

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03803088.8

C07D403/06

C07D401/06

C07D207/09

C07D211/26

C07D409/06

C07D409/14

C07D405/06

[43] 公开日 2005 年 6 月 8 日

[11] 公开号 CN 1625554A

[22] 申请日 2003.1.27 [21] 申请号 03803088.8

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 1 [33] DK [31] PA200200160

[32] 2002. 10. 7 [33] DK [31] PA200201501

[86] 国际申请 PCT/DK2003/000048 2003. 1. 27

[87] 国际公布 WO2003/064411 英 2003. 8. 7

[85] 进入国家阶段日期 2004. 7. 30

[71] 申请人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72] 发明人 B·佩施克 I·彼得松

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐晓峰

C07D405/14 A61K 31/4025 A61K 31/40

A61K 31/445 A61K 31/4523 A61P 3/00

A61P 37/00 A61P 25/28

权利要求书 8 页 说明书 108 页

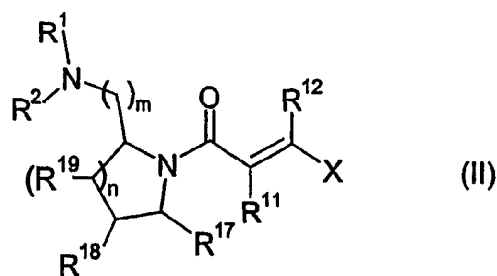
[54] 发明名称 氨基烷基 - 取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶与氮杂环庚烷的酰胺

[57] 摘要

新颖的氨基烷基 - 取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶与氮杂环庚烷的酰胺、这些化合物作为药物组合物的用途、包含这些化合物的药物组合物和采用这些化合物与组合物的治疗方法。这些化合物对组胺 H₃ 受体显示较高的选择性结合亲和性,表明具有组胺 H₃ 受体拮抗、反激动或激动活性。其结果是,这些化合物可用于治疗涉及组胺 H₃ 受体的疾病和障碍。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、通式(II)化合物:



其中

m 是 1、2 或 3,

n 是 0、1、2 或 3,

R¹ 和 R² 独立地是

氢,

C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基或 C₂₋₆-炔基, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C₃₋₈-环烷基、C₅₋₈-环烯基、卤素和羟基,

C₃₋₈-环烷基或 C₅₋₈-环烯基, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素、羟基、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基和 C₂₋₆-炔基,

或者 R¹ 和 R² 一起构成 C₃₋₆-亚烷基桥或 C₃₋₆-亚烯基桥, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基,

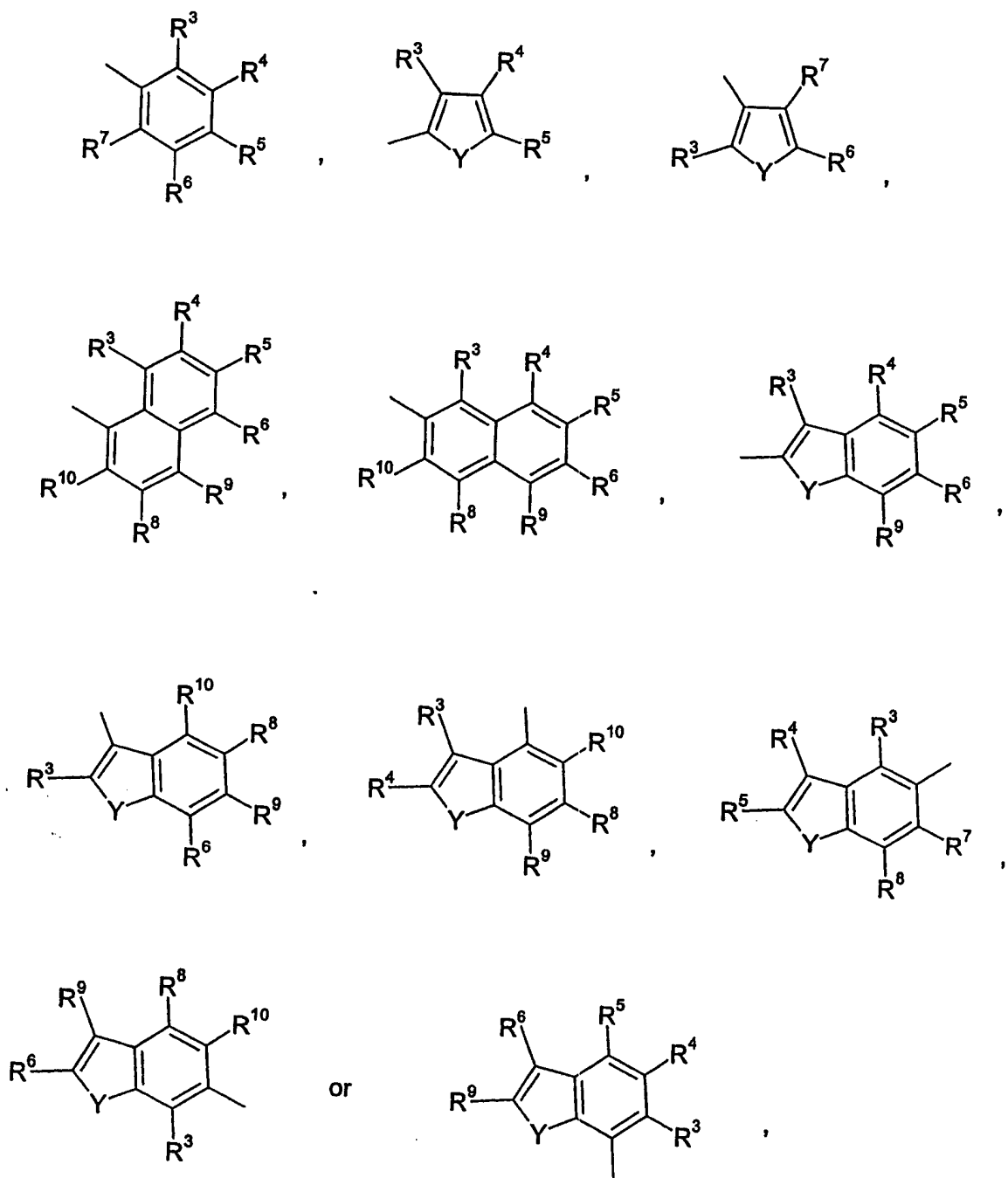
R¹¹ 和 R¹² 独立地是

氢,

C₁₋₆-烷基, 它可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C₃₋₈-环烷基、C₅₋₈-环烯基、卤素和羟基, 或

C₃₋₈-环烷基或 C₅₋₈-环烯基, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基,

X 是



R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是

氢、卤素、氰基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、羟基、氨基甲酰基、羧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、羧基、脒基、胍基或硝基，

C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-7} -烷酰基、 C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、二- C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷酰基、 C_{3-8} -环烷基氨基甲酰基、 C_{3-8} -环烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基-O-、芳基、芳酰基、芳氧基、芳氧基羰基、芳硫基、芳基硫烷基、芳基硫烷基、杂芳基、杂芳酰基或杂芳氧基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、氰基和 $-NR^{15}R^{16}$ ，

R^{15} 和 R^{16} 独立地是

氢或氨基甲酰基，

C_{1-6} -烷基，它可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基，或

C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、 C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、二- C_{1-6} -烷基氨基甲酰基或 C_{1-6} -烷氧基羰基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，

或者 R^{15} 和 R^{16} 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-8} -亚烯基桥，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素和羟基，

或者两个或多个 R^3 与 R^4 、 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^8 、 R^8 与 R^9 、 R^9 与 R^6 和 R^8 与 R^{10} 一起构成选自 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 和 C_{3-5} -亚烷基的桥，

或者 R^{11} 与 R^3 、 R^{11} 与 R^7 或 R^{11} 与 R^{10} 一起构成选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$ 的桥，

R^{13} 是

氢，

C_{1-6} -烷基，它可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基，

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基，它们可以可选地被一个或多个取代基取

代, 取代基选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基,

$-Y-$ 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$,
 R^{14} 是

氢,

C_{1-6} -烷基, 它可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基,

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素、羟基、氰基和氨基,

R^{17} 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基,

R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢、卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基,

及其任意非对映体或对映体或互变形式、包括它们的混合物, 或其药学上可接受的盐。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是

氢,

可选被一个或多个取代基取代的 C_{1-6} -烷基, 取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素和羟基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

3、根据权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

4、根据权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥, 它可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

5、根据权利要求 4 的化合物, 其中 R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{4-5} -亚烷基桥, 它可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

6、根据权利要求 5 的化合物, 其中 R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{4-5} -亚烷基桥。

7、根据权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起构成 C_{4-5} -亚烷基桥。

8、根据权利要求 7 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起构成 C_4 -亚烷基桥。

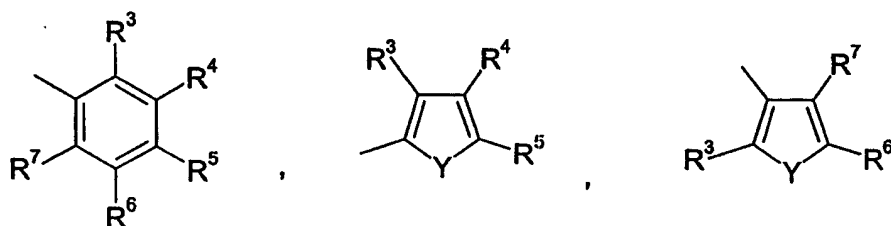
9、根据权利要求 7 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 一起构成 C_5 -亚烷基桥。

10、根据权利要求 1 至 9 任意一项的化合物, 其中 m 是 1。

11、根据权利要求 1 至 10 任意一项的化合物, 其中 n 是 1 或 2。

12、根据权利要求 11 的化合物, 其中 n 是 1。

13、根据权利要求 1 至 12 任意一项的化合物, 其中 X 是

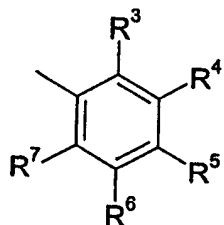


其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是如权利要求 1 所定义的。

14、根据权利要求 1 至 13 任意一项的化合物, 其中 $-Y-$ 是 $-O-$ 或 $-S-$ 。

15、根据权利要求 14 的化合物, 其中 $-Y-$ 是 $-O-$ 。

16、根据权利要求 13 的化合物, 其中 X 是



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是如权利要求 1 所定义的。

17、根据权利要求 1 至 16 任意一项的化合物, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自

氢、卤素、氰基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或硝基，其中 R^{15} 和 R^{16} 是如权利要求 1 所定义的，

C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-6} -环烷基羰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基或 C_{1-6} -烷基磺酰基-0-，它们可以可选地被一个或多个卤素取代，

或者 R^4 和 R^5 一起构成 $-OCH_2O-$ 桥，

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

18、根据权利要求 17 的化合物，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自

氢、卤素、氰基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ，

C_{1-6} -烷氧基、1,2,4-三唑基、环丙烷酰基或 C_{1-6} -烷基磺酰基-0-，它们可以可选地被一个或多个卤素取代，

或者 R^4 和 R^5 一起构成 $-OCH_2O-$ 桥，

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

19、根据权利要求 18 的化合物，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自

氢、卤素、氰基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ，

$-O-CH_3$ 、1,2,4-三唑基、 $-O-CH_2CH_3$ 或 CH_3 -磺酰基-0-，它们可以可选地被一个或多个卤素取代，

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

20、根据权利要求 19 的化合物，其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自

氢、卤素、氰基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ，

$-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 -磺酰基-0-或 CF_3 -磺酰基-0-，

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

21、根据权利要求 1 至 20 任意一项的化合物，其中 R^{11} 是氢。

22、根据权利要求 1 至 21 任意一项的化合物，其中 R^{12} 是氢或 C_{1-6} -烷基。

23、根据权利要求 22 的化合物，其中 R^{12} 是氢或甲基。

- 24、根据权利要求 1 至 23 任意一项的化合物，其中 R^{15} 是氢。
- 25、根据权利要求 1 至 24 任意一项的化合物，其中 R^{16} 是氢。
- 26、根据权利要求 1 至 25 任意一项的化合物，其中 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 都是氢。
- 27、根据在先权利要求 1 至 26 任意一项的化合物作为药物组合物的用途。
- 28、药物组合物，包含至少一种根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物作为活性成分、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。
- 29、根据权利要求 28 的药物组合物，为单位剂型，包含约 0.05mg 至约 1000mg、优选约 0.1mg 至约 500mg、尤其优选约 0.5mg 至约 200mg 根据权利要求 1 至 25 任意一项的化合物。
- 30、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗涉及组胺 H3 受体的障碍和疾病。
- 31、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗其中 H3 组胺受体的抑制具有有益效果的疾病和障碍。
- 32、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物具有组胺 H3 拮抗活性或组胺 H3 反激动活性。
- 33、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于减少体重。
- 34、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗超重或肥胖。
- 35、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于抑制食欲或诱发饱满感。
- 36、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于预防和/或治疗涉及超重或肥胖的障碍和疾病。
- 37、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于预防和/或治疗进食障碍，例如食欲过盛和

暴饮暴食。

38、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗 IGT。

39、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗 2 型糖尿病。

40、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于延缓或预防 IGT 发展为 2 型糖尿病。

41、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于延缓或预防非胰岛素需求的 2 型糖尿病发展为胰岛素需求的 2 型糖尿病。

42、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗其中 H3 组胺受体的刺激具有有益效果的疾病和障碍。

43、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物具有组胺 H3 激动活性。

44、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗变应性鼻炎、溃疡或食欲缺乏。

45、根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物用于制备药物组合物的用途，该药物组合物用于治疗阿尔茨海默氏病、嗜眠症或注意涣散症。

46、涉及 H3 组胺受体的障碍或疾病的治疗方法，该方法包含在需要时对受治疗者给以有效量的根据权利要求 1 至 26 任意一项的化合物或者根据权利要求 28 或 29 的药物组合物。

47、根据权利要求 46 的方法，其中该化合物的有效量在约 0.05mg 至约 2000mg 的范围内、优选约 0.1mg 至约 1000mg、尤其优选约 0.5mg 至约 500mg 每天。

**氨基烷基-取代的氮杂环丁烷、
吡咯烷、哌啶与氮杂环庚烷的酰胺**

发明领域

本发明涉及新颖的氨基烷基-取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶与氮杂环庚烷的酰胺，涉及这些化合物作为药物组合物的用途，涉及包含这些化合物的药物组合物，还涉及采用这些化合物和组合物的方法。本发明化合物对组胺 H3 受体显示较高的选择性结合亲和性，表明具有组胺 H3 受体拮抗、反激动或激动活性。其结果是，这些化合物可用于治疗涉及组胺 H3 受体的疾病和障碍。

发明背景

若干年前早已知道组胺 H3 受体的存在，该受体是目前新药物开发的兴趣所在。最近，人类组胺 H3 受体已被克隆。组胺 H3 受体是一种突触前自身受体，位于中枢与外周神经系统、皮肤和器官中，例如肺、肠，主要是脾和胃肠道。最近有证据提示，H3 受体显示内在的组成型活性，体外以及体内均是如此（也就是说在没有激动剂的存在下也是有活性的）。充当反激动剂的化合物能够抑制这种活性。组胺 H3 受体已被证明调节组胺以及其他神经递质的释放，例如血清素和乙酰胆碱。组胺 H3 受体拮抗剂或反激动剂因此将被预期增加这些神经递质在脑中的释放。相反，组胺 H3 受体激动剂引起组胺生物合成的抑制和组胺以及其他神经递质释放的抑制，例如血清素和乙酰胆碱。这些发现提示了组胺 H3 受体激动剂、反激动剂和拮抗剂可能是神经元活动的重要介质。因此，组胺 H3 受体是新治疗剂的重要目标。

以前已经制备过与本发明化合物相似的化合物，也已经研究过它们的生物学性质，参见 WO 00/59880、WO 00/39081。不过，这些参考文献既没有公开、也没有提示这些化合物可能具有组胺 H3 受体拮抗或激动活性。

若干出版物公开了组胺 H3 激动剂和拮抗剂的制备和用途。它们大多数是咪唑衍生物。不过，最近已经描述过一些组胺 H3 受体的无咪唑配体（例如参见 Linney et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 2362-2370; US 6,316,475, WO 01/66534 和 WO 01/74810）。不过，这些化合物在结构上不同于本发明化合物。

鉴于本领域对组胺 H3 受体激动剂、反激动剂和拮抗剂的兴趣，新颖的相互作用于组胺 H3 受体的化合物将对本领域作出非常可取的贡献。本发明基于下列发现而为本领域提供这样一种贡献，即一类新颖的氨基烷基-取代的氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶与氮杂环庚烷的酰胺对组胺 H3 受体具有较高的特异性亲和性。

由于它们与组胺 H3 受体的相互作用，本发明化合物可用于治疗广泛的病症和障碍，其中与组胺 H3 受体的相互作用是有益的。因而，这些化合物例如可以用于治疗中枢神经系统、外周神经系统、心血管系统、肺系统、胃肠系统和内分泌系统的疾病。

定义

在这里和本说明书全文所给出的结构式中，下列术语具有所示含义。

术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

本文所用的术语“C₁₋₆-烷基”代表饱和的直链或支链烃基，具有 1 至 6 个碳原子。典型的 C₁₋₆-烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基等。

本文所用的术语“C₂₋₆-烯基”代表直链或支链烃基，具有 2 至 6 个碳原子和至少一条双键。这类基团的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1,3-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基等。

本文所用的术语“C₂₋₆-炔基”代表直链或支链烃基，具有 2 至 6 个碳原子和至少一条叁键。这类基团的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、1-己炔基、

2-己炔基等。

本文所用的术语“ C_{3-6} -亚烷基”代表饱和的二价直链或支链烃基，具有 3 至 6 个碳原子。典型的 C_{3-6} -亚烷基包括但不限于 1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、亚丁基、亚异丁基、亚戊基、亚己基等。

本文所用的术语“ C_{3-6} -亚烯基”代表二价直链或支链烃基，具有 3 至 6 个碳原子和至少一条双键。典型的 C_{3-6} -亚烯基包括但不限于亚正丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基等。

本文所用的术语“ C_{1-6} -烷氧基”表示原子团 $-O-C_{1-6}$ -烷基，其中 C_{1-6} -烷基是如上所定义的。代表性实例有甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基等。

本文所用的术语“ C_{1-6} -烷硫基”表示原子团 $-S-C_{1-6}$ -烷基，其中 C_{1-6} -烷基是如上所定义的。代表性实例有甲硫基、乙硫基、异丙硫基、正丙硫基、丁硫基、戊硫基等。

本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基亚磺酰基”表示原子团 $-S(=O)-C_{1-6}$ -烷基，其中 C_{1-6} -烷基是如上所定义的。代表性实例有甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基等。

本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基磺酰基”表示原子团 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ -烷基，其中 C_{1-6} -烷基是如上所定义的。代表性实例有甲基磺酰基、乙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丙基磺酰基、丁基磺酰基、戊基磺酰基等。

本文所用的术语“ C_{1-7} -烷酰基”表示原子团 $-C(=O)H$ 或 $-C(=O)C_{1-6}$ -烷基，其中 C_{1-6} -烷基是如上所定义的。代表性实例有甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基等。

本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基氨甲酰基”表示原子团 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ -烷基，其中 C_{1-6} -烷基是如上所定义的。代表性实例有甲基氨甲酰基、乙基氨甲酰基、异丙基氨甲酰基、正丙基氨甲酰基、丁基氨甲酰基、戊基氨甲酰基、己基氨甲酰基等。

本文所用的术语“二- C_{1-6} -烷基氨甲酰基”表示原子团 $-C(=O)N(C_{1-6}-$

烷基)₂，其中 C₁₋₆-烷基是如上所定义的。应当被理解的是，C₁₋₆-烷基可以是相同的或不同的。代表性实例有二甲基氨基甲酰基、甲乙基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、二异丙基氨基甲酰基、二正丙基氨基甲酰基、二丁基氨基甲酰基、二戊基氨基甲酰基、二己基氨基甲酰基等。

本文所用的术语“C₃₋₈-环烷基”代表单环碳环基团，具有3至8个碳原子。代表性实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

本文所用的术语“C₅₋₈-环烯基”代表单环碳环的非芳族基团，具有5至8个碳原子和至少一条双键。代表性实例有环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

本文所用的术语“C₃₋₈-环烷酰基”表示原子团-C(=O)-C₃₋₈-环烷基，其中 C₃₋₈-环烷基是如上所定义的。代表性实例有环丙酰基、环丁酰基、环戊酰基、环己酰基、环庚酰基、环辛酰基等。

本文所用的术语“C₃₋₈-环烷基氨基甲酰基”表示原子团-C(=O)NH-C₃₋₈-环烷基，其中 C₃₋₈-环烷基是如上所定义的。代表性实例有环丙基氨基甲酰基、环丁基氨基甲酰基、环戊基氨基甲酰基、环己基氨基甲酰基、环庚基氨基甲酰基、环辛基氨基甲酰基等。

本文所用的术语“C₃₋₈-环烷氧基羰基”表示原子团-C(=O)-O-C₃₋₈-环烷基，其中 C₃₋₈-环烷基是如上所定义的。代表性实例有环丙氧基羰基、环丁氧基羰基、环戊氧基羰基、环己氧基羰基、环庚氧基羰基、环辛氧基羰基等。

本文所用的术语“芳基”打算包括碳环芳族环系，例如苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、茚基、并环戊二烯基、萘基等。芳基也打算包括上面列举的碳环系统的部分氢化衍生物。这类部分氢化衍生物的非限制性实例有1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基等。

本文所用的术语“芳氧基”表示原子团-O-芳基，其中芳基是如上所定义的。非限制性实例有苯氧基、萘氧基、蒽氧基、菲氧基、芴氧基、茚氧基等。

本文所用的术语“芳酰基”表示原子团-C(=O)-芳基，其中芳基是

如上所定义的。非限制性实例有苯甲酰基、萘甲酰基、蒽基羰基、菲基羰基、茛基羰基、茚基羰基等。

本文所用的术语“芳硫基”表示原子团-S-芳基，其中芳基是如上所定义的。非限制性实例有苯硫基、萘硫基、蒽硫基、菲硫基、茛硫基、茚硫基等。

本文所用的术语“芳基亚磺酰基”表示原子团-S(=O)-芳基，其中芳基是如上所定义的。非限制性实例有苯基亚磺酰基、萘基亚磺酰基、蒽基亚磺酰基、菲基亚磺酰基、茛基亚磺酰基、茚基亚磺酰基等。

本文所用的术语“芳基磺酰基”表示原子团-S(=O)₂-芳基，其中芳基是如上所定义的。非限制性实例有苯基磺酰基、萘基磺酰基、蒽基磺酰基、菲基磺酰基、茛基磺酰基、茚基磺酰基等。

本文所用的术语“杂芳基”打算包括杂环芳族环系，含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子，例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、异咪唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、噻二嗪基、引哚基、异引哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、引唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、苯并异咪唑基、嘌呤基、喹唑啉基、喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、萘啶基、蝶啶基、卟啉基、氮杂萘基、二氮杂萘基、吡啶基等。杂芳基也打算包括上面列举的杂环系统的部分氢化衍生物。这类部分氢化衍生物的非限制性实例有2,3-二氢苯并呋喃基、吡咯啉基、吡唑啉基、二氢茛基、二氢引哚基、咪唑烷基、咪唑啉基、氧氮杂萘基等。

本文所用的术语“杂芳酰基”表示原子团-C(=O)-杂芳基，其中杂芳基是如上所定义的。

本文所用的术语“杂芳氧基”表示原子团-O-杂芳基，其中杂芳基是如上所定义的。

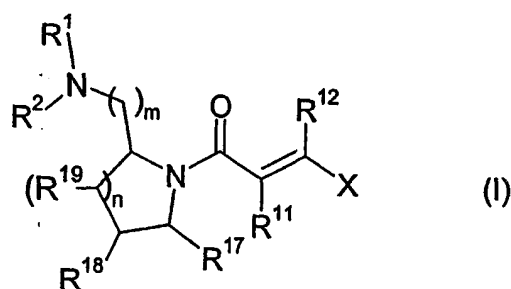
某些上述所定义的术语可能在结构式中出现一次以上,在这种情况下每一术语应当彼此独立地被定义。

本文所用的术语“可选被取代的”意味着有关基团是未取代的或者被一个或多个所指定的取代基取代。当有关基团被一个以上取代基取代时,取代基可以是相同的或不同的。

本文所用的术语“治疗”表示出于对抗疾病、障碍或病症的目的而对患者所作的管理和护理。该术语打算包括疾病、障碍或病症进展的延缓、症状与并发症的减轻或缓解、和/或疾病、障碍或病症的治愈或消除。所要治疗的患者优选地是哺乳动物,特别是人类。

发明说明

本发明涉及通式(I)化合物:



其中

m 是 1、2 或 3,

n 是 0、1、2 或 3,

R^1 和 R^2 独立地是

氢,

C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基,它们可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素和羟基,

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基,它们可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自卤素、羟基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥,它们可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自卤素和羟基,

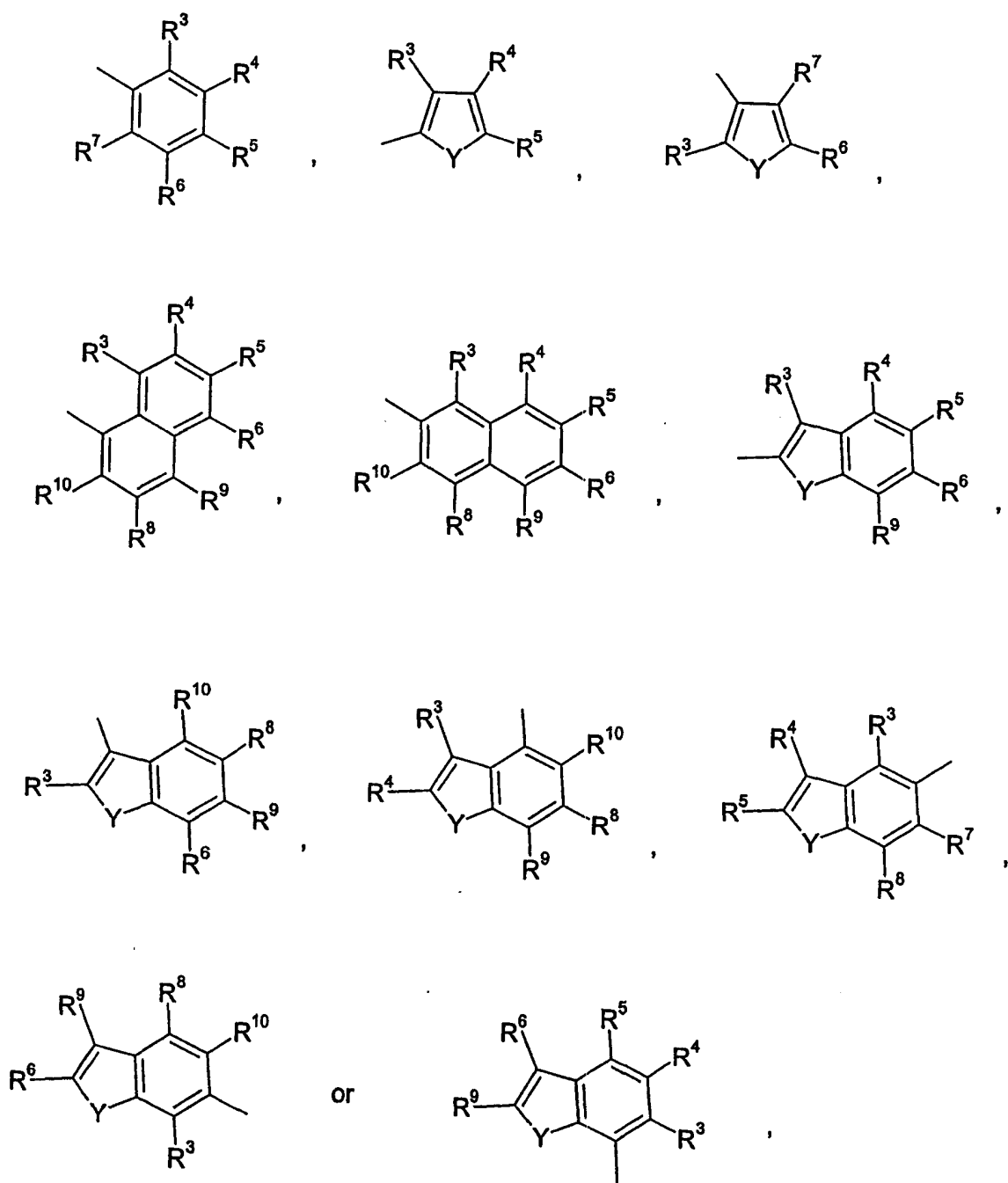
R^{11} 和 R^{12} 独立地是

氢,

C_{1-6} -烷基,它可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素和羟基,

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基,它们可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自卤素和羟基,

X 是



R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是

氢、卤素、氰基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、羟基、氨基甲酰基、羧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、羧基、脒基、胍基或硝基，

C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-7} -烷酰基、 C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、二- C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 C_{1-6} -烷磺酰基、芳基、芳酰基、芳氧基、芳氧基羰基、芳硫基、芳基亚磺酰基或芳基磺酰基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、氰基和 $-NR^{15}R^{16}$ ，

R^{15} 和 R^{16} 独立地是

氢或氨基甲酰基，

C_{1-6} -烷基，它可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基，

C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、 C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、二- C_{1-6} -烷基氨基甲酰基或 C_{1-6} -烷氧基羰基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，

或者 R^{15} 和 R^{16} 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素和羟基，

或者两个或多个 R^3 与 R^4 、 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^8 、 R^8 与 R^9 、 R^9 与 R^6 和 R^8 与 R^{10} 一起构成选自 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 和 C_{3-5} -亚烷基的桥，

或者 R^{11} 与 R^3 、 R^{11} 与 R^7 或 R^{11} 与 R^{10} 一起构成选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$ 的桥，

R^{13} 是

氢，

C_{1-6} -烷基，它可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基，

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，

-Y-是-CH₂-、-C(=O)-、-NR¹⁴-、-O-、-S-、-CH₂O-、-OCH₂-或-CH(OH)-,

R¹⁴是

氢,

C₁₋₆-烷基,它可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自C₃₋₈-环烷基、C₅₋₈-环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基,

C₃₋₈-环烷基或C₅₋₈-环烯基,它们可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自卤素、羟基、氰基和氨基,

R¹⁷是氢、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基或C₂₋₆-炔基,

R¹⁸和R¹⁹独立地是氢、卤素、羟基、氨基、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基或C₂₋₆-炔基,

及其任意非对映体或对映体或互变形式、包括它们的混合物,或其药学上可接受的盐。

在一种实施方式中,R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹都是氢。

在另一种实施方式中,m是1。

在另一种实施方式中,n是1。

在另一种实施方式中,R¹和R²一起构成C₃₋₆-亚烷基桥,它可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自卤素和羟基。

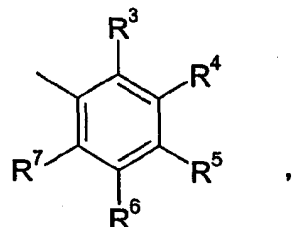
在一种实施方式中,R¹和R²一起构成C₄-亚烷基桥,它可以可选地被一个或多个取代基取代,取代基选自卤素和羟基。

在进一步的实施方式中,R¹和R²一起构成C₄-亚烷基桥。

在更进一步的实施方式中,R¹¹是氢。

在更进一步的实施方式中,R¹²是氢。

在另一种实施方式中,X是



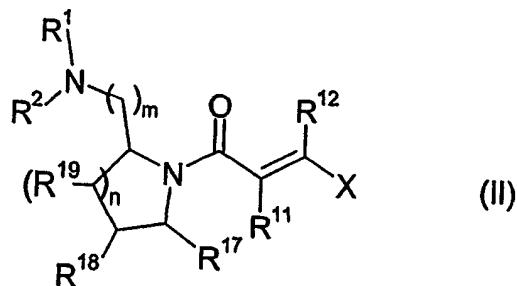
其中R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷是如式(I)所定义的。

在一种实施方式中,R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地选自氢、卤素、-CF₃

和 C_{1-6} -烷氧基。

在进一步的实施方式中，取代基 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 有四个是氢，其余取代基选自卤素、 $-CF_3$ 和 C_{1-6} -烷氧基。

应当被理解的是，当 n 是 2 或 3 时， R^{19} 基团可以是相同或不同的。在另一方面，本发明提供通式 (II) 化合物：



其中

m 是 1、2 或 3，

n 是 0、1、2 或 3，

R^1 和 R^2 独立地是

氢，

C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素和羟基，

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素和羟基，

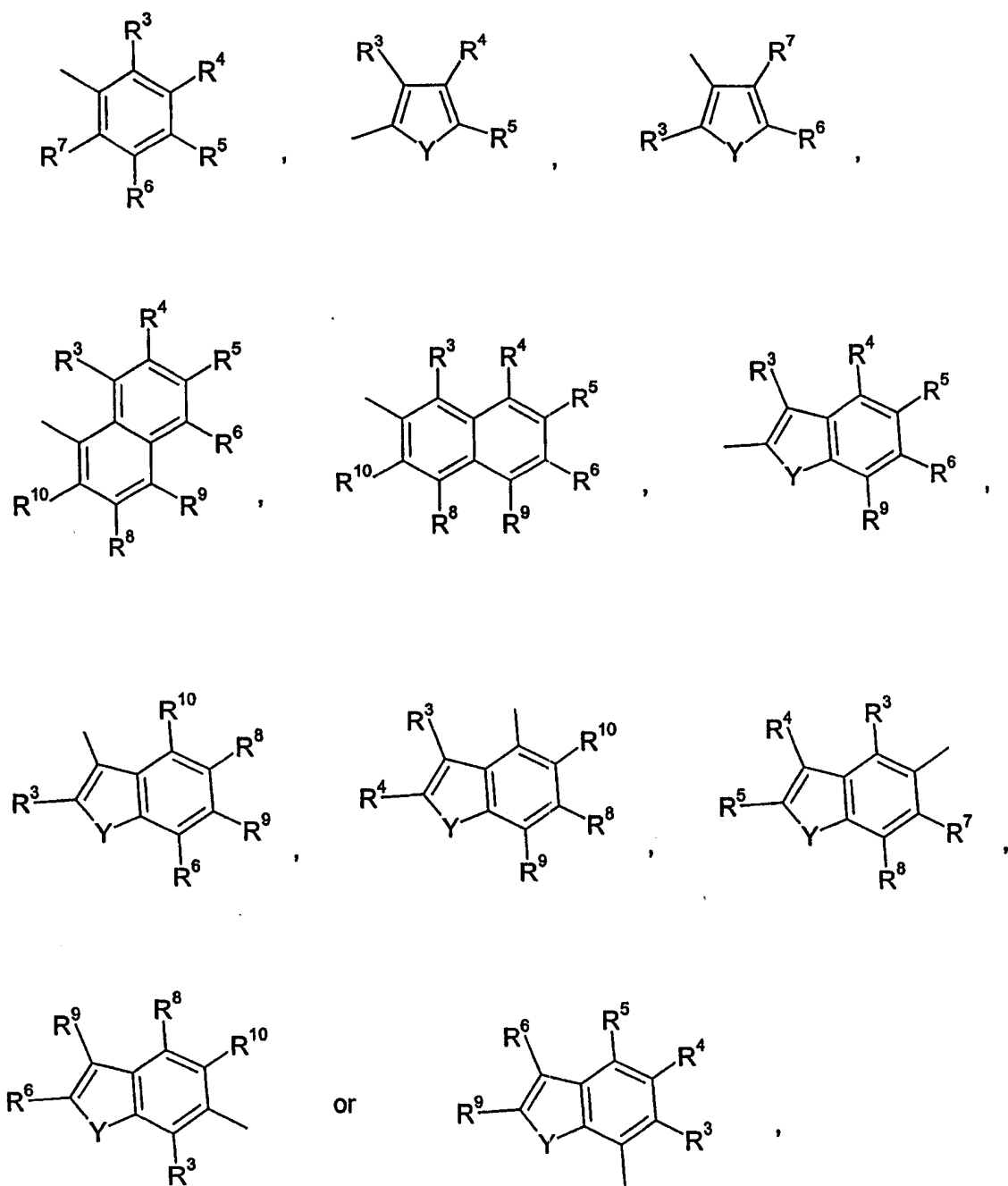
R^{11} 和 R^{12} 独立地是

氢，

C_{1-6} -烷基，它可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素和羟基，

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素和羟基，

X 是



R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是

氢、卤素、氰基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、羟基、氨基甲酰基、羧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、羧基、脒基、胍基或硝基，

C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-7} -烷酰基、 C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、二- C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烷酰基、 C_{3-8} -环烷基氨基甲酰基、 C_{3-8} -环烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基- O -、芳基、芳酰基、芳氧基、芳氧基羰基、芳硫基、芳基硫烷基、芳基硫烷基、杂芳基、杂芳酰基或杂芳氧基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、氰基和 $-NR^{15}R^{16}$ ，

R^{15} 和 R^{16} 独立地是

氢或氨基甲酰基，

C_{1-6} -烷基，它可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基，或

C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、 C_{1-6} -烷基氨基甲酰基、二- C_{1-6} -烷基氨基甲酰基或 C_{1-6} -烷氧基羰基，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，

或者 R^{15} 和 R^{16} 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥，它们可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自卤素和羟基，

或者两个或多个 R^3 与 R^4 、 R^4 与 R^5 、 R^5 与 R^6 、 R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^8 、 R^8 与 R^9 、 R^9 与 R^6 和 R^8 与 R^{10} 一起构成选自 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 和 C_{3-5} -亚烷基的桥，

或者 R^{11} 与 R^3 、 R^{11} 与 R^7 或 R^{11} 与 R^{10} 一起构成选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$ 的桥，

R^{13} 是

氢，

C_{1-6} -烷基，它可以可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基，

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基，它们可以可选地被一个或多个取代基取

代, 取代基选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基,

$-Y-$ 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$,
 R^{14} 是

氢,

C_{1-6} -烷基, 它可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素、羟基、氰基和氨基,

C_{3-8} -环烷基或 C_{5-8} -环烯基, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素、羟基、氰基和氨基,

R^{17} 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基,

R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢、卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基,

及其任意非对映体或对映体或互变形式、包括它们的混合物, 或其药学上可接受的盐。

在另一种实施方式中, R^1 是

氢,

可选被一个或多个取代基取代的 C_{1-6} -烷基, 取代基选自 C_{3-8} -环烷基、 C_{5-8} -环烯基、卤素和羟基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

在另一种实施方式中, R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥或 C_{3-6} -亚烯基桥, 它们可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

在另一种实施方式中, R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{3-6} -亚烷基桥, 它可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

在另一种实施方式中, R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{4-5} -亚烷基桥, 它可以可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自卤素和羟基。

在另一种实施方式中, R^1 是

C_{1-6} -烷基,

或者 R^1 和 R^2 一起构成 C_{4-5} -亚烷基桥。

在另一种实施方式中, R^1 和 R^2 一起构成 C_{4-5} -亚烷基桥。

在另一种实施方式中, R^1 和 R^2 一起构成 C_4 -亚烷基桥。

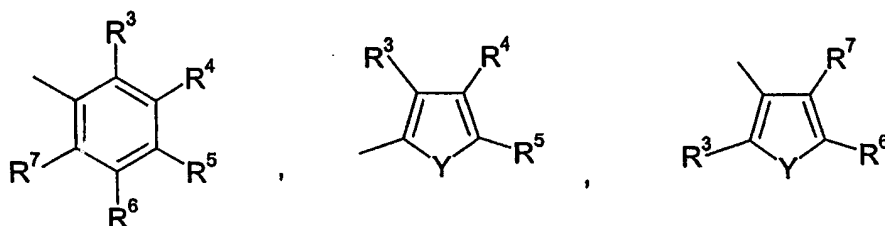
在另一种实施方式中, R^1 和 R^2 一起构成 C_5 -亚烷基桥。

在另一种实施方式中, m 是 1。

在另一种实施方式中, n 是 1 或 2。

在另一种实施方式中, n 是 1。

在另一种实施方式中, X 是

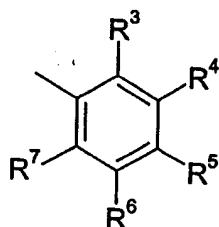


其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是如权利要求 1 所定义的。

在另一种实施方式中, $-Y-$ 是 $-O-$ 或 $-S-$ 。

在另一种实施方式中, $-Y-$ 是 $-O-$ 。

在另一种实施方式中, X 是



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是如权利要求 1 所定义的。

在另一种实施方式中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自

氢、卤素、氰基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或硝基, 其中 R^{15} 和 R^{16} 是如权利要求 1 所定义的,

C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-6} -环烷基羰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基或 C_{1-6} -烷基磺酰基-0-, 它们可以可选地被一个或多个卤素取代,

或者 R^4 和 R^5 一起构成 $-OCH_2O-$ 桥,

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

在另一种实施方式中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自氢、卤素、氰基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$,

C_{1-6} -烷氧基、1, 2, 4-三唑基、环丙烷酰基或 C_{1-6} -烷基磺酰基-0-, 它们可以可选地被一个或多个卤素取代,

或者 R^4 和 R^5 一起构成 $-OCH_2O-$ 桥,

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

在另一种实施方式中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自氢、卤素、氰基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$,

$-O-CH_3$ 、1, 2, 4-三唑基、 $-O-CH_2CH_3$ 或 CH_3 -磺酰基-0-, 它们可以可选地被一个或多个卤素取代,

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

在另一种实施方式中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自氢、卤素、氰基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$,

$-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 、 CH_3 -磺酰基-0-或 CF_3 -磺酰基-0-,

或者 R^{11} 和 R^3 一起构成选自 $-O-$ 或 $-S-$ 的桥。

在另一种实施方式中, R^{11} 是氢。

在另一种实施方式中, R^{12} 是氢或 C_{1-6} -烷基。

在另一种实施方式中, R^{12} 是氢或甲基。

在另一种实施方式中, R^{15} 是氢。

在另一种实施方式中, R^{16} 是氢。

在另一种实施方式中, R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 都是氢。

本发明化合物可以是手性的, 任意所分离的对映体、纯净或部分纯净的对映体或其外消旋混合物都包括在本发明的范围内。

此外, 当在分子中存在双键或者完全或部分饱和的环系或者一个以

上不对称中心或者旋转性受限的键时，可以生成非对映体。任意所分离的非对映体、纯净或部分纯净的非对映体或其混合物都包括在本发明的范围内。

此外，一些本发明化合物可以存在不同的互变形式，任意化合物所能够生成的互变形式都包括在本发明的范围内。

本发明还涵盖本发明化合物的药学上可接受的盐。这类盐包括药学上可接受的酸加成盐、药学上可接受的金属盐、铵与烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。适合的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、硝酸等。适合的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、扑酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对-氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸等。药学上可接受的无机或有机酸加成盐的进一步实例包括在 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 中所列举的药学上可接受的盐，引用在此作为参考文献。金属盐的实例包括锂、钠、钾、镁的盐等。铵与烷基化铵盐的实例包括铵、甲基铵、二甲基铵、三甲基铵、乙基铵、羟乙基铵、二乙基铵、丁基铵、四甲基铵盐等。

作为药学上可接受的酸加成盐还包括本发明化合物所能够生成的水合物。

酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物而获得。在替代方式中，可以将游离碱溶于含有适当的酸的适合的溶剂，蒸发溶剂或者分开盐与溶剂，从而分离盐。

利用本领域技术人员熟知的方法，本发明化合物可以与标准的低分子量溶剂生成溶剂化物。这类溶剂化物也被涵盖在本发明的范围内。

本发明还涵盖本发明化合物的前体药物，它们在给药后，在变为活性药理学物质之前经历代谢过程的化学转化。一般而言，这类前体药物将是本发明化合物的功能衍生物，它们容易体内转化为所需式(I)化合

物。适合的前体药物衍生物的常规选择与制备工艺例如描述在"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

本发明还涵盖本发明化合物的活性代谢产物。

本发明化合物相互作用于组胺 H3 受体, 因此可用于治疗多种病症和障碍, 其中组胺 H3 受体相互作用是有益的。

因此, 本发明在另一方面涉及用作药物组合物的通式 (I) 化合物及其任意非对映体或对映体或互变形式, 包括它们的混合物或其药学上可接受的盐。

本发明还涉及药物组合物, 包含作为活性成分的至少一种式 (I) 化合物或其任意非对映体或对映体或互变形式, 包括它们的混合物或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂。

此外, 本发明涉及通式 (I) 化合物及其任意非对映体或对映体或互变形式、包括它们的混合物或其药学上可接受的盐用于制备药物组合物的用途, 该药物组合物用于治疗涉及组胺 H3 受体的障碍和疾病。

本发明在另一方面涉及涉及组胺 H3 受体的疾病和障碍的治疗方法, 该方法包含在需要时对受治疗者给以有效量的式 (I) 化合物及其任意非对映体或对映体或互变形式、包括它们的混合物或其药学上可接受的盐或者包含它们的药物组合物。

本发明在一方面涉及具有组胺 H3 受体拮抗活性或反激动活性的化合物, 它们因此可以用于治疗多种病症和障碍, 其中组胺 H3 受体阻滞是有益的。

本发明在另一方面涉及具有组胺 H3 受体激动活性的化合物, 它们因此可以用于治疗多种病症和障碍, 其中组胺 H3 受体活化是有益的。

在优选的发明实施方式中, 本发明化合物用于制备降低体重的药物组合物。

在优选的发明实施方式中, 本发明化合物用于制备治疗超重或肥胖的药物组合物。

在另一种优选的发明实施方式中, 本发明化合物用于制备抑制食欲或诱发饱满感的药物组合物。

在进一步优选的发明实施方式中，本发明化合物用于制备预防和/或治疗涉及超重或肥胖的障碍和疾病，例如动脉粥样硬化、高血压、IGT（葡萄糖耐量异常）、糖尿病（尤其是2型糖尿病（NIDDM（非胰岛素依赖型糖尿病）））、血脂异常、冠心病、胆囊疾病、骨关节炎和各种类型的癌症（例如子宫内膜、乳腺、前列腺和结肠癌症）。

在更进一步优选的发明实施方式中，本发明化合物用于制备预防和/或治疗进食障碍的药物组合物，例如食欲过盛和暴饮暴食。

在进一步优选的发明实施方式中，本发明化合物用于制备治疗IGT的药物组合物。

在进一步优选的发明实施方式中，本发明化合物用于制备治疗2型糖尿病的药物组合物。这类治疗尤其包括出于延缓或预防IGT发展为2型糖尿病以及延缓或预防非胰岛素需求的2型糖尿病进展为胰岛素需求的2型糖尿病的目的的治疗。

本发明化合物还可以用于治疗气道障碍，例如气喘，用作抗腹泻剂，用于调制胃酸分泌。

此外，本发明化合物可以用于治疗与睡眠-苏醒调节有关的疾病和治疗嗜眠症和注意涣散症。

而且，本发明化合物可以用作CNS刺激剂或镇静剂。

本发明化合物还可以用于治疗与癫痫有关的病症。另外，本发明化合物可以用于治疗晕动病和眩晕。此外，它们可以用作下丘脑-垂体分泌调节剂、抗抑郁剂、脑循环调制剂，用于治疗肠易激综合征。

此外，本发明化合物可以用于治疗痴呆和阿尔茨海默氏病。

本发明化合物还可以用于治疗变应性鼻炎、溃疡或食欲缺乏。

本发明化合物此外可以用于治疗偏头痛，参见McLeod et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 287 (1998), 43-50, 用于治疗心肌梗塞，参见Mackins et al., Expert Opinion on Investigational Drugs 9 (2000), 2537-2542。

在进一步的发明方面，用本发明化合物治疗患者是与饮食和/或锻炼相结合的。

在进一步的发明方面,本发明化合物是与一种或多种其他活性物质按任意适合比例联合给药的。这类其他活性剂可以选自治肥胖药、抗糖尿病剂、抗血脂异常剂、抗高血压剂、由糖尿病所致或与之有关的并发症的治疗剂、和由肥胖所致或与之有关的并发症与障碍的治疗剂。

因而,在进一步的发明方面,本发明化合物是与一种或多种治肥胖药或食欲调节剂联合给药的。

这类药物可以选自下组: CART(可卡因苯丙胺调节的转录)激动剂、NPY(神经肽 Y)拮抗剂、MC4(melanocortin 4)激动剂、MC3(melanocortin 3)激动剂、orexin 拮抗剂、TNF(肿瘤坏死因子)激动剂、CRF(促皮质素释放因子)激动剂、CRF BP(促皮质素释放因子结合蛋白)拮抗剂、urocortin 激动剂、 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂(例如 CL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267 或 AZ-40140)、MSH(促黑激素)激动剂、MCH(黑素细胞浓缩激素)拮抗剂、CCK(缩胆囊肽)激动剂、血清素再摄取抑制剂(例如氟西汀、seroxat 或西酞普兰)、血清素与去甲肾上腺素再摄取抑制剂、混合型血清素与去甲肾上腺素能化合物、5HT(血清素)激动剂、铃蟾肽激动剂、神经节肽拮抗剂、生长激素、生长因子(例如促乳素或胎盘催乳素)、生长激素释放化合物、TRH(促甲状腺素释放激素)激动剂、UCP2 或 3(解偶联蛋白 2 或 3)调制剂、苗条蛋白激动剂、DA 激动剂(溴隐亭、doprexin)、脂酶/淀粉酶抑制剂、PPAR(过氧化物酶体增殖物活化受体)调制剂、RXR(类视黄酸 X 受体)调制剂、TR β 激动剂、AGRP(刺豚鼠相关性蛋白)抑制剂、类阿片拮抗剂(例如纳曲酮)、exendin-4、GLP-1 和睫状神经营养因子。

在一种发明实施方式中,治肥胖药是苗条蛋白。

在另一种实施方式中,治肥胖药是右苯丙胺或苯丙胺。

在另一种实施方式中,治肥胖药是芬氟拉明或右芬氟拉明。

在另一种实施方式中,治肥胖药是西布曲明。

在进一步的实施方式中,治肥胖药是奥利司他。

在另一种实施方式中,治肥胖药是马引噪或芬特明。

在另一种实施方式中,治肥胖药是苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、

安非他酮、托吡酯或 ecopipam。

在更进一步的方面，本发明化合物是与一种或多种抗糖尿病剂联合给药的。

有关的抗糖尿病剂包括胰岛素、胰岛素类似物与衍生物，例如公开在下列文献中的那些：EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S)，例如 N^{EB29}-十四烷酰 des (B30)人胰岛素；EP 0 214 826 和 EP 0 705 275 (Novo Nordisk A/S)，例如 Asp^{B28}人胰岛素；US 5,504,188 (Eli Lilly)，例如 Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素；EP 0 368 187 (Aventis)，例如 Lantus®，它们都引用在此作为参考文献；GLP-1 衍生物，例如公开在 WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S) 中的那些，引用在此作为参考文献，以及口服有效的降血糖剂。

口服有效的降血糖剂优选地包含咪唑啉类；磺酰脲类；双胍类；meglitinides；噁二唑烷二酮类；噻唑烷二酮类；胰岛素致敏剂； α -糖苷酶抑制剂；作用于 ATP 依赖型 β -细胞钾通道的药物，例如钾通道开放剂，例如公开在 WO 97/26265、WO 99/03861 和 WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) 中的那些，引用在此作为参考文献；mitiglinide；或钾通道阻滞剂，例如 BTS-67582、nateglinide；胰高血糖素拮抗剂，例如公开在 WO 99/01423 和 WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中的那些，引用在此作为参考文献；GLP-1 激动剂，例如公开在 WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中的那些，引用在此作为参考文献；DPP-IV (二肽基肽酶-IV) 抑制剂；PTP 酶 (蛋白质酪氨酸磷酸酶) 抑制剂；参与糖异生和/或糖原分解调节的肝酶抑制剂；葡萄糖摄取调制剂；GSK-3 (糖原合成激酶-3) 抑制剂；改变脂质代谢的化合物，例如抗血脂异常剂；降低食物摄取的化合物；PPAR (过氧化物酶体增殖物活化受体)；RXR (类视黄酸 X 受体) 激动剂，例如 ALRT-268、LG-1268 或 LG-1069。

在一种发明实施方式中，本发明化合物是与胰岛素或胰岛素类似物或衍生物联合给药的，例如 N^{EB29}-十四烷酰 des (B30)人胰岛素、Asp^{B28}人胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、Lantus®或者包含一种或多种它们的

混合制备物。

在进一步的发明实施方式中，本发明化合物是与一种磺酰脲联合给药的，例如甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲、格列齐特或格列本脲(glyburide)。

在另一种发明实施方式中，本发明化合物是与一种双胍联合给药的，例如甲福明。

在另外一种实施方式中，本发明化合物是与一种 meglitinide 联合给药的，例如瑞格列奈或 nateglinide。

在另一种发明实施方式中，本发明化合物是与一种噻唑烷二酮胰岛素致敏剂联合给药的，例如曲格列酮、西格列酮、吡格列酮、罗格列酮、伊格列酮、达格列酮、恩格列酮、CS-011/CI-1037 或 T 174 或者公开在 WO 97/41097、WO 97/41119、WO 97/41120、WO 00/41121 和 WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation) 中的化合物，引用在此作为参考文献。

在另一种发明实施方式中，本发明化合物可以与一种胰岛素致敏剂联合给药，例如 GI 262570、YM-440、MCC-555、JTT-501、AR-H039242、KRP-297、GW-409544、CRE-16336、AR-H049020、LY510929、MBX-102、CLX-0940、GW-501516 或者公开在 WO 99/19313、WO 00/50414、WO 00/63191、WO 00/63192、WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) 和 WO 00/23425、WO 00/23415、WO 00/23451、WO 00/23445、WO 00/23417、WO 00/23416、WO 00/63153、WO 00/63196、WO 00/63209、WO 00/63190 和 WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S)，引用在此作为参考文献。

在进一步的发明实施方式中，本发明化合物是与一种 α -糖苷酶抑制剂联合给药的，例如伏格列波糖、乙格列酯、米格列醇或阿卡波糖。

在另一种发明实施方式中，本发明化合物是与一种作用于 ATP 依赖型细胞钾通道的药物联合给药的，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、BTS-67582 或瑞格列奈。

在另外一种发明实施方式中，本发明化合物可以与 nateglinide 联

合给药。

在另外一种发明实施方式中，本发明化合物是与一种抗血脂异常剂联合给药的，例如考来烯胺、考来替泊、氟贝特、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、西伐他汀、普罗布考或右旋甲状腺素。

在发明的另一方面，本发明化合物是与一种以上上述化合物联合给药的，例如甲福明与一种磺酰脲，例如格列本脲；一种磺酰脲与阿卡糖；nateglinide与甲福明；阿卡波糖与甲福明；一种磺酰脲、甲福明与曲格列酮；胰岛素与一种磺酰脲；胰岛素与甲福明；胰岛素、甲福明与一种磺酰脲；胰岛素与曲格列酮；胰岛素与洛伐他汀；等等。

此外，本发明化合物可以与一种或多种抗高血压剂联合给药。抗高血压剂的实例是 β -阻滞剂，例如阿普洛尔、阿替洛尔、塞吗洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和美托洛尔；ACE（血管紧张素转化酶）抑制剂，例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利和雷米普利；钙通道阻滞剂，例如硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、依拉地平、尼莫地平、地尔硫革和维拉帕米；和 α -阻滞剂，例如多沙唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪和特拉唑嗪。进一步可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995。

应当理解，根据本发明的化合物与一种或多种上述化合物和可选的一种或多种进一步的药理活性物质的任意适合的组合都被视为属于本发明的范围。

药物组合物

本发明化合物可以单独给药或者与药学上可接受的载体或赋形剂联合给药，分单剂或多剂。根据本发明的药物组合物可以这样配制，按照常规技术，例如公开在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 中的那些，使用药学上可接受的载体或稀释剂以及任意其他已知的助剂和赋形剂。

药物组合物可以被特定配制成用于借助任意适合途径给药，例如口

服、直肠、鼻、肺、局部（包括颊和舌下）、透皮、脑池内、腹膜内、阴道和肠胃外（包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和真皮内）途径，口服途径是优选的。将被领会的是，优选的途径将依赖于受治疗者的一般条件与年龄、所治疗病症的属性和所选择的活性成分。

用于口服给药的药物组合物包括固体剂型，例如胶囊剂、片剂、糖锭剂、丸剂、锭剂、粉剂和颗粒剂。在适当时，它们可以带有包衣，例如肠溶衣，或者它们可以按照本领域熟知的方法被这样配制，以提供活性成分的控制释放，例如持续或延长的释放。

用于口服给药的液体剂型包括溶液、乳液、混悬液、糖浆剂和酏剂。

用于肠胃外给药的药物组合物包括无菌的水性与非水性可注射溶液、分散体、混悬液或乳液，以及无菌的粉剂，在使用前再生为无菌的可注射溶液或分散体。药库注射制剂也被涵盖在本发明的范围内。

其他适合的给药剂型包括栓剂、喷雾剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴剂、植入物等。

典型的口服剂量在约 0.001 至约 100mg/kg 体重每天的范围内，优选约 0.01 至约 50mg/kg 体重每天，更优选约 0.05 至约 10mg/kg 体重每天，分一剂或多剂给药，例如 1 至 3 剂。精确的剂量将依赖于给药的频率与方式、受治疗者的性别、年龄、体重与一般条件、所治疗病症和所治疗伴发疾病的属性与严重性和本领域技术人员显而易见的其他因素。

借助本领域技术人员已知的方法，制剂可以适宜地呈现单位剂型。典型的用于口服给药的单位剂型每天一或多次，例如每天 1 至 3 次，可以含有 0.05 至约 1000mg、优选约 0.1 至约 500mg、更优选约 0.5mg 至约 200mg。

就肠胃外途径而言，例如静脉内、鞘内、肌内和相似的给药，典型的剂量是口服给药所采用的剂量的大约一半。

本发明化合物一般采用游离物质或其药学上可接受的盐。一个实例是具有游离碱实用性的化合物的酸加成盐。当式(I)化合物含有游离碱时，这类盐是按照常规方式制备的，将式(I)游离碱的溶液或混悬液用化学当量的药学上可接受的酸处理，例如无机和有机酸。代表性实例在

上文提到过。具有羟基的化合物的生理学上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与适合阳离子的组合，例如钠或铵离子。

就肠胃外给药而言，可以采用新颖的式(I)化合物在无菌水溶液、含水丙二醇或者芝麻或花生油中的溶液。如果必要的话，这类水溶液应当被适当缓冲，液体稀释剂首先被足量盐水或葡萄糖赋予等渗性。水溶液特别适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射。所采用的无菌水性介质都是容易为本领域技术人员已知的工艺所获得的。

适合的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例有乳糖、白土、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例有糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯或水。类似地，载体或稀释剂可以包括本领域已知的任何持续释放材料，例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，单独的或者与一种蜡混合。将新颖的式(I)化合物与药学上可接受的载体结合在一起所构成的药物组合物然后容易以多种适合于所公开的给药途径的剂型给药。借助药学领域已知的方法，制剂可以适宜地呈现单位剂型。

适合于口服给药的本发明制剂可以呈现离散的单元，例如胶囊或药片，每一单元含有预定量的活性成分，并且可以包括适合的赋形剂。这些制剂可以是粉剂或颗粒剂、在水性或非水性液体中的溶液或混悬液或者水包油型或油包水型乳剂。

如果使用固体载体用于口服给药，那么制备物可以是药片、以粉末或颗粒形式置于硬明胶胶囊中或者它可以是糖锭剂或锭剂的形式。固体载体的量将各不相同，但是通常将是约 25mg 至约 1g。

如果使用液体载体，那么制备物可以是糖浆剂、乳剂、软明胶胶囊剂或无菌可注射液体的形式，例如水性或非水性液体混悬液或溶液。

典型的片剂可以借助常规压片技术制备，可以含有：

片心：

活性化合物（游离化合物或其盐）	5.0mg
乳糖 Ph. Eur.	67.8mg

微晶纤维素 (Avicel)	31.4mg
Amberlite® IRP88*	1.0mg
硬脂酸镁 Ph. Eur.	q. s.
包衣:	
羟丙基甲基纤维素	约 9mg
Mywacett 9-40T**	约 0.9mg
*Polacrillin 钾 NF, 片剂崩解剂, Rohm and Haas	
**酰化甘油单酯, 用作膜衣增塑剂	

如果需要的话, 本发明化合物组合物可以包含式 (I) 化合物与进一步的药理活性物质的组合, 例如上文所述那些。

实施例

NMR 光谱是在 Bruker 300MHz 和 400MHz 仪器上记录的。HPLC-MS 是在 Perkin Elmer 仪器 (API 100) 上进行的。

HPLC (方法 A)

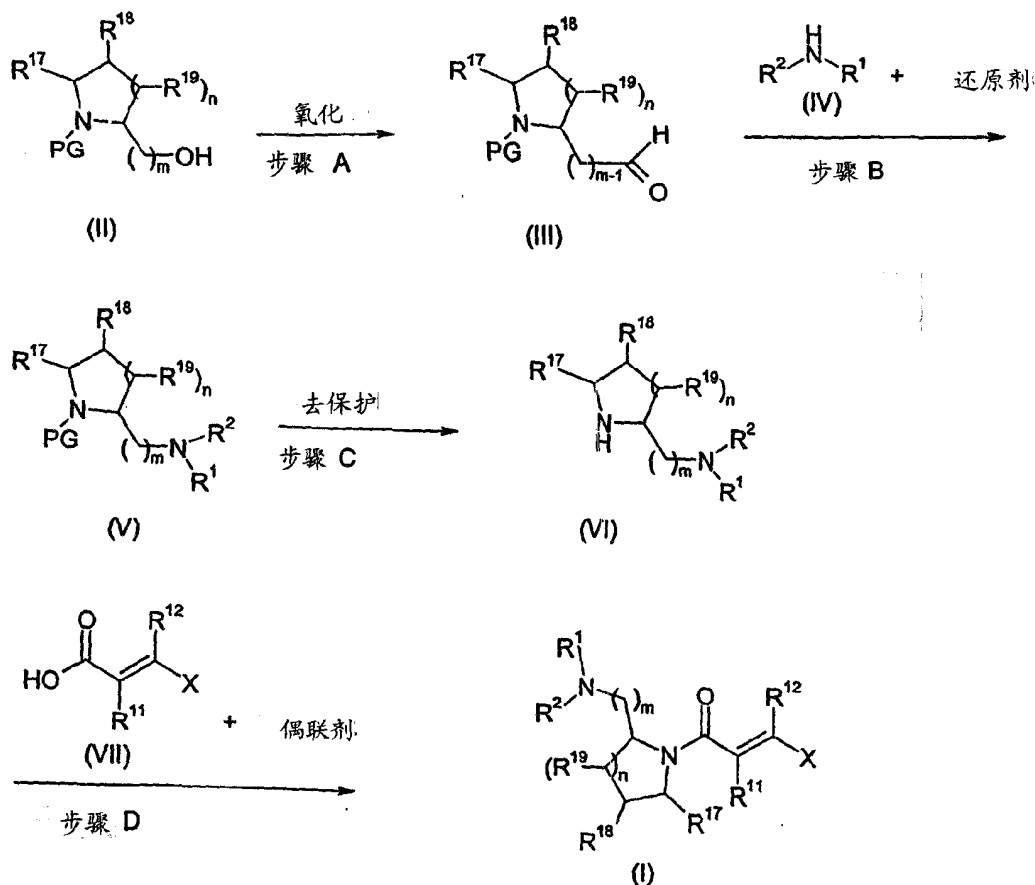
反相分析是利用 214 与 254nm 下的 UV 检测、在 218TP54 4.6mm x 150mm C-18 二氧化硅柱上进行的, 在 42°C 下按 1ml/min 洗脱。将柱子用 5%乙腈、85%水和 10%的 0.5%三氟乙酸水溶液平衡, 用 5%乙腈、85%水与 10%的 0.5%三氟乙酸溶液至 90%乙腈与 10%的 0.5%三氟乙酸溶液的线性梯度洗脱, 历经 15 分钟。

HPLC (方法 B)

RP 分析是利用装有 Waters 2487 双波段检测器的 Alliance Waters 2695 系统进行的。UV 检测是利用 Symmetry C18, 3.5 μ m, 3.0mm x 100mm 柱收集的。用 5-90%乙腈、90-0%水与 5%三氟乙酸 (1.0%) 水溶液的线性梯度洗脱, 历经 8 分钟, 流速 1.0mL/min。

一般工艺 (A)

根据本发明的式 (I) 化合物可以按照一般工艺 (A) 制备:



步骤 A: 通式 (I) 化合物是从通式 (II) N-保护的氨基醇制备的。保护基团可以选自本领域已知的和文献所述的保护基团 (T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc., New York, 1991)。借助本领域已知的适合方法氧化通式 (II) 氨基醇, 例如使用草酰氯和二甲基亚砷或者二环己基碳二亚胺和二甲基亚砷, 得到通式 (III) 醛。

步骤 B:

使通式 (III) 醛与通式 (IV) 胺在酸性或中性条件下与还原剂反应, 例如乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠, 得到通式 (V) 胺。

步骤 C:

借助本领域已知的和文献所述的方法除去保护基团 (T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991), 得到通式 (VI) 胺, 为游离

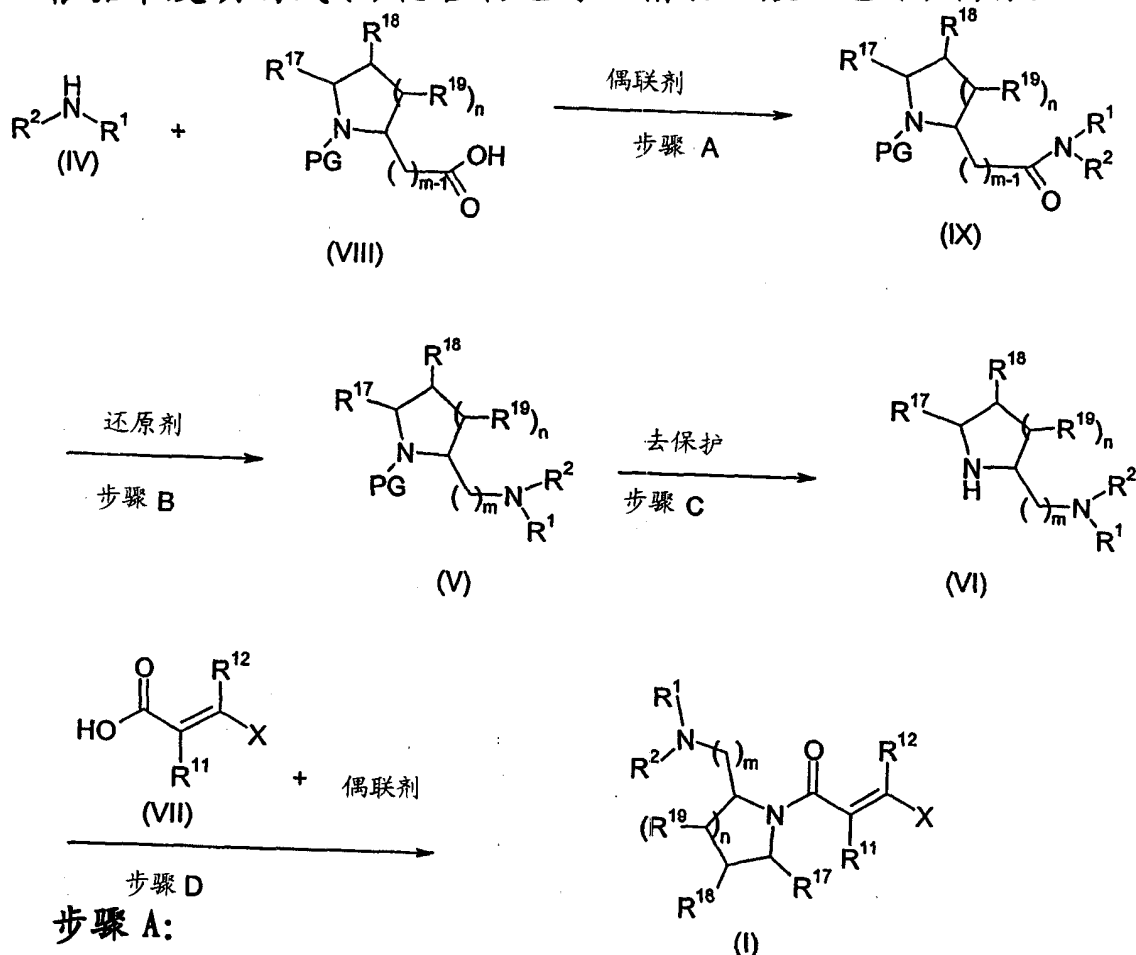
碱或盐。

步骤 D:

使通式(VI)胺——游离碱或盐——与式(VII)酸和偶联剂反应，偶联剂例如 1-羟基-7-氮杂苯并三唑与 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的组合或者 3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮与 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的组合，可选地在胺碱的存在下，例如三乙胺或乙基二异丙胺，或者与式(VII)酸的活化衍生物反应，例如酰氯、酰基咪唑或酚型酯，得到通式(I)化合物。

一般工艺(B)

根据本发明的式(I)化合物也可以借助一般工艺(B)制备:



步骤 A:

通式(I)化合物是从通式(VIII) N-保护的氨基酸合成的。保护基团可以选自本领域已知的和文献所述的保护基团(例如 T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991)。使通式(IV)胺——游离碱或盐

——与通式(VIII) N-保护的氨基酸和偶联剂反应, 偶联剂例如 1-羟基-7-氮杂苯并三唑与 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的组合或者 3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮与 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的组合, 可选地在胺碱的存在下, 例如三乙胺或乙基二异丙胺, 或者与通式(VIII)酸的活化衍生物反应, 例如酰氯、酰基咪唑或酚型酯, 得到通式(IX)化合物。

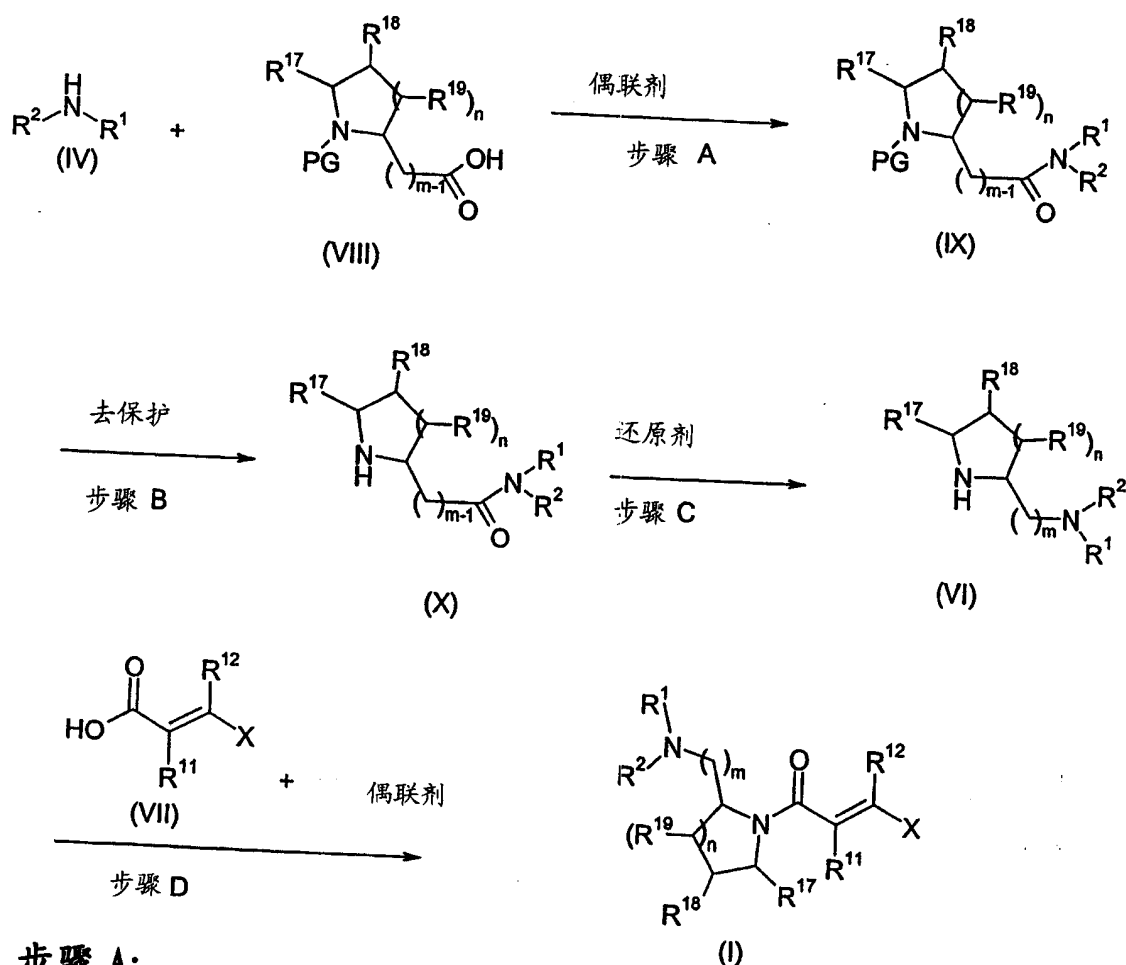
步骤 B:

将酰胺(IX)用适当的还原剂还原, 例如硼烷、硼氢化钠与碘的组合或者硼氢化钠与硫酸的组合, 得到通式(V)胺。

步骤 C 和步骤 D:

这些步骤等同于一般工艺(A)的步骤 C 和 D。

一般工艺 (C)



步骤 A:

该步骤等同于一般工艺 (B) 的步骤 A。

步骤 B:

借助本领域已知的方法除去胺的保护基团(例如 T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991), 得到通式(X)酰胺, 为游离碱或盐。

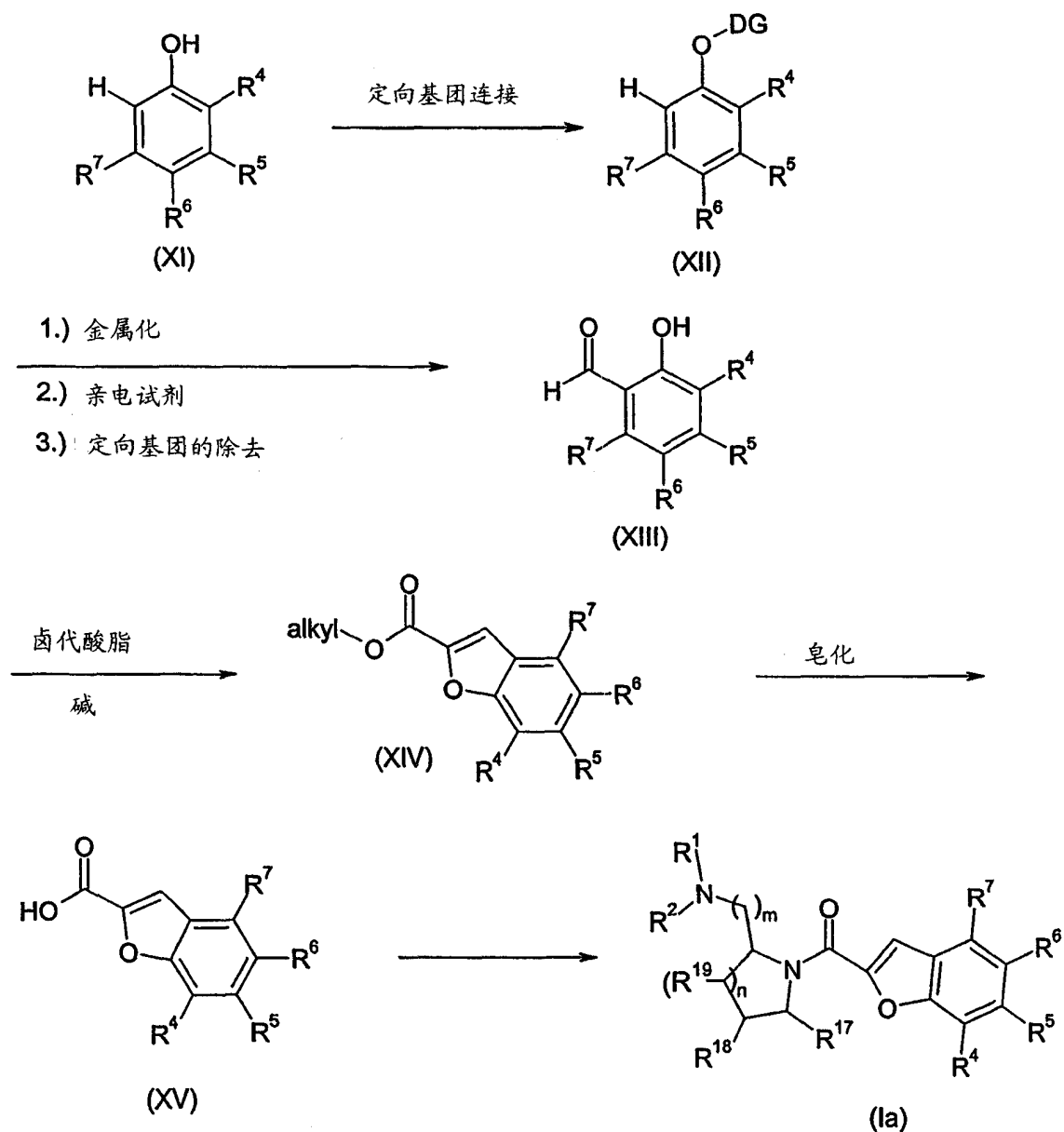
步骤 C:

将酰胺(X)用适当的还原剂还原, 例如氢化铝锂, 得到通式(VI)胺。

步骤 D:

该步骤等同于一般工艺(A)的步骤 D。

一般工艺 (D)



步骤 A:

使金属化定向基团 DG (例如 2-四氢吡喃基) 连接于 (XI) 型酚, 正如本领域技术人员所知或者文献所述 (例如 T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2nd edition, John Wiley

& Sons Inc. New York, 1991), 得到 (XII) 型化合物。

步骤 B:

将 (XII) 型化合物用烷基金属试剂处理, 例如正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂, 使用或者不用螯合剂, 例如 N, N, N', N'-四甲基乙二胺, 在适当的温度下, 例如在 -78°C 与室温之间的温度下, 历时适当的时间 (5 分钟 - 16 小时)。加入适合的亲电试剂, 例如 N, N-二甲基甲酰胺。在操作期间或者利用本领域技术人员已知的或文献所述的方法除去定向基团 (例如 T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991), 得到 (XIII) 型醛。

步骤 C:

使 (XIII) 型醛与适合的 2-卤代酸酯反应, 例如溴代丙二酸二乙酯, 在适当的碱的存在下, 例如碳酸钾, 在适当的溶剂中, 例如甲乙酮, 在适当的温度下, 例如在 0°C 与 200°C 之间, 得到 (XIV) 型酯。

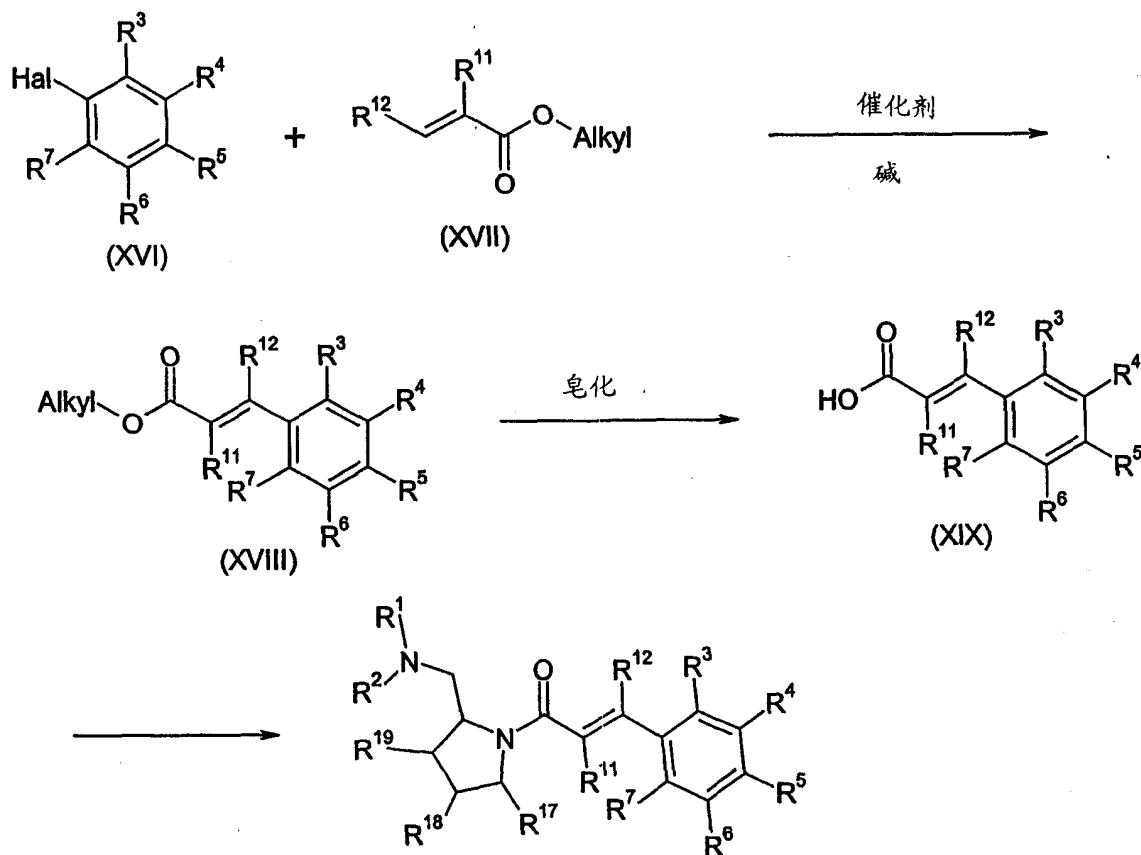
步骤 D:

将 (XIV) 型酯用本领域技术人员已知的或文献所述的方法皂化 (例如 T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991), 例如使用氢氧化钾在甲醇中的溶液或者氢氧化锂在二噁烷与水混合物中的溶液, 得到 (XV) 型酸。

步骤 E:

该步骤等同于一般工艺 (A) 的步骤 D。

一般工艺 (E)



步骤 A:

(Ib)

使适合的 halogenoarene、例如通式 (XVI) 溴或碘化合物与通式 (XVII) 烷基丙烯酸酯反应，在适合的催化剂的存在下，例如钯催化剂，例如乙酸钯 (II)，在适合的配体和适合的碱的存在下，前者例如三苯膦，后者例如胺碱，例如三乙胺或乙基二异丙胺，得到通式 (XVIII) 烷基丙烯酸酯。

步骤 B:

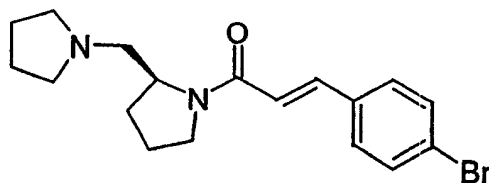
将 (XVIII) 型酯用本领域技术人员已知的或文献所述的方法皂化 (例如 T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991), 例如使用氢氧化钾在甲醇中的溶液或者氢氧化锂在二噁烷与水混合物中的溶液，得到 (XIX) 型酸。

步骤 C:

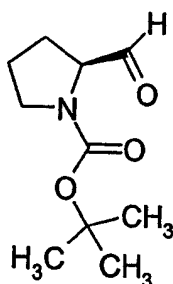
该步骤等同于一般工艺 (A) 的步骤 D，得到通式 (Ib) 化合物。

实施例 1 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



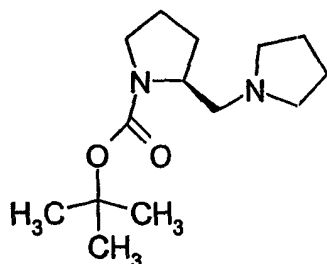
步骤 A: (S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯



在 -78°C 下, 将二甲基亚砜(7.06ml, 0.099mol)的二氯甲烷(10ml)溶液滴加到草酰氯(6.40ml, 0.075mol)的二氯甲烷(15ml)溶液中。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 20 分钟。加入(S)-1-(叔丁氧羰基)-2-吡咯烷甲醇(10g, 0.050mol)的二氯甲烷(50ml)溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 20 分钟。加入三乙胺(27.7ml, 0.199mol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 然后温热至室温。用 10%硫酸氢钠水溶液(60ml)洗涤。水相用二氯甲烷(30ml)萃取。合并有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)洗涤, 经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂, 得到 11.2g 粗的(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 无需纯化即可用于下一步。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.50 (m, 9 H); 1.75-2.20 (m, 4 H); 3.20-4.00 (m, 3 H); 4.05 and 4.20 (both t, together 1 H); 9.50 and 9.60 (both s, together 1 H).

步骤 B: (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯



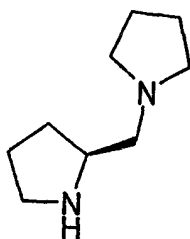
将三乙酰氧基硼氢化钠 (35.7g, 0.168mol) 加入到粗的 (S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (11.2g, 0.056mol)、吡咯烷 (5.16ml, 0.062mol) 与分子筛 (10g) 在二氯甲烷 (100ml) 中的混合物中。加入乙酸 (6.42g, 0.112mol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。过滤除去沉淀。滤液用 1N 氢氧化钠水溶液 (100ml) 和叔丁基甲基醚 (100ml) 洗涤。分离各相。水相用叔丁基甲基醚萃取 (3 x 80ml)。合并有机层，经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂。粗产物经过二氧化硅 (90g) 快速色谱纯化，使用乙酸乙酯/庚烷/三乙胺 (1:1, 5%) 作为洗脱剂，得到 9.23g (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (s, 9 H); 1.80-2.10 (m, 8 H); 2.50-3.70 (m, 8 H); 3.90 and 4.00 (both m, together 1 H);

HPLC (方法 A): 洗脱时间 10.70min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 255; 实测值: 255.

步骤 C: (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷



将 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (470ml, 1.5mol) 加入到 (S)-2-((吡

咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(9.23g, 0.036mol)的乙酸乙酯(100ml)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌45分钟。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(200ml)。在真空中除去溶剂,得到10.30g (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷的二盐酸盐。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.60-2.30 (m, 8 H); 3.10 (m, 2 H); 3.25 (m, 2 H); 3.55 (m, 1 H); 3.70 (m, 3 H); 3.90 (m, 1 H); 9.80 (br, 2 H); 11.20 (br, 1 H).

步骤 D:

在0°C下,将1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐加入到(E)-4-溴肉桂酸(0.50g, 2.20mmol)与3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(0.36g, 2.20mmol)在二氯甲烷(6ml)与N,N-二甲基甲酰胺(6ml)混合物中的溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌20分钟。加入(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷二盐酸盐(0.50g, 2.20mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(8ml)溶液。将反应混合物搅拌16小时,同时温热至室温。将其用乙酸乙酯(100ml)稀释,用盐水(100ml)洗涤,经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂。粗产物经过二氧化硅(40g)快速色谱纯化,使用二氯甲烷/甲醇/25%氨水作为洗脱剂,得到340mg标题化合物。

^1H -NMR (CDCl₃, 2组信号) δ 1.70-2.20 (m, 8 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.20 and 4.40 (both m, together 1 H); 7.70 and 7.90 (both d, together 1 H); 7.40 (m, 2 H); 7.50 (m, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.19min.

MS: [M+H]⁺计算值: 363; 实测值: 363.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

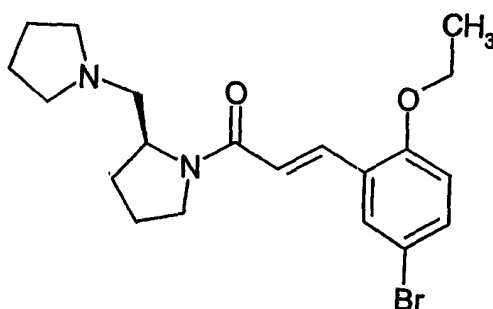
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (363.30+36.46+3 18.02)

Calcd.: C 47.64; H 6.66; N 6.17;

Found: C 47.41; H 6.68; N 7.39.

实施例 2 (一般工艺 (A))

(E)-3-(5-溴-2-乙氧基苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-5-溴-2-乙氧基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 300mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (t, 3 H); 1.80-2.20 (m, 8 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 1.60 and 1.70 (both m, together 2 H); 4.05 (q, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 (d, 1 H); 6.85 and 6.95 (both d, together 1 H); 7.35 (d, 1 H); 7.60 (dd, 1 H); 7.85 and 7.95 (both d, together 1 H);

HPLC (方法 A): 洗脱时间 9.89min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 407; 实测值: 407.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

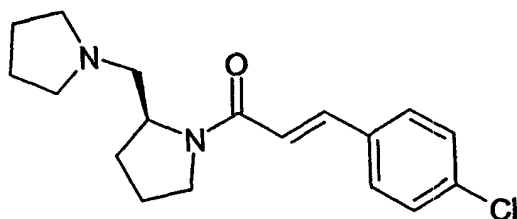
$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (407.35•36.46•18.02)

Calcd.: C 52.02; H 6.55; N 6.07;

Found: C 51.55; H 6.42; N 6.60.

实施例 3 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-氯苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-4-氯肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸，如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 310mg 标题化合物。

HPLC (方法 A): 洗脱时间 9.04min

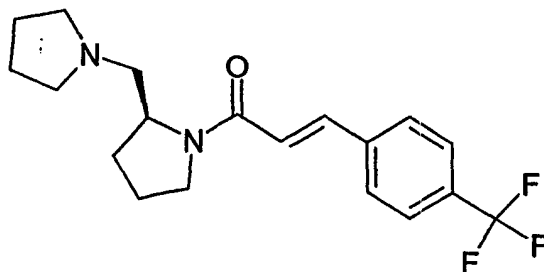
MS: $[M+H]^+$ 计算值: 319; 实测值: 319.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 2 组信号) δ 1.80-2.15 (m, 8 H); 3.10, 3.20, 3.30, 3.45, and 3.55-3.85 (m, together 8 H); 4.40 and 4.75 (both m, together 1 H); 7.05 and 7.15 (both d, together 1 H); 7.50 (m, 3 H); 7.80 and 7.90 (both d, together 2 H); 10.2 (br, 1 H).

实施例 4 (一般工艺 (A))

(E)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酮



使用 (E)-4-(三氟甲基)肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸，如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 160mg 标题化合物。

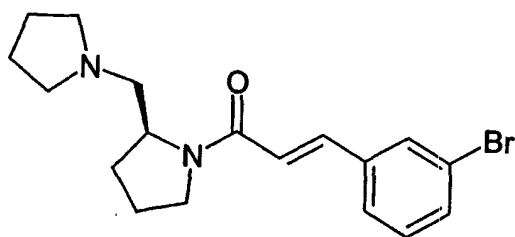
HPLC (方法 A): 洗脱时间 9.58min; MS: $[M+H]^+$ 计算值: 353; 实测值: 353.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 2 组信号) δ 1.80-2.15 (m, 8 H); 3.10, 3.25, 3.30, 3.45, and 3.55-3.80 (all m, together 8 H); 4.40 and 4.80 (both m, together 1 H); 7.20 and 7.30 (both d, together 1 H); 7.70 and 7.75 (both d, together 1 H); 7.75 and 7.80 (both d, together 2 H); 7.95 and 8.10 (both d, together 2 H); 10.25 (br, 1 H).

实施例 5 (一般工艺 (A))

(E)-3-(3-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-3-溴肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 290mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.70-1.85 (m, 4 H); 1.90-2.20 (m, 5 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.60 (t, 1 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.95 (both d, together 1 H); 7.45 (m, 2 H); 7.60 (d, 1 H); 7.80 (t, 1 H);

HPLC (方法 A): 洗脱时间 9.10min.

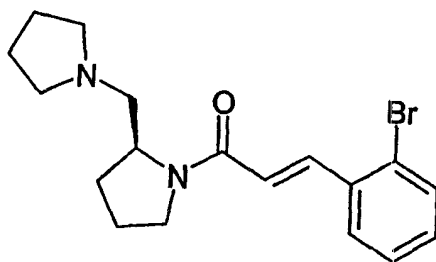
MS: $[M+H]^+$ 计算值: 363; 实测值: 363.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。

加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 6 (一般工艺(A))

(E)-3-(2-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-2-溴肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 250mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.50-1.90 (m, 4 H); 1.90-2.20 (m, 4 H); 2.50-2.85 (m, 6 H); 3.55-3.80 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.65 and 6.85 (both d, together 1 H); 7.10-7.40 (m, 2 H); 7.50-7.70 (m, 2 H); 8.05 (d, 1 H);

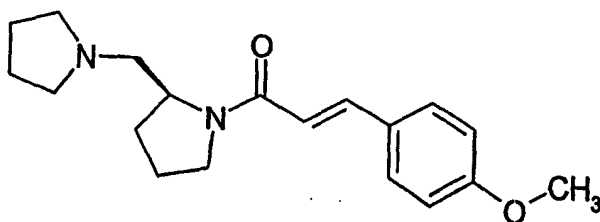
HPLC (方法 A): 洗脱时间 8.89min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 363; 实测值: 363.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 7 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-甲氧基苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-4-甲氧基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.90-2.10 (m, 3 H); 2.20 (m, 2 H); 2.45-2.80 (m, 5 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 3.85 (s, 3 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.60 and 6.75 (both d, together 1 H); 6.90 (m, 2 H); 7.48 (d, 2 H); 7.64 and 7.65 (both d, together 1 H);

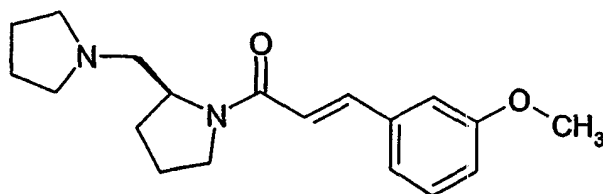
HPLC (方法 A): 洗脱时间 7.91min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 315; 实测值: 315.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 8 (一般工艺(A))

(E)-3-(3-甲氧基苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-3-甲氧基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成

420mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.90-2.20 (m, 5 H); 2.45-2.80 (m, 5 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 3.85 (s, 3 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.85 (both d, together 1 H); 6.90 (dd, 1 H); 7.05 (s, 1 H); 7.15 (d, 1 H); 7.30 (m, 1 H); 7.70 (d, 1 H);

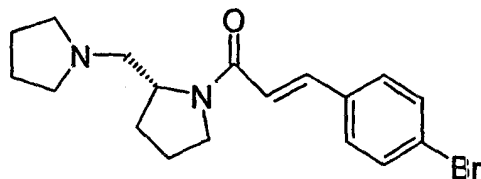
HPLC (方法 A): 洗脱时间 7.99min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 315; 实测值: 315.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 9 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-溴苯基)-1-((R)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (R)-1-(叔丁氧羰基)-2-吡咯烷甲醇代替 (S)-1-(叔丁氧羰基)-2-吡咯烷甲醇, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 520mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.70-2.20 (m, 8 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 7.70 and 7.90 (both d, together 1 H); 7.40 (m, 2 H); 7.50 (m, 2 H); 7.65 (d, 1 H);

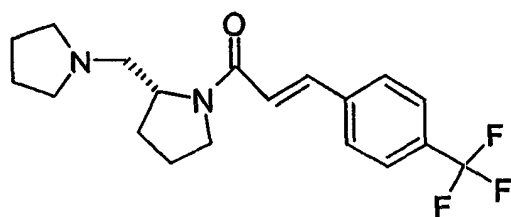
HPLC (方法 A): 洗脱时间 9.05min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 363; 实测值: 363.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 10 (一般工艺 (A))

(E)-1-((R)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯酮



使用(R)-1-(叔丁氧羰基)-2-吡咯烷甲醇代替(S)-1-(叔丁氧羰基)-2-吡咯烷甲醇,用(E)-4-三氟甲基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 352mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.90-2.20 (m, 4 H); 2.45-1.85 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.65 (AB, 4 H); 7.70 (d, 1 H);

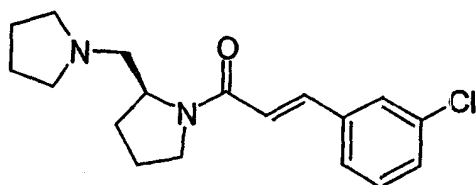
HPLC (方法 A): 洗脱时间 9.33min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 353; 实测值: 353.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 11 (一般工艺(A))

(E)-3-(3-氯苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-3-氯肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.40-2.75 (m, 6 H);

3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.20-7.40 (m, 3 H); 7.50 (s, 1 H); 7.65 (d, 1 H).

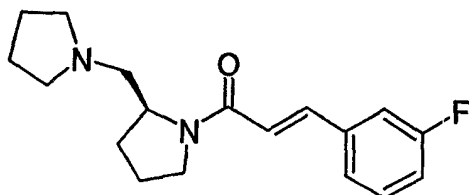
HPLC (方法 A): 洗脱时间 8.82min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 319; 实测值: 319.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 12 (一般工艺 (A))

(E)-3-(3-氟苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-3-氟肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 210mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.90-2.10 (m, 4 H); 2.45-2.75 (m, 7 H); 3.60 and 3.67 (t and d, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.05 (dt, 1 H); 7.20 (d, 1 H); 7.25-7.40 (m, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

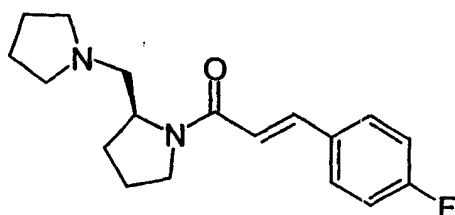
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.07min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 303; 实测值: 303.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 13 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-氟苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-4-氟肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 280mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.65 and 6.80 (both d, together 1 H); 7.05 (m, 2 H); 7.50 (m, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

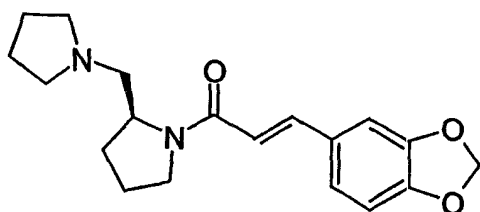
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.05min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 303; 实测值: 303.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 14 (一般工艺 (A))

(E)-3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.90-2.30 (m, 4 H); 2.45-2.80 (m, 6 H);

3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15-4.40 (both m, together 1 H); 6.00 (s, 2 H); 6.55 and 6.70 (both d, together 1 H); 6.80 (dd, 1 H); 7.00 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H); 7.60 (d, 1 H).

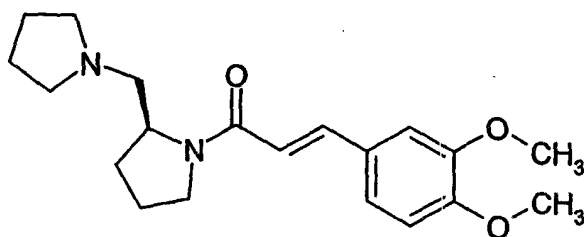
HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.86min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 329; 实测值: 329.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 15 (一般工艺 (A))

(E)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酯



使用 (E)-3,4-二甲氧基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酯所述合成 240mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.45-2.75 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 3.90 (s, 6 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.55 and 6.70 (both d, together 1 H); 6.85 (dd, 1 H); 7.05 (d, 1 H); 7.10 (dd, 1 H); 7.55 (d, 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.60min.

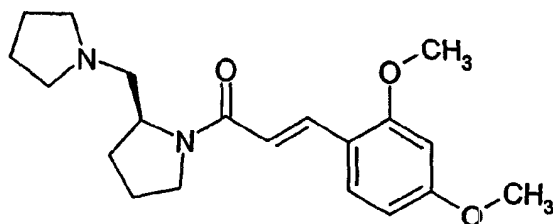
MS: $[M+H]^+$ 计算值: 345; 实测值: 345.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 16 (一般工艺 (A))

(E)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯

烷-1-基) 丙烯酮



使用 (E)-2,4-二甲氧基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 320mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.45-2.75 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 3.82 (s, 3 H); 3.85 (s, 3 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.45 (m, 2 H); 6.75 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.45 (dd, 1 H); 7.85 and 7.90 (both d, together 1 H).

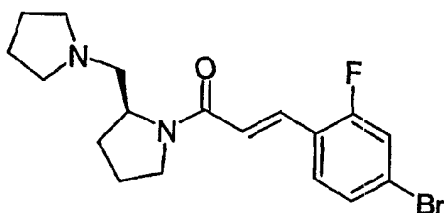
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.47min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 345; 实测值: 345.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 17 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-溴-2-氟苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-4-溴-2-氟肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 390mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.35-2.75 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.85 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.25-7.45 (m, 3 H); 7.65 and 7.70 (both d, together 1 H).

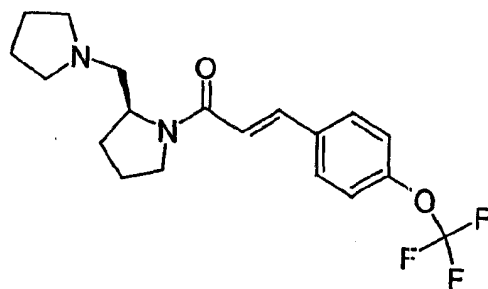
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.27min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 381; 实测值: 381.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 18 (一般工艺 (A))

(E)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酮



使用 (E)-4-三氟甲氧基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 98mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.80 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.85 (both d, together 1 H); 7.20 (d, 2 H); 7.55 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

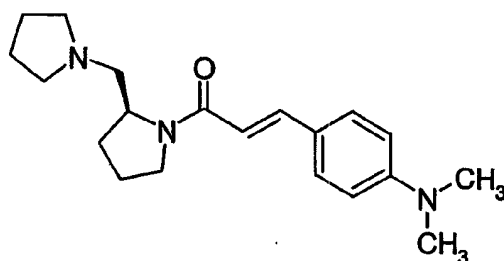
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.75min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 369; 实测值: 369.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 19 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-(二甲氨基)苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-4-(二甲氨基)肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 74mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.50-2.15 (m, 8 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 3.00 (s, 6 H); 3.60 and 3.65 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.45 (both m, together 1 H); 6.50 and 6.65 (both d, together 1 H); 6.67 (m, 2 H); 7.40 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

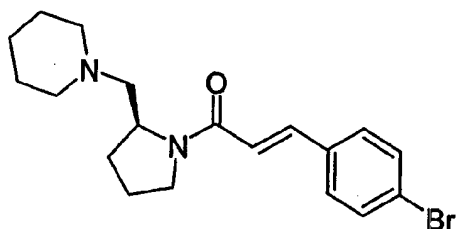
HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.23min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 328; 实测值: 328.

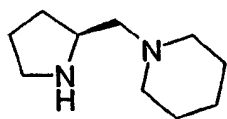
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 20 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



步骤 1: 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶



使用哌啶代替吡咯烷，如(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷所述合成 8.3g 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 游离碱) δ 1.30 (m, 1 H); 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.75 (m, 2 H); 1.90 (m, 1 H); 2.30 (m, 2 H); 2.35 (m, 2 H); 2.50 (m, 2 H); 2.65 (br, 1 H); 2.90 (m, 1 H); 3.00 (m, 1 H); 3.25 (m, 1 H).

步骤 2:

使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷，如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((2S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 520mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 2.85-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.95 (both d, together 1 H); 7.40 (d, 2 H); 7.50 (d, 2 H); 7.60 (d, 1 H).

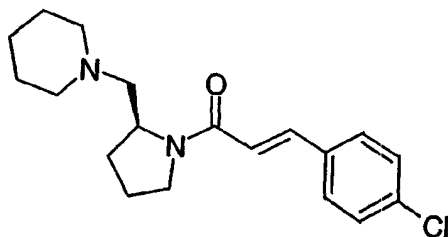
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.48min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 377; 实测值: 377.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 21 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-氯苯基)-1-((S)-((2-哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)

甲基)吡咯烷, 用(E)-4-氯肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 220mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.80-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.35 (d, 2 H); 7.45 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

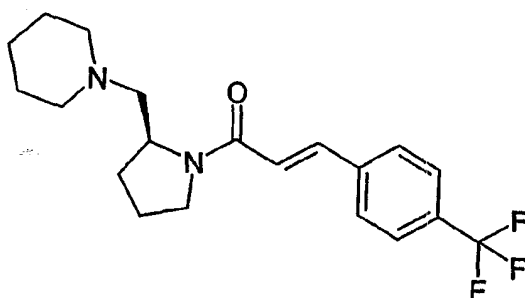
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.37min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 333; 实测值: 333.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 22 (一般工艺(A))

(E)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酮



使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 用(E)-4-(三氟甲基)肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 130mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.80-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.60 (m, 4 H); 7.70 (d, 1 H).

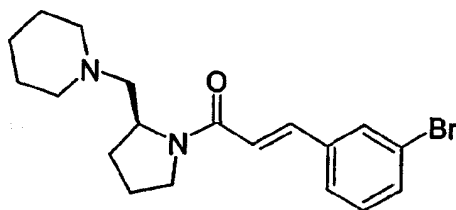
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.87min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 367; 实测值: 367.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 23 (一般工艺(A))

(E)-3-(3-溴苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 1-((S)-吡咯烷-2-基)甲基哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷，用(E)-3-溴肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸，如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 140mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.60 (m, 4 H); 1.80-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.95 (both d, together 1 H); 7.25 (m, 1 H); 7.45 (m, 1 H); 7.60 and 7.61 (both d, together 1 H); 7.70 (m, 1 H).

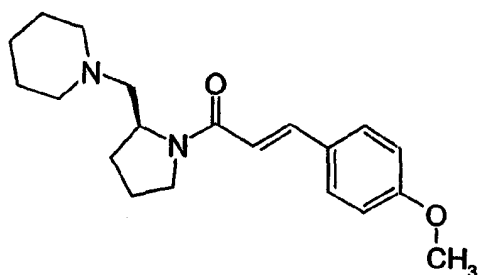
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.60min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 377; 实测值: 377.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 24 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-甲氧基苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 用(E)-4-甲氧基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮所述合成 160mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.85-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.60 and 6.75 (both d, together 1 H); 6.90 (m, 2 H); 7.50 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

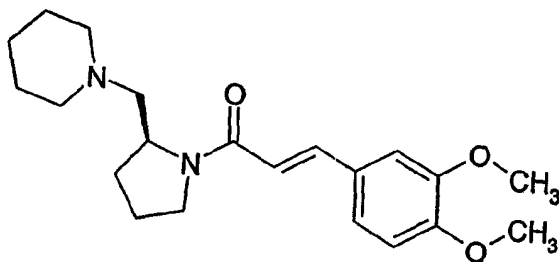
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.61min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 329; 实测值: 329.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 25 (一般工艺(A))

(E)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮



使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 用(E)-3,4-二甲氧基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮所述合成 190mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.80-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 3.90 (s, 6 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.55 and 6.75 (both d, together 1 H); 6.85 (m, 1 H); 7.10 (AB, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

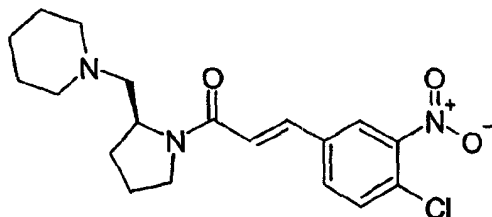
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.00min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 359; 实测值: 359.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 26 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-氯-3-硝基苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 用 (E)-4-氯-3-硝基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 200mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.85-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.50-7.70 (m, 2 H); 8.00 and 8.05 (both s, together 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.19min.

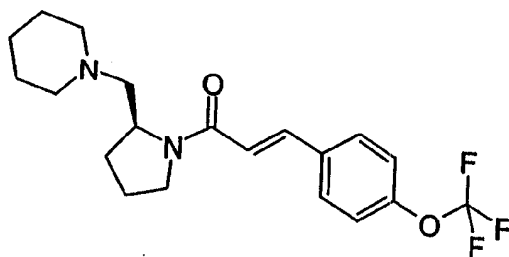
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 377; 实测值: 377.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 27 (一般工艺 (A))

(E)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲氧基))

基) 苯基) 丙烯酮



使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 用(E)-4-(三氟甲氧基)肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 370mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.85-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.20 (d, 2 H); 7.55 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

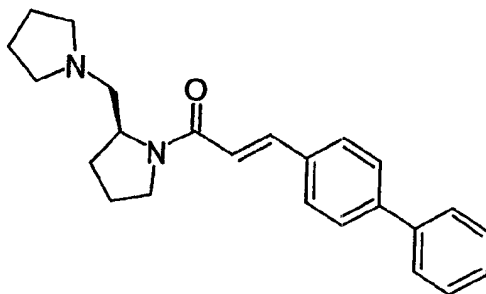
HPLC 方法 A: 洗脱时间 10.11min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 383; 实测值: 383.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 28 (一般工艺(A))

(E)-3-(联苯-4-基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-3-(联苯-4-基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-

溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 180mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.70-2.20 (m, 8 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (t and m, together 2 H); 4.20 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.30-7.50 (m, 3 H); 7.60 (m, 6 H); 7.75 (d, 1 H).

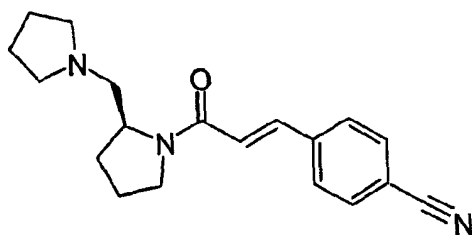
HPLC 方法 A: 洗脱时间 10.26min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 361; 实测值: 361.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 29 (一般工艺 (A))

4-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯基] 苄腈



使用 (E)-4-氰基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 180mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.55-7.70 (m, 5 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.46min.

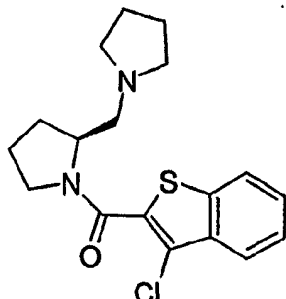
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 310; 实测值: 310.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物

溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 30 (一般工艺(A))

(3-氯苯并[b]噻吩-2-基)-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲酮



使用 3-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸所述合成 130mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 11.35-2.15 (m, 8 H); 2.20-3.00 (m, 6 H); 3.30-3.80 (m, 2 H); 4.5-4.55 (m, 1 H); 7.45 (m, 2 H); 7.80 (m, 2 H).

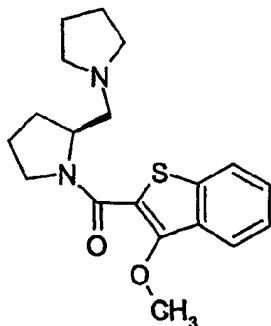
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.82min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 349; 实测值: 349.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 31 (一般工艺(A))

(3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲酮



使用 3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如

(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮所述合成 310mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40-2.95 (m, 14 H); 3.45-3.75 (m, 2 H); 4.05 (s, 3 H); 4.25-4.55 (m, 1 H); 7.40 (m, 2 H); 7.75 (m, 2 H).

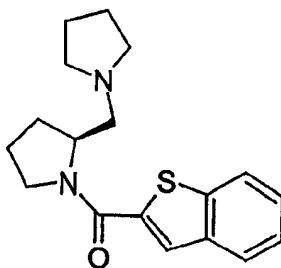
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.55min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 345; 实测值: 345.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 32 (一般工艺 (A))

(苯并[b]噻吩-2-基)-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲酮



使用苯并[b]噻吩-2-羧酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮所述合成 130mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.55-1.85 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.60 (m, 5 H); 2.80 (m, 1 H); 3.85 (m, 2 H); 4.55 (m, 1 H); 7.40 (m, 2 H); 7.70 (m, 1 H); 7.85 (m, 2 H).

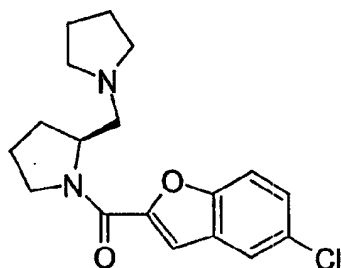
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.35min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 315; 实测值: 315.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 33 (一般工艺 (A))

(5-氯苯并呋喃-2-基)-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲酮



使用 5-氯苯并[b]呋喃-2-羧酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸所述合成 400mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.70 (m, 4 H); 1.85-2.90 (m, 10 H); 3.65-4.10 (m, 2 H); 4.50 and 4.85(both m, together 1 H); 7.30-7.50 (m, 3 H); 7.65 (s, 1 H).

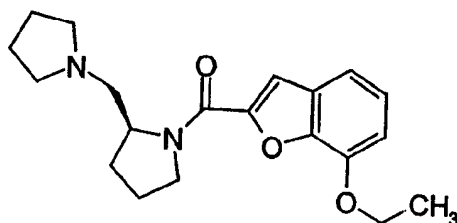
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.62min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 333; 实测值: 333.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 34 (一般工艺(A))

(7-(乙氧基)苯并呋喃-2-基)-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)甲酮



使用 7-(乙氧基)苯并[b]呋喃-2-羧酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如

(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.50 (t, 3 H); 1.60-1.85 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.90 (m, 6 H); 3.70 (m, 1 H); 3.90 and 4.05 (both m, together 1 H); 4.20 (m, 2 H); 4.50 and 5.00 (both m, together 1 H); 6.85 (d, 1 H); 7.10-7.30 (m, 2 H); 7.30-7.55 (m, 1 H).

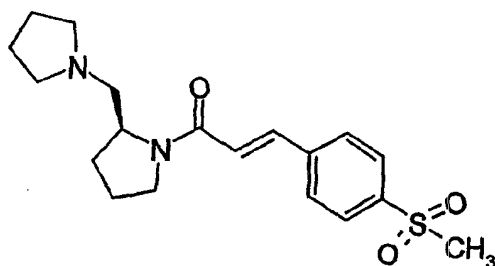
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.67min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 343; 实测值: 343.

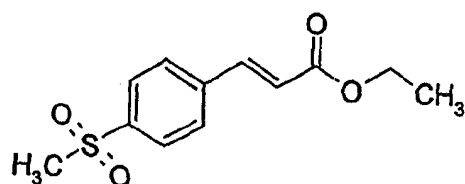
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 35 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



步骤 1: (E)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)丙烯酸乙基酯

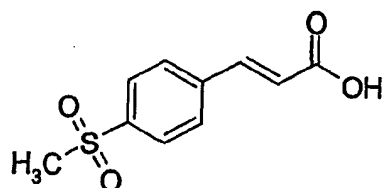


将叔丁醇钾 (10.96g, 98mmol) 的四氢呋喃 (60ml) 溶液滴加到磷酸三乙酯 (21.91g, 98mmol) 的四氢呋喃 (150ml) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 40 分钟。滴加 4-(甲基磺酰基)苯甲醛 (Acros no.: 42490-0025; 10.0g, 54mmol) 的四氢呋喃 (60ml) 溶液。将反应混合物在

室温下搅拌 1 小时。将其用乙酸乙酯(500ml)稀释,用 1N 盐酸(300ml)洗涤。水相用乙酸乙酯萃取(2 x 100ml)。合并有机层,经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂。粗产物经过乙酸乙酯/庚烷结晶纯化,得到 4.3g (E)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)丙烯酸乙基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (t, 3 H); 3.10 (s, 3 H); 4.30 (q, 2 H); 6.55 (d, 1 H); 7.70 (m, 3 H); 7.95 (d 2 H).

步骤 2: (E)-4-甲基磺酰基肉桂酸



将(E)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)丙烯酸乙基酯与氢氧化锂的二噁烷/水(100ml/100ml)溶液在室温下搅拌 16 小时。将其用叔丁基甲基醚(200ml)洗涤。水相用 10%硫酸氢钠水溶液酸化至 pH 2。过滤分离沉淀,在真空中干燥。将残余物悬浮在乙醇(100ml)中。除去溶剂。后一工艺重复一次,得到 2.74g 粗的(E)-4-甲基磺酰基肉桂酸,无需进一步纯化即可用于下一步。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.25 (s, 3 H); 6.70 (d, 1 H); 7.65 (d, 1 H); 7.95 (AB, 4 H); 12.60 (br, 1 H).

步骤 3: 使用(E)-4-甲基磺酰基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮所述合成 340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 3.05 (s, 3 H); 3.55-3.80 (m, 2 H); 4.10 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.85 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.65 (m, 3 H); 7.95 (d, 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 6.58min.

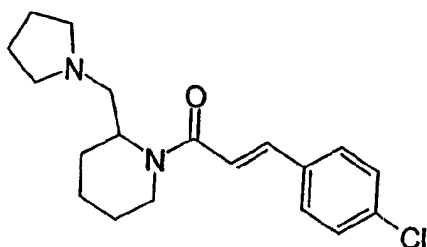
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 363; 实测值: 363.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物

溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 36 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-氯苯基)-1-(2-((吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)丙烯酮



使用(E)-4-氯肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,用2-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯代替(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成140mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.35-1.95 (m, 10 H); 2.40-2.90 and 3.20 (both m, together 7 H); 3.90 and 4.25 (both m, together 1 H); 4.60 and 5.05 (both m, together 1 H); 6.90 (d, 1 H); 7.35 (d, 2 H); 7.45 (d, 2 H); 7.55 (d, 1 H).

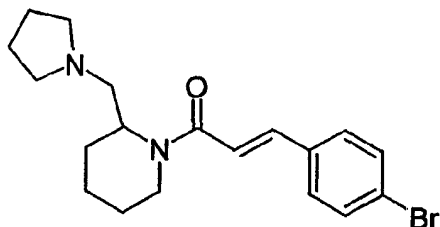
HPLC 方法 A: 洗脱时间 12.39min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 333; 实测值: 333.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 37 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-溴苯基)-1-(2-((吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)丙烯酮



使用 2-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯代替 (S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 90mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.35-1.90 (m, 10 H); 2.40-2.90 (m, 7 H); 3.90 and 4.25 (both m, together 1 H); 4.60 and 5.05 (both m, together 1 H); 6.95 (d, 1 H); 7.35 (d, 2 H); 7.45-7.65 (m, 3 H).

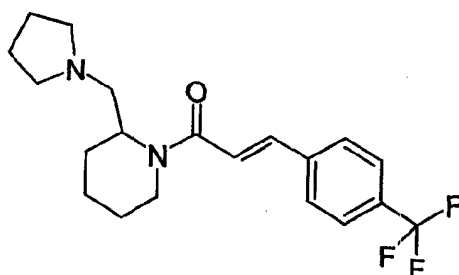
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.28min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 377; 实测值: 377.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 38 (一般工艺 (A))

(E)-1-(2-((吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酮



使用 (E)-4-(三氟甲基)肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯代替 (S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 130mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40-1.95 (m, 10 H); 2.45-2.85 (m, 7 H); 3.90-4.25 (both m, together 1 H); 4.60 and 5.00 (both m, together 1 H); 7.00 (d, 1 H); 7.55-7.65 (m, 5 H).

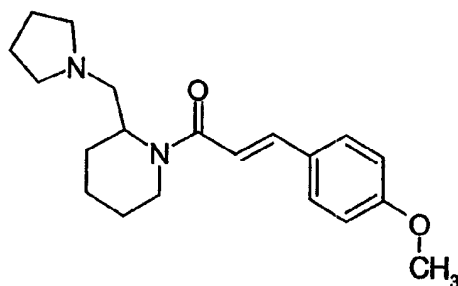
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.44min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 367; 实测值: 367.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 39 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-甲氧基苯基)-1-(2-((吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)丙烯酮



使用(E)-4-氯肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸，用 2-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯代替(S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯，如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 100mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.30-1.95 (m, 10 H); 2.40-3.20 (m, 7 H); 3.85 (s, 3 H); 4.00 and 4.25 (both m, together 1 H); 4.60 and 5.00 (both m, together 1 H); 6.80 (d, 1 H); 6.90 (d, 2 H); 7.45 (d, 2 H); 7.60 (d, 1 H).

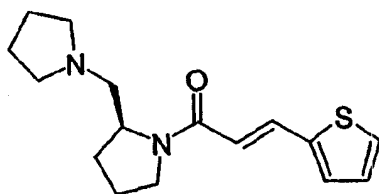
HPLC 方法 B: 洗脱时间 3.79min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 329; 实测值: 329.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 40 (一般工艺(A))

(E)-1-((S)-((2-吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(噻吩-2-基)丙烯酮



使用(E)-3-(噻吩-2-基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成160mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.35-2.75 (m, 6 H); 3.50-3.70 (m, 2 H); 4.10 and 4.35 (both m, together 1 H); 6.52 and 6.65 (both d, together 1 H); 7.05 (m, 1 H); 7.20 (m, 1 H); 7.30 (m, 1 H); 7.80 (d, 1 H).

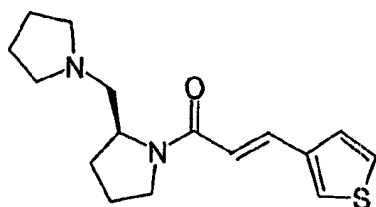
HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.34min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 291; 实测值: 291.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 41 (一般工艺(A))

(E)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(噻吩-3-基)丙烯酮



使用(E)-3-(噻吩-3-基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成100mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.80 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.55 and 6.70 (both d, together 1 H); 7.20-7.35 (m, 2 H); 7.45 (m, 1 H); 7.70 (dd, 1 H).

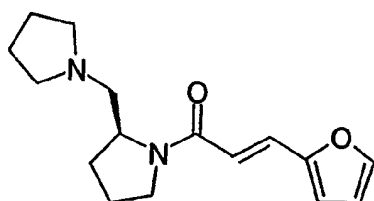
HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.32min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 291; 实测值: 291.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 42 (一般工艺 (A))

(E)-3-(呋喃-2-基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 78mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.70 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.80 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.45 (m, 1 H); 6.55 (m, 1 H); 6.65 and 6.75 (both d, together 1 H); 7.45 (m, 2 H).

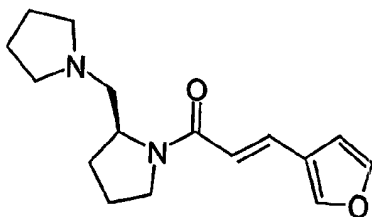
HPLC 方法 A: 洗脱时间 6.78min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 275; 实测值: 275.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 43 (一般工艺 (A))

(E)-3-(呋喃-3-基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-3-(呋喃-3-基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成190mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.45-3.70 (m, 2 H); 4.10 and 4.35 (both m, together 1 H); 6.45 and 6.55 (d and m, together 2 H); 7.40 (s, 1 H); 7.55-7.65 (m, together 2 H).

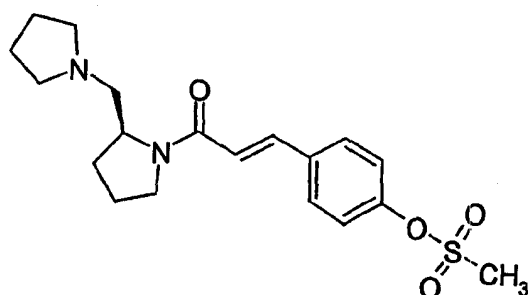
HPLC 方法 A: 洗脱时间 6.66min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 275; 实测值: 275.

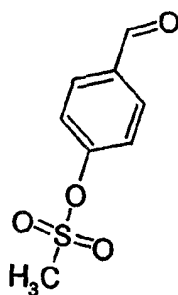
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 44 (一般工艺(A))

甲磺酸 4-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯基]苯基酯



步骤 1: 甲磺酸 4-甲酰基苯基酯

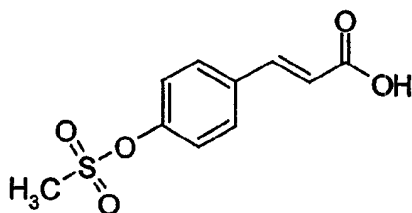


在 0°C 下,将甲磺酰氯(9.51ml, 0.123mol)加入到4-羟基苯甲醛(15g, 0.123mol)的吡啶(12.91ml, 0.160mol)溶液中。将反应混合物在

0°C 下搅拌 3 小时，在室温下放置 16 小时。将其倒在浓盐酸/冰 (200ml/200ml) 上。混合物用乙酸乙酯萃取 (4 x 300ml)。合并有机层，用 5%碳酸氢钠水溶液 (3 x 200ml) 和盐水 (100ml) 洗涤。经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂，得到 22.87g 粗的甲磺酸 4-甲酰基苯基酯，无需进一步纯化即可用于下一步。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 13.22 (s, 3 H); 7.45 (d, 2 H); 8.00 (d, 2 H); 10.02 (s, 1 H).

步骤 2: (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸



将丙二酸 (7.80g, 74.92mmol) 加入到前步合成的粗的甲磺酸 4-甲酰基苯基酯 (10g, 49.95mmol) 与吡啶 (0.7ml, 7.09mmol) 的吡啶 (50ml) 溶液中。将反应混合物加热至 90°C 达 2.5 小时。将其冷却至室温。加入浓盐酸/冰 (400ml/100ml)。滤出沉淀，用 10%乙酸水溶液 (200ml) 洗涤。在真空中干燥，得到 6.95g (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 3.40 (s, 3 H); 6.55 (d, 1 H); 7.40 (d, 2 H); 7.60 (d, 1 H); 7.80 (d, 2 H).

步骤 3: 使用 (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸，如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 150mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.80 (m, 5 H); 3.15 (s, 3 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (m, 1 H); 6.70 and 6.85 (both d, together 1 H); 7.30 (m, 2 H); 7.55 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.50min.

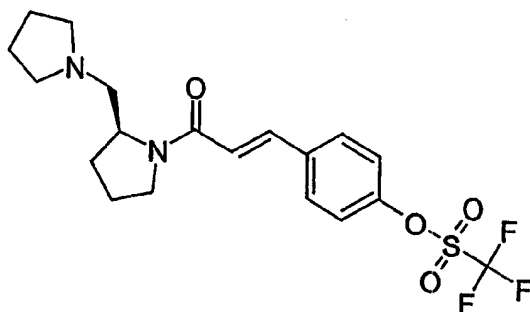
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 379; 实测值: 379.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。

加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 45 (一般工艺(A))

三氟甲磺酸 4-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙基]苯基酯



步骤 1: (E)-3-(4-(三氟甲基磺酰氧基)苯基)丙烯酸

使用三氟甲磺酸酐代替甲磺酰氯, 如 (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸所述合成 13.4g (E)-3-(4-(三氟甲基磺酰氧基)苯基)丙烯酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.60 (d, 1 H); 7.55 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H); 7.90 (d, 2 H).

步骤 2: 使用 (E)-3-(4-(三氟甲基磺酰氧基)苯基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 130mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.40-2.80 (m, 5 H); 3.55-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.30 (d, 2 H); 7.60 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

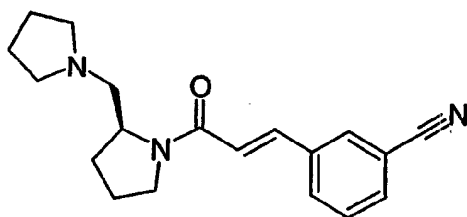
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.97min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 433; 实测值: 433.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 46 (一般工艺(A))

3-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯基]苄腈



步骤 1: (E)-3-(3-氰基苯基)丙烯酸

使用 3-氰基苯甲醛 (商业上可从 Aldrich 获得) 代替甲磺酸 4-甲酰基苯基酯, 如 (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸所述合成 11.3g (E)-3-(3-氰基苯基)丙烯酸。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6.70 (d, 1 H); 7.60 (m, 2 H); 7.85 (d, 1 H); 8.05 (d, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 12.50 (br, 1 H).

步骤 2: 使用 (E)-3-(3-氰基苯基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 220mg 标题化合物。

¹H-NMR (三氟乙酸盐, CDCl₃) δ 1.90 (m, 1 H); 2.00-2.30 (m, 7 H); 3.05-3.20 (m, 2 H); 3.25 (m, 1 H); 3.65 (m, 1 H); 3.70-3.90 (m, 3 H); 4.15 (m, 1 H); 4.50 (m, 1 H); 6.75 (d, 1 H); 7.55 (t, 1 H); 7.65 (d, 1 H); 7.70 (d, 1 H); 7.75 (d, 1 H); 7.85 (s, 1 H).

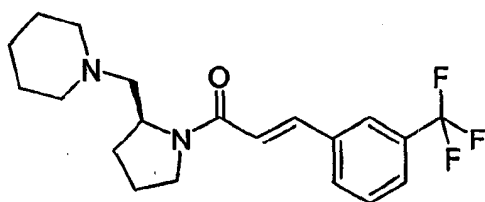
HPLC 方法 A: 洗脱时间 7.37min.

MS: [M+H]⁺计算值: 310; 实测值: 310.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 47 (一般工艺 (A))

(E)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(3-三氟甲基苯基)丙烯酮



使用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 用(E)-3-(三氟甲基)肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 310mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.80-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.45-7.85 (m, together 5 H).

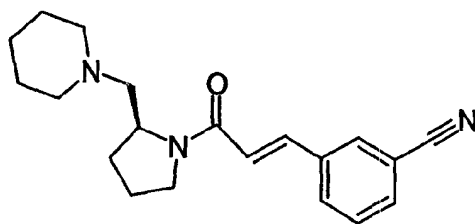
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.73min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 367; 实测值: 367.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 48 (一般工艺(A))

3-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯基] 苄腈



使用(E)-3-(3-氰基苯基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 370mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.55 (m, 5 H); 2.65 (m, 1 H); 3.60 and 3.75 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.50 (t, 1 H); 7.60-7.75 (m, 4 H); 7.85 (d, 1 H).

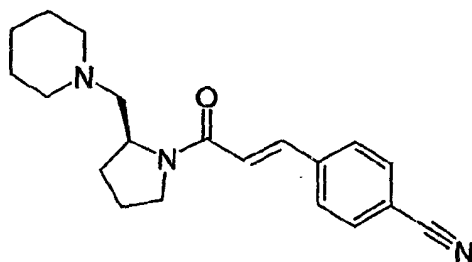
HPLC 方法 B: 洗脱时间 3.10min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 324; 实测值: 324.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 49 (一般工艺 (A))

4-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((哌啶-1-基) 甲基) 吡咯烷-1-基) 丙烯基] 苄腈



使用 (E)-4-氰基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((S)-吡咯烷-2-基) 甲基) 哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基) 甲基) 吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基) 甲基) 吡咯烷-1-基) 丙烯酮所述合成 150mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.30-1.65 (m, 6 H); 1.95-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.50-7.70 (m, 5 H).

HPLC 方法 B: 洗脱时间 3.05min.

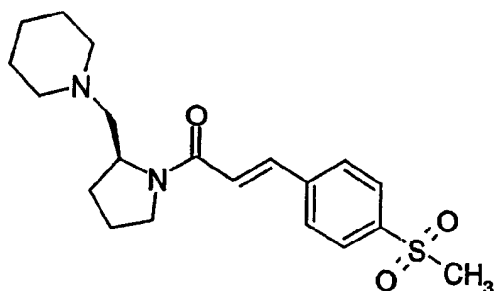
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 324; 实测值: 324.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物

溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 50 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-4-甲基磺酰基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,用1-((S)-吡咯烷-2-基)甲基哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成190mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.50-1.70 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.10 (s, 3 H); 3.65 and 3.75 (both m, together 2 H); 4.20 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.85 and 7.10 (both d, together 1 H); 7.70 (m, 3 H); 7.95 (d, 2 H).

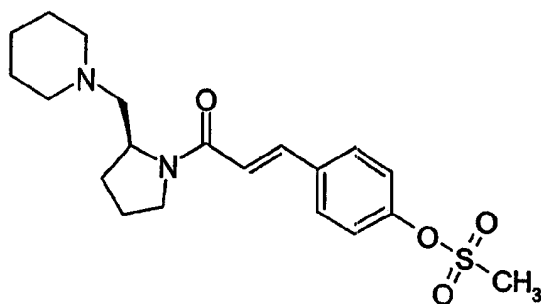
HPLC 方法 B: 洗脱时间 2.60min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 377; 实测值: 377.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 51 (一般工艺(A))

甲磺酸 4-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯基]苯基酯



使用(E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸,用1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成230mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.70-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.15 (s, 3 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.35 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.30 (d, 2 H); 7.55 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

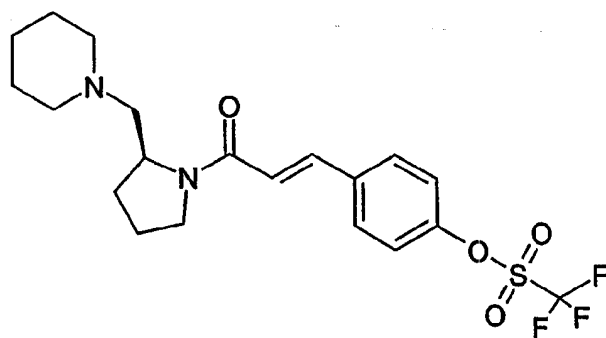
HPLC 方法 B: 洗脱时间 3.17min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 393; 实测值: 393.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 52 (一般工艺(A))

三氟甲磺酸 4-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙基]苯基酯



使用(E)-3-(4-(三氟甲基磺酰氧基)苯基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸,用1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成190mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.30-2.70 (m, 16 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2

H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.95 (both d, together 1 H); 7.30 (d, 2 H); 7.60 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

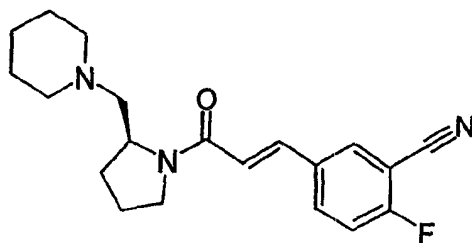
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.45min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 447; 实测值: 447.

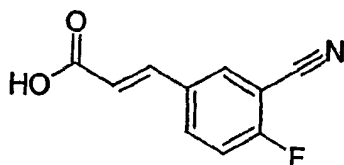
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 53 (一般工艺 (A))

2-氟-5-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯基]苄腈



步骤 1: (E)-3-(3-氰基-4-氟苯基)丙烯酸



使用 4-氟-3-氰基苯甲醛 (商业上可从 Aldrich 获得) 代替甲磺酸 4-甲酰基苯基酯, 如 (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸所述合成 5.52g (E)-3-(3-氰基-4-氟苯基)丙烯酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6.60 (d, 1 H); 7.55 (m, 2 H); 8.15 (m, 1 H); 8.35 (dd, 1 H); 12.50 (br, 1 H).

步骤 2: 使用 (E)-3-(3-氰基-4-氟苯基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸所述合成 300mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 2.85-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.55 (m, 5 H); 2.65 (m, 1 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.20 (m, 1 H); 7.60 (dd, 1 H); 7.70 (m, 1 H); 7.80 (m, 1 H).

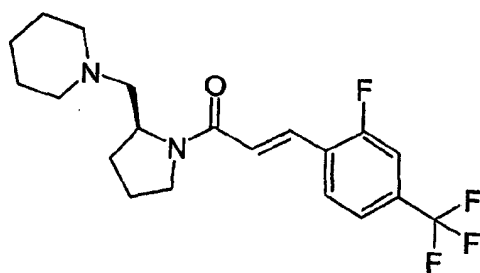
HPLC 方法 B: 洗脱时间

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 342; 实测值: 342.

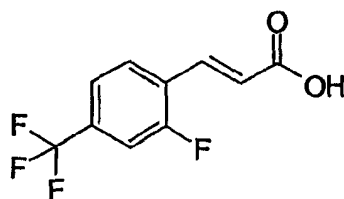
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 54 (一般工艺 (A))

(E)-3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸



步骤 1: (E)-2-氟-4-(三氟甲基)肉桂酸



使用 2-氟-4-三氟甲基苯甲醛 (商业上可从 Aldrich 获得) 代替甲磺酸 4-甲酰基苯基酯, 如 (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸所述合成 5.12g (E)-2-氟-4-(三氟甲基)肉桂酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6.70 (d, 1 H); 7.65 (m, 2 H); 7.80 (d, 1 H); 8.10 (t, 1 H); 12.00 (br, 1 H).

步骤 2: 使用 (E)-2-氟-4-(三氟甲基)肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸,

用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 220mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.75-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.95 and 7.15 (both d, together 1 H); 7.30-7.45 (m, 2 H); 7.60 m, 1 H); 7.65-7.80 (m, 2 H).

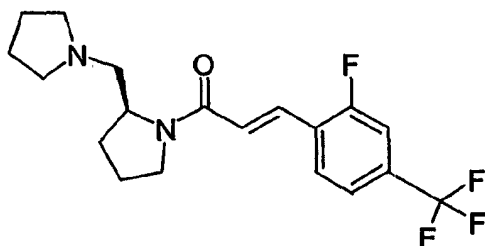
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.54min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 385; 实测值: 385.

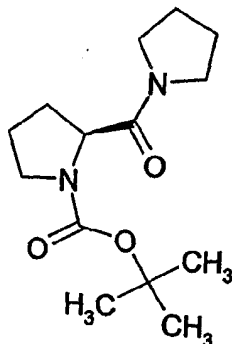
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 55 (一般工艺(A))

(一般工艺(C)): (E)-3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



步骤 1: (S)-2-((吡咯烷-1-基)羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯



在 0°C 下, 将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(17.81g, 93mmol)加入到(S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-1-羧酸(20.0g, 93mmol)与

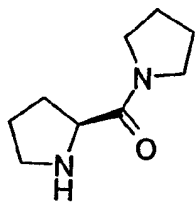
3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(15.2g, 93mmol)在二氯甲烷(150ml)与N,N-二甲基甲酰胺(150ml)混合物中的溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌20分钟。连续加入吡咯烷(7.76ml, 93mmol)和三乙胺(91ml, 650mmol)。将反应混合物搅拌16小时,同时温热至室温。将其用乙酸乙酯(500ml)稀释,用水与饱和碳酸氢钠水溶液混合物(250ml/250ml)洗涤。水溶液经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂。粗产物经过二氧化硅(90g)快速色谱纯化,使用二氯甲烷/甲醇/25%氨水(100:10:1)作为洗脱剂,得到5.9g (S)-2-(吡咯烷-1-基羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.40 and 1.45 (both s, together 9 H); 1.75-2.25 (m, 8 H); 3.35-3.80 (m, 6 H); 4.35 and 4.50 (both dd, together 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.35min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 269; 实测值: 269.

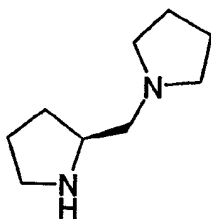
步骤 2: (吡咯烷-1-基)-((S)-吡咯烷-2-基)甲酮



将(S)-2-(吡咯烷-1-基羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(5.90g, 22mmol)溶于二氯甲烷(50ml),加入三氟乙酸(30ml)。将反应混合物在室温下搅拌50分钟。在真空中除去溶剂。将残余物溶于饱和碳酸钾水溶液(200ml)。将其用二氯甲烷萃取(3 x 100ml)。将水相用氯化钠饱和,用二氯甲烷萃取(3 x 200ml)。合并有机层,经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂,得到4.89g粗的(吡咯烷-1-基)-((S)-吡咯烷-2-基)甲酮,无需进一步纯化即可用于下一步。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.90 (m, 7 H); 2.25 (m, 1 H); 3.10-3.70 (m, 6 H); 4.10 (m, 1 H); 4.60 br, 1 H).

步骤 3: (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷



将 1.0M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液 (87ml, 87mmol) 滴加到粗的 (吡咯烷-1-基)-((S)-吡咯烷-2-基) 甲酮 (4.89g, 29mmol) 的四氢呋喃 (90ml) 溶液中。将反应混合物加热至回流达 6 小时。冷却至室温。小心地加入水 (3.6ml)。小心地加入 1N 氢氧化钠溶液 (3.6ml)。加入水 (10.7ml)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。滤出沉淀。在真空中除去溶剂, 得到 2.67g (S)-2-((吡咯烷-1-基) 甲基) 吡咯烷。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25-2.00 (m, 8 H); 2.30-2.70 (m, 6 H); 2.85 (m, 1 H); 3.00 (m, 1 H); 3.20 (m, 1 H).

步骤 4: 使用 (E)-2-氟-4-(三氟甲基) 肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如制备 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基) 甲基) 吡咯烷-1-基) 丙烯酮步骤 4 所述合成 220mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45-1.85 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.95 and 7.15 (both d, together 1 H); 7.40 (m, 2 H); 7.60 (m, 1 H); 7.75 (m, 1 H).

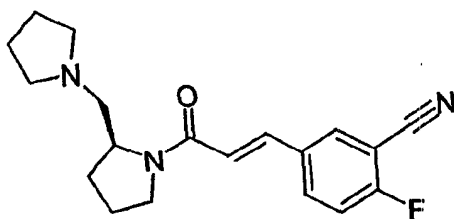
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.31min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 371; 实测值: 371.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 56 (一般工艺 (A))

2-氟-5-[(E)-3-氧代-3-((S)-2-((吡咯烷-1-基) 甲基) 吡咯烷-1-基) 丙烯基] 苄腈



使用(E)-3-(3-氟基-4-氟苯基)丙烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮所述合成250mg标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃, 2 组信号) δ 1.55-2.15 (m, 8 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.65 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.95 (both d, together 1 H); 7.25 (t, 1 H); 7.60 (d, 1 H); 7.70 (m, 1 H); 7.80 (m, 1 H).

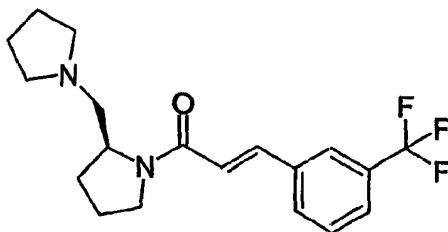
HPLC 方法 B: 洗脱时间 3.59min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 328; 实测值: 328.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐，将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 57 (一般工艺(A))

(E)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙烯酮



使用(E)-3-(三氟甲基)肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成320mg标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃, 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.25 (m, 4 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.75 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.45-7.80 (m, 5 H).

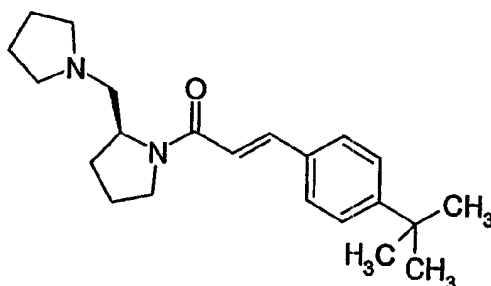
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.16min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 353; 实测值: 353.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 58 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-叔丁基苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用(E)-4-叔丁基肉桂酸(商业上例如可从 Emkachem 获得)代替(E)-4-溴肉桂酸, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40 (s, 9 H); 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.85 (both d, together 1 H); 7.40 (m, 2 H); 7.50 (d, 2 H); 7.70 (d, 1 H).

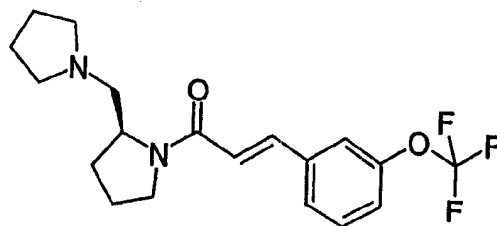
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.76min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 341; 实测值: 341.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 59 (一般工艺(A))

(E)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酮



使用 (E)-3-(三氟甲氧基)肉桂酸 (商业上例如可从 Lancaster 获得) 代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.80 (m, 6 H); 3.65 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.20 (m, 1 H); 7.40 (m, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

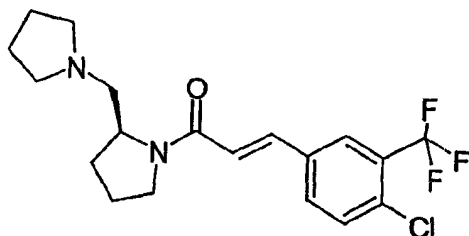
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.30min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 369; 实测值: 369.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 60 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-4-氯-3-(三氟甲基)肉桂酸 (商业上例如可从 Interchim, France 获得) 代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 210mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.40-2.75 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 6.95 (both d, together 1 H); 7.45-7.60 (m, 2 H); 7.65 (d, 1 H); 7.85 (m, 1 H).

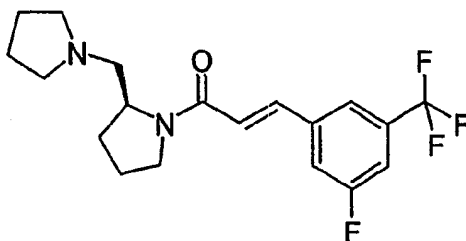
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.50min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 387; 实测值: 387.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 61 (一般工艺 (A))

(E)-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-3-氟-5-(三氟甲基)肉桂酸 (商业上例如可从 Interchim, France 获得) 代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 290mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.75 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.45-2.75 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 7.80 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.30 (d, 1 H); 7.40 (d, 1 H); 7.55 (m, 1 H); 7.65 (dd, 1 H).

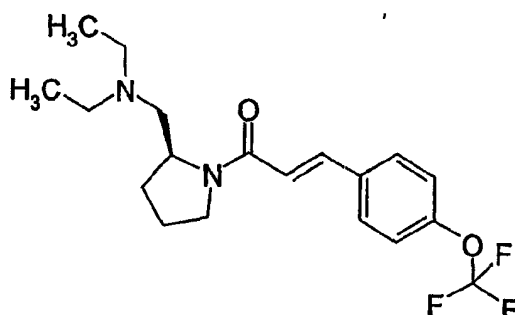
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.29min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 371; 实测值: 371.

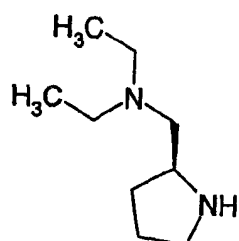
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 62 (一般工艺 (C))

(E)-1-((S)-2-(二乙氨基甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酮



步骤 1: N, N-二乙基-N-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)胺



使用 N, N-二乙胺代替吡咯烷, 如 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷所述合成 N, N-二乙基-N-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (t, 6 H); 1.35 (m, 1 H); 1.75 (m, 2 H); 1.85 (m, 1 H); 2.35 (m, 2 H); 2.55 (m, 4 H); 2.85 (m, 1 H); 3.00 (m, 1 H); 3.20 (m, 1 H).

步骤 2: 使用 (E)-4-三氟甲氧基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 N, N-二乙基-N-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)胺代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 170mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.05 (m, 6 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.80 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.10 and 4.30 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.20 (d, 2 H); 7.55 (d, 2 H); 7.65 and 7.66 (both d, together 1 H).

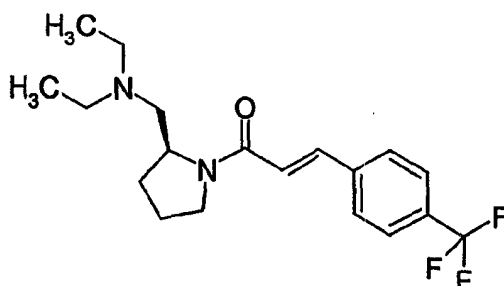
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.54min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 371; 实测值: 371.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 63 (一般工艺 (C))

(E)-1-((S)-2-(二乙氨基甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酮



使用(E)-4-三氟甲基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,用N,N-二乙基-N-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)胺代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成310mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.00 (m, 6 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.20-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.10 and 4.30 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.60 (AB, 2 H); 7.70 and 7.71 (both d, together 1 H).

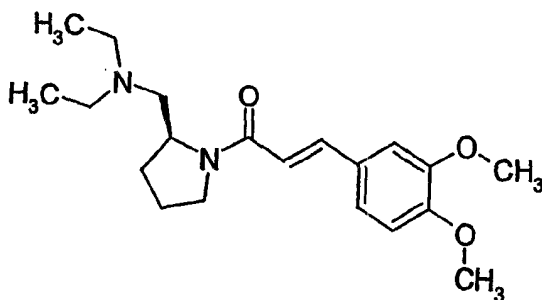
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.39min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 355; 实测值: 355.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 64 (一般工艺(C))

(E)-1-((S)-2-(二乙氨基甲基)吡咯烷-1-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酮



使用(E)-3,4-二甲氧基肉桂酸代替(E)-4-溴肉桂酸,用N,N-二乙基-N-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)胺代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷,如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成190mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2组信号) δ 1.05 (m, 6 H); 1.85-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.75 (both m, together 2 H); 3.90 (s, 6 H); 4.10 and 4.35 (both m, together 1 H); 6.60 and 6.75 (both d, together 1 H); 6.85 (d, 1 H); 7.03 and 7.05 (both s, together 1 H); 7.10 (d, 1 H); 7.65 and 7.66 (both d, together 1 H).

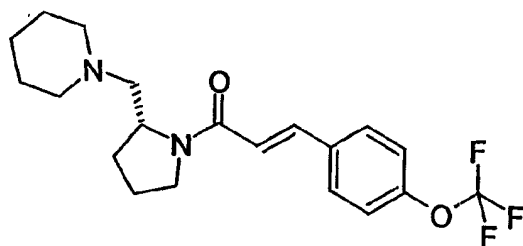
HPLC 方法 B: 洗脱时间 3.47min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 347; 实测值: 347.

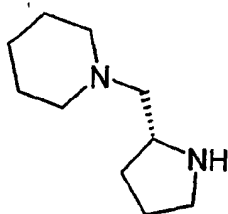
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐,将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入3.2M氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 65 (一般工艺(C))

(E)-1-((R)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酮



步骤 1: 1-(((R)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶



使用(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-1-羧酸代替(S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-1-羧酸,如(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷所述合成

1-(((R)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (m, 1 H); 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.70 (m, 3 H); 1.85 (m, 1 H); 2.25-2.60 (m, 6 H); 2.80 (m, 1 H); 3.00 (m, 1 H); 3.25 (m, 1 H).

步骤 2: 使用 (E)-4-三氟甲氧基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((R)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 185mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.60 (m, 4 H); 1.80-2.10 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.70 and 6.90 (both d, together 1 H); 7.20 (d, 2 H); 7.55 (d, 2 H); 7.65 (d, 1 H).

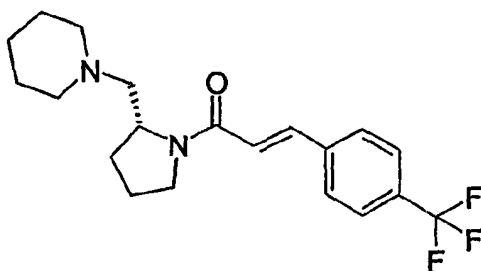
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.61min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 383; 实测值: 383.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 66 (一般工艺 (C))

(E)-1-((R)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酮



使用 (E)-4-三氟甲氧基肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((R)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 479mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.45 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.85-2.10 (m, 4 H); 2.15-

2.70 (m, 6 H); 3.50-3.75 (m, 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.65 (AB, 4 H); 7.70 (d, 1 H).

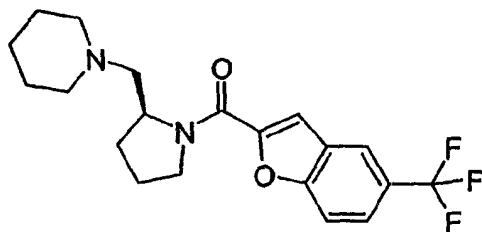
HPLC 方法 B: 洗脱时间 4.44min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 367; 实测值: 367.

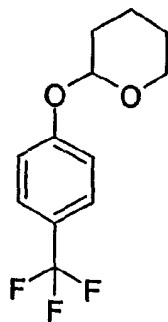
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 67 (一般工艺 (D))

((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)甲酮



步骤 1: 2-(4-(三氟甲基)苯氧基)四氢吡喃

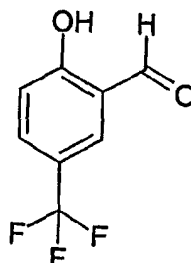


将 4-(三氟甲基)苯酚 (2.44g, 15mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液加入到 3,4-二氢-2H-吡喃 (4.10ml, 45mmol) 与 3.6M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (0.015ml, 0.05mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将其用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (100ml) 洗涤。水相用乙酸乙酯萃取 (2 x 30ml)。合并有机层, 经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂。粗产物经过二氧化硅 (90g) 快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯/庚烷 1:10 作为洗脱剂, 得到 3.09g 2-(4-(三氟甲基)苯

氧基)四氢吡喃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (m, 3 H); 1.85 (m, 2 H); 2.00 (m, 1 H); 3.60 (m, 1 H); 3.85 (m, 1 H); 5.45 (t, 1 H); 7.15 (d, 2 H); 7.55 (d, 2 H).

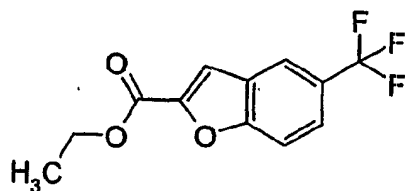
步骤 2: 2-羟基-5-(三氟甲基)苯甲醛



在 -15°C 下, 将 1.6N 正丁基锂的己烷溶液 (7.20ml, 11.5mmol) 加入到 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (1.72ml, 11.4mmol) 中。将反应混合物在 -10°C 下搅拌 10 分钟。加入 2-(4-(三氟甲基)苯氧基)四氢吡喃 (2.0g, 8.12mmol)。将反应混合物在 -10°C 下搅拌 2 小时。加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.88ml, 11.4mmol)。将反应混合物在 -10°C 下搅拌 15 分钟。将其倒在 6M 盐酸上。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。分离有机层, 干燥。在真空中除去溶剂。借助二氧化硅 (90g) 快速色谱从粗混合物中分离 659mg 2-羟基-5-(三氟甲基)苯甲醛, 使用乙酸乙酯/庚烷 1:10 作为洗脱剂。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.10 (d, 1 H); 7.80 (d, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 9.90 (s, 1 H); 11.30 (s, 1 H).

步骤 3: 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸乙基酯

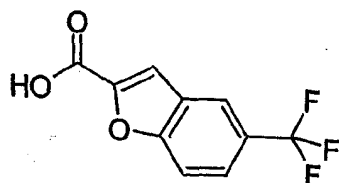


将碳酸钾 (4.00g, 8.6mmol)、溴代丙二酸二乙酯 (1.43ml, 8.4mmol)、2-羟基-5-(三氟甲基)苯甲醛 (638mg, 3.40mmol) 与甲乙酮 (15ml) 的混合物加热至回流达 16 小时。冷却至室温。滤出固体, 用丙酮洗涤。从滤液中除去溶剂。粗产物经过二氧化硅 (40g) 快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯/庚烷 1:5 作为洗脱剂, 得到 747mg 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸乙基酯。

喃-2-羧酸乙基酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.45 (t, 3 H); 4.50 (q, 2 H); 7.60 (s, 1 H); 7.70 (s, 2 H); 8.00 (s, 1 H).

步骤 4: 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸



将氢氧化锂 (78mg, 3.7mmol) 的水 (6ml) 溶液加入到 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸乙基酯 (705mg, 2.73mmol) 的 1,4-二噁烷 (6ml) 溶液中。加入 1,4-二噁烷, 直至得到澄清的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将其用 1N 氢氧化钠水溶液稀释, 用叔丁基甲基醚洗涤 (2 x 30ml)。水溶液用 10% 硫酸氢钠水溶液酸化, 直至得到 pH 3。将其用乙酸乙酯萃取 (3 x 40ml)。合并乙酸乙酯层, 经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂, 得到粗的 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸, 无需进一步纯化即可用于下一步。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1 H); 7.85 (d, 1 H); 7.95 (d, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 13.80 (br, 1 H).

使用 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 180mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40-1.80 (br, 6 H); 2.00 (br, 2 H); 2.30 (br, 2 H); 2.55 (br, 2 H); 3.60-4.10 (br, 2 H); 4.50 and 4.85 (both br, together 1 H); 7.35-7.70 (br, 3 H); 8.00 (s, 1 H).

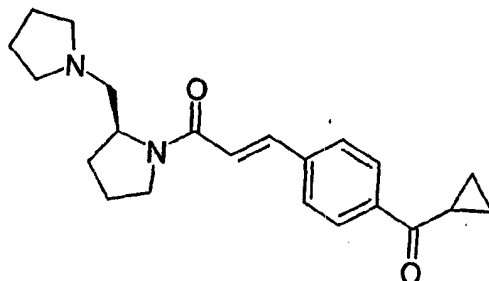
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.55min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 381; 实测值: 381.

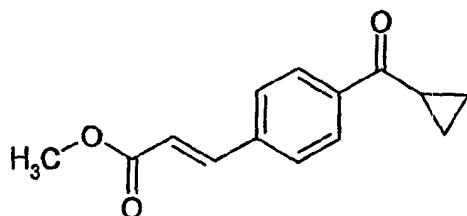
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 68 (一般工艺 (E))

(E)-3-(4-(环丙烷羰基)苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸



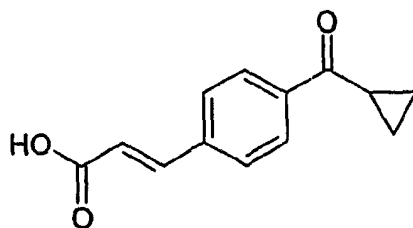
步骤 1: (E)-3-(4-(环丙烷羰基)苯基)丙烯酸甲基酯



在密封的反应小瓶中，将(4-溴苯基)-(环丙基)甲酮(0.450g, 2.00mmol)、乙酸钨(49mg, 0.220mmol)、三苯膦(55mg, 0.21mmol)、丙烯酸甲酯(0.43g, 2.50mmol)和三乙胺(10ml, 72mmol)的混合物加热至100°C达48小时。将反应混合物冷却至室温。过滤除去固体。相液体加入冰与1N盐酸的混合物。将混合物在室温下搅拌1小时。用乙酸乙酯萃取(2 x 150ml)。合并有机层，用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)洗涤，经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂。粗产物经过二氧化硅(40g)快速色谱纯化，使用二氯甲烷/乙酸乙酯/庚烷混合物(1:1:1)作为洗脱剂，得到217mg (E)-3-(4-(环丙烷羰基)苯基)丙烯酸甲基酯。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.05 (m, 2 H); 1.25 (m, 2 H); 2.65 (m, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 6.55 (d, 1 H); 7.62 (d, 2 H); 7.75 (d, 1 H); 8.05 (d, 2 H).

步骤 2: (E)-3-(4-(环丙烷羰基)苯基)丙烯酸



将氢氧化锂 (27mg, 1.1mmol) 的水 (2.00ml) 溶液加入到 (E)-3-(4-(环丙烷羰基)苯基)丙烯酸甲基酯 (217mg, 0.94mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.00ml) 溶液中。加入 1,4-二噁烷, 直至得到澄清的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将其用 1N 氢氧化钠水溶液 (50ml) 稀释, 用叔丁基甲基醚洗涤 (2 x 40ml)。水溶液用 10% 硫酸氢钠水溶液酸化, 直至得到 pH 3。将其用乙酸乙酯萃取 (3 x 100ml)。合并有机层, 经硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂, 得到 170mg 粗的 (E)-3-(4-(环丙烷羰基)苯基)丙烯酸, 无需进一步纯化即可用于下一步。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.05 (m, 4 H); 2.95 (m, 1 H); 6.70 (d, 1 H); 7.65 (d, 1 H); 7.85 (d, 2 H); 8.05 (d, 2 H); 12.60 (br, 1 H).

步骤 3: 使用 (E)-3-(4-(环丙烷羰基)苯基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 130mg 标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃, 2 组信号, 宽峰信号) δ 1.05 (m, 2 H); 1.25 (m, 2 H); 1.80 (m, 4 H); 1.90-2.15 (m, 4 H); 2.40-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.85 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.40 (d, 2 H); 7.75 (d, 1 H); 8.00 (m, 2 H).

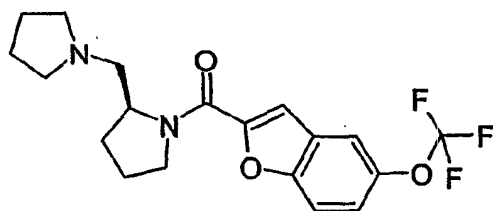
HPLC 方法 A: 洗脱时间 8.48min.

MS: [M+H]⁺ 计算值: 353; 实测值: 353.

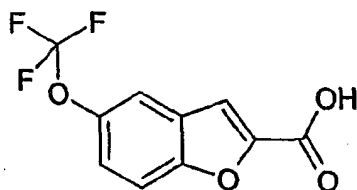
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 69 (一般工艺 (D))

((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-(5-(三氟甲氧基)苯并呋喃-2-基)甲酮



步骤 1: 5-(三氟甲氧基)苯并呋喃-2-羧酸



使用 4-(三氟甲氧基)苯酚代替 4-(三氟甲基)苯酚, 如 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸所述制备 93mg 5-(三氟甲氧基)苯并呋喃-2-羧酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.50 (d, 1 H); 7.70 (s, 1 H); 7.85 (m, 2 H); 13.80 (br, 1 H).

使用 5-(三氟甲氧基)苯并呋喃-2-羧酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸所述合成 69mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号, 宽峰信号) δ 1.75 (m, 5 H); 1.90-2.30 (m, 5 H); 2.30-2.90 (m, 6 H); 3.60-4.10 (m, 2 H); 4.50 and 4.85 (both m, together 1 H); 7.30 (m, 1 H); 7.35-7.60 (m, 2 H).

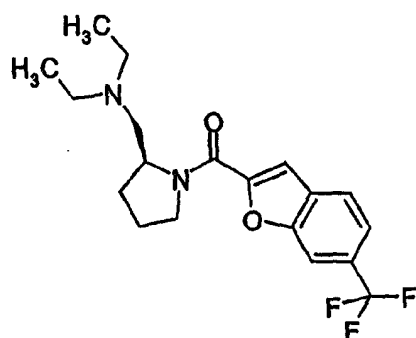
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.51min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 383; 实测值: 383.

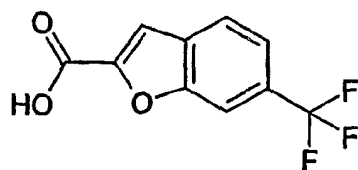
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 70 (一般工艺 (D))

((S)-2-((二乙氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-(6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)甲酮



步骤 1: 6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸



使用 3-(三氟甲基)苯酚代替 4-(三氟甲基)苯酚, 如 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸所述制备 93mg 6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.70 (d, 1 H); 7.80 (s, 1 H); 8.05 (d, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 13.90 (br, 1 H).

使用 6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 N,N-二乙基-((S)-吡咯烷-2-基)甲基)胺代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸所述合成 220mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 0.90 and 1.05 (both m, together 6 H); 1.90-2.15 (m, 4 H); 2.20-2.90 (m, 6 H); 3.75, 3.90, and 4.05 (all m, together 2 H); 4.50 and 4.85 (both m, together 1 H); 7.40-7.60 (m, 2 H); 7.70-7.85 (m, 2 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 10.18min.

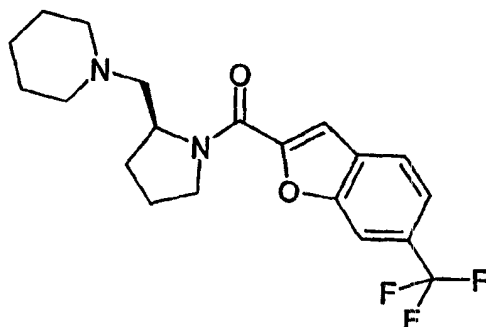
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 369; 实测值: 369.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 71 (一般工艺 (D))

((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-(6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)丙烯酸

喃-2-基) 甲酮



使用 6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-(((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 71mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.20-1.70 (m, 6 H); 1.90-2.20 (m, 4 H); 2.20-2.85 (m, 6 H); 3.60-3.95 and 3.95-4.15 (both m, together 2 H); 4.55 and 4.85 (both m, together 1 H); 7.40-7.60 (m, 2 H); 7.65-7.90 (m, 2 H).

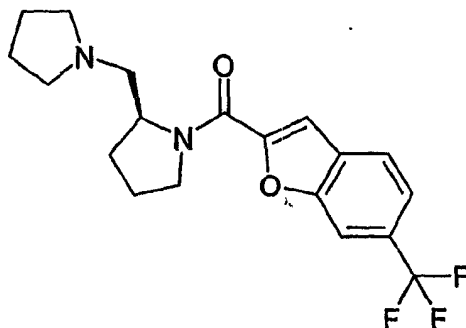
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.74min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 381; 实测值: 381.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 72 (一般工艺 (D))

((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-(6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基) 甲酮



使用 6-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如

(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 150mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.70 (m, 4 H); 1.90-2.20 (m, 4 H); 2.20-2.90 (m, 6 H); 3.60-4.10 (m, 2 H); 4.55 and 4.85 (both m, together 1 H); 7.40-7.60 (m, 2 H); 7.70-7.90 (m, 2 H).

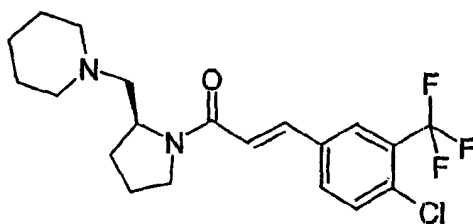
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.39min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 367; 实测值: 367.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 73 (一般工艺 (C))

(E)-3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-4-氯-3-(三氟甲基)肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-((S)-吡咯烷-2-基)甲基哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 220mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.30-1.70 (m, 6 H); 1.80-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.75 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.45-7.70 (m, 3 H); 7.80 and 7.85 (both s, together 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 10.41min.

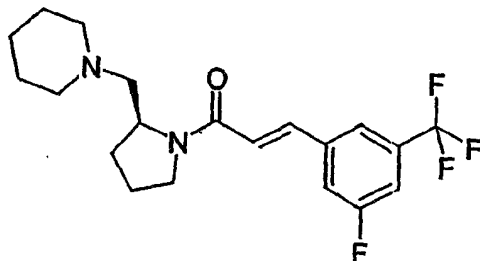
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 401; 实测值: 401.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。

加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 74 (一般工艺 (C))

(E)-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮



使用 (E)-3-氟-5-(三氟甲基)肉桂酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-(((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 210mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.25-1.70 (m, 6 H); 1.80-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.15 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 7.05 (both d, together 1 H); 7.20-7.45 (m, 2 H); 7.45-7.70 (m, 2 H).

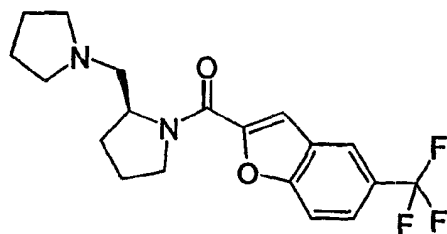
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.74min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 385; 实测值: 385.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 75 (一般工艺 (D))

((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-(5-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基)甲酮



使用 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 210mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.

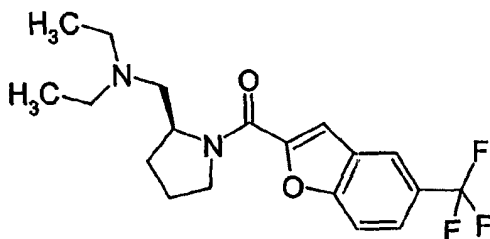
HPLC 方法 A: 洗脱时间

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 76 (一般工艺 (D))

((S)-2-(二乙氨基甲基)吡咯烷-1-基)-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)甲酮



使用 5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-羧酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 N,N-二乙基-((S)-吡咯烷-2-基)甲基胺代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 110mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号, 宽峰信号) δ 0.80-1.20 (m, 6 H); 1.65 and 2.00 (both m, together 4 H); 2.20-2.90 (m, 6 H); 3.75, 3.90, and 4.05 (all m, together 2 H); 4.45 and 4.80 (both m, together 1 H); 7.40-7.70 (m, 3 H); 8.00 (s, 1 H).

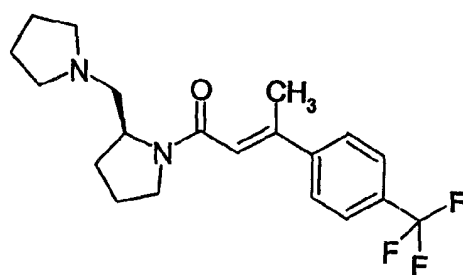
HPLC 方法 A: 洗脱时间 9.31min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 369; 实测值: 369.

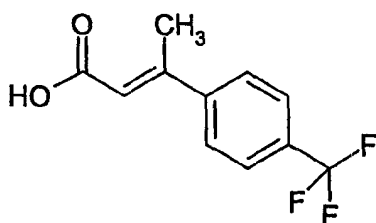
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 77 (一般工艺 (A))

(E)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-烯-1-酮



步骤 1: (E)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-烯酸



使用 1-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮代替 4-(甲基磺酰基)苯甲醛, 如 (E)-4-甲基磺酰基肉桂酸所述制备 2.85g (E)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-烯酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.50 (s, 3 H); 6.20 (s, 1 H); 7.80 (s, 4 H).

步骤 2: 使用 (E)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 240mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号, 宽峰信号) δ 1.65-1.85 (m, 4 H); 1.85-2.15 (m, 4 H);

2.35-2.80 (m, 6 H); 2.50 (s, 3 H); 3.40-3.70 (m, 2 H); 4.05 and 4.40 (both m, together 1 H);
6.25 and 6.50 (both s, together 1 H); 7.55 (m, 2 H); 7.65 (d, 2 H).

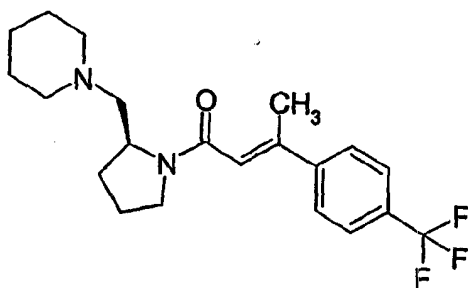
HPLC 方法 A: 洗脱时间 10.43min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 367; 实测值: 367.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml).
加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml). 在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml). 在真空中除去溶剂。

实施例 78 (一般工艺 (A))

(E)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-烯-1-酮



使用 (E)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸,
用 1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-(((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 110mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号, 宽峰信号) δ 1.30-1.65 (m, 6 H); 2.80-2.10 (m, 4 H);
2.15-2.70 (m, 6 H); 2.45 (s, 3 H); 3.40-3.70 (m, 2 H); 4.00 and 4.35 (both m, together 1 H);
6.25 and 6.50 (both s, together 1 H); 7.50-7.65 (m, 4 H).

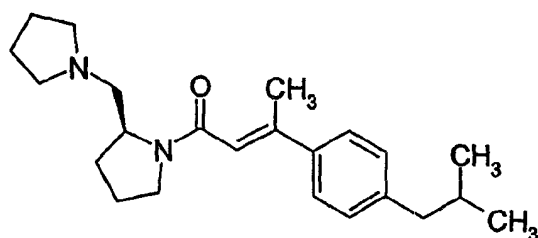
HPLC 方法 A: 洗脱时间 10.69min.

MS: $[M+H]^+$ 计算值: 381; 实测值: 381.

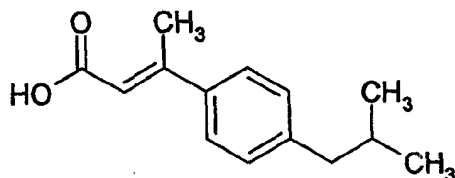
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml).
加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml). 在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml). 在真空中除去溶剂。

实施例 79 (一般工艺 (A))

(E)-3-(4-(异丁基)苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮



步骤 1: (E)-3-(4-(异丁基)苯基)丁-2-烯酸



使用 1-(4-(异丙基)苯基)乙酮代替 4-(甲基磺酰基)苯甲醛, 如 (E)-4-甲基磺酰基肉桂酸所述制备 0.91g (E)-3-(4-(异丁基)苯基)丁-2-烯酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.90 (d, 6 H); 1.85 (m, 1 H); 2.50 (m, 5 H); 6.10 (s, 1 H); 7.20 (d, 2 H); 7.45 (d, 2 H); 12.15 (br, 1 H).

步骤 2: 使用 (E)-3-(4-(异丁基)苯基)丁-2-烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 250mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号, 宽峰信号) δ 0.95 (d, 6 H); 1.65-1.80 (m, 4 H); 1.80-2.15 (m, 5 H); 2.40-2.80 (m, 6 H); 2.45 (s, 3 H); 2.50 (d, 2 H); 3.45-3.60 (m, 2 H); 4.05 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.25 and 6.45 (both s, together 1 H); 7.15 (d, 2 H); 7.40 (m, 2 H).

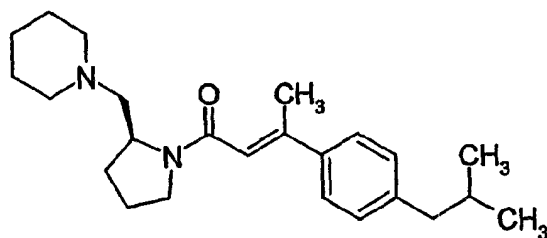
HPLC 方法 A: 洗脱时间 11.19min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 355; 实测值: 355.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 80 (一般工艺(A))

(E)-3-(4-(异丁基)苯基)-1-((S)-2-((哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮



使用(E)-3-(4-(异丁基)苯基)丁-2-烯酸代替(E)-4-溴肉桂酸, 用1-(((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替(S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如(E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸所述合成 130mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号, 宽峰信号) δ 0.90 (d, 6 H); 1.30-1.65 (m, 6 H); 1.70-2.10 (m, 5 H); 2.10-2.70 (m, 6 H); 2.45 (s, 3 H); 2.50 (d, 2 H); 3.35-3.65 (m, 2 H); 4.05 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.25 and 6.45 (both s, together 1 H); 7.15 (d, 2 H); 7.35 and 7.45 (both d, together 2 H).

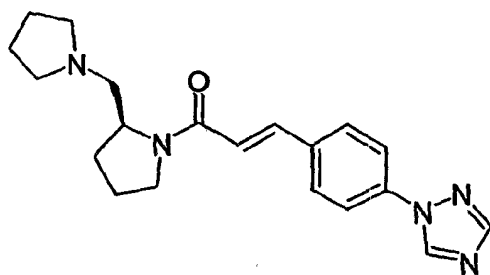
HPLC 方法 A: 洗脱时间 11.63min.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 369; 实测值: 369.

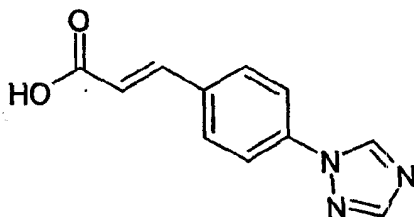
如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯(5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇(50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 81 (一般工艺(A))

(E)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙烯酸



步骤 1: (E)-3-(4-(1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙烯酸



使用 4-(1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛代替甲磺酸 4-甲酰基苯基酯, 如 (E)-3-(4-(甲磺酰氧基)苯基)丙烯酸所述制备 1.9g (E)-3-(4-(1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙烯酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6.60 (d, 1 H); 7.65 (d, 1 H); 7.90 (AB, 4 H); 8.30 (s, 1 H); 9.40 (s, 1 H); 12.50 (br, 1 H).

步骤 2: 使用 (E)-3-(4-(1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酮所述合成 74mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.80 (m, 4 H); 1.85-2.20 (m, 4 H); 2.45-2.80 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.20 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.80 and 6.95 (both m, together 1 H); 7.70 (m, 5 H); 8.10 (s, 1 H); 8.60 (s, 1 H).

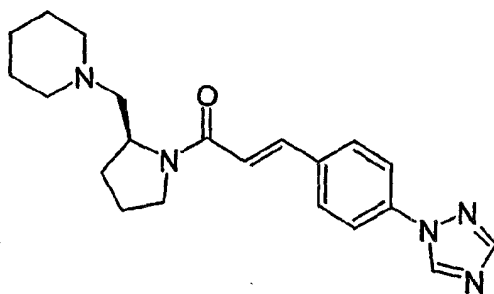
HPLC 方法 A: 洗脱时间 2.96min.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

实施例 82 (一般工艺 (A))

(E)-1-((S)-2-((吡啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(4-(1,2,4-三

唑-1-基)苯基)丙烯酸酮



使用 (E)-3-(4-(1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙烯酸代替 (E)-4-溴肉桂酸, 用 1-((S)-吡咯烷-2-基)甲基)哌啶代替 (S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷, 如 (E)-3-(4-溴苯基)-1-((S)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)丙烯酸酮所述合成 165mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 组信号) δ 1.40 (m, 2 H); 1.55 (m, 4 H); 1.80-2.15 (m, 4 H); 2.15-2.70 (m, 6 H); 3.60 and 3.70 (both m, together 2 H); 4.20 and 4.40 (both m, together 1 H); 6.75 and 7.00 (both d, together 1 H); 7.70 (m, 5 H); 8.10 (s, 1 H); 8.60 (s, 1 H).

HPLC 方法 A: 洗脱时间 3.15min.

如下将标题化合物转化为它的盐酸盐, 将其溶于乙酸乙酯 (5ml)。加入 3.2M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (5ml)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (50ml)。在真空中除去溶剂。

下列体外结合测定法能够测定化合物相互作用于组胺 H3 受体的能力。

结合测定法 I

将大鼠脑皮质在冰冷的 K-Hepes, 5mM MgCl_2 pH 7.1 缓冲液中均质化。两次差别离心后, 将后一吐弃块重新悬浮在含有 1mg/ml 杆菌肽的新鲜 Hepes 缓冲液中。将膜悬液的等分试样 (400 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 在 25 $^\circ\text{C}$ 下与 30pM [^{125}I]-iodoproxifan (一种已知的组胺 H3 受体拮抗剂) 和不同浓度供试化合物培育 60 分钟。培育是这样终止的, 用冰冷的培养基稀释, 继之以迅速通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理 1 小时的 Whatman GF/B 滤器过滤。利用 Cobra II 自动 γ 计数器计数滤器上所保留的放射性。滤器的放射性与供试化合物的结合亲和性间接成比例。借助非线性回归分析, 分

析结果。

结合测定法 II

将 H3 受体激动剂配体 R- α -甲基 [3 H] 组胺 (RAMHA) 与离体大鼠皮质细胞膜在 25°C 下培育 1 小时, 继之以通过 Whatman GF/B 滤器过滤。利用 β 计数器测量滤器上所保留的放射性。

将雄性 Wistar 大鼠 (150-200g) 斩首, 快速切取脑皮质, 立即冷冻在干冰上。将组织保存在 -80°C 下直至膜制备。在膜制备期间, 将组织一直保存在冰上。利用 Ultra-Turrax 均质化器将大鼠脑皮质在 10 体积 (w/w) 冰冷的 Hepes 缓冲液 (20mM Hepes, 5 mM MgCl₂, pH 7.1 (KOH) + 1mg/ml 杆菌肽) 中均质化 30 秒。将组织匀浆在 140g 下离心 10 分钟。将上清液转移至新的试管, 在 23,000g 下离心 30 分钟。将吐弃块重新悬浮在 5-10ml Hepes 缓冲液中, 均质化, 在 23,000g 下离心 10 分钟。这种短离心步骤重复两次。最后一次离心后, 将吐弃块重新悬浮在 2-4ml Hepes 缓冲液中, 测定蛋白质浓度。将膜用 Hepes 缓冲液稀释至蛋白质浓度为 5mg/ml, 等分, 贮存在 -80°C 下备用。

在试管中混合 50 μ l 供试化合物、100 μ l 膜 (200 μ g/ml)、300 μ l Hepes 缓冲液和 50 μ l R- α -甲基 [3 H] 组胺 (1nM)。将所要测试的化合物溶于 DMSO, 进一步在 H₂O 中稀释至所需浓度。将放射性配体和膜稀释在 Hepes 缓冲液 + 1mg/ml 杆菌肽中。将混合物在 25°C 下培育 60 分钟。培育是这样终止的, 加入 5ml 冰冷的 0.9% NaCl, 继之以迅速通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理 1 小时的 Whatman GF/B 滤器过滤。将滤器用 2 x 5ml 冰冷的 NaCl 洗涤。向每只滤器加入 3ml 闪烁鸡尾酒试剂, 利用 Packard Tri-Carb β 计数器测量所保留的放射性。利用 Windows 程序 GraphPad Prism, GraphPad Software, USA, 借助结合曲线 (最少 6 个点) 的非线性回归分析计算 IC₅₀ 值。

结合测定法 III

借助 PCR 克隆人 H3 受体, 亚克隆至 pcDNA3 表达载体中。通过转染 H3 表达载体至 H3-HEK 293 克隆体, 并且使用 G418 选择 H3 克隆体, 生成稳定表达 H3 受体的细胞。在 37°C 和 5% CO₂ 下, 将人 H3-HEK 293 克

隆体培养在含有 glutamax、10%胎牛血清、1%青霉素/链霉抗生素和 1mg/ml G418 的 DMEM (GIBCO-BRL) 中。在收获前, 将融合细胞用 PBS 清洗, 与 Versene (蛋白酶, GIBCO-BRL) 培育大约 5 分钟。将细胞用 PBS 和 DMEM 冲洗, 将细胞悬液收集在试管中, 在 Heraeus Sepatech Megafuge 1.0 中、在 1500rpm 下离心 5-10 分钟。将吐弃块重新悬浮在 10-20 体积 Hepes 缓冲液 (20mM Hepes, 5mM MgCl₂, pH 7.1 (KOH)) 中, 利用 Ultra-Turrax 均质化器均质化 10-20 秒。将组织匀浆在 23,000g 下离心 30 分钟。将吐弃块重新悬浮在 5-10ml Hepes 缓冲液中, 利用 Ultra-Turrax 均质化 5-10 秒, 在 23,000g 下离心 10 分钟。在该离心步骤之后, 将膜吐弃块重新悬浮在 2-4ml Hepes 缓冲液中, 利用注射器或特氟隆均质化器均质化, 测定蛋白质浓度。将膜用 Hepes 缓冲液稀释至蛋白质浓度为 1-5mg/ml, 保存在 -80°C 下备用。

将膜悬液的等分试样在 25°C 下与 30pM [¹²⁵I]-iodoproxifan (一种对 H3 受体具有高亲和性的已知化合物) 和不同浓度供试化合物培育 60 分钟。培育是这样终止的, 用冰冷的培养基稀释, 继之以迅速通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理的 Whatman GF/B 滤器过滤。利用 Cobra II 自动γ计数器计数滤器上所保留的放射性。滤器的放射性与供试化合物的结合亲和性间接成比例。借助非线性回归分析, 分析结果。

在测试时, 本发明式 (I) 化合物一般对组胺 H3 受体显示高结合亲和性。

优选地, 正如一项或多项测定法所测定的, 根据本发明的化合物的 IC₅₀ 值小于 10μM, 更优选小于 1μM, 进而更优选小于 500nM, 例如小于 100nM。

功能测定法 I

采用表达人 H3 受体的 HEK 293 细胞膜, 借助体外功能测定法测定化合物相互作用于组胺 H3 受体、充当激动剂、反激动剂和/或拮抗剂的能力。

借助 PCR 克隆 H3 受体, 亚克隆至 pcDNA3 表达载体中。通过转染 H3 表达载体至 HEK 293 细胞中, 并且使用 G418 选择 H3 克隆体, 生成稳定

表达 H3 受体的细胞。在 37°C 和 5% CO₂ 下，将人 H3-HEK 293 克隆体培养在含有 glutamax、10%胎牛血清、1%青霉素/链霉抗生物素和 1mg/ml G418 的 DMEM 中。

将 H3 受体表达细胞用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 洗涤一次，用 Versene (GIBCO-BRL) 收获。加入 PBS，将细胞在 188g 下离心 5 分钟。将细胞吐弃块重新悬浮在刺激缓冲液中至浓度为 1×10^6 细胞/ml。利用 Flash Plate® cAMP 测定法 (NEN™ Life Science Products) 测量 cAMP 的蓄积。测定一般是如厂商所述进行的。简而言之，向 Flashplate 每孔加入 50μl 细胞悬液，其中还含有 25μl 40μM 异丙肾上腺素以刺激 cAMP 的生成，和 25μl 供试化合物（单独的激动剂或反激动剂，或者激动剂与拮抗剂的组合）。测定可以按照“激动剂模式”进行，这意味着加入向细胞加入单独的递增浓度的供试化合物，测量 cAMP。如果 cAMP 上升，那么它是一种反激动剂；如果 cAMP 没有改变，那么它是一种中性拮抗剂；如果 cAMP 下降，那么它是一种激动剂。测定也可以按照“拮抗剂模式”进行，这意味着加入递增浓度的供试化合物以及递增浓度的已知 H3 激动剂（例如 RAMHA）。如果化合物是一种拮抗剂，那么它的递增浓度导致 H3 激动剂剂量响应曲线向右偏移。每孔中的最终体积为 100μl。将供试化合物溶于 DMSO，用 H₂O 稀释。将混合物摇动 5 分钟，在室温下放置 25 分钟。用每孔 100μl “检测混合物”终止反应。然后将平板用塑料密封，摇动 30 分钟，放置过夜，最后在 Cobra II 自动γ Top 计数器中计数放射性。利用 GraphPad Prism，借助剂量响应曲线（最少 6 个点）的非线性回归分析计算 EC₅₀ 值。借助 Schild 图分析计算 Kb 值。

功能测定法 II

借助名为 [³⁵S] GTPγS 测定法的功能测定法测定化合物与人 H3 受体结合和相互作用、充当激动剂、反激动剂和/或拮抗剂的能力。该测定法通过催化α-亚单位上鸟苷 5'-二磷酸 (GDP) 被鸟苷 5'-三磷酸 (GTP) 置换，测量 G 蛋白的活化。与 GTP 结合的 G 蛋白离解为两个亚单位，Gα_{GTP} 和 Gβγ，它们继而调节细胞内酶和离子通道。GTP 被 Gα亚单位 (GTP 酶) 迅速水解，G 蛋白失活，准备进入新的 GTP 置换周期。

为了研究配体诱导的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 因 G 蛋白的鸟嘌呤核苷酸置换增加而活化, 测定了 [35 S]-鸟苷-5'-0-(3-硫代) 三磷酸 [35 S] GTP γ S 的结合, 它是 GTP 的非水解类似物。如下可以体外监测该过程, 将含有 G 蛋白偶联受体 H3 的细胞膜与 GDP 和 [35 S] GTP γ S 培育。细胞膜是从稳定表达人 H3 受体的 CHO 细胞获得的。将细胞用 PBS 洗涤两次, 用 PBS + 1mM EDTA, pH 7.4 收获, 在 1000rpm 下离心 5 分钟。利用 Ultra-Turrax 均质化器将细胞吐弃块在 10ml 冰冷的 Hepes 缓冲液 (20mM Hepes, 10mM EDTA pH 7.4 (NaOH)) 中均质化 30 秒, 在 20,000rpm 下离心 15 分钟。在该离心步骤之后, 将膜吐弃块重新悬浮在 10ml 冰冷的 Hepes 缓冲液 (20mM Hepes, 0.1mM EDTA pH 7.4 (NaOH)) 中, 如上所述均质化。该工艺重复两次, 最后一次均质化步骤除外, 测定蛋白质浓度, 将膜稀释至蛋白质浓度为 2mg/ml, 等分, 保存在 -80°C 下备用。

为了研究反激动剂/拮抗剂的存在和效力, 加入 H3 受体激动剂配体 R- α -甲基组胺 (RAMHA)。测量供试化合物抵消 RAMHA 作用的能力。在研究激动剂的作用时, 不向测定介质加入 RAMHA。将供试化合物在测定缓冲液 (20mM HEPES, 120mM NaCl, 10mM MgCl₂, pH 7.4 (NaOH)) 中稀释至不同浓度, 继之以加入 10^{-8} nM RAMHA (仅在检查反激动剂/拮抗剂的情况下)、3 μ M GDP、2.5 μ g 膜、0.5mg SPA 珠粒和 0.1nM [35 S] GTP γ S, 在室温下轻微摇动培育 2 小时。将平板在 1500rpm 下离心 10 分钟, 利用 Top 计数器测量放射性。借助非线性回归分析结果, 测定 IC₅₀ 值。

RAMHA 和其他 H3 激动剂刺激 [35 S] GTP γ S 与表达 H3 受体的膜的结合。在拮抗剂/反激动剂试验中, 测量递增量供试化合物抑制 10^{-8} M RAMHA 增加 [35 S] GTP γ S 结合的能力, 表现为放射性信号的减少。所测定的拮抗剂 IC₅₀ 值是这种化合物抑制 10^{-8} M RAMHA 作用达 50% 的能力。在激动剂试验中, 测量递增量供试化合物的能力, 表现为放射性信号的增加。所测定的激动剂 EC₅₀ 值是这种化合物增加 10^{-5} M RAMHA 所得最大信号达 50% 的能力。

优选地, 正如一项或多项测定法所测定的, 根据本发明的拮抗剂和激动剂的 IC₅₀/EC₅₀ 值小于 10 μ M, 优选小于 1 μ M, 进而更优选小于 500nM,

例如小于 100nM。

开放笼子的计划饲喂大鼠模型

利用体内开放笼子的计划饲喂大鼠模型测定本发明化合物减少体重的能力。

从 Mollegard Breeding and Research Centre A/S (Denmark) 购买 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠，大小约 1.5 至 2 月龄，体重约 200 - 250g。在到达后，允许它们适应几天，然后单独放置在开放的塑料笼子中。使它们习惯于每天食物 (Altromin pelleted rat chow) 在笼子中仅存在 7 个小时，从 07.30 至 14.30，历时一周。水是自由获取的。随着食物的消耗在 7 至 9 天后达到稳定，动物准备投入使用。

每只动物仅用一次，以避免处置之间的延时效应。在试验期间，在开始前 30 分钟将化合物腹腔内或口服给药。向一组动物给以不同剂量的供试化合物，向对照组动物给以载体。在给药后 1、2 和 3 小时监测食物和水的摄取。

任何副作用都可以被迅速发现（桶状滚动、灌木状毛等），因为动物被限制在透明的塑料笼子中，能够进行连续的监测。