



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107417549 A

(43)申请公布日 2017. 12. 01

(21)申请号 201710065025.3

C07C 275/26(2006.01)

(22)申请日 2012.10.22

C07D 295/135(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 231/56(2006.01)

11382324.9 2011.10.20 EP

C07D 231/12(2006.01)

11382329.8 2011.10.27 EP

C07D 333/20(2006.01)

61/558,369 2011.11.10 US

C07D 213/57(2006.01)

61/558,370 2011.11.10 US

C07C 311/08(2006.01)

C07C 311/21(2006.01)

(62)分案原申请数据

C07D 213/73(2006.01)

201280051318.1 2012.10.22

C07D 295/26(2006.01)

(71)申请人 奥莱松基因组股份有限公司

C07D 295/096(2006.01)

地址 西班牙科尔内拉德罗布雷加特

C07D 213/30(2006.01)

(72)发明人 A·奥特加穆诺茨

C07C 215/64(2006.01)

M·C·T·法伊夫

C07C 209/62(2006.01)

M·马丁内利佩德蒙泰

C07C 213/02(2006.01)

M·D·L·A·埃斯蒂亚特马丁内斯

C07C 269/06(2006.01)

N·瓦尔斯维达尔 G·库斯

C07C 273/18(2006.01)

J·C·卡斯特罗帕洛米诺拉里亚

C07C 303/40(2006.01)

A61K 31/135(2006.01)

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

A61K 31/426(2006.01)

11247

A61K 31/4406(2006.01)

代理人 张建 黄革生

A61K 31/4418(2006.01)

(51)Int.Cl.

A61K 31/40(2006.01)

C07C 211/36(2006.01)

A61K 31/27(2006.01)

C07D 277/28(2006.01)

A61K 31/17(2006.01)

C07D 213/38(2006.01)

A61K 31/5375(2006.01)

C07C 217/74(2006.01)

A61K 31/416(2006.01)

C07D 207/14(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

C07C 211/42(2006.01)

A61K 31/381(2006.01)

(续)

C07C 271/24(2006.01)

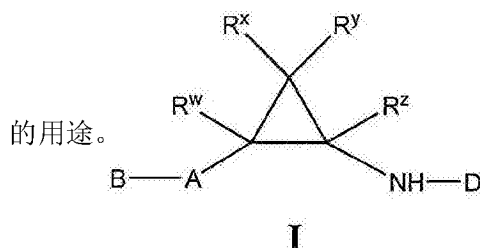
权利要求书27页 说明书153页

(54)发明名称

作为LSD1抑制剂的(杂)芳基环丙基胺化合物

(57)摘要

本发明涉及(杂)芳基环丙基胺化合物,特别包括如本文所述和所定义的式I的化合物,且本发明涉及它们在疗法中的用途,包括例如在治疗或预防癌症、神经系统疾病或病症或病毒感染中



[接上页]

(51) Int. Cl.

A61K 31/18(2006.01)

A61K 31/277(2006.01)

A61K 31/495(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/14(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

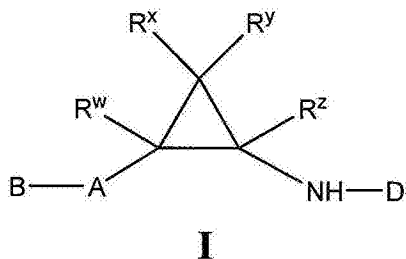
A61P 31/22(2006.01)

A61P 31/20(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

1. 式I的化合物



其中：

A是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代；

B是氢、 R^1 或-L-E；

E是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代；

L是价键、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、C₁₋₄亚烷基或杂C₁₋₄亚烷基；

D是具有4-7个C原子的环烷基，其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代，且其中环烷基任选地：

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合，其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代；或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基-(C(R^a))_p-键合，其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或C₁₋₄烷基；或

(c) 与第二个环连接，所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环，其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接，且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代；

R^1 各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^2 各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^3 各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-OH、-CONR⁷R⁸、氧代、-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NHOH、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂R¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COOR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹CONR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-OH和-C₁₋₄亚烷基-CONR⁷R⁸；

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自C₁₋₈烷基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基和C₁₋₈烷氧基；

R^5 各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、C₁₋₈烷基、 R^{12} R¹³N-C₁₋₈烷基和羟基C₁₋₈烷基，或 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环，其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中如果存在，则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多

个 R^{11} 取代;

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基,其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基基团中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代;

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基;

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;且

R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基;

或其盐或溶剂合物;

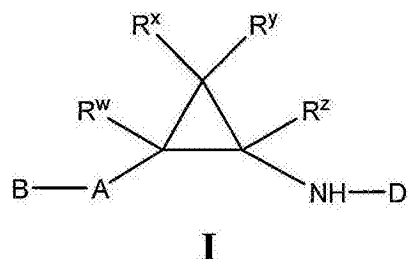
条件是不包括下列化合物:

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇、

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环己醇。

2. 式I的化合物



其中:

A是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;

B是氢、 R^1 或 $-L-E$;

E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;

L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)-$ 、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基;

D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环烷基任选地:

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3-7元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3-7元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧

基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ ；

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基；

R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基，或 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环，其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中如果存在，则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基，其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代；

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$ ；

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基；

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基；且

环丙基部分上的取代基-A-B和-NH-D是反式-构型；

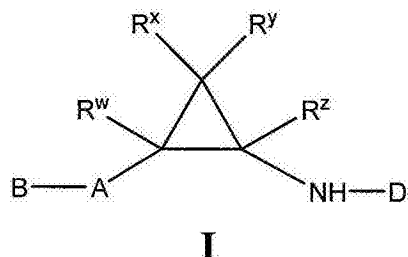
或其盐或溶剂合物；

条件是不包括下列化合物：

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

3. 式I的化合物



其中：

A是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;

B是氢、 R^1 或 $-L-E$;

E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;

L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})-$ 、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基;

D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环烷基任选地:

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$;

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基;

R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基,或 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环,其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中如果存在,则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基,其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代;

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基;

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、

C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基；且

该化合物是旋光立体异构体；

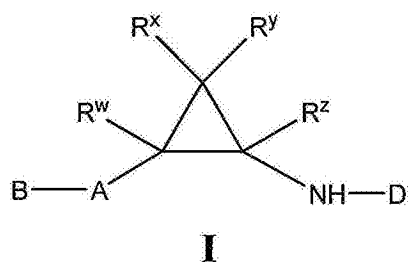
或其盐或溶剂合物；

条件是不包括下列化合物：

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

4. 式I的化合物



其中：

A是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代；

B是氢、 R^1 或-L-E；

E是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代；

L是价键、-O-、-NH-、-N(C_{1-4} 烷基)-、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基；

D是具有4-7个C原子的环烷基，其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代，且其中环烷基任选地：

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合，其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代；或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基-($C(R^a)_2$)_p-键合，其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；或

(c) 与第二个环连接，所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环，其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接，且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代；

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ ；

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基；

R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、 O -羧基、 C -羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基，或 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环，其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中如果存在，则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代；

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基，其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代；

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$ ；

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基；

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、 O -羧基、 C -羧基、氨基甲酸酯和脲；且

R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基；

或其盐或溶剂合物；

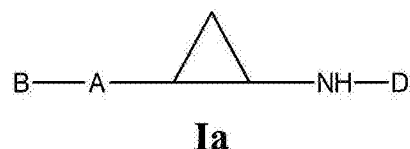
条件是不包括下列化合物：

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇；

其用作药物。

5. 根据权利要求4的用作药物的化合物，其中所述化合物是式Ia的化合物



其中：

A是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代；

B是氢、 R^1 或 $-L-E$ ；

E是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代；

L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)-$ 、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基；

D是具有4-7个C原子的环烷基，其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代，且其中环烷基任选地：

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合，其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代；或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合，其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；或

(c) 与第二个环连接，所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环，其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子

彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$;

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基;

R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N$ - C_{1-8} 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基,或 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环,其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中如果存在,则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基,其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代;

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基;和

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

或其盐或溶剂合物;

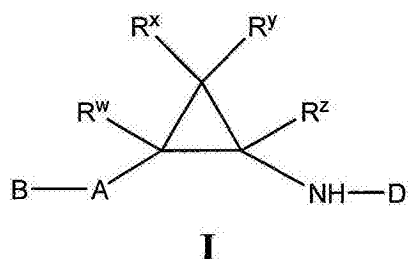
条件是不包括下列化合物:

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

6. 权利要求1-3任一项的化合物,其用作药物。

7. 药物组合物,包含式I的化合物



其中:

A是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;

B是氢、 R^1 或 $-L-E$;

E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;

L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})-$ 、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基;

D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环烷基任选地:

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$;

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基;

R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基,或 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环,其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中如果存在,则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或 SO_2 基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基，其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代；

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$ ；

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基；

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；且

R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基；

或其盐或溶剂合物；

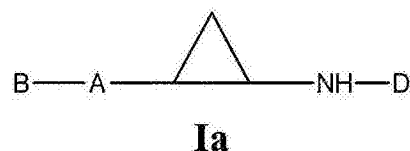
条件是不包括下列化合物：

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇，

和药学可接受的载体。

8. 权利要求7的药物组合物，其中所述化合物是式Ia的化合物



其中：

A是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代；

B是氢、 R^1 或 $-L-E$ ；

E是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代；

L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)-$ 、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基；

D是具有4-7个C原子的环烷基，其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代，且其中环烷基任选地：

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合，其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代；或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合，其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；或

(c) 与第二个环连接，所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环，其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接，且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代；

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、-

$\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、氧代、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{OH}$ 和 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基;

R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、 O -羧基、 C -羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}-\text{C}_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基,或 R^7 和 R^8 与所连接的 N 原子一起形成饱和3--7-元杂环,其任选地包含另一个选自 N 、 O 和 S 的杂原子,其中所述杂环上的一个或多个 C 原子任选地被氧化成 CO 基团,其中如果存在,则所述杂环上的一个或多个 S 原子任选地被氧化成 SO 基团或 SO_2 基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基,其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代;

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基;且

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、 O -羧基、 C -羧基、氨基甲酸酯和脲;

或其盐或溶剂合物;

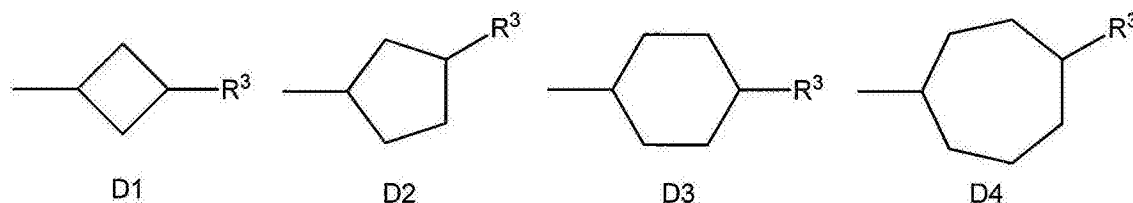
条件是不包括下列化合物:

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

9. 药物组合物,其包含权利要求1-3任一项的化合物和药学可接受的载体。

10. 权利要求1-3任一项的化合物或权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中 D 选自 D1 、 D2 、 D3 和 D4 :



其中包含在 D1 中的环丁基环、包含在 D2 中的环戊基环、包含在 D3 中的环己基环和包含在 D4 中的环庚基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代;其中包含在 D1 中的环丁基环任选地:

(a) 与一起连接环丁基环的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(\text{C}(\text{R}^a)_2)_p$ -键合,其中 p 是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

(b) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自 N 、 O 和 S 的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环丁基环通过与两个环共有的单一碳

原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

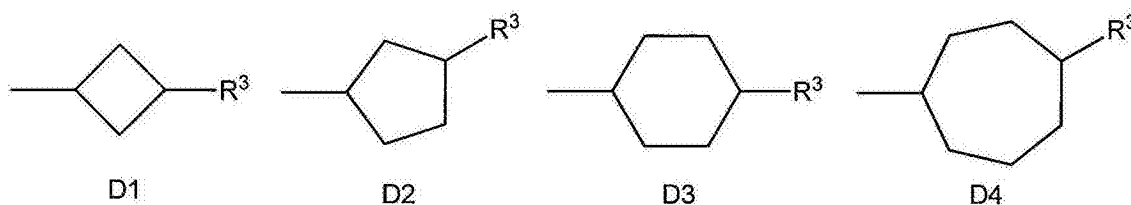
且其中包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地:

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环或包含在D4中的环庚基环的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

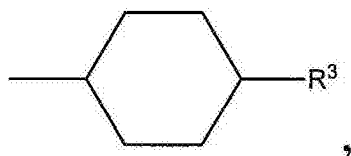
(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环或包含在D4中的环庚基环通过与两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

11. 权利要求1-3任一项的化合物或权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D选自D1、D2、D3和D4:



其中包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

12. 权利要求1-3任一项的化合物或权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是



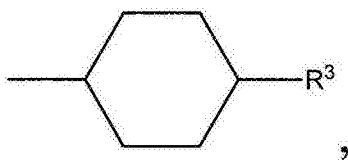
其中包含在D中的环己基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中包含在D中的环己基环任选地:

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接环己基环的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环己基环通过与两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

13. 权利要求1-3任一项的化合物或权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是



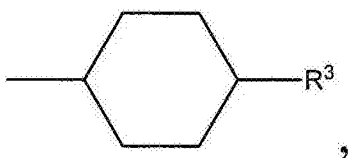
其中包含在D中的环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中包含在D中的环己基环任选地:

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接环己基环的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

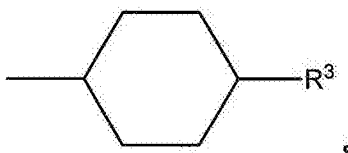
(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3-7元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3-7元饱和杂环,其中所述第二个环与环己基环通过与两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

14. 权利要求1-3任一项的化合物或权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是



其中包含在D中的环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

15. 权利要求1-3任一项的化合物或权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是



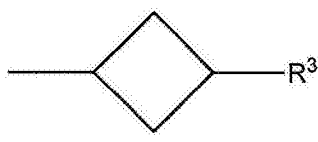
16. 权利要求1-3任一项的化合物或根据权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代。

17. 权利要求1-3任一项的化合物或权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代。

18. 权利要求1-3任一项的化合物或根据权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个取代基 R^3 。

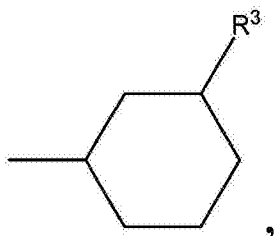
19. 权利要求1-3或16-18任一项的化合物或根据权利要求4-6或16-18任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9或16-18任一项的药物组合物,其中具有4-7个C原子的形成D部分的环烷基是环己基。

20. 权利要求1-3任一项的化合物或根据权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是



其中包含在D中的环丁基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

21. 权利要求1-3任一项的化合物或根据权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-9任一项的药物组合物,其中D是



其中包含在D中的环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

22. 权利要求1-3或10-21任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-21任一项的用作药物的化合物或权利要求7-21任一项的药物组合物,其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- NR^7R^8 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH和 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-CONR^7R^8$ 。

23. 权利要求1-3或10-21任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-21任一项的用作药物的化合物或权利要求7-21任一项的药物组合物,其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、-OH、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH。

24. 权利要求1-3或10-21任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-21任一项的用作药物的化合物或权利要求7-21任一项的药物组合物,其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、-OH、 $-CONR^7R^8$ 和氧代。

25. 权利要求1-3或10-21任一项的化合物或根据权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-21任一项的药物组合物,其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、-OH、 $-CONR^7R^8$ 和氧代。

26. 权利要求1-3或10-21任一项的化合物或根据权利要求4-6任一项的用作药物的化合物或权利要求7-21任一项的药物组合物,其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、-OH、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基-OH。

27. 权利要求1-3或10-21任一项的化合物或权利要求4-6或10-21任一项的用作药物的化合物或权利要求7-21任一项的药物组合物,其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基- $-NR^7R^8$ 。

28. 权利要求1-3或10-21任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-21任一项的用作药物的化合物或权利要求7-21任一项的药物组合物,其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 。

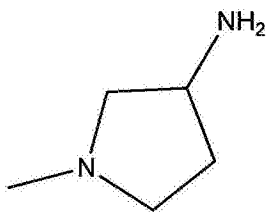
29. 权利要求1-3或10-28任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-28任一项的用作药

物的化合物或权利要求7-28任一项的药物组合物,其中 R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 H_2N-C_{1-8} 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基。

30. 权利要求1-3或10-28任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-28任一项的用作药物的化合物或权利要求7-28任一项的药物组合物,其中 R^7 和 R^8 各自是氢。

31. 权利要求1-3或10-28任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-28任一项的用作药物的化合物或权利要求7-28任一项的药物组合物,其中 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和和3--7-元杂环,其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中如果存在,则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代。

32. 权利要求1-3或10-28任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-28任一项的用作药物的化合物或权利要求7-28任一项的药物组合物,其中 $-NR^7R^8$ 是下式的基团:



33. 权利要求1-3、10、12、16、19或22-32任一项的化合物或根据权利要求4-6、10、12、16、19或22-32任一项的用作药物的化合物或权利要求7-10、12、16、19或22-32任一项的药物组合物,其中所述化合物包含一个基团 R^3 。

34. 权利要求1-3或10-33任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-33任一项的用作药物的化合物或权利要求7-33任一项的药物组合物,其中A是苯基、萘基或单环杂芳基,其中所述苯基、所述萘基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代。

35. 权利要求1-3或10-33任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-33任一项的用作药物的化合物或权利要求7-33任一项的药物组合物,其中A是苯基或单环杂芳基,其中所述苯基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代。

36. 权利要求1-3或10-33任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-33任一项的用作药物的化合物或权利要求7-33任一项的药物组合物,其中A是苯基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其中所述苯基、所述吡啶基、所述噻吩基、所述吡咯基、所述呋喃基或所述噻唑基任选地被一个或多个 R^1 取代。

37. 权利要求36的化合物或根据权利要求36的用作药物的化合物或权利要求36的药物组合物,其中A是苯基、吡啶基、噻唑基或噻吩基,其中所述苯基、所述吡啶基、所述噻唑基或所述噻吩基任选地被一个或多个 R^1 取代。

38. 权利要求36的化合物或根据权利要求36的用作药物的化合物或权利要求36的药物组合物,其中A是苯基、吡啶基或噻唑基,其中所述苯基、所述吡啶基或所述噻唑基任选地被一个或多个 R^1 取代。

39. 权利要求38的化合物或根据权利要求38的用作药物的化合物或权利要求38的药物组合物,其中A是苯基、3-吡啶基或5-噻唑基,其中所述苯基、所述3-吡啶基或所述5-噻唑基任选地被一个或多个 R^1 取代。

40. 权利要求39的化合物或根据权利要求39的用作药物的化合物或权利要求39的药物

组合物,其中A是苯基或3-吡啶基,其中所述苯基或所述3-吡啶基任选地被一个或多个R¹取代。

41. 权利要求40的化合物或根据权利要求40的用作药物的化合物或权利要求40的药物组合物,其中A是任选地被一个或多个R¹取代的苯基。

42. 权利要求40的化合物或根据权利要求40的用作药物的化合物或权利要求40的药物组合物,其中A是任选地被一个或多个R¹取代的3-吡啶基。

43. 权利要求39的化合物或根据权利要求39的用作药物的化合物或权利要求39的药物组合物,其中A是任选地被一个或多个R¹取代的5-噻唑基。

44. 权利要求34的化合物或根据权利要求34的用作药物的化合物或权利要求34的药物组合物,其中A是任选地被一个或多个R¹取代的萘基。

45. 权利要求1-3或10-44任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-44任一项的用作药物的化合物或权利要求7-44任一项的药物组合物,其中B是氢或R¹。

46. 权利要求45的化合物或根据权利要求45的用作药物的化合物或权利要求45的药物组合物,其中B是氢。

47. 权利要求46的化合物或根据权利要求46的用作药物的化合物或权利要求46的药物组合物,其中A被1或2个基团R¹取代。

48. 权利要求47的化合物或根据权利要求47的用作药物的化合物或权利要求47的药物组合物,其中A被1个基团R¹取代。

49. 权利要求1-3或10-44任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-44任一项的用作药物的化合物或权利要求7-44任一项的药物组合物,其中B是-L-E。

50. 权利要求1-3或10-49任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-49任一项的用作药物的化合物或权利要求7-49任一项的药物组合物,其中R¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。

51. 权利要求1-3或10-49任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-49任一项的用作药物的化合物或权利要求7-49任一项的药物组合物,其中R¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。

52. 权利要求1-3或10-49任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-49任一项的用作药物的化合物或权利要求7-49任一项的药物组合物,其中R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和C₃₋₆环烷基。

53. 权利要求46或49的化合物或根据权利要求46或49的用作药物的化合物或权利要求46或49的药物组合物,其中A未被任意的R¹取代。

54. 权利要求46的化合物或根据权利要求46的用作药物的化合物或权利要求46的药物组合物,其中A未被任意的R¹取代。

55. 权利要求49的化合物或根据权利要求49的用作药物的化合物或权利要求49的药物组合物,其中A未被任意的R¹取代。

56. 权利要求1-3、10-44、49-53或55任一项的化合物或根据权利要求4-6、10-44、49-53或55任一项的用作药物的化合物或权利要求7-44、49-53或55任一项的药物组合物,其中L

是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-，其中所述-CH₂-NH-和-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A且通过包含在所述-CH₂-NH-和-CH₂-O-基团中的-CH₂-基团连接环E。

57. 权利要求56的化合物或根据权利要求56的用作药物的化合物或权利要求56的药物组合物，其中L是价键。

58. 权利要求56的化合物或根据权利要求56的用作药物的化合物或权利要求56的药物组合物，其中L是通过包含在所述-CH₂-O-中的O原子连接环A和通过包含在所述-CH₂-O-中的-CH₂-基团连接环E的-CH₂-O-。

59. 权利要求56的化合物或根据权利要求56的用作药物的化合物或权利要求56的药物组合物，其中L是-NH-或通过包含在所述-CH₂-NH-中的N原子连接环A和通过包含在所述-CH₂-NH-中的-CH₂-基团连接环E的-CH₂-NH-。

60. 权利要求1-3、10-44、49-53或55-59任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-44、49-53或55-59任一项的用作药物的化合物或权利要求7-44、49-53或55-59任一项的药物组合物，其中E是苯基，其任选地被一个或多个R²取代。

61. 权利要求60的化合物或根据权利要求60的用作药物的化合物或权利要求60的药物组合物，其中E是苯基。

62. 权利要求60的化合物或根据权利要求60的用作药物的化合物或权利要求60的药物组合物，其中E是苯基，其被一个R²取代。

63. 权利要求1-3、10-44、49-53或55-59任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-44、49-53或55-59任一项的用作药物的化合物或权利要求7-44、49-53或55-59任一项的药物组合物，其中E是任选地被一个或多个R²取代的杂芳基。

64. 权利要求63的化合物或根据权利要求63的用作药物的化合物或权利要求63的药物组合物，其中E是吡啶基、吡唑基或呋唑基。

65. 权利要求63的化合物或权利要求63的用作药物的化合物或权利要求63的药物组合物，其中E是吡啶基、吡唑基或呋唑基，其中所述吡啶基、所述吡唑基或所述呋唑基是被一个R²取代。

66. 权利要求1-3、10-44、49-53、55-60、62、63或65任一项的化合物或根据权利要求4-6、10-44、49-53、55-60、62、63或65任一项的用作药物的化合物或权利要求7-44、49-53、55-60、62、63或65任一项的药物组合物，其中R²各自独立地选自C₁₋₈烷基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、N-磺酰氨基和C₁₋₈烷氧基。

67. 权利要求1-3、10-44、49-53、55-60、62、63或65任一项的化合物或根据权利要求4-6、10-44、49-53、55-60、62、63或65任一项的用作药物的化合物或权利要求7-44、49-53、55-60、62、63或65任一项的药物组合物，其中R²各自独立地选自羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基和N-磺酰氨基。

68. 权利要求67的化合物或权利要求67的用作药物的化合物或权利要求67的药物组合物，其中R²各自独立地选自羟基、卤素和卤代C₁₋₈烷基。

69. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物，其中R^w、R^x、R^y和R^z各自独立地选自氢、氟和C₁₋₄烷基。

70. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的用作药物的化

合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^w、R^x、R^y和R^z各自独立地选自氢和氟。

71. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^w选自氢、卤素和C₁₋₄烷基且R^x、R^y和R^z各自是氢。

72. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^w、R^x、R^y和R^z各自是氢。

73. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^w、R^x、R^y和R^z各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基,其中R^w、R^x、R^y和R^z至少一个不是氢。

74. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^w选自卤素和C₁₋₄烷基,且R^x、R^y和R^z各自是氢。

75. 权利要求的化合物74或根据权利要求74的用作药物的化合物或权利要求74的药物组合物,其中R^w选自氟和甲基,且R^x、R^y和R^z各自是氢。

76. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^w是氟且R^x、R^y和R^z各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基。

77. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^z是氟且R^w、R^x和R^y各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基。

78. 权利要求1-3或10-68任一项的化合物或根据权利要求4、6或10-68的任一项的用作药物的化合物或权利要求7或9-68任一项的药物组合物,其中R^w和R^z是氟且R^x和R^y各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基。

79. 权利要求1-3或10-78任一项的化合物或根据权利要求4-6或10-78任一项的用作药物的化合物或权利要求7-78任一项的药物组合物,其中环丙基部分上的取代基-A-B和-NH-D是反式-构型。

80. 权利要求1的化合物或根据权利要求4或6的用作药物的化合物或权利要求7或9的药物组合物,其中所述化合物选自:

N1-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;

(顺式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;

(反式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;

(顺式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;

(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;

N1-((反式)-2-(噻唑-5-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

N1-((反式)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

N1-((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己醇;

4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己烷甲酰胺;
N-(4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)乙酰胺;
N-(4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)甲磺酰胺;

(R)-1-(4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)吡咯烷-3-胺;
N1-((反式)-2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((反式)-2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-醇;
N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲磺酰胺;
N1-((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-甲基-N4-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-甲基-N4-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)-N4-甲基环己烷-1,4-二胺;
N1-((反式)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
N1-((反式)-2-苯基环丙基)-2,3-二氢-1H-茛-1,3-二胺;
N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-2,3-二氢-1H-茛-1,3-二胺;

N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)-2,3-二氢-1H-茛-1,3-二胺;
N1-((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((1S,2S)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((1R,2R)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
1-甲基-N4-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
4-(氨基甲基)-N-((反式)-2-苯基环丙基)环己胺;
N1-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,3-二胺;
N1-((顺式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲叔丁酯;
1-乙基-3-(4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)脲;
4-吗啉代-N-((反式)-2-苯基环丙基)环己胺;
N1-((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-(2-(邻-甲苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-(2-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
4-(2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)苯酚;
N1-(2-(2-氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

- N1-(2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-(2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-(2-甲基-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- (R)-1-(4-(((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)吡咯烷-3-胺;
- (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- (反式)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- (反式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(4-环丙基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(4-(1H-吡唑-6-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻吩-2-基)苯酚;
- 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻唑-2-基)苯酚;
- 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄腈;
- 5-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)-2-甲基苯酚;
- N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)甲磺酰胺;
- N-(3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻唑-2-基)苯基)-2-氰基苯磺酰胺;
- N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-氰基苯磺酰胺;
- 6-氨基-N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)吡啶-3-磺酰胺;
- N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺;
- N1-((顺式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(4-(3-(哌嗪-1-基)苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(6-(3-甲基苄基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)氨基苄腈;
- N1-((反式)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(邻-甲苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- N1-((反式)-2-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

N1-((反式)-2-(4-甲氧基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((反式)-2-(2-氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((反式)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N1-((反式)-2-甲基-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1S,2R)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1R,2S)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1R,2S)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1S,2R)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
(顺式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
(反式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
(顺式)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1S,2R)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1R,2S)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1R,2S)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1S,2R)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
N-(4'-((1R,2S)-2-(((顺式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌
嗪-1-磺酰胺;
N-(4'-((1S,2R)-2-(((反式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌
嗪-1-磺酰胺;
N-(4'-((1S,2R)-2-(((顺式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌
嗪-1-磺酰胺;
N-(4'-((1R,2S)-2-(((反式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌
嗪-1-磺酰胺;
(顺式)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(顺式)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
(反式)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
及其盐和溶剂合物。

81. 权利要求1的化合物、权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,
其中所述化合物是N1-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺、其旋光立体异构体或其

盐或溶剂合物。

82. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是(顺式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺或其盐或溶剂合物。

83. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是(反式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺或其盐或溶剂合物。

84. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是(顺式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺或其盐或溶剂合物。

85. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺或其盐或溶剂合物。

86. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

87. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是(顺式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺,或其盐或溶剂合物。

88. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是(反式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺,或其盐或溶剂合物。

89. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是4-(氨基甲基)-N-((反式)-2-苯基环丙基)环己胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

90. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是N1-((反式)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

91. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是N1-((反式)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

92. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是N1-甲基-N4-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

93. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是N1-((反式)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

94. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-

基)哌嗪-1-磺酰胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

95. 权利要求1的化合物、根据权利要求4的用作药物的化合物或权利要求7的药物组合物,其中所述化合物是N1-((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺、其旋光立体异构体或其盐或溶剂合物。

96. 权利要求1、2、10-81、86或89-95的任一项的化合物或根据权利要求4-6、10-81、86或89-95任一项的用作药物的化合物或权利要求7-81、86或89-95任一项的药物组合物,其中所述化合物是旋光立体异构体。

97. 权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物,其用于治疗或预防癌症。

98. 用于根据权利要求97的用途的化合物或用于根据权利要求97的用途的药物组合物,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

99. 用于根据权利要求97的用途的化合物或用于权利要求97的用途的药物组合物,其中所述癌症是血癌。

100. 用于根据权利要求97的用途的化合物或用于根据权利要求97的用途的药物组合物,其中所述癌症是白血病。

101. 用于根据权利要求98或100的用途的化合物或用于权利要求98或100的用途的药物组合物,其中所述白血病选自急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)和多毛细胞白血病。

102. 权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物,其用于治疗或预防神经系统疾病。

103. 用于根据权利要求102的用途的化合物或用于根据权利要求102的用途的药物组合物,其中所述神经系统疾病选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、痴呆伴列维小体或额颞痴呆。

104. 权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物,其用于治疗或预防病毒感染。

105. 用于根据权利要求104的用途的化合物或用于根据权利要求104的用途的药物组合物,其中所述病毒感染是疱疹病毒感染。

106. 用于根据权利要求105的用途的化合物或用于根据权利要求105的用途的药物组合物,其中所述疱疹病毒感染因选自HSV-1、HSV-2和EB病毒的疱疹病毒导致和/或与之相关。

107. 用于根据权利要求104的用途的化合物或用于根据权利要求104的用途的药物组合物,其中所述病毒感染因HIV导致和/或与之相关。

108. 用于根据权利要求104的用途的化合物或用于根据权利要求104的用途的药物组合物,其中所述病毒感染因嗜肝DNA病毒导致和/或与之相关。

109. 用于根据权利要求108的用途的化合物或用于根据权利要求108的用途的药物组合物,其中所述嗜肝DNA病毒是乙型肝炎病毒。

110. 用于根据权利要求104的用途的化合物或用于根据权利要求104的用途的药物

组合物,其中所述病毒感染因黄病毒属导致和/或与之相关。

111. 用于根据权利要求的用途的化合物110或用于根据权利要求110的用途的药物组合物,其中所述黄病毒属选自丙型肝炎病毒(HCV)、黄热病毒、西尼罗病毒、登革热病毒和日本脑炎病毒。

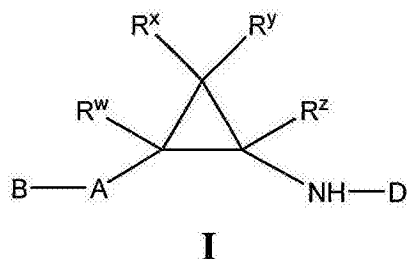
112. 权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物,其用于治疗或预防潜伏期后的病毒再活化。

113. 用于根据权利要求112的用途的化合物或用于根据权利要求112的用途的药物组合物,其中再活化的病毒是疱疹病毒。

114. 用于根据权利要求113的用途的化合物或用于根据权利要求113的用途的药物组合物,其中所述疱疹病毒选自HSV-1、HSV-2和EB病毒。

115. 用于根据权利要求112的用途的化合物或用于权利要求112的用途的药物组合物,其中再活化的病毒是HIV。

116. 治疗或预防癌症的方法,包括对有这种治疗或预防需要的受试者施用式I的化合物



其中:

A是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;

B是氢、 R^1 或-L-E;

E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;

L是价键、-O-、-NH-、-N(C_{1-4} 烷基)-、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基;

D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环烷基任选地:

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基-($C(R^a)_2$)_p-键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、

卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-OH、-CONR⁷R⁸、氧代、-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NHOH、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂R¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COOR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹CONR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-OH和-C₁₋₄亚烷基-CONR⁷R⁸；

R⁴各自和R⁶各自独立地选自C₁₋₈烷基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基和C₁₋₈烷氧基；

R⁵各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

R⁷各自和R⁸各自独立地选自氢、C₁₋₈烷基、R¹²R¹³N-C₁₋₈烷基和羟基C₁₋₈烷基，或R⁷和R⁸与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环，其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中如果存在，则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多个R¹¹取代；

R⁹各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基；

R¹⁰各自独立地选自C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷基、环状基团和环状基团C₁₋₈烷基，其中所述环状基团或包含在所述环状基团C₁₋₈烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个R¹⁴取代；

R¹¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、卤素、C₁₋₈烷氧基、羟基和-NR¹²R¹³；

R¹²各自和R¹³各自独立地选自氢和C₁₋₈烷基；

R¹⁴各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；且

R^w、R^x、R^y和R^z各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；

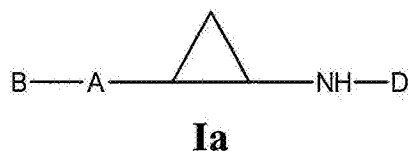
或其盐或溶剂合物；

条件是不包括下列化合物：

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

117. 权利要求116的方法，其中所述化合物是式Ia的化合物



其中：

A是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R¹取代；

B是氢、R¹或-L-E；

E是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R²取代；

L是价键、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、C₁₋₄亚烷基或杂C₁₋₄亚烷基；

D是具有4-7个C原子的环烷基，其中所述环烷基具有一个或两个取代基R³且进一步任选地被一个或多个R⁴取代，且其中环烷基任选地：

(a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

(b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

(c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$;

R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基;

R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基,或 R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起形成饱和3--7-元杂环,其任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中如果存在,则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基,其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代;

R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基;和

R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;

或其盐或溶剂合物;

条件是不包括下列化合物:

2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇和

2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

118. 治疗或预防疾病的方法,该方法包括对有这种治疗或预防需要的受试者施用权利

要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物。

119. 治疗或预防癌症的方法,该方法包括对有这种治疗或预防需要的受试者施用权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物。

120. 权利要求116、117或119任一项的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

121. 权利要求120的方法,其中所述癌症是血癌。

122. 权利要求120的方法,其中所述癌症是白血病。

123. 权利要求120或122的方法,其中所述白血病选自急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)和多毛细胞白血病。

124. 治疗或预防神经系统疾病的方法,该方法包括对有这种治疗或预防需要的受试者施用权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物。

125. 权利要求124的方法,其中所述神经系统疾病选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、痴呆伴列维小体或额颞痴呆。

126. 治疗或预防病毒感染的方法,该方法包括对有这种治疗或预防需要的受试者施用权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物。

127. 权利要求126的方法,其中所述病毒感染是疱疹病毒感染。

128. 权利要求127的方法,其中所述疱疹病毒感染因选自HSV-1、HSV-2和EB病毒的疱疹病毒导致和/或与之相关。

129. 权利要求126的方法,其中所述病毒感染因HIV导致和/或与之相关。

130. 权利要求126的方法,其中所述病毒感染因嗜肝DNA病毒导致和/或与之相关。

131. 权利要求130的方法,其中所述嗜肝DNA病毒是乙型肝炎病毒。

132. 权利要求126的方法,其中所述病毒感染因黄病毒属导致和/或与之相关。

133. 权利要求132的方法,其中所述黄病毒属选自丙型肝炎病毒(HCV)、黄热病毒、西尼罗病毒、登革热病毒和日本脑炎病毒。

134. 治疗或预防潜伏期后病毒再活化的方法,该方法包括对有这种治疗或预防需要的受试者施用权利要求1-3或10-96任一项的化合物或如权利要求4-6或10-96任一项中所定义的化合物或权利要求7-96任一项的药物组合物。

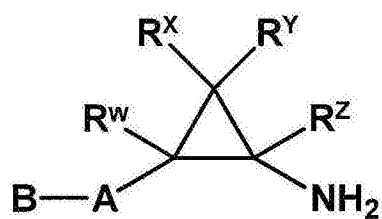
135. 权利要求134的方法,其中再活化的病毒是疱疹病毒。

136. 权利要求135的方法,其中所述疱疹病毒是选自HSV-1、HSV-2和EB病毒。

137. 权利要求134的方法,其中再活化的病毒是HIV。

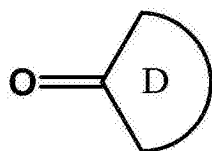
138. 权利要求116-137任一项的方法,其中所述受试者是人。

139. 如权利要求1中所定义的式I化合物或其盐的制备方法,该方法包括使式II的化合物



II

其中A、B、 R^W 、 R^X 、 R^Y 和 R^Z 具有对权利要求1中式I化合物所定义的含义，与式III的化合物在还原剂的存在下反应，



III

其中D具有对权利要求1中式I化合物所定义的含义，且其中环D上的基团 R^3 任选地被保护基保护，

然后除去可能存在的任意保护基。

140. 权利要求139的方法，其中所述还原剂是硼氢化物。

作为LSD1抑制剂的(杂)芳基环丙基胺化合物

[0001] 本申请是中国专利申请201280051318.1的分案申请,原申请的申请日是2012年10月22日,名称是“作为LSD1抑制剂的(杂)芳基环丙基胺化合物”。

[0002] 本发明涉及(杂)芳基环丙基胺化合物、特别是式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物、更具体地是如本文所述和所定义的式I和Ia的化合物及其在疗法中的用途,包括例如在治疗或预防癌症、神经系统疾病或病毒感染中的用途。

[0003] 与正常组织相比在受侵害组织中的异常基因表达是许多人类疾病的常见特征。这对于特征在于基因表达模式改变的癌症和许多神经系统疾病而言是确切的。基因表达模式在细胞中以多种水平得到控制。控制基因表达可以通过修饰DNA进行:DNA启动子甲基化与基因表达抑制相关。几种DNA甲基化抑制剂经批准用于临床应用,包括重磅炸弹(blockbuster) Vidaza™。另一种类型的修饰涉及组蛋白,其形成DNA通常结合在真核细胞内(螺旋在其周围)的蛋白质骨架。组蛋白在DNA有机化中起决定性作用,且组蛋白周围的DNA的受调节的螺旋和解螺旋是控制基因表达中的关键-螺旋DNA典型地不易于进行基因转录。已经发现了大量组蛋白修饰,包括组蛋白乙酰化、组蛋白赖氨酸甲基化、组蛋白精氨酸甲基化、组蛋白遍在蛋白化和组蛋白苏素化,其中的许多通过细胞转录器改变了相关DNA的可操作性。这些组蛋白标记用于补充涉及转录和抑制的各种蛋白质复合物。逐步增加数量的研究在于描绘各种组蛋白标记的组合如何以细胞类型特异性方式控制基因表达的复杂图画,并且创造了新的术语来俘获该概念:组蛋白密码。

[0004] 典型组蛋白标记是组蛋白乙酰化。组蛋白乙酰基转移酶和组蛋白脱乙酰基酶是涉及调节组蛋白标记的催化器,不过,典型地,这些酶是包含涉及读取和修饰组蛋白标记的其他蛋白质的多蛋白复合物的组成部分。这些蛋白质复合物的成分典型地是细胞类型特异性的且典型地包含转录调节剂、阻抑物、共阻抑物、与基因表达调节相关的受体(例如雌激素或雄激素受体)。组蛋白脱乙酰基酶抑制剂改变染色质的组蛋白乙酰化特性。因此,已经证实组蛋白脱乙酰基酶抑制剂如伏林司他(SAHA)、制滴菌素A(TSA)等改变不同体外和体内动物模型中的基因表达。在临床上,组蛋白脱乙酰基酶抑制剂已经显示在癌症环境中的活性且正在研究其肿瘤学适应证以及神经学病症和其他疾病。

[0005] 涉及调节基因表达的另一种修饰是组蛋白甲基化,包括赖氨酸和精氨酸甲基化。近来已经证实组蛋白赖氨酸的甲基化状态在动态调节基因表达中是重要的。

[0006] 一组称作组蛋白赖氨酸甲基转移酶和组蛋白赖氨酸脱甲基酶的酶涉及组蛋白赖氨酸修饰。近来发现了一种具体的称作赖氨酸特异性脱甲基酶-1(LSD1)的人组蛋白赖氨酸脱甲基酶(Shi等人(2004) Cell 119:941),其涉及这种关键的组蛋白修饰。LSD1与多胺氧化酶和单胺氧化酶具有相当程度的结构相似性和氨基酸同一性/同源性,其全部(即MAO-A、MAO-B和LSD1)是黄素依赖性胺氧化酶,它们催化氮-氢键和/或氮碳键的氧化。认为LSD1是用于研发治疗癌症、神经系统疾病和其他病症的新药的有意义的靶标。

[0007] 已知包含环丙基胺的化合物抑制大量医学重要靶标,包括胺氧化酶,如单胺氧化酶A(MAO-A;或MAOA)、单胺氧化酶B(MAO-B;或MAOB)和赖氨酸特异性脱甲基酶-1(LSD1)。已知为**Parnate®**活性成分和已知最佳环丙基胺实例之一的反苯环丙胺(也称作2-苯基环丙

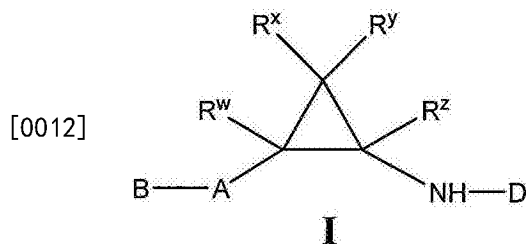
基胺)抑制所有这些酶。由于MAO-A抑制可以导致不期望的副作用,所以期望鉴定环丙基胺衍生物,其显示有效的LSD1抑制活性,同时避免或基本上降低MAO-A抑制活性。

[0008] 鉴于缺乏足够的治疗例如癌症和神经变性这样的病症的方法,所以对改变疾病的药物和通过抑制新靶标起作用的药物存在迫切需求。因此,需要研发LSD1抑制剂,特别是选择性地抑制LSD1的那些。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及鉴定化合物及其在治疗或预防疾病中的用途。本发明提供了如本文所述和所定义的(杂)芳基环丙基胺化合物,包括式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物,特别是化合物I、Ia和Ia-1。本发明特别是提供了式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物,特别是式I、Ia和Ia-1的化合物,包含式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物且特别是式I、Ia或Ia-1的化合物和药学可接受的载体的药物组合物,及其在治疗疾病中的用途。式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的一种用途是治疗或预防癌症。式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的另一种用途是抑制LSD1。本发明由此涉及用于治疗或预防人体疾病的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物,且特别是式I、Ia或Ia-1的化合物。本发明还涉及用于治疗或预防癌症的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物,且特别是式I、Ia和Ia-1的化合物。本发明还涉及用于治疗或预防神经系统疾病的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物,且特别是式I、Ia和Ia-1的化合物。本发明还涉及用于治疗或预防病毒感染的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物,且特别是式I、Ia和Ia-1的化合物。

[0011] 因此,本发明提供了式I的化合物:



[0013] 其中:

[0014] A是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R¹取代;

[0015] B是氢、R¹或-L-E;

[0016] E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R²取代;

[0017] L是价键、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、C₁₋₄亚烷基或杂C₁₋₄亚烷基;

[0018] D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基;

[0019] R³且进一步任选地被一个或多个R⁴取代,且其中环烷基任选地:

[0020] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代;或

[0021] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;

[0022] 或

[0023] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;

[0024] R¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、

硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

[0025] R²各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

[0026] R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-OH、-CONR⁷R⁸、氧代、-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NHOH、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂R¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COOR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹CONR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-OH和-C₁₋₄亚烷基-CONR⁷R⁸；R⁴各自和R⁶各自独立地选自C₁₋₈烷基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基和C₁₋₈烷氧基；

[0027] R⁵各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

[0028] R⁷各自和R⁸各自独立地选自氢、C₁₋₈烷基、R¹²R¹³N-C₁₋₈烷基和羟基C₁₋₈烷基，或R⁷和R⁸是与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中如果存在，则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多个R¹¹取代；

[0029] R⁹各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基；

[0030] R¹⁰各自独立地选自C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷基、环状基团和环状基团C₁₋₈烷基，其中所述环状基团或包含在所述环状基团C₁₋₈烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个R¹⁴取代；

[0031] R¹¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、卤素、C₁₋₈烷氧基、羟基和-NR¹²R¹³；

[0032] R¹²各自和R¹³各自独立地选自氢和C₁₋₈烷基；

[0033] R¹⁴各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；且

[0034] R^w、R^x、R^y和R^z各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；

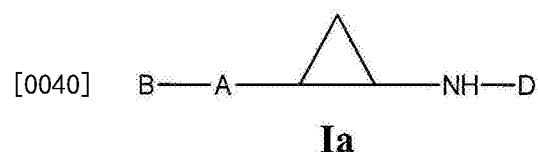
[0035] 条件是不包括下列化合物：

[0036] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇，和

[0037] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

[0038] 另外，更优选不包括化合物2-((2-苯基环丙基)氨基)环己醇。

[0039] 在另一个实施方案中，本发明提供了式I的化合物，其中R^w、R^x、R^y和R^z各自是氢，即式Ia的化合物：



[0041] 其中：

[0042] A是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R¹取代；

- [0043] B是氢、 R^1 或 $-L-E$;
- [0044] E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;
- [0045] L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}\text{烷基})-$ 、 C_{1-4} 亚烷基或杂 C_{1-4} 亚烷基;
- [0046] D是具有4-7个C原子的环烷基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基;
- [0047] R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中所述环烷基任选地:
- [0048] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或
- [0049] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻的环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0050] 或
- [0051] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;
- [0052] R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;
- [0053] R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;
- [0054] R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$;
- [0055] R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基;
- [0056] R^5 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲;
- [0057] R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基,或 R^7 和 R^8 是与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中如果存在,则所述杂环上的一个或多个S原子任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代;
- [0058] R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;
- [0059] R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基,其中所述环状基团或包含在所述环状基团 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分任选地被一个或多个 R^{14} 取代;
- [0060] R^{11} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、 C_{1-8} 烷氧基、羟基和 $-NR^{12}R^{13}$;
- [0061] R^{12} 各自和 R^{13} 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 烷基;且

[0062] R^{14} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脲；

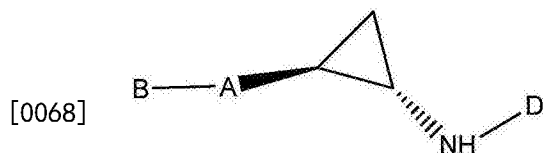
[0063] 条件是不包括下列化合物：

[0064] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇，和

[0065] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

[0066] 另外，更优选不包括化合物2-((2-苯基环丙基)氨基)环己醇。

[0067] 在另一个实施方案中，本发明提供了如上述所定义的式Ia化合物，其中环丙基部分-A-B和-NH-D的取代基为反式-构型，即式Ia-1的化合物：



Ia-1

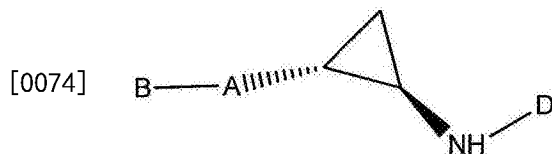
[0069] 其中式Ia-1的基团和变量，包括A、B、D、E、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如上述有关对式Ia的化合物所定义，条件是不包括下列化合物：

[0070] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇，和

[0071] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

[0072] 另外，更优选不包括化合物2-((2-苯基环丙基)氨基)环己醇。

[0073] 上述式Ia-1的化合物的化学表示法不预以表示环丙基环上两个手性中心的绝对立体化学，而仅是其相对立体化学(为反式)。因此，式Ia-1的化合物同样可以表示为



[0075] 因此，式Ia-1的化合物涉及各旋光反式异构体及其任意的混合物。

[0076] 在另一个实施方案中，本发明提供了如上述所定义的式I化合物，其中 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基，条件是至少一个 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 不是氢；该化合物在下文中称作式Ib的化合物。在更优选的实施方案中， R^w 选自卤素和 C_{1-4} 烷基，优选自氟和甲基， R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。式I的化合物在下文中称作式Ic的化合物，其中 R^w 选自卤素和 C_{1-4} 烷基，优选自氟和甲基， R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。

[0077] 本发明范围内还包括式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物(如本文所定义)的所有的异构体，包括所有的立体异构体及其混合物。本发明范围内还包括式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的所有盐和所有溶剂合物，优选药学可接受的盐和溶剂合物。此外，本发明范围内还包括任意这种化合物的所有物理形式(包括无定形和晶型)。除非另有指示，否则任意涉及的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物应分别解释为指的是式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(相应地)、任意其异构体(包括其任意的立体异构体或其任意的混合物)、其任意的盐(包括其任意的药学可接受的盐)、任意的溶剂合物(包括任意的药学可接受的溶剂合物)及其任意的物理形式。

[0078] 式Ia化合物，也包括式Ia-1的化合物是本发明特别优选的化合物。本发明最优选

的化合物是式Ia-1的化合物。

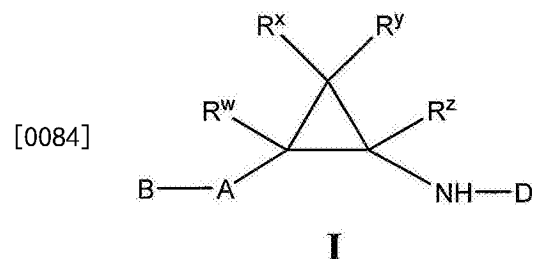
[0079] 本文给出的任意化学图或式预以表示本发明化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文给出的式所绘制的结构, 除外一个或多个原子被具有选择的原子量或质量数的原子替代。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素, 例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。这种同位素标记的化合物用于代谢研究(优选使用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如使用 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术[例如正电子发射断层摄影术(PET)或单光子发射计算机断层摄影(SPECT)], 包括药物或底物组织分布试验或对患者的放射性治疗。特别地, ^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物可以特别优选用于PET或SPECT研究。此外, 使用重同位素例如氘(即 ^2H)取代因较大的代谢稳定性而可以提供一些治疗优势, 例如体内半衰期增加或剂量需求降低。特别优选本发明化合物即上述式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的氘代形式, 其中一个或多个氢原子被氘替代。本发明同位素标记的化合物一般可以通过实施方案或实施例和下述制备中公开的方法, 通过用易于得到的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。除未标记形式外, 式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的所有同位素标记的形式都包括在本发明范围内。

[0080] 在式I、Ia、Ib或Ic的化合物中, 环丙基部分上的取代基-A-B和-NH-D优选是反式-构型。

[0081] 式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物是有效的LSD1抑制剂且由此可以用于治疗或预防任意与LSD1相关的疾病。

[0082] 本发明由此提供了包含式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物和药学可接受的载体的药物组合物。

[0083] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 其包含式I的化合物



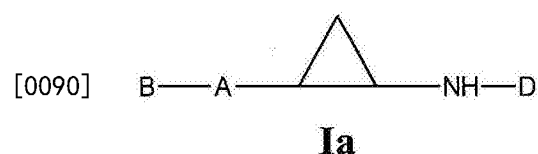
[0085] 其中式I中的基团和变量包括A、B、D、R^w、R^x、R^y和R^z如上述所定义, 条件是不包括下列化合物:

[0086] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇, 和

[0087] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;

[0088] 和药学可接受的载体。

[0089] 在另一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 其包含式Ia的化合物



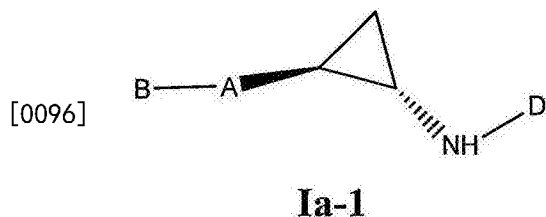
[0091] 其中式Ia中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义, 条件是不包括下列化合物:

[0092] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇, 和

[0093] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;

[0094] 和药学可接受的载体。

[0095] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含式Ia-1的化合物



[0097] 其中式Ia-1中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

[0098] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0099] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;

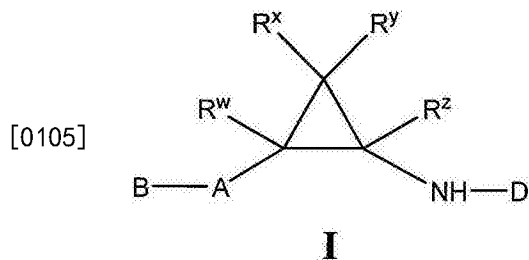
[0100] 和药学可接受的载体。

[0101] 例如,用于本发明组合物的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物优选的实施方案定义如下且更详细描述如下。

[0102] 在另一个方面中,本发明提供了治疗或预防疾病的方法,包括对有这种治疗或预防需要的患者(优选人)施用有效治疗或预防所述疾病的用量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在一个实施方案中,这种疾病是与LSD1相关的疾病。

[0103] 在相关的方面中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义),其用作药物。在更具体的实施方案中,本发明提供了用于治疗或预防与LSD1相关的疾病的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物。

[0104] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物



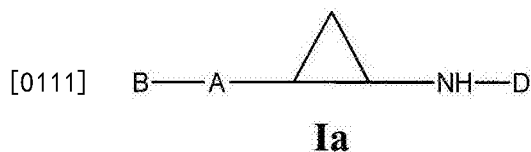
[0106] 其中式I中的基团和变量包括A、B、D、R^w、R^x、R^y和R^z如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

[0107] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0108] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;

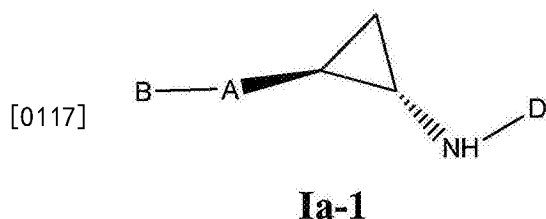
[0109] 其用作药物。

[0110] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Ia的化合物



[0112] 其中式Ia中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

- [0113] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和
[0114] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;
[0115] 其用作药物。
[0116] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Ia-1的化合物



[0118] 其中式Ia-1中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

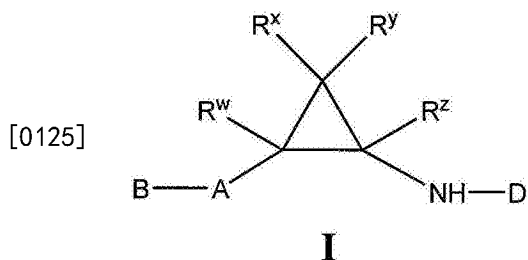
- [0119] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和
[0120] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;
[0121] 其用作药物。

[0122] 在另一个方面中,本发明提供了抑制LSD1活性的方法,包含对有这种治疗或预防需要的患者施用足以抑制LSD1活性的用量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物。优选所述患者是人。在相关的方面中,本发明提供了如本文所定义的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物,其用作LSD1抑制剂。用于本文用途的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物的优选的实施方案更详细描述如下。

[0123] 在另一个方面中,本发明提供了治疗或预防癌症的方法,包括对有这种治疗或预防需要的患者(优选人)施用足以治疗或预防这种癌症的用量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在相关的方面中,本发明提供了治疗或预防癌症的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌(例如白血病,包括,例如,急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或多毛细胞白血病)、淋巴瘤和骨髓瘤,该方法包括对有这种治疗或预防的患者(优选人)施用足以治疗或预防这种癌症的用量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在甚至更具体的方面中,所述癌症选自前列腺癌、脑癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌和血癌。在一个具体的方面中,所述癌症是前列腺癌。在一个具体的方面中,所述癌症是肺癌。在一个具体的方面中,所述癌症是脑癌。在一个具体的方面中,所述癌症是血癌(例如白血病,包括,例如,急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或多毛细胞白血病)。在一个具体的方面中,所述癌症是乳腺癌。在一个具体的方面中,所述癌症是结肠直肠癌。在一个具体的方面中,所述癌症是淋巴瘤。在一个具体的方面中,所述癌症是骨髓瘤。在优选的实施方案中,该方法包括施用足以治疗或预防所述癌症的治疗有效量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物。在优选的方面中,式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物的治疗有效量是足以抑制LSD1的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-4甲基化水平的用量。在另一个优

选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-9甲基化水平的用量。尽管本发明涉及治疗和预防癌症,但是特别优选治疗癌症。

[0124] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了治疗或预防癌症的方法,包括对有这种治疗或预防需要的患者(优选人)施用一定量的式I的化合物

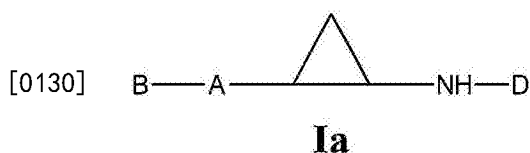


[0126] 其中式I中的基团和变量包括A、B、D、R^w、R^x、R^y和R^z如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

[0127] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0128] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

[0129] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗或预防癌症的方法,包括对有这种治疗或预防需要的患者(优选人)施用一定量的式Ia的化合物

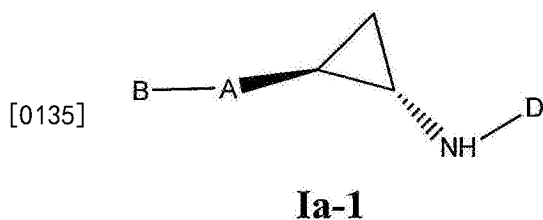


[0131] 其中式Ia中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

[0132] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0133] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

[0134] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗或预防癌症的方法,包括对有这种治疗或预防需要的患者(优选人)施用一定量的式Ia-1的化合物



[0136] 其中式Ia-1中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

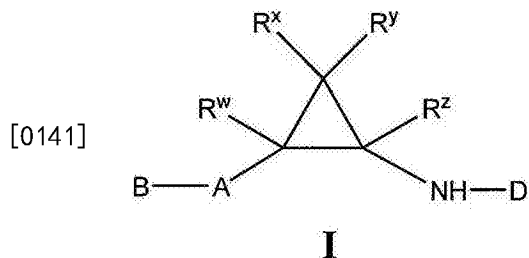
[0137] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0138] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

[0139] 在相关的方面中,本发明提供了用于治疗或预防癌症的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在另一个相关的方面中,本发明提供了用于治疗或预防癌症的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌(例如白血病,包括,例如,急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或多毛细胞白血病)、淋巴瘤和骨

髓瘤。在更具体的方面中,所述癌症选自前列腺癌、脑癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌和血癌。在一个具体的方面中,所述癌症是前列腺癌。在一个具体的方面中,所述癌症是肺癌。在一个具体的方面中,所述癌症是脑癌。在一个具体的方面中,所述癌症是血癌(例如白血病,包括,例如,急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或多毛细胞白血病)。在一个具体的方面中,所述癌症是乳腺癌。在一个具体的方面中,所述癌症是结肠直肠癌。在一个具体的方面中,所述癌症是淋巴瘤。在一个具体的方面中,所述癌症是骨髓瘤。在优选的实施方案中,施用足以治疗或预防所述癌症的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的治疗有效量。在优选的方面中,式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的治疗有效量是足以抑制LSD1的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-4甲基化水平的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-9甲基化水平的用量。

[0140] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物



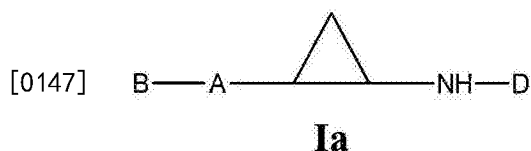
[0142] 其中式I中的基团和变量包括A、B、D、R^W、R^X、R^Y和R^Z如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

[0143] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0144] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;

[0145] 其用于治疗或预防癌症。

[0146] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Ia的化合物



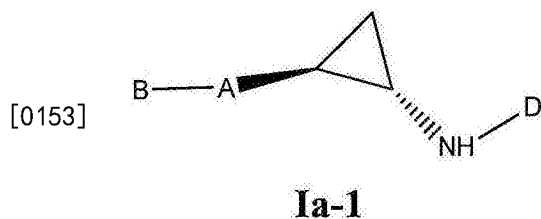
[0148] 其中式Ia中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义,条件是不包括下列化合物:

[0149] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0150] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;

[0151] 其用于治疗或预防癌症。

[0152] 在另一个实施方案中,本发明提供了式Ia-1的化合物



[0154] 其中式Ia-1中的基团和变量包括A、B和D如上述所定义,条件是不包括下列化合

物:

[0155] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0156] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇;

[0157] 其用于治疗或预防癌症。

[0158] 在另一个方面中,本发明提供了治疗或预防神经系统疾病(例如神经变性疾病)的方法,包括对有这种治疗或预防需要的患者施用足以治疗或预防所述神经系统疾病的用量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在相关的方面中,本发明提供了治疗或预防神经系统疾病的方法,其中所述神经系统疾病选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、痴呆伴列维小体或额颞痴呆,特别是选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病或痴呆伴列维小体,该方法包括对有这种治疗或预防的患者(优选人)施用足以治疗或预防这种神经系统疾病的用量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在优选的实施方案中,该方法包括施用足以治疗或预防这种神经系统疾病的治疗有效量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物。在优选的方面中,式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的治疗有效量是足以抑制LSD1的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-4甲基化水平的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-9甲基化水平的用量。

[0159] 在另一个相关的方面中,本发明提供了用于治疗或预防神经系统疾病(例如神经变性疾病)的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在一个实施方案中,所述神经系统疾病选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、痴呆伴列维小体和额颞痴呆,特别是选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病和痴呆伴列维小体。在优选的实施方案中,施用足以治疗或预防所述神经系统疾病的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物的治疗有效量。在优选的方面中,式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物的治疗有效量是足以抑制LSD1的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白甲基化水平的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-4甲基化水平的用量。在另一个优选的方面中,治疗有效量是足以调节组蛋白-3赖氨酸-9甲基化水平的用量。

[0160] 在另一个方面中,本发明提供了治疗或预防病毒感染的方法,包括对此需要的患者(优选人)施用足以治疗或预防所述病毒感染的用量的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在相关的方面中,本发明还提供了用于治疗或预防病毒感染的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在一个具体的实施方案中,所述病毒感染是疱疹病毒感染。在更具体的实施方案中,所述疱疹病毒感染是因选自HSV-1、HSV-2和EB病毒的疱疹病毒导致和/或与之相关。在另一个实施方案中,所述病毒感染是因HIV导致和/或与之相关。在另一个实施方案中,所述病毒感染是因嗜肝DNA病毒(即嗜肝DNA病毒科的病毒)、特别是乙型肝炎病毒(HBV)导致和/或与之相关。在另一个实施方案中,所述病毒感染是因黄病毒属(即黄病毒科的病毒)、特别是丙型肝炎病毒(HCV)、黄热病毒、西尼罗病毒、登革热病毒或日本脑炎病毒且更优选HCV导致和/或与之相关。在甚至更具体的实施方案中,本发明提供了治疗或预防潜伏期后病毒再活化的方法,该方法包括对个体(优选人)施用式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic

的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。因此,本发明还提供了用于治疗或预防潜伏期后病毒再活化的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)。在具体的实施方案中,再活化的病毒是疱疹病毒。在更具体的实施方案中,再活化的疱疹病毒选自HSV-1、HSV-2和EB病毒。在甚至更具体的实施方案中,再活化的病毒是HSV。在另一个具体的实施方案中,再活化的病毒是HIV。

[0161] 在另一个方面中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。在优选的实施方案中,所述癌症选自乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、血癌(例如白血病,包括,例如,急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性粒细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或多毛细胞白血病)、淋巴瘤和骨髓瘤。

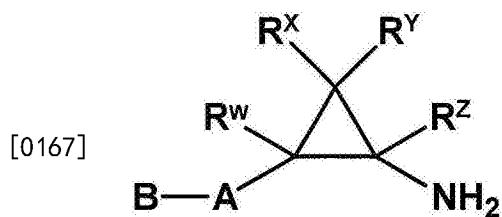
[0162] 在另一个方面中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)在制备用于治疗或预防神经系统疾病(例如神经变性疾病)的药物中的用途。在优选的实施方案中,所述神经系统疾病选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、痴呆伴列维小体或额颞痴呆,特别是选自抑郁症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病和痴呆伴列维小体。

[0163] 在另一个方面中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)在制备用于治疗或预防病毒感染的药物中的用途。在优选的实施方案中,所述病毒感染是疱疹病毒感染(例如因选自HSV-1、HSV-2和EB病毒的疱疹病毒导致和/或与之相关的疱疹病毒感染)或因导致HIV和/或与之相关的病毒感染。在另一个优选的实施方案中,所述病毒感染是因嗜肝DNA病毒、特别是乙型肝炎病毒(HBV)导致和/或与之相关。在另一个实施方案中,所述病毒感染是因黄病毒属、特别是丙型肝炎病毒(HCV)、黄热病毒、西尼罗病毒、登革热病毒或日本脑炎病毒且更优选HCV导致和/或与之相关。

[0164] 在另一个方面中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(如上述或本文更详细描述中所述的实施方案中所定义)在制备用于治疗或预防潜伏期后病毒再活化的药物中的用途。在优选的实施方案中,再活化的病毒是疱疹病毒(例如HSV-1、HSV-2或EB病毒)、HSV或HIV。

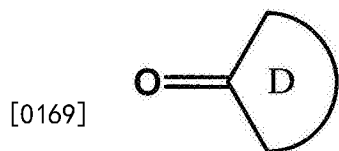
[0165] 在另一个方面中,本发明提供了鉴定为LSD1选择性抑制剂的化合物的方法,该方法包括选择或提供如本文所定义的式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物并且测定化合物抑制LSD1和MAO-A和/或MAO-B的能力,其中将LSD1抑制到大于MAO-A和/或MAO-B的程度的化合物鉴定为LSD1选择性抑制剂。在这方面是LSD1抑制剂的化合物可以用于治疗疾病,特别是人体疾病。

[0166] 在另一个方面中,本发明提供了式I的化合物或其盐的制备方法,该方法包括,使式II的化合物



II

[0168] 其中A、B、R^W、R^X、R^Y、R^Z具有上述有关式I的化合物所公开的含义，与式III的化合物在还原剂的存在下反应，



III

[0170] 其中D具有上述有关式I的化合物所公开的含义，且其中环D上的基团R³任选地被保护基保护，

[0171] 然后除去可能存在的任意保护基。所述还原剂可以是，例如硼氢化物，例如硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。

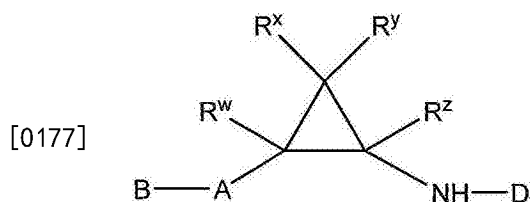
[0172] 除非另有定义，否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本发明所属技术领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管与本文所述类似或等同的方法和材料可以用于实施或测试本发明，但是适合的方法和材料如下所述。如果出现矛盾，则本说明书包括定义将加以控制。此外，所述材料、方法和实施例仅为示例性的，而非限定性的。

[0173] 本发明的其他特征和优点从如下详细描述和权利要求中显而易见。

[0174] 发明详述

[0175] 本发明涉及化合物的鉴定及其在治疗和预防疾病中的用途。本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物、包含式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物和药学可接受的载体的药物组合物及其在治疗疾病中的用途。式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的一种用途在于治疗癌症。

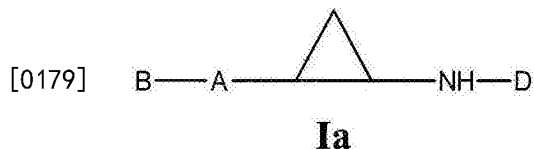
[0176] 本发明提供了式I的化合物



I

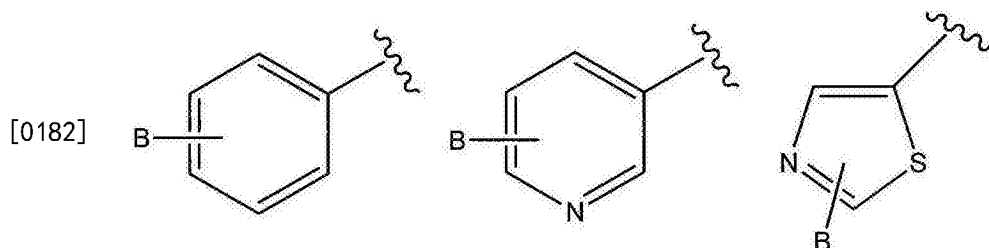
[0178] 在式I的化合物中，R^W、R^X、R^Y和R^Z各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基。在一个实施方案中，R^W、R^X、R^Y和R^Z各自独立地选自氢、氟和C₁₋₄烷基，优选自氢、氟和甲基。在另一个实施方案中，R^W、R^X、R^Y和R^Z各自独立地选自氢和氟。在另一个实施方案中，R^W是氟，R^X、R^Y和R^Z各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；优选地，R^W是氟，R^X、R^Y和R^Z各自是氢。在另一个实施方案中，R^Z是氟，且R^W、R^X和R^Y各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；优选地，R^Z是氟，且R^W、R^X和R^Y各自是氢。在另一个实施方案中，R^W和R^Z是氟，且R^X和R^Y各自独立地选自氢、卤素和C₁₋₄烷基；优选

地, R^w 和 R^z 是氟, 且 R^x 和 R^y 各自是氢。在优选的实施方案中, R^w 选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基, 优选自氢、氟和甲基, 且 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。在更优选的实施方案中, R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。其中 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢的式I的化合物是式Ia的化合物, 如下所示:



[0180] 在另一个实施方案中, 在式I的化合物中, R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基, 条件是至少一个不是氢, 其为式Ib的化合物。在更优选的实施方案中, R^w 选自卤素和 C_{1-4} 烷基, 优选氟和甲基, 且 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。式I的化合物是式Ic的化合物, 其中 R^w 选自卤素和 C_{1-4} 烷基, 优选氟和甲基, 且 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。优选地, 在式Ic的化合物中, R^w 是甲基。

[0181] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, 基团A是芳基或杂芳基, 其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代。在一个实施方案中, A是任选被一个或多个 R^1 取代的芳基(优选苯基或萘基)。在具体的实施方案中, A是任选被一个或多个 R^1 取代的苯基。在另一个具体的实施方案中, A是任选地被一个或多个 R^1 取代的萘基。在另一个实施方案中, A是杂芳基(优选单环杂芳基), 其任选地被一个或多个 R^1 取代。在优选的实施方案中, A是苯基、萘基或单环杂芳基, 其中所述苯基、萘基或单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代。优选地, A是单环芳基(即苯基)或单环杂芳基, 其中所述单环芳基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代。更优选地, A是苯基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基, 其中A(即所述苯基、所述吡啶基、所述噻吩基、所述吡咯基、所述呋喃基或所述噻唑基)任选地被一个或多个 R^1 取代。更优选地, A是苯基、吡啶基、噻唑基或噻吩基, 其中A(即所述苯基、所述吡啶基、所述噻唑基或所述噻吩基)任选地被一个或多个 R^1 取代。仍然更优选地, A是苯基、吡啶基或噻唑基, 其中A任选地被一个或多个 R^1 取代。甚至更优选地, A是苯基、3-吡啶基或5-噻唑基, 如下所示:



[0183] 其中A任选地被一个或多个 R^1 取代。在一个实施方案中, A是苯基或吡啶基, 优选苯基或3-吡啶基。在另一个实施方案中, A是苯基。在另一个实施方案中, A是吡啶基, 优选3-吡啶基。在另一个实施方案中, A是噻唑基, 优选5-噻唑基。在一个实施方案中, A具有0、1或2个取代基 R^1 。在另一个实施方案中, A具有0或1个取代基 R^1 。在另一个实施方案中, A具有0取代基 R^1 。在另一个实施方案中, A具有1或2个取代基 R^1 。在另一个实施方案中, A具有1个取代基 R^1 。在上述举出的实施方案中, 其中A具有0、1或2个取代基 R^1 , 定义了取代基 R^1 的总数, 包括B可以是 R^1 的可能性。因此, 如果A具有0个取代基 R^1 , 则B不是 R^1 。

[0184] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, B是氢、 R^1 或-L-E。在一个实施方案中, B是-L-E。在优选的实施方案中, B是氢或 R^1 。在另一个优选的实施方案中, B是氢。在另一个实施方

案中,B是R¹。

[0185] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中,E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R²取代。在一个实施方案中,E是芳基(例如苯基、萘基或蒽基),其任选地被一个或多个R²取代。在另一个实施方案中,E是杂芳基(例如吡啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三嗪基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、吡唑基、咪唑基、咪唑基或苯并咪唑基),其任选地被一个或多个R²取代。优选地,E是单环芳基(即苯基)或单环杂芳基,其中所述单环芳基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个R²取代。在一个实施方案中,E具有0、1、2或3个取代基R²。在另一个实施方案中,E具有0、1或2个取代基R²。在另一个实施方案中,E具有0或1个取代基R²。在另一个实施方案中,E具有0个取代基R²。在另一个实施方案中,E具有1个取代基R²。优选地,E是任选地被一个或多个R²取代的苯基。在一个实施方案中,E是任选地被一个、两个或三个R²取代的苯基。在另一个实施方案中,E是任选地被一个或两个R²取代的苯基。在另一个实施方案中,E是任选地被一个R²取代的苯基。在另一个实施方案中,E是苯基。在另一个实施方案中,E是被一个、两个或三个、优选一个或两个R²取代的苯基。在另一个优选的实施方案中,E是杂芳基,优选单环杂芳基,其任选地被一个或多个(优选一个、两个或三个)R²取代。在一个实施方案中,E是杂芳基,优选单环杂芳基。在另一个实施方案中,E是杂芳基(优选单环杂芳基),其被一个、两个或三个、优选一个或两个R²取代。

[0186] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中,L是价键、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、C₁₋₄亚烷基或杂C₁₋₄亚烷基。优选所述杂C₁₋₄亚烷基是-(CH₂)_x-NH-或-(CH₂)_x-O-,其中x是1、2、3或4;仍然更优选地,所述-(CH₂)_x-NH-或-(CH₂)_x-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-(CH₂)_x-基团连接环E。更优选地,所述杂C₁₋₄亚烷基是-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-和-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0187] 在一个实施方案中,L是价键、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-CH₂-、CH₂-CH₂-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-。在优选的实施方案中,L是价键、-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-。在多个优选的实施方案中,L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-。在仍然更优选的实施方案中,L是价键或-CH₂-O-。在另一个优选的实施方案中,L是价键。在另一个实施方案中,L是-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、C₁₋₄亚烷基或杂C₁₋₄亚烷基;优选地,L是-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-CH₂-、CH₂-CH₂-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-;更优选L是-O-、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-;甚至更优选L是-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-;仍然更优选L是-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-;特别优选L是-CH₂-O-。优选地,在所有这些实施方案中,所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0188] 在一个实施方案中,B是-L-E;E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R²取代;L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中基团-CH₂-NH-和-CH₂-O-分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在另一个实施方案中,B是-L-E;E是任选地被一个或多个R²取代的苯基;L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中基团-CH₂-NH-和-CH₂-O-分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在另一个实施方案中,B是-L-E;E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R²取代;L是价键或-CH₂-O-,其中基团-CH₂-O-通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在另一个实施方案中,B是-L-E;E是任选地被一个或多个R²取代的苯基;L是价键或-CH₂-O-,其

中基团 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 通过O原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;L是价键。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;L是价键。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是任选地被一个或多个 R^2 取代的杂芳基;L是价键。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是芳基或杂芳基;L是价键。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;L是 $-\text{CH}_2\text{O}-$,其中基团 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 通过O原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;L是 $-\text{CH}_2\text{O}-$,其中基团 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 通过O原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是杂芳基(优选单环杂芳基,更优选吡啶基),其中所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;L是 $-\text{CH}_2\text{O}-$,其中基团 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 通过O原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;L是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$ 、 C_{1-4} 亚烷基或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$,更优选L是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$,其中基团 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 通过N原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E。在另一个实施方案中,B是 $-\text{L-E}$;E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^2 取代;L是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$,其中基团 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 通过N原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E。

[0189] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脒。当存在一个以上 R^1 作为环A上的取代基时,它们可以相同或不同。在一个实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脒。在另一个实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脒。在另一个实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脒。在另一个实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基),优选 R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)和 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)。在另一个实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0190] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、环状基团、氨基、酰氨基、羟基、硝基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、O-羧基、C-羧基、氨基甲酸酯和脒。当存在一个以上 R^2 作为环E上的取代基时,它们可以相同或不同。在一个实施方案中, R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、环状基团、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺和 C_{1-8} 烷氧基。优选地, R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、环状基团、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、N-磺酰氨基和 C_{1-8} 烷氧基;更优选 R^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、N-磺酰氨基和 C_{1-8} 烷氧基。在另一个实施方案中, R^2 各自独立地选自羟基、卤素(例如氟或氯)、卤代 C_{1-8} 烷基(例如三氟甲基)和磺酰胺(优选N-磺酰氨基)。在另一个实施方案中, R^2 各自独立地选自羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基和N-磺酰氨基。在另一个

实施方案中, R^2 各自独立地选自羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基和 $-NR'SO_2R$ (其中R和R' 是如下文所定义; 优选R' 是H, R是 C_{1-8} 烷基 (例如, 甲基、乙基或异丙基), 或R' 是H, R是任选取代的苯基)。在另一个实施方案中, R^2 各自独立地选自羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基和 $-NHSO_2R$ (其中R是 C_{1-8} 烷基 (例如, 甲基、乙基或异丙基)、任选取代的苯基 (例如苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-氨基苯基、3-氨基苯基或4-氨基苯基)、任选取代的杂环烷基 (例如哌嗪-1-基) 或任选取代的杂芳基 (例如3-吡啶基或6-氨基-3-吡啶基))。在另一个实施方案中, R^2 各自独立地选自羟基、卤素和卤代 C_{1-8} 烷基。在另一个实施方案中, R^2 各自独立地选自羟基、卤素和卤代 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, R^2 各自独立地选自羟基、氯、氟或三氟甲基。在另一个实施方案中, 环E被一个 R^2 取代, 所述 R^2 是 $-NHSO_2R$, 其中R是 C_{1-8} 烷基 (例如, 甲基、乙基或异丙基)、任选取代的苯基 (例如苯基或2-氰基苯基)、任选取代的杂环烷基 (例如哌嗪-1-基) 或任选取代的杂芳基 (例如3-吡啶基或6-氨基-3-吡啶基)。

[0191] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, D是具有4-7个C原子的环烷基, 其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代, 其中环烷基任选地:

[0192] (a) 与苯基或包含1-3个独立地选自杂原子N、O和S的5-或6-元芳香杂环稠合, 其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代; 或

[0193] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合 (即形成桥连结构), 其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基; 或

[0194] (c) 与第二个环连接, 所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环, 其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接 (即形成螺环), 且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

[0195] D上的环烷基由此始终被一个或两个可以相同或不同的基团 R^3 取代, 并且可以在环烷基任意可利用的位置上, 优选在不同的环C原子上, 但优选不在连接所述环烷基与分子其余部分的环C原子上被替代。优选地, R^3 基团 (或两个 R^3 基团中的一个, 条件是存在两个 R^3 基团) 位于大部分与连接环烷基与式I的化合物的其余部分的C原子相对的C原子上, 这意味着环丁基和环己基环的“1, 4”-样或“对”-样排布和环戊基和环庚基环的“1, 3”-样或“间”-样排布。在优选的实施方案中, 在环烷基上仅存在一个 R^3 基团。所述环烷基可以具有一个或多个另外的取代基 R^4 , 其可以相同或不同且可以位于环烷基的任意可利用的位置上。另外, 环烷基可以与第二个环稠合或形成上述更详细描述中所定义的桥连或螺结构。

[0196] 在一个实施方案中, D是具有4-7个C原子的环烷基, 优选环己基, 其中所述环烷基 (优选环己基) 具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代, 且其中环烷基 (优选地, 环己基) 任选地与苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子5-或6-元芳香杂环稠合, 其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代。

[0197] 在优选的实施方案中, D是具有4-7个C原子的环烷基, 优选环己基, 其中所述环烷基 (优选地, 环己基) 具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0198] 在更优选的实施方案中, D是具有4-7个C原子的环烷基, 优选环己基, 其中所述环烷基 (优选环己基) 具有一个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0199] 在仍然更优选的实施方案中, D是具有4-7个C原子的环烷基, 优选环己基, 其中所述环烷基 (优选环己基) 具有一个取代基 R^3 。

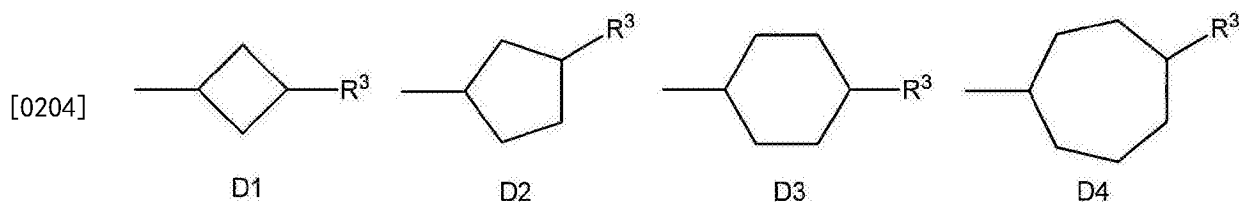
[0200] 在另一个实施方案中, D是具有4-7个C原子的环烷基, 优选环己基, 其中所述环烷基

基(优选环己基)具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环烷基(优选环己基)与苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代。

[0201] 在另一个实施方案中,D是具有4-7个C原子的环烷基,优选环己基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环烷基与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0202] 在另一个实施方案中,D是具有4-7个C原子的环烷基,优选环己基,其中所述环烷基具有一个或两个取代基 R^3 且进一步任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环烷基与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

[0203] 在优选的实施方案中,D选自D1、D2、D3和D4:



[0205] 其中包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代,

[0206] 其中包含在D1中的环丁基环任选地:

[0207] (a) 与一起连接包含在D1中的环丁基环的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0208] (b) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与包含在D1中的环丁基环通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0209] 且其中包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地:

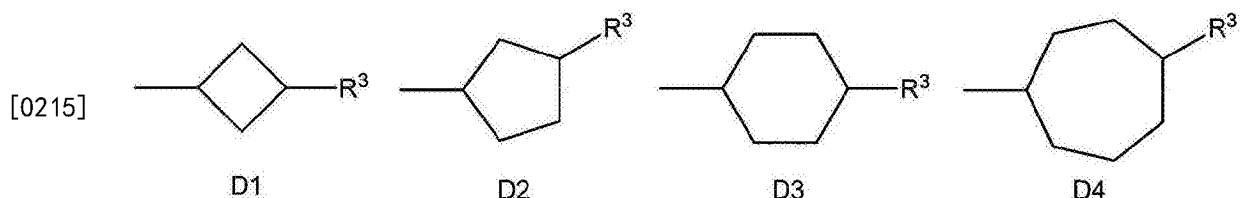
[0210] (a) 与苯基或包含1-3个独立地选自杂原子N、O和S的5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0211] (b) 与一起连接环烷基(即包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环或包含在D4中的环庚基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0212] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环或包含在D4中的环庚基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

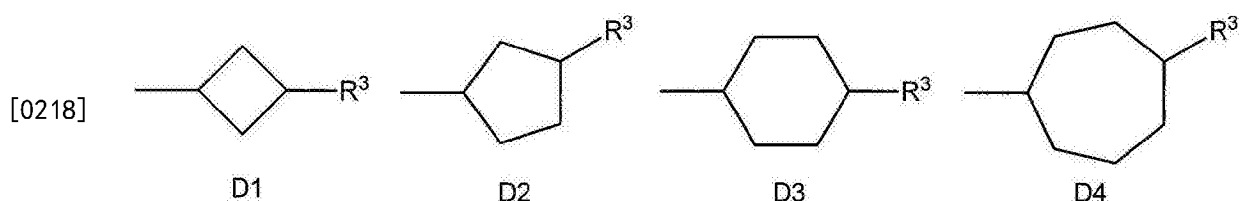
[0213] 应理解与上述式D1、D2、D3和D4中所示 R^3 的相对位置的键合表示相应基团D1、D2、D3或D4-式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物的其余部分的连接点。

[0214] 在另一个优选的实施方案中,D选自D1、D2、D3和D4:



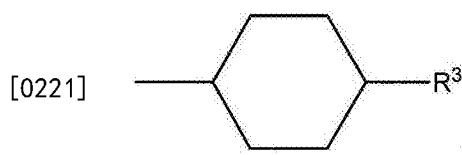
[0216] 其中包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0217] 在另一个优选的实施方案中,D选自D1、D2、D3和D4:



[0219] 其中包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0220] 在更优选的实施方案中,D是



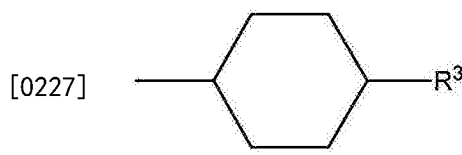
[0222] 其中包含在D中的环己基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中包含在D中的环己基环任选地:

[0223] (a) 与苯基或包含1-3个独立地选自杂原子N、O和S的5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0224] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-($C(R^a)_2$)_p-键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0225] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

[0226] 在仍然更优选的实施方案中,D是



[0228] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

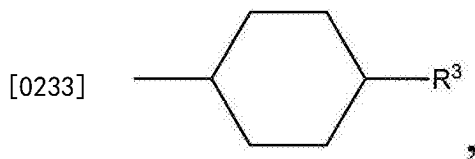
[0229] (a) 与苯基或包含1-3个独立地选自杂原子N、O和S的5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0230] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-($C(R^a)_2$)_p-键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0231] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个

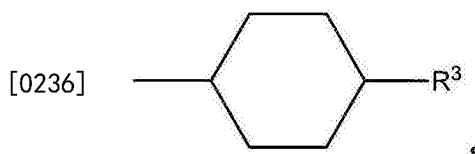
环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代。

[0232] 在甚至更优选的实施方案中,D是

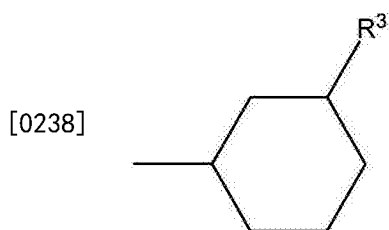


[0234] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0235] 在特别优选的实施方案中,D是

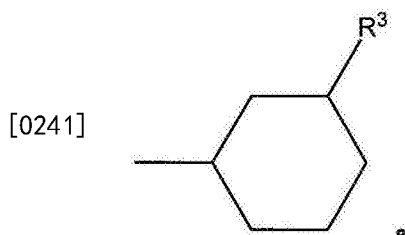


[0237] 在另一个实施方案中,D是下式的基团



[0239] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0240] 在另一个实施方案中,D是下式的基团



[0242] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ 。当 R^3 是氧代(即式 $=O$ 的基团)时,在该位置即放置氧代基团的C原子上不再存在取代基(R^3 ,条件是存在第二个 R^3 ;或 R^4)。还应理解,如果在任意上述式D1、D2、D3或D4上的 R^3 是氧代(即 $=O$),则该氧代基团与相应的环烷基环通过碳-碳双键键合。在优选的实施方案中,式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物上仅存在一个 R^3 。

[0243] 在一个实施方案中, R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ 。在优选的实施方案中,仅存在一个 R^3 。

[0244] 在另一个实施方案中, R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$

亚烷基-NR⁹COR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂R¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COOR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹CONR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-OH。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0245] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、氧代、-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NHOH、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂R¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COOR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹CONR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-OH。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0246] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-OH、-CONR⁷R⁸和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0247] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-CONR⁷R⁸和氧代。在选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0248] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-OH和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0249] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0250] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-OH、-CONR⁷R⁸和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0251] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-CONR⁷R⁸和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0252] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-OH和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0253] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0254] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-OH和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0255] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0256] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-OH、氧代、-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-OH。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0257] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、氧代、-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-OH。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0258] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-OH和氧代。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0259] 在另一个实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸和-OH。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

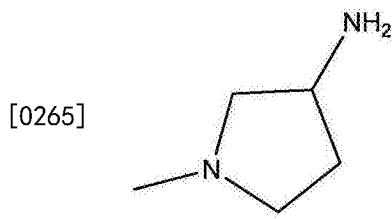
[0260] 在优选的实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸。优选地,所述-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸是-C₁₋₂亚烷基-NR⁷R⁸。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0261] 在更优选的实施方案中,R³各自独立地选自-NR⁷R⁸。在优选的实施方案中,仅存在一个R³。

[0262] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 烷氧基。优选地, R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤素和 C_{1-8} 烷氧基。更优选地, R^4 各自和 R^6 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、卤素和 C_{1-4} 烷氧基。

[0263] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基,或 R^7 和 R^8 是与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中所述杂环上的一个或多个S原子(如果存在)任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代。优选地,上述显示为基团或基团部分的烷基(例如 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基或羟基 C_{1-8} 烷基上)是 C_{1-4} 烷基,更优选 C_{1-2} 烷基。在一个实施方案中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基(优选 H_2N-C_{1-8} 烷基)和羟基 C_{1-8} 烷基;优选地, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基(优选 H_2N-C_{1-4} 烷基)和羟基 C_{1-4} 烷基,更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基(优选 H_2N-C_{1-2} 烷基)和羟基 C_{1-2} 烷基。在优选的实施方案中, R^7 和 R^8 各自是氢。

[0264] 在另一个实施方案中, R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中所述杂环上的一个或多个S原子(如果存在)任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个 R^{11} 取代。在一个具体的实施方案中, $-NR^7R^8$ 是下式的基团:

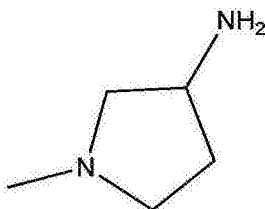


[0266] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, R^9 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基。在优选的实施方案中, R^9 各自是氢。

[0267] 在式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物中, R^{10} 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、环状基团和环状基团 C_{1-8} 烷基,其中所述环状基团或包含在所述环 C_{1-8} 烷基中的环状基团部分(即任意上述举出的环状基团,也包括构成环 C_{1-8} 烷基组成部分的环状基团)任选地被一个或多个 R^{14} 取代。在一个实施方案中, R^{10} 各自选自 C_{1-8} 烷基和任选地被一个或多个 R^{14} 取代的环状基团,优选 R^{10} 各自选自 C_{1-4} 烷基(例如甲基)和芳基(优选苯基),其任选地被一个或多个 R^{14} 取代。在另一个实施方案中, R^{10} 各自是 C_{1-8} 烷基,例如 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, R^{10} 各自是环状基团,其任选地被一个或多个 R^{14} 取代,例如任选地被一个或多个 R^{14} 取代的芳基,优选任选地被一个或多个 R^{14} 取代的苯基。上述举出的任选地被一个或多个 R^{14} 取代的基团例如可以被一个、两个或三个 R^{14} 取代。

[0268] 在另一个实施方案中,存在一个 R^3 且所述 R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$,其中 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 上的部分 $-NR^7R^8$ 是 $-NH_2$ 或下式的基团:

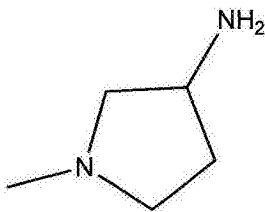
[0269]



[0270] 在上述实施方案的具体的方面中,存在一个 R^3 且所述 R^3 选自 $-NH_2$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基- NH_2 ,优选自 $-NH_2$ 和 $-C_{1-2}$ 亚烷基- NH_2 (例如 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 或 $-CH(CH_3)-NH_2$)。

[0271] 在另一个实施方案中,存在一个 R^3 且所述 R^3 是 $-NR^7R^8$,其中 $-NR^7R^8$ 是 $-NH_2$ 或下式的基团:

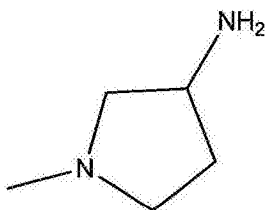
[0272]



[0273] 在另一个实施方案中,存在一个 R^3 且所述 R^3 是 $-NH_2$ 。

[0274] 在另一个实施方案中,存在一个 R^3 且所述 R^3 是下式的基团:

[0275]



[0276] 在上述实施方案以及下述本发明化合物的所有实施方案中,不包括如下化合物:

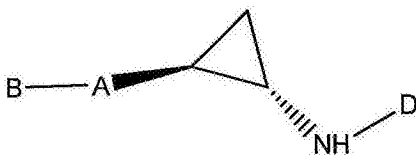
[0277] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环庚醇,和

[0278] 2-((2-苯基环丙基)氨基)环戊醇。

[0279] 优选地,在上述实施方案以及下述本发明化合物的所有实施方案中,也不包括化合物2-((2-苯基环丙基)氨基)环己醇。

[0280] 式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物上的环丙基部分-A-B和-NH-D的取代基优选是反式-构型。因此,在一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物(包括化合物Ia、Ib或Ic),其中基团-A-B和-NH-D是反式构型。在优选的实施方案中,本发明提供了式Ia的化合物,其中基团-A-B和-NH-D是反式构型,其为式Ia-1的化合物:

[0281]

**Ia-1**

[0282] 其中式Ia-1的基团和变量包括A、B、D、E、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如上述有关式I和Ia的化合物和有关式I和Ia的化合物的不同的优选的实施方案中所定义。上述式Ia-1的化合物的化学表示不预以表示环丙基环上两个手性中心的绝对立体化学,而仅是相对立体化学(为反式)。因此,式Ia-1的化合物由此涉及各旋光反式异构体以及反式-异构体的混合物。

[0283] 在一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、氟和 C_{1-4} 烷基,优选自氢、氟和甲基。

[0284] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢和氟。

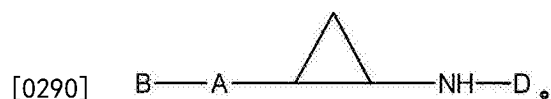
[0285] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 是氟且 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基;优选地, R^w 是氟且 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。

[0286] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^z 是氟且 R^w 、 R^x 和 R^y 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基;优选地, R^z 是氟且 R^w 、 R^x 和 R^y 各自是氢。

[0287] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 和 R^z 是氟且 R^x 和 R^y 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基;优选地, R^w 和 R^z 是氟且 R^x 和 R^y 各自是氢。

[0288] 在优选的实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基,优选自氢、氟和甲基,且 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢。

[0289] 在更优选的实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢,即式Ia的化合物:

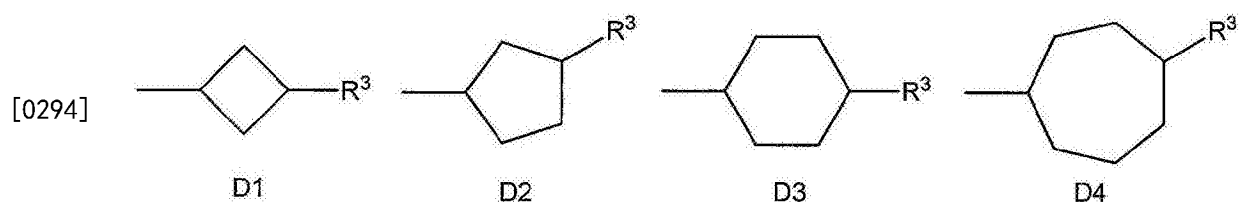


Ia

[0291] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 各自独立地选自氢、卤素和 C_{1-4} 烷基,条件是至少一个是不氢,即式Ib的化合物。

[0292] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I的化合物,其中 R^w 选自卤素和 C_{1-4} 烷基,优选自氟和甲基, R^x 、 R^y 和 R^z 各自是氢,即式Ic的化合物。优选地,在式Ic的化合物中, R^w 是甲基。

[0293] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中D选自D1、D2、D3和D4:



[0295] 其中包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地:

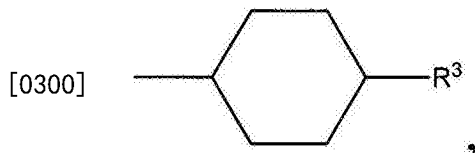
[0296] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代(选项(a)仅适用于D2、D3和D4,但不适用于D1);或

[0297] (b) 与一起连接环烷基(即包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C

(R^a)₂ p-键合, 其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基; 或

[0298] (c) 与第二个环连接, 所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环, 其中所述第二个环与环烷基(即包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接, 且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代。

[0299] 在优选的实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中D是



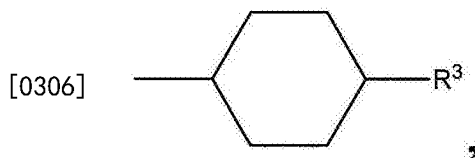
[0301] 其中包含在D中的环己基环任选地被另一个R³取代且任选地被一个或多个R⁴取代, 且其中包含在D中的环己基环任选地:

[0302] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合, 其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代; 或

[0303] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合, 其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基; 或

[0304] (c) 与第二个环连接, 所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环, 其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接, 且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代。

[0305] 在另一个优选的实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中D是



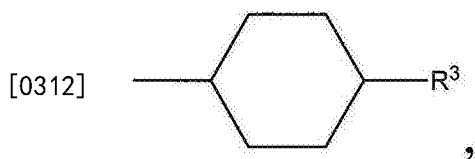
[0307] 其中环己基环任选地被一个或多个R⁴取代, 且其中环己基环任选地:

[0308] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合, 其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代; 或

[0309] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合, 其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基; 或

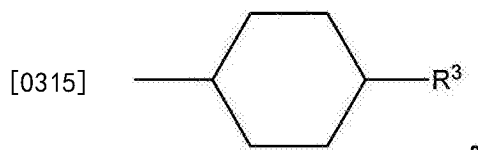
[0310] (c) 与第二个环连接, 所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环, 其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接, 且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代。

[0311] 在更优选的实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中D是

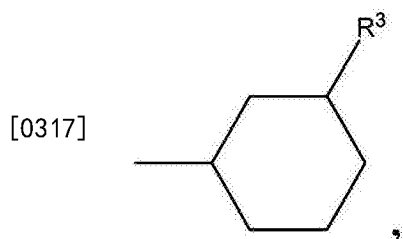


[0313] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0314] 在仍然更优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中D是

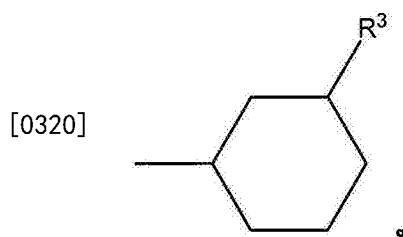


[0316] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中D是



[0318] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代。

[0319] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中D是



[0321] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 。

[0322] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 。

[0323] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代。

[0324] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 和氧代。

[0325] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代。在多个具体的实施方案中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基;优选地, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基,更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基。甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢; R^{10} 各自选自 C_{1-8} 烷基和任选地被一个或多个 R^{14} 取代的环状基团,优选 R^{10} 各自选自 C_{1-4} 烷基(例如甲基)和芳基(优选苯基),其任选地被一个或多个 R^{14} 取代。上述举出的任选地被取代一个或多个 R^{14} 的基团例如可以被一个、两个或三个 R^{14} 取代。

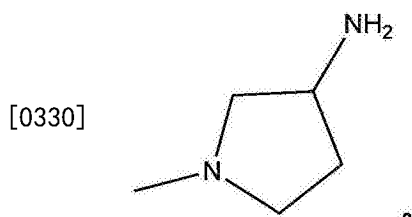
[0326] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 和氧代。在多个具体的实施方案中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基;优选地, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基,更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基,甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢; R^{10} 各自选自 C_{1-8} 烷基和任选地被一个或多个 R^{14} 取代的环状基团,优选 R^{10} 各自选自 C_{1-4} 烷基(例如甲基)和芳基(优选苯基),其任选地被一个或多个 R^{14} 取代。上述举出的任选地被取代一个或多个 R^{14} 的基团例如可以被一个、两个或三个 R^{14} 取代。

[0327] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-OH$ 和氧代。在更具体的实施方案中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基;优选地, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基,更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基,甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢; R^{10} 各自选自 C_{1-8} 烷基和任选地被一个或多个 R^{14} 取代的环状基团,优选 R^{10} 各自选自 C_{1-4} 烷基(例如甲基)和芳基(优选苯基),其任选地被一个或多个 R^{14} 取代。上述举出的任选地被一个或多个 R^{14} 取代的基团例如可以被一个、两个或三个 R^{14} 取代。

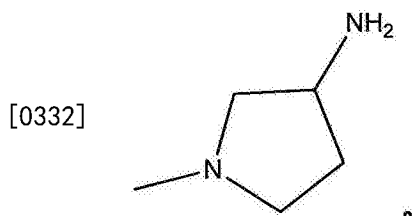
[0328] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 和氧代。在更具体的实施方案中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基;优选地, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基,更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基,甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢; R^{10} 各自选自 C_{1-8} 烷基和任选地被一个或多个 R^{14} 取代的环状基团,优选 R^{10} 各自选自 C_{1-4} 烷基(例如甲基)和芳基(优选苯基),其任选地被一个或多个 R^{14} 取代。上述举出的任选地被一个或多个 R^{14} 取代的基团例如可以被一个、两个或三个 R^{14} 取代。

[0329] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 。在多个具体的实施方案中, R^7

各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基；优选地， R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基，更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基，甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢。在另一个具体的实施方案中， R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中所述杂环上的一个或多个S原子(如果存在)任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个) R^{11} 取代，优选- NR^7R^8 是下式的基团：

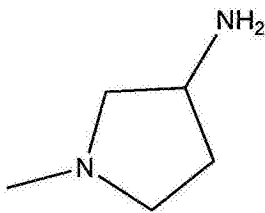


[0331] 在另一个实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中 R^3 各自独立地选自- NR^7R^8 、氧代、- C_{1-4} 亚烷基- NR^7R^8 和- C_{1-4} 亚烷基-OH。在更具体的实施方案中， R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基；优选地， R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基，更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基，甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢。在另一个具体的实施方案中， R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中所述杂环上的一个或多个S原子(如果存在)任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个) R^{11} 取代，优选- NR^7R^8 是下式的基团：



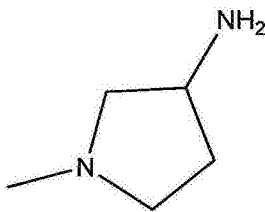
[0333] 在另一个实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中 R^3 各自独立地选自- NR^7R^8 和-OH。在更具体的实施方案中， R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基；优选地， R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基，更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基，甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢。在另一个具体的实施方案中， R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环，其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团，其中所述杂环上的一个或多个S原子(如果存在)任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团，且其中所述杂环任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个) R^{11} 取代，优选- NR^7R^8 是下式的基团：

[0334]



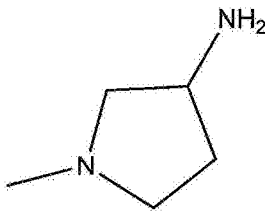
[0335] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$,优选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 。在更具体的实施方案中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基;优选地, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基,更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基,甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢。在另一个具体的实施方案中, R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中所述杂环上的一个或多个S原子(如果存在)任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个) R^{11} 取代,优选 $-NR^7R^8$ 是下式的基团:

[0336]



[0337] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中 R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 。在更具体的实施方案中, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-8}$ 烷基和羟基 C_{1-8} 烷基;优选地, R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-4}$ 烷基和羟基 C_{1-4} 烷基,更优选 R^7 各自和 R^8 各自独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 $R^{12}R^{13}N-C_{1-2}$ 烷基和羟基 C_{1-2} 烷基,甚至更优选 R^7 和 R^8 各自是氢。在另一个具体的实施方案中, R^7 和 R^8 与所连接的N原子一起结合成任选地包含另一个选自N、O和S的杂原子的饱和3--7-元杂环,其中所述杂环上的一个或多个C原子任选地被氧化成CO基团,其中所述杂环上的一个或多个S原子(如果存在)任选地被氧化成独立地SO基团或SO₂基团,且其中所述杂环任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个) R^{11} 取代,优选 $-NR^7R^8$ 是下式的基团:

[0338]

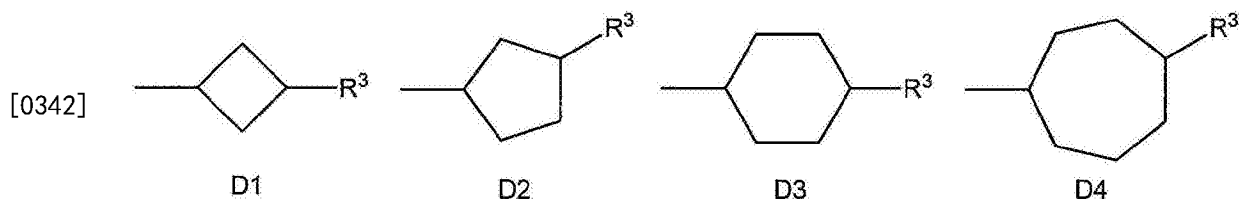


[0339] 在优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物,包括如本文公开的具体的实施方案中所定义的化合物I、Ia、Ia-1、Ib或Ic,其中D上仅存在一个取代基 R^3 。

[0340] 在一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或

Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0341] D选自D1、D2、D3和D4:



[0343] 其中包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地:

[0344] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代(选项(a)仅适用于D2、D3和D4,但不适用于D1);或

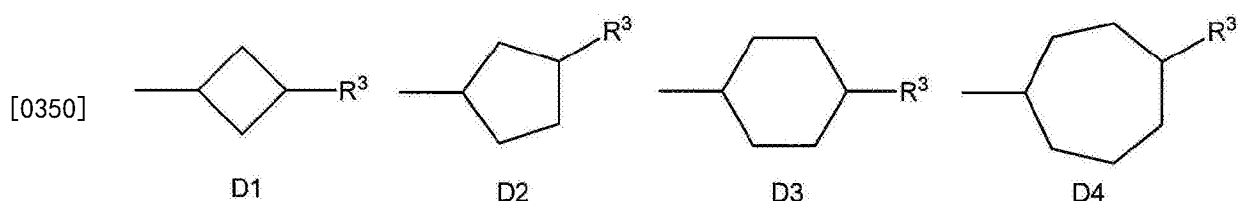
[0345] (b) 与一起连接环烷基(即包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-($C(R^a)_2$)_p-键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0346] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;且

[0347] R^3 各自独立地选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ 。更优选地,仅存在一个基团 R^3 。

[0348] 在一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0349] D选自D1、D2、D3和D4:



[0351] 其中包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地被另一个 R^3 取代且任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环任选地:

[0352] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代(选项(a)仅适用于D2、D3和D4,但不适用于D1);或

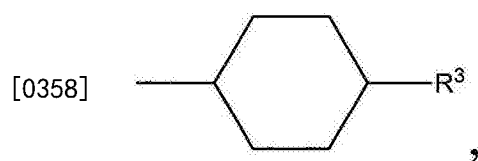
[0353] (b) 与一起连接环烷基(即包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0354] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即包含在D1中的环丁基环、包含在D2中的环戊基环、包含在D3中的环己基环和包含在D4中的环庚基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;且

[0355] R³各自独立地选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸。更优选地,仅存在一个基团R³。在优选的实施方案中,R⁷和R⁸各自是氢。

[0356] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0357] D是



[0359] 其中包含在D中的环己基环任选地被另一个R³取代且任选地被一个或多个R⁴取代,且其中含在D中的环己基环任选地:

[0360] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代;或

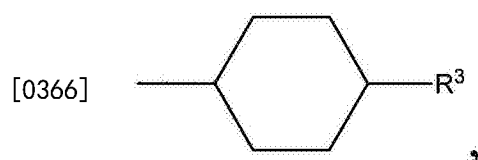
[0361] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0362] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;且

[0363] R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-OH、-CONR⁷R⁸、氧代、-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NHOH、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂R¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹COOR¹⁰、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹CONR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-C₁₋₄亚烷基-OH和-C₁₋₄亚烷基-CONR⁷R⁸。更优选地,仅存在一个基团R³。

[0364] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0365] D是



[0367] 其中包含在D中的环己基环任选地被另一个R³取代且任选地被一个或多个R⁴取代,且其中含在D中的环己基环任选地:

[0368] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代;或

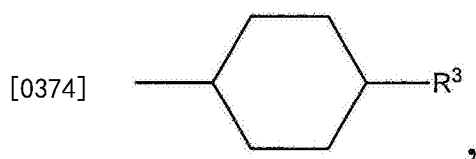
[0369] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0370] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;且

[0371] R³各自独立地选自-NR⁷R⁸、-NHOH、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹SO₂R¹⁰、-NR⁹COOR¹⁰、-NR⁹CONR⁷R⁸、-NR⁹SO₂NR⁷R⁸、-OH和氧代。更优选地,仅存在一个基团R³。

[0372] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0373] D是



[0375] 其中包含在D中的环己基环任选地被另一个R³取代且任选地被取代一个或多个R⁴取代,且其中包含在D中的环己基环任选地:

[0376] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代;或

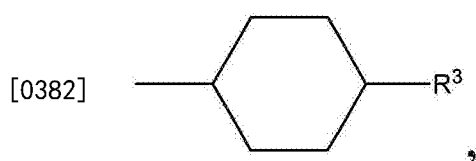
[0377] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0378] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;且

[0379] R³各自独立地选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸。更优选地,仅存在一个基团R³。在优选的实施方案中,R⁷和R⁸各自是氢。

[0380] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0381] D是



[0383] 其中环己基环任选地被一个或多个R⁴取代,且其中环己基环任选地:

[0384] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代;或

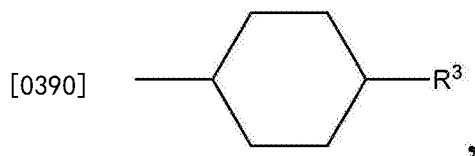
[0385] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0386] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;且

[0387] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ 。

[0388] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0389] D是



[0391] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0392] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

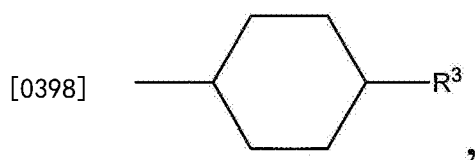
[0393] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0394] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;且

[0395] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代。

[0396] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0397] D是



[0399] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0400] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

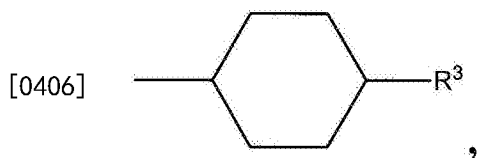
[0401] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0402] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;且

[0403] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 。在优选的实施方案中, R^7 和 R^8 各自是氢。

[0404] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0405] D是



[0407] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

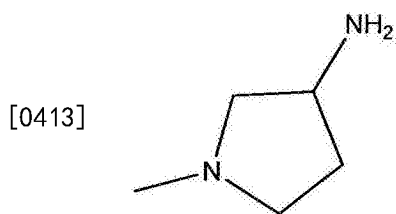
[0408] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0409] (b) 与一起连接环烷基(即环己基环)的任意两个不相邻环碳原子的连接基-($C(R^a)_2$)_p-键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0410] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基(即环己基环)通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;且

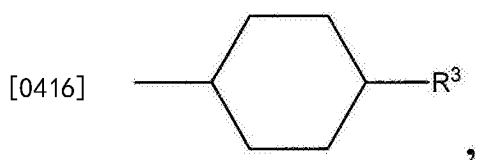
[0411] R^3 是 $-NR^7R^8$ 。

[0412] 在上述实施方案中, R^3 是优选 $-NH_2$ 。在另一个优选的实施方案中, R^3 是



[0414] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0415] D是

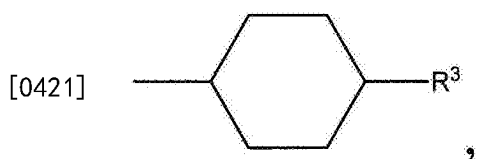


[0417] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

[0418] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ 。

[0419] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0420] D是

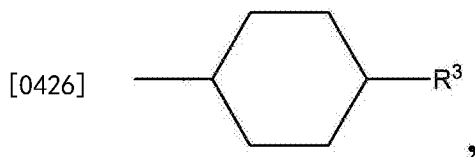


[0422] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

[0423] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代。

[0424] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0425] D是

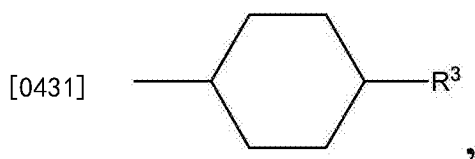


[0427] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

[0428] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 。在优选的实施方案中, R^7 和 R^8 各自是氢。

[0429] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

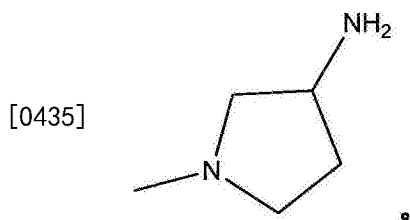
[0430] D是



[0432] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

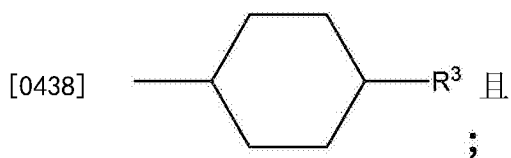
[0433] R^3 是 $-NR^7R^8$ 。

[0434] 在上述实施方案中, R^3 是优选 $-NH_2$ 。在另一个优选的实施方案中, R^3 是



[0436] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

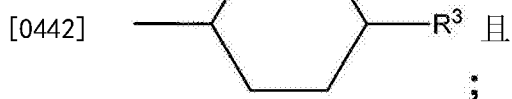
[0437] D是



[0439] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$ 。

[0440] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

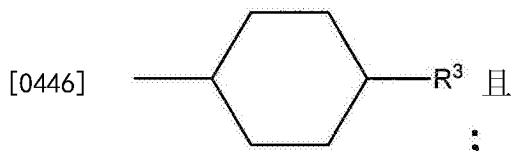
[0441] D是



[0443] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代。

[0444] 在优选的实施方案中,本发明提供了式 I、Ia、Ia-1、Ib 或 Ic 的化合物 (优选式 I、Ia 或 Ia-1 的化合物,更优选式 Ia 或 Ia-1 的化合物,最优选式 Ia-1 的化合物),其中:

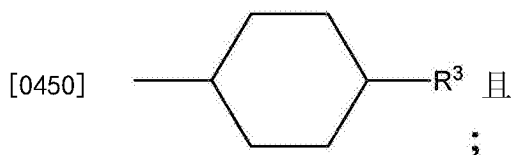
[0445] D 是



[0447] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 。在优选的实施方案中, R^7 和 R^8 各自是氢。

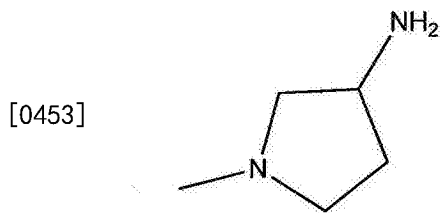
[0448] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式 I、Ia、Ia-1、Ib 或 Ic 的化合物 (优选式 I、Ia 或 Ia-1 的化合物,更优选式 Ia 或 Ia-1 的化合物,最优选式 Ia-1 的化合物),其中:

[0449] D 是



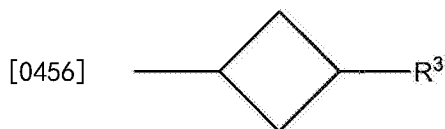
[0451] R^3 是 $-NR^7R^8$ 。

[0452] 在上述实施方案中, R^3 优选是 $-NH_2$ 。在另一个优选的实施方案中, R^3 是



[0454] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 I、Ia、Ia-1、Ib 或 Ic 的化合物 (优选式 I、Ia 或 Ia-1 的化合物,更优选式 Ia 或 Ia-1 的化合物,最优选式 Ia-1 的化合物),其中:

[0455] D 是

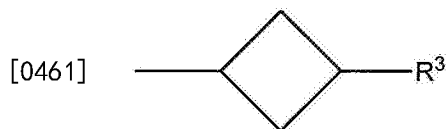


[0457] 其中环丁基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

[0458] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 。在优选的实施方案中, R^7 和 R^8 各自是氢。

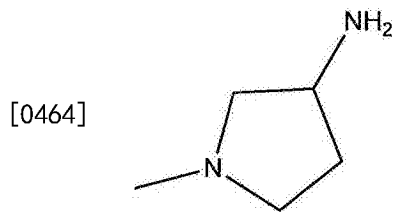
[0459] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 I、Ia、Ia-1、Ib 或 Ic 的化合物 (优选式 I、Ia 或 Ia-1 的化合物,更优选式 Ia 或 Ia-1 的化合物,最优选式 Ia-1 的化合物),其中:

[0460] D 是



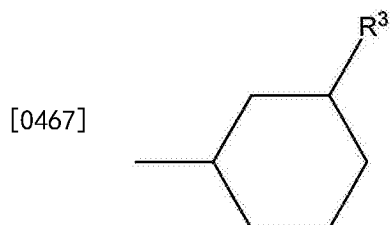
[0462] 其中环丁基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

[0463] R^3 是 $-NR^7R^8$ 。在该实施方案中, R^3 优选是 $-NH_2$ 。在另一个优选的实施方案中, R^3 是



[0465] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0466] D是

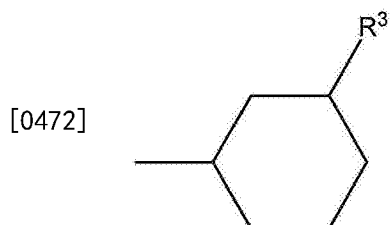


[0468] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

[0469] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 。在优选的实施方案中, R^7 和 R^8 各自是氢。

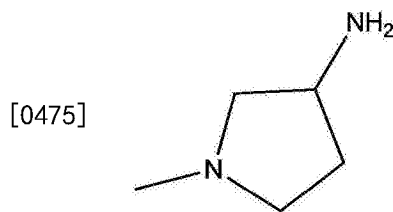
[0470] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0471] D是



[0473] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;且

[0474] R^3 是 $-NR^7R^8$ 。在该实施方案中, R^3 优选是 $-NH_2$ 。在另一个优选的实施方案中, R^3 是



[0476] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中A是苯基、萘基或单环杂芳基,其中所述苯基、萘基或单环杂芳基任选地被一个或多个(例如一个或两个) R^1 取代。在更优选的实施方案中,A是苯基、萘基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑

基,其中A任选地被一个或多个 R^1 取代。更优选地,A是苯基、萘基、吡啶基或噻唑基,其中A任选地被一个或多个 R^1 取代。仍然更优选地,A是苯基、2-萘基、3-吡啶基或5-噻唑基,其中A任选地被一个或多个 R^1 取代。在一个实施方案中,A是任选地被一个或多个 R^1 取代的苯基。在另一个实施方案中,A是萘基,优选2-萘基,其任选地被一个或多个 R^1 取代。在另一个实施方案中,A是吡啶基,优选3-吡啶基,其任选地被一个或多个 R^1 取代。在另一个实施方案中,A是噻唑基,优选5-噻唑基,其任选地被一个或多个 R^1 取代。

[0477] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中A是苯基或单环杂芳基,其中所述苯基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个(例如一个或两个) R^1 取代。在多个优选的实施方案中,A是苯基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,其中A任选地被一个或多个 R^1 取代。更优选地,A是苯基、吡啶基或噻唑基,其中A任选地被一个或多个 R^1 取代。在一个实施方案中,A是苯基。在另一个实施方案中,A是3-吡啶基。在另一个实施方案中,A是5-噻唑基。

[0478] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中A是任选地被一个或多个 R^1 取代的苯基。

[0479] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中A是任选地被一个或多个 R^1 取代的萘基(例如2-萘基)。

[0480] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中A是任选地被一个或多个 R^1 取代的杂芳基。优选地,A是任选地被一个或多个 R^1 取代的单环杂芳基。

[0481] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0482] A是苯基或单环杂芳基(优选苯基、吡啶基或噻唑基,更优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

[0483] B是氢、 R^1 或-L-E;

[0484] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;且

[0485] L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E;在更具体的实施方案中,L是价键或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0486] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0487] A是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0488] B是氢或 R^1 。

[0489] 在上述实施方案中,优选 R^1 各自独立地选自C₁₋₈烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基(例如甲基)、卤代C₁₋₄烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₄烷氧基(例如甲氧基)和C₃₋₆环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案

中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0490] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0491] A是苯基、萘基或单环杂芳基, 其中所述苯基、所述萘基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代; 且

[0492] B是氢或 R^1 。

[0493] 在上述实施方案中, 优选 R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0494] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0495] A是苯基或单环杂芳基, 其中所述苯基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代; 且

[0496] B是氢或 R^1 。

[0497] 在上述实施方案中, 优选 R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0498] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0499] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基), 其中A任选地被一个或多个 R^1 取代; 且

[0500] B是氢或 R^1 。

[0501] 在上述实施方案中, 优选 R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0502] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0503] A是任选地被一个或多个 R^1 取代的萘基; 且

[0504] B是氢或 R^1 。

[0505] 在上述实施方案中, 优选 R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案

中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0506] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0507] A是苯基、萘基或单环杂芳基; 且

[0508] B是氢。

[0509] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0510] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基); 且

[0511] B是氢。

[0512] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0513] A是苯基; 且

[0514] B是氢。

[0515] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0516] A是萘基; 且

[0517] B是氢。

[0518] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0519] A是杂芳基, 优选单环杂芳基; 且

[0520] B是氢。

[0521] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0522] A是苯基或单环杂芳基(优选苯基、吡啶基或噻唑基, 更优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基), 其中所述苯基或所述单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代; 且

[0523] B是-L-E。在上述实施方案中, 优选L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-, 其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在更具体的实施方案中, E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基, L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-, 其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E; 优选地, L是价键或-CH₂-O-, 其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0524] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0525] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基), 其中A任选地被一个或多个 R^1 取代; 且

[0526] B是-L-E。在上述实施方案中, 优选L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-, 其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在更具体的实施方案中, E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基, L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-, 其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E; 优选地, L是价键或-CH₂-O-, 其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-

基团连接环E。

[0527] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0528] A是苯基;且

[0529] B是-L-E。在上述实施方案中,优选L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在更具体的实施方案中,E是任选地被一个或多个R²取代的苯基,L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E;优选地,L是价键或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0530] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0531] A是3-吡啶基;且

[0532] B是-L-E。在上述实施方案中,优选L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在更具体的实施方案中,E是任选地被一个或多个R²取代的苯基,L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E;优选地,L是价键或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0533] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

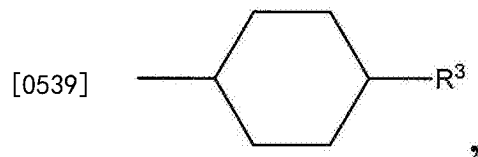
[0534] B是-L-E;

[0535] L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中基团-CH₂-NH-和-CH₂-O-分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E;且

[0536] E是芳基或杂芳基,其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个R²取代。在具体的实施方案中,R²各自独立地选自羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基和N-磺酰氨基。

[0537] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0538] D是



[0540] 其中环己基环任选地被一个或多个R⁴取代,且其中环己基环任选地:

[0541] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代;或

[0542] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0543] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自

N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0544] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

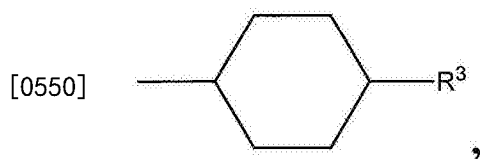
[0545] B是氢、 R^1 或-L-E;

[0546] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;

[0547] L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E;优选地,L是价键或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0548] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0549] D是



[0551] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0552] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0553] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a))_p-键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0554] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

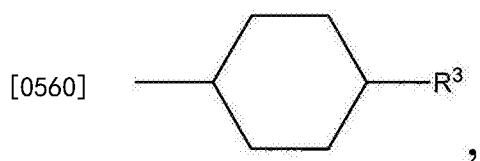
[0555] A是芳基或杂芳基,其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0556] B是氢或 R^1 。

[0557] 在上述实施方案中,优选 R^1 各自独立地选自C₁₋₈烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基(例如甲基)、卤代C₁₋₄烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₄烷氧基(例如甲氧基)和C₃₋₆环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基。

[0558] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0559] D是



[0561] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0562] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂

环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0563] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中 p 是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0564] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

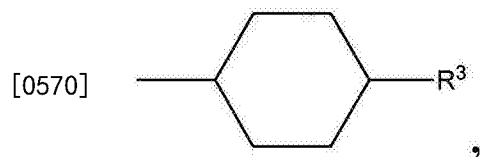
[0565] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0566] B是氢或 R^1 。

[0567] 在上述实施方案中,优选 R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0568] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0569] D是



[0571] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0572] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0573] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p-$ 键合,其中 p 是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0574] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

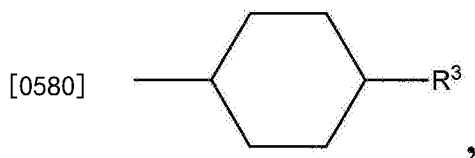
[0575] A是任选地被一个或多个 R^1 取代的苯基;且

[0576] B是氢或 R^1 。

[0577] 在上述实施方案中,优选 R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0578] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0579] D是



[0581] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0582] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0583] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

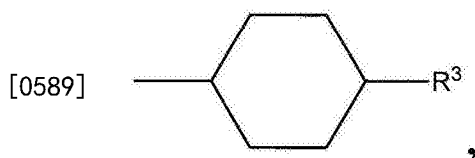
[0584] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0585] A是芳基或杂芳基(优选苯基、萘基、吡啶基或噻唑基);且

[0586] B是氢。

[0587] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0588] D是



[0590] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0591] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0592] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

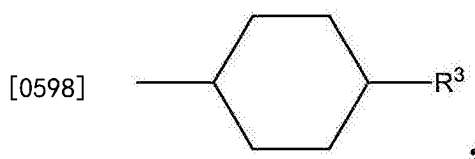
[0593] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0594] A是苯基;且

[0595] B是氢。

[0596] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0597] D是



[0599] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0600] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂

环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0601] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中 p 是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

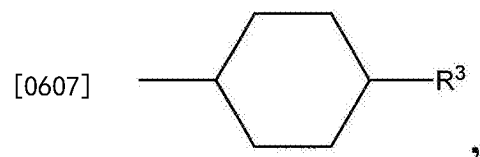
[0602] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0603] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0604] B是-L-E。优选L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。在更具体的实施方案中,E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基,且L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E;优选地,L是价键或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0605] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0606] D是



[0608] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0609] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0610] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中 p 是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0611] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0612] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0613] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

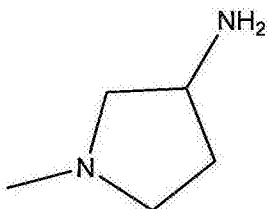
[0614] B是氢、 R^1 或-L-E;

[0615] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;

[0616] L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E;优选地,L是价键或-CH₂-O-,其中所述-CH₂-O-基团通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[0617] 在上述实施方案的优选的实施方案中, R^3 是 $-NR^7R^8$ 。更优选 R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个优选的实施方案中, R^3 是

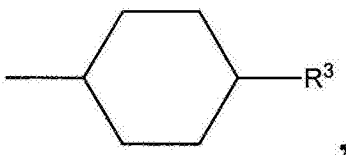
[0618]



[0619] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0620] D是

[0621]



[0622] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0623] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0624] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0625] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0626] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0627] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

[0628] B是氢、 R^1 或 $-L-E$;

[0629] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;

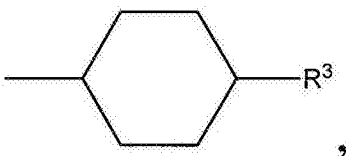
[0630] L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0631] 在上述实施方案的优选的实施方案中, R^3 是 $-NR^7R^8$ 。更优选 R^3 是 $-NH_2$ 。

[0632] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0633] D是

[0634]



[0635] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0636] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0637] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其

中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基；或

[0638] (c) 与第二个环连接, 所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环, 其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接, 且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;

[0639] R³选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸;

[0640] A是芳基或杂芳基, 其中A任选地被一个或多个R¹取代; 且

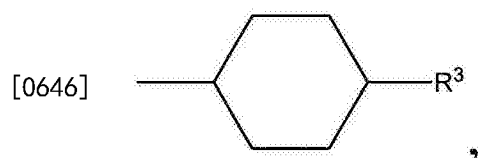
[0641] B是氢或R¹。

[0642] 在上述实施方案的优选的实施方案中, R³是-NR⁷R⁸。更优选R³是-NH₂。

[0643] 优选在上述实施方案中, R¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基(例如甲基)、卤代C₁₋₄烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₄烷氧基(例如甲氧基)和C₃₋₆环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基。

[0644] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0645] D是



[0647] 其中环己基环任选地被一个或多个R⁴取代, 且其中环己基环任选地:

[0648] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合, 其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代; 或

[0649] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合, 其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基; 或

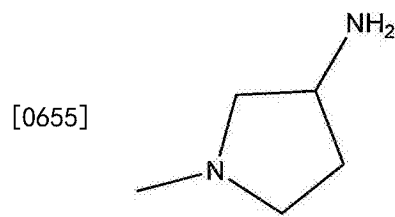
[0650] (c) 与第二个环连接, 所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环, 其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接, 且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;

[0651] R³选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸;

[0652] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基), 其中A任选地被一个或多个R¹取代; 且

[0653] B是氢或R¹。

[0654] 在上述实施方案的优选的实施方案中, R³是-NR⁷R⁸。更优选R³是-NH₂。在另一个优选的实施方案中, R³是

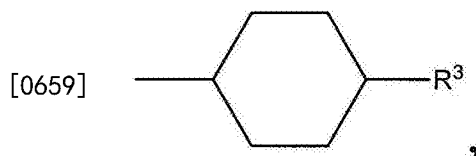


[0656] 优选在上述实施方案中, R¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤

代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中，R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基(例如甲基)、卤代C₁₋₄烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₄烷氧基(例如甲氧基)和C₃₋₆环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中，R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基。

[0657] 在另一个实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中：

[0658] D是



[0660] 其中环己基环任选地被一个或多个R⁴取代，且其中环己基环任选地：

[0661] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合，其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代；或

[0662] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合，其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基；或

[0663] (c) 与第二个环连接，所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环，其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接，且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代；

[0664] R³选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸；

[0665] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基)，其中A任选地被一个或多个R¹取代；且

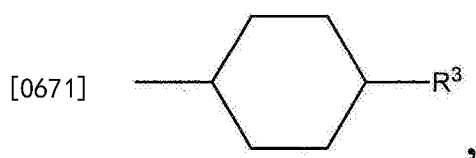
[0666] B是氢或R¹。

[0667] 在上述实施方案的优选的实施方案中，R³是-NR⁷R⁸。更优选R³是-NH₂。

[0668] 优选在上述实施方案中，R¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中，R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基(例如甲基)、卤代C₁₋₄烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₄烷氧基(例如甲氧基)和C₃₋₆环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中，R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基。

[0669] 在另一个实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中：

[0670] D是



[0672] 其中环己基环任选地被一个或多个R⁴取代，且其中环己基环任选地：

[0673] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合，其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代；或

[0674] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a)₂)_p-键合，其

中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

[0675] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;

[0676] R³选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸;

[0677] A是任选地被一个或多个R¹取代的苯基;且

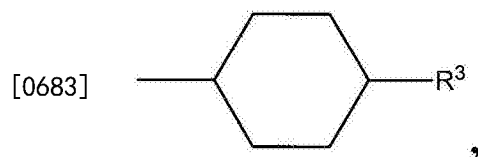
[0678] B是氢或R¹。

[0679] 在上述实施方案的优选的实施方案中,R³是-NR⁷R⁸。更优选R³是-NH₂。

[0680] 优选在上述实施方案中,R¹各自独立地选自C₁₋₈烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷氧基、氰基、磺酰胺、C₁₋₈烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中,R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基(例如甲基)、卤代C₁₋₄烷基(例如三氟甲基)、C₁₋₄烷氧基(例如甲氧基)和C₃₋₆环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中,R¹各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基。

[0681] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0682] D是



[0684] 其中环己基环任选地被一个或多个R⁴取代,且其中环己基环任选地:

[0685] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个R⁵取代;或

[0686] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基-(C(R^a))_p-键合,其中p是1或2且R^a各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;或

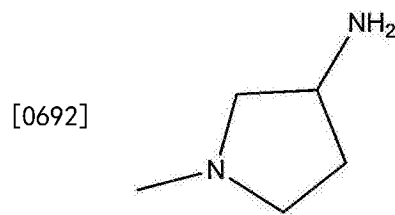
[0687] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个R⁶取代;

[0688] R³选自-NR⁷R⁸和-C₁₋₄亚烷基-NR⁷R⁸;

[0689] A是苯基;且

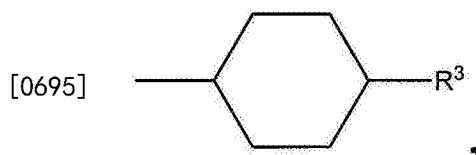
[0690] B是氢。

[0691] 在上述实施方案的优选的实施方案中,R³是-NR⁷R⁸。更优选R³是-NH₂。在另一个优选的实施方案中,R³是



[0693] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0694] D是



[0696] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0697] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0698] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0699] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0700] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

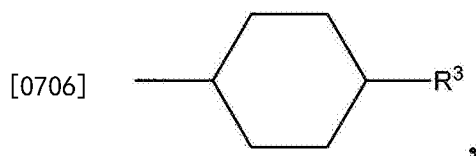
[0701] A是苯基;且

[0702] B是氢。

[0703] 在上述实施方案的优选的实施方案中, R^3 是 $-NR^7R^8$ 。更优选 R^3 是 $-NH_2$ 。

[0704] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0705] D是



[0707] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代,且其中环己基环任选地:

[0708] (a) 与一个苯基或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的一个5-或6-元芳香杂环稠合,其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代;或

[0709] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合,其中p是1或2且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;或

[0710] (c) 与第二个环连接,所述第二个环是3--7-元饱和碳环或包含1-3个独立地选自N、O和S的杂原子的3--7-元饱和杂环,其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接,且其中所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0711] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

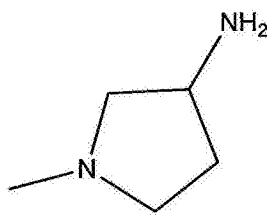
[0712] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0713] B是 $-L-E$ 。优选L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。在更具体的实施方案中,E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基,L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0714] 在上述实施方案的优选的实施方案中, R^3 是 $-NR^7R^8$ 。更优选 R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个优选

的实施方案中, R^3 是

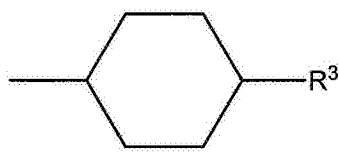
[0715]



[0716] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I、Ia、Ia-1、Ib 或 Ic 的化合物 (优选式 I、Ia 或 Ia-1 的化合物, 更优选式 Ia 或 Ia-1 的化合物, 最优选式 Ia-1 的化合物), 其中:

[0717] D 是

[0718]



[0719] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代, 且其中环己基环任选地:

[0720] (a) 与一个苯基或包含 1-3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的一个 5-或 6-元芳香杂环稠合, 其中所述稠合的苯基或所述稠合的芳香杂环任选地被一个或多个 R^5 取代; 或

[0721] (b) 与一起连接环烷基的任意两个不相邻环碳原子的连接基 $-(C(R^a)_2)_p$ -键合, 其中 p 是 1 或 2 且 R^a 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基; 或

[0722] (c) 与第二个环连接, 所述第二个环是 3--7-元饱和碳环或包含 1-3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 3--7-元饱和杂环, 其中所述第二个环与环烷基通过两个环共有的单一碳原子彼此连接, 且其中

[0723] 所述第二个环任选地被一个或多个 R^6 取代;

[0724] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0725] A 是苯基或吡啶基 (优选苯基或 3-吡啶基), 其中 A 任选地被一个或多个 R^1 取代; 且

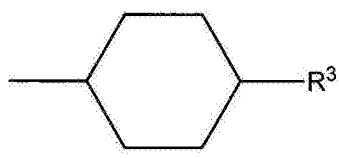
[0726] B 是 $-L-E$ 。优选 L 是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$, 其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过 N 或 O 原子连接环 A 并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环 E。在更具体的实施方案中, E 是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基, L 是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$, 其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过 N 或 O 原子连接环 A 并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环 E; 优选地, L 是价键或 $-CH_2-O-$, 其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过 O 原子连接环 A 并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环 E。

[0727] 在上述实施方案的优选的实施方案中, R^3 是 $-NR^7R^8$ 。更优选 R^3 是 $-NH_2$ 。

[0728] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 I、Ia、Ia-1、Ib 或 Ic 的化合物 (优选式 I、Ia 或 Ia-1 的化合物, 更优选式 Ia 或 Ia-1 的化合物, 最优选式 Ia-1 的化合物), 其中:

[0729] D 是

[0730]



[0731] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0732] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-

$\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{OH}$ 和 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;

[0733] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

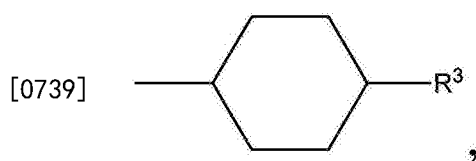
[0734] B是氢、 R^1 或 $-\text{L}-\text{E}$;

[0735] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;

[0736] L是价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-$,其中所述 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-\text{CH}_2-\text{O}-$,其中所述 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-\text{CH}_2-$ 基团连接环E。

[0737] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0738] D是



[0740] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

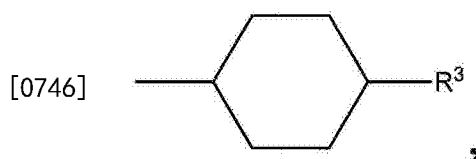
[0741] R^3 选自 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、氧代、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{OH}$ 和 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;

[0742] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0743] B是氢或 R^1 。

[0744] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0745] D是



[0747] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

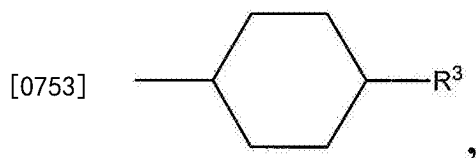
[0748] R^3 选自 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、氧代、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{OH}$ 和 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;

[0749] A是苯基;且

[0750] B是氢。

[0751] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0752] D是



[0754] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

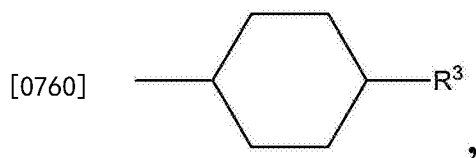
[0755] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^7R^8$ 、氧代、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NHOH$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-OH$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-CONR^7R^8$;

[0756] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0757] B是 $-L-E$ 。优选L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。在更具体的实施方案中,E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基,L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0758] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0759] D是



[0761] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0762] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代;

[0763] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

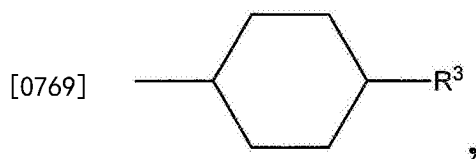
[0764] B是氢、 R^1 或 $-L-E$;

[0765] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;

[0766] L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0767] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0768] D是



[0770] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

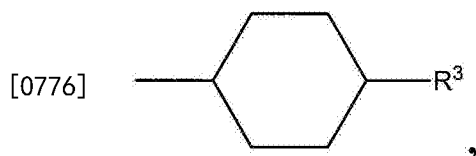
[0771] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代;

[0772] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0773] B是氢或 R^1 。

[0774] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0775] D是



[0777] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

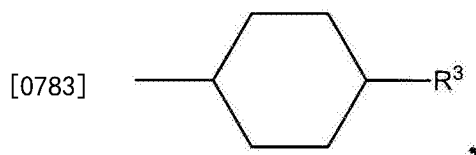
[0778] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代;

[0779] A是苯基;且

[0780] B是氢。

[0781] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0782] D是



[0784] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

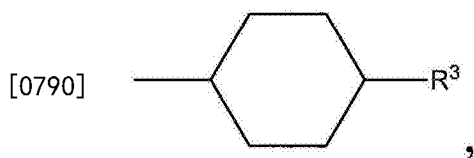
[0785] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NHOH$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-NR^9COOR^{10}$ 、 $-NR^9CONR^7R^8$ 、 $-NR^9SO_2NR^7R^8$ 、 $-OH$ 和氧代;

[0786] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0787] B是 $-L-E$ 。优选L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。在更具体的实施方案中,E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基,L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0788] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0789] D是



[0791] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；

[0792] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ ；

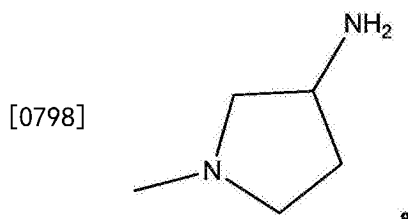
[0793] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基)，其中A任选地被一个或多个 R^1 取代；

[0794] B是氢、 R^1 或 $-L-E$ ；

[0795] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基；

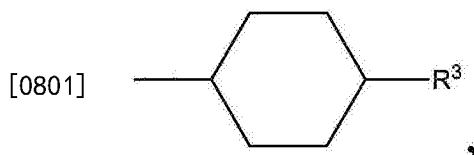
[0796] L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E；优选地，L是价键或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0797] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个具体的实施方案中， R^3 是



[0799] 在另一个实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中：

[0800] D是



[0802] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；

[0803] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ ；

[0804] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基)，其中A任选地被一个或多个 R^1 取代；

[0805] B是氢、 R^1 或 $-L-E$ ；

[0806] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基；

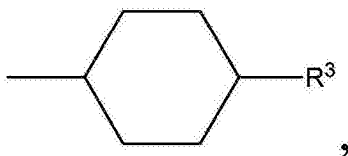
[0807] L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E；优选地，L是价键或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0808] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是 $-NH_2$ 。

[0809] 在优选的实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中：

[0810] D是

[0811]

[0812] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；[0813] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ ；[0814] A是芳基或杂芳基，其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代；且[0815] B是氢或 R^1 。

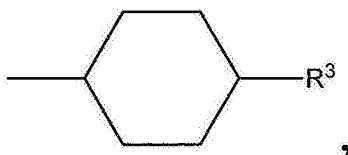
[0816] 优选在上述实施方案中， R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中， R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、卤代 C_{1-4} 烷基（例如三氟甲基）、 C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基）和 C_{3-6} 环烷基（例如环丙基）。在另一个优选的实施方案中， R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0817] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是 $-NH_2$ 。

[0818] 在更优选的实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物（优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物），其中：

[0819] D是

[0820]

[0821] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；[0822] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$ ；

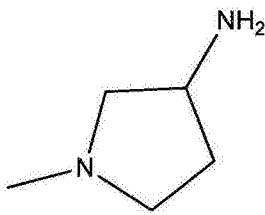
[0823] A是苯基、吡啶基或噻唑基（优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基），其中A任选地被一个或多个 R^1 取代；且

[0824] B是氢或 R^1 。

[0825] 优选在上述实施方案中， R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中， R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、卤代 C_{1-4} 烷基（例如三氟甲基）、 C_{1-4} 烷氧基（例如甲氧基）和 C_{3-6} 环烷基（例如环丙基）。在另一个优选的实施方案中， R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

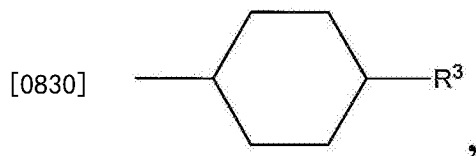
[0826] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个具体的实施方案中， R^3 是

[0827]



[0828] 在更优选的实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物（优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物），其中：

[0829] D是



[0831] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0832] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0833] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

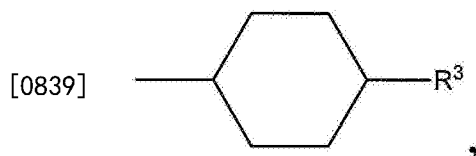
[0834] B是氢或 R^1 。

[0835] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0836] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0837] 在仍然更优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0838] D是



[0840] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0841] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0842] A是任选地被一个或多个 R^1 取代的苯基;且

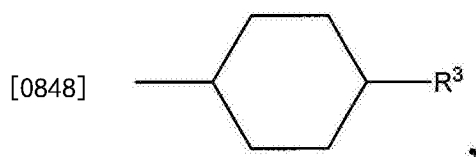
[0843] B是氢或 R^1 。

[0844] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0845] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0846] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0847] D是



[0849] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0850] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0851] A是任选地被一个或多个 R^1 取代的萘基;且

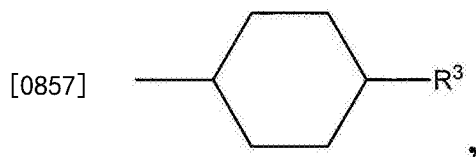
[0852] B是氢或 R^1 。

[0853] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0854] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0855] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0856] D是



[0858] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0859] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0860] A是杂芳基,优选单环杂芳基,其任选地被一个或多个 R^1 取代;且

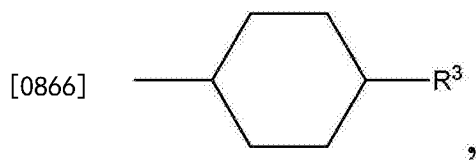
[0861] B是氢或 R^1 。

[0862] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0863] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0864] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0865] D是



[0867] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

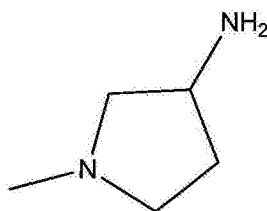
[0868] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0869] A是苯基;且

[0870] B是氢。

[0871] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个具体的实施方案中, R^3 是

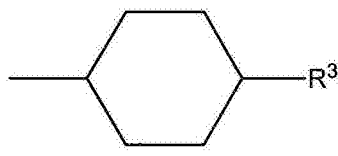
[0872]



[0873] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0874] D是

[0875]



[0876] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0877] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0878] A是苯基;且

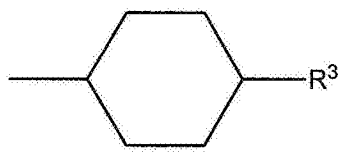
[0879] B是氢。

[0880] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0881] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0882] D是

[0883]



[0884] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0885] R^3 选自 $-NR^7R^8$ 和 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR^7R^8$;

[0886] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

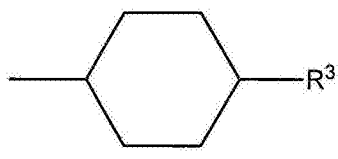
[0887] B是 $-L-E$ 。优选L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。在更具体的实施方案中,E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基,L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0888] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0889] 在优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0890] D是

[0891]



[0892] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0893] R^3 是 $-NR^7R^8$;

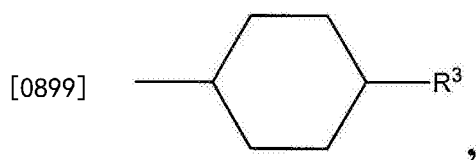
[0894] A是芳基或杂芳基(例如苯基、萘基或单环杂芳基),其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0895] B是氢、 R^1 或 $-L-E$ 。

[0896] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0897] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0898] D是



[0900] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0901] R^3 是 $-NR^7R^8$;

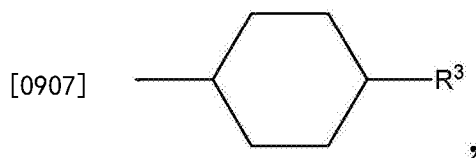
[0902] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0903] B是氢、 R^1 或 $-L-E$ 。

[0904] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0905] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0906] D是



[0908] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0909] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0910] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

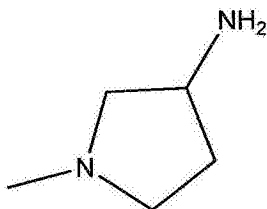
[0911] B是氢、 R^1 或 $-L-E$;

[0912] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;

[0913] L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0914] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个具体的实施方案中, R^3 是

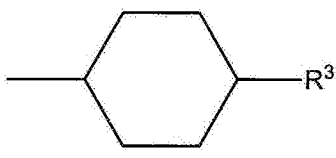
[0915]



[0916] 在另一个实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0917] D是

[0918]



[0919] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0920] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0921] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;

[0922] B是氢、 R^1 或 $-L-E$;

[0923] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基;

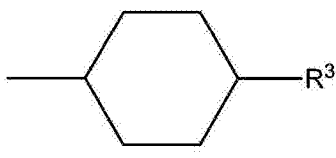
[0924] L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E;优选地,L是价键或 $-CH_2-O-$,其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[0925] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0926] 在优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0927] D是

[0928]



[0929] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0930] R^3 是 $-NR^7R^8$;

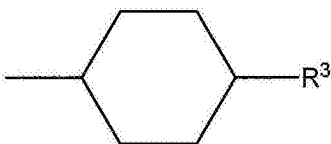
[0931] A是芳基或杂芳基(例如苯基、萘基或单环杂芳基),其中所述芳基或所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0932] B是氢或 R^1 。

[0933] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0934] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0935]



[0936] 在更优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0937] D是

[0938]



[0939] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

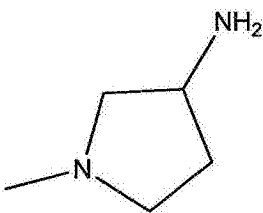
[0940] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0941] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

[0942] B是氢或 R^1 。

[0943] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个具体的实施方案中, R^3 是

[0944]

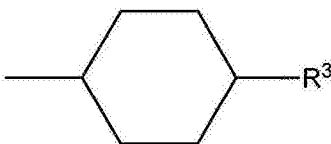


[0945] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脒。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0946] 在更优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0947] D是

[0948]



[0949] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0950] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0951] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基),其中A任选地被一个或多个 R^1 取代;且

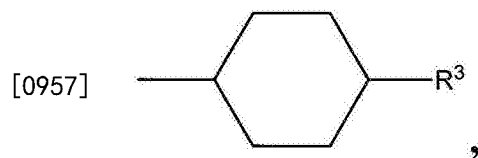
[0952] B是氢或 R^1 。

[0953] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0954] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0955] 在另一个优选的实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物, 更优选式Ia或Ia-1的化合物, 最优选式Ia-1的化合物), 其中:

[0956] D是



[0958] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0959] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0960] A是任选地被一个或多个 R^1 取代的苯基; 且

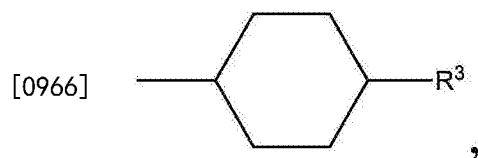
[0961] B是氢或 R^1 。

[0962] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0963] 优选在上述实施方案中, R^1 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、氨基、酰氨基、羟基、卤素、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、氰基、磺酰胺、 C_{1-8} 烷氧基、酰基、羧基、氨基甲酸酯和脲。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、卤代 C_{1-4} 烷基(例如三氟甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。在另一个优选的实施方案中, R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0964] 在极为优选的实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物, 其中:

[0965] D是



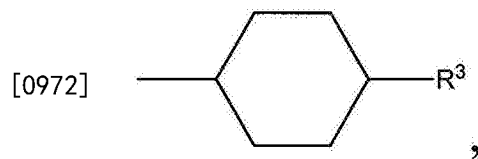
[0967] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0968] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0969] A是苯基、萘基或单环杂芳基; 且

[0970] B是氢。

[0971] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个极为优选的实施方案中, 本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物, 其中: D是



[0973] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

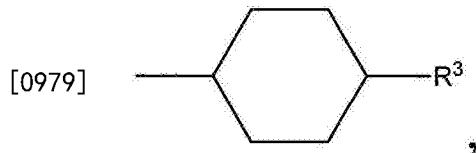
[0974] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0975] A是苯基、吡啶基或噻唑基(优选苯基、3-吡啶基或5-噻唑基);且

[0976] B是氢。

[0977] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个极为优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0978] D是



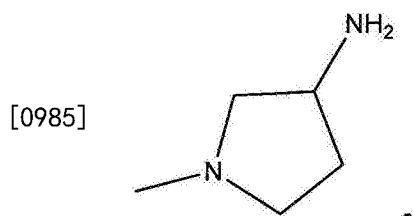
[0980] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0981] R^3 是 $-NR^7R^8$;

[0982] A是苯基;且

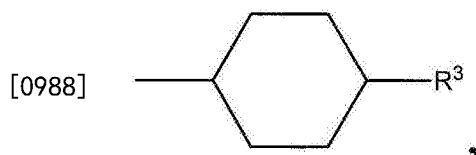
[0983] B是氢。

[0984] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个具体的实施方案中, R^3 是



[0986] 在另一个极为优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0987] D是



[0989] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代;

[0990] R^3 是 $-NR^7R^8$;

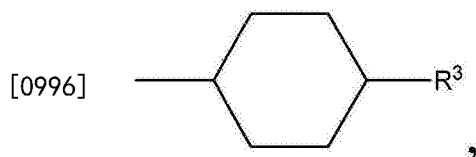
[0991] A是苯基;且

[0992] B是氢。

[0993] 在上述实施方案的更具体的实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。

[0994] 在另一个优选的实施方案中,本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中:

[0995] D是



[0997] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；

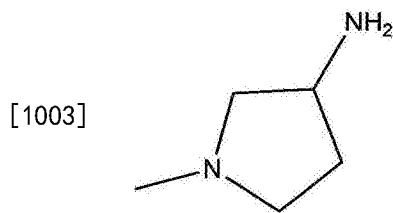
[0998] R^3 是 $-NR^7R^8$ ；

[0999] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基)，其中A任选地被一个或多个 R^1 取代；且

[1000] B是 $-L-E$ 。

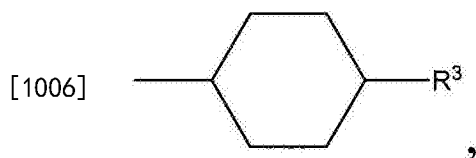
[1001] 优选地，L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E；更优选地，L是价键或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[1002] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是 $-NH_2$ 。在另一个具体的实施方案中， R^3 是



[1004] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中：

[1005] D是



[1007] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；

[1008] R^3 是 $-NR^7R^8$ ；

[1009] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基)，其中A任选地被一个或多个 R^1 取代；且

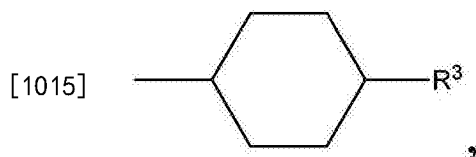
[1010] B是 $-L-E$ 。

[1011] 优选地，L是价键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-NH-$ 或 $-CH_2-O-$ 基团分别通过N或O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E；更优选地，L是价键或 $-CH_2-O-$ ，其中所述 $-CH_2-O-$ 基团通过O原子连接环A并且通过 $-CH_2-$ 基团连接环E。

[1012] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是 $-NH_2$ 。

[1013] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中：

[1014] D是



[1016] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；

[1017] R^3 是 $-NR^7R^8$ ；

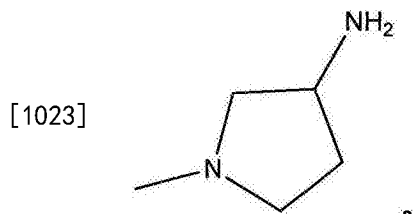
[1018] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基)，其中A任选地被一个或多个 R^1 取代；

[1019] B是 $-L-E$ ；

[1020] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基；且

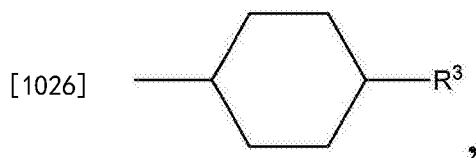
[1021] L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-，其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[1022] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是-NH²。在另一个具体的实施方案中， R^3 是



[1024] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供了式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物，更优选式Ia或Ia-1的化合物，最优选式Ia-1的化合物)，其中：

[1025] D是



[1027] 其中环己基环任选地被一个或多个 R^4 取代；

[1028] R^3 是-NR⁷R⁸；

[1029] A是苯基或吡啶基(优选苯基或3-吡啶基)，其中A任选地被一个或多个 R^1 取代；

[1030] B是-L-E；

[1031] E是任选地被一个或多个 R^2 取代的苯基；且

[1032] L是价键、-O-、-NH-、-CH₂-NH-或-CH₂-O-，其中所述-CH₂-NH-或-CH₂-O-基团分别通过N或O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E，优选地，

[1033] L是价键或-CH₂-O-，其中所述-CH₂-O-基团分别通过O原子连接环A并且通过-CH₂-基团连接环E。

[1034] 在上述实施方案的更具体的实施方案中， R^3 是-NH₂。

[1035] 在另一个实施方案中，本发明提供了式I、Ia或Ia-1的化合物，其选自：

[1036] N1-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1037] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1038] (反式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1039] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1040] (反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1041] N1-((反式)-2-(噻唑-5-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1042] N1-((反式)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1043] N1-((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1044] N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1045] N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺；

[1046] 4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己醇；

[1047] 4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己烷甲酰胺；

- [1048] N-(4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)乙酰胺;
- [1049] N-(4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)甲磺酰胺;
- [1050] (R)-1-(4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)吡咯烷-3-胺;
- [1051] N1-((反式)-2-(4'-氯-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1052] N1-((反式)-2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1053] 4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-醇;
- [1054] N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲磺酰胺;
- [1055] N1-((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1056] N1-((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1057] N1-((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1058] N1-甲基-N4-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1059] N1-甲基-N4-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1060] N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)-N4-甲基环己烷-1,4-二胺;
- [1061] N1-((反式)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
- [1062] N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
- [1063] N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
- [1064] N1-((反式)-2-苯基环丙基)-2,3-二氢-1H-茛-1,3-二胺;
- [1065] N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-2,3-二氢-1H-茛-1,3-二胺;
- [1066] N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)-2,3-二氢-1H-茛-1,3-二胺;
- [1067] N1-((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1068] N1-((1S,2S)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1069] N1-((1R,2R)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1070] 1-甲基-N4-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1071] 4-(氨基甲基)-N-((反式)-2-苯基环丙基)环己胺;
- [1072] N1-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,3-二胺;
- [1073] N1-((顺式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1074] (4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯;
- [1075] 1-乙基-3-(4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)脲;
- [1076] 4-吗啉代-N-((反式)-2-苯基环丙基)环己胺;
- [1077] N1-((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1078] N1-(2-(邻-甲苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1079] N1-(2-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺
- [1080] N1-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1081] 4-(2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)苯酚;

- [1082] N1-(2-(2-氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1083] N1-(2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1084] N1-(2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1085] N1-(2-甲基-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1086] (R)-1-(4-(((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)吡咯烷-3-胺;
- [1087] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1088] (反式)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1089] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1090] (反式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1091] N1-((反式)-2-(4-环丙基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1092] N1-((反式)-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1093] N1-((反式)-2-(4-(1H-吡唑-6-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1094] N1-((反式)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1095] 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻吩-2-基)苯酚;
- [1096] 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻唑-2-基)苯酚;
- [1097] 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄腈;
- [1098] 5-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)-2-甲基苯酚;
- [1099] N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)甲磺酰胺;
- [1100] N-(3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻唑-2-基)苯基)-2-氰基苯磺酰胺;
- [1101] N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-氰基苯磺酰胺;
- [1102] 6-氨基-N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [1103] N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺;
- [1104] N1-((顺式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1105] N1-((反式)-2-(4-((3-(哌嗪-1-基)苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1106] N1-((反式)-2-(4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1107] N1-((反式)-2-(6-((3-甲基苄基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1108] 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)氨基苄腈;
- [1109] N1-((反式)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1110] N1-((反式)-2-(邻-甲苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;

- [1111] N1-((反式)-2-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1112] N1-((反式)-2-(4-甲氧基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1113] N1-((反式)-2-(2-氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1114] N1-((反式)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1115] N1-((反式)-2-甲基-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1116] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1117] (反式)-N1-((1R,2S)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1118] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1119] (反式)-N1-((1S,2R)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1120] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
- [1121] (反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
- [1122] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
- [1123] (反式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺;
- [1124] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1125] (反式)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1126] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1127] (反式)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1128] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1129] (反式)-N1-((1R,2S)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1130] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1131] (反式)-N1-((1S,2R)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1132] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1133] (反式)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1134] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1135] (反式)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1136] N-(4'-((1R,2S)-2-(((顺式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺;
- [1137] N-(4'-((1S,2R)-2-(((反式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺;
- [1138] N-(4'-((1S,2R)-2-(((顺式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺;
- [1139] N-(4'-((1R,2S)-2-(((反式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺;
- [1140] (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1141] (反式)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1142] (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1143] (反式)-N1-((1S,2R)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺;
- [1144] 及其盐和溶剂合物(包括其药学可接受的盐和溶剂合物)。
- [1145] 本发明还涉及上述列出的任一一组或任意亚组的化合物。本发明同样涉及任意上

述列出的化合物的药学可接受的盐,优选盐酸盐(例如一盐酸盐、二盐酸盐,或如果适合,为三盐酸盐)。

[1146] 用于本发明组合物和方法的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的优选的实施方案如上文所定义。

[1147] 在另一个方面中,本发明提供了鉴定为LSD1选择性抑制剂的化合物的方法,该方法包括选择或提供式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物并且使用例如下文更详细描述中所公开的试验测定所述化合物抑制LSD1和MAO-A和/或MAO-B的能力,其中将LSD1抑制至高于MAO-A和/或MAO-B的程度的化合物鉴定为LSD1选择性抑制剂。LSD1选择性抑制剂具有的LSD1的IC₅₀值低于MAO-A和/或MAO-B的IC₅₀值。优选地,LSD1的IC₅₀值低于MAO-A和/或MAO-B2-倍。在该实施方案的一个方面中,LSD1 IC₅₀值低于MAO-A和/或MAO-B的IC₅₀值至少5-倍。在该实施方案的一个方面中,LSD1 IC₅₀值低于MAO-A和/或MAO-B的IC₅₀值至少10-倍。优选地,选择性LSD1抑制剂显示的LSD1 IC₅₀值低于MAO-A和/或MAO-B的IC₅₀值>50-倍、优选>100-倍。

[1148] 不对称中心存在于本文公开的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物中。应理解,本发明包括式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的所有各立体化学异构体形式,包括非对映异构体、对映体和差向异构体形式和d-异构体和l-异构体((+)-异构体和(-)-异构体)及其任意的混合物,包括完全或部分平衡的混合物。本发明化合物的各立体异构体可以由商购手性原料以合成方式或通过从立体异构体混合物中分离制备,正如另外在实施例中所示的。对映体和非对映异构体混合物的分离方法是本领域技术人员众所周知的。例如,可以通过常规的分离技术例如重结晶或色谱法分离非对映异构体混合物。可以通过转化成非对映异构体混合物、然后使用重结晶或色谱技术分离、用手性色谱柱直接分离对映体或本领域公知的任意其他适合的手性拆分方法分离非对映异构体混合物。特定立体化学原料是商购的或可以通过本领域公知的方法制备和拆分。

[1149] 另外,本文所公开的化合物可以作为几何异构体存在。本发明包括所有的顺式、反式、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其混合物。

[1150] 另外,化合物可以作为互变体存在;本发明提供了所有的互变异构体。

[1151] 本发明的化合物包含一个或多个碱性氮原子且由此可以与有机酸或无机酸成盐。本发明的化合物还可以包含一个或多个酸性质子且由此也可以与碱成盐。对所使用的盐的类型没有限制,只要它们在用于治疗目的是药学可接受的。可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中得到或可以通过用足量的期望的酸或碱处理式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物得为本发明化合物的盐,以常规方式得到相应的盐。式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的所有盐包括药学可接受的盐均包括在本发明范围内。在一个实施方案中,提供了盐形式的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物。在更优选的实施方案中,提供了药学可接受的盐形式的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物。在一个实施方案中,这种药学可接受的盐是盐酸盐,例如一盐酸盐、二盐酸盐或三盐酸盐。

[1152] 另外,本文公开的化合物可以以未溶剂化和与药学可接受的溶剂例如水、乙醇等的溶剂化形式存在。与水形成的溶剂化形式称作水合物。一般而言,溶剂化形式被视为等同于未溶剂化形式。本发明由此涉及式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物(或其任意的盐)的未溶剂化形式和溶剂化形式。

[1153] 式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物可以以不同的物理形式存在,即无定形和晶型。此

外,本发明的化合物可以具有以一种以上形式结晶的能力,即称作多态现象的特征。可以根据本领域众所周知的不同物料特性区分多晶形物,例如X-射线衍射图案、熔点或溶解度。本发明化合物的所有物理形式包括其所有的多晶型(称作多晶型物)均包括在本发明范围内。

[1154] 本发明还覆盖式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的所有未标记和同位素标记的形式。在一个实施方案中,本发明涉及式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物的氘代形式。

[1155] 本发明还涉及本文所述和所定义的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物(优选式I、Ia或Ia-1的化合物,更优选式Ia或Ia-1的化合物,最优选式Ia-1的化合物),其中环丙基部分上的取代基-A-B和-NH-D是反式-构型,此外,其中该化合物是旋光的。本文所用的术语“旋光”是指化合物围绕平面偏振光旋转的能力。

[1156] 在另一个方面中,本发明涉及本文所述和所定义的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物基本上纯的旋光立体异构体,其中环丙基部分上的取代基-A-B和-NH-D是反式-构型,或药学可接受的盐或溶剂合物及其作为药物的用途。本文所用的“基本上纯的”是指存在90mole-%或以上的期望的立体异构体和10mole-%或以下的任意其他立体异构体,优选存在95mole-%或以上的期望的立体异构体和5mole-%或以下的任意其他立体异构体,更优选地,存在98mole-%或以上的期望的立体异构体和2mole-%或以下的任意其他立体异构体,仍然更优选地,存在99mole-%或以上的期望的立体异构体和1mole-%或以下的任意其他立体异构体,甚至更优选存在99.5mole-%或以上的期望的立体异构体和0.5mole-%或以下的任意其他立体异构体。本文所述和所定义的式I、Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物基本上纯的旋光立体异构体用于治疗或预防疾病或障碍特别是癌症、神经系统疾病或病毒感染,其中环丙基部分上的取代基-A-B和-NH-D是反式-构型。

[1157] 定义:

[1158] 本文任意的定义可以与任意其他描述复合结构基团的定义联用。作为规定,任意这种定义的尾随元素连接母体部分。例如,复合基团环状基团C₁₋₈烷基可以表示通过C₁₋₈烷基连接母体分子的环状基团。

[1159] 本文所用的术语“酰基”是指连接链烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基或任意其他部分的羰基,其中连接羰基的原子是碳。优选地,术语“酰基”是指式-C(=O)R”的基团,其中R”表示链烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环基。”乙酰基”是指-C(=O)CH₃基团。”烷基羰基”或”烷酰基”是指通过羰基连接母体分子部分的烷基基团。这种基团的实例包括、但不限于甲基羰基或乙基羰基。酰基的实例包括、但不限于甲酰基、烷酰基或芳酰基。

[1160] 本文所用的术语“链烯基”是指具有一个或多个双键且包含2-20个碳原子的直链或支链烃基。C₂₋₈链烯基是具有2-8个碳原子的链烯基。

[1161] 本文所用的术语“烷氧基”是指烷基醚基团(即式烷基-O-的基团),其中术语烷基如下文所定义。适合的烷基醚基团的实例包括、但不限于甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、异-丁氧基、仲-丁氧基、叔丁氧基或正-戊氧基。术语C_{1-z}烷氧基是指烷氧基,其中烷基部分具有1-z个碳原子;例如C₁₋₈烷氧基是烷氧基,其中烷基部分是C₁₋₈烷基,即式C₁₋₈烷基-O-的基团。

[1162] 本文所用的术语“烷基”是指包含1-20个碳原子的直链或支链烷基。C_{1-z}烷基是1-z个碳原子的烷基;因此,C₁₋₈烷基具有1-8个碳原子,C₁₋₄烷基具有1-4个碳原子,C₁₋₂烷基具有1-2个碳原子。烷基的实例包括、但不限于甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、

仲-丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新-戊基、异-戊基、己基、庚基、辛基或壬基。

[1163] 本文所用的术语“ C_{1-4} 亚烷基”是指连接在两个位置上的 C_{1-4} 烷基,即烷二基。实例包括、但不限于亚甲基(即式 $-CH_2-$ 的基团)、亚乙基(包括乙-1,2-二基和乙-1,1-二基)、亚丙基(例如丙烷-1,3-二基、丙-1,2-二基和丙-1,1-二基)和亚丁基(例如丁-1,4-二基、丁-1,3-二基或丁-1,1-二基)。因此,术语“ C_{1-4} 亚烷基”可以指具有1-4个碳原子的直链或支链亚烷基。

[1164] 本文所用的术语“炔基”是指具有一个或多个三键且包含2-20个碳原子的直链或支链烃基。 C_{2-8} 炔基具有2-8个碳原子。炔基的实例包括、但不限于乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基或己炔-2-基。

[1165] 本文所用的术语“酰氨基”是指如下所述的通过羰基连接母体分子部分的氨基(例如 $-C(=O)NRR'$)或反之亦然($-N(R)C(=O)R'$),“酰氨基”包括如本文所定义的“C-酰氨基”和“N-酰氨基”。R和R'如本文所定义。

[1166] 本文所用的术语“C-酰氨基”是指 $-C(=O)NRR'$ 基团,其中R和R'如本文所定义。

[1167] 本文所用的术语“N-酰氨基”是指 $-N(R)C(=O)R'$ 基团,其中R和R'如本文所定义。

[1168] 本文所用的术语“氨基”是指 $-NRR'$,其中R和R'是独立地选自氢、烷基、杂烷基、芳基、碳环基和杂环基。另外,R和R'可以合并成杂环状基团。典型的“氨基”包括 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $-N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)$,但不限于此。

[1169] 本文所用的术语“芳基”是指包含一个环或两个或三个彼此稠合的环的碳环芳香系统,其中在环原子中都是碳。术语“芳基”包括、但不限于这样的基团,例如苯基、萘基或蒽基。术语“单环芳基”是指苯基。

[1170] 本文所用的术语“芳基氧基”是指通过氧基($-O-$)连接母体分子部分的芳基基团。

[1171] 本文所用的术语“氨基甲酸酯”是指如本文所定义的O-氨基甲酰基或N-氨基甲酰基。N-氨基甲酰基是指 $-NR-COOR'$,其中R和R'如本文所定义。O-氨基甲酰基是指 $-OCO-NRR'$,其中R和R'如本文所定义。

[1172] 本文所用的术语“羰基”在单独时包括甲酰基 $-C(=O)H$ 且在组合时是 $-C(=O)-$ 基团。

[1173] 本文所用的术语“羧基”或“羧基”是指 $-C(=O)OH$ 或相应的“羧酸盐”阴离子,例如羧酸盐形式。

[1174] “O-羧基”是指 $RC(=O)O-$ 基团,其中R如本文所定义。

[1175] “C-羧基”是指 $-C(=O)OR$ 基团,其中R如本文所定义。

[1176] 本文所用的术语“氰基”是指 $-CN$ 。

[1177] 本文所用的术语“碳环基”是指饱和或部分饱和单环或稠合双环或三环基团,其中环系的环原子均为碳,且其中每个环状部分包含3-12个碳原子环成员。“碳环基”包括与碳环基苯并稠合的环系。一组碳环基具有5-7个碳原子。碳环基的实例包括、但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、茚满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基或金刚烷基。

[1178] 除非另有指定(例如环D中的定义),否则本文所用的术语“环烷基”是指饱和单环、双环或三环基团,其中环系的环原子均为碳,且其中每个环状部分包含3-12个碳原子环成员。 C_{3-6} 环烷基是具有3-6个碳原子的环烷基,即环丙基、环丁基、环戊基和环己基。包含4-7

个C原子的环烷基包括环丁基、环戊基、环己基和环庚基。环烷基的实例包括、但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或金刚烷基。

[1179] 本文所用的术语“环状基团”是指如本文所定义的芳基、杂环状基团或碳环基。

[1180] 本文所用的术语“环状基团C₁₋₈烷基”是指如上述所定义的C₁₋₈烷基，其中C₁₋₈烷基上的一个氢原子被如上述所定义的一个环状基团替代。

[1181] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[1182] 本文所用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子连接母体分子部分的卤代烷基(如下所定义)。卤代C₁₋₈烷氧基是指卤代烷氧基，其中卤代烷基部分具有1-8个C原子。卤代烷氧基的实例包括、但不限于三氟甲氧基、2-氟乙氧基、五氟乙氧基或3-氯丙氧基。

[1183] 本文所用的术语“卤代烷基”是指具有如上述所定义的含意的烷基，其中一个或多个氢被卤素替代。卤代C₁₋₈烷基是指卤代烷基，其中烷基部分具有1-8个C原子。特别包括一卤代烷基、二卤代烷基或多卤代烷基。作为一个实例，一卤代烷基可以在基团内具有一个碘、溴、氯或氟原子。二卤代或多卤代烷基可以具有两个或多个相同的卤原子或不同卤原子的组合。卤代烷基的实例包括、但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基或二氯丙基。

[1184] 本文所用的术语“杂烷基”是指直链或支链烷基链，其中形成烷基链的一个、两个或三个碳各自被独立地选自O、N和S的杂原子替代，且其中氮和/或硫杂原子(如果存在)可以任选地被氧化且氮杂原子(如果存在)可以任选地被季铵化。例如，杂原子O、N和S可以位于杂烷基末端或其内部，即杂烷基可以通过杂原子或碳原子结合分子的其余部分。至多两个杂原子可以相邻，例如-CH₂-NH-OCH₃。因此，“杂烷基”的另一个实例是直链或支链烷基，其中两个相邻碳原子分别被杂原子S和N替代，且硫杂原子还被氧化，得到例如-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(烷基)或-S(=O)₂-N(烷基)(烷基)这样的部分。

[1185] 本文所用的术语“杂C₁₋₄亚烷基”是指连接一个选自O、N和S的杂原子的直链或支链C₁₋₄亚烷基(即直链或支链C₁₋₄烷二基)且还指这样的直链或支链C₁₋₄亚烷基，其中所述亚烷基的碳原子的一个或多个(例如1、2个(如果存在)或3个(如果存在))各自被独立地选自O、N或S的杂原子替代。氮和/或硫杂原子(如果存在)可以任选地被氧化，且氮杂原子(如果存在)可以任选地被季铵化。杂原子O、N和S可以位于杂C₁₋₄亚烷基的末端和/或位于内部位置上。应理解氢原子的存在取决于替代相应碳原子的杂原子的化合价。例如，如果-CH₂-基团上的碳原子被O或S替代，则得到的基团分别为-O-或-S-，而当碳原子被N替代时，为-N(H)-。同样，如果基团-CH₂-CH(-CH₃)-CH₂-上的中心碳原子被N替代。则得到的基团为-CH₂-N(-CH₃)-CH₂-。“杂C₁₋₄亚烷基”的实例是直链或支链C₁₋₄亚烷基，其中两个相邻的碳原子分别被杂原子S和N替代，且硫杂原子还被氧化，得到例如-S(=O)₂-N(H)-或-S(=O)₂-N(CH₃)-这样的部分。

[1186] 本文所用的术语“杂芳基”是指5-6元不饱和单环或稠合双环或三环环系，其中所述环是芳香的且其中至少一个环包含至少一个选自O、S和N的杂原子。优选的杂芳基是5-至6-元单环或9-至10-元双环杂芳基。杂芳基的实例包括、但不限于吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、噻啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉

基、吡啶基、吡嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基或呋喃并吡啶基。

[1187] 本文所用的术语“杂环基”或“杂环”各自是指包含至少一个杂原子作为环成员的饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环、双环或三环杂环基团,其中各自所述杂原子可以独立地选自氮、氧和硫,其中氮、氧和硫原子可以被氧化(例如, $-\text{N}=\text{O}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2$)。另外,杂环基的碳原子的1、2或3个可以任选地被氧化(例如得到氧代基团或 $=\text{O}$)。一组杂环基具有1-4杂原子作为环成员。另一组杂环基具有1-2个杂原子作为环成员。一组杂环基在各自的环上具有3-8个环成员。另一组杂环基在各自的环上具有3-7个环成员。另一组杂环基在各自的环上具有5-6个环成员。“杂环基”预以包括与碳环基或苯并环系稠合的杂环基。杂环基的实例包括、但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫吡喃基、哌啶基、吗啉代、硫吗啉代、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、噁庚环基、噻庚环基、氧杂吡啶基、二吡啶基、硫杂吡啶基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑基咪唑基或咪唑基。为杂环基的杂芳基的实例包括、但不限于吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基或呋喃并吡啶基。

[1188] 本文所用的术语“杂环烷基”是指不完全不饱和的杂环状基团,例如杂环烷基的一个或多个环系不是芳香的。杂环烷基的实例包括哌嗪基、吗啉基、哌啶基或吡咯烷基。

[1189] 本文所用的术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 。

[1190] 本文所用的术语“羟基 C_{1-8} 烷基”是指 C_{1-8} 烷基,其中一个或多个氢原子(优选一个或两个)被羟基替代。

[1191] 本文所用的术语“ $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{N}-\text{C}_{1-8}$ 烷基”是指 C_{1-8} 烷基,其中一个或多个氢原子(优选一个或两个,更优选一个)被 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 替代。

[1192] 除非另有具体定义,否则本文所用的术语“低级”是指包含1至6个碳原子,且包括6个碳原子。

[1193] 本文所用的术语“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

[1194] 本文所用的术语“磺酸”是指 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基团且其阴离子为用于成盐的磺酸。

[1195] 本文所用的术语“亚磺酰基”是指 $-\text{S}(=\text{O})(\text{R})$,其中R如本文所定义。

[1196] 本文所用的术语“磺酰基”是指 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$,其中R如本文所定义。

[1197] 本文所用的术语“磺酰胺”是指如本文所定义的N-磺酰氨基或S-磺酰氨基。

[1198] 本文所用的术语“N-磺酰氨基”是指 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')$ 基团,其中R和R'如本文所定义。优选的N-磺酰氨基是 $-\text{NHSO}_2\text{R}$,其中R如本文所定义,优选R是烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基,更优选R是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基,其中所述烷基、所述环烷基、所述杂烷基、所述芳基、所述杂芳基和所述杂环烷基各自任选地被取代。所述烷基、所述

环烷基、所述杂烷基、所述芳基、所述杂芳基和所述杂环烷基上的任选取代基可以独立地选自低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级环烷基、苯基、芳基、杂芳基、吡啶基、芳基氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰基氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧基酯、低级甲酰氨基、氰基、卤素、羟基、氨基、酰氨基、硝基、硫氢基、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代的甲硅烷基、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、氨基甲酸酯和脲。优选地，任选的取代基独立地选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₃烷基)、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁₋₃烷基)、-C(=O)(C₁₋₃烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(=O)NH(环烷基)、-C(=O)N(C₁₋₃烷基)₂、-S(=O)₂(C₁₋₃烷基)、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(C₁₋₃烷基)₂、-S(=O)₂NH(C₁₋₃烷基)、-CHF₂、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、-CF₃、-CN、-NH₂、-NO₂或四唑基。特别优选的N-磺酰氨基是-NHSO₂R，其中R是烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，优选R是烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，和-NHSO₂(任选取代的芳基)。仍然更优选的N-磺酰氨基是-NHSO₂烷基和-NHSO₂(任选取代的芳基)。典型的非限制性N-磺酰氨基是-NHSO₂烷基，例如-NHSO₂CH₃、-NHSO₂CH₂CH₃或-NHSO₂(异丙基)和-NHSO₂(任选取代的芳基)，例如-NHSO₂-苯基、-NHSO₂-(2-氰基苯基)、-NHSO₂-(3-氰基苯基)、-NHSO₂-(4-氰基苯基)、-NHSO₂-(2-氨基苯基)、-NHSO₂-(3-氨基苯基)或-NHSO₂-(4-氨基苯基)。其他典型的N-磺酰氨基是-NHSO₂(任选取代的杂环烷基)，例如-NHSO₂-(哌嗪-1-基)和-NHSO₂(任选取代的杂芳基)，例如-NHSO₂-(任选取代的吡啶基)，如-NHSO₂-(3-吡啶基)或-NHSO₂-(6-氨基-3-吡啶基)。

[1199] 本文所用的术语“S-磺酰氨基”是指-S(=O)₂NR'R'基团，其中R和R'如本文所定义。

[1200] 本文所用的术语“脲”是指-N(R)C(=O)N(R)(R')基团，其中R和R'如本文所定义。

[1201] 除非另有定义，否则以自身方式出现且没有数值指定的术语R或术语R'是指选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基的部分。包括上述基团的未取代和取代形式。优选地，所述基团是未取代的。

[1202] 无论R基团是否具有数值指定，每个R基团，包括R、R'和R^z，其中z=(1、2、3、...z)，每个取代基和每个术语都应理解为在基团选择方面彼此独立。任意变量、取代基或术语(例如芳基、杂环、R等)在式或一般结构中应出现一次以上，其在每次出现时的定义与在每另一次出现时的定义彼此独立。本领域技术人员进一步认为一些基团可以连接母体分子或可以占据从任一书写端开始的元素链上的位置。因此，仅作为实例，不对称的基团，例如-C(=O)N(R)-可以在碳或氮上连接母体部分。

[1203] 本文所用的术语“任选取代的”是指在先或在前的基团可以被取代或不被取代。当取代时且除非另有指定，否则“任选取代的”取代基可以包括、但不限于一个或多个取代基，其独立地选自下列单独的或组合形式的基团或具体指定的基团组：低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级环烷基、苯基、芳基、杂芳基、吡啶基、芳基氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰基氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧基酯、低级甲酰氨基、氰基、卤素、羟基、氨基、酰氨基、硝基、硫氢基、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代的甲硅烷基、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、氨基甲酸酯和脲。两个取代基可以彼此结合成稠合的5-、6-或7-元碳环或由0-3个杂原子组成的杂环，例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。任

选取代的基团可以是未取代的(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、完全取代的(例如 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$)、单取代的(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)或完全取代与单取代之间这样的水平取代的(例如 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$)。如果取代基在没有限制的情况下描述为取代,则取代和未取代的形式都包括。如果取代基被指定为“取代的”,则具体指定为取代的形式。另外,可以根据需要定义具体部分的不同组任选的取代基;在这些情况中,任选取代通常直接定义为如下术语“任选被...取代”。在一个具体的定义中,任选的取代基选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{环烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 或四唑基。

[1204] 本文所用的术语“任选的取代基”表示相应的取代基可以存在或可以不存在。因此,具有1、2或3个任选取代基的化合物可以未被取代或可以被1、2或3个取代基取代。

[1205] 本文所用的术语“治疗疾病”是指减缓或逆转疾病发展。治疗疾病包括治疗疾病的症状和/或减轻疾病的症状。

[1206] 本文所用的术语“预防疾病”是指减缓疾病或疾病或其症状发作。预防疾病或障碍可以包括终止疾病或其症状发作。

[1207] 本文所用的术语“单元剂型”是指物理离散单元,诸如适合作用于人类患者的单元剂量的胶囊剂或片剂。每个单元包含预定量的式I的化合物,发现或认为其产生期望的药物动力学特征,这获得了期望的治疗效果。剂量单元由式I的化合物与至少一种药学可接受的载体、盐、赋形剂或其组合一起构成。

[1208] 本文所用的术语“受试者”、“患者”或者“个体”,例如需要治疗或预防的受试者可以是真核生物、动物、脊椎动物、哺乳动物、啮齿动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如小鼠)、犬科动物(例如狗)、猫科动物(例如猫)、马科动物(例如马)、灵长类动物、猿类动物(例如猴子或猿)、猴子(例如绒猴、狒狒)、猿(例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或者人。术语“真核生物”、“动物”、“哺乳动物”等的含义是本领域中熟知的,且可以例如由Wehner und Gehring(1995;Thieme Verlag)推导得到。在本发明的上下文中,特别展望了经济、农业或科学上重要的待治疗动物。科学上重要的有机体包括但不限于小鼠、大鼠和家兔。低级有机体例如果蝇如*Drosophila melanogaster*和线虫类如漂亮新小杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)也可以用于科学方法。农业上重要的动物的非限制性实例包括羊、牛和猪,同时,例如可以将猫和狗看作经济上重要的动物。优选地,受试者/患者/个体是哺乳动物。更优选地,受试者/患者/个体是人或非人的哺乳动物(例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠、家兔、狗、猫、马、猴子、猿、绒猴、狒狒、大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿、羊、牛或猪);甚至更优选地,受试者/患者/个体是人。

[1209] 本文所用的术语“剂量(dose)”或者“剂量(dosage)”是指个体一次摄取或施用的活性成分的量。例如,40mg剂量的式I的化合物是指在一日两次剂量方式的情况下,个体摄取40mg式I的化合物一天两次的情况,例如,早晨40mg和晚上40mg。40mg式I的化合物剂量可以分为两个或多个剂量单元,例如,两次片剂剂型的20mg剂量单元的式I的化合物或者两次胶囊剂型的20mg剂量单元的式I的化合物。

[1210] 本文所用的术语“治疗有效量”,例如本发明化合物的治疗有效量是指足以及在受试

者中产生期望的生物效应(例如治疗作用)的用量。因此,化合物的治疗有效量可以是在对患有疾病或障碍或易感该疾病或障碍的受试者施用时,足以治疗或预防疾病或障碍和/或延缓疾病或障碍发作或发展和/或缓解疾病或障碍的一种或多种症状的用量。

[1211] 本文所用的“药学可接受的前药”是可以在生理条件下或者通过溶剂分解转化为规定的化合物或这种化合物的药学可接受的盐的化合物。

[1212] 本文所用的“药学可接受的盐”用来指这样的盐,其保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性以及其并不是生物上或以其他方式不可取的。用于本发明的化合物可以具有足够酸性、足够碱性、或两者的官能团,并因而和任何的若干无机或有机碱、以及有机和无机酸反应,以形成药学可接受的盐。典型的药学可接受的盐包括通过本发明的化合物和无机或有机酸的反应所制备的那些盐,例如氢溴酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、丙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐、丙酮酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐或水杨酸盐。当本发明的化合物携带酸部分时,其适合的药学可接受的盐可以包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;和与适合的有机配体例如氨、烷基胺类、羟基烷基胺类、赖氨酸、精氨酸、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因等形成的盐。药学可接受的盐是本领域众所周知的。

[1213] 本文所用的“药学可接受的载体”或“药学可接受的赋形剂”是指在配制药物产品中所使用的非API(API是指活性药物成分)物质如崩解剂、粘合剂、填料、和润滑剂。按照建立的政府标准,包括由美国食品和药物管理局以及欧洲医疗机构颁布的那些标准,对于给予人类施用,它们通常是安全的。药学可接受的载体或赋形剂是本领域众所周知的。

[1214] 正如本领域技术人员可以理解的,取代基目录中的一些变量是重复的(不同的名称用于相同的取代基),对目录中的其他属于通用和/或在含义上与其他术语部分重叠。在本发明的化合物中,本领域技术人员公认取代基可以通过大量位置连接分子的其余部分,优选的位置如实施例中所示例。

[1215] 本发明的化合物是LSD1的令人意外有效的和选择性抑制剂。避免抑制“脱靶”可以避免不需要的或不期望的副作用,如与MAO-A相关的干酪效应。本发明的化合物由此用于治疗或预防与LSD1相关的任意的疾病或障碍。它们包括癌症、神经系统疾病和病毒感染等。

[1216] 优选地,式I的化合物、包括式Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物及其任意的盐和溶剂合物用于治疗或预防癌症,最优选用于治疗癌症。可以用本发明化合物治疗(或预防)的癌症包括、但不限于,例如:血液癌症(本文也称作血癌),包括血液、骨髓和淋巴结的癌症,例如白血病(例如急性髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或多毛细胞白血病)、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征和淋巴瘤(例如何杰金病、非何杰金淋巴瘤(恶性淋巴瘤));

[1217] 乳腺癌,包括浸润性导管癌、原位导管癌、小叶状癌和混合型导管和小叶状癌;

[1218] 肺癌,例如支气管原癌(例如鳞状上皮细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤和间皮瘤;

[1219] 胃肠道癌症,例如食道(例如鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(例如癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(例如导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、胰腺腺瘤)、小肠(例如腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)和大肠(例如腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);

[1220] 泌尿生殖道癌症,例如肾(例如腺癌、Wilm瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(例如鳞状细胞癌、过渡细胞癌、腺癌)、前列腺(例如腺癌、肉瘤)和睾丸(例如精细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);

[1221] 肝癌,例如肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管上皮癌、肝母细胞瘤、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤和血管瘤;

[1222] 骨癌,例如成骨性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶化纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、Ewing肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、软骨外生骨疣(osteochondroma)(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;

[1223] 神经系统癌症,例如颅骨(例如骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(例如脑膜瘤、脑膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质瘤病)、脑(例如星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、许旺细胞瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤和肉瘤;

[1224] 妇科癌症,例如子宫(例如子宫内膜癌)、宫颈(例如宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良)、卵巢(例如卵巢癌(浆液囊腺癌、粘液囊腺癌、无类别癌)、粒层-鞘细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(例如鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(例如透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄形肉瘤(胚胎型横纹肌肉瘤))和输卵管(癌);

[1225] 心脏癌症,例如肉瘤(例如血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;

[1226] 皮肤癌,例如恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌和卡波西氏肉瘤;

[1227] 和

[1228] 肾上腺癌,例如神经母细胞瘤。

[1229] 因此,在一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗或预防癌症,特别是用于治疗癌症,其中所述癌症选自血癌、白血病、淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌、神经母细胞瘤、膀胱癌、肝癌、肉瘤、骨髓瘤和皮肤癌。在另一个实施方案中,本发明的化合物用于治疗或预防(特别是用于治疗)血癌(也称作血液癌症),包括白血病(例如,急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或多毛细胞白血病)、淋巴瘤和骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、脑癌或皮肤癌。在优选的实施方案中,式I的化合物包括式Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物用于治疗血癌。更优选地,式I的化合物包括式Ia、Ia-1、Ib和Ic的化合物用于治疗白血病,包括急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病

(CML)、慢性嗜中性白细胞白血病、慢性嗜酸细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性成淋巴细胞性白血病 (ALL) 和多毛细胞白血病。

[1230] 典型地,基于总体重,式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物的有效量可以约为0.01 μ g/kg-约100mg/kg/天。可以一次施用活性成分,或可以将活性成分分成在预定的时间间隔施用的若干更小剂量。用于每次施用的适宜剂量单位可以是,例如,约1 μ g-约2000mg,优选约5 μ g-约1000mg。甚至更优选地,所施用的活性成分的量约为5 μ g-约100mg/天。这些剂量将取决于具体化合物的药代动力学参数和其他ADME特性以及化合物在具体疾病环境中的效力。

[1231] 应当明了,上述规定的剂量范围仅是示例性的而不是用来限制本发明的范围。每种活性化合物的治疗有效量可以随多种因素而变化,包括但不限于所用化合物的活性、活性化合物在患者体内的稳定性、待减轻病症的严重性、待治疗患者的总重量、施用途径、活性化合物的易于吸收、分布、和排泄(通过身体)、待治疗患者的年龄和敏感性等,正如对于本领域技术人员显而易见的。由于各种因素随着时间的推移而变化,所以可以调节施用量。

[1232] 尽管能够施用本发明的化合物用于直接疗法,但是,照此典型地以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含作为活性药物成分的所述化合物与一种或多种药学可接受的赋形剂或载体。

[1233] 可以通过完成其制定目的的任意方式施用本发明的化合物。实例包括通过口服、胃肠外、静脉内、皮下或局部途径施用。

[1234] 对于口服递送,可以将活性化合物加入到制剂,该制剂包括药学可接受的载体如粘合剂(例如,明胶、纤维素、黄芪树胶)、赋形剂(例如,淀粉、乳糖)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、二氧化硅)、崩解剂(例如,藻酸盐、Primogel、和玉米淀粉)、和甜味剂或增香剂(例如,葡萄糖、蔗糖、糖精、水杨酸甲酯和欧薄荷)。可以以封闭的明胶胶囊或压制片剂的形式口服递送上述制剂。可以用任何常规技术来制备胶囊剂和片剂。还可以用本领域已知的各种涂层来涂布胶囊剂和片剂,改进胶囊剂和片剂的风味、味道、颜色和形状。此外,在胶囊剂中还可以包括液体载体如脂肪油。

[1235] 适宜的口服制剂还可以具有混悬剂、糖浆剂、咀嚼口胶剂、糯米纸囊剂、酏剂等的形式。如果需要,还可以包括用于改进特殊形式的风味、味道、颜色、和形状的常规剂。另外,为了在不能吞服的患者中通过肠道供给管来方便施用,可以将活性化合物溶解于可接受的亲脂性植物油载体如橄榄油、玉米油和红花油。

[1236] 还可以以溶液或悬浮液的形式、或以冻干形式(使用前,能够转化成溶液或悬浮液形式),胃肠道外施用活性化合物。在这样的制剂中,可以使用稀释剂或药用载体如无菌水和生理盐水缓冲液。可以包括其他常规溶剂、pH缓冲剂、稳定剂、抗菌剂、表面活性剂和抗氧化剂。例如,有用的成分包括氯化钠、乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐缓冲剂、甘油、右旋糖、固定油、羟苯甲酯、聚乙二醇、丙二醇、硫酸氢钠、苯甲醇、抗坏血酸等。可以将胃肠道外制剂存储于任何常规容器如小瓶和安瓿中。

[1237] 局部施用途径包括鼻、口腔(buccal)、粘膜、直肠、或阴道途径。为了局部施用,可以将活性化合物配制成洗剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、散剂、糊剂、喷雾剂、混悬剂、滴剂和气雾剂。因此,剂型中可以包括一种或多种增稠剂、保湿剂和稳定剂。这种试剂的实例包括但不限于聚乙二醇、山梨醇、黄原胶、凡士林、蜂蜡、或矿物油、羊毛脂、角鲨烯等。局部施用的特殊形式是通过透皮贴剂加以递送。用于制备透皮贴剂的方法例如披露于Brown等人

(1988) Ann. Rev. Med. 39:221-229中,例如,其以引用方式加入本文作为参考。

[1238] 用于活性化合物的持续释放的皮下植入也可以是适宜的施用途。这要求外科手术将在任何适宜制剂中的活性化合物植入皮下空间,例如,在前腹壁下方。参见例如, Wilson等人(1984) J. Clin. Psych. 45:242-247。水凝胶可以用作活性化合物的持续释放的载体。水凝胶在本领域中通常是已知的。通常它们的制作如下:将高分子量生物相容性聚合物交联成网络,其在水中溶胀以形成凝胶样材料。优选地,水凝胶是可生物降解的或可生物吸收的。对于本发明的目的,由聚乙二醇、胶原、或(乙醇酸-L-乳酸)共聚物构成的水凝胶可以有用的。参见,例如,Phillips等人(1984) J. Pharmaceut. Sci., 73:1718-1720。

[1239] 还可以将活性化合物缀合于水溶性的非免疫原性的非肽类高分子量聚合物以形成聚合物缀合物。例如,将活性化合物共价连接于聚乙二醇以形成缀合物。典型地,这样的缀合物呈现改善的可溶性、稳定性、以及降低的毒性和免疫原性。因此,当施用于患者时,在缀合物中的活性化合物可以具有在体内的较长半衰期,并呈现较好疗效。一般参见, Burnham(1994) Am. J. Hosp. Pharm. 15:210-218。聚乙二醇化蛋白目前正用于蛋白替代疗法和用于其他治疗用途。例如,聚乙二醇化干扰素(PEG-INTRON[®])临床用于治疗乙型肝炎。聚乙二醇化腺苷脱氨酶(**ADAGEN[®]**)正用来治疗重症联合免疫缺陷病(SCIDS)。聚乙二醇化L-天冬酰胺酶(**ONCAPSPAR[®]**)正用来治疗急性成淋巴细胞白血病(ALL)。优选的是,在聚合物和活性化合物和/或聚合物本身之间的共价键在生理条件下是可水解降解的。这种缀合物(称作“前体药物”)可以在体内容易释放活性化合物。还可以通过将活性成分加入微胶囊、纳米胶囊、或水凝胶(在本领域中通常已知的)来实现活性化合物的控释。本发明的化合物的其他药学可接受的前体药物包括但不限于酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。

[1240] 脂质体也可以用作本发明的活性化合物的载体。脂质体是由各种脂质构成的胶团,如胆固醇、磷脂、脂肪酸、和它们的衍生物。还可以使用各种修饰的脂质。脂质体可以降低活性化合物的毒性,并增加它们的稳定性。用于制备其中包含活性成分的脂质体混悬剂的方法在本领域中通常是已知的。参见,例如,美国专利号US4,522,811;Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976)。

[1241] 还可以连同另一种活性剂一起来施用活性化合物,其中上述活性剂协同地治疗或预防相同症状或有效用于所治疗患者的另一种疾病或症状,只要上述其他活性剂并不干扰或不利地影响本发明的活性化合物的效应。上述其他活性剂包括但不限于抗炎剂、抗病毒药、抗生素、抗真菌剂、抗血栓药、心血管药物、胆固醇降低剂、抗癌药物、高血压药物等。

[1242] 联合疗法包括施用包含本发明化合物和一种或多种另外的活性剂的单一药物剂型以及施用在自身单独的药物剂型中的本发明的化合物和每种另外的活性剂。如果单独施用,则施用可以是同时、依次或单独施用,并且可以通过相同的施用途或使用不同的施用途施用本发明的化合物和另外的治疗剂,例如可以通过口服施用一种化合物,而通过静脉内施用另一种化合物。

[1243] 特别地,当式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物用于治疗或预防癌症时,可以将所述化合物与一种或多种已知用于治疗或预防癌症包括化疗或放疗的另外的活性剂联合施用。

[1244] 典型地,可以与用于本发明联合疗法的本发明化合物一起使用对用本发明化合物治

疗或预防的癌症具有活性的任意抗肿瘤药。可以连同本发明的化合物和方法使用的抗肿瘤药的实例(通常,以及视情况而定)包括烷化剂、抗代谢药、鬼臼素(epidophyllotoxins)、抗肿瘤酶、拓扑异构酶抑制剂、丙卡巴肼、米托蒽醌、铂配位络合物、生物反应调节剂和生长抑制剂、激素/抗激素治疗剂和造血生长因子。典型类型的抗肿瘤药包括蒽环霉素、长春花生物碱、丝裂霉素、博来霉素、细胞毒性核苷、埃博霉素、discodermolides、蝶啶、烯二炔类(diyne)和鬼臼毒素。这些类型的特别有用的成员包括,例如,洋红霉素、柔红霉素、氨基蝶呤、甲氨蝶呤、甲氨喋呤、二氯甲氨蝶呤、丝裂霉素C、紫菜毒素、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、吉西他滨、阿糖胞苷、鬼臼毒素或鬼臼毒素衍生物如依托泊苷、磷酸依托泊苷或替尼泊苷、美法仑、长春碱、长春新碱、异长春碱、长春地辛、环氧长春碱、紫杉醇等。其他有用的抗肿瘤药包括雌莫司汀、卡铂、环磷酰胺、博来霉素、吉西他滨、异环磷酰胺、美法仑、六甲蜜胺、噻替派、阿糖胞苷、依达曲沙(idatrexate)、三甲曲沙、达卡巴嗪、L-天冬酰胺酶、喜树碱、CPT-11、托泊替康、阿糖胞苷、比卡鲁胺、氟他胺、亮丙立德、吡啶并苯并吲哚(pyridobenzoindole)衍生物、干扰素和白细胞介素。

[1245] 因此,本发明式I、Ia、Ia-1、Ib或Ic的化合物可以用于治疗或预防癌症,其中将所述化合物与一种或多种抗肿瘤药一起施用。如果适合,用于联合疗法施用的抗肿瘤药可以选自:肿瘤血管发生抑制剂(例如,蛋白酶抑制剂、表皮生长因子受体激酶抑制剂或血管内皮生长因子受体激酶抑制剂);细胞毒性药物(例如,抗代谢药,例如嘌呤和嘧啶类似物抗代谢药);抗有丝分裂药(例如,微管稳定药物或抗有丝分裂生物碱);铂配合物;抗肿瘤抗生素;烷化剂(例如,氮芥或亚硝基脲);内分泌活性剂(例如,肾上腺皮质类固醇、雄激素、抗雄激素药、雌激素、抗雌激素药、芳香酶抑制剂、促性腺素释放激素激动剂或体抑素类似物);或靶向超表达和/或另外牵连肿瘤细胞中错误调节的特异性代谢途径的化合物(例如,ATP和GTP磷酸二酯酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂(例如丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸激酶抑制剂(例如,Abelson蛋白酪氨酸激酶))和各种生长因子及其受体和激酶抑制剂(例如表皮生长因子受体激酶抑制剂、血管内皮生长因子受体激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子抑制剂、胰岛素样生长因子受体抑制剂和血小板衍生生长因子受体激酶抑制剂));氨肽酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;环加氧酶抑制剂(例如,环加氧酶-1或环加氧酶-2抑制剂);拓扑异构酶抑制剂(例如,拓扑异构酶I抑制剂或拓扑异构酶II抑制剂);或类视色素活性剂。

[1246] 可以连同本发明的化合物一起用作抗癌药物的烷化剂可以是,例如,氮芥(如环磷酰胺、氮芥(甲川氯)、乌拉莫司汀、美法仑、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、苯达莫司汀或曲磷酰胺)、亚硝基脲(如卡莫司汀、链佐星、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、泼尼莫司汀、雷莫司汀或司莫司汀)、烷基磺酸盐(如白消安、甘露舒凡或曲奥舒凡)、氮丙啶(如六甲蜜胺(六甲蜜胺)、曲他胺、ThioTEPA(N,N',N'-三亚乙基硫代磷酰胺)、卡波醌或三亚胺醌)、肼(如丙卡巴肼)、三氮烯(如达卡巴嗪)或咪唑四嗪(如替莫唑胺)。

[1247] 可以连同本发明的化合物一起用作抗癌药物的铂配合物可以是,例如,顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂、沙铂或四硝酸三铂。

[1248] 可以连同本发明的化合物一起用作抗癌药物的细胞毒性药物可以是,例如,抗代谢药,包括叶酸类似物抗代谢药(如氨基蝶呤、甲氨蝶呤、培美曲塞或雷替曲塞)、嘌呤类似物抗代谢药(如克拉屈滨、氯法拉滨、氟达拉滨、6-巯基嘌呤(包括其前体药物形式硫唑嘌呤)、喷司他丁、或6-巯鸟嘌呤)和嘧啶类似物抗代谢药(如阿糖胞苷、地西他滨、5-氟尿嘧啶(包括其前体药物形式卡培他滨和替加氟)、氟尿苷、吉西他滨、依诺他滨或沙帕他滨)。

[1249] 可以连同本发明的化合物一起用作抗癌药物的抗有丝分裂药可以是,例如,紫杉烷(如多西他赛、拉罗他赛、奥他赛、紫杉醇/泰素、或替司他赛)、长春花生物碱(如长春碱、长春新碱、长春氟宁、长春地辛、长春利定或长春瑞滨)、埃博霉素(如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、埃博霉素E或埃博霉素F)或埃博霉素B类似物(如伊沙匹隆/氮杂埃博霉素B)。

[1250] 可以连同本发明的化合物一起用作抗癌药物的抗肿瘤抗生素可以是,例如,蒽环霉素(如阿柔比星、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、氨柔比星、吡柔比星、戊柔比星、或佐柔比星)、蒽二酮(如米托蒽醌或匹克生琼)或分离自链霉菌的抗肿瘤抗生素(如放射菌素(包括放射菌素D)、博来霉素、丝裂霉素(包括丝裂霉素C)、或普卡霉素)。

[1251] 可以连同本发明的化合物一起用作抗癌药物的酪氨酸激酶抑制剂可以是,例如,阿西替尼、波舒替尼、西地尼布、达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、来妥替尼、尼洛替尼、司马尼布、索拉非尼、舒尼替尼或凡德他尼。

[1252] 可以连同本发明的化合物一起用作抗癌药物的拓扑异构酶抑制剂可以是,例如,拓扑异构酶I抑制剂(如伊立替康、托泊替康、喜树碱、贝洛替康、卢比替康或片螺素D)或拓扑异构酶II抑制剂(如安吡啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷或多柔比星)。

[1253] 另外的抗癌药物可以连同本发明的化合物一起使用。抗癌药物可以包括生物或化学分子,例如TNF-相关凋亡诱导配体(TRAIL)、他莫昔芬、托瑞米芬、氟羟甲基固醇(fluxymesterol)、雷洛昔芬、己烯雌酚、比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺、氨鲁米特、阿那曲唑、四唑、促性腺素释放激素(LHRH)类似物、酮康唑、醋酸性瑞林、亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮、泼尼松、米非司酮、安吡啶、贝沙罗汀、雌莫司汀、伊罗夫文、曲贝替定、西妥昔单抗、帕木单抗、托西莫单抗、阿仑珠单抗、贝伐单抗、依决可单抗、吉姆单抗、阿伏西地、塞利西利、氨基乙酰丙酸、氨基乙酰丙酸甲酯、乙法昔罗、吡吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬、维替泊芬、阿那格雷、三氧化二砷、阿曲生坦、硼替佐米、卡莫氟、塞来考昔、秋水仙胺、伊利司莫、依沙芦星、依托格鲁、氯尼达明、硫蒽酮、马索罗酚、二溴甘露醇、米托胍脲、米托坦、奥利默森、高三尖杉酯碱(omacetaxine)、sitimagene、塞西马集、替加氟、鞣内脂、噻唑呋林、替吡法尼和伏立诺他。

[1254] 类视色素活性剂的实例包括维生素A的所有天然、重组和合成衍生物或模拟物,例如,棕榈酸视黄酯、视黄基- β -葡萄糖醛酸甙(维生素A1 β -葡糖苷酸)、磷酸视黄酯(磷酸维生素A1酯)、视黄酯类、4-氧代视黄醇、4-氧代视黄醛、3-脱氢视黄醇(维生素A2)、11-顺式-视黄醛(11-顺式-视黄醛、11-顺式或新-b-维生素A1醛)、5,6-环氧视黄醇(5,6-环氧维生素A1醇)、无水视黄醇(无水维生素A1)和4-酮基视黄醇(4-酮基-维生素A1醇)、全-反式维A酸(ATRA;维他命a酸;维生素A酸;3,7-二甲基-9-(2,6,6,-三甲基-1-环己烯-1-基)-2,4,6,8-壬四酸[CAS No.302-79-4])、全-反式维A酸的脂质制剂(例如ATRA-IV)、9-顺式维A酸(9-顺式-RA;阿利维A酸;PanretinTM;LGD1057)、13-顺式维A酸(异维A酸)、(E)-4-[2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-1-丙烯基]-苯甲酸、3-甲基-(E)-4-[2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-1-丙烯基]-苯甲酸、芬维A胺(N-(4-羟基苯基)视黄酰胺(retinamide);4-HPR)、阿维A酯((全-E)-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基-2,4,6,8-壬四烯酸乙酯;Tegison)、阿维A((全-E)-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基-2,4,6,8-壬四烯酸;Ro 10-1670;阿维A;新体卡松)、他扎罗汀(6-[2-(4,4-二甲硫基色满-6-基)-乙炔基]烟酸乙酯;Tazorac;Avage;Zorac)、Tocoretinate(9-顺式-维他命a

酸;托维A酯)、阿达帕林(6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸;达芙文)、莫维A胺(三甲基甲氧基苯基-N-乙基视黄酰胺;Trasmaderm)、视黄醛(视黄醛)、CD437(6-[3-(1-金刚烷基)-4-羟基苯基]-2-萘羧酸;AHPN)、CD2325、ST1926([E-3-(4'-羟基-3'-金刚烷基联苯-4-基)丙烯酸)、ST1878(2-[3-[2-[3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苯氧基]乙氧基]苯氧基]异丁酸甲酯)、ST2307、ST1898、ST2306、ST2474、MM11453、MM002(3-Cl-AHPC)、MX2870-1、MX3350-1、MX84和MX90-1、二十二碳六烯酸(DHA)、植烷酸(3,7,11,15-四甲基十六烷酸)、MS6682(methoprene acid)、LG100268(LG268)、LG100324、SR11203([2-(4-羧基苯基)-2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1,3-二噻烷)、SR11217(4-(2-甲基-1-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)丙烯基)苯甲酸)、SR11234、SR11236(2-(4-羧基苯基)-2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1,3-二噻烷)、SR11246、AGN194204、9-顺式-RA的衍生物,例如LGD1069(3-甲基TTNEB;贝沙罗汀;**Targretin®**);4-[1-(5,6,7,8-四氢-3,5,5,8,8-五甲基-2-萘基)乙烯基]苯甲酸)。

[1255] 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂的实例包括、但不限于MS-275(SNDX-275;恩替司他)、FK228(FR901228;缩酚酸肽;罗米地新)、CI-994(Acetyldinaline;他地那兰)、Apicidin(环[(2S)-2-氨基-8-氧代癸酰基-1-甲氧基-L-色氨酸酰基-L-异亮氨酸酰基-(2R)-2-哌啶羧基)、A-161906(7-[4-(4-氰基苯基)苯氧基]-庚异羟肟酸)、Scriptaid(6-(1,3-二氧代-1H,3H-苯并[de]异喹啉-2-基)-己酸羟基酰胺)、PXD-101(贝林司他)、CHAP(含环异羟肟酸肽)、LAQ-824(达西司他)、BML-EI319(Depudecin)、03139(Oxamflatin)、NSC 696085(Pyroxamide)、MW2796;MW2996、T2580(Trapoxin A)、AN-9(Pivanex)、W222305(三丁酸甘油酯)制滴菌素A、曲古抑菌素C、丁酸、丙戊酸(VPA)、辛二酰基苯胺异羟肟酸(SAHA;伏林司他)、间-羧基肉桂酸双羟基酰胺(CBHA)、水杨酰基双异羟肟酸(S607;SHA;SHAM);辛二酰基双异羟肟酸(SBHA);壬二酸双异羟肟酸(ABHA);壬二酸-1-异羟肟酸-9-酰基苯胺(AAHA);3Cl-UCHA(6-(3-氯苯基脲基)己酸异羟肟酸);和丁酸钠、4-苯基丁酸钠、苯基乙酸钠、戊酸钠、异戊酸钠、异丁酰胺、3-溴丙酸钠和丙戊酸钠。

[1256] 此外,直接抗癌或癌症中涉及的肿瘤标记/因子/细胞因子的生物药,如抗体、抗体片段、抗体构建体(例如,单链构建体)和/或修饰的抗体(如CDR-移植抗体、人源化抗体、“全人源化”抗体等)可以用于与本发明化合物的共同疗法中。这种生物分子的实例是阿仑珠单抗、阿泊珠单抗、阿塞珠单抗、atlizumab、巴匹珠单抗、贝伐珠单抗、bivatuzumab mertansine、美坎珠单抗、西地珠单抗、培化舍珠单抗、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗、依库珠单抗、依法珠单抗、依帕珠单抗、厄利珠单抗、泛维珠单抗、芳妥珠单抗、吉姆单抗奥佐米星、伊珠单抗奥加米星、伊匹木单抗、拉贝珠单抗、林妥珠单抗、马妥珠单抗、美泊珠单抗、莫维珠单抗、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、奥瑞珠单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗、pecfusituzumab、pectuzumab、培妥珠单抗、培克珠单抗、ralivizumab、雷珠单抗、reslivizumab、瑞利珠单抗、resyvizumab、利妥昔单抗、罗维珠单抗、rolizumab、西罗珠单抗、西利珠单抗、松妥珠单抗、tacatuzumab tetraxetan、他度珠单抗、他利珠单抗、替非珠单抗、托珠单抗、托利珠单抗、曲妥珠单抗、西莫白介素单抗、tucosituzumab、umavizumab、乌珠单抗和维西珠单抗。

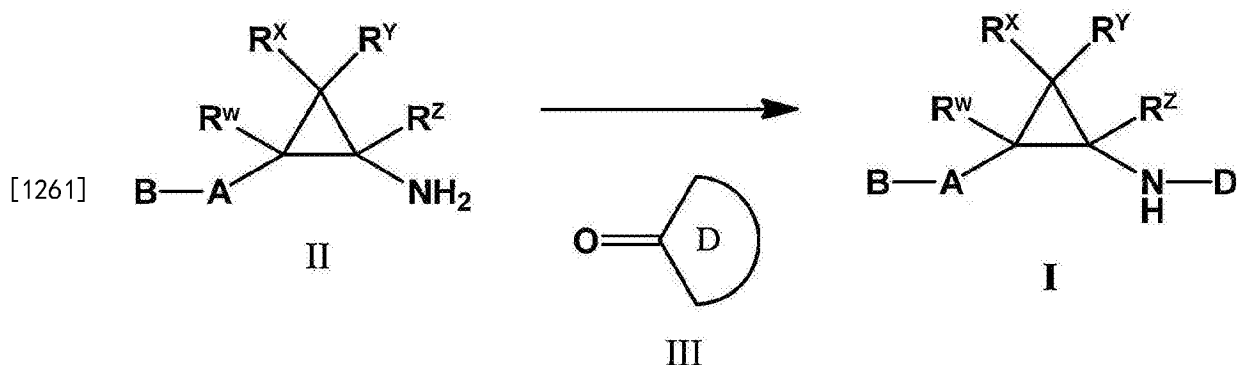
[1257] 其他生物药包括、但不限于免疫调节蛋白,例如细胞因子(例如白细胞介素-2(IL-2,阿地白介素)、Epoietin- α ;EPO)、粒细胞-CSF(G-CSF;非尔司亭)和粒细胞-巨噬细胞-CSF

(GM-CSF;沙格司亭)和干扰素(例如干扰素- α 、干扰素- β 和干扰素- γ)、卡介苗、左旋咪唑和奥曲肽、内皮他丁、肿瘤抑制基因(例如DPC4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1和BRCA2)和癌症疫苗(例如肿瘤相关抗原,例如神经节苷脂类(GM2)、前列腺特异性抗原(PSA)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)(由结肠癌和其他腺癌产生,例如乳腺癌、肺癌、胃癌和胰腺癌)、黑色素瘤相关抗原(MART-1、gap100、MAGE 1,3酪氨酸酶)、乳头瘤病毒E6和E7片段、自体肿瘤细胞和异体移植肿瘤细胞的完整细胞或部分/裂解物。

[1258] 一般合成途径描述

[1259] 可以按照下述一般合成途径或按照与之类似的方法合成式I的化合物。除非另有描述,否则在下述方法中,各合成中间体和式I各化合物上不同的取代基的含义是上述有关式I的化合物所述的含义。本领域技术人员已知的其他途径和其他反应剂和中间体也可以用于得到式I的化合物。下述反应方案的含义仅在于代表本发明的实施例且绝不意味着限制本发明。在下述一些方法中,必需或合理的是用常规的官能团保护反应基团或不稳定基团。这些保护基的性质及其引入和除去方法是本领域众所周知的(例如,参见Greene TW和Wuts PGM“Greene’s Protecting Groups in Organic Synthesis”,第4版,Wiley,2006)。无论保护基是否存在,都需要随后的脱保护步骤,其可以在本领域众所周知的标准条件下进行,例如在上述参考文献中所述的那些条件下。

[1260] 一般而言,可以通过用式III的酮对式II的环丙基氨基衍生物进行还原烷基化制备式I的化合物,正如方案1中所示:



[1262] 方案1

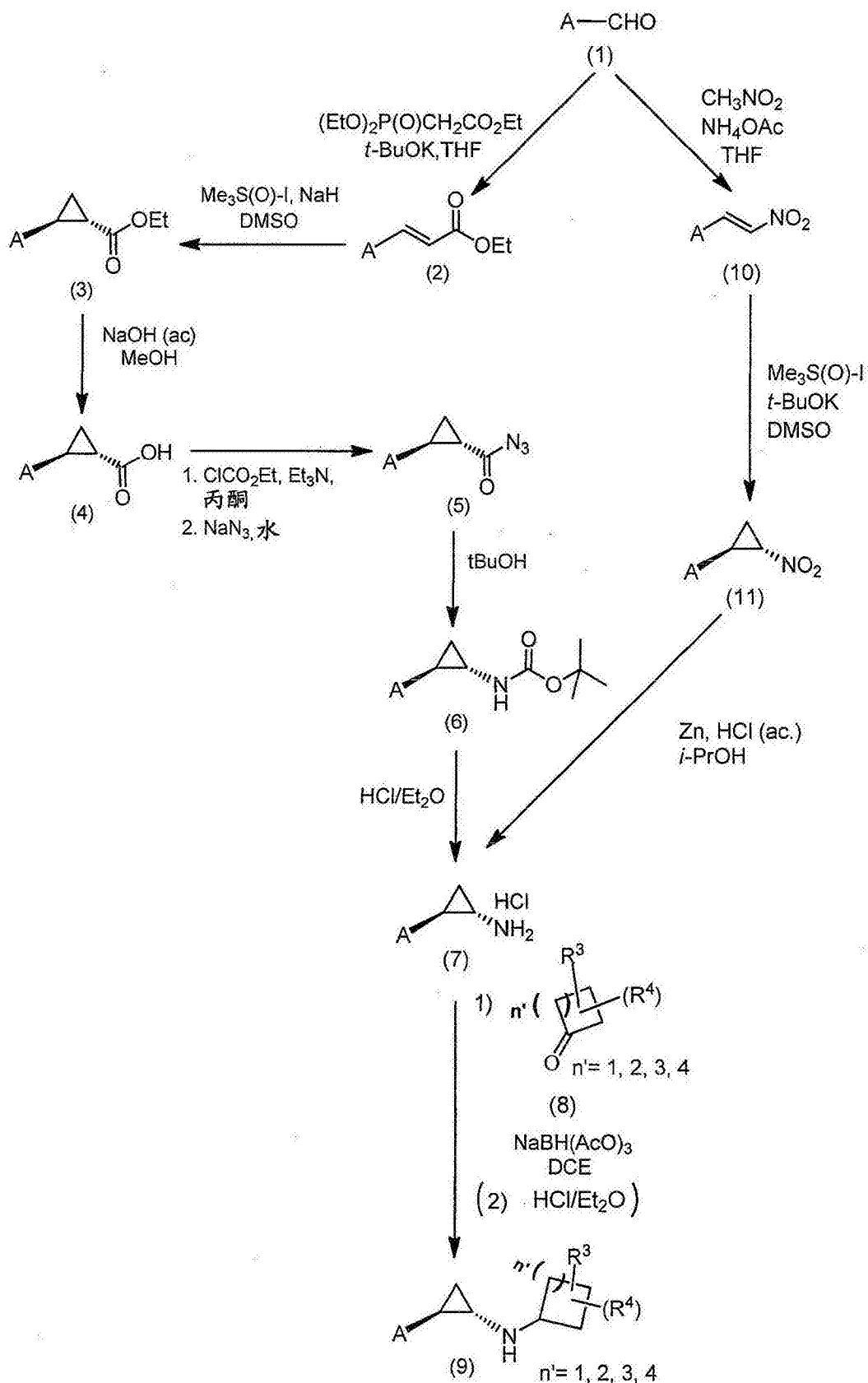
[1263] 其中A、B、D、R^w、R^x、^y、R^z具有上述有关式I的化合物所公开的含义。

[1264] 所述还原烷基化可以在本领域众所周知的还原烷基化的标准条件下进行。例如,适合的一组条件在于使用还原剂例如硼氢化物(例如三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠)、在适合的溶剂例如二氯乙烷或甲醇中、任选地在酸例如乙酸的存在下使II与III反应。为了进行该反应,必须使用常规的氨基保护基对II或III上可能存在的任意其他氨基进行保护,以避免任何副反应;如果存在这种氨基保护基,则需要随后的脱保护步骤,以得到式I的化合物。可以使用任意适合的氨基保护基,例如叔丁氧羰基(Boc)。如果使用Boc,则可以在标准条件下例如在酸性条件下使用HCl的有机溶剂例如乙醚或1,4-二噁烷的溶液或三氟乙酸(TFA)的二氯甲烷溶液进行脱保护。当在合成的最终步骤中使用HCl时,得到式I的化合物,为盐酸盐。同样,如果使用TFA,则得到化合物,为三氟乙酸盐。

[1265] 式II的环丙基氨基衍生物和式III的酮是商购的或可以按照文献中所公开的方法制备。

[1266] 得到式I的化合物的更详细的方法如下所述。

[1267] 例如,可以通过方案2中所述的一般途径合成式I的化合物,其中 R^w 、 R^x 、 R^y 、 R^z =H。该途径特别适合于这样的化合物,其中 $B=H$ 或 R^1 ,因为相应的醛(1)是商购的或易于得到。在如下方案2中,就图示目的而言,省略了“B”。



[1268]

[1269] 方案2:DCE (二氯乙烷), DMSO (二甲亚砜), THF (四氢呋喃), aq=水溶液

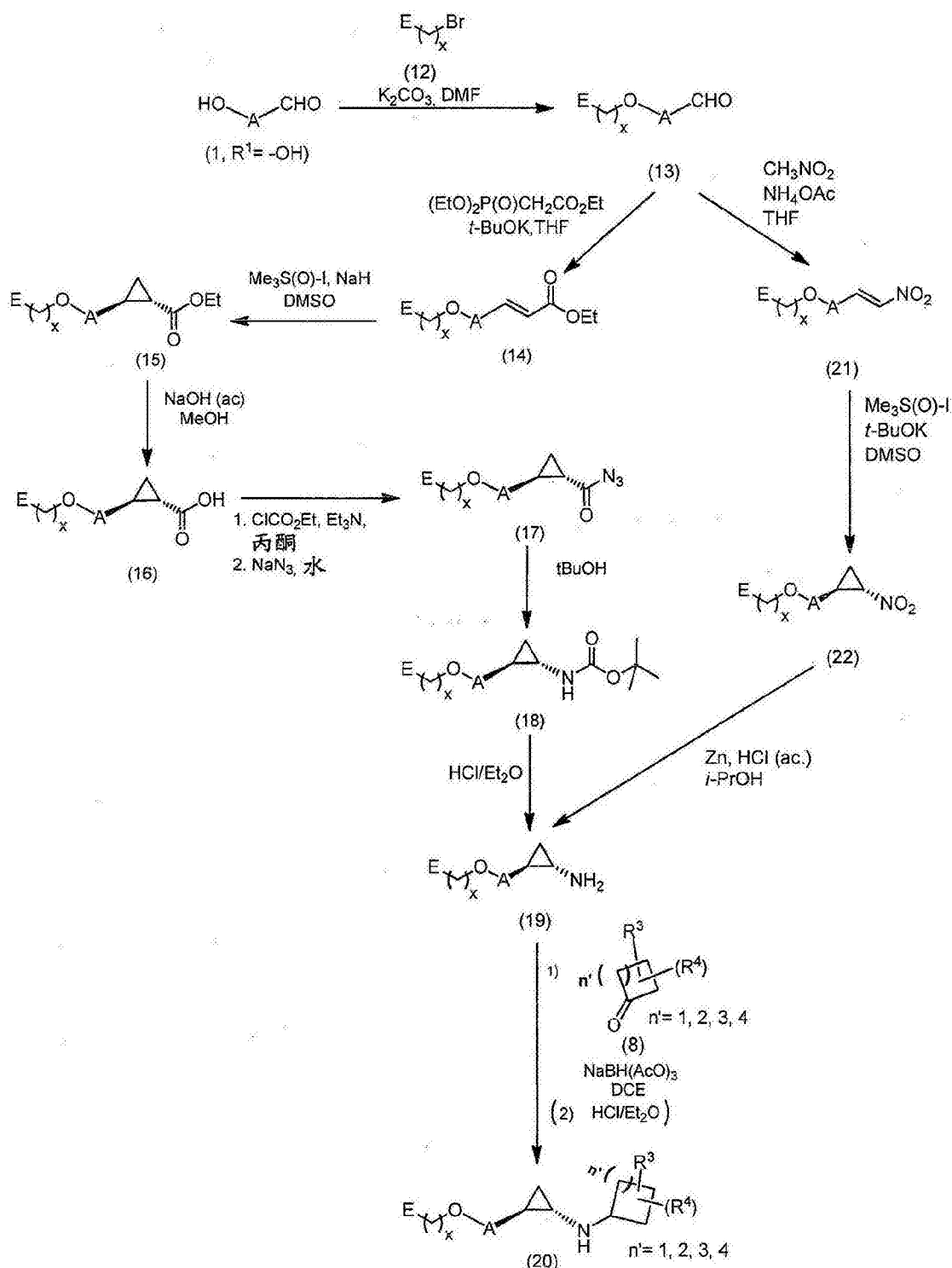
[1270] 使用三乙基磷酰基乙酸酯和碱优选叔丁醇钾在适合的溶剂例如四氢呋喃中对式(1)的醛类进行Horner-Wadsworth-Emmons反应,得到式(2)的丙烯酸乙酯衍生物,然后使用三甲基氧化铊碘化物和氢化钠在作为溶剂的二甲亚砜中进行环丙烷化反应,得到式(3)的(反式)-环丙烷羧酸乙酯衍生物(为反式((1S,2R)和(1R,2S))外消旋混合物)。可以在碱性条件下例如使用NaOH在适合的溶剂例如MeOH中水解成相应的式(4)的(反式)-环丙烷羧酸衍生物。随后使化合物(4)首先与氯甲酸乙酯和三乙胺在丙酮中反应,然后在水中与叠氮化钠反应,得到式(5)的(反式)-环丙烷羰基叠氮化物衍生物。与叔丁醇反应导致形成式(6)的(反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中或使用HCl的1,4-二噁烷溶液对Boc-基团进行脱保护,导致形成式(7)的(反式)-环丙胺衍生物。

[1271] 或者,可以通过使式(1)的醛类与硝基甲烷和乙酸铵使用四氢呋喃作为溶剂反应合成式(7)的(反式)-环丙胺衍生物,导致形成式(10)的硝基苯乙烯,随后使用三甲基氧化铊碘化物和叔丁醇钾进行环丙烷化反应,导致形成式(11)的反式硝基环丙基衍生物(作为反式((1S,2R), (1R,2S))外消旋混合物得到),最终使用锌在盐酸中进行还原,得到式(7)的(反式)-环丙胺衍生物。

[1272] 式(7)的衍生物与式(8)的酮在标准条件下例如使用三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠作为还原剂在适合的溶剂例如二氯乙烷或甲醇中的还原烷基化导致形成式(9)的(反式)-环丙基氨基衍生物,其相当于式I的化合物,特别是Ia,其中 R^w 、 R^x 、 R^y 、 R^z =H。就式(8)的酮包含被保护的氨基而言,例如Boc-保护的胺(Boc:叔丁氧羰基),需要另外的脱保护反应步骤,得到化合物(9),其在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中或使用HCl的1,4-二噁烷溶液进行。

[1273] 式(1)的醛类和式(8)的酮是商购的或可以使用众所周知的合成方法以易于得到的原料为原料制备。

[1274] 例如,可以通过方案3中所述的一般途径合成式I的化合物,其中 $B=-L-E$, R^w 、 R^x 、 R^y 、 R^z =H且 $L=-(CH_2)_x-O-$ (其中x如上述所定义):



[1276] 方案3: DCE (二氯乙烷), DMF (N,N-二甲基甲酰胺), DMSO (二甲亚砜), THF (四氢呋喃)

[1277] 使用式(12)的溴衍生物(也可以使用其他卤代衍生物)和碱优选碳酸钾在适合的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中使式1(其中 $R^1 = -OH$)的醛类烷基化导致形成式(13)的醛衍生物。使它们在与方案2中公开的相同的条件下进行Horner-Wadsworth-Emmons反应,得到式(14)的丙烯酸乙酯衍生物,然后在与方案2中公开的相同的条件下进行环丙烷化反应,得到式(15)的(反式)-环丙烷羧酸乙酯衍生物。然后按照与在方案2中将化合物(3)转化化成

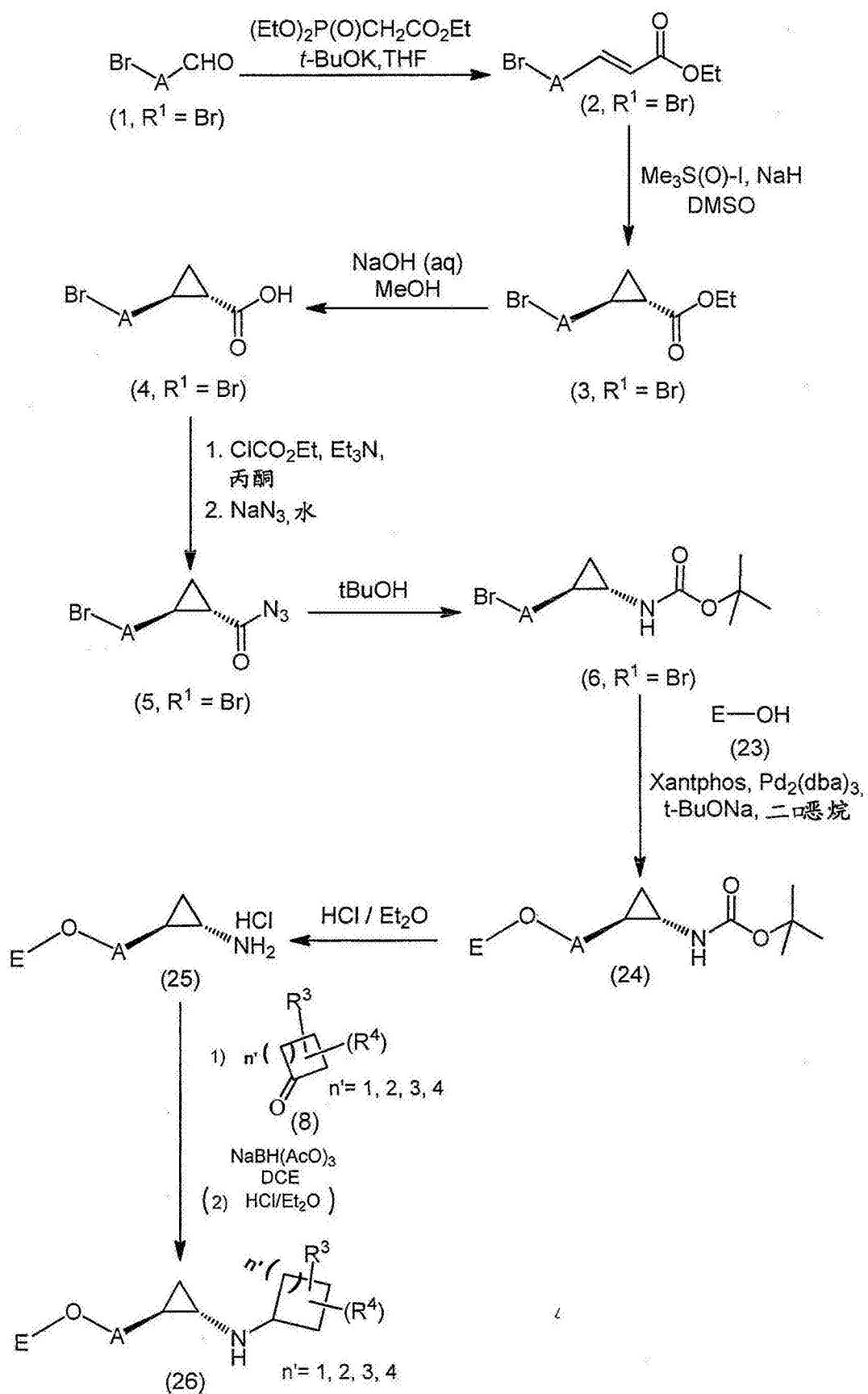
合物(7)所公开的相同的条件,将化合物(15)转化成式(19)的(反式)-环丙胺衍生物。

[1278] 或者,可以由式(13)的醛类合成式(19)的(反式)-环丙胺衍生物,通过下列步骤进行:转化成硝基苯乙烯(21),随后进行环丙烷化,得到化合物(22),在与方案2中对通过化合物(10)和(11)将化合物(1)转化成化合物(7)所公开的相同的条件下进行硝基还原。

[1279] 用式(8)的酮对式(19)的衍生物在方案1或2中所公开的条件下进行还原烷基化得到化合物(20),其相当于式I的化合物,其中 $B = -L-E$, $R^w, R^x, R^y, R^z = H$, $L = -(CH_2)_x-O-$ 。就式(8)的酮包含被保护的氨基而言,例如Boc-保护的胺(Boc:叔丁氧羰基),需要另外的脱保护步骤,得到化合物(20),其在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中或使用HCl的1,4-二噁烷的溶液进行。

[1280] 式(1,其中 $R^1 = -OH$)的醛类、式(12)的溴衍生物和式(8)的酮类是商购的或可以使用众所周知的合成方法以易于得到的原料为原料制备。

[1281] 例如,可以通过方案4中所述的一般途径合成式I的化合物,其中 $B = -L-E$, $R^w, R^x, R^y, R^z = H$, $L = -O-$:

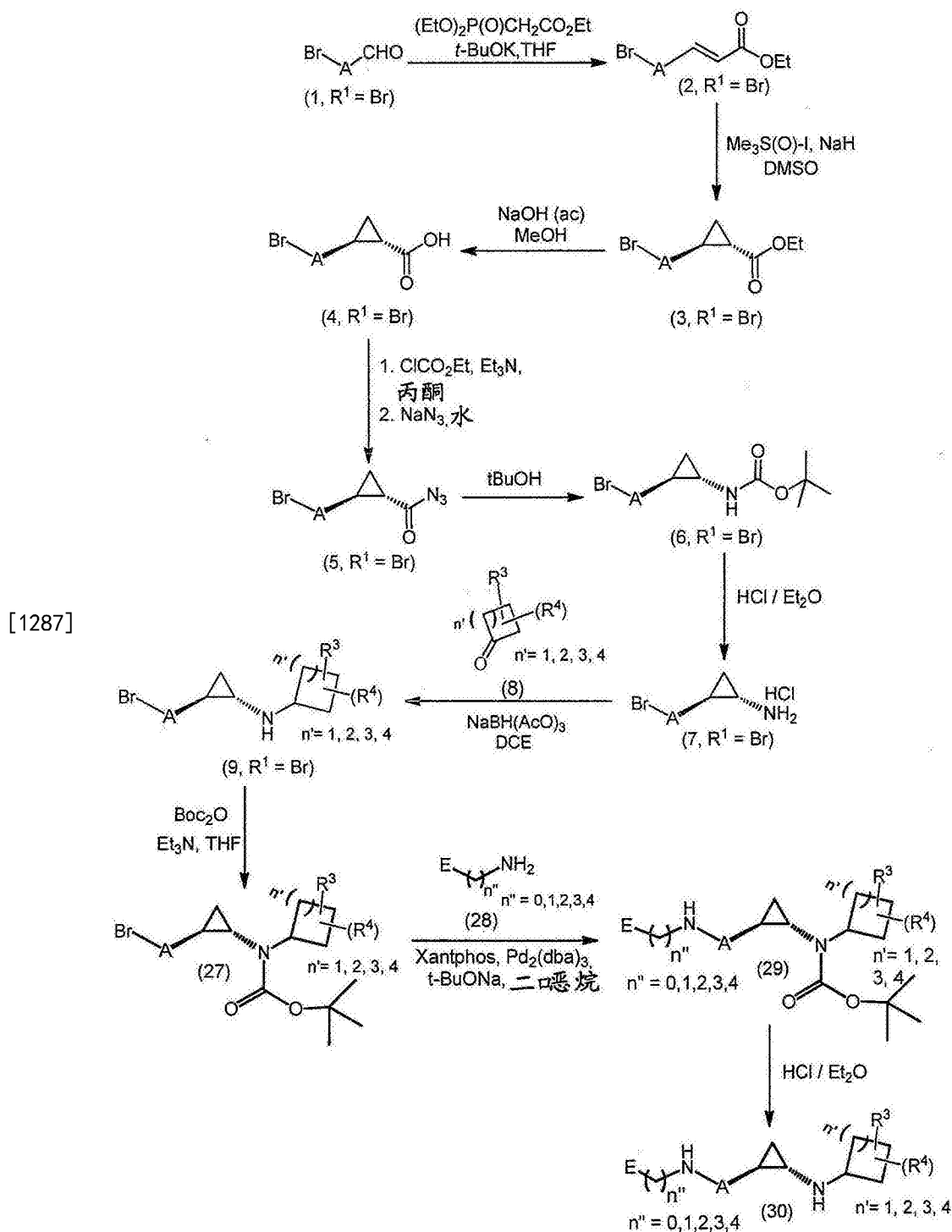


[1283] 方案4: DCE (二氯乙烷), DMSO (二甲基亚砜), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (三(二亚苄基丙酮)二钯(0)), THF (四氢呋喃), Xantphos (4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨)。

[1284] 在方案2所公开的条件下使式(1, 其中 $R^1=Br$)的醛类进行Horner-Wadsworth-Emmons反应, 得到式(2, 其中 $R^1=Br$)的丙烯酸乙酯衍生物, 然后在与方案2中将化合物(2)转化成(3)所公开的相同的条件下进行环丙烷化反应, 得到式(3, 其中 $R^1=Br$)的(反式)-环丙烷羧酸乙酯衍生物。将式(3)的化合物(其中 $R^1=Br$)转化成相应的式(4, 其中 $R^1=Br$)的(反式)-环丙烷羧酸衍生物, 然后转化成式(5, 其中 $R^1=Br$)的(反式)-环丙烷羰基叠氮化物衍生物, 然后按照与方案2所公开的相同的条件转化成式(6, 其中 $R^1=Br$)的(反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。化合物(6, 其中 $R^1=Br$)与式(23)的羟基-衍生物使用钯催化剂例如(三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、Xantphos和碱例如叔丁醇钠在适合的溶剂例如二噁烷中的反应导致形成式(24)的(反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中对Boc-基团进行脱保护导致形成式(25)的(反式)-环丙胺衍生物。使用式(8)的酮类在与方案1或2所公开的相同的条件下进行还原烷基化导致形成式(26)的(反式)-环丙基氨基衍生物, 其相当于式I的化合物, 其中 $B=-L-E$, R^w 、 R^x 、 R^y 、 $R^z=H$, L 是O。就式(8)的酮类包含被保护的氨基而言, 例如Boc-保护的胺(Boc: 叔丁氧羰基), 需要另外的脱保护步骤, 得到化合物(26), 其在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中或使用HCl的1,4-二噁烷溶液进行。

[1285] 式(1, 其中 $R^1=Br$)的醛类、式(25)的羟基-衍生物和式(8)的酮类是商购的或可以使用众所周知的合成方法以易于得到的原料为原料制备。

[1286] 例如, 可以通过方案5中所述的一般途径合成式I的化合物, 其中 $B=-L-E$, R^w 、 R^x 、 R^y 、 $R^z=H$, $L=-NH-$ 或 $-(CH_2)_x-NH-$ 。



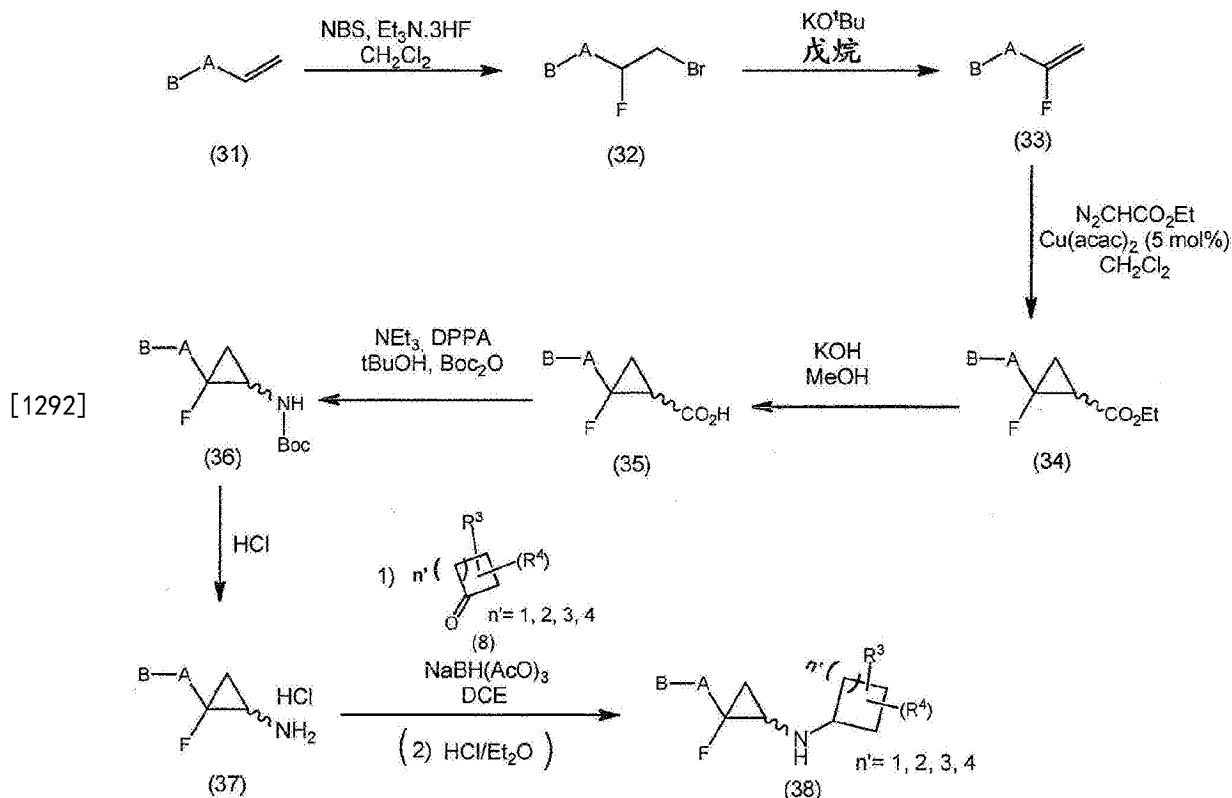
[1288] 方案5: Boc_2O (二碳酸二-叔丁酯), DCE (二氯乙烷), DMSO (二甲亚砜), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (三(二亚苄基丙酮)二钯(0)), THF (四氢呋喃), Xantphos (4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨)。

[1289] 将按照与方案4中所公开的相同的方法得到的式(6, 其中 $R^1 = \text{Br}$)的(反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物转化成式(7, 其中 $R^1 = \text{Br}$)的(反式)-环丙胺衍生物, 通过在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中或使用HCl的1,4-二噁烷溶液对Boc-基团进行脱保护。在与上述所公开的相同的条件下, 例如使用三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠作为还原剂在适合的溶剂例如二氯乙烷或甲醇中用式(8)的酮类对化合物(7,

$R^1 = \text{Br}$) 进行还原烷基化导致形成式 (9, 其中 $R^1 = \text{Br}$) 的 (反式)-环丙基氨基衍生物。使 (9, $R^1 = \text{Br}$) 与二碳酸二叔丁酯在碱性条件下使用例如三乙胺在适合的溶剂例如四氢呋喃中反应, 得到式 (27) 的 Boc-保护的衍生物, 然后与式 (28) 的氨基-衍生物使用钯催化剂例如 (三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0))、Xantphos 和碱例如叔丁醇钠在适合的溶剂例如二噁烷中反应, 得到式 (29) 的 (反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物。在酸性条件下例如使用 HCl 2M 的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中对化合物 (29) 的 Boc-基团进行脱保护导致形成式 (30) 的 (反式)-环丙胺衍生物, 其相当于式 I 的化合物, 其中 $B = -L-E$, $R^w, R^x, R^y, R^z = \text{H}$, $L = -\text{NH}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-$ 。

[1290] 式 (1, 其中 $R^1 = \text{Br}$) 的醛类、式 (28) 的胺类和式 (8) 的酮类是商购的或可以使用众所周知的合成方法以易于得到的原料为原料制备。

[1291] 例如, 可以通过方案 6 中所述的一般途径合成式 I 的化合物, 其中 $R^w = \text{F}$ 。该方法用于得到在环丙基环上具有反式-或顺式-构型 (即其中 B-A-和 $-\text{NH}-D$ 基团是反式或顺式构型) 的化合物或其混合物, 因为所用的环丙烷化反应得到顺式/反式异构体的混合物, 正如方案 6 中波状线所表示的, 其可以照此用于得到本发明的化合物, 为顺式/反式混合物, 或如果需要, 可以将其在合成结束时分离, 得到期望的顺式或反式产物。



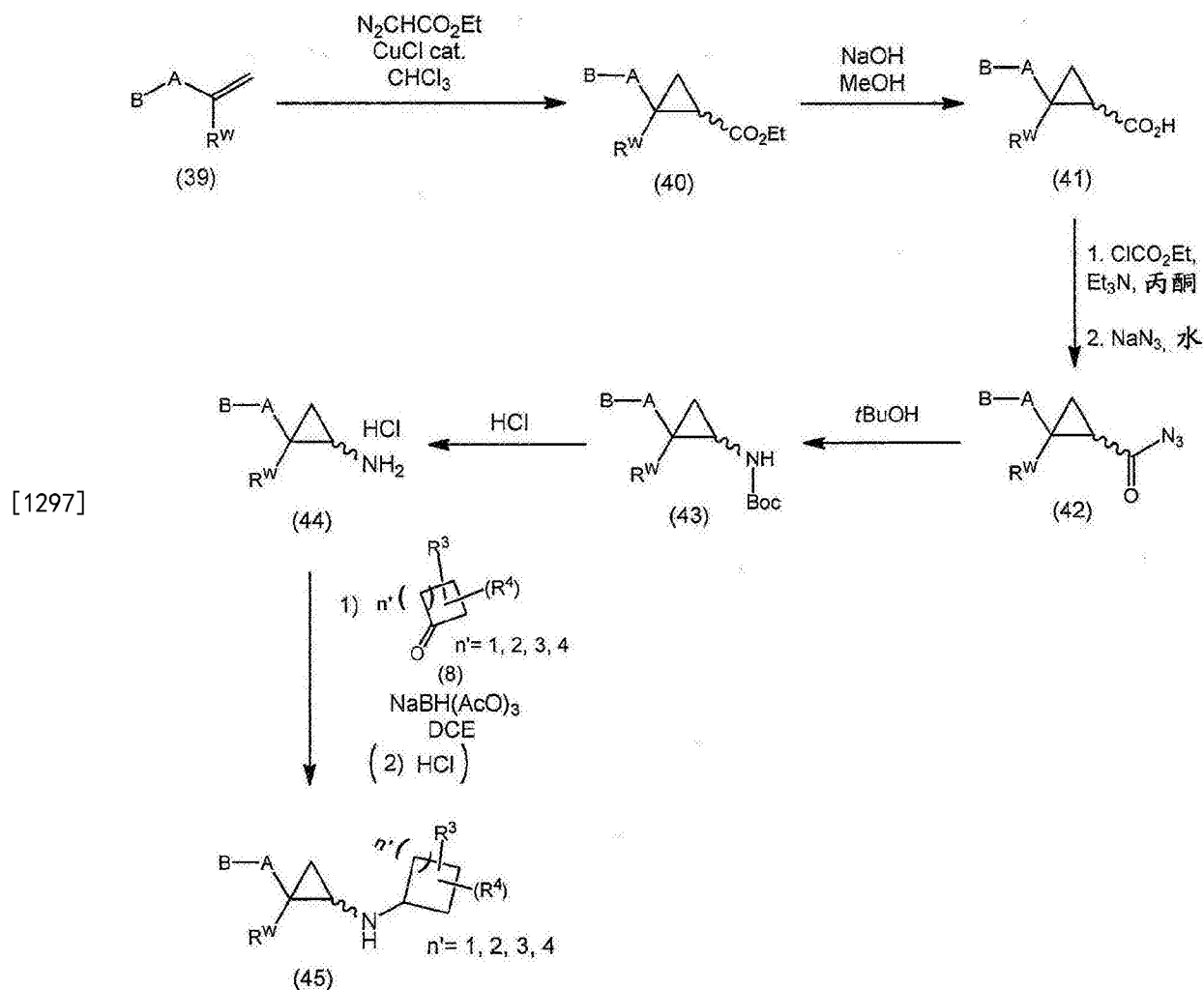
[1293] 方案 6: Boc_2O (二碳酸二-叔丁酯), DCE (二氯乙烷), DPPA (二苄基磷酰基叠氮化物), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (乙酰丙酮铜 (II)), NBS (N-溴琥珀酰亚胺)。

[1294] 使用 N-溴琥珀酰亚胺和三乙胺三氢氟酸盐在适合的溶剂例如二氯甲烷中对式 (31) 的衍生物进行溴氟化导致形成式 (32) 的氟-衍生物。使用碱例如叔丁醇钾在适合的溶剂例如戊烷中进行消去反应得到式 (33) 的氟-衍生物。使用重氮基醋酸乙酯和乙酰丙酮铜 (II) 作为催化剂在适合的溶剂例如二氯甲烷中进行环丙烷化得到式 (34) 的顺式-和反式-衍生物的 1:1 混合物。可以在进行色谱时或在皂化后 (在碱性条件下例如使用 NaOH 在适

合的溶剂例如MeOH中进行)通过使相应的式(35)的羧酸重结晶分离非对映异构体。可以使用碱例如三乙胺、二苯基磷酰基叠氮化物和二碳酸二-叔丁酯在适合的溶剂例如叔丁醇中对式(36)的Boc-保护的环丙基胺类进行Curtius降解。在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中或使用HCl的1,4-二噁烷溶液对Boc-基团进行脱保护导致形成式(37)的环丙胺衍生物。在与方案1或2中所公开的相同的条件下使用式(8)的酮类进行还原烷基化导致形成式(38)的环丙基氨基衍生物,其相当于式I的化合物,其中 $R^w = F$ 。就式(8)的酮类包含被保护的氨基而言,例如Boc-保护的胺(Boc:叔丁氧羰基),需要另外的脱保护步骤,得到化合物(38),其在酸性条件下例如使用HCl 2M的乙醚溶液在适合的溶剂例如乙醚中或使用HCl的1,4-二噁烷溶液进行。

[1295] 式(31)的化合物和式(8)的酮类是商购的或可以使用众所周知的合成方法、以易于得到的原料为原料制备。

[1296] 例如,可以通过方案7中所述的一般途径合成式I的化合物,其中 R^w 是H、氟或 C_{1-4} 烷基, $R^x, R^y, R^z = H$ 。该方法用于得到在环丙基环上具有反式-或顺式-构型(即其中B-A-和-NH-D基团是反式或顺式构型)的化合物,其中 R^w 不是氢,以及具有顺式构型的式I的化合物,其中 $R^w, R^x, R^y, R^z = H$ (即式Ia的化合物),因为所用的环丙烷化反应得到顺式/反式异构体的混合物,正如方案7中波状线所表示的,可以将其分离,得到本发明期望的顺式或反式化合物。



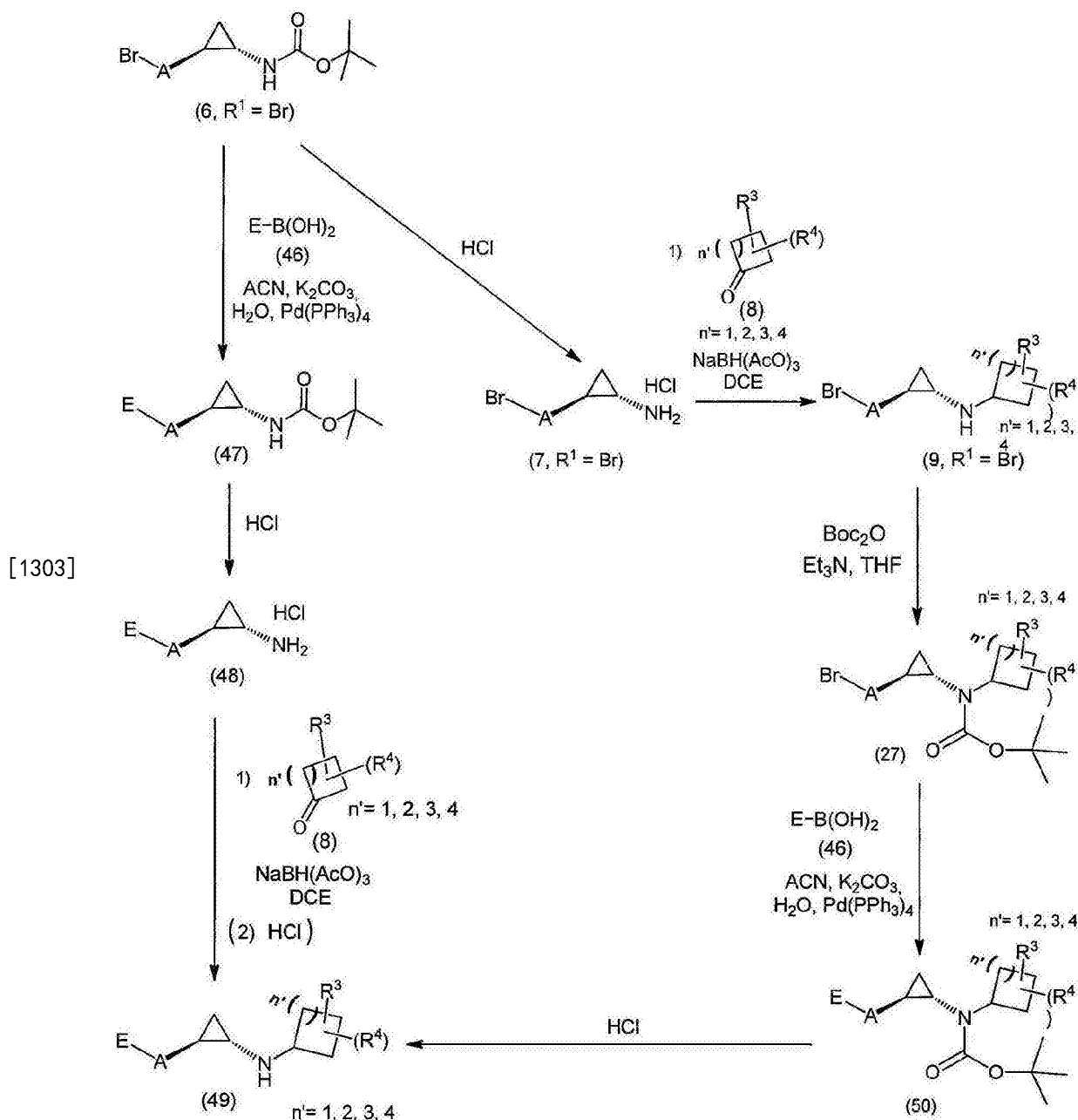
[1298] 方案7:DCE(二氯乙烷)

[1299] 使用重氮基醋酸乙酯和氯化亚铜(I)作为催化剂在适合的溶剂例如氯仿中对式(39)的衍生物进行环丙烷化,得到式(40)的顺式-和反式-衍生物的1:1混合物。或者,可以使用方案6所公开的铜催化。可以在进行色谱时或在皂化后(在碱性条件下例如使用NaOH在适合的溶剂例如MeOH中进行)通过使相应的式(41)的羧酸重结晶分离非对映异构体。可以通过首先使用氯甲酸乙酯和碱例如三乙胺在适合的溶剂例如丙酮中对式(43)的Boc-保护的环丙基胺类进行Curtius降解,然后与叠氮化钠在水中反应,得到式(42)的环丙烷羰基叠氮化物衍生物。与叔丁醇反应,导致形成式(43)的Boc-保护的环丙基胺类。

[1300] 在酸性条件下例如使用HCl的1,4-二噁烷溶液在适合的溶剂例如1,4-二噁烷中或HCl的Et₂O溶液使用Et₂O作为溶剂对Boc-基团进行脱保护导致形成式(44)的环丙胺衍生物。在与方案1中所公开的相同的条件下用式(8)的酮类进行还原烷基化导致形成本发明的环丙基氨基衍生物,在上述方案中命名为式(45)的化合物。就式(8)的酮类包含被保护的氨基而言,例如Boc-保护的胺(Boc:叔丁氧羰基),需要另外的脱保护步骤,得到化合物(45),其可以在酸性条件下例如使用HCl的1,4-二噁烷溶液在适合的溶剂例如1,4-二噁烷中或HCl的Et₂O溶液使用Et₂O作为溶剂进行。

[1301] 式(39)的化合物和式(8)的酮类是商购的或可以使用众所周知的合成方法、以易于得到的原料为原料制备。

[1302] 例如,可以通过方案8中所述的一般途径合成式I的化合物,其中B=-L-E, R^w、R^x、R^y、R^z=H, L=价键。



[1304] 方案8: ACN (乙腈), DCE (二氯乙烷), DMSO (二甲亚砜), THF (四氢呋喃)

[1305] 将通过与方案4中所公开的相同方法得到的式 (6) 的 (反式)-环丙基氨基甲酸叔丁酯衍生物通过使用适合的溶剂例如乙腈和水、碱例如碳酸钾和钯催化剂例如四(三苯膦)钯(0)与式 (46) 的硼酸或酯衍生物反应转化成式 (47) 的 (反式)-环丙胺衍生物。在酸性条件下例如使用HCl的1,4-二噁烷溶液在适合的溶剂例如1,4-二噁烷中对Boc-基团进行脱保护导致形成式 (48) 的 (反式)-环丙胺衍生物。在与方案1中所公开的相同的条件下用式 (8) 的酮类进行还原烷基化导致形成式 (49) 的 (反式)-环丙基氨基衍生物,其相当于式I的化合物,其中 $\text{B} = \text{L-E}$, $\text{R}^w, \text{R}^x, \text{R}^y, \text{R}^z = \text{H}$, $\text{L} = \text{价键}$ 。当式 (8) 的酮类包含被保护的氨基时,例如Boc-保护的胺(Boc:叔丁氧羰基),需要另外的脱保护步骤,得到化合物(49)。这种脱保护可以在酸性条件下例如使用HCl的1,4-二噁烷溶液在适合的溶剂例如1,4-二噁烷中或HCl的 Et_2O 溶液使用 Et_2O 作为溶剂进行。

[1306] 或者,可以通过在酸性条件下例如使用HCl在适合的溶剂例如1,4-二噁烷中除去

式(6)的(反式)-环丙基氨基甲叔丁酸酯衍生物的Boc-基团合成式(49)的(反式)-环丙基氨基衍生物,得到式(7)的(反式)-环丙胺衍生物。在与方案1或2中所公开的相同的条件下,例如使用三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠作为还原剂在适合的溶剂例如二氯乙烷或甲醇中使用式(8)的酮类进行还原烷基化导致形成式(9)的(反式)-环丙基氨基衍生物。使(9)与二碳酸二叔丁酯在碱性条件下例如使用三乙胺在适合的溶剂例如四氢呋喃中反应得到式(27)的Boc-保护的衍生物。将它们通过使用适合的溶剂例如乙腈和水、碱例如碳酸钾和钯催化剂例如四(三苯膦)钯(0)与式(46)的商购的硼酸或酯衍生物反应转化成式(50)的(反式)-环丙胺衍生物。在酸性条件下例如使用HCl的1,4-二噁烷溶液在适合的溶剂例如1,4-二噁烷中或HCl的Et₂O溶液使用Et₂O作为溶剂除去Boc-基团,导致形成式(49)的(反式)-环丙胺衍生物。

[1307] 式(1)的醛类、硼酸或(46)的酯衍生物和式(8)的酮类是商购的或可以使用众所周知的合成方法、以易于得到的原料为原料制备。

[1308] 此外,可以通过使用有机合成中众所周知的反应,在标准实验条件下,在一个或几个步骤中使存在于式I的化合物上的官能团进行适当的互变反应由其他式I的化合物得到本发明的一些化合物。所述转化可以对R¹、R²或R³进行,且包括,例如,通过用烷基化试剂处理取代伯或仲胺或醇,将硝基还原成胺,将胺转化成酰胺、磺酰胺、磺酰胺、氨基甲酸酯或脲,使胺类与芳基卤进行钯催化的交叉偶合等。这种互变反应可以对式I的化合物和上述方案中所述的任意适合的合成中间体进行。

[1309] 可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中得到或可以通过用足量的所需的酸(或碱)处理式I的化合物制备式I的化合物的盐,以常规方式得到盐。

[1310] 在上述方案2-5和8中,在所公开的条件下的环丙烷化反应始终得到化合物(3)、(11)、(15)和(22)的反式-异构体的外消旋混合物。如果合成方法持续使用由此得到的该反式外消旋混合物进行,则得到相应的式I的化合物,为反式-异构体的混合物。同样,在方案6和7中,在所公开的条件下的环丙烷化反应得到化合物(34)和(40)的顺式/反式异构体的混合物。如果合成方法使用所述异构体混合物持续进行,则得到相应的式I的化合物,为顺式/反式异构体的混合物,本文所用的顺式和反式是指环丙基环上的基团-A-B相对于-NH-D的排布。

[1311] 如果本发明化合物的制备方法得到了立体异构体混合物,则可以通过使用众所周知的方法从得到的作为立体异构体混合物的式I的化合物中分离得到式I的化合物的各立体异构体,所述的众所周知的方法例如通过与旋光酸成盐,然后进行分级结晶和再生游离碱或通过手性制备型色谱法形成非对映异构体对。或者,能够得到光学纯的或富含对映体的合成中间体,然后,照此可以使用用于手性拆分的任意已知方法用于随后的上述合成方法的不同阶段的步骤。优选地,对式(7)、(19)、(25)、(37)或(48)的反式-环丙基胺类进行手性分离。例如,分离还可以在方法的另外的阶段对式(34)或(40)的化合物进行。得到(7)、(19)、(25)、(37)和(48)的反式-环丙基胺类的对映体的适合的方法包括使反式-取代的环丙基胺在溶剂中(特别是在足以使手性重结晶试剂和反式取代的环丙基胺的盐结晶的条件下)接触手性重结晶试剂;和分离手性重结晶试剂和反式取代的环丙基胺的结晶的盐,由此制备了反式N-取代的环丙基胺的对映体。适合的手性重结晶试剂是S(+)扁桃酸、D(-)酒石酸、L(+)酒石酸、L(-)二-对-甲苯酰基酒石酸或R(-)扁桃酸。适合的溶剂是四氢呋喃、乙醇

或它们与H₂O的混合物。

[1312] 或者,本领域技术人员能够通过使用手性色谱法得到光学纯或富含对映体的最终化合物(或合成中间体)。

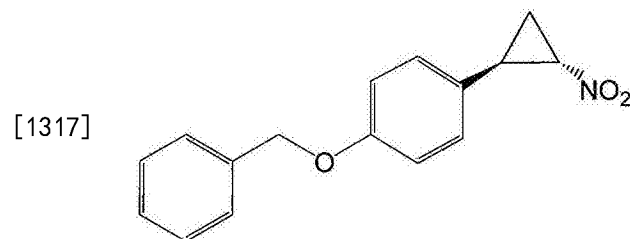
实施例

[1313] 除非另有说明,否则在本说明书全部实施例的化合物中,立体化学构型由对相应化合物指示的化学名定义,不过,所绘制的结构可以代表多个具体的构型。然而,本发明涉及本文所述和所定义的化合物的所有立体异构体。因此,本发明包括实施例中所述根据其化学名所定义的化合物,且除此之外,还包括具有相应绘制结构中所示绝对构型的化合物。

[1314] 使用如下缩写:

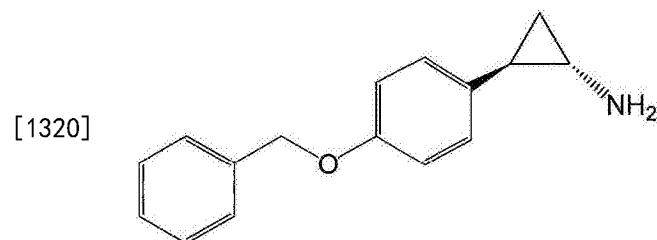
[1315] ACN:乙腈,AcOH:乙酸,aq:水溶液,Boc:叔丁基氧基羰基,(Boc)₂O:二碳酸二-叔丁酯,brm:宽多重峰,brs:宽单峰,Cu(acac)₂:乙酰丙酮酸(II)铜,d:双峰,DCE:1,2-二氯乙烷,DCM:二氯甲烷,DMF:N,N-二甲基甲酰胺,DMSO:二甲亚砜,DPPA:二苯基磷酰基叠氮化物,Et₂O:乙醚,EtOAc:乙酸乙酯,HPLC:高效液相色谱法,m:多重峰,MEM:甲氧基甲基醚,MeOH:甲醇,NBS:N-溴琥珀酰亚胺,NMR:核磁共振,Pd₂(dba)₃:三(二亚苄基丙酮)二钯(0),Pet ether:石油醚,q:四重峰,R_f:保留因子,RT:室温,s:单峰,sat.:饱和,t:三重峰,TEA:三乙胺,THF:四氢呋喃,TLC:薄层色谱法,Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨。

[1316] 中间体A:1-(苄氧基)-4-[(反式)-2-硝基环丙基]苯



[1318] 将三甲基氧化铈碘化物(0.62g,2.82mmol)分部分加入到t-BuOK(0.32g,2.82mmol)在干DMSO(5mL)中的溶液中。10min后,通过套管转入1-(苄氧基)-4-[(E)-2-硝基乙烯基]苯(0.60g,2.35mmol)在DMSO(5mL)中的溶液,将该混合物在室温搅拌6h。将该反应体系倾入水(10mL),用Et₂O(3x10mL)萃取;用盐水(2x15mL)洗涤有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤。除去溶剂后,通过硅胶柱色谱法纯化残余橙色油状物(5%EtOAc/己烷),得到0.16g的1-(苄氧基)-4-[(反式)-2-硝基环丙基]苯[R_f=0.5(20%EtOAc/己烷),白色固体,26%收率]。

[1319] 中间体B:反式-2-[4-(苄氧基)苯基]环丙胺

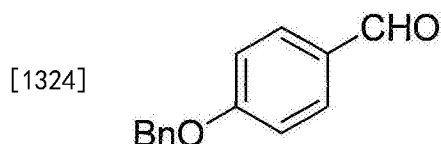


[1321] 在30min期限内将Zn粉(1.97g,30mmol)分小部分加入到剧烈搅拌的1-(苄氧基)-4-[(反式)-2-硝基环丙基]苯(中间体A,0.81g,3.0mmol)在i-PrOH(25mL)和HCl(11mL水溶

液, 2.7N, 30mmol) 中的溶液中。17h后, 将该混合物通过用10mL甲醇洗涤的硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 加入10mL水, 用CH₂Cl₂ (3x15mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层, 过滤。除去溶剂后, 通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (10% MeOH/CH₂Cl₂), 得到0.50g (反式)-2-[4-(苄氧基) 苯基] 环丙胺 [R_f=0.2 (10% MeOH/CH₂Cl₂), 白色固体, 70% 收率]。

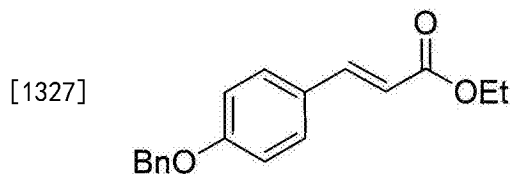
[1322] ¹H-NMR (MeOH, 250MHz, δ): 7.45-7.27 (m, 5H, ArH); 6.96 (d, J=8.5Hz, 2H, ArH); 6.86 (d, J=8.5Hz, 2H, ArH); 5.03 (s, 2H, CH₂); 2.41-2.34 (m, 1H, CH); 1.86-1.76 (m, 1H, CH); 0.98-0.85 (m, 2H, CH₂)。

[1323] 中间体C: 4-(苄氧基) 苯甲醛



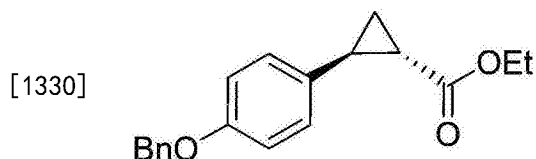
[1325] 将碳酸钾 (678g, 4.91mol) 加入到4-羟基苯甲醛 (200g, 1.63mol) 在DMF (2L) 中的溶液中, 然后在0℃添加苄基溴 (214mL, 1.80mol), 在RT搅拌18h。完成后, 将该反应混合物倾入冰水 (3L), 过滤固体, 干燥, 得到4-(苄氧基) 苯甲醛 (230g, 66%)。

[1326] 中间体D: 3-(4-(苄氧基) 苯基) 丙烯酸 (E)-乙酯



[1328] 在-5℃将磷酰乙酸三乙酯 (259mL, 1.3mol) 缓慢地滴加到叔丁醇钾 (145g, 1.29mol) 在干THF (2L) 中的溶液中, 搅拌30-45mins。然后在-10℃在15mins期限内缓慢地滴加4-(苄氧基) 苯甲醛 (中间体C, 230g, 1.08mol) 在干THF (1.5L) 中的溶液, 搅拌30mins。完成后, 将该反应混合物倾入冰水 (1L), 用EtOAc (2x 1.5L) 萃取。用饱和NaHCO₃溶液 (1L)、水 (1L)、盐水 (1L) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到粗3-(4-(苄氧基) 苯基) 丙烯酸 (E)-乙酯 (290g, 95%)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

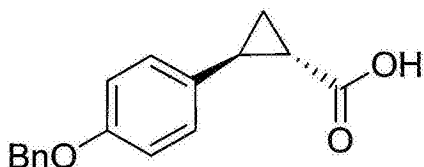
[1329] 中间体E: 2-(4-(苄氧基) 苯基) 环丙烷甲酸 (反式)-乙酯



[1331] 在RT在20min期限内将三甲基氧化硫碘化物 (224g, 1.02mol) 分部分加入到NaH (40.8g, 1.02mol) 在干DMSO (2L) 中的混悬液中, 搅拌1h, 直到形成澄清溶液为止。滴加3-(4-(苄氧基) 苯基) 丙烯酸 (E)-乙酯 (中间体D, 240g, 0.85mol) 在干DMSO (2L) 中的溶液, 在RT搅拌30mins。完成后, 将该反应混合物倾入冰水 (2L), 用EtOAc (2x 1L) 萃取。用冰水 (1L)、盐水 (1L) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到2-(4-(苄氧基) 苯基) 环丙烷甲酸 (反式)-乙酯 (142g, 58.6%), 为黄白色固体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1332] 中间体F: (反式)-2-(4-(苄氧基) 苯基) 环丙烷甲酸

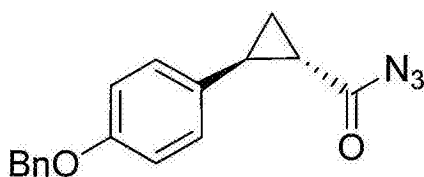
[1333]



[1334] 在0℃将4N NaOH(4L)加入到2-(4-(苄氧基)苯基)环丙烷甲酸(反式)-乙酯(中间体E, 250g, 0.844mol)在甲醇(1.2L)中的溶液中,且在RT搅拌4h。完成后,蒸发溶剂,用水(1L)稀释残余物,用4N HCl溶液酸化,用EtOAc(2x 2L)萃取。用水(1L)、盐水(1L)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到(反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙烷甲酸(190g, 84%),为黄白色固体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1335] 中间体G: (反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙烷羰基叠氮化物

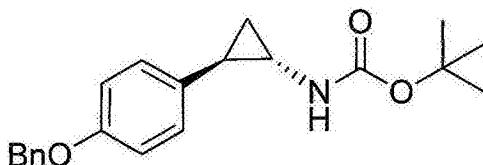
[1336]



[1337] 在-20℃将氯甲酸乙酯(143mL, 1.48mol)加入到(反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙烷甲酸(中间体F, 190g, 0.70mol)、三乙胺(229mL, 1.63mol)在丙酮(2.8L)中的溶液中,搅拌1h,然后加入NaN₃(138g, 2.1mol)在水(200mL)中的溶液,在RT搅拌30mins。完成后,蒸发溶剂,将残余物溶于EtOAc(2L),用水(2L)、盐水(1L)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到(反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙烷羰基叠氮化物(178g, 85.9%)。

[1338] 中间体H: ((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

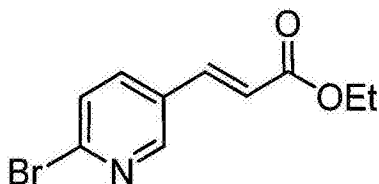
[1339]



[1340] 将(反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙烷羰基叠氮化物(中间体G, 178g, 0.64mol)在叔丁醇(2.6L)中的溶液在90℃加热16h。完成后,蒸发溶剂,通过使用(SiO₂) EtOAc:石油醚(4:96)的柱色谱法纯化粗残余物,得到((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(78g, 37.8%),为黄白色固体。

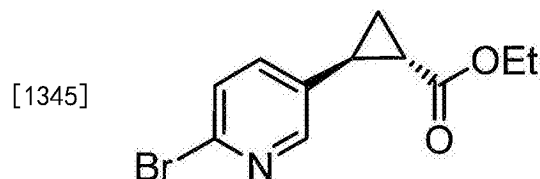
[1341] 中间体I: 3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯酸(E)-乙酯

[1342]



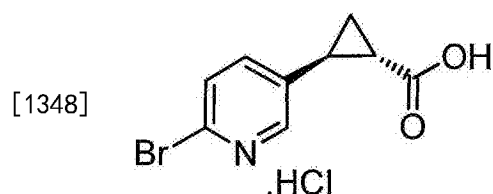
[1343] 在-5℃将膦酰乙酸三乙酯(26.6g, 118.8mmol)缓慢地滴加到叔丁醇钾(14.5g, 129.6mmol)在干THF(200mL)中的混合物中,搅拌20min,然后在-5℃缓慢地滴加6-溴吡啶-3-甲醛(20g, 108mmol)在干THF(100mL)中的溶液,搅拌30min。完成后,将该反应混合物倾入冰水(350mL),用EtOAc(2x 300mL)萃取。用饱和NaHCO₃溶液(250mL)、水(250mL)和盐水(250mL)洗涤合并的有机萃取物,用Na₂SO₄无水干燥,过滤和蒸发,得到3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯酸(E)-乙酯(20g, 72.9%),为棕色液体。将其不经进一步纯化用于下一步。

[1344] 中间体J: (反式)-乙基-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷甲酸酯



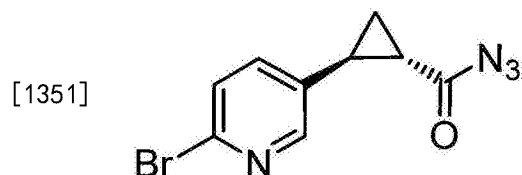
[1346] 在rt.将三甲基氧化硫碘化物(20.8g,94.7mmol)分小部分加入到氢化钠(4g,170.6mmol)在干DMSO(400mL)中的溶液中,搅拌1h,直到得到澄清溶液为止。加入3-(6-溴吡啶-3-基)丙烯酸(E)-乙酯(中间体I,20g,78.7mmol)在干DMSO(20mL)中的溶液,搅拌4h。完成后,将该反应混合物倾入冰水(700mL),用EtOAc(2x 350mL)萃取。用水(250mL)、盐水(250mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到(反式)-乙基-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷甲酸酯(10g,47%),为棕色液体。

[1347] 中间体K: (反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷甲酸盐盐酸盐



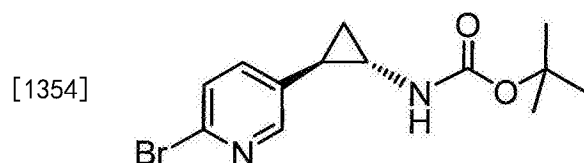
[1349] 将NaOH 4N溶液(60mL)加入到(反式)-乙基-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷甲酸酯(中间体J,10g,37.1mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中,将该反应混合物在RT搅拌4h。完成后,蒸发溶剂,用冰水(250mL)稀释残余物,用4N HCl溶液酸化,用EtOAc(2x 350mL)萃取水层。用水(250mL)、盐水(250mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到(反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷甲酸盐盐酸盐(5g,55.8%),为浅棕色固体。

[1350] 中间体L: (反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷羰基叠氮化物



[1352] 在-5℃将氯甲酸乙酯(5.8mL,62mmol)加入到(反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷甲酸盐盐酸盐(中间体K,5g,20.7mmol)和Et₃N(14,2mL,103.7mmol)在丙酮(100mL)中的溶液中,然后将该反应混合物在-5℃搅拌1h,然后加入NaN₃(2.7g,41.4mmol)在水(10mL)中的溶液,在RT搅拌30mins。真空完成蒸发溶剂后,将粗残余物溶于乙酸乙酯(200mL),用水(80mL)、盐水(80mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到(反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷羰基叠氮化物(2.5g,45.5%),为棕色树胶状液体。

[1353] 中间体M: (反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯

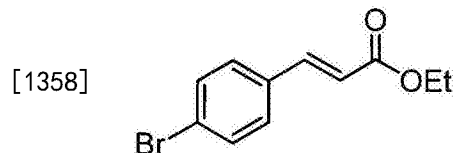


[1355] 将(反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷羰基叠氮化物(中间体L,2.5g,9.36mmol)在叔丁醇(80mL)中的溶液在90℃加热16h。完成后,真空蒸发溶剂,将残余物溶于水(100mL),

用EtOAc (2x 100mL) 萃取。用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发。通过闪蒸塔色谱法纯化粗残余物 (SiO₂), 用EtOAc: 己烷 (2:8) 洗脱, 得到 (反式) -2- (6-溴吡啶-3-基) 环丙基氨基甲酸叔丁酯 (1.1g, 37.5%), 为淡黄色固体。

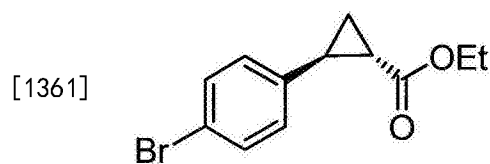
[1356] ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.16 (q, 1H), 1.23 (quin, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.01 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 4.88 (br, 1H), 7.36 (s, 2H), 8.20 (s, 1H)。

[1357] 中间体N: 3- (4-溴苯基) 丙烯酸 (E)-乙酯



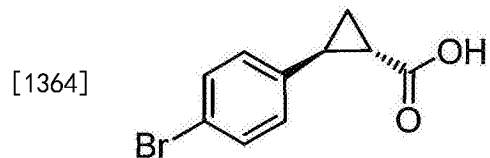
[1359] 在-5℃将膦酰乙酸三乙酯 (13.1g, 0.0589mol) 缓慢地加入 (滴加) 到叔丁醇钾 (6.59g, 0.0589mol) 在干THF (150mL) 中的溶液中, 在相同温度搅拌30-45mins, 然后在-5℃在15mins期限内缓慢地滴加4-溴苯甲醛 (10g, 0.054mol) 在干THF (50mL) 中的溶液, 将该反应混合物在相同温度搅拌30mins。通过TLC检测反应完成后, 将该反应混合物倾入冰水 (300mL), 用EtOAc (2x 200mL) 萃取。用饱和NaHCO₃溶液 (200mL)、水 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到粗3- (4-溴苯基) 丙烯酸 (E)-乙酯 (10g, 72%), 为淡绿色液体。将其不经进一步纯化用于下一步。

[1360] 中间体O: 2- (4-溴苯基) 环丙烷甲酸 (反式)-乙酯



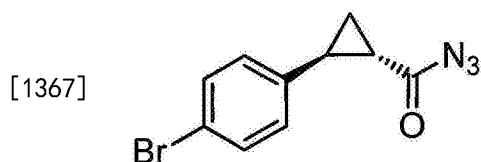
[1362] 在rt将三甲基氧化铈碘化物 (5.19g, 0.0236mol) 在20min. 期限内分小部分缓慢地加入到氢化钠 (0.44g, 0.0236mol) 在干DMSO (80mL) 中的混悬液中, 搅拌1h, 直到形成澄清溶液为止。然后缓慢地滴加3- (4-溴苯基) 丙烯酸 (E)-乙酯 (中间体N, 5g, 0.01968) 在干DMSO (20mL) 中的溶液, 在RT搅拌30mins。通过TLC检测反应完成后, 将该反应混合物倾入冰水 (200mL), 用EtOAc (2x 150mL) 萃取。用冰水 (2x 150mL)、盐水 (150mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到2- (4-溴苯基) 环丙烷甲酸 (反式)-乙酯 (4g, 75.9%), 为绿色液体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1363] 中间体P: (反式)-2- (4-溴苯基) 环丙烷甲酸



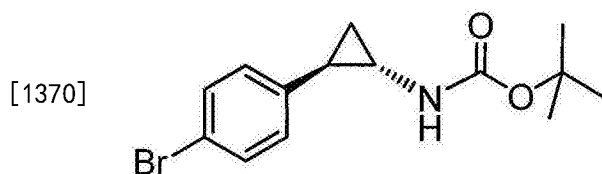
[1365] 将NaOH 4N (20mL) 加入到2- (4-溴苯基) 环丙烷甲酸 (反式)-乙酯 (中间体O, 4g, 0.0149mol) 在甲醇 (40mL) 中的溶液中, 在RT搅拌2h。通过TLC检测反应完成后, 蒸发溶剂, 用水 (50mL) 稀释残余物, 用HCl 4N溶液酸化, 过滤形成的固体, 干燥, 得到 (反式)-2- (4-溴苯基) 环丙烷甲酸 (2.59g, 72%), 为白色固体。

[1366] 中间体Q: (反式)-2- (4-溴苯基) 环丙烷羰基叠氮化物



[1368] 在 -20°C 将氯甲酸乙酯(1.9mL)加入到(反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷甲酸(中间体P, 4g, 0.0165mol)和 Et_3N (2.51mL, 0.0199mol)在丙酮(60mL)中的溶液中,在相同温度搅拌1h,然后加入 NaN_3 (1.3g, 0.0199mol)在水(5mL)中的溶液,在rt搅拌30mins。通过TLC检测反应完成后,蒸发溶剂,将粗残余物溶于乙酸乙酯(100mL),用水(40mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得到(反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羰基叠氮化物(4g)。将粗残余物不经进一步纯化用于下一步。

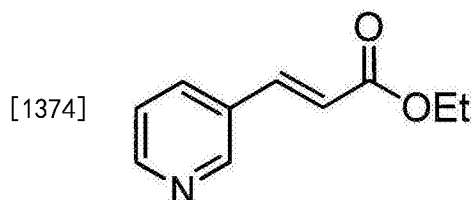
[1369] 中间体R: (反式)-2-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸叔丁酯



[1371] 将(反式)-2-(4-溴苯基)环丙烷羰基叠氮化物(中间体Q, 4g)在叔丁醇(40mL)中的溶液在 90°C 加热16h。通过TLC检测反应完成后,蒸发溶剂,将残余物倾入水(50mL),用 EtOAc (2x 50mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发。通过柱色谱法(SiO_2)纯化粗残余物,用 EtOAc :石油醚(2:98)洗脱,得到(反式)-2-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 48%, 2步内),为白色固体。

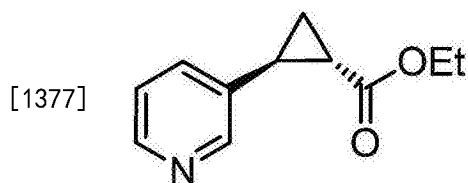
[1372] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ : 1.07-1.19 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); 2.05-1.94 (m, 1H); 2.72-2.62 (m, 1H); 4.85 (br, 1H); 7.09-6.96 (m, 2H); 7.44-7.33 (m, 2H)。

[1373] 中间体S: 3-(吡啶-3-基)丙烯酸(E)-乙酯



[1375] 在 -5°C 在10mins期限内将磷酰乙酸三乙酯溶液(66.75mL, 336.44mmol)滴加到叔丁醇钾(37.7g, 280.37mmol)在干THF(300mL)中的溶液中,在 0°C 搅拌30mins。然后在 0°C 在15mins期限内滴加烟醛(30g, 280.37mmol)在干THF(50mL)中的溶液,在RT搅拌2h。完成后,将该反应混合物倾入冰水(150ml),用 EtOAc (2x 300mL)萃取。用饱和 NaHCO_3 溶液(200mL)、水(200mL)、盐水(200mL)洗涤合并的萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得到粗液体3-(吡啶-3-基)丙烯酸(E)-乙酯(42g, 84.67%)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

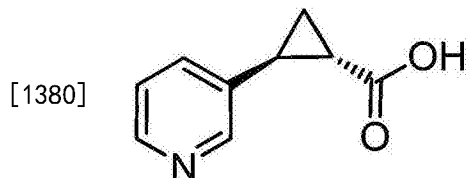
[1376] 中间体T: 2-(吡啶-3-基)环丙烷甲酸(反式)-乙酯



[1378] 在RT在20min.期限内将三甲基氧化铈碘化物(14.90g, 67.76mmol)分部分加入到

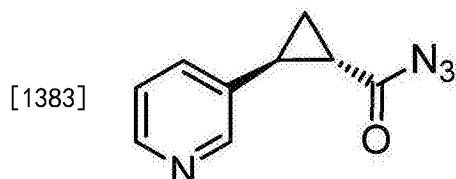
NaH (2.71g, 67.76mmol) 在干DMSO (100mL) 中的混悬液中, 搅拌1h, 直到形成澄清溶液为止。滴加3-(吡啶-3-基) 丙烯酸(E)-乙酯(中间体S, 10g, 56.47mmol) 在干DMSO (50mL) 中的溶液, 在RT搅拌20min。完成后, 将该反应混合物倾入冰水 (200mL), 用EtOAc (2x 200mL) 萃取。用冰水 (150mL)、盐水 (150mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发, 得到2-(吡啶-3-基) 环丙烷甲酸(反式)-乙酯 (4g, 37.07%), 为浅棕色液体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1379] 中间体U: (反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙烷甲酸



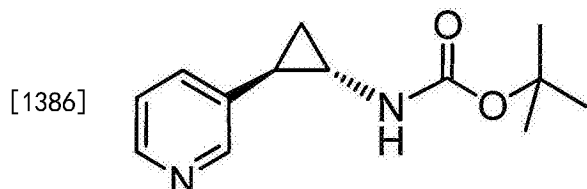
[1381] 在0℃将NaOH (7.116g在45mL H₂O中, 177.92mmol) 加入到2-(吡啶-3-基) 环丙烷甲酸(反式)-乙酯(中间体T, 17g, 88.96mmol) 在甲醇 (170mL) 中的溶液中, 在RT搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂, 用水 (50mL) 稀释残余物, 用乙酸中和, 用EtOAc (4x 100mL) 萃取。用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发, 得到(反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙烷甲酸 (9g, 62.06%), 为黄白色固体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1382] 中间体V: (反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙烷羰基叠氮化物



[1384] 在-20℃氯甲酸乙酯 (6.89mL, 71.15mmol) 加入到(反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙烷甲酸(中间体U, 9g, 55.194mmol) 和三乙胺 (11.03mL, 82.79mmol) 在丙酮 (90mL) 中的溶液中, 搅拌1h, 然后加入NaN₃ (5.38g, 82.79mmol) 在水 (25mL) 中的溶液, 在RT搅拌30mins。完成后, 蒸发溶剂, 将残余物溶于EtOAc (100mL), 用水 (2x 50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发, 得到(反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙烷羰基叠氮化物 (8.4g, 81%)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

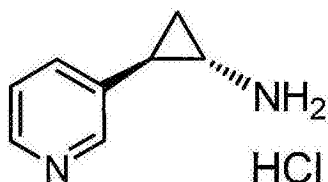
[1385] 中间体W: ((反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙基) 氨基甲酸叔丁酯



[1387] 将(反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙烷羰基叠氮化物(中间体V, 8.4g, 44.66mmol) 在叔丁醇 (85mL) 中的溶液在90℃加热16h。完成后, 蒸发溶剂, 通过柱色谱法(SiO₂)、使用EtOAc: 石油醚 (25:75) 纯化粗残余物, 得到(反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙基氨基甲酸叔丁酯 (3.9g, 37.32%), 为无色液体。

[1388] 中间体X: (反式)-2-(吡啶-3-基) 环丙胺盐酸盐

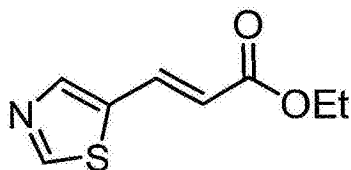
[1389]



[1390] 在0℃将HCl的二噁烷溶液(10mL)加入到(反式)-2-(吡啶-3-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(中间体W, 2g, 8.541mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中,在RT搅拌12h。完成后,蒸发溶剂,将残余物与乙醚(20mL)、然后与己烷(20mL)一起研磨,得到(反式)-2-(吡啶-3-基)环丙胺盐酸盐(1.2g, 82.7%)。

[1391] 中间体Y: 3-(噻唑-5-基)丙烯酸(E)-乙酯

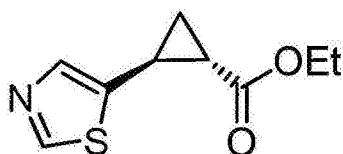
[1392]



[1393] 在-5℃将磷酰乙酸三乙酯溶液(11.88g, 53.03mmol)滴加到叔丁醇钾(5.94g, 53.03mmol)在干THF(100mL)中的溶液中,搅拌30mins。然后在-5℃在15mins期限内滴加噻唑-5-甲醛(5g, 44.19mmol)在干THF(25mL)中的溶液,搅拌30mins。完成后,将该反应混合物倾入冰水(150mL),用EtOAc(2x 100mL)萃取。用饱和NaHCO₃溶液(100mL)、水(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到粗3-(噻唑-5-基)丙烯酸(E)-乙酯(10g, 82.3%),为白色固体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1394] 中间体Z: 2-(噻唑-5-基)环丙烷甲酸(反式)-乙酯

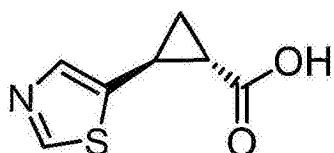
[1395]



[1396] 在RT在20min期限内将三甲基氧化铈碘化物(14.40g, 65.49mmol)滴加到NaH(2.61g, 108.75mmol)在干DMSO(200mL)中的混悬液中,搅拌1h,直到形成澄清溶液为止。然后滴加3-(噻唑-5-基)丙烯酸(E)-乙酯(中间体Y, 10g, 54.57mmol)在干DMSO(50mL)中的溶液,在RT搅拌30mins。完成后,将该反应混合物倾入冰水(100mL),用EtOAc(2x 100mL)萃取。用水(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤和蒸发,得到2-(噻唑-5-基)环丙烷甲酸反式-乙酯(8g, 61.9%),为赤褐色液体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1397] 中间体AA: (反式)-2-(噻唑-5-基)环丙烷甲酸

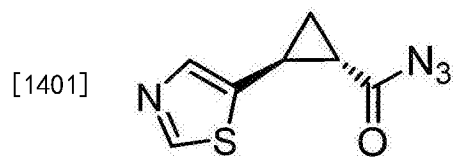
[1398]



[1399] 将4N NaOH溶液(40mL)加入到2-(噻唑-5-基)环丙烷甲酸反式-乙酯(中间体Z, 8g, 40.55mmol)在甲醇(80mL)中的溶液中,在RT搅拌4h。完成后,蒸发溶剂,用水(50mL)稀释残余物,用乙酸酸化,用EtOAc(2x75mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到反式-2-(噻唑-5-基)环丙烷甲酸(4g, 58.30%)。将粗产物

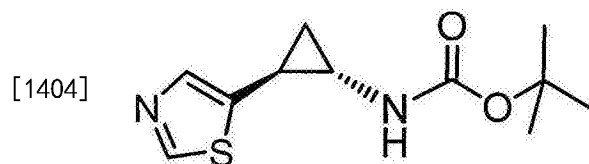
不经进一步纯化用于下一步。

[1400] 中间体AB: (反式)-2-(噻唑-5-基)环丙烷羰基叠氮化物



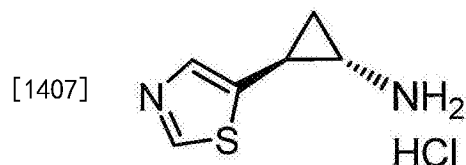
[1402] 在-20℃将氯甲酸乙酯(3.34g, 30.76mmol)加入到反式-2-(噻唑-5-基)环丙烷甲酸(中间体AA, 4g, 26.3mmol)和三乙胺(3.62g, 35.50mmol)在丙酮(40mL)中的溶液中, 在相同温度搅拌1h。然后加入NaN₃(2.84g, 47.33mmol)在水(10mL)中的溶液, 在RT搅拌30mins。完成后, 蒸发溶剂, 将粗残余物溶于EtOAc(100mL), 用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到反式-2-(噻唑-5-基)环丙烷羰基叠氮化物(3g, 58.7%), 为棕色液体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1403] 中间体AC: ((反式)-2-(噻唑-5-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



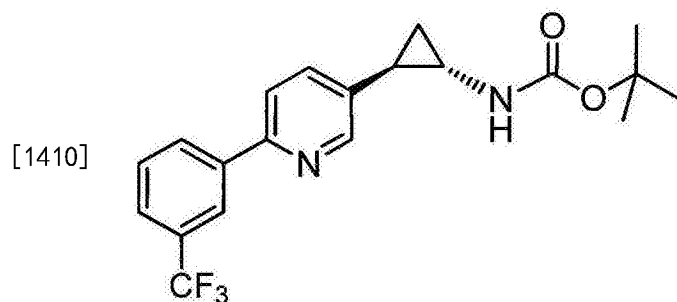
[1405] 将反式-2-(噻唑-5-基)环丙烷羰基叠氮化物(中间体AB, 3g, 15.44mmol)在叔丁醇(60mL)中的溶液在90℃加热16h。完成后, 蒸发溶剂, 将残余物溶于水(50mL), 用EtOAc(2x 50mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发。通过使用EtOAc:石油醚(20:80)的柱色谱法(SiO₂)纯化粗残余物, 得到反式-2-(噻唑-5-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 29.64%), 为淡黄色液体。

[1406] 中间体AD: (反式)-2-(噻唑-5-基)环丙胺盐酸盐



[1408] 在15℃将HCl的二噁烷溶液(10mL)加入到反式-2-(噻唑-5-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(中间体AC, 1.1g, 45.83mmol)在二噁烷溶液(10mL)中的溶液中, 在RT搅拌3h。完成后, 蒸发溶剂, 将残余物与EtOAc一起研磨, 得到反式-2-(噻唑-5-基)环丙胺盐酸盐(600mg, 74.8%), 为淡黄色固体。

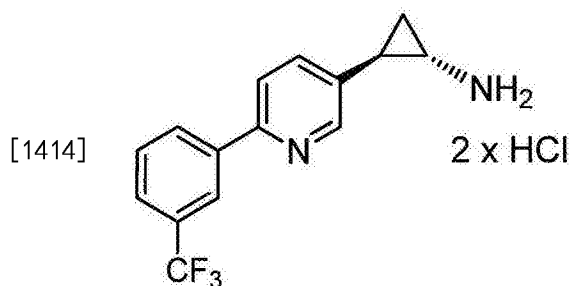
[1409] 中间体AE: ((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



[1411] 将(反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(中间体M, 100mg, 0.32mmol)、碳酸钾(132mg, 0.96mmol)和3-(三氟甲基)苯基硼酸(72mg, 0.38mmol)在CH₃CN:H₂O(4:1)(10mL)中的溶液脱气30mins。加入四三苯基膦钯(37mg, 0.032mmol), 脱气10mins, 将该反应混合物在回流温度加热2h。完成后, 将该反应混合物倾入冰水(100mL), 用乙酸乙酯(5x 40mL)萃取。用水(70mL)、盐水(70mL)洗涤合并的萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发。通过使用EtOAc:石油醚(1:9)的柱色谱法(SiO₂)纯化粗残余物, 得到(反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(70mg, 58.3%), 为白色固体。

[1412] ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 2.10 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.86 (br, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (t, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)。MS (M+H): 379.1。

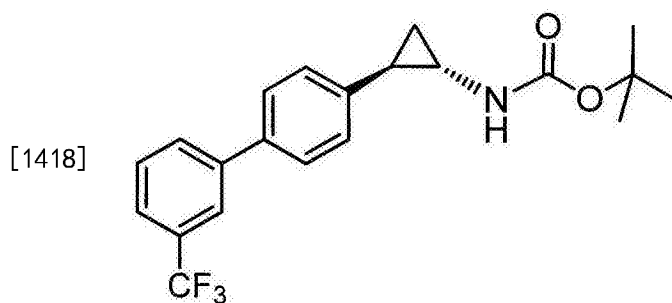
[1413] 中间体AF: (反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙胺二盐酸盐



[1415] 在0℃在10mins期限内将HCl的乙醚溶液(5mL)缓慢地滴加到(反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(中间体AE, 70mg, 0.185mmol)在乙醚(10mL)中的溶液中, 然后搅拌2h。完成后, 在惰性气体气氛中过滤该反应混合物, 用己烷(10mL)、EtOAc(5mL)洗涤, 减压干燥, 得到(反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙胺二盐酸盐(50mg, 86.2%), 为淡黄色粉末。

[1416] ¹H-NMR (D₂O) δ (ppm): 1.52 (q, 1H), 1.63 (quin, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.61 (s, 1H)。MS (M+H): 279.1。

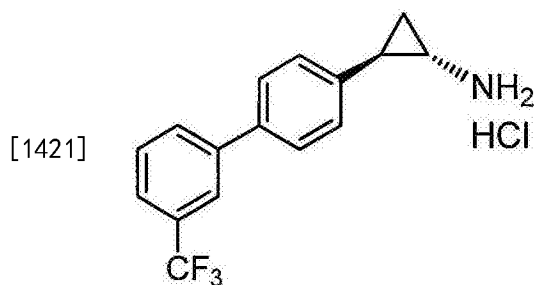
[1417] 中间体AG: ((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



[1419] 将(反式)-2-(4-溴苯基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(中间体R, 1g, 3.2mmol)、碳酸钾(1.31g, 9.6mmol)和3-(三氟甲基)苯基硼酸(0.73g, 3.8mmol)在乙腈:水(4:1)中的溶液脱气30mins。然后加入四三苯基膦钯(36mg, 0.032mmol), 再脱气10mins, 将该反应混合物在回流温度加热5h。完成后, 将该反应混合物倾入冰水(50mL), 用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。用水(70mL)、盐水(70mL)洗涤合并的萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 然后过滤, 蒸发。通过使用EtOAc:石油醚(2:8)的柱色谱法(SiO₂)纯化粗残余物, 得到((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-

联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.8g,66%),为白色固体。

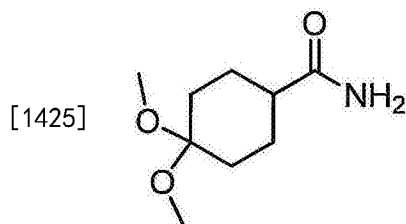
[1420] 中间体AH:(反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺盐酸盐



[1422] 在10℃在10min期限内将HCl的乙醚溶液(3mL)缓慢地滴加到((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体AG,200mg,0.53mmol)在乙醚(5mL)中的溶液中,然后搅拌4h。完成后,蒸发溶剂并将残余物与己烷(5mL)、乙醚(5mL)一起研磨,减压干燥,得到(反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺盐酸盐(140mg,77.8%),为白色固体。

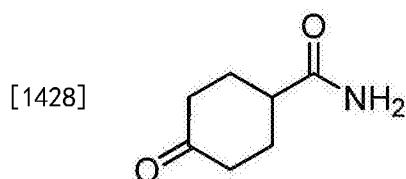
[1423] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.27 (q, 1H), 1.46 (五重峰, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.96 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.61 (br, 2H)。MS (M^+): 278.3。

[1424] 中间体AI:4,4-二甲氧基环己烷甲酰胺



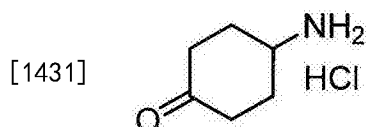
[1426] 在RT将HCl的甲醇溶液(2mL)加入到4-氧代环己烷羧酸乙酯(5g,29.41mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中,在RT搅拌3h,然后加入氨水(30mL),在90℃在密封试管内加热48h。完成后,蒸发溶剂。通过柱色谱法(SiO_2)纯化粗产物,得到4,4-二甲氧基环己烷甲酰胺(1.2g,31.8%),为白色固体。

[1427] 中间体AJ:4-氧代环己烷甲酰胺



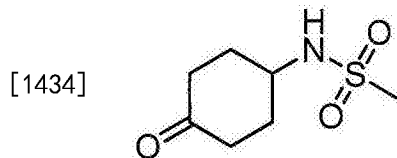
[1429] 将对-甲苯磺酸(500mg,2.90mmol)加入到4,4-二甲氧基环己烷甲酰胺(中间体AI,1.2g,7.36mmol)在丙酮-水(1:1)(20mL)中的溶液中,加热至60℃3h。完成后,将该反应混合物倾入冰水(20mL),用40%异丙醇的氯仿溶液(3X 30mL)萃取。用水、盐水洗涤合并的萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发。用10%二氯甲烷的石油醚溶液洗涤粗产物,得到4-氧代环己烷甲酰胺(410mg,45.55%),为白色固体。

[1430] 中间体AK:4-氨基环己酮盐酸盐



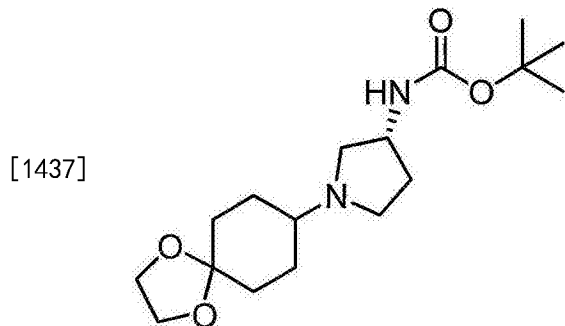
[1432] 在5℃将HCl的二噁烷溶液(1mL)滴加到4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.938mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中,在RT搅拌6h。完成后,蒸发溶剂,将固体残余物与Et₂O(10mL)一起研磨,干燥,得到4-氨基环己酮盐酸盐(150mg, 100%),为黄白色固体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1433] 中间体AL: N-(4-氧代环己基)甲磺酰胺



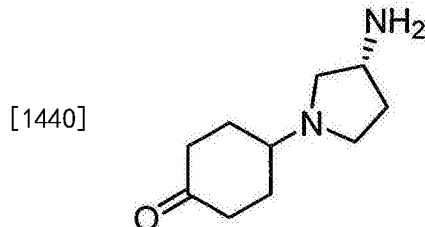
[1435] 将甲磺酰氯(1.83g, 16.07mmol)滴加到4-氨基环己酮盐酸盐(中间体AK, 1.5g, 13.39mmol)和K₂CO₃(6.46g, 46.87mmol)在ACN-THF(1:1)(30mL)中的溶液中,然后在RT搅拌16h。完成后,蒸发溶剂,用水(50mL)稀释粗残余物,用EtOAc(2X 50mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤和蒸发,得到N-(4-氧代环己基)甲磺酰胺(990mg, 38.6%),为白色固体。

[1436] 中间体AM: (1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯



[1438] 将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(0.76g, 4.88mmol)加入到吡咯烷-3-基氨基甲酸(R)-叔丁酯(1.0g, 5.36mmol)在DCE(65mL)中的溶液中,搅拌15mins。然后在0℃加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.55g, 7.32mmol),在RT搅拌16h。完成后,用DCM(50mL)稀释该反应混合物,用饱和NaHCO₃溶液(50mL)、水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发。通过SiO₂柱色谱法纯化粗残余物,用己烷:甲基叔丁基醚(80:20)洗脱,得到(1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯(1.53g, 96.8%)。

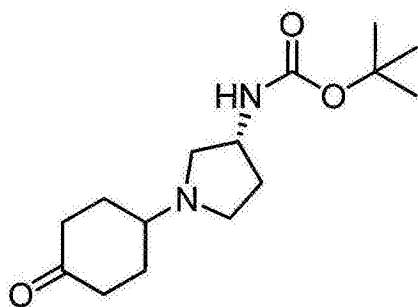
[1439] 中间体AN: (R)-4-(3-氨基吡咯烷-1-基)环己酮



[1441] 在15℃将HCl的1,4二噁烷溶液(5mL)加入到(1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁酯(中间体AM, 1.53g, 8.39mmol)在二噁烷(25mL)中的溶液中,在RT搅拌16h。完成后,加入饱和Na₂CO₃溶液(50mL),蒸发溶剂并将残余物与Et₂O一起研磨,干燥,得到(R)-4-(3-氨基吡咯烷-1-基)环己酮(0.61g, 71.5%)。

[1442] 中间体A0: (1-(4-氧代环己基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸(R)-叔丁基酯

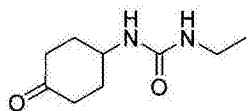
[1443]



[1444] 将二碳酸二叔丁酯 (1.77g, 9.98mmol) 加入到 (R)-4-(3-氨基吡咯烷-1-基) 环己酮 (0.61g, 3.34mmol) 在水 (6mL) 中的溶液中, 在RT搅拌2小时。完成后, 用DCM (50mL) 和AcOEt (50mL) 洗涤该反应混合物。用H₂O (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发。通过SiO₂柱色谱法纯化粗残余物, 使用己烷: 甲基叔丁基醚 (80:20) 洗脱, 得到 (1-(4-氧代环己基) 吡咯烷-3-基) 氨基甲酸 (R)-叔丁酯 (0.23g, 23.9%)。

[1445] 中间体AP: 1-乙基-3-(4-氧代环己基) 脲

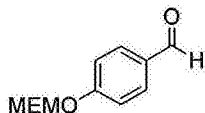
[1446]



[1447] 将异氰酸基乙烷 (237mg, 3.34mmol) 和三乙胺 (0.85mL, 6.68mmol) 加入到4-氨基环己酮盐酸盐 (中间体AK, 500mg, 3.34mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中, 在110℃搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂, 通过使用EtOAc: 石油醚 (3:7) 的 (SiO₂) 柱色谱法纯化粗残余物, 得到1-乙基-3-(4-氧代环己基) 脲 (600mg, 98%), 为棕色固体。

[1448] 中间体AQ: 4-((2-甲氧基乙氧基) 甲氧基) 苯甲醛

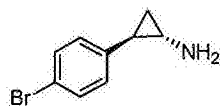
[1449]



[1450] 在0℃在30min期限内将4-羟基苯甲醛 (50g, 409mmol) 的THF (50mL) 溶液缓慢地滴加到氢化钠 (19.6g, 817mmol) 在THF (750mL) 中的混悬液中, 搅拌15min, 然后在0℃添加1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷 (MEM氯化物, 61.10g, 490mmol)。将该反应混合物在RT搅拌30min, 完成后, 倾入冰水 (500mL), 用EtOAc (2x 750mL) 萃取。用冰水 (500mL)、盐水 (500mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 得到4-((2-甲氧基乙氧基) 甲氧基) 苯甲醛 (52g, 50%), 为淡黄色液体。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

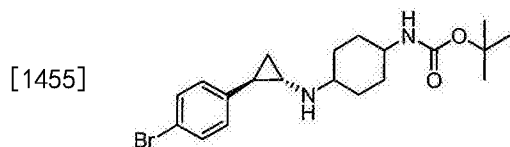
[1451] 中间体AR: (反式)-2-(4-溴苯基) 环丙胺

[1452]



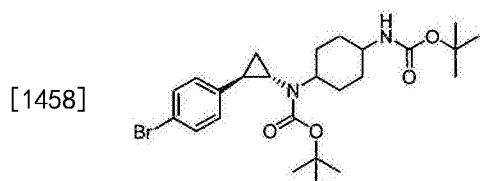
[1453] 在10℃向反式-2-(4-溴苯基) 环丙基氨基甲酸叔丁酯 (中间体R, 10g, 32.05mmol) 在1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液中加入HCl的二噁烷溶液 (50mL), 在RT搅拌20h。完成后, 蒸发溶剂, 将残余物溶于冰水, 用饱和NaHCO₃水溶液碱化, 用EtOAc (2x 100mL) 萃取, 用水、盐水洗涤合并的萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 得到 (反式)-2-(4-溴苯基) 环丙胺 (6.2g, 91%)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1454] 中间体AS: (4-(((反式)-2-(4-溴苯基) 环丙基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯



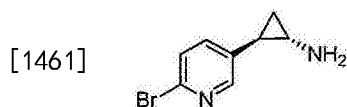
[1456] 将4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(5g, 23.58mmol)加入到(反式)-2-(4-溴苯基)环丙胺(中间体AR, 5g, 23.58mmol)在DCE(100mL)中的溶液中, 然后添加AcOH(1.41g, 23.58mmol)。将该混合物搅拌5min, 然后冷却至0℃, 此后加入三乙氧基硼氢化钠(8.9g, 42.45mmol)。将该反应混合物在RT搅拌16h, 完成后, 倾入饱和NaHCO₃水溶液, 用DCM(2x 100mL)萃取。用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。通过柱色谱法纯化粗残余物(SiO₂, 石油醚/EtOAc 7:3), 得到(4-(((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(6.2g, 64%)。

[1457] 中间体AT: ((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



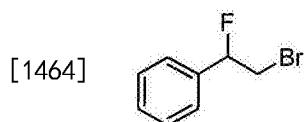
[1459] 将NaOH溶液(1.96g, 49mmol)加入到(4-(((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体AS, 5g, 12.25mmol)在1,4-二噁烷/H₂O 9:1(100mL)中的溶液中, 然后添加Boc酸酐(4g, 18.37mmol)。将该反应混合物在RT搅拌16h, 完成后, 倾入水(50mL), 用EtOAc(2x 50mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。通过柱色谱法纯化粗残余物(SiO₂, EtOAc/石油醚2:8), 得到((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(5.2g, 83%), 为无色液体。

[1460] 中间体AU: (反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙胺



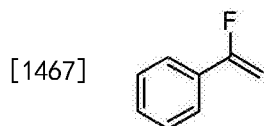
[1462] 通过中间体AR中所述的方法并且使用相应的原料(((反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯)合成该化合物, 得到1.2g标题化合物。

[1463] 中间体AV: (2-溴-1-氟乙基)苯



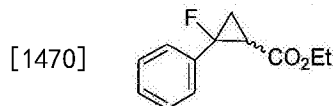
[1465] 在0℃将三乙胺三氢氟酸盐(36.3mL, 216.01mmol)和N-溴琥珀酰亚胺(30.75g, 172.8mmol)加入到苯乙烯(15g, 144.0mmol)在DCM(150mL)中的溶液中, 在RT搅拌16h。完成后, 用NH₄OH水溶液(150mL)中和该反应混合物, 用DCM(2x 200mL)萃取。用0.1N HCl溶液(100mL)、5%NaHCO₃溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 得到(2-溴-1-氟乙基)苯(25g, 85%), 为棕色液体。

[1466] 中间体AW: (1-氟乙基)苯



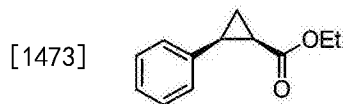
[1468] 在0℃将K⁰tBu (27.77g, 247.54mmol) 逐步加入到(2-溴-1-氟乙基)苯(中间体AV, 25g, 123.7) 在戊烷(250mL) 中的溶液中。将该反应混合物在回流温度搅拌1h, 完成后, 冷却至RT, 然后倾入冰水(150mL), 用己烷(2x200mL) 萃取。用5%NaHCO₃溶液(150mL)、0.05M HCl溶液(150mL)、水(150mL)、盐水(150mL) 洗涤合并的萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩, 得到(1-氟乙基)苯(13g, 86%), 为淡黄色液体。

[1469] 中间体AX: 2-氟-2-苯基环丙烷甲酸乙酯(顺式/反式)

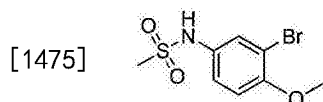


[1471] 将乙酰丙酮酸铜(II) (321mg, 1.23mmol) 溶于干DCM(10mL), 搅拌几分钟, 然后加入几滴苯肼。将该溶液在RT搅拌10min, 然后加入(1-氟乙基)苯(中间体AW, 5g, 40.98mmol) 在干DCM(50mL) 中的溶液。将该混合物加热至回流, 然后滴加重氨基醋酸乙酯(6.46ml, 61.47mmol) 在CH₂Cl₂中的溶液, 缓慢地搅拌60min。将该反应混合物在回流温度搅拌14h, 完成后, 冷却至室温, 用DCM(50ml) 稀释, 用Na₂CO₃溶液(25mL)、水(25mL) 和盐水(25mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。通过使用DCM: 己烷(10:90) 的(SiO₂) 柱色谱法纯化粗残余物, 得到2-氟-2-苯基环丙烷甲酸乙酯(顺式)(540mg, 6.3%) 和2-氟-2-苯基环丙烷甲酸乙酯(反式)(480mg, 5.6%)。

[1472] 中间体AY: 2-苯基环丙烷甲酸(顺式)-乙酯

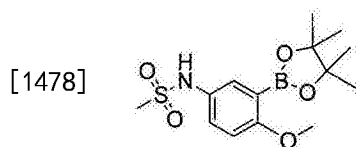


[1474] 将重氨基醋酸乙酯(10.09mL, 96.01mmol) 加入到苯乙烯(10g, 96.01mmol) 在干氯仿(200mL) 中的溶液中, 然后添加Cu(I)Cl(催化), 在60℃搅拌4h。完成后, 蒸发溶剂, 通过柱色谱法纯化粗残余物(SiO₂, EtOAc/石油醚1:9), 得到2-苯基环丙烷甲酸(顺式)-乙酯(1.7g, 9.3%), 为无色液体。中间体AZ: N-(3-溴-4-甲氧基苯基)甲磺酰胺



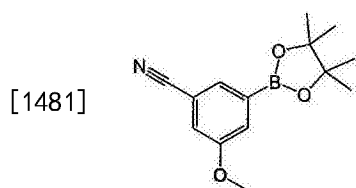
[1476] 在0℃将甲磺酰氯(55.82mL, 0.494mmol) 加入到3-溴-4-甲氧基苯胺(100mg, 0.494mmol) 在吡啶(1mL) 中的溶液中, 在RT搅拌2h。完成后, 将反应混合物倾入冰水(10mL), 用EtOAc(2x 15mL) 萃取。用水(3x 10mL)、盐水(15mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发。通过使用EtOAc: 己烷(3:7) 的(SiO₂) 柱色谱法纯化粗残余物, 得到N-(3-溴-4-甲氧基苯基)甲磺酰胺(137mg, 99%), 为白色固体。

[1477] 中间体BA: N-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲磺酰胺



[1479] 将N-(3-溴-4-甲氧基苯基)甲磺酰胺(中间体AZ,136mg,0.485mmol)、双(频哪酸)二硼(147mg,0.58mmol)和KOAc(87.3mg,0.888mmol)在二噁烷(5.5mL)中的溶液脱气30min,然后加入PdCl₂(dppf)₂(17.7mg,0.020mmol),将该反应混合物在100℃加热3h。完成后,将该反应混合物倾入水(10mL),用EtOAc(2x 15mL)萃取。用水(10mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发。通过柱色谱法纯化粗残余物(SiO₂,EtOAc:石油醚1:9),得到N-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲磺酰胺(100mg,63%),为白色固体。

[1480] 中间体BB:3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄腈



[1482] 通过中间体BA中所述的方法并且使用相应的原料(3-溴-5-甲氧基苄腈)合成该化合物,得到1.4g标题化合物,为白色固体。

[1483] 中间体BC(2-(5-溴噻吩-2-基)环丙烷甲酸(反式)-乙酯)、BD(2-(2-溴噻唑-5-基)环丙烷甲酸(反式)-乙酯)和BE(2-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)苯基)环丙烷甲酸(反式)-乙酯):

[1484] 通过与得到中间体T相同的方法(对烟醛进行Horner-Wadsworth-Emmons反应,得到中间体S,然后进行环丙烷化反应,得到中间体T)、以相应的如下列出的商购的醛为原料合成这些中间体:

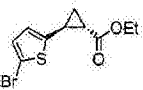
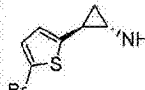
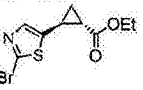
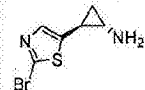
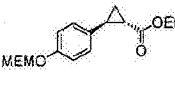
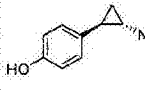
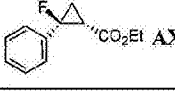
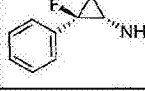
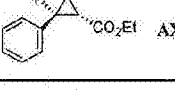
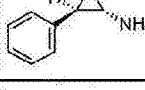
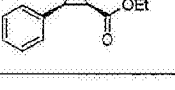
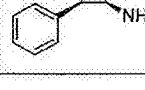
起始醛	中间体
	BC
	BD
AQ	BE

[1485] 中间体BF((反式)-2-(5-溴噻吩-2-基)环丙胺)、BG((反式)-2-(2-溴噻唑-5-基)环丙胺)、BH(4-((反式)-2-氨基环丙基)苯酚)、BI((顺式)-2-氟-2-苯基环丙胺)、BJ((反式)-2-氟-2-苯基环丙胺)和BK((顺式)-2-苯基环丙胺)

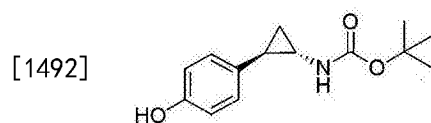
[1487] 通过与得到中间体X相同的方法(水解2-(吡啶-3-基)环丙烷甲酸(反式)-乙酯,得到中间体U,然后进行Curtius反应,首先得到中间体V,然后得到中间体W,最终Boc-脱保护得到中间体X)、使用相应的中间体由中间体T合成这些中间体。

[1488] 以盐酸盐得到中间体BF、BH和BK。

[1489] 在Boc-脱保护步骤时酸处理后用饱和NaHCO₃水溶液碱化中间体BG、BI和BJ,得到游离碱。

起始中间体	中间体	¹ H-NMR 和 MS数据
 BC	 BF	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆ D ₂ O 交换) δ (ppm): 7.05 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.28 (q, J = 6.4Hz, 1H); 质量(M+H): 217.94
 BD	 BG	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆ D ₂ O 交换) δ (ppm): 7.48 (s, 1H), 2.9-2.85 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H); 质量(M+H): 218.91 / 220.92
 BE	 BH	¹ HNMR (400 MHz, D ₂ O) δ (ppm): 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.6Hz, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 1H).
 AX (顺式)	 BI	不经进一步纯化将粗产物用于下一步
 AX (反式)	 BJ	不经进一步纯化将粗产物用于下一步
 AY	 BK	¹ HNMR (400 MHz, D ₂ O) δ (ppm): 7.44-7.34 (m, 4H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H); 质量(M+H): 134.08

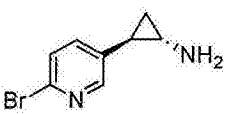
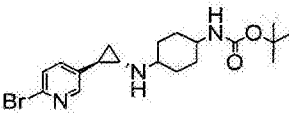
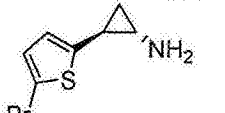
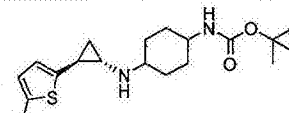
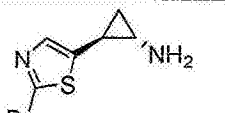
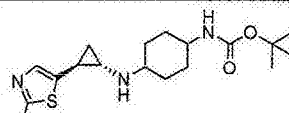
[1491] 中间体BL: ((反式)-2-(4-羟基苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



[1493] 将K₂CO₃ (20.36g, 147.56mmol) 和 (Boc)₂O (16.8mL, 70.27mmol) 加入到4-((反式)-2-氨基环丙基)苯酚盐酸盐 (中间体BI, 13g, 70.27mmol) 在1,4-二噁烷 (78mL) 和水 (195mL) 中的溶液中,在RT搅拌16h。完成后,将该反应混合物倾入水 (300mL),用EtOAc (2x 200mL) 萃取。用水 (75mL)、盐水 (75mL) 洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。通过柱色谱法纯化粗残余物 (SiO₂, EtOAc/石油醚3:7),得到((反式)-2-(4-羟基苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (14g, 80%),为棕色浓稠粘性液体。

[1494] 中间体BM((4-(((反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯)BN((4-(((反式)-2-(5-溴噻吩-2-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯)和BO((4-(((反式)-2-(2-溴噻唑-5-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯)

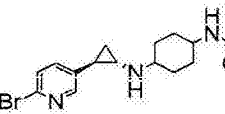
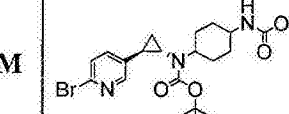
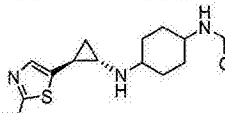
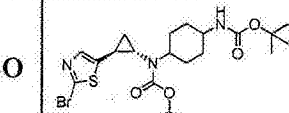
[1495] 通过与得到中间体AS所述相同的方法、使用相应起始的中间体由中间体AR (还原烷基化) 合成这些中间体。

	起始中间体	中间体
[1496]	 AU	 BM
	 BF	 BN
	 BG	 BO

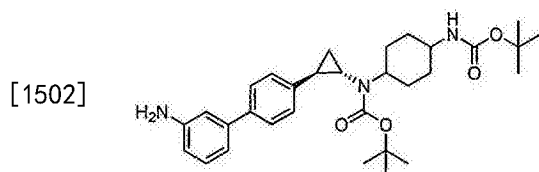
[1497] 中间体BP(((反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯)和

[1498] BQ(((反式)-2-(2-溴噻唑-5-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯)

[1499] 通过与得到中间体AT所述相同的方法、使用相应起始的中间体由中间体AS(Boc-保护)合成这些中间体。

	起始中间体	中间体
[1500]	 BM	 BP
	 BO	 BQ

[1501] 中间体BR: ((反式)-2-(3'-氨基-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

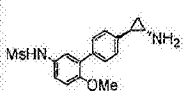
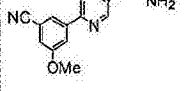
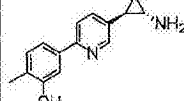


[1503] 将((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸酯(中间体AT, 1.5g, 3.32mmol)、(3-氨基苯基)硼酸(484mg, 2.35mmol)和K₂CO₃(805mg, 5.88mmol)在ACN-H₂O 8:2(20vol)中的溶液脱气15min, 然后加入Pd(PPh₃)₄(68mg, 0.06mmol)。将该反应混合物在90℃搅拌16h, 完成后, 倾入冰水, 用EtOAc(2x 50mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。通过柱色谱法纯化粗残余物(SiO₂, EtOAc:石油醚3:7), 得到((反式)-2-(3'-氨基-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.23g, 71%), 为树胶状固体。

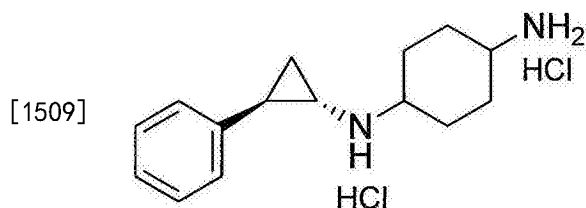
[1504] 中间体BS (N-(4'-((反式)-2-氨基环丙基)-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基) 甲磺酰胺), BT (3-(5-((反式)-2-氨基环丙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄腈) 和BU (5-(5-((反式)-2-氨基环丙基)吡啶-2-基)-2-甲基苯酚)

[1505] 按照所述的得到中间体R的相同方法,由中间体AH(中间体R与3-(三氟甲基) 苯基硼酸Suzuki偶合,得到中间体AG,随后进行Boc-脱保护,得到中间体R)、通过使用相应的起始中间体和商购或如下举出的硼酸或酯衍生物合成这些中间体。

[1506] 以盐酸盐得到这些中间体。

起始中间体	中间体	¹ H-NMR 和 MS数据
 R	 BS	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.47 (s, 1H), 8.40-8.32 (brs, 3H), 7.38 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.88-2.82 (brs, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H); 质量 (M+H): 331.3
 M	 BT	¹ HNMR (400 MHz, D ₂ O) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H); 质量(M+H): 266.2
	 BU	¹ HNMR (400 MHz, D ₂ O) δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H); 质量(M+H): 241.0

[1508] 实施例1:N1-((反式)-2-苯基环丙基) 环己烷-1,4-二胺二盐酸盐



[1510] 步骤1:

[1511] 将乙酸 (586mg, 9.77mmol) 加入到反式-2-苯基环丙胺 (1.3g, 9.77mmol) 和4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯 (2.08g, 9.77mmol) 在DCE (26mL) 中的溶液中,搅拌5mins。。然后在0℃加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.72g, 17.5mmol), 在RT搅拌5h。完成后,用DCM (50mL)、水 (50mL)、盐水 (50mL) 稀释该反应混合物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发。通过柱色谱法、使用SiO₂、通过用EtOAc:石油醚 (1:9) 洗脱纯化粗残余物,得到4-(反式-2-苯基环丙基氨基) 环己基氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 77.6%), 为淡黄色液体。

[1512] 步骤2:

[1513] 在15℃将HCl的1,4二噁烷溶液 (10mL) 加入4-(反式-2-苯基环丙基氨基) 环己基氨基甲酸叔丁酯 (2.45g, 7.57mmol) 在二噁烷 (25mL) 中的溶液中,在RT搅拌16h。完成后,蒸发溶剂,将残余物与Et₂O一起研磨,干燥,得到N1-((反式)-2-苯基环丙基) 环己烷-1,4-二胺二盐酸盐 (1.5g, 67.5%), 为黄白色固体。

[1514] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.66-9.56 (brd, 2H) , 8.15-8.11 (d, 3H) , 7.32-7.16 (m, 5H) , 3.33 (brs, 1H) , 3.24-3.16 (m, 1H) , 2.99 (brs, 1H) , 2.91 (brs, 1H) , 2.55 (brs, 1H) , 2.17 (brs, 1H) , 2.0 (m, 1H) , 1.96-1.75 (m, 4H) , 1.63-1.43 (m, 2H) , 1.4-1.3 (m, 1H) ,

1.29-1.26 (m, 1H); 质量 (M+H): 231.34。

[1515] 上述得到的N1-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺是4种异构体的混合物,其相当于有关环丙基环的(反式)构象(分别为(1R,2S)和(1S,2R))与有关环己烷环的顺式和反式构象的2种不同的组合。如下对这些单一异构体各自进行合成:

[1516] 实施例2: (顺式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐

[1517] 步骤1:

[1518] 在0℃向反式-2-苯基环丙胺(1.1g, 8.2mmol)在EtOH(6mL)中的溶液中加入D(-)酒石酸(1.24g, 8.2mmol),在RT搅拌1h。完成后,过滤固体,干燥,得到反式-2-苯基环丙胺,为酒石酸盐(2.15g, 91.8%)。将该盐溶于异丙醇(IPA):水(3:1)(20mL),在70℃搅拌2h。将澄清溶液冷却至RT。通过过滤收集分离的固体,溶于水(50mL),用NaOH溶液碱化,用EtOAc(2x 50mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到(1S,2R)-2-苯基环丙胺(510mg, 46.3%)。

[1519] 步骤2:

[1520] 在0℃向(1S,2R)-2-苯基环丙胺(450mg, 3.38mmol)、4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(792mg, 3.72mmol)和乙酸(202mg, 3.38mmol)在DCE(10mL)中的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.29g, 6.09mmol),在RT搅拌3h。完成后,蒸发溶剂,将粗残余物溶于水(25mL),用NaHCO₃碱化,用EtOAc(2x 25mL)萃取。用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤和蒸发。通过柱色谱法、使用SiO₂、通过用EtOAc:石油醚(3:7)洗脱纯化粗产物,得到((反式)-4-(((1S,2R)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(210mg, 18.8%)和((顺式)-4-(((1S,2R)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(280mg, 25.1%)。

[1521] 步骤3:

[1522] 在10℃向((顺式)-4-(((1S,2R)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(190mg, 0.57mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中滴加HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL),在RT搅拌16h。完成后,蒸发溶剂,将固体与Et₂O一起搅拌,过滤,干燥,得到(顺式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐(110mg, 71.89%),为黄白色固体。

[1523] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.5 (brs, 2H), 8.12 (brs, 3H), 7.17-7.32 (m, 5H), 3.24 (brs, 2H), 2.98 (brs, 1H), 2.57 (brs, 1H), 1.98-1.74 (m, 8H), 1.61 (brs, 1H), 1.28 (m, 1H); 质量 (M+H): 231.27; [α]_D²⁸: +57.50 (C=0.54%, 在DMSO中)。

[1524] 实施例3: (反式)-N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐

[1525] 按照与实施例2中所述相同的方法合成该化合物,但对步骤3中作为中间体的((反式)-4-(((1S,2R)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯进行Boc-脱保护反应,得到120mg(收率=59.4%),为黄白色固体。

[1526] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.52 (brs, 2H), 8.03 (brs, 3H), 7.33-7.16 (m, 5H), 3.17 (brs, 1H), 2.9 (brm, 2H), 2.16 (brs, 2H), 2.03 (brd, 2H), 1.54-1.25 (m, 6H); 质量 (M+H): 231.28; [α]_D^{28.1}: +67.04° (C=0.53%, 在DMSO中)。

[1527] 实施例4: (顺式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐

[1528] 步骤1:

[1529] 在0℃向反式-2-苯基环丙胺(从实施例2中的步骤1所述反应母液中回收的粗产

物) (0.8g, 6.01mmol) 在EtOH (5.4mL) 中的溶液中加入L (+) 酒石酸 (0.90g, 6.01mmol), 在RT 搅拌1h。完成后, 过滤固体, 干燥, 得到反式-2-苯基环丙胺, 为酒石酸盐 (1.5g, 88.2%)。将盐溶于 (IPA): 水 (3:1) (15mL), 在70℃搅拌2h。将澄清溶液冷却至RT。通过过滤收集分离的固体, 溶于水 (50mL), 用NaOH溶液碱化, 用EtOAc (2x 50mL) 萃取。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到 (1R, 2S)-2-苯基环丙胺 (320mg)。

[1530] 步骤2:

[1531] 在0℃向 (1R, 2S)-2-苯基环丙胺 (280mg, 1.21mmol)、4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯 (309mg, 1.45mmol) 和乙酸 (72mg, 1.21mmol) 在DCE (8mL) 中的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (461mg, 2.17mmol), 在RT搅拌3h。完成后, 蒸发溶剂, 将粗残余物溶于水 (25mL), 用NaHCO₃处理, 用EtOAc (2x 25mL) 萃取。用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发。通过柱色谱法、使用SiO₂、通过用EtOAc: 石油醚 (3:7) 洗脱纯化粗产物, 得到 ((顺式)-4-(((1R, 2S)-2-苯基环丙基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (180mg, 25.35%) 和 ((反式)-4-(((1R, 2S)-2-苯基环丙基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (210mg, 29.5%)。

[1532] 步骤3:

[1533] 在10℃向 ((顺式)-4-(((1R, 2S)-2-苯基环丙基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (160mg, 0.48mmol) 在1, 4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中滴加HCl的1, 4-二噁烷溶液 (2mL), 在RT搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂, 将固体与Et₂O一起搅拌, 过滤, 干燥, 得到 (顺式)-N1-((1R, 2S)-2-苯基环丙基) 环己烷-1, 4-二胺盐酸盐 (80mg, 58.3%), 为黄白色固体。

[1534] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.54 (brs, 2H), 8.14 (brs, 3H), 7.35-7.15 (m, 5H), 3.33 (brs, 1H), 3.25 (brs, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.03-1.67 (m, 8H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.28 (q, 1H); 质量 (M+H): 231.27; [α]_D^{28.5}: -65.70° (C=0.5%, 在DMSO中)。

[1535] 实施例5: (反式)-N1-((1R, 2S)-2-苯基环丙基) 环己烷-1, 4-二胺盐酸盐

[1536] 按照与实施例4中所述相同的方法合成该化合物, 但在步骤3中对 ((反式)-4-(((1R, 2S)-2-苯基环丙基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯进行Boc-脱保护反应, 得到95mg (收率=50.8%), 为黄白色固体。

[1537] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆, D₂O交换) δ (ppm): 7.32 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.24 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.17 (d, J=8Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.57-1.28 (m, 6H); 质量 (M+H): 231.25; [α]_D^{28.5}: -60.19° (C=0.54%, 在DMSO中)。

[1538] 使用如下可选方法, 得到 (反式)-N1-((1R, 2S)-2-苯基环丙基) 环己烷-1, 4-二胺:

[1539] 在室温 (22-25℃) 向充分搅拌的 (1R, 2S)-2-苯基环丙胺 (0.752g 5.64mmol) 在甲醇 (10ml) 中的溶液中加入分子筛 (1.0g), 然后在10℃加入叔-丁基-4-氧代环己基氨基甲酸酯 (1.07g, 5.0mmol), 搅拌5min。在0-5℃向该反应混合物中加入乙酸 (0.028ml, 0.5mmol), 在室温搅拌3h。将该反应混合物冷却至-25-至-30℃, 在相同温度逐步加入硼氢化钠 (0.229g, 6.02mmol)。将该反应混合物搅拌3h, 使反应温度升至室温。

[1540] 通过TLC (EtOAc/己烷8:2) 监测反应进程。反应完成后, 用硅藻土过滤出无机物。蒸发滤液, 将粗残余物溶于水 (20ml) 和DCM (20ml) 混合物, 用5% NaOH水溶液碱化 (至pH 10)。分离DCM层, 再用DCM (20ml) 萃取水层。用水 (20ml) 和10% 盐水溶液 (20ml) 洗涤合并的有机

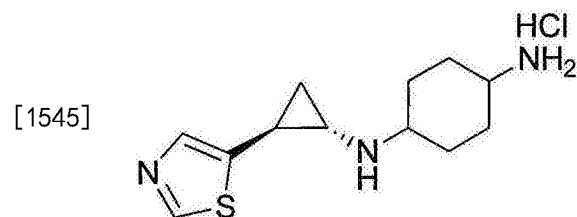
萃取物,用无水硫酸钠干燥,过滤,完全蒸发。通过在室温在2%EtOAc的己烷溶液中搅拌2h纯化粗产物,得到叔-丁基-4-((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)环己基氨基甲酸酯,为黄白色固体(0.90g,54%)。

[1541] 在10-15℃向充分搅拌的叔-丁基-4-((1R,2S)-2-苯基环丙基氨基)环己基氨基甲酸酯(0.8g,2.42mmol)在1,4-二噁烷(10ml)中的溶液中缓慢地加入15%HCl的二噁烷溶液(8ml),在室温搅拌20h。通过HPLC监测反应进程。反应完成后,减压除去溶剂。将残余物混悬于二异丙基醚(15ml),在室温搅拌1h,过滤,真空干燥。通过在室温在二异丙基醚(15ml)中搅拌2h进一步纯化粗产物。过滤出固体,得到(反式)-N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(0.57g,77%) (通过银量滴定法测定存在二盐酸盐形式),为黄白色固体。

[1542] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.74 (bs, 2H), 8.18 (bs, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (m, 1H); 质量(M+H): 231.5。

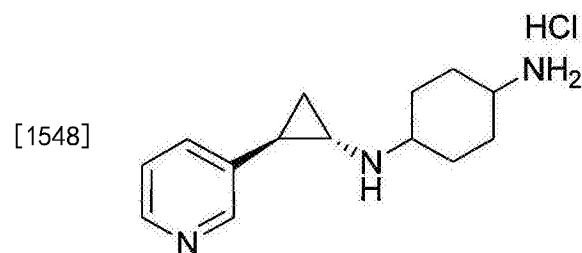
[1543] 按照对实施例1所述的方法、通过使用相应的中间体合成如下化合物。步骤2仅在用于还原氨基化(步骤1)的包含Boc(叔丁基氧基羰基)保护基的中间体的情况下进行。

[1544] 实施例6:N1-((反式)-2-(噻唑-5-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐



[1546] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 - D_2O 交换) δ (ppm): 8.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.3-3.18 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.25-1.98 (brm, 3H), 1.7-1.35 (brm, 5H); 质量(M+H): 238.19。

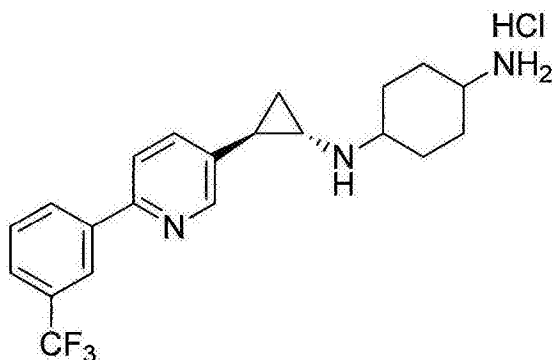
[1547] 实施例7:N1-((反式)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐



[1549] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ (ppm): 8.64 (2H, d), 8.32 (1H, d), 7.98 (1H, t), 3.37 (2H, m), 3.22 (2H, m), 2.77-2.72 (1H, m), 2.25-2.12 (3H, m), 1.92-1.46 (7H, m), 质量(M+H): 232.34。

[1550] 实施例8:N1-((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐

[1551]



[1552] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ (ppm): 8.60 (s, 1H), 8.20–8.00 (m, 3H), 7.90 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.76–7.72 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.40 (br, 1H), 3.60–3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.20–2.00 (m, 2H), 1.97–1.67 (m, 5H), 1.65 (m, 1H), 1.60–1.40 (m, 1H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 376.3。

[1553] 实施例9: N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐

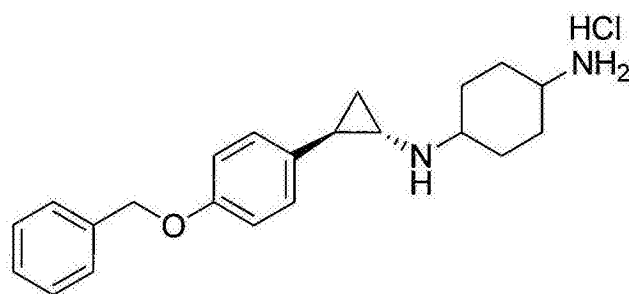
[1554]



[1555] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.65–9.48 (brd, 2H), 8.1 (s, 3H), 7.95 (m, 2H), 7.7 (m, 4H), 7.3 (d, 2H), 3.2 (brd, 1H), 2.9 (brd, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.2 (brd, 2H), 2.05 (brd, 2H), 1.86–1.76 (m, 2H), 1.6–1.25 (m, 5H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 375.29。

[1556] 实施例10: N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐

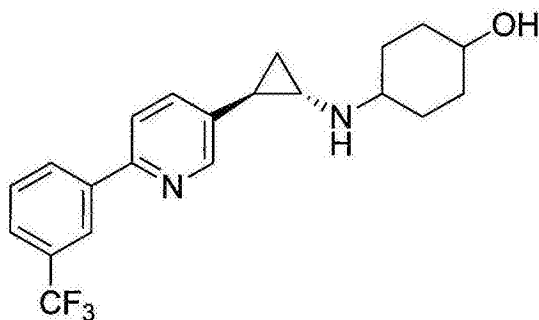
[1557]



[1558] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.64–9.45 (brd, 2H), 8.2–8.05 (brd, 3H), 7.48–7.3 (m, 5H), 7.15 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.2–3.15 (brs, 1H), 2.9 (brs, 1H), 2.82 (brs, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.18 (brd, 2H), 2.05 (brd, 2H), 1.9 (brs, 1H), 1.58–1.27 (m, 4H), 1.22 (m, 1H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 337.31。

[1559] 实施例11: 4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己醇

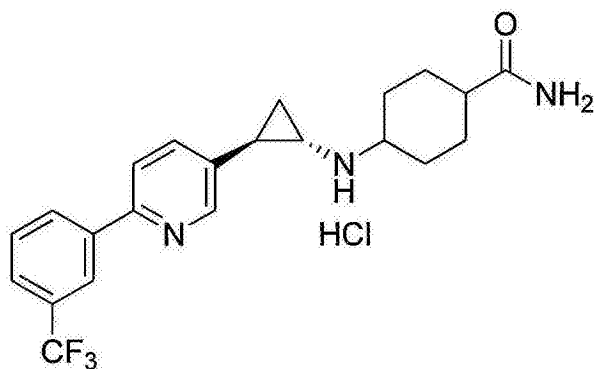
[1560]



[1561] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 8.32–8.26 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.91 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.11 (brs, 1H), 3.84–3.65 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 1H), 3.33 (brs, 1H), 2.87 (brs, 1H), 2.28–2.03 (m, 3H), 1.90–1.70 (m, 4H), 1.68–1.57 (m, 1H), 1.55–1.40 (m, 1H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 377.2。

[1562] 实施例12: 4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己烷甲酰胺盐酸盐

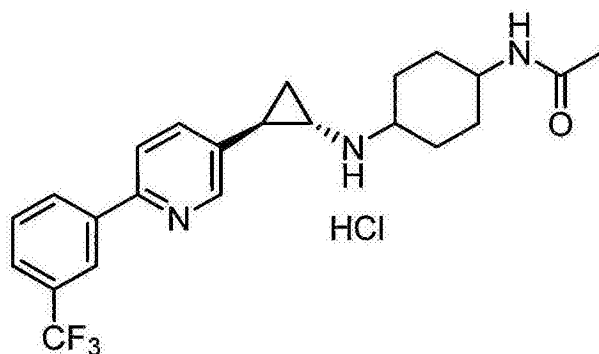
[1563]



[1564] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ (ppm): 8.80 (brs, 1H), 8.50–8.40 (brs, 1H), 8.38–8.26 (m, 2H), 8.20–8.00 (m, 2H), 7.95–7.83 (m, 1H), 3.65–3.25 (m, 3H), 2.96–2.82 (m, 1H), 2.75–2.54 (m, 1H), 2.47–2.30 (m, 1H), 2.20–1.80 (m, 7H), 1.70–1.50 (m, 1H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 404.3。

[1565] 实施例13: N-(4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)乙酰胺盐酸盐

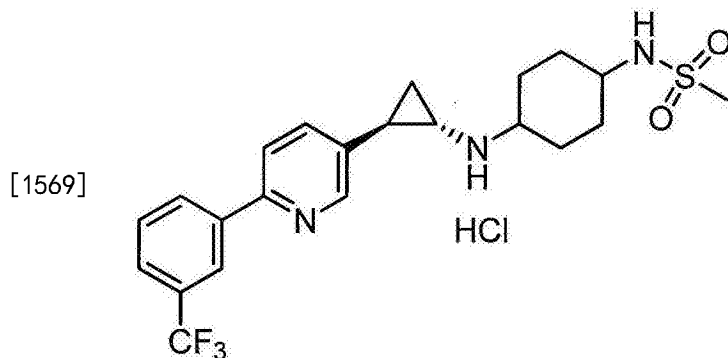
[1566]



[1567] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.88 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.38–3.24 (m, 1H), 2.92–2.80 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 2H), 2.17–2.03 (m, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.94–1.72 (m, 4H), 1.70–1.57 (m, 1H), 1.50–1.35 (m, 2H)。质量 ($\text{M}+\text{H}$): 418.2。

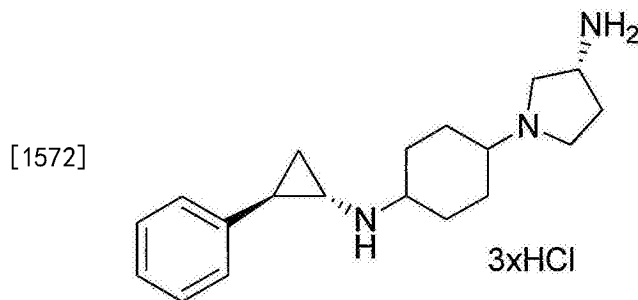
[1568] 实施例14: N-(4-(((反式)-2-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)

环己基) 甲磺酰胺盐酸盐



[1570] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.41–8.32 (m, 1H), 8.28–8.22 (m, 2H), 8.12 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3.3.52–3.26 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.91–2.80 (m, 1H), 2.36–1.96 (m, 4H), 1.88–1.58 (m, 4H), 1.56–1.42 (m, 2H)。质量 ($\text{M}+\text{H}$): 454.1。

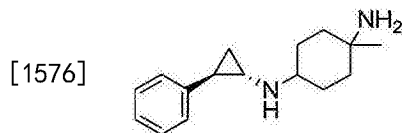
[1571] 实施例15: (R)-1-(4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)吡咯烷-3-胺三盐酸盐



[1573] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) δ 10.71–10.45 (m, 1H), 9.61–9.50 (brs, 1H), 9.49–9.34 (brs, 1H), 8.09 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H), 7.98 (quin, 2H), 4.85–4.20 (m, 7H), 4.08–3.92 (m, 1H), 3.82–3.65 (m, 1H), 3.47–3.38 (m, 1H), 3.10–2.32 (m, 11H), 2.07 (q, 1H)。质量 ($\text{M}+\text{H}$): 300.1。

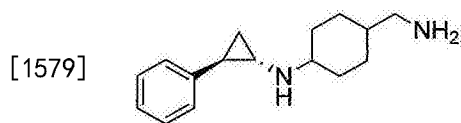
[1574] 按照对实施例1所述的方法、通过使用相应的中间体和商购试剂合成如下化合物。步骤2仅应用于那些用于还原氨基化(步骤1)的包含Boc(叔丁基氧基羰基)保护基的中间体。

[1575] 实施例16: 1-甲基-N4-(((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1577] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.45–7.30 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.55–3.42 (m, 1H), 3.05–2.98 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.28–2.20 (m, 2H), 2.18–1.98 (m, 2H), 1.87–1.64 (m, 4H), 1.62–1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 3H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 245.33。得到盐酸盐的化合物。

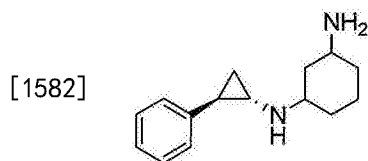
[1578] 实施例17: 4-(氨基甲基)-N-(((反式)-2-苯基环丙基)环己胺



[1580] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.33–7.25 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 3H), 3.45 (brs, 1H), 2.98

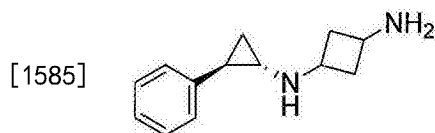
(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.95–2.92 (m, 1H), 2.82 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.57–2.55 (m, 1H), 2.28–2.26 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 4H), 1.73–1.70 (m, 3H), 1.62–1.58 (m, 2H), 1.45–1.39 (m, 1H); 质量 ($M+H$): 245.29。得到化合物, 为盐酸盐。

[1581] 实施例18: N1-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,3-二胺



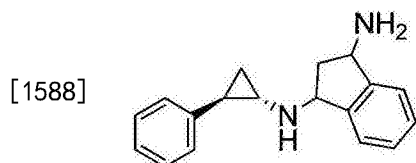
[1583] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 - D_2O 交换) δ (ppm): 7.33 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.1–4.0 (m, 1H), 4.0–3.9 (m, 1H), 2.96–2.86 (m, 1H), 2.5–2.43 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 2H), 1.88–1.76 (m, 2H), 1.75–1.63 (m, 3H), 1.62–1.48 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 1H); 质量 ($M+H$): 231.29。得到化合物, 为盐酸盐。

[1584] 实施例19: N1-((反式)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺



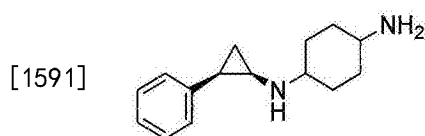
[1586] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 - D_2O 交换) δ (ppm): 7.33 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.25 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.1–4.0 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.74–2.60 (m, 2H), 2.5–2.42 (m, 3H), 1.48 (五重峰, 1H), 1.33 (q, 1H); 质量 ($M+H$): 203.0。得到化合物, 为盐酸盐。

[1587] 实施例20: N1-((反式)-2-苯基环丙基)-2,3-二氢-1H-茚-1,3-二胺



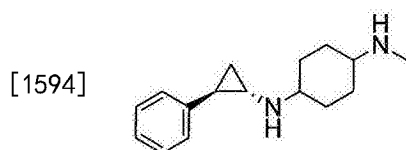
[1589] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.70–7.53 (m, 4H), 7.46–7.30 (m, 3H), 7.17 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.40–5.30 (m, 1H), 5.14–5.04 (m, 1H), 3.05–2.93 (m, 2H), 2.78–2.64 (m, 1H), 2.54–2.32 (m, 1H), 1.62–1.42 (m, 2H); 质量 ($M+H$): 265.3。得到化合物, 为盐酸盐。

[1590] 实施例21: N1-((顺式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1592] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 - D_2O 交换) δ : 7.46–7.30 (m, 5H), 3.03–2.88 (m, 2H), 2.52–2.45 (m, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.94–1.58 (m, 3H), 1.54–1.20 (m, 5H); 质量 ($M+H$): 231.18。得到化合物, 为盐酸盐。

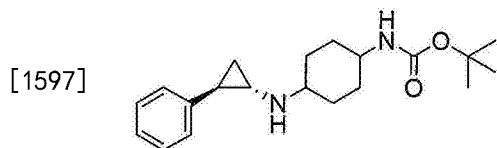
[1593] 实施例22: N1-甲基-N4-((反式)-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1595] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.61–7.34 (m, 3H), 7.30–7.20 (m, 2H), 3.70–3.58 (brs, 1H),

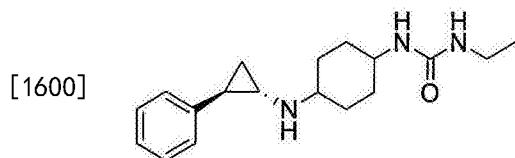
3.53-3.33 (m, 1H), 3.22-2.95 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.63-2.47 (brs, 1H), 2.42-2.22 (m, 2H), 2.18-1.85 (m, 5H), 1.45-1.65 (m, 3H); 质量 (M+H): 245.1。得到化合物, 为盐酸盐。

[1596] 实施例23: 4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯



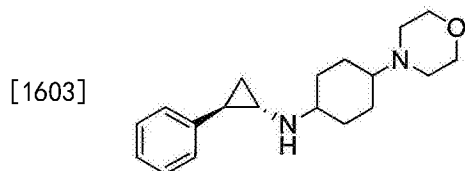
[1598] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (旋转异构体1:1): 7.28-7.23 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.62 (brs, 0.5H), 4.35 (brs, 0.5H), 3.63 (brs, 0.5H), 3.39 (brs, 0.5H), 2.79 (brs, 0.5H), 2.69-2.57 (m, 0.5H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33-1.00 (m, 5H); 质量 (M+H): 331.27。得到该化合物, 为游离胺。

[1599] 实施例24: 1-乙基-3-(4-(((反式)-2-苯基环丙基)氨基)环己基)脲



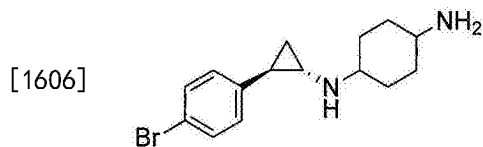
[1601] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ - D_2O 交换) δ : 7.33 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.36-3.14 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 3H); 质量 (M+H): 302.26。得到化合物, 为盐酸盐。

[1602] 实施例25: 4-吗啉代-N-(((反式)-2-苯基环丙基)环己基)胺



[1604] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.68 (m, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.53 (brs, 4H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 5H), 1.10-1.02 (m, 1H), 1.01-0.96 (m, 1H); 质量 (M+H): 301.2。得到该化合物, 为游离胺。

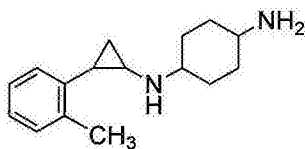
[1605] 实施例26: N1-(((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)环己基)乙烷-1,4-二胺



[1607] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.56 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.40-2.19 (m, 2H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.70-1.44 (m, 4H); 质量 (M+H): 309.06。得到化合物, 为盐酸盐。

[1608] 实施例27: N1-(2-(邻-甲苯基)环丙基)环己基乙烷-1,4-二胺

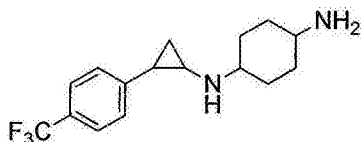
[1609]



[1610] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.22–7.12 (m, 3H), 7.04–6.98 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 1H), 3.22–3.08 (m, 2H), 2.72–2.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.25–2.16 (m, 1H), 2.15–1.92 (m, 4H), 1.70–1.50 (m, 3H), 1.32–1.24 (m, 1H); 质量 (M+H): 245.22。得到化合物, 为盐酸盐。

[1611] 实施例28: N1-(2-(4-(三氟甲基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

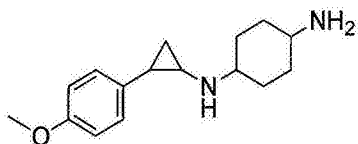
[1612]



[1613] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6-\text{D}_2\text{O}$ 交换) δ : 7.73–7.63 (m, 2H), 7.50–7.36 (m, 2H), 3.26–3.10 (m, 1H), 3.07–2.92 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.90–1.67 (m, 5H), 1.60–1.32 (m, 4H); 质量 (M+H): 299.24。得到化合物, 为盐酸盐。

[1614] 实施例29: N1-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

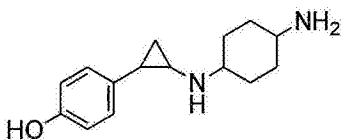
[1615]



[1616] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.16–7.08 (m, 2H), 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.44–3.38 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 0.5H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.52–2.44 (m, 0.5H), 2.43–2.30 (m, 2H), 2.24–2.14 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 3H), 1.62–1.51 (m, 3H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.37 (q, 1H); 质量 (M+H): 261.26。得到化合物, 为盐酸盐。

[1617] 实施例30: 4-(2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)苯酚

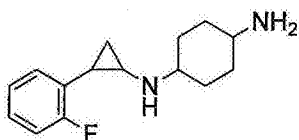
[1618]



[1619] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6-\text{D}_2\text{O}$ 交换) δ : 6.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.24–3.15 (m, 1H), 3.07–2.95 (m, 1H), 2.87–2.78 (m, 1H), 2.45–2.36 (m, 1H), 2.22–2.11 (m, 2H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.94–1.75 (m, 1H), 1.58–1.34 (m, 4H), 1.26–1.18 (m, 1H); 质量 (M+H): 247.22。得到该化合物, 为盐酸盐。

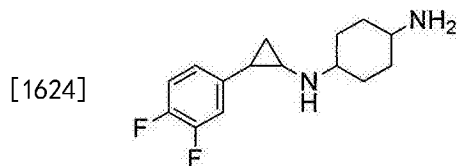
[1620] 实施例31: N1-(2-(2-氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1621]



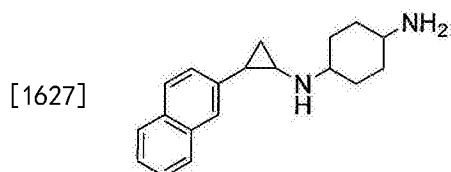
[1622] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.33–7.31 (m, 1H), 7.29–7.26 (m, 3H), 3.52–3.30 (m, 2H), 3.17–3.06 (m, 2H), 2.73–2.61 (m, 1H), 2.36–2.33 (m, 1H), 2.17–2.20 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 4H), 1.58–1.45 (m, 4H); 质量 (M+H): 249.23。得到该化合物, 为盐酸盐。

[1623] 实施例32:N1-(2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



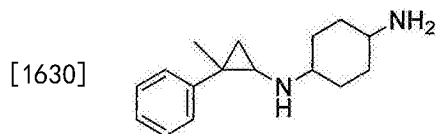
[1625] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.27–7.12 (m, 2H), 7.08–7.00 (m, 1H), 3.56–3.46 (m, 1H), 3.46–3.34 (m, 1H), 3.24–3.14 (m, 1H), 3.05–2.97 (m, 1H), 2.68–2.60 (m, 1H), 2.58–2.48 (m, 1H), 2.38–2.25 (m, 1H), 2.38–2.25 (m, 1H), 2.23–2.15 (m, 1H), 2.14–1.90 (m, 4H), 1.70–1.50 (m, 3H), 1.43 (q, 1H); 质量 (M+H): 267.21。得到该化合物,为盐酸盐。

[1626] 实施例33:N1-(2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



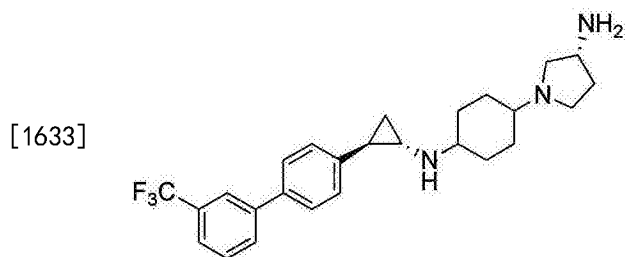
[1628] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6-\text{D}_2\text{O}$ 交换) δ : 7.93–7.83 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (quin, 2H), 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.10–2.97 (m, 2H), 2.68–2.60 (m, 1H), 2.24–2.15 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.62–1.35 (m, 6H); 质量 (M+H): 281.14。得到该化合物,为盐酸盐。

[1629] 实施例34:N1-(2-甲基-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺



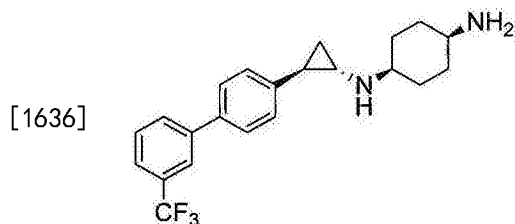
[1631] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.40–7.30 (m, 4H), 7.27–7.21 (m, 1H), 3.58–3.46 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.54–2.28 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 2.16–1.92 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.62–1.52 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 1H); 质量 (M+H): 245.22。得到该化合物,为盐酸盐。

[1632] 实施例35:(R)-1-(4-(((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)吡咯烷-3-胺



[1634] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.76–7.62 (m, 3H), 7.2 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.2 (brs, 2H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.72–3.62 (m, 2H), 3.10–3.01 (m, 1H), 2.70–2.56 (m, 2H), 2.34–2.20 (m, 2H), 2.18–2.02 (m, 3H), 2.00–1.86 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H); 质量 (M+H): 444.3。得到化合物,为盐酸盐。

[1635] 实施例36:(顺式)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1637] 步骤1:

[1638] 将L(+)-扁桃酸(2.7g, 18.05mmol)加入到(反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺(衍生自中间体AH的游离胺, 5g, 18.05mmol)在EtOH/H₂O 1:9 (25vols)中的溶液中, 回流2h。形成澄清溶液后, 将该反应混合物冷却至RT (16h)。过滤出沉淀的固体, 溶于水(100mL), 用NaHCO₃水溶液碱化, 用EtOAc (2x 100mL) 萃取。用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到(1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺(1.3g), 为浅黄色固体。

[1639] 步骤2:

[1640] 在0℃将4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(999mg, 4.69mmol)、乙酸(280mg, 4.69mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.78g, 8.44mmol)加入到(1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺(1.3g, 4.69mmol)在DCE (10mL)中的溶液中, 在RT搅拌3h。反应完成后, 蒸发溶剂, 将粗残余物溶于水(25mL), 用NaHCO₃洗涤, 用EtOAc (2x 25mL) 萃取。用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发。

[1641] 通过闪蒸塔色谱法、使用SiO₂、通过用EtOAc:石油醚(3:7)洗脱分离非对映异构体。首先分离极性较低的异构体((顺式)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(460mg), 然后分离极性较高的异构体((反式)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(490mg)。

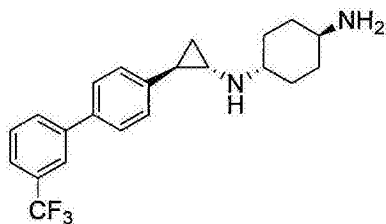
[1642] 步骤3:

[1643] 在15℃将HCl的1,4-二噁烷溶液(5mL)加入到((顺式)-4-(((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(440mg, 0.93mmol)在1,4-二噁烷(9mL)中的溶液中, 在RT搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂。将残余物与Et₂O一起研磨, 过滤, 干燥, 得到(顺式)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺, 为盐酸盐(320mg), 黄白色固体。

[1644] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆-D₂O交换) δ: 8.02-7.92 (m, 2H), 7.71 (d, J=8Hz, 4H), 7.32 (d, J=8Hz, 2H), 3.38 (brs, 1H), 3.27 (brs, 1H), 3.06 (brs, 1H), 2.60 (brs, 1H), 2.0-1.73 (m, 8H), 1.62 (brs, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H); 质量 (M+H): 375.23; [α]_D^{25.1}: +53.93° (C=0.53%, 在DMSO中)。

[1645] 实施例37: (反式)-N1-((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1646]

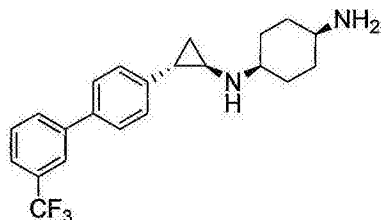


[1647] 按照与实施例36中所述相同的方法合成该化合物,得到Boc-中间体((反式)14-(((1S,2R)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,为还原氨基化步骤中的第二种产物,最终得到328mg标题化合物,为盐酸盐,浅紫棕色固体。

[1648] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 - D_2O 交换) δ : 8.02-7.92 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8\text{Hz}$, 4H), 7.32 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.62-1.35 (m, 6H); 质量 ($M+H$): 375.25; $[\alpha]_D^{25.5}$: +52.83° ($C=0.53\%$, 在DMSO中)。

[1649] 实施例38: (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1650]



[1651] 步骤1:

[1652] 将D(-)扁桃酸(2.7g, 18.05mmol)加入到(反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺(衍生自中间体AH的游离胺, 5g, 18.05mmol)在EtOH/ H_2O 1:9 (25vols)中的溶液中, 回流2h。形成澄清溶液后, 将该反应混合物冷却至RT (16h)。过滤出沉淀的固体, 溶于水(100mL), 用 NaHCO_3 水溶液碱化, 用EtOAc (2x 100mL) 萃取。用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发, 得到(1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺(900mg), 为淡黄色固体。步骤2:

[1653] 在0℃将4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(692mg, 3.2mmol)、乙酸(194mg, 3.2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.2g, 5.76mmol)加入到(1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙胺(900mg, 3.2mmol)在DCE (10mL)中的溶液中, 在RT搅拌3h。完成后, 蒸发溶剂。将残余物溶于水(25mL), 用 NaHCO_3 洗涤, 用EtOAc (2x 25mL) 萃取。用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发。

[1654] 通过闪蒸塔色谱法、使用 SiO_2 、通过用EtOAc:石油醚(3:7)洗脱分离非对映异构体。首先分离极性较低的异构体((顺式)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(390mg), 然后分离极性较高的异构体((反式)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(480mg)。

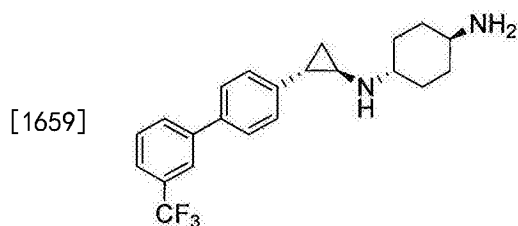
[1655] 步骤3:

[1656] 在15℃将HCl的二噁烷溶液(4mL)加入到((顺式)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲

基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(380mg,0.801mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中,在RT搅拌16h。完成后,蒸发溶剂。将残余物与Et₂O一起研磨,过滤,干燥,得到(顺式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺,为盐酸盐(280mg),白色固体。

[1657] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆-D₂O交换)δ:8.02-7.92(m,2H),7.71(d,J=8Hz,4H),7.33(d,J=8Hz,2H),3.39(brs,1H),3.28(brs,1H),3.05(brs,1H),2.60(brs,1H),2.0-1.75(m,8H),1.68-1.60(m,1H),1.46-1.38(m,1H);质量(M+H):375.28;[α]_D^{28.1}:-65.31°(C=0.53%,在DMSO中)。

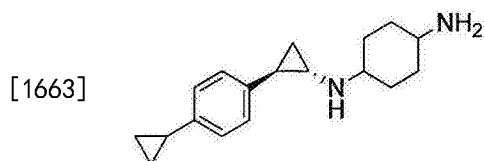
[1658] 实施例39:(反式)-N1-((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1660] 按照与实施例38中所述相同的方法合成该化合物,得到Boc-中间体((反式)-4-(((1R,2S)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,为还原氨基化步骤中的第二种产物,最终得到350mg标题化合物,为盐酸盐,浅棕色固体。

[1661] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆-D₂O交换)δ:8.02-7.92(m,2H),7.71(d,J=8Hz,4H),7.32(d,J=8Hz,2H),3.30-3.20(m,1H),3.06-2.96(m,2H),2.62-2.54(m,1H),2.25-2.15(m,2H),2.10-2.00(m,2H),1.62-1.35(m,6H);质量(M+H):375.24;[α]_D^{25.8}:-48.30°(C=0.52%,在DMSO中)。

[1662] 实施例40:N1-((反式)-2-(4-环丙基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1664] 步骤1:

[1665] 将((反式)-2-(4-溴苯基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体AT,400mg,0.78mmol)、环丙基硼酸(81mg,0.94mmol)和K₂CO₃(322mg,2.34mmol)在ACN/H₂O 4:1(8mL)中的溶液脱气30min。加入Pd(PPh₃)₄(45mg,0.039mmol),将该混合物在回流温度搅拌16h。完成后,将该反应混合物倾入水,用EtOAc(2x 25mL)萃取。用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤和蒸发。通过柱色谱法(SiO₂)、使用EtOAc:石油醚(3:7)纯化粗物质,得到(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-(4-环丙基苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(160mg),为白色固体。

[1666] 步骤2:

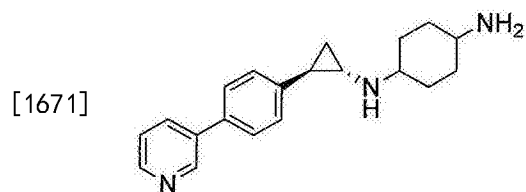
[1667] 在10℃将HCl的二噁烷溶液(1mL)加入到(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-(4-环丙基苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.33mmol)在二噁烷(3mL)中的溶

液中,在RT搅拌16h。完成后,蒸发溶剂。将固体与Et₂O一起研磨,过滤,干燥,得到N1-((反式)-2-(4-环丙基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺,为盐酸盐(60mg),白色固体。

[1668] ¹HNMR(400MHz,DMSO d₆) δ:9.50-9.43(m,2H),8.03(brs,3H),7.02-6.98(m,4H),3.28-3.18(m,1H),2.97-2.80(m,1H),2.43(brs,1H),2.17(brs,1H),2.02-1.75(m,6H),1.58-1.20(m,5H),0.92-0.87(m,2H),0.61-0.57(m,2H);质量(M+H):271.24。

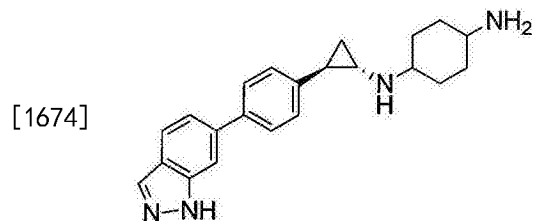
[1669] 根据一般合成途径描述部分中所公开的一般方法、特别是按照实施例40中所述的方法、使用相应的中间体或商购试剂合成如下化合物。

[1670] 实施例41:N1-((反式)-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



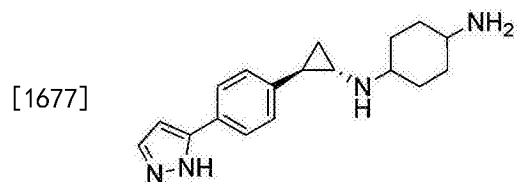
[1672] ¹HNMR(400MHz,DMSO d₆) δ:9.82-9.69(m,2H),9.16(m,J=12.8Hz,1H),8.78(brs,1H),8.68-8.63(m,1H),8.19-8.15(m,3H),7.95-7.92(m,1H),7.81(s,2H),7.38(s,2H),3.28-3.08(m,2H),2.99(brs,1H),2.67(brs,1H),2.20(brs,1H),2.05-2.02(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.78-1.63(m,5H),1.44-1.36(m,2H);质量(M+H):308.2。得到该化合物,为盐酸盐。

[1673] 实施例42:N1-((反式)-2-(4-(1H-吡唑-6-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1675] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆-D₂O交换) δ:8.11(s,1H),7.86(d,J=8Hz,1H),7.75(s,1H),7.69(d,J=8Hz,2H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.31(d,J=8Hz,2H),3.42(brs,1H),3.36-3.20(m,1H),3.10-2.98(m,1H),2.24-2.15(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.90(brs,2H),1.81(brs,2H),1.63-1.35(m,4H);质量(M+H):347.2。得到化合物,为盐酸盐。

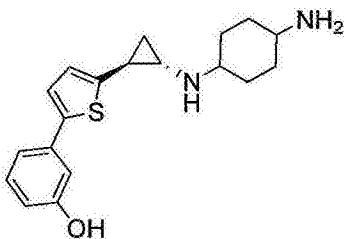
[1676] 实施例43:N1-((反式)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1678] ¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ:8.24-8.15(m,1H),7.80(d,J=7.6Hz,2H),7.43-7.37(m,2H),7.09-7.02(m,1H),3.58-3.50(m,1H),3.46-3.40(m,1H),3.22-3.08(m,1H),2.77-2.59(m,1H),2.40-2.29(m,1H),2.24-2.15(m,1H),2.13-1.93(m,4H),1.80-1.48(m,4H);质量(M+H):297.32。得到化合物,为盐酸盐。

[1679] 实施例44:3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻吩-2-基)苯酚

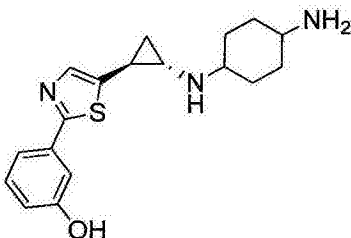
[1680]



[1681] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.32-7.21 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.84 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 3H), 2.00-1.78 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 5H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 329.13。得到化合物, 为盐酸盐。

[1682] 实施例45: 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻唑-2-基)苯酚

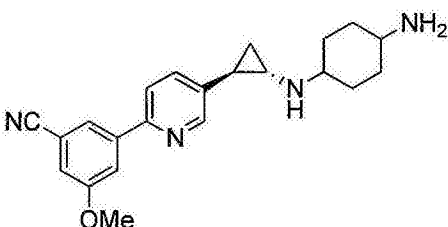
[1683]



[1684] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.79 (brs, 1H), 9.70 (brs, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.40-3.19 (m, 2H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.85 (brs, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.08-1.62 (m, 5H), 1.58-1.38 (m, 3H); 质量 ($\text{M}+\text{H}$): 330.2。得到化合物, 为盐酸盐。

[1685] 实施例46: 3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄腈

[1686]



[1687] 步骤1:

[1688] 将AcOH (12.9mg, 0.215mmol) 加入到3-(5-((反式)-2-氨基环丙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄腈 (中间体BT, 65mg, 0.245mmol) 和4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯 (45.9mg, 0.215mmol) 在DCE (2mL) 中的溶液中, 在RT搅拌15min., 然后在0℃加入三乙酰氧基硼氢化钠 (82mg, 0.387mmol), 在RT搅拌5h。完成后, 蒸发溶剂。将粗残余物溶于水 (10mL), 用 NaHCO_3 (10mL) 碱化, 用DCM (2x 10mL) 萃取。用水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发, 得到4-(((反式)-2-(6-(3-氰基-5-甲氧基苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (110mg)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1689] 步骤2:

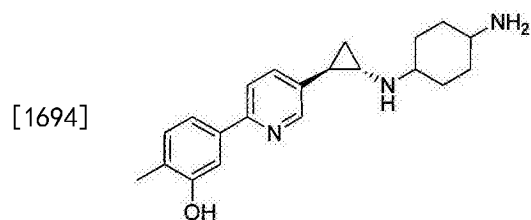
[1690] 在10℃将HCl的二噁烷溶液 (1mL) 加入到4-(((反式)-2-(6-(3-氰基-5-甲氧基苯基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (110mg, 0.238mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液中, 在RT搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂。将残余物与 Et_2O 一起研磨, 过滤, 干燥, 得到

3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基苄腈,为盐酸盐(20mg),橙色固体。

[1691] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.70 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.78-1.27 (m, 6H); 质量 ($M+H$): 363.30。

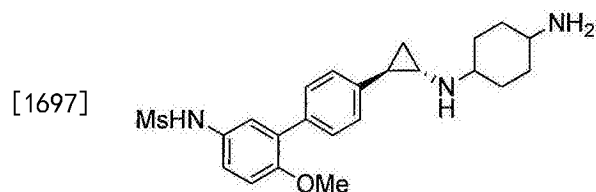
[1692] 根据一般合成途径描述部分中所公开的一般方法、特别是按照实施例46中所述的方法、使用相应的中间体合成如下化合物。

[1693] 实施例47: 5-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)-2-甲基苯酚



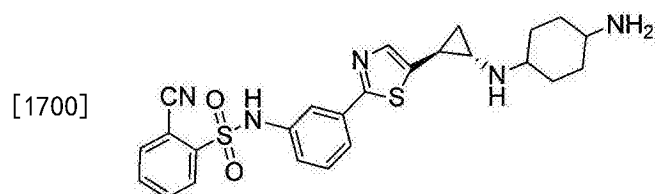
[1695] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.74 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 5H); 质量 ($M+H$): 338.32。得到化合物,为盐酸盐。

[1696] 实施例48: N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)甲磺酰胺



[1698] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.45 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.19 (m, 4H), 7.10-7.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 6H); 质量 ($M+H$): 430.22。得到化合物,为盐酸盐。

[1699] 实施例49: N-(3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)噻唑-2-基)苯基)-2-氰基苯磺酰胺



[1701] 步骤1:

[1702] 将((反式)-2-(2-溴噻唑-5-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体BQ, 1.25g, 2.42mmol)、3-氨基苯基硼酸(364mg, 2.66mmol)和 K_2CO_3 (1g,

7.26mmol) 在ACN-H₂O (4:1) (12mL) 中的溶液脱气30分钟。加入Pd (PPh₃)₄ (27.9mg, 0.024mmol), 将该混合物在回流温度搅拌16h。完成后, 将该反应混合物倾入水, 用EtOAc (2x 50mL) 萃取。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发。通过柱色谱法纯化粗产物 (SiO₂, EtOAc/石油醚3:7), 得到((反式)-2-(2-(3-氨基苯基) 噻唑-5-基) 环丙基) (4-((叔丁氧基羰基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (950mg), 为黄色树胶状液体。

[1703] 步骤2:

[1704] 在0℃将2-氰基苯-1-磺酰氯 (361mg, 1.799mmol) 加入到((反式)-2-(2-(3-氨基苯基) 噻唑-5-基) 环丙基) (4-((叔丁氧基羰基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (950mg, 1.799mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液中, 在RT搅拌5h。完成后, 将该反应混合物倾入水, 用EtOAc (2x 25mL) 萃取。用水 (2x 25mL)、盐水洗涤合并的有机萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤和蒸发。通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到(4-((叔丁氧基羰基) 氨基) 环己基) ((反式)-2-(2-(3-(2-氰基苯基磺酰氨基) 苯基) 噻唑-5-基) 环丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (240mg), 为白色固体。

[1705] 步骤3:

[1706] 在10℃将HCl的二噁烷溶液 (1.2mL) 加入到(4-((叔丁氧基羰基) 氨基) 环己基) ((反式)-2-(2-(3-(2-氰基苯基磺酰氨基) 苯基) 噻唑-5-基) 环丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (240mg, 0.34mmol) 在二噁烷 (2.4mL) 中的溶液中, 在RT搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂并将残余物与Et₂O一起研磨, 过滤, 干燥, 得到N-(3-(5-((反式)-2-((4-氨基环己基) 氨基) 环丙基) 噻唑-2-基) 苯基)-2-氰基苯磺酰胺, 为盐酸盐 (110mg), 浅棕色固体。

[1707] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.11 (s, 1H), 9.81-9.71 (m, 2H), 8.24-8.08 (brs, 2H), 8.08 (dd, J=7.6和4.8Hz, 2H), 7.93 (t, J=8Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38 (t, J=8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8Hz, 1H), 3.4-3.18 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.1-1.8 (m, 4H), 1.75 (brd, 2H), 1.42 (m, 3H); 质量 (M+H): 494.1。

[1708] 根据一般合成途径描述部分中所公开的一般方法、特别是按照实施例49中所述的方法、使用相应的中间体或商购试剂合成如下化合物。

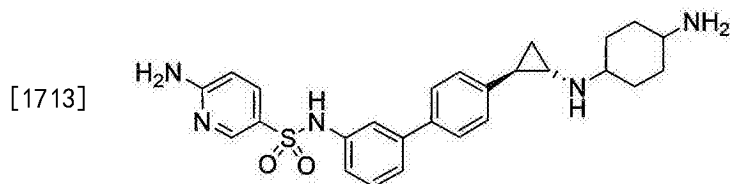
[1709] 实施例50: N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基) 氨基) 环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-氰基苯磺酰胺



[1711] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆-D₂O交换) δ: 8.11 (d, J=8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8Hz, 1H), 7.93 (t, J=8Hz, 1H), 7.83 (t, J=8Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.48 (d, J=8Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.39 (brs, 1H), 3.35-3.18 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.15 (brs, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88 (brs, 2H), 1.80 (brs, 2H), 1.62-1.35 (m, 4H); 质量 (M+H): 487.27。得到化合物, 为盐酸盐。

[1712] 实施例51: 6-氨基-N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基) 氨基) 环丙基)-[1,1'-联

苯]-3-基)吡啶-3-磺酰胺



[1714] 步骤1:

[1715] 在0℃将6-硝基吡啶-3-磺酰氯(223mg, 1mmol)加入到((反式)-2-(3'-氨基-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体BR, 500mg, 0.95mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中,在RT搅拌16h。完成后,将该反应混合物倾入水(25mL),用EtOAc(2x 25mL)萃取。用水(3x 25mL)、盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发,得到(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-(3'-(6-硝基吡啶-3-磺酰氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(580mg)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1716] 步骤2:

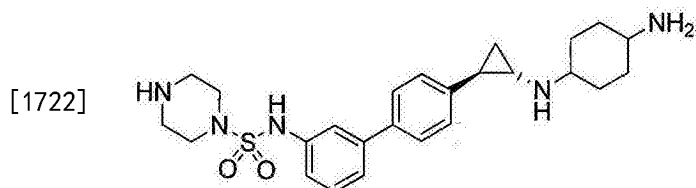
[1717] 将氯化铵(217mg, 4.1mmol)加入到(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-(3'-(6-硝基吡啶-3-磺酰氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(580mg, 0.82mmol)在EtOH(12mL)中的溶液中,然后加入铁粉(229mg, 4.1mmol),将该反应混合物在回流温度搅拌4h。完成后,通过硅藻土垫过滤该反应混合物,浓缩滤液,将残余物溶于水(25mL),用EtOAc(2x 25mL)萃取。用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到((反式)-2-(3'-(6-氨基吡啶-3-磺酰氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(190mg),为黄白色固体。

[1718] 步骤3:

[1719] 在10℃将HCl的二噁烷溶液(1mL)滴加到((反式)-2-(3'-(6-氨基吡啶-3-磺酰氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(90mg, 0.13mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中,在RT搅拌16h。完成后,蒸发溶剂。将残余物与Et₂O一起研磨,过滤,干燥,得到6-氨基-N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)吡啶-3-磺酰胺,为盐酸盐(60mg),黄白色固体。

[1720] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆-D₂O交换) δ: 8.24(s, 1H), 7.72(dd, J=8Hz, 2.5Hz, 1H), 7.50(d, J=8Hz, 2H), 7.38-7.32(m, 3H), 7.28(d, J=8Hz, 1H), 7.10-7.05(m, 1H), 6.57(d, J=8Hz, 2H), 3.30-3.19(m, 1H), 3.05-2.98(m, 2H), 2.54-2.46(m, 1H), 2.23-2.13(m, 2H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.59-1.36(m, 6H); 质量(M+H): 478.06。

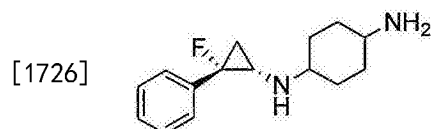
[1721] 实施例52: N-(4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺



[1723] 按照与实施例51中所述相同的方法、在步骤1中使用4-(氯磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯且忽略步骤2合成该化合物。最终脱保护(Boc除去,步骤3),得到80mg标题化合物,为盐酸盐,白色固体。

[1724] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 - D_2O 交换) δ : 7.57 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 3.37 (brs, 4H), 3.36-3.20 (m, 2H), 3.37 (brs, 4H), 3.11 (brs, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.10-2.0 (m, 1H), 1.90 (brs, 2H), 1.81 (brs, 2H), 1.63-1.35 (m, 4H); 质量 ($M+H$): 470.33。

[1725] 实施例53: N1-((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1727] 步骤1:

[1728] 将4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(493mg, 2.31mmol)加入到(反式)-2-氟-2-苯基环丙胺(中间体BJ, 350mg, 2.31mmol)在DCE (7mL)中的溶液中,将该混合物在RT搅拌10min,然后冷却至0℃。加入三乙酰氧基硼氢化钠(978mg, 4.62mmol),在RT持续搅拌15min。完成后,将该反应混合物倾入冰水,用DCM (2x 25mL)萃取。用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥。将滤液不经蒸发用于下一步。

[1729] 将HCl的二噁烷溶液(1.6mL)加入到4-(((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯在DCM (3.2mL)中的溶液中,在RT搅拌16h。完成后,蒸发溶剂,将粗残余物与乙醚(10mL)和己烷(10mL)一起研磨,得到N1-((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺,为盐酸盐(300mg),为黄色固体。

[1730] 步骤2:

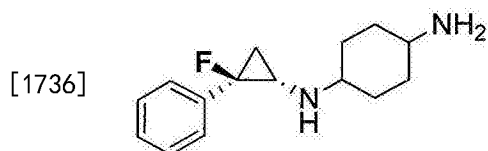
[1731] 在10℃将2N NaOH溶液(5.8mL)和(Boc) $_2$ O(0.54mL, 2.26mmol)加入到N1-((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺(290mg, 0.906mmol)在1,4-二噁烷(10volts)中的溶液中,在室温搅拌4h。完成后,用水(10mL)稀释该反应混合物,用EtOAc (2x 15mL)萃取。用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(140mg),为白色固体。

[1732] 步骤3:

[1733] 在0℃将HCl的二噁烷溶液(0.7mL)加入到4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(140mg, 0.312mmol)在二噁烷(1.4mL)中的溶液中,在RT搅拌6h。完成后,蒸发溶剂,将残余物与乙醚(5mL)、然后与正戊烷(5mL)一起研磨,得到N1-((反式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺,为盐酸盐(80mg),为黄白色固体。

[1734] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.49 (s, 2H), 7.42 (s, 3H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 3H), 1.98-1.91 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 3H), 质量 ($M+H$): 249.17。

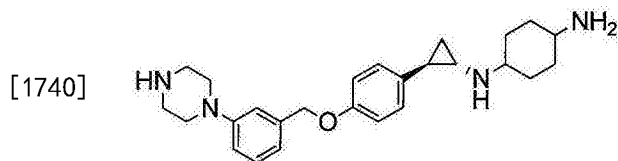
[1735] 实施例54: N1-((顺式)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1737] 按照与实施例53中所述相同的方法、以(顺式)-2-氟-2-苯基环丙胺(中间体BI)为原料合成该化合物,得到80mg,为盐酸盐,为黄白色固体。

[1738] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.79 (s, 2H), 7.62 (s, 3H), 3.69–3.53 (m, 2H), 3.4–3.18 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.28–2.08 (m, 3H), 2.02–1.81 (m, 4H), 1.68–1.45 (m, 3H), 质量 (M+H): 249.17。

[1739] 实施例55: N1-((反式)-2-(4-((3-(哌嗪-1-基)苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1741] 步骤1:

[1742] 在0℃将 K_2CO_3 (1.1g, 8.0mmol) 加入到((反式)-2-(4-羟基苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体BL, 1g, 4.0mmol)和1-溴-3-(溴甲基)苯(997mg, 4.0mmol)在DMF (10mL) 中的溶液中,在RT搅拌18h。完成后,将该反应混合物倾入冰水(20mL),用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤和蒸发。通过柱色谱法纯化粗产物(SiO_2 , EtOAc/石油醚2:8),得到((反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g),为黄白色固体。

[1743] 步骤2:

[1744] 在15℃将HCl的二噁烷溶液(10mL)滴加到((反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 2.8mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中,在RT搅拌2h。完成后,蒸发溶剂。将残余物溶于水(15mL),用 NaHCO_3 溶液(5mL)碱化,用EtOAc(2x 20mL)萃取。用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得到(反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙胺(800mg)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1745] 步骤3:

[1746] 将乙酸(0.17mL, 2.515mmol)加入到(反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙胺(800mg, 2.51mmol)和4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(537mg, 2.515mmol)在DCE(20mL)中的溶液中。在0℃,加入三乙酰氧基硼氢化钠(960mg, 4.52mmol),将该混合物在RT搅拌4h。完成后,用DCM(20mL)稀释该反应混合物,用 NaHCO_3 水溶液、然后用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机相,过滤,蒸发。通过柱色谱法纯化粗产物(SiO_2 , EtOAc/石油醚6:4),得到4-(((反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(900mg)。

[1747] 步骤4:

[1748] 在10℃将NaOH(310mg, 7.76mmol)加入到4-(((反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 1.94mmol)在1,4-二噁烷/水(4:1)中的溶液中。然后加入Boc₂O(830mg, 3.88mmol),将该混合物在RT搅拌18h。完成后,将该反应混合

物倾入冰水 (20mL), 用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取。用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发。通过柱色谱法纯化粗产物 (SiO_2 , EtOAc/石油醚3:7), 得到((反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (600mg)。

[1749] 步骤5:

[1750] 在RT将 NaO^tBu (141mg, 1.46mmol) 加入到((反式)-2-(4-((3-溴苄基)氧基)苯基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (600mg, 0.975mmol) 和哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (363mg, 1.95mmol) 在二噁烷溶液 (15mL) 中的溶液中, 然后用氩气对其脱气 15min。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44.6mg, 0.0487mmol), 然后加入xantphos (169mg, 0.292mmol), 重复脱气15min。将该反应混合物在回流温度搅拌18h。完成后, 通过硅藻土垫过滤该混合物, 浓缩滤液。将残余物溶于水 (20mL), 用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取。用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸发。通过柱色谱法纯化粗产物 (中性氧化铝, EtOAc/石油醚2:8), 得到4-(3-((4-((反式)-2-((叔丁氧基羰基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基)环丙基)苯氧基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (260mg), 为白色固体。

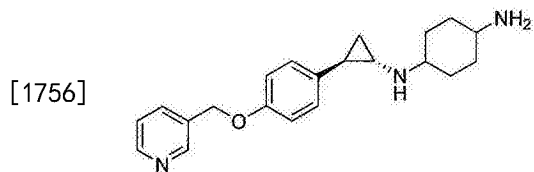
[1751] 步骤6:

[1752] 在10℃将HCl的二噁烷溶液 (3mL) 加入到4-(3-((4-((反式)-2-((叔丁氧基羰基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基)环丙基)苯氧基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.208mmol) 在1,4-二噁烷溶液 (2mL) 中的溶液中, 在RT搅拌6h。完成后, 蒸发溶剂, 将残余物与EtOAc (4mL)、然后与正-己烷 (2mL) 一起研磨, 得到N1-((反式)-2-(4-((3-(哌嗪-1-基)苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺, 为盐酸盐 (80mg), 为淡黄色固体。

[1753] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.40 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18-7.07 (m, 4H), 7.01 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.6-3.3 (m, 9H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 3H), 1.62-1.33 (m, 4H); 质量 ($M+H$): 421.28。

[1754] 根据一般合成途径描述部分中所公开的一般方法、特别是按照实施例55中所述的方法、使用相应的中间体或商购试剂合成如下化合物, 但忽略步骤4和5。

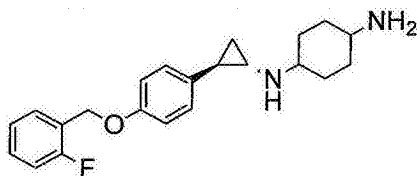
[1755] 实施例56: N1-((反式)-2-(4-(吡啶-3-基甲氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺



[1757] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ - D_2O 交换) δ : 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.83-7.5 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.42-3.17 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.97-1.72 (m, 3H), 1.55-1.38 (m, 3H), 1.37-1.25 (m, 1H); 质量 ($M+H$): 338.19。得到化合物, 为盐酸盐。

[1758] 实施例57: N1-((反式)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

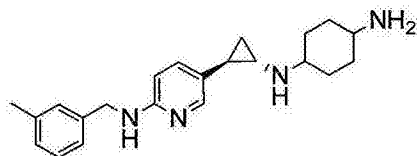
[1759]



[1760] ^1H NMR (400MHz, DMSO d_6) δ : 9.55 (brd, 2H), 8.1 (brs, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.45 (brs, 1H), 2.15 (brs, 1H), 2.05-1.7 (m, 5H), 1.6-1.3 (m, 3H), 1.25 (d, 1H); 质量 (M+H): 355.25。得到化合物, 为盐酸盐。

[1761] 实施例58: N1-((反式)-2-(6-((3-甲基苄基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1762]



[1763] 步骤1:

[1764] 给((反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基)(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体BP, 300mg, 0.58mmol)、间-甲苯基甲胺(78mg, 0.64mmol)、叔丁醇钠(83mg, 0.87mmol)和BINAP(108mg, 0.17mmol)在1,4-二噁烷溶液(6mL)中的溶液脱气10min。加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(26mg, 0.029mmol), 将该反应混合物在100℃搅拌16h。完成后, 将该反应化合物倾入冷水(15mL), 用EtOAc(2x 10mL)萃取。用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发。通过柱色谱法(SiO_2)、使用EtOAc:石油醚(3:7)纯化粗残余物, 得到(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-(6-((3-甲基苄基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg), 为白色固体。

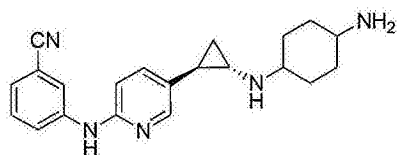
[1765] 步骤2:

[1766] 在10℃将HCl的1,4-二噁烷溶液(1mL)加入到(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)((反式)-2-(6-((3-甲基苄基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.181mmol)在二噁烷溶液(2mL)中的溶液中, 将该反应混合物在RT搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂。将固体残余物与 Et_2O 和己烷一起研磨, 得到N1-((反式)-2-(6-((3-甲基苄基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺, 为盐酸盐(60mg), 为棕色固体。

[1767] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ : 7.68 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.99 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.64-1.39 (m, 4H); 质量 (M+H): 351.41。

[1768] 实施例59: 3-((5-((反式)-2-(4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)氨基)苄腈

[1769]



[1770] 步骤1:

[1771] 给(反式)-2-(6-溴吡啶-3-基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(中间体M, 250mg, 0.798mmol)、3-氨基苄腈(113mg, 0.957mmol)和叔丁醇钠(115mg, 1.197mmol)在1,4-二噁烷溶液(5mL)中的溶液脱气30min., 然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(36mg, 0.039mmol)和4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)(138mg, 0.238mmol), 将该反应体系在80℃加热1h。完成后, 蒸发溶剂, 将残余物溶于水(10mL), 用EtOAc(2x 20mL)萃取。用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤合并的萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发。通过柱色谱法(SiO₂)、使用EtOAc:石油醚(2:8)纯化粗残余物, 得到((反式)-2-(6-((3-氰基苯基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg), 为黄色固体。

[1772] 步骤2:

[1773] 在0℃将HCl的1,4-二噁烷溶液(1mL)加入到((反式)-2-(6-((3-氰基苯基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.285mmol)在1,4-二噁烷溶液(1mL)中的溶液中, 在RT搅拌4h。完成后, 蒸发溶剂, 将残余物与乙醚(5mL)、然后与正戊烷(5mL)一起研磨, 得到3-((5-((反式)-2-氨基环丙基)吡啶-2-基)氨基)苄腈, 为盐酸盐(80mg), 为淡黄色固体。

[1774] 步骤3:

[1775] 将AcOH(11.46mg, 0.191mmol)加入到3-((5-((反式)-2-氨基环丙基)吡啶-2-基)氨基)苄腈(55mg, 0.191mmol)和4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯(40.68mg, 0.191mmol)在DCE(1mL)中的溶液中, 并在RT搅拌15min., 然后在0℃加入三乙酰氧基硼氢化钠(72.8mg, 0.343mmol), 在RT搅拌5h。完成后, 蒸发溶剂。将粗残余物溶于水(10mL), 用NaHCO₃(10mL)碱化, 用DCM(2x 10mL)萃取。用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤合并的萃取物, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸发, 得到(4-(((反式)-2-(6-((3-氰基苯基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(75mg), 为淡黄色油状物。将粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[1776] 步骤4:

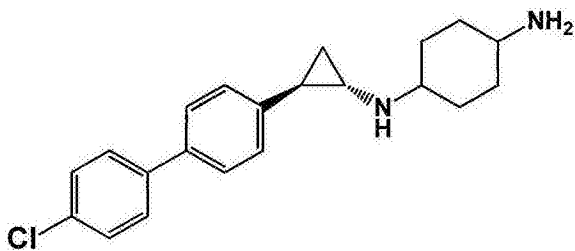
[1777] 在10℃将HCl的1,4-二噁烷溶液(1mL)加入到(4-(((反式)-2-(6-((3-氰基苯基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.167mmol)在1,4-二噁烷溶液(2mL)中的溶液中, 在RT搅拌16h。完成后, 蒸发溶剂。将固体与Et₂O一起研磨, 干燥, 得到粗产物。通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到3-((5-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)吡啶-2-基)氨基)苄腈, 为盐酸盐(28mg), 黄白色粘性固体。

[1778] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆-D₂O交换) δ: 8.35(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.78(d, J=8Hz, 1H), 7.54-7.42(m, 2H), 7.31(d, J=8Hz, 1H), 6.85(d, J=8.8Hz, 1H), 3.45-3.17(m, 2H), 3.08-2.93(m, 2H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.22-2.10(m, 1H), 2.09-1.98(m, 1H), 1.97-1.70(m, 3H), 1.55-1.32(m, 4H); 质量(M+H): 348.20。

[1779] 可以按照一般合成途径描述部分中所公开的一般方法包括方案1、2、3、4、5、6、7或8和上述实施例中所述的方法合成如下化合物。

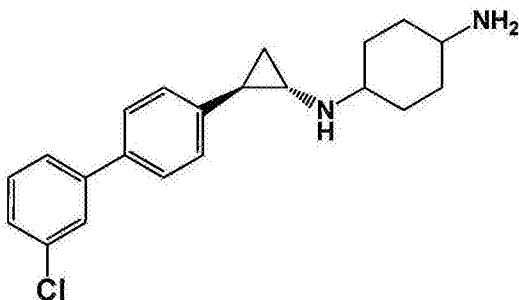
[1780] 实施例60: N1-((反式)-2-(4'-氯-[1,1'-联苯1-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1781]



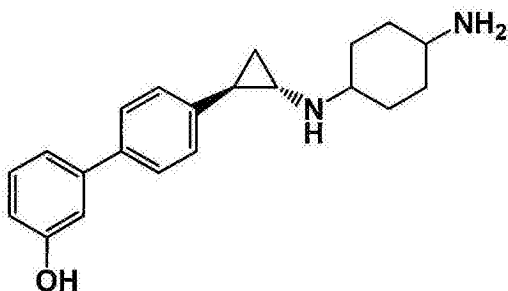
[1782] 实施例61:N1-((反式)-2-(3'-氯-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1783]



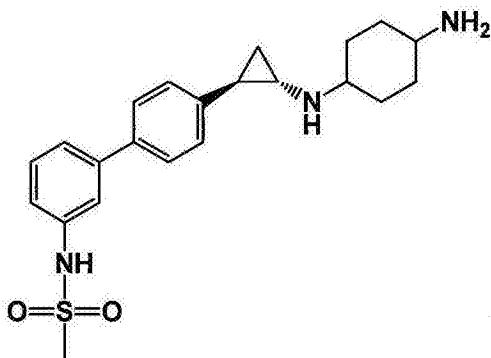
[1784] 实施例62:4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-醇

[1785]



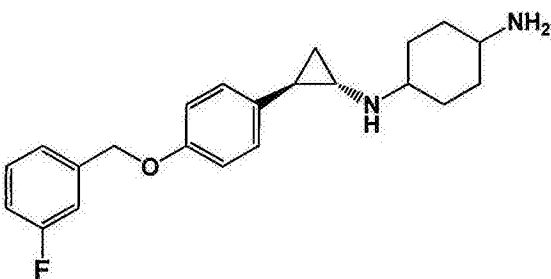
[1786] 实施例63:N-((4'-((反式)-2-((4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲磺酰胺

[1787]



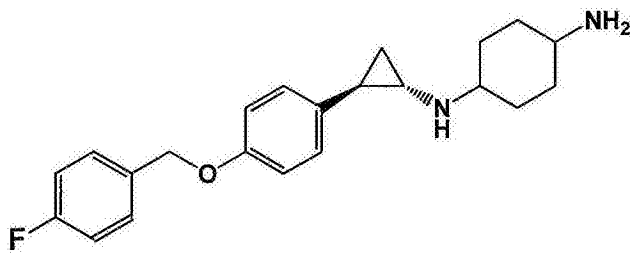
[1788] 实施例64:N1-((反式)-2-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1789]



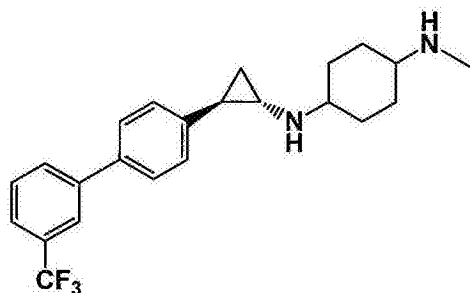
[1790] 实施例65:N1-((反式)-2-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1791]



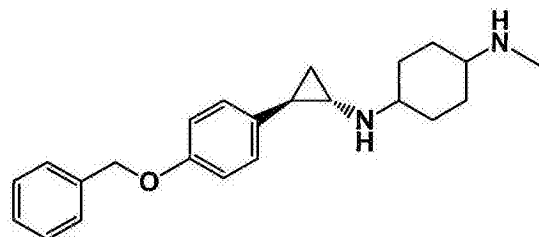
[1792] 实施例66:N1-甲基-N4-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1793]



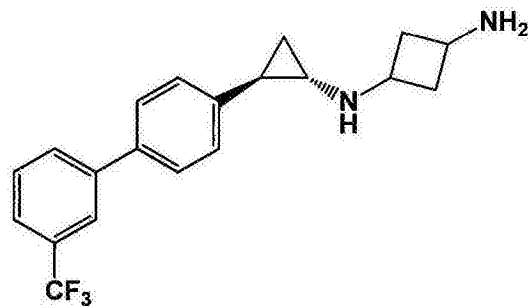
[1794] 实施例67:N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)-N4-甲基环己烷-1,4-二胺

[1795]



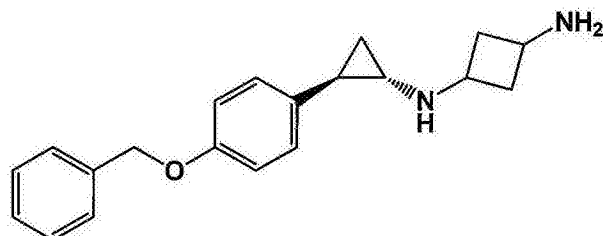
[1796] 实施例68:N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)环丁烷-1,3-二胺

[1797]



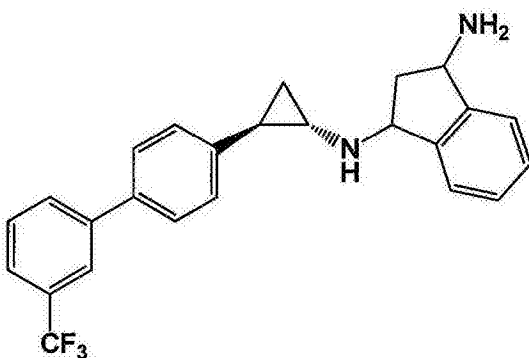
[1798] 实施例69:N1-((反式)-2-(4-(苄氧基)苯基)环丙基)环丁烷-1,3-二胺

[1799]



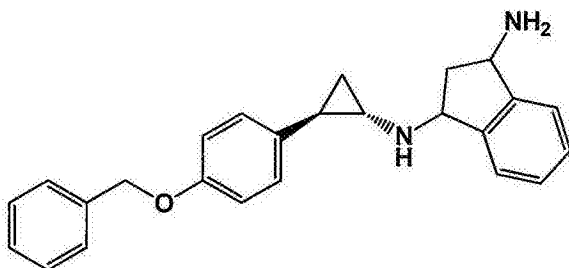
[1800] 实施例70:N1-((反式)-2-(3'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)环丙基)-2,3-二氢-1H-茚-1,3-二胺

[1801]



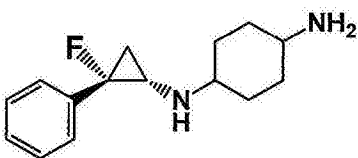
[1802] 实施例71:N1-((反式)-2-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-2,3-二氢-1H-茚-1,3-二胺

[1803]



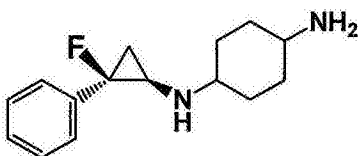
[1804] 实施例72:N1-((1S,2S)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1805]



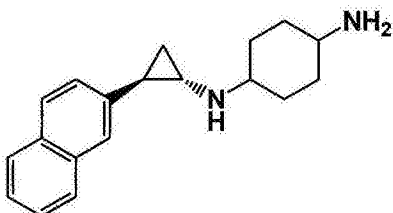
[1806] 实施例73:N1-((1R,2R)-2-氟-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1807]



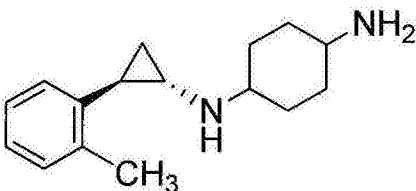
[1808] 实施例74:N1-((反式)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1809]



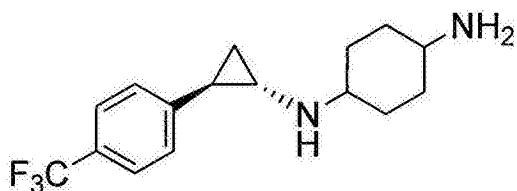
[1810] 实施例75:N1-((反式)-2-(邻-甲苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1811]



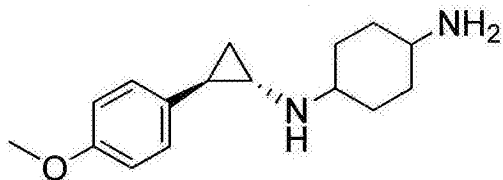
[1812] 实施例76:N1-((反式)-2-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1813]



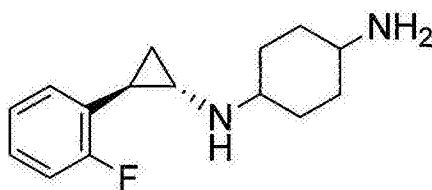
[1814] 实施例77: N1-((反式)-2-(4-甲氧基苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1815]



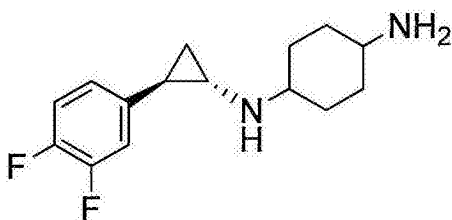
[1816] 实施例78: N1-((反式)-2-(2-氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1817]



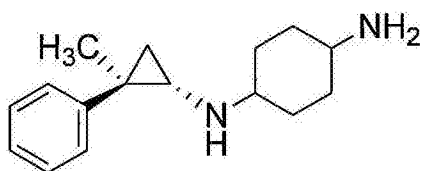
[1818] 实施例79: N1-((反式)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1819]



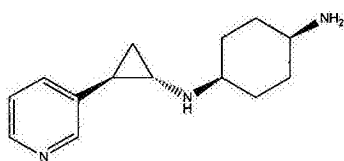
[1820] 实施例80: N1-((反式)-2-甲基-2-苯基环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1821]



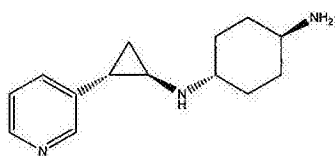
[1822] 实施例81: (顺式)-N1-((1S,2R)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1823]



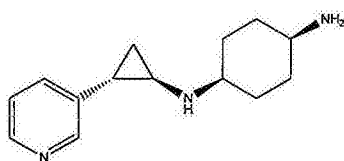
[1824] 实施例82: (反式)-N1-((1R,2S)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1825]



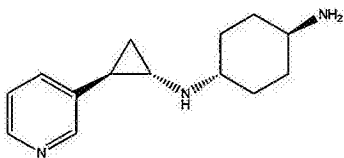
[1826] 实施例83: (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1827]



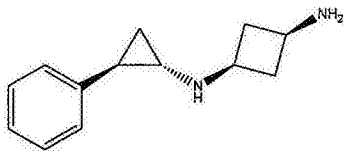
[1828] 实施例84: (反式) -N1-((1S,2R)-2-(吡啶-3-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1829]



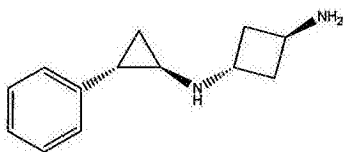
[1830] 实施例85: (顺式) -N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺

[1831]



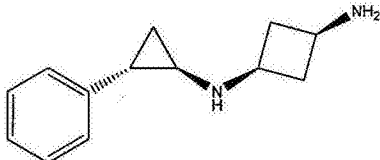
[1832] 实施例86: (反式) -N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺

[1833]



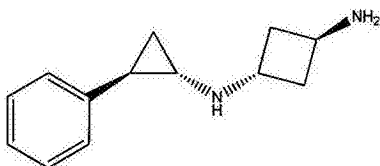
[1834] 实施例87: (顺式) -N1-((1R,2S)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺

[1835]



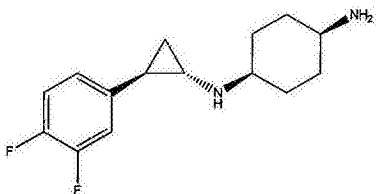
[1836] 实施例88: (反式) -N1-((1S,2R)-2-苯基环丙基)环丁烷-1,3-二胺

[1837]



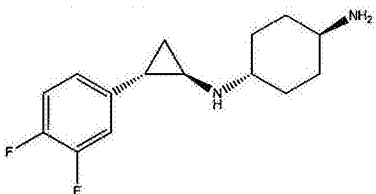
[1838] 实施例89: (顺式) -N1-((1S,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1839]



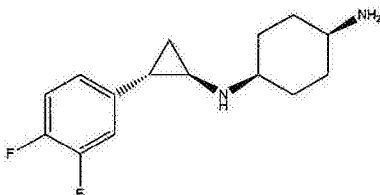
[1840] 实施例90: (反式) -N1-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1841]



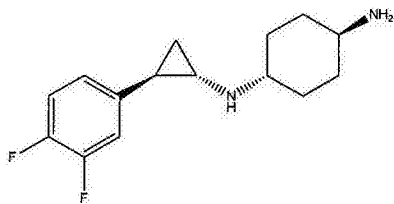
[1842] 实施例91: (顺式) -N1-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1843]



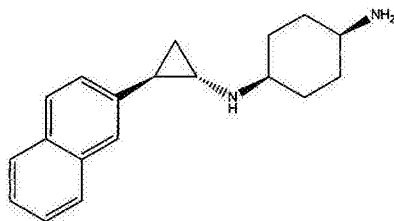
[1844] 实施例92: (反式) -N1-((1S,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1845]



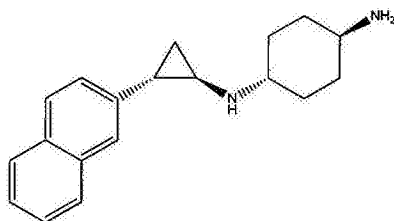
[1846] 实施例93: (顺式) -N1-((1S,2R)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1847]



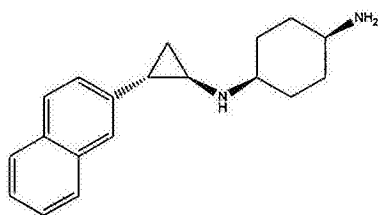
[1848] 实施例94: (反式) -N1-((1R,2S)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1849]



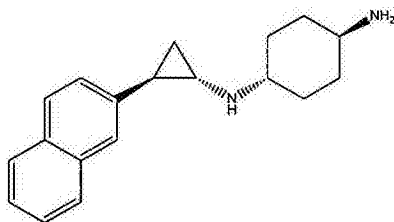
[1850] 实施例95: (顺式) -N1-((1R,2S)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1851]



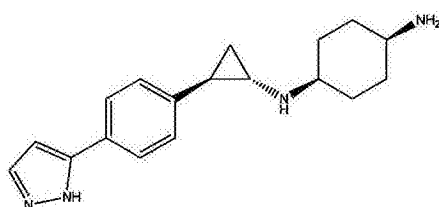
[1852] 实施例96: (反式) -N1-((1S,2R)-2-(萘-2-基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1853]



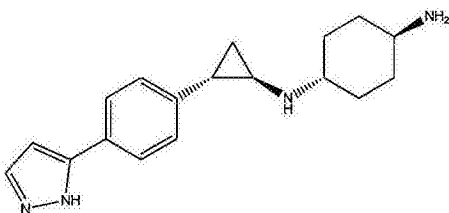
[1854] 实施例97: (顺式) -N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1855]



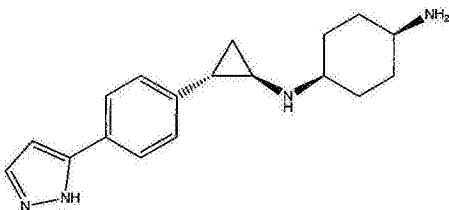
[1856] 实施例98: (反式) -N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1857]



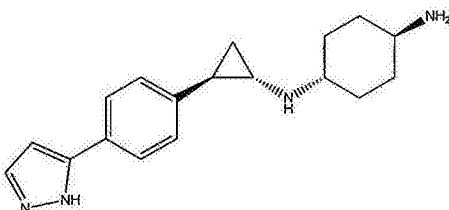
[1858] 实施例99: (顺式)-N1-((1R,2S)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1859]



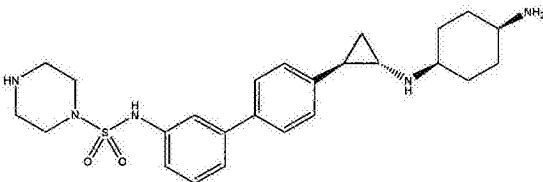
[1860] 实施例100: (反式)-N1-((1S,2R)-2-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1861]



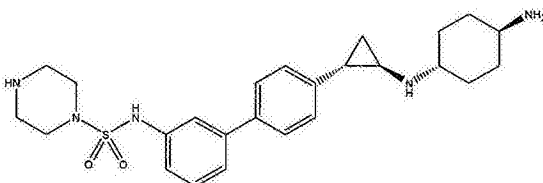
[1862] 实施例101: N-(4'-((1R,2S)-2-(((顺式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺

[1863]



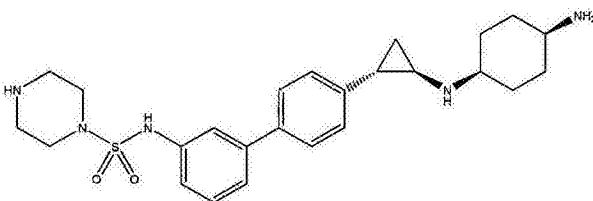
[1864] 实施例102: N-(4'-((1S,2R)-2-(((反式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺

[1865]



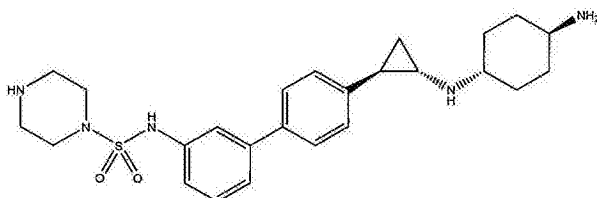
[1866] 实施例103: N-(4'-((1S,2R)-2-(((顺式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺

[1867]



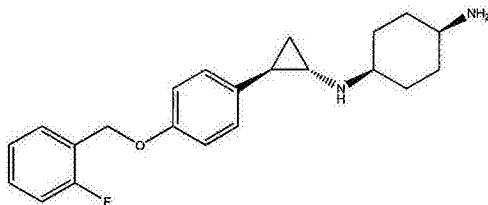
[1868] 实施例104: N-(4'-((1R,2S)-2-(((反式)-4-氨基环己基)氨基)环丙基)-[1,1'-联苯]-3-基)哌嗪-1-磺酰胺

[1869]



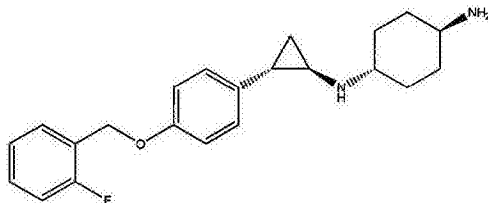
[1870] 实施例105: (顺式) -N1-((1S,2R)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1871]



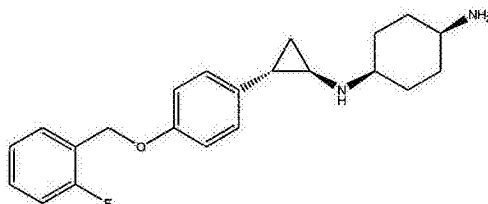
[1872] 实施例106: (反式) -N1-((1R,2S)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1873]



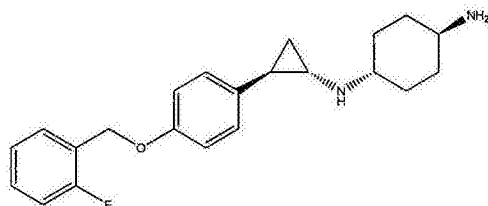
[1874] 实施例107: (顺式) -N1-((1R,2S)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1875]



[1876] 实施例108: (反式) -N1-((1S,2R)-2-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)环丙基)环己烷-1,4-二胺

[1877]



[1878] 生物试验

[1879] 实施例109: 生物试验-LSD1的抑制

[1880] 可以对本发明的化合物测试它们抑制LSD1的能力。本发明的化合物抑制LSD1的能力可以如下测试。人重组LSD1蛋白质购自BPS Bioscience Inc (目录参考号50100: 人重组LSD1, GenBank登记号NM_015013, 带有N-末端GST标记的氨基酸158-端, MW: 103kDa)。为了监控LSD1酶催化活性和/或其被所关注的一种或多种抑制剂的抑制速率, 选择二甲基化的H3-K4肽 (Anaspec) 作为底物。通过使用**Amplex®** Red过氧化氢/过氧化物酶化验试剂盒 (Invitrogen) 测量在催化过程期间产生的H₂O₂的放出, 对需氧条件下的脱甲基酶活性进行

评价。

[1881] 简单来说,在不存在和/或存在至少8种3-倍连续稀释的各种浓度的抑制剂(例如,0-75 μ M,根据抑制剂强度)的情况下,在冰上温育固定量的LSD1持续15分钟。将反苯环丙胺(Biomol International)用作用于抑制的对照。在实验中,一式两份对每个浓度的抑制剂进行测试。在使酶与抑制剂相互作用之后,将 K_M 的二甲基化的H3-K4肽添加到每个反应中,并使实验在黑暗中以37 $^{\circ}$ C下进行30分钟。将酶促反应设定在50mM磷酸钠、pH 7.4缓冲液中。在温育结束时,根据由供应商(Invitrogen)提供的建议将**Amplex[®]Red**试剂和辣根过氧化物酶(HPR)溶液添加到反应中,并在黑暗中以室温下使培养进行另外5分钟。将1 μ M H_2O_2 溶液用作试剂盒效率的对照。使用全自动定量绘图酶标仪(Infinite 200, Tecan)通过荧光(在540nm下激发,在590nm下发射)监控因在试验中 H_2O_2 的存在下而将**Amplex[®]Red**试剂转化成试卤灵。将任意单位用于测量在不存在和/或存在抑制剂的情况下产生的 H_2O_2 的水平。

[1882] 在不存在抑制剂的情况下获得LSD1的最大脱甲基酶活性,并在不存在LSD1的情况下校正背景荧光。使用GraphPad Prism软件计算每种抑制剂的IC₅₀值。

[1883] 下表1中提供的结果显示了对于许多实施例化合物的LSD1抑制研究的结果。在表2中,显示了在本试验中测试的全部实施例的IC₅₀值。发现Parnate(反苯环丙胺;即2-反式苯基环丙基胺)具有35 $\pm$ 10微摩尔的IC₅₀值。研究显示本发明的化合物具有令人意外的有效LSD1抑制。

[1884] 实施例110:生物试验-用于测定本发明化合物对LSD1的选择性的单胺氧化酶试验

[1885] 人重组单胺氧化酶蛋白质MAO-A和MAO-B购自Sigma Aldrich。MAO催化伯、仲和叔胺类的氧化脱氨基化。为了监控MAO酶活性和/或它们被所关注的抑制剂的抑制速度,设定了基于荧光的(抑制剂)筛选试验。选择3-(2-氨基苯基)-3-氧代丙胺(犬尿胺二氢溴酸, Sigma Aldrich)即非荧光化合物作为底物。犬尿胺对于MAO-A和MAO-B活性都是非特异性底物。在经历由MAO活性造成的氧化脱氨基的同时,使犬尿胺转化为4-羟基喹啉(4-HQ),即一种获得的荧光产物。

[1886] 通过测量犬尿胺到4-羟基喹啉的转化来评价单胺氧化酶活性。在100 μ L的最终体积中在具有透明底部的96-孔黑色培养板(Corning)中进行试验。试验缓冲液是100mM HEPES, pH 7.5。在相同实验中一式两份地进行每个实验。

[1887] 简单来说,在不存在和/或存在至少8种3-倍连续各稀释液的情况下,在冰上温育固定量的MAO(对于MAO-A为0.25 μ g且对于MAO-B为0.5 μ g)持续15分钟。将氯吉兰和司来吉兰(Sigma Aldrich)分别用作用于MAO-A和MAO-B抑制的对照。

[1888] 在使与抑制剂相互作用之后,将 K_M 的犬尿胺分别添加到用于MAO-B和MAO-A试验的每个反应中,并使反应在黑暗中以37 $^{\circ}$ C下进行1小时。通过添加50 μ L NaOH 2N而停止底物的氧化脱氨基化。使用全自动定量绘图酶标仪(Infinite 200, Tecan)通过荧光(在320nm下激发,在360nm下发射)监控犬尿胺到4-羟基喹啉的转化。将任意单位用于测量在不存在和/或存在抑制剂的情况下产生的荧光的水平。

[1889] 通过在不抑制剂的条件下测定由犬尿胺脱氨基形成的4-羟基喹啉的量得到最大氧化脱氨基化活性并且在无MAO酶的存在下对背景荧光校准。使用GraphPad Prism软件计

算每种抑制剂的IC₅₀值。

[1890] 使用本发明化合物在实施例109和110的生物试验中得到的结果如下所示。

[1891]

实施例编号	MAO-A (Ki)	MAO-B (Ki)	LSD1 (Ki)
1	I	I	IV
2	I	I	III
3	I	I	III
4	I	I	IV
5	I	I	IV
8	I	II	III
11	II	II	III
12	II	II	IV
13	II	II	III
14	II	II	III
15	II	II	IV

[1892] 表1: 来自MAO-A、MAO-B和LSD1抑制研究的数据概述

[1893] 表1中报道的Ki值的范围对MAO-A、MAO-B和LSD1为: I = 大于40 μ M; II = 1 μ M-40 μ M; III = 0.1 μ M-1 μ M; IV = 0.001 μ M-0.1 μ M。本文所用的术语Ki值指定为IC₅₀值, 即相应靶标(MAO-A、MAO-B或LSD1)的半数-最大(50%)抑制所需的浓度。

[1894] 一般而言, 发现本发明的化合物特别地对LSD1具有低于MAO-A和MAO-B的IC₅₀值。就一些实施例的化合物而言, LSD1的IC₅₀值低于0.1 μ M。

[1895] 当在试验中测试实施例109 (LSD1抑制) 和110 (MAO-A和B抑制) 时, 对实施例中所公开的化合物得到的具体IC₅₀值如下表2中所示:

[1896]

实施例编号	MAO-A (IC50 - μ M)	MAO-B (IC50 - μ M)	LSD1 (IC50 - μ M)
1	>100	44.17	0.017
2	>100	>100	0.135
3	>100	>100	0.292
4	>100	>100	0.033
5	>100	>100	0.015
6	>100	>100	0.034
7	>100	>100	0.069
8	>100	10.07	0.118
9	$\approx$ 50	1.84	0.048
10	1.64	0.98	0.040
11	32.02	6.80	0.131
12	25.20	2.50	0.091
13	$\approx$ 100	2.45	0.402
14	$\approx$ 50	2.23	0.146
15	>100	>100	0.081
16	>100	$\approx$ 100	0.148
17	>100	$\approx$ 100 μ M	0.062

[1897]

18	>100	>100	0.045
19	>100	>100	0.068
20	>100	59.09	0.034
21	5.23	1.36	0.053
22	>100	≈100	0.066
23	>100	46.36	31.070
24	>100	≈100	5.705
25	>100	≈100	1.330
26	≈100	≈100	0.051
27	>100	>100	0.027
28	>100	7.56	0.037
29	>100	>100	0.036
30	>100	>100	6.772
31	>100	>100	0.035
32	>100	>100	0.037
33	>50	≈50	0.021
34	>50	≈50	0.047
35	5.58	6.50	0.128
36	10.70	2.27	0.086
37	14.64	6.65	0.094
38	26.78	2.41	0.053
39	26.29	10.56	0.089
40	>100	18.35	0.034
41	≈100	≈100	0.047
42	8.93	8.48	0.027
43	>100	>100	0.022
44	18.18	2.04	0.041

[1898]

45	29.46	3.23	0.032
46	>100	>100	0.138
47	≈100	≈50	0.083
48	17.48	>100	0.027
49	≈100	≈100	0.079
50	>100	≈100	0.062
51	≈100	≈100	0.030
52	≈100	65.01	0.019
53	≈100	15.36	0.045
54	>100	>100	22.080
55	>100	17.13	0.033
56	≈100	>50	0.094
57	13.56	3.24	0.012
58	51.70	3.62	0.042
59	>100	≈50	0.054

[1899] 正如上表中的数据显示的,本发明的化合物是极为有效的LSD1抑制剂,其具有的IC50值在许多情况中低于100nM乃至低于50nM。此外,化合物显示与MAO-A和MAO-B相比的高度选择性,其中对LSD1的IC50值一般比相应对MAO-A和MAO-B的IC50值 ≥ 100 -倍以上的有效性。

[1900] 实施例111:细胞试验-THP-1白血病细胞分化的诱导

[1901] 急性髓性白血病(AML)的特征在于存在具有成熟停止的快速分裂的白血病细胞。由于诱导终末端分化,所以AML细胞失去增殖能力并且无需直接细胞毒性作用而死亡。

[1902] 通过分析诱导THP-1细胞上的CD11b膜表达,我们评价了LSD1抑制剂诱导MLL-AF9 AML细胞系终末单核细胞分化的能力。

[1903] 进行如下试验:

[1904] 从具有在1978年复发的急性单核细胞白血病的1岁男童的外周血中建立THP-1细胞。它们携带t(9;11)(p21;q23),产生MLL-MLLT3(MLL-AF9)融合基因。这种细胞系在用适合的刺激物处理时可以进行单核细胞分化。THP-1购自DSMZ GmbH(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)并且在包含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中培养。

[1905] 在该试验中,将150,000THP-1细胞接种在6-孔组织培养板中的1ml完全培养基中。用DMSO制备化合物的连续稀释液,然后进一步用完全培养基稀释,生成2倍于暴露细胞时的终浓度的浓度的溶液。将1ml这些2x浓度的溶液加入到细胞中。DMSO最终含量必须在所有孔中均相同且必须保持低于0.1%v/v(通常0.01-0.02%v/v),这是因为较高的DMSO含量可能

诱导THP-1细胞分化。

[1906] 将细胞保持在测试化合物的存在下在5%CO₂气氛中在37℃96h。在该处理期后,收集细胞,用PBS缓冲液洗涤2次,放入V-形底的96-孔培养板。将每一处理的样品分成2份。一份用藻红蛋白-标记的抗-CD11b抗体(克隆ICRF44,购自eBiosciences)染色,另一份用相关藻红蛋白-标记的一种类型的对照抗体(小鼠IgG₁,购自eBiosciences)染色。将样品在黑暗中以4℃温育30-60分钟,用包含1%胎牛血清的PBS缓冲液洗涤3次。

[1907] 用配有蓝色激光(488nm)的流式细胞仪分析样品。检测发射的荧光,用575/30nm滤光器定量。测定与同种型对照抗体染色的细胞相比CD11b阳性细胞的百分比,其作为单核细胞分化的指示剂。通过非线性回归分析计算EC₅₀值。

[1908] 在本试验中使用本发明化合物得到的结果如下表3中所示。

[1909]

实施例编号	EC ₅₀ (nM)
3	13% CD11b+ 100 nM 的细胞
4	5.3
5	0.8
6	>200

[1910]

17	6.3
19	2.2
22	3.6
26	9.7
33	13.9
38	20.0
39	6.6
40	2.5
42	82.4
57	2.0

[1911] 这些结果显示本发明的化合物在诱导白血病THP-1细胞分化方面具有极为有效的活性,这表明这些化合物特别用于治疗或预防白血病。

[1912] LSD1的在先报道已经发现,它涉及细胞分化和生长。一些研究涉及LSD1作为癌症治疗靶标。Huang等人(2007)PNAS104:8023-8028发现LSD1的聚胺抑制剂适当地导致癌细胞且特别是结肠直肠癌中异常沉默的基因重新表达(Huang等人Clin Cancer Res.(2009)Dec 1;15(23):7217-28.Epub 2009Nov 24.PMID:19934284)。Scoumanne等人((2007)J.Biol.Chem.May 25;282(21):15471-5)发现LSD1中的缺陷导致G2/M中部分细胞周期停滞并且使细胞对DNA损伤诱导的生长抑制敏感。Kahl等人((2006)Cancer Res.66(23):11341-7.)发现LSD1表达与前列腺癌侵害相关。Metzger等人((2005)Nature,437(7057),436-439)报道siRNA和帕吉林的LSD1调节了雄激素受体(AR)并且可能在癌症中具有治疗潜能,其中AR起作用,如前列腺癌、睾丸癌和脑癌。Lee等人((2006)Chem.Biol.13:563-567)报道反苯环丙胺使一些癌症品系中的Egr-1基因表达去抑制。累积的大量证据为Egr-1是许多环境中的肿瘤抑制基因(例如参见Calogero等人(2004)Cancer Cell International 4:1的外源表达在原始癌细胞系中导致生长停滞和最终细胞死亡;Lucerna等人(2006)Cancer Research 66(13),6708-6713示出了Egr-1的持续表达在一些模型中造成了抗血管生成效果并抑制了肿瘤生长;Ferraro等人((2005)J.Clin.Oncol.Mar 20;23(9):1921-6)报道Egr-1在具有较高复发风险的肺癌患者中得到减量调节症且可能对疗法存在更多的抗性。因此,通过抑制LSD1增加Egr-1表达是一些癌症的治疗方法。近期研究还涉及脑癌中的LSD1(Schulte等人(2009)Cancer Res.Mar 1;69(5):2065-71)。其他研究涉及乳腺癌(Lim等人Carcinogenesis,(2010),31(3):512-20,电子版,2009年12月30日[在印刷前的电子版]PMID:20042638)、肺癌、膀胱癌和结肠直肠癌(Hayami等人(2011),Int J Cancer,128(3):574-86,PMID:20333681)和白血病(Binda等人(2010),J Am Chem Soc,132(19):6827-33,PMID:20415477)中的LSD1。

[1913] 因此,大量证据涉及许多癌症中的LSD1,这启示LSD1是癌症的治疗靶标。本发明的发明人已经发现可以用于治疗其中LSD1涉及作为如癌症治疗靶标的疾病的一类LSD1抑制剂。因此,本发明的(杂)芳基环丙基胺化合物可以用于治疗这种疾病。

[1914] 近期研究还涉及病毒感染和再活化中的LSD1。特别地,经证实LSD1的药理学抑制剂如反苯环丙胺和LSD1的siRNA敲除导致病毒传染性降低和潜伏期后再活化减少(Liang等人(2009)Nat.Med.15(11):1312-1317)。因此,认为本发明的化合物可以用于治疗或预防病毒感染。此外,认为本发明的化合物可以治疗或预防潜伏期后病毒再活化。

[1915] 因此,不受理论约束,发明人已经鉴定了一类新的基于环丙胺的LSD1抑制剂,其对肿瘤和其他疾病中的生物相关靶标LSD1具有令人意外的效力和选择性。

[1916] 将本说明书中提及的所有出版物和专利申请以引用方式加如本发明作为参考,就如同将每一公开出版物或专利申请特别和分别引用的程度相同。仅提及出版物和专利申请的并不是承认它们是本申请的现有技术。

[1917] 虽然为了清晰理解的目的,上文通过说明和实施例已较详细地描述了本发明,但显而易见的是,在所附权利要求的范围内可以进行某些改变和改进。