



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104892525 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201510197250. 3

(22) 申请日 2011. 07. 27

(30) 优先权数据

10171342. 8 2010. 07. 29 EP

11160738. 8 2011. 03. 31 EP

11160728. 9 2011. 03. 31 EP

11160731. 3 2011. 03. 31 EP

(62) 分案原申请数据

201180047286. 3 2011. 07. 27

(71) 申请人 奥瑞泽恩基因组学股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 阿尔贝托·奥尔特加·穆诺兹

马修·科林·索尔·法伊夫

马克·马丁内尔 佩德蒙特

伊尼戈·蒂拉普 费尔南德斯 德 拉  
奎斯塔

玛丽亚·德·洛斯·安赫莱斯·艾斯

蒂亚尔特-马丁内斯

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限  
责任公司 11240

代理人 张英 宫传芝

(51) Int. Cl.

C07D 239/42(2006. 01)

C07D 277/40(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 417/12(2006. 01)

C07D 271/07(2006. 01)

C07D 271/113(2006. 01)

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 285/135(2006. 01)

C07D 261/14(2006. 01)

C07D 263/28(2006. 01)

C07D 285/08(2006. 01)

C07D 213/73(2006. 01)

C07D 237/20(2006. 01)

C07D 241/20(2006. 01)

C07D 253/07(2006. 01)

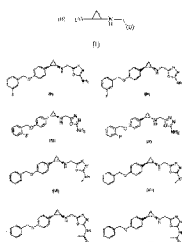
权利要求书2页 说明书84页

(54) 发明名称

LSD1 的基于芳基环丙胺的脱甲基酶抑制剂及其  
其医疗用途

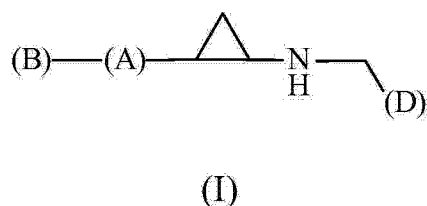
(57) 摘要

本发明涉及 LSD1 的基于芳基环丙胺的脱甲基酶抑制剂及其医疗用途。本发明涉及 (杂) 芳基环丙胺化合物, 具体地包括如在本文中所描述和定义的式 (I) 的化合物, 以及它们在治疗中, 包括例如, 在治疗或预防癌症、神经疾病或病症、或病毒感染中的用途。因此, 在一个具体方面本发明涉及式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式



(VII)、式 (VIII)、式 (IX) 化合物。

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

(A) 是具有 n 个取代基 (R3) 的环基基团；

(B) 是环基基团或 -(L1)- 环基基团，其中，所述环基基团或包含在所述 -(L1)- 环基基团中的环基部分具有 n 个取代基 (R2)；

(L1) 是 O-、-NH-、-N(烷基)-、亚烷基或杂亚烷基；

(D) 是杂芳基基团或 -(L2)- 杂芳基基团，其中，所述杂芳基基团或包含在所述 -(L2)- 杂芳基基团中的杂芳基部分具有一个取代基 (R1)，并且进一步地，其中，所述杂芳基基团通过环碳原子共价键合至所述分子的剩余部分或者包含在所述 -(L2)- 杂芳基基团中的所述杂芳基部分通过环碳原子共价键合至 (L2) 部分；

(L2) 是 -O-、-NH-、-N(烷基)-、亚烷基或杂亚烷基；

(R1) 是氢键合基团；

每个 (R2) 独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲；

每个 (R3) 独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯、或脲；并且

n 独立地是 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，(A) 是芳基基团或杂芳基基团，其中，所述芳基基团或所述杂芳基基团具有 n 个取代基 (R3)。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，(A) 是苯基、吡啶基、苯硫基、吡咯基、呋喃基、或噻唑基，并且进一步地，其中，(A) 具有 n 个取代基 (R3)。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，(A) 是苯基或吡啶基，并且进一步地，其中，所述苯基或所述吡啶基具有 n 个取代基 (R3)。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项所述的化合物，其中，(A) 具有 0 个取代基 (R3)。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任意一项所述的化合物，其中，(B) 是 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基或苯基，并且进一步地，其中，所述苯基或包含在所述 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基中的苯基部分具有 n 个取代基 (R2)。

7. 根据权利要求 1 至 5 中任意一项所述的化合物，其中，(B) 是具有 n 个取代基 (R2) 的苯基。

8. 根据权利要求 1 至 5 中任意一项所述的化合物，其中，(B) 是 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基，并且进一步地，其中，包含在所述 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基中的所述苯基部分具有 n 个取代基 (R2)。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任意一项所述的化合物，其中，(B) 具有 0、1 或 2 个取代基

(R2)。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物, 其中, (B) 具有 0 或 1 个取代基 (R2)。

## LSD1 的基于芳基环丙胺的脱甲基酶抑制剂及其医疗用途

[0001] 本申请是申请日为 2011 年 07 月 27 日的题为“LSD1 的基于芳基环丙胺的脱甲基酶抑制剂及其医疗用途”的中国专利申请号 201180047286.3 的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及（杂）芳基环丙胺化合物，具体地如在本文中所描述和定义的式（I）、式（Ia）、式（Ib）、式（II）或式（III）的化合物，以及它们在治疗中的用途，包括例如，治疗或预防癌症、神经疾病或病症、或病毒感染。

### 背景技术

[0003] 与正常组织相比较受影响组织中异常的基因表达是许多人类疾病的共同特征。对于其特征为基因表达模式改变的癌症和许多神经疾病而言正是如此。在细胞中以多种水平控制基因表达模式。基因表达的控制可以通过 DNA 的修饰而发生：DNA 启动子甲基化与基因表达的抑制相关。一些 DNA 甲基化的抑制剂被批准用于临床使用，包括 blockbuster Vidaza™。另一类修饰涉及形成在真核细胞中 DNA 通常与其相结合的（螺旋环绕）蛋白支架（protein scaffold）的组蛋白。组蛋白在组织 DNA 方面起着重要的作用，并且调节 DNA 围绕组蛋白螺旋和解螺旋在控制基因表达方面是至关重要的：典型地，螺旋 DNA 不可用于基因转录。已经发现许多组蛋白修饰，包括组蛋白乙酰化、组蛋白赖氨酸甲基化、组蛋白精氨酸甲基化、组蛋白泛素化（ubiquitylation）、和组蛋白 SUMO 化（sumoylation），其中许多改变了细胞转录器（cell transcriptional machinery）对于相关 DNA 的可接近性（可达性，accessibility）。这些组蛋白标记用来募集涉及转录和抑制的多种蛋白复合物。数量逐渐增加的研究描绘出组蛋白标记的多种组合如何以细胞类型特异性方式控制基因表达的复杂图形，而且已经创造新的术语来表示这个概念：组蛋白编码。

[0004] 原型的组蛋白标记是组蛋白乙酰化。组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶是涉及这种组蛋白标记调节的催化机器，尽管典型地，这些酶是包含涉及阅读和修饰组蛋白标记的其他蛋白的多蛋白复合物的部分。这些蛋白复合物的组件典型地是细胞类型并且典型地包括转录调节剂（regulator）、抑制剂（repressor）、共抑制剂（co-repressor）、与基因表达调节相关的受体（例如，雌激素或雄激素受体）。组蛋白去乙酰化酶抑制剂改变染色质的组蛋白乙酰化曲线（profile）。因此，组蛋白去乙酰化酶抑制剂如 SAHA、TSA、以及许多其他物质已经显示改变多种动物模型体外和体内的基因表达。临床上，组蛋白去乙酰化酶抑制剂已经证明在癌症环境中的活性，并且正在研究用于肿瘤指示以及用于神经病症和其他疾病。

[0005] 涉及调节基因表达的另一种修饰是包括赖氨酸甲基化和精氨酸甲基化的组蛋白甲基化。最近已经显示组蛋白赖氨酸的甲基化状态在动态调节基因表达中是重要的。

[0006] 称为组蛋白赖氨酸甲基转移酶和组蛋白赖氨酸去甲基化酶的一组酶类涉及组蛋白赖氨酸修饰。最近发现被称为赖氨酸特异性去甲基化酶-1（LSD1）的一种特殊的人类组蛋白赖氨酸去甲基化酶（Shi et al. (2004) Cell 119:941）涉及这种关键的组蛋白修饰。

LSD1 与多胺氧化酶和单胺氧化酶具有相当程度的结构相似性以及氨基酸一致性 / 同源性, 它们 (即, MAO-A、MAO-B 和 LSD1) 都是催化氮 - 氢键和 / 或氮碳键氧化的黄素依赖性胺氧化酶。

[0007] 一些团体已经在文献中报道了 LSD1 抑制剂。Sharma 等人最近报道基于早期的聚胺系列的新系列的脲和硫脲类似物, 它们在细胞中显示抑制 LSD1 并调节组蛋白甲基化和基因表达。((2010) J. Med. Chem. PMID:20568780)。Sharma 等人指出“迄今为止, 仅少数现有化合物已显示抑制 LSD1”。已做出一些努力来制造由酶甲基化的组蛋白肽的类似物, 其他努力集中在更小的分子上如基于已知 MAO 抑制剂的分子。

[0008] 已知包含环丙胺的化合物抑制许多医学上重要的目标, 包括胺氧化酶如, 单胺氧化酶 A (MAO-A ; 或 MAOA)、单胺氧化酶 B (MAO-B ; 或 MAOB)、和赖氨酸特异性去甲基化酶 -1 (LSD1)。反苯环丙胺 (也被称为 2- 苯基环丙胺), 其是 **Parnate®** 的活性成分并且是环丙胺最有名的实例之一, 已知抑制所有这些酶。

[0009] Gooden 等人报道了抑制 LSD1 的反式 -2- 芳基环丙胺类似物, 具有 188-566 微摩尔的  $K_i$  值 (Gooden et al., ((2008) Bioorg. Med. Chem. Let. 18:3047-3051))。与 MAO-B 相比, 这些化合物的大多数针对 MAO-A 更有效。Ueda 等人 ((2009) J. Am. Chem Soc. 131(48):17536 - 17537) 报道了环丙胺类似物对于 LSD1 相比于对于 MAO-A 和 MAO-B 的选择性, 这些是基于具有苯基环丙胺 -FAD 加合物和 FAD-N- 炔丙基赖氨酸肽的这些酶的所报道的 X 射线晶体结构而设计的。所报道的苯基环丙胺的  $IC_{50}$  值对于 LSD1 为约 32 微摩尔, 而化合物 1 和化合物 2 的值分别为 2.5 和 1.9 微摩尔。

[0010] Mimasu 等人公开了在邻位具有苯甲酰基取代的一系列苯基环丙胺衍生物 (2010) Biochemistry PMID:20568732。与在邻位具有苯甲酰基取代基的那些化合物相比, 在邻位没有苯甲酰基基团 (例如, 苯基、烷氧基), 或具有邻位取代和对位取代的组合的来自该系列的邻位取代化合物表现为 LSD1 的不太有效 (less potent) 的抑制剂。来自该系列的大部分活性化合物在邻位具有苯甲酰基基团以及一个或两个间位氟取代: 联苯如 S1310 以及在对位具有较大基团的化合物是不太有效的 LSD1 抑制剂。

[0011] 苯基环丙胺已经是设计用来阐明 SAR 用于 MAO 抑制的许多研究的主题。Kaiser 等人 ((1962) J. Med. Chem. 5:1243-1265); Zirkle 等人 ((1962) J. Med. Chem. 1265-1284; 美国专利号 3,365,458; 3,471,522; 3,532,749) 已经披露了许多苯基环丙胺相关化合物的合成和活性。其他苯基环丙胺类型化合物在 Bolesov 等人 ((1974) Zhurnal Organicheskoi Khimii 10:81661-1669) 和俄罗斯专利号 230169(19681030) 中披露。

[0012] 已经用苯基环丙胺相关化合物进行许多研究来测定 MAO-A 相对于 MAO-B 的选择性, 因为 MAO-A 抑制剂可能引起危险的副作用 (参见例如, Yoshida et al., (2004) Bioorg. Med Chem. 12(10):2645-2652; Hruschka et al., (2008) Bioorg Med Chem. (16):7148-7166; Folks et al., (1983) J. Clin. Psychopharmacol. (3) 249; 以及 Youdim et al., (1983) Mod. Probl. Pharmacopsychiatry(19):63)。

[0013] Bindad 等人在其针对 LSD1 和 LSD2 的抑制活性方面测验了一系列苯基环丙胺衍生物, 并且测验了关于环丙基环的立体化学问题 (J. Am. Chem. Soc. (2010) May 19; 132(19):6827-33)。Binda 等人报道了它们的对位取代的苯基环丙胺衍生物是非选择性的, 与 MAO-B 抑制剂相比较它们作为整体显得是更好的 MAO-A 抑制剂。此外, 它们针对 MAO-A

和 LSD1 的抑制活性大致相同。

[0014] 取代的环丙胺可以是手性的。手性化合物通常以它们旋转平面偏振光的能力来表征,并且取决于它们旋转光的方向,典型地称为 (+) 或 (-)。另一种命名法是 d- 和 l-, 它们是右旋和左旋的缩写。R 和 S 标记用于指示绝对构型,因为手性分子旋转平面偏振光的能力,例如,旋转方向,并不总是与绝对构型相关联。

[0015] 反苯环丙胺 ( 苯环丙胺, trans-cyclopropylamine) 具有相应于带有氨基取代基和苯基取代基的环丙基环的碳的两个立构中心。理论上,具有反苯环丙胺的苯基环丙胺结构的化合物可以具有四种立体化学构型:两种相应于顺式 (1S, 2S, 或 1R, 2R) 并且两种相应于反式 (1S, 2R, 或 1R, 2S)。反苯环丙胺相应于 2- 苯基环丙胺的反式异构体,并且是 (-) 和 (+) 对映异构体的消旋物 ( 即, 1S, 2R 和 1R, 2S 对映异构体的 50:50 的混合物 ), 从而是非旋光性的。

[0016] 将反苯环丙胺的 (-) 对映异构体合成,表征,并测定绝对构型。Riley 等人 (1972) J. Med. Chem. 15(11):1187 - 1188。通过由 1R, 2R-2- 苯基环丙烷羧酸合成测定 (-) 立体异构体具有 1R, 2S 绝对构型。通过测定 2- 苯基环丙胺的立体异构体的对位溴代衍生物的 X 射线结构并与反苯环丙胺立体异构体的 CD 光谱相比较,后来的研究利用其他技术证实了这种排布 (assignment) (Binda et al. (2010) JACS 132:6827-6833)。通过立体选择合成反苯环丙胺的对映异构体证实了这些结果。

[0017] 据报道,利用体内色胺降解模型 (Zirkle et al. (1962) J. Med. Pharm. Chem. 5:1265), 与 (-) 异构体 (1R, 2S) 相比较,反式-2- 苯基环丙胺的 (+) 异构体 (1S, 2R) 针对 MAO 更有效 (Riley et al. (1972) J. Med. Chem. 15(11):1187 - 1188)。

[0018] Binda 等人报道了在反苯环丙胺的立体异构体抑制 MAO-B 的能力方面的显著性差异,其中使用体外生物化学测定 (+) 立体异构体更加有效。与 (+) 立体异构体相比较, (-) 立体异构体 (1R, 2S) 是稍强的 LSD1 抑制剂 (168  $\mu$ M 的  $K_i$  相对于 284  $\mu$ M 的  $K_i$ ), 但是作者认为这些差异较小 (marginal) (Binda et al. ((2010) JACS 132:6827-6833 参见 6828 页)。

[0019] 最近,一个团体报道了具有 LSD1 的反苯环丙胺的立体异构体的另一个研究 (Benelkebir et al. (2011) Bioorg Med. Chem. doi:10.1016/j.bmc.2011.02.017)。他们发现反苯环丙胺的立体异构体对于 LSD1 大致等效:对于 (+) 立体异构体的  $K_i$  (无活性) 为 26.6  $\mu$ M, 对于 (-) 立体异构体为 28.1  $\mu$ M 并且对于消旋物为 25.0  $\mu$ M。

[0020] 另一个团体研究取代的 2- 苯基环丙胺化合物的环丙胺基团周围的立体化学构型的影响报道与其对映异构体相比,具有 (1S, 2R) 绝对构型 ( 如利用手性位移试剂通过 NMR 测定的 ) 的立体异构体是更有效的 LSD1 抑制剂 ( 两者都在 HeLa 和 HEK293 的体外生物化学测定和基于细胞的生长抑制测定中 ), 然而对映异构体在神经母细胞瘤系, SH-SY5Y 中的同样地表现 (Ogasawara et al (2011) Bioorg. Med. Chem. Doi:10.1016/j.bmc.2010.12.024)。

[0021] 假设在前面提及的不同研究中使用的分析 / 实验方案中存在差异,难以比较各研究之间的结果。无论如何,从这些数据中并不清楚具有苯基环丙胺核心的化合物的衍生物或类似物如何可以被优化以提供 LSD1、以及 LSD1 和 MAO-B 的有效抑制剂 ( 基于环丙基部分的碳的立体化学构型 )。此外,从这些研究中并不清楚可以如何调节 N- 取代的芳香基 - 和杂 - 环丙胺化合物对于 LSD1 和 MAO-B 两者的选择性,从而提供与 MAO-A 相比更大程度抑制这些酶的化合物。预期这类化合物通过避免 MAOA 抑制和所谓的“奶酪效应”(“cheese

effect”)而具有有益的安全窗(safety window)。

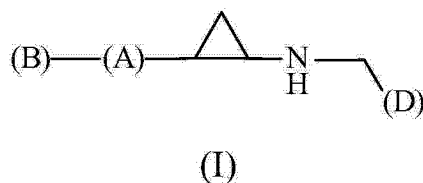
[0022] 鉴于缺乏对于病症如癌和神经退行性病变的适当治疗方法,对于缓解疾病的药物和通过抑制新目标而起作用的药物存在急切的需要。对于开发更好的 LSD1 选择性抑制剂,特别是选择性地抑制 LSD1 或 LSD1 与 MAO-B 结合的那些存在需要。

## 发明内容

[0023] 本发明涉及化合物的鉴定及它们在治疗或预防疾病中的用途。本发明提供了(杂)环丙胺化合物,包括如在本文中所描述和定义的式(I)、式(II)或式(III)的化合物。本发明特别地提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和药学上可接受的载体的药物组合物,以及它们用于治疗疾病的用途。式(I)的化合物的一种用途是用于治疗或预防癌症。式(I)的化合物的另一种用途是抑制 LSD1。因此本发明涉及式(I)的化合物或其对映异构体、非对映异构体、或混合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物在治疗或预防癌症中的用途。因此,本发明提供式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且还涉及其在治疗或预防人类疾病中的用途。

[0024] 因此,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0025]



[0026] (A)是具有n个取代基(R3)的环基基团。

[0027] (B)是环基基团或-(L1)-环基基团,其中,所述环基基团或包含在所述-(L1)-环基基团中的环基部分具有n个取代基(R2)。

[0028] (L1)是O-、-NH-、-N(烷基)-、亚烷基或杂亚烷基。

[0029] (D)是杂芳基基团或(L2)-杂芳基基团,其中,所述杂芳基基团或包含在所述(L2)-杂芳基基团中的杂芳基部分具有一个取代基(R1),进一步地,其中,所述杂芳基基团通过环碳原子共价键合至所述分子的剩余部分或者包含在所述(L2)-杂芳基基团中的杂芳基部分通过环碳原子共价键合至(L2)部分。

[0030] (L2)是O-、-NH-、-N(烷基)-、亚烷基或杂亚烷基。

[0031] (R1)是氢键合基团。

[0032] 每个(R2)独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲。

[0033] 每个(R3)独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲。

[0034] n独立地为0、1、2、3或4。

[0035] 环丙基部分的取代基,即基团(A)和基团-NH-CH<sub>2</sub>-(D),优选地处于反式构型。

[0036] 在相关方面,本发明提供一种药物组合物,包含式 (I) 的化合物或其对映异构体、非对映异构体、或混合物,或如上文定义的其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体。例如,用于本发明组合物中的式 (I) 的化合物的优选实施方式在下文中更详细地定义和描述。

[0037] 在另一方面,本发明提供治疗或预防疾病或病症的方法,包括将治疗有效量的包含如上文所描述的或如下文所描述的其实施方式中的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体的药物组合物给予需要治疗或预防的患者(优选人类)。该方面可以再次阐述为如前面本发明的第一方面定义的式 (I) 的化合物作为药物的用途。在一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防疾病或病症的药物组合物,其中,所述组合物包括足以治疗或预防所述疾病或病症的治疗有效量的式 (I) 的化合物。在更具体的实施方式中,本发明提供用于治疗与 LSD1 相关的疾病的式 (I) 的化合物。

[0038] 在又另一个方面,本发明提供抑制活性的方法,包括将足以抑制 LSD1 活性的治疗有效量的包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体的组合物给予需要治疗的患者。优选患者是人类。该方面可以再次阐述为如本文中定义的式 (I) 的化合物作为 LSD1 抑制剂的用途。在一个相关方面,提供用于治疗个体的方法,所述方法包括鉴别需要治疗的个体,将治疗有效量的式 (I) 的化合物给予所述个体。在一个优选方面,式 (I) 化合物的治疗有效量是足以抑制 LSD1 的量。用于本发明的该方面的组合物和方法中的式 (I) 化合物的优选实施方式如在本文中更详细地描述。

[0039] 在又另一个方面,本发明提供治疗或预防癌症的方法,包括将治疗有效量的包含如上文定义的或如本文中更详细地描述的实施方案的式 (I) 的化合物和药学上可接受的载体的组合物给予需要治疗或预防的患者。该方面可以再次阐述为如前面本发明第一方面定义的式 (I) 化合物用于治疗或预防癌症的用途。在一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防癌症的药物组合物,其中,所述组合物包括足以治疗或预防癌症的治疗有效量的式 (I) 化合物。在另一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防癌症的式 (I) 的化合物或药物组合物,其中,所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌(例如,白血病,包括,例如,急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病)、淋巴瘤和骨髓瘤。所述组合物优选包含足以治疗或预防所述癌症的治疗有效量的式 (I) 化合物。在一个优选方面,式 (I) 的化合物的治疗有效量是足以抑制 LSD1 的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -4 甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -9 甲基化水平的量。

[0040] 在又另一个方面,本发明提供治疗或预防神经疾病或病症的方法,包括将治疗有效量的包含如上文定义的或如本文中更详细地描述的实施方案中的式 (I) 化合物和药学上可接受的载体的组合物给予需要治疗或预防的患者。该方面可以再次阐述为如上文定义的式 (I) 的化合物用于治疗或预防神经病症或疾病的用途。在一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防神经病症或疾病的药物组合物,其中,所述组合物优选地包括足以治疗或预防所述神经疾病或病症的治疗有效量的式 (I) 化合物。在另一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防神经疾病或病症的式 (I) 化合物或药物组合物,其中,所述神经疾病或病



症选自抑郁、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、亨廷顿病 (Huntington disease)、帕金森病 (Parkinson's disease)、肌萎缩性侧索硬化、路易体痴呆、或额颞叶痴呆,具体地选自抑郁、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、亨廷顿病 (Huntington disease)、帕金森病 (Parkinson's disease)、或路易体痴呆。所述组合物优选包含足以治疗或预防所述疾病或病症的治疗有效量的式 (I) 的化合物。在一个优选方面,式 (I) 化合物的治疗有效量是足以抑制 LSD1 的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -4 甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -9 甲基化水平的量。

[0041] 在又一个方面,本发明提供用于鉴定作为 LSD1 的选择性抑制剂的化合物的方法,该方法包括选择或提供如本文中定义的式 (I) 的化合物,并且测定化合物抑制 LSD1 和 MAO-A 和 / 或 MAO-B 的能力,其中,与 MAO-A 和 / 或 MAO-B 相比,更大程度地抑制 LSD1 的化合物被鉴定为 LSD1 选择性抑制剂。这个方面的化合物,即 LSD1 抑制剂,可以用于治疗疾病,尤其是人类疾病。

[0042] 在又一个方面,本发明提供用于鉴定作为 LSD1 和 MAO-B 的双重抑制剂的化合物的方法,该方法包括选择或提供如本文中定义的式 (I) 化合物,并且测定化合物抑制 LSD1、MAO-A、和 MAO-B 的能力,其中,与 MAO-A 相比,更大程度地抑制 LSD1 和 MAO-B 的化合物被鉴定为 LSD1 和 MAO-B 的双重抑制剂。该方面的化合物,即 LSD1/MAO-B 抑制剂可以用于治疗疾病,尤其是人类疾病。

[0043] 因此,在本发明的一个实施方式中,包含式 (I) 的 LSD1 选择性抑制剂、或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物用于治疗 and / 或预防个体中的疾病。在一方面,以足以预防或治疗疾病的量将治疗有效量的组合物给予个体。在更具体的方面,疾病是癌症。在甚至更具体的方面,疾病是选自前列腺癌、脑癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌、和血癌中的癌症。在一个具体的方面,癌症是前列腺癌。在一个具体的方面,癌症是肺癌。在一个具体的方面,癌症是脑癌。在一个具体的方面,癌症是血癌 (例如,白血病,包括,例如,急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病)。在一个具体的方面,癌症是乳腺癌。在一个具体的方面,癌症是结直肠癌。在一个具体的方面,癌症是淋巴瘤。在一个具体的方面,癌症是骨髓瘤。在另一个优选方面,治疗有效量是足以抑制 LSD1 的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -4 甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -9 甲基化水平的量。

[0044] 此外,发明人出乎意料地发现 N- 取代的芳基环丙胺化合物的环丙基碳的立体化学构型显著影响 LSD1 抑制、MAO-B 抑制和 MAO-A 抑制的能力。发明人已经指出与相应的 (+) 立体异构体相比较,5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的 (-) 立体异构体针对 LSD1 具有约 20 倍更高的有效性。此外,(-) 立体异构体保持了显著的 MAO-B 抑制活性。值得注意的是,如通过  $K_{\text{无活性}}/K_{\text{I}}$  值判断的, LSD1/MAO-A 对于 (-)/(+) 立体异构体的选择性超过 100 倍。因此,与其相应的对映异构体相比, N- 取代的 (杂) 芳基环丙胺化合物的 (-) 立体异构体是出人意料的有效的并且有选择性的 LSD1

抑制剂。此外,本发明的化合物针对 MAO-A 具有改善的选择性,优先抑制 MAO-B 和 LSD1。因此本发明涉及旋光性的(杂)芳基环丙胺化合物,具体地是旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,以及它们用于治疗或预防疾病或失调的用途。

[0045] 因此,在一个具体的方面,本发明涉及 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的基本上纯的立体异构体(例如,如在下文中描述和定义的式(II)或式(III)的化合物)用于治疗或预防疾病或失调的方法中。理想地,所述疾病或失调是通过 LSD1 抑制、LSD1 抑制和 MAO-B 抑制、或 MAO-B 抑制可以治疗或预防的疾病或失调。在一个具体的方面,N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其为 90%以上的(-)立体异构体以及 10%以下的(+)立体异构体。在更具体的方面,N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其为 95%以上的(-)立体异构体以及 5%以下的(+)立体异构体。在又更具体的方面,N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N-取代的芳基或杂芳基-环丙胺,其为 98%以上的(-)立体异构体以及 2%以下的(+)立体异构体。在甚至更具体的方面,N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其为 99%以上的(-)立体异构体以及 1%以下的(+)立体异构体。在又甚至更具体的方面,N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其为 99.5%以上的(-)立体异构体以及 0.5%以下的(+)立体异构体。在一个实施方式中,上文所描述的百分比是指摩尔%。在一方面,N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的基本上纯的立体异构体用于治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染的方法中。

[0046] 此外,在另一方面,本发明是包含 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的立体异构体(例如,下文中描述和定义的式(II)或式(III)的化合物)的组合物,其中,所述组合物具有 90%以上的对映异构体过量的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的(-)立体异构体。在具体方面,所述组合物具有 95%以上的对映异构体过量的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的(-)立体异构体。在更具体的方面,所述组合物具有 98%以上的对映异构体过量的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的(-)立体异构体。在甚至更具体方面,所述组合物具有 99%以上的对映异构体过量的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的(-)立体异构体。在本发明的一个方面中组合物用于治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染的方法中。

[0047] 此外,在另一方面,本发明是包含 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺的立体异构体(例如,如下文中描述和定义的式(II)或式(III)的化合物)和药学上可接受的载体的药物组合物,其中,所述组合物具有 90%以上的对映异构体过量的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的(-)立体异构体。在具体方面,所述组合物具有 95%以上的对映异构体过量的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的(-)立体异构体。在具体方面,所述组合物具有 99%以上的对映异构体过量的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的(-)立体异构体。这个段落的药物组合物用于治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染的方法中。

[0048] 在本发明的一方面,如在本文中所描述的,用于治疗或预防疾病或失调的方法中的旋光性 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物具有式

(II) :

[0049]  $R1^{II} \text{---} (A^{II}) \text{---} R2^{II}$

[0050] (II)

[0051] 其中 :

[0052]  $(A^{II})$  是具有 2 个取代基  $R1^{II}$  和  $R2^{II}$ 、以及 1、2、或 3 个可选取代基的芳基或杂芳基基团,其中,所述可选取代基独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、或  $C_1$ - $C_3$ 烷氧基;

[0053]  $R1^{II}$  是  $-(L_1^{II})-(R3^{II})$  基团;

[0054]  $R3^{II}$  是具有独立地选自卤素、-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、烷基、烷氧基、氰基、-CF<sub>3</sub>、或 -OCF<sub>3</sub> 中的 1、2、3、4、或 5 个可选取代基的芳基或杂芳基基团,其中, R<sup>A</sup> 是  $C_1$ - $C_6$ 烷基或苯基;

[0055]  $L_1^{II}$  选自键、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、或 -O-;

[0056]  $R2^{II}$  是 - 环丙基 -NH-(L<sub>2</sub><sup>II</sup>)-(R4<sup>II</sup>), 其中所述环丙基基团具有在相应于 (A) 和 -NH-(L<sub>2</sub><sup>II</sup>)-(R4<sup>II</sup>) 共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心;

[0057]  $R4^{II}$  是具有选自烷基、-NHR<sup>B</sup>、-OR<sup>B</sup>、或卤素中的 1、2、或 3 个可选取代基的 5 或 6 元杂芳环,其中, R<sup>B</sup> 是氢、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、或 -C(=O)CH<sub>3</sub>;

[0058]  $L_2^{II}$  是支链或无支链的  $C_1$ - $C_4$ 亚烷基基团,

[0059] 并且其中,所述式 (II) 的化合物是旋光性的。

[0060] 本发明还是包含如上文定义的式 (II) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0061] 本发明还是包含如上文定义的旋光性的式 (II) 的 N- 取代的芳基或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防疾病或失调。优选地,疾病或失调是由胺氧化酶介导的。在一方面胺氧化酶是 LSD1 或 MAO-B。

[0062] 此外,发明人发现一个亚组的式 (II) 的旋光性的化合物 (如在式 (III) 中显示的),它们是 LSD1 的抑制剂或 LSD1 和 MAO-B 的抑制剂。

[0063] 因此本发明进一步涉及式 (III) 的旋光性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0064]  $R1^{III} \text{---} (A^{III}) \text{---} R2^{III}$

[0065] (III)

[0066] 其中 :

[0067]  $(A^{III})$  是具有 2 个取代基  $R1^{III}$  和  $R2^{III}$ 、以及独立地选自卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、或  $C_1$ - $C_3$ 烷氧基中的 1、2、或 3 个可选取代基的芳基或杂芳基基团;

[0068]  $R1^{III}$  是  $-(L_1^{III})-(R3^{III})$  基团;

[0069]  $R3^{III}$  是具有独立地选自卤素、-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、烷基、烷氧基、氰基、-CF<sub>3</sub>、或 -OCF<sub>3</sub> 中的 1、2、3、4、或 5 个可选取代基的苯基、吡啶基、噻唑基、或噻吩基基团,其中, R<sup>A</sup> 是  $C_1$ - $C_6$ 烷基或苯基;

[0070]  $L_1^{III}$  选自键、-OCH<sub>2</sub>-、或 -CH<sub>2</sub>O-;

[0071]  $R2^{III}$  是 - 环丙基 -NH-(L<sub>2</sub><sup>III</sup>)-(R4<sup>III</sup>), 其中,其中所述环丙基基团具有在相应于  $(A^{III})$  和 -NH-(L<sub>2</sub><sup>III</sup>)-(R4<sup>III</sup>) 共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心;

[0072]  $R_4^{III}$ 是具有 1、2、或 3 个可选取代基的 5 元杂芳环，其中所述可选取代基独立地选自  $-NH_2$ 或  $-NH(C_1-C_3)$  烷基；

[0073]  $L_2^{III}$ 是  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ ；

[0074] 并且，其中，所述式 (III) 的化合物是旋光的。

[0075] 另外，本发明是包含如上文定义的式 (II) 或式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0076] 本发明还是包含如上文定义的式 (II) 或式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物，用于治疗或预防疾病或失调。

[0077] 在一方面，本发明是治疗或预防疾病或失调的方法，包括将治疗有效量的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，尤其是式 (II) 或式 (III) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，给予需要治疗的个体。在更具体的方面，疾病或失调是选自癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染的人类疾病或失调。在一方面，神经退行性疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0078] 在一方面，本发明是治疗或预防疾病或失调的方法，包括鉴别需要治疗或预防的个体，将治疗有效量的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，尤其是式 (II) 或式 (III) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，给予所述个体。在更具体的方面，疾病或失调是选自癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染的人类疾病或失调。在一方面，神经退行性疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0079] 在一方面，本发明提供用于富集反式 N- 取代的环丙胺（尤其是式 (II) 或式 (III) 的化合物，或式 (I) 的化合物，其中，在环丙基部分上的取代基处于反式取向）的对映异构体的方法，该方法包括：

[0080] 在溶剂中使反式取代的环丙胺与手性重结晶试剂接触（尤其是在足够结晶手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺的盐的条件下）；并且分离手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺的结晶盐。在一方面，反式环丙胺是 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺。在一方面，反式环丙胺是 4- 苯甲酰氧基 -2- 苯基环丙胺或其衍生物，其中，用保护基保护胺。

[0081] 除非另有定义，本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。虽然类似或等效于本文中描述的那些的方法和材料可以用于本发明的实践或测试，如下描述了适宜的方法和材料。在矛盾的情况下，以本说明书（包括定义）为准。此外，这些材料、方法、和实施例仅是说明性的，并非旨在进行限制。

[0082] 由以下详细说明和随附的权利要求，可以清楚本发明的其他特征和优点。

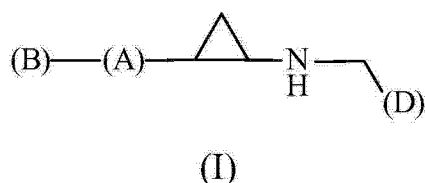
## 具体实施方式

[0083] 本发明涉及化合物的鉴定及它们在治疗和预防疾病中的用途。本发明提供了式 (I) 的化合物、包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体的药物组合物，以及它们用于治疗疾病的用途。式 (I) 的化合物的一个用途是用于

治疗癌症。式 (I) 的化合物可以用作与 MAO-A 和 MAO-B 相比更大程度抑制 LSD1 的 LSD1 选择性抑制剂, 或者用作与 MAO-A 相比更大程度抑制 LSD1 和 MAO-B 的 LSD1/MAO-B 双重抑制剂。如本文中描述的式 (I) 的化合物通常是更好的 LSD1 抑制剂, 与反苯环丙胺相比超过 10 至 20 以上的系数, 具有针对 MAO-A 改善的选择性。因此, 这些化合物是 LSD1 选择性的, 因为与 MAO-A 和 MAO-B 相比较它们更大程度地抑制 LSD1, 或者, 它们是 LSD1/MAO-B 双重抑制剂, 与 MAO-A 相比较它们更大程度地抑制 LSD1 和 MAO-B。

[0084] 本发明提供式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0085]



[0086] (A) 是具有 n 个取代基 (R3) 的环基基团。优选地, (A) 是芳基基团或杂芳基基团, 其中, 所述芳基基团或所述杂芳基基团具有 n 个取代基 (R3)。更优选地, (A) 是苯基、吡啶基、苯硫基、吡咯基、呋喃基、或噻唑基, 其中, (A) 具有 n 个取代基 (R3)。甚至更优选地, (A) 是苯基或吡啶基, 其中, 所述苯基或所述吡啶基具有 n 个取代基 (R3)。在一个实施方式中, (A) 具有 0 或 1 个取代基 (R3)。在又一个实施方式中, (A) 具有 0 个取代基 (R3)。在又一个实施方式中, (A) 具有 1 个取代基 (R3)。应当理解的是, 如果 n 是 0, 则环基基团不被任何取代基 (R3) 取代, 但是反而可以被氢取代。

[0087] (B) 是环基基团或 -(L1)-环基基团, 其中, 所述环基基团或包含在所述 -(L1)-环基基团中的环基部分具有 n 个取代基 (R2)。所述环基基团或包含在所述 -(L1)-环基基团中的环基部分可以是例如, 芳基基团 (例如, 苯基、萘基或蒽基) 杂芳基基团 (例如, 吡啶基、苯硫基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三嗪基、哒嗪基、吡嗪基、或嘧啶基)。优选地, (B) 是 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基或苯基, 其中, (B) 具有 n 个取代基 (R2)。在一个实施方式中, (B) 是具有 n 个取代基 (R2) 的苯基。在又一个实施方式中, (B) 是具有 n 个取代基 (R2) 的 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基。在一个实施方式中, (B) 具有 0、1 或 2 个取代基 (R2)。在又一个实施方式中, (B) 具有 0 或 1 个取代基 (R2)。在又一个实施方式中, (B) 具有 0 个取代基 (R2)。在又一个实施方式中, (B) 具有 1 个取代基 (R2)。

[0088] (L1) 是 -O-、-NH-、-N(烷基)-、亚烷基或杂亚烷基。所述亚烷基可以是例如, 具有从 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基。所述杂亚烷基可以是例如, 具有从 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基, 其中, 1、2 (如果存在) 或 3 (如果存在) 个碳原子各自被独立地选自 O、N 或 S 的杂原子取代; 因此, 所述杂亚烷基可以是, 例如, 具有从 1 至 4 个碳原子的直链或支链亚烷基, 其中, 1 或 2 个非相邻碳原子各自被 O 取代。

[0089] (D) 是杂芳基基团或 -(L2)-杂芳基基团, 其中, 所述杂芳基基团或包含在所述 -(L2)-杂芳基基团中的杂芳基部分具有一个取代基 (R1), 进一步地, 其中, 所述杂芳基基团通过环碳原子共价键合至所述分子的剩余部分或者包含在所述 -(L2)-杂芳基基团中的杂芳基部分通过环碳原子共价键合至 (L2) 部分。优选地, (D) 是噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、三嗪基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基或嘧啶基, 其中, 所述噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、三嗪基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基或嘧啶基具有一个取代

基 (R1)。具体地, (D) 可以是噻唑基、噁二唑基或嘧啶基, 其中, 所述噻唑基、所述噁二唑基或所述嘧啶基具有一个取代基 (R1)。最优选地, (D) 是噁二唑基。

[0090] (L2) 是 O-、-NH-、-N(烷基)-、亚烷基或杂亚烷基。所述亚烷基可以是例如, 具有从 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基。所述杂亚烷基可以是例如, 具有从 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基, 其中, 1、2 (如果存在) 或 3 (如果存在) 个碳原子各自被独立地选自 O、N 或 S 的杂原子取代; 因此, 所述杂亚烷基可以是, 例如, 具有从 1 至 4 个碳原子的直链或支链亚烷基, 其中, 1 或 2 个非相邻碳原子各自被 O 取代。

[0091] (R1) 是氢键合基团。例如, (R1) 可以是 -OH、-O(烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基) (例如, -NHCH<sub>3</sub>)、-N(烷基)(烷基) (例如, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、酰氨基、-SO-NH<sub>2</sub>、-SO-NH(烷基)、-SO-N(烷基)(烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH(烷基)、-S(O)<sub>2</sub>N(烷基)(烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)(烷基)、-亚烷基 -C(=O)NH<sub>2</sub> (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>)、-亚烷基 -C(=O)NH(烷基) (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(烷基))、-亚烷基 -C(=O)N(烷基)(烷基) (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)N(烷基)(烷基))、-NHC(=O)-烷基 (例如, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>)、-N(烷基)-C(=O)-烷基 (例如, -N(-CH<sub>3</sub>)-C(=O)CH<sub>3</sub>)、-亚烷基 -NH<sub>2</sub> (例如, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)、-亚烷基 -NH(烷基)、或 -亚烷基 -N(烷基)(烷基), 其中优选上述烷基和亚烷基基团各自独立地具有从 1 至 6 个碳原子。优选地, (R1) 是 -OH、-NH<sub>2</sub>、酰氨基、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 尤其是 -OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、酰氨基、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>、或 -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>。更优选地, (R1) 是 -NH<sub>2</sub> 或 -NHCH<sub>3</sub>。甚至更优选地, (R1) 是 -NH<sub>2</sub>。

[0092] 每个 (R2) 独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲。例如, 每个 (R2) 可以独立地选自羟基、卤素 (例如, -Cl 或 -F) 或卤代烷基 (例如, -CF<sub>3</sub>)。因此, 每个 (R2) 可以例如独立地选自羟基或卤代烷基 (例如, -CF<sub>3</sub>)。优选每个 (R2) 是卤素, 更优选 -F。

[0093] 每个 (R3) 独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲。例如, 每个 (R3) 可以独立地选自烷基、环基、氨基、酰氨基、烷氨基、羟基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯、或脲。

[0094] n 独立地是 0、1、2、3 或 4。例如, 每个 n 可以独立地是 0、1 或 2。具体地, 每个 n 可以独立地是 0 或 1。

[0095] 环丙基部分的取代基, 即 (A) 基团和 -NH-CH<sub>2</sub>-(D) 基团, 优选处于反式构型。

[0096] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (I) 的化合物, 其中, (A) 是芳基或杂环基。在更优选的实施方式中, (A) 是苯基、吡啶基、苯硫基、吡咯基、呋喃基、或噻唑基。在甚至更优选的实施方式中, (A) 是苯基或吡啶基。

[0097] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (I) 的化合物, 其中, (B) 是 -L2- 环基。在更优选的实施方式中, (B) 是 -O- 苯基或 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基。在甚至更优选的实施方式中, (B) 是 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基。在一个具体实施方式中, 所述 (B) 基团的苯基具有独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲中的

1、2、3、或 4 个可选取代基 (R2)。

[0098] 在第一方面的一个优选实施方式中,本发明提供式 (I) 的化合物,其中, (B) 是环基。在更优选的实施方式中, (B) 是苯基。在一个具体实施方式中,所述 (B) 基团的苯基基团具有独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲中的 1、2、3、或 4 个可选取代基 (R2)。

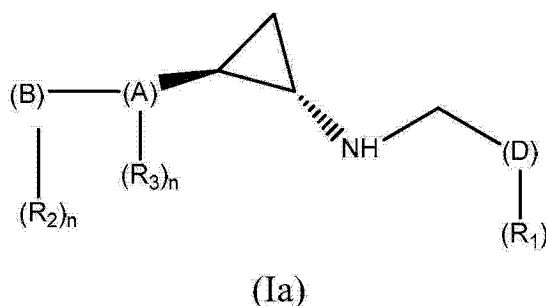
[0099] 在第一方面的一个优选实施方式中,本发明提供式 (I) 的化合物,其中, (R2) 是羟基、卤素或卤代烷基。在一个优选实施方式中, (R2) 是 -OH 或 -CF<sub>3</sub>。在另一个优选实施方式中, (R2) 是氟或氯。

[0100] 在第一方面的一个优选实施方式中,本发明提供式 (I) 的化合物,其中, (D) 是单环杂芳基。在更优选的实施方式中, (D) 是噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、三嗪基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基或嘧啶基。在一个具体实施方式中,所述环基 (D) 具有一个取代基 (R1)。

[0101] 在第一方面的一个优选实施方式中,本发明提供式 (I) 的化合物,其中, (R1) 氢键合基团。例如, (R1) 可以是 -OH、-O(烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基) (例如, -NHCH<sub>3</sub>)、-N(烷基) (烷基)、酰氨基、-SO-NH<sub>2</sub>、-SO-NH(烷基)、-SO-N(烷基) (烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH(烷基)、-S(O)<sub>2</sub>N(烷基) (烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基) (烷基)、-亚烷基 -C(=O)NH<sub>2</sub> (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>)、-亚烷基 -C(=O)NH(烷基) (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(烷基))、-亚烷基 -C(=O)N(烷基) (烷基) (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)N(烷基) (烷基))、-NHC(=O)-烷基 (例如, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>)、-N(烷基)-C(=O)-烷基 (例如, -N(-CH<sub>3</sub>)-C(=O)CH<sub>3</sub>)、-亚烷基 -NH<sub>2</sub> (例如, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)、-亚烷基 -NH(烷基)、-或 -亚烷基 -N(烷基) (烷基), 其中优选上述的烷基和亚烷基基团各自独立地具有从 1 至 6 个碳原子。在更优选的实施方式中, (R1) 是 -NH<sub>2</sub>、-OH、酰氨基、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在甚至更优选的实施方式中, (R1) 是 -NH<sub>2</sub>。

[0102] 如本文描述和定义的式 (I) 的化合物可以是例如下面式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0103]



[0104] 其中 (A)、(B)、(D)、(R1)、(R2)、(R3) 和 n 具有针对式 (I) 的化合物本文中描述的含义或优选的含义。

[0105] 优选地,本发明的化合物,具体地包括如本文中描述的式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 的化合物,用于治疗哺乳动物并且更优选人类的疾病。更优选地,人类疾病选自癌症 (例如,乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌 (例如,白血病,包括,例如,急性髓性

白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病)、淋巴瘤、或骨髓瘤)、神经病症或疾病 (例如, 抑郁、阿尔茨海默尔疾病 (Alzheimer's disease)、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆)、或病毒感染。

[0106] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (Ia) 的化合物, 其中, (A) 是芳基或杂环基。在更优选的实施方式中, (A) 是苯基、吡啶基、苯硫基、吡咯基、呋喃基、和噻唑基。在甚至更优选的实施方式中, (A) 是苯基或吡啶基。

[0107] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (Ia) 的化合物, 其中, (B) 是 -L2- 环基。在更优选的实施方式中, (B) 是 -O- 苯基或 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基。在甚至更优选的实施方式中, (B) 是 -O-CH<sub>2</sub>- 苯基。在一个具体实施方式中, 所述 (B) 基团的苯基基团具有独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C- 酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲中的 1、2、3、或 4 个可选取代基 (R2)。

[0108] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (Ia) 的化合物, 其中, (B) 是环基。在更优选的实施方式中, (B) 是苯基。在一个具体实施方式中, 所述 (B) 基团的苯基基团具有独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C- 酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲中的 1、2、3、或 4 个可选取代基 (R2)。

[0109] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (Ia) 的化合物, 其中, (R2) 是羟基、卤素或卤代烷基。在一个优选实施方式中, (R2) 是 -OH 或 -CF<sub>3</sub>。在另一个优选实施方式中, (R2) 是氟或氯。

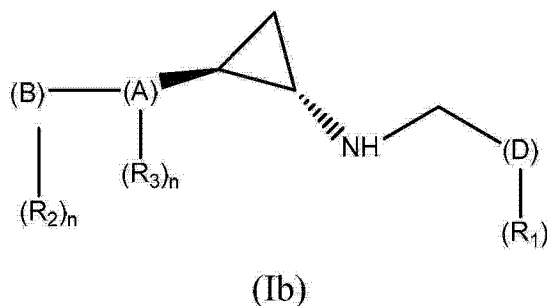
[0110] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (Ia) 的化合物, 其中, (D) 是单环杂芳基。在更优选的实施方式中, (D) 是噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、三嗪基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基或嘧啶基。在一个具体实施方式中, 所述环基 (D) 具有一个取代基 (R1)。

[0111] 在第一方面的一个优选实施方式中, 本发明提供式 (Ia) 的化合物, 其中, (R1) 是氢键合基团。例如, (R1) 可以是 -OH、-O( 烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH( 烷基) (例如, -NHCH<sub>3</sub>)、-N( 烷基)( 烷基)、酰氨基、-SO-NH<sub>2</sub>、-SO-NH( 烷基)、-SO-N( 烷基)( 烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH( 烷基)、-S(O)<sub>2</sub>N( 烷基)( 烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH( 烷基)、-C(=O)N( 烷基)( 烷基)、- 亚烷基 -C(=O)NH<sub>2</sub> (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>)、- 亚烷基 -C(=O)NH( 烷基) (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH( 烷基))、- 亚烷基 -C(=O)N( 烷基)( 烷基) (例如, -CH<sub>2</sub>-C(=O)N( 烷基)( 烷基))、-NHC(=O)- 烷基 (例如, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>)、-N( 烷基)-C(=O)- 烷基 (例如, -N(-CH<sub>3</sub>)-C(=O)CH<sub>3</sub>)、- 亚烷基 -NH<sub>2</sub> (例如, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)、- 亚烷基 -NH( 烷基)、或 - 亚烷基 -N( 烷基)( 烷基), 其中优选上述的烷基和亚烷基基团各自独立地具有从 1 至 6 个碳原子。在更优选的实施方式中, (R1) 是 -NH<sub>2</sub>、-OH、酰氨基、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在更优选的实施方式中, (R1) 是 -NH<sub>2</sub>、-OH、酰氨基、或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在甚至更优选的实施方式中, (R1) 是 -NH<sub>2</sub>。

[0112] 因此在优选的方面, 本发明提供式 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或者其用于治疗或预防疾病或失调中的用途:



[0113]



[0114] 其中：

[0115] (A) 是具有 n 个可选取代基 (R3) 的苯基、吡啶基、苯硫基、吡咯基、呋喃基、或噻唑基基团；

[0116] (B) 是  $-O-CH_2-$  苯基或苯基，其中，苯基具有 n 个可选取代基 (R2)；

[0117] (D) 是噻唑基、噁二唑基或嘧啶基，其中，所述 (D) 具有一个取代基 (R1)；

[0118] (R1) 是  $-NH_2$ 、 $-OH$ 、酰氨基、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$  或  $-S(O)_2NH_2$ ；

[0119] 每个 (R2) 独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲；

[0120] 每个 (R3) 独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲；以及

[0121] n 独立地为 1、2、3 或 4。

[0122] 在该方面的一个实施方式中，式 (Ib) 的化合物用于治疗哺乳动物并且更优选人类中的疾病。在另一个实施方式中，疾病或失调选自癌症、神经病症或疾病、或病毒感染。在一个实施方式中，神经疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、或额颞叶痴呆。

[0123] 在该方面的另一个实施方式中，疾病或失调是癌症。在另一个实施方式中，癌症是前列腺癌。在该方面的另一个具体实施方式中，癌症是乳腺癌。在该方面的又一个具体实施方式中，癌症是肺癌。在该方面又一个具体实施方式中，癌症是结直肠癌。在该方面又一个具体实施方式中，癌症是脑癌。在该方面又一个具体实施方式中，癌症是皮肤癌。在该方面的又一个具体实施方式中，癌症是血癌（例如，白血病，包括，例如，急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病）、淋巴瘤、或骨髓瘤。

[0124] 在该方面的另一个具体实施方式中，本发明提供式 (Ib) 的化合物，用于治疗或预防疾病或失调，其中，(A) 是芳基或杂环基。在更优选的实施方式中，(A) 是苯基、吡啶基、苯硫基、吡咯基、呋喃基、或噻唑基。在甚至更优选的实施方式中，(A) 是苯基或吡啶基。

[0125] 在该方面的另一个具体实施方式中，本发明提供式 (Ib) 的化合物，用于治疗或预防疾病或失调，其中，(B) 是  $-L_2-$  环基。在更优选的实施方式中，(B) 是  $-O-$  苯基或  $-O-CH_2-$  苯基。在甚至更优选的实施方式中，(B) 是  $-O-CH_2-$  苯基。在一个具体实施方式

中,所述(B)基团的苯基基团具有独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲中的1、2、3、或4个可选取代基(R2)。

[0126] 在该方面的另一个具体实施方式中,本发明提供式(Ib)的化合物,用于治疗或预防疾病或失调,其中,(B)是环基。在更优选的实施方式中,(B)是苯基。在一个具体实施方式中,所述(B)基团的苯基基团具有独立地选自烷基、烯基、炔基、环基、氨基、酰氨基、C-酰氨基、烷氨基、羟基、硝基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、亚硫酰基、磺酰基、氨磺酰、烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯或脲中的1、2、3、或4个可选取代基(R2)。

[0127] 在该方面的另一个具体实施方式中,本发明提供式(Ib)的化合物,用于治疗或预防疾病或失调,其中,(R2)是羟基、卤素或卤代烷基。在一个优选实施方式中,(R2)是-OH或-CF<sub>3</sub>。在另一个优选实施方式中,(R2)是氟或氯。

[0128] 在该方面的另一个具体实施方式中,本发明提供式(Ib)的化合物,用于治疗或预防疾病或失调,其中,(D)是单环杂芳基。在更优选的实施方式中,(D)是噻唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三嗪基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基或嘧啶基。在一个具体实施方式中,所述环基(D)具有一个取代基(R1)。

[0129] 在该方面的另一个具体实施方式中,本发明提供式(Ib)的化合物,用于治疗或预防疾病或失调,其中,(R1)是氢键合基团。例如,(R1)可以是-OH、-O(烷基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)(例如,-NHCH<sub>3</sub>)、-N(烷基)(烷基)、酰氨基、-SO-NH<sub>2</sub>、-SO-NH(烷基)、-SO-N(烷基)(烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH(烷基)、-S(O)<sub>2</sub>N(烷基)(烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)(烷基)、-亚烷基-C(=O)NH<sub>2</sub>(例如,-CH<sub>2</sub>-C(=O)NH<sub>2</sub>)、-亚烷基-C(=O)NH(烷基)(例如,-CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(烷基))、-亚烷基-C(=O)N(烷基)(烷基)(例如,-CH<sub>2</sub>-C(=O)N(烷基)(烷基))、-NHC(=O)-烷基(例如,-NHC(=O)CH<sub>3</sub>)、-N(烷基)-C(=O)-烷基(例如,-N(-CH<sub>3</sub>)-C(=O)CH<sub>3</sub>)、-亚烷基-NH<sub>2</sub>(例如,-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)、-亚烷基-NH(烷基)、或-亚烷基-N(烷基)(烷基),其中优选上述的烷基和亚烷基基团各自独立地具有从1至6个碳原子。在更优选的实施方式中,(R1)是-NH<sub>2</sub>、-OH、酰氨基、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>3</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在甚至更优选的实施方式中,(R1)是-NH<sub>2</sub>。

[0130] 在一方面,本发明提供式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的立体异构体或其混合物。

[0131] 在另一方面,本发明涉及式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的衍生物或类似物。

[0132] 在又另一方面,本发明涉及式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的溶剂化物或多形体。

[0133] 在又另一方面,本发明涉及式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的药物前体。

[0134] 在又另一方面,本发明涉及式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物的代谢产物。

[0135] 在另一方面,本发明提供治疗或预防疾病或病症的方法,包括将包含如上文定义的式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的治疗有效量的药物组合物给予需要治疗或预防的患者(优选人类)。该方面可以再次阐述为式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物作为药物的用途。在一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防疾病或病症的药物组合物,其中,所述组合物包含足以治疗或预防所述疾病或病症的治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物。在更具体的实施方式中,本发明提供用于治疗与LSD1相关的疾病的式(I)、式(Ia)或式(Ib)的化合物。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的量。在另一个优选方面,式(I)、式(Ia)或

式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -4 甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -9 甲基化水平的量。

[0136] 在又另一方面,本发明提供包含式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在更具体的方面,药物组合物包含治疗有效量的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物。在甚至更具体的方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是有效抑制 LSD1 的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的量。在另一个优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -4 甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -9 甲基化水平的量。

[0137] 在又另一个方面,本发明提供抑制 LSD1 活性的方法,包括将足以抑制 LSD1 活性的包含式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和药学上可接受的载体的治疗有效量的组合物给予需要治疗的患者。该方面可以再次阐述为如本文中定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物作为 LSD1 抑制剂的用途。该方面可以再次阐述为式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物用于制造用于治疗 LSD1 相关疾病的药物。在一个相关方面,提供了用于治疗个体的方法,所述方法包括鉴定需要治疗的个体,以及将治疗有效量的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物给予所述个体。在一个优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以抑制 LSD1 的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的量。在另一个优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以调节组蛋白 -4 赖氨酸 -3 甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -9 甲基化水平的量。

[0138] 用于本发明的该四方面的组合物和方法的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的优选实施方式如上面本文中本发明的第一方面所定义。

[0139] 在又另一个方面,本发明提供治疗或预防癌症的方法,包括将包含如上面本发明的第一方面中定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物和药学上可接受的载体的治疗有效量的组合物给予需要治疗的患者。该方面可以再次阐述为如前面本发明的第一方面定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物用于在治疗或预防癌症的用途。在一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防癌症的药物组合物,其中,所述组合物包括足以治疗或预防癌症的治疗有效量的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物。在另一个相关的方面,本发明提供用于治疗或预防癌症的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或药物组合物,其中,所述癌症选自睾丸癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌 (例如,白血病,包括,例如,急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病)、淋巴瘤和骨髓瘤,其中,所述组合物包含足以治疗或预防所述癌症的治疗有效量的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物。在一个优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以抑制 LSD1 的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的量。在另一个优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -4 甲基化水平的量。在另一个优选方面,治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -9 甲基化水平的量。

[0140] 在又另一个方面,本发明提供治疗或预防神经疾病或失调的方法,包括将包含如

前面本发明第一方面定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物和药学上可接受的载体的治疗有效量的组合物给予需要治疗或预防的患者。该方面可以再次阐述为如前面本发明第一方面定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物用于治疗或预防神经疾病或失调。在一个相关方面,本发明提供药物组合物用于治疗或预防神经疾病或失调,其中,所述组合物包含足以治疗或预防神经疾病或失调的治疗有效量的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物。在另一个相关方面,本发明提供用于治疗或预防神经疾病或失调的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或药物组合物,其中,所述神经疾病或失调选自亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、或额颞叶痴呆、或路易体痴呆,进一步地,其中,所述组合物优选地包含足以治疗或预防所述神经疾病或失调的治疗有效量的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物。在一个优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以抑制 LSD1 的量。在另一个优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的治疗有效量是足以调节组蛋白 -3 赖氨酸 -4 甲基化水平的量。

[0141] 在又另外的方面,本发明提供用于鉴定作为 LSD1 的选择性抑制剂的化合物的方法,该方法包括选择或提供式 (I) 的化合物,以及测定所述化合物抑制 LSD1 和 MAO-A 和 / 或 MAO-B 的能力,其中,与 MAO-A 和 / 或 MAO-B 相比,更大程度地抑制 LSD1 的化合物被鉴定为 LSD1 选择性抑制剂。因此,本发明提供包含药学上可接受的载体和作为 LSD1 的选择性抑制剂的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的药物组合物。LSD1 选择性抑制剂具有针对 LSD1 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值,该值低于针对 MAO-A 和 / 或 MAO-B 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值。优选地,针对 LSD1 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值比针对 MAO-A 和 / 或 MAO-B 的值低两倍。在该实施方式的一方面,LSD1 的  $K_i$  值比针对 MAO-A 和 / 或 MAO-B 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值低至少 5 倍。在该实施方式的一方面,LSD1 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值比针对 MAO-A 和 / 或 MAO-B 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值低至少 10 倍。在本发明该方面的一个实施方式中,包含式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的 LSD1 选择性抑制剂、或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物对于治疗和 / 或预防个体的中的疾病。在一个具体实施方式中,以足以预防或治疗疾病或失调的量将治疗有效量的组合物给予个体。在更具体的方面,疾病是癌症、神经疾病或病症、或病毒感染。在甚至更具体的方面,疾病是选自前列腺癌、睾丸癌、脑癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌、和血癌中的癌症。在另一方面,神经疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0142] 在又另外的方面,本发明提供用于鉴定作为 LSD1 和 MAO-B 的双重抑制剂的化合物的方法,该方法包括选择或提供式 (I) 的化合物,以及测定所述化合物抑制 LSD1 和 MAO-A 和 / 或 MAO-B 的能力,其中,与 MAO-A 相比,更大程度地抑制 LSD1 和 MAO-B 的化合物被鉴定为 LSD1/MAO-B 的双重抑制剂。因此,本发明提供包含药学上可接受的载体和作为 LSD1/MAO-B 的双重抑制剂的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的药物组合物。LSD1/MAO-B 双重抑制剂具有针对 LSD1 和 MAO-B 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值,它们都低于针对 MAO-A 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值。优选地,针对 LSD1 和 MAO-B 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值比针对 MAO-A 的值低两倍。在该实施方式的一个方面,LSD1/MAO-B 双重抑制剂具有比针对 MAO-A 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值低至少 5 倍的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值。在该实施方式的一方面,LSD1/MAO-B 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值比针对 MAO-A 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值低至少 10 倍。在本发明的该方面的一个实施方式中,包含式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的 LSD1/MAO-B 的双重抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物用于治疗和 / 或预防

个体的中的疾病。在一个具体实施方式中,以足以预防或治疗疾病或失调的量将治疗有效量的组合物给予个体。在更具体的实施方式中,疾病是癌症、神经疾病或病症、或病毒感染。在甚至更具体的方面,疾病是选自前列腺癌、睾丸癌、脑癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌、和血癌中的癌症。在另一方面,神经疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0143] 近期的研究已经暗示在病毒感染和再活化中的 LSD1。特别地显示出 LSD1 (例如 parnate) 的药理学抑制剂和 LSD1 的 siRNA 敲低 (knock down) 引起降低的病毒感染性以及潜伏期后降低的再活化 (Liang et al. (2009) Nat. Med. 15:1312-1317)。因此,认为本发明的化合物可以用于治疗或预防病毒感染。此外,认为本发明的化合物可以治疗或预防潜伏期后的病毒再活化。

[0144] 从而,在另一方面,本发明提供用于治疗或预防病毒感染的方法,该方法包括将如在前面本发明的任何方面和实施方式中定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物给予个体 (优选人类)。因此,本发明还提供了如在前面本发明的任何方面和实施方式中所定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防病毒感染的用途。在一个具体实施方式中,病毒感染是疱疹病毒感染。在更具体的实施方式中,疱疹病毒感染是由选自 HSV-1、HSV-2、和爱泼斯坦-巴尔病毒的疱疹病毒引起的或与之相关。在第七方面的另一个实施方式中,病毒感染是由 HIV 所引起的和 / 或与之相关。在甚至更具体的实施方式中,本发明提供用于治疗或预防潜伏期后病毒再活化的方法,该方法包括将如前面本发明的任何方面和实施方式中定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物给予个体 (优选人类)。因此,本发明还提供了如前面本发明的任何方面和实施方式中所定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗或预防潜伏期后病毒再活化的用途。在具体实施方式中,再活化的病毒是疱疹病毒。在更具体的实施方式中,再活化的疱疹病毒选自 HSV-1、HSV-2、和爱泼斯坦-巴尔病毒。在甚至更具体的实施方式中,再活化的病毒是 HSV。

[0145] 在发明人研究胺氧化酶如 LSD1、MAO-B 和 MAO-A 期间,出人意料地发现 N- 取代的芳基环丙胺化物的环丙基碳的立体化学构型显著地影响 LSD1 抑制的能力。发明人已经指出与相应的 (+) 立体异构体相比较,5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的 (-) 立体异构体针对 LSD1 具有约 20 倍更高的活性。此外,(-) 立体异构体保持了显著的 MAO-B 抑制活性。值得注意的是,如通过  $k_{\text{无活性}}/K_1$  值判断的, LSD1/MAO-A 对于 (-)/(+) 立体异构体的选择性超过 100 倍。因此,与其相应的对映异构体相比,本发明的化合物 (具体地包括式 (I)、式 (Ia) 和式 (Ib) 的化合物) 的 (-) 立体异构体是出人意料的有效的 LSD1 抑制剂。因此本发明涉及如本文中描述和定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物,其中,在环丙基部分上的取代基 (即,基团 (A) 和基团  $\text{-NH-CH}_2\text{-(D)}$ ) 是处于反式构型,并且进一步地,其中,所述化合物是旋光的。

[0146] 在一方面,本发明涉及如本文中描述和定义的式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的基本上纯的旋光性立体异构体 (其中,在环丙基部分上的取代基 (即,基团 (A) 和基团  $\text{-NH-CH}_2\text{-(D)}$ ) 是处于反式构型) 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,及其作为药物的用途。在具体的方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的基本上纯的旋光性立体异构体

(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ )是处于反式构型)是90mol%以上的(-)立体异构体和10mol%以下的(+)立体异构体。在更具体的方面,基本上纯的旋光性立体异构体是95mol%以上的(-)立体异构体和5mol%以下的(+)立体异构体。在又更具体的方面,基本上纯的旋光性立体异构体是98mol%以上的(-)立体异构体和2mol%以下的(+)立体异构体。在甚至更具体的方面,基本上纯的旋光性立体异构体是99mol%以上的(-)立体异构体和1mol%以下的(+)立体异构体。在又甚至更具体的方面,基本上纯的立体异构体是99.5mol%以上的(-)立体异构体和0.5mol%以下的(+)立体异构体。式(I)、式(Ia)或式(Ib)的化合物的基本上纯的旋光性立体异构体(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ )是处于反式构型)用于治疗或预防疾病或失调,具体地是癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染。

[0147] 本发明还涉及包含式(I)、式(Ia)或式(Ib)的化合物的立体异构体(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ )是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物的组合物,其中,所述组合物具有90%以上的对映异构体过量的化合物的(-)立体异构体。在具体方面,所述组合物具有95%以上的对映异构体过量的化合物的(-)立体异构体。在更具体的方面,所述组合物具有98%以上的对映异构体过量的化合物的(-)立体异构体。在甚至更具体的方面,所述组合物具有99%以上的对映异构体过量的化合物的(-)立体异构体。在一方面,组合物用于治疗或预防疾病或失调,特别是癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染。

[0148] 因此,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)的化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ )是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中,所述化合物的(-)立体异构体以90%以上,优选95%以上,更优选98%以上,并且甚至更优选99%以上的对映异构体过量存在。

[0149] 在另外的方面,本发明涉及包含式(I)、式(Ia)或式(Ib)的化合物的立体异构体(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ )是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的药物组合物,其中,所述组合物具有90%以上的对映异构体过量的该化合物的(-)立体异构体。在具体方面,所述组合物具有95%以上的对映异构体过量的该化合物的(-)立体异构体。在具体方面,所述组合物具有99%以上的对映异构体过量的该化合物的(-)立体异构体。该方面的药物组合物具体地用于治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染。

[0150] 在一方面,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)的旋光性化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ )是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或包含任何上述化合物的组合物,其中,所述化合物是基本上不含(1S, 2R)对映异构体的(1R, 2S)对映异构体(就环丙基环上的取代基而言)。优选地,该化合物是大于90mol%的(1R, 2S)对映异构体和小于10mol%的(1S, 2R)对映异构体。更优选地,该化合物是大于95mol%的(1R, 2S)对映异构体和小于5mol%的(1S, 2R)对映异构体。又更优选地,该化合物是大于98mol%的(1R, 2S)对映异构体和小于2mol%的(1S, 2R)对映异构体。甚至更优选地,该化合物是大于99mol%的(1R, 2S)对映异构体和小于1mol%的(1S, 2R)对映异构体。还甚至更优选地,该化合物是大于99.5mol%的(1R, 2S)对映异构体和小于0.5mol%的(1S, 2R)对映异构体。例如,可以通过手性HPLC(例如,如在实施例

36 中描述的)来测定对映异构体含量。

[0151] 在一方面,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)的旋光性化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $\text{-NH-CH}_2\text{-(D)}$ )是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或包含任何上述化合物的组合物,其中,所述化合物是基本上不含(1R, 2S)对映异构体的(1S, 2R)对映异构体(就在环丙基环上的取代基而言)。优选地,该化合物是大于90mol%的(1S, 2R)对映异构体和小于10mol%的(1R, 2S)对映异构体。更优选地,该化合物是大于95mol%的(1S, 2R)对映异构体和小于5mol%的(1R, 2S)对映异构体。又更优选地,该化合物是大于98mol%的(1S, 2R)对映异构体和小于2mol%的(1R, 2S)对映异构体。甚至更优选地,该化合物是大于99mol%的(1S, 2R)对映异构体和小于1mol%的(1R, 2S)对映异构体。还甚至更优选地,该化合物是大于99.5mol%的(1S, 2R)对映异构体和小于0.5mol%的(1R, 2S)对映异构体。例如,可以通过手性HPLC(例如,如在实施例36中描述的)来测定对映异构体含量。

[0152] 在一方面,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)的旋光性化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $\text{-NH-CH}_2\text{-(D)}$ )是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中,结合至该化合物的氨基基团上的环丙基环碳原子具有(S)-构型,结合至连接该化合物的环丙基环的环状基团(A)上的环丙基环碳原子具有(R)构型。优选地,以至少90%的对映异构体过量提供化合物。甚至更优选地,以至少95%的对映异构体过量提供化合物。还更优选地,以至少98%的对映异构体过量提供化合物。又更优选地,以至少99%的对映异构体过量提供化合物。例如,可以通过手性HPLC(例如,如在实施例36中描述的)来测定对映异构体过量。

[0153] 在一方面,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)的旋光性化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $\text{-NH-CH}_2\text{-(D)}$ )是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中,结合至该化合物的氨基基团上的环丙基环碳原子具有(R)-构型,结合至连接该化合物的环丙基环的环状基团(A)上的环丙基环碳原子具有(S)构型。优选地,以至少90%的对映异构体过量提供化合物。甚至更优选地,以至少95%的对映异构体过量提供化合物。还更优选地,以至少98%的对映异构体过量提供化合物。还更优选地,以至少99%的对映异构体过量提供化合物。例如,可以通过手性HPLC(例如,如在实施例36中描述的)来测定对映异构体过量。

[0154] 在一方面,本发明涉及式(I)、式(Ia)或式(Ib)的旋光性化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团(A)和基团 $\text{-NH-CH}_2\text{-(D)}$ )是处于反式构型),或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗或预防疾病或失调,像例如,癌症、神经疾病、失调或病症、或病毒感染。在一方面,神经疾病、失调或病症是抑郁、亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。在具体的方面,癌症是前列腺癌。在另一个具体的方面,癌症是乳腺癌。在另一方面,癌症是肺癌。在另一方面,癌症是结直肠癌。在另一个具体的方面,癌症是脑癌。在另一个具体的方面,癌症是皮肤癌。在另一个具体的方面,癌症是血癌(例如,白血病或淋巴瘤;待治疗或预防的白血病包括,例如,急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、或多毛细胞白血病)。在一方面,神经疾病、失调或病症是抑郁、亨廷顿病、帕金森病、或阿尔茨海默病。在一方面,病毒感

染是用 HSV1 或 HSV2 感染。在一方面,疾病或失调是抑郁。在一方面,神经疾病、失调或病症是神经退行性疾病、失调或病症。在一方面,神经退行性疾病、失调或病症是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、或额颞叶痴呆。

[0155] 本发明进一步涉及如在任何上述实施方式或方面中定义的,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的旋光性化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团 (A) 和基团  $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ ) 是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗或预防受试者(优选哺乳动物,更优选人类)中的疾病或失调,具体地是癌症(例如,乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病(包括,例如,急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病)、淋巴瘤、或骨髓瘤)、神经疾病或病症(例如,抑郁、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、或路易体痴呆),或病毒感染(例如,病毒感染是由 HIV 所引起的或与之相关,或疱疹病毒感染,如由选自 HSV-1、HSV-2、或爱泼斯坦-巴尔病毒的疱疹病毒所引起的和/或与之相关的疱疹病毒感染)。

[0156] 本发明进一步涉及如任何上述实施方式或方面中定义的,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的旋光性化合物(其中,在环丙基部分上的取代基(即,基团 (A) 和基团  $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{D})$ ) 是处于反式构型)或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗或预防疾病或失调,其中,所述疾病或失调是神经退行性疾病或失调。在一方面,神经退行性疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、或额颞叶痴呆。

[0157] 在另一个优选的方面,本发明是旋光性的 N- 取代的芳基-或杂芳基环丙胺,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗或预防疾病或失调的方法中。优选地,如本文中描述的旋光性的 N- 取代的芳基-或杂芳基环丙胺是式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0158]  $\text{R1}^{\text{II}}--(\text{A}^{\text{II}})--\text{R2}^{\text{II}}$

[0159] (II)

[0160] 其中:

[0161]  $(\text{A}^{\text{II}})$  是具有 2 个取代基  $\text{R1}^{\text{II}}$  和  $\text{R2}^{\text{II}}$ 、以及独立地选自卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  烷基、或  $\text{C}_1-\text{C}_3$  烷氧基的 1、2、或 3 个可选取代基的芳基或杂芳基基团;

[0162]  $\text{R1}^{\text{II}}$  是  $-\text{L}_1^{\text{II}}-\text{R3}^{\text{II}}$  基团;

[0163]  $\text{R3}^{\text{II}}$  是具有独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{A}}$ 、烷基、烷氧基、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、或  $-\text{OCF}_3$  中的 1、2、3、4、或 5 个可选取代基的芳基或杂芳基基团,其中,  $\text{R}^{\text{A}}$  是  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基或苯基;

[0164]  $\text{L}_1^{\text{II}}$  选自键、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、或  $-\text{O}-$ ;

[0165]  $\text{R2}^{\text{II}}$  是 - 环丙基  $-\text{NH}-\text{L}_2^{\text{II}}-\text{R4}$ , 其中所述环丙基基团具有在相应于  $(\text{A}^{\text{II}})$  和  $-\text{NH}-\text{L}_2^{\text{II}}-\text{R4}^{\text{II}}$  共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心;

[0166]  $\text{R4}^{\text{II}}$  是具有独立地选自烷基、 $-\text{NH}-\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{B}}$ 、或卤素中的 1、2、或 3 个可选取代基的 5 或 6 元的杂芳环,其中,  $\text{R}^{\text{B}}$  是氢、 $\text{C}_1-\text{C}_3$  烷基、或  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ;

[0167]  $\text{L}_2^{\text{II}}$  是支链或无支链的  $\text{C}_1-\text{C}_4$  亚烷基基团,

[0168] 并且其中,所述式 (II) 的化合物是旋光性的。

[0169] 用于本发明方法中的旋光性化合物和本发明的旋光性化合物是指化合物的富集



立体异构体,其中,富集涉及相应于反式取代的环丙基部分的对映异构体的手性中心。其他手性中心可以或不可以存在于分子中并且归属于这些中心的构型或者旋光度并非旨在通过本发明提出,例如,它们对 LSD1、MAO-A、或 MAO-B 的影响。

[0170] 本发明还是包含如上文定义的式 (II) 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0171] 本发明还是包含如上文定义的式 (II) 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防疾病或失调。

[0172] 优选地,如在本文中所描述的,用于治疗或预防疾病或失调的方法中的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺,或其药学上可接受的盐或溶剂化物具有式 (II):

[0173]  $R1^{II}-(A^{II})-R2^{II}$

[0174] (II)

[0175] 其中:

[0176] ( $A^{II}$ ) 是具有 2 个取代基  $R1^{II}$  和  $R2^{II}$ , 以及 1、2、或 3 个独立地选自卤素、C1-C3 烷基、或 C1-C3 烷氧基的可选取代基的芳基或杂芳基基团;

[0177]  $R1^{II}$  是  $-L_1^{II}-R3^{II}$  基团;

[0178]  $R3^{II}$  是具有独立地选自卤素、-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、烷基、烷氧基、氰基、-CF<sub>3</sub>、或 -OCF<sub>3</sub> 中的 1、2、或 3 个可选取代基的苯基、吡啶基、噻唑基、或噻吩基, 其中, R<sup>A</sup> 是 C1-C6 烷基或苯基;

[0179]  $L_1^{II}$  选自键、-CH<sub>2</sub>O-、或 -CH<sub>2</sub>O-;

[0180]  $R2^{II}$  是 -环丙基-NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R<sub>4</sub><sup>II</sup>, 其中所述环丙基基团具有在相应于 ( $A^{II}$ ) 和 -NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R<sub>4</sub><sup>II</sup> 共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心;

[0181]  $R4^{II}$  是具有独立地选自 -NH<sub>2</sub> 或 -NH(C1-C3) 烷基中的 1、2、或 3 个可选取代基的 5 元杂芳环;

[0182]  $L_2^{II}$  是 -CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0183] 并且其中,所述式 (II) 的化合物是旋光性的。

[0184] 本发明还是包含如上文定义的式 (II) 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0185] 本发明还是包含如上文定义的式 (II) 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防疾病或失调。

[0186] 此外,发明人出人意料地找到一个亚组的式 (II) 的旋光性化合物 (如在式 (III) 中显示的) 是 LSD1 或者 LSD1 和 MAO-B 的有效的并且具有选择性的抑制剂。

[0187] 因此本发明是式 (III) 旋光性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0188]  $R1^{III}-(A^{III})-R2^{III}$

[0189] (III)

[0190] 其中:

[0191] ( $A^{III}$ ) 是具有 2 个取代基  $R1^{III}$  和  $R2^{III}$ , 以及 1、2、或 3 个可选取代基的芳基或杂芳基基团, 其中所述可选取代基独立地选自卤素、C1-C3 烷基、或 C1-C3 烷氧基;

[0192]  $R1^{III}$  是  $-L_1^{III}-R3^{III}$  基团;

[0193]  $R3^{III}$ 是具有独立地选自卤素、-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、烷基、烷氧基、氰基、-CF<sub>3</sub>、或-OCF<sub>3</sub>中的1、2、3、4、或5个可选取代基的苯基、吡啶基、噻唑基、或噻吩基基团，其中，R<sup>A</sup>是C1-C6烷基或苯基；

[0194]  $L_1^{III}$ 选自键、-OCH<sub>2</sub>-、或-CH<sub>2</sub>O-；

[0195]  $R2^{III}$ 是-环丙基-NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup>，其中所述环丙基基团具有在相应于(A<sup>II</sup>)和-NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup>共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心；

[0196]  $R4^{III}$ 是具有独立地选自-NH<sub>2</sub>或-NH(C1-C3)烷基的1、2、或3个可选取代基的5元杂芳环；

[0197]  $L_2^{III}$ 是-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

[0198] 并且，其中，所述式(III)的化合物是旋光性的。

[0199] 优选地，式(III)的旋光性化合物如下：

[0200]  $R1^{III}-(A^{III})-R2^{III}$

[0201] (III)

[0202] 其中：

[0203] (A<sup>III</sup>)是具有2个取代基R1<sup>III</sup>和R2<sup>III</sup>的苯基或吡啶基基团；

[0204]  $R1^{III}$ 是-L<sub>1</sub><sup>III</sup>-R3<sup>III</sup>基团；

[0205]  $R3^{III}$ 是具有独立地选自-F、-Cl、-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、氰基、-CF<sub>3</sub>、或-OCF<sub>3</sub>的0、1、2、或3个取代基的苯基，其中，R<sup>A</sup>是C1-C6烷基或苯基；

[0206]  $L_1^{III}$ 选自键、-OCH<sub>2</sub>-、或-CH<sub>2</sub>O-；

[0207]  $R2^{III}$ 是-环丙基-NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup>，其中所述环丙基基团具有在相应于(A<sup>II</sup>)和-NH-L<sub>2</sub><sup>III</sup>-R4<sup>III</sup>共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心；

[0208]  $R4$ 是5元杂芳环，其中包括所述5元杂芳环的所述原子链具有独立地选自N、S、或O的2或3个杂原子，其中所述5元杂芳基具有1个可选取代基，其中所述可选取代基是-NH<sub>2</sub>或-NH(C1-C3)烷基；

[0209]  $L_2^{III}$ 是-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

[0210] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0211] 并且，其中，所述式(III)的化合物是旋光性的。

[0212] 本发明还是包含如上文定义的式(III)的旋光性的N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0213] 本发明还是包含如上文定义的式(III)的旋光性的N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物，用于治疗或预防疾病或失调。

[0214] 甚至更优选地，式(III)的旋光性化合物如下：

[0215]  $R1^{III}-(A^{III})-R2^{III}$

[0216] (III)

[0217] 其中：

[0218] (A<sup>III</sup>)是具有2个取代基R1<sup>III</sup>和R2<sup>III</sup>的苯基或吡啶基基团；

[0219]  $R1^{III}$ 是-L<sub>1</sub><sup>III</sup>-R3<sup>III</sup>基团；

[0220]  $R3^{III}$ 是具有独立地选自-F、-Cl、-OH、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、氰基、-CF<sub>3</sub>、或-OCF<sub>3</sub>

的 1、2、或 3 个可选取代基的苯基；

[0221]  $L_1^{III}$  选自键、 $-OCH_2-$ 、或  $-CH_2O-$ ；

[0222]  $R_2^{III}$  是 - 环丙基  $-NH-L_2^{III}-R_4^{III}$ ，其中所述环丙基基团具有在相应于  $(A^{III})$  和  $-NH-L_2^{III}-R_4^{III}$  共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心；

[0223]  $R_4^{III}$  是具有 1 个可选取代基的噁二唑环、噻二唑环、或噻唑环，其中所述可选取代基是  $-NH_2$  或  $-NH(C1-C3)$  烷基；

[0224]  $L_2^{III}$  是  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ ；

[0225] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0226] 并且，其中，所述式 (III) 的化合物是旋光性的。

[0227] 本发明还是包含如上文定义的式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0228] 本发明还是包含如上文定义的式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物，用于治疗或预防疾病或失调。

[0229] 优选地，式 (III) 的旋光性化合物如下：

[0230]  $R_1^{III}-(A^{III})-R_2^{III}$

[0231] (III)

[0232] 其中：

[0233]  $(A^{III})$  是具有 2 个取代基  $R_1^{III}$  和  $R_2^{III}$  的苯基或吡啶基基团；

[0234]  $R_1^{III}$  是  $-L_1^{III}-R_3^{III}$  基团；

[0235]  $R_3^{III}$  是具有独立地选自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NHSO_2R^A$ 、 $C1-C3$  烷基、 $C1-C3$  烷氧基、氰基、 $-CF_3$ 、或  $-OCF_3$  的 0、1、2、或 3 个取代基的苯基，其中  $R^A$  是  $C1-C6$  烷基或苯基；

[0236]  $L_1^{III}$  选自键、 $-OCH_2-$ 、或  $-CH_2O-$ ；

[0237]  $R_2^{III}$  是 - 环丙基  $-NH-L_2^{III}-R_4^{III}$ ，其中所述环丙基基团具有在相应于  $(A^{III})$  和  $-NH-L_2^{III}-R_4^{III}$  共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心；

[0238]  $R_4^{III}$  是 5 元杂芳环，其中包括所述 5 元杂芳环的所述原子链具有独立地选自 N、S、或 O 的 2 或 3 个杂原子，具有 1 个可选取代基，其中所述可选取代基是  $-NH_2$  或  $-NH(C1-C3)$  烷基；

[0239]  $L_2^{III}$  是  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ ；

[0240] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0241] 并且，其中，所述式 (III) 的化合物是旋光性的。

[0242] 本发明还是包含如上文定义的式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0243] 本发明还是包含如上文定义的式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物，用于治疗或预防疾病或失调。

[0244] 甚至更优选地，式 (III) 的旋光性化合物如下：

[0245]  $R_1^{III}-(A^{III})-R_2^{III}$

[0246] (III)

[0247] 其中：

[0248] ( $A^{III}$ ) 是具有 2 个取代基  $R1^{III}$  和  $R2^{III}$  的苯基或吡啶基基团；

[0249]  $R1^{III}$  是  $-L_1^{III}-R3^{III}$  基团；

[0250]  $R3^{III}$  是具有独立地选自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、甲基、甲氧基、氰基、 $-CF_3$ 、或  $-OCF_3$  的 0、1、2、或 3 个取代基的苯基；

[0251]  $L_1^{III}$  选自键、 $-OCH_2-$ 、或  $-CH_2O-$ ；

[0252]  $R2^{III}$  是  $-$  环丙基  $-NH-L_2^{III}-R4^{III}$ ，其中所述环丙基基团具有在相应于 ( $A^{III}$ ) 和  $-NH-L_2^{III}-R4^{III}$  共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心；

[0253]  $R4^{III}$  是杂芳基基团，其是具有 1 个可选取代基的酰胺电子等排体，其中，所述可选取代基是  $-NH_2$  或  $-NH(C1-C3)$  烷基；

[0254]  $L_2^{III}$  是  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ ；

[0255] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0256] 并且，其中，所述式 (III) 的化合物是旋光性的。

[0257] 本发明还是包含如上文定义的式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0258] 本发明还是包含如上文定义的式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体的药物组合物，用于治疗或预防疾病或失调。

[0259] 在一方面，本发明是旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙基胺，用于治疗或预防疾病或失调的方法中。在具体的方面，疾病或失调是选自癌症、抑郁、神经退行性疾病或病症、或病毒感染的人类疾病或失调。在一方面，神经退行性疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、路易体痴呆。在具体的方面，旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是如式 (II) 或式 (III) 所定义的。

[0260] 在一方面，本发明是 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体（例如，如本文中描述的式 (II) 或式 (III) 的化合物）或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于治疗或预防疾病或失调的方法中。在相关的方面中，该方法包括将治疗有效量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体给予个体。令人希望地，所述疾病或失调是通过 LSD1 抑制、LSD1 抑制和 MAO-B 抑制、或 MAO-B 抑制可治疗或可预防的疾病或失调。在具体的方面，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，其是 90% 以上的 (-) 立体异构体以及 10% 以下的 (+) 立体异构体。在更具体的方面，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，其是 95% 以上的 (-) 立体异构体以及 5% 以下的 (+) 立体异构体。在又更具体的方面，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，其是 98% 以上的 (-) 立体异构体以及 2% 以下的 (+) 立体异构体。在甚至更具体的方面，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，其是 99% 以上的 (-) 立体异构体以及 1% 以下的 (+) 立体异构体。在又甚至更具体的方面，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体是指 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，其是 99.5% 以上的 (-) 立体异构体以及 0.5% 以下的 (+) 立体异构体。在一个实施方式中，上文所描述

的百分比是指 mol%。该方面的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的基本上纯的立体异构体用于治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染。在具体的方面，旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是如式 (II) 或式 (III) 所定义的。

[0261] 此外，在另一方面，本发明是包含 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺的立体异构体（例如，如下文中描述的式 (II) 或式 (III) 的化合物）或其药学上可接受的盐或溶剂化物的组合物，其中，所述组合物具有 90% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。在具体方面，所述组合物具有 95% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。在更具体的方面，所述组合物具有 98% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。在甚至更具体的方面，所述组合物具有 99% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。在一方面，组合物用于治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染。在具体的方面，旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是如式 (II) 或式 (III) 所定义的。

[0262] 此外，在另一方面，本发明是包含 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺的立体异构体（例如，如下文中描述的式 (II) 或式 (III) 的化合物）或其药学上可接受的盐或溶剂化物，和药学上可接受的载体的药物组合物，其中，所述组合物具有 90% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。在具体方面，所述组合物具有 95% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。在具体方面，所述组合物具有 99% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。该方面的药物组合物用于治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染。在具体的方面，旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是如式 (II) 或式 (III) 所定义的。

[0263] 在一方面，本发明是如本文中定义的组合物，包含如在任何一种上述实施方式或方面中描述的式 (II) 或式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，或其溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是基本上不含 (1S, 2R) 对映异构体的 (1R, 2S) 对映异构体（就在环丙基环上的取代基而言）。优选地，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 90% 的 (1R, 2S) 对映异构体和小于 10% 的 (1S, 2R) 对映异构体。更优选地，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 95% 的 (1R, 2S) 对映异构体和小于 5% 的 (1S, 2R) 对映异构体。又更优选地，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 98% 的 (1R, 2S) 对映异构体和小于 2% 的 (1S, 2R) 对映异构体。甚至又更优选地，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 99% 的 (1R, 2S) 对映异构体和小于 1% 的 (1S, 2R) 对映异构体。还甚至更优选地，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 99.5% 的 (1R, 2S) 对映异构体和小于 0.5% 的 (1S, 2R) 对映异构体。例如，可以例如通过手性 HPLC（例如，如在实施例 36 中描述的）来测定对映异构体含量。

[0264] 在一方面，本发明是如本文中定义的组合物，包含如在任何一个上述实施方式或方面中描述的式 (II) 或式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺，或其溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是基本上不含 (1R, 2S) 对映异构体的 (1S, 2R) 对映异构体（就在环丙基环上的取代基而言）。优选地，N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 90% 的 (1S, 2R) 对映异构体和小于 10% 的

(1R, 2S) 对映异构体。更优选地, N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 95% 的 (1S, 2R) 对映异构体和小于 5% 的 (1R, 2S) 对映异构体。又更优选地, N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 98% 的 (1S, 2R) 对映异构体和小于 2% 的 (1R, 2S) 对映异构体。甚至还更优选地, N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 99% 的 (1S, 2R) 对映异构体和小于 1% 的 (1R, 2S) 对映异构体。还甚至更优选地, N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是大于 99.5% 的 (1S, 2R) 对映异构体和小于 0.5% 的 (1R, 2S) 对映异构体。例如, 可以通过手性 HPLC (例如, 如在实施例 36 中描述的) 来测定对映异构体含量。

[0265] 在一方面, 本发明是如在任何一个上述实施方式或方面中所定义的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺 (例如, 式 (II) 或式 (III) 的化合物), 或溶剂化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中, 结合至 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的氨基基团是环丙基环碳原子具有 (S) - 绝对构型, 而结合至 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的环丙基环附近的环状基团上的环丙基环碳原子具有 (R) - 绝对构型。优选地, 以至少 90% 的对映异构体过量提供所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺。甚至更优选地, 以至少 95% 的对映异构体过量提供所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺。又更优选地, 以至少 98% 的对映异构体过量提供所述化合物。还更优选地, 以至少 99% 的对映异构体过量提供所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺。例如, 可以通过手性 HPLC (例如, 如在实施例 36 中描述的) 来测定对映异构体过量。

[0266] 在一方面, 本发明提供如在任何一个上述实施方式或方面中所定义的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺 (例如, 式 (II) 或式 (III) 的化合物), 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中, 结合至所述化合物的氨基基团上的环丙基环碳原子具有 (R) - 绝对构型, 而结合至所述化合物的环丙基环附近的环状基团上的环丙基环碳原子具有 (S) 绝对构型。优选地, 以至少 90% 对映异构体过量提供所述化合物。甚至更优选地, 以至少 95% 对映异构体过量提供所述化合物。又更优选地, 以至少 98% 的对映异构体过量提供所述化合物。还更优选地, 以至少 99% 的对映异构体过量提供所述化合物。例如, 可以通过手性 HPLC (例如, 如在实施例 36 中描述的) 来测定对映异构体过量。

[0267] 在一方面, 本发明是旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺 (例如, 如本文中描述的式 (II) 或式 (III) 的化合物) 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 用于治疗或预防疾病或失调。在相关的方面中, 该方法包括将治疗有效量的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物给予需要治疗的个体。在一方面, 疾病或失调是选自癌症、神经疾病或病症、或病毒感染的人类疾病或失调。在一方面, 神经疾病或失调是抑郁、亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。在具体的方面, 癌症是前列腺癌。在另一个具体的方面, 癌症是乳腺癌。在另一方面, 癌症是肺癌。在另一方面, 癌症是结直肠癌。在另一个具体的方面, 癌症是脑癌。在另一个具体的方面, 癌症是皮肤癌。在另一个具体的方面, 癌症是血癌 (例如白血病 (包括, 例如, 急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病) 或淋巴瘤)。在另一个具体的方面, 癌症是骨髓瘤。在一方面, 神经疾病或病症是抑郁、亨廷顿病、帕金森病、或阿尔茨海默病。在一方面病毒感染是 HSV1 或 HSV2。在一方面, 疾病或病症是抑郁。在一方面, 神经疾病或病症是神经退行性疾病或病症。在一方面,

神经退行性疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、或额颞叶痴呆。在一方面，神经退行性疾病或失调是亨廷顿病。在一方面，神经退行性疾病或失调是帕金森病。在一方面，神经退行性疾病或失调是阿尔茨海默病。在一方面，神经退行性疾病或失调是肌萎缩性侧索硬化。在一方面，神经退行性疾病或失调是额颞叶痴呆。

[0268] 本发明进一步涉及如上述实施方式或方面所定义的 (II) 或式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于治疗或预防受试者（优选哺乳动物，更优选人类）的疾病或失调，尤其是癌症（例如，乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病（包括，例如，急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、慢性中性粒细胞性白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、或多毛细胞白血病）、淋巴瘤、或骨髓瘤）、神经疾病或病症（例如，抑郁、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、或路易体痴呆），或病毒感染（例如，病毒感染是由 HIV 所引起的或与之相关，或疱疹病毒感染，如由选自 HSV-1、HSV-2、或爱泼斯坦 - 巴尔病毒的疱疹病毒所引起的和 / 或与之相关的疱疹病毒感染）。

[0269] 本发明进一步涉及如在任何一个上述实施方式中定义的 (II) 或式 (III) 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，用于治疗或预防疾病或失调，其中，所述疾病或失调是神经退行性疾病或失调。在一方面，神经退行性疾病或失调是亨廷顿病、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、或额颞叶痴呆。

[0270] 在一个实施方式中，本发明提供式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物或其溶剂化物或药学上可接受的盐，其中，该化合物是：

[0271] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)嘧啶-2-胺；

[0272] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)噻唑-2-胺；

[0273] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙氨基)甲基)嘧啶-2-胺；

[0274] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙氨基)甲基)噻唑-2-胺；

[0275] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚；

[0276] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚；

[0277] 4'-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇；

[0278] 4'-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇；

[0279] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺；

[0280] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺；

[0281] 5-((((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺；

[0282] 5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺；

[0283] 5-((((反式)-2-(4-((3,5-二氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺；

[0284] 5-((((反式)-2-(4-((4-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺；

[0285] 5-((((反式)-2-(4-(3-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0286] 5-((((反式)-2-(4-(2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0287] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0288] N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;

[0289] 4'-((反式)-2-((5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯基]-3-醇;

[0290] 5-((((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0291] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0292] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噁唑-5-胺;

[0293] 4-((((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)环丙基)氨基)甲基)噁唑-2-胺;

[0294] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噁唑-5-胺;

[0295] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)异噁唑-5-胺;

[0296] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0297] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-胺;

[0298] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0299] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡啶-2-胺;

[0300] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)哒嗪-3-胺;

[0301] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡嗪-2-胺;

[0302] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-5-胺;

[0303] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺;或

[0304] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-6-胺;.

[0305] 在一个实施方式中,本发明提供包含药物载体和化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐的药物组合物,其中,该化合物是:

[0306] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0307] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噁唑-2-胺;

[0308] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;



[0309] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙氨基)甲基)噻唑-2-胺;

[0310] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚;

[0311] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚;

[0312] 4'-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇;

[0313] 4'-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇;

[0314] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0315] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0316] 5-((((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0317] 5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0318] 5-((((反式)-2-(4-((3,5-二氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0319] 5-((((反式)-2-(4-((4-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0320] 5-((((反式)-2-(4-((3-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0321] 5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0322] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0323] N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;

[0324] 4'-((反式)-2-((5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯基]-3-醇;

[0325] 5-((((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0326] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

[0327] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-5-胺;

[0328] 4-((((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺;

[0329] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-5-胺;

[0330] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)异噻唑-5-胺;

[0331] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0332] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-胺;

[0333] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0334] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡啶-2-胺;

[0335] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)哒嗪-3-胺;

[0336] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡嗪-2-胺;

[0337] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-5-胺;

[0338] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺;或

[0339] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-6-胺;

[0340] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:

[0341] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0342] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺;

[0343] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0344] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺;

[0345] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚;

[0346] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚;

[0347] 4'-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇;

[0348] 4'-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇;

[0349] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0350] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0351] 5-((((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0352] 5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0353] 5-((((反式)-2-(4-((3,5-二氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0354] 5-((((反式)-2-(4-((4-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0355] 5-((((反式)-2-(4-((3-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0356] 5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0357] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0358] N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二

唑-2-基)乙酰胺;

[0359] 4'-(((反式)-2-(((5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯基]-3-醇;

[0360] 5-((((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0361] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0362] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-5-胺;

[0363] 4-((((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺;

[0364] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-5-胺;

[0365] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)异噻唑-5-胺;

[0366] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0367] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-胺;

[0368] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0369] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡啶-2-胺;

[0370] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)哒嗪-3-胺;

[0371] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡嗪-2-胺;

[0372] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-5-胺;

[0373] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺;或

[0374] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-6-胺;

[0375] 用于治疗或预防神经疾病或病症的方法中。在一方面,神经疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0376] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:

[0377] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0378] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺;

[0379] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0380] 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺;

[0381] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚;

[0382] 3-(5-((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚;

[0383] 4'-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇;

- [0384] 4'-(((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇;
- [0385] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;
- [0386] 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0387] 5-((((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0388] 5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0389] 5-((((反式)-2-(4-((3,5-二氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0390] 5-((((反式)-2-(4-((4-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0391] 5-((((反式)-2-(4-((3-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0392] 5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0393] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0394] N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;
- [0395] 4'-(((反式)-2-(((5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯基]-3-醇;
- [0396] 5-((((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0397] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;
- [0398] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-5-胺;
- [0399] 4-((((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺;
- [0400] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-5-胺;
- [0401] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)异噻唑-5-胺;
- [0402] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;
- [0403] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-胺;
- [0404] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;
- [0405] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡啶-2-胺;
- [0406] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)哒嗪-3-胺;
- [0407] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡嗪-2-胺;

[0408] 2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-5-胺;

[0409] 6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺;或

[0410] 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-6-胺;

[0411] 用于治疗或预防癌症的方法中。在一方面,癌症选自前列腺癌、睾丸癌、脑癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、皮肤癌、和血癌。

[0412] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,所述化合物是:

[0413] 4'-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇;

[0414] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺;

[0415] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0416] 5-((((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;或

[0417] 5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0418] 用于治疗或预防神经疾病或病症的方法中。在一方面,神经疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0419] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,所述化合物是

[0420] 4'-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇,

[0421] 用于治疗或预防神经疾病或病症的方法中。在一方面,神经疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0422] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,所述化合物是

[0423] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺,用于治疗或预防神经疾病或病症的方法中。在一方面,神经疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0424] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,所述化合物是

[0425] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺,用于治疗或预防神经疾病或病症的方法中。在一方面,神经疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0426] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其中,所述化合物是

[0427] 5-((((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺,用于治疗或预防神经疾病或病症的方法中。在一方面,神经疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0428] 在一个实施方式中,本发明涉及化合物、或其溶剂化物或药学上可接受的盐,其

中,所述化合物是

[0429] 5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺,用于治疗或预防神经疾病或病症的方法中。在一方面,神经疾病或病症选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、额颞叶痴呆、或路易体痴呆。

[0430] 在一个实施方式中,本发明提供旋光性的N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中,所述旋光性的N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺选自

[0431] (-)5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0432] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0433] (-)N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;

[0434] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0435] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;或

[0436] (-)5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。

[0437] 在相关的方面,本发明涉及选自以下的化合物:

[0438] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0439] (-)5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0440] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0441] (-)N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;

[0442] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0443] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0444] (-)5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;或

[0445] 其药学上可接受的盐或溶剂化物;

[0446] 用于治疗或预防神经疾病或病症(例如,抑郁)的方法中。优选地,神经疾病或病症选自抑郁、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、或肌萎缩性侧索硬化。

[0447] 因此本发明是具有旋光性的N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的化合物或组合物。优选地,旋光性的N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺是如在本文中式(II)或式(III)的任何一个实施方式或方面中所定义的。更优选地,旋光性的N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺具有比针对MAO-A的 $k_{\text{无活性}}/K_I$ 值高至少50倍的针对LSD1的 $k_{\text{无活性}}/K_I$ 值。

又更优选地,针对 LSD1 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  高至少 100 倍。甚至更优选地, LSD1 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 250 倍。又甚至更优选地, LSD1 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 500 倍。

[0448] 优选地,旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是如在本文中式 (II) 或式 (III) 的任何一个实施方式或方面中定义的。更优选地,旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺具有比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 50 倍的针对 LSD1 和 MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值。优选地,针对 LSD1 和 MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  高至少 100 倍。甚至更优选地, LSD1 和 MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 250 倍。还甚至更优选地, LSD1 和 MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 500 倍。

[0449] 优选地,旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是如在本文中式 (I) 或式 (II) 的任何实施方式所定义的。更优选地,旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺具有比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 50 倍的针对 MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值。优选地,针对 MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  高至少 100 倍。甚至更优选地, MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 500 倍。还甚至更优选地, MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 1000 倍。还甚至更优选地, MAO-B 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值比针对 MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_i$  值高至少 2000 倍。

[0450] 旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺、包含旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体的药物组合物,以及它们的使用方法具有针对 LSD1 和 / 或 MAOB 的出乎意料的选择性。N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体 (例如,如本文中描述的式 (II) 或式 (III) 的化合物) 是 LSD1 和 / 或 MAO-B 的出乎意料地有效的并且具有选择性的抑制剂。避免“脱靶 (off-target)”的抑制作用可以避免不想要的或不希望的副作用,如与 MAO-A 相关的奶酪效应 (cheese effect)。

[0451] 可以通过从例如消旋体的手性 HPLC、用已知手性的化合物的手性合成、或利用手性盐的手性重结晶来制备本发明的旋光性化合物。

[0452] 在一方面,本发明提供用于富集反式 N- 取代的环丙胺的对映异构体的方法 (例如,式 (II) 或式 (III) 的化合物的对映异构体或式 (I) 的化合物的对映异构体,其中,包含在式 (I) 中的环丙基部分上的取代基 (即,取代基 (A) 和取代基 -NH-CH<sub>2</sub>-(D)) 是反式构型),该方法包括:在溶剂中使反式取代的环丙胺与手性重结晶试剂接触 (尤其是在足够结晶手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺的盐的条件下);并且分离手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺的结晶盐。在另一个优选的方面,反式环丙胺是反式 4- 苯甲酰氧基 -2- 苯基环丙胺或其受保护的衍生物。在优选的方面,反式 N- 取代的环丙胺具有如上文描述的式 (II) 或 (III) 或其衍生物,其中, -L2<sup>II</sup>-R4<sup>II</sup> 基团或 -L2<sup>III</sup>-R4<sup>III</sup> 基团不存在或者用保护基取代。在优选的方面,手性重结晶试剂选自 S(+) 苦杏仁酸、D(-) 酒石酸、L(-) 二对甲苯酰酒石酸、或 R(-) 苦杏仁酸。在一个优选的方面,手性重结晶试剂是 R(-) 苦杏仁酸。在一方面,溶剂是 THF 和 H<sub>2</sub>O。

[0453] 在一方面,本发明提供用于制备反式 N- 取代的环丙胺的对映异构体的方法,包括:在溶剂中使反式取代的环丙胺与手性重结晶试剂接触 (尤其是在足够结晶手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺的盐的条件下);并且分离手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺

的结晶盐,由此制备反式 N-取代的环丙胺的对映异构体。在优选的方面,反式 N-取代的环丙胺具有如上文定义的式 (II) 或 (III) 或其衍生物,其中,  $-L2^{II}-R4^{II}$  基团或  $-L2^{III}-R4^{III}$  基团不存在或者用保护基取代。在另一个优选的方面,反式环丙胺是反式 4-苯甲酰氧基-2-苯基环丙胺或其受保护的衍生物。在优选的方面,手性重结晶试剂选自 S(+)-苦杏仁酸、D(-)-酒石酸、L(-)-二对甲苯酰酒石酸、或 R(-)-苦杏仁酸。在一个优选的方面,手性重结晶试剂是 R(-)-苦杏仁酸。在一方面,溶剂是 THF 和  $H_2O$ 。

[0454] 另外,本发明涉及反式 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺的 (+) 对映异构体,包括式 (II) 或式 (III) 的化合物和式 (I) 的化合物,其中在环丙胺部分上的取代基是反式取向。例如,相应的旋光性的 (+) 对映异构体可以选自:

[0455] (+)-5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0456] (+)-5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0457] (+)-N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;

[0458] (+)-5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0459] (+)-5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

[0460] (+)-5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0461] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0462] 此外,本发明涉及以下项目:

[0463] 1. 旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于治疗或预防疾病的方法中。

[0464] 2. 根据项目 1 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其中,所述 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺是在 (-) 含义上旋转平面偏振光的反式 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺或者是 (-) 立体异构体。

[0465] 3. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其中,所述 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺是 90% 以上的 (-) 立体异构体和 10% 以下的 (+) 立体异构体。

[0466] 4. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其中,所述 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺是 95% 以上的 (-) 立体异构体和 5% 以下的 (+)。

[0467] 5. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其中,所述 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺是 98% 以上的 (-) 立体异构体和 2% 以下的 (+)。

[0468] 6. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其中,所述 N-取代的芳基-或杂芳基环丙胺是 99% 以上的 (-) 立体异构体和 1% 以下的 (+)。

[0469] 7. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺,其中,所述 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺是 99.5% 以上的 (-) 立体异构体和 0.5% 以下的 (+)。

[0470] 8. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N-取代的芳基-或杂芳基-环丙胺具有 90% 以上



的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0471] 9. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺具有 95% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0472] 10. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺具有 98% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0473] 11. 根据项目 1 或 2 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺具有 99% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0474] 12. 根据项目 1-11 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺具有式 (II) :

[0475]  $R1^{II}-(A^{II})-R2^{II}$

[0476] 其中  $(A^{II})$  是具有 2 个取代基  $R1^{II}$  和  $R2^{II}$  以及 1 至 3 个可选取代基的芳基或杂芳基基团, 其中, 所述可选取代基独立地选自卤素、C1-C3 烷基、或 C1-C3 烷氧基;

[0477]  $R1^{II}$  是  $-L_1-R3$  基团;

[0478]  $R3^{II}$  是具有独立地选自卤素、-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、烷基、烷氧基、氰基、-CF<sub>3</sub>、或 -OCF<sub>3</sub> 中的 1、2、3、4、或 5 个可选取代基的芳基或杂芳基基团, 其中, R<sup>A</sup> 是 C1-C6 烷基或苯基;

[0479]  $L_1^{II}$  选自键、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、或 -O-;

[0480]  $R2^{II}$  是 - 环丙基 -NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R4<sup>II</sup>, 其中所述环丙基基团具有在相应于  $(A^{II})$  和 -NH-L<sub>2</sub><sup>II</sup>-R4<sup>II</sup> 共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心;

[0481]  $R4^{II}$  是具有 1、2、或 3 个可选取代基的 5 或 6 元杂芳基环, 其中所述可选取代基独立地选自烷基、-NHR<sup>B</sup>、-OR<sup>B</sup>、或卤素, 其中, R<sup>B</sup> 是氢、C1-C3 烷基、或 -C(=O)CH<sub>3</sub>;

[0482]  $L_2^{II}$  是支链或无支链的 C1-C4 亚烷基基团,

[0483] 13. 根据项目 12 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺, 其中,  $(A^{II})$  是具有 2 个取代基  $R1^{II}$  和  $R2^{II}$ , 以及 1、2、或 3 个可选取代基的芳基或杂芳基基团, 其中, 所述可选取代基独立地选自卤素、C1-C3 烷基、或 C1-C3 烷氧基。

[0484] 14. 根据项目 12 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中,  $R3^{II}$  是具有独立地选自卤素、-OH、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、烷基、烷氧基、氰基、CF<sub>3</sub>、或 -OCF<sub>3</sub> 的 1、2、或 3 个可选取代基的苯基、吡啶基、噻唑基、或噻吩基基团, 其中, R<sup>A</sup> 是 C1-C6 烷基或苯基。

[0485] 15. 根据项目 12 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中,  $L_1^{II}$  选自键、-OCH<sub>2</sub>-、或 -CH<sub>2</sub>O-、

[0486] 16. 根据项目 12 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中,  $R4^{II}$  是具有独立地选自 -NH<sub>2</sub> 或 -NH(C1-C3) 烷基的 1、2、或 3 个可选取代基的 5 元杂芳环。

[0487] 17. 根据项目 12 的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中,  $L_2^{II}$  是 -CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0488] 18. 根据项目 1-17 中任一项的用途, 其中, 所述治疗或预防的方法是治疗或预防癌症、抑郁、神经退行性疾病或失调、或病毒感染的方法。

[0489] 19. 根据项目 17 的用途, 其中, 所述神经退行性疾病或失调选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、额颞叶痴呆或肌萎缩性侧索硬化。

[0490] 20. 根据项目 17 的用途, 其中, 所述神经退行性疾病或失调选自阿尔茨海默病、帕

金森病、亨廷顿病、额颞叶痴呆或肌萎缩性侧索硬化。

[0491] 21. 根据项目 17 的用途,其中,所述神经退行性疾病或失调是阿尔茨海默病。

[0492] 22. 根据项目 17 的用途,其中,所述神经退行性疾病或失调是帕金森病。

[0493] 23. 根据项目 17 的用途,其中,所述神经退行性疾病或失调是亨廷顿病。

[0494] 24. 根据项目 17 的用途,其中,所述神经退行性疾病或失调是额颞叶痴呆。

[0495] 25. 根据项目 17 的用途,其中,所述神经退行性疾病或失调是肌萎缩性侧索硬化。

[0496] 26. 一种式 (III) 的旋光性化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0497]  $R1^{III}-(A^{III})-R2^{III}$

[0498] 其中 ( $A^{III}$ ) 是具有 2 个取代基  $R1^{III}$  和  $R2^{III}$ , 以及 1-3 个可选取代基的芳基或杂芳基基团,其中,所述可选取代基独立地选自卤素、C1-C3 烷基、或 C1-C3 烷氧基;

[0499]  $R1^{III}$  是  $-L_1^{III}-R3^{III}$  基团;

[0500]  $R3^{III}$  是具有独立地选自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NHSO_2R^A$ 、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氰基、 $-CF_3$ 、或  $-OCF_3$  的 0、1、2、或 3 个取代基的苯基、吡啶基、噻唑基、或噻吩基基团,其中,  $R^A$  是 C1-C6 烷基或苯基;

[0501]  $L_1^{III}$  选自键、 $-CH_2O-$ 、或  $-CH_2O-$ ,

[0502]  $R2^{III}$  是  $-$  环丙基  $-NH-L_2^{III}-R4^{III}$ , 其中所述环丙基基团具有在相应于 ( $A^{II}$ ) 和  $-NH-L_2^{III}-R4^{III}$  共价连接到其上的碳的反式取向上取代的两个手性中心;

[0503]  $R4^{III}$  是具有 1、2、或 3 个可选取代基的 5 元杂芳环,其中所述可选取代基独立地选自  $-NH_2$  或  $-NH(C1-C3)$  烷基;并且

[0504]  $L_2^{III}$  是  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ ;

[0505] 27. 根据项目 26 的化合物,其中, ( $A^{III}$ ) 是苯基或吡啶基基团。

[0506] 28. 根据项目 26 的化合物,其中,  $R3^{III}$  是具有独立地选自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NHSO_2R^A$ 、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、氰基、 $-CF_3$ 、或  $-OCF_3$  的 0、1、2、或 3 个取代基的苯基,其中,  $R^A$  是 C1-C6 烷基或苯基;

[0507] 29. 根据项目 26 的化合物,其中,  $L_1^{III}$  选自键、 $-OCH_2-$ 、或  $-CH_2O-$ ,

[0508] 30. 根据项目 26 的化合物,其中,  $R4^{III}$  是 5 元杂芳环,其中包括所述 5 元杂芳环的所述原子链具有独立地选自 N、S、或 O 的 2 或 3 个杂原子,并且所述杂芳基环具有 1 个可选取代基,其中如果存在的话,所述可选取代基是  $-NH_2$  或  $-NH(C1-C3)$  烷基。

[0509] 31. 根据项目 26 的化合物,其中,  $L_2^{III}$  是  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ 。

[0510] 32. 根据项目 26 的化合物,其中,  $R3^{III}$  是具有独立地选自  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、甲基、甲氧基、氰基、 $-CF_3$ 、或  $-OCF_3$  的 0、1、2、或 3 个取代基的苯基。

[0511] 33. 根据项目 26 的化合物,其中,  $R4^{III}$  是具有 1 个可选取代基的噁二唑环、噻二唑环、或噻唑环,其中所述可选取代基,如果存在的话,是  $-NH_2$  或  $-NH(C1-C3)$  烷基。

[0512] 34. 根据项目 26 的化合物,其中,  $R4^{III}$  是具有选自  $-NH_2$  或  $-NH(C1-C3)$  烷基的 1 个可选取代基的噁二唑环。

[0513] 35. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺,其中,所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺在  $(-)$  含义上旋转平面偏振光或者是  $(-)$  对映异构体。

[0514] 36. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺,其中,

所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是 90% 以上的 (-) 立体异构体和 10% 以下的 (+) 立体异构体。

[0515] 37. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中, 所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是 95% 以上的 (-) 立体异构体和 5% 以下的 (+)。

[0516] 38. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中, 所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是 98% 以上的 (-) 立体异构体和 2% 以下的 (+)。

[0517] 39. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺, 其中, 所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是 99% 以上的 (-) 立体异构体和 1% 以下的 (+)。

[0518] 40. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺, 其中, 所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是 99.5% 以上的 (-) 立体异构体和 0.5% 以下的 (+)。

[0519] 41. 根据项目 26-34 中任意一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺, 其中所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺具有 90% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0520] 42. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺具有 95% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0521] 43. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺具有 98% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0522] 44. 根据项目 26-34 中任一项的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基环丙胺, 其中所述 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺具有 99% 以上的对映异构体过量的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺的 (-) 立体异构体。

[0523] 45. 一种治疗或预防疾病或失调的方法, 所述方法包括将有效量的旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺或其药学上可接受的盐或溶剂化物给予需要所述治疗或预防的个体。

[0524] 46. 根据项目 45 的方法, 其中, 所述旋光性的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 环丙胺是如在项目 26-44 中任一项。

[0525] 47. 根据项目 45 或 46 的方法, 其中, 所述疾病或失调选自癌症、神经退行性疾病或失调、病毒感染、或抑郁。

[0526] 48. 根据项目 45 或 46 的方法, 其中, 所述疾病或失调是选自阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、额颞叶痴呆或肌萎缩性侧索硬化的神经退行性疾病或失调。

[0527] 49. 一种旋光性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中, 所述旋光性化合物选自:

[0528] (-)-5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺);

[0529] (-)-5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0530] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0531] (-)N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;

[0532] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;或

[0533] (-)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。

[0534] 50. 根据项目 49 的化合物选自 (-)N-(5-(((2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;(-)5-(((2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;或(-)5-(((2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。

[0535] 51. 根据项目 49 的化合物,其是(-)5-(((2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺。

[0536] 52. 根据项目 49 的化合物,其是(-)5-(((2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。

[0537] 53. 根据项目 49 的化合物,其是(-)N-(5-(((2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺。

[0538] 54. 一种药物组合物,包含如在项目 26-44 或 49 中任一项的旋光性化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0539] 55. 根据 54 的药物组合物,用于治疗或预防疾病或失调的方法。

[0540] 56. 根据项目 55 的药物组合物,其中,所述疾病或失调是选自癌症、神经疾病或失调、或病毒感染的人类的疾病或失调。

[0541] 57. 根据项目 56 的药物组合物,其中所述神经疾病或失调是抑郁或神经退行性疾病或失调。

[0542] 58. 根据项目 57 的药物组合物,其中,所述神经退行性疾病或失调是阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、额颞叶痴呆、或肌萎缩性侧索硬化。

[0543] 59. 一种旋光性化合物选自:

[0544] (+)5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0545] (+)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺;

[0546] (+)N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺;

[0547] (+)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0548] 或

[0549] (+)5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0550] 60. 一种用于富集反式 N-取代的环丙胺的对映异构体的方法,包括:在溶剂中并

在足够结晶手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺的盐的条件下使反式取代的环丙胺与手性重结晶试剂接触；并且分离手性重结晶试剂和反式取代的环丙胺的结晶盐。

[0551] 61. 根据项目 60 的方法, 其中, 反式环丙胺是反式 4- 苯甲酰氧基 -2- 苯基环丙胺或其受保护的衍生物。

[0552] 62. 根据项目 60 的方法, 其中, 手性重结晶试剂选自 S(+) 苦杏仁酸、D(-) 酒石酸、L(-) 二对甲苯酰酒石酸、或 R(-) 苦杏仁酸。

[0553] 63. 根据项目 60 或 61 的方法, 其中, 手性重结晶试剂是 R(-) 苦杏仁酸。

[0554] 64. 根据项目 60、61、62、或 63 的方法, 其中, 溶剂是 THF 和 H<sub>2</sub>O。

[0555] 定义：

[0556] 本文中任何定义可以与任何其他定义结合使用来描述复合结构基团。按照常规, 任何这类定义的尾部元素是连接至母体部分上的元素。例如, 复合基团烷基酰氨基可以表示通过酰氨基基团连接至母体分子上的烷基基团, 而术语烷氧基烷基可以表示通过烷基基团连接至母体分子上的烷氧基基团。

[0557] 如在本文中使用的, 术语“酰基”是指连接至以下各项的羰基: 烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基、或其中连接至羰基的原子是碳的任何其他部分。“乙酰基”基团是指 -C(=O)CH<sub>3</sub> 基团。“烷基羰基”或“烷酰基”基团是指通过羰基基团连接至母体分子部分的烷基基团。这类基团的实例包括, 但不限于, 甲基羰基或乙基羰基。酰基基团的实例包括, 但不限于, 甲酰基、烷酰基或芳酰基。

[0558] 如在本文中使用的, 术语“烯基”是指具有一个或多个双键并包含从 2 至 20 个碳原子的直链或支链烃基团。(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基具有从 2 至 6 个碳原子。

[0559] 如在本文中使用的, 术语“烷氧基”是指烷基醚基团, 其中, 术语烷基如下定义。适宜的烷基醚基团的实例包括, 但不限于, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或正戊氧基。

[0560] 如在本文中使用的, 术语“烷基”是指包含从 1 至 20 个碳原子的直链或支链烃基团。(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基具有从 1 至 10 个碳原子并且 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基具有从 1 至 6 个碳原子并且 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基具有从 1 至 4 个碳原子。烷基基团的实例包括, 但不限于, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基 (isopentyl)、新戊基、异戊基 (iso-amyl)、己基、庚基、辛基、或壬基。

[0561] 如在本文中使用的, 术语“亚烷基”是指在两个位置连接的烃基团, 即烷二基基团。实例包括, 但不限于, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、或亚壬基。因此, 术语“亚烷基”可以指, 例如, 具有从 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基基团。

[0562] 如在本文中使用的, 术语“烷氨基”是指通过氨基基团连接至母体分子部分的烃基团。合适的烷氨基基团可以是单烷基化形成的基团或二烷基化形成的基团, 包括但不限于, N- 甲氨基、N- 乙氨基、N, N- 二甲氨基、N, N- 乙基甲氨基、N, N- 二乙氨基、N- 丙胺基、和 N, N- 甲基丙氨基。

[0563] 如在本文中使用的, 术语“炔基”是指具有一个或多个三键并包含从 2 至 20 个碳原子的直链或支链烃基团。(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基具有从 2 至 6 个碳原子。(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基具有从 2 至 4 个碳原子。炔基的实例包括, 但不限于, 乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔 -1- 基、丁

炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、或己炔-2-基。

[0564] 如在本文中使用的,术语“酰氨基”和“氨基甲酰基”是指如下面描述的通过羰基基团连接至母体分子部分的氨基基团(例如,  $-C(=O)NRR'$  )、或反之亦然 ( $-N(R)C(=O)R'$  )。“酰氨基(Amido)”和“氨基甲酰基”包括如本文中定义的“C-酰氨基”、“N-酰氨基”、和“酰氨基(acylamino)”。R和R'是如本文中所定义的。

[0565] 如在本文中使用的,术语“C-酰氨基”是指  $-C(=O)NRR'$  基团,其中R和R'如在本文中所定义。

[0566] 如在本文中使用的,术语“氨基”是指  $-NRR'$ ,其中,R和R'独立地选自由以下组成的组中:氢、烷基、杂烷基、芳基、碳环基、和杂环基。另外,R和R'可以结合以形成杂环基。

[0567] 如在本文中使用的,术语“芳基”是指包含稠合在一起的一个环、或两个或三个环的碳环的芳香族体系,其中在环中原子全部为碳。术语“芳基”基团包括,但不限于,如苯基、萘基、或蒽基的基团。如在本文中使用的,术语“芳基烷氧基(arylalkoxy)”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基基团连接至母体分子部分的芳基基团。芳基烷氧基基团的实例包括,但不限于,苄氧基或苯乙氧基。

[0568] 如在本文中使用的,术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基基团连接至母体分子部分的芳基基团。

[0569] 如在本文中使用的,术语“芳氧基”是指通过氧基( $-O-$ )连接至母体分子部分的芳基基团。

[0570] 如在本文中使用的,术语“氨基甲酸酯(盐)”是指如本文中定义的O-氨基甲酰基或N-氨基甲酰基。

[0571] 如在本文中使用的,术语“羰基”,当单独时包括甲酰基  $-C(=O)H$ ,并且当结合时为  $-C(=O)-$  基团。

[0572] 如在本文中使用的,术语“羧基(carboxyl)”或“羧基(carboxy)”是指  $-C(=O)OH$  或相应的“羧化物”阴离子,如在羧酸盐中。“O-羧基”基团是指  $RC(=O)O-$  基团,其中R是如本文中所定义的。“C-羧基”基团是指  $-C(=O)OR$  基团,其中R是如本文中所定义的。

[0573] 如在本文中使用的,术语“氰基”是指  $-CN$ 。

[0574] 如在本文中使用的,术语“碳环基”是指饱和的或部分饱和的单环或稠合的二环或三环基团,其中,环状系统的环原子全部为碳,并且其中,每个环状部分包含从3至12个碳原子环成员。“碳环基”包括稠合至碳环基环系统的苯并基。碳环基的一个基团具有从5至7个碳原子。碳环基基团的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、和环庚基、四氢萘基、茚满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、或金刚烷基。

[0575] 如在本文中使用的,术语“环烷基”是指饱和的单环、二环或三环基团,其中,环状系统的环原子全部为碳,并且其中,每个环状部分包含从3至12个碳原子环成员。环烷基的一个基团具有从5至7个碳原子。环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或金刚烷基。

[0576] 如在本文中使用的,术语“环烯基”是指部分饱和的单环、二环或三环基团,其中,环状系统的环原子全部为碳,并且其中,每个环状部分包含从3至12个碳原子环成员。环烯基的一个基团具有从5至7个碳原子。环烯基基团的实例包括,但不限于,环丁烯基、环戊烯基、或环己烯基。

[0577] 如在本文中使用的,术语“环基”是指如本文中定义的芳基、杂环基、或碳环基基团。

[0578] 如在本文中使用的,术语“卤素 (halo)”或“卤素 (halogen)”是指氟、氯、溴、或碘。

[0579] 如在本文中使用的,术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的卤代烷基基团。卤代烷氧基基团的实例包括,但不限于,三氟甲氧基、2-氟乙氧基、3-氯丙氧基。

[0580] 如在本文中使用的,术语“卤代烷基”是指具有如上文定义的含意的烷基,其中,用卤素取代一个或多个氢。具体地包括单卤代烷基、二卤代烷基、或多卤代烷基基团。对于一个实例,单卤代烷基基团,在该基团之内可以具有碘原子、溴原子、氯原子或氟原子。二卤代烷基或多卤代烷基基团可以具有两个或多个相同的卤素原子或不同卤素基团的组合。卤代烷基基团的实例包括,但不限于,氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基 (difluorochloromethyl)、二氯氟甲基 (dichlorofluoromethyl)、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基或二氯丙基。

[0581] 如在本文中使用的,术语“杂烷基”是指直链或支链的烷基链,其中,形成烷基链的一个、两个、或三个碳各自用独立地选自由 O、N、和 S 组成的组中的杂原子取代,其中,可选地可以将一个或多个氮和 / 或硫杂原子 (如果存在) 氧化,并且可选地可以将一个或多个氮杂原子 (如果存在) 季铵化。例如,可以将一个或多个杂原子 O、N 和 S 置于杂烷基基团的内部位置,即,可以经由碳原子将杂烷基结合至分子的剩余部分。多达两个杂原子可以是连续的,像例如,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。因此,对于“杂烷基”基团的进一步的实施例是直链或支链的烃基团,其中两个连续的碳原子分别被杂原子 S 和 N 取代,并且再将硫杂原子氧化,得到多个部分,像例如,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}(\text{烷基})$  或  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{烷基})(\text{烷基})$ 。

[0582] 如在本文中使用的,术语“杂亚烷基”是指在两个位置连接的杂烷基基团。实例包括,但不限于,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、和  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、或  $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。因此,术语“杂亚烷基”可以指,例如具有从 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基基团 (即,直链或支链烷二基基团),其中,1、2 (如果存在) 或 3 (如果存在) 个所述碳原子各自被独立地选自 O、N 或 S 的杂原子取代;应当理解的是氢原子的存在将取决于取代相应碳原子的杂原子的化合价。例如,如果在  $-\text{CH}_2-$  基团中的碳原子被 O 或 S 取代,那么所得基团将分别是 O- 或 S-,当碳原子被 N 取代时它将是  $-\text{N}(\text{H})-$ 。同样地,如果在基团  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$  中的中心碳原子被 N 取代,那么所得基团将是  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。对于“杂亚烷基”基团的实例是直链或支链亚烷基基团,其中两个连续的碳原子分别被杂原子 S 和 N 取代,并且再将硫杂原子氧化,导致多个部分,像例如,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$  或  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{烷基})-$ 。因此,基团  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-$  和  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{烷基})-$  (例如,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ ) 是示例性的“杂亚烷基”基团。

[0583] 如在本文中使用的,术语“杂芳基”是指 3 至 7 元的不饱和单环、或稠合的单环、双环、或三环系统,其中,这些环是芳香族的并且其中至少一个环包含选自由 O、S、和 N 组成的组中的至少一个原子。杂芳基的一个基团具有从 5 至 7 个碳原子。杂芳基基团的实例包括,但不限于,吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚

基、蝶啶基、嘌呤基 (purinyl)、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、蔡啶基、呋喃并吡啶基。

[0584] 如在本文中使用的,术语“杂环基 (heterocyclyl)”或“杂环 (heterocycle)”各自是指饱和的、部分不饱和的、或完全不饱和的包含至少一个杂原子作为环成员的单环、二环、或三环的杂环基团,其中,每个所述杂原子可以独立地选自由氮、氧、和硫组成的组中,其中,可以将氮或硫原子氧化(例如,  $-N=O$ 、 $-S(=O)-$ 、或  $-S(=O)_2-$ )。另外,可以可选地将杂环基的 1、2、或 3 个碳原子氧化(例如,从而产生桥氧基或  $=O$ )。杂环基的一个基团具有从 1 至 4 个杂原子作为环成员。杂环基的另一个基团具有从 1 至 2 个杂原子作为环成员。杂环基的一个基团在每个环中具有从 3 至 8 个环成员。杂环基的又一个基团在每个环中具有从 3 至 7 个环成员。杂环基的再另一个基团在每个环中具有从 5 至 6 个环成员。“杂环基”旨在包括稠合至碳环基或苯并环系统上的杂环基基团。杂环基基团的实例包括,但不限于,吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉代、硫代吗啉基、噻噁烷基 (thioxanyl)、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基 (oxetanyl)、硫杂环丁烷基 (thietanyl)、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基 (thiepanyl)、氧氮杂卓基 (oxazepinyl)、二氮杂卓基、硫氮杂卓基 (thiazepinyl)、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基 (dioxanyl)、1,3-二氧杂戊环烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、或咪唑啉基。作为杂环基的杂芳基的实例包括,但不限于,吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉、蔡啶基、或呋喃并吡啶基。

[0585] 如在本文中使用的,术语“杂环烷基”是指不完全饱和的杂环基基团,例如杂环烷基的一个或多个环系统并非芳香族的。杂环烷基的实例包括哌嗪基、吗啉基、哌啶基、或吡咯烷基。

[0586] 如在本文中使用的,如在本文中使用的术语“羟基”是指  $-OH$ 。

[0587] 如在本文中使用的,如在本文中使用的术语“羟烷基”,是指通过烷基基团连接至母体分子部分的羟基基团。

[0588] 如在本文中使用的,短语“在主链上”是指起始于基团连接至本文中公开的任何一式的化合物的连接点的碳原子的最长的连续链或邻接链。

[0589] 如在本文中使用的,术语短语“原子的直链”是指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长的直链。

[0590] 如在本文中使用的,术语“低级”,其中除非另外明确定义,是指包含从 1 至 6 个(包括 6)碳原子。

[0591] 如在本文中使用的,术语“低级芳基”是指苯基或蔡基。

[0592] 如在本文中使用的,术语“低级杂芳基”是指 1) 包含五个或六个环成员的单环杂芳基,其中在一至四个所述成员之间可以是选自 O、S、或 N 的杂原子。

[0593] 如在本文中使用的,术语“硝基”是指  $-NO_2$ 。



[0594] 如在本文中使用的,术语“磺酸盐”、“磺酸”和“磺酸基”,是指 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基团及其阴离子,如磺酸用于盐的形成。

[0595] 如在本文中使用的,术语“硫烷基”是指 $-\text{S}-$ 。

[0596] 如在本文中使用的,术语“亚磺酰基(亚硫酰基,sulfinyl)”是指 $-\text{S}(=\text{O})(\text{R})-$ ,其中R如本文中定义。

[0597] 如在本文中使用的,术语“磺酰基(硫酰基)”是指 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{R})-$ ,其中R如本文中定义。

[0598] 如在本文中使用的,术语“氮磺酰”是指如本文中定义的N-亚磺酰氨基或S-亚磺酰氨基基团。

[0599] 如在本文中使用的,术语“N-亚磺酰氨基”是指 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$ ,其中R和R'如本文中定义。示例性的、非限制性的N-亚磺酰氨基基团是 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2$ (苯基)、或 $-\text{NHSO}_2$ (异丙基)。

[0600] 如在本文中使用的,术语“S-亚磺酰氨基”是指 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}'$ 基团,其中R和R'如本文中定义。

[0601] 如在本文中使用的,术语“脲”是指 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R})$ 基团,其中,R和R'如本文中定义。

[0602] 如在本文中使用的,“氢键合基团”是指能够参与在氢和其他原子(通常为氮或氧)之间的非共价键连的取代基基团。实例包括,但不限于, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、酰氨基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 。其他非限制性实例包括 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{NHCH}_3$ 。

[0603] 如在本文中使用的,术语“酰胺电子等排物(amide isostere)”是指具有酰胺部分的电子等排的生物电子等排的单环或双环系统。酰胺电子等排物的实例包括但不限于,在例如 Meanwell (2011) J. Med. Chem. PMID:21413808 中所公开的。

[0604] 如在本文中使用的,术语“可选地取代”是指前面的或之前的基团可以被取代或未被取代。当被取代时,“可选地取代的”基团的取代基可以不受限制地包括独立地选自以下基团或特别指定组的基团的一个或多个取代基(单独地或结合地):低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧基、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧基酯、低级甲酰氨基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳氨基、氨烷基、酰氨基、硝基、巯基、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磺酸酯(盐)、磺酸、三取代的甲硅烷基、 $\text{N}_3$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{SCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、吡啶基、噻吩、呋喃基、氨基甲酸酯(盐)、以及脲。两个取代基可以连接到一起以形成由零至三个杂原子组成的稠合的五、六、或七元碳环或杂环,例如形成亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。可选地取代的基团可以是未被取代的(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),完全取代的(例如, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ),单取代的(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ )或在完全取代和单取代之间的任何水平取代的(例如, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ )。当在未限定取代的情况下提及取代基时,包括取代的和未被取代的形式两者。当取代基限定为“取代的”时,取代的形式被明确地指定。另外,对于特定部分的不同组的可选取代基可以按需要定义;在这些情况下,可选的取代如定义的,通常遵循以下短语,“可选地用…取代”。在一个具体定义中,可选的取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-\text{N}(\text{C}1-\text{C}3)$  烷

基)<sub>2</sub>、-NH((C1-C3) 烷基)、-NHC(=O)((C1-C3) 烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)O((C1-C3) 烷基)、-C(=O)(C1-C3) 烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C1-C3) 烷基)、-C(=O)NH(环烷基)、-C(=O)N(C1-C3) 烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>((C1-C3) 烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N((C1-C3) 烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH((C1-C3) 烷基)、-CHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-SCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、或四唑基。

[0605] 如在本文中使用的,术语“可选的取代基”表示可以相应的取代基可以存在或可以不存在。因此,具有 1、2 或 3 个可选取代基的化合物可以是未被取代的或者可以用 1、2 或 3 个取代基取代。

[0606] 术语 R 或术语 R', 单独地并在没有数字标号的情况下出现,除非另有定义,是指选自自由氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基组成的组中的部分。无论 R 基团是否具有数字标号,应当理解每个 R 基团(包括 R、R' 和 R<sup>p</sup>, 其中 p = (1、2、3、... p))、每个取代基、和每个术语在从组中选择的方面与所有其他项无关。如果在化学式或通式结构中任何变量、取代基、或术语(例如,芳基、杂环、R 等)出现一次以上,在每次出现时它的定义与在所有其他的出现时的定义无关。本领域技术人员应当进一步认识到某些基团可以连接至母体分子或可以占据从如所书写的每个末端在元素链中的一个位置。因此,仅仅作为举例,可以将不对称基团如 -C(=O)N(R)- 连接至母体部分(在碳或氮上)。

[0607] 不对称中心存在于本文中所公开的化合物中。这些中心通过符号“R”或“S”来表示,这取决于手性碳原子周围取代基的构型。应当理解的是本发明包括所有立体化学异构体形式,包括非对映异构体、对映异构体、和差向异构体形式,以及 d- 同分异构体和 l- 同分异构体、和它们的混合物。化合物单独的立体异构体可以由商购的包含手性中心的起始材料合成制备,或通过制备对映异构体产物的混合物,随后进行分离,如转化为非对映异构体的混合物,随后进行分离或再结晶,色谱技术,在手性色谱柱上直接分离对映异构体,或本领域已知的任何其他适当的方法来制备。特定立体化学的起始化合物是商购的或者可以通过本领域已知的技术制备和拆分。另外,本文中所公开的化合物能够以几何异构体形式存在。本发明包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、反(entgegen)(E)、和顺(zusammen)(Z) 同分异构体以及它们的适当的混合物。另外,化合物能够以互变异构体形式存在;本发明提供了所有的互变同分异构体。另外本文中公开的化合物能够以用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等非溶剂化的形式以及溶剂化的形式存在。通常,认为溶剂化的形式等效于非溶剂化的形式。

[0608] 如在本文中使用的,术语“旋光性”是指化合物旋转平面偏振光的能力。在本发明背景下,该术语是指并非外消旋混合物的对映异构体的混合物;即,不是(+) 对映异构体和相应的(-) 对映异构体的 50:50 混合物。

[0609] 如在本文中使用的,术语“N- 取代的芳基或杂芳基环丙胺”(或者,同样地,“N- 取代的芳基- 或杂芳基- 环丙胺”),是指具有 1, 2 二取代的环丙基核心的化合物,其中,用取代的胺基和取代的芳基或杂芳基基团取代 1 和 2 位置。如本文中描述的式 (II) 和式 (III) 的化合物是 N- 取代的芳基- 或杂芳基- 环丙胺的实例。

[0610] 如在本文中使用的,术语“对映异构体过量”或“ee”或“对映异构体过量百分比”是指一个特定对映异构体(即,指定的对映异构体)的摩尔分数和其他对映异构体的摩尔分数之间的差异与两种对映异构体的摩尔分数的和相比,表示为百分比值,因此描述一种

具体的对映异构体相对于其他对映异构体的过量程度。例如,如果在缺少其他对映异构体的情况下提供特定的对映异构体,则对映异构体过量将是 100%,而包含等摩尔量的两种对映异构体的外消旋体将具有 0%的对映异构体过量。因此,“对映异构体过量”或“ee”或“对映异构体过量百分比”通过以下公式定义:

[0611]

$$\frac{(\text{特定对映异构体的摩尔分数}) - (\text{其他对映异构体的摩尔分数})}{(\text{特定对映异构体的摩尔分数}) + (\text{其他对映异构体的摩尔分数})} \cdot 100$$

[0612] 如在本文中使用的,术语“预防症状加重”是指不允许症状加重或恶化,以及降低症状的增长率。例如,症状可以测量为特定疾病标记的量,即,蛋白(例如,癌生物标记)。在另一个实例中,症状可以是认知下降。根据本文中提供的定义,预防加重是指症状的量(例如,蛋白或认知下降)不增加或其增加的速率降低。

[0613] 如在本文中使用的,术语“治疗疾病或失调”是指减缓或逆转疾病的进展。治疗疾病或失调包括治疗症状和/或减轻疾病的症状。

[0614] 如在本文中使用的,术语“预防疾病或失调”是指减缓疾病或减缓疾病或其症状的发生。预防疾病或失调可以包括阻止疾病或其症状的发生。如在本文中使用的,术语“单位剂型”是指物理的离散的单元,如适合以单位剂量用于人类患者的胶囊或片剂。每个单位包含式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)或式(III)的预定数量的化合物,发现或认为它们产生希望的药代动力学曲线(这产生希望的疗效)。单元剂量由式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、或式(III)的化合物与至少一种药学上可接受的载体、盐、赋形剂、或它们的组合结合而成。

[0615] 如在本文中使用的,术语“受试者”或“患者”或“个体”,如需要治疗或预防的受试者,可以是真核生物、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿动物(例如,豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如,小鼠)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马属动物(例如,马)、灵长动物、类人猿(例如,猴子或猿)、猴子(例如,狨猴、狒狒)、猿类(例如,大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)、或人。术语“真核生物”、“动物”、“哺乳动物”等的含义是本领域熟知的并且能够,例如,从 Wehner und Gehring(1995; Thieme Verlag) 中推论出。在本发明的背景下,特别指出的是这些动物将被治疗,这在经济上、农艺学上或科学上是重要的。科学上重要的生物体包括,但不限于,小鼠、大鼠、和兔。低级生物体,像例如,果蝇如黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)和线虫如秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)也可以用于科学方法。农艺学重要的动物的非限制性实例是绵羊、牛和猪,而例如猫和狗可以认为是经济上重要的动物。优选地,受试者/患者/个体是哺乳动物;更优选地,受试者/患者/个体是人或非人类哺乳动物(像例如,豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠、兔、狗、猫、马、猴、猿、狨猴、狒狒、大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿、绵羊、牛、或猪);甚至更优选地,受试者/患者/个体是人。

[0616] 如在本文中使用的,术语“剂量(dose)”或“药量(剂量, dosage)”是指个体一次服用或给予的活性成分的量。例如,式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、或式(III)的化合物的 40mg 剂量,在每日两次剂量给药方案的情况下,是指这种情况,其中个体每日两次服用 40mg 的式(I)的化合物,例如,早上 40mg 以及晚上 40mg。可以将 40mg 剂量的式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、或式(III)的化合物分成两个或更多个剂量单位,例如处于片剂形

式的两个 20mg 剂量单元的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、或式 (III) 的化合物,或处于胶囊形式的两个 20mg 剂量单元的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、或式 (III) 的化合物。如在本文中使用的,“药学上可接受的前体药物”是在生理条件下或通过溶剂分解可以转化为特定的化合物或这种化合物的药学上可接受的盐的化合物。

[0617] 如在本文中使用的,“药物的活性代谢物”是指在体内通过代谢特定的化合物或其盐而产生的药理学活性的产物。可以利用本领域已知的常规技术来鉴定化合物的代谢物,并且利用如本文中描述的那些的试验来测定它们的活性。

[0618] 如在本文中使用的,“药学上可接受的盐”是指保持特定化合物的游离酸和游离碱的生物有效性的盐,并且它不是生物学上或者另外地不希望的。用于本发明的化合物可以具有足够酸性、足够碱性或两者的官能团,并且因此与许多无机碱或有机碱、以及无机酸或有机酸中任何一种反应,从而形成药学上可接受的盐。示例性药学上可接受的盐包括通过使本发明的化合物与无机或有机酸或无机碱反应而制备的那些盐,如包括以下的盐:硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐(propiolate)、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、乙酸苯酯、丙酸苯酯、丁酸苯酯、柠檬酸盐、乳酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲烷-磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、或扁桃酸盐。

[0619] 如在本文中使用的,“药学上可接受的载体”是指非 API(API 是指活性药物成份(Active Pharmaceutical Ingredient))物质,如用于配制药剂的崩解剂、粘合剂、填充剂、和润滑剂。根据已制定的政府标准,包括美国食品与药物管理局(United States Food and Drug Administration)和欧洲药品管理局(European Medical Agency)颁布的那些,对于施用给人类而言它们通常是安全的。

[0620] 如熟练的技术人员所理解的,在取代基列表中的某些变量是重复的(相同的取代基不同的名称),是列表中其他术语的属类,和/或在内容上与其他术语部分重叠。在本发明的化合物中,熟练的技术人员认识到取代基可以经由许多位置连接至分子的剩余部分并且在实施例中示出优选位置。

[0621] 如上文中描述的,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物包含不对称碳原子,因此能够以消旋的和旋光性的形式存在。因此,旋光异构体或对映异构体、消旋体、互变异构体、和非对映异构体还由式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物包括。本发明的方法包括所有这类同分异构体及其混合物的用途。对映异构体和非对映异构体混合物的分离方法是本领域技术人员熟知的,并且在所附实施例中进一步描述。本发明包括根据式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物的任何分离的消旋的或旋光形式,或其任何混合物。在一方面,本发明的化合物具有在环丙基环周围的反式构型,如在反式-苯基环丙胺中。在一方面,本发明的化合物具有在环丙基环周围的顺式构型,如在顺式苯基环丙胺中。在优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物具有反式构型。在更优选方面,式 (I)、式 (Ia) 或式 (Ib) 的化合物是在环丙基环周围具有反式构型的(-)立体异构体。

[0622] 典型地,根据式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II) 或式 (III) 的化合物,基于总重量在

每日从约 0.01  $\mu\text{g/kg}$  至约 100mg/kg 的量下可以是有效的。活性成分可以立即给予,或者可以分成许多较小剂量以便在预定的时间间隔给予。每次给药的适当的剂量单位可以是,例如,从约 1  $\mu\text{g}$  至约 2000mg,优选从约 5  $\mu\text{g}$  至约 1000mg。甚至更优选地,给予的活性成分的量是每日从约 5  $\mu\text{g}$  至约 100mg。这些剂量将取决于特定化合物的药代动力学参数和其他 ADME 性质以及化合物在特定疾病状况中的功效。

[0623] 应当理解的是上文给出的剂量范围仅是示例性的并不旨在限制本发明的范围。对于每种活性化合物治疗有效的量可以随着以下因素而变化:包括但不限于,所用化合物的活性、活性化合物在患者体内的稳定性、待缓解的病症的严重性、被治疗的患者的总重量、给药途径、活性化合物被身体吸收、分布、和排泄的容易度(ease)、待治疗患者的年龄和敏感性等(如本领域技术人员应当清楚的)。当各种因素随时间变化时可以调节给药量。

[0624] 对于口服递送,可以将活性化合物结合到配制品中,配制品包括药学上可接受的载体如粘合剂(例如,明胶、纤维素、黄蓍树胶)、赋形剂(例如,淀粉、乳糖)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、二氧化硅)、崩解剂(例如,藻酸盐、Primogel、和玉米淀粉)、以及甜味剂或调味剂(例如,葡萄糖、蔗糖、糖精、水杨酸甲酯、和胡椒薄荷)。能够以封闭的明胶胶囊或压缩片剂的形式口服递送配制品。能够以任何常规技术制备胶囊和片剂。还可以用本领域已知的各种包衣来包覆胶囊和片剂以更改胶囊和片剂的香味、口味、颜色、和形状。此外,液体载体如脂肪油也可以包含在胶囊中。

[0625] 合适的口服配制品还可以处于悬浮液、糖浆、口香糖、薄片(wafer)、酏剂等形式。如果希望的话,还可以包括用于更改特定形式的香味、口味、颜色和形状的常规试剂。此外,为了不能吞咽的患者通过肠饲管(enteral feeding tube)方便地给药,可以将活性化合物溶解在可接受的亲酯性植物油运载体中,如橄榄油、玉米油和红花油。

[0626] 还能够以溶液或悬浮液形式、或以在使用之前能够转化成溶液或悬浮液形式的冻干形式,胃肠外地给予活性化合物。在这类配制品中,可以使用稀释剂或药学上可接受的载体如无菌水和生理盐水缓冲液。其他常规溶剂、pH 缓冲剂、稳定剂、抗菌剂、表面活性剂、和抗氧化剂可以被全部包括。例如,有用的组分包括氯化钠、醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐缓冲剂、甘油、葡萄糖、不挥发性油、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙二醇、丙二醇、硫酸氢钠、苯甲醇、抗坏血酸等。可以将肠胃外的配制品贮藏在任何常规容器中,如小瓶和安瓿。

[0627] 局部给药途径包括鼻部、颊部(buccal)、粘膜、直肠、或阴道施用。对于局部给药,可以将活性化合物配制成洗剂、乳膏、软膏、凝胶、粉剂、糊剂、喷雾剂、悬浮液、滴剂和气溶胶。因此,一种或多种增稠剂、湿润剂、和稳定剂可以包含在配制品中。这些试剂的实例包括,但不限于,聚乙二醇、山梨醇、黄原胶、矿酯、蜂蜡、或矿物油、羊毛酯、角鲨烯等等。局部给药的特殊形式是通过透皮贴剂递送。用于制备透皮贴剂方法在例如 Brown, et al. (1988) Ann. Rev. Med. 39:221-229 中公开,通过引用将其结合于此。

[0628] 皮下植入用于活性化合物持续释放也可以是合适的给药途径。这需要外科手术将任何适当的配制品形式的活性化合物植入皮下空间,例如,前腹壁之下。参见,例如, Wilson et al. (1984) J. Clin. Psych. 45:242-247。水凝胶可以用作载体用于持续释放活性化合物。水凝胶是本领域广泛已知的。典型地,它们是通过将高分子量生物相容性聚合物交联成网络而制成的,该网络在水中溶胀从而形成凝胶样材料。优选地,水凝胶是可生物降解的或可生物吸收的(biosorbable)。为了本发明的目的,由聚乙二醇、胶原、或聚(乙

醇酸-共-L-乳酸)制成的水凝胶可以是有用的。参见,例如,Phillips et al. (1984) J. Pharmaceut. Sci., 73:1718-1720。

[0629] 还可以将活性化合物结合至水溶性的非免疫原性的非肽高分子量聚合物以形成聚合物结合物。例如,将活性化合物共价连接至聚乙二醇从而形成结合物。典型地,这类结合物表现出提高的溶解度、稳定性、和降低的毒性和免疫原性。因此,当给予患者时,结合物中的活性化合物在体内可以具有较长的半衰期,并表现出更好的疗效。通常参见 Burnham(1994) Am. J. Hosp. Pharm. 15:210-218。聚乙二醇化蛋白当前正在用于蛋白代替治疗以及用于其他治疗用途。例如,聚乙二醇化干扰素(PEG-INTRON A®)在临床上用于治疗乙型肝炎。聚乙二醇化腺苷脱氨酶(ADAGEN®)用于治疗重症联合免疫缺陷疾病(SCIDS)。聚乙二醇化L-天冬酰胺酶(ONCAPSPAR®)用于治疗急性淋巴母细胞性白血病(ALL)。优选地在聚合物和活性化合物之间的共价键和/或聚合物本身在生理条件下能够水解地降解。称为“药物前体”的这类结合物在体内可以容易地释放活性化合物。活性化合物的控制释放也可以通过将活性成分结合到本领域广泛已知的微胶囊、纳米囊、或水凝胶中来实现。本发明的化合物的其他药理学上可接受的药物前体包括,但不限于,酯、碳酸盐、硫代碳酸盐、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的四元衍生物、N-曼尼希碱、希夫碱、氨基酸结合物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。

[0630] 脂质体也可以用作本发明活性化合物的载体。脂质体是由各种脂如胆固醇、磷脂、脂肪酸以及它们的衍生物制成的胶粒。也可以使用各种改性的脂。脂质体可以降低活性化合物的毒性,并增加它们的稳定性。用于制备在其中包含活性成份的脂质体悬浮液的方法是本领域通常已知的。参见,例如美国专利号4,522,811;Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976)。

[0631] 活性化合物还能够与协同地治疗或预防被治疗的患者的相同症状或者对于其他疾病或症状有效的其他活性剂结合给予,只要其他活性剂不干扰或不利地影响本发明活性化合物的作用。这类其他活性剂包括但不限于,抗炎剂、抗病毒剂、抗生素、抗真菌剂、抗血栓剂、心血管药、降低胆甾醇药、抗癌药、高血压药、等等。

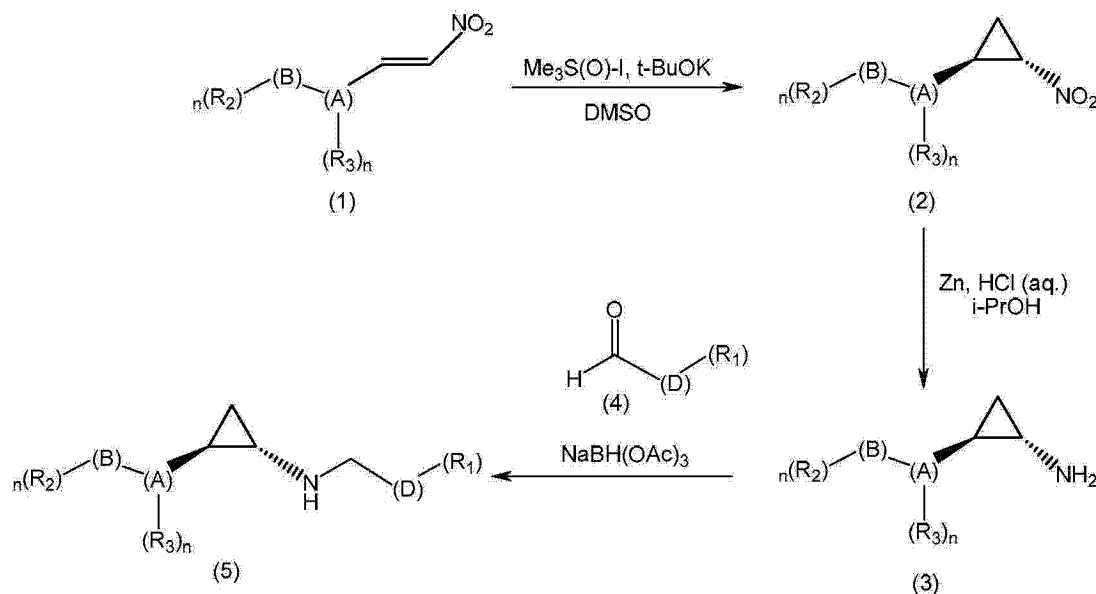
[0632] 通常地,并且当适当时,可以与本发明的化合物和方法结合使用的抗肿瘤剂的实例包括,烷化剂、抗代谢药、表鬼臼毒素(epidophyllotoxins)、抗肿瘤酶、拓扑异构酶抑制剂、丙卡巴肼、米托蒽醌、铂配位络合物、生物应答调节剂和生长抑制剂、激素/抗激素治疗剂和造血生长因子。抗肿瘤药的示例性种类包括蒽环类、长春花属药物、丝裂霉素、博莱霉素、细胞毒性的核苷、埃博霉素(epothilone)、盘皮海绵内酯(discodermolide)、蝶啶、二炔烯(diynene)和鬼臼毒素。那些种类的特别有用的成员包括,例如,洋红霉素、柔红霉素、氨基蝶呤、氨甲喋呤、甲基叶酸、二氯甲氨喋呤、丝裂霉素C、甲基丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、吉西他滨、胞嘧啶阿糖核苷、鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物如依托泊苷、依托泊苷磷酸盐或替尼泊苷、美法仑、长春花碱、长春新碱、异长春碱、长春地辛、长春罗新、紫杉醇等等。其他有用的抗肿瘤剂包括雌氮芥、卡铂、环磷酰胺、博莱霉素、吉西他滨(gemcitabine)、异环磷酰胺(ifosamide)、美法仑、六甲基三聚氰胺、噻替派、胞嘧啶阿拉伯糖苷、依达曲沙(idatrexate)、三甲曲沙、达卡巴嗪、L-天冬酰胺酶、喜树碱、CPT-11、托泊替坎、阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(ara-C)、比卡鲁胺、氟他胺、亮丙瑞林、吡啶并苯并咪唑衍生

物、干扰素和白细胞介素。

[0633] 一般合成路线说明

[0634] 可以根据或类似于在方案 1、方案 2 和方案 3 中所描述的一般性路线来合成式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II) 或式 (III) 的化合物。普通技术人员已知的其他路线, 以及其他反应物和中间体也可以用于得到式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II) 或式 (III) 的化合物。

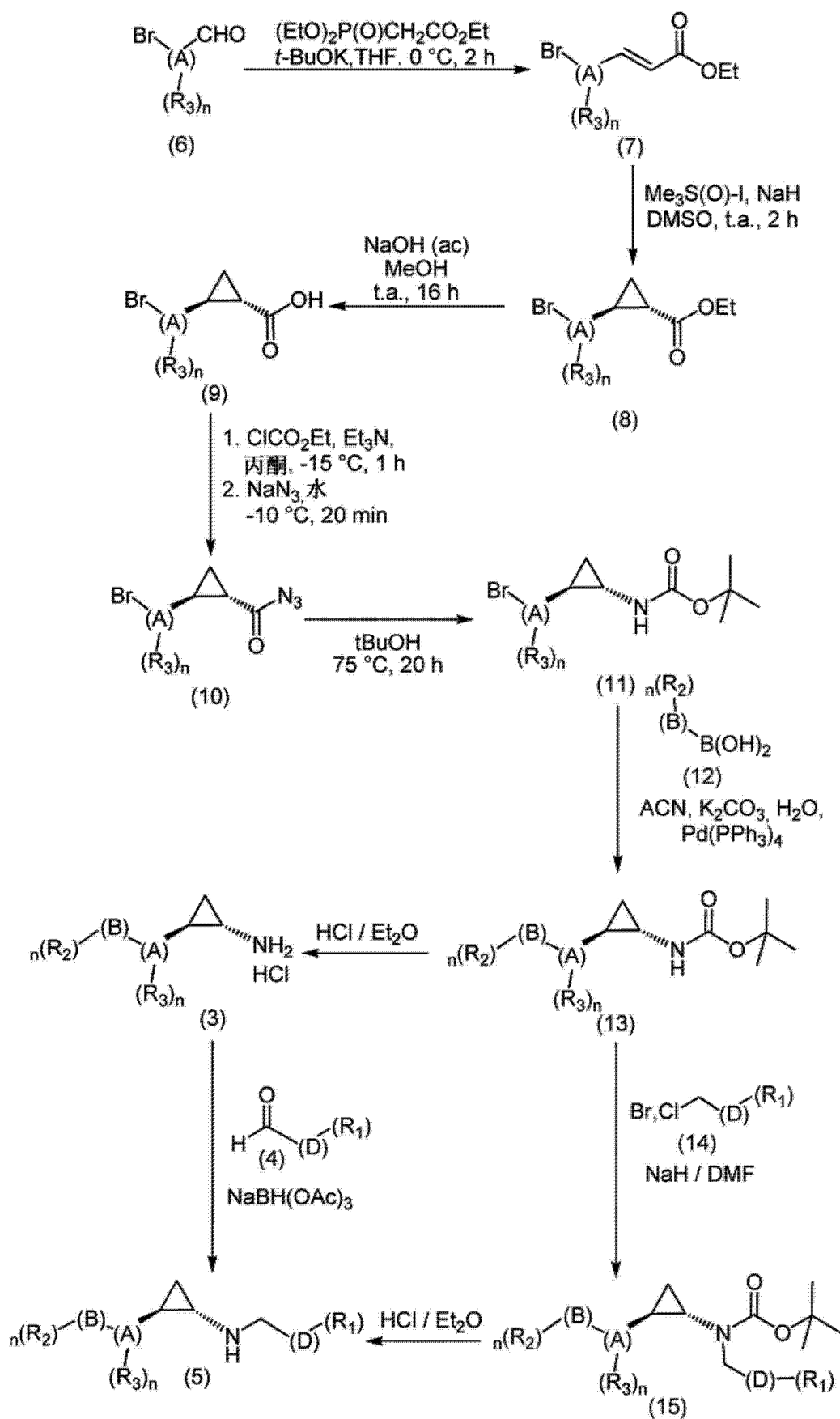
[0635]



[0636] 方案 1 :DMSO(二甲基亚砜)

[0637] 利用三甲基氧化硫碘化物(trimethylsulfoxonium iodide)和叔丁酸钾(potassium tertbutylate)使商购的式(1)的硝基苯乙烯经历环丙烷化反应。然后利用处于氢氯酸中的锌将得到的式(2)的反式硝基环丙基衍生物(为反式((1S, 2R), (1R, 2S)混合物, 尽管可以使用相应于(1S, 2R)和(1R, 2S)的单独的非对映异构体))的硝基基团还原从而提供式(3)的环丙氨基衍生物。随后利用三乙酰氧基氢硼化钠作为还原剂用商购的式(4)的醛进行还原烷基化, 从而形成作为本发明主题的式(5)的环丙氨基衍生物。

[0638]



[0639] 方案 2 : ACN (乙腈), DMSO (二甲基亚砷), THF (四氢呋喃)。

[0640] 在  $0^\circ\text{C}$  下使用处于四氢呋喃中的三乙基膦酰基乙酸酯和叔丁氧化钾, 使商购的式

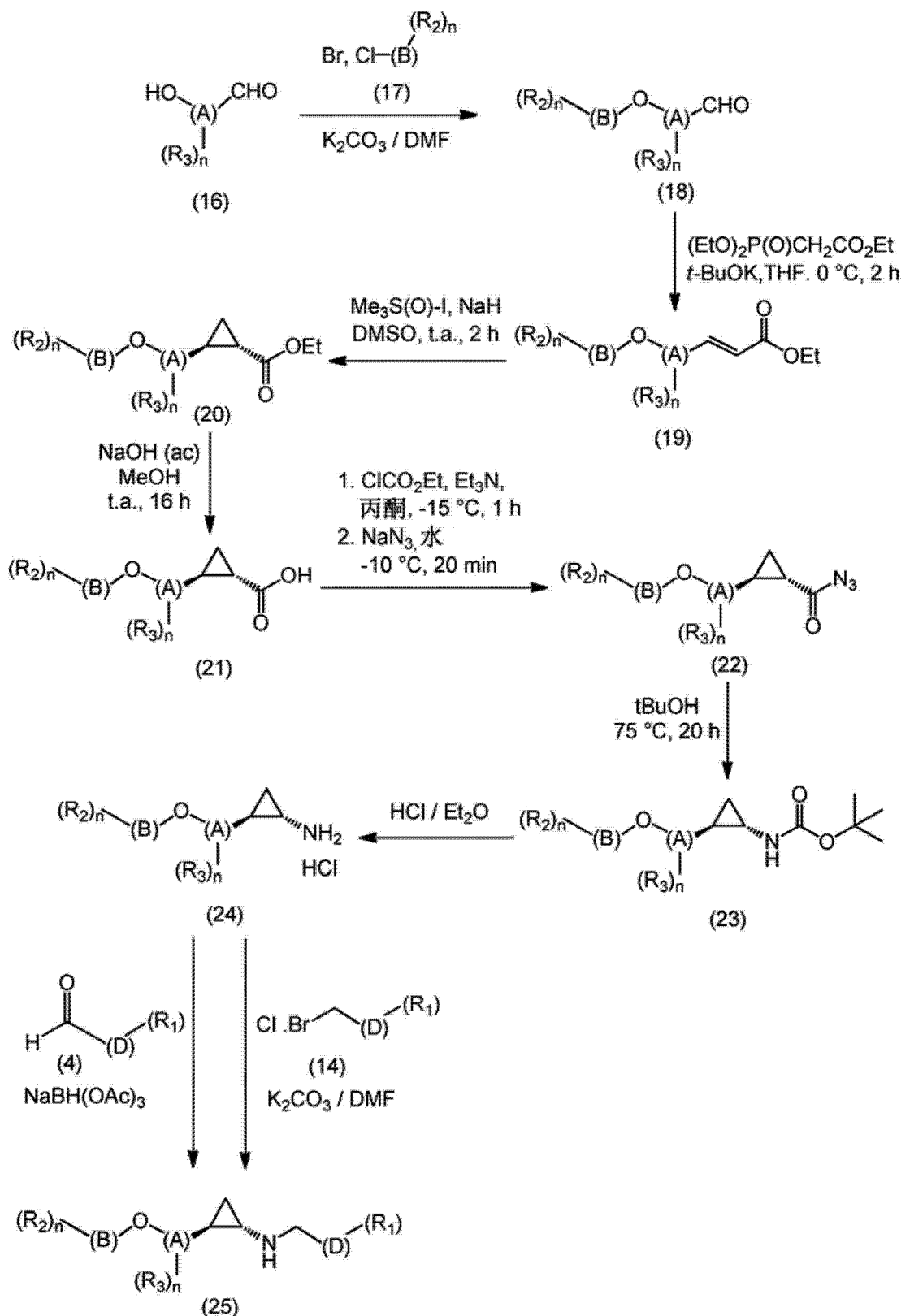


(6) 的醛经历 Horner-Wadsworth-Emmons (霍纳尔-沃兹沃斯-埃蒙斯) 反应, 从而得到式 (7) 的丙烯酸乙酯衍生物, 利用处于作为溶剂的二甲亚砷中的三甲基氧化铈碘化物和氢化钠, 使式 (7) 的丙烯酸乙酯衍生物经历环丙烷化反应, 从而得到式 (8) 的 (反式)-环丙烷羧酸乙酯衍生物 (为反式 ((1S, 2R), (1R, 2S) 混合物, 尽管可以使用相应于 (1S, 2R) 和 (1R, 2S) 的单独的非对映异构体))。利用处于 MeOH 中的 NaOH 水解为式 (9) 的相应的 (反式)-环丙烷羧酸衍生物。首先与处于丙酮中的氯甲酸乙酯和三乙胺反应, 随后与处于水中的叠氮化钠反应, 导致形成式 (10) 的 (反式)-环丙烷羰基叠氮化物衍生物。与叔丁醇反应从而形成式 (11) 的 (反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。利用乙腈和水作为溶剂、碳酸钾作为碱以及四 (三苯基膦) 钯 (0) 作为催化剂与商购的式 (12) 的硼酸或硼酸酯衍生物反应从而形成式 (13) 的 (反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。

[0641] 利用处于二乙醚中的 HCl 2M, 利用二乙醚作为溶剂进行 Boc 基团的脱保护, 从而形成式 (9) 的 (反式)-环丙胺衍生物的相应的盐酸盐。利用三乙酰氧基氢硼化钠作为还原剂与商购的式 (4) 的醛进行还原烷基化, 从而形成作为本发明主题的式 (5) 的环丙氨基衍生物。

[0642] 利用氢化钠作为碱以及 DMF 作为溶剂用商购的式 (14) 的卤代烷将式 (13) (反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物烷基化, 从而形成式 (15) 的 (反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。利用处于二乙醚中的 HCl 2M, 利用二乙醚作为溶剂进行 Boc 基团的脱保护, 从而形成作为如上文定义的本发明主题的式 (5) 的 (反式)-环丙胺衍生物的相应的盐酸盐。

[0643]



[0644] 方案3:DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲亚砜)、THF(四氢呋喃)。

[0645] 利用式(17)的商购的卤代烷、处于N,N-二甲基甲酰胺中的碳酸钾将式(16)的商购的醛烷基化,导致形成式(18)的醛衍生物。在 $0^\circ\text{C}$ 下利用处于四氢呋喃中三乙基膦酰基乙酸酯和叔丁氧化钾进行Horner-Wadsworth-Emmons反应,得到式(19)的丙烯酸乙酯衍生物,利用处于作为溶剂的二甲亚砜中的三甲基氧化硫碘化物和氢化钠使式(19)的丙烯酸

乙酯衍生物经历环丙化,得到式 (20) 的 (反式) 环丙烷羧酸乙酯衍生物。利用处于 MeOH 中的 NaOH 进行水解成为式 (21) 的相应的 (反式) - 环丙烷羧酸衍生物。首先与处于丙酮中的氯甲酸乙酯和三乙胺反应之后与处于水中的叠氮化钠反应,导致形成式 (22) 的 (反式) - 环丙烷羰基叠氮化物衍生物。与叔丁醇反应导致形成式 (23) 的 (反式) - 环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。利用处于二乙醚中的 HCl 2M,并利用二乙醚作为溶剂进行 Boc 基团脱保护,导致形成式 (24) 的 (反式) - 环丙胺衍生物的相应的盐酸盐。

[0646] 利用三乙酰氧基氢硼化钠作为还原剂用商购的式 (4) 的醛进行还原烷基化,导致形成式 (25) 的 (反式) - 环丙胺衍生物,它们也是本发明的主题。

[0647] 可替换地,利用碳酸钾作为碱以及 N,N- 二甲基甲酰胺作为溶剂用商购的式 (14) 的卤代烷将式 (24) 的 (反式) - 环丙胺衍生物烷基化,还导致形成式 (25) 的 (反式) - 环丙胺衍生物,它们是如上文定义的本发明的主题。

[0648] 如本领域技术人员已知的,式 (5) 和式 (25) 的 (反式) - 环丙胺衍生物也可以通过熟知的反应 (即,环化) 分别从式 (3) 和式 (24) 的 (反式) - 环丙胺衍生物获得。

[0649] 光学纯或对映异构体富集的化合物可以在合成过程的多个阶段分离,并且可以用于随后的步骤中。

#### [0650] 实施例

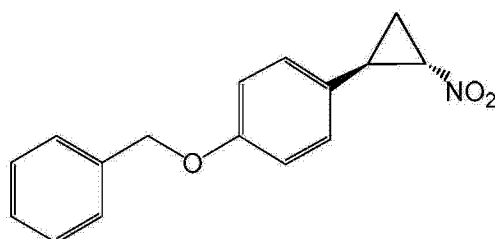
[0651] 用于产生与下面实施例化合物中结构相应的名称的程序是 ChemBioDraw Ultra 11.0.1。由于输入结构的构型该程序将分子命名为 (1S, 2R) 构型,并且在由该程序限定的 (1S, 2R) 术语处“反式”术语被替代。针对以下实施例化合物下述结构显示出在苯基环丙胺核心 (1S, 2R) 的环丙基碳原子周围具有一个特别的立体化学构型。除非另有说明,在实施例中所合成的化合物是具有构型 (1R, 2S) 和 (1S, 2R) 两者的混合物,即,对于在环丙基环系统上的取代基而言,它们是“反式”。这是由于用作起始材料的环丙基衍生物是“反式”的事实。应当考虑的是顺式构型起始材料或单独的非对映异构体可以用作起始材料,它们都是可商购的或可合成的。因此,本发明涉及在环丙基环的周围具有特异性立体化学构型 (例如反式 ((1R, 2S) 和 (1S, 2R)) 和顺式 ((1R, 2R) 和 (1S, 2S)) 的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II) 或式 (III) 的化合物,包括实施例的那些。

[0652] 实施例的化合物还能够以盐的形式合成或提供。本领域技术人员清楚并且能够制造盐形式和 / 或转化本发明化合物的盐形式,例如,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II) 或式 (III) 的化合物和实施例的那些。在一些情况下与游离碱相比式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II) 或式 (III) 以及实施例的化合物处于盐形式可能是更稳定的。

[0653] 参考本文中描述的合成方案,可以利用以下步骤制造以下中间体 (及其类似的中间体或衍生物)。

[0654] 中间体 A : 1-( 苯甲氧基 )-4-[( 反式 )-2- 硝基环丙基 ] 苯

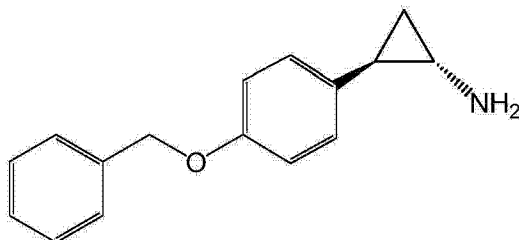
[0655]



[0656] 将三甲基氧化硫碘化物 (0.62g, 2.82mmol) 分几部分加入处于干燥的 DMSO (5mL) 中的 t-BuOK (0.32g, 2.82mmol) 的溶液中。在 10min 后, 经由导管转移处于 DMSO (5mL) 中的 1-(苯甲氧基)-4-[(E)-2-硝基乙烯基] 苯的溶液, 在室温下搅拌混合物 6h。将反应倾倒入水 (10mL) 上, 并且用 Et<sub>2</sub>O (3x10mL) 萃取; 用盐水 (2x15mL) 洗涤有机层, 在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并过滤。在去除溶剂之后, 在硅胶 (5% EtOAc/ 己烷) 上通过柱色谱法纯化残余的橙色油, 获得 0.16g 的 1-(苯甲氧基)-4-[(反式)-2-硝基环丙基] 苯 [R<sub>f</sub> = 0.5 (20% EtOAc/ 己烷, 白色固体, 26% 产率)]。

[0657] 中间体 B: 反式 2-[4-(苯甲氧基) 苯基] 环丙胺

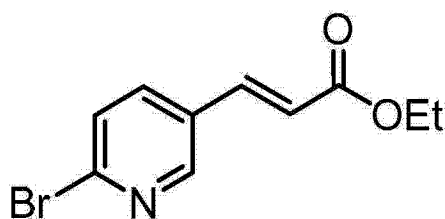
[0658]



[0659] 将 Zn 粉 (1.97g, 30mmol) 分成小部分地, 在 30min 的时间内, 加入至剧烈搅拌的处于 i-PrOH (25mL) 和 HCl (11mL 的水溶液 2.7N, 30mmol) 中的 1-(苯甲氧基)-4-[(反式)-2-硝基环丙基] 苯 (中间体 A, 0.81g, 3.0mmol) 的溶液中。在 17h 之后通过赛力特硅藻土 (celite) 垫过滤混合物, 用 10mL 甲醇冲洗。将滤液浓缩, 并且加入 10mL 水, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15mL) 洗涤。在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥有机层并过滤。在去除溶剂之后, 在硅胶 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 上通过柱色谱法纯化粗产品, 获得 0.50g 的 (反式)-2-[4-(苯甲氧基) 苯基] 环丙胺 [R<sub>f</sub> = 0.2 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 白色固体, 70% 产率]。<sup>1</sup>H-NMR (MeOH, 250MHz,  $\delta$ ): 7.45-7.27 (m, 5H, ArH); 6.96 (d, J = 8.5Hz, 2H, ArH); 6.86 (d, J = 8.5Hz, 2H, ArH); 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.41-2.34 (m, 1H, CH); 1.86-1.76 (m, 1H, CH); 0.98-0.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)。

[0660] 中间体 C: (E) 3-(6-溴吡啶-3-基) 丙烯酸乙基酯

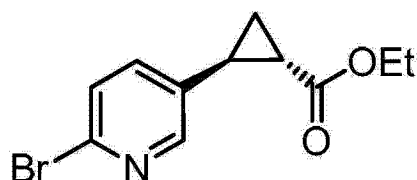
[0661]



[0662] 在 -5℃ 下, 将膦酰基乙酸三乙酯 (26.6g, 118.8mmol) 慢慢地滴逐加入处于干燥的 THF (200mL) 中的叔丁氧化钾 (Potassium-tert-butoxide) (14.5g, 129.6mmol) 的混合物中, 搅拌 20min, 然后在 -5℃ 下, 慢慢地滴逐加入处于干燥的 THF (100mL) 中的 6-溴吡啶-3-羧醛 (20g, 108mmol) 的溶液, 并且搅拌 30min。在完成之后, 将反应混合物倾倒入冰水 (350mL) 中, 并且用 EtOAc (2x300mL) 萃取。用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (250mL)、水 (250mL) 和盐水 (250mL) 洗涤合并的有机萃取液, 并在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发, 得到 (E) 3-(6-溴吡啶-3-基) 丙烯酸乙酯 (20g, 72.9%), 为棕色液体。将其送到下个步骤无需进一步纯化。

[0663] 中间体 D: (反式) 2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羧酸乙酯

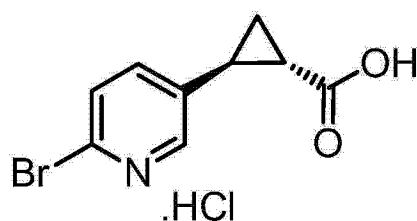
[0664]



[0665] 在室温下,将三甲基氧化铈碘化物 (20.8g, 94.7mmol) 分小部分加入处于干燥的 DMSO (400mL) 中的氢化钠 (4g, 170.6mmol) 的悬浮液中,搅拌 1h 直至得到清澈溶液。加入处于干燥的 DMSO (20mL) 中的 (E) 3-(6-溴吡啶-3-基) 丙烯酸乙酯 (中间体 C, 20g, 78.7mmol) 的溶液,并且搅拌 4h。在完成之后,将反应混合物倾倒至冰水 (700mL) 中,用 EtOAc (2x350mL) 萃取。用水 (250mL)、盐水 (250mL) 洗涤合并的有机萃取液,并在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发,得到 (反式) 2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羧酸乙酯 (10g, 47%), 为棕色液体。

[0666] 中间体 E : (反式) -2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羧酸盐盐酸盐

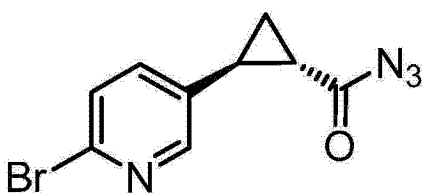
[0667]



[0668] 将 NaOH 4N 溶液 (60mL) 加入至处于甲醇 (100mL) 中的 (反式) 2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羧酸乙酯 (中间体 D, 10g, 37.1mmol) 的溶液中,并且在室温下搅拌反应混合物 4h。在完成之后,蒸发溶剂,用冰水 (250mL) 稀释残留物并用 4N HCl 溶液酸化,用 EtOAc (2x350mL) 萃取水层。用水 (250mL)、盐水 (250mL) 洗涤合并的有机萃取液,并在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发,得到 (反式) -2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羧酸盐盐酸盐 (5g, 55.8%), 为浅棕色固体。

[0669] 中间体 F : (反式) -2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羰基叠氮化物

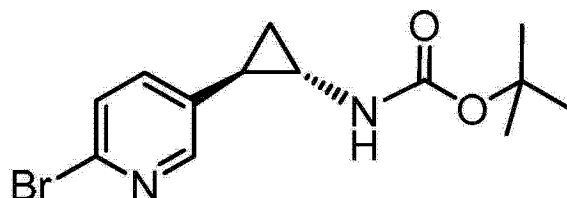
[0670]



[0671] 在 -5℃ 下,将氯甲酸乙酯 (5.8mL, 62mmol) 加入至处于丙酮 (100mL) 中的 (反式) -2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羧酸盐盐酸盐 (中间体 E, 5g, 20.7mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (14.2mL, 103.7mmol) 的溶液中,然后在 -5℃ 下搅拌反应混合物 1h,然后加入处于水 (10mL) 中的 NaN<sub>3</sub> (2.7g, 41.4mmol) 的溶液并在室温下搅拌 30min。在完成之后,在真空下蒸发溶剂。将粗残留物溶解在乙酸乙酯 (200mL) 中,用水 (80mL)、盐水 (80mL) 洗涤,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发,得到 (反式) -2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙烷羰基叠氮化物 (2.5g, 45.5%), 为棕色粘性液体。

[0672] 中间体 G : (反式) 2-(6-溴吡啶-3-基) 环丙基氨基甲酸叔丁酯

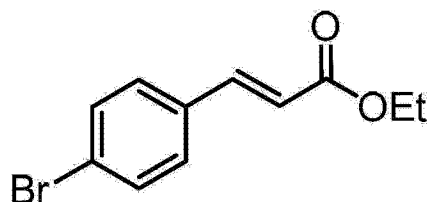
[0673]



[0674] 在 90℃ 下将处于叔丁醇 (80mL) 中的 (反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷羰基叠氮化物 (中间体 F, 2.5g, 9.36mmol) 的溶液加热 16h。在完成之后,在真空下蒸发溶剂,将残留物置于水 (100mL) 中并用 EtOAc (2x100mL) 萃取。用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取液,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥、过滤并蒸发。通过快速柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>) 通过用 EtOAc: 己烷 (2:8) 洗脱纯化粗残留物,从而得到 (反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯 (1.1g, 37.5%), 为浅黄色固体。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16 (q, 1H), 1.23 (quin, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.01 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 4.88 (br, 1H), 7.36 (s, 2H), 8.20 (s, 1H)。

[0675] 中间体 H: (E)-3-(4-溴苯基)丙烯酸乙酯

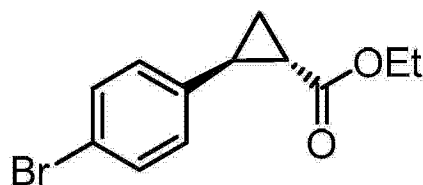
[0676]



[0677] 在 -5℃ 下,将膦酰基乙酸三乙酯 (13.1g, 0.059mol) 的溶液慢慢地 (逐滴地) 加入处于干燥的 THF (150mL) 中的叔丁氧化钾 (Potassium-tert-butoxide) (6.59g, 0.0589mol) 的溶液中,在相同的温度下搅拌 30-45min,然后在 -5℃ 下,在 15min 的时间段内慢慢地逐滴加入处于干燥的 THF (50mL) 中的 4-溴苯甲醛 (10g, 0.054mol) 的溶液,在相同的温度下搅拌反应混合物 30min。通过 TLC 完成反应之后,将反应混合物倾倒至冰水 (300mL) 中,用 EtOAc (2x200mL) 萃取。用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (200mL)、水 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤合并的有机萃取液,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发,从而得到粗 (E)-3-(4-溴苯基)丙烯酸乙酯 (10g, 72%), 为浅绿色液体。将其送到下个步骤,无需进一步纯化。

[0678] 中间体 I: (反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羧酸乙酯

[0679]

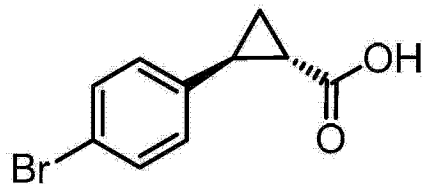


[0680] 在室温下,在 20min 的时间段内,将三甲基氧化铈碘化物 (5.19g, 0.0236mol) 分成小部分缓慢地加入处于干燥的 DMSO (80mL) 中的氢化钠 (0.44g, 0.0236mol) 的悬浮液中,搅拌 1h,直至形成清澈溶液。然后慢慢地逐滴加入处于干燥的 DMSO (20mL) 中的 (E)-3-(4-溴苯基)丙烯酸乙酯 (中间体 H, 5g, 0.01968) 的溶液,在室温下搅拌 30min。在反应完成之后,通过 TLC 检测,将反应混合物倾倒至冰水 (200mL) 中,用 EtOAc (2x150mL) 萃取。用冰水 (2x150mL)、盐水 (150mL) 洗涤合并的有机萃取液,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发,从而得到 (反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羧酸乙酯 (4g, 75.9%), 为绿色液体。将粗产物送到下

个步骤,无需进一步纯化。

[0681] 中间体 J:(反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羧酸

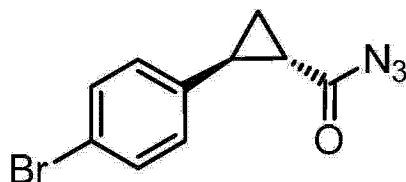
[0682]



[0683] 将 NaOH 4N(20mL) 加入处于甲醇 (40mL) 中的 (反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羧酸乙酯 (中间体 I, 4g, 0.0149mol) 的溶液中,并且在室温下搅拌 2h。在反应完成之后,通过 TLC 检测,将溶剂蒸发,用水 (50mL) 稀释残留物,用 HCl 4N 溶液酸化,将形成的固体过滤,并且干燥从而得到 (反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羧酸 (2.59g, 72%),为白色固体。

[0684] 中间体 K:(反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羰基叠氮化物

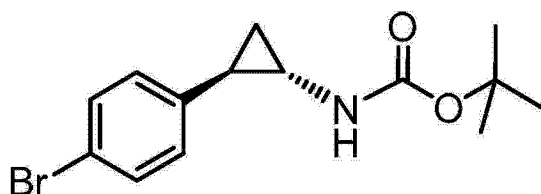
[0685]



[0686] 在 -20℃下,将氯甲酸乙酯 (1.9mL) 加入处于丙酮 (60mL) 中的 (反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羧酸 (中间体 J, 4g, 0.0165mol) 和 Et<sub>3</sub>N(2.51mL, 0.0199mol) 的溶液中,在相同温度下搅拌 1h,然后加入处于水 (5mL) 中的 NaN<sub>3</sub>(1.3g, 0.0199mol) 的溶液,并在室温下搅拌 30min。在反应完成之后,通过 TLC 检测,将溶剂蒸发,将粗残留物溶解在乙酸乙酯 (100mL) 中,用水 (40mL) 洗涤,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并蒸发从而得到 (反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羰基叠氮化物 (4g)。将粗残留物送到下个步骤,无需进一步纯化。

[0687] 中间体 L:(反式)-2-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸叔丁酯

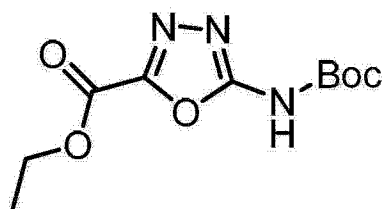
[0688]



[0689] 在 90℃下将处于叔丁醇 (40mL) 中的 (反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羰基叠氮化物 (中间体 K, 4g) 的溶液加热 16h。在反应完成之后,通过 TLC 检测,蒸发溶剂,将残留物倾倒入水 (50mL) 中,用 EtOAc (2x50mL) 萃取。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取液,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并蒸发。通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>) 通过用 EtOAc: 石油醚 (2:98) 洗脱纯化粗残留物,从而得到 (反式)-2-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 48%, 总计两个步骤),为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 250MHz) δ (ppm): 1.07-1.19(m, 2H), 1.44(s, 9H); 2.05-1.94(m, 1H); 2.72-2.62(m, 1H); 4.85(br, 1H); 7.09-6.96(m, 2H); 7.44-7.33(m, 2H)。

[0690] 中间体 M:5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯

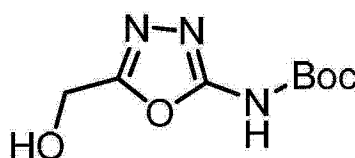
[0691]



[0692] 在 0℃下,将处于 DMF (10mL) 中的氢化钠 (280mg, 0.007mol) 加入处于 DMF (2mL) 中的 5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (1g, 0.006mol) 的悬浮液中,搅拌 10min, 然后加入重碳酸二叔丁酯 (1.65g, 0.0076mol), 在室温下搅拌 16h。在完成之后,将反应混合物倾倒入至冰水 (25mL) 中并用 EtOAc (3x25mL) 萃取。用冷水 (2x25mL)、盐水 (25mL) 洗涤合并的萃取液,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并蒸发。通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>) 使用 EtOAc: 石油醚 (1:3) 作为洗脱剂来纯化粗残留物,从而得到 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (900mg, 56.2%), 为白色固体。

[0693] 中间体 N: (5-(羟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

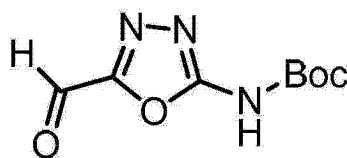
[0694]



[0695] 在 0℃下将 NaBH<sub>4</sub> (330mg, 0.0087mol) 加入处于 THF (18mL) 中的 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (中间体 M, 900mg, 0.0035mol) 的溶液中,并在室温下搅拌 16h。在完成之后,将溶剂蒸发,并且将残留物置于水 (15mL) 中,用 EtOAc (3x20mL) 萃取。用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤合并的萃取液,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并蒸发。通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>) 使用 EtOAc: 石油醚 (8:2) 作为洗脱剂来纯化粗残留物,从而得到 (5-(羟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (450mg, 54.2%), 为白色固体。

[0696] 中间体 O: (5-甲酰基-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

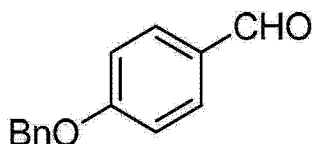
[0697]



[0698] 在室温下,将 MnO<sub>2</sub> (500mg) 加入处于 THF (9mL) 中的 (5-(羟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (中间体 N, 450mg, 0.0021mol) 的溶液中,并且搅拌 16h。在完成之后,通过赛力特硅藻土 (celite) 垫过滤反应混合物,将滤液蒸发从而得到粗 (5-甲酰基-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (250mg)。将粗产物送到下个步骤,无需进一步纯化。

[0699] 中间体 P: 4-(苯甲氧基) 苯甲醛

[0700]

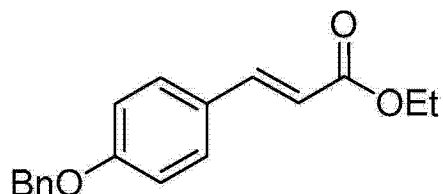




[0701] 将碳酸钾 (678g, 4.91mol) 加入处于 DMF (2L) 中的 4-羟基苯甲醛 (200g, 1.63mol) 的溶液中, 随后在 0℃ 下加入苄基溴 (214mL, 1.80mol) 并在室温下搅拌 18h。在完成之后, 将反应混合物倾倒至冰水 (3L) 中, 过滤固体并干燥, 从而得到 4-(苄甲氧基) 苯甲醛 (230g, 66%)。

[0702] 中间体 Q: (E)-3-(4-(苄甲氧基) 苯基) 丙烯酸乙酯

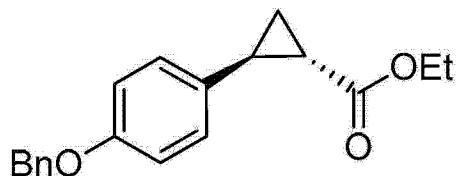
[0703]



[0704] 在 -5℃ 下, 将磷酰基乙酸三乙酯 (259mL, 1.3mol) 慢慢地逐滴加入处于干燥的 THF (2L) 中的叔丁氧化钾 (Potassium-tert-butoxide) (145g, 1.29mol) 的溶液中, 并搅拌 30-45min。然后在 -10℃ 下, 在 15min 的时间段内, 慢慢地逐滴加入处于干燥的 THF (1.5L) 中的 4-(苄甲氧基) 苯甲醛 (中间体 P, 230g, 1.08mol) 的溶液中, 并且搅拌 30min。在完成之后, 将反应混合物倾倒至冰水 (1mL) 中, 并且用 EtOAc (2x1.5L) 萃取。用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (1L)、水 (1L)、盐水 (1L) 洗涤合并的有机萃取液, 在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发, 从而得到粗 (E)-3-(4-(苄甲氧基) 苯基) 丙烯酸乙酯 (290g, 95%)。将粗产物送到下个步骤, 无需进一步纯化。

[0705] 中间体 R: (反式)-2-(4-(苄甲氧基) 苯基) 环丙烷羧酸乙酯

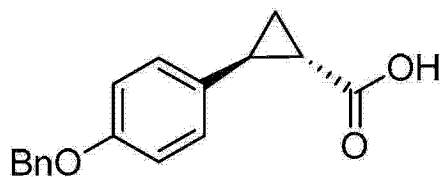
[0706]



[0707] 在室温下, 在 20min 的时间段内, 将三甲基氧化硫碘化物 (224g, 1.02mol) 分成部分地加入处于干燥的 DMSO (2L) 中的 NaH (40.8g, 1.02mol) 的悬浮液中, 并且搅拌 1h, 直至形成清澈溶液。逐滴加入处于干燥的 DMSO (2L) 中的 (E)-3-(4-(苄甲氧基) 苯基) 丙烯酸乙酯 (中间体 Q, 240g, 0.85mol) 的溶液, 并且在室温下搅拌 30min。在完成之后, 将反应混合物倾倒至冰水 (2mL) 中, 用 EtOAc (2x1L) 萃取。用冰水 (1L)、盐水 (1L) 洗涤合并的有机萃取液, 在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发, 从而提供 (反式)-2-(4-(苄甲氧基) 苯基) 环丙烷羧酸乙酯 (142g, 58.6%), 为灰白色固体。将粗产物送到下个步骤, 无需进一步纯化。

[0708] 中间体 S: (反式)-2-(4-(苄甲氧基) 苯基) 环丙烷羧酸

[0709]

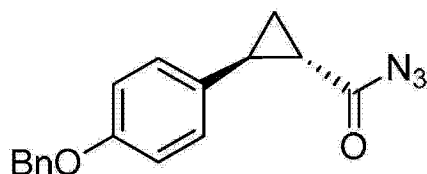


[0710] 在 0℃ 下, 将 4N NaOH 溶液 (4L) 加入处于甲醇 (1.2L) 中的 (反式)-2-(4-(苄甲氧基) 苯基) 环丙烷羧酸乙酯 (中间体 R, 250g, 0.844mol) 的溶液中, 并且在室温下搅拌 4h。

在完成之后,蒸发溶剂,用水(1L)稀释残留物,用4N HCl溶液酸化,用EtOAc(2x2L)萃取。用水(1L)、盐水(1L)洗涤合并的有机萃取液,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并蒸发,从而提供(反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙烷羧酸(190g,84%),为灰白色固体。将粗产物送到下个步骤,无需进一步纯化。

[0711] 中间体 T : (反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙烷羰基叠氮化物

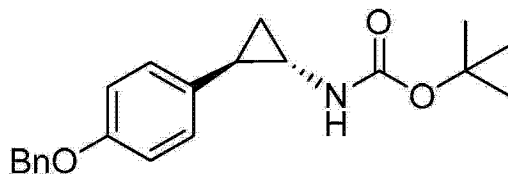
[0712]



[0713] 在-20℃下将氯甲酸乙酯(143mL,1.48mol)加入处于丙酮(2.8L)中的(反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙烷羧酸(中间体S,190g,0.70mol)、三乙基胺(229mL,1.63mol)的溶液中,并且搅拌1h,然后加入处于水(200mL)中的NaN<sub>3</sub>(138g,2.1mol)的溶液,并且在室温下搅拌30min。在完成之后,蒸发溶剂,将残留物溶解在EtOAc(2L)中,用水(2L)、盐水(1L)洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并蒸发从而提供(反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙烷羰基叠氮化物(178g,85.9%)。

[0714] 中间体 U : ((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

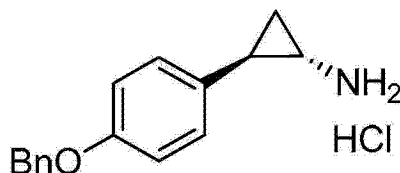
[0715]



[0716] 在90℃下将处于叔丁醇(2.6L)中的(反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙烷羰基叠氮化物(中间体T,178g,0.64mol)的溶液加热16h。在完成之后,蒸发溶剂并通过柱色谱法通过使用(SiO<sub>2</sub>)EtOAc:石油醚(4:96)来纯化粗残余物,从而得到((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(78g,37.8%),为灰白色固体。

[0717] 中间体 V : (反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺盐酸盐

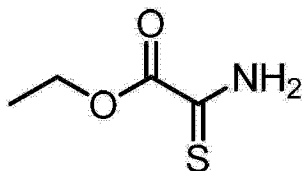
[0718]



[0719] 在0℃下,将处于二噁烷中的HCl(390mL)加入处于1,4-二噁烷(780mL)中的((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体U,78g,0.23mol)的溶液中,并且在室温下搅拌12h。在完成之后,蒸发溶剂,用二乙醚(1L)随后用己烷(1L)研磨残留物,从而给出(反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺盐酸盐(55g,87%),为灰白色固体。

[0720] 中间体 W : 2-氨基-2-硫代乙酸乙酯

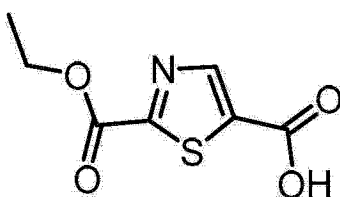
[0721]



[0722] 在 30min 的时间段内,将  $P_2S_5$  (28.5g, 128mmol) 分成部分地加入处于吡啶 (300mL) 中的 2-氨基-2-氧乙酸乙酯 (30g, 25.6mmol) 的溶液中,并且在 90℃ 下搅拌 3h。在完成之后,蒸发溶剂,将残留物用水 (300mL) 稀释,用 EtOAc (2x300mL) 萃取。用水 (2x200mL)、盐水 (200mL) 洗涤合并的有机萃取液,并且在无水  $Na_2SO_4$  上干燥、过滤并蒸发。通过柱色谱法 ( $SiO_2$ ) 通过 (1:9) EtOAc : 己烷洗脱来纯化粗产物,从而得到 2-氨基-2-硫代乙酸乙酯 (18g, 52.9%), 为白色固体。

[0723] 中间体 X : 2-(乙氧羰基) 噻唑-5-羧酸

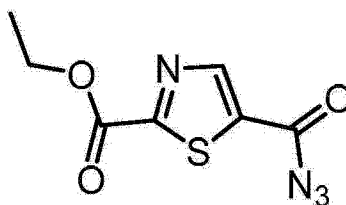
[0724]



[0725] 将溴丙酮酸 (22.7g, 135.33mmol) 加入处于二噁烷 (200mL) 中的 2-氨基-2-硫代乙酸乙酯 (中间体 W, 18g, 135.3mmol) 的溶液中,并且回流 5h。在完成之后,将反应混合物倾倒入水 (200mL) 中,用饱和  $NaHCO_3$  将残留物碱化,用 EtOAc (2x250mL) 萃取。用 2N HCl 将水层酸化,并且用 EtOAc (2x250mL) 萃取。用水 (250mL)、盐水 (250mL) 洗涤合并的有机萃取液,在无水  $Na_2SO_4$  上干燥、过滤并蒸发,从而提供 2-(乙氧羰基) 噻唑-5-羧酸 (13g)。将粗产物送到下个步骤,无需进一步纯化。

[0726] 中间体 Y : 5-(叠氮羰基) 噻唑-2-羧酸乙酯

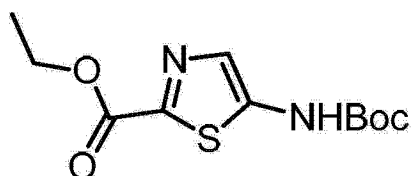
[0727]



[0728] 在 -20℃ 下将氯甲酸乙酯 (9.8g, 83.6mmol) 加入处于丙酮 (130mL) 中的 2-(乙氧羰基) 噻唑-5-羧酸 (中间体 X, 13g, 64.67mmol)、TEA (9.79g, 97.01mmol) 的溶液中,搅拌 1h, 然后加入处于水 (15mL) 中的  $NaN_3$  (5.4g, 83.6mmol) 的溶液,并且在室温下搅拌 30min。在完成之后,蒸发溶剂,用水 (150mL) 稀释粗残留物,用 EtOAc (2x150mL) 萃取。用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤合并的萃取液,在无水  $Na_2SO_4$  上干燥、过滤并蒸发,从而提供 5-(叠氮羰基) 噻唑-2-羧酸乙酯 (11g 粗产品), 为棕色液体。将粗产物送到下个步骤,无需进一步纯化。

[0729] 中间体 Z : 5-((叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-2-羧酸乙酯

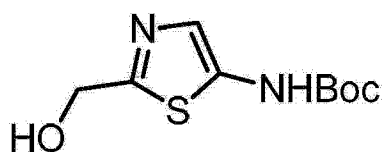
[0730]



[0731] 在 90℃ 下将处于叔丁醇 (150mL) 中的 5-(叠氮羰基)噻唑-2-羧酸乙酯 (中间体 Y, 11g, 48.6mmol) 的溶液回流 16h。在完成之后,蒸发溶剂。通过柱色谱法通过使用 ( $\text{SiO}_2$ ) 用 EtOAc:石油醚 (2:98) 洗脱来纯化粗残留物,从而得到 5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-羧酸乙酯 (4g, 30.23%), 为白色固体。

[0732] 中间体 AA:(2-(羟甲基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

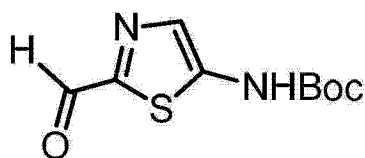
[0733]



[0734] 在 0℃ 下,在 30min 的时间段内,将  $\text{NaBH}_4$  (1.1g, 29.2mmol) 分成部分地加入处于 MeOH(40mL) 中的 5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-2-羧酸乙酯 (中间体 Z, 4g, 14.6mmol) 的溶液中,并且在室温下搅拌 16h。在完成之后,蒸发溶剂,将固体残留物溶解在冰水 (50mL) 中,用 EtOAc (2x50mL) 萃取。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤合并的萃取液,在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并蒸发。通过柱色谱法通过使用  $\text{SiO}_2$ , 用 EtOAc:石油醚 (2:8) 洗脱,来纯化粗产物,从而提供 (2-(羟甲基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.9g, 84.8%), 为白色固体。

[0735] 中间体 AB:(2-甲酰基噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

[0736]

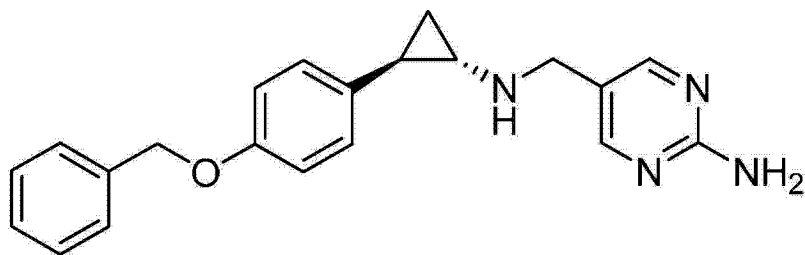


[0737] 将  $\text{MnO}_2$  (1.5g, 18.2mmol) 加入处于 DCM(15mL) 中的 (2-(羟甲基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (中间体 AA, 700mg, 3.04mmol) 的溶液中,并且在室温下搅拌 16h。在完成之后,用 DCM 稀释反应混合物,通过赛力特硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液,从而提供 (2-甲酰基噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 粗产物)。将粗产物送到下个步骤,无需进一步纯化。

[0738] 在实施例 1-24 中描述的化合物是消旋的,即,相应于反式消旋体的对映异构体的 50:50 混合物。

[0739] 实施例 1:5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0740]

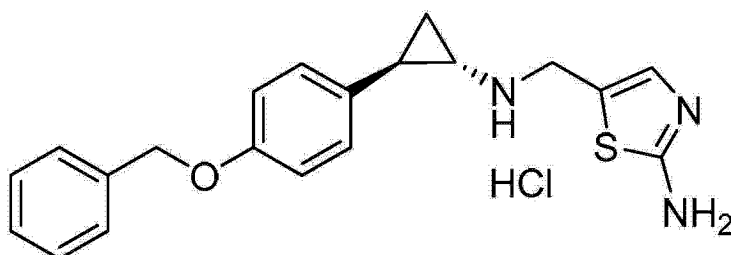


[0741] 在 0℃下,将三乙酰氧基硼氢化钠 (883mg, 4.166mmol) 慢慢地加入处于 DCE (10mL) 中的 ((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺 (中间体 B, 500mg, 2.083mmol)、2-氨基嘧啶-5-甲醛 (256mg, 2.083mmol) 的溶液中,并且搅拌 20h。在完成之后,蒸发溶剂。将残留物溶解在甲醇 (15mL) 中,在 0℃下慢慢地加入 NaBH<sub>4</sub> (237mg, 6.249mmol), 并且搅拌 3h。在完成之后,蒸发溶剂,将残留物溶解在冰水 (20mL) 中,用 EtOAc (2x20mL) 萃取。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层,并且在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并蒸发。通过制备型 HPLC 纯化粗残留物从而提供 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)嘧啶-2-胺 (180mg, 25%), 为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.85 (q, 1H), 0.90 (quin, 1H), 1.73 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.75 (brs, 1H), 3.53 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 8.11 (s, 2H)。质量 (M+H): 347.3

[0742] 使用针对实施例 1 所描述的步骤和相应的起始材料合成以下实施例。

[0743] 实施例 2: 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)噻唑-2-胺盐酸盐

[0744]

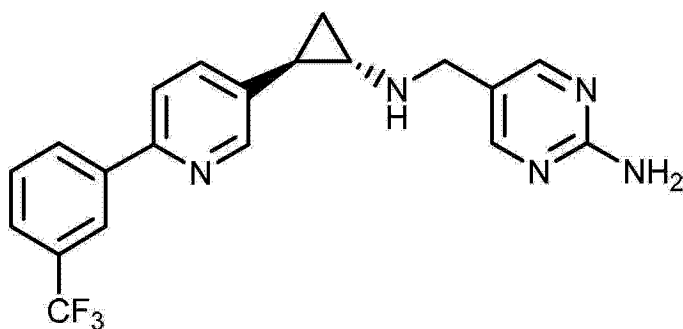


[0745] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22 (q, 1H), 1.48 (quin, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.80 (br, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 8.98 (br, 1H), 9.90 (br, 2H)。质量 (M+H): 351.9

[0746] 可以按照在方案 1 和方案 2 中描述的方法或普通技术人员已知的其他合成路线合成以下化合物。

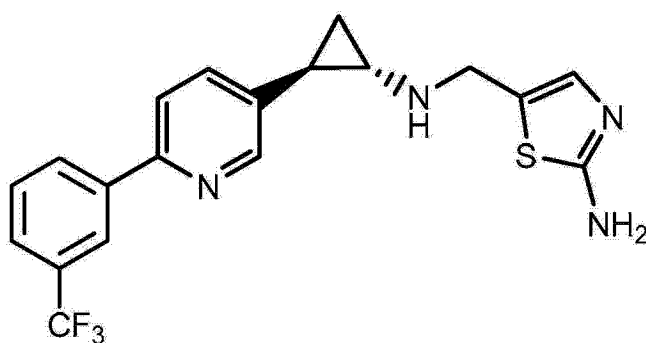
[0747] 实施例 3: 5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0748]



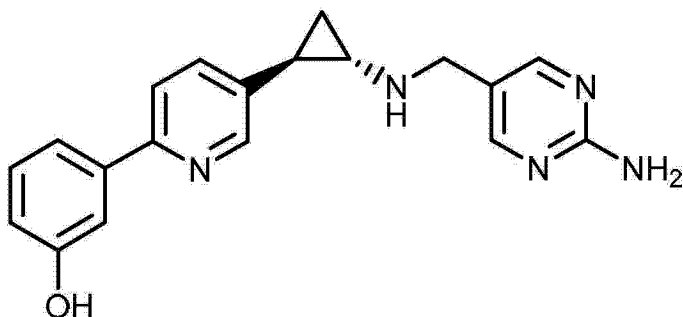
[0749] 实施例 4:5-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙氨基)甲基)噻唑-2-胺

[0750]



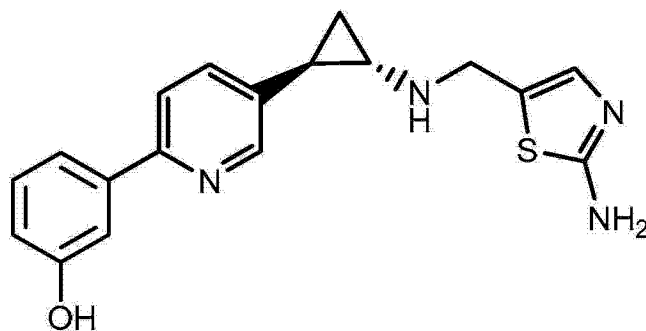
[0751] 实施例 5:3-(5-(((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚

[0752]



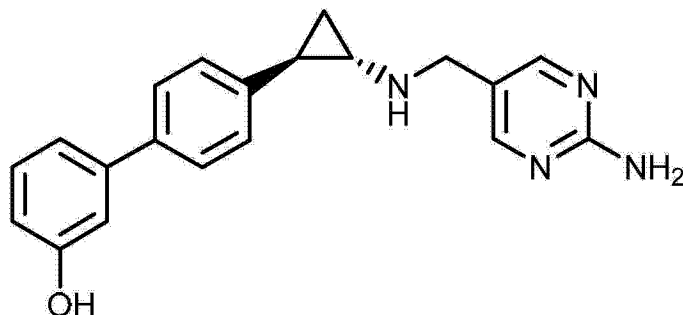
[0753] 实施例 6:3-(5-(((反式)-2-((2-氨基噻唑-5-基)甲氨基)环丙基)吡啶-2-基)苯酚

[0754]



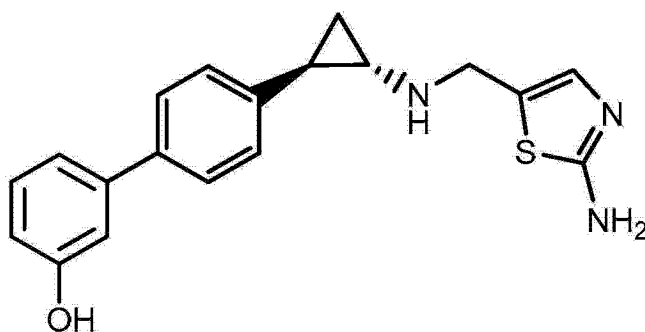
[0755] 实施例 7:4'-(((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲氨基)环丙基)联苯基-3-醇

[0756]



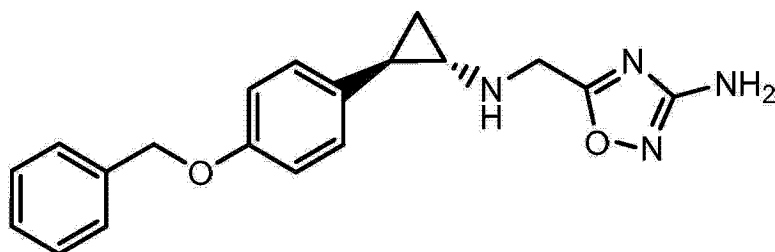
[0757] 实施例 8:4'-((反式)-2-((2-氨基嘧啶-5-基)甲基)氨基)环丙基)联苯基-3-醇

[0758]



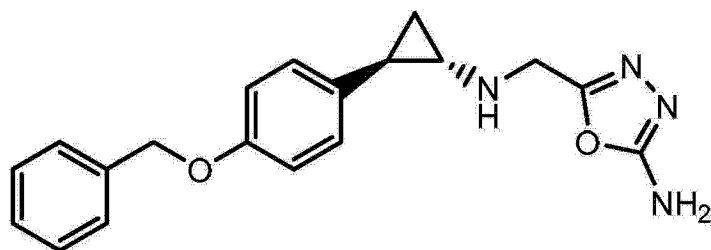
[0759] 实施例 9:5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺

[0760]



[0761] 实施例 10:5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0762]



[0763] 可以按照方案 1 和方案 3,或普通技术人员已知的其他合成路线合成该化合物。

[0764] 方案 1 流程

[0765] 步骤 1:

[0766] 在 0℃ 下将 (5-甲酰基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体 0, 220mg, 1.041mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (441mg, 2.08mmol) 加入处于干燥的二氯乙烷

(2.5mL) 中的反式 2-[4-(苯甲氧基)苯基]环丙胺(中间体 B, 250mg, 1.041mmol) 的溶液中, 并且在室温下搅拌 24h, 然后蒸发溶剂。将残留物置于甲醇(2.5mL) 中并且在 0℃ 下加入  $\text{NaBH}_4$  (116mg, 3.138mmol), 并在室温下搅拌 2h。在完成之后, 蒸发溶剂, 将残留物置于水(10mL) 中, 并且用 EtOAc (4x10mL) 萃取。用水(10mL)、盐水(10mL) 洗涤合并的萃取液, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并蒸发。通过柱色谱法 ( $\text{SiO}_2$ ) 使用甲醇: $\text{CHCl}_3$  (1:99) 来纯化残留物, 从而得到 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 15.3%), 为浅绿色液体。

[0767] 步骤 2:

[0768] 在 0℃ 下, 将处于 1,4-二噁烷(1mL) 中的 HCl 加入处于 1,4-二噁烷(1mL) 中的 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg) 的溶液中, 并且搅拌 18h。在完成之后, 蒸发溶剂, 将残留物溶解在水(10mL) 中, 用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液碱化, 用 EtOAc (3x5mL) 萃取。用水(5mL)、盐水(5mL) 洗涤合并的萃取液, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并蒸发。通过柱色谱法使用 MeOH: $\text{CHCl}_3$  (5:95) 作为洗脱剂来纯化粗残留物, 从而提供 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(40mg, 52%), 为白色固体。

[0769]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 6H), 7.4 (m, 5H); 质量 (M+H): 337.1

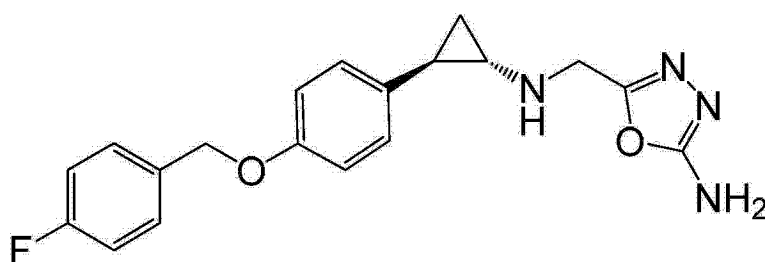
[0770] 方案 3 流程

[0771] 可以按照如在方案 1 流程中描述的相同方法合成该化合物, 但是在步骤 1 中, 使用中间体 V 代替中间体 B。

[0772] 可以按照实施例 10 描述的方法使用方案 3 流程和相应的可商购的卤代烷合成以下化合物, 从而得到适当的中间体 P 衍生物。

[0773] 实施例 11: 5-((((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0774]

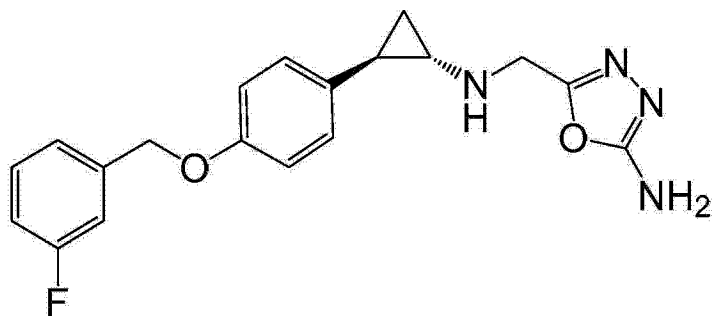


[0775]  $^1\text{HNMR}$  (400MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.84 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.85-7.00 (m, 6H), 7.2 (t, 2H), 7.46 (t, 2H); 质量 (M-H): 353.3

[0776] 实施例 12: 5-((((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0777]

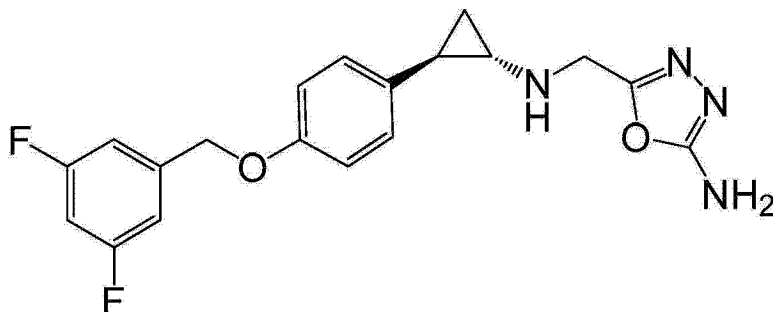




[0778]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.85–7.00 (m, 6H), 7.14 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.41 (m, 1H); 质量 (M-H): 353.3

[0779] 实施例 13: 5-((((反式)-2-(4-((3,5-二氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

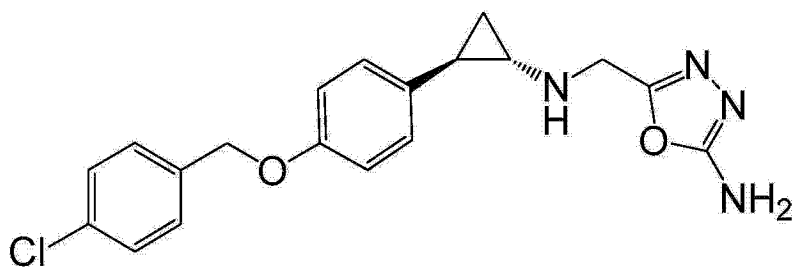
[0780]



[0781]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.80–7.05 (m, 6H), 7.16 (m, 3H); 质量 (M+H): 373.0

[0782] 实施例 14: 5-((((反式)-2-(4-((4-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

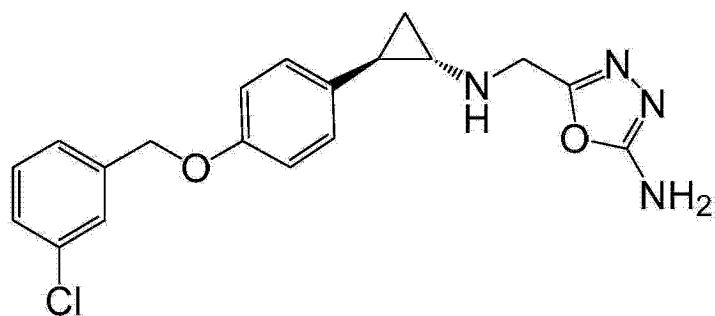
[0783]



[0784]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.86 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.82–6.95 (m, 6H), 7.44 (m, 4H); 质量 (M-H): 369.0

[0785] 实施例 15: 5-((((反式)-2-(4-((3-氯苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0786]

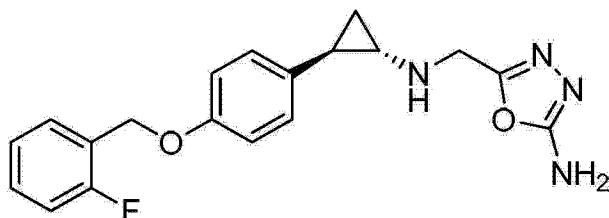


[0787]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.84–7.02 (m, 6H), 7.39–7.54 (m, 4H); 质量 (M+H): 371.0

[0788] 可以按照在方案 1、2 和 3 中描述的方法合成以下化合物。可替换地,如本领域技术人员已知的,下列化合物还可以对应地通过熟知的反应(即,杂环形成或环化)由式(3)和式(24)的(反式)-环丙胺衍生物获得。

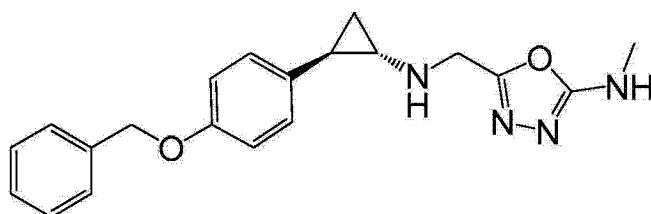
[0789] 实施例 16:5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0790]



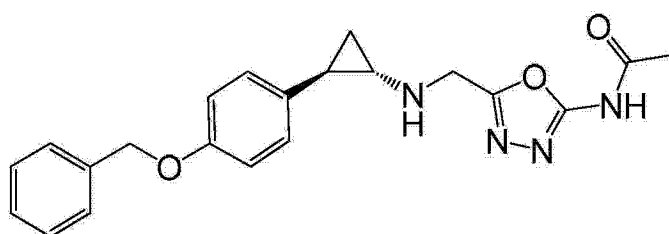
[0791] 实施例 17:5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0792]



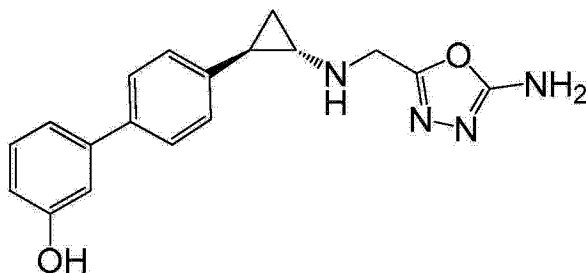
[0793] 实施例 18:N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺

[0794]



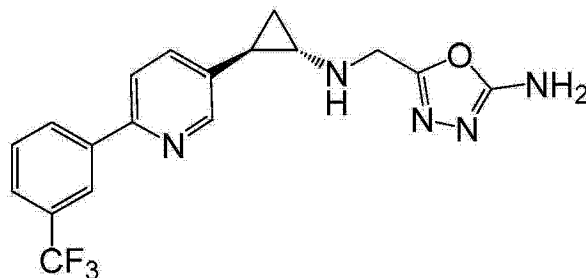
[0795] 实施例 19:4'-((反式)-2-(((5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯基]-3-醇

[0796]



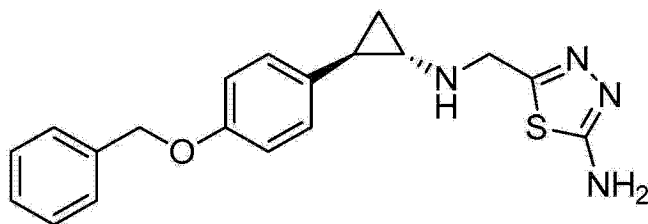
[0797] 实施例 20:5-((((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0798]



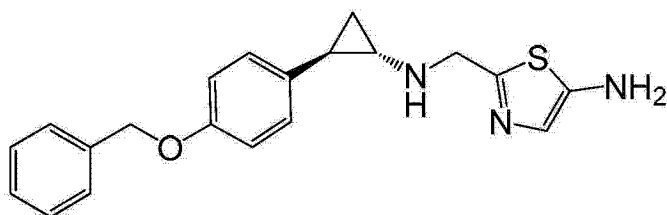
[0799] 实施例 21:5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0800]



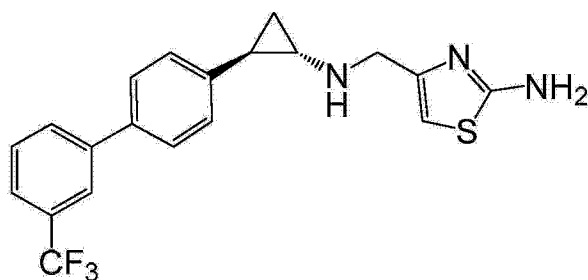
[0801] 实施例 22:2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-5-胺

[0802]



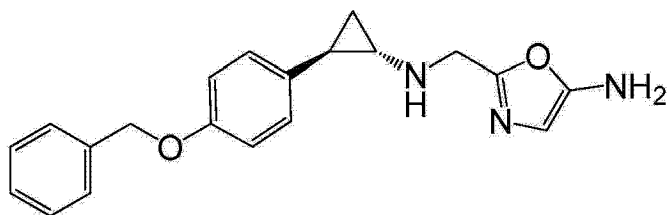
[0803] 实施例 23:4-((((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)环丙基)氨基)甲基)噻唑-2-胺

[0804]



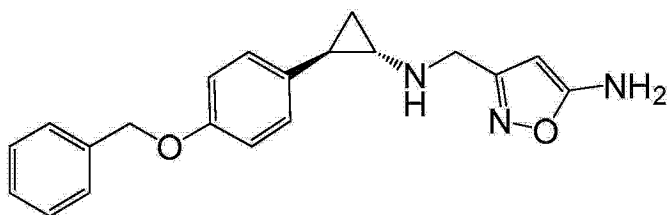
[0805] 实施例 24:2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)噁唑-5-胺

[0806]



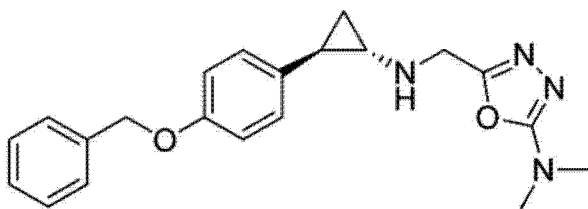
[0807] 实施例 25:3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)异噁唑-5-胺

[0808]



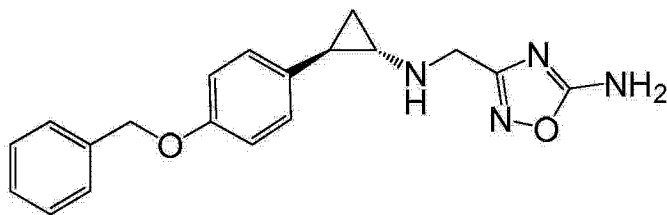
[0809] 实施例 26:5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0810]



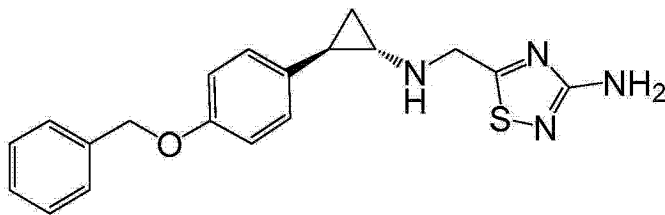
[0811] 实施例 27:3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-胺

[0812]



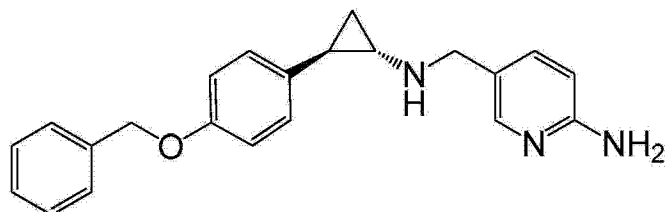
[0813] 实施例 28:5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-胺

[0814]



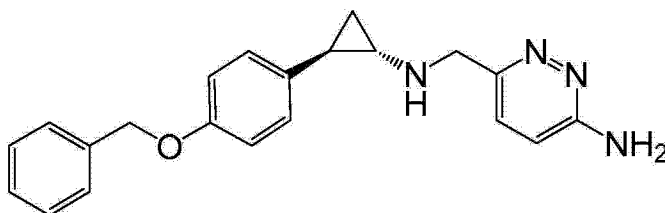
[0815] 实施例 29:5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)吡啶-2-胺

[0816]



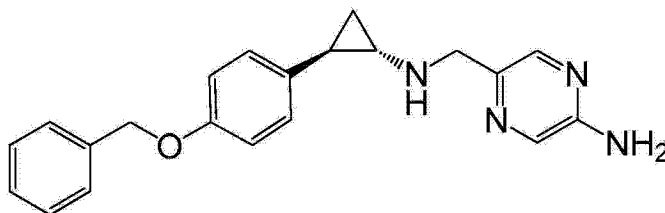
[0817] 实施例 30:6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)哒嗪-3-胺

[0818]



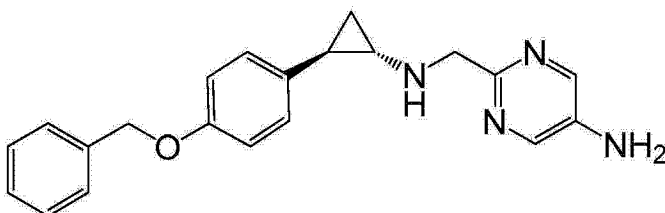
[0819] 实施例 31:5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0820]



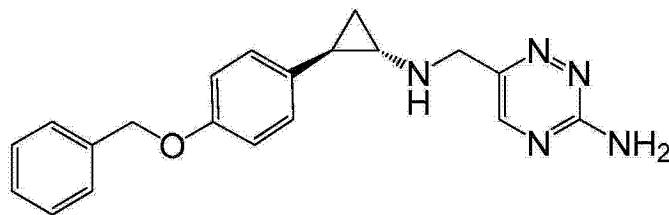
[0821] 实施例 32:2-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-5-胺

[0822]



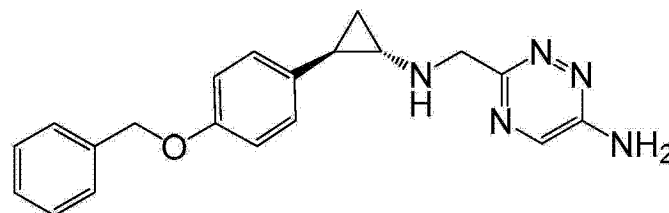
[0823] 实施例 33:6-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺

[0824]



[0825] 实施例 34: 3-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,2,4-三嗪-6-胺

[0826]



[0827] 实施例 35: 富含对映异构体或旋光性化合物的制备

[0828] 可以根据实施例 10 中所描述的流程合成 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺。可替换地,可以制备富含对映异构体或纯的中间体,然后用于随后的反应用来合成例如,5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的相应的(-)或(+)对映异构体。

[0829] 步骤 1

[0830] 将 R-(-)-苦杏仁酸 (22.2g, 0.14mol) 加入处于 THF 和 H<sub>2</sub>O (6:4) 的混合物 (650mL) 中的 (反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺盐酸盐 (中间体 V) (35g, 0.14mol) 的溶液中, 并且回流 1h。在形成清澈溶液之后, 将反应混合物冷却至室温。将形成的固体沉淀过滤, 用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液碱化, 并且用乙酸乙酯 (3x500mL) 萃取。用水 (500mL)、盐水 (500mL) 洗涤合并的有机萃取液, 在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 在真空下过滤并浓缩, 从而提供反式 2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺 (对映异构体 (-)) (14g, 46.6%), 为灰白色固体。

[0831] 步骤 2

[0832] 将 (5-(氯甲基))-1,3,4-噁二唑-2-基氨基甲酸叔丁酯 (141mg, 0.606mmol) 加入处于干燥的 DMF (1.5mL) 中的 2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙胺 (对映异构体 (-)) (145mg, 0.606mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166mg, 1.213mmol) 的溶液中, 并且在室温下搅拌 2h。在完成之后, 将反应混合物倾倒入冰水 (10mL) 中, 并且用 EtOAc (4x10mL) 萃取。用水 (3x10mL)、盐水 (10mL) 洗涤合并的有机萃取液, 在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥、在真空下过滤并浓缩。通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>) 利用 MeOH:CHCl<sub>3</sub> (1:99) 作为洗脱剂来纯化所获得的残留物, 从而提供 (5-(((2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (对映异构体 (-)) (100mg, 37.7%), 为浅绿色液体。

[0833] 步骤 3

[0834] 在 0°C 下, 将处于 1,4-二噁烷 (1mL) 中的 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.229mmol) 的溶液中加入处于 1,4-二噁烷 (1mL) 中的 HCl, 并且搅拌 18h。在完成之后, 蒸发溶剂, 将残留物溶解在

水 (10mL) 中, 用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液碱化, 用 EtOAc (3×5mL) 萃取。用水 (5mL)、盐水 (5mL) 洗涤合并的萃取液, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并蒸发。通过柱色谱法利用 MeOH:CHCl<sub>3</sub> (5:95) 作为洗脱剂来纯化粗残留物, 从而提供 (-) 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-胺 (40mg, 52%), 为白色固体。

[0835]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.46 (t, 2H), 7.2 (t, 2H), 6.98 (q, 6H), 5.0 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.1 (brs, 1H), 2.2 (brs, 1H), 1.79 (brs, 1H), 0.92 (m, 2H)

[0836] 质量 (M+H): 337.1

[0837] HPLC 纯度 : 96.02%

[0838] 手性 HPLC 纯度 : 95.12%

[0839] 比旋度  $[\alpha]_{\text{D}}^{27.2}$  (c = 0.5%, 在 DMSO 中) : -37.76°

[0840] 通过按照相同的流程可以合成相应的对映异构体 -(+), 除了在步骤 1 中利用使用 S-(+)-苦杏仁酸。

[0841]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.46 (t, 2H), 7.2 (t, 2H), 6.98 (q, 6H), 5.0 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.1 (brs, 1H), 2.2 (brs, 1H), 1.79 (brs, 1H), 0.92 (m, 2H) ;

[0842] 质量 (M+H): 337.1

[0843] HPLC 纯度 : 98.16%

[0844] 手性 HPLC 纯度 : 98.34%

[0845] 比旋度  $[\alpha]_{\text{D}}^{26.9}$  (C = 0.5%, 在 DMSO 中) : +37.76°

[0846] 用于手性重结晶的盐包括 S-(+) 苦杏仁酸,

[0847] D(-) 酒石酸,

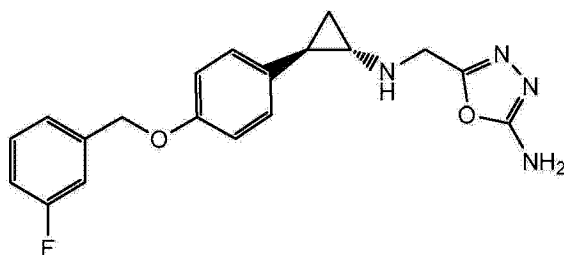
[0848] L(-) 二对甲苯酰酒石酸, 或

[0849] R(-) 苦杏仁酸。

[0850] 可以根据本文中提供的合成法描述和普通技术人员的技术制备以下化合物, 其中, 绝对构型如在所绘制的结构中指示的 :

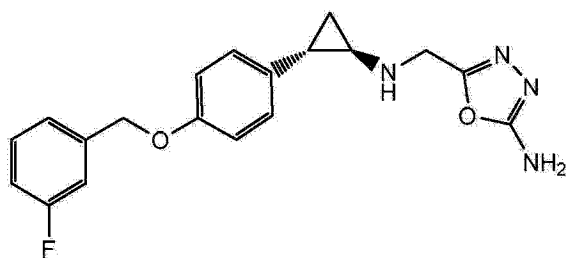
[0851] 5-(((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-胺

[0852]



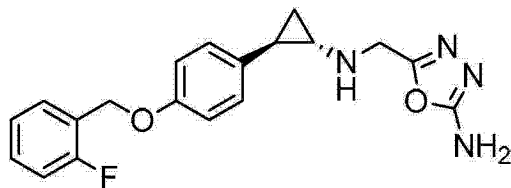
[0853] 5-(((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-胺

[0854]



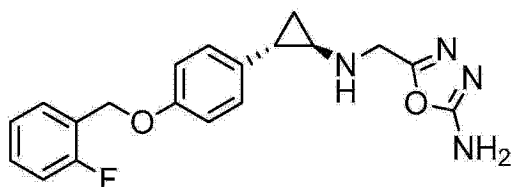
[0855] 5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0856]



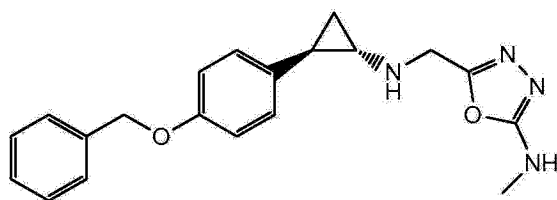
[0857] 5-((((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0858]



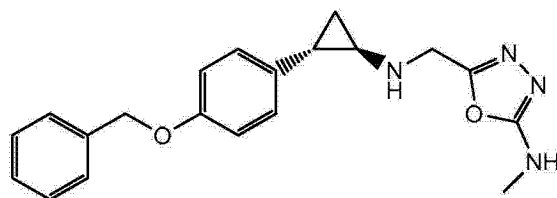
[0859] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0860]



[0861] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺

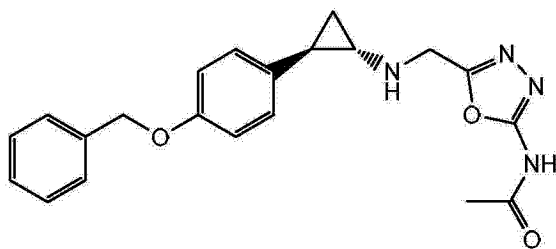
[0862]



[0863] N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺

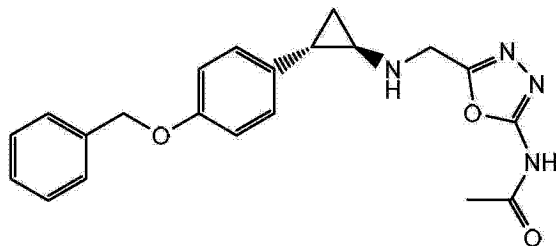
[0864]





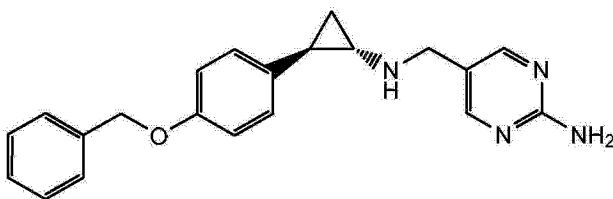
[0865] N-(5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺

[0866]



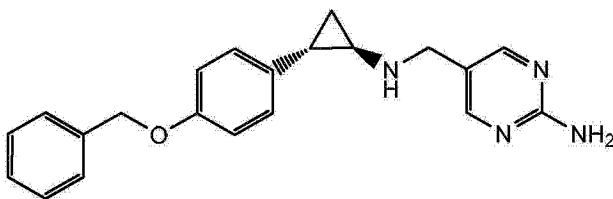
[0867] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0868]



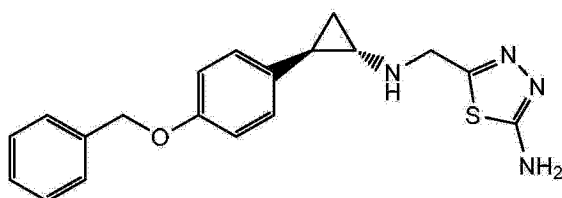
[0869] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0870]



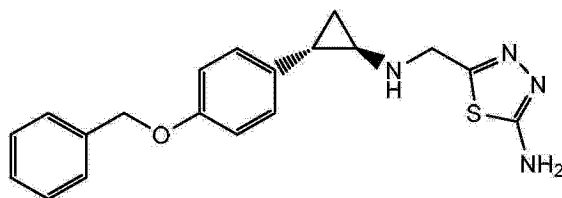
[0871] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

[0872]



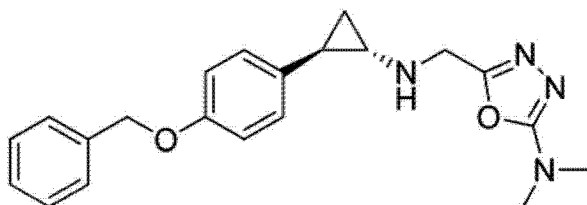
[0873] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

[0874]



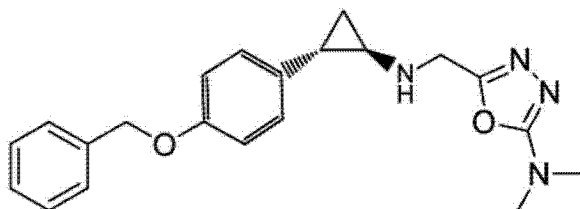
[0875] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0876]



[0877] 5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙基)氨基)甲基)-N,N-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺

[0878]



[0879] 实施例 36 : (反式) 消旋 N- 取代的芳基或杂芳基 - 环丙胺化合物的单一对映异构体的分离

[0880] 手性 HPLC : 用于进行本发明的化合物或中间体的手性拆分的条件可以类似如下 :

[0881] 通过手性制备型 HPLC 分离 : 每个注射液都是由, 例如, 约 15mg 的 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 反式环丙胺化合物溶解在乙醇、正戊烷和 HFIPA (1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 - 2- 丙醇) 的混合物中制备的。旋光性 N- 取代的芳基 - 或杂芳基 - 反式环丙胺化合物 (例如, (-)-5-((((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺) 可以, 在例如 ChiralPak-IA (250X20mm ID) 5  $\mu$ m 上, 在环境温度下用处于 70/30 己烷/EtOH 中的 0.1% 的 DEA, 以 18mL/min 洗脱来进行分离。可以在真空 (15psi, 35 $^{\circ}$ C) 下浓缩来自手性分离的溶液, 从而提供溶解的对映异构体。

[0882] 对映异构体过量 (ee) 的分析测定 : ChiralPak IA 250x4.6mm ID, 5  $\mu$ m, 处于 80/20 己烷/EtOH 中的 0.1% 的 DEA 在 1mL/min 下, 在环境温度下, 在 230nm 下进行 UV 分析。在 11.35min 和 16.51min 下洗脱的对映异构体, 各自具有 >90% 的对映异构体过量。

[0883] 分析纯度 : Acquity UPLC BEH C18 100x 2.1mm ID, 1.7  $\mu$ m, 处于梯度 H<sub>2</sub>O:ACN (T/% B, 0/30, 4/80, 6/80, 6.1/30) 中的 0.025% 的 TFA 在 0.4mL/min 下, 在环境温度下, 在 229nm 下进行 UV 分析。在 1.64min 下洗脱, 各自具有 >95.0% 的纯度。不受理论束缚, 认为混合物, 例如与式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II) 或式 (III) 的化合物相应的消旋体可以拆分成单独的对映异构体或基本上不含其他对映异构体的对映异构体。因此, 鉴于本文中所描述的公开内容, 本领域技术人员可以鉴于本文中的公开内容利用用于分离对映异

构体的标准有机化学技术从对映异构体的消旋体或混合物中分离或纯化对映异构体。

[0884] 对映异构体 1,5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的(-)旋光立体异构体表征如下:<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO d6)  $\delta$ : 7.46(t, 2H), 7.2(t, 2H), 6.98(q, 6H), 5.0(s, 2H), 3.78(s, 1H), 3.1(brs, 1H), 2.2(brs, 1H), 1.79(brs, 1H), 0.92(m, 2H); 质量(M+H): 337.1; HPLC 纯度: 96.02%; 手性 HPLC 纯度: 95.18%; 比旋度  $[\alpha]_D^{27.2}$  (c = 0.5%, 在 DMSO 中): -37.76°。

[0885] 对映异构体 2,5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的(+)旋光立体异构体表征如下:<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO d6)  $\delta$ : 7.46(t, 2H), 7.2(t, 2H), 6.98(q, 6H), 5.0(s, 2H), 3.78(s, 1H), 3.1(brs, 1H), 2.2(brs, 1H), 1.79(brs, 1H), 0.92(m, 2H); 质量(M+H): 337.1; HPLC 纯度: 98.16%; 手性 HPLC 纯度: 98.34%; 比旋度  $[\alpha]_D^{26.9}$  (c = 0.5%, 在 DMSO 中): +37.76°。

[0886] 在约 26.9 和 27.2 的温度和化合物浓度(0.5%)以及选择的溶剂例如, (DMSO) 下用 Jasco-P-1030 旋光计进行旋光性测定实验。

[0887] 实施例 37: 测定本发明旋光性化合物的动力学参数

[0888] 利用过氧化物酶偶联反应方法得到 LSD1 脱甲基酶抑制的动力学参数。在该测定中, 通过在包含 50mM 磷酸钠缓冲液 pH = 7.4 的缓冲液中同时混合 LSD1 蛋白(31nM 或 10nM) (BPS)、31.25M H3K4me2 肽(Millipore), 增加测试化合物(例如, 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的旋光性立体异构体或旋光性 N-取代的芳基或杂芳基环丙胺化合物)的浓度以及 50M 的 Amplex® Red 和 0.1U/ml 辣根过氧化物酶(HPR) (Invitrogen) 来引发脱甲基酶反应。最终的 DMSO 浓度是 0.7% 并且在所有测定孔中保持不变。

[0889] 由于产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Amplex® Red 试剂转化成试卤灵利用酶标仪(Infinite 200, Tecan) 通过荧光(在 540nm 激发, 在 590nm 发射)连续地监测。使用 1  $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液校准荧光信号, 并且温度保持在 25°C 不变。

[0890] 按照 Szewczuk 等人((2007) Biochemistry, 46, 6892-6902) 描述的方法得到动力学参数。

[0891] 简言之, 在测试化合物存在下将得到的进展曲线拟合从而基于以下等式得出 k<sub>obs</sub>(k):

[0892]

$$\text{产物} = \frac{v_0(1-e^{-kt})}{k} + \text{偏移量}$$

[0893] 然后使用 k<sub>obs</sub> 值通过利用以下等式(Kitz 和 Wilson 分析)得出动力学常数:

[0894]  $k = (k_{\text{无活性}} [1]) / (k_{1(\text{应用})} + [1])$

[0895]

$$k_1 = \frac{k_{1(\text{应用})}}{1 + \frac{[s]}{K_m}}$$

[0896] 其中  $K_m = 24 \mu\text{M}$ 。

[0897] 使用以下修改按照与 LSD1 相同的方案来测定 MAO 的动力学抑制常数：

[0898] 对于 MAO-A, 蛋白保持在 1.8ng/ $\mu$ l (Sigma M7316) 下并且将 64  $\mu$ M 的犬尿胺 (Sigma) 用作底物。在这种情况下  $K_m$  是 64  $\mu$ M。

[0899] 对于 MAO-B, 蛋白保持在 1.8 至 3.6ng/ $\mu$ l (Sigma M7441) 之间并且将 50  $\mu$ M 的犬尿胺 (Sigma) 用作底物。在这种情况下  $K_m$  是 32  $\mu$ M。

[0900] 对于两个 MAO 测定, 最终 DMSO 浓度是 0.54%。

[0901] 分别从 Sigma-Aldrich 和 Carbone Scientific 有限公司获得司来吉兰 (Selegine) 盐酸盐和雷沙吉兰 (rasagiline) 甲磺酸盐。

[0902] 这些研究用于计算表 1 中获得的值。

[0903] 表 1: 对于 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的对映异构体获得的催化效率,  $k_{\text{无活性}}/K_I$

[0904]

|              | $k_{\text{无活性}}/K_I (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ |                      |        |       |
|--------------|---------------------------------------------------|----------------------|--------|-------|
|              | 对映异构体-1<br>(-)-旋光对映体                              | 对映异构体-2<br>(+)-旋光对映体 | 司来吉兰   | 雷沙吉兰  |
| <b>LSD1</b>  | 15,516                                            | 767                  | 无活性    | 无活性   |
| <b>MAO-A</b> | 17                                                | 182                  | <100   | 62    |
| <b>MAO-B</b> | 38,298                                            | 34,940               | 32,500 | 7,463 |

[0905] 本文中描述的结果表明 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的(-)立体异构体是 LSD1 和 MAOB 的有效的、高选择性的抑制剂。如通过选择性指数  $k_{\text{无活性}}/K_I$  判断的, 对于 LSD1、MAO-A、和 MAO-B, 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的(-)立体异构体的选择性表明该化合物对于 LSD1 和 MAO-B 两者都是高选择性的。具体地, 对于 MAO-B/MAO-A, 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的(-)立体异构体的选择性指数是约 2253, 并且因此比对于雷沙吉兰和司来吉兰的相应值(分别为 120 和 <325) 更加有利。对于 MAO-B/MAO-A, 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的(+)立体异构体的选择性指数是约 192。此外, 在这些测定中其他不可逆的单胺氧化酶抑制剂如雷沙吉兰和司来吉兰对于 LSD1 是无活性的。值得注意的是, 与 5-(((反式)-2-(4-(苯甲氧基)苯基)环丙氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-胺的(+)立体异构体相比较, (-)立体异构体针对 LSD1/MAO-A 的  $k_{\text{无活性}}/K_I$  的比率高出超过 100 倍。因此, 发明人出人意料地发现旋光性 N-取代的芳基-或杂芳基-反式环丙胺化合物(包括式(I)的化合物, 其中在环丙基部分上的取代基处于反式取向, 以及式(II)或式(III)的化合物)对于抑制 LSD1 以及对于抑制 LSD1 和 MAO-B 具有出人意料的选择性。

[0906] 实施例 38: 生物学分析

[0907] 可以测试本发明化合物抑制 LSD1 的能力。可以如下测试本发明化合物抑制 LSD1 的能力。人类重组 LSD1 蛋白购自 BPS Bioscience 公司。为了监测 LSD1 酶活性和/或它被我们感兴趣的一种或多种抑制剂的抑制率, 选择二甲基化的 H3-K4 肽 (Millipore) 作为底

物。利用 **Amplex® Red** 过氧化物 / 过氧化物酶 - 偶联测定试剂盒 (Invitrogen, Carlsbad, CA), 在需氧条件下通过测量在催化过程期间产生的  $H_2O_2$  的释放量来评估脱甲基酶活性。

[0908] 简言之, 在不存在或存在不同浓度抑制剂 (例如, 从 0 至  $75\ \mu M$ , 取决于抑制剂强度) 的情况下, 将固定量的 LSD1 在冰上孵育 15 分钟。将反苯环丙胺 (Biomol International) 用作抑制对照。在实验中每个抑制剂浓度测试两次。在使酶与抑制剂相互作用之后, 向每个反应中加入  $12.5\ \mu M$  的二甲基化的 H3-K4 肽, 并且在黑暗中在  $37^\circ C$  下将实验放置 30 分钟 (或例如, 一小时)。在  $50mM$  磷酸钠,  $pH7.4$  的缓冲液中建立酶促反应。在孵育结束时, 根据供应商 (Invitrogen) 提供的建议将 **Amplex® Red** 试剂和辣根过氧化物酶 (HPR) 溶液加入反应中, 并在黑暗中在室温下良好地混合 5 分钟 (例如, 或者可替代地, 30 分钟)。将  $1\ \mu M$  的  $H_2O_2$  溶液用作试剂盒效率的对照。由于测定中存在  $H_2O_2$  **Amplex® Red** 试剂转化成试卤灵利用酶标仪 (microplate reader) (Infinite 200, Tecan) 通过荧光 (在  $540nm$  激发, 在  $590nm$  发射) 进行监测。使用任意单位测量在不存在和 / 或存在抑制剂的情况下所产生的  $H_2O_2$  水平。

[0909] 在不存在抑制剂的情况下得到 LSD1 的最大脱甲基酶活性, 并且针对在不存在 LSD1 的情况下的背景荧光进行校正。在最大活性的一半处评估每种抑制剂的  $K_i$  ( $IC_{50}$ )。

[0910] 在下面表 2 中给出的结果显示对于许多实施例化合物的 LSD1 抑制研究的结果。发现 Parnate (2- 反式苯基环丙胺) 具有从约 15 至 35 微摩尔的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) (取决于酶制剂)。这些研究表明本发明的化合物具有出乎意料的有效的 LSD1 抑制。

[0911] 实施例 39: 用于测定本发明化合物对于 LSD1 的选择性的生物学测定 - 单胺氧化酶测定

[0912] 人类重组单胺氧化酶蛋白 MAO-A 和 MAO-B 购自 Sigma Aldrich。MAO 催化伯胺、仲胺和叔胺的氧化脱氨。为了监测 MAO 酶活性和 / 或它们被感兴趣的一种或多种抑制剂的抑制率, 建立基于荧光的 (抑制剂) - 筛选测定。选择 3-(2- 氨基苯基)-3- 氧丙胺 (犬尿胺二氢溴化物, Sigma Aldrich), 一种非荧光化合物, 作为基质。犬尿胺对于两种 MAO 活性都是非特异性底物。当通过 MAO 活性进行氧化脱氨时, 将犬尿胺转变成 4- 羟基喹啉 (4-HQ) (得到的荧光产物)。

[0913] 通过测量犬尿胺至 4- 羟基喹啉的转化率来评估单胺氧化酶活性。在  $100\ \mu L$  的最终容积中具有透明底部的 96 孔黑板 (Corning) 中进行测定。测定缓冲液是  $100mM$  HEPES,  $pH7.5$ 。在相同的实验中, 每个实验进行三次。

[0914] 简言之, 在不存在和 / 或存在不同浓度抑制剂 (例如, 从 0 至  $50\ \mu M$ , 取决于抑制剂强度) 的情况下, 在反应缓冲液中将固定量的 MAO (对于 MAO-A 为  $0.25\ \mu g$ , 并且对于 MAO-B 为  $0.5\ \mu g$ ) 在冰上孵育 15 分钟。反苯环丙胺 (Biomol International) 用作抑制对照。

[0915] 在使一种或多种酶与抑制剂相互作用之后, 将  $60$  至  $90\ \mu M$  的犬尿胺加入分别针对 MAO-B 和 MAO-A 测定的每个反应中, 并且在黑暗中在  $37^\circ C$  下将反应放置 1 小时。通过加入  $50\ \mu L$  (v/v) 的  $NaOH\ 2N$  来终止底物的氧化脱氨。犬尿胺转化成 4- 羟基喹啉利用酶标仪 (Infinite 200, Tecan) 通过荧光 (在  $320nm$  激发, 在  $360nm$  发射) 来监测。使用任意单位来测量在不存在和 / 或存在抑制剂的情况下所产生的荧光水平。

[0916] 在不存在抑制剂的情况下通过测量由犬尿胺脱氨形成的 4- 羟基喹啉的量来获得

最大氧化脱氨活性,并且针对在不存在 MAO 酶的情况下的背景荧光进行校正。在  $V_{\max}/2$  下测定每种抑制剂的  $K_i$  ( $IC_{50}$ )。

[0917]

| 实施例号 | MAO-A<br>( $K_i$ ) | MAO-B<br>( $K_i$ ) | LSD1<br>( $K_i$ ) |
|------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 1    | I                  | II                 | III               |
| 2    | I                  | I                  | III               |
| 10   | I                  | II                 | II-III            |
| 11   | I                  | II                 | II                |
| 12   | I                  | II                 | II                |
| 13   | I                  | II                 | II                |
| 14   | I                  | II                 | II                |
| 15   | I                  | II                 | II-III            |

[0918] 表 2:来自 MAO-A、MAO-B、和 LSD1 抑制研究的数据汇总

[0919] 在表 2 中报道的  $K_i$  值的范围是针对 MAO-A、MAO-B 和 LSD1 :I =  $1\ \mu\text{M}$  至  $40\ \mu\text{M}$  之间 ;II =  $0.1\ \mu\text{M}$  至  $1\ \mu\text{M}$  之间 ;III 在  $0.001\ \mu\text{M}$  至  $0.1\ \mu\text{M}$  之间。

[0920] 通常,发现这些实施例的化合物具有大于 LSD1 $K_i$  值的 MAO-A 和 MAO-B 的  $K_i$  ( $IC_{50}$ ) 值,而 LSD1 $K_i$  值低于  $0.6\ \mu\text{M}$ 。

[0921] 因此与 MAO-A 和 MAO-B 相比较,本发明的化合物是出人意料地有效的 LSD1 抑制剂以及对于 LSD1 具有出人意料的选择性,或者这些化合物是 LSD1 和 MAO-B 的双重抑制剂。

[0922] 测试了这些实施例的一些化合物的抗增殖 / 细胞毒性活性并且发现在微摩尔至低微摩尔范围中具有抗癌细胞系 (包括 HCT116) 活性。

[0923] LSD1 的先前报道已经发现它涉及细胞增殖和生长。一些研究已经暗示 LSD1 作为癌症治疗目标。Huan 等人 (2007)PNAS 104:8023-8028 发现 LSD1 的聚胺抑制剂适当地引起癌细胞中并且特别是结直肠癌中基因再表达的异常沉默 (Huang et al.Clin Cancer Res. (2009)Dec 1 ;15(23):7217-28. Epub 2009 Nov 24. PMID:19934284)。Scoumanne et al((2007)J. Biol. Chem. May 25 ;282(21):15471-5) 发现 LSD1 不足导致在 G2/M 中部分细胞周期停滞,并使细胞对由 DNA 损伤诱导的生长抑制敏感。Kahl 等人 ((2006)Cancer Res. 66(23):11341-7.) 发现 LSD1 表达与前列腺癌进攻性相关。Metzger 等人报道由 siRNA 和甲丙苄胺的 LSD1 调控调节雄激素受体 (AR),并且在其中 AR 起作用的癌症,如前列腺癌、睾丸癌、和脑癌中可以具有治疗潜力。Lee 等人 ((2006)Chem. Biol. 13:563-567) 报道反苯环丙胺去抑制在一些癌系中的 Egr-1 基因表达。积累了多组证据,即在许多情况下 Egr-1 是肿瘤抑制基因 (参见例如, Calogero et al(2004)Cancer Cell International 4:1 exogenous expression of EGR-1 resulted in growth arrest and eventual cell death in primary cancer cell lines;Lucerna 等人 (2006)Cancer Research 66, 6708-6713 表明 Egr-1 的持续表达在一些模型中引起抗血管生成作用并且抑制肿瘤生长 ;Ferraro 等人 ((2005)J. Clin. Oncol. Mar 20 ;23(9):1921-6) 报道在具有高复发风险的肺癌患者中 Egr-1 是下调的,并且对于治疗可以更具耐受性。因此,通过抑制 LSD1 来增加 Egr-1 表达是一些癌症的治疗方法。近期研究还暗示脑癌中的 LSD1 (Schulte et

al. (2009) *Cancer Res.* Mar 1 ;69 (5):2065-71)。其他研究还暗示乳癌中的 LSD1 (Lims et al. *Carcinogenesis*. 2009 Dec 30. [Epub ahead of print] PMID:20042638)。

[0924] 因此,许多证据已经暗示许多癌症中的 LSD1,这表明 LSD1 是癌症的治疗目标。本发明人已经发现可以用于治疗疾病的一类 LSD1 抑制剂,其中 LSD1 暗示作为如癌症的治疗目标。因此,本发明的苯基环丙胺化合物可以用于治疗这类疾病。

[0925] 近期的研究还暗示在病毒感染和再活化中的 LSD1。具体地,已经显示 LSD1 的药理学抑制剂如 parnate 和 siRNA 敲低 (knock down) 降低的病毒感染性和潜伏期之后降低的再活化作用引起的 LSD1 (Liang et al. (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317)。因此认为本发明的化合物可以用于治疗或预防病毒感染。此外,认为本发明的化合物可以治疗或预防潜伏期之后的病毒再活化。

[0926] 因此,不受理论束缚,发明人已经鉴别出包含具有出人意料的效力以及对于 LSD1 (在肿瘤学和其他疾病中的生物学相关目标) 和 / 或 LSD1/MAO-B 具有选择性的 LSD1 抑制剂的新类型的环丙胺衍生物。

[0927] 在说明书中提及的所有出版物和专利申请都指示本发明所属领域的技术人员的水平。所有出版物和专利申请都通过引用结合于此,其程度就像每个单独的出版物或专利申请明确地并且单独地指示通过引用结合于此。仅仅提到的这些出版物和专利申请并非承认它们是本申请的现有技术。

[0928] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过例证说明和实施例相当详细地描述了上述发明,应当清楚的是在所附权利要求的范围内可以实行某些改变和变更。