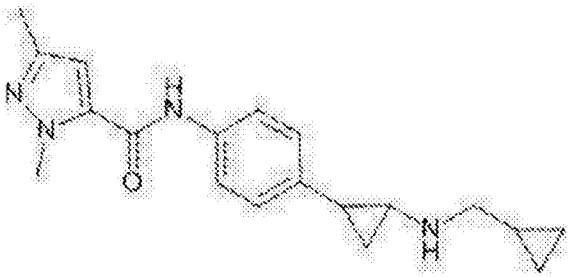
[1753] 利用与实施例65相似的方法，由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(80mg)和1-甲基哌啶-4-甲醛(28.5mg)获得标题化合物(20mg)。

[1754] MS(API+):[M+H]$^+$432.1。

[1755] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.35-1.46(1H,m),1.51-1.73(3H,m),2.04-2.16(3H,m),2.51-2.61(1H,m),2.86-2.92(3H,m),2.97-3.11(3H,m),3.20(2H,d,J=6.6Hz),3.52-3.63(2H,m),7.21(2H,d,J=8.7Hz),7.64-7.77(3H,m),7.89(1H,d,J=7.9Hz),8.15-8.29(2H,m)。

[1756] 实施例156

[1757] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺二盐酸盐

[1758] 

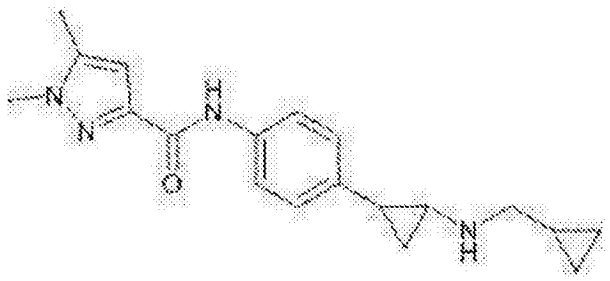
[1759] 利用与实施例145相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(88.6mg)和1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸(49.3mg)获得标题化合物(89.6mg)。

[1760] MS(API+):[M+H]$^+$325.3。

[1761] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.40(2H,m),0.52-0.64(2H,m),0.98-1.14(1H,m),1.22-1.32(1H,m),1.42-1.55(1H,m),2.19(3H,s),2.40-2.47(1H,m),2.87-3.03(3H,m),3.99(3H,s),6.82(1H,s),7.16(2H,d,J=8.6Hz),7.65(2H,d,J=8.6Hz),9.18(2H,brs),10.11(1H,s)。

[1762] 实施例157

[1763] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺二盐酸盐

[1764] 

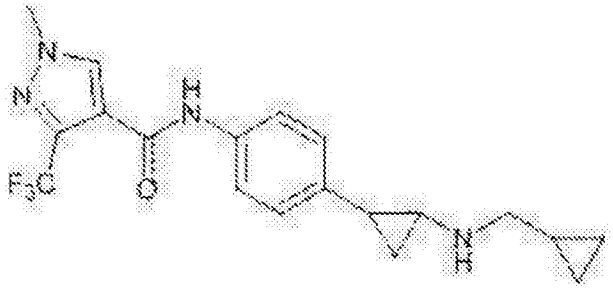
[1765] 利用与实施例145相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(87.2mg)和1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸(48.5mg)获得标题化合物(60.0mg)。

[1766] MS(API+):$[M+H]^+$325.3。

[1767] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.31-0.41(2H,m),0.53-0.63(2H,m),0.98-1.11(1H,m),1.18-1.33(1H,m),1.41-1.52(1H,m),2.30(3H,s),2.37-2.47(1H,m),2.85-3.03(3H,m),3.83(3H,s),6.53(1H,s),7.12(2H,d,J=8.7Hz),7.74(2H,d,J=8.6Hz),9.11(2H,brs),9.89(1H,s)。

[1768] 实施例158

[1769] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

[1770] 

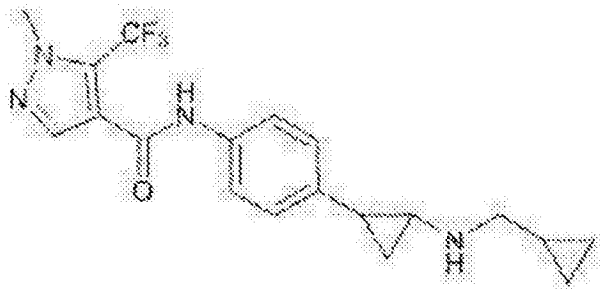
[1771] 利用与实施例145相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(87.1mg)和1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(67.1mg)获得标题化合物(40.8mg)。

[1772] MS(API+):$[M+H]^+$379.3。

[1773] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.29-0.39(2H,m),0.52-0.62(2H,m),0.95-1.11(1H,m),1.17-1.30(1H,m),1.35-1.52(1H,m),2.31-2.45(1H,m),2.81-3.01(3H,m),3.98(3H,s),7.14(2H,d,J=8.6Hz),7.60(2H,d,J=8.6Hz),8.53(1H,s),8.95(2H,brs),10.11(1H,s)。

[1774] 实施例159

[1775] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

[1776] 

[1777] 利用与实施例80相似的方法，由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(82.8mg)和1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(63.8mg)获得标题化合物(56.1mg)。

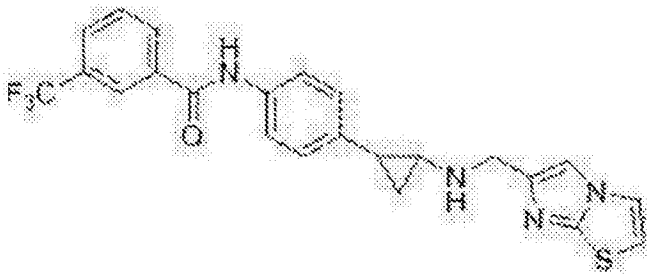
[1778] MS(API+):$[M+H]^+$379.3。

[1779] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.29-0.40(2H,m),0.52-0.62(2H,m),0.95-1.11(1H,

m),1.18-1.30(1H,m),1.39-1.52(1H,m),2.32-2.47(1H,m),2.82-3.02(3H,m),3.98(3H,s),7.14(2H,d,J=8.6Hz),7.61(2H,d,J=8.6Hz),8.54(1H,s),9.01(2H,brs),10.12(1H,s)。

[1780] 实施例160

[1781] N-(4-{反式-2-[(咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1782] 

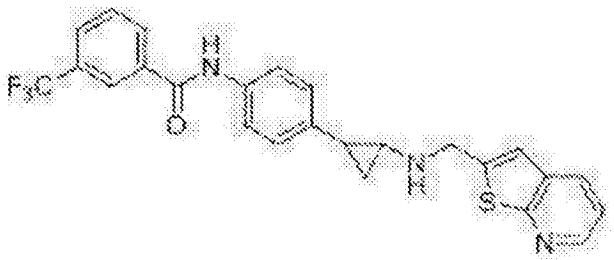
[1783] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(75mg)和咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-甲醛(41.6mg)获得标题化合物(17mg)。

[1784] MS(API+):$[M+H]^+$457.0。

[1785] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.35(1H,q,J=6.8Hz),1.53-1.65(1H,m),2.50(1H,s),3.00-3.11(1H,m),4.60-4.66(2H,m),7.01(2H,d,J=8.3Hz),7.51-7.69(4H,m),7.80(1H,d,J=7.7Hz),8.00-8.26(4H,m)。

[1786] 实施例161

[1787] N-(4-{反式-2-[(噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1788] 

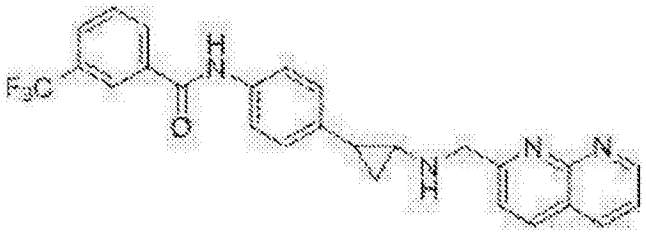
[1789] 利用与实施例65相似的方法,由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(75mg)和噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(44.6mg)获得标题化合物(10mg)。

[1790] MS(API+):$[M+H]^+$468.0。

[1791] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.36-1.57(2H,m),2.41(1H,ddd,J=10.2,6.5,3.7Hz),3.01(1H,dt,J=7.6,4.0Hz),4.73(2H,s),7.07(2H,d,J=8.7Hz),7.44-7.54(2H,m),7.61(2H,d,J=8.7Hz),7.70-7.79(1H,m),7.90(1H,d,J=7.9Hz),8.15-8.30(3H,m),8.58(1H,dd,J=4.7,1.5Hz)。

[1792] 实施例162

[1793] N-(4-{反式-2-[(1,8-二氮杂萘-2-基甲基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐

[1794] 

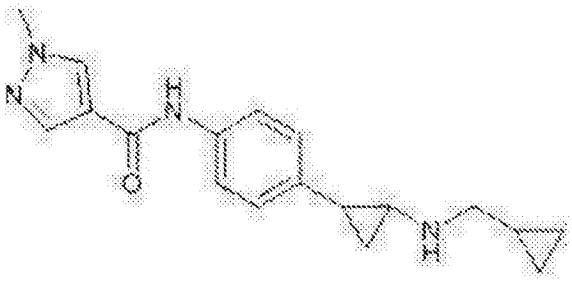
[1795] 利用与实施例65相似的方法，由N-[4-(反式-2-氨基环丙基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺盐酸盐(75mg)和1,8-二氮杂萘-2-甲醛(43.2mg)获得标题化合物(16mg)。

[1796] MS(API+):$[M+H]^+$463.0。

[1797] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ1.42-1.53(1H,m),1.63-1.73(1H,m),2.59-2.70(1H,m),3.20-3.28(1H,m),4.95(2H,s),7.20(2H,d,J=8.7Hz),7.64-7.77(3H,m),7.83-7.97(3H,m),8.16-8.27(2H,m),8.69(1H,d,J=8.5Hz),8.85(1H,dd,J=8.3,1.7Hz),9.19-9.32(1H,m)。

[1798] 实施例163

[1799] N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

[1800] 

[1801] A)(环丙基甲基)[反式-2-(4-{[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯

[1802] 向[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(85.8mg)和1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(42.9mg)的DMF(1.42mL)溶液中加入N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(82mg)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜，并倒入水中。用乙酸乙酯萃取该反应混合物，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤萃取物，用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到标题化合物(114.8mg)。

[1803] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.05-0.16(1H,m),0.16-0.28(1H,m),0.32-0.52(2H,m),0.89-1.05(1H,m),1.09-1.26(2H,m),1.36(9H,s),2.00-2.10(1H,m),2.65-2.72(1H,m),2.98(1H,dd,J=14.2,6.9Hz),3.19(1H,dd,J=14.2,6.9Hz),3.88(3H,s),7.10(2H,d,J=8.5Hz),7.59(2H,d,J=8.7Hz),7.99(1H,s),8.28(1H,s),9.74(1H,s)。

[1804] B)N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

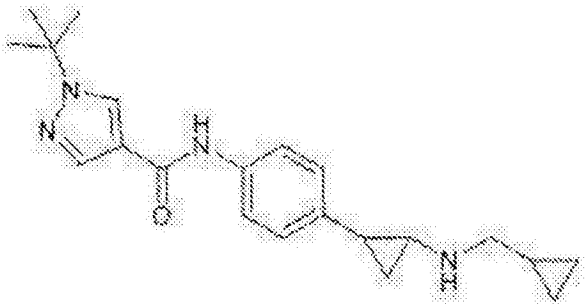
[1805] 将(环丙基甲基)[反式-2-(4-{[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)羰基]氨基}苯基)环丙基]氨基甲酸叔丁基酯(114.8mg)溶于4N盐酸/环戊基甲醚溶液(1mL)中，并将该混合物在室温下搅拌1.5小时。减压蒸发溶剂。将残余物用甲醇/二异丙醚重结晶，得到标题化合物(51.1mg)。

[1806] MS(API+):$[M+H]^+$311.3。

[1807] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.32-0.41(2H,m),0.51-0.62(2H,m),1.01-1.15(1H,m),1.19-1.30(1H,m),1.47-1.58(1H,m),2.43-2.49(1H,m),2.80-3.01(3H,m),3.89(3H,s),7.13(2H,d,J=8.7Hz),7.66(2H,d,J=8.7Hz),8.02(1H,s),8.33(1H,s),9.41(2H,brs),9.86(1H,s)。

[1808] 实施例164

[1809] 1-叔丁基-N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

[1810] 

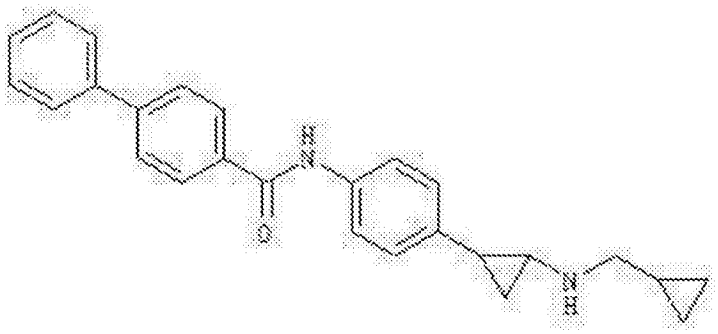
[1811] 利用与实施例163相似的方法,由[反式-2-(4-氨基苯基)环丙基](环丙基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(76.5mg)和1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-甲酸(51.1mg)获得标题化合物(30.7mg)。

[1812] MS(API+):[M+H]$^+$353.2。

[1813] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.27-0.42(2H,m),0.53-0.61(2H,m),0.99-1.13(1H,m),1.19-1.30(1H,m),1.42-1.51(1H,m),1.55(9H,s),2.36-2.47(1H,m),2.84-2.98(3H,m),7.14(2H,d,J=8.5Hz),7.64(2H,d,J=8.5Hz),8.01(1H,s),8.48(1H,s),9.09(2H,brs),9.79(1H,s)。

[1814] 实施例165

[1815] N-(4-{(1R,2S)或(1S,2R)-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1816] 

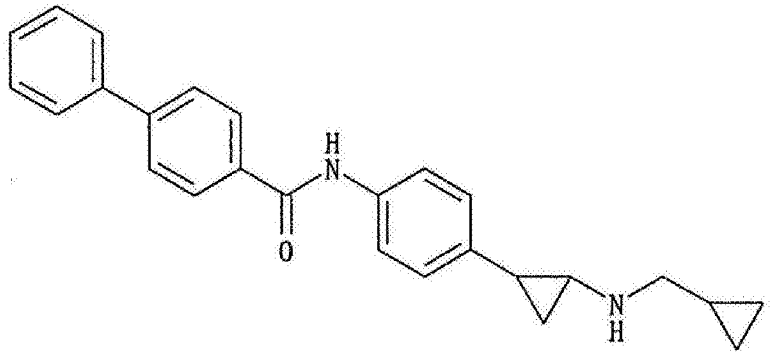
[1817] 利用HPLC(CHIRALPAK(注册商标)AD(JG001),50mmID x500mmL,Daicel株式会社生产,流动相:乙醇)分离N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐(273mg),将含有目标产物并且保留时间较短的馏份减压浓缩,并将残余物用冰冷却至0℃。加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(3.0mL),并将该混合物减压浓缩,得到标题化合物(116mg)。

[1818] 光学纯度:99.7%ee,保留时间:13.684min(CHIRALPAK(注册商标)AD(KF053),4.6mmID x250mmL,Daicel株式会社生产,流动相:乙醇)

[1819] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.39-0.48(2H,m),0.69-0.78(2H,m),1.06-1.23(1H,m),1.31-1.55(2H,m),2.47(1H,ddd,J=10.3,6.7,3.6Hz),2.95-3.03(1H,m),3.06-3.13(2H,m),7.21(2H,d,J=9.8Hz),7.36-7.53(3H,m),7.66-7.73(4H,m),7.78(2H,d,J=8.1Hz),8.01(2H,d,J=9.0Hz)。

[1820] 实施例166

[1821] N-(4-{(1S,2R)或(1R,2S)-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1822] 

[1823] 利用HPLC(CHIRALPAK(注册商标)AD(JG001),50mmID x500mmL,Daicel株式会社生产,流动相:乙醇)分离N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐(273mg),将含有目标产物并且保留时间较长的馏份减压浓缩,并将残余物用冰冷却至0℃。加入4N盐酸/环戊基甲醚溶液(3.0mL),并将该混合物减压浓缩,得到标题化合物(128mg)。

[1824] 光学纯度:99.1%ee,保留时间:16.256min(CHIRALPAK(注册商标)AD(KF053),4.6mmID x250mmL,Daicel株式会社生产,流动相:乙醇)

[1825] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ0.38-0.48(2H,m),0.69-0.79(2H,m),1.04-1.21(1H,m),1.36-1.55(2H,m),2.47(1H,ddd,J=10.2,6.6,3.4Hz),2.95-3.02(1H,m),3.09(2H,dd,J=7.5,2.3Hz),7.21(2H,d,J=8.7Hz),7.36-7.44(1H,m),7.44-7.53(2H,m),7.66-7.73(4H,m),7.78(2H,d,J=8.9Hz),8.02(2H,d,J=8.5Hz)。

[1826] 实验实施例1

[1827] 基因构建方法按照教科书(Maniatis等人,Molecular Cloning,Cold Spring Harbor Laboratory,1989)中所描述的方法或跟着试剂所附的方案描述的方法进行。

[1828] (1)构建带有TEV蛋白酶裂解序列的GST标记的表达载体

[1829] 带有TEV蛋白酶裂解序列的GST标记的表达载体利用连续2次PCR方法构建。首先,使用pGEX6P1(GE Healthcare)作为模板、两个引物

[1830] GST-Sw-F:

[1831] 5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[1832] [SEQ ID NO:1]

[1833] GST-Tv-R1:

[1834] 5'-CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTCG-3'

[1835] [SEQ ID NO:2]

[1836] 和PrimeStar GXL DNA聚合酶(TAKARA BIO INC.)进行PCR。将0.5μl模板DNA、10μ

15x缓冲剂、4μl2.5mM dNTP溶液、10μM引物溶液各自1.5μl、1μL PrimeStar GXL DNA聚合酶和31.5μl消毒的蒸馏水混合。进行如下的PCR反应：在98℃下处理1分钟之后，进行35次循环处理，每次循环处理为在98℃下处理10秒钟、在65℃下处理5秒钟、在72℃下处理25秒钟，循环处理后在72℃下处理1分钟。然后，使用获得的PCR产物作为模板、两个引物

[1837] GST-Sw-F:

[1838] 5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[1839] [SEQ ID NO:1]

[1840] GST-Tv-R2:

[1841] 5'-ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

[1842] [SEQ ID NO:3]

[1843] 和PrimeStar GXL DNA聚合酶进行PCR。将0.5μl模板DNA、10μl5x缓冲剂、4μl2.5mM dNTP溶液、10μM引物溶液各自1.5μl、1μL PrimeStar GXL DNA聚合酶和31.5μl消毒的蒸馏水混合。进行如下的PCR反应：在98℃下处理1分钟之后，进行25次循环处理，每次循环处理为在98℃下处理10秒钟、在65℃下处理5秒钟、在72℃下处理25秒钟，循环处理后在72℃下处理1分钟。将获得的PCR产物在琼脂糖凝胶(1%)上电泳，并从凝胶中回收含有一部分GST基因的大约0.3kbp DNA片段。将回收的DNA片段用限制酶Swa I(New England Biolabs)和Bam HI(Takara Bio Inc.)裂解，并插入到pGEX6P1的Swa I/Bam HI位点中，制备表达载体pGEX7V1。

[1844] (2)克隆人LSD1(AOF2)基因

[1845] 利用PCR方法来克隆人LSD1基因，使用脑cDNA文库(Takara Bio Inc.)作为模板、两个引物

[1846] hLSD1-NheI-ko-F:

[1847] 5'-TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC-3'

[1848] [SEQ ID NO:4]

[1849] hLSD1-St-NotI-R:

[1850] 5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[1851] [SEQ ID NO:5]

[1852] 和Pyrobest DNA聚合酶(Takara Bio Inc.)。将0.5μl模板DNA、5μl10x缓冲剂、4μl2.5mM dNTP溶液、10μM引物溶液各自2.5μL、0.5μLPyrobest DNA聚合酶和34μL消毒的蒸馏水混合。进行如下的PCR反应：在98℃下处理1分钟之后，进行35次循环处理，每次循环处理为在98℃下处理10秒钟、在65℃下处理5秒钟、在72℃下处理2.5分钟，循环处理后在72℃下处理1分钟。将获得的PCR产物在琼脂糖凝胶(1%)上电泳，并从凝胶中回收含有人LSD1基因的大约2.5kbp DNA片段。将回收的DNA片段用限制酶Nhe I和Not I(Takara Bio Inc.)裂解，并插入到pcDNA3.1(+)(Invitrogen)的Nhe I/Not I位点中，制备表达质粒pcDNA3.1/hLSD1。

[1853] (3)构建人LSD1(171-852)在大肠杆菌中的表达质粒

[1854] 利用PCR方法，制备用于在大肠杆菌中表达人LSD1(171-852)的质粒，使用pcDNA3.1/hLSD1作为模板、两个引物

[1855] hLSD1-171aa-Bgl2-F:

[1856] 5'-TATTATAGATCTCCATCGGGTGTGGAGGGCGCA-3'

[1857] [SEQ ID NO:6]

[1858] hLSD1-St-NotI-R:

[1859] 5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[1860] [SEQ ID NO:5]

[1861] 和PrimeStar MAX DNA聚合酶(Takara Bio Inc.)。将1μL模板DNA、25μL2x酶PreMix、10μM引物溶液各自1.5μL和21μL消毒的蒸馏水混合。进行如下的PCR反应:在98℃下处理1分钟之后,进行25次循环处理,每次循环处理为在98℃下处理10秒钟、在68℃下处理10秒钟,循环处理后在72℃下处理1分钟。将获得的PCR产物在琼脂糖凝胶(1%)上电泳,并从凝胶中回收含有人LSD1(171-852)基因的大约2kbp DNA片段。将回收的DNA片段用限制酶Bgl II和Not I(Takara Bio Inc.)裂解,并插入到pGEX7V1的Bam HI/Not I位点中,制备表达质粒pGEX7V1/GST-hLSD1(171-852)。

[1862] (4)制备LSD1

[1863] 用(3)制备的表达质粒pGEX7V1/GST-hLSD1(171-852),将大肠杆菌C43(DE3)pLysS进行转化。将获得的重组大肠杆菌接种在加入了100mg/L氨苄西林和30mg/L氯霉素的TB培养基(1.2%胰胨、2.4%酵母抽提物、0.4%甘油、0.5%葡萄糖、17mM磷酸二氢钾和72mM磷酸氢二钾)中,并在37℃培养。当混浊度达到600Klett单位时,将培养温度转变为16℃,为了诱导表达,加入IPTG,最后浓度为0.5mM,并进一步培养21小时。将培养基在9,000g下离心分离10分钟,回收大肠杆菌沉淀。

[1864] 将大肠杆菌沉淀(其数量为在9L培养基中所含的量)悬浮在1340mL萃取缓冲剂(PBS,5%(V/V)甘油)中,并加入6700单位的Benzonase(Merck)。使用Branson超声粉碎器对该悬浮液进行3分钟的超声粉碎,并在33,000g下离心分离20分钟,回收上清液。向上清液中加入5M NaCl溶液,达到0.15M的最后浓度,将该混合物施加到预先用PBS、0.15M NaCl、5%(V/V)甘油(缓冲剂A)平衡的两个GSTrap4B5mL柱(GE Healthcare)上,并各自用25mL缓冲剂A洗涤柱。用20mL0.1M Tris(pH8.0)、10mM GSH、0.15M NaCl、5%(V/V)甘油从每个柱洗脱出GST-hLSD1(171-852)。将含有GST-hLSD1(171-852)的洗脱液(14mL)施加到预先用缓冲剂A平衡的HiLoad26/60Superdex200pg柱(GE Healthcare)上,并用300mL缓冲剂A洗脱。利用截留分子量为30K的AmiconUltra15(Japan Millipore),将含有GST-hLSD1(171-852)的馏份浓缩至9mL,得到纯化的GST-hLSD1(171-852)。相对于大约36mg的GST-hLSD1(171-852),加入1mg的His-TEV蛋白酶,并将该混合物在4℃下用50mM Tris(pH8.0)、0.5mM EDTA、1mM DTT处理16小时,使GST标记物裂解。裂解反应之后,将该反应混合物施加到预先用缓冲剂A平衡的GSTrap4B5mL柱(GE Healthcare)上,回收流过的含有hLSD1(171-852)(不含GST标记物)的馏份。利用AmiconUltra15(Japan Millipore),将其浓缩至9mL,用缓冲剂A平衡的HiLoad26/60Superdex200pg柱(GE Healthcare)再次纯化,得到hLSD1(171-852)纯化产物。利用BCA蛋白测定试剂盒(Thermo Fisher Scientific公司),使用牛血清白蛋白作为标准,测定hLSD1(171-852)的蛋白浓度。

[1865] (5)测定LSD1的抑制活性

[1866] 将试验化合物溶于2.5%DMSO中,加入4μL至3μL的含有2.8ng LSD1的反应溶液(50mM Tris-HCl(pH8.0),0.1%BSA,1mM DTT),并使该混合物在室温下反应15分钟。加入3μL

生物素-组蛋白H3单甲基化的K4肽溶液(NH_2-ART(me-K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(生物素)-$CONH_2$)(3.3μM),使反应开始。在室温下反应20分钟之后,加入1mM2-PCPA溶液(5μL),使反应终止。进一步加入5μL含有铕示踪的抗组蛋白H3抗体(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)和链亲和素-XL665(Cisbio)的检测溶液(800mM氟化钾,0.1%BSA)并将该混合物静置60分钟。利用Envision(PerkinElmer)测定时间分辨荧光(激发320nm,发射615nm,665nm)。利用下式计算试验化合物的LSD1抑制率(%)。

[1867] 抑制率(%)=(1-(试验化合物计数-空白)÷(对照-空白)x100

[1868] 在没有加入化合物的条件下,LSD1酶反应混合物的计数表示对照,在没有加入化合物并且没有加入LSD1酶的条件下的计数表示空白。结果示于表2中。

[1869] 实验实施例2

[1870] (1)测定MAO-A抑制活性

[1871] 下面描述的MAO-A抑制活性评价是按照Promega公司的MAO-Glo(注册商标)Assay的方案进行的。

[1872] 将试验化合物溶于4%DMSO中,加入12.5μL至25μL的含有400ng MAO-A酶(Sigma-Aldrich Co.LLC.)的反应溶液(100mM HEPES(pH7.5),5%甘油),并使该混合物在室温下反应10分钟。加入12.5μL的MAO底物(Promega)(160μM),使反应开始。在室温下反应60分钟之后,加入Luciferine检测试剂(Promega)(50μL),使反应终止。在搅拌下,在室温下反应20分钟之后,利用Envision(PerkinElmer)测定荧光。利用下式计算试验化合物的MAO-A抑制率(%)。

[1873] 抑制率(%)=(1-(试验化合物计数-空白)÷(对照-空白)x100

[1874] 在没有加入化合物的条件下,MAO-A酶反应混合物的计数表示对照,在没有加入化合物并且没有加入MAO-A酶的条件下的计数表示空白。结果示于表2中。

[1875] (2)测定MAO-B抑制活性

[1876] 下面描述的MAO-B抑制活性评价是按照Promega公司的MAO-Glo(注册商标)Assay的方案进行的。

[1877] 将试验化合物溶于4%DMSO中,加入12.5μL至25μL的含有400ngMAO-B酶(Sigma-Aldrich Co.LLC.)的反应溶液(100mM HEPES(pH7.5),5%甘油,10%DMSO),并使该混合物在室温下反应10分钟。加入12.5μL的MAO底物(Promega)(16μM),使反应开始。在室温下反应60分钟之后,加入Luciferine检测试剂(Promega KK)(50μL),使反应终止。在搅拌下,在室温下反应20分钟之后,利用Envision(PerkinElmer)测定荧光。利用下式计算试验化合物的MAO-B抑制率(%)。

[1878] 抑制率(%)=(1-(试验化合物计数-空白)÷(对照-空白)x100

[1879] 在没有加入化合物的条件下,MAO-B酶反应混合物的计数表示对照,在没有加入化合物并且没有加入MAO-B酶的条件下的计数表示空白。结果示于表2中。

[1880] [表2-1]

[1881]

实施例编号	LSD1 IC_{50} 值(μM)	MAO-A IC_{50} 值(μM)	MAO-B IC_{50} 值(μM)
1	<0.1	3.8	9.7
2	0.2	9.3	>10
3	<0.1	4.4	9
4	0.24	>10	>10
5	<0.1	7.7	>10
6	<0.1	>10	>10
7	<0.1	5.6	>10
8	<0.1	5.8	>10
9	0.28	>10	>10
10	0.14	3.3	>10
11	0.15	2.4	> 10
12	<0.1	4.7	>10
13	<0.1	>10	>10
14	<0.1	>10	>10
15	<0.1	6	>10
16	<0.1	4.7	>10
17	<0.1	>10	>10
18	<0.1	2.6	>10
19	<0.1	>10	3.2
20	<0.1	>10	>10
21	<0.1	>10	>10
22	0.41	3.6	2.6
23	<0.1	>10	>10
24	<0.1	>10	>10
25	<0.1	>10	>10
26	<0.1	9.2	>10
28	<0.1	3.5	>10
29	0.11	5.2	>10
30	0.58	1.7	>10

[1882] [表2-2]

[1883]

实施例编号	LSD1 IC_{50}值(μM)	MAO-A IC_{50}值(μM)	MAO-B IC_{50}值(μM)
31	<0.1	>10	>10
32	<0.1	>10	>10
33	<0.1	>10	>10
34	0.19	>10	>10
35	0.13	1.3	>10
36	<0.1	4.6	>10
38	<0.1	9.1	>10
39	<0.1	>10	>10
40	<0.1	-	-
41	0.11	5.8	5.1
42	<0.1	>10	>10
43	0.11	3.3	4.7
44	<0.1	>10	9.3
45	0.29	>10	>10
46	<0.1	>10	>10
47	0.19	1.8	1.7
48	<0.1	4.3	3.8
49	<0.1	>10	>10
50	<0.1	>10	>10
51	0.1	>10	>10
52	0.16	>10	>10
53	0.23	4	3.4
54	<0.1	0.85	1.5
55	0.13	>10	>10
56	0.26	>10	>10
57	0.48	>10	>10
58	0.41	>10	>10
59	<0.1	7.1	>10
60	1.9	>10	>10

[1884] [表2-3]

[1885]

实施例编号	LSD1 IC_{50} 值(μM)	MAO-A IC_{50} 值(μM)	MAO-B IC_{50} 值(μM)
61	<0.1	2.2	3.3
62	<0.1	>10	>10
63	<0.1	>10	>10
64	0.2	8.5	>10
65	<0.1	8.6	9.6
66	<0.1	>10	>10
67	<0.1	>10	>10
68	<0.1	>10	>10
69	<0.1	>10	>10
70	<0.1	>10	>10
71	<0.1	>10	>10
72	<0.1	3.1	>10
73	<0.1	10.0	8.1
74	<0.1	>10	>10
75	<0.1	>10	>10
76	<0.1	>10	>10
77	<0.1	9.9	>10
78	<0.1	>10	>10
79	<0.1	>10	>10
80	<0.1	>10	>10
81	<0.1	>10	>10
82	<0.1	>10	>10
83	<0.1	>10	>10
84	<0.1	>10	>10
85	<0.1	9.1	4.9
86	1.0	>10	>10
87	<0.1	>10	>10
88	<0.1	>10	>10
89	0.1	>10	>10
90	<0.1	>10	>10

[1886] [表2-4]

[1887]

实施例编号	LSD1 IC_{50} 值(μM)	MAO-A IC_{50} 值(μM)	MAO-B IC_{50} 值(μM)
91	<0.1	>10	>10
92	<0.1	7.9	>10
93	<0.1	>10	>10
94	<0.1	>10	>10
95	<0.1	>10	>10
96	<0.1	>10	>10
97	<0.1	>10	>10
98	<0.1	>10	>10
99	<0.1	>10	>10
100	<0.1	>10	>10
101	<0.1	>10	>10
102	0.2	>10	>10
103	<0.1	>10	>10
104	<0.1	>10	>10
105	<0.1	>10	>10
106	<0.1	>10	>10
107	<0.1	4.3	>10
108	<0.1	>10	>10
109	<0.1	>10	>10
110	<0.1	>10	>10
111	<0.1	>10	>10
112	<0.1	>10	>10
113	<0.1	5.7	>10
114	<0.1	>10	>10
115	<0.1	>10	>10
116	1.8	>10	>10
117	<0.1	7.5	>10
118	0.1	>10	>10
119	<0.1	0.1	>10
120	1.6	>10	>10

[1888] [表2-5]

[1889]

实施例编号	LSD1 IC_{50} 值(μM)	MAO-A IC_{50} 值(μM)	MAO-B IC_{50} 值(μM)
121	<0.1	>10	>10
122	<0.1	>10	>10
123	<0.1	5.0	>10
124	<0.1	>10	>10
125	<0.1	2.5	>10
126	<0.1	>10	>10
127	0.1	>10	>10
128	<0.1	5.3	>10
129	<0.1	8.2	>10
130	<0.1	>10	>10
131	<0.1	>10	>10
132	<0.1	8.3	>10
133	<0.1	>10	>10
134	<0.1	>10	>10
135	0.1	>10	>10
136	<0.1	>10	>10
137	<0.1	4.2	>10
138	<0.1	>10	>10
139	<0.1	8.2	>10
140	<0.1	>10	>10
141	<0.1	>10	>10
142	0.1	>10	>10
143	<0.1	4.5	>10
144	0.2	>10	>10
145	<0.1	>10	>10
146	<0.1	6.7	>10
147	<0.1	>10	>10
148	<0.1	8.3	>10
149	<0.1	>10	>10
150	<0.1	>10	>10

[1890] [表2-6]

[1891]

实施例编号	LSD1 IC_{50}值(μM)	MAO-A IC_{50}值(μM)	MAO-B IC_{50}值(μM)
151	<0.1	>10	>10
152	<0.1	>10	>10
153	<0.1	>10	>10
154	<0.1	>10	>10
155	<0.1	>10	>10
156	<0.1	>10	>10
157	0.1	>10	>10
158	<0.1	>10	>10
159	<0.1	>10	>10
160	<0.1	5.1	>10
161	<0.1	4.1	>10
162	<0.1	2.1	>10
163	0.1	>10	>10
164	0.2	>10	>10
165	<0.1	>10	>10
166	<0.1	>10	>10

[1892] 如表2所示，本发明的化合物具有优良的LSD1抑制活性。另外，本发明化合物的MAO-A抑制活性和MAO-B抑制活性低，本发明的化合物具有选择性的LSD1抑制活性。

[1893] 实验实施例3

[1894] 使用HEL92.1.7急性骨髓性白血病细胞的肿瘤生长抑制效果试验

[1895] 给6周大的SCID小鼠皮下移植5x10^6个细胞/100μL的HEL92.1.7急性骨髓性白血病细胞，并在15至17天之后，按照体重和肿瘤体积将小鼠分组。口服给予小鼠赋形剂(0.5%甲基纤维素)或化合物A、化合物B或化合物C(每组5个小鼠)。在给药期间，每天给药一次，并连续进行。将赋形剂处理组的肿瘤体积变化设定为100%，计算化合物处理组的肿瘤体积变化率(T/C,%)。用游标卡尺分别测定肿瘤的长直径和短直径，并通过下列计算式进行计算：(长直径)x(短直径)x(短直径)/2，测定肿瘤体积。结果示于表3中。

[1896] 化合物A：N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)联苯-4-甲酰胺盐酸盐

[1897] 化合物B：N-(4-{反式-2-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]环丙基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1898] 化合物C：N-(4-{反式-2-[(环丙基甲基)氨基]环丙基}苯基)-1H-吡唑-4-甲酰胺盐酸盐

[1899] 表3

[1900]

化合物	T/C (%)	剂量 (mg/kg)	给药时间(天)
A	12.54	30 mg/kg	14
B	-8.08	30 mg/kg	7
C	46.42	30 mg/kg	14

[1901] 如表3所示，本发明的化合物具有优良的抗肿瘤生长活性。

[1902] 制剂实施例1

[1903] 例如，按照下列配方，可以制备含有本发明化合物作为活性成分的药物。

[1904] 1.胶囊剂

[1905]

(1)实施例 1 获得的化合物	10 mg
(2)乳糖	90 mg
(3)微晶纤维素	70 mg
(4)硬脂酸镁	10 mg
1 个胶囊剂	180 mg

[1906] 将上述(1)、(2)和(3)的总量以及5mg(4)混合，并将该混合物造粒。向其中加入余下的5mg(4)，并将全部混合物密封在明胶胶囊中。

[1907] 2.片剂

[1908]

(1)实施例 1 获得的化合物	10 mg
(2)乳糖	35 mg
(3)玉米淀粉	150 mg
(4)微晶纤维素	30 mg
(5)硬脂酸镁	5 mg
1 个片剂	230 mg

[1909] 将上述(1)、(2)和(3)的总量以及20mg(4)和2.5mg(5)混合，并将该混合物造粒。向其中加入余下的10mg(4)和2.5mg(5)，并将该混合物压缩模塑，得到片剂。

[1910] 工业实用性

[1911] 本发明的化合物具有优良的LSD1抑制作用，并且用作药物，例如，癌症、精神分裂症、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症和亨廷顿舞蹈病的预防或治疗剂等。

[1912] 本申请基于专利申请2011-174305(在日本申请)，本文以引证的方式结合其全部内容。

<110> 武田药品工业株式会社

<120> 环丙胺化合物

<130> 091881

<150> JP 2011-174305
<151> 2011-08-09

<160> 6

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

[0001]

<400> 1
agaatcattt aaatggtgat catgtaaccc atcct 35

<210> 2
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 2
cgccctgaaa gtacaggttc tcatccgatt ttggaggatg gtcg 44

<210> 3
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 3
ataataggat ccgccctgaa agtacaggtt ctc 33

<210> 4
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 4
tattatgcta gcgccaccat gttatctggg aagaaggcgg cagc 44

<210> 5
[0002] <211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 5
tattatgcgg ccgctcacat gcttggggac tgctgtgc 38

<210> 6
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 6
tattatagat ctccatcggg tgtggagggc gca 33