



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104398516 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 11

(21) 申请号 201410557796. 0

(22) 申请日 2010. 02. 19

(30) 优先权数据

61/154, 067 2009. 02. 20 US

(62) 分案原申请数据

201080017452. 0 2010. 02. 19

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 A·格里芬

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

代理人 刘彬

(51) Int. Cl.

A61K 31/495(2006. 01)

A61P 25/02(2006. 01)

权利要求书5页 说明书109页 附图1页

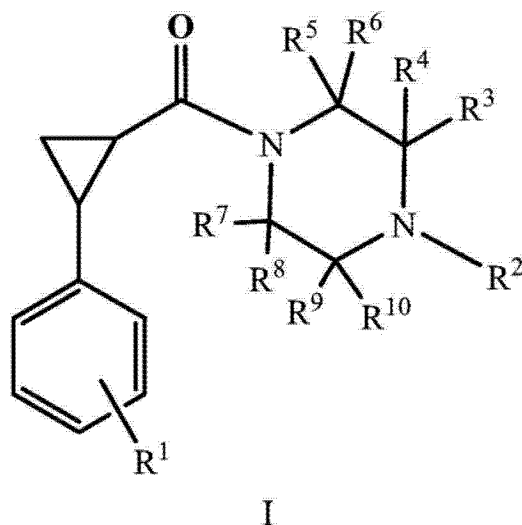
(54) 发明名称

靶向于组胺 H3 受体的环丙基酰胺衍生物

(57) 摘要

本申请公开了至少一种环丙基酰胺衍生物、至少一种包含至少一种本申请所述环丙基酰胺衍生物的药物组合物及至少一种使用至少一种本申请所述环丙基酰胺衍生物治疗至少一种组胺 H3 受体相关病症的方法。

1. 式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物在制备用于治疗外周神经性疼痛的药物中的用途：



其中：

R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

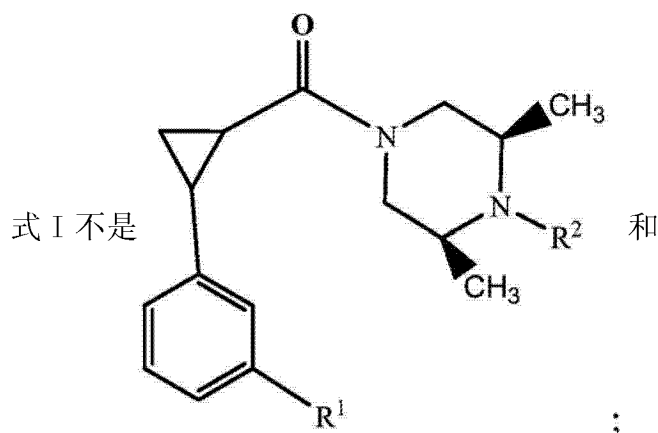
R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 、卤代烷基、或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

条件是：

i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；

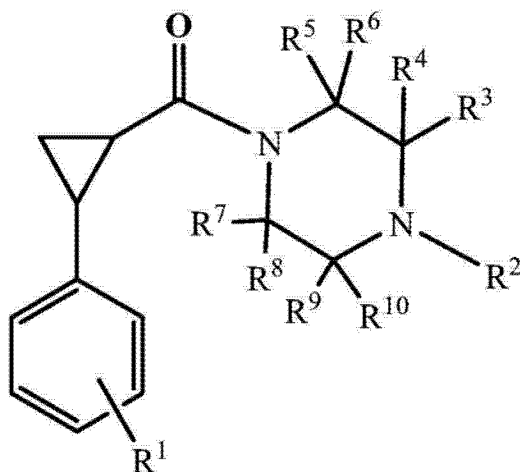
ii) 当 R^1 为在间位连接至苯基的 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 基团、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为 H 时，



iii) 式 I 在环丙烷处不呈顺式构型。

2. 式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映

异构体的药用盐或它们的混合物,其用于治疗外周神经性疼痛:



I

其中:

R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素;

R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基;

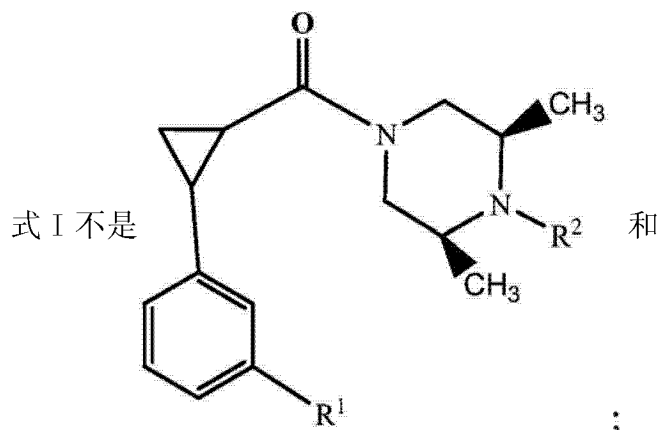
R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基;及

R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 、卤代烷基,或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基,所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基,其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代,所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基;且

条件是:

i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基;

ii) 当 R^1 为在间位连接至苯基的 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 基团、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为 H 时,



iii) 式 I 在环丙烷处不呈顺式构型。

3. 权利要求 1 的用途或权利要求 2 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物,其中 R^1 为 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 。

4. 权利要求 1 的用途或权利要求 2 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^{11} 和 R^{12} 为 H。

5. 权利要求 1-3 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^2 为 C_1-C_3 烷基。

6. 权利要求 1-3 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^2 为 C_3-C_6 环烷基。

7. 权利要求 1-4 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^2 为异丙基。

8. 权利要求 1-3 和 5 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^2 为环丁基。

9. 权利要求 1-7 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^3 为 H 或甲基。

10. 权利要求 1-8 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^4 为 H 或甲基。

11. 权利要求 1-9 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^5 为 H。

12. 权利要求 1-9 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^5 为 C_1-C_3 烷基。

13. 权利要求 1-9 和 11 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^5 为甲基或乙基。

14. 权利要求 1-12 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^6 为 H 或甲基。

15. 权利要求 1-13 中任一项所述的用途或化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H。

16. 权利要求 1 或 2 的用途或化合物及其药用盐或它们的混合物, 其中所述化合物选自:

4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;

4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;

4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;

4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;

4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;

4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

4-(反式-2-(4-环丁基-2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混

合物；

4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混

合物；

4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体

1；

4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体

2；

3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

3-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体

混合物；

4-{(1S, 2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺；
和

3-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物。

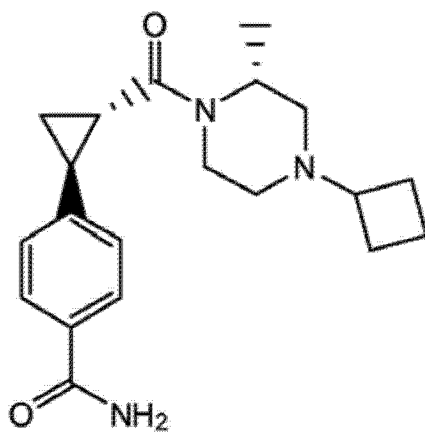
17. 权利要求 16 的用途或化合物或其药用盐,其中所述化合物选自:

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺;

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;和

4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2。

18. 权利要求 16 的用途或化合物或其药用盐,其中所述化合物为 4-{(1S, 2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}环丙基}-苯甲酰胺,其具有下列结构:



靶向于组胺 H3 受体的环丙基酰胺衍生物

[0001] 本申请是申请日为 2010 年 2 月 19 日、申请号为 201080017452.0 (国际申请号为 PCT/SE2010/050191)、名称为“靶向于组胺 H3 受体的环丙基酰胺衍生物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请公开了至少一种环丙基酰胺衍生物、至少一种包含至少一种本申请所述环丙基酰胺衍生物的药物组合物及至少一种使用至少一种本申请所述环丙基酰胺衍生物治疗至少一种组胺 H3 受体相关病症的方法。

背景技术

[0003] 组胺 H3 受体是当前在开发新药物中人们所感兴趣的。H3 受体是位于中枢和外周神经系统、皮肤和器官如肺、肠、脾 (可能) 和胃肠道中的突触前自身受体。最新的证据表明, H3 受体在体外和在体内具有内在的结构性活性 (即它在没有激动剂的情况下是具有活性的)。作为反激动剂的化合物可抑制该活性。已表明组胺 H3 受体调节组胺的释放且还调节其它神经递质如血清素和乙酰胆碱的释放。一些组胺 H3 配体如组胺 H3 受体拮抗剂或反激动剂可增加脑中神经递质的释放, 而其它组胺 H3 配体如组胺 H3 受体激动剂除抑制神经递质的释放外还可抑制组胺的生物合成。这表明组胺 H3 受体激动剂、反激动剂和拮抗剂可介导神经元的活性。因此, 已付出努力来开发以组胺 H3 受体为靶标的新颖治疗剂。

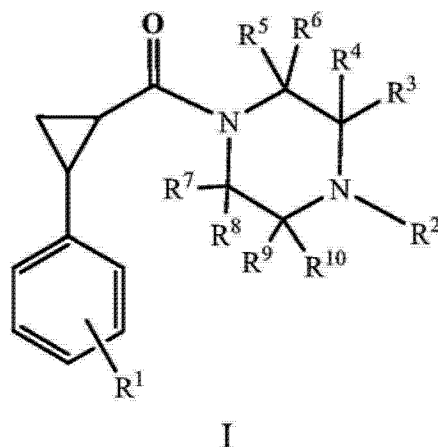
附图说明

[0004] 图 1 显示了实施例 35 (晶型 I) 的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。

发明内容

[0005] 本申请公开了式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物:

[0006]



[0007] 其中

[0008] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0009] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

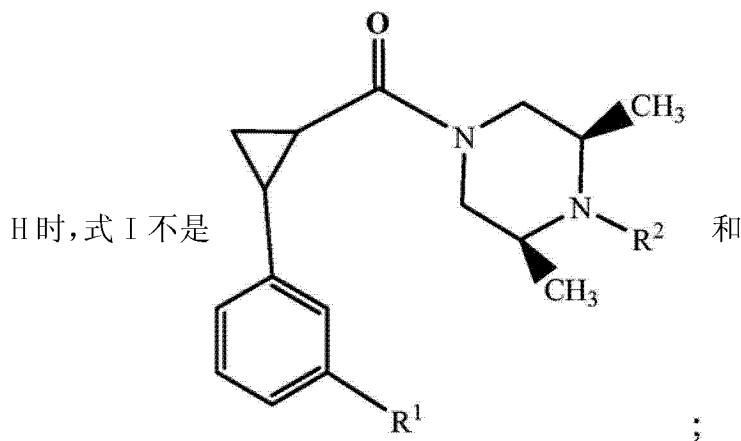
[0010] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0011] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基的杂环烷基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0012] 条件是：

[0013] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；

[0014] ii) 当 R^1 为在间位连接至苯基的 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 基团、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为



[0015] iii) 式 I 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0016] 本申请还公开了式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体或式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体的药用盐或它们的混合物，其用作药物。

[0017] 本申请还公开了式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体或式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体的药用盐或它们的混合物在制备用于治疗至少一种障碍的药物中的用途，所述障碍选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛和阿尔茨海默病。

[0018] 本申请还公开了式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体或式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体的药用盐或它们的混合物在制备用于治疗至少一种障碍的药物中的用途，所述障碍选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛和阿尔茨海默病。

[0019] 本申请还公开了一种药物组合物，所述药物组合物包含至少一种式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体或式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体的药用盐或它们的混合物和药用载体和 / 或稀释剂。

[0020] 本申请还公开了在温血动物中治疗至少一种障碍的方法，所述障碍选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛和阿尔茨海默病，所述方

法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体或式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体的药用盐或它们的混合物。

[0021] 本申请还公开了治疗其中对组胺 H3 受体进行调节是有益的病症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的温血动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体或式 I 化合物或其非对映异构体或对映异构体的药用盐或它们的混合物。

[0022] 通过阅读以下详细说明,本领域技术人员可更容易地理解本发明特征和优点。应该理解的是,出于清楚原因而先后在不同实施方案的上下文中描述的本发明某些特征也可组合成单一的实施方案。相反地,出于简洁原因而在单一个实施方案的上下文中描述的本发明某些特征也可组合成其次级组合。

[0023] 除非本申请另有具体说明,所提及的单数形式也包括复数形式。例如,“a”和“an”可指一个(种)或指一个(种)或多个(种)。

[0024] 本申请作为实例而给出的实施方案是示例性而非限制性的。

[0025] 除非另有说明,任何具有未满足化合价的杂原子具有足以满足所述化合价的氢原子。

[0026] 本申请所给出的定义优先于任何被引入本申请作为参考的专利、专利申请和/或专利申请公开文本所给出的定义。

[0027] 用于描述本发明的术语的定义如下所述。除非另有说明,就基团或术语所提供的初始定义适用于所述基团或术语每次单独使用或每次作为另一个基团的一部分使用的情况。

[0028] 在本说明书通篇中,基团及其取代基可由本领域技术人员来选择以提供稳定的部分或化合物。

[0029] 单独或作为前缀使用的术语“C_m-C_n”或“C_m-C_n 基团”是指具有 m 至 n 个碳原子的任何基团。例如,术语“C₁-C₄ 烷基”是指含有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基。

[0030] 术语“烷基(alkyl)”和“烷(alk)”是指包含 1 至 12 个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基团。示例性的“烷基”和“烷”基包括但不限于例如甲基;乙基;丙基;异丙基;1-甲基丙基;正丁基;叔丁基;异丁基;戊基;己基;异己基;庚基;4,4-二甲基戊基;二乙基戊基;辛基;2,2,4-三甲基戊基;壬基;癸基;十一烷基;及十二烷基。

[0031] 术语“烃”是指仅包含碳原子和氢原子的化学结构。

[0032] 术语“烃基”是指从其中除去至少一个氢的烃。

[0033] 术语“芳基”是指单环或二环芳族烃环,其在环部分中具有 6 至 12 个碳原子。示例性的芳基包括但不限于例如苯基;苯-1-基-2-基;苯-1-基-3-基;苯-1-基-4-基;苯-1-基-5-基;苯-1-基-6-基;萘基;萘-1-基-2-基;萘-1-基-3-基;萘-1-基-4-基;萘-1-基-5-基;萘-1-基-6-基;萘-1-基-7-基;萘-1-基-8-基;萘-2-基-3-基;萘-2-基-4-基;萘-2-基-5-基;萘-2-基-6-基;萘-2-基-7-基;萘-2-基-8-基;萘-3-基-4-基;萘-3-基-5-基;萘-3-基-6-基;萘-3-基-7-基;萘-3-基-8-基;萘-4-基-5-基;萘-4-基-6-基;萘-4-基-7-基;萘-4-基-8-基;萘-5-基-6-基;萘-5-基-7-基;萘-5-基-8-基;萘-6-基-7-基;萘-6-基-8-基;萘-7-基-8-基;联

苯基;联苯-2-基;联苯-3-基;联苯-4-基;联苯-5-基;联苯-6-基;及二苯基。当存在两个芳环时,芳基中的两个芳环可以是单点连接的(例如联苯基)或可以是稠合的(例如萘基)。除非指出具体的连接点(例如苯-1-基-2-基、萘-1-基-6-基和联苯-3-基),所述芳基可在任何可用的连接点与至少一个其它部分连接。

[0034] 术语“杂芳基”是指在含有至少一个碳原子的环中具有至少一个选自O、N和S的杂原子的芳环基团(例如5至6元单环环系)。含有碳原子的环可包含1、2、3或4个选自氮、氧和硫的杂原子。杂芳基可在任何可用的连接点与另一部分连接。

[0035] 示例性的单环杂芳基包括但不限于例如吡唑基;吡唑-1-基;吡唑-2-基;吡唑-3-基;吡唑-4-基;吡唑-5-基;吡唑亚基(pyrazolylyl);吡唑-1-基-2-基;吡唑-1-基-3-基;吡唑-1-基-4-基;吡唑-1-基-5-基;吡唑-2-基-3-基;吡唑-2-基-4-基;吡唑-2-基-5-基;吡唑-3-基-4-基;吡唑-3-基-5-基;吡唑-4-基-5-基;咪唑基;咪唑-1-基;咪唑-2-基;咪唑-3-基;咪唑-4-基;咪唑-5-基;咪唑亚基(imidazolylyl);咪唑-1-基-2-基;咪唑-1-基-3-基;咪唑-1-基-4-基;咪唑-1-基-5-基;咪唑-2-基-3-基;咪唑-2-基-4-基;咪唑-2-基-5-基;咪唑-3-基-4-基;咪唑-3-基-5-基;咪唑-4-基-5-基;三唑基;三唑-1-基;三唑-2-基;三唑-3-基;三唑-4-基;三唑-5-基;三唑亚基(triazolylyl);三唑-1-基-2-基;三唑-1-基-3-基;三唑-1-基-4-基;三唑-1-基-5-基;三唑-2-基-3-基;三唑-2-基-4-基;三唑-2-基-5-基;三唑-3-基-4-基;三唑-3-基-5-基;三唑-4-基-5-基;噁唑基;噁唑-2-基;噁唑-3-基;噁唑-4-基;噁唑-5-基;噁唑亚基(oxazolylyl);噁唑-2-基-3-基;噁唑-2-基-4-基;噁唑-2-基-5-基;噁唑-3-基-4-基;噁唑-3-基-5-基;噁唑-4-基-5-基;呋喃基;呋喃-2-基;呋喃-3-基;呋喃-4-基;呋喃-5-基;呋喃亚基(furylyl);呋喃-2-基-3-基;呋喃-2-基-4-基;呋喃-2-基-5-基;呋喃-3-基-4-基;呋喃-3-基-5-基;呋喃-4-基-5-基;噻唑基;噻唑-1-基;噻唑-2-基;噻唑-3-基;噻唑-4-基;噻唑-5-基;噻唑亚基(thiazolylyl);噻唑-1-基-2-基;噻唑-1-基-3-基;噻唑-1-基-4-基;噻唑-1-基-5-基;噻唑-2-基-3-基;噻唑-2-基-4-基;噻唑-2-基-5-基;噻唑-3-基-4-基;噻唑-3-基-5-基;噻唑-4-基-5-基;异噁唑基;异噁唑-2-基;异噁唑-3-基;异噁唑-4-基;异噁唑-5-基;异噁唑-2-基-3-基;异噁唑-2-基-4-基;异噁唑-2-基-5-基;异噁唑-3-基-4-基;异噁唑-3-基-5-基;异噁唑-4-基-5-基;吡啶基;吡啶-1-基;吡啶-2-基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;吡啶-5-基;吡啶-6-基;吡啶亚基(pyridylyl);吡啶-1-基-2-基;吡啶-1-基-3-基;吡啶-1-基-4-基;吡啶-1-基-5-基;吡啶-1-基-6-基;吡啶-2-基-3-基;吡啶-2-基-4-基;吡啶-2-基-5-基;吡啶-2-基-6-基;吡啶-3-基-4-基;吡啶-3-基-5-基;吡啶-3-基-6-基;吡啶-4-基-5-基;吡啶-4-基-6-基;吡啶-5-基-6-基;哒嗪基;哒嗪-1-基;哒嗪-2-基;哒嗪-3-基;哒嗪-4-基;哒嗪-5-基;哒嗪-6-基;哒嗪亚基(pyridazinylyl);哒嗪-1-基-2-基;哒嗪-1-基-3-基;哒嗪-1-基-4-基;哒嗪-1-基-5-基;哒嗪-1-基-6-基;哒嗪-2-基-3-基;哒嗪-2-基-4-基;哒嗪-2-基-5-基;哒嗪-2-基-6-基;哒嗪-3-基-4-基;哒嗪-3-基-5-基;哒嗪-3-基-6-基;哒嗪-4-基-5-基;哒嗪-4-基-6-基;哒嗪-5-基-6-基;嘧啶

基;嘧啶-1-基;嘧啶-2-基;嘧啶-3-基;嘧啶-4-基;嘧啶-5-基;嘧啶-6-基;嘧啶亚基(pyrimidinyl);嘧啶-1-基-2-基;嘧啶-1-基-3-基;嘧啶-1-基-4-基;嘧啶-1-基-5-基;嘧啶-1-基-6-基;嘧啶-2-基-3-基;嘧啶-2-基-4-基;嘧啶-2-基-5-基;嘧啶-2-基-6-基;嘧啶-3-基-4-基;嘧啶-3-基-5-基;嘧啶-3-基-6-基;嘧啶-4-基-5-基;嘧啶-4-基-6-基;嘧啶-5-基-6-基;吡嗪基;吡嗪-1-基;吡嗪-2-基;吡嗪-3-基;吡嗪-4-基;吡嗪-5-基;吡嗪-6-基;吡嗪亚基(pyrazinyl);吡嗪-1-基-2-基;吡嗪-1-基-3-基;吡嗪-1-基-4-基;吡嗪-1-基-5-基;吡嗪-1-基-6-基;吡嗪-2-基-3-基;吡嗪-2-基-4-基;吡嗪-2-基-5-基;吡嗪-2-基-6-基;吡嗪-3-基-4-基;吡嗪-3-基-5-基;吡嗪-3-基-6-基;吡嗪-4-基-5-基;吡嗪-4-基-6-基;吡嗪-5-基-6-基;三嗪基;三嗪-1-基;三嗪-2-基;三嗪-3-基;三嗪-4-基;三嗪-5-基;三嗪-6-基;三嗪亚基(triazinyl);三嗪-1-基-2-基;三嗪-1-基-3-基;三嗪-1-基-4-基;三嗪-1-基-5-基;三嗪-1-基-6-基;三嗪-2-基-3-基;三嗪-2-基-4-基;三嗪-2-基-5-基;三嗪-2-基-6-基;三嗪-3-基-4-基;三嗪-3-基-5-基;三嗪-3-基-6-基;三嗪-4-基-5-基;三嗪-4-基-6-基;及三嗪-5-基-6-基。除非指出具体的连接点(例如吡啶-2-基或吡嗪-3-基),所述杂芳基可在任何可用的连接点与至少一个其它部分连接。

[0036] 术语“环烷基”是指完全饱和和部分不饱和的环状烃基,其包含3至8个碳。示例性的环烷基包括但不限于例如环丙基;环丙亚基(cyclopropyl);环丙-1-基-2-基;环丁基;环丁亚基(环丁基yl);环丁-1-基-2-基;环丁-1-基-3-基;环戊基;环戊亚基(cyclopentenyl);环戊-1-基-2-基;环戊-1-基-3-基;环己基;环己亚基(cyclohexyl);环己-1-基-2-基;环己-1-基-3-基;环己-1-基-4-基;环庚基;环庚亚基(cycloheptyl);环庚-1-基-2-基;环庚-1-基-3-基;环庚-1-基-4-基;环辛基;环辛-1-基-2-基;环辛-1-基-3-基;环辛-1-基-4-基;环辛-1-基-5-基;环丁烯基;环丁烯-1-基;环丁烯-2-基;环丁烯-3-基;环丁烯-4-基;环丁烯亚基(cyclobutenyl);环丁烯-1-基-2-基;环丁烯-1-基-3-基;环丁烯-1-基-4-基;环丁烯-2-基-3-基;环丁烯-2-基-4-基;环丁烯-3-基-4-基;环戊烯基;环戊烯-1-基;环戊烯-2-基;环戊烯-3-基;环戊烯-4-基;环戊烯-5-基;环戊烯亚基(cyclopentenyl);环戊烯-1-基-2-基;环戊烯-1-基-3-基;环戊烯-1-基-4-基;环戊烯-1-基-5-基;环戊烯-2-基-3-基;环戊烯-2-基-4-基;环戊烯-2-基-5-基;环戊烯-3-基-4-基;环戊烯-3-基-5-基;环戊烯-4-基-5-基;环己烯基;环己烯-1-基;环己烯-2-基;环己烯-3-基;环己烯-4-基;环己烯-5-基;环己烯-6-基;环己烯亚基(cyclohexenyl);环己烯-1-基-2-基;环己烯-1-基-3-基;环己烯-1-基-4-基;环己烯-1-基-5-基;环己烯-1-基-6-基;环己烯-2-基-3-基;环己烯-2-基-4-基;环己烯-2-基-5-基;环己烯-2-基-6-基;环己烯-3-基-4-基;环己烯-3-基-5-基;环己烯-3-基-6-基;环己烯-4-基-5-基;环己烯-4-基-6-基;及环己烯-5-基-6-基。环烷基环具有的环碳原子可被羰基(C=O)代替。除非指出具体的连接点(例如环己烯-3-基-6-基、环丙-1-基-2-基和环丁烯-4-基),所述环烷基可在任何可用的连接点与至少一个其它部分连接。

[0037] 术语“杂环”或“杂环基团”是指任选取代的完全饱和或不饱和的芳族或非芳族的环状基团,其为例如含有至少一个杂原子的 4 至 7 元单环环系。杂环可含有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子,其中 N 杂原子和 S 杂原子可任选被氧化,且 N 杂原子可任选被季铵化。杂环可通过环中的任何杂原子或碳原子来连接。

[0038] 示例性的单环杂环 / 杂环基团包括但不限于例如吡咯烷基;吡咯烷亚基;吡咯基;吡咯亚基;吡啶基;吡啶亚基;氧杂环丁烷基;氧杂环丁烷亚基;吡唑基;吡唑亚基;咪唑基;咪唑亚基;咪唑啉基;咪唑啉亚基;咪唑烷基;咪唑烷亚基;噁唑基;噁唑亚基;噁唑烷基;噁唑烷亚基;异噁唑啉基;异噁唑啉亚基;异噁唑基;异噁唑亚基;噻唑基;噻唑亚基;噻二唑基;噻二唑亚基;噻唑烷基;噻唑烷亚基;异噻唑基;异噻唑亚基;异噻唑烷基;异噻唑烷亚基;呋喃基;呋喃亚基;四氢呋喃基;四氢呋喃亚基;噻吩基;噻吩亚基;噁二唑基;噁二唑亚基;哌啶基;哌啶亚基;哌嗪基;哌嗪亚基;2-氧代哌嗪基;2-氧代哌嗪亚基;2-氧代哌啶基;2-氧代哌啶亚基;高哌嗪基;高哌嗪亚基;2-氧代高哌嗪基;2-氧代高哌嗪亚基;2-氧代吡咯烷基;2-氧代吡咯烷亚基;2-氧杂氮杂~~草~~基(2-oxazepinyl);2-氧杂氮杂~~草~~亚基;氮杂~~草~~基;氮杂~~草~~亚基;4-哌啶基;4-哌啶亚基;吡啶基;吡啶亚基;N-氧代-吡啶基;N-氧代-吡啶亚基;吡嗪基;吡嗪亚基;嘧啶基;嘧啶亚基;哒嗪基;哒嗪亚基;四氢吡喃基;四氢吡喃亚基;吗啉基;吗啉亚基;硫吗啉基;硫吗啉亚基;1,3-二氧代杂环戊烷基;1,3-二氧代杂环戊烷亚基;四氢-1,1-二氧化噻吩基;四氢-1,1-二氧化噻吩亚基;二氧杂环己烷基;二氧杂环己烷亚基;异噻唑烷基;异噻唑烷亚基;硫杂环丁烷基;硫杂环丁烷亚基;硫杂环丙烷基;硫杂环丙烷亚基;三嗪基;三嗪亚基;三唑基;及三唑亚基。

[0039] 术语“杂环烷基”是指饱和或不饱和的环烷基,其中至少一个环碳原子(及任何相关的氢原子)独立被至少一个选自 O 和 N 的杂原子代替。

[0040] 术语“卤素”和“卤代”是指氯、溴、氟和碘。

[0041] 术语“卤代烷基”是指连接有一个或多个卤素的 C₁-C₃ 烷基。示例性的包含多个卤素的卤代烷基包括但不限于例如 -CHCl₂、-CH₂-CHF₂ 和 -CF₃。

[0042] 单独或作为后缀或前缀使用的术语“烷氧基”是指通式 -OR^a 基团,其中 R^a 选自烷基。示例性的烷氧基包括但不限于例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙基氧基和炔丙基氧基。

[0043] 术语“氰基”是指 CN。

[0044] 短语“任选取代”是指在任何可用和可取代的位置被至少一个取代基取代的基团、结构或分子及未被取代的基团、结构或分子。

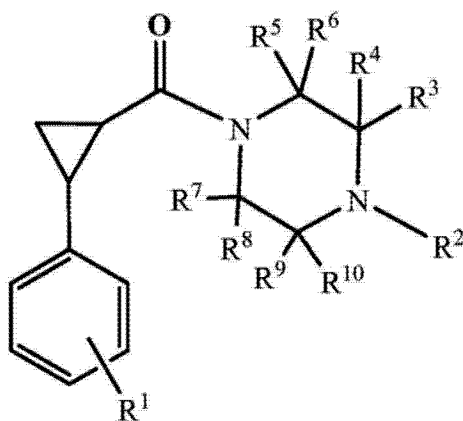
[0045] 短语“式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物”是指呈游离碱形式的式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号]、呈游离碱形式的式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的对映异构体、呈游离碱形式的式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的非对映异构体、式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的药用盐、式 [插入就本申请所述具体结构式所

使用的结构式编号] 化合物的对映异构体的药用盐、式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的非对映异构体的药用盐和 / 或前述任何物质的混合物。当提及“[插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号]”时, 所插入的结构式编号选自本申请描述的结构式编号, 且一旦将所选择的结构式编号插入到每个括号中, 就与短语和就其所提供的解释始终相应。例如, 若选择将 I 插入到括号中, 则短语为“式 [I] 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 [I] 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物”, 且就其所提供的解释为“是指呈游离碱形式的式 [I] 化合物、呈游离碱形式的式 [I] 化合物的对映异构体、呈游离碱形式的式 [I] 化合物的非对映异构体、式 [I] 化合物的药用盐、式 [I] 化合物的对映异构体的药用盐、式 [I] 化合物的非对映异构体的药用盐和 / 或前述任何物质的混合物”。

[0046] 短语“式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物”是指呈游离碱形式的式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号]、呈游离碱形式的式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的对映异构体、呈游离碱形式的式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的非对映异构体、式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的药用盐、式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的对映异构体的药用盐、式 [插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号] 化合物的非对映异构体的药用盐和 / 或前述任何物质的混合物。当提及“[插入就本申请所述具体结构式所使用的结构式编号]”时, 所插入的结构式编号选自本申请描述的结构式编号, 且一旦将所选择的结构式编号插入到每个括号中, 就与短语和就其所提供的解释始终相应。例如, 若选择将 I 插入到括号中, 则短语为“式 [I] 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 [I] 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物”, 且就其所提供的解释为“是指呈游离碱形式的式 [I] 化合物、呈游离碱形式的式 [I] 化合物的对映异构体、呈游离碱形式的式 [I] 化合物的非对映异构体、式 [I] 化合物的药用盐、式 [I] 化合物的对映异构体的药用盐、式 [I] 化合物的非对映异构体的药用盐和 / 或前述任何物质的混合物”。

[0047] 在一个方面, 本发明提供式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物:

[0048]



I

[0049] 其中

[0050] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0051] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

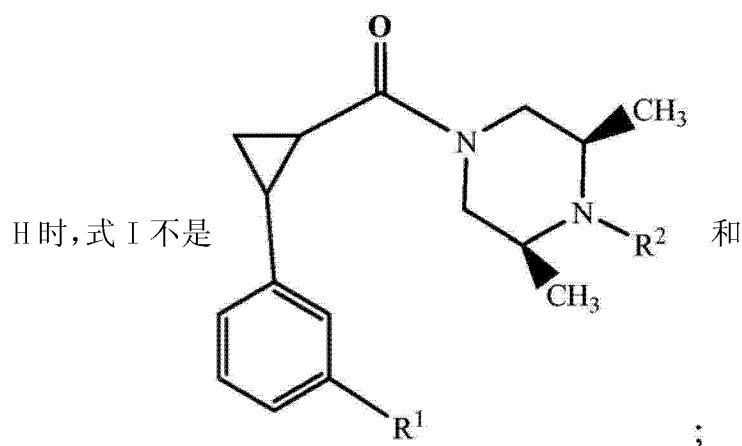
[0052] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0053] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0054] 条件是：

[0055] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；

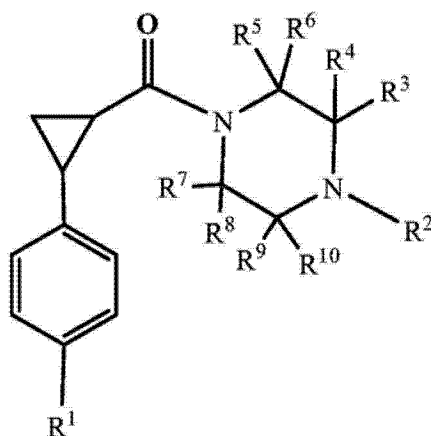
[0056] ii) 当 R^1 为在间位连接至苯基的 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 基团、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为



[0057] iii) 式 I 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0058] 在另一个方面，本申请提供式 Ia 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 Ia 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0059]



Ia

[0060] 其中

[0061] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0062] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0063] $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0064] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

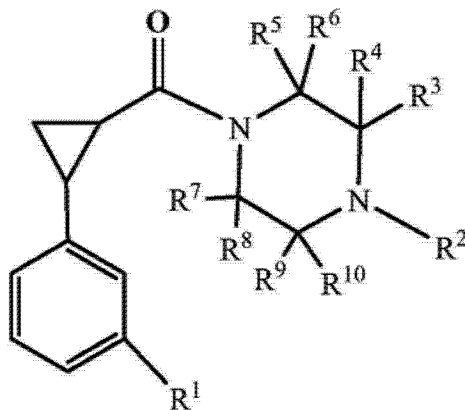
[0065] 条件是：

[0066] i) $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 中的至少一个是 C_1-C_3 烷基；和

[0067] ii) 式 Ia 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0068] 在另一个方面，本申请提供式 Ib 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 Ib 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0069]



Ib

[0070] 其中

[0071] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0072] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

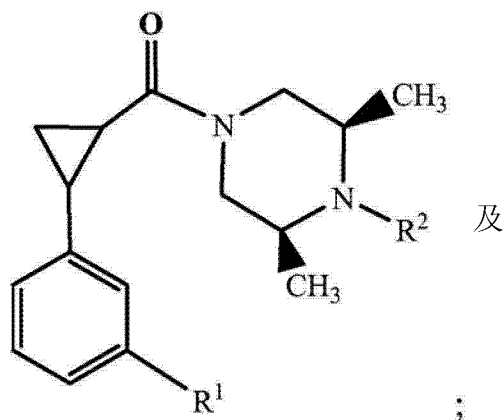
[0073] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0074] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0075] 条件是：

[0076] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；

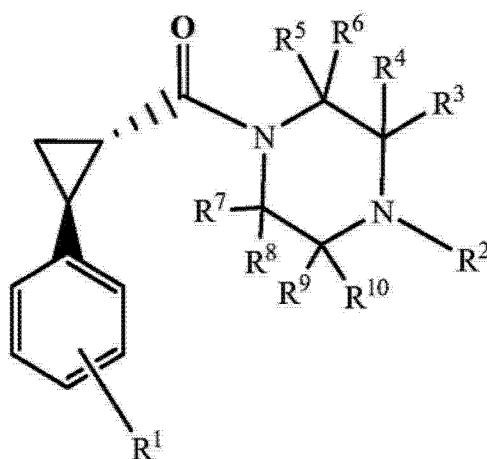
[0077] ii) 当 R^1 为 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为 H 时，式 Ib 不是



[0078] iii) 式 Ib 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0079] 本申请另一个方面提供式 II 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 II 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物；

[0080]



II

[0081] 其中

[0082] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0083] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

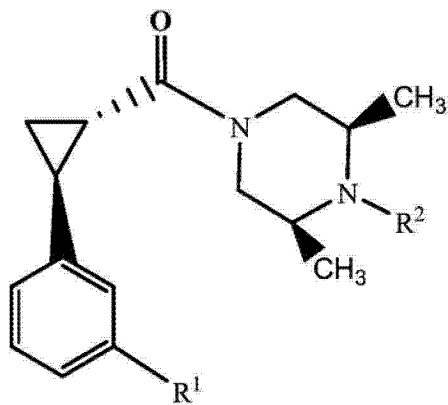
[0084] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0085] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0086] 条件是：

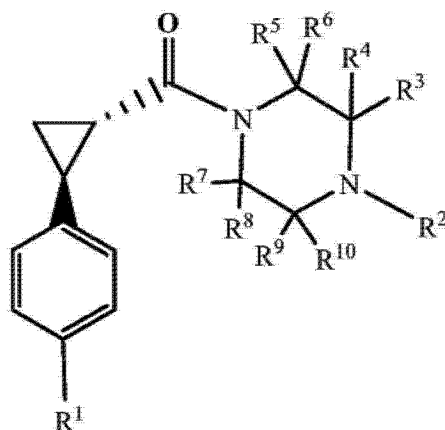
[0087] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个是 C_1-C_3 烷基；及

[0088] ii) 当 R^1 为 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为 H 时，式 II 不是



[0089] 本申请另一个方面提供式 IIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 IIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物；

[0090]



IIa

[0091] 其中

[0092] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0093] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0094] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

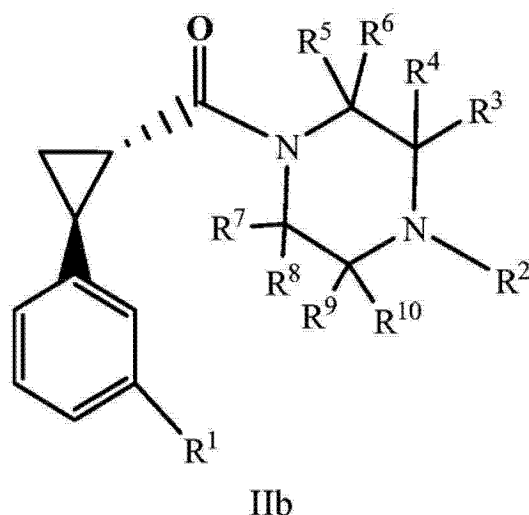
[0095] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基；
且

[0096] 条件是：

[0097] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基。

[0098] 本申请另一个方面提供式 IIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 IIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0099]



[0100] 其中

[0101] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0102] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

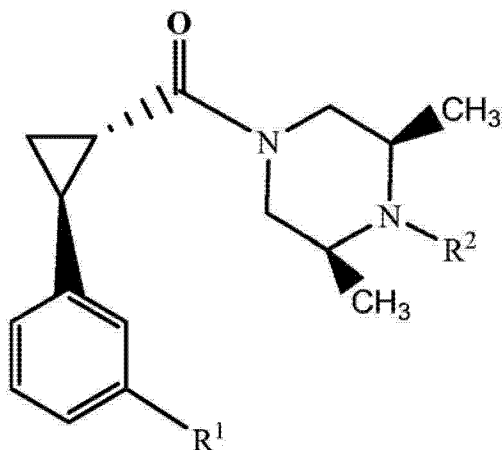
[0103] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0104] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基；
且

[0105] 条件是：

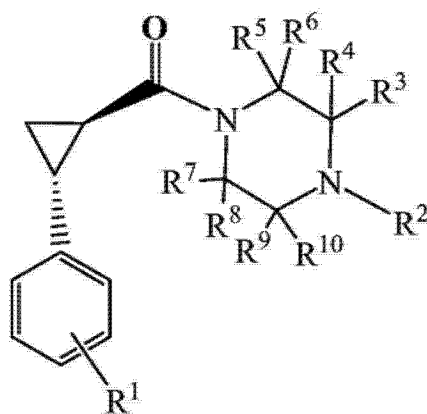
[0106] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；及

[0107] ii) 当 R^1 为 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为 H 时式 IIb 不是



[0108] 本申请另一个方面提供式 III 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 III 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0109]



III

[0110] 其中

[0111] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0112] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

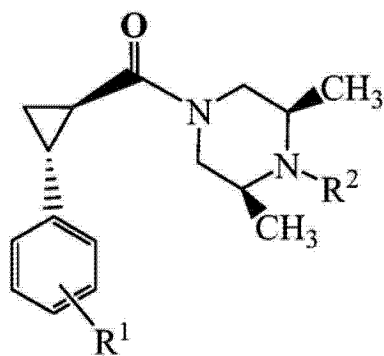
[0113] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0114] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0115] 条件是：

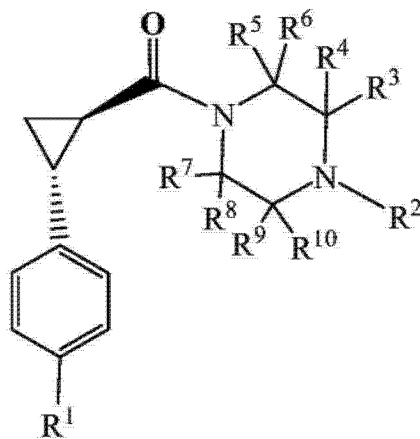
[0116] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；及

[0117] ii) 当 R^1 为 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为 H 时，式 III 不是



[0118] 本申请另一个方面提供式 IIIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 IIIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0119]



IIIa

[0120] 其中

[0121] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0122] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0123] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

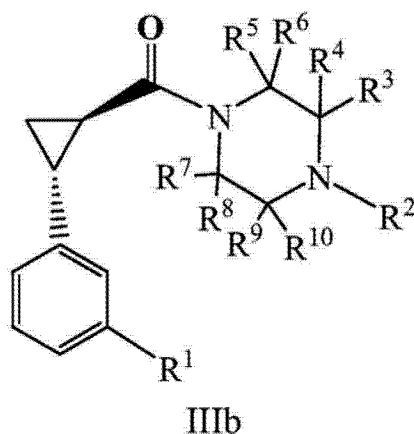
[0124] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0125] 条件是：

[0126] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基。

[0127] 本申请另一个方面提供式 IIIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 IIIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0128]



[0129] 其中

[0130] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0131] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

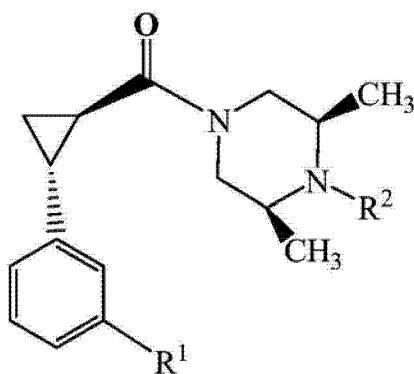
[0132] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0133] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0134] 条件是：

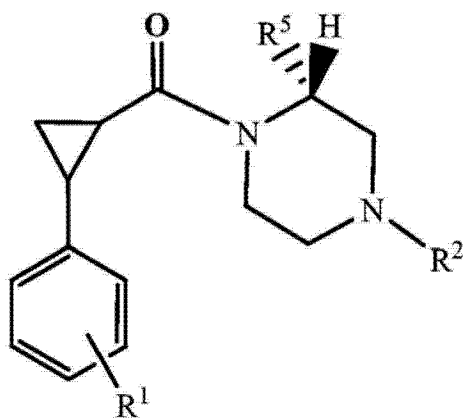
[0135] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；及

[0136] ii) 当 R^1 为 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为 H 时，式 IIIb 不是



[0137] 本申请另一个方面提供式 IV 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 IV 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0138]



IV

[0139] 其中

[0140] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0141] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0142] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

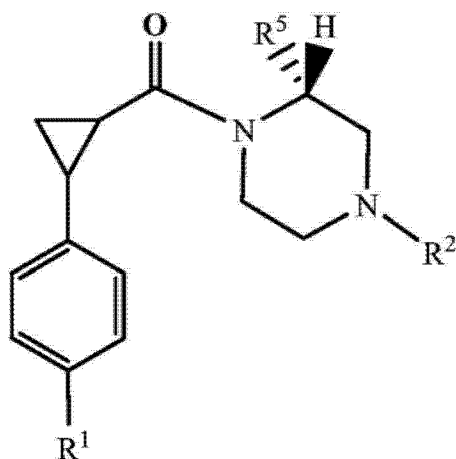
[0143] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0144] 条件是：

[0145] i) 式 IV 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0146] 本申请另一个方面提供式 IVa 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 IVa 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0147]



IVa

[0148] 其中

[0149] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=$

O)-NR¹¹R¹²、-S(=O)₂NR¹¹R¹²、杂环基、氰基、卤代烷基、-C(=O)NR¹¹R¹²、烷氧基或卤素；

[0150] R² 为 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

[0151] R⁵ 为 C₁-C₃ 烷基；及

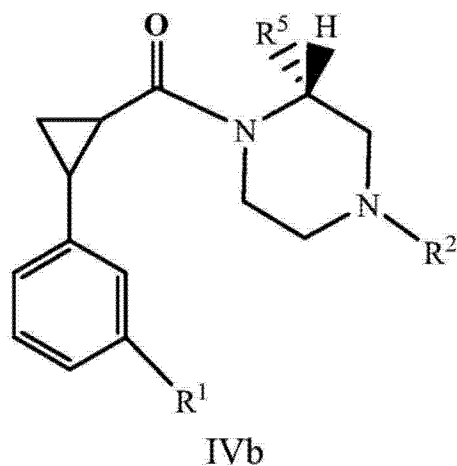
[0152] R¹¹ 和 R¹² 各自独立选自 H、-C₁-C₆ 烷基、-C₁-C₃ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、-C₁-C₃ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、-C₁-C₃ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R¹¹、R¹² 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 -C₁-C₃ 烷基和 -C₁-C₆ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基；且

[0153] 条件是：

[0154] i) 式 IVa 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0155] 本申请另一个方面提供式 IVb 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 IVb 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0156]



[0157] 其中

[0158] R¹ 为芳基、杂芳基、-C₁-C₆ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基、-C₁-C₆ 烷基 -羟基、-C₁-C₆ 烷基 -C(=O)NR¹¹R¹²、-S(=O)₂NR¹¹R¹²、杂环基、氰基、卤代烷基、-C(=O)NR¹¹R¹²、烷氧基或卤素；

[0159] R² 为 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

[0160] R⁵ 为 C₁-C₃ 烷基；及

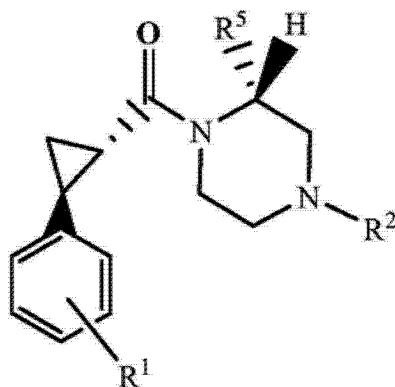
[0161] R¹¹ 和 R¹² 各自独立选自 H、-C₁-C₆ 烷基、-C₁-C₃ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、-C₁-C₃ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、-C₁-C₃ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R¹¹、R¹² 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 -C₁-C₃ 烷基和 -C₁-C₆ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基；且

[0162] 条件是：

[0163] i) 式 IVb 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0164] 本申请另一个方面提供式 V 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0165]



[0166]

V

[0167] 其中

[0168] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

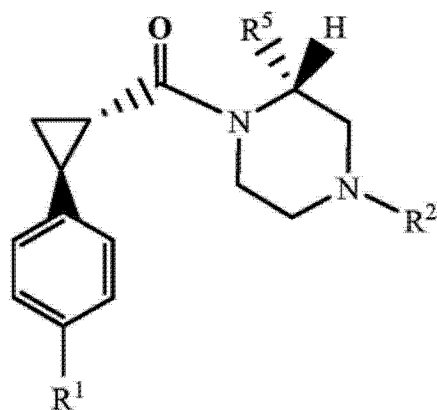
[0169] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0170] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0171] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0172] 本申请另一个方面提供式 Va 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0173]



Va

[0174] 其中

[0175] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0176] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

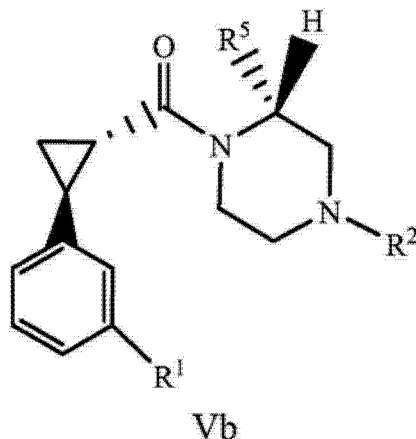
[0177] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0178] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个

选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0179] 本申请另一个方面提供式 Vb 化合物或其药用盐或它们的混合物:

[0180]



[0181] 其中

[0182] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素;

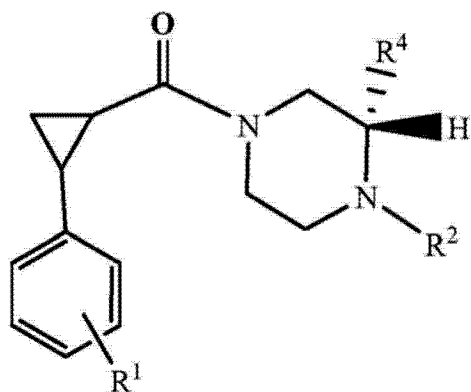
[0183] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基;

[0184] R^5 为 C_1-C_3 烷基; 及

[0185] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0186] 本申请另一个方面提供式 VI 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 VI 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物:

[0187]



VI

[0188] 其中

[0189] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0190] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0191] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

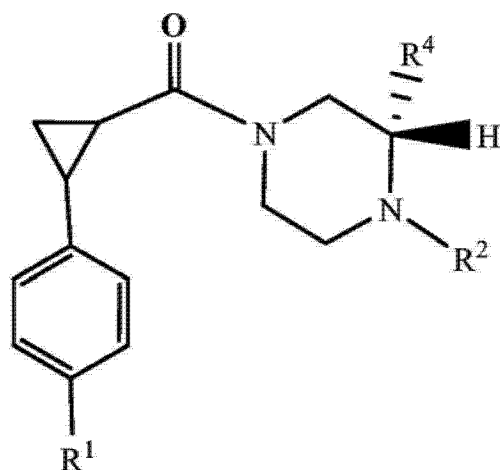
[0192] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0193] 条件是：

[0194] i) 式 VI 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0195] 本申请另一个方面提供式 VIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 VIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0196]



VIa

[0197] 其中

[0198] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=$

O) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0199] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0200] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

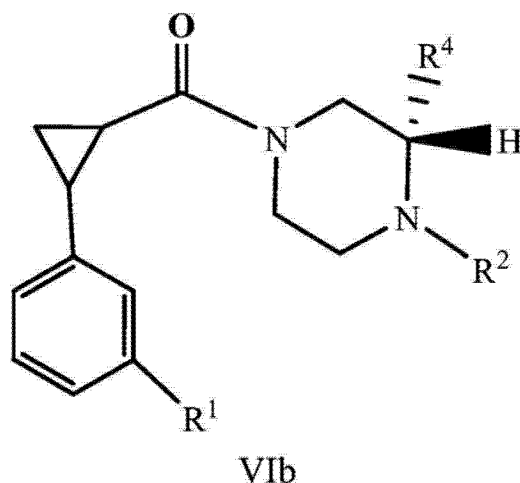
[0201] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0202] 条件是：

[0203] i) 式 VIa 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0204] 本申请另一个方面提供式 VIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 VIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0205]



[0206] 其中

[0207] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0208] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0209] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

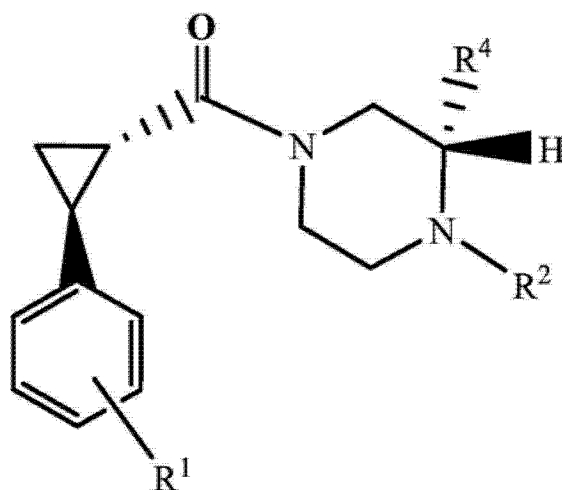
[0210] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0211] 条件是：

[0212] i) 式 VIb 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0213] 本申请另一个方面提供式 VII 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0214]



VII

[0215] 其中

[0216] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

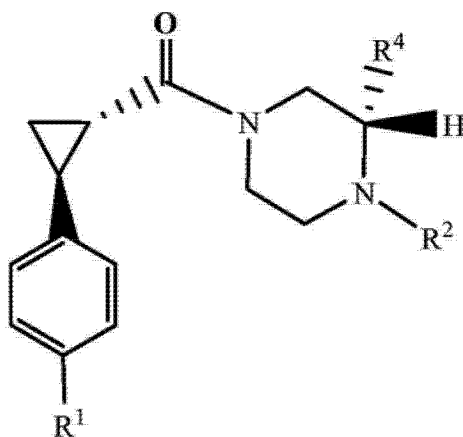
[0217] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0218] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0219] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0220] 本申请另一个方面提供式 VIIa 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0221]



[0222]

VIIa

[0223] 其中

[0224] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

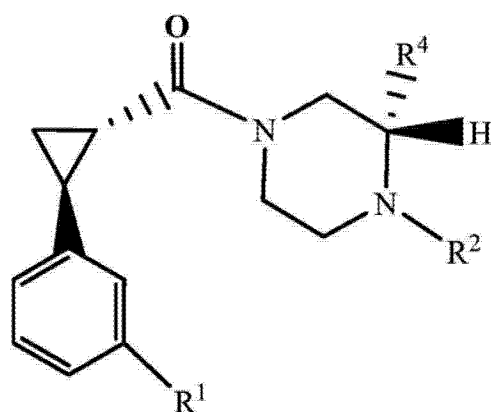
[0225] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0226] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0227] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0228] 本申请另一个方面提供式 VIIb 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0229]



VIIb

[0230] 其中

[0231] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

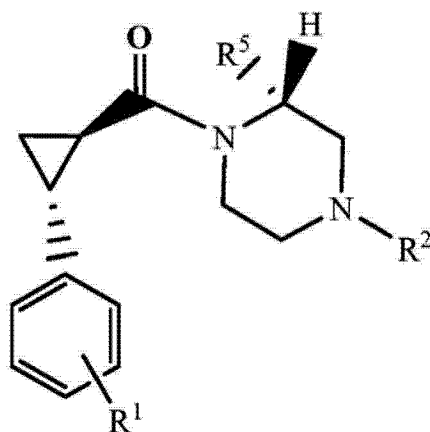
[0232] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0233] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0234] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0235] 本申请另一个方面提供式 VIII 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0236]



VIII

[0237] 其中

[0238] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

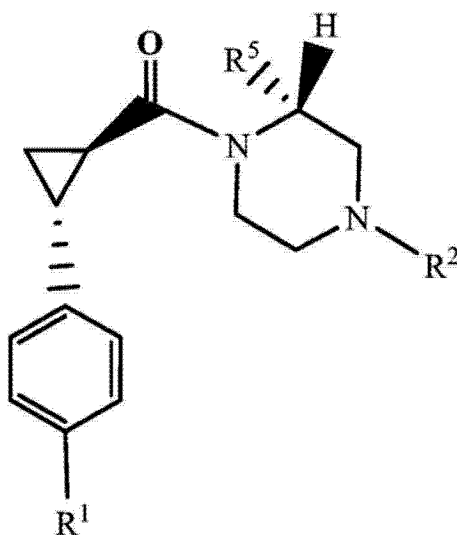
[0239] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0240] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0241] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0242] 本申请另一个方面提供式 VIIIa 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0243]



VIIIa

[0244] 其中

[0245] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

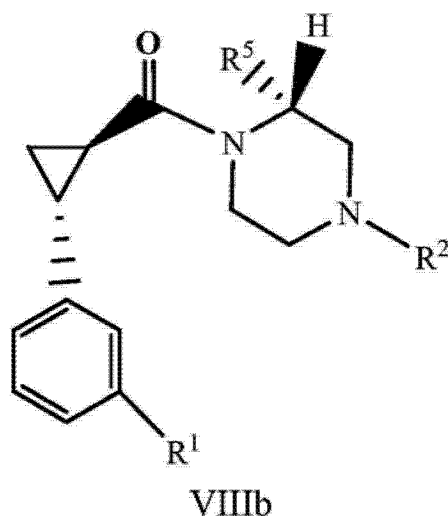
[0246] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0247] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0248] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0249] 本申请另一个方面提供式 VIIIb 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0250]



[0251] 其中

[0252] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

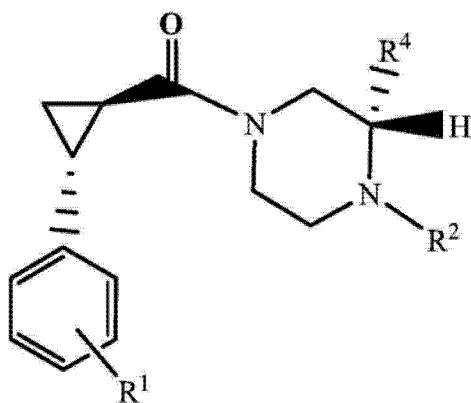
[0253] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0254] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0255] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0256] 本申请另一个方面提供式 IX 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0257]



IX

[0258] 其中

[0259] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

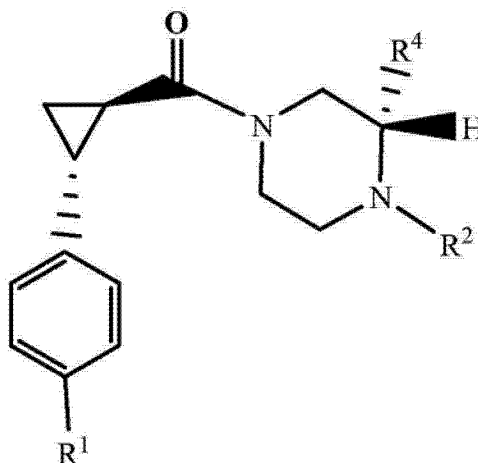
[0260] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0261] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0262] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0263] 本申请另一个方面提供式 IXa 化合物或其药用盐或它们的混合物；

[0264]



IXa

[0265] 其中

[0266] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

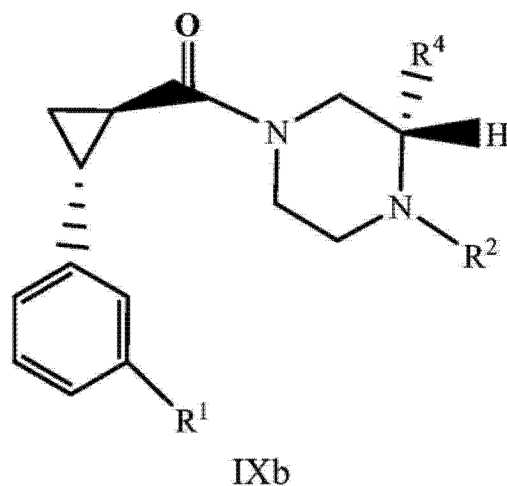
[0267] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0268] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0269] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0270] 本申请另一个方面提供式 IXb 化合物或其药用盐或它们的混合物 :

[0271]



[0272] 其中

[0273] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素 ;

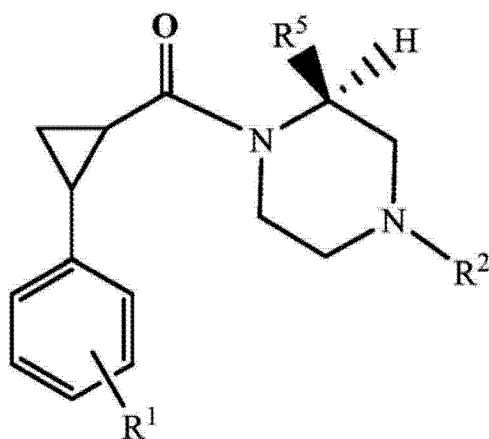
[0274] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基 ;

[0275] R^4 为 C_1-C_3 烷基 ; 及

[0276] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0277] 本申请另一个方面提供式 X 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 X 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物 :

[0278]



X

[0279] 其中

[0280] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0281] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0282] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

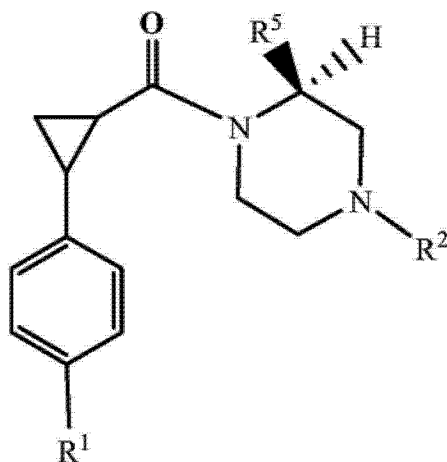
[0283] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0284] 条件是：

[0285] i) 式 X 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0286] 本申请另一个方面提供式 Xa 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 Xa 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0287]



Xa

[0288] 其中

[0289] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0290] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0291] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

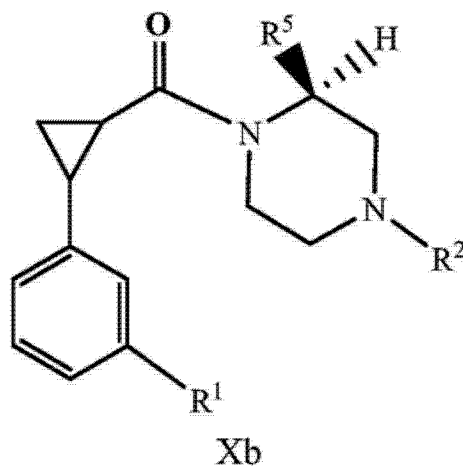
[0292] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0293] 条件是：

[0294] i) 式 Xa 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0295] 本申请另一个方面提供式 Xb 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 Xb 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0296]



[0297] 其中

[0298] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0299] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0300] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

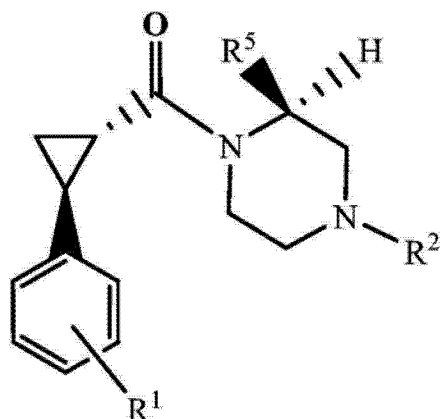
[0301] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0302] 条件是：

[0303] i) 式 Xb 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0304] 本申请另一个方面提供式 XI 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0305]



XI

[0306] 其中

[0307] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

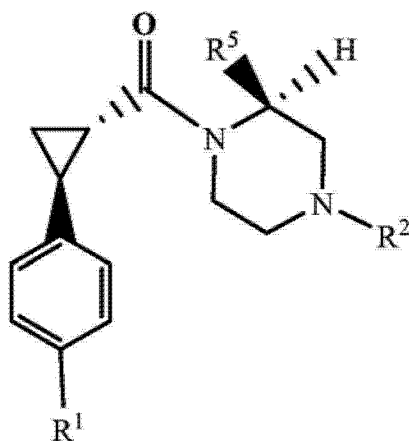
[0308] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0309] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0310] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0311] 本申请另一个方面提供式 XIa 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0312]



XIa

[0313] 其中

[0314] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

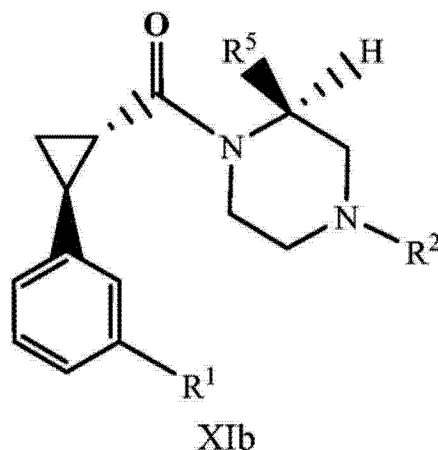
[0315] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0316] R^5 为 C_1-C_3 烷基 ; 及

[0317] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0318] 本申请另一个方面提供式 XIb 化合物或其药用盐或它们的混合物 :

[0319]



[0320] 其中

[0321] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素 ;

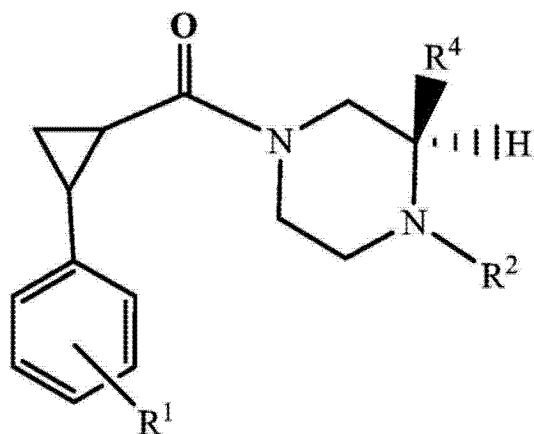
[0322] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基 ;

[0323] R^5 为 C_1-C_3 烷基 ; 及

[0324] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0325] 本申请另一个方面提供式 XII 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 XII 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物 :

[0326]



XII

[0327] 其中

[0328] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0329] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0330] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

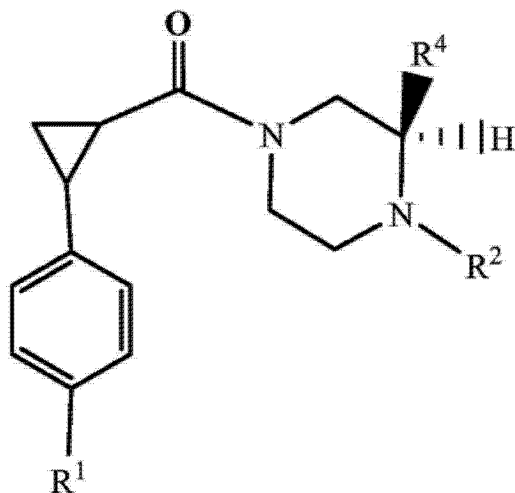
[0331] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0332] 条件是：

[0333] i) 式 XII 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0334] 本申请另一个方面提供式 XIIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 XIIa 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0335]



XIIa

[0336] 其中

[0337] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0338] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0339] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

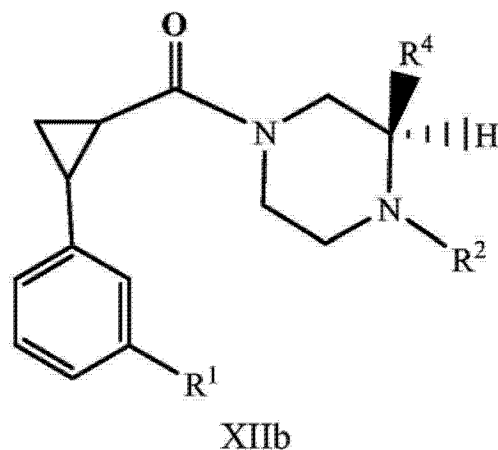
[0340] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0341] 条件是：

[0342] i) 式 XIIa 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0343] 本申请另一个方面提供式 XIIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 XIIb 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0344]



[0345] 其中

[0346] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0347] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0348] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

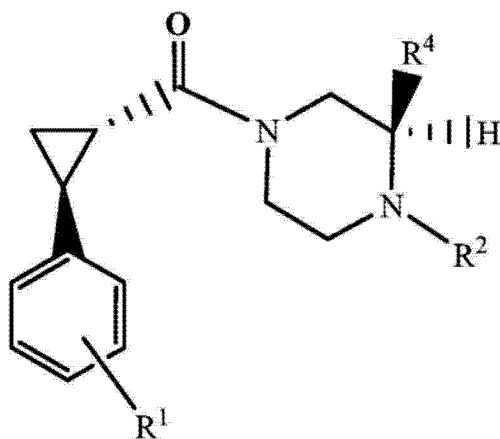
[0349] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0350] 条件是：

[0351] i) 式 XIIb 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0352] 本申请另一个方面提供式 XIII 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0353]



XIII

[0354] 其中

[0355] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

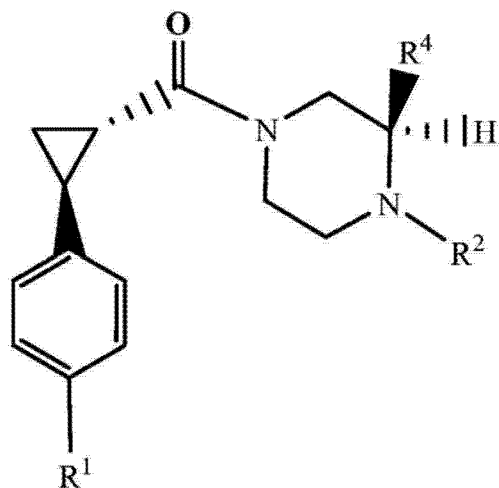
[0356] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0357] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0358] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0359] 本申请另一个方面提供式 XIIIa 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0360]



[0361]

XIIIa

[0362] 其中

[0363] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

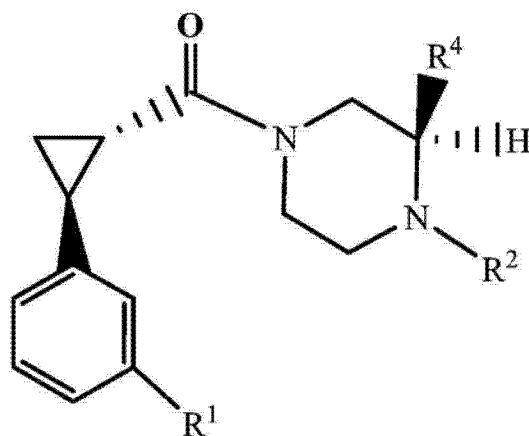
[0364] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0365] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0366] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0367] 本申请另一个方面提供式 XIIIb 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0368]



XIIIb

[0369] 其中

[0370] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

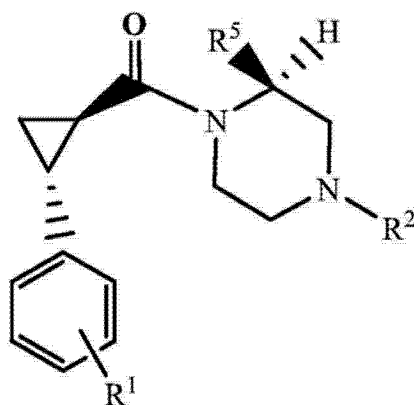
[0371] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0372] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0373] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 - (含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0374] 本申请另一个方面提供式 XIV 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0375]



XIV

[0376] 其中

[0377] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

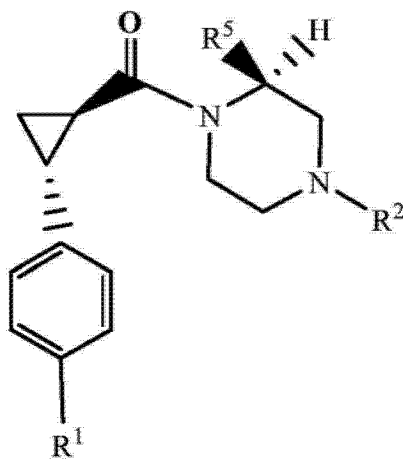
[0378] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0379] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0380] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0381] 本申请另一个方面提供式 XIVa 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0382]



XIVa

[0383] 其中

[0384] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

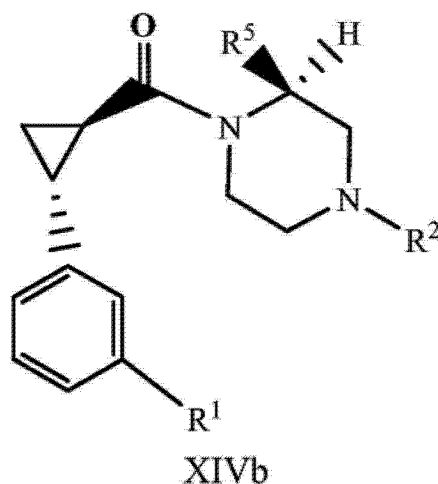
[0385] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0386] R^5 为 C_1-C_3 烷基；及

[0387] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0388] 本申请另一个方面提供式 XIVb 化合物或其药用盐或它们的混合物 :

[0389]



[0390] 其中

[0391] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素 ;

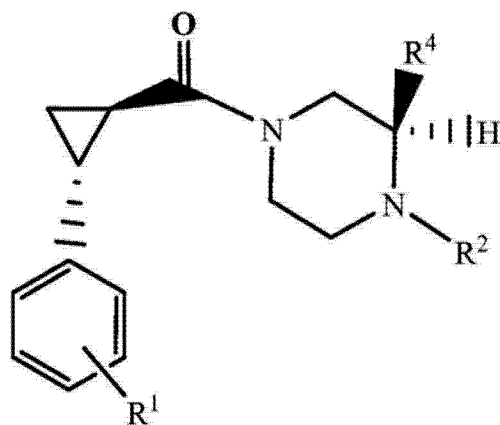
[0392] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基 ;

[0393] R^5 为 C_1-C_3 烷基 ; 及

[0394] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0395] 本申请另一个方面提供式 XV 化合物或其药用盐或它们的混合物 :

[0396]



XV

[0397] 其中

[0398] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

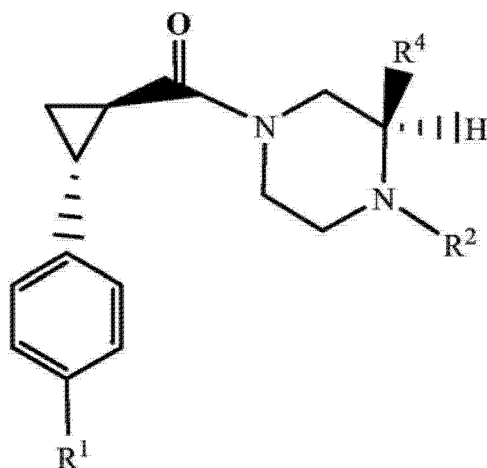
[0399] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0400] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0401] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基- $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0402] 本申请另一个方面提供式 XVa 化合物或其药用盐或它们的混合物：

[0403]



XVa

[0404] 其中

[0405] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

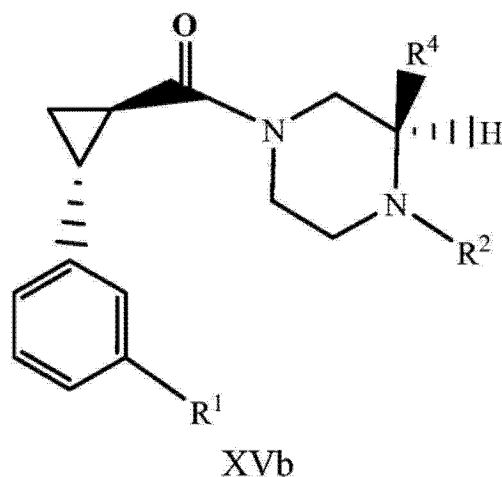
[0406] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

[0407] R^4 为 C_1-C_3 烷基；及

[0408] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0409] 本申请另一个方面提供式 XVb 化合物或其药用盐或它们的混合物:

[0410]



[0411] 其中

[0412] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素;

[0413] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基;

[0414] R^4 为 C_1-C_3 烷基; 及

[0415] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、 $-C_1-C_3$ 烷基 -(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基, 或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基, 所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基, 其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代, 所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基。

[0416] 在另一个实施方案中, R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基 - 羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基 $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素。

[0417] 在另一个实施方案中, R^1 为 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 。

[0418] 在另一个实施方案中, R^2 为 C_1-C_6 烷基。

[0419] 在另一个实施方案中, R^2 为 C_3-C_6 环烷基。

[0420] 在另一个实施方案中, R^2 为 C_1-C_3 烷基。

[0421] 在另一个实施方案中, R^2 为异丙基或环丁基。

[0422] 在另一个实施方案中, R^3 为 H 或甲基。

[0423] 在另一个实施方案中, R^3 为 H。

- [0424] 在另一个实施方案中, R³ 为甲基。
- [0425] 在另一个实施方案中, R⁴ 为 H 或甲基。
- [0426] 在另一个实施方案中, R⁴ 为 H。
- [0427] 在另一个实施方案中, R⁴ 为甲基。
- [0428] 在另一个实施方案中, R⁵ 为 H、甲基或乙基。
- [0429] 在另一个实施方案中, R⁵ 为 H。
- [0430] 在另一个实施方案中, R⁵ 为甲基。
- [0431] 在另一个实施方案中, R⁵ 为乙基。
- [0432] 在另一个实施方案中, R⁶ 为 H 或甲基。
- [0433] 在另一个实施方案中, R⁶ 为 H。
- [0434] 在另一个实施方案中, R⁶ 为甲基。
- [0435] 在另一个实施方案中, R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立为 H。
- [0436] 另一个实施方案涉及至少一种化合物或其药用盐或它们的混合物, 所述化合物选自:
- [0437] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;
- [0438] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;
- [0439] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;
- [0440] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;
- [0441] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;
- [0442] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;
- [0443] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;
- [0444] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;
- [0445] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;
- [0446] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;
- [0447] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;
- [0448] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;
- [0449] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异

构体混合物；

[0450] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

[0451] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

[0452] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物；

[0453] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物；

[0454] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

[0455] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

[0456] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物；

[0457] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

[0458] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

[0459] 4-(反式-2-(4-环丁基-2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物；

[0460] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物；

[0461] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体1；

[0462] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体2；

[0463] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物；

[0464] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

[0465] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

[0466] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物；

[0467] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体1；

[0468] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体2；

[0469] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物；

[0470] 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)羰基)-环丙基)-苯甲酰胺；和

[0471] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物。

[0472] 另一个实施方案涉及至少一种化合物或其药用盐或它们的混合物，所述化合物选自：

[0473] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0474] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0475] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0476] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0477] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0478] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0479] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0480] 4-(反式-2-(4-环丁基-3, 3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体 1；

[0481] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1；

[0482] 4-((1S, 2S)-2-(((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)羰基)-环丙基)-苯甲酰胺；和

[0483] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1。

[0484] 若本发明化合物包含一个或多个手性中心，则本发明化合物可按 1) 对映异构体形式或非对映异构体形式存在（并被分离成对映异构体形式或非对映异构体形式）或按 2) 外消旋混合物形式存在。本发明包括具有本申请所述结构式的化合物的任何可能的对映异构体、非对映异构体、外消旋体或它们的混合物。本发明化合物的光学活性形式可例如如下制备：对外消旋体进行手性色谱分离，由光学活性原料进行合成，或根据下述方法进行不对称合成。

[0485] 还应该理解的是，本发明某些化合物可按溶剂化（例如水合）形式及非溶剂化形式存在。还应该理解的是，本发明包括具有本申请所述结构式的化合物的具有上述活性的所有这些溶剂化形式。

[0486] 具有本申请所述结构式的化合物还可形成盐。因此,当提及具有本申请所述结构式的化合物时,除非另有说明,这样的提及包括具有本申请所述结构式的化合物的盐。在一个实施方案中,具有本申请所述结构式的化合物形成药用盐。在另一个实施方案中,具有本申请所述结构式的化合物形成这样的盐,所述盐可例如用于对具有本申请所述结构式的化合物进行分离和/或纯化。

[0487] 通常,具有本申请所述结构式的化合物的药用盐可通过使用本领域公知的标准方法来得到。这些标准方法包括但不限于例如使足够碱性的化合物如烷基胺与合适的酸如HCl或乙酸反应以得到生理学上可接受的阴离子。也可用一当量的碱金属或碱土金属的氢氧化物或醇盐(如乙醇盐或甲醇盐)或合适碱性的有机胺(如胆碱或葡甲胺)在水性介质中处理具有合适酸性的质子如羧酸或苯酚的具有本申请所述结构式的化合物,然后实施常规纯化技术,由此制备相应的碱金属(如钠、钾或锂)或碱土金属(如钙)盐。

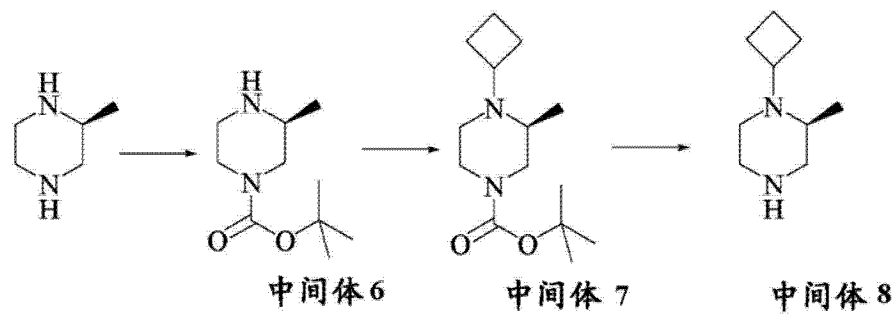
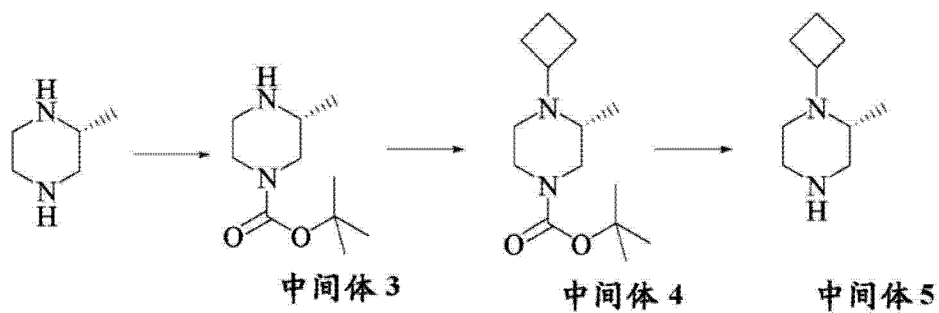
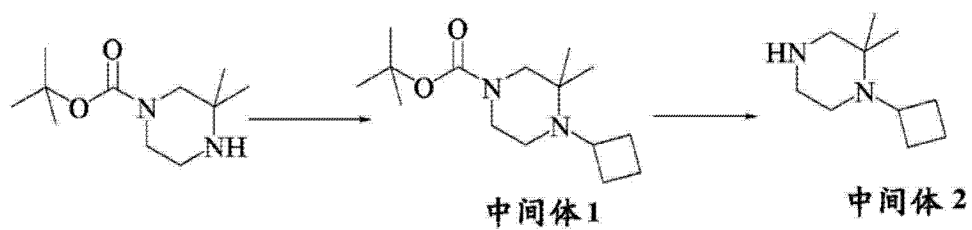
[0488] 在一个实施方案中,可将具有本申请所述结构式的化合物转化为其药用盐或溶剂化物,特别是酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、甲磺酸盐及对甲苯磺酸盐。

[0489] 通常,具有本申请所述结构式的化合物可根据以下方案和本领域技术人员的常识和/或根据以下实施例中描述的方法来制备。本领域技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力及其它反应条件。原料可商购得到或由本领域技术人员来容易地制备。组合技术可用于制备化合物,例如在中间体具有适于这些技术的基团的情况下。

[0490] 术语“氨基保护基”是指本领域已知的能够与氨基连接以防止该氨基参与反应的基团,所述反应是指在连接有该氨基的分子的其它位置发生的反应。可接受的氨基保护基包括但不限于例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd edition, John Wiley&Sons, 1981中描述的氨基保护基。氨基保护基可为例如尿烷型保护基(还称为氨基甲酸酯保护基),所述尿烷型保护基(还称为氨基甲酸酯保护基)包括但不限于例如芳基烷基氧基羰基,例如苄基氧基羰基;及烷氧基羰基,例如甲氧基羰基和叔丁氧基羰基。通常,氨基保护基为叔丁氧基羰基。

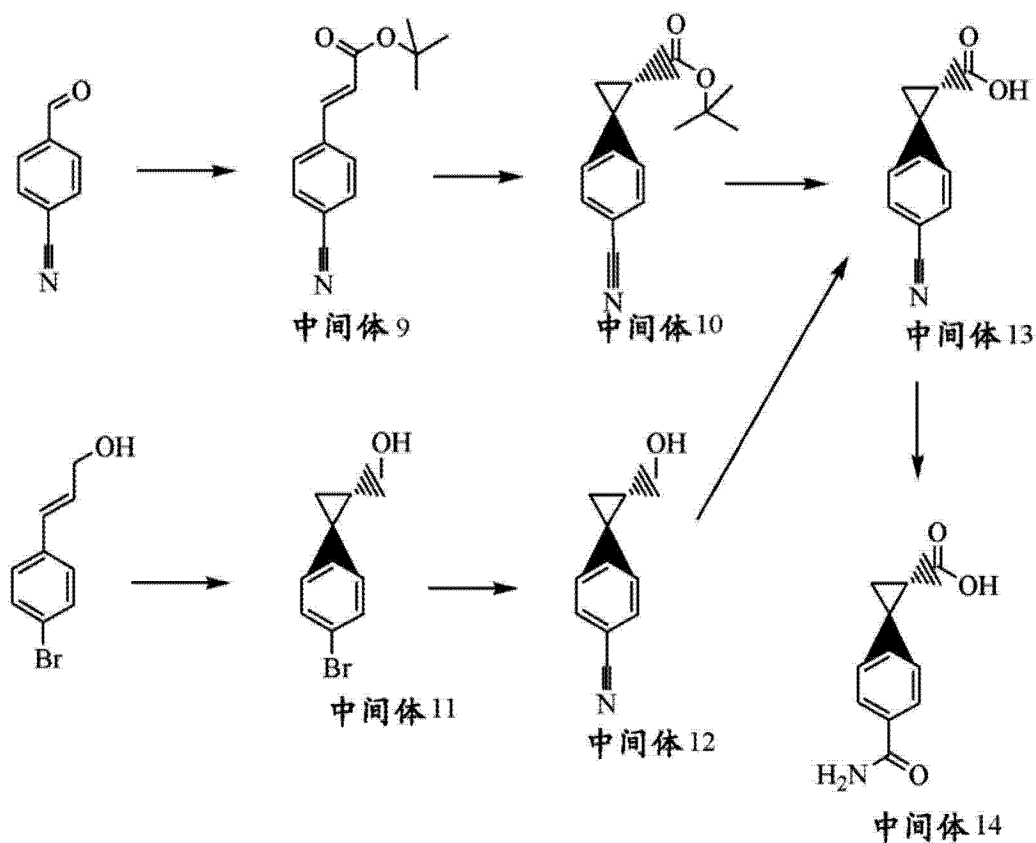
[0491] 方案1

[0492]

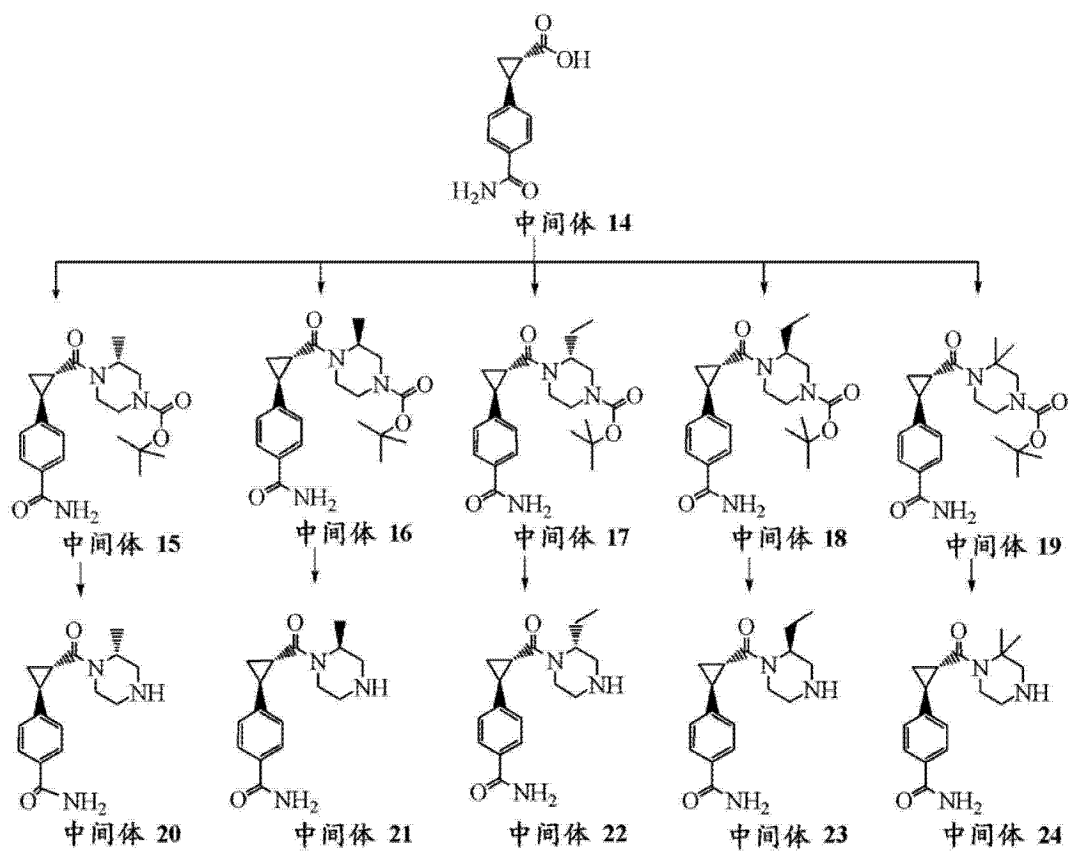


[0493] 方案 2

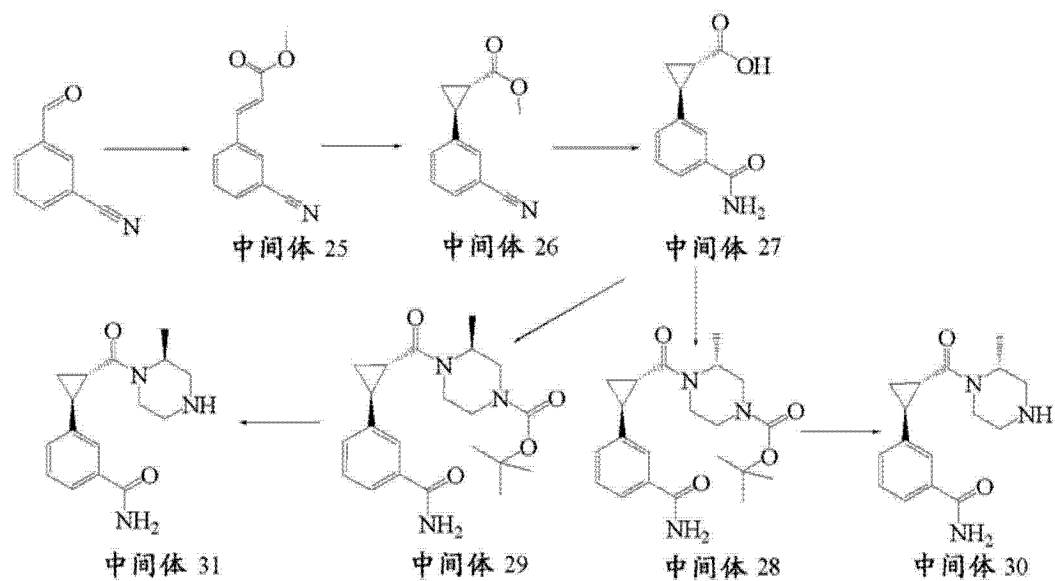
[0494]

[0495] 方案 3

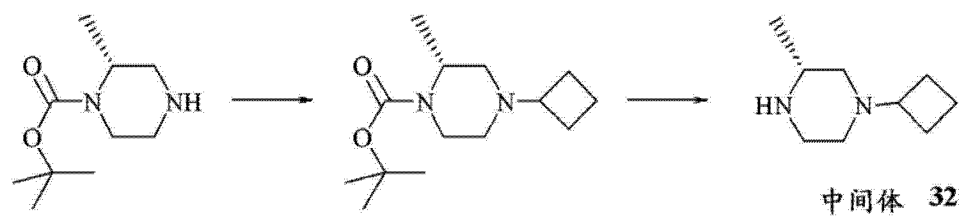
[0496]

[0497] 方案 4

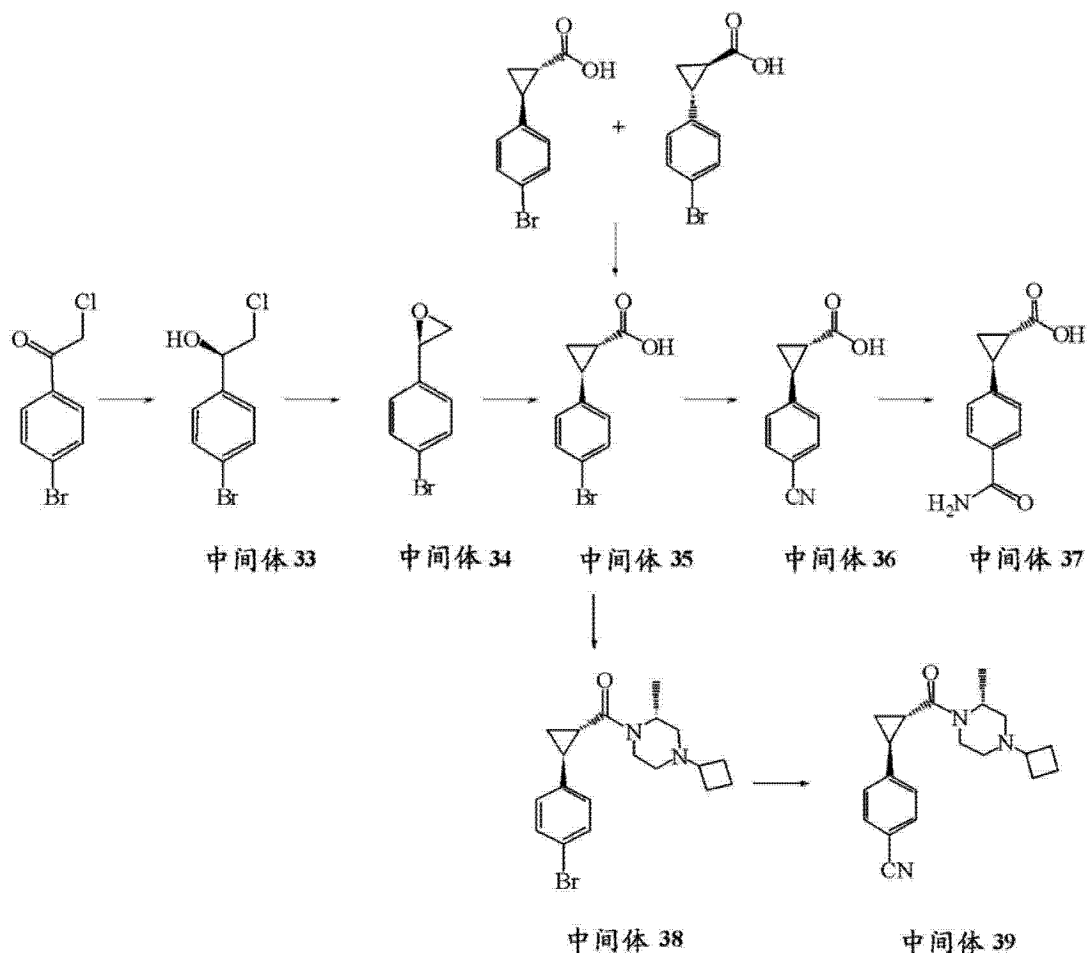
[0498]

[0499] 方案 5

[0500]

[0501] 方案 6

[0502]



[0503] 本发明另一个方面涉及治疗其中对组胺 H3 受体进行调节是有益的病症的方法，所述方法包括向需要所述治疗的温血动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物或其非对映异构体或对映异构体或所述化合物的药用盐或所述药用盐的非对映异构体或对映异构体或它们的混合物。

[0504] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗很多种其中与组胺 H3 受体相互作用是有益的疾病或病症。具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可例如用于治疗中枢神经系统、外周神经系统、心血管系统、肺系统、胃肠系统或内分泌系统的疾病。

[0505] 在一个实施方案中，具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物调节至少一种组胺 H3 受体。

[0506] 本申请使用的术语“调节”是指例如活化（例如激动剂活性）或抑制（例如拮抗剂和反激动剂活性）至少一种组胺 H3 受体。

[0507] 在一个实施方案中，具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物为至少一种组胺 H3 受体的反激动剂。

[0508] 在另一个实施方案中，具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物为至少一种组胺 H3 受体的拮抗剂。

[0509] 在另一个实施方案中，具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物为至少一种组胺 H3 受体的拮抗剂。

[0510] 在另一个实施方案中，具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物为至少

一种组胺 H3 受体的拮抗剂。

[0511] 另一个实施方案提供治疗其中对至少一种组胺 H3 受体的功能进行调节是有益的病症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的温血动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0512] 在另一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用作药物。

[0513] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗至少一种自身免疫性疾病。示例性的自身免疫性疾病包括但不限于例如关节炎、皮肤移植、器官移植和类似的外科需要、胶原疾病、各种变态反应、肿瘤及病毒。

[0514] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗至少一种精神病。示例性的精神病包括但不限于例如精神病和精神分裂症,例如情感分裂症、妄想症、短暂性精神病、共享性精神病及由一般医学病症导致的精神病;痴呆及其它认知障碍;焦虑症,例如无广场恐怖症的惊恐性障碍、有广场恐怖症的惊恐性障碍、无惊恐性障碍史的广场恐怖症、特异恐怖、社会恐怖、强迫症、应激相关障碍、创伤后应激障碍、急性应激障碍、泛化性焦虑症及由一般医学病症导致的泛化性焦虑症;心境障碍,例如 a) 抑郁症(包括但不限于例如重度抑郁症和心境恶劣症), b) 双向性抑郁症和/或双向性狂躁症(例如 I 型双向性精神障碍(包括但不限于具有狂躁发作、抑郁发作或混合发作的那些 I 型双向性精神障碍)及 II 型双向性精神障碍), c) 躁郁循环症,及 d) 由一般医学病症导致的心境障碍;睡眠障碍,例如发作性睡病;通常首先在婴儿期、儿童期或青春期诊断的病症,包括但不限于例如精神发育迟缓、唐氏综合症、学习障碍、运动技能障碍、沟通障碍、全身性发育障碍、注意力缺陷和破坏性行为障碍、婴儿期或幼童期的喂养和进食障碍、抽动障碍及排泄障碍;与药物相关的病症,包括但不限于例如药物依赖、药物滥用、药物中毒、药物戒断、与酒精相关的病症、与苯丙胺(或类苯丙胺)相关的病症、与咖啡因相关的病症、与大麻相关的病症、与可卡因相关的病症、与致幻剂相关的病症、与吸入剂相关的病症、与尼古丁相关的病症、与类鸦片相关的病症、与苯环利定(或类苯环利定)相关的病症及与镇静药、安眠药或抗焦虑药相关的病症;注意力缺陷和破坏性行为障碍;进食障碍,例如肥胖症;人格障碍,包括但不限于例如强迫性人格障碍;冲动控制障碍;抽动障碍,包括但不限于例如图雷特精神障碍、慢性运动或声音抽动障碍;及暂时性抽动障碍。

[0515] 上述精神病中的至少一种参见例如 American Psychiatric Association:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,Fourth Edition,Text Revision,Washington,DC,American Psychiatric Association,2000。

[0516] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于 i) 治疗肥胖症或超重(例如促进减重和维持减重)、进食障碍(例如大肆进食、食欲缺乏、食欲过盛和强迫性进食)和/或瘾癖(对于毒品、烟草、酒精、任何开胃的常量营养物或非必需的食品);ii) 防止增重(例如由药物治疗引起的或戒烟后的增重);和/或 iii) 调节食欲和/或饱满感。

[0517] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可适于通过降低食欲和体重和/或维持减重并防止反弹来治疗肥胖症。

[0518] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于预防或逆转由药物治疗引起的增重[例如由安定药(精神抑制药)治疗导致的增重];和/或与戒烟相关的增

重。

[0519] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗至少一种神经变性疾病。示例性的神经变性疾病包括但不限于例如阿尔海默疾病 (AD) ;痴呆,包括但不限于例如阿尔海默疾病 (AD)、唐氏综合症、血管性痴呆、帕金森病 (PD)、脑炎后帕金森综合症、路易体痴呆、HIV 痴呆、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、运动神经元病 (MND)、帕金森型额颞痴呆 (FTDP)、进行性核上性麻痹 (PSP)、皮克病、尼曼 - 皮克病、皮质基质变性、创伤性脑损伤 (TBI)、拳击员痴呆、克罗伊茨费尔特 - 雅各布病及朊病毒病 ;精神分裂症中的认知缺陷 (CDS) ;轻度认知缺损 (MCI) ;与年龄相关的记忆缺损 (AAMI) ;与年龄相关的认知衰退 (ARCD) ;非痴呆性认知缺损 (CIND) ;多发性硬化 ;帕金森病 (PD) ;脑炎后帕金森综合症 ;亨廷顿舞蹈病 ;肌萎缩性侧索硬化 (ALS) ;运动神经元病 (MND) ;多系统萎缩 (MSA) ;皮质基质变性 ;进行性核上性麻痹 ;吉兰 - 巴雷综合征 (GBS) ;及慢性炎性脱髓鞘性多神经病 (CIDP)。

[0520] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗至少一种神经炎性疾病,包括但不限于例如多发性硬化 (MS),包括但不限于例如复发性减轻性多发性硬化 (RRMS)、继发性进行性多发性硬化 (SPMS) 及原发性进行性多发性硬化 (PPMS) ;帕金森病 ;多系统萎缩 (MSA) ;皮质基质变性 ;进行性核上性麻痹 ;吉兰 - 巴雷综合征 (GBS) ;及慢性炎性脱髓鞘性多神经病 (CIDP)。

[0521] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗至少一种注意力缺陷和破坏性行为障碍。示例性的注意力缺陷和破坏性行为障碍包括但不限于例如注意力缺陷障碍 (ADD)、注意力缺陷伴多动症 (ADHD) 及情感障碍

[0522] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗疼痛 ;急性和慢性疼痛病症,包括但不限于例如广泛疼痛、局部疼痛、伤害性疼痛、炎性疼痛、中枢性疼痛、中枢和外周神经性疼痛、中枢和外周神经源性疼痛、中枢和外周神经痛、背部痛、术后痛、内脏痛及骨盆痛 ;异常性疼痛 ;痛性感觉缺失 ;灼痛 ;感觉迟钝 ;纤维肌痛 ;痛觉增敏 ;感觉过敏 ;痛觉过敏 ;缺血性疼痛 ;坐骨神经痛 ;与膀胱炎相关的疼痛,包括但不限于间质性膀胱炎 ;与多发性硬化相关的疼痛 ;与关节炎相关的疼痛 ;与骨关节炎相关的疼痛 ;与类风湿性关节炎相关的疼痛 ;及与癌症相关的疼痛。

[0523] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于制备药物,所述药物用于治疗上述自身免疫性疾病、精神病症、肥胖症、进食障碍、瘾癖病症、神经变性疾病、神经炎性疾病、注意力缺陷和破坏性行为障碍、和 / 或疼痛病症中的至少一种。

[0524] 例如,在一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于制备药物,所述药物用于治疗上述自身免疫性疾病、精神病症、肥胖症、进食障碍、瘾癖病症、神经变性疾病、神经炎性疾病、注意力缺陷和破坏性行为障碍、和 / 或疼痛病症中的至少一种。

[0525] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于制备药物,所述药物用于治疗至少一种选自以下的病症 :精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、注意力缺陷伴多动症、肥胖症、疼痛及阿尔茨海默病。

[0526] 例如,在一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于制备药物,所述药物用于治疗至少一种选自以下的病症 :精神分裂症中的认知缺陷、发

作性睡病、注意力缺陷伴多动症、肥胖症、疼痛及阿尔茨海默病。

[0527] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗至少一种选自以下的病症：精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛及阿尔茨海默病。

[0528] 例如，一个实施方案提供至少一种式 I 化合物，其用于治疗至少一种选自以下的病症：精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛及阿尔茨海默病。

[0529] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物可用于治疗至少一种选自以下的病症：精神分裂症中的认知缺陷和阿尔茨海默病。

[0530] 例如，一个实施方案提供至少一种式 I 化合物，其用于治疗至少一种选自以下的病症：精神分裂症中的认知缺陷和阿尔茨海默病。

[0531] 另一个方面提供在温血动物中治疗至少一种以下病症的方法：自身免疫性疾病、精神病症、肥胖症、进食障碍、癫痫病症、神经变性疾病、神经炎性疾病、注意力缺陷和破坏性行为障碍和 / 或疼痛病症，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0532] 例如，一个实施方案提供在温血动物中治疗至少一种以下病症的方法：自身免疫性疾病、精神病症、肥胖症、进食障碍、癫痫病症、神经变性疾病、神经炎性疾病、注意力缺陷和破坏性行为障碍和 / 或疼痛病症，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0533] 另一个方面提供在温血动物中治疗至少一种选自以下的病症的方法：精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛及阿尔茨海默病，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0534] 例如，一个实施方案提供在温血动物中治疗至少一种以下病症的方法：精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛及阿尔茨海默病，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0535] 另一个方面提供在温血动物中治疗精神分裂症中的认知缺陷的方法，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0536] 例如，一个实施方案提供在温血动物中治疗精神分裂症中的认知缺陷的方法，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0537] 另一个方面提供在温血动物中治疗肥胖症的方法，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0538] 例如，一个实施方案提供在温血动物中治疗肥胖症的方法，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0539] 另一个方面提供在温血动物中治疗发作性睡病的方法，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0540] 例如，一个实施方案提供在温血动物中治疗发作性睡病的方法，所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0541] 另一个方面提供在温血动物中治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0542] 例如,一个实施方案提供在温血动物中治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0543] 另一个方面提供在温血动物中治疗注意力缺陷伴多动症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0544] 例如,一个实施方案提供在温血动物中治疗注意力缺陷伴多动症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0545] 另一个方面提供在温血动物中治疗疼痛病症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。

[0546] 例如,一个实施方案提供在温血动物中治疗疼痛病症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

[0547] 在一个实施方案中,所述温血动物为哺乳动物物种,包括但不限于例如人类和家畜(例如狗、猫和马)。

[0548] 在另一个实施方案中,所述温血动物为人类。

[0549] 另一个方面提供具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物在治疗中的用途。

[0550] 例如,一个实施方案提供至少一种式 I 化合物在治疗中的用途。

[0551] 另一个实施方案提供具有本申请所述至少一种结构式的化合物在制备用于治疗的药物中的用途。

[0552] 除非有明确的相反说明,本申请使用的术语“治疗”还包括“预防”。

[0553] 在另一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的化合物或包含具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物的药物组合物或制剂可与选自以下的至少一种其它药物活性化合物共同、同时、先后或分开给药:

[0554] (i) 抗抑郁药,例如阿戈美拉汀、阿米替林、阿莫沙平、丁氨苯丙酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟伏沙明、氟西汀、吉哌隆、丙米嗪、伊沙匹隆、异卡波肼、马普替林、米氮平、去甲替林、蔡法唑酮、帕罗西汀、苯乙肼、普罗替林、雷美替胺、瑞波西汀、罗巴佐坦、司来吉兰、舍曲林、西布曲明、硫代尼索西汀、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明、文拉法辛及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物;

[0555] (ii) 抗精神病药,例如氨磺必利、阿立哌唑、阿莫沙平、benzisoxidil、bifeprunox、卡马西平、氯氮平、氯普吗嗪、debenzapine、双苄硫酮、双丙戊酸钠、氟哌利多、氟非那嗪、氟哌啶醇、伊潘立酮、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奥氮平、帕潘立酮、奋乃静、吩噻嗪、苯基丁基哌啶、匹莫齐特、丙氯拉嗪、喹硫平、利培酮、舍吲哚、舒必利、舒普罗酮、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、曲美托嗪、丙戊酸盐、丙戊酸、佐替平、齐拉西酮及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物;

[0556] (iii) 抗焦虑剂,例如阿奈螺酮、阿扎哌隆、苯并二氮杂~~草~~及巴比妥,例如阿地唑仑、阿普唑仑、半拉西泮、苯他西泮、溴西泮、溴替唑仑、丁螺环酮、氯硝西泮、氯~~草~~酸钾、氯氮

草、环丙西泮、地西泮、艾司唑仑、非诺班、氟硝西泮、氟西泮、麟西泮、劳拉西泮、氯甲西泮、甲丙氨酯、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮、瑞氯西泮、舒立克隆、曲卡唑酯、曲匹泮、替马西泮、三唑仑、乌达西泮、唑拉西泮及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0557] (iv) 抗惊厥剂，例如卡马西平、奥卡西平、丙戊酸盐、拉莫三嗪、加巴喷丁、托吡酯、苯妥英、乙琥胺及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0558] (v) 阿尔茨海默病治疗剂，例如多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、利凡斯的明、他克林及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0559] (vi) 帕金森病治疗剂和锥体外系症状治疗剂，例如左旋多巴、卡比多巴、金刚烷胺、普拉克索、罗匹尼罗、培高利特、卡麦角林、阿扑吗啡、溴隐亭、MAOB 抑制剂（即司来吉兰和雷沙吉兰）、COMT 抑制剂（即恩他卡朋和托卡朋）、 α -2 抑制剂、抗胆碱能剂（即苯扎托品、比哌立登、奥芬那君、丙环定及苯海索）、多巴胺再摄取抑制剂、NMDA 拮抗剂、烟碱激动剂、多巴胺激动剂、神经元氮氧化物合酶抑制剂及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0560] (vii) 偏头痛治疗剂，例如阿莫曲坦、金刚烷胺、溴隐亭、布他比妥、卡麦角林、氯醛比林、依来曲普坦、夫罗曲普坦、麦角乙脎、那拉曲坦、培高利特、普拉克索、利扎曲普坦、罗匹尼罗、舒马普坦、佐米曲坦、佐米曲普坦及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0561] (viii) 中风治疗剂，例如阿昔单抗、活化酶、NXY-059、胞磷胆碱、克罗奈汀、去氨普酶、瑞匹洛坦、曲索罗地及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0562] (ix) 尿失禁治疗剂，例如达非那新、双环胺、黄酮哌酯、丙米嗪、地昔帕明、奥昔布宁、丙哌维林、propantheline、罗巴佐坦、索非那新、阿夫唑嗪、多沙唑嗪、特拉唑嗪、托特罗定及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0563] (x) 神经性疼痛治疗剂，例如加巴喷丁、利多卡因、吉美前列素及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0564] (xi) 伤害性疼痛治疗剂，例如塞来考昔、可待因、双氯芬酸、艾托考昔、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、左旋- α -醋美沙朵、洛索洛芬、罗美昔布、哌替啶、美沙酮、吗啡、萘普生、羟考酮、对乙酰氨基酚、丙氧酚、罗非考昔、舒芬太尼、伐地考昔及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0565] (xii) 失眠治疗剂和镇静催眠剂，例如阿戈美拉汀、阿洛巴比妥、阿洛米酮、异戊巴比妥、苯佐他明、仲丁巴比妥、卡普脉、水合氯醛、氯硝西泮、氯氮草盐、氯哌啶酮、氯乙双酯、环庚吡啶醇、艾司唑仑、eszopiclone、乙氯维诺、依托咪酯、氟西泮、格鲁米特、哈拉西泮、羟嗪、甲氯唑酮、褪黑激素、甲苯比妥、甲唑酮、咪达氟、咪达唑仑、尼索氨酯、帕戈隆、戊巴比妥、哌拉平、苯巴比妥、丙泊酚、夸西泮、ramelteon、咯来米特、舒普罗酮、替马西泮、三唑仑、三氯福司、司可巴比妥、扎来普隆、唑吡坦、佐匹克隆及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0566] (xiii) 心境稳定剂，例如卡马西平、双丙戊酸钠、加巴喷丁、拉莫三嗪、锂剂、奥氮平、oxycarbazepine、喹硫平、丙戊酸盐、丙戊酸、维拉帕米及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物；

[0567] (xiv) 肥胖症治疗剂，例如影响能量消耗、糖酵解、糖原异生、糖原分解、脂肪分解、

脂肪形成、脂肪吸收、脂肪贮存、脂肪排泄、饥饿和 / 或饱感和 / 或瘾癖机理、食欲 / 动机、食物摄入及胃肠运动的抗肥胖症药 ; 极低热量饮食 (VLCD) ; 和低热量饮食 (LCD) ;

[0568] (xv) 可用于治疗肥胖症相关病症的治疗剂, 例如双胍药物、胰岛素 (合成性胰岛素类似物) 和口服抗高血糖剂 (这些口服抗高血糖剂分为膳食葡萄糖调节剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂); PPAR 调节剂, 例如 PPAR α 和 / 或 γ 激动剂; 磺酰脲; 降胆固醇剂, 例如 HMG-CoA 还原酶 (3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶) 抑制剂; 回肠胆汁酸转运系统抑制剂 (IBAT 抑制剂); 胆汁酸结合树脂; 胆汁酸多价螯合剂, 例如考来替泊、考来烯胺或考来胶; CETP (胆固醇酯转运蛋白) 抑制剂; 胆固醇吸收拮抗剂; MTP (微粒体转运蛋白) 抑制剂; 烟酸衍生物, 包括缓释产品和组合产品; 植物甾醇化合物; 普罗布考; 抗凝血剂; ω -3 脂肪酸; 抗肥胖症治疗剂, 例如西布曲明、芬特明、奥利司他、安非布他酮、麻黄碱及甲状腺素; 抗高血压剂, 例如血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、肾上腺素能阻断剂、 α 肾上腺素能阻断剂、 β 肾上腺素能阻断剂、混合性 α / β 肾上腺素能阻断剂、肾上腺素能刺激剂、钙通道阻断剂、AT-1 阻断剂、促尿盐排泄剂、利尿剂和血管扩张剂; 黑色素浓集激素 (MCH) 调节剂; NPY 受体调节剂; 食欲肽受体调节剂; 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 (PKC) 调节剂; 核受体 (例如 LXR、FXR、RXR、GR、ERR α 、 β 、PPAR α 、 β 、 γ 和 ROR α) 调节剂; 单胺运输调节剂, 例如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (NARI)、去甲肾上腺素-5-羟色胺再摄取抑制剂 (SNRI)、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI)、三环抗抑郁剂 (TCA)、去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂 (NaSSA); 5-羟色胺受体调节剂; 瘦蛋白 / 瘦蛋白受体调节剂; 生长素释放肽 / 生长素释放肽受体调节剂; DPP-IV 抑制剂; 及它们的等价物和药物活性异构体、代谢物、药用盐、溶剂化物及前药;

[0569] (xvi) ADHD 治疗剂, 例如苯丙胺、去氧麻黄碱、右旋苯丙胺、阿托西汀、哌甲酯、右旋哌甲酯、莫达非尼及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物; 及

[0570] (xvii) 药物滥用、药物依赖性和药物戒断治疗剂, 例如烟碱替代治疗剂 (即胶剂、贴剂和鼻喷雾剂); 烟碱能受体激动剂、部分激动剂及拮抗剂 (例如伐伦克林); 阿坎酸盐、安非他酮、可乐定、双硫仑、美沙酮、纳洛酮、纳曲酮及它们的等价物和药物活性异构体及代谢物。

[0571] 当与具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物联用时, 上述其它药物活性化合物可按 Physicians' Desk Reference (PDR) 中给出的量或本领域技术人员确定的其它量来使用。

[0572] 具有本申请所述结构式的化合物可通过任何适于待治疗的病症的方式来给药, 所述方式可取决于待给药的具有本申请所述结构式的化合物的量。

[0573] 具有本申请所述结构式的化合物可通过任何途径以常规药物组合物的形式来给药, 所述途径包括但不限于例如口服、肌肉、皮下、局部、鼻内、硬膜外、腹膜内、胸内、静脉内、鞘内、脑室内及注射到关节中。

[0574] 在一个实施方案中, 给药途径为口服、静脉内或肌肉。

[0575] 具有本申请所述结构式的化合物的“有效量”可由本领域技术人员来确定, 且在单一剂量或各个分份剂量的形式中针对哺乳动物的示例性剂量为约 0.05 至约 300mg/kg/日, 优选小于约 200mg/kg/日。针对成人的示例性剂量为约 1 ~ 100 (例如 15)mg 活性化合物/kg 体重/日, 其可按单一剂量或各个分份剂量 (例如 1 ~ 4 次/日) 的形式来给药。

[0576] 然而,针对任何具体受试者的具体剂量水平和给药频率可基于多种因素而变化,这些因素包括但不限于例如为给药形式的具有本申请所述结构式的化合物的生物利用度;具有本申请所述结构式的化合物的代谢稳定性和作用时长;受试者的物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食;给药模式和时间;排泄速率;药物组合;及具体病症的严重程度。

[0577] 一个方面提供药物组合物,所述药物组合物包含具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物及至少一种药用载体和/或稀释剂。

[0578] 例如,一个实施方案提供药物组合物,所述药物组合物包含至少一种式 I 化合物和至少一种药用载体和/或稀释剂。

[0579] 另一个实施方案提供在温血动物中治疗至少一种选自以下的病症的方法:精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症及阿尔茨海默病,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药包含治疗有效量的具有本申请所述至少一种结构式的化合物及至少一种药用载体和/或稀释剂的药物组合物。

[0580] 可接受的固体药物组合物包括但不限于例如粉末剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂及栓剂。

[0581] 在固体药物组合物中,药用载体包括但不限于例如至少一种固体、至少一种液体及它们的混合物。固体载体也可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、包囊材料和/或片崩解剂。合适的载体包括但不限于例如碳酸镁;硬脂酸镁;滑石;乳糖;蔗糖;果胶;糊精;淀粉;西黄蓍胶;甲基纤维素;羧甲基纤维素钠;低熔点蜡;可可脂;及它们的混合物。

[0582] 粉末剂可如下制备:例如对微细分散的固体与至少一种微细分散的具有本申请所述至少一种结构式的化合物进行混合。

[0583] 片剂可如下制备:例如以合适的比例对具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物与具有必要粘合性质的药用载体进行混合,并压制成所需要的形状和尺寸。

[0584] 栓剂可如下制备:例如对具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物与至少一种合适的无刺激性的赋形剂进行混合,所述赋形剂在直肠温度为液体但在低于直肠温度的温度为固体,其中首先将无刺激性的赋形剂融化,然后将具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物分散于其中。接着将融化的均质混合物倒入到具有所需尺寸的模具中并冷却和固化。示例性的无刺激性的赋形剂包括但不限于例如可可脂;甘油化明胶;氢化植物油;各种分子量的聚乙二醇的混合物;及聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0585] 可接受的液体药物组合物包括但不限于例如溶液剂、混悬剂及乳剂。例如,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物的无菌水溶液或水/丙二醇溶液是适于胃肠外给药的液体药物组合物。也可将液体组合物配制成在聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0586] 口服给药的水性溶液剂可如下制备:将具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物溶解在水中,并根据需要加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和/或增稠剂。

[0587] 口服给药的水性混悬剂可如下制备:将具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物与粘性材料例如天然/合成胶、树脂、甲基纤维素和羧甲基纤维素钠一起分散在水中。

[0588] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05% 至约 99% w(重量百分比)的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。所有重量百分比均基于全部组合物。

[0589] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.10%至约 50% w(重量百分比)的具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物。所有重量百分比均基于全部组合物。

[0590] 另一个实施方案提供用于治疗的药物组合物,所述药物组合物包含具有本申请所述至少一种结构式的化合物及药用载体/稀释剂。

[0591] 本发明还提供用于上述任何病症的药物组合物,所述药物组合物包含具有本申请所述至少一种结构式的化合物及药用载体。

[0592] 在另一个方面,本发明提供制备具有本申请所述至少一种结构式的化合物的方法。

[0593] 生物学评价

[0594] 具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物(包括本申请实施例中描述的化合物),当在至少一种下述体外测定中进行试验时,对 H3 受体具有活性。具体地,本申请描述的至少一种化合物是有效的 H3 受体配体。体外活性可与体内活性相关,但与亲合力可能不是线性相关的。在体外测定中,可对化合物对 H3 受体的活性进行试验,并得到 IC_{50} 以确定具体化合物对 H3 受体的活性。

[0595] 5'-O-(3-[35 S] 硫代)三磷酸鸟苷 [GTP γ S] 结合测定

[0596] GTP γ S 结合测定可用于研究化合物在转染有人组胺 H3 受体 (hH3R) 的 CHO(中国仓鼠卵巢)细胞中的拮抗剂性质。将来自表达 hH3R 的 CHO 细胞的膜 (10 μ g/孔) 稀释在 GTP γ S 测定缓冲液 (20mM Hepes, 10mM $MgCl_2$, 100mM NaCl, pH 7.4) 中,并与皂苷 (3 μ g/ml)、GDP (10 μ M) 和 PVT-WGA SPA 珠子 (125 μ g/孔) (Amersham) 一起预培养 30 分钟。为了确定拮抗剂活性,将 (R)- α -甲基组胺 (30nM) 加到 96 孔 SPA 板中,所述板含有 [35 S] GTP γ S (0.2nM) 及各种浓度的 H3R 拮抗剂。GTP γ S 结合测定通过加入膜/皂苷/GDP 混合物来启动,并在室温培养 90 分钟。所结合的 [35 S]GTP γ S 的量使用 MicroBeta Trilux 计数器 (PerkinElmer) 来确定。将每个样品中所结合的 [35 S]GTP γ S 的百分比计算成占当在没有 H3 拮抗剂的情况下进行培养时所结合的对照样品的百分比。对于每个浓度得到一式两份的测定结果,且数据使用 ExcelFit4 来分析以得到 IC_{50} 。

[0597] IC_{50} 值

[0598] 具有本申请所述至少一种结构式的化合物可具有小于约 1 μ M 的 IC_{50} 值。在另一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物在至少一种上述测定中可具有以下活性:约 1nM 至约 1 μ M 的 IC_{50} 值。在另一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物在至少一种上述测定中可具有以下活性:约 2nM 至约 100nM 的 IC_{50} 值。在另一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物在至少一种上述测定中可具有以下活性:约 2nM 至 50nM 的 IC_{50} 值。在一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物在至少一种上述测定中可具有以下活性:小于约 100nM 的 IC_{50} 值。在另一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物在至少一种上述测定中可具有以下活性:小于约 50nM 的 IC_{50} 值。在另一个实施方案中,具有本申请所述至少一种结构式的至少一种化合物在至少一种上述测定中可具有以下活性:小于约 20nM 的 IC_{50} 值。

[0599] 列于下表 1 中的实施例 1-34 化合物的 IC_{50} 值通过基本如上所述的 GTP γ S 结合测

定来得到。

[0600] 表 1

[0601]

实施例编号	GTP γ S 结合 IC ₅₀ (nM)
1	7.481
2	5.655
3	326.5
4	13.54
5	8.536
6	>1111
7	8.817
8	4.943
9	121.2
10	8.064
11	5.767
12	1325
13	29.07
14	15.29
15	139.9
16	>1111
17	14.24
18	5.981
19	1272
20	8.736
21	6.826

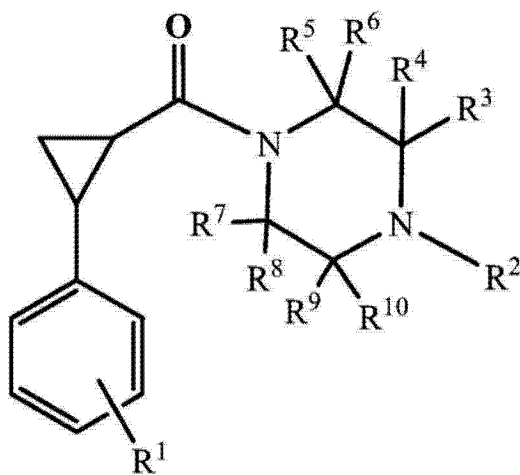
22	1009
23	>1111
24	15.85
25	12.01
26	>1111
27	12.03
28	5.281
29	575.9
30	16.32
31	6.962
32	>1111
33	41.01
34	51.8

[0602]

[0603] 本发明还涉及以下方面：

[0604] 项 1. 式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物：

[0605]



I

[0606] 其中

[0607] R¹ 为芳基、杂芳基、-C₁-C₆ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基、-C₁-C₆ 烷基 -羟基、-C₁-C₆ 烷基 -C(=

O)-NR¹¹R¹²、-S(=O)₂NR¹¹R¹²、杂环基、氰基、卤代烷基、-C(=O)NR¹¹R¹²、烷氧基或卤素；

[0608] R² 为 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

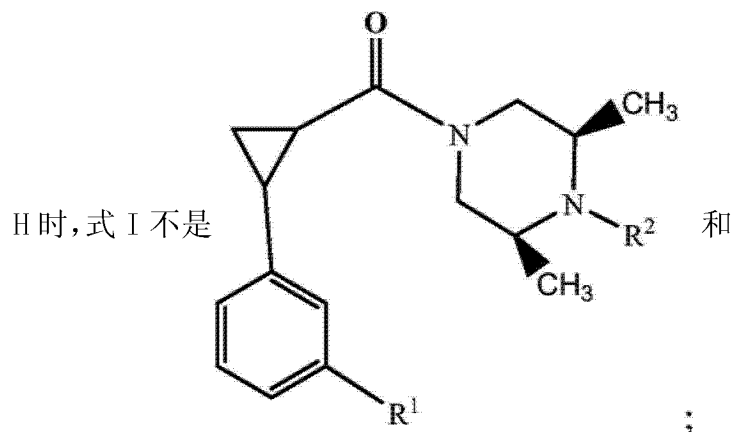
[0609] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立选自 H 和 C₁-C₃ 烷基；及

[0610] R¹¹ 和 R¹² 各自独立选自 H、-C₁-C₆ 烷基、-C₁-C₃ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、-(C₁-C₃ 烷基)-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基)、-(C₁-C₃ 烷基)-(含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基) 和卤代烷基，或 R¹¹、R¹² 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 -C₁-C₃ 烷基和 -C₁-C₆ 烷基 -C₁-C₃ 烷氧基；且

[0611] 条件是：

[0612] i) R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 中的至少一个为 C₁-C₃ 烷基；

[0613] ii) 当 R¹ 为在间位连接至苯基的 -C(=O)NR¹¹R¹² 基团、R² 为异丙基且 R¹¹ 和 R¹² 为



[0614] iii) 式 I 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0615] 项 2. 项 1 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R¹ 为 -C(=O)NR¹¹R¹²。

[0616] 项 3. 项 1 或 2 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R¹¹ 和 R¹² 为 H。

[0617] 项 4. 项 1-3 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R² 为 C₁-C₃ 烷基。

[0618] 项 5. 项 1-3 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R² 为 C₃-C₆ 环烷基。

[0619] 项 6. 项 1-4 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R² 为异丙基。

[0620] 项 7. 项 1-3 和 5 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R² 为环丁基。

[0621] 项 8. 项 1-7 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R³ 为 H 或甲基。

[0622] 项 9. 项 1-8 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物，其中 R⁴ 为 H 或甲基。

[0623] 项 10. 项 1-9 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^5 为 H。

[0624] 项 11. 项 1-9 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^5 为 C_1 - C_3 烷基。

[0625] 12. 项 1-9 和 11 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^5 为甲基或乙基。

[0626] 项 13. 项 1-12 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^6 为 H 或甲基。

[0627] 项 14. 项 1-13 的化合物或其对映异构体或非对映异构体或所述化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物, 其中 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H。

[0628] 项 15. 一种化合物、其药用盐或它们的混合物, 所述化合物选自:

[0629] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;

[0630] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;

[0631] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;

[0632] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;

[0633] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;

[0634] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;

[0635] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;

[0636] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;

[0637] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;

[0638] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;

[0639] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;

[0640] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2;

[0641] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物;

[0642] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1;

- [0643] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2 ;
- [0644] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物 ;
- [0645] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物 ;
- [0646] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1 ;
- [0647] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2 ;
- [0648] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物 ;
- [0649] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1 ;
- [0650] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2 ;
- [0651] 4-(反式-2-(4-环丁基-2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物 ;
- [0652] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物 ;
- [0653] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体 1 ;
- [0654] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体 2 ;
- [0655] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物 ;
- [0656] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1 ;
- [0657] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2 ;
- [0658] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物 ;
- [0659] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1 ;
- [0660] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2 ;
- [0661] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物 ;
- [0662] 4-((1S,2S)-2-(((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)羰基)-环丙基)-苯甲酰

胺 ;和

[0663] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物。

[0664] 项 16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含项 1-15 中任一项的至少一种化合物及药用载体和 / 或稀释剂。

[0665] 项 17. 项 1-15 中任一项的至少一种化合物,其用作药物。

[0666] 项 18. 项 1-16 中任一项的化合物在制备用于治疗至少一种病症的药物中的用途,所述病症选自精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛及阿尔茨海默病。

[0667] 项 19. 项 1-16 中任一项的化合物,其用于治疗至少一种选自以下的病症:精神分裂症中的认知缺陷、发作性睡病、肥胖症、注意力缺陷伴多动症、疼痛及阿尔茨海默病。

[0668] 项 20. 在温血动物中治疗精神分裂症中的认知缺陷的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的项 1-16 中任一项的至少一种化合物。

[0669] 项 21. 在温血动物中治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的项 1-16 中任一项的至少一种化合物。

[0670] 项 22. 在温血动物中治疗肥胖症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的项 1-16 中任一项的至少一种化合物。

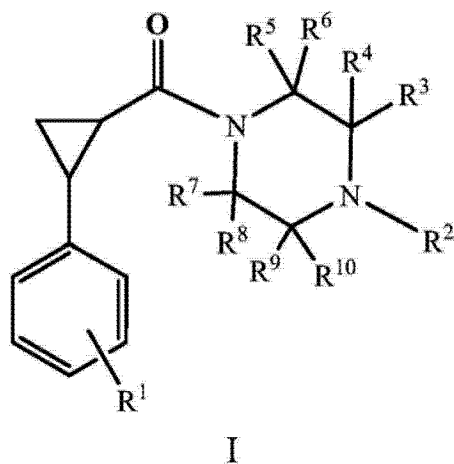
[0671] 项 23. 在温血动物中治疗发作性睡病的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的项 1-16 中任一项的至少一种化合物。

[0672] 项 24. 在温血动物中治疗疼痛的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的项 1-16 中任一项的至少一种化合物。

[0673] 项 25. 在温血动物中治疗注意力缺陷伴多动症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的所述动物给药治疗有效量的项 1-16 中任一项的至少一种化合物。

[0674] 项 26. 治疗其中对组胺 H3 受体进行调节是有益的病症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的温血动物给药治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物:

[0675]



[0676] 其中

[0677] R^1 为芳基、杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基-羟基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $C(=$

O) $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、杂环基、氰基、卤代烷基、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、烷氧基或卤素；

[0678] R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

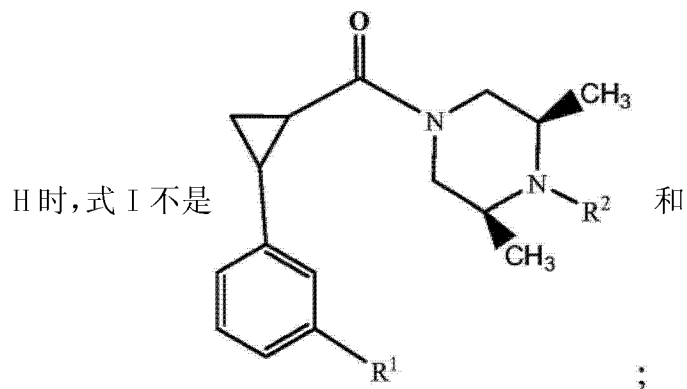
[0679] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自 H 和 C_1-C_3 烷基；及

[0680] R^{11} 和 R^{12} 各自独立选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂环烷基、含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂环烷基、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 5 元杂芳基})$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ 烷基})-(\text{含有至少一个选自 O 和 N 的杂原子的 6 元杂芳基})$ 和卤代烷基，或 R^{11} 、 R^{12} 和与它们连接的 N 一起形成杂环烷基，所述杂环烷基选自吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和哌嗪基，其中所述杂环烷基任选被至少一个取代基取代，所述取代基选自 $-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷氧基；且

[0681] 条件是：

[0682] i) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中的至少一个为 C_1-C_3 烷基；

[0683] ii) 当 R^1 为在间位连接至苯基的 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 基团、 R^2 为异丙基且 R^{11} 和 R^{12} 为



[0684] iii) 式 I 在环丙烷处不呈顺式构型。

[0685] 项 27. 项 26 的方法，其中所述至少一种式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物为至少一种组胺 H3 受体的反激动剂。

[0686] 项 28. 项 26 的方法，其中所述至少一种式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体或式 I 化合物或其对映异构体或非对映异构体的药用盐或它们的混合物为至少一种组胺 H3 受体的拮抗剂。

具体实施方式

[0687] 实施例

[0688] 本发明通过以下实施例来进一步定义。应该理解的是，这些实施例仅以示例的方式给出。通过上述说明和这些实施例，本领域技术人员可明确本发明基本特征，且可在不脱离本发明主旨和范围的情况下作出各种变化和修改以使本发明适于各种用途和条件。因此，本发明不限于下述示例性的实施例，而通过所附权利要求书来定义。

[0689] 所有温度为摄氏度 ($^{\circ}C$) 且未经校正。

[0690] 除非另有说明，用于制备实施例化合物的商购试剂按原样使用而无需额外纯化。

[0691] 除非另有说明，用于制备实施例化合物的溶剂为商购无水级，且在不进一步干燥或纯化的情况下使用。

[0692] 除非另有说明,所有原料是商购的。

[0693] 产物名称使用 CambridgeSoft E-Notebook 9.2 版本 (Chemoffice 9.0.7) 中包含的命名软件来确定。

[0694] 本申请使用以下缩写:aq.:含水的;br.:宽的;Bu:丁基;calcd:计算值;**Celite®**:硅藻土过滤剂的商标(注册商为 Celite Corporation);d:二重峰;dd:双二重峰;ddd:双双二重峰;dddd:双双双二重峰;DABCO:1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;DCE:二氯乙烷;DCM:二氯甲烷;DIPEA:N-乙基-N-异丙基丙-2-胺;DME:甲醚;DMEA:二甲基乙基胺;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DMSO:二甲基亚砷;dq:双四重峰;dt:双三重峰;EDC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐;ESI:电喷雾离子源;EtOAc:乙酸乙酯;EtOH:乙醇;g:克;h:小时;¹H NMR:质子核磁共振;HBTU:O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脒鎓六氟磷酸盐;HOBT:N-羟基苯并三唑;HPLC:高效液相色谱。HRMS:高分辨率质谱;iPrOH:异丙醇;L:升;m:多重峰;M:摩尔浓度;mL:毫升;MeOH:甲醇;mg:毫克;MgSO₄:无水硫酸镁(干燥剂);MHz:兆赫;min:分钟;mmol:毫摩尔;mol:摩尔;MPLC:中压液相色谱;MS:质谱;MTBE:甲基叔丁基醚;NaHCO₃:碳酸氢钠;NH₄Cl:氯化铵;ppm:百万分数;q:四重峰;quin:五重峰;rt:室温;s:单峰;sat:饱和的;t:三重峰;TEA:三乙胺;tBuOH:叔丁醇;td:三二重峰;TFA:三氟乙酸;和 THF:四氢呋喃。

[0695] 柱色谱在空气压力下使用 32-63 微米(**60Å**)硅胶及玻璃柱来进行。MPLC 在 ISCO Companion 仪器上进行,使用预填充一次性 RediSep SiO₂ 固定相,流速为 5-100mL/min,UV 检测范围为 190-760nm。

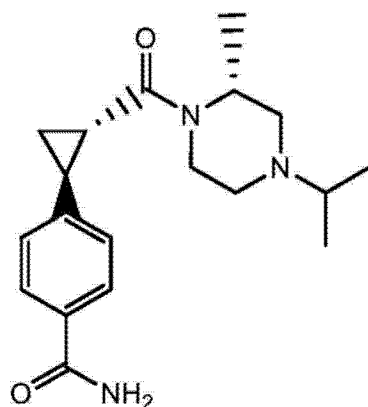
[0696] 质谱使用电喷雾(LC-MS;方法A:柱为 XTerra MS C8 2.5 μm 2.1×30mm,缓冲液梯度为 H₂O+0.1% TFA:CH₃CN+0.04% TFA,MS:Micromass ZMD/乙酸铵缓冲液;方法B:Agilent Zorbax SB-C8 柱 1.8 μm, 2.1×30mm,含有 0.1%甲酸的 H₂O:含有 0.05%甲酸的 MeCN)离子化技术来记录。可选择地,质谱使用 Waters MS 在 120℃记录,所述 Waters MS 由 Alliance 2795(LC)和 Waters Micromass ZQ 检测器构成。质谱仪配备有以正离子模式或负离子模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在 m/z 100-1000 之间进行扫描,其中扫描时间为 0.3 秒。

[0697] ¹H NMR 光谱在 Varian NMR 光谱仪上以 400MHz 记录或在 Varian Mercury 上以 300MHz 记录。¹H NMR 光谱使用处理软件 ACD/SpecManager10.02 版本来解析。可选择地,¹H NMR 光谱在 Bruker UltraShield Advance400MHz/54mm 光谱仪上记录,并用 XWIN-NMR 2.6 版本软件处理。化学位移(δ)以相对于四甲基甲硅烷内标物的百万分数来报告。

[0698] 实施例 1

[0699] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

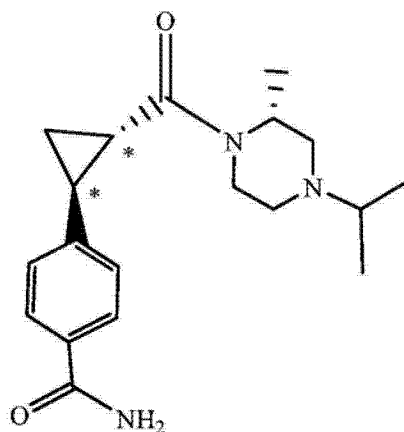
[0700]



[0701] 将中间体 20 (655mg, 2.28mmol) 溶解在 DCE (20mL) 中。加入 TEA (1.589mL, 11.40mmol), 然后加入 丙-2-酮 (0.338mL, 4.56mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (725mg, 3.42mmol)。将反应混合物搅拌过夜并用饱和 NaHCO₃ 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C18 OBD (30×50mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用短高 pH 浅梯度法 (流动相: 20–40 % B; A: H₂O (含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375v/v % NH₄OH); B: CH₃CN; 运行 10 分钟) 来纯化, 得到 332mg 标题化合物 (44.1 %), 其为固体 (非对映异构体混合物)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03 (dd, J = 8.98, 6.64Hz, 6H) 1.25 (d, J = 6.64Hz, 2H) 1.37 (宽单峰, 2H) 1.60 (ddd, J = 9.28, 5.18, 4.30Hz, 1H) 2.16 (宽单峰, 1H) 2.22–2.36 (m, 2H) 2.43 (宽单峰, 1H) 2.62–2.72 (m, 1H) 2.75 (d, J = 11.33Hz, 1H) 2.86 (dd, J = 10.94, 2.73Hz, 1H) 2.90–3.05 (m, 0.5H) 3.34–3.48 (m, 0.5H) 3.92–4.11 (m, 0.5H) 4.21–4.34 (m, 1H) 4.57–4.73 (m, 0.5H) 7.26 (d, J = 8.20Hz, 2H) 7.80 (d, J = 8.59Hz, 2H)。HRMS (m/z): C₁₉H₂₈N₃O₂ 计算值为 330.21760 [M+H]⁺, 实测值为 330.21773。

[0702] 实施例 2

[0703] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1
[0704]



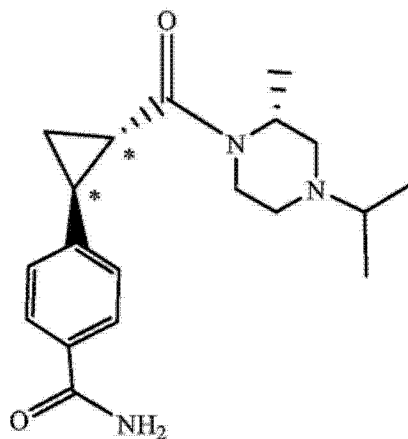
[0705] 注意: * 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0706] 实施例 1 (304.0mg, 0.92mmol) (非对映异构体混合物) 在 Mettler Toledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 55 % EtOH (含有 0.1 % DMEA) / 超临界 CO₂, 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35℃, UV215nm。得到 120mg 异构体 1 (39.4 %) 和 104mg 异构体 2 (34.1 %), 它们

为固体。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 55% EtOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.81 分钟 (异构体 1) 和 3.78 分钟 (异构体 2)。异构体 1: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.02 (d, J = 6.64Hz, 3H) 1.02 (d, J = 6.64Hz, 3H) 1.25 (宽单峰, 1H) 1.37 (宽单峰, 3H) 1.52-1.67 (m, 1H) 2.07-2.36 (m, 3H) 2.42 (宽单峰, 1H) 2.67 (d, J = 6.64Hz, 1H) 2.75 (dt, J = 11.33, 1.76Hz, 1H) 2.85 (dddd, J = 11.38, 3.37, 1.95, 1.66Hz, 1H) 2.97 (t, J = 12.89Hz, 0.5H) 3.37 (t, J = 11.33Hz, 0.5H) 4.03 (d, J = 11.33Hz, 0.5H) 4.30 (d, J = 12.89Hz, 0.5H) 4.37 (宽单峰, 0.5H) 4.64 (宽单峰, 0.5H) 7.26 (d, J = 8.20Hz, 2H) 7.80 (d, J = 8.20Hz, 2H)。HRMS (m/z): C₁₉H₂₈N₃O₂ 计算值为 330.21760 [M+H]⁺, 实测值为 330.21731。[α]_D²⁰ +156.8° (c 0.91, MeOH)。

[0707] 实施例 3

[0708] 4-(反式-2-((R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2
[0709]



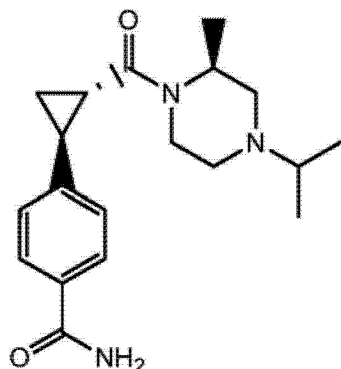
[0710] 注意: * 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0711] 该异构体根据实施例 2 中描述的手性分离来得到且如实施例 2 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 55% EtOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.81 分钟 (异构体 1) 和 3.78 分钟 (异构体 2)。异构体 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.04 (d, J = 6.64Hz, 6H) 1.25 (d, J = 7.03Hz, 3H) 1.37 (宽单峰, 1H) 1.50-1.73 (m, 1H) 2.17 (t, J = 10.94Hz, 1H) 2.23-2.49 (m, 3H) 2.59-2.72 (m, 1H) 2.76 (d, J = 11.33Hz, 1H) 2.84 (t, J = 9.77Hz, 1H) 2.91-3.10 (m, 0.5H) 3.42 (t, J = 11.52Hz, 0.5H) 3.97 (d, J = 14.84Hz, 0.5H) 4.27 (d, J = 12.11Hz, 0.5H) 4.43 (宽单峰, 0.5H) 4.66 (宽单峰, 0.5H) 7.26 (d, J = 8.59Hz, 2H) 7.80 (d, J = 8.20Hz, 2H)。HRMS (m/z): C₁₉H₂₈N₃O₂ 计算值为 330.21760 [M+H]⁺, 实测值为 330.21745。[α]_D²⁰ -234° (c 1.22, MeOH)。

[0712] 实施例 4

[0713] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0714]

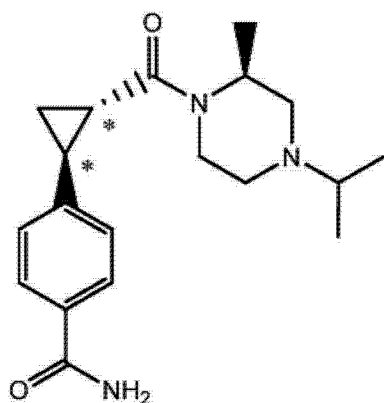


[0715] 将中间体 21 (584mg, 2.03mmol) 溶解在 DCE (20mL) 中。加入 TEA (1.416mL, 10.16mmol), 然后加入丙-2-酮 (0.301mL, 4.06mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (646mg, 3.05mmol)。将反应混合物搅拌过夜并用饱和 NaHCO_3 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C18 OBD (30×50mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用短高 pH 浅梯度法 (流动相: 20–40% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 10 分钟) 来纯化, 得到 299mg 标题化合物 (44.6%), 其为固体 (非对映异构体混合物)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03 (dd, J = 8.98, 6.64Hz, 6H) 1.25 (d, J = 7.03Hz, 2H) 1.37 (宽单峰, 2H) 1.51–1.67 (m, 1H) 2.10–2.49 (m, 4H) 2.62–2.72 (m, 1H) 2.75 (d, J = 11.33Hz, 1H) 2.80–2.90 (m, 1H) 2.91–3.04 (m, 0.5H) 3.33–3.50 (m, 0.5H) 3.91–4.10 (m, 0.5H) 4.19–4.50 (m, 1H) 4.58–4.72 (m, 0.5H) 7.26 (d, J = 8.20Hz, 2H) 7.80 (d, J = 8.59Hz, 2H)。HRMS (m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 330.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 330.21763。

[0716] 实施例 5

[0717] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1

[0718]



[0719] 注意: * 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

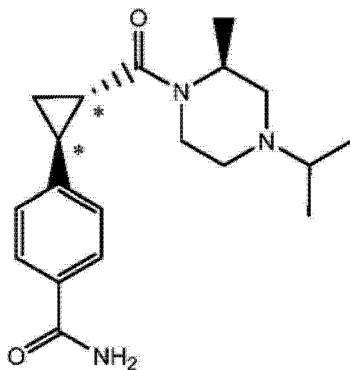
[0720] 实施例 4 (265.15mg, 0.80mmol) (非对映异构体混合物) 在 Mettler Toledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 45% EtOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2 , 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35°C, UV 215nm。得到 113mg 异构体 1 (42.5%) 和 114mg 异构体 2 (42.8%), 它们为固体。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 55% EtOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2) 来分析, 所得对映

异构体纯度为 99%， R_t 为 1.85 分钟（异构体 1）和 2.43 分钟（异构体 2）。异构体 1： ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02(d, $J = 6.64\text{Hz}$, 3H) 1.04(d, $J = 6.64\text{Hz}$, 3H) 1.25(d, $J = 6.64\text{Hz}$, 3H) 1.37(宽单峰, 1H) 1.52-1.69(m, 1H) 2.17(t, $J = 11.33\text{Hz}$, 1H) 2.28(宽单峰, 2H) 2.40(d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H) 2.67(七重峰, $J = 6.25\text{Hz}$, 1H) 2.76(d, $J = 11.72\text{Hz}$, 1H) 2.84(t, $J = 10.55\text{Hz}$, 1H) 2.92-3.04(m, 0.5H) 3.38-3.48(m, 0.5H) 3.97(d, $J = 12.11\text{Hz}$, 0.5H) 4.27(d, $J = 13.67\text{Hz}$, 0.5H) 4.43(宽单峰, 0.5H) 4.66(宽单峰, 0.5H) 7.26(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 7.78-7.83(m, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 330.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 330.21708。 $[\alpha]_D^{25} +256.3^\circ$ (c1.85, MeOH)。

[0721] 实施例 6

[0722] 4-(反式-2-((S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2

[0723]



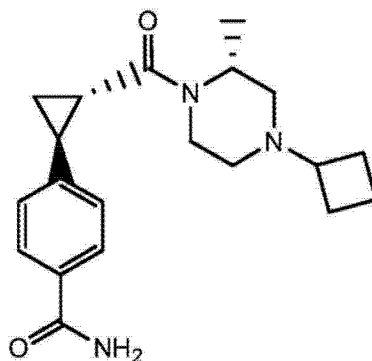
[0724] 注意：* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0725] 该异构体根据实施例 5 中描述的手性分离来得到且如实施例 5 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC(UV 检测)在 Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度)上使用恒溶剂法(流动相:55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO_2)来分析,所得对映异构体纯度为 99%， R_t 为 1.85 分钟（异构体 1）和 2.43 分钟（异构体 2）。异构体 2： ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02(d, $J = 6.64\text{Hz}$, 3H) 1.05(d, $J = 6.64\text{Hz}$, 3H) 1.16-1.28(m, 1H) 1.29-1.47(m, 3H) 1.53-1.66(m, 1H) 2.07-2.37(m, 3H) 2.42(宽单峰, 1H) 2.67(七重峰, $J = 6.64\text{Hz}$, 1H) 2.75(dt, $J = 11.43, 1.90\text{Hz}$, 1H) 2.80-2.91(m, 1H) 2.91-3.08(m, 0.5H) 3.32-3.45(m, 0.5H) 4.03(d, $J = 13.67\text{Hz}$, 0.5H) 4.30(d, $J = 12.50\text{Hz}$, 0.5H) 4.37(宽单峰, 0.5H) 4.64(宽单峰, 0.5H) 7.26(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H) 7.80(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 330.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 330.21694。 $[\alpha]_D^{25} -153.6^\circ$ (c 0.92, MeOH)。

[0726] 实施例 7

[0727] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0728]

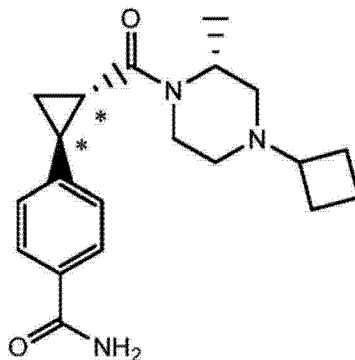


[0729] 将中间体 20 溶解在 DCE (13.0mL) 中。加入 TEA (0.958mL, 6.87mmol), 然后加入 环丁酮 (193mg, 2.75mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (437mg, 2.06mmol)。将反应混合物搅拌过夜并用饱和 NaHCO_3 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C18 OBD (30×50mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用短高 pH 浅梯度法 (流动相: 20–40% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 10 分钟) 来纯化, 得到 159mg 标题化合物 (33.9%), 其为固体 (非对映异构体混合物)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 2H) 1.39 (宽单峰, 2H) 1.59 (ddd, $J = 9.18, 5.27, 4.30\text{Hz}$, 1H) 1.65–1.78 (m, 3H) 1.78–1.98 (m, 3H) 1.98–2.10 (m, 2H) 2.20–2.34 (m, 1H) 2.42 (宽单峰, 1H) 2.62–2.77 (m, 2H) 2.78–2.90 (m, 1H) 2.90–3.05 (m, 1H) 3.94–4.10 (m, 1H) 4.23–4.35 (m, 1H) 7.25 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 7.80 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H)。HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21804。

[0730] 实施例 8

[0731] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1

[0732]



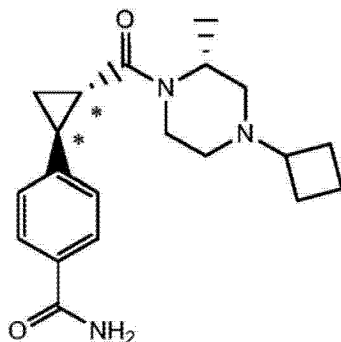
[0733] 注意: * 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0734] 实施例 7 (138mg, 0.40mmol) (非对映异构体混合物) 在 MettlerToledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 55% iPrOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2 , 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35°C, UV 215nm。得到 57.8mg 异构体 1 (41.9%) 和 56.5mg 异构体 2 (41.0%), 它们为固体。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 55% EtOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.92 分钟 (异构体 1) 和 3.46 分钟 (异构体 2)。异构体 1: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.26 (宽单峰, 1H) 1.38 (宽单峰, 3H) 1.59 (ddd, $J = 9.57, 4.69, 4.49\text{Hz}$, 1H)

) 1.65-1.77 (m, 3H) 1.77-1.98 (m, 3H) 1.98-2.09 (m, 2H) 2.22-2.31 (m, 1H) 2.43 (宽单峰, 1H) 2.63-2.74 (m, 2H) 2.84 (d, $J = 11.33\text{Hz}$, 1H) 2.96 (t, $J = 12.89\text{Hz}$, 0.5H), 3.36 (t, $J = 12.30\text{Hz}$, 0.5H) 4.04 (d, $J = 12.11\text{Hz}$, 0.5H) 4.31 (d, $J = 12.11\text{Hz}$, 0.5H) 4.38 (宽单峰, 0.5H) 4.65 (宽单峰, 0.5H) 7.25 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21771。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +156.3^\circ$ (c 2.20, MeOH)。

[0735] 实施例 9

[0736] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2
[0737]



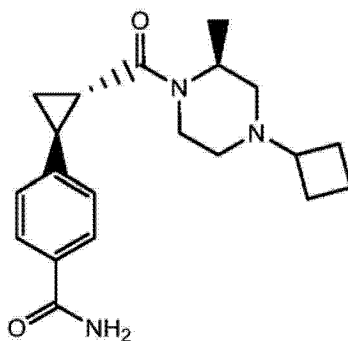
[0738] 注意:*是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0739] 该异构体根据实施例 8 中描述的手性分离来得到且如实施例 8 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC(UV 检测)在 Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度)上使用恒溶剂法(流动相:55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO_2)来分析,所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.92 分钟(异构体 1)和 3.46 分钟(异构体 2)。异构体 2: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H) 1.33-1.42 (m, 1H) 1.53-1.65 (m, 1H) 1.67-1.77 (m, 3H) 1.78-1.87 (m, 1H) 1.87-1.95 (m, 1H) 1.98-2.07 (m, 3H) 2.27 (宽单峰, 1H) 2.42 (宽单峰, 1H) 2.63-2.76 (m, 2H) 2.83 (t, $J = 9.96\text{Hz}$, 1H) 2.96 (t, $J = 12.50\text{Hz}$, 0.5H) 3.41 (t, $J = 11.33\text{Hz}$, 0.5H) 3.98 (d, $J = 12.11\text{Hz}$, 0.5H) 4.28 (d, $J = 12.11\text{Hz}$, 0.5H) 4.44 (宽单峰, 0.5H) 4.67 (宽单峰, 0.5H) 7.25 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H) 7.80 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21749。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -223.7^\circ$ (c 2.20, MeOH)。

[0740] 实施例 10

[0741] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0742]

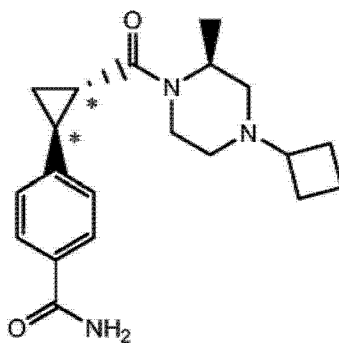


[0743] 将中间体 21(478mg, 1.66mmol) 溶解在 DCE(15.0mL) 中。加入 TEA(1.159mL, 8.32mmol), 然后加入环丁酮(233mg, 3.33mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠(529mg, 2.50mmol)。将反应混合物搅拌过夜并用饱和 NaHCO_3 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C18 OBD(30×50mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用短高 pH 浅梯度法(流动相: 20–40% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 10 分钟)来纯化, 得到 192mg 标题化合物(33.8%), 其为固体(非对映异构体混合物)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27(d, $J = 6.64\text{Hz}$, 2H) 1.39(宽单峰, 2H) 1.59(ddd, $J = 9.18, 5.27, 4.30\text{Hz}$, 1H) 1.68–1.98(m, 6H) 1.98–2.11(m, 2H) 2.19–2.35(m, 1H) 2.42(宽单峰, 1H) 2.62–2.77(m, 2H) 2.77–2.90(m, 1H) 2.90–3.06(m, 1H) 3.92–4.12(m, 1H) 4.22–4.36(m, 1H) 7.25(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 7.80(d, $J = 7.81\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21783。

[0744] 实施例 11

[0745] 4-((反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1

[0746]



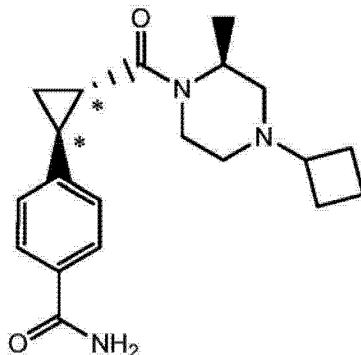
[0747] 注意: * 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0748] 实施例 10(173mg, 0.51mmol) (非对映异构体混合物) 在 MettlerToledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 40% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO_2 , 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35°C, UV 215nm。得到 73.0mg 异构体 1(42.2%) 和 72.7mg 异构体 2(42.0%), 它们为固体。产物通过手性 SFC(UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法(流动相: 55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO_2) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.97 分钟(异构体 1) 和 2.62 分钟(异构体 2)。异构体 1: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27(d, $J = 7.03\text{Hz}$, 3H) 1.33–1.42(m, 1H) 1.53–1.65(m, 1H) 1.65–1.77(m, 3H) 1.78–1.97(m, 3H) 1.97–2.09(m, 2H) 2.27(宽单峰, 1H) 2.42(宽单峰,

1H) 2.63-2.76 (m, 2H) 2.77-2.89 (m, 1H) 2.96 (t, $J = 12.11\text{Hz}$, 0.5H) 3.36-3.48 (m, 0.5H) 3.99 (d, $J = 11.72\text{Hz}$, 0.5H) 4.28 (d, $J = 12.89\text{Hz}$, 0.5H) 4.44 (宽单峰, 0.5H) 4.67 (宽单峰, 0.5H) 7.25 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H) 7.80 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21754。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +225.1^\circ$ (c 2.26, MeOH)。

[0749] 实施例 12

[0750] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2
[0751]



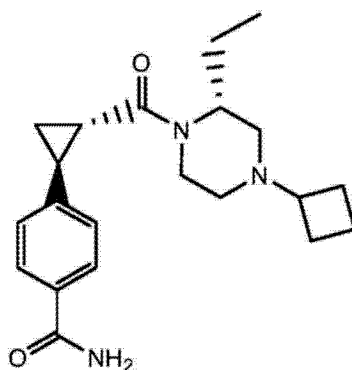
[0752] 注意:*是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0753] 该异构体根据实施例 11 中描述的手性分离来得到且如实施例 11 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC(UV 检测)在 Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度)上使用恒溶剂法(流动相:55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂)来分析,所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.97 分钟(异构体 1)和 2.62 分钟(异构体 2)。异构体 2: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.26(宽单峰, 1H) 1.31-1.45(m, 3H) 1.59(ddd, $J = 9.18, 4.88, 4.69\text{Hz}$, 1H) 1.65-1.77(m, 3H) 1.77-1.87(m, 1H) 1.87-1.97(m, 2H) 1.98-2.08(m, 2H) 2.21-2.30(m, 1H) 2.36-2.49(m, 1H) 2.63-2.75(m, 2H) 2.84(d, $J = 11.33\text{Hz}$, 1H) 2.89-3.03(m, 0.5H) 3.36-3.42(m, 0.5H) 3.97-4.09(m, 0.5H) 4.25-4.35(m, 0.5H) 4.35-4.43(m, 0.5H) 4.58-4.71(m, 0.5H) 7.25(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 7.80(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21773。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -158.2^\circ$ (c 2.90, MeOH)。

[0754] 实施例 13

[0755] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0756]

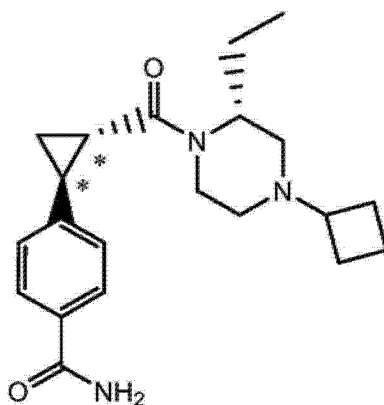


[0757] 将中间体 22(335mg, 1.11mmol) 溶解在 DCE(10mL) 中。加入

TEA(0.774mL, 5.55mmol), 然后加入环丁酮(156mg, 2.22mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(353mg, 1.67mmol)。将反应混合物搅拌过夜并减压浓缩。将残余物重新溶解在DCM中,用饱和NaHCO₃洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。粗品通过制备性HPLC UV在XBridge Prep C18 OBD(50×250mm, 10 μ)Waters反相柱上使用长高pH浅梯度法(流动相:30-50 % B;A:H₂O(含有10mM NH₄CO₃和0.375v/v % NH₄OH);B:CH₃CN;运行30分钟)来纯化,得到309mg标题化合物(78%),其为固体(非对映异构体混合物)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.69(t, J = 7.62Hz, 1H) 0.90(ddd, J = 19.34, 7.62, 7.42Hz, 2H) 1.32-1.44(m, 1H) 1.54-1.63(m, 1H) 1.63-2.12(m, 10H) 2.22-2.52(m, 2H) 2.61-2.75(m, 1H) 2.75-2.95(m, 3H) 4.02(宽单峰, 0.5H) 4.15(宽单峰, 0.5H) 4.36(宽单峰, 0.5H) 4.48(宽单峰, 0.5H) 7.20-7.28(m, 2H) 7.80(d, J = 8.20Hz, 2H)。HRMS(m/z):C₂₁H₃₀N₃O₂计算值为356.23325[M+H]⁺, 实测值为356.23326。

[0758] 实施例 14

[0759] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1
[0760]

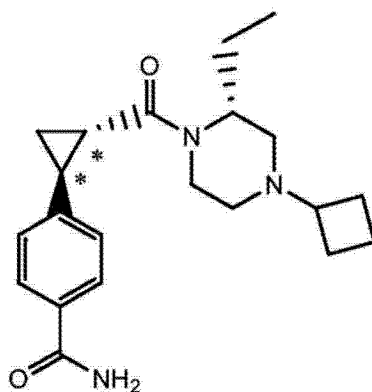


[0761] 注意:*是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0762] 实施例 13(150mg, 0.42mmol)(非对映异构体混合物)在MettlerToledo Minigram超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离:Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相:55% iPrOH(含有0.1% DMEA)/超临界CO₂, 调压器设定为100巴, 柱温设定为35℃, UV 215nm。得到69.4mg 异构体 1(93%)和69.4mg 异构体 2(93.0%), 它们为固体。产物通过手性SFC(UV检测)在Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度)上使用恒溶剂法(流动相:55% iPrOH(含有0.1% DMEA)/超临界CO₂)来分析, 所得对映异构体纯度为99%, R_t为1.80分钟(异构体 1)和2.66分钟(异构体 2)。异构体 1:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.90(dt, J = 19.24, 7.57Hz, 3H) 1.32-1.44(m, 1H) 1.53-1.61(m, 1H) 1.65-1.86(m, 6H) 1.86-1.98(m, 2H) 1.98-2.10(m, 2H) 2.21-2.33(m, 1H) 2.39-2.53(m, 1H) 2.62-2.74(m, 1H) 2.78-2.94(m, 3H) 4.01-4.17(m, 1H) 4.31-4.51(m, 1H) 7.25(d, J = 7.03Hz, 2H) 7.80(d, J = 8.20Hz, 2H)。HRMS(m/z):C₂₁H₃₀N₃O₂计算值为356.2333[M+H]⁺。[α]_D²⁰+181° (c 0.48, MeOH)。

[0763] 实施例 15

[0764] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2
[0765]



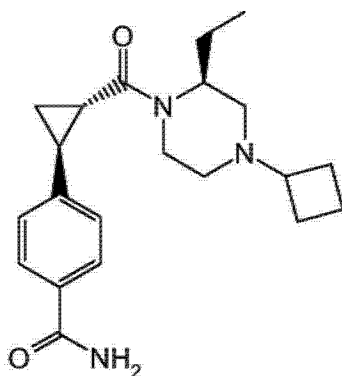
[0766] 注意：* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0767] 该异构体根据实施例 14 中描述的手性分离来得到且如实施例 14 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相：55% iPrOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.80 分钟 (异构体 1) 和 2.66 分钟 (异构体 2)。异构体 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.69 (宽单峰, 2H) 0.88 (宽单峰, 1H) 1.37 (宽单峰, 1H) 1.54-2.12 (m, 11H) 2.18-2.48 (m, 2H) 2.67 (宽单峰, 1H) 2.74-2.94 (m, 3H) 3.92-4.22 (m, 1H) 4.28-4.54 (m, 1H) 7.24 (宽单峰, 2H) 7.79 (宽单峰, 2H)。HRMS (m/z): C₂₁H₃₀N₃O₂ 计算值为 356.2333 [M+H]⁺, 实测值为 356.2325。[α]_D²⁰ -209° (c 0.54, MeOH)。

[0768] 实施例 16

[0769] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0770]



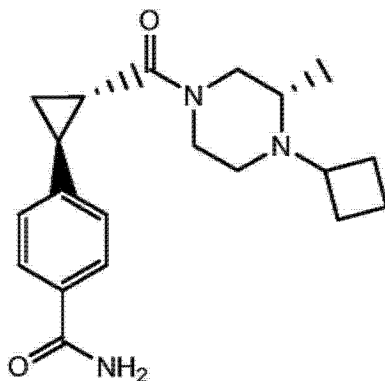
[0771] 将中间体 23 (322mg, 1.07mmol) 溶解在 DCE (10mL) 中。加入 TEA (0.746mL, 5.35mmol), 然后加入环丁酮 (150mg, 2.14mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (340mg, 1.61mmol)。将反应混合物搅拌过夜并减压浓缩。将残余物重新溶解在 DCM 中, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC UV 在 XBridge Prep C18 OBD (50×250mm, 10 μm) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法 (流动相: 40-60% B; A: H₂O (含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375v/v% NH₄OH); B: CH₃CN; 运行 30 分钟) 来纯化, 得到 294mg 标题化合物 (77%), 其为白色固体 (非对映异构体混合物)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.69 (t, J = 7.62Hz, 1H) 0.90 (dt, J = 19.24, 7.57Hz, 2H) 1.33-1.44 (m, 1H) 1.50-2.12 (m, 11H) 2.22-2.52 (m, 2H) 2.61-2.75 (m, 1H) 2.75-2.94 (m, 3H) 3.94-4.09 (m, 0.5H) 4.15 (宽

单峰, 0.5H) 4.35 (d, $J = 13.28\text{Hz}$, 0.5H) 4.42–4.53 (m, 0.5H) 7.21–7.28 (m, 2H) 7.80 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H)。HRMS (m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 356.23325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 356.23294。

[0772] 实施例 17

[0773] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0774]

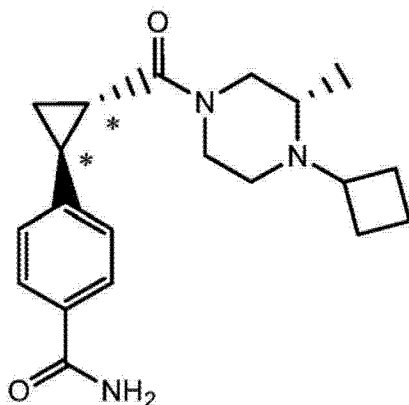


[0775] 将中间体 14 (300mg, 1.46mmol) 溶解在 DMF (15mL) 中。加入 DIPEA (1.277mL, 7.31mmol), 然后加入 HOBt (296mg, 2.19mmol)、EDC (420mg, 2.19mmol) 和中间体 8 (399mg, 1.75mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 重新溶解在 DCM 中, 用饱和 NaHCO_3 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C180BD (30×150mm, 5 μ) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法 (流动相: 5–95% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 25 分钟) 来纯化。合并馏分并冻干, 得到 338mg 标题化合物 (67.6%), 其为固体 (非对映异构体混合物)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.93 (d, $J = 6.25\text{Hz}$, 1H) 0.98–1.05 (m, 2H) 1.33–1.43 (m, 1H) 1.52–1.76 (m, 3H) 1.85–2.14 (m, 4H) 2.17–2.36 (m, 2H) 2.37–2.50 (m, 1H) 2.50–2.79 (m, 2H) 3.02–3.15 (m, 1H) 3.25 (ddd, $J = 13.48, 7.03, 6.84\text{Hz}$, 1H) 3.52–3.77 (m, 3H) 7.26 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H) 7.80 (d, $J = 7.81\text{Hz}$, 2H)。HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21790。

[0776] 实施例 18

[0777] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1

[0778]



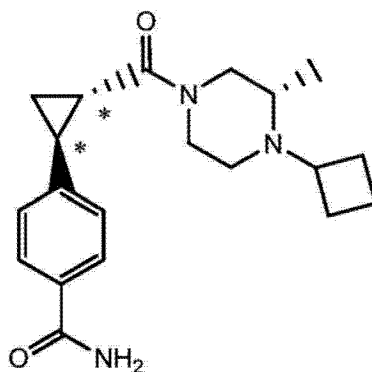
[0779] 注意: * 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0780] 实施例 17(310.4mg, 0.91mmol) (非对映异构体混合物) 在 MettlerToledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 40% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂, 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35℃, UV 215nm。得到 83.2mg 异构体 1(26.8%) 和 132.1mg 异构体 2(42.6%), 它们为固体。产物通过手性 SFC(UV 检测) 在 Chiral Pak AD(4.6×250mm, 20 μm 粒度) 上使用恒溶剂法(流动相: 55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.92 分钟(异构体 1) 和 2.85 分钟(异构体 2)。异构体 1: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.93-1.07(m, 3H) 1.29-1.44(m, 1H) 1.51-1.64(m, 1H) 1.64-1.75(m, 2H) 1.90(quin, J = 9.77Hz, 1H) 1.95-2.14(m, 3H) 2.14-2.37(m, 2H) 2.40-2.81(m, 3H) 3.00-3.16(m, 1H) 3.23(dd, J = 13.09, 7.23Hz, 0.5H) 3.45(dd, J = 13.28, 6.64Hz, 0.5H) 3.53-3.63(m, 1H) 3.63-3.90(m, 2H) 7.25(d, J = 8.20Hz, 2H) 7.80(d, J = 8.20Hz, 2H)。HRMS(m/z): C₂₀H₂₈N₃O₂ 计算值为 342.21760[M+H]⁺, 实测值为 342.21771。[α]_D²⁰+181.6° (c 3.03, MeOH)。

[0781] 实施例 19

[0782] 4-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2

[0783]



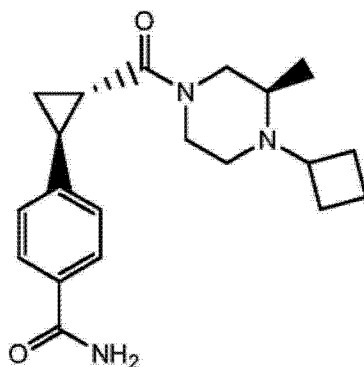
[0784] 注意: * 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0785] 该异构体根据实施例 18 中描述的手性分离来得到且如实施例 18 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC(UV 检测) 在 Chiral Pak AD(4.6×250mm, 20 μm 粒度) 上使用恒溶剂法(流动相: 55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.92 分钟(异构体 1) 和 2.85 分钟(异构体 2)。异构体 2: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.89-1.05(m, 3H) 1.31-1.44(m, 1H) 1.55-1.65(m, 1H) 1.65-1.74(m, 2H) 1.83-1.96(m, 1H) 1.96-2.04(m, 2H) 2.04-2.14(m, 1H) 2.15-2.35(m, 2H) 2.36-2.48(m, 1H) 2.51-2.77(m, 2H) 3.01-3.14(m, 1H) 3.25(dd, J = 13.09, 7.23Hz, 0.5H) 3.47(dd, J = 13.48, 6.05Hz, 0.5H) 3.55(ddd, J = 12.99, 7.91, 3.32Hz, 0.5H) 3.59-3.67(m, 0.5H) 3.68-3.80(m, 2H) 7.25(dd, J = 8.20, 1.95Hz, 2H) 7.80(d, J = 8.20Hz, 2H)。HRMS(m/z): C₂₀H₂₈N₃O₂ 计算值为 342.21760[M+H]⁺, 实测值为 342.21787。[α]_D²⁰-190.0° (c 2.69, MeOH)。

[0786] 实施例 20

[0787] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

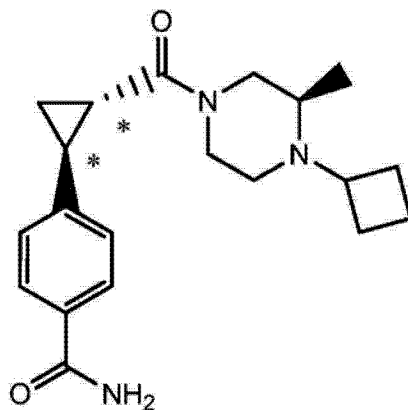
[0788]



[0789] 将中间体 14(300mg, 1.46mmol) 溶解在 DMF(15mL) 中。加入 DIPEA(1.277mL, 7.31mmol), 然后加入 HOBt(296mg, 2.19mmol)、EDC(420mg, 2.19mmol) 和中间体 5(399mg, 1.75mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 重新溶解在 DCM 中, 用饱和 NaHCO_3 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C180BD(30×150mm, 5 μ) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法(流动相: 5-95% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 25 分钟)来纯化。合并馏分并冻干, 得到 360mg(72.0%) 标题化合物, 其为固体(非对映异构体混合物)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.93(d, J = 6.64Hz, 1H) 1.02(d, J = 6.25Hz, 2H) 1.33-1.43(m, 1H) 1.52-1.75(m, 3H) 1.85-2.15(m, 4H) 2.16-2.36(m, 2H) 2.36-2.50(m, 1H) 2.50-2.78(m, 2H) 3.01-3.16(m, 1H) 3.19-3.29(m, 1H) 3.41-3.87(m, 3H) 7.26(d, J = 8.20Hz, 2H) 7.80(d, J = 7.81Hz, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21779。

[0790] 实施例 21

[0791] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1
[0792]



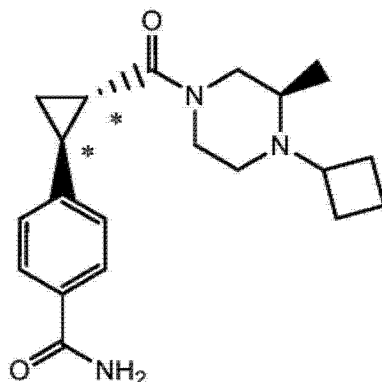
[0793] 注意:* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0794] 实施例 20(317.7mg, 0.93mmol)(非对映异构体混合物)在 MettlerToledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μ m 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 40% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO_2 , 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35 $^\circ\text{C}$, UV 215nm。得到 133.3mg 异构体 1(41.9%) 和 128.9mg 异构体 2(40.6%), 它们为固体。产物通过手性 SFC(UV 检测)在 Chiral Pak AD(4.6×250mm, 20 μ m 粒度)上使用恒溶剂法(流动相: 55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO_2)来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.97 分钟(异构体 1)和 2.53 分钟(异构体 2)。异构体 1:

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.87-1.07(m, 3H) 1.31-1.42(m, 1H) 1.54-1.75(m, 3H) 1.83-2.04(m, 3H) 2.04-2.14(m, 1H) 2.15-2.35(m, 2H) 2.35-2.48(m, 1H) 2.49-2.78(m, 2H) 3.01-3.13(m, 1H) 3.25(dd, $J = 13.09, 7.23\text{Hz}$, 0.5H) 3.46(dd, $J = 13.28, 5.86\text{Hz}$, 0.5H) 3.50-3.82(m, 3H) 7.25(d, $J = 6.64\text{Hz}$, 2H) 7.80(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21820。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +183.0^\circ$ (c 3.99, MeOH)。

[0795] 实施例 22

[0796] 4-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2
[0797]



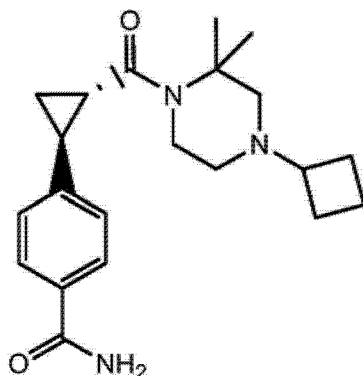
[0798] 注意:*是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0799] 该异构体根据实施例 21 中描述的手性分离来得到且如实施例 21 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC(UV 检测)在 Chiral Pak AD(4.6×250mm, 20 μm 粒度)上使用恒溶剂法(流动相:55% EtOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO_2)来分析,所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 1.97 分钟(异构体 1)和 2.53 分钟(异构体 2)。异构体 2: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.95-1.06(m, 3H) 1.33-1.44(m, 1H) 1.51-1.63(m, 1H) 1.63-1.76(m, 2H) 1.91(quin, $J = 10.60\text{Hz}$, 1H) 1.96-2.15(m, 3H) 2.16-2.36(m, 2H) 2.40-2.50(m, 1H) 2.50-2.77(m, 1H) 3.01-3.14(m, 1H) 3.23(dd, $J = 13.09, 7.23\text{Hz}$, 1H) 3.39-3.49(m, 1H) 3.52-3.63(m, 1H) 3.63-3.76(m, 1H) 3.82(ddd, $J = 12.79, 5.76, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.25(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H) 7.80(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21757。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -190.5^\circ$ (c 3.25, MeOH)。

[0800] 实施例 23

[0801] 4-(反式-2-(4-环丁基-2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物

[0802]

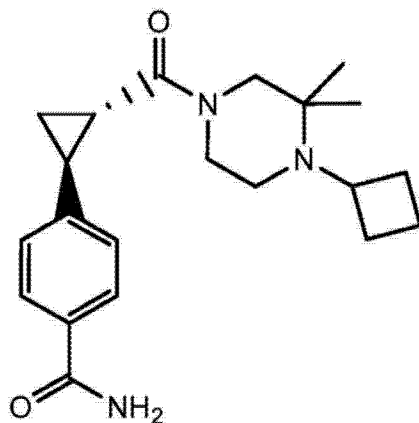


[0803] 将中间体 24(295mg, 0.98mmol) 溶解在 DCE(10mL) 中。加入 TEA(1.366mL, 9.80mmol), 然后加入环丁酮(137mg, 1.96mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠(312mg, 1.47mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 天, 用饱和 NaHCO_3 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C18 OBD(30×50mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用短高 pH 浅梯度法(流动相: 20–40% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 10 分钟)来纯化, 得到 101mg 标题化合物(29.0%), 其为固体(对映异构体混合物)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.30(ddd, $J = 8.40, 6.05, 4.30\text{Hz}$, 1H) 1.38–1.47(m, 6H) 1.49–1.57(m, 1H) 1.66–1.79(m, 2H) 1.90(quin, $J = 9.57\text{Hz}$, 2H) 1.98–2.09(m, 2H) 2.10–2.27(m, 3H) 2.29–2.51(m, 3H) 2.76(宽单峰, 1H) 3.54–3.71(m, 2H) 7.24(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 7.79(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 356.23325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 356.23291。

[0804] 实施例 24

[0805] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体混合物

[0806]



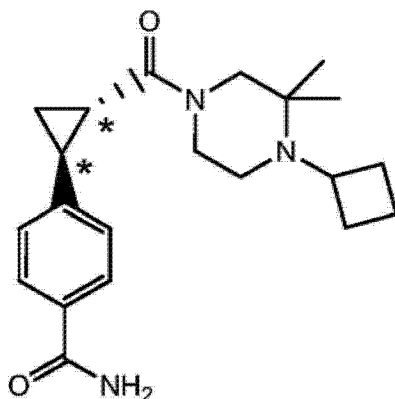
[0807] 将中间体 14(282mg, 1.38mmol) 溶解在 DMF(15mL) 中。加入 DIPEA(1.201mL, 6.88mmol), 然后加入 HOBt(279mg, 2.06mmol)、EDC(395mg, 2.06mmol) 和中间体 2(278mg, 1.65mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时并减压浓缩。将残余物重新溶解在 DCM 中, 用饱和 NaHCO_3 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 632mg 粗品, 其为橙色油状物。粗品通过制备性 HPLC UV 在 XBridge Prep C18 OBD(50×250mm, 10 μm) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法(流动相: 20–40% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 30 分钟)来纯化, 得到 151mg 标题化合物(30.9%), 其为固

体（对映异构体混合物）。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.01 (s, 2H) 1.08 (s, 4H) 1.34-1.43 (m, 1H) 1.55-1.70 (m, 4H) 1.96-2.12 (m, 5H) 2.25-2.37 (m, 1H) 2.40-2.48 (m, 1H) 2.61 (宽单峰, 2H) 3.45 (宽单峰, 2H) 3.75 (宽单峰, 1H) 7.26 (dd, J = 8.20, 5.08Hz, 2H) 7.80 (dd, J = 8.40, 2.93Hz, 2H)。HRMS(m/z): C₂₁H₃₀N₃O₂ 计算值为 356.23325[M+H]⁺, 实测值为 356.23286。

[0808] 实施例 25

[0809] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体 1

[0810]



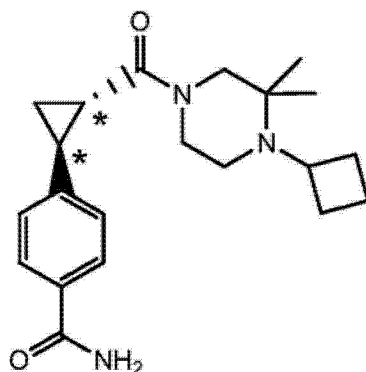
[0811] 注意:*是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0812] 实施例 24(124mg, 0.35mmol) (对映异构体混合物) 在 MettlerToledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 55% MeOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂, 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35℃, UV 215nm。得到 49.1mg 对映异构体 1(79%) 和 48.3mg 对映异构体 2(78%), 它们为固体。产物通过手性 SFC(UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法(流动相: 55% MeOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 2.11 分钟(对映异构体 1) 和 3.18 分钟(对映异构体 2)。对映异构体 1: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97 (s, 2H) 1.05 (s, 4H) 1.34-1.42 (m, 1H) 1.55-1.68 (m, 3H) 1.93-2.11 (m, 4H) 2.24-2.37 (m, 1H) 2.39-2.47 (m, 1H) 2.47-2.66 (m, 2H) 3.32-3.47 (m, 3H) 3.48-3.58 (m, 0.5H) 3.63-3.81 (m, 1.5H) 7.26 (dd, J = 8.20, 5.08Hz, 2H) 7.80 (dd, J = 8.40, 3.32Hz, 2H)。HRMS(m/z): C₂₁H₃₀N₃O₂ 计算值为 356.2333[M+H]⁺, 实测值为 356.2332。[α]_D²⁰+193° (c 0.42, MeOH)。

[0813] 实施例 26

[0814] 4-(反式-2-(4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺对映异构体 2

[0815]



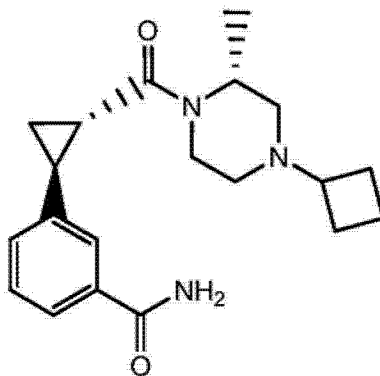
[0816] 注意：* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0817] 该异构体根据实施例 25 中描述的手性分离来得到且如实施例 25 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC(UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H(10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法(流动相:55% MeOH(含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 2.11 分钟(对映异构体 1) 和 3.18 分钟(对映异构体 2)。对映异构体 2: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.97(s, 2H) 1.05(s, 4H) 1.38(dddd, J = 8.40, 6.15, 5.96, 4.49Hz, 1H) 1.55–1.68(m, 3H) 1.93–2.11(m, 4H) 2.24–2.37(m, 1H) 2.40–2.47(m, 1H) 2.47–2.65(m, 2H) 3.32–3.47(m, 3H) 3.47–3.58(m, 1H) 3.63–3.80(m, 1H) 7.26(dd, J = 8.40, 5.27Hz, 2H) 7.80(dd, J = 8.59, 3.52Hz, 2H)。HRMS(m/z): C₂₁H₃₀N₃O₂ 计算值为 356.2333[M+H]⁺, 实测值为 356.2331。[α]_D²⁰ -195° (c 0.49, MeOH)。

[0818] 实施例 27

[0819] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0820]



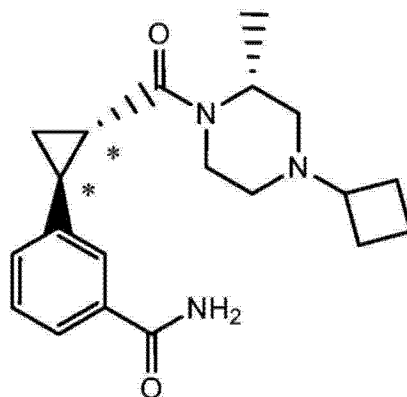
[0821] 将中间体 30(101mg, 0.35mmol) 溶解在 DCE(3.5mL) 中。加入 TEA(0.098mL, 0.70mmol), 然后加入环丁酮(49.1mg, 0.70mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠(111mg, 0.53mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C180BD(30×50mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用短高 pH 浅梯度法(流动相:20–40% B; A:H₂O(含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375v/v% NH₄OH); B:CH₃CN; 运行 10 分钟)来纯化, 得到 73.7mg 标题化合物(61.7%), 其为固体(非对映异构体混合物)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28(宽单峰, 4H) 1.58(dt, J = 9.08, 4.64Hz, 1H) 1.64–2.11(m, 8H) 2.27(dt, J = 8.69, 4.44Hz, 1H) 2.44(宽单峰, 1H) 2.62–2.78(m, 2H) 2.85(d, J = 9.37Hz, 1H) 2.97(宽单峰, 1H) 4.04(宽单峰, 1H) 7.26(dd, J = 8.40, 5.27Hz, 2H) 7.80(dd, J = 8.59, 3.52Hz, 2H)。

峰, 0.5H) 4.29 (宽单峰, 0.5H) 4.49 (宽单峰, 0.5H) 4.67 (宽单峰, 0.5H) 7.33-7.44 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.70 (t, $J = 4.30\text{Hz}$, 1H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21788。

[0822] 实施例 28

[0823] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1

[0824]



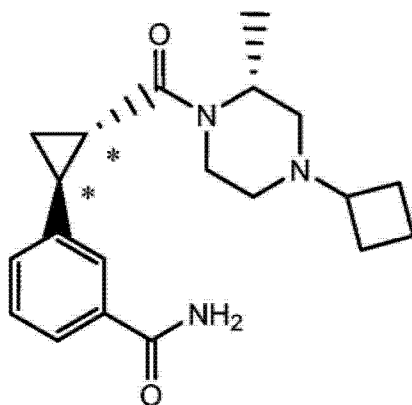
[0825] 注意:* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0826] 实施例 27 (50.9mg, 0.15mmol) (非对映异构体混合物) 在 Mettler Toledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 40% MeOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2 , 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35℃, UV 215nm。得到 23.9mg 异构体 1 (47.0%) 和 23.2mg 异构体 2 (45.7%), 它们为固体。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD (4.6×250mm, 20 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 40% iPrOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 2.78 分钟 (异构体 1) 和 4.02 分钟 (异构体 2)。异构体 1: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (宽单峰, 1H) 1.39 (宽单峰, 3H) 1.53-1.64 (m, 1H) 1.64-2.14 (m, 8H) 2.27 (dd, $J = 8.20, 4.69\text{Hz}$, 1H) 2.36-2.52 (m, 1H) 2.62-2.79 (m, 2H) 2.85 (d, $J = 10.55\text{Hz}$, 1H) 2.90-3.06 (m, 0.5H) 3.34-3.48 (m, 0.5H) 4.06 (d, $J = 14.06\text{Hz}$, 0.5H) 4.32 (d, $J = 14.84\text{Hz}$, 0.5H) 4.41-4.48 (m, 0.5H) 4.57-4.75 (m, 0.5H) 7.38 (d, $J = 4.30\text{Hz}$, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.70 (t, $J = 3.52\text{Hz}$, 1H)。HRMS(m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21776。 $[\alpha]_D^{+25} +127.2^\circ$ (c0.79, MeOH)。

[0827] 实施例 29

[0828] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2

[0829]



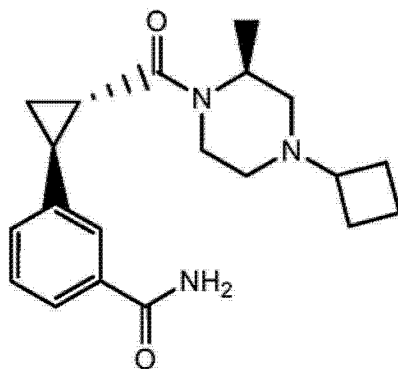
[0830] 注意：* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0831] 该异构体根据实施例 28 中描述的手性分离来得到且如实施例 28 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD (4.6×250mm, 20 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相：40% iPrOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 2.78 分钟 (异构体 1) 和 4.02 分钟 (异构体 2)。异构体 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28 (d, J = 3.12Hz, 3H) 1.38 (宽单峰, 1H) 1.49-1.65 (m, 1H) 1.65-2.16 (m, 8H) 2.27 (宽单峰, 1H) 2.43 (宽单峰, 1H) 2.62-2.78 (m, 2H) 2.84 (宽单峰, 1H) 2.91-3.03 (m, 0.5H) 3.37-3.49 (m, 0.5H) 4.02 (d, J = 13.28Hz, 0.5H) 4.29 (d, J = 12.50Hz, 0.5H) 4.47 (宽单峰, 0.5H) 4.68 (宽单峰, 0.5H) 7.38 (d, J = 4.30Hz, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.70 (ddd, J = 4.98, 3.61, 1.56Hz, 1H)。HRMS (m/z): C₂₀H₂₈N₃O₂ 计算值为 342.21760 [M+H]⁺, 实测值为 342.21766。[α]_D²⁰ -191.9° (c 0.64, MeOH)。

[0832] 实施例 30

[0833] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0834]



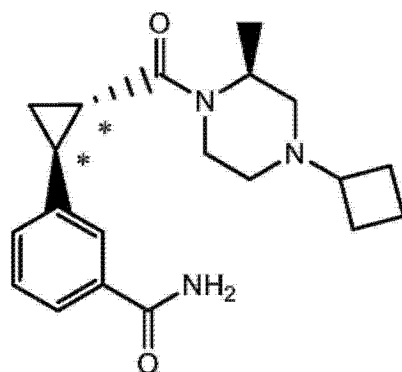
[0835] 将中间体 31 (98mg, 0.34mmol) 溶解在 DCE (3.5mL) 中。加入 TEA (0.095mL, 0.68mmol), 然后加入环丁酮 (47.7mg, 0.68mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (108mg, 0.51mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 78.2mg 粗品, 其为橙色油状物。粗品通过制备性 HPLC MS 在 XBridge Prep C18 OBD (30×50mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用短高 pH 浅梯度法 (流动相：20-40% B; A: H₂O (含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375v/v% NH₄OH); B: CH₃CN; 运行 10 分钟) 来纯化, 得到 63.6mg 标题化合物 (54.8%), 其为固体 (非对映异构体混合物)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (宽

单峰, 4H) 1.58 (ddd, $J = 9.18, 4.88, 4.69\text{Hz}$, 1H) 1.65–2.12 (m, 8H) 2.18–2.34 (m, 1H) 2.45 (宽单峰, 1H) 2.61–2.78 (m, 2H) 2.85 (d, $J = 12.89\text{Hz}$, 1H) 2.97 (t, $J = 12.89\text{Hz}$, 1H) 4.04 (宽单峰, 0.5H) 4.30 (宽单峰, 0.5H) 4.46 (宽单峰, 0.5H) 4.67 (宽单峰, 0.5H) 7.30–7.45 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.66–7.76 (m, 1H)。HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21769。

[0836] 实施例 31

[0837] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 1

[0838]



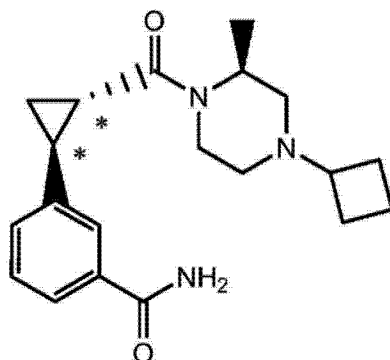
[0839] 注意:* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0840] 实施例 30 (39.9mg, 0.12mmol) (非对映异构体混合物) 在 MettlerToledo Minigram 超临界流体色谱仪上使用以下条件来分离: Chiral Pak AS-H (10×250mm, 5 μm 粒度), 10.0mL/min, 流动相: 45% iPrOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2 , 调压器设定为 100 巴, 柱温设定为 35℃, UV 215nm。得到 17.0mg 异构体 1 (42.7%) 和 14.1mg 异构体 2 (35.3%), 它们为固体。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AS-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 45% iPrOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO_2) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 3.55 分钟 (异构体 1) 和 5.58 分钟 (异构体 2)。异构体 1: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (d, $J = 2.34\text{Hz}$, 3H) 1.38 (宽单峰, 1H) 1.65 (宽单峰, 1H) 1.66–2.12 (m, 8H) 2.27 (宽单峰, 1H) 2.43 (宽单峰, 1H) 2.63–2.78 (m, 2H) 2.84 (宽单峰, 1H) 2.91–3.10 (m, 0.5H) 3.37–3.53 (m, 0.5H) 3.95–4.09 (m, 0.5H) 4.19–4.35 (m, 0.5H) 4.47 (宽单峰, 0.5H) 4.68 (宽单峰, 0.5H) 7.38 (d, $J = 4.30\text{Hz}$, 2H) 7.63 (宽单峰, 1H) 7.66–7.74 (m, 1H)。HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 计算值为 342.21760 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值为 342.21726。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +269.1^\circ$ (c 0.21, MeOH)。

[0841] 实施例 32

[0842] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺异构体 2

[0843]



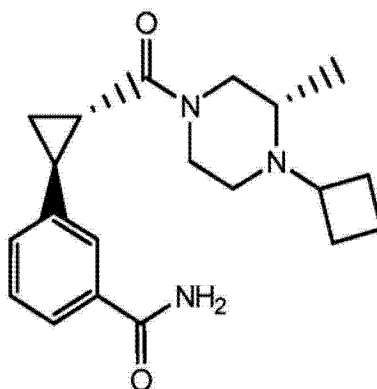
[0844] 注意：* 是指绝对立体化学未知的单一异构体。

[0845] 该异构体根据实施例 31 中描述的手性分离来得到且如实施例 31 中描述的那样来处理。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AS-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 45% iPrOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度为 99%, R_t 为 3.55 分钟 (异构体 1) 和 5.58 分钟 (异构体 2)。异构体 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 (宽单峰, 1H) 1.39 (宽单峰, 3H) 1.50-1.64 (m, 1H) 1.64-2.15 (m, 8H) 2.18-2.35 (m, 1H) 2.44 (宽单峰, 1H) 2.61-2.77 (m, 2H) 2.85 (d, J = 11.33Hz, 1H) 2.90-3.06 (m, 0.5H) 3.35-3.47 (m, 0.5H) 4.06 (d, J = 12.89Hz, 0.5H) 4.32 (d, J = 12.50Hz, 0.5H) 4.36-4.51 (m, 0.5H) 4.66 (宽单峰, 0.5H) 7.38 (d, J = 4.69Hz, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.68-7.77 (m, 1H)。HRMS (m/z): C₂₀H₂₈N₃O₂ 计算值为 342.21760 [M+H]⁺, 实测值为 342.21762。[α]_D²⁰ -114.9° (c 0.56, MeOH)。

[0846] 实施例 33

[0847] 3-(反式-2-((S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0848]



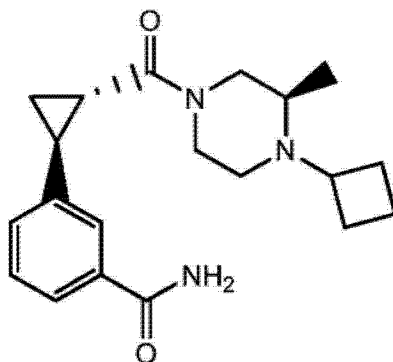
[0849] 在 0℃ 和氮气气氛下将草酰氯 (0.256mL, 2.92mmol) 缓慢加到中间体 27 (200mg, 0.97mmol) 于 DCM (3.0mL) 中的溶液中。将溶液搅拌 3 小时同时温热至室温。减压浓缩溶剂并将残余物重新溶解在 DCM (1.0mL) 中。在 0℃ 和氮气气氛下将所得溶液滴加到中间体 8 和 DIPEA (0.851mL, 4.87mmol) 于 DCM (3.0mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发溶剂, 得到粗产物, 其为深橙色胶状固体。粗品通过制备性 HPLC UV 在 XBridge Prep C180BD (30×150mm, 5 μm) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法 (流动相: 30-50% B; A: H₂O (含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375v/v% NH₄OH); B: CH₃CN; 运行 25 分钟) 来纯化, 得到 69.2mg 标题化合物 (20.79%), 其为固体 (非对映异构体混合物)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm

0.91-1.07 (m, 3H) 1.33-1.45 (m, 1H) 1.50-1.63 (m, 1H) 1.63-1.76 (m, 2H) 1.85-2.15 (m, 4H) 2.17-2.35 (m, 2H) 2.37-2.51 (m, 1H) 2.52-2.80 (m, 2H) 3.01-3.17 (m, 1H) 3.19-3.53 (m, 1H) 3.53-3.90 (m, 3H) 7.33-7.44 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.66-7.76 (m, 1H)。HRMS (m/z): $C_{20}H_{28}N_3O_2$ 计算值为 342.21760 $[M+H]^+$, 实测值为 342.21697。

[0850] 实施例 34

[0851] 3-(反式-2-((R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺非对映异构体混合物

[0852]

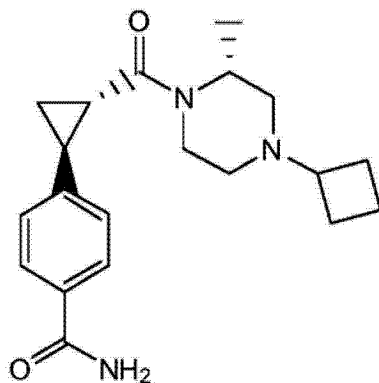


[0853] 在 0℃ 和氮气气氛下将草酰氯 (0.256mL, 2.92mmol) 缓慢加到中间体 27 (200mg, 0.97mmol) 于 DCM (3.0mL) 中的溶液中。将溶液搅拌 3 小时同时温热至室温。减压浓缩溶剂并将残余物重新溶解在 DCM (1.0mL) 中。在 0℃ 和氮气气氛下将所得溶液滴加到中间体 5 (221mg, 0.97mmol) 和 DIPEA (0.851mL, 4.87mmol) 于 DCM (3.0mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌过夜并蒸发溶剂, 得到粗产物, 其为深黄色胶状固体。粗品通过制备性 HPLC UV 在 XBridge Prep C18 OBD (30×150mm, 5μ) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法 (流动相: 30-50% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 25 分钟) 来纯化, 得到 74.5mg 标题化合物 (22.39%), 其为固体 (非对映异构体混合物)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.90-1.08 (m, 3H) 1.33-1.45 (m, 1H) 1.50-1.63 (m, 1H) 1.63-1.77 (m, 2H) 1.85-2.15 (m, 4H) 2.17-2.35 (m, 2H) 2.38-2.51 (m, 1H) 2.51-2.80 (m, 2H) 3.02-3.16 (m, 1H) 3.20-3.54 (m, 1H) 3.53-3.91 (m, 3H) 7.33-7.42 (m, 2H) 7.63 (s, 1H) 7.66-7.74 (m, 1H)。HRMS (m/z): $C_{20}H_{28}N_3O_2$ 计算值为 342.21760 $[M+H]^+$, 实测值为 342.21964。

[0854] 实施例 35 (第一种方法)

[0855] 4-{(1S, 2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺

[0856]

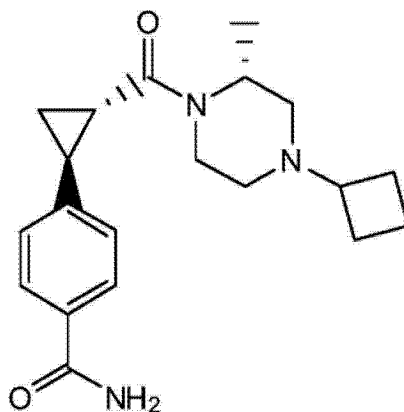


[0857] 在 $t_{\text{夹套}} = 25^\circ\text{C}$ 将中间体 37 (389g, 1.90 摩尔) 在 2-MeTHF (2-甲基四氢呋喃) (6.7L) 中混合。一次性加入 1,1'-羰基二咪唑 (412g, 2.09 摩尔, 82.1% w/w)。将反应浆料加热至 $t_{\text{夹套}} = 55^\circ\text{C}$ 。约 1 小时后, 气体放出减少。将反应浆料加热至 $t_{\text{夹套}} = 85^\circ\text{C}$ 且保持 3 小时, 然后冷却至 $t_{\text{夹套}} = 50^\circ\text{C}$ 。向反应浆料中加入中间体 32 (490g, 2.08 摩尔, 96.3% w/w) 和 TEA (290mL, 2.09 摩尔)。2-MeTHF (2L) 用于洗涤。将反应浆料在 $t_{\text{夹套}} = 70^\circ\text{C}$ 加热 4 小时。通过 HPLC 对样品进行的分析表明在此时完全转化。将反应浆料冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$ 。加入 1M Na_2CO_3 的盐水溶液 (2L) 并将温度调至 $t_{\text{夹套}} = 40^\circ\text{C}$ 。分离出水相且有机相用盐水 (2L) 洗涤。有机相在 $t_{\text{夹套}} = 20^\circ\text{C}$ 用 5% H_3PO_4 的 H_2O 溶液 (1.5L $\times$ 4) 萃取。合并的水相用 DCM (1L) 洗涤。相分离非常缓慢。用 5M NaOH 将合并的水相碱化至 $\text{pH} > 11$ 并用 DCM (1.2L $\times$ 2) 萃取。将合并的有机相真空浓缩至干。在 $t_{\text{夹套}} = 50^\circ\text{C}$ 将残余油状物溶解在乙腈 (1.2L) 中。加入晶种并将溶液在 $t_{\text{夹套}} = 40^\circ\text{C}$ 搅拌 30 分钟。历时 6 小时将混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 5^\circ\text{C}$ 且滤出产物。在 40°C 真空干燥, 得到第一批次 372g 实施例 35 (1.04 摩尔, 100% w/w)。母液用乙腈重结晶且分离到第二批次实施例 35 (77g, 0.21 摩尔, 98.7% w/w)。分离到的实施例 35 的总收率为 66%。实施例 35 对应于实施例 8 (异构体 1)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91 (宽单峰, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.30 (宽单峰, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.54 和 4.36 (宽单峰, 1H), 4.17 and 4.01 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 3.20 和 2.80 (t, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H), 2.74 (d, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.33 (宽单峰, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.88-1.53 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.27 (宽单峰, 3H), 1.12 (宽单峰, 1H)。LC-MS (ES): m/z 342 ($M+1$)。 R_t 为 1.68 分钟, 其中在 Xbridge C18 (3.0 $\times$ 50mm, 2.5 μm 粒度) 上进行分析方法 (流动相: 5-90% B; A: H_2O (含有 0.1% 甲酸); B: CH_3CN ; 运行 8.6 分钟)。

[0858] 实施例 35 (第二种方法)

[0859] 4-{(1S, 2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺

[0860]

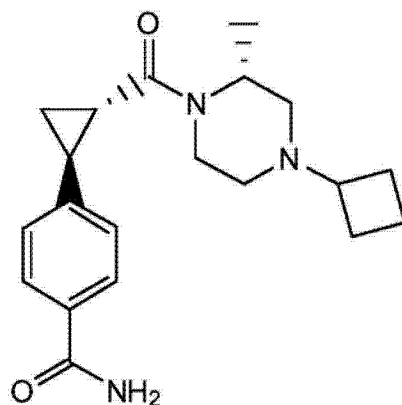


[0861] 将氮气鼓泡到中间体 39 (6.09g, 18.83mmol) 于 EtOH (125mL) 和 H₂O (30mL) 中的溶液中。向其中加入氢化 (二甲基三价膦酸 -kP) [氢二 (二甲基三价膦酰基 -kP)] 铂 (II) {hydrido(dimethylphosphinous acid-kP) [hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)] platinum(II)} (0.050g, 0.12mmol)。将反应混合物加热回流 20 小时。将反应混合物再加热 24 小时, 浓缩至干并在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。水相用 EtOAc 萃取 3 次, 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。粗品通过硅胶快速色谱来纯化 (用梯度为 2-10% 的 CH₂Cl₂/MeOH 洗脱, 其中保持在 4% 直到将深色可见条带洗脱下来, 然后用梯度为 30-100% 的丙酮 / 庚烷进行第二次纯化), 得到 3.65g 实施例 35 (收率为 56.8%), 其为固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (宽单峰, 1H) 1.36 (宽单峰, 3H) 1.52-1.60 (m, 1H) 1.63-1.74 (m, 3H) 1.74-1.84 (m, 1H) 1.84-1.95 (m, 2H) 1.95-2.05 (m, 2H) 2.24 (宽单峰, 1H) 2.40 (宽单峰, 1H) 2.60-2.72 (m, 2H) 2.82 (d, J = 12.50Hz, 1H) 2.94 and 3.36 (t, J = 12.11Hz, 1H) 4.01 and 4.28 (d, J = 13.28Hz, 1H) 4.35 and 4.62 (宽单峰, 1H) 7.22 (d, J = 8.20Hz, 2H) 7.77 (d, J = 8.59Hz, 2H)。产物通过分析性 HPLC MS 在 Zorbax SB C18 (4.6×30mm, 1.8 μm 粒度) 上使用 Zorbax 梯度法 (流动相: 5-95% B; A: H₂O (含有 0.05% TFA); B: CH₃CN; 运行 4.5 分钟) 来分析。MS m/z 342.3 [M+H]⁺ (ESI)。R_t = 0.584 分钟。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 55% EtOH (含有 0.1% DMEA) / 超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度 >99%, R_t 为 1.98 分钟。实施例 35 对应于实施例 8 (异构体 1)。HRMS (m/z): C₂₀H₂₇N₃O₂ 计算值为 342.2176 [M+H]⁺, 实测值为 342.2176。

[0862] 实施例 35 (晶型 I)

[0863] 4-{(1S, 2S)-2-[(R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}-环丙基}-苯甲酰胺晶型 I

[0864]



[0865] 在制备晶型 I 的第一种方法中,向容器中加入 20mg 呈无定形形式的 4-((1S,2S)-2-(((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)羰基)-环丙基)-苯甲酰胺。向容器中加入 100 μ l EtOAc,得到混悬液。将所得浆料在环境温度搅拌 3 天。然后分离到固体物质并风干。

[0866] 在制备晶型 I 的第二种方法中,向容器中加入 20mg 呈无定形形式的 4-((1S,2S)-2-(((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)羰基)-环丙基)-苯甲酰胺。向容器中加入 100 μ l 乙腈,得到混悬液。将所得浆料在环境温度搅拌 3 天。然后分离到固体物质并风干。

[0867] 通过 XRPD 对经由上述至少一种方法得到的固体物质进行分析。所选择的峰提供在表 1 中。代表性的 XRPD 图显示在图 1 中。XRPD 图证实所述固体物质为晶型 I。

[0868] 表 2:所选择的晶型 I 的 XRPD 峰

[0869]

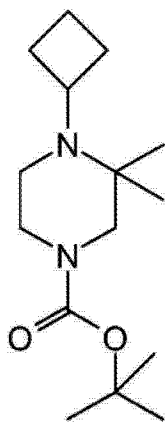
峰	$^{\circ} 2\theta$	相对强度 (%)
1	4.6	51.7
2	7.6	43.2
3	11.8	30.8
4	14.1	20.9
5	15.3	48.7
6	15.5	100.0
7	15.9	36.9
8	17.4	76.8
9	18.9	50.7
10	22.2	33.8

[0870] 中间体

[0871] 中间体 1

[0872] 4-环丁基-3,3-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0873]

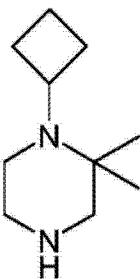


[0874] 将 3,3-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (413mg, 1.65mmol) 溶解在 DCE (15mL) 中。加入 TEA (1.148mL, 8.23mmol), 然后加入环丁酮 (231mg, 3.29mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (524mg, 2.47mmol)。将反应混合物搅拌 5 小时且加入几滴乙酸。将反应混合物在 40℃ 加热 4 天, 冷却至室温, 用饱和 NaHCO_3 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到深黄色油状物。粗标题化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0875] 中间体 2

[0876] 1-环丁基-2,2-二甲基哌嗪

[0877]

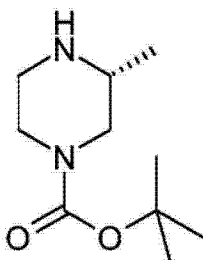


[0878] 将中间体 1 (0.443g, 1.65mmol) 溶解在 DCM (10mL) 中且加入 TFA (5.00mL)。将反应混合物搅拌 1.5 小时, 然后减压浓缩并真空干燥。粗标题化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0879] 中间体 3

[0880] (R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0881]

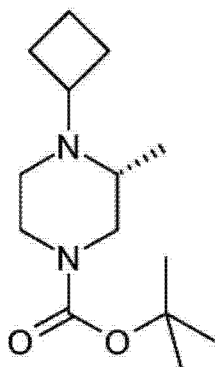


[0882] 将 (R)-2-甲基哌嗪 (5.025g, 50.2mmol) 溶解在 DCM (100mL) 中。在 0℃ 滴加一缩二碳酸二叔丁酯 (boc anhydride) (5.47g, 25.1mmol) 于 DCM (50mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。将溶液过滤并减压浓缩。向残余物中加入水 (100mL), 将其再次过滤。滤液用 K_2CO_3 饱和并用 Et_2O (3×150mL) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 5.04g 标题化合物 (50%), 其为固体。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.56 (s, 1H) 2.30-2.46 (m, 1H) 2.65-2.72 (m, 1H) 2.74-2.76 (m, 2H) 2.93-2.95 (m, 1H) 3.93 (宽单峰, 2H)。

[0883] 中间体 4

[0884] (R)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0885]

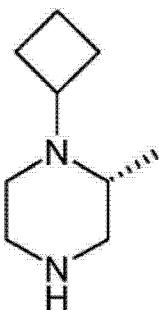


[0886] 将中间体 3 (2.63g, 13.1mmol) 溶解在 DCE (60mL) 中。加入环丁酮 (1.38g, 19.7mmol) 和乙酸 (0.75mL, 13.1mmol) 且将混合物在室温搅拌 30 分钟。逐份加入 $NaBH(OAc)_3$ (4.18g, 19.7mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和 Na_2CO_3 (50mL) 且水层用 DCM (3×75mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 2.58g 标题化合物 (77%), 其为油状物。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.61-1.70 (m, 2H) 1.81-1.91 (m, 1H) 1.93-2.00 (m, 2H) 2.03-2.14 (m, 2H) 2.41-2.51 (m, 1H) 2.58-2.65 (m, 1H) 2.94-3.05 (m, 1H) 3.06-3.16 (m, 1H) 3.29-3.58 (m, 3H)。

[0887] 中间体 5

[0888] (R)-1-环丁基-2-甲基哌嗪

[0889]



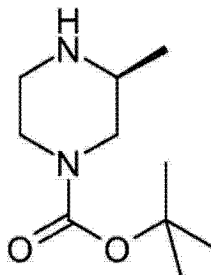
[0890] 将中间体 4 (2.58g, 10.2mmol) 溶解在 MeOH (30mL) 中。加入 4M HCl/二噁烷 (10mL) 且将混合物在室温搅拌过夜。蒸发挥发物并将残余物溶解在少量 MeOH 中。在剧烈搅拌下将溶液滴加到大量 Et_2O 中。过滤沉淀物并减压干燥, 得到 2.01g 标题化合物 (87%), 其为盐酸盐。 1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ ppm 1.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 1.80-1.97 (m, 2H) 2.31-2.46

(m, 3H) 2.58-2.77 (m, 1H) 3.15-3.28 (m, 1H) 3.38-3.50 (m, 1H) 3.54-3.81 (m, 5H) 4.00 (q, J = 8.3, 16.6Hz, 1H)。MS m/z 155.37 [M+H]⁺ (ES+)。[α]_D²⁰ -12.95° (c 2.95, MeOH)。

[0891] 中间体 6

[0892] (S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0893]

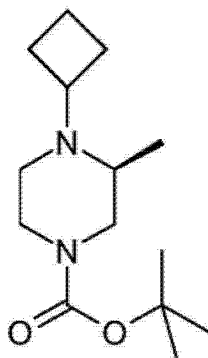


[0894] 将 (S)-2-甲基哌嗪 (5.00g, 49.9mmol) 溶解在 DCM (150mL) 中。在 0℃ 滴加一缩二碳酸二叔丁酯 (5.47g, 25.0mmol) 于 DCM (50mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将溶液过滤并减压浓缩。向残余物中加入水 (100mL) 并将其再次过滤。滤液用 K₂CO₃ 饱和并用 Et₂O (3×150mL) 萃取。合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 4.92g 标题化合物 (49%), 其为固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.03 (d, J = 6.3Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.53 (宽单峰, 1H) 2.38 (t, J = 11.8Hz, 1H) 2.65-2.72 (m, 1H) 2.74-2.76 (m, 2H) 2.92-2.95 (m, 1H) 3.92 (宽单峰, 2H)。

[0895] 中间体 7

[0896] (S)-4-环丁基-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0897]

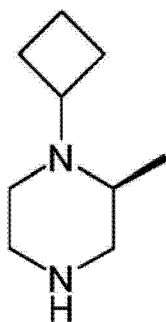


[0898] 将中间体 6 (3.00g, 15.0mmol) 溶解在 DCE (65mL) 中。加入环丁酮 (1.58g, 22.5mmol) 和乙酸 (0.86mL, 15.0mmol) 且将混合物在室温搅拌 30 分钟。逐份加入 NaBH(OAc)₃ (4.76g, 22.5mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和 Na₂CO₃ (50mL) 且水层用 DCM (3×75mL) 萃取。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 3.45g 标题化合物 (90%), 其为油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (d, J = 6.5Hz, 3H) 1.41 (s, 9H) 1.54-1.73 (m, 2H) 1.89-1.96 (m, 1H) 2.00-2.14 (m, 3H) 2.26 (宽单峰, 1H) 2.65 (宽单峰, 2H) 2.99-3.10 (m, 1H) 3.20 (宽单峰, 1H) 3.46 (宽单峰, 3H)。

[0899] 中间体 8

[0900] (S)-1-环丁基-2-甲基哌嗪

[0901]

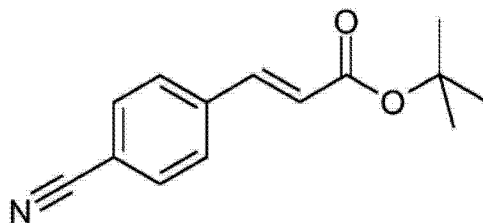


[0902] 将中间体 7 (3.45g, 13.6mmol) 溶解在 MeOH (40mL) 中。加入 4M HCl/二噁烷 (10mL) 且将混合物在室温搅拌过夜。减压蒸发挥发物且残余物用少量 MeOH 溶解。在剧烈搅拌下将溶液滴加到大量 Et₂O 中。过滤沉淀物并减压干燥, 得到 2.32g 标题化合物 (75%), 其为盐酸盐。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 1.46-1.50 (m, 3H) 1.81-1.97 (m, 2H) 2.35-2.46 (m, 3H) 2.58-2.79 (m, 1H) 3.15-3.28 (m, 1H) 3.39-3.51 (m, 1H) 3.54-3.82 (m, 5H) 4.01 (m, 1H)。MS m/z 155.42 [M+H]⁺ (ES⁺)。[α]_D+23.43° (c 4.0, MeOH)。

[0903] 中间体 9

[0904] (E)-3-(4-氰基苯基)丙烯酸叔丁酯

[0905]

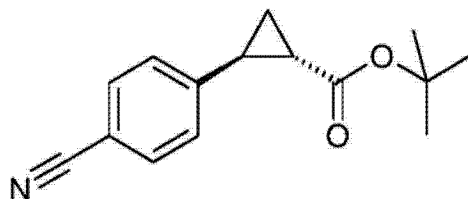


[0906] 向配备有磁力搅拌子、温度计、装料容器和氮气入口的经火焰干燥的三颈圆底烧瓶中加入 NaH (3.96g, 94.7mmol) 和无水 THF (120mL)。通过装料容器历时 30 分钟滴加二乙基膦酰基乙酸叔丁酯 (23.2mL, 94.7mmol) 于无水 THF (20mL) 中的溶液。加完后, 将反应混合物在室温再搅拌 30 分钟。通过装料容器历时 30 分钟向反应混合物中滴加 4-氰基苯甲醛 (11.3g, 86.1mmol) 于无水 THF (20mL) 中的溶液。加完后, 将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后用 MTBE (200mL) 和饱和 NH₄Cl (150mL) 稀释。分离有机层, 用 25mL 水和 25mL 饱和 NH₄Cl 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸干, 得到 20.0g 标题化合物, 其为固体 (100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56 (s, 9H) 6.47 (d, J = 16Hz, 1H) 7.58 (d, J = 16Hz, 1H) 7.61 (d, J = 8Hz, 2H) 7.68 (d, J = 8Hz, 2H)。

[0907] 中间体 10

[0908] 反式-2-(4-氰基苯基)环丙烷羧酸叔丁酯

[0909]



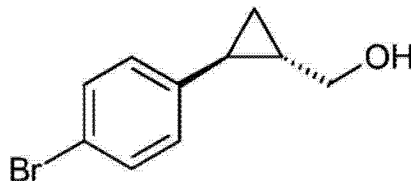
[0910] 在氮气下将碘化三甲基氧化铈 (37.9g, 172.4mmol) 溶解在 DMSO (450mL)

中。加入叔丁醇钠 (16.5g, 172.4mmol) 且将所得混合物在室温搅拌 2 小时。加入中间体 9 (20g, 86.2mmol) 且将反应混合物在室温搅拌 16 小时。反应混合物通过先后加入 MTBE (500mL) 和盐水 (300mL) 来稀释。分离有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸干。粗产物通过硅胶快速色谱来纯化 (庚烷/EtOAc 95:5 至 90:10), 得到 11.6g 标题化合物 (54%), 其为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.29–1.23 (m, 1H) 1.49 (s, 9H) 1.57–1.69 (m, 1H) 1.83–1.96 (m, 1H) 2.40–2.53 (m, 1H) 7.18 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H)。

[0911] 中间体 11

[0912] 反式-2-(4-溴苯基)环丙基甲醇

[0913]

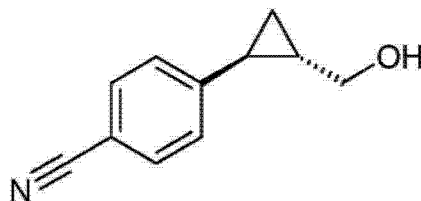


[0914] 在氮气下将二乙基锌于己烷中的溶液 (1.1M, 695mL, 765mmol) 加到含有 450mL DCM 的经火焰干燥的三颈圆底烧瓶中。将所得溶液冷却至 0–5°C。向冷却的二乙基锌溶液中缓慢加入 TFA (59mL, 765mmol)。加完后, 将所得混合物搅拌 20 分钟。向混合物中加入 CH_2I_2 (62mL, 765mmol) 于 50mL DCM 中的溶液。再搅拌 20 分钟后, 加入 3-(4-溴苯基)丙-2-烯-1-醇 (81.6g, 382.9mmol) 于 450mL DCM 中的溶液。加完后, 将反应混合物温热至室温并搅拌 2 小时。过量的试剂通过缓慢加入 500mL 1M HCl 来淬灭。分离上部水层并用 200mL DCM 萃取。合并的有机萃取物用饱和 NH_4Cl 和 NH_4OH 的 500mL 混合物 (9:1v/v) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过硅胶快速柱色谱来纯化 (庚烷/EtOAc 10:1), 得到 76.1g 标题化合物, 其为固体 (87.5%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 0.90–1.00 (m, 2H) 1.36–1.48 (m, 1H) 1.75–1.85 (m, 1H) 3.62 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H) 6.95 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H) 7.38 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

[0915] 中间体 12

[0916] 反式-4-(2-(羟基甲基)环丙基)苯甲腈

[0917]



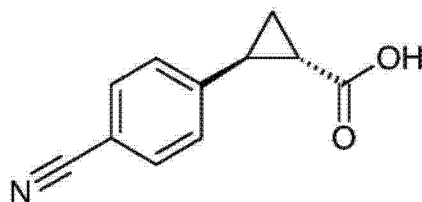
[0918] 向圆底烧瓶中加入中间体 11 (10.0g, 44mmol)、二甲基乙酰胺 (125mL)、铁氰化钾三水合物 [potassium hexacyanoferrate(II) trihydrate] (24.2g, 22mmol)、二乙酸钪 (II) (1.3g, 2.2mmol)、DABCO (1.3g, 4.4mmol) 和碳酸钠 (12.2g, 44mmol)。将所得混合物在氮气下加热至 150°C 且保持 17 小时。将反应混合物冷却至室温并用硅胶垫过滤。垫用 EtOAc (200mL) 洗涤。合并的滤液和洗涤液再用 EtOAc (200mL) 稀释, 用盐水 (3×100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过硅胶柱色谱来纯化 (DCM/MeOH 99:1), 得到 10.5g 标题化合物 (55%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.00–1.15 (m, 2H) 1.47–1.58 (m, 1

H) 1.88-1.94 (m, 1H) 3.56-3.76 (m, 2H) 7.15 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H) 7.55 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

[0919] 中间体 13 (第一种方法)

[0920] 反式-2-(4-氰基苯基)环丙烷羧酸

[0921]

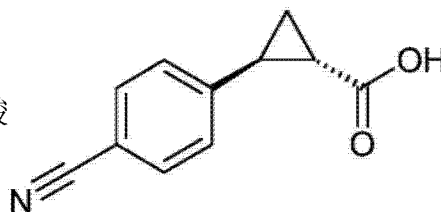


[0922] 将中间体 12 (11.2g, 64.7mmol) 溶解在丙酮 (100mL) 中。将溶液冷却至 -10°C 。历时 30 分钟加入琼斯试剂 (Jones reagent) (65mL)。加完后, 将反应混合物温热至室温, 然后通过加入丙-2-醇 (100mL) 来淬灭。所得混合物用 EtOAc (200mL) 稀释。加入 MgSO_4 且再继续搅拌 30 分钟。过滤混合物且减压浓缩滤液。将残余物重新溶解在 EtOAc (200mL) 中, 用 $2 \times 75\text{mL}$ 水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过用 EtOAc (20mL) 研磨来纯化, 得到 5.2g 标题化合物 (43%), 其为固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.90-1.98 (m, 1H) 2.45-2.55 (m, 1H) 7.38 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H) 7.73 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H)。

[0923] 琼斯试剂的制备: 琼斯试剂如下制备: 将 26.7g CrO_3 溶解在 23mL 浓 H_2SO_4 中并用水将混合物稀释至 100mL。

[0924] 中间体 13 (第二种方法)

[0925] 反式-2-(4-氰基苯基)环丙烷羧酸

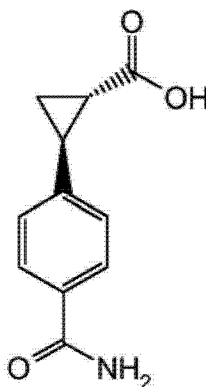


[0926] 将中间体 10 (11.6g, 47.7mmol) 溶解在 MeOH (55mL) 中。加入 NaOH (5.7g, 143.1mmol) 的水 (30mL) 溶液且将所得混合物在 70°C 加热 4 小时。冷却至室温后, 将混合物浓缩至其体积的三分之一并通过加入 50mL 0.5M NaOH 来稀释。所得混合物用 $2 \times 25\text{mL}$ MTBE 洗涤。分离水层并通过加入浓 HCl 来酸化直到 pH 为 1。酸化的水相用 $2 \times 50\text{mL}$ EtOAc 萃取。合并的有机萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸干。粗品通过硅胶快速色谱来纯化 (DCM:MeOH 99:1 至 90:10), 得到 3.1g 标题化合物 (36.4%), 其为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.37-1.46 (m, 1H) 1.47-1.55 (m, 1H) 1.87-1.98 (m, 1H) 2.43-2.49 (m, 1H) 7.38 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 7.74 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 12.43 (s, 1H)。

[0927] 中间体 14

[0928] 反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙烷羧酸

[0929]

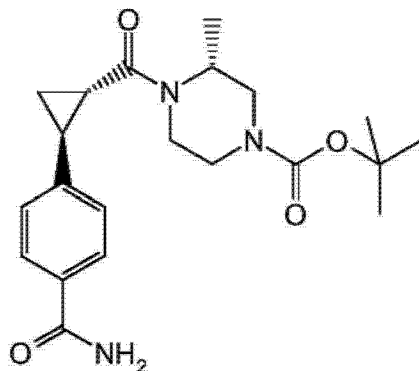


[0930] 将中间体 13(3.4g, 18.16mmol) 溶解在 tBuOH(90mL) 中。加入经研磨的 KOH(5.10g, 90.81mmol), 将反应混合物加热至 70℃ 过夜, 冷却至室温并减压浓缩。将残余物重新溶解在水中并用 EtOAc 洗涤。水相用 1M HCl 酸化至 pH4-5。过滤沉淀物并真空干燥, 得到 3.06g 标题化合物 (82%), 其为固体。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42(ddd, J = 8.50, 6.35, 4.69Hz, 1H) 1.55-1.62(m, 1H) 1.91(dd d, J = 8.50, 5.37, 4.10Hz, 1H) 2.52(ddd, J = 9.18, 6.25, 4.10Hz, 1H) 7.20-7.26(m, 2H) 7.76-7.83(m, 2H)。MS m/z 206.22[M+H]⁺(ES⁺)。

[0931] 中间体 15

[0932] (R)-4-(反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙烷羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0933]

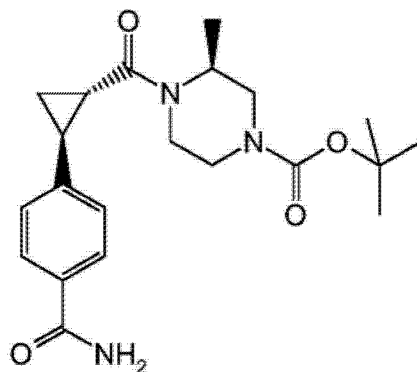


[0934] 将中间体 14(450mg, 2.19mmol) 溶解在 DMF(20mL) 中。加入 DIPEA(1.149mL, 6.58mmol), 然后加入 HOBt(444mg, 3.29mmol)、EDC(631mg, 3.29mmol) 和中间体 3(527mg, 2.63mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 天, 减压浓缩, 重新溶解在 EtOAc 中, 用 1M HCl 和饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物, 其为固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z 388.34[M+H]⁺(ESI)。

[0935] 中间体 16

[0936] (S)-4-(反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙烷羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

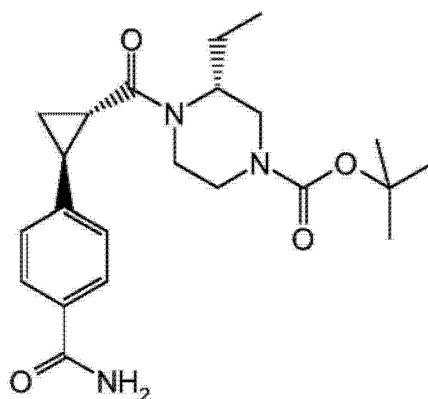
[0937]



[0938] 将中间体 14(450mg, 2.19mmol) 溶解在 DMF(20mL) 中。加入 DIPEA(1.149mL, 6.58mmol), 然后加入 HOBt(444mg, 3.29mmol)、EDC(631mg, 3.29mmol) 和中间体 6(527mg, 2.63mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 减压浓缩, 重新溶解在 EtOAc 中, 用 1M HCl 和饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物, 其为胶状物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z 388.31[M+H]⁺(ESI)。

[0939] 中间体 17

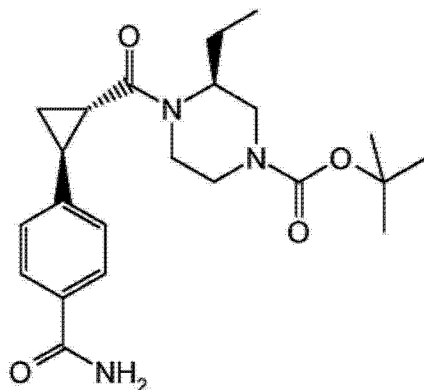
[0940] (R)-4-(反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙烷羰基)-3-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯
[0941]



[0942] 将中间体 14(300mg, 1.46mmol) 溶解在 DMF(15mL) 中。加入 DIPEA(0.766mL, 4.39mmol), 然后加入 HOBt(296mg, 2.19mmol)、EDC(420mg, 2.19mmol) 和 (R)-3-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(376mg, 1.75mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 减压浓缩, 重新溶解在 DCM 中, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC UV 在 XBridge Prep C180BD(50×250mm, 10 μm) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法(流动相: 30-50% B; A: H₂O(含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375v/v% NH₄OH); B: CH₃CN; 运行 30 分钟)来纯化, 得到 470mg 标题化合物(80%), 其为白色结晶固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.72(t, J = 7.42Hz, 1H) 0.84-1.00(m, 2H) 1.34-1.44(m, 1H) 1.46(s, 9H) 1.50-1.80(m, 3H) 2.24-2.58(m, 2H) 2.97(宽单峰, 3H) 3.92-4.11(m, 2.5H) 4.11-4.27(m, 0.5H) 4.28-4.39(m, 0.5H) 4.43-4.56(m, 0.5H) 7.21-7.30(m, 2H) 7.80(d, J = 8.59Hz, 2H)。MS m/z 402.33[M+H]⁺(ESI)。

[0943] 中间体 18

[0944] (S)-4-(反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙烷羰基)-3-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯
[0945]

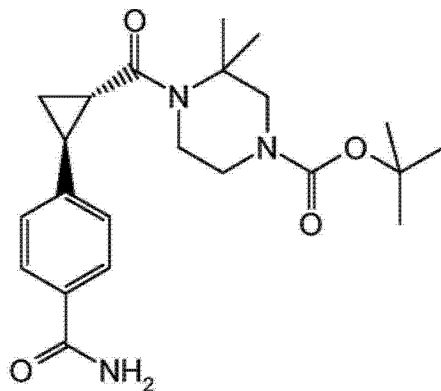


[0946] 将中间体 14 溶解在 DMF (15mL) 中。加入 DIPEA (0.766mL, 4.39mmol), 然后加入 HOBT (296mg, 2.19mmol)、EDC (420mg, 2.19mmol) 和 (S)-3-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (376mg, 1.75mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 减压浓缩, 重新溶解在 DCM 中, 用饱和 NaHCO_3 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC UV 在 XBridge Prep C18 OBD (50×250mm, 10 μm) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法 (流动相: 30–50% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 30 分钟) 来纯化, 得到 455mg 标题化合物 (77%), 其为白色结晶固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 0.72 (t, $J = 7.42\text{Hz}$, 1H) 0.82–1.01 (m, 2H) 1.34–1.42 (m, 1H) 1.45 (s, 9H) 1.50–1.79 (m, 3H) 2.25–2.50 (m, 2H) 2.73–3.20 (m, 3H) 3.91–4.11 (m, 2.5H) 4.19 (宽单峰, 0.5H) 4.33 (宽单峰, 0.5H) 4.50 (宽单峰, 0.5H) 7.19–7.34 (m, 2H) 7.81 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。MS m/z 402.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)。

[0947] 中间体 19

[0948] 4-(反式-2-(4-氨甲酰基苯基)环丙烷羰基)-3,3-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0949]



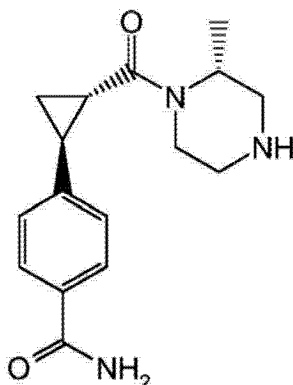
[0950] 将中间体 14 溶解在 DMF (20mL) 中。加入 DIPEA (1.021mL, 5.85mmol), 然后加入 HOBT (395mg, 2.92mmol)、EDC (561mg, 2.92mmol) 和 3,3-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (587mg, 2.34mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 减压浓缩, 重新溶解在 DCM 中, 用 1M HCl 和饱和 NaHCO_3 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过制备性 HPLC UV 在 XBridge Prep C18 OBD (50×250mm, 10 μm) Waters 反相柱上使用长高 pH 浅梯度法 (流动相: 30–50% B; A: H_2O (含有 10mM NH_4CO_3 和 0.375v/v% NH_4OH); B: CH_3CN ; 运行 30 分钟) 来纯化, 得到 412mg 标题化合物 (52.6%), 其为固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.22–1.35 (m, 1H) 1.38–1.55 (m, 9H) 1.71 (宽单峰, 1H) 1.94 (宽单峰, 1H) 2.47 (宽单峰, 1H) 2.88 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.32–3.59 (m, 4H) 3.65–3.85 (m, 2H) 5.77 (宽单峰, 1H) 6.16 (宽单峰, 1H) 7.17 (d, J

= 8.20Hz, 2H) 7.75 (d, J = 8.20Hz, 2H)。MS m/z 402.21 $[M+H]^+$ (ESI)。

[0951] 中间体 20

[0952] 4-(反式-2-((R)-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0953]

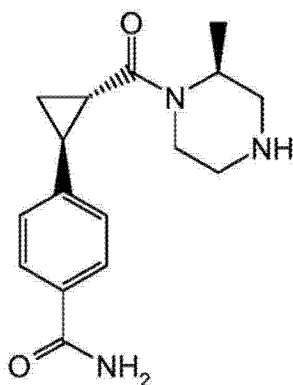


[0954] 将中间体 15 (849mg, 2.19mmol) 溶解在 DCM (10.0mL) 中。加入 TFA (5.00mL) 且将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。减压蒸发挥发物, 得到黄色胶状物。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.33 (d, J = 7.03Hz, 3H) 1.37-1.52 (m, 3H) 1.65 (宽单峰, 1H) 2.26-2.39 (m, 1H) 2.51 (宽单峰, 1H) 3.11 (宽单峰, 1H) 3.21-3.45 (m, 4H) 7.27 (d, J = 8.20Hz, 2H) 7.81 (d, J = 8.20Hz, 2H)。

[0955] 中间体 21

[0956] 4-(反式-2-((S)-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0957]

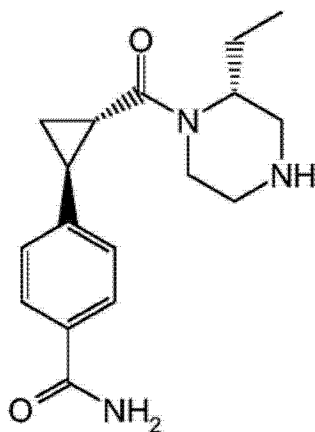


[0958] 将中间体 16 (849mg, 2.19mmol) 溶解在 DCM (10mL) 中。加入 TFA (5.00mL) 且将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。减压蒸发挥发物, 得到黄色胶状物。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28-1.37 (m, 3H) 1.37-1.52 (m, 3H) 1.65 (宽单峰, 1H) 2.28-2.39 (m, 1H) 2.51 (宽单峰, 1H) 3.10 (宽单峰, 1H) 3.38 (m, 4H) 7.27 (d, J = 8.20Hz, 2H) 7.81 (d, J = 8.20Hz, 2H)。

[0959] 中间体 22

[0960] 4-(反式-2-((R)-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0961]

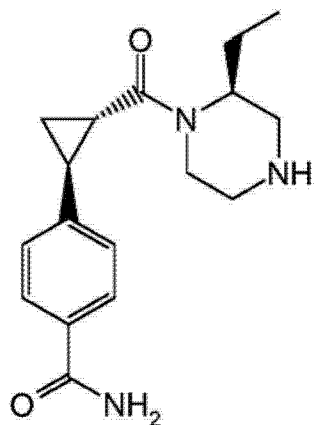


[0962] 将中间体 17 (445mg, 1.11mmol) 溶解在 DCM (5mL) 中。加入 TFA (2.50mL) 且将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。减压蒸发挥发物, 得到黄色胶状物。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.68-0.84 (m, 1.5H) 0.85-1.05 (m, 3.5H) 1.39-1.50 (m, 1.5H) 1.66-1.80 (m, 0.5H) 2.26-2.50 (m, 2H) 3.01-3.11 (m, 1H) 3.32-3.43 (m, 4H) 4.43-4.82 (m, 2H) 7.21-7.31 (m, 2H) 7.77-7.86 (m, 2H)。

[0963] 中间体 23

[0964] 4-(反式-2-((S)-2-乙基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0965]

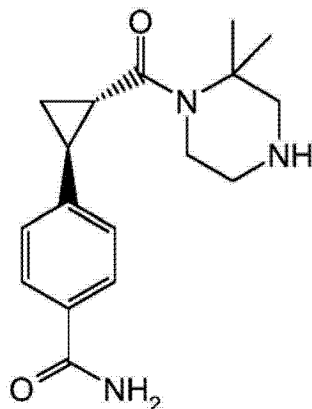


[0966] 将中间体 18 (429mg, 1.07mmol) 溶解在 DCM (5mL) 中。加入 TFA (2.50mL) 且将反应混合物在室温搅拌 1 小时。减压蒸发挥发物, 得到黄色胶状物。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 0.68-0.85 (m, 1.5H) 0.85-1.09 (m, 3.5H) 1.44 (dd, J = 8.20, 6.45, 4.49Hz, 1.5H) 1.67-1.81 (m, 0.5H) 2.26-2.50 (m, 2H) 3.01-3.15 (m, 1H) 3.32-3.43 (m, 4H) 4.45-4.84 (m, 2H) 7.17-7.34 (m, 2H) 7.81 (d, J = 8.59Hz, 2H)。

[0967] 中间体 24

[0968] 4-(反式-2-(2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0969]

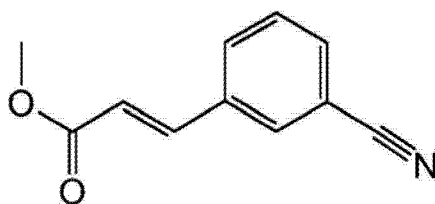


[0970] 将中间体 19 (392mg, 0.98mmol) 溶解在 DCM (7mL) 中。加入 TFA (3.50mL) 且将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。减压蒸发挥发物, 得到黄色胶状物。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.38 (ddd, $J = 8.40, 6.25, 4.49$ Hz, 1H) 1.50–1.63 (m, 1H) 2.21–2.28 (m, 1H) 2.43 (ddd, $J = 9.08, 6.15, 4.30$ Hz, 1H) 2.86 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 3.19 (s, 2H) 3.37 (t, $J = 5.66$ Hz, 2H) 3.90 (q, $J = 5.47$ Hz, 2H) 7.26 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H) 7.80 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H)。MS m/z 302.28 [M+H]⁺ (ESI)。

[0971] 中间体 25

[0972] (E)-3-(3-氰基苯基)丙烯酸甲酯

[0973]

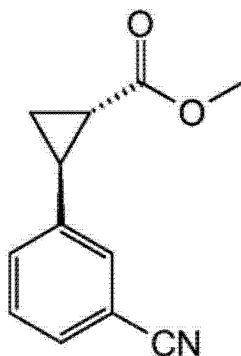


[0974] 将 2-(二甲氧基膦酰基)乙酸甲酯 (20.83g, 114.39mmol) 溶解在 THF (500mL) 中。分小份加入氢化钠 (4.58g, 114.39mmol)。加入 3-甲酰基苯甲腈 (10g, 76.26mmol) 于 50mL THF 中的溶液且将反应混合物在室温搅拌 2 小时。反应混合物用庚烷稀释, 用 H₂O 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将所得固体在庚烷中研磨, 过滤, 用庚烷洗涤并真空干燥, 得到 13.26g 标题化合物 (93%), 其为白色粉末。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.83 (s, 3H) 6.50 (d, $J = 16.02$ Hz, 1H) 7.52 (t, $J = 7.81$ Hz, 1H) 7.61–7.84 (m, 4H)。

[0975] 中间体 26

[0976] 反式-2-(3-氰基苯基)环丙烷羧酸甲酯

[0977]

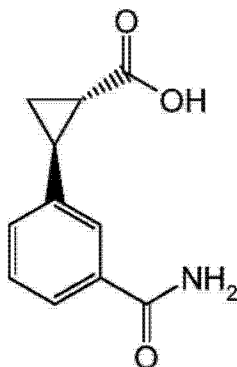


[0978] 将碘化三甲基氧化铈 (4.23g, 19.23mmol) 溶解在 DMSO (160mL) 中。加入叔丁醇钾 (2.158g, 19.23mmol) 且加热混合物直到完全溶解。加入中间体 25 (3.0g, 16.03mmol), 将反应混合物在室温搅拌 4 小时, 减压浓缩, 用 EtOAc 稀释, 用 H₂O 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。粗品通过硅胶 MPLC 使用 0-5% MeOH/DCM 来纯化, 得到 0.771g 标题化合物 (23.91%), 其为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (ddd, J = 8.50, 6.35, 4.69Hz, 1H) 1.63-1.72 (m, 1H) 1.93 (ddd, J = 8.50, 5.37, 4.10Hz, 1H) 2.56 (ddd, J = 9.28, 6.35, 4.30Hz, 1H) 3.74 (s, 3H) 7.32-7.44 (m, 3H) 7.48-7.54 (m, 1H)。MS m/z 201.92 [M+H]⁺ (ESI)。

[0979] 中间体 27

[0980] 反式-2-(3-氨甲酰基苯基)环丙烷羧酸

[0981]

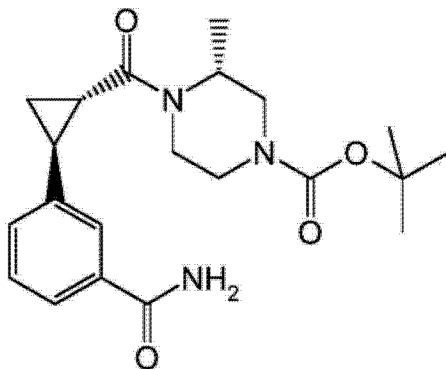


[0982] 将中间体 26 (771mg, 3.83mmol) 溶解在 tBuOH (80mL) 中。加入经研磨的 KOH (1.075g, 19.16mmol) 且将反应混合物加热至 70℃ 过夜。冷却至室温后, 对形成的固体进行过滤并溶解在 H₂O 中。用 2M HCl 将水相酸化至 pH 2-3。对形成的沉淀物进行过滤并真空干燥, 得到 481mg 标题化合物 (61.2%), 其为固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.43 (ddd, J = 8.40, 6.45, 4.69Hz, 1H) 1.52-1.62 (m, 1H) 1.85-1.95 (m, 1H) 2.53 (dd, J = 9.18, 6.45, 4.30Hz, 1H) 7.31-7.44 (m, 2H) 7.64 (t, J = 1.76Hz, 1H) 7.71 (ddd, J = 7.23, 1.95, 1.76Hz, 1H)。MS m/z 205.91 [M+H]⁺ (ESI)。

[0983] 中间体 28

[0984] (R)-4-(反式-2-(3-氨甲酰基苯基)环丙烷羧基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0985]



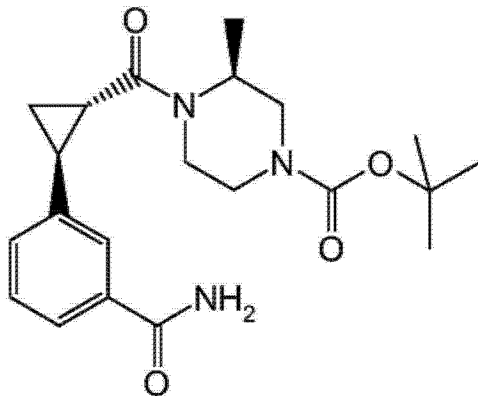
[0986] 将中间体 27 (110mg, 0.54mmol) 溶解在 DMF (10mL) 中。加入 DIPEA (0.281mL, 1.61mmol), 然后加入 HOBt (109mg, 0.80mmol)、EDC (154mg, 0.80mmol) 和中间体 3 (129mg, 0.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 减压浓缩, 重新溶解在 EtOAc

中,用 1M HCl 和饱和 NaHCO_3 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到 137mg 标题化合物 (66.2%),其为橙色胶状固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z 388.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)。

[0987] 中间体 29

[0988] (S)-4-(反式-2-(3-氨甲酰基苯基)环丙烷羰基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0989]

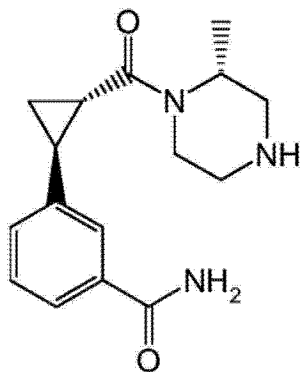


[0990] 将中间体 27 (110mg, 0.54mmol) 溶解在 DMF (10mL) 中。加入 DIPEA (0.281mL, 1.61mmol), 然后加入 HOBt (109mg, 0.80mmol)、EDC (154mg, 0.80mmol) 和中间体 6 (129mg, 0.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,减压浓缩,重新溶解在 EtOAc 中,用 1M HCl 和饱和 NaHCO_3 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到 133mg 标题化合物 (64.1%),其为橙色胶状固体。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z 388.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI)。

[0991] 中间体 30

[0992] 3-(反式-2-((R)-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0993]

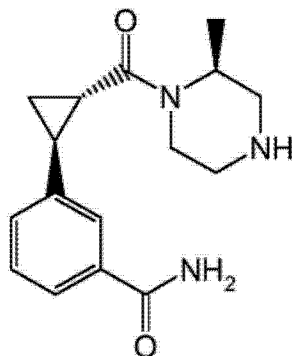


[0994] 将中间体 28 (135mg, 0.35mmol) 溶解在 DCM (2.5mL) 中。加入 TFA (1.25mL) 且将反应混合物在室温搅拌 4.5 小时。减压蒸发挥发物,得到深橙色胶状固体。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.23-1.49 (m, 5H) 1.61 (宽单峰, 1H) 2.31 (dq, $J = 8.74, 4.51\text{Hz}$, 1H) 2.51 (宽单峰, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.00 (s, 1H) 3.02-3.30 (m, 2H) 3.33-3.43 (m, 2H) 7.39 (d, $J = 4.69\text{Hz}$, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.71 (t, $J = 3.71\text{Hz}$, 1H)。

[0995] 中间体 31

[0996] 3-(反式-2-((S)-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲酰胺

[0997]

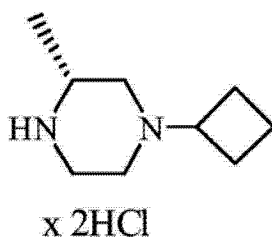


[0998] 将中间体 29 (130mg, 0.34mmol) 溶解在 DCM (2.5mL) 中。加入 TFA (1.25mL) 且将反应混合物在室温搅拌 4 小时。减压蒸发挥发物, 得到深橙色胶状固体。粗品不经进一步纯化即用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22-1.52 (m, 5H) 1.62 (宽单峰, 1H) 2.25-2.36 (m, 1H) 2.51 (宽单峰, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.00 (s, 1H) 3.05-3.30 (m, 3H) 3.34-3.44 (m, 1H) 7.39 (d, J = 4.69Hz, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.67-7.75 (m, 1H)。

[0999] 中间体 32

[1000] (R)-1-环丁基-3-甲基哌嗪 × 2HCl

[1001]



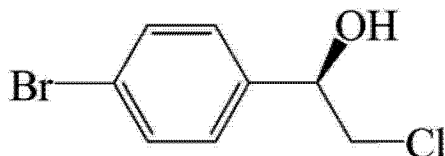
[1002] 在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 将 (R)-Boc-2-甲基哌嗪 (350g, 1.71 摩尔, 98% w/w) (购自 Lanzhou Boc Chemical Co.) 溶解在 EtOH (2.75L) 中。一次性加入乙酸 (1.37L), 然后加入环丁酮 (184g, 2.57 摩尔)。装料容器用 EtOH (250mL) 洗涤并将浅黄色溶液在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。历时 90 分钟分 20 份加入 NaBH(OAc)₃ (497g, 2.48 摩尔, 95% w/w)。用 EtOH (340mL) 洗涤。将反应混合物搅拌 2 小时。样品通过 GC 使用 HP-5MS 柱 (长度为 25m, ID 为 0.32mm, 膜为 0.52 μm) 及梯度法 (在 60°C 保持 2 分钟, 然后历时 8 分钟以 25°C/min 升温, 接着在 260°C 保持 2 分钟) 来分析。前入口温度 = 200°C, 使用氦气作为载气, 检测器温度 = 300°C。再加入 NaBH(OAc)₃ (30g, 0.14 摩尔) 以使反应在 1 小时内完成。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$, 然后用 5M NaOH (5.5L) 淬灭。在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空蒸馏掉 EtOH。水相在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 用甲苯 (5.5L) 萃取。将有机相与第二批次合并, 所述第二批次开始于 (R)-Boc-2-甲基哌嗪 (300g, 1.47 摩尔, 98% w/w)。将合并的有机相在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空浓缩至约 2L。可将所得含有中间体的甲苯溶液在 5°C 贮存数天。甲苯溶液在 $t_{\text{夹套}} = 10^{\circ}\text{C}$ 用丙-2-醇 (2L) 稀释且历时 30 分钟加入 HCl/丙-2-醇 (1.06L, 6.36 摩尔, 6M) 于丙-2-醇 (2L) 中的稀释液。将反应溶液加热至 $t_{\text{夹套}} = 48^{\circ}\text{C}$ 。在 $t_{\text{内部}} = 46^{\circ}\text{C}$ 历时 2 小时加入 HCl/丙-2-醇 (2.12L, 12.72 摩尔, 6M) 于丙-2-醇 (2L) 中的稀释液。将反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 48^{\circ}\text{C}$ 再保持 3 小时, 然后历时 1 小时冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 。加入晶种混合物 (含有中间体 32 (0.2g, 0.89mmoles) 的 0.4L 反应溶液)。将反应混合物在 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜并滤出产物。在 40°C 真空干燥, 得到中

中间体 32 (620g, 2.63 摩尔, 96.3% w/w), 收率为 83%。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.46 (s, 1H), 10.13 (s, 2H), 3.35-3.74 (m, 6H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.32 (d, 3H, J = 6.4Hz)。¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 58.50, 49.62, 48.13, 44.30, 24.48, 24.38, 15.25, 13.26。

[1003] 中间体 33

[1004] (R)-1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙醇

[1005]

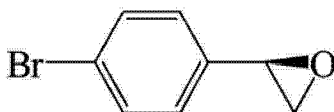


[1006] 在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 将硼烷·二甲基硫醚 (2.0kg, 24.8 摩尔, 94% w/w) 在甲苯 (8L) 中混合。加入 (R)-(+)-甲基-CBS-氧杂氮杂硼杂环戊烷 (2.6kg, 2.74 摩尔, 1M) 的甲苯溶液。装料容器用甲苯 (0.5L) 洗涤并将 $t_{\text{夹套}}$ 设定为 45°C 。在另一个容器中将 1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙醇 (7.84kg, 33.6 摩尔) (购自 Jiangyan Keyan Fine Chemical Co. Ltd) 溶解在 2-MeTHF (75L) 中且当第一个容器的 $t_{\text{内部}}$ 高于 40°C 时, 历时 3 小时加入 2-MeTHF 溶液。第二个容器用 2-MeTHF (2L) 洗涤并加到反应混合物中, 将其在 $t_{\text{夹套}} = 45^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。通过 HPLC 在 Chromolith Performance RP-18e ($4.6 \times 100\text{mm}$) 上使用以下梯度法 (流动相: 20-95% B; A: 5% CH₃CN/H₂O (含有 0.1% TFA); B: 95% CH₃CN/H₂O (含有 0.085% TFA); 运行 10 分钟) 对样品进行的分析表明在此时完全转化。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 10^{\circ}\text{C}$, 然后用 MeOH (36L) 缓慢淬灭。历时 30 分钟加入第一升 MeOH, 然后再历时 30 分钟加入剩余的 MeOH。在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空蒸馏掉 MeOH。将剩余的有机溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$, 用 1M HCl 的 H₂O 溶液 (7L 浓 HCl + 73L H₂O) 洗涤且在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空浓缩至约 40L。可将所得中间体 33 的 2-MeTHF 溶液在 10°C 贮存 20 小时或直接用于下一合成步骤。

[1007] 中间体 34

[1008] (R)-2-(4-溴-苯基)-环氧乙烷

[1009]

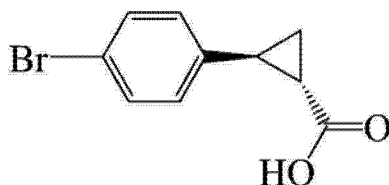


[1010] 在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 将 Aliquat® 175 (甲基三丁基氯化铵) (1.12kg, 4.75 摩尔) 加到中间体 33 的 2-MeTHF 溶液 (33.6 摩尔, 40L) 中。历时 20 分钟加入 NaOH (5.1kg, 57.4 摩尔, 45% w/w) 于 H₂O (2L) 中的稀释液。将反应混合物在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时。通过 HPLC 在 Chromolith Performance RP-18e ($4.6 \times 100\text{mm}$) 上使用以下梯度法 (流动相: 20-95% B; A: 5% CH₃CN/H₂O (含有 0.1% TFA); B: 95% CH₃CN/H₂O (含有 0.085% TFA); 运行 10 分钟) 对样品进行的分析表明在此时完全转化。分离出水相且有机相用 H₂O (2 × 25L) 洗涤。加入 2-MeTHF (25L) 且在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 将有机相真空浓缩至约 30L。可将所得中间体 34 的 2-MeTHF 溶液在 5°C 贮存 140 小时或直接用于下一合成步骤。

[1011] 中间体 35 (第一种方法)

[1012] (1S, 2S)-2-(4-溴-苯基)-环丙烷羧酸

[1013]



[1014] 在 $t_{\text{夹套}} = -20^{\circ}\text{C}$ 将二乙基膦酰基乙酸乙酯 (10.5L, 51.9 摩尔, 98% w/w) 溶解在 2-MeTHF (14L) 中。加入己基锂的己烷溶液 (21L, 48.3 摩尔, 2.3M), 加入速率使 $t_{\text{内部}}$ 保持低于 0°C 。装料容器用 2-MeTHF (3L) 洗涤且将反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 10^{\circ}\text{C}$ 搅拌。历时 20 分钟加入中间体 34 的 2-MeTHF 溶液 (33.6 摩尔, 30L)。装料容器用 2-MeTHF (2L) 洗涤并将反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 65^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少 16 小时, 其中至少 3 小时在 $t_{\text{夹套}} = 75^{\circ}\text{C}$ 。通过 HPLC 在 Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm) 上使用以下梯度法 (流动相: 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.1% TFA); B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.085% TFA); 运行 10 分钟) 对样品进行的分析表明完全转化为中间体 (1S, 2S)-2-(4-溴-苯基)-环丙烷羧酸乙酯。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 。历时 20 分钟加入 NaOH (7.6kg, 85.5 摩尔, 45% w/w) 于 H_2O (12L) 中的稀释液。将所得反应溶液在 $t_{\text{夹套}} = 60^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少 2 小时。通过 HPLC 在 Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm) 上使用以下梯度法 (流动相: 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.1% TFA); B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.085% TFA); 运行 10 分钟) 对样品进行的分析表明在此时完全转化。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$, 分离出水相且有机相用 H_2O (37L) 萃取。用 H_3PO_4 (9L, 131 摩尔, 85% w/w) 于 H_2O (12.5L) 中的稀释液将合并的水相酸化至 $\text{pH} < 3.5$ 。仅使用 17L 稀 H_3PO_4 (水溶液) 就实现了 $\text{pH} < 3.5$ 。酸性水相用 2-MeTHF (2×15L) 萃取。将合并的有机相 (包括 2-MeTHF (2L) 洗涤液) 在 $t_{\text{夹套}} = 50^{\circ}\text{C}$ 真空浓缩至约 11L。2-MeTHF 溶液在 $t_{\text{夹套}} = 35^{\circ}\text{C}$ 用 EtOH (14.5L) 稀释且历时 20 分钟加入 H_2O (16L)。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 28^{\circ}\text{C}$ 。加入晶种 (16g, 0.066 摩尔) 且将溶液在 $t_{\text{夹套}} = 28^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时。历时 6 小时将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 并搅拌至少 1 小时。历时 40 分钟再加入 H_2O (8L), 滤出产物并用冷 H_2O (10L) 洗涤。在 40°C 真空干燥, 得到 6.18kg 中间体 35 (21.5 摩尔, 84% w/w), 由 7.84kg 1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙酮 (33.6 摩尔) 开始的四步收率为 64%。

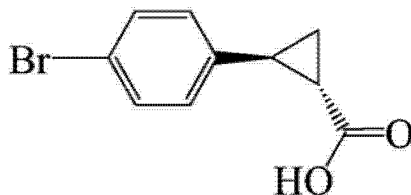
[1015] 中间体 35 的重结晶: 将两批中间体 35 (6.18+7.04kg) 混合在 EtOH (52L) 中并在 $t_{\text{夹套}} = 70^{\circ}\text{C}$ 加热。加入 H_2O (52L)。历时 2.5 小时将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 30^{\circ}\text{C}$ 。历时 20 分钟加入 H_2O (16L) 且历时 3 小时将结晶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 。滤出产物并用 H_2O (8L) 和 EtOH (2L) 的混合物洗涤。在 40°C 真空干燥, 得到 10.0kg 中间体 35 (41.5 摩尔, 88% w/w), 将其在 $t_{\text{夹套}} = 60^{\circ}\text{C}$ 重新溶解在甲苯 (39L) 和异辛烷 (57L) 中。得到透明溶液。将反应溶液冷却至 $t_{\text{夹套}} = 45^{\circ}\text{C}$ 并搅拌 1 小时, 然后历时 2 小时冷却至 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 。滤出产物并用甲苯 (4L) 和异辛烷 (36L) 的混合物洗涤两次。在 40°C 真空干燥, 得到 7.4kg 中间体 35 (29.8 摩尔, 97% w/w), 由 7.84+7.93kg 1-(4-溴-苯基)-2-氯-乙酮 (67.5 摩尔) 开始的四步收率为 44%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.36 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 2.39 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (m, 1H)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 173.76, 139.88, 131.20, 128.24, 119.14, 24.73, 24.31, 16.78。LC-MS (ES): m/z 239 ($\text{M}-1$ (Br^{79})) 和 241 ($\text{M}-1$ (Br^{81}))。 $R_t = 5.03$ 分钟, 其中在 Xbridge C18 (3.0×50mm, 2.5 μm 粒度) 上进行分析方法 (流动相:

5-90% B; A: H₂O (含有 0.1% 甲酸); B: CH₃CN; 运行 8.6 分钟)。

[1016] 中间体 35 (第二种方法)

[1017] (1S, 2S)-2-(4-溴-苯基)-环丙烷羧酸

[1018]

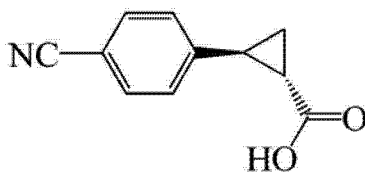


[1019] 向搅拌的反式-2-(4-溴苯基)环丙烷羧酸 (6.52g, 27.04mmol) (可根据 W02009/024823 第 82 页描述的方法来制备) 于 400mL EtOH 中的溶液中加入 (R)-(+)-1-(萘-1-基)乙胺 (4.63g, 4.37mL, 27.04mmol) 于 100mL EtOH 中的溶液中, 然后加入 25mL H₂O。将其在室温搅拌约 4 小时。过滤收集固体并用冷 EtOH/H₂O (20/1, 40mL) 洗涤, 得到 3.18g 盐, 其为白色固体 (收率为 58%) 且相当于 1.86g 游离酸。将其吸收在 2N NaOH 中且用 EtOAc 萃取 5 次。将水相置于旋转蒸发器上以除去剩余的 EtOAc。将所得透明溶液转移到锥形瓶中, 在冰浴中冷却且在搅拌下滴加浓 HCl 至 pH 为 4。过滤收集所得固体, 得到 1.63g 中间体 35。产物通过手性 SFC (UV 检测) 在 Chiral Pak AD-H (10×250mm, 5 μm 粒度) 上使用恒溶剂法 (流动相: 25% MeOH (含有 0.1% DMEA)/超临界 CO₂) 来分析, 所得对映异构体纯度 >95%, R_t 为 3.88 分钟 (异构体 1) 和 4.79 分钟 (异构体 2)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (ddd, J = 8.20, 6.64, 4.69Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 9.28, 5.08, 4.79Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 8.50, 4.69, 4.39Hz, 1H), 2.48-2.63 (m, 1H), 6.87-7.06 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H)。

[1020] 中间体 36

[1021] (1S, 2S)-2-(4-氰基-苯基)-环丙烷羧酸

[1022]



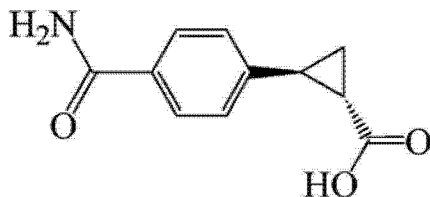
[1023] 将中间体 35 (第一种方法) (3.7kg, 14.9 摩尔, 97% w/w) 和锌粉 (98%+, <10 μm) (99g, 1.51 摩尔) 与 DMF (13.5L) 混合且将浆料在 t_{夹套} = 20℃ 搅拌。混合物用压力为 0.1-0.2 巴的氮气惰化并静置。向浆料中加入二(三叔丁基膦)钯 (0) (27.5g, 0.054 摩尔) 且容器用压力为 0.1-0.2 巴的氮气惰化并静置。将混合物加热至 t_{夹套} = 45℃, 向混悬液中一次性加入 Zn(CN)₂ (1.0kg, 8.52 摩尔) 且系统用压力为 0.1-0.2 巴的氮气惰化并静置 (注意: 氰化物盐为剧毒)。将所得混合物加热至 t_{夹套} = 75℃ 且搅拌至少 2 小时。通过 HPLC 在 Chromolith Performance RP-18e (4.6×100mm) 上使用以下梯度法 (流动相: 20-95% B; A: 5% CH₃CN/H₂O (含有 0.05% 甲酸); B: 95% CH₃CN/H₂O (含有 0.05% 甲酸); 运行 8 分钟) 对样品进行的分析表明在此时完全转化。将反应混合物冷却至 t_{夹套} = 20℃。加入经硫醇官能化的硅胶 (Silicycle, SiliaBond Thiol) (1.07kg, 28% w/w) 并将容器惰化。将反应混合物在 t_{夹套} = 20℃ 搅拌至少 36 小时。净化剂通过含有活性炭的滤器或等同物 (Pa11 滤器) 来

滤出。容器和滤器系统用 2-MeTHF (53L) 洗涤。合并滤液和洗涤液并在 $t_{\text{夹套}} = 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌。得到浅黄色液体。历时 15 分钟加入 NaCl (3.5kg) 的 H_2O (16.4L) 溶液, 加入速率使内部温度保持低于 15°C 。将所得反应混合物加热至 $t_{\text{夹套}} = 45^{\circ}\text{C}$ 且分离出水相。有机相用 $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 的 H_2O 溶液 ($2 \times (2.87\text{kg} + 16.4\text{L})$) 和 NaCl 的 H_2O 溶液 (3.5kg + 16.4L) 洗涤。将有机相冷却至 $t_{\text{夹套}} = 10^{\circ}\text{C}$ 且历时 45 分钟加入 NaOH (1.54kg, 19.3 摩尔, 50% w/w) 于 H_2O (41L) 中的稀释液。将所得反应混合物加热至 $t_{\text{夹套}} = 30^{\circ}\text{C}$ 且分离出有机相。将水相在 $t_{\text{夹套}} = 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌且用 H_3PO_4 (0.90kg, 7.81 摩尔, 85% w/w) 于 H_2O (5.3L) 中的稀释液将 pH 调至 6.5, 加入速率使内部温度保持低于 25°C 。真空蒸馏掉 2-MeTHF 和 H_2O 直到体积为蒸馏前体积的 85-90% (约 8L)。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 且继续加入 H_3PO_4 (1.17kg, 10.1 摩尔, 85% w/w) 于 H_2O (8.2L) 中的稀释液直到 pH = 4。将浆料在 $t_{\text{夹套}} = 10^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。滤出产物, 用 H_2O ($2 \times 4\text{L}$) 洗涤。在 40°C 真空干燥, 得到中间体 36 (2.24kg, 11.2 摩尔, 93.2% w/w), 收率为 75%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.45 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.37 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 2.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 173.51, 146.68, 132.27, 126.93, 118.97, 108.85, 25.16, 25.04, 17.44。LC-MS (ES): m/z 186 (M-1)。 $R_t = 3.63$ 分钟, 其中在 Xbridge C18 ($3.0 \times 50\text{mm}$, $2.5 \mu\text{m}$ 粒度) 上进行分析方法 (流动相: 5-90% B; A: H_2O (含有 0.1% 甲酸); B: CH_3CN ; 运行 8.6 分钟)。

[1024] 中间体 37

[1025] (1S, 2S)-2-(4-(氨甲酰基-苯基)-环丙烷羧酸

[1026]



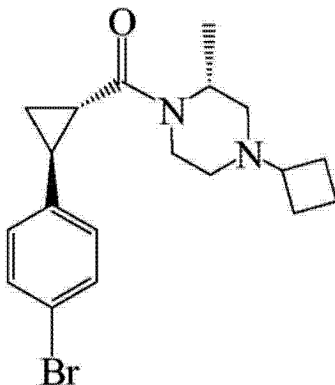
[1027] 在 $t_{\text{夹套}} = 30^{\circ}\text{C}$ 将中间体 36 (4.46kg, 22.0 摩尔, 92.5% w/w) 混合在 H_2O (40L) 中。加入 NaOH (2.25kg, 28.1 摩尔, 50% w/w) 于 H_2O (6L) 中的稀释液, 加入速率使 $t_{\text{内部}}$ 保持低于 35°C 。装料容器用 H_2O (1L) 洗涤。若 pH ≥ 12 , 则再加入浓度与先前相同的 NaOH。加入过氧化氢 (4.89kg, 50.3 摩尔, 35% w/w), 加入速率使 $t_{\text{内部}}$ 保持低于 35°C 。装料容器用 H_2O (1L) 洗涤并将反应浆料搅拌 0.5-1.0 小时。通过 HPLC 在 Chromolith Performance RP-18e ($4.6 \times 100\text{mm}$) 上使用以下梯度法 (流动相: 20-95% B; A: 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.05% 甲酸); B: 95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (含有 0.05% 甲酸); 运行 8 分钟) 对样品进行的分析表明在此时完全转化。将反应混合物冷却至 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 且当达到所述温度时, 将其搅拌至少 0.5 小时。滤出中间体 37 的钠盐且用冷 H_2O ($2 \times 7\text{L}$) 洗涤。固体在滤器上用 $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (2.76kg, 20.0 摩尔) 于 H_2O (35L) 中的稀释液进行浆化洗涤。将浆料在 $t_{\text{夹套}} = 0^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。若 pH < 3.7 , 则其用 $\text{NaHSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 于 H_2O 中的溶液调节。滤出产物, 用冷 H_2O ($3 \times 14\text{L}$) 洗涤。在 40°C 真空干燥, 得到中间体 37 (4.0kg, 18.2 摩尔, 93.4% w/w), 收率为 83%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 2.44 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 173.83, 167.67, 143.94, 132.17, 127.68, 125.73, 25.21, 24.67, 17.11。LC-MS (ES): m/z 206 (M+1)。 $R_t = 2.13$ 分钟, 其中在 Xbridge C18 ($3.0 \times 50\text{mm}$, $2.5 \mu\text{m}$ 粒

度)上进行分析方法(流动相:5-90% B;A:H₂O(含有0.1%甲酸);B:CH₃CN;运行8.6分钟)。

[1028] 中间体 38

[1029] ((1S, 2S)-2-(4-溴苯基)环丙基)((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[1030]

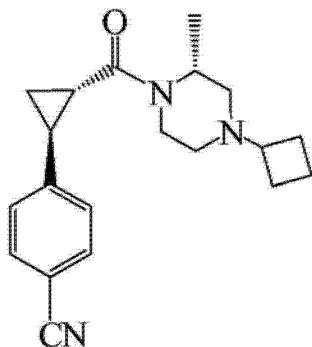


[1031] 在0℃向中间体35(第二种方法)(5.87g, 24.34mmol)于DMF(120mL)中的溶液中先后加入N,N-二异丙基乙胺(21.20mL, 121.72mmol)、1-羟基苯并三唑(4.93g, 36.52mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(7g, 36.52mmol)和中间体32(5.53g, 24.34mmol)。将反应混合物搅拌15小时,然后浓缩反应混合物,将残余物吸收在EtOAc中且用饱和NaHCO₃溶液洗涤。水相用EtOAc萃取两次,合并的有机物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。所得油状物通过正相色谱使用ISCO Companion 仪器在120g Redisep 柱上使用梯度为20至100%的EtOAc/庚烷来纯化,得到中间体38(8.50g, 93%),其为透明玻璃状物,所述玻璃状物在静置时缓慢固化。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.27(宽单峰, 3H) 1.38(宽单峰, 1H) 1.48-1.58(m, 1H) 1.64-1.77(m, 3H) 1.77-1.87(m, 1H) 1.87-1.99(m, 2H) 1.98-2.09(m, 2H) 2.14-2.22(m, 1H) 2.34(宽单峰, 1H) 2.63-2.76(m, 2H) 2.85(dddd, J = 11.43, 3.61, 1.95, 1.76Hz, 1H) 2.90-3.01(m, 1H) 3.40(宽单峰, 1H) 4.03(d, J = 11.33Hz, 1H) 4.31(d, J = 11.72Hz, 1H) 4.39(宽单峰, 1H) 4.64(宽单峰, 1H) 7.09(d, J = 8.20Hz, 2H) 7.41(d, J = 8.59Hz, 2H)。产物通过分析性HPLC MS在X-Bridge C18(2.1×30mm, 5 μm 粒度)上使用高pH梯度法(流动相:5-95% B;A:H₂O(含有10mM NH₄CO₃和0.375v/v% NH₄OH);B:CH₃CN;运行2.25分钟)来分析。MS m/z 277.31[M+H]⁺(ESI)。R_t为2.10分钟。

[1032] 中间体 39

[1033] 4-((1S, 2S)-2-((R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-羰基)环丙基)苯甲腈

[1034]



[1035] 在用氩气鼓泡下向中间体 38 (8.5g, 22.53mmol) 于 NMP (100mL) 中的溶液中加入锌 (0.737g, 11.26mmol)、氰化锌 (1.984g, 16.90mmol) 和 [1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁] 二氯化钨 (II) (0.335g, 0.45mmol)。将其在 100℃ 加热 20 小时。仍存在一些原料,因此再继续加热 24 小时。将反应混合物冷却并高真空浓缩。将物质吸收在 EtOAc 中并用硅藻土过滤。浓缩滤液,分成等重量的两份,其中每份通过 120g 硅胶柱来纯化(用梯度为 50-100% 的 EtOAc/庚烷洗脱),得到中间体 39 (6.10g, 84%)。产物通过分析性 HPLC MS 在 X-Bridge C18 (2.1×30mm, 5 μm 粒度) 上使用高 pH 梯度法(流动相: 5-95% B; A: H₂O (含有 10mM NH₄CO₃ 和 0.375v/v% NH₄OH); B: CH₃CN; 运行 2.25 分钟)来分析。MS m/z 324.39 [M+H]⁺ (ESI)。R_t 为 1.76 分钟。

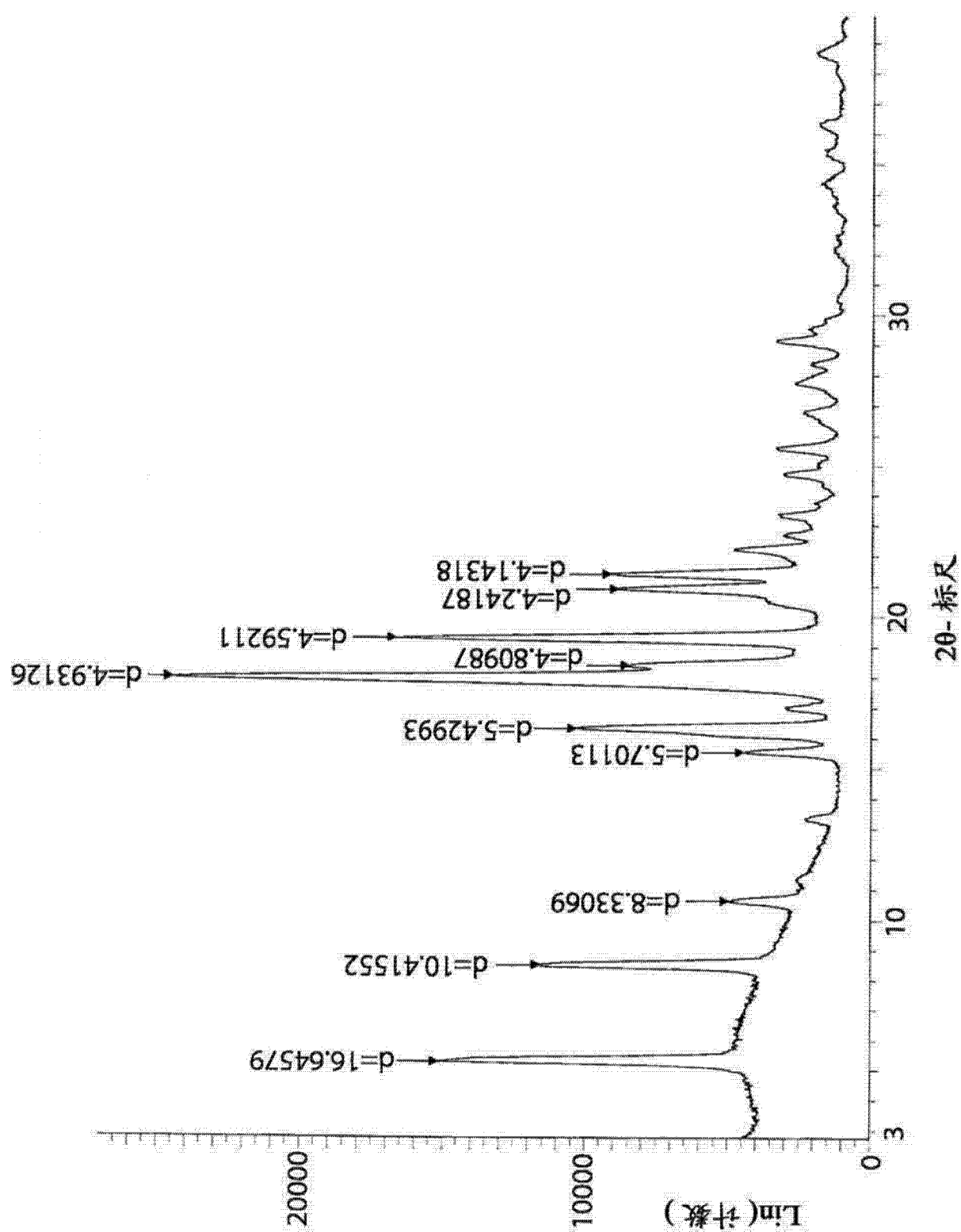


图 1

Abstract

Disclosed herein is at least one cyclopropyl amide derivative, at least one pharmaceutical composition comprising at least one cyclopropyl amide derivative disclosed herein, and at least one method of using at least one cyclopropyl amide derivative disclosed herein for treating at least one histamine H3 receptor associated condition therewith.