



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102803248 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201080064585. 3

C07D 403/04(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 22

C07D 403/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 409/14(2006. 01)

09382302. 9 2009. 12. 23 EP

A61K 31/506(2006. 01)

61/307, 579 2010. 02. 24 US

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 37/08(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2012. 08. 22

WO 2004039796 A1, 2004. 05. 13, 说明书实施

(86) PCT国际申请的申请数据

例 1-129.

PCT/EP2010/070562 2010. 12. 22

WO 2006110763 A1, 2006. 10. 19, 说明书实施

(87) PCT国际申请的公布数据

例 1-39.

W02011/076878 EN 2011. 06. 30

WO 2009068512 A1, 2009. 06. 04, 说明书

(73) 专利权人 梅迪奇制药有限公司

1-37.

地址 美国亚利桑那州

WO 2009080721 A2, 2009. 07. 02, 说明书实施

(72) 发明人 依伦娜·卡尔塞勒·冈萨雷斯

例 1-13.

玛丽娜·维尔吉利·博纳多

审查员 崔永涛

罗伯特·萨利维·萨利维

卡勒斯·费雷尔·科斯塔

(74) 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有

限公司 11111

代理人 王蕊 白华胜

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

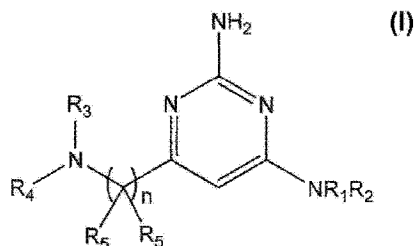
权利要求书5页 说明书62页

(54) 发明名称

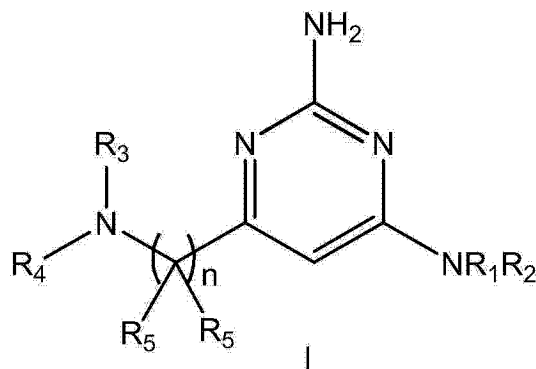
作为组胺 H₄ 受体拮抗剂的氨烷基嘧啶

(57) 摘要

式 I 的氨烷基嘧啶衍生物, 其中不同取代基的含义是在说明书中指出的那些含义。这些化合物可用作组胺 H₄ 受体拮抗剂。



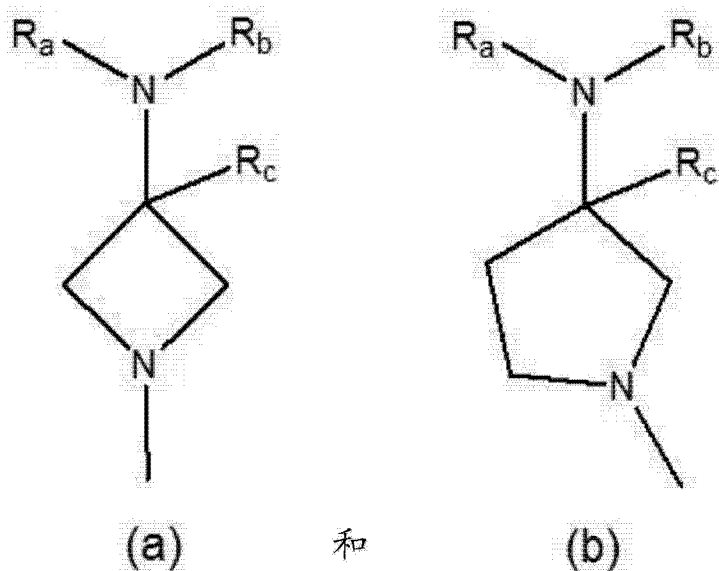
1. 式 I 化合物



或其盐,其中:

R_1 和 R_2 与它们结合的N原子一起形成饱和的杂环基,

其选自:



其中 R_a 、 R_b 和 R_c 分别表示H或 C_{1-4} 烷基;

R_3 表示H或 C_{1-8} 烷基;

R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基或杂芳基- C_{0-4} 烷基,其中 C_{1-8} 烷基任选用一个或更多卤素取代,在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基和杂芳基- C_{0-4} 烷基基团中的 C_{0-4} 烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,且芳基和杂芳基的任一种任选用一个或更多 R_7 基团取代;

各 R_5 独立表示H或 C_{1-8} 烷基;

各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基、羟基 C_{0-6} 烷基、或苯基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成- C_{2-5} 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代;

各 R_7 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤素、-CN、羟基 C_{0-6} 烷基、 CO_2R_9 - C_{0-6} 烷基、或杂芳基;其中在 R_7 中杂芳基基团的任一种任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代;

各 R_9 独立表示H或 C_{1-3} 烷基;

芳基涉及苯基或萘基;

杂芳基涉及含有可达四个独立选自氮、氧和硫的杂原子的 5 或 6 元单环芳香环或具有 8 至 12 元的二环芳香环；且

n 表示 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 n 是 1。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_5 是 H 或甲基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_3 是 H 或甲基。

5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基或芳基 - C_{0-4} 烷基，其中在 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基和芳基 - C_{0-4} 烷基基团中，任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代，环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代，并且芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代。

6. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基；或 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基，其中在 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基中，环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

7. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基或 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基，其中在 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基中，环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

8. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{3-8} 烷基；或 C_{3-6} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，其中在 C_{3-6} 环烷基 - C_{0-1} 烷基中，环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

9. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示 C_{3-8} 烷基或 C_{3-6} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，其中在 C_{3-6} 环烷基 - C_{0-1} 烷基中，环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

10. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示芳基 - C_{0-2} 烷基，其选自苯基 - C_{0-2} 烷基，其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代。

11. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示 C_{3-6} 环烷基 - C_1 烷基。

12. 根据前述权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R_4 表示环丙甲基，环丁基和环戊基。

13. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基，其为式 (a)，且 R_c 表示 H。

14. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基，其为式 (b)，且 R_c 表示 H。

15. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_c 表示甲基。

16. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基或乙基。

17. 根据权利要求 15 的化合物，其中 R_a 表示 H 且 R_b 表示甲基。

18. 一种化合物，其选自 4-((环丙基甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐；

4-((2-金刚烷基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐；

4-(((2,2-二乙基环丙基)甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐；

4-((环戊基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐,
4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((戊基氨基)甲基)嘧啶-2-胺或其盐;
4-((环戊基(甲基)氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐;

4-((异丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐;
4-((环丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐;
4-((叔丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐;;
4-((异丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐;
4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺或其盐;

4-(((1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚烷-2-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐;

(S)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐;和

(R)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺或其盐。

19. 一种药物组合物,其包含根据权利要求 1-18 的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

20. 根据权利要求 1-18 的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于由组胺 H₄受体介导的疾病的预防或治疗的产品。

21. 根据权利要求 1-18 的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症的产品。

22. 根据权利要求 21 的用途,其中变应性、免疫或炎性疾病选自:

(a) 呼吸系统疾病,选自哮喘、过敏性鼻炎和慢性阻塞性肺病;

(b) 眼病,选自变应性鼻炎结膜炎、干眼和白内障;

(c) 皮肤病,选自湿疹、皮炎、银屑病、荨麻疹、天疱疮、皮肤脉管炎和瘙痒;

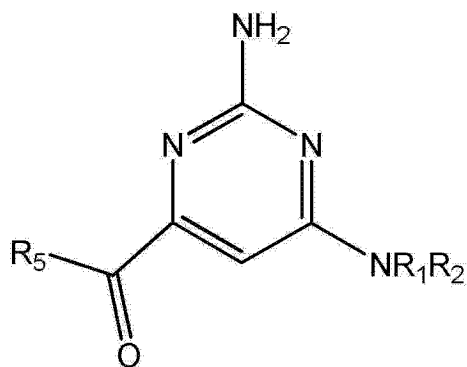
(d) 炎性肠病,选自溃疡性结肠炎和克罗恩病;和

(e) 自身免疫疾病,选自类风湿性关节炎、多发性硬化、皮肤狼疮、全身性脉管炎和移植排斥。

23. 根据权利要求 22 的用途,其中变应性、免疫或炎性疾病选自疱疹样皮炎和系统性红斑狼疮。

24. 制备根据权利要求 1 的式 I 化合物的方法,其选自:

(a) 当在式 I 化合物中 n 是 1 时,使式 II 化合物与式 III 化合物或其氨基-保护形式在还原剂存在下反应



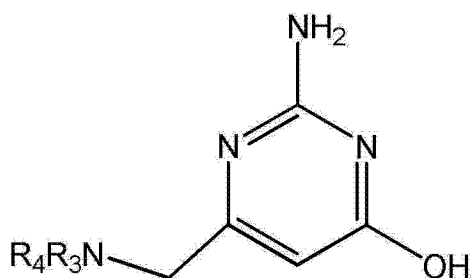
II



III

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有在权利要求 1 中描述的含义, 如果必要, 接下来去除任何可能存在的保护基; 或

(b) 当在式 I 化合物中 n 是 1 且 R_5 表示氢时, 使式 IV 化合物与式 V 化合物或其氨基保护形式反应,



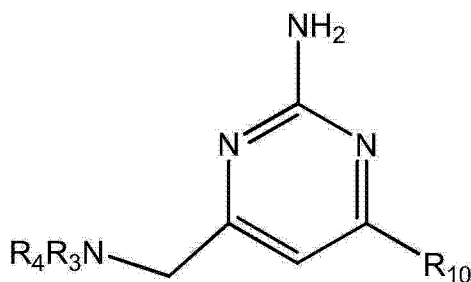
IV



V

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 具有在权利要求 1 中描述的含义, 如果必要, 接下来去除任何可能存在的保护基; 或

(c) 当在式 I 化合物中 n 是 1 且 R_5 表示氢时, 使式 IVb 化合物与式 V 化合物或其氨基保护形式反应



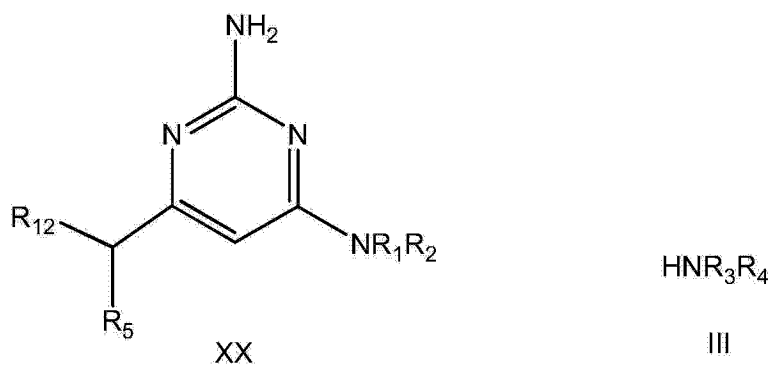
IVb



V

其中 R_{10} 表示离去基团且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 具有在权利要求 1 中描述的含义, 如果必要, 接下来去除任何可能存在的保护基; 或

(d) 当在式 I 化合物中 n 是 1 时, 使式 XX 化合物与式 III 化合物或其氨基保护形式反应,



其中 R_{12} 表示离去基团且 R_1 、 R_2 、 R_3R_4 和 R_5 具有在权利要求 1 中描述的含义, 如果必要, 接下来去除任何可能存在的保护基。

25. 根据权利要求 1 的化合物, 其是 4-((环丙基甲基氨基) 甲基)-6-(3-(甲基氨基) 氮杂环丁烷-1-基) 嘧啶-2-胺或其盐。

26. 根据权利要求 1 的化合物, 其是 4-((环戊基氨基) 甲基)-6-(3-(甲基氨基) 氮杂环丁烷-1-基) 嘧啶-2-胺或其盐。

作为组胺 H₄ 受体拮抗剂的氨烷基嘧啶

发明领域

[0001] 本发明涉及一系列新的氨烷基嘧啶衍生物、其制备方法、包含这些化合物的药物组合物以及其在治疗中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 组胺是速发型超敏反应的最有效的调节剂之一。尽管组胺对于平滑肌细胞收缩、血管通透性和胃酸分泌的效应为人们所熟知,但其对免疫系统的效应现在才开始被揭开。

[0004] 几年前,若干个独立工作的科研小组克隆出一种称为 H₄ 的新的组胺受体 (Oda T et al, J Biol Chem 2000, 275 :36781-6 ; Nguyen T et al, Mol Pharmacol 2001, 59 : 427-33)。作为它的家族的其它成员,是包含 7 个跨膜片段的 G 蛋白偶联受体 (GPCR)。然而, H₄ 受体与三种其它组胺受体具有低同源性 (Oda T et al) ;值得注意的是,它与 H₃ 受体仅具有 35% 的同源性。尽管 H₃ 受体的表达限于中枢神经系统的细胞,但是 H₄ 受体的表达已经主要在造血谱系细胞中观察到,尤其是嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞和 T 细胞 (Oda T et al)。H₄ 受体高度分布于免疫系统细胞中这一事实表明该受体参与免疫炎症应答。而且,该假设得到它的基因表达可通过炎症刺激物诸如干扰素、TNF α 和 IL-6 调节这一事实支持。然而, H₄ 受体也表达于其它类型的细胞诸如从患有类风湿性关节炎 (Wojtecka-Lukasik E et al, Ann Rheum Dis 2006, 65 (Suppl II) :129 ; Ikawa Y et al, Biol Pharm Bull 2005, 28 :2016-8) 和骨关节炎 (Grzybowska-Kowalczyk A et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, P-11) 的患者获得的人滑膜细胞以及表达于人肠道中 (Sander LE et al, Gut 2006, 55 : 498-504)。也已经报道,与健康人的鼻粘膜相比在鼻息肉组织中 H₄ 受体表达增加 (Jókúti A et al, Cell Biol Int 2007, 31 :1367-70)。

[0005] 最近采用 H₄ 受体的特异性配体的研究已经帮助界定该受体的药理学性质。这些研究已经证明,嗜酸性粒细胞中若干组胺诱导反应诸如趋化性、构象变化以及 CD11b 和 CD54 上调由 H₄ 受体特异性调节 (Ling P et al, Br J Pharmacol 2004, 142 :161-71 ; Buckl 和 KF et al, Br J Pharmacol 2003, 140 :1117-27)。在树突细胞中, H₄ 受体已经显示出影响这些细胞的成熟、细胞因子产生和移动 (Jelinek I et al, 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology, Paris, France, 2006, PA-1255)。而且, H₄ 受体在肥大细胞中的作用已被研究。尽管 H₄ 受体活化并不诱导肥大细胞脱粒,但是组胺及其它促炎调节剂得以释放 ;而且, H₄ 受体已经表明调节肥大细胞的趋化性和钙动员 (Hofstra CL et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 305 :1212-21)。对于 T- 淋巴细胞,已经表明, H₄ 受体活化诱导 T 细胞移动并优先地吸引具有抑制剂 / 调控表型与功能的 T- 淋巴细胞群 (Morgan RK et al, American Thoracic Society Conference, San Diego, USA, 2006, P-536), 以及调节 CD4+T 细胞的活化 (Dunford PJ et al, J Immunol 2006, 176 :7062-70)。对于肠, H₄ 受体的分布表明它可在蠕动和胃酸分泌调控方面起作用 (Morini G et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, 0-10)。

[0006] 在嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 细胞中观察到的 H₄ 受体的各种功能表明该

受体可以在免疫炎性应答中起重要作用(见,例如 Zampeli E 和 Tiligada E, Br J Pharmacol, 2009, 157, 24-33)。事实上, H_4 受体拮抗剂已经在腹膜炎(Thurmond RL et al, J Pharmacol Exp Ther 2004, 309 :404-13)、胸膜炎(Takeshita K et al, J Pharmacol Exp Ther 2003, 307 :1072-8)和擦伤(Bell JK et al, Br J Pharmacol 2004, 142 :374-80)的鼠模型中显示出体内活性。此外, H_4 受体拮抗剂已经在变应性哮喘(Dunford PJ et al, 2006)、炎性肠病(Varga C et al, Eur J Pharmacol 2005, 522 :130-8)、瘙痒(Dunford PJ et al, J Allergy Clin Immunol 2007, 119 :176-83)、特异性皮炎(Cowden JM et al, J Allergy Clin Immunol 2007 ;119(1) :S239(Abs 935), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2007AAAAI Annual Meeting, San Diego, USA)、眼炎(Zampeli E et al, European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting, Florence, Italy, 2007, 0-36)、水肿和痛觉过敏(Coruzzi G et al, Eur J Pharmacol 2007, 563 :240-4)以及神经性疼痛(Cowart MD et al., J Med Chem. 2008 ;51(20) :6547-57)的实验模型中呈现体内活性。组胺 H_4 受体拮抗剂也可用于癌症(见,例如 Cianchi F et al, Clinical Cancer Research, 2005, 11(19), 6807-6815)。

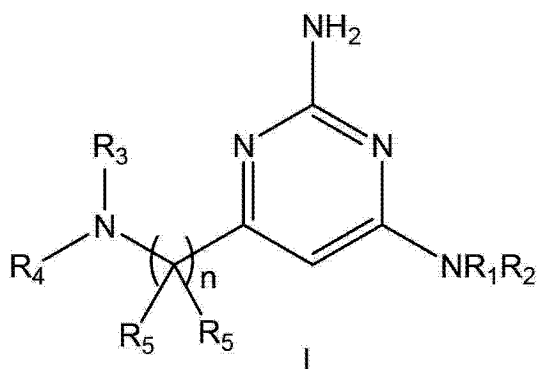
[0007] 因此,预期 H_4 受体拮抗剂还可用于变应性、免疫和炎性疾病,疼痛和癌症的治疗或预防。

[0008] 因此,提供具有 H_4 受体拮抗剂活性并且是良好的药物候选物的新化合物将是期望的。具体而言,优选的化合物应该有效结合组胺 H_4 受体,同时对于其它受体和离子通道显示出很小的亲和性。除结合于 H_4 受体之外,化合物应该在体内疾病模型中进一步展示出良好的药理学活性。而且,化合物当经由所选择的给药途径施用时应该到达靶组织,并应当具有有利的药物代谢动力学性质。此外,它们应该是无毒的并且显示出小的副作用。

[0009] 发明描述

[0010] 本发明的一个方面涉及式 I 化合物

[0011]



[0012] 其中：

[0013] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自：

[0014] (i) 杂环基,其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；和

[0015] (ii) 杂环基,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；

[0016] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元

稠合二环；

[0017] 或者 R_1 表示 H 或 C_{1-4} 烷基，而 R_2 表示氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，其任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；

[0018] R_a 表示 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0019] R_b 表示 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0020] 或者 R_a 和 R_b 与它们结合的 N 原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基，其任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；

[0021] R_3 表示 H 或 C_{1-8} 烷基；

[0022] R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{0-4} 烷基、杂环烷基、 C_{0-4} 烷基、芳基、 C_{0-4} 烷基或杂芳基、 C_{0-4} 烷基，其中在 C_{3-10} 环烷基、 C_{0-4} 烷基、杂环烷基、 C_{0-4} 烷基、芳基、 C_{0-4} 烷基和杂芳基、 C_{0-4} 烷基基团中，任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代，环烷基和杂环烷基的任一种任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代，并且芳基和杂芳基的任一种任选用一个或更多 R_7 基团取代；

[0023] 各 R_5 独立表示 H 或 C_{1-8} 烷基；

[0024] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤素、羟基、 C_{0-6} 烷基、任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代的 C_{3-10} 环烷基、或任选用一个或更多 R_8 取代的苯基；并且任选地，同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $\alpha-C_{2-5}$ 亚烷基，其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代；

[0025] 各 R_7 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-4} 炔基、羟基、 C_{0-6} 烷基、 CO_2R_9 、 C_{0-6} 烷基、 $-CONR_9R_9$ 、 $-SO_2NR_9R_9$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_9SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-NR_9CONR_9R_9$ 、 $-NR_9COR_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 C_{3-10} 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中 R_7 中 C_{3-10} 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基的任一种任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代；

[0026] 各 R_8 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 $-CN$ ；

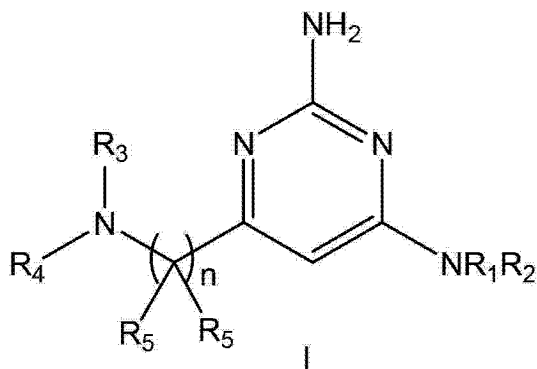
[0027] 各 R_9 独立表示 H 或 C_{1-8} 烷基；并且任选地两个 R_9 基团键合在一起形成 $\alpha-C_{3-5}$ 亚烷基，其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代；和

[0028] n 表示 1 或 2。

[0029] 式 I 化合物对 H_4 组胺受体显示出高亲和性，并因此可用于治疗或预防由该受体介导的任何疾病。

[0030] 因此，本发明的另一个方面涉及式 I 化合物

[0031]



[0032] 其中：

[0033] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自:

[0034] (i) 杂环基,其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;和

[0035] (ii) 杂环基,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0036] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0037] 或者 R_1 表示 H 或 C_{1-4} 烷基,而 R_2 表示氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基,其任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0038] R_a 表示 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0039] R_b 表示 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0040] 或者 R_a 和 R_b 与它们结合的 N 原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基基团,其任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0041] R_3 表示 H 或 C_{1-8} 烷基;

[0042] R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 $-C_{0-4}$ 烷基、杂环烷基、 $-C_{0-4}$ 烷基、芳基、 $-C_{0-4}$ 烷基或杂芳基、 $-C_{0-4}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基、 $-C_{0-4}$ 烷基、杂环烷基、 $-C_{0-4}$ 烷基、芳基、 $-C_{0-4}$ 烷基和杂芳基、 $-C_{0-4}$ 烷基基团中,任一烷基基团任选用一个或更多 R_6 基团取代,环烷基和杂环烷基基团的任一种任选用一个或更多独立地选自的 C_{1-8} 烷基和卤素取代基取代,且芳基和杂芳基基团的任一种任选用一个或更多 R_7 基团取代;

[0043] 各 R_5 独立表示 H 或 C_{1-8} 烷基;

[0044] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤素、羟基、 C_{0-6} 烷基、任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代的 C_{3-10} 环烷基、或任选用一个或更多 R_8 取代的苯基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 α - C_{2-5} 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代;

[0045] 各 R_7 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-4} 炔基、羟基、 C_{0-6} 烷基、 CO_2R_9 - C_{0-6} 烷基、 $-CONR_9R_9$ 、 $-SO_2NR_9R_9$ 、 $-SO_2$ - C_{1-6} 烷基、 $-NR_9SO_2$ - C_{1-6} 烷基、 $-NR_9CONR_9R_9$ 、 $-NR_9COR_9$ 、 $-NR_9R_9$ 、 C_{3-10} 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中 R_7 中环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团的任一种任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代;

[0046] 各 R_8 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或 $-CN$;

[0047] 各 R_9 独立表示 H 或 C_{1-8} 烷基;并且任选地,两个 R_9 基团键合在一起形成 $-C_{3-5}$ 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代;且

[0048] n 表示 1 或 2;

[0049] 用于治疗。

[0050] 本发明的另一个方面涉及一种药物组合物,其包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0051] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防由组胺 H_4 受体介导的疾病的药物中的用途。更优选地,由组胺 H_4 受体介导的疾病是变应性、免疫或炎症性疾病、疼痛或癌症。

[0052] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或

预防变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症的药物中的用途。

[0053] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病的药物中的用途。更优选地，变应性、免疫或炎性疾病选自呼吸系统疾病、眼病、皮肤病、炎性肠病、自身免疫疾病和移植排斥。仍更优选地，变应性、免疫或炎性疾病选自哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、变应性鼻炎结膜炎、干眼、白内障、湿疹、皮炎（例如特应性皮炎）、银屑病、荨麻疹、天疱疮、疱疹样皮炎、皮肤脉管炎、瘙痒、溃疡性结肠炎、克罗恩病、类风湿性关节炎、多发性硬化、皮肤狼疮、系统性红斑狼疮、全身性脉管炎和移植排斥。

[0054] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疼痛的药物中的用途。更优选地，疼痛选自炎性疼痛、炎性痛觉过敏、痛觉过敏、术后疼痛、偏头痛、癌症疼痛、内脏疼痛、骨关节炎疼痛和神经性疼痛。

[0055] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗或预防由组胺 H₄受体介导的疾病。更优选地，由组胺 H₄受体介导的疾病是变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症。

[0056] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症。

[0057] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病。更优选地，变应性、免疫或炎性疾病选自呼吸系统疾病、眼病、皮肤病、炎性肠病、自身免疫疾病和移植排斥。仍更优选地，变应性、免疫或炎性疾病选自哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、变应性鼻炎结膜炎、干眼、白内障、湿疹、皮炎（例如特应性皮炎）、银屑病、荨麻疹、天疱疮、疱疹样皮炎、皮肤脉管炎、瘙痒、溃疡性结肠炎、克罗恩病、类风湿性关节炎、多发性硬化、皮肤狼疮、系统性红斑狼疮、全身性脉管炎和移植排斥。

[0058] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗或预防疼痛。更优选地，疼痛选自炎性疼痛、炎性痛觉过敏、痛觉过敏、术后疼痛、偏头痛、癌症疼痛、内脏疼痛、骨关节炎疼痛和神经性疼痛。

[0059] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗或预防由组胺 H₄受体介导的疾病中的用途。更优选地，由组胺 H₄受体介导的疾病是变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症。

[0060] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症中的用途。

[0061] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病中的用途。更优选地，变应性、免疫或炎性疾病选自呼吸系统疾病、眼病、皮肤病、炎性肠病、自身免疫疾病和移植排斥。仍更优选地，变应性、免疫或炎性疾病选自哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、变应性鼻炎结膜炎、干眼、白内障、湿疹、皮炎（例如特应性皮炎）、银屑病、荨麻疹、天疱疮、疱疹样皮炎、皮肤脉管炎、瘙痒、溃疡性结肠炎、克罗恩病、类风湿性关节炎、多发性硬化、皮肤狼疮、系统性红斑狼疮、全身性脉管炎和移植排斥。

[0062] 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗或预防疼痛

中的用途。更优选地,疼痛选自炎性疼痛、炎性痛觉过敏、痛觉过敏、术后疼痛、偏头痛、癌症疼痛、内脏疼痛、骨关节炎疼痛和神经性疼痛。

[0063] 本发明的另一个方面涉及一种治疗或预防需要的对象、优选人的由组胺 H_4 受体介导的疾病的方法,其包括向所述对象施用有效治疗或预防所述疾病的量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。更优选地,由组胺 H_4 受体介导的疾病是变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症。

[0064] 本发明的另一个方面涉及一种治疗或预防需要的对象、优选人的变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症的方法,其包括向所述对象施用有效治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症的量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

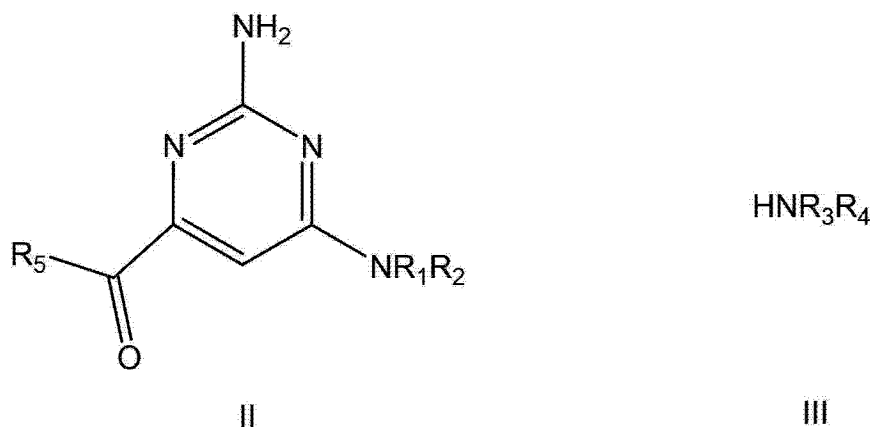
[0065] 本发明的另一个方面涉及一种治疗或预防需要的对象、优选人的变应性、免疫或炎性疾病的方法,其包括向所述对象施用有效治疗或预防所述疾病的量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。更优选地,变应性、免疫或炎性疾病选自呼吸系统疾病、眼病、皮肤病、炎性肠病、自身免疫疾病和移植排斥。仍更优选地,变应性、免疫或炎性疾病选自哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、变应性鼻炎结膜炎、干眼、白内障、湿疹、皮炎 (例如特异性皮炎)、银屑病、荨麻疹、天疱疮、疱疹样皮炎、皮肤脉管炎、瘙痒、溃疡性结肠炎、克罗恩病、类风湿性关节炎、多发性硬化、皮肤狼疮、系统性红斑狼疮、全身性脉管炎和移植排斥。

[0066] 本发明的另一个方面涉及一种治疗或预防需要的对象、优选人的疼痛的方法,其包括向所述对象施用有效治疗或预防所述疼痛的量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。更优选地,疼痛选自炎性疼痛、炎性痛觉过敏、痛觉过敏、术后疼痛、偏头痛、癌症疼痛、内脏疼痛、骨关节炎疼痛和神经性疼痛。

[0067] 本发明的另一个方面涉及一种制备如上文定义的式 I 化合物的方法,包括:

[0068] (a) 当在式 I 化合物中 n 是 1 时,在还原剂存在下使式 II 化合物与式 III 化合物 (或其氨基保护形式) 反应

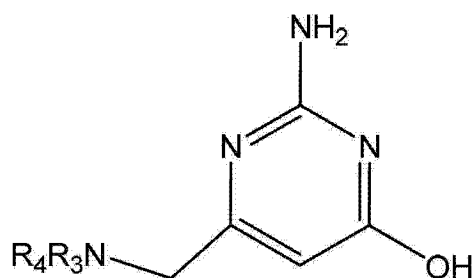
[0069]



[0070] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有上述含义,如果必要,接下来去除任何可能存在的保护基;或

[0071] (b) 当在式 I 化合物中 n 是 1 并且 R_5 表示氢时,使式 IV 化合物与式 V 化合物 (或其氨基保护形式) 反应

[0072]



IV

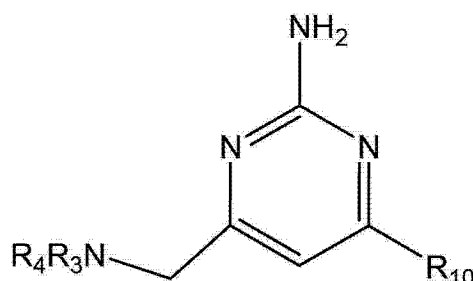


V

[0073] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 具有上述含义, 如果必要, 接下来去除任何可能存在的保护基; 或

[0074] (c) 当在式 I 化合物中 n 是 1 并且 R_5 表示氢时, 使式 IVb 化合物与式 V 化合物 (或其氨基保护形式) 反应

[0075]



IVb

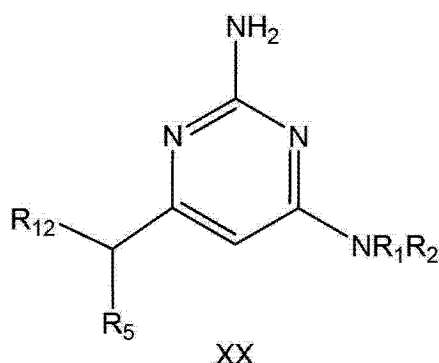


V

[0076] 其中 R_{10} 表示离去基团并且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 具有上述含义, 如果必要, 接下来去除任何可能存在的保护基; 或

[0077] (d) 当在式 I 化合物中 n 是 1 时, 使式 XX 化合物与式 III 化合物 (或其氨基保护形式) 反应

[0078]



XX

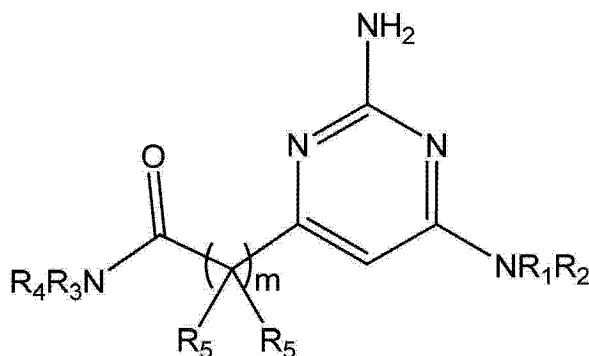


III

[0079] 其中 R_{12} 表示离去基团并且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有上述含义, 如果必要, 接下来去除任何可能存在的保护基; 或

[0080] (e) 当在式 I 化合物中 $n=1$ 并且 R_5 表示 H 或 $n=2$ 并且 $(\text{CR}_5\text{R}_5)_2$ 表示 $-(\text{CH}_2)-(\text{CR}_5\text{R}_5)-$ 时, 用还原剂处理式 XIV 化合物

[0081]



XIV

[0082] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3R_4 和 R_5 具有上述含义并且 m 是 0 或 1 ;或

[0083] (f) 在一个步骤中或在若干个步骤中将式 I 化合物转化为另一种式 I 化合物。

[0084] 在前述定义中, 术语 C_{1-y} 烷基是指含有 1 至 y 个碳原子的线性或支化烷基链。例如, C_{1-4} 烷基是指含有 1 至 4 个 C 原子的线性或支化烷基链, 并包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。术语 C_0 烷基指烷基不存在。

[0085] 卤代 C_{1-6} 烷基是指 C_{1-6} 烷基的一个或更多氢原子用一个或更多可以相同或不同的卤素原子 (即, 氟、氯、溴或碘) 取代得到的基团。实例包括三氟甲基、氟甲基、1- 氯乙基、2- 氯乙基、1- 氟乙基、2- 氟乙基、2- 溴乙基、2- 碘乙基、2, 2, 2- 三氟乙基、五氟乙基、3- 氟丙基、3- 氯丙基、2, 2, 3, 3- 四氟丙基、2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基、七氟丙基、4- 氟丁基、九氟丁基、5, 5, 5- 三氟戊基和 6, 6, 6- 三氟己基等。

[0086] 同样, 术语任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基是指 C_{1-8} 烷基的一个或更多氢原子用一个或更多可以相同或不同的卤素原子 (即, 氟、氯、溴或碘) 取代得到的基团。优选地, 卤素原子是氟。

[0087] C_{1-6} 烷氧基涉及具有式 C_{1-6} 烷基 -O- 的基团, 其中烷基部分具有与上文定义相同的含义。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲 - 丁氧基、叔 - 丁氧基、戊氧基和己氧基等。

[0088] 卤代 C_{1-6} 烷氧基是指 C_{1-6} 烷氧基的一个或更多氢原子用一个或更多可以相同或不同的卤素原子 (即, 氟、氯、溴或碘) 取代得到的基团。实例包括三氟甲氧基、氟甲氧基、1- 氯乙氧基、2- 氯乙氧基、1- 氟乙氧基、2- 氟乙氧基、2- 溴乙氧基、2- 碘乙氧基、2, 2, 2- 三氟乙氧基、五氟乙氧基、3- 氟丙氧基、3- 氯丙氧基、2, 2, 3, 3- 四氟丙氧基、2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙氧基、七氟丙氧基、4- 氟丁氧基、九氟丁氧基、2- 氯戊氧基和 3- 氯己氧基等。

[0089] C_{1-6} 烷基硫基是指具有式 C_{1-6} 烷基 -S- 的基团, 其中烷基残基具有先前定义的含义。实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0090] C_{2-4} 炔基是指线性或支化烷基链, 其含有 2 至 4 个碳原子并进一步含有一个或两个三键。实例包括乙炔基、1- 丙炔基、2- 丙炔基、1- 丁炔基、2- 丁炔基、3- 丁炔基和 1, 3- 丁二炔基等。

[0091] 术语羟基 C_{0-6} 烷基包括羟基和羟基 C_{1-6} 烷基。

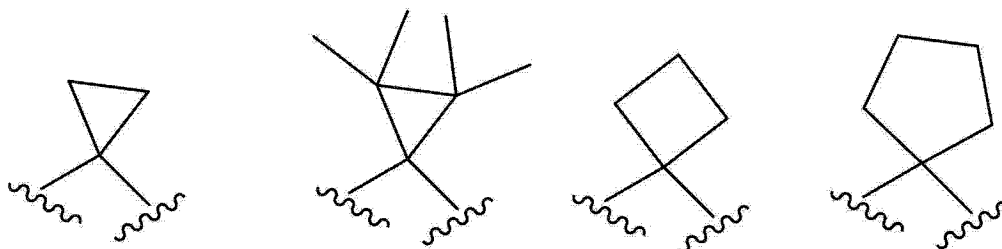
[0092] 羟基 C_{1-6} 烷基是指 C_{1-6} 烷基的一个或更多氢原子用一个或更多羟基置换得到的基团。优选地, C_{1-6} 烷基用一个羟基取代。实例包括下列基团: 羟基甲基、1- 羟基乙基、2- 羟基乙基、1, 2- 二羟基乙基、3- 羟基丙基、2- 羟基丙基、1- 羟基丙基、2, 3- 二羟基丙基、4- 羟基丁基、3- 羟基丁基、2- 羟基丁基, 1- 羟基丁基、5- 羟基戊基和 6- 羟基己基等。

[0093] 术语 $CO_2R_9-C_{0-6}$ 烷基包括 $-CO_2R_9$ 和 $CO_2R_9-C_{1-6}$ 烷基。

[0094] $CO_2R_9-C_{1-6}$ 烷基 C_{1-6} 烷基的一个或更多氢原子用一个或更多 $-CO_2R_9$ 置换得到的基团。优选地, C_{1-6} 烷基用一个 $-CO_2R_9$ 基团取代。

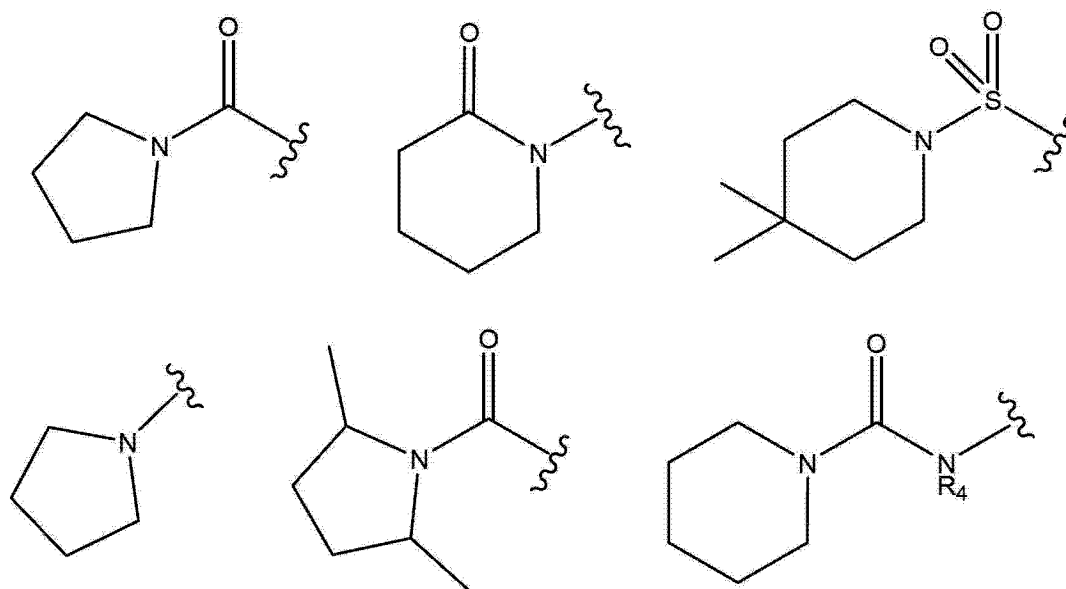
[0095] $-C_{x-5}$ 亚烷基-, 对于由同一碳原子上的两个 R_6 基团或由 R_9 基团 (其可以在与 $-CONR_9R_9$ 中相同的原子上或在与 $-NR_9COR_9$ 或 $-NR_9CONR_9R_9$ 中不同的原子上) 形成的基团, 是指含有 x 至 5 碳原子的线性烷基链, 即, 式 $-(CH_2)_{x-5}-$ 的基团。如式 I 化合物的定义所示, $-C_{x-5}$ 亚烷基-任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代, 优选用一个或更多甲基取代。除了其它, 同一碳原子上一同形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-的两个 R_6 基团的实例还包括:

[0096]



[0097] 除了其它, 一起形成 $-C_{3-5}$ 亚烷基-的两个 R_9 基团的实例包括:

[0098]

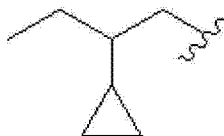


[0099] C_{3-10} 环烷基, 或作为一种基团或作为 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基的一部分, 涉及具有 3 至 10 碳原子的饱和碳环, 其是单环或多环。碳环的一个或更多 C 原子可任选地被氧化形成 CO 基团。环烷基可通过任何可利用的 C 原子结合。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊酮基、二环 [3. 1. 1] 庚-3-基、二环 [2. 2. 1] 庚基、二环 [2. 2. 2] 辛基或金刚烷基等。

[0100] 术语 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基包括 C_{3-10} 环烷基和 C_{3-10} 环烷基 $-C_{1-4}$ 烷基。

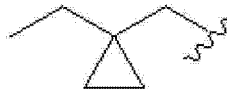
[0101] C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基是指 C_{1-4} 烷基的一个或更多氢原子用一个或更多可以相同或不同的环烷基取代得到的基团。优选地, C_{1-4} 烷基用一个或两个环烷基取代, 并且更优选地, 它用一个环烷基取代。环烷基可取代烷基的 C 原子上的一个 H 原子同一 C 原子上的两个 H 原子 (在该情况下, 环烷基与烷基共享一个 C 原子), 例如在如下作为实例示出的基团中:

[0102]



2-环丙基丁基

其中C原子上的1个H原子用环丙基基团取代的丁基基团



(1-乙基-环丙基)甲基

其中同一C原子上的2个H原子用环丙基基团取代的丁基基团

[0103] C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基基团的实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基、二环 [2. 2. 1] 庚基甲基、二环丙基甲基、(1-甲基-环丙基)甲基、(1-乙基-环丙基)甲基、(1-环戊基甲基-环丙基)甲基、2-环丙基乙基、2-环丁基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、2, 2-二环丙基-乙基、2-环己基-2-环丙基-乙基、2-(1-甲基-环丙基)乙基、1-环丙基-1-甲基乙基、1-环丙基乙基、1-环丁基乙基、1-环戊基乙基、1-环己基乙基、3-环丙基丙基、3-环丁基丙基、3-环戊基丙基、3-环己基丙基、1-环丙基-2-甲基丙基、4-环丙基丁基、3-环丙基丁基、2-环丙基丁基、1-环丙基丁基、4-环丁基丁基、4-环戊基丁基和 4-环己基丁基等。

[0104] 杂环烷基, 或作为一种基团或作为杂环烷基- C_{0-4} 烷基的一部分, 涉及具有 3 至 10 个碳原子和可达三个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的饱和杂环, 其可以是单环或多环。杂环的一个至三个 C、N 或 S 原子可任选被分别氧化形成 CO、NO、SO 或 SO_2 基团。杂环烷基可通过任何可利用的 C 或 N 原子结合。杂环烷基的实例包括环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吡啶烷基、异噻唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代-四氢呋喃基、2-氧代-[1, 3] 二氧戊环基、2-氧代-噁唑烷基、2-氧代-咪唑烷基、2-氧代-[1, 3] 噁嗪烷基、2-氧代-哌嗪基、硫代吗啉基、1, 1-二氧代-硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、[1, 4] 二氮杂环庚烷基、[1, 4] 氧杂氮杂环庚烷基、2-氧代-氮杂环庚烷基、1, 1-二氧代-[1, 2] 硫氮杂环庚烷基、2-氧代-[1, 3] 二氮杂环庚烷基、7-氧代-二环 [2. 2. 1] 庚基和 1, 3-二氮杂-二环 [2. 2. 2] 辛基等。

[0105] 术语杂环烷基- C_{0-4} 烷基包括杂环烷基和杂环烷基- C_{1-4} 烷基。

[0106] 杂环烷基- C_{1-4} 烷基涉及 C_{1-4} 烷基的一个或更多氢原子用可以相同或不同的一个或更多杂环烷基取代得到的基团。优选地, C_{1-4} 烷基用一个或两个杂环烷基取代, 更优选地, 用一个杂环烷基取代。杂环烷基- C_{1-4} 烷基基团的实例包括吡咯烷-2-基甲基、吡咯烷-3-基甲基、吗啉-3-基甲基、四氢呋喃-2-基甲基、(2-氧代-[1, 3] 噁嗪烷-6-基)-甲基、2-哌啶-3-基-乙基、2-哌嗪-1-基-丙基、1-甲基-2-哌嗪-1-基-乙基、2-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-丙基、3-甲基-4-哌嗪-1-基-丁基和 4-(四氢呋喃-3-基)-丁基等。

[0107] 术语芳基, 或作为基团或作为芳基- C_{0-4} 烷基的一部分, 涉及苯基或萘基。优选地, 芳基表示苯基。术语芳基也包括稠合的苯并-环烷基, 例如二氢茚基和四氢萘基。稠合的苯并-环烷基可通过饱和或芳香族片段的任何可利用的 C 原子结合。

[0108] 术语芳基- C_{0-4} 烷基包括芳基和芳基- C_{1-4} 烷基。

[0109] 芳基- C_{1-4} 烷基是指 C_{1-4} 烷基的一个或更多氢原子用一个或更多芳基取代得到的基团,优选用一个或两个芳基取代并且更优选用一个芳基取代,所述芳基可以相同或不同。芳基- C_{1-4} 烷基的实例包括下列基团:苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-苯基-1-甲基乙基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、2-苯基-1-甲基丙基和4-苯基丁基等。

[0110] 术语杂芳基,或作为一种基团或作为杂芳基- C_{0-4} 烷基的一部分,涉及含有可达四个独立选自氮、氧合硫的杂原子的5或6元单环芳香环或具有8至12元的二环芳香环。杂芳基可以通过任何可利用的C或N原子结合到分子的残基。杂芳基的实例包括1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基、异噻啶基、喹啉基、吡唑并吡嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基和喹喔啉基等。在杂芳基的定义中,当所指出的实例涉及上位概念的二环时,它们包括全部可能的原子排列。例如术语吡唑并吡啶基包括基团诸如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶基和1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基;术语咪唑并吡嗪基包括基团诸如1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基和咪唑并[1,5-a]吡嗪基;而术语吡唑并嘧啶基包括基团诸如1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶基、1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基和吡唑并[1,5-c]嘧啶基。术语杂芳基还包括耦合的苯并-杂环烷基,诸如2,3-二氢-1H-吡啶基和2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶基。耦合的苯并-杂环烷基可通过饱和片段的任何可利用的C或N原子或通过芳香片段的任何可利用的C原子结合。

[0111] 术语杂芳基- C_{0-4} 烷基包括杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基。

[0112] 杂芳基- C_{1-4} 烷基涉及 C_{1-4} 烷基的一个或更多氢原子用可以相同或不同的一个或更多杂芳基取代得到的基团。优选地, C_{1-4} 烷基用一个或两个杂芳基取代,并且更优选地,用一个杂芳基取代。杂芳基- C_{1-4} 烷基的实例包括1H-吡唑-3-基-甲基、呋喃-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、噻啉-3-基-甲基、噁唑-2-基-甲基、1H-吡咯-2-基-甲基、1-吡啶-3-基-乙基、2-吡啶-2-基-丙基、3-吡啶-3-基-丙基、1-甲基-2-吡啶-3-基-丙基、4-吡啶-2-基-丁基和3-吡啶-2-基-丁基等。

[0113] 在式I化合物中,如在 R_4 的定义中对于术语 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、杂环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基或杂芳基- C_{0-4} 烷基所指出的,任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代。这是指形成 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、杂环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基或杂芳基- C_{0-4} 烷基基团的一部分的 C_{0-4} 烷基。当 R_6 表示 C_{1-8} 烷基、卤素、羟基 C_{0-6} 烷基、任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代的 C_{3-10} 环烷基、或任选用一个或更多 R_8 取代的苯基时,则优选所述 C_{0-4} 烷基任选用一个 R_6 基团取代。

[0114] 如在式I化合物中 R_4 的定义所示,环烷基和杂环烷基的任一种任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代并且芳基和杂芳基的任一种任选用一个或更多 R_7 基团取代。优选地,环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选用一个取代基取代。

[0115] 卤素基团或其缩写卤代是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素原子是氟和氯,并且更优选氟。

[0116] 术语“饱和的”涉及不具有双键或三键的基团。

[0117] “桥接二环”基团是指具有两个共同原子(桥头)的二环系,所述两个共同原子连接三个无环链(桥),使得具有较高原子数的两个桥形成主环,而具有较低原子数的桥是“桥”。

[0118] “稠合二环”基团是指由具有两个共同原子的两个相邻环组成的二环系。

[0119] 在 NR_1R_2 的定义中, R_1 和 R_2 与它们连接的N原子一起形成类型(i)或(ii)的杂环基团。类型(i)的杂环基团是饱和杂环基团,其含有2个N原子并且不含有任何其它杂原子,并且其是4-至7-元单环、7-至8-元桥接二环或8-至12-元稠合二环。实例包括哌嗪基、高哌嗪基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂-二环[2.2.2]辛烷基、八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪基、八氢-吡咯并[3,4-b]吡啶基、八氢-吡咯并[3,2-c]吡啶基和八氢吡咯并[3,4-c]吡咯啉基等。所述基团任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代,其可以相同或不同并且其位于任何可利用的C或N原子上。

[0120] 类型(ii)的杂环基团是饱和杂环基团,其含有1个N原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基团用一个 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团取代,并且其是4-至7-元单环、7-至8-元桥接二环或8-至12-元稠合二环,优选4-至7-元单环。(ii)的实例包括3-氨基-氮杂环丁烷基、3-甲基氨基-氮杂环丁烷基、3-二甲基氨基-氮杂环丁烷基、3-氨基-吡咯烷基、3-甲基氨基-吡咯烷基、3-二甲基氨基-吡咯烷基、4-氨基-哌啶基、4-甲基氨基-哌啶基、4-二甲基氨基-哌啶基和6-甲基氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基等。所述基团进一步任选用可以相同或不同的一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代,如在上文中在式I化合物的定义中所示。

[0121] 在式I化合物的定义中,n表示1或2。 $-(\text{CR}_5\text{R}_5)_n-$ 基团因此表示具有式 $-\text{CR}_5\text{R}_5-$ 或 $-\text{CR}_5\text{R}_5-\text{CR}_5\text{R}_5-$ 的基团。

[0122] 当在取代基的定义中指出两个或更多个具有相同编号的基团时(例如, $-\text{CR}_5\text{R}_5-$ 、 $-\text{CONR}_9\text{R}_9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_9$ 、或 $-\text{NR}_9\text{R}_9$ 等),这不是指它们必须是相同的。它们的每一个独立选自对于所述基团所给出的可能含义的列表,并因此它们可以是相同或不同的。

[0123] 表达“任选用一个或更多...取代的”是指基团可以用一个或更多(优选1、2、3或4个,更优选1、2或3个,并且更优选1或2个)取代基取代,只要所述基团具有足够的容许取代的可用位置。这些取代基总是独立地选自对于所述取代基给出的可能含义的列表并因此可以是相同或不同的,并且可以位于任何可用的位置。

[0124] 在整个说明书中,术语“治疗”是指消除、降低或改善疾病的原因或效应。为了本发明的目的,治疗包括但不限于疾病的一个或更多症状的减轻、改善或消除;疾病程度的减小;稳定化(即未恶化)的疾病状态;疾病进展的延迟或减缓;疾病状态的改善或缓和;以及疾病的缓解(无论部分或全部缓解)。

[0125] 如本文所使用,“预防”是指防止疾病在易感染或具有风险因子但尚未展示疾病症状的对象中发生。预防还包括防止疾病在先前已经遭受所述疾病的对象中再发生。

[0126] 本文给出的任何式子旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记的形式。同位素标记化合物具有本文给出的式子描述的结构,只是一个或更多原子被具有所选择的原子

质量或质量数的原子替代。可掺入本发明的化合物中的同位素实例分别是氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、和 ^{125}I 。这样的同位素标记化合物可用于代谢研究(优选 ^{14}C)、反应动力学研究(采用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术[诸如正电子发射层析成像(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)]——包括药物或底物组织分布测定、或患者的放射性治疗。具体而言, ^{18}F 或 ^{11}C 标记化合物对于PET或SPECT研究是特别优选的。此外,用重同位素诸如氘(即, ^2H)取代可提供某些治疗优点,这些优点源于更大的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求。本发明的同位素标记化合物可以通过用容易获得的同位素标记试剂替代非同位素标记试剂,通过实施如下所述的方案或实施例和制备中公开的步骤一般地进行制备。除未标记形式之外,式I化合物的全部同位素标记形式包括在本发明的范围内。

[0127] 本发明因此涉及上文定义的式I化合物。

[0128] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中n是1。

[0129] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_5 是H。

[0130] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_3 是H或甲基。

[0131] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_3 是H。

[0132] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中:

[0133] R_1 和 R_2 与它们结合的N原子一起形成饱和杂环基,其选自:

[0134] (i) 杂环基,其含有2个N原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;和

[0135] (ii) 杂环基,其含有1个N原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0136] 其中所述杂环基(i)和(ii)是4-至7-元单环、7-至8-元桥接二环或8-至12-元稠合二环。

[0137] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_a 和 R_b 独立表示H或 C_{1-4} 烷基,优选H、甲基或乙基并且更优选H或甲基。

[0138] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_a 表示H和 R_b 表示H或 C_{1-4} 烷基,优选H、甲基或乙基并且更优选H或甲基。

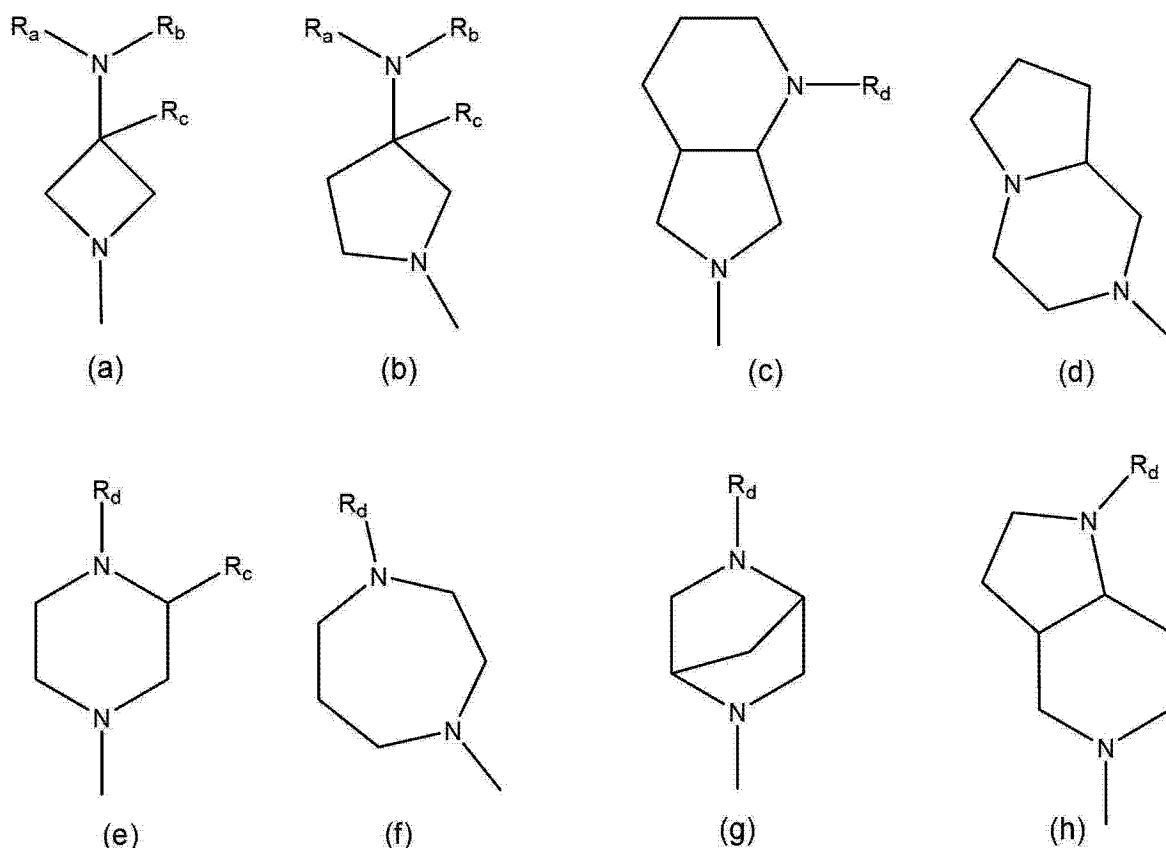
[0139] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_a 表示H而 R_b 表示 C_{1-4} 烷基,优选甲基或乙基并且更优选甲基。

[0140] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_a 和 R_b 表示H。

[0141] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们结合的N原子一起形成饱和杂环基团,其含有1个N原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团取代并且可任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;其中所述杂环基是4-至7-元单环、7-至8-元桥接二环或8-至12-元稠合二环。

[0142] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们结合的N原子一起形成饱和杂环基,其选自:

[0143]



[0144] 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义, R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选 H 或甲基, 更优选 H, 且 R_d 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选 H 或甲基。

[0145] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基, 其选自 (a) 至 (h), 并且 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选地, R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立表示 H 或甲基, 并且更优选地, R_a 、 R_b 和 R_d 独立表示 H 或甲基, 且 R_c 表示 H。

[0146] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基, 其选自 (a)、(b) 和 (e), 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义, R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 而 R_d 表示 H 或 C_{1-4} 烷基; 优选地, R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立表示 H 或甲基, 并且仍更优选地, R_a 、 R_b 和 R_d 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基, R_c 表示 H, 而 R_d 表示 H 或甲基。

[0147] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基, 其选自 (a) 和 (b), 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基, 仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基, 且 R_c 表示 H, 并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H。

[0148] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成具有式 (a) 的饱和杂环基团, 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c

独立表示 H 或甲基, 仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H。

[0149] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成有式 (b) 的饱和杂环基团, 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, preferably R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基, 仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H。

[0150] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_1 表示 H 或 C_{1-4} 烷基且 R_2 表示氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基, 其任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代。

[0151] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_1 表示 H 且 R_2 表示 1-甲基-吡咯烷-3-基或吡咯烷-3-基。

[0152] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、杂环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基或杂芳基- C_{0-4} 烷基, 其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、杂环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基和杂芳基- C_{0-4} 烷基基团中, 任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代, 环烷基和杂环烷基的任一种任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代, 并且芳基和杂芳基的任一种任选用一个或更多 R_7 基团取代。

[0153] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基, 优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基或芳基- C_{0-2} 烷基, 其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基和芳基- C_{0-2} 烷基基团中, 任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代, 任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代, 并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代。

[0154] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基, 优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基或芳基- C_{0-2} 烷基, 其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基和芳基- C_{0-2} 烷基基团中, 任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代, 任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代, 并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代; 以及

[0155] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基; 并且任选地, 同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-, 其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0156] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基, 优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基或芳基- C_{0-2} 烷基; 其中在芳基- C_{0-4} 烷基和芳基- C_{0-2} 烷基基团中, 任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代。

[0157] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基、或 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基, 其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基中, 烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0158] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基或 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基, 其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基中, 环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0159] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基或 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0160] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{3-8} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基。其中在 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素的取代基取代。

[0161] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-8} 烷基或 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,其中在 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0162] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{1-8} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基。

[0163] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0164] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;以及

[0165] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0166] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,其中任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0167] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基。

[0168] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_1$ 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_1$ 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0169] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_1$ 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_1$ 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;以及

[0170] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0171] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_1$ 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_1$ 烷基,更优选环丙基甲基。

[0172] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基,其中任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0173] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基。

[0174] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示芳基- C_{0-4} 烷基,优选芳基- C_{0-2} 烷基并且更优选苯基- C_{0-2} 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代。

[0175] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示芳基- C_{0-4} 烷基,优选芳基- C_{0-2} 烷基并且更优选苯基- C_{0-2} 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代;以及

[0176] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0177] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示芳基- C_{0-4} 烷基,优选芳基- C_{0-2} 烷基并且更优选苯基- C_{0-2} 烷基。

[0178] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示芳基- C_{1-2} 烷基,优选苯基- C_{1-2} 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代。

[0179] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示芳基- C_{1-2} 烷基,优选苯基- C_{1-2} 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代;并且

[0180] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0181] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_4 表示芳基,优选苯基,其中任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代。

[0182] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0183] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基。

[0184] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成 $-C_{2-5}$ 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0185] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中各 R_7 独立表示 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-CN、羟基 C_{0-6} 烷基、 $CO_2R_9-C_{0-6}$ 烷基、芳基或杂芳基;其中在 R_7 中芳基或杂芳基任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0186] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中各 R_7 独立表示 C_{1-8} 烷基。

[0187] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中各 R_9 独立表示 H 或 C_{1-8} 烷基。

[0188] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1;且 R_5 是 H。

[0189] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H 或甲基;且 R_5 是 H。

[0190] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H;且 R_5 是 H。

[0191] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 R_3 是 H;且

[0192] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环

烷基 -C₀₋₁烷基或芳基 -C₀₋₂烷基, 其中在 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基、芳基 -C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基和芳基 -C₀₋₂烷基基团中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代, 任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代, 并且任一芳基任选用一个或更多 R₇基团取代。

[0193] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H;

[0194] R₄表示 C₁₋₈烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基或芳基 -C₀₋₄烷基, 优选 C₃₋₈烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基或芳基 -C₀₋₂烷基, 其中在 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基、芳基 -C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基和芳基 -C₀₋₂烷基基团中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代, 任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代, 并且任一芳基任选用一个或更多 R₇基团取代; 且

[0195] 各 R₆独立表示 C₁₋₈烷基; 并且任选地, 同一碳原子上的两个 R₆基团键合在一起形成 -C₂₋₅亚烷基-, 其任选用一个或更多 C₁₋₈烷基基团取代。

[0196] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H; 且

[0197] R₄表示 C₁₋₈烷基, 优选 C₃₋₈烷基。

[0198] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H; 且

[0199] R₄表示 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基, 优选 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基, 并且更优选 C₃₋₆环烷基 -C₀₋₁烷基, 其中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代。

[0200] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H; 且 R₄表示 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基, 优选 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基, 并且更优选 C₃₋₆环烷基 -C₀₋₁烷基。

[0201] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H; 且 R₄表示 C₃₋₁₀环烷基 -C₁烷基, 优选 C₃₋₆环烷基 -C₁烷基, 更优选环丙基甲基, 其中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代。

[0202] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H; 且 R₄表示 C₃₋₁₀环烷基 -C₁烷基, 优选 C₃₋₆环烷基 -C₁烷基, 更优选环丙基甲基。

[0203] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H; 且 R₄表示 C₃₋₁₀环烷基, 优选 C₃₋₆环烷基并且更优选环戊基, 其中任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代。

[0204] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 R₃是 H; 且 R₄表示 C₃₋₁₀环烷基, 优选 C₃₋₆环烷基并且更优选环戊基。

[0205] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0206] R₃是 H; 且

[0207] R₄表示 C₁₋₈烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基或芳基 -C₀₋₄烷基, 优选 C₃₋₈烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基或芳基 -C₀₋₂烷基, 其中在 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基、芳基 -C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基和芳基 -C₀₋₂烷基基团中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代, 任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代, 并且任一芳基任选用一个或更多 R₇基团取代。

[0208] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0209] R₃是 H;

[0210] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基或芳基- C_{0-2} 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基和芳基- C_{0-2} 烷基基团中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代,任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代;且

[0211] 各 R_6 独立表示 C_{1-8} 烷基;并且任选地,同一碳原子上的两个 R_6 基团键合在一起形成- C_{2-5} 亚烷基-,其任选用一个或更多 C_{1-8} 烷基基团取代。

[0212] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1;

[0213] R_3 是 H;且

[0214] R_4 表示 C_{1-6} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基。

[0215] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1;

[0216] R_3 是 H;且

[0217] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0218] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H;且 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基。

[0219] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H;且 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_1 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基- C_1 烷基,更优选环丙基甲基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0220] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H;且 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_1 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基- C_1 烷基,更优选环丙基甲基。

[0221] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H;且 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基,其中任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代。

[0222] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H;且 R_4 表示 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基。

[0223] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1;

[0224] R_3 是 H;

[0225] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基或芳基- C_{0-2} 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基、芳基- C_{0-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基和芳基- C_{0-2} 烷基基团中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代,任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代;且

[0226] R_5 是 H。

[0227] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1;

[0228] R_3 是 H;

[0229] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基或芳基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环

烷基 -C₀₋₁烷基或芳基 -C₀₋₂烷基, 其中在 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基、芳基 -C₀₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基和芳基 -C₀₋₂烷基基团中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代, 任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代, 并且任一芳基任选用一个或更多 R₇基团取代;

[0230] R₅是 H; 且

[0231] 各 R₆独立表示 C₁₋₈烷基; 并且任选地, 同一碳原子上的两个 R₆基团键合在一起形成 -C₂₋₅亚烷基-, 其任选用一个或更多 C₁₋₈烷基基团取代。

[0232] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0233] R₃是 H 或甲基, 优选 H;

[0234] R₄表示任选用一个或更多卤素取代的 C₁₋₈烷基、或 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基, 其中在 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基中, 环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代; 且

[0235] R₅是 H。

[0236] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0237] R₃是 H 或甲基, 优选 H;

[0238] R₄表示任选用一个或更多卤素取代的 C₃₋₈烷基、或 C₃₋₆环烷基 -C₀₋₁烷基, 其中在 C₃₋₆环烷基 -C₀₋₁烷基中, 环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代; 且

[0239] R₅是 H。

[0240] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0241] R₃是 H;

[0242] R₄表示 C₁₋₈烷基, 优选 C₃₋₈烷基; 且

[0243] R₅是 H。

[0244] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0245] R₃是 H 或甲基, 优选 H;

[0246] R₄表示 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基, 优选 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基, 并且更优选 C₃₋₆环烷基 -C₀₋₁烷基, 其中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代; 且

[0247] R₅是 H。

[0248] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0249] R₃是 H;

[0250] R₄表示 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₄烷基, 优选 C₃₋₁₀环烷基 -C₀₋₁烷基, 并且更优选 C₃₋₆环烷基 -C₀₋₁烷基, 其中任一烷基任选用一个或更多 R₆基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C₁₋₈烷基和卤素的取代基取代;

[0251] R₅是 H; 且

[0252] 各 R₆独立表示 C₁₋₈烷基; 并且任选地, 同一碳原子上的两个 R₆基团键合在一起形成 -C₂₋₅亚烷基-, 其任选用一个或更多 C₁₋₈烷基基团取代。

[0253] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 n 是 1;

[0254] R₃是 H 或甲基, 优选 H;

[0255] R_4 表示 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基,其中环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且

[0256] R_5 是 H。

[0257] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H 或甲基; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基;且 R_5 是 H。

[0258] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基- C_{0-1} 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基;且 R_5 是 H。

[0259] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_1 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基- C_1 烷基,更优选环丙基甲基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且 R_5 是 H。

[0260] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H 或甲基; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_1 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基- C_1 烷基,更优选环丙基甲基;且 R_5 是 H。

[0261] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基- C_1 烷基,优选 C_{3-6} 环烷基- C_1 烷基,更优选环丙基甲基;且 R_5 是 H。

[0262] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H 或甲基,优选 H; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基,其中任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且 R_5 是 H。

[0263] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H 或甲基; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基,更优选环戊基;且 R_5 是 H。

[0264] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中 n 是 1; R_3 是 H; R_4 表示 C_{3-10} 环烷基,优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基;且 R_5 是 H。

[0265] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0266] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自:

[0267] (i) 杂环基,其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;且

[0268] (ii) 杂环基,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0269] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0270] n 是 1;

[0271] R_3 是 H;且

[0272] R_5 是 H。

[0273] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0274] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基团,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;其中所述杂环基是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0275] n 是 1 ;

[0276] R_3 是 H ; 且

[0277] R_5 是 H。

[0278] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 :

[0279] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基, 其选自 (a) 和 (b), 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基, 仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H ;

[0280] n 是 1 ;

[0281] R_3 是 H ; 且

[0282] R_5 是 H。

[0283] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 :

[0284] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成具有式 (a) 的饱和杂环基团, 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基, 仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H ;

[0285] n 是 1 ;

[0286] R_3 是 H ; 且

[0287] R_5 是 H。

[0288] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 :

[0289] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基, 其选自 :

[0290] (i) 杂环基, 其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子, 其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代 ; 且

[0291] (ii) 杂环基, 其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子, 其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代 ;

[0292] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环 ;

[0293] n 是 1 ;

[0294] R_3 是 H ;

[0295] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基或芳基 $-C_{0-4}$ 烷基, 优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基或芳基 $-C_{0-2}$ 烷基, 其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基、芳基 $-C_{0-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基和芳基 $-C_{0-2}$ 烷基基团中, 任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代, 任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代, 并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代 ; 且

[0296] R_5 是 H。

[0297] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中 :

[0298] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基团, 其含有 1 个 N 原子并且不含

有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;其中所述杂环基是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0299] n 是 1;

[0300] R_3 是 H;

[0301] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基或芳基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基或芳基 $-C_{0-2}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基、芳基 $-C_{0-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基和芳基 $-C_{0-2}$ 烷基基团中,任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代,任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代;且

[0302] R_5 是 H。

[0303] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0304] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自 (a) 和 (b),其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基,优选地 R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基,更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基,仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H;

[0305] n 是 1;

[0306] R_3 是 H;

[0307] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基或芳基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基或芳基 $-C_{0-2}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基、芳基 $-C_{0-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基和芳基 $-C_{0-2}$ 烷基基团中,任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代,任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代;且

[0308] R_5 是 H。

[0309] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0310] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成具有式 (a) 的饱和杂环基团,其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基,优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基,更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基,仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H;

[0311] n 是 1;

[0312] R_3 是 H;

[0313] R_4 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基或芳基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-8} 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基或芳基 $-C_{0-2}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基、芳基 $-C_{0-4}$ 烷基、 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基和芳基 $-C_{0-2}$ 烷基基团中,任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代,任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且任一芳基任选用一个或更多 R_7 基团取代;且

[0314] R_5 是 H。

[0315] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0316] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自:

[0317] (i) 杂环基,其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;且

[0318] (ii) 杂环基,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0319] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0320] n 是 1;

[0321] R_3 是 H;

[0322] R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基、或 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且优选地, R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{3-8} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,其中在 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且

[0323] R_5 是 H。

[0324] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0325] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基团,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基团用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;其中所述杂环基是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0326] n 是 1;

[0327] R_3 是 H;

[0328] R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基、或 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且优选地, R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{3-8} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,其中在 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且

[0329] R_5 是 H。

[0330] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0331] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自 (a) 和 (b),其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基,优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基,更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基,仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,并且特别优选地, R_a 表示 H, R_b 表示甲基且 R_c 表示 H;

[0332] n 是 1;

[0333] R_3 是 H;

[0334] R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基、或 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取

代,并且优选地, R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{3-8} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基,其中在 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且

[0335] R_5 是H。

[0336] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中:

[0337] R_1 和 R_2 与它们结合的N原子一起形成具有式(a)的饱和杂环基团,其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式I化合物所描述的含义且 R_c 表示H或 C_{1-4} 烷基,优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示H或 C_{1-4} 烷基,更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示H或甲基,仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示H或甲基且 R_c 表示H,甚至更优选地, R_a 表示H, R_b 表示H或甲基且 R_c 表示H,并且特别优选地, R_a 表示H, R_b 表示甲基且 R_c 表示H;

[0338] n 是1;

[0339] R_3 是H;

[0340] R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{1-8} 烷基、或 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基,其中在 C_{3-10} 环烷基- C_{0-4} 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代,并且优选地, R_4 表示任选用一个或更多卤素取代的 C_{3-8} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基,其中在 C_{3-6} 环烷基- C_{0-1} 烷基中,环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且

[0341] R_5 是H。

[0342] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中:

[0343] R_1 和 R_2 与它们结合的N原子一起形成饱和杂环基,其选自:

[0344] (i) 杂环基,其含有2个N原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;且

[0345] (ii) 杂环基,其含有1个N原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0346] 其中所述杂环基(i)和(ii)是4-至7-元单环、7-至8-元桥接二环或8-至12-元稠合二环;

[0347] n 是1;

[0348] R_3 是H;

[0349] R_4 表示 C_{1-8} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基;且

[0350] R_5 是H。

[0351] 在另一个实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中:

[0352] R_1 和 R_2 与它们结合的N原子一起形成饱和杂环基团,其含有1个N原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;其中所述杂环基是4-至7-元单环、7-至8-元桥接二环或8-至12-元稠合二环;

[0353] n 是1;

[0354] R_3 是H;

[0355] R_4 表示 C_{1-8} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基;且

[0356] R_5 是H。

[0357] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0358] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自 (a) 和 (b), 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基,优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基,更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基,仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,并且特别优选地, R_a 表示 H、 R_b 表示甲基且 R_c 表示 H;

[0359] n 是 1;

[0360] R_3 是 H;

[0361] R_4 表示 C_{1-8} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基;且

[0362] R_5 是 H。

[0363] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0364] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成具有式 (a) 的饱和杂环基团,其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基,优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基,更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基,仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H,并且特别优选地, R_a 表示 H、 R_b 表示甲基且 R_c 表示 H;

[0365] n 是 1;

[0366] R_3 是 H;

[0367] R_4 表示 C_{1-8} 烷基,优选 C_{3-8} 烷基;且

[0368] R_5 是 H。

[0369] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0370] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基,其选自:

[0371] (i) 杂环基,其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;和

[0372] (ii) 杂环基,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;

[0373] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0374] n 是 1;

[0375] R_3 是 H;

[0376] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-4}$ 烷基,优选 C_{3-10} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,并且更优选 C_{3-6} 环烷基 $-C_{0-1}$ 烷基,其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代;且

[0377] R_5 是 H。

[0378] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 I 化合物,其中:

[0379] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基团,其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子,其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代;其中所述杂环基是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环;

[0380] n 是 1；

[0381] R_3 是 H；

[0382] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基，优选 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，并且更优选 C_{3-6} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代；且

[0383] R_5 是 H。

[0384] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中：

[0385] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基，其选自 (a) 和 (b)，其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基，优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基，更优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基，仍更优选地， R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，甚至更优选地， R_a 表示 H， R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，并且特别优选地， R_a 表示 H， R_b 表示甲基且 R_c 表示 H；

[0386] n 是 1；

[0387] R_3 是 H；

[0388] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基，优选 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，并且更优选 C_{3-6} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代；且

[0389] R_5 是 H。

[0390] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中：

[0391] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成具有式 (a) 的饱和杂环基团，其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基，优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基，更优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基，仍更优选地， R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，甚至更优选地， R_a 表示 H， R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，并且特别优选地， R_a 表示 H、 R_b 表示甲基且 R_c 表示 H；

[0392] n 是 1；

[0393] R_3 是 H；

[0394] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-4} 烷基，优选 C_{3-10} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，并且更优选 C_{3-6} 环烷基 - C_{0-1} 烷基，其中任一烷基任选用一个或更多 R_6 基团取代并且任一环烷基任选用一个或更多独立地选自 C_{1-8} 烷基和卤素的取代基取代；且

[0395] R_5 是 H。

[0396] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中：

[0397] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基，其选自：

[0398] (i) 杂环基，其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子，其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；且

[0399] (ii) 杂环基，其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子，其中所述杂环基用一个 - NR_aR_b 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；

[0400] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环；

[0401] n 是 1；

[0402] R_3 是 H；

[0403] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 - C_1 烷基, 优选 C_{3-6} 环烷基 - C_1 烷基, 更优选环丙基甲基；且

[0404] R_5 是 H。

[0405] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中：

[0406] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基团, 其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子, 其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；其中所述杂环基是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环；

[0407] n 是 1；

[0408] R_3 是 H；

[0409] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 - C_1 烷基, 优选 C_{3-6} 环烷基 - C_1 烷基, 更优选环丙基甲基；且

[0410] R_5 是 H。

[0411] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中：

[0412] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基, 其选自 (a) 和 (b), 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基, 仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 并且特别优选地, R_a 表示 H、 R_b 表示甲基且 R_c 表示 H；

[0413] n 是 1；

[0414] R_3 是 H；

[0415] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 - C_1 烷基, 优选 C_{3-6} 环烷基 - C_1 烷基、环丙基甲基；且

[0416] R_5 是 H。

[0417] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中：

[0418] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成具有式 (a) 的饱和杂环基团, 其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基, 更优选地, R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基, 仍更优选地, R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 甚至更优选地, R_a 表示 H, R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H, 并且特别优选地, R_a 表示 H、 R_b 表示甲基且 R_c 表示 H；

[0419] n 是 1；

[0420] R_3 是 H；

[0421] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基 - C_1 烷基, 优选 C_{3-6} 环烷基 - C_1 烷基, 更优选环丙基甲基；且

[0422] R_5 是 H。

[0423] 在另一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 其中：

[0424] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基, 其选自：

[0425] (i) 杂环基, 其含有 2 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子, 其中所述杂环基任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；和

[0426] (ii) 杂环基, 其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子, 其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；

[0427] 其中所述杂环基 (i) 和 (ii) 是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元

稠合二环；

[0428] n 是 1；

[0429] R_3 是 H；

[0430] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基，优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基；且

[0431] R_5 是 H。

[0432] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中：

[0433] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基团，其含有 1 个 N 原子并且不含有任何其它杂原子，其中所述杂环基用一个 $-NR_aR_b$ 基团取代并且任选用一个或更多 C_{1-4} 烷基基团取代；其中所述杂环基是 4- 至 7- 元单环、7- 至 8- 元桥接二环或 8- 至 12- 元稠合二环；

[0434] n 是 1；

[0435] R_3 是 H；

[0436] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基，优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基；且

[0437] R_5 是 H。

[0438] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中：

[0439] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成饱和杂环基，其选自 (a) 和 (b)，其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基，优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基，更优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基，仍更优选地， R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，甚至更优选地， R_a 表示 H， R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，并且特别优选地， R_a 表示 H、 R_b 表示甲基且 R_c 表示 H；

[0440] n 是 1；

[0441] R_3 是 H；

[0442] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基，优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基；且

[0443] R_5 是 H。

[0444] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物，其中：

[0445] R_1 和 R_2 与它们结合的 N 原子一起形成具有式 (a) 的饱和杂环基团，其中 R_a 和 R_b 具有上文对于式 I 化合物所描述的含义且 R_c 表示 H 或 C_{1-4} 烷基，优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或 C_{1-4} 烷基，更优选地， R_a 、 R_b 和 R_c 独立表示 H 或甲基，仍更优选地， R_a 和 R_b 独立表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，甚至更优选地， R_a 表示 H， R_b 表示 H 或甲基且 R_c 表示 H，并且特别优选地， R_a 表示 H、 R_b 表示甲基且 R_c 表示 H；

[0446] n 是 1；

[0447] R_3 是 H；

[0448] R_4 表示 C_{3-10} 环烷基，优选 C_{3-6} 环烷基并且更优选环戊基；且

[0449] R_5 是 H。

[0450] 而且，本发明包括上述的具体和优选实施方式的全部可能的组合。

[0451] 在额外的实施方式中，本发明涉及选自实施例 1a-6j 的化合物列表的式 I 化合物。

[0452] 在进一步的实施方式中，本发明涉及式 I 化合物选自：

[0453] 4-((环丙基甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0454] 4-((2-金刚烷基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0455] 4-(((2,2-二乙基环丙基)甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0456] 4-((环戊基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0457] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((戊基氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0458] 4-((环戊基(甲基)氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0459] 4-((异丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0460] 4-((环丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0461] 4-((叔丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0462] 4-((异丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0463] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0464] 4-(((1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚烷-2-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0465] (S)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;
和

[0466] (R)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;

[0467] 或其盐。

[0468] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((环丙基甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0469] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((2-金刚烷基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0470] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-(((2,2-二乙基环丙基)甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0471] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((环戊基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0472] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((戊基氨基)甲基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0473] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((环戊基(甲基)氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0474] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((异丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0475] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((环丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0476] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((叔丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0477] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-((异丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0478] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0479] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 4-(((1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚烷-2-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0480] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 (S)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0481] 在进一步的实施方式中,本发明涉及式 I 化合物,其是 (R)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺;或其盐。

[0482] 在额外的实施方式中,本发明涉及根据式 I 的化合物,其在 H_4 受体测定例如实施例 7 或 8 中描述的测定中在 10 μ M、更优选在 1 μ M、甚至更优选在 0.1 μ M 展示出高于 50% 的 H_4 受体活性抑制。

[0483] 本发明的化合物包含一个或更多碱性氮并且因此可与有机或无机酸形成盐。这些盐高氯酸实例包括:与无机酸形成的盐,诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸;已经与有机酸形成的盐,诸如甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、草酸、乙酸、马来酸、抗坏血酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、羟基乙酸、琥珀酸和丙酸等。本发明的化合物可包含一个或更多酸性质子,因此它们还可与碱形成盐,其也构成本发明的一部分。这些盐的实例包括:与无机阳离子形成的盐,诸如钠、钾、钙、镁、锂、铝、锌等;以及与药学上可接受的胺形成的盐,诸如氨、烷胺、羟烷胺、赖氨酸、精氨酸、N-甲基葡萄糖胺、普鲁卡因等。

[0484] 对于可被使用的盐的类型没有限制,只要这些盐当用于治疗目的是药学上可接受的。术语药学上可接受的盐是指根据医学判断适合用于与人及其他哺乳动物的组织接触而无不当毒性、刺激性、过敏反应等等的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。

[0485] 式 I 化合物的盐可以在本发明的化合物的最终分离和纯化期间获得或者可以通过以常规的方式用足量的期望酸(或碱)处理式 I 化合物以得到该盐而制备。式 I 化合物的盐可以使用离子交换树脂、通过离子交换而转变为式 I 化合物的其它盐。

[0486] 式 I 化合物和它们的盐可在一些物理性能方面不同,但是它们对于本发明的目的而言是等效的。式 I 化合物的全部盐在本发明的范围内。

[0487] 本发明的化合物可与溶剂形成复合物,它们在溶剂中反应或从溶剂中沉淀或结晶。这些复合物称为溶剂化物。如本文所使用,术语溶剂化物是指由溶质(式 I 化合物其盐)和溶剂形成的具有可变化学计量的复合物。溶剂的实例包括药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等等。与水的复合物称为水合物。本发明的化合物(或其盐)的溶剂化物,包括水合物,包括在本发明的范围内。

[0488] 式 I 化合物可以以不同的物理形式存在,即无定形和晶形。而且,本发明的化合物可具有以多于一种形式结晶的能力,即一种称为多晶型的特征。多晶型物可以通过本领域熟知的各种物理特性诸如 X 射线衍射图、熔点或溶解性加以区分。式 I 化合物的全部物理形式,包括其全部多晶型(“多晶型物”)包括在本发明的范围内。

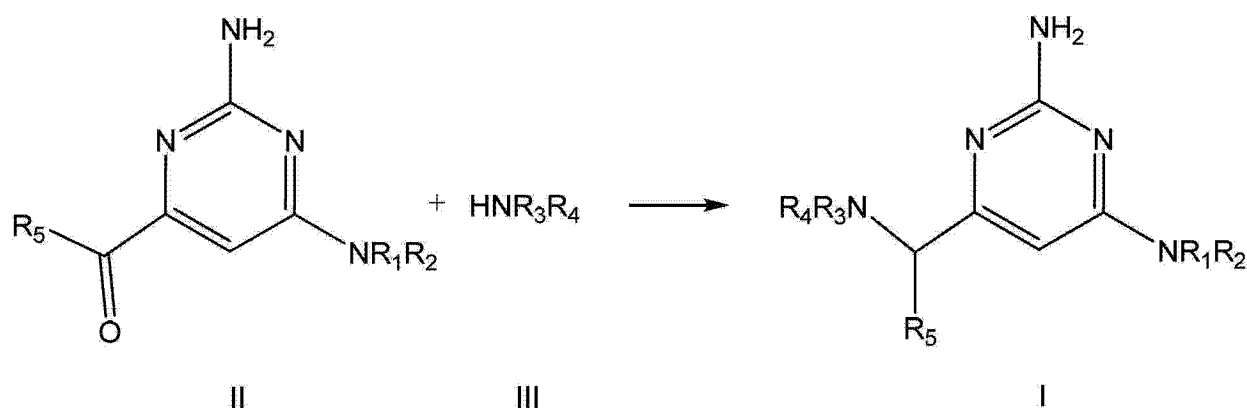
[0489] 本发明的一些化合物可以若干旋光异构体和 / 或若干非对映异构物存在。非对映异构物可以通过传统方法诸如色谱法或分步结晶进行分离。旋光异构体可以通过传统旋光拆分技术加以拆分以得到光学纯的异构体。该拆分可以针对任何手性合成的中间体或针对具有式 I 的产物进行。光学纯的异构体也可使用对映专一性合成合成分别获得。本发明涵盖全部的各异构体以及其混合物（例如外消旋混合物或非对映体混合物），无论其通过合成获得或通过物理混合它们获得。

[0490] 本发明进一步涵盖式 I 化合物的未标记和同位素标记形式。

[0491] 式 I 化合物可以通过按照如下所述的方法获得。如对于本领域技术人员显而易见的，用于制备给定化合物的精确方法可取决于它的化学结构而变化。而且，在下述方法的一些中，用常规的保护基保护反应性或不稳定的基团可以是必要的或可取的。这些保护基的性质以及引入或除去它们的步骤都是本领域中熟知的（参见，例如 Greene T.W. 和 Wuts P.G.M, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley&Sons, 第三版, 1999）。除非另作说明，在下述的方法中，不同取代基的含义是上文对于式 I 化合物描述的含义。

[0492] 一般而言，其中 n 是 1 的式 I 化合物可以通过使式 II 化合物与式 III 化合物反应而获得，如下列方案所示：

[0493]



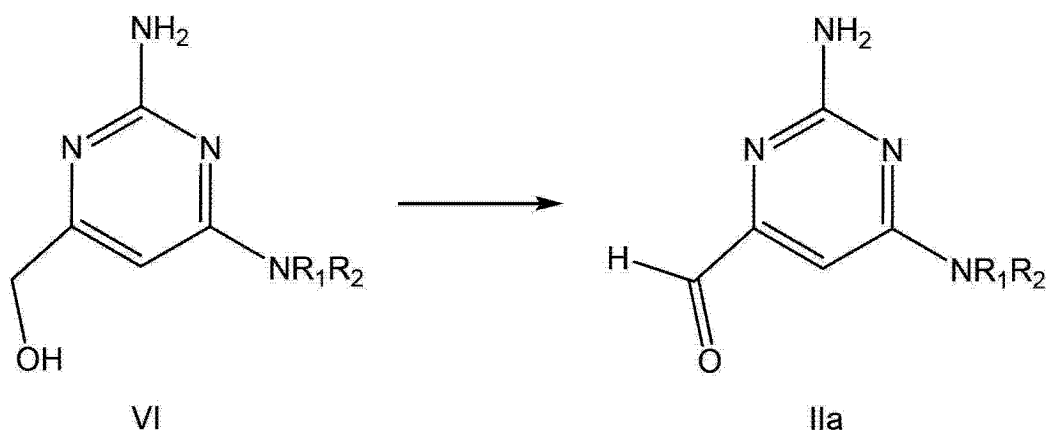
[0494] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有上文对于式 I 化合物所述的含义。

[0495] 在式 II 化合物和式 III 化合物之间的反应可以使用合适的还原剂诸如氰基硼氢化钠（优选三乙酰氧基硼氢化钠），任选地在酸催化剂诸如乙酸存在下并在合适的溶剂诸如二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇或甲苯（优选二氯甲烷），在合适的温度（通常在室温）进行。其它合适的还原剂包括在催化剂诸如二丁基二氯化锡存在下和在合适的溶剂诸如四氢呋喃中的苯基硅烷；或在钯催化剂存在下的氢气。

[0496] 式 III 化合物是商品化的或可以通过在文献中描述的步骤获得。

[0497] 其中 n 是 1 并且 R_5 是氢的式 II 化合物（即式 IIa 化合物）可以通过氧化式 VI 化合物而获得，如下列方案所示：

[0498]



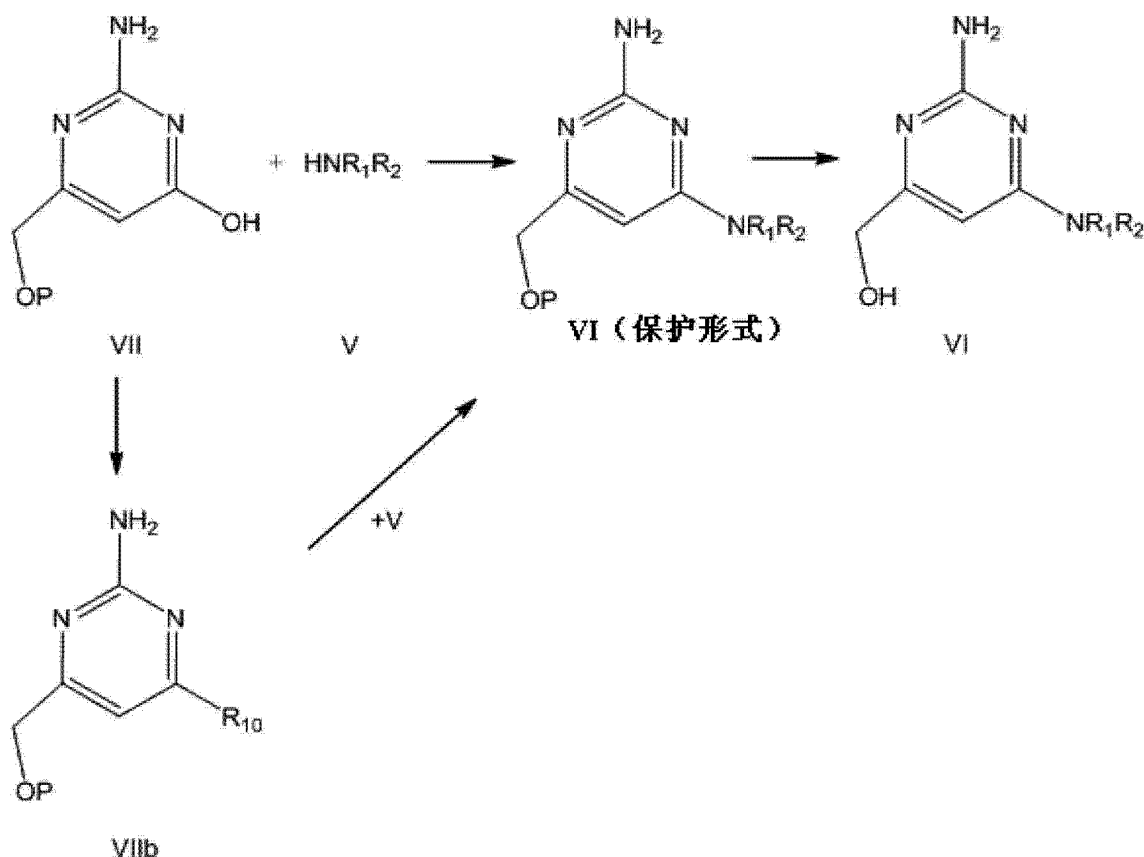
[0499] 其中 R_1 和 R_2 具有在式 I 中描述的含义。

[0500] 该反应通过使伯醇 VI 与氧化剂诸如在二氯甲烷中的草酰氯 / 二甲亚砷以及在三乙胺 (Swern 氧化) 存在下的在二氯甲烷或四氢呋喃中的氧化锰在适合的温度 (通常在室温) 反应而进行, 优选在有机碱诸如三乙胺存在下与在二甲亚砷或二甲亚砷-二氯甲烷混合物中的三氧化硫吡啶复合物反应。

[0501] 如有必要, 式 II 和式 VI 化合物的氨基取代基可以进行保护, 以防止副产物形成。任何合适的氨基保护基可以被使用, 例如叔丁氧基羰基 (Boc) 基团。当式 II 和 / 或 VI 化合物的氨基取代基受保护时后续脱保护步骤可以是必要的, 其在标准条件下进行。当保护基是 Boc 时, 脱保护可以通过添加强酸诸如 HCl 在合适的溶剂诸如 1,4-二噁烷、乙醚或甲醇的溶液或采用在二氯甲烷中的三氟乙酸进行。

[0502] 式 VI 化合物可以通过使式 VII 或 VIIb 化合物与式 V 化合物反应而获得, 如下列方案所示:

[0503]



[0504] 其中 R_1 和 R_2 具有上文对于式 I 化合物所述的含义, R_{10} 表示离去基团诸如卤素(优选氯代)、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,而 P 表示保护基。

[0505] 式 VII 和 V 化合物之间的反应可使用偶联剂诸如 PyBOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷)在合适的溶剂诸如 1,4-二噁烷、四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或其混合物中,优选在乙腈或乙腈/二噁烷的混合物中,在碱诸如 N,N-二异丙基乙胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺、三乙胺或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、优选三乙胺存在下进行。该反应可以在包含于室温和回流温度之间的温度、优选加热进行。

[0506] 可选地,式 VI 化合物可通过使式 V 化合物与式 VII 化合物的反应衍生物(即化合物 VIIb)反应而获得,所述式 VII 化合物的反应衍生物通过将式 VII 化合物中存在的羟基基团转化成离去基团诸如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯而获得。

[0507] 来自式 VII 化合物的 -OH 基团可以通过任选在合适的溶剂存在下、任选在碱诸如四乙基氯化铵、二异丙基乙胺或二乙基苯胺等存在下与卤化剂诸如 POCl_3 反应,或在合适的溶剂诸如 1,4-二噁烷或 1,2-二氯乙烷存在下与 $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ 或 N,N-二甲基甲酰胺/草酰氯混合物反应被转化成离去基团诸如卤素、优选氯。反应通过加热进行,优选在包含于 50°C 和 100°C 之间的温度进行,优选 70°C 。式 VII 化合物的羟基基团可以通过与三氟甲磺酸酐在吡啶存在下反应而被转化成三氟甲磺酸酯基团。式 VII 化合物的羟基基团可以通过与对甲苯磺酰氯或甲磺酰氯在合适的溶剂诸如二氯甲烷中在碱诸如三乙胺或吡啶存在下反应而转化成甲苯磺酸酯或甲磺酸酯基团。

[0508] 然后,使因此获得的式 VII 化合物的反应衍生物(VIIb)与式 V 化合物反应,得到式 VI 化合物。该反应在合适的溶剂诸如乙醇、甲醇、丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、

四氢呋喃、乙腈或甲苯中,在碱(包括有机胺诸如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、二甲基苯胺和二乙基苯胺等)存在下并加热(优选在包含于 50 和 140° C 之间的温度)进行。加热可以是热致的或通过采用具有使得达到上述温度的瓦特数的微波照射而进行。

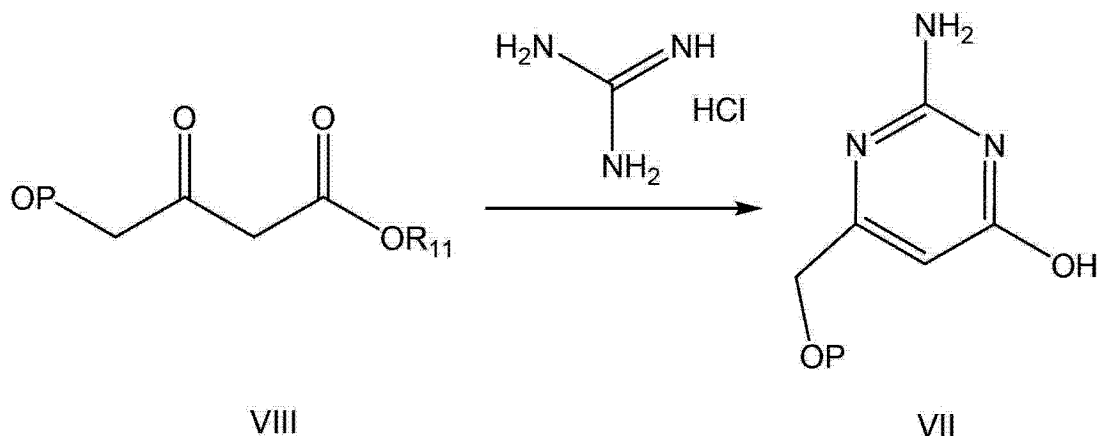
[0509] 一般而言,在进行式 VII 和 V 化合物或式 VIIb 和 V 化合物之间的反应前,式 V 化合物的氨基取代基被保护,以免形成副产物。类似地,如有必要,式 VII 和 VIIb 化合物的氨基也可被保护。任何合适的氨基保护基可以被使用,例如叔丁氧基羰基 (Boc) 基团。当式 VII 和 / 或 VIIb 和 / 或 V 化合物的氨基取代基受保护时后续脱保护步骤可以是必要的,其在标准条件下进行。当保护基是 Boc 时,脱保护可以通过添加强酸诸如 HCl 在合适的溶剂诸如 1,4-二噁烷、乙醚或甲醇的溶液或采用在二氯甲烷中的三氟乙酸进行。

[0510] 在起始材料 VII 和 VIIb 中的伯醇也以合适的形式保护,以便进行与化合物 V 的反应。任何合适的醇保护基可以被使用,诸如苄基基团。后续脱保护步骤在标准条件下进行。

[0511] 式 V 化合物是商品化的或可以通过在文献中描述的步骤获得。

[0512] 式 VII 化合物可以通过使式 VIII 与胍来源、优选盐酸胍反应而获得,如下列方案所示:

[0513]



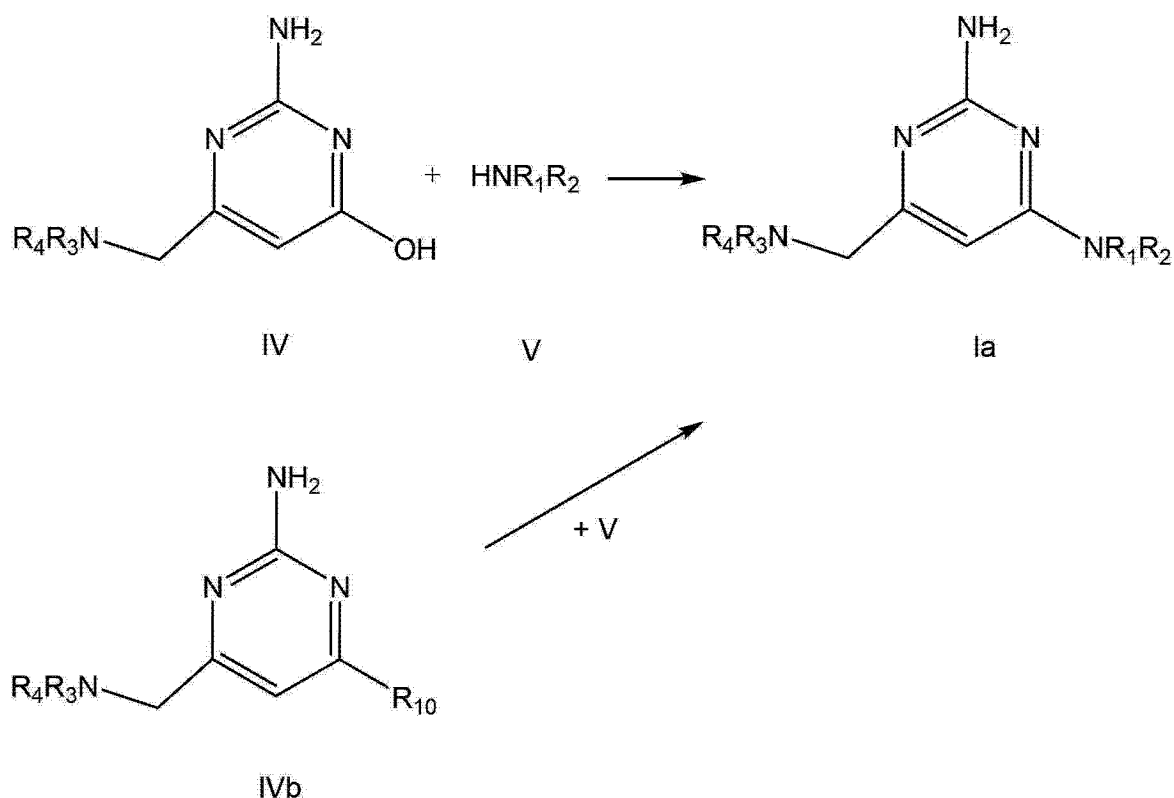
[0514] 其中 R₁₁表示甲基或乙基。

[0515] 该反应在碱诸如碳酸钾、叔丁醇钠或乙醇钠且优选甲醇钠存在下在合适的溶剂、优选乙醇中进行。该反应可以在通常包含于室温和回流温度之间的合适温度通过加热、优选在回流下进行。

[0516] 式 VIII 化合物是商品化的或可以容易地通过已知的方法从商品化的化合物获得。

[0517] 可选地,其中 n 是 1 并且 R₅ 是氢的式 I 化合物(即式 Ia 化合物)可以从式 IV 化合物或其反应衍生物 (IVb) 通过与式 V 化合物在与那些对于 VII 和 VIIb 转化成 VI 所描述的相似条件下反应而获得,如下列方案所示:

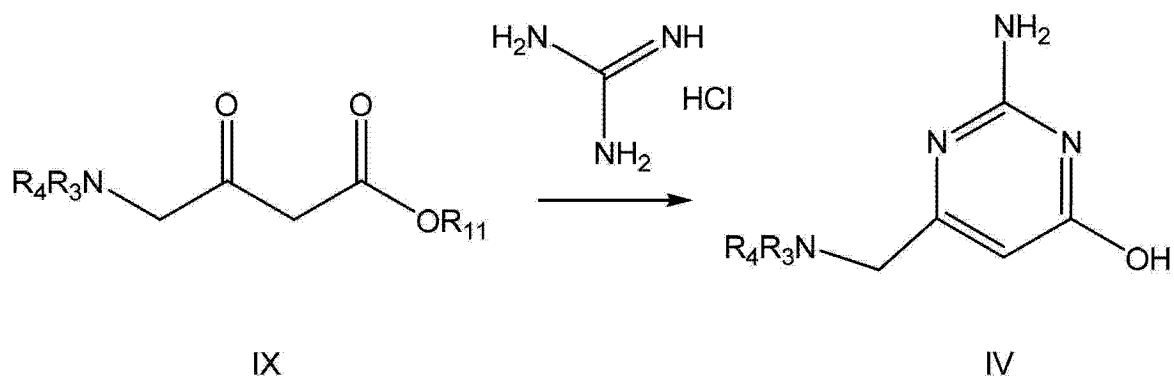
[0518]



[0519] 其中 R₁、R₂、R₃和 R₄具有上文对于式 I 化合物所述的含义,且 R₁₀表示离去基团诸如卤素(优选氯)、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

[0520] 式 IV 化合物可以通过使式 IX 化合物与胍来源诸如盐酸胍在先前对于式 VII 化合物的制备所公开的相似条件下反应而获得,如下列方案所示:

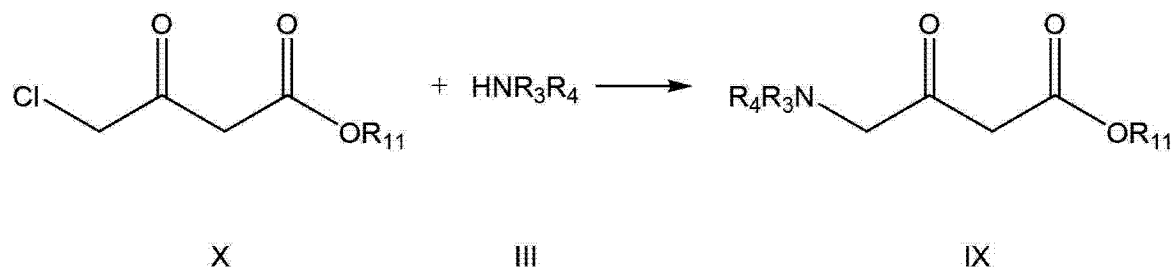
[0521]



[0522] 其中 R₃和 R₄具有在式 I 中描述的含义,且 R₁₁表示甲基或乙基。

[0523] 式 IX 化合物可以通过使式 X 化合物与过量的式 III 化合物在合适的溶剂诸如二氯甲烷中反应而获得,如下列方案所示:

[0524]



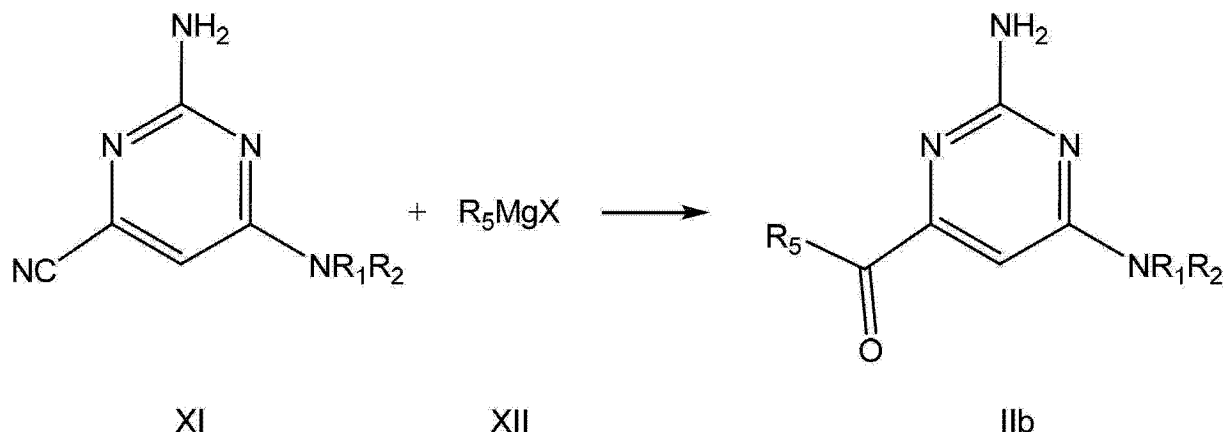
[0525] 其中 R_3 和 R_4 具有在式 I 中描述的含义, 且 R_{11} 表示甲基或乙基。

[0526] 式 X 化合物是商品化的或可以容易地通过已知的方法从商品化的化合物获得。

[0527] 式 IVb 化合物可以从式 IV 化合物按照上文对于 VII 转化为 VIIb 所描述的步骤通过将 -OH 基团转化成离去基团而获得。

[0528] 可选地, 其中 n 是 1 并且 R_5 是烷基的式 II 化合物 (即, 式 IIb 化合物) 可以通过式 XI 和 XII 化合物之间的反应制备, 如下列方案所示:

[0529]

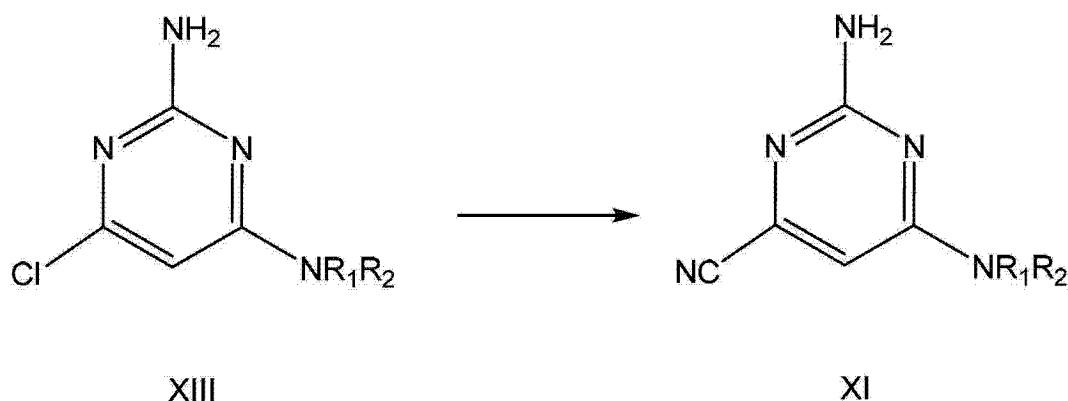


[0530] 其中 R_1 和 R_2 具有在式 I 中描述的含义, R_5 是烷基, 且 X 表示卤素, 优选碘或溴 (见 Heterocycles2007、71、5、1107)。

[0531] 该反应可以在合适的溶剂诸如乙醚或四氢呋喃中在合适的温度优选室温进行。

[0532] 式 XI 化合物可以通过使式 XIII 化合物与氰化物来源诸如 $Zn(CN)_2$ 反应而获得, 如下列方案所示:

[0533]



[0534] 其中 R_1 和 R_2 具有在式 I 中描述的含义 (见 Heterocycles2007、71、5、1107)。

[0535] 式 XIII 化合物向式 XI 化合物的转化可以通过使 XIII 与氰化物来源诸如氰化锌在钯催化剂诸如四 (三苯基膦) 钯 (0) 存在下在合适的溶剂诸如四氢呋喃、甲苯中并优选在二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中并加热 (优选地, 在 100°C) 进行反应而进行。

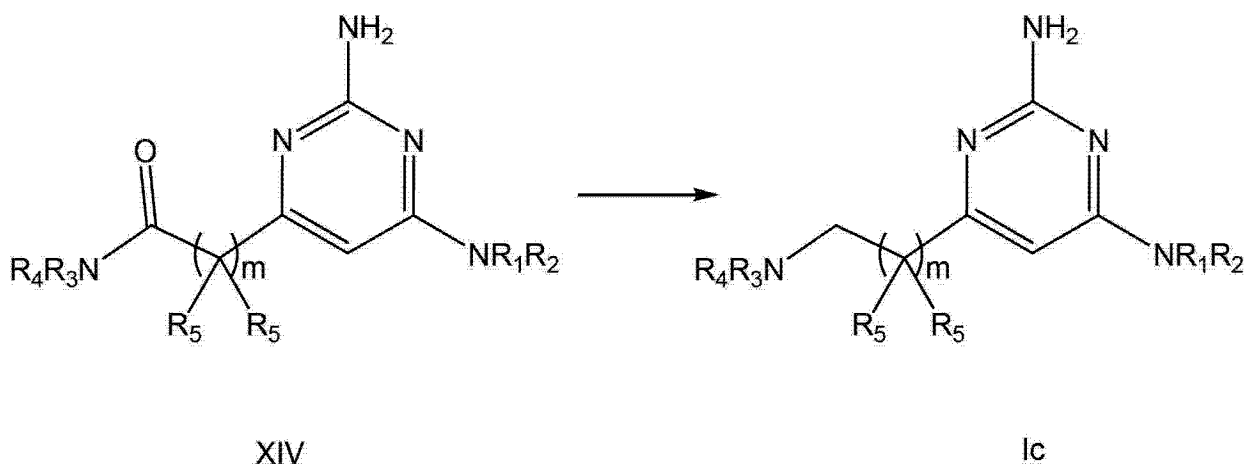
[0536] 可选地, 其中 R_5 表示甲基的式 IIb 化合物可通过使式 XIII 化合物三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡在钯催化剂诸如四 (三苯基膦) 钯 (0) 存在下, 在碱诸如碳酸钾存在下, 在合适的溶剂诸如四氢呋喃、甲苯、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中并通过加热而容易地获得 (见, Tetrahedron 1997、53、6、2291)。

[0537] 式 XII 化合物是商品化的或可以容易地通过已知的方法从商品化的化合物获

得。

[0538] 其它式 I 化合物 (即, 式 I 化合物 c, 其对应于其中 $n=1$ 且 R_5 表示 H 或者 $n=2$ 且 $(CR_5R_5)_2$ 表示 $-(CH_2)-(CR_5R_5)-$ 的式 I 化合物) 可从式 XIV 化合物获得, 如下所示:

[0539]

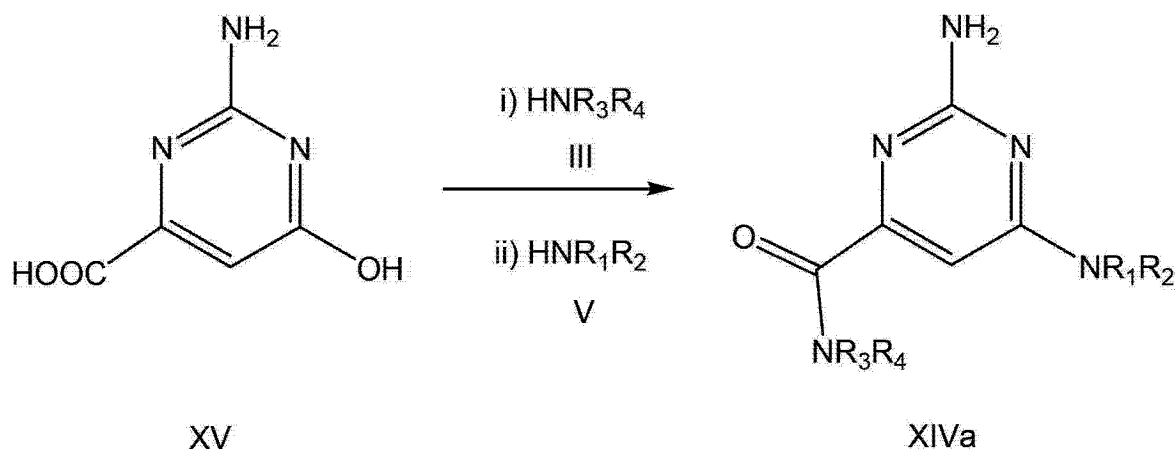


[0540] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有在式 I 中描述的含义, 且 m 表示 0 或 1。

[0541] 该反应在还原剂诸如氢化锂铝或硼烷存在下在合适的溶剂诸如四氢呋喃中在包含于室温和回流温度之间的适合温度进行。

[0542] 其中 m 表示 0 的式 XIV 化合物 (即化合物 XIVa) 可以通过使式 XV 化合物与式 I、II 和 V 化合物反应而获得, 如以下方案所示:

[0543]



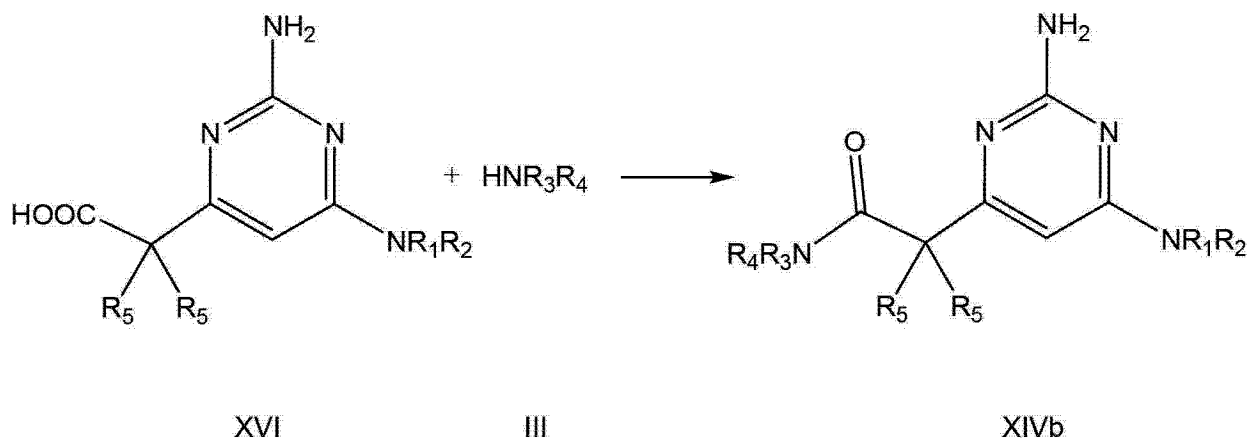
[0544] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 具有在式 I 中描述的含义。

[0545] 该反应可以通过添加胺化合物 III 和偶联剂诸如 PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷) 或 HBTU (六氟磷酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲) 在合适的溶剂诸如 1,4-二噁烷、四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺或乙腈中在碱诸如 N,N-二异丙基乙胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺、三乙胺或 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 存在下接着使用偶联剂诸如 PyBOP 在上文对于 III 和 XV 之间的反应所描述的偶联条件下在由此产生的中间体和胺化合物 V 之间进行第二偶联步骤而进行。可选地, 当 PyBOP 被用作偶联剂时, 该反应可以通过进行第二偶联步骤以“一罐”法进行而无需从 XV 和 III 分离中间反应产物。该反应可以在包含于室温和回流温度之间的温度进行, 对于第一偶联步骤优选在室温进行, 而对于第二偶联步骤优选加热进行。

[0546] 式 XV 化合物是商品化的。

[0547] 其中 m 表示 1 的式 XIV 化合物 (即化合物 XIVb) 可以通过使式 XVI 化合物与式 III 化合物反应而获得, 如以下方案所示:

[0548]

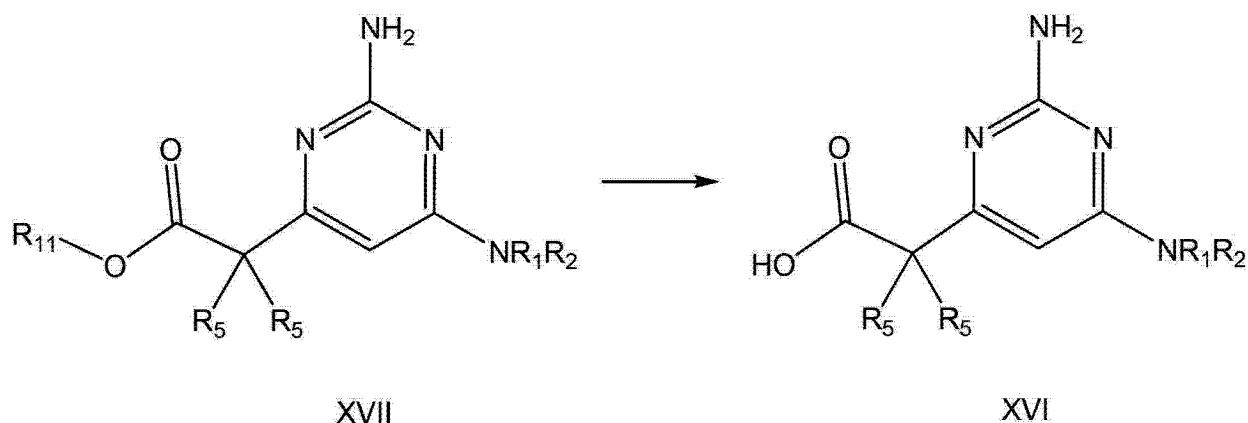


[0549] 其中 R₁、R₂、R₃、R₄和 R₅具有通式 I 中描述的含义。

[0550] 式 VII 和 III 化合物之间的反应可使用偶联剂诸如 HBTU (六氟磷酸 O- 苄并三唑 -1- 基 -N, N, N', N', - 四甲基脲) 或 PyBOP (六氟磷酸苄并三唑 -1- 基 - 氧基三吡咯烷) 在合适的溶剂诸如 1, 4- 二噁烷、四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈中, 优选在 N, N- 二甲基甲酰胺中, 在碱诸如 N, N- 二异丙基乙胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺、三乙胺或 1, 8- 二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)、优选三乙胺存在下进行。该反应可以在包含于室温和回流温度之间的温度、优选室温下进行。

[0551] 式 XVI 化合物可以通过在标准碱性条件下水解酯(式 XVII 化合物)而获得,如下列方案所示:

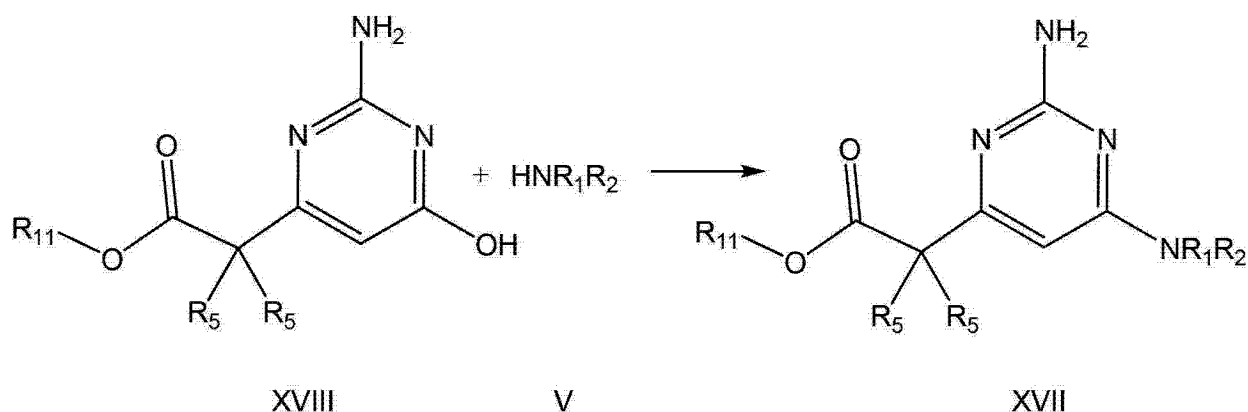
[0552]



[0553] 其中 R₁、R₂和 R₅具有在式 I 中描述的含义,且 R₁₁表示甲基或乙基。

[0554] 式 XVII 化合物可以通过使式 XVIII 化合物与式化合物 V 在先前对于 VII 和式 V 化合物之间的反应所公开的相似条件下反应而制备, 如下列方案所示:

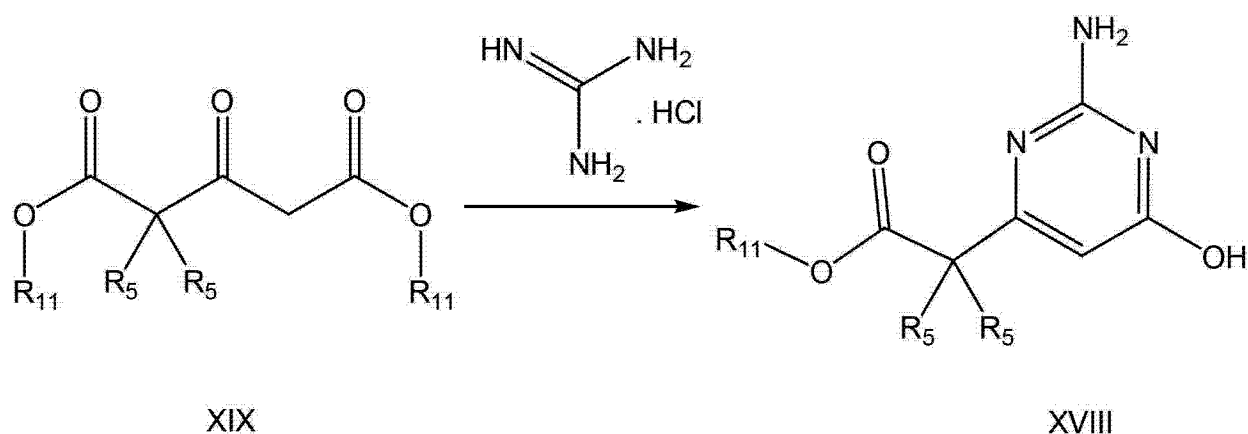
[0555]



[0556] 其中 R_1 、 R_2 和 R_5 具有在式 I 中描述的含义, 且 R_{11} 表示甲基或乙基。

[0557] 式 XIX 化合物与胍来源诸如盐酸胍在与先前对于式 VII 和 IV 化合物的制备公开的相似条件下的反应得到式 XVIII 化合物, 如下所示:

[0558]

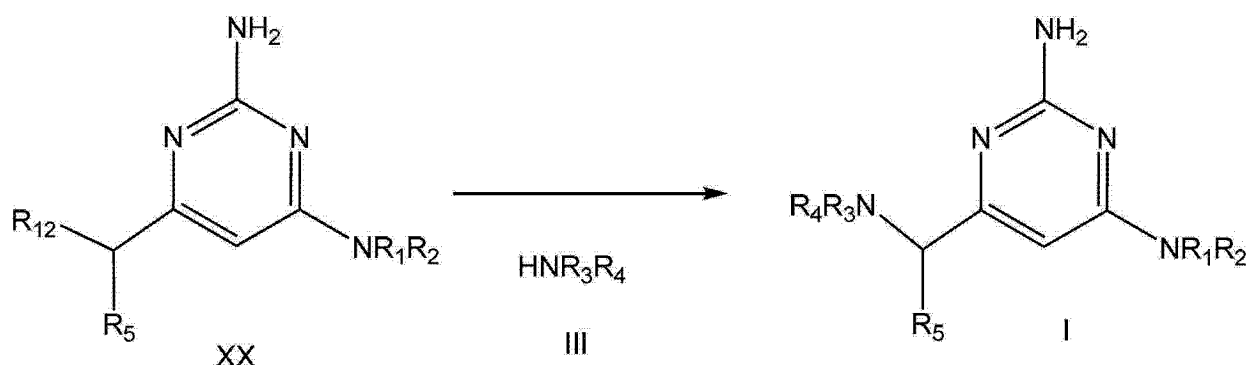


[0559] 其中 R_5 具有在式 I 中描述的含义, 且 R_{11} 表示甲基或乙基。

[0560] 式 XIX 化合物是商品化的或可以容易地通过已知的方法从商品化的化合物获得。

[0561] 可选地, 其中 n 是 1 的式 I 化合物可以通过式 XX 化合物与式 III 化合物的反应获得, 如下列方案所示:

[0562]



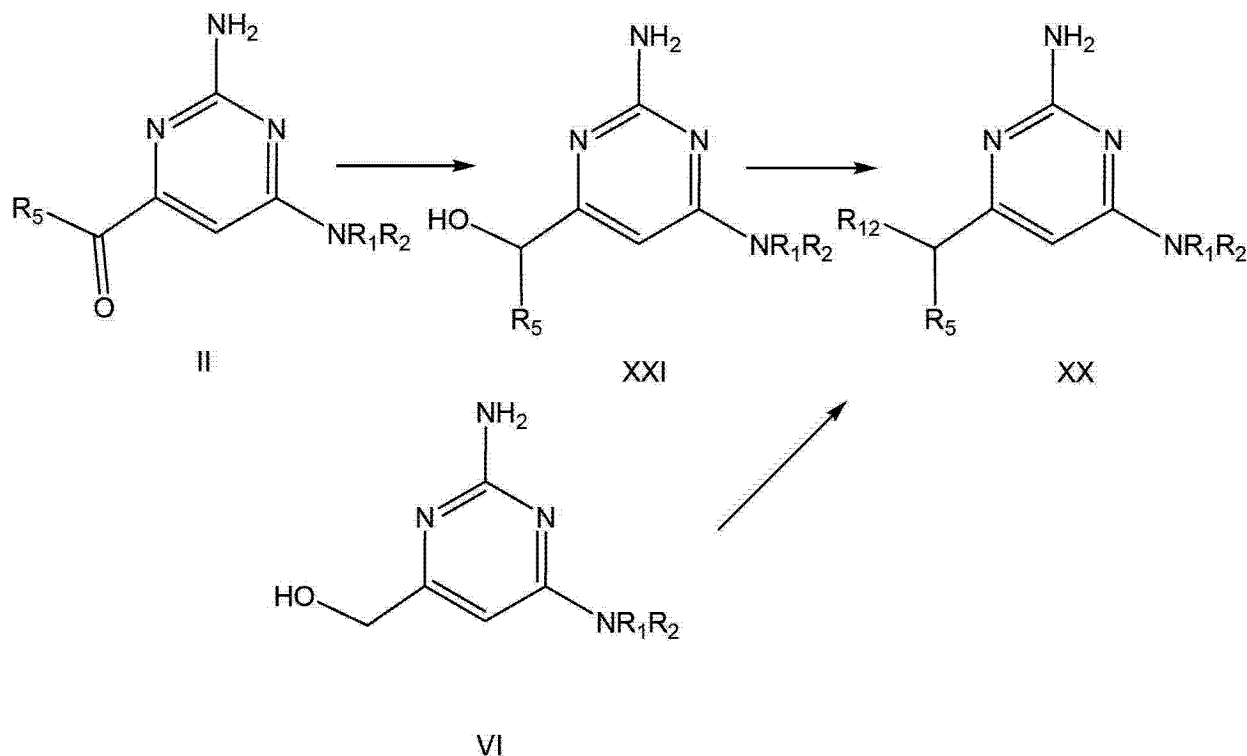
[0563] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 具有上文对于式 I 化合物所述的含义, 并且 R_{12} 表示离去基团诸如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

[0564] 在式 XX 和 III 化合物之间的反应可以在合适的碱和溶剂存在下进行。碱可以是过量的 III, 或可选地, 可以是大量的叔胺诸如二异丙基乙胺或二甲基苯胺等。乙腈、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃或二噁烷等可以用作合适的溶剂。该反应可以在包含于室温和 100°C

之间的温度在加压或不加压的情况下进行。

[0565] 其中 R_5 是 C_{1-8} 烷基的式 XX 化合物可通过酮 II (其中 R_5 是 C_{1-8} 烷基) 的还原以得到化合物 XXI (其中 R_5 是 C_{1-8} 烷基)、接着将式 XXI 化合物的 -OH 基团转化成离去基团 R_{12} 而获得。类似地, 其中 R_5 是 H 的式 XX 化合物可通过将式 VI 化合物的 -OH 转化成离去基团 R_{12} 获得, 如下列方案所示:

[0566]



[0567] 其中 R_1 、 R_2 和 R_5 具有上文对于式 I 化合物所述的含义, 而 R_{12} 表示离去基团诸如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

[0568] 还原 II 以得到 XXI 的反应可以使用合适的还原剂诸如硼氢化钠、氢化铝锂、Selectride 或硼烷在合适的溶剂诸如四氢呋喃在包含于室温和回流温度之间的温度下进行。

[0569] 化合物 XXI 或 VI 中的 OH 基团可以通过与卤化剂诸如亚硫酰氯在合适的溶剂诸如四氢呋喃或二氯甲烷存在下、任选地在碱诸如吡啶存在下反应而被转化成离去基团诸如卤素优选氯代; 化合物 XXI 或 VI 中的 -OH 基团可以通过与三氟甲磺酸酐在吡啶存在下被转化成三氟甲磺酸酯基团或通过与对甲苯磺酰氯或甲磺酰氯在合适的溶剂诸如二氯甲烷在碱诸如三乙胺或吡啶存在下反应而被转化成三氟甲磺酸酯基团。

[0570] 而且, 本发明的一些化合物也可在标准实验条件下, 使用有机化学中熟知的反应, 通过适当的官能团转化反应, 从其它式 I 化合物开始, 在一个或若干个步骤中获得。

[0571] 一般而言, 在进行其中存在氨基 (NH_2) 和 / 或 NR_1R_2 中的氨基的上述反应步骤任一个之前, 用合适的保护基优选叔丁氧基羰基 (Boc) 基团保护所述基团是可取的。如果使用 Boc, 脱保护可以通过添加强酸诸如 HCl 在合适的溶剂诸如 1, 4-二噁烷、乙醚或甲醇的溶液或在二氯甲烷中的三氟乙酸直接在所获得的粗产物上进行。

[0572] 如前所提到的, 本发明的化合物显示强的组胺受体拮抗剂活性。因此, 本发明的化

合物预期可用于治疗或预防哺乳动物(包括人)中由 H_4 受体介导的疾病。

[0573] 可以用本发明的化合物治疗或预防的由 H_4 受体介导的疾病包括变应性、免疫或炎性疾病、疼痛或癌症等。

[0574] 可以用本发明的化合物治疗或预防的变应性、免疫或炎性疾病的实例包括但不限于:呼吸系统疾病,诸如哮喘、过敏性鼻炎和慢性阻塞性肺病(COPD);眼病,诸如变应性鼻炎结膜炎、干眼和白内障;皮肤病,诸如湿疹、皮炎(例如特应性皮炎)、银屑病、荨麻疹、天疱疮、疱疹样皮炎、皮肤脉管炎和瘙痒;炎性肠病,诸如溃疡性结肠炎和克罗恩病;自身免疫性疾病,诸如类风湿性关节炎、多发性硬化、皮肤狼疮、系统性红斑狼疮、和全身性脉管炎如变应性脉管炎和结节性动脉周围炎;和移植排斥。

[0575] 可以用本发明的化合物治疗或预防的疼痛病症的实例包括炎性疼痛、炎性痛觉过敏、痛觉过敏、术后疼痛、偏头痛、癌症疼痛、内脏疼痛、骨关节炎疼痛和神经性疼痛等。

[0576] 在优选的实施方案中,本发明的化合物被用于治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病。在更优选的实施方案中,本发明的化合物被用于治疗或预防变应性、免疫或炎性疾病,其选自呼吸道疾病、眼病、皮肤病、炎症性肠病、自身免疫性疾病和移植排斥。在仍更优选的实施方案中地,变应性、免疫或炎性疾病选自哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、变应性鼻炎结膜炎、干眼、白内障、湿疹、皮炎(例如特应性皮炎)、银屑病、荨麻疹、天疱疮、疱疹样皮炎、皮肤脉管炎、瘙痒、溃疡性结肠炎、克罗恩病、类风湿性关节炎、多发性硬化、皮肤狼疮、系统性红斑狼疮、全身性脉管炎和移植排斥。

[0577] 在另一个优选的实施方案中地,本发明的化合物被用于治疗或预防疼痛,优选炎性疼痛、炎性痛觉过敏、痛觉过敏、术后疼痛、偏头痛、癌症疼痛、内脏疼痛或神经性疼痛。

[0578] 确定化合物与组胺 H_4 受体相互作用的能力的测定是本领域中熟知的。例如,可以使用 H_4 受体结合测定,诸如实施例 7 中详细解释的测定。另一个可用的测定是结合至表达 H_4 受体的膜的 GTP[$-^{35}\text{S}$] 结合测定。也可以使用利用 H_4 受体表达细胞的功能测定,例如在测量任何种类的由与 H_4 受体有关的第二信使诸如胞内 cAMP 水平或 Ca^{2+} 动员调节的细胞活动的系统。在这点上,可用于测定抗 H_4 受体的一种非常有用的功能测定是在嗜酸性粒细胞例如人嗜酸性粒细胞中的门控自发荧光前向散射测定(GAFS),如在实施例 8 中详细公开;该测定是本领域中熟知的(参见,例如 Buckl 和 KF et al, 2003 中公开的方法,其在背景部分引用,并通过援引并入于此)。可用于测试本发明的化合物活性的体内测定也是本领域熟知的(参见,例如在背景部分中对于体内动物模型所列的文献,尤其是与腹膜炎、胸膜炎、变应性哮喘、炎性肠病、特应性皮炎、瘙痒和疼痛有关的那些文献,其通过援引全部并入于此)。可被使用的其它体内测定、尤其是用来测试局部施用的化合物的测定是 噁唑酮迟发型超敏反应测定(Tarayre, JP et al., Arzneimittel-Forschung, 40(10): 1125-1131(1990),其通过援引并入于此)和通过多重 噁唑酮激发的小鼠特应性皮炎模型诸如实施例 10 中详细地公开的模型。

[0579] 本发明的化合物的选择性特性可以使用标准组胺受体结合测定、利用各种组胺受体、以类似于实施例 7 中公开的测定进行测试。此外,为测试对于其它受体或离子通道的选择性,可按照文献中报道的以及本领域熟知的标准程序使用相应放射性配体的置换测定。为测试对酶的选择性,可使用通过从它的底物形成产物的酶活性测定。

[0580] 本发明的化合物的毒性和安全特性可以利用本领域熟知的标准试验测定。为测定

候选药物的心脏安全特性不可缺少的测定是利用膜片钳试验评价 hERG 通道抑制的评价,例如实施例 9 中更详细描述试验。可以进行的其它标准体外毒性测定是:在不同细胞系(即 HepG2、Jurkat、U937、A549、Hela、CHO-K1)中的活力图、埃姆斯试验、微核测定、谷胱甘肽耗竭或药物诱发的磷脂质病测定。关于体内毒性,可以进行若干测试:对于总体毒性,在啮齿类及其他物种中的急性和重复毒性;以及对于皮肤致敏潜力,鼠局部淋巴结测定(LLNA)和在豚鼠中的极大化测试。

[0581] 为避免不需要的中枢神经系统效应,外围作用药物必须显示出有限的跨 BBB 的能力。为测试药物穿透 CNS 系统的能力,可以测定药物施用后的血浆/脑比。

[0582] 为了选择活性化合物,10 μ M 测试在实施例 7 中提供的测试中必须产生比 H_4 受体活性的 50% 抑制更高的活性。更优选地,在该测定中化合物应该在 1 μ M、更优选在 0.1 μ M 展示出高于 50% 的抑制。优选的化合物也应该在实施例 8 的 GAFS 测定中展示出强的活性;优选地,在该测定中化合物应该在 10 μ M、更优选在 1 μ M 且仍更优选在 0.1 μ M 展示出高于 50% 的抑制。

[0583] 优选的化合物应该相对于其它受体(尤其是 H_3 受体、毒蕈碱受体、肾上腺素能受体、多巴胺受体和 5-羟色胺受体)和离子通道(尤其是 hERGK⁺ 通道)展示出对于 H_4 受体的选择性亲和力。

[0584] 本发明的化合物展示出有利的性质。除具有强的作为 H_4 受体调节剂的活性之外,已经发现本发明的化合物在 Herg 通道抑制测定中展示出良好的心脏安全特性。而且,实施例 1b 和 1t 的化合物已经显示出在实施例 10 的特应性皮炎模型中展示出显著的体内活性。

[0585] 本发明也涉及一种药物组合物,其包含本发明的化合物(或其药学上可接受的盐或其溶剂化物)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。赋形剂必须是在与组合物的其它成分相容并且对于其受者无害的意义上是“可接受的”。

[0586] 本发明的化合物可以以任何药物制剂的形式施用,如众所周知的,其性质取决于活性化合物的性质和它的施用途径。可以使用任何给药途径,例如经口、肠胃外、鼻、眼、局部和直肠施用。在优选的实施方案中,本发明的化合物经口施用。在另一个实施方案中,本发明的化合物局部施用。

[0587] 用于经口施用的固体组合物包括片剂、颗粒和胶囊。在任何情况下,制造方法基于活性化合物与赋形剂的单纯合剂、采用赋形剂的干法制粒或湿法造粒。这些赋形剂可以是例如稀释剂诸如乳糖、微晶纤维素、甘露糖醇或磷酸氢钙;粘合剂例如淀粉、明胶或聚维酮;崩解剂诸如羧甲基淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠;和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以通过利用已知的技术、用合适的赋形剂另外包衣,用于延迟它们的崩解和在胃肠道中的吸收从而在较长的期间内提供持续作用或者简单改善它们的感官特性或它们的稳定性。活性化合物也可通过利用天然或合成膜包衣剂在惰性颗粒上包衣而掺入。软明胶胶囊也是可能的,其中活性化合物与水或油性介质例如椰子油、矿物油或橄榄油混合。

[0588] 用于通过添加水而制备口服混悬液的粉末和颗粒可以通过将活性化合物与分散或润湿剂、悬浮剂和防腐剂混合而获得。也可添加其它赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0589] 经口施用的液体形式包括包含常用惰性稀释剂的乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酞剂,诸如纯化水、乙醇、山梨醇、甘油、聚乙二醇(macrogol)和丙二醇。所述组合物也可包含

辅助剂,诸如润湿剂、悬浮剂、甜化剂、调味剂、防腐剂和缓冲液。

[0590] 根据本发明,用于肠胃外施用的可注射制剂包括在水性或非水溶剂诸如丙二醇、聚乙二醇或植物油中的无菌溶液、混悬液或乳剂。这些组合物也可包含辅助剂,诸如润湿剂、乳化剂、分散剂和防腐剂。它们可以通过任何已知的方法灭菌或制备成无菌固体组合物,该无菌固体组合物将在使用前即刻溶于水或任何其它无菌的可注射介质。从无菌材料出发并在全部制造过程中将它们保持在这些条件下也是可能的。

[0591] 本发明的化合物也可配制用于它们的局部施用,以通过该途径诸如眼、皮肤和肠道治疗在易受影响的区域或器官中发生的病理学。制剂包括乳剂、洗剂、凝胶剂、粉末、溶液和贴剂,其中化合物分散或溶于合适的赋形剂。

[0592] 对于鼻施用或对于吸入而言,化合物可以被配制为气雾剂,从该气雾剂可以使用合适的推进剂方便地释放化合物。

[0593] 剂量和剂量频率可以通过常规方法诸如建模、剂量递增研究或临床试验的常规方法和通过考虑诸如待治疗疾病的特性和严重程度,患者的年龄、一般情况和体重,以及所施用的具体化合物,它的药物代谢动力学特性,以及施用途径等因素进行确定。举例来说,合适的剂量范围为每天从约 0.01mg/Kg 至约 100mg/Kg,其可以以单剂量或分剂量施用。

[0594] 本发明以下列实施例举例说明。

实施例

[0595] 下列缩写用于实施例:

[0596] AcN:乙腈

[0597] Boc:叔-丁氧基羰基

[0598] conc:浓缩物

[0599] DIPEA:二异丙基乙胺

[0600] DMSO:二甲基亚砷

[0601] EtOAc:乙酸乙酯

[0602] EtOH:乙醇

[0603] MeOH:甲醇

[0604] Min:分钟

[0605] TEA:三乙胺

[0606] THF:四氢呋喃

[0607] t_R :保留时间

[0608] LC-MS:液相色谱-质谱

[0609] 下列方法之一被用来测定 LC-MS 谱:

[0610] 方法 1:X-Terra MS C18 柱 5 μ m(100mm x 2.1mm), 温度:30° C, 流速:0.35mL/min, 洗脱液:A=AcN, B= NH_4HCO_3 10mM, 梯度:0min,10%的 A;10min,90%的 A;15min,90%的 A。

[0611] 方法 2:Acquity UPLC BEH C18 柱 1.7 μ m(2.1x 50mm), 温度:40° C, 流速:0.50mL/min, 洗脱液:A=AcN, B= NH_4HCO_3 10mM, 梯度:0min,10%的 A;0.25min,10%的 A;3.00min,90%的 A;3.75min,90%的 A。

[0612] 当指出时,化合物通过制备型 HPLC 根据下列一般方法进行纯化:X-Bridge Prep

C18 柱 5 μ m OBD (19x 100mm), 流速: 20mL/min, 洗脱液: A=AcN, B= NH_4HCO_3 75mM, 梯度: 0min, 5–10% 的 A; 9.0min, 95–90% 的 A (当需要确保恰当的纯化时调整梯度)。

[0613] 参考实施例 1

[0614] 甲基 [(3R)-吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯

[0615] (a) [(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基] 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0616] 溶于 15mL CH_2Cl_2 的二碳酸二叔丁酯 (11.6g, 53.07mmol) 被添加至 (3R)-1-苄基-N-甲基吡咯烷-3-胺 (10g, 52.55mmol) 在 115mL CH_2Cl_2 中的溶液, 在 0°C 冷却。得到的溶液在室温搅拌 18 小时。溶剂蒸发且粗产物在硅胶上、使用具有增加孔隙率的己烷/EtOAc 混合物作为洗脱液进行层析, 提供 14.5g 期望化合物 (收率: 95%)。

[0617] LC-MS (方法 1): t_R =9.55min; m/z =291 (MH^+)。

[0618] (b) 标题混合物

[0619] 将上述获得的化合物 (14.5g, 50.14mmol), Pd/C (10%, 50% in water) (3g) 和甲酸铵 (12.7g, 200.5mmol) 在 MeOH (390mL) 和 water (45mL) 中的混合物在回流下加热 5 小时。将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤并且过滤器用 EtOAc 和 MeOH 洗涤。将溶剂蒸发至干燥, 提供 10.6g 标题混合物, 为油 (收率: 100%)。

[0620] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.53 (s, NH), 2.80 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 4.58 (m, 1H)。

[0621] 参考实施例 2

[0622] 氮杂环丁烷-3-基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯

[0623] (a) [1-(二苯基甲基) 氮杂环丁烷-3-基] 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0624] 按照类似于参考实施例 1 部分 a) 中描述的步骤但使用 1-(二苯基甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-胺代替 (3R)-1-苄基-N-甲基吡咯烷-3-胺, 以 73% 的收率获得期望化合物。

[0625] LC-MS (方法 1): t_R =10.14min; m/z =353 (MH^+)。

[0626] (b) 标题混合物

[0627] 将上述获得的化合物 (6.18g, 17.53mmol) 在 60mL MeOH 和 15mL EtOAc 中的溶液用氩气吹扫。添加 Pd/C (10%, 50%, 在水中) (929mg) 然后将混合物再次用氩气吹扫并在 H_2 气氛中搅拌 18 小时。将该反应通过 **Celite**[®] 过滤并且将过滤器用 EtOAc 和 MeOH 洗涤。将溶剂蒸发至干燥, 提供 5.66g 标题混合物与一当量的二苯基甲烷的混合物, 其以原样用于下列步骤中。

[0628] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 1.44 (s, 9H), 2.88 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.75 (m, 1H)。

[0629] 参考实施例 3

[0630] 4-(苄基氧)-3-氧代丁酸乙酯

[0631] 将苄醇 (19.7g, 182.3mmol) 缓慢添加至氢化钠 (15.9g 55%, 在矿物油中, 364.5mmol) 在无水乙醚 (116mL) 中的混悬液, 所得到的混合物在室温搅拌 1 小时。然后用一些乙醚稀释以确保良好搅拌。然后缓慢添加 4-氯-3-氧代丁酸乙酯 (12.3mL, 91.1mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用冰浴冷却, 然后用冷水和乙醚稀释。pH 用 5N HCl 调节至 4 并用含有一些乙酸乙酯的乙醚萃取三次。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并将其

浓缩至干燥,从而以定量收率获得标题混合物,为粗产物,以原样用于下列步骤。

[0632] LC-MS(方法 2): t_R =2.03min; m/z =235(MH^+).

[0633] 参考实施例 4

[0634] 2-氨基-6-(苄氧基甲基)嘧啶-4-醇

[0635] 将盐酸胍(13.07g, 136.7mmol)和甲醇钠(7.38g, 136.7mmol)添加至参考实施例 3 中获得的粗化合物(91.1mmol, 理论上)在无水乙醇(580mL)中的溶液,并且混合物在回流下加热过夜。将溶剂蒸发至干燥。残留物用水稀释,然后 pH 用 HCl 水溶液调节至 6。沉淀的固体通过过滤收集,用小量乙醚洗涤并在真空干燥箱中干燥,提供 17.9g 标题混合物(收率:85%, from 4-氯-3-氧代丁酸乙酯)。

[0636] LC-MS(方法 2): t_R =1.25min; m/z 232(MH^+).

[0637] 参考实施例 5

[0638] 4-(苄氧基甲基)-6-氯嘧啶-2-胺

[0639] 三氯化磷(28.6mL, 312.6mmol)被添加至在参考实施例 4 中获得的化合物(7.23g, 31.2mmol)在 1,4-二噁烷(115mL)中的混合物并在 70°C 加热混合物过夜。 $POCl_3$ /二噁烷混合物被蒸馏掉。添加 EtOAc,然后提馏,再重复该操作两次以确保三氯化磷的完全去除。残留物用水稀释,而 pH 用 NaOH 水溶液调节至 7。然后添加 EtOAc 并且分离相。水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干燥,从而获得 6.37g 标题混合物,为粗产物,其以原样用于下列步骤(收率:81%)

[0640] LC-MS(方法 2): t_R =2.07min; m/z =250/252(MH^+).

[0641] 参考实施例 6a

[0642] (R)-叔丁基 1-(2-氨基-6-(苄氧基甲基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基(甲基)氨基甲酸酯

[0643] 在参考实施例 5 中获得的化合物(6.37g, 25.5mmol)、在参考实施例 1 中获得的化合物(5.11g, 25.5mmol)和 DIPEA(4.4mL, 25.5mmol)在 EtOH(64mL)中的混合物回流加热过夜。反应混合物蒸发至干燥,且残留物通过硅胶色谱、使用具有渐增极性的己烷/EtOAc 作为洗脱液进行纯化,提供 6.61g 标题混合物(收率:63%)。

[0644] LC-MS(方法 2): t_R =2.32min; m/z 414(MH^+).

[0645] 参考实施例 6b

[0646] 1-(2-氨基-6-(苄氧基甲基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0647] 按照与在参考实施例 6a 中描述类似的步骤但使用参考实施例 5 和参考实施例 2 作为起始材料,获得标题混合物。

[0648] LC-MS(方法 2): t_R =2.25min; m/z 400(MH^+).

[0649] 参考实施例 7a

[0650] 1-(2-氨基-6-(羟基甲基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0651] 甲酸铵(1.67g, 26.5mmol)在水(6.9mL)中的溶液被添加至在参考实施例 6b 中获得的化合物(5.3g, 13.2mmol)和 Pd/C(10%, 50%在中水)(0.52g)在 EtOH(390mL)中的混合物,将所得到的混合物在回流下加热 3 小时。反应混合物通过 Celite® 过滤且过滤器辅助

件用 EtOH 洗涤。将溶剂蒸发至干燥并使如此获得的粗品进行第二氢化循环,提供 3.97g 标题混合物(收率:97%)。

[0652] LC-MS(方法 2): t_R =1.38min; m/z 310(MH^+)。

[0653] 参考实施例 7b

[0654] (R)-1-(2-氨基-6-(羟基甲基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0655] 按照与在参考实施例 7a 中描述类似的步骤但使用参考实施例 6a 作为起始材料,获得标题混合物。

[0656] LC-MS(方法 2): t_R =1.55min; m/z 324(MH^+)。

[0657] 参考实施例 8a

[0658] 1-(2-氨基-6-甲酰嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0659] 在参考实施例 7a 中获得的化合物(2g, 6.46mmol)在二氯甲烷(51.5mL)中的溶液在氩气气氛下用冰浴冷却至 0° C。添加三乙胺(2.7mL, 19.4mmol),最后,缓慢添加三氧化硫吡啶复合物(3g, 19.4mmol)在 DMSO(17.5mL)中的溶液。混合物在室温搅拌 3 小时。将其再次冷却至 0° C 并用氯仿和冰稀释。分离相,且水相用氯仿再次提取两次。合并的有机相用碳酸氢钠饱和溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干燥,从而获得 2.2g 标题混合物,为粗产物,其以原样用于下列步骤(定量收率)。

[0660] LC-MS(方法 2): t_R =1.61min(宽峰); m/z =308(MH^+)。

[0661] 参考实施例 8b

[0662] (R)-叔丁基 1-(2-氨基-6-甲酰嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基(甲基)氨基甲酸酯

[0663] 按照在参考实施例 8a 中描述的类似步骤但使用参考实施例 7b 作为起始材料,获得标题混合物。

[0664] LC-MS(方法 2): t_R =1.78min(宽峰); m/z 322(MH^+)。

[0665] 参考实施例 9

[0666] 1-(2-氨基-6-(氯甲基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0667] 亚硫酰氯(508mg, 4.2mmol)被添加至在参考实施例 7a 中获得的化合物(1.2g, 3.8mmol)在 THF(12mL)中的溶液,得到的混合物在氩气气氛搅拌 1.5h。混合物被冷却至 0° C 并添加二异丙基乙胺(1.35mL, 97.75mmol)。溶剂在保持水浴温度低于 30° C 的情况下蒸发,得到粗材料,其以原样用于下列步骤。

[0668] LC-MS(方法 2): t_R =1.86min; m/z 328(MH^+)。

[0669] 实施例 1a

[0670] 4-((苄基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基))

[0671] 氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺

[0672] 在参考实施例 8a 中获得的化合物(100mg, 0.32mmol),苄胺(35mg, 0.32mmol),三乙酰氧基硼氢化钠(103.4mg, 0.49mmol)和乙酸(28L, 0.49mmol)在二氯甲烷(6mL)中的混合物在室温搅拌过夜。反应混合物蒸发至干燥且残留物通过使用具有渐增极性的氯仿/MeOH 的混合物作为洗脱液的硅胶色谱进行纯化,以定量收率提供 Boc- 保护的前体。将 HCl(在 1,4-二噁烷中的 4M 溶液,5mL)和 MeOH(4mL)添加至该中间体,且混合物在室温

搅拌 2 小时,然后蒸发至干燥。残留物溶于 MeOH(2mL) 并负载于磺酸树脂柱 (Bond elut SCX-Varian, 先前用 MeOH 洗涤)。该柱用 MeOH 洗脱,并丢弃。然后用在 MeOH 中的 2N NH_3 溶液洗脱,并收集,蒸发至干燥,提供 65.7mg 标题混合物 (收率 :67%)。

[0673] LC-MS (方法 2) : t_R =1.21min ;m/z 299 (MH^+) .

[0674] 实施例 1b-1t

[0675] 通过类似于在实施例 1a 中描述的步骤但在每一种情况中使用相应的起始材料,获得下列化合物 :

[0676]

实施例	名称	起始材料	方法 (LC-MS)	t _R (min)	m/z (MH ⁺)
1b	4-((环丙基甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和环丙基甲胺	2	0.85	263
1c	4-((4-氟苯基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 4-氟苯胺	2	1.36	303
1d	4-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯	参考实施例 8a 和 4-氨基苯甲酸乙酯 (1)	2	1.47	357
1e	3-(3-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯基)丙酸甲酯	参考实施例 8a 和 3-(3-氨基苯基)丙酸甲酯	2	1.46	371
1f	2-(4-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯	参考实施例 8a 和 2-(4-氨基苯基)乙酸乙酯 (1)	2	1.54	371
1g	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((吡嗪-2-基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和吡嗪-2-胺 (2) (3)	2	0.82	287
1h	4-((环戊基氨基)甲基)-6-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8b 和环戊胺	2	1.01	291
1i	4-((苄基氨基)甲基)-6-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8b 和苄胺	2	1.23	313

[0677]

lj	4-((3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-((苯乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8b 和苯乙胺 (3)	2	1.34	327
lk	4-((2,3-二氢-1H-茚-2-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-氨基茚满	2	1.43	325
ll	4-((环己基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和环己胺	2	1.19	291
lm	4-((((1R,2S,5R)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (-)-cis-myrtanyl 胺	2	1.72	345
ln	4-((2-环戊基乙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-环戊基乙胺	2	1.45	305
lo	(S)-4-((2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (S)-1-氨基茚满	2	1.43	325
lp	4-((2-金刚烷基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-金刚烷胺 盐酸盐	2	1.64	343
lq	4-(((2,2-二乙基环丙基)甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (2,2-二乙基环丙基)甲胺 (3)	2	1.53	319

[0678]

1r	(R)-4-((2,3-二氢-1H-茚-1-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和(R)-1-氨基茚满(3)	2	1.45	325
1s	3-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯	参考实施例 8a 和 3-氨基苯甲酸乙酯(1)	2	1.52	357
1t	4-((环戊基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和环戊胺	2	1.00	277

[0679] (1) 在 Boc- 脱保护步骤中使用 EtOH 代替 MeOH。

[0680] (2) 在还原胺化步骤中使用 1, 2- 二氯乙烷代替二氯甲烷。

[0681] (3) 通过制备型 HPLC 纯化终产物。

[0682] 实施例 1t (可选方法)

[0683] 4-((环戊基氨基) 甲基)-6-(3-(甲基氨基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 嘧啶 -2- 胺

[0684] (a) 2- 氨基 -N- 环戊基 -6- 羟基嘧啶 -4- 甲酰胺

[0685] 将二异丙基乙胺 (1.1mL) 和六氟磷酸 O- 苯并三唑 -N, N, N', N' - 四甲基 - 脲 (611mg, 1.6mmol) 添加至 2- 氨基 -6- 羟基嘧啶 -4- 羧酸 (250mg, 1.6mmol) 和环戊胺 (137mg, 1.6mmol) 在 DMF (17mL) 中的溶液。得到的混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂且残留物通过使用具有渐增极性的乙酸乙酯 /MeOH 的混合物作为洗脱液的硅胶色谱进行纯化, 提供 100mg 期望化合物 (收率 :28%)

[0686] LC-MS(方法 2): $t_R=1.02\text{min}$; m/z 223 (MH^+) .

[0687] (b) 1-(2- 氨基 -6-(环戊基氨甲酰) 嘧啶 -4- 基) 氮杂环丁烷 -3- 基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯

[0688] 在部分 (a) 中获得的化合物 (102mg, 0.46mmol)、在参考实施例 2 中获得的化合物 (222mg, 0.59mmol, 50%), 三乙胺 (2.7mL), 六氟磷酸 (苯并三唑 -1- 基氧基) 三吡咯 (382.1g, 0.73mmol) 在乙腈 (4.5mL) 中的混合物在压力管中于 80° C 加热 24h。蒸发溶剂且将残留物溶于水, 调节 pH 至 pH=8-9 并用氯仿萃取三次。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干燥, 且残留物通过具有渐增极性的己烷 / 乙酸乙酯混合物作为洗脱液的硅胶色谱进行纯化, 提供 73mg 期望化合物 (收率 :41%)

[0689] LC-MS(方法 2): $t_R=2.04\text{min}$; m/z 391 (MH^+) .

[0690] (c) 标题混合物

[0691] 硼烷在 THF (0.94mL) 中的 1M 溶液被添加至在部分 (b) 中制备的化合物 (73mg, 0.19mmol) 在 THF (0.78mL) 中的溶液, 该在 THF 中的溶液被冷却至 0° C 并且先前在氩气气氛下吹扫。在室温搅拌过夜。添加额外的 1M 硼烷的 THF 溶液 (0.94mL) 且得到的混

合物在室温搅拌 4 小时。添加 1:1 的乙酸:MeOH(0.8mL) 混合物,得到的混合物搅拌过夜。真空除去溶剂,得到 BOC- 前体。添加 4N HCl 水溶液并在室温搅拌得到的溶液 2h,然后将其蒸发至干燥。残留物用水稀释,调节 pH 至 pH=1-2 并用氯仿萃取两次。2N NaOH 被添加至水相,直到 pH=8-9,并用氯仿萃取三次。合并的有机相经 Na₂SO₄干燥,浓缩至干燥,且残留物通过制备型 HPLC 纯化,提供 2.95mg 的标题混合物(5% 收率)。

[0692] LC-MS(方法 2): t_R =0.99min;m/z 277(MH⁺).

[0693] 实施例 2a

[0694] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((戊基氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0695] 在参考实施例 8a 中获得的化合物(70mg, 0.23mmol), 戊胺(20mg, 0.23mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠(72.4mg, 0.34mmol) 和乙酸(20L, 0.34mmol) 在二氯甲烷(5mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。反应混合物蒸发至干燥,提供 Boc- 保护的前体,为粗产物。二氯甲烷和三氟乙酸的 2:1v/v 混合物(2mL) 被添加至该中间体,且混合物在室温搅拌 2 小时,然后蒸发至干燥。残留物溶于 MeOH(2mL) 并负载于磺酸树脂柱(Bond elut SCX-Varian, 先前用 MeOH 洗涤)。该柱用 MeOH 洗脱,并丢弃洗脱液。然后用在 MeOH 中的 2N NH₃溶液洗脱并收集,并蒸发至干燥,提供 46.1mg 标题混合物(收率:72%)。

[0696] LC-MS(方法 2): t_R =1.25min;m/z 279(MH⁺).

[0697] 实施例 2b-2am

[0698] 按照类似于在实施例 2a 中描述的步骤但在每一种情况中使用相应的起始材料,获得下列化合物:

[0699]

实施例	名称	起始材料	方法 (LC-MS)	t _R (min)	m/z (MH ⁺)
2b	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((3-苯基丙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 3-苯基丙胺	2	1.43	327
2c	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((4-苯基丁基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 4-苯基丁胺	2	1.56	341
2d	4-((环己基甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 环己基甲胺	2	1.41	305
2e	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((苯乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 苯乙胺	2	1.32	313
2f	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((2-(吡啶-3-基)乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 3-(2-氨基乙基)吡啶 (1)	2	0.92	314
2g	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(((1-苯基环丙基)甲基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (1-苯基环丙基)甲胺	2	1.49	339
2h	4-((环庚基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 环庚胺	2	1.34	305
2i	4-((4-氯苄基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 4-氯苄胺	2	1.49	333/ 335
2j	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(((1R)-1-苯基乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (R)-1-苯基乙胺	2	1.41	313

[0700]

2k	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(((1 <i>S</i>)-1-苯基乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (<i>S</i>)-1-苯基乙胺	2	1.41	313
2l	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((萘-1-基甲基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 1-萘-甲胺	2	1.53	349
2m	4-(2-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)乙基)苄腈	参考实施例 8a 和 4-(2-氨基乙基)苄腈 (1)	2	1.24	338
2n	4-((2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-5-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 5-氨基茚满 (1)	2	1.69	325
2o	4-((4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)苯基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 4-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)苯胺 (1)	2	1.33	351
2p	4-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苄腈	参考实施例 8a 和 4-氨基苄腈 (1)	2	1.26	310
2q	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((3-(2-甲基噻唑-4-基)苯基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯胺 (1)	2	1.54	382
2r	3-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苄腈	参考实施例 8a 和 3-氨基苄腈 (1)	2	1.34	310
2s	4-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)甲基)苄腈	参考实施例 8a 和 4-(氨基甲基)苄腈	2	1.20	324

[0701]

2t	4-((2,3-二氢-1H-茚-4-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 4-氨基茚满 (1)	2	1.68	325
2u	甲基 3-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)甲基)苯甲酸酯	参考实施例 8a 和 甲基 3-(氨基甲基)苯甲酸酯	2	1.29	357
2v	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((4-甲基苄基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 4-甲基苄胺 (1)	2	1.38	313
2w	4-((2-氯苄基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-(2-氯苄基)乙胺	2	1.48	347/ 349
2x	4-((3-氯苄基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-(3-氯苄基)乙胺	2	1.54	347/ 349
2y	4-((二苯甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和二苯甲胺	2	1.81	375
2z	2-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苄腈	参考实施例 8a 和 2-氨基苄腈 (1)	2	1.40	310
2aa	2-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)-1-苄基乙醇	参考实施例 8a 和 2-氨基-1-苄基乙醇 (1)	2	1.12	329
2ab	(2R)-2-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)-3-苄基propan-1-醇	参考实施例 8a 和 (R)-2-氨基-3-苄基propan-1-醇 (1)	2	1.22	343

[0702]

2ac	2-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯	参考实施例 8a 和 2-氨基苯甲酸乙酯 (1)	2	1.78	357
2ad	4-((2-乙基苯基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-乙基苯胺 (1)	2	1.68	313
2ae	4-((2-氟苯乙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-(2-氟苯基)乙胺 (1)	2	1.36	331
2af	4-((1,2-二苯基乙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 1,2-二苯基乙胺 (1)	2	1.87	389
2ag	4-((4-氯苯乙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-(4-氯苯基)乙胺 (1)	2	1.57	347/ 349
2ah	4-((2,2-二苯基乙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2,2-二苯基乙胺 (1)	2	1.78	389
2ai	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(((2R)-2-苯基丙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (R)-2-苯基-1-丙胺 (1)	2	1.49	327
2aj	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(((2S)-2-苯基丙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 (S)-2-苯基-1-丙胺 (1)	2	1.43	327
2ak	4-((3-氟苯乙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-(3-氟苯基)乙胺 (1)	2	1.38	331

[0703]

2al	4-((4-氟苯乙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 2-(4-氟苯基)乙胺 (1)	2	1.38	331
2am	4-((甲基(苯乙基)氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 8a 和 <i>N</i> -甲基苯乙胺 (1)	2	1.55	327

[0704] (1) 通过制备型 HPLC 纯化终产物

[0705] 实施例 3a

[0706] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((吡啶-3-基氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0707] 将 3-氨基吡啶 (11.3mg, 0.12mmol) 和二丁基二氯化锡 (3.7mg, 0.012mmol) 添加至在参考实施例 8a (37mg, 0.12mmol) 中获得的化合物在 THF (1.5mL) 中的溶液, 且混合物在室温搅拌 5min。然后添加苯基硅烷 (26.1mg, 0.24mmol) 且反应混合物在室温搅拌过夜。将其蒸发至干燥, 残留物通过使用具有渐增极性的 EtOAc/MeOH 混合物作为洗脱液的硅胶色谱进行纯化, 提供 17mg Boc-保护前体 (收率: 36%)。将 HCl (在 1,4-二噁烷中的 4M 溶液, 2mL) 和 MeOH (4mL) 添加至该中间体且混合物在室温搅拌 2 小时, 然后将其蒸发至干燥。残留物溶于 MeOH (2mL) 并负载于磺酸树脂柱 (Bond elut SCX-Varian, 先前用 MeOH 洗涤)。该柱用 MeOH 洗脱, 并丢弃洗脱液。然后用在 MeOH 中的 2N NH₃ 溶液洗脱并收集, 蒸发至干燥, 提供 9.5mg 标题混合物 (收率: 76%)。

[0708] LC-MS (方法 2): $t_R=0.95\text{min}$; m/z 286 (MH⁺)。

[0709] 实施例 3b

[0710] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((吡啶-2-基氨基)甲基)嘧啶-2-胺

[0711] 通过类似于在实施例 3a 中描述的步骤但使用参考实施例 8a 和 2-氨基吡啶作为起始材料, 获得标题化合物。

[0712] LC-MS (方法 2): $t_R=1.08\text{min}$; m/z 286 (MH⁺)。

[0713] 实施例 4a

[0714] 3-(3-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯基)丙-1-醇

[0715] 将氢化锂铝 (0.27mL 1N 在 THF 中的溶液, 0.27mmol) 在氩气下缓慢添加至在 0°C 冷却的实施例 1e (25mg, 0.07mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液。除去冰浴, 并使其温热, 在室温过。然后用 1M 酒石酸钠和氯仿稀释, 分离相, 并用氯仿萃取水相。合并的有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩至干燥, 提供 17.8mg 标题混合物 (收率: 77%)。

[0716] LC-MS (方法 2): $t_R=1.23\text{min}$; m/z 343 (MH⁺)。

[0717] 实施例 4b-4c

[0718] 通过类似于在实施例 4a 中描述的步骤但在每一种情况中使用相应的起始材料, 获得下列化合物:

[0719]

实施例	名称	起始材料	方法 (LC-MS)	t_R (min)	m/z (MH ⁺)
4b	2-(4-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯基)乙醇	Ex 1f	2	1.06	329
4c	(4-(((2-氨基-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇	Ex 1d	2	0.95	315

[0720] 实施例 5

[0721] 4-((环戊基(甲基)氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺

[0722] (a) 1-(2-氨基-6-((环戊基氨基)甲基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0723] 在参考实施例 8a 中获得的化合物 (200mg, 0.65mmol)、环戊胺 (55.4mg, 0.65mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (206.9mg, 0.98mmol) 和乙酸 (56L, 0.98mmol) 在二氯甲烷 (6mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。反应混合物蒸发至干燥, 且残留物通过使用具有渐增极性的氯仿/MeOH 的混合物作为洗脱液的硅胶色谱进行纯化, 提供 217mg 期望化合物 (收率: 88%)。

[0724] LC-MS (方法 2): $t_R=1.74\text{min}$; m/z 377 (MH⁺).

[0725] (b) 标题混合物

[0726] 在部分 (a) 中获得的化合物 (110mg, 0.29mmol), 低聚甲醛 (17.5mg, 0.58mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (185.8mg, 0.88mmol) 和乙酸 (50L, 0.88mmol) 在二氯甲烷 (7.3mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干燥, 提供 Boc- 保护前体, 掺杂起始材料。将 HCl (在 1,4-二噁烷中的 4M 溶液, 5mL) 和 MeOH (4mL) 添加至该中间体, 且混合物在室温搅拌 2 小时, 然后蒸发至干燥。如此获得的粗产物通过制备型 HPLC 纯化, 且含有产物的级分被蒸发至干燥, 提供 3.1mg 标题混合物 (收率: 4%)。

[0727] LC-MS (方法 2): $t_R=1.25\text{min}$; m/z 291 (MH⁺).

[0728] 实施例 6a

[0729] 4-((异丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺

[0730] 在参考实施例 9 中获得的化合物 (70mg, 0.21mmol) 和异丁胺 (156mg, 2.1mmol) 在乙腈 (2mL) 中的混合物在 75°C 加热过夜。将反应混合物蒸发至干燥, 用氯仿和水稀释。分离相, 且水相再次用氯仿萃取两次。合并的有机相经 MgSO₄ 干燥并浓缩至干燥, 从而获得 78mg Boc- 保护前体。二氯甲烷和三氟乙酸 (1.5mL) 的 2:1v/v 混合物被添加至该中间体, 且混合物在室温搅拌 1 小时, 然后蒸发至干燥。残留物用氯仿和水稀释。分离相, 且水相用氯仿再次萃取两次。2N NaOH 被添加至水相直到 pH=8-9 并再次用氯仿萃取两次。合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 浓缩至干燥, 残留物通过制备型 HPLC 纯化, 提供 11mg 标题混合物 (20%

收率)。

[0731] LC-MS(方法2): t_R =1.11min;m/z 265(MH^+)。

[0732] 实施例 6b

[0733] 4-((环戊基甲基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺

[0734] 在参考实施例 9 中获得的化合物(100mg, 0.30mmol)和环戊基甲胺(303mg, 3mmol)在乙腈(2mL)中的混合物在 75° C 在压力管中加热过夜。反应混合物蒸发至干燥并用氯仿和水稀释。分离相且,水相再次用氯仿萃取两次。合并的有机相经 $MgSO_4$ 干燥,浓缩至干燥,且残留物通过使用具有渐增极性的氯仿/MeOH 的混合物作为洗脱液的硅胶色谱进行纯化,提供 50mg Boc- 保护前体(收率:42%)。将 HCl(在 1,4-二噁烷中的 4M 溶液,5mL)和 MeOH(4mL)添加至该中间体且混合物在室温搅拌 1 小时,然后蒸发至干燥。残留物溶于 MeOH(2mL)并负载于磺酸树脂柱(Bond elut SCX-Varian,先前用 MeOH 洗涤)。该柱用 MeOH 洗脱,并丢弃洗脱液。然后用在 MeOH 中的 2NNH₃ 溶液洗脱并收集,蒸发至干燥,提供 34mg 标题混合物(收率:83%)。

[0735] LC-MS(方法2): t_R =1.32min;m/z 291(MH^+)。

[0736] 实施例 6c-6j

[0737] 通过类似于在实施例 6a 中描述的步骤但在每一种情况中使用相应的起始材料,获得下列化合物:

[0738]

实施例	名称	起始材料	方法 (LC-MS)	t_R (min)	m/z (MH^+)
6c	4-((环丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 环丙胺	2	0.89	249
6d	4-((叔丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 叔丁胺 (1)	2	0.92	265
6e	4-((异丙基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 异丙胺	2	0.72	251
6f	4-((4,4-二氟环己基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 4,4-二氟环己胺	2	1.27	327
6g	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 2,2,2-三氟乙胺	2	1.07	290

[0739]

6h	4-(((1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚烷-2-基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 -(1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚烷-2-胺	2	1.26	302
6i	(S)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 (S)-仲丁胺	2	1.07	264
6j	(R)-4-((仲丁基氨基)甲基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	参考实施例 9 和 (R)-仲丁胺	2	1.07	264

[0740] (1) 加热参考实施例 9 和叔丁胺被 3 天,代替过夜加热。

[0741] 实施例 7

[0742] $[^3\text{H}]$ -组胺对人组胺 H_4 受体的竞争结合测试

[0743] 膜提取物被用于进行该测试,所述膜提取物从表达人组胺 H_4 受体的稳定重组 CHO 细胞系 (Euroscreen/Perkin-Elmer) 制备。

[0744] 将待测化合物以期望的浓度一式两份与 $10\text{nM}[^3\text{H}]$ -组胺和 $15\mu\text{g}$ 膜提取物在总体积 $250\mu\text{L}$ 的 50mM Tris-HCl, pH 7.4, 1.25mM EDTA 中 25°C 于温育 60 分钟。在 $100\mu\text{M}$ 未标记组胺存在下确定非特异性结合。在先前于 0°C 用 0.5% 聚乙烯亚胺处理 2 小时的 96 孔板 (MultiScreen HTS Millipore) 中,通过多头抽真空装置 (Multiscreen Millipore) 过滤而中断反应。该板接着用 50mM Tris (pH 7.4), 1.25mM EDTA 在 0°C 洗涤,在添加闪烁液以通过 β 闪烁计数器测定结合放射性前将过滤器在 $50\text{--}60^\circ\text{C}$ 干燥 1 小时。

[0745] 在实施例中描述的全部化合物均在该测试中测定并且在 $1\mu\text{M}$ 的浓度都展示出对结合人组胺受体 H_4 的超过 50% 的抑制。

[0746] 实施例 8

[0747] 在人嗜酸性粒细胞中的组胺诱导形变测定 (门控自发荧光前向散射测定, GAFS)

[0748] 在该测定中,通过流式细胞术测定人嗜酸性粒细胞中由组胺诱导的形变,检测为细胞大小的增加 (前向散射, FSC)。

[0749] 多形核白细胞 (PMNL, 包含嗜中性白细胞和嗜酸性粒细胞的级分) 从人健康志愿者的全血制备。简言之,通过在 1.2% Dextran (SIGMA) 中沉淀,分离红细胞,并在 Ficoll-Paque[®] (Biochrom) 存在下通过以 450g 离心从上层分离富白细胞级分 (PMNL)。将 PMNL 以 1.1×10^6 个细胞 / ml / 管的浓度重悬于 PBS 缓冲液中,并用不同浓度的测试化合物 (溶于 PBS) 在 37°C 预处理 30min,然后用 300nM 组胺 (Fluka) 刺激 5min。最后,低聚甲醛 (在 PBS 中,终浓度 1%) 被添加来终止反应并维持细胞形状。通过流式细胞术 (FACS Calibur, BD Biosystems) 分析细胞形状变化 PMNL 中的嗜酸性粒细胞基于它们相对于嗜中性白细胞更高的自发荧光 (荧光通道 FL2) 而进行门控选择。以前向散射信号 (FSC) 监测细胞形状变化。对于测试化合物的每个浓度,结果表示为组胺诱导形变的抑制百分比。

[0750] 除了实施例 1h、1i、1j、4a、4b、4c 和 6a 至 6j 外的实施例中藐视的全部化合物都在该测试中测定,并且在 $1\mu\text{M}$ 产生组胺诱导人嗜嗜红细胞形变的超过 50% 的抑制。

[0751] 实施例 9

[0752] hERG 测定

[0753] 通过常规膜片钳方法的自动化改造,测定 hERG 通道的抑制。在期望的浓度下测定待测化合物,结果表示为 % 抑制。

[0754] 在该测定中测试本发明的若干化合物,并在 10mM 得到小于 50% 的抑制。

[0755] 实施例 10

[0756] 通过多重 噁唑酮激发获得的鼠特异性皮炎模型方法:通过局部施用 $50\mu\text{L}$ 的在丙酮 / 橄榄油 (4:1) 中的 1% 噁唑酮,在第 1 天使雄性 BALB/c 小鼠 ($n=5\text{--}7$ / 组) 致敏。在第 8、10、12、15、17、19、22、24 和 26 天,动物接受在它们的右耳内侧上局部施用的 $25\mu\text{L}$ 的 0.2% 噁唑酮的重复激发。在第 8-26 天,在右耳外侧施用 $25\mu\text{L}$ 的期望浓度的测试化合物溶液 (通过将化合物溶解于 4:1 的丙酮 / 橄榄油并加热而制备)。在第 12、19 和 26 天,通过

卡尺在 噁唑酮施用后一小时测定右耳厚度。

[0757] 在本测定中测试实施例 1b 和 1t 的化合物, 并且, 当以 0.5% 的浓度施用, 在第 26 日得到 噁唑酮诱导的耳炎症的 >70% 的抑制。