

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104774205 A

(43) 申请公布日 2015.07.15

- (21) 申请号 201510087893.2 *A61P 3/10*(2006.01)
- (22) 申请日 2011.10.18 *A61P 3/00*(2006.01)
- (30) 优先权数据 *A61P 3/06*(2006.01)
- 61/408,127 2010.10.29 US *A61P 5/50*(2006.01)
- 61/531,744 2011.09.07 US *A61P 9/12*(2006.01)
- (62) 分案原申请数据 *A61P 9/10*(2006.01)
- 201180052416.2 2011.10.18 *A61P 9/04*(2006.01)
- (71) 申请人 辉瑞大药厂 *A61P 1/16*(2006.01)
- 地址 美国纽约州
- (72) 发明人 S·W·巴格利 R·L·道
- D·A·格里菲斯 A·C·史密斯
- (74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
- 利商标事务所 11038
- 代理人 于巧玲
- (51) Int. Cl.
- C07D 471/20*(2006.01)
- A61K 31/4709*(2006.01)
- A61P 3/04*(2006.01)

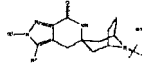
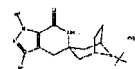
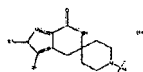
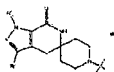
权利要求书1页 说明书110页
序列表17页

(54) 发明名称

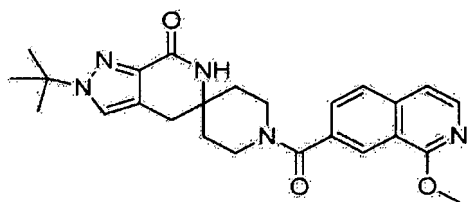
N1/N2- 内酰胺乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐; 其中 G 为式 (II)、式 (III)、式 (IV) 或式 (V); R¹、R²和 R³如本文所述; 其药物组合物; 及其用于治疗动物中的通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症的用途。

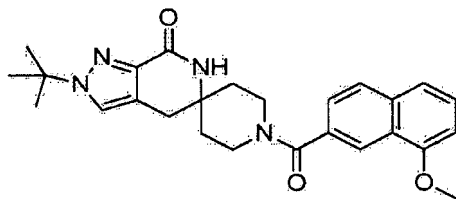


1. 如下结构的化合物



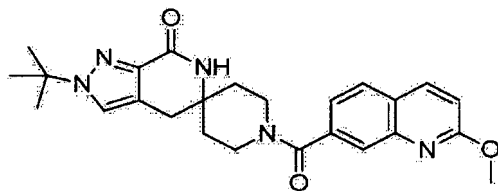
或其药学上可接受的盐。

2. 如下结构的化合物



或其药学上可接受的盐。

3. 如下结构的化合物



或其药学上可接受的盐。

4. 药物组合物, 其包含治疗有效量的权利要求 1, 2 或 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

N1/N2- 内酰胺乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂

[0001] 本申请是中国专利申请号 201180052416.2 (PCT/IB2011/054643), 申请日 2011 年 10 月 18 日, 发明名称为“N1/N2- 内酰胺乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂”的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及用作乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂的经取代的吡唑并螺酮化合物, 及其用于治疗通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 为在大多数物种中发现的酶家族, 且与经由催化从乙酰辅酶 A 产生丙二酰基 -CoA 的脂肪酸合成和代谢有关。在哺乳动物中, 已确定 2 种 ACC 酶的同种型。ACC1 (其以高水平表达于脂质合成组织 (例如脂肪和肝脏) 中) 控制长链脂肪酸的生物合成中的第一关键步骤。如果乙酰辅酶 A 不被羧化以形成丙二酰基 -CoA 时, 则其通过柠檬酸循环 (Krebs cycle) 进行代谢。ACC2 (肝脏 ACC 的次要组分, 但在心脏和骨骼肌中的主要同种型) 催化在线粒体的胞质表面产生丙二酰基 -CoA, 且通过抑制肉碱棕榈酰基转移酶, 调节用于 β -氧化的脂肪酸的量。因此, 通过增加脂肪酸利用和通过阻止从头脂肪酸合成的增加, ACC 抑制剂 (ACC-I) 的慢性施用也可在消费高或低脂饮食的肥胖者体内消耗肝脏和脂肪组织甘油三酯 (TG) 储存, 从而导致身体脂肪的选择性损耗。

[0005] Abu-Etheiga 等人进行的研究显示, ACC2 在控制脂肪酸氧化中扮演不可或缺的角色, 且由此, 其在抗肥胖和肥胖相关疾病 (例如 2 型糖尿病) 的治疗中提供靶标。参见 Abu-Etheiga, L. 等人, “Acetyl-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets” PNAS, 100 (18) 10207-10212 (2003)。也参见 Choi, C. S., 等人, “Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity” PNAS, 104 (42) 16480-16485 (2007)。

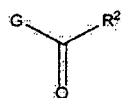
[0006] 肝脂质累积引起肝脏胰岛素抗性且导致 2 型糖尿病的发病愈趋明确。Salvage 等人证明, ACC1 和 ACC2 两者都参与调节肝细胞中的脂肪氧化, 而 ACC1 (大鼠肝脏中的主要同种型) 为脂肪酸合成的唯一调节剂。此外, 在其模型中, 需要二种同种型的组合减少以显著地降低肝脏的丙二酰基 -CoA 水平、增加喂食状态的脂肪氧化、减少脂质累积和改良胰岛素体内作用。因此, 显示肝脏 ACC1 和 ACC2 抑制剂可用于治疗非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和肝脏胰岛素抗性。参见, Savage, D. B., 等人, “Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2” J Clin Invest doi:10.1172/JCI27300。也参见, Oh, W., 等人, “Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice” PNAS, 102 (5) 1384-1389 (2005)。

[0007] 因此, 需要包含 ACC1 和 / 或 ACC2 抑制剂的药物以通过抑制脂肪酸合成和通过增加脂肪酸氧化来治疗肥胖和肥胖相关疾病 (例如, NAFLD 和 2 型糖尿病)。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及具有式 (I) 结构的化合物

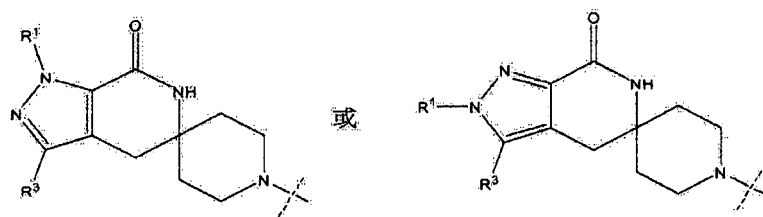
[0010]



式 (I)

[0011] 其中 G 为

[0012]



[0013] R^1 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 环烷基; R^2 为苯基、萘基、5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基; 其中各 R^2 基任选地经一至三个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、卤素和 $CONH_2$ 的取代基取代; 及 R^3 为氢或 (C_1-C_3) 烷基; 或其药学上可接受的盐。

[0014] 本发明的优选实施方案为式 (I) 的化合物, 其中 R^1 为异丙基或叔丁基; 或其药学上可接受的盐。

[0015] 本发明另一优选实施方案为式 (I) 的化合物, 其中 R^2 为苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基, 该 R^2 任选地经一至二个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基及卤素的取代基单或二取代; 或其药学上可接受的盐。本发明另一优选实施方案为式 (I) 的化合物, 其中 R^2 为吡啶基、苯并咪唑基或 1H-吡咯并 [3, 2-b] 吡啶基, 该 R^2 任选地经一至二个甲基、甲氧基或氯取代; 或其药学上可接受的盐。

[0016] 本发明另一优选实施方案为选自 1'-异丙基-1-(2-甲基-1H-苯并 [d] 咪唑-5-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮; 1'-异丙基-1-(2-甲基-2H-吡啶-5-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮; 1'-异丙基-1-(1H-吡咯并 [2, 3-b] 吡啶-5-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮; 及 1'-异丙基-1-(1H-吡咯并 [3, 2-b] 吡啶-6-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮的化合物; 或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明另一优选实施方案为选自 1'-异丙基-1-(1-甲基-1H-吡啶-5-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮; 1-(4, 8-二甲氧基喹啉-2-羰基)-1'-异丙基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮; 1'-异丙基-1-(1H-吡咯并 [3, 2-b] 吡啶-2-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮; 及 1'-异丙基-1-(1H-吡啶并 [4, 3-b] 吡啶-6-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮的化合物; 或其药学上可接受的盐。

[0018] 本发明另一优选实施方案为选自 1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1'-异丙基-1-(7-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1'-叔丁基-1-(1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1'-叔丁基-1-(7-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;及 1'-叔丁基-1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮的化合物;或其药学上可接受的盐。

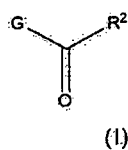
[0019] 本发明另一优选实施方案为选自 1-(7-氯-1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1'-异丙基-1-(4-甲氧基-1H-吡唑-6-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(7-乙基-1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(3-乙基-1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;及 1'-异丙基-1-(3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮的化合物;或其药学上可接受的盐。

[0020] 本发明另一优选实施方案为选自 1-(1H-吡唑-5-羰基)-2'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮;2'-叔丁基-1-(1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮;2'-异丙基-1-(7-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮;1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-2'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮;2'-叔丁基-1-(7-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮;2'-叔丁基-1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮;及 2'-异丙基-1-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮的化合物;或其药学上可接受的盐。

[0021] 本发明另一优选实施方案为选自 1'-异丙基-1-(喹啉-3-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1'-异丙基-1-(喹啉-6-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1'-异丙基-1-(异喹啉-6-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1'-异丙基-1-(异喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;及 1'-异丙基-1-(喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮的化合物;或其药学上可接受的盐。

[0022] 本发明另一实施方案为式 (I) 的化合物,

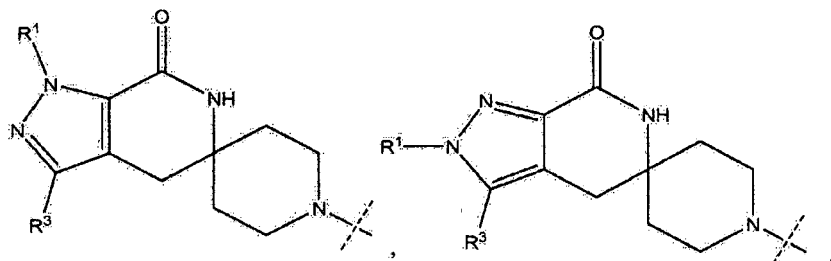
[0023]



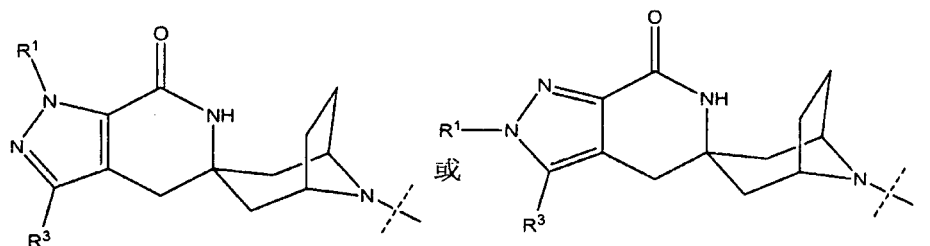
[0024] 或其药学上可接受的盐；其中

[0025] G 为

[0026]



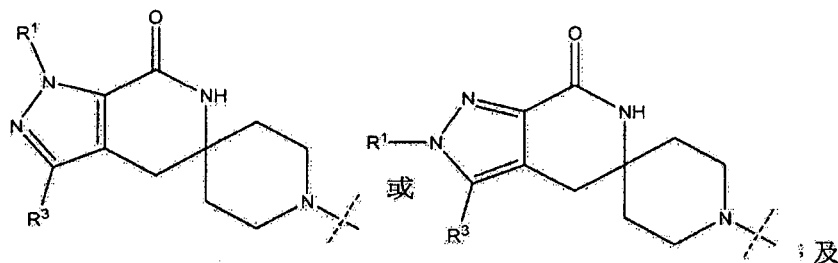
[0027]



[0028] R^1 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 环烷基； R^2 为苯基；萘基；5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基；其中各 R^2 基任选地经一至三个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、氰基、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 或 3 至 7 员杂环基的取代基取代，其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基任选地经 1 至 5 个氟取代； R^3 为氢或 (C_1-C_3) 烷基；及 R^4 和 R^5 在每次出现时是独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基或 3 至 7 员杂环基；其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基任选地经 1 至 5 个氟取代。

[0029] 本发明另一实施方案为式 (I) 的化合物，其中 G 为

[0030]



[0031] R^1 为异丙基或叔丁基；或其药学上可接受的盐。

[0032] 本发明另一实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为苯并咪唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡啶基、吡唑基、喹啉基或异喹啉基,所述 R^2 任选地经一至二个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素或 NR^4R^5 的取代基取代,其中所述 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基任选地经1至5个氟取代;或其药学上可接受的盐。

[0033] 本发明另一实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为吡唑基、吡啶基、苯并咪唑基或1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基,该 R^2 任选地独立地经一至二个甲基、甲氧基、 NH_2 、 $NHCH_3$ 或氯取代;或其药学上可接受的盐。

[0034] 本发明另一优选实施方案为式(I)的化合物,其中 R^2 为喹啉基或异喹啉基,该 R^2 任选地独立地经一至二个甲基、甲氧基、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CF_3$ 或氯取代;或其药学上可接受的盐。

[0035] 本发明一优选实施方案为选自下述的化合物:1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-1'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-2'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(6-甲氧基喹啉-3-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(1-甲氧基异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(3-氯-7-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(2-甲氧基喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(2-氨基喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(5-甲氧基喹啉-3-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(2-(甲氨基)喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(1-(甲氨基)异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(3-氯-1H-吡啶-6-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(3-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(2-(甲氨基)喹啉-7-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;1-(1-(2,2,2-三氟乙氨基)喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;及1-(1-(乙氨基)异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;或其药学上可接受的盐。

[0036] 本发明另一方面为一种药物组合物,其包含一定量的任一实施方案中所述的式(I)化合物;或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。优选地,组合物包含治疗有效量的本发明化合物。组合物也可包含至少一种额外药剂。优选药剂包括抗糖尿病剂和/或抗肥胖剂。

[0037] 本发明另一方面为一种治疗哺乳动物中通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而介导的疾病、病况或病症的方法,其包括将治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或其组合物施用至需要该治疗的哺乳动物(优选为人类)的步骤。

[0038] 由乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂介导的疾病、病症或病况包括 I 型糖尿病和糖尿病相关疾病,例如非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、肝脏胰岛素抗性、高血糖症、代谢综合征、葡萄糖耐受受损、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、肥胖、血脂异常、高血压、高胰岛素血症和胰岛素抗性综合征。优选疾病、病症或病况包括 II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、肝脏胰岛素抗性、高血糖症、葡萄糖耐受受损、肥胖和胰岛素抗性综合征。更优选为 II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、肝脏胰岛素抗性、高血糖症、和肥胖。最优选为 II 型糖尿病。

[0039] 一优选实施方案为一种治疗(例如延迟进展或发作)动物的 2 型糖尿病和糖尿病相关病症的方法,其包括将治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或其组合物施用至需要该治疗的动物的步骤。

[0040] 另一优选实施方案为一种治疗动物的肥胖和肥胖相关病症的方法,其包括将治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或其组合物施用至需要该治疗的动物的步骤。

[0041] 另一优选实施方案为一种治疗动物的非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 或肝脏胰岛素抗性的方法,其包括将治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或其组合物施用至需要该治疗的动物的步骤。

[0042] 本发明的化合物可与其他药剂(特别是,下文中所指的抗肥胖和抗糖尿病剂)组合施用。组合治疗可以下列施用:(a) 单一药物组合物,其包含本发明的化合物、至少一种本文中所述的另外药剂和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体;或(b) 二种分开的药物组合物,其包含(i) 第一种组合物,其包含本发明化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体、和(ii) 第二种组合物,其包含至少一种本文中所述的另外药剂和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。药物组合物可同时地或连续地且以任何顺序施用。

[0043] 发明详述

[0044] 定义

[0045] 表述“治疗有效量”表示本发明化合物或其药学上可接受的盐的量,该量:(i) 治疗或预防特定疾病、病况或病症,(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或病症中的一种或多种症状,或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或病症中的一种或多种症状的发作。

[0046] 术语“动物”是指人类(男性或女性)、伴侣动物(例如,狗、猫和马)、食物来源动物、动物园动物、海洋动物、鸟类及其他类似的动物物种。“食用动物”是指食物来源动物,例如牛、猪、羊及家禽。

[0047] 表述“药学上可接受的”是指,物质或组合物必须与其他成分(包括制剂)和/或欲用其治疗的哺乳动物在化学上和/或毒理学上相容。

[0048] 术语“治疗(treating、treat 或 treatment)”包含预防性(即防治性)及缓解性治疗二者。

[0049] 术语“调节(modulated 或 modulating 或 modulate(s))”,如本文中使用的,除非

另有说明, 否则是指, 以本发明化合物抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC)。

[0050] 术语“介导 (mediated 或 mediating 或 mediate(s))”, 如本文中使用的, 除非另有说明, 否则是指, 通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 来 (i) 治疗或预防特定疾病、病况或病症, (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或病症的一种或多种症状, 或 (iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或病症的一种或多种症状的发作。

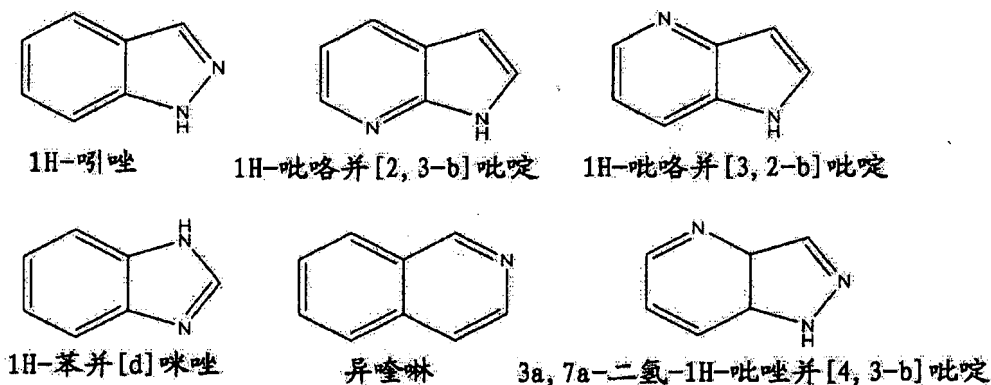
[0051] 术语“本发明化合物”(除非另有具体指明)是指, 式 (I) 化合物及该化合物的任何药学上可接受的盐, 以及所有的立体异构体 (包括非对映异构体和对映异构体)、互变异构体、构象异构体及同位素标记的化合物。本发明化合物的水合物及溶剂化物被认为是本发明的组成, 其中化合物分别与水或溶剂结合。

[0052] 术语“(C₁-C₆) 烷基”和“(C₁-C₃) 烷基”为指定碳数的烷基基团, 分别地, 一至六个或一至三个碳原子, 其可为直链或支链。例如, 术语“(C₁-C₃) 烷基”具有一至三个碳且由甲基、乙基、正丙基和异丙基组成。

[0053] 术语“(C₃-C₇) 环烷基”表示具有三至七个碳原子的环烷基基团且由环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基组成。术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。术语“(C₆-C₁₀) 芳基”表示由六至十个碳原子组成的芳族碳环基团例如苯基或萘基。

[0054] 术语“5 至 12 员杂芳基”表示包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的五至十二员芳族基团。如本文中使用的, “5 至 12 员杂芳基”基团的连接点是在基团的碳原子上。“5 至 12 员杂芳基”基团可为双环。双环杂芳基的优选实施方案包括但不限于, 下列环系统的基团:

[0055]



[0056]

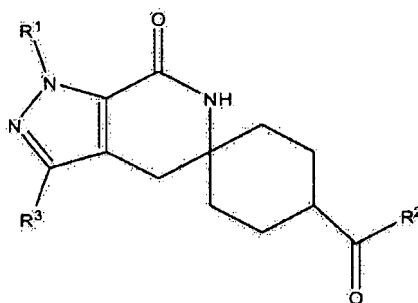


[0057] 术语“8 至 12 员稠合杂环芳基”表示 8 至 12 员环系统, 其中非芳族杂环稠合至芳基环。如本文中使用的, “8 至 12 员稠合杂环芳基”基团的连接点是在该基团的碳原子上。术语“3 至 7 员杂环基”表示三至七员饱和环, 其中一至三个原子为独立地选自氮、氧及硫的

杂原子。“3至7员杂环基”基团的例子包括但不限于,基团例如氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、环氧乙烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌嗪基、吗啉基及硫代吗啉基。对于特定基团,若适当的话,“3至7员杂环基”的连接点可在碳或氮原子上。

[0058] 在一个实施方案中,式 I 化合物为具有下列结构的 N1 内酰胺 ACC 抑制剂化合物:

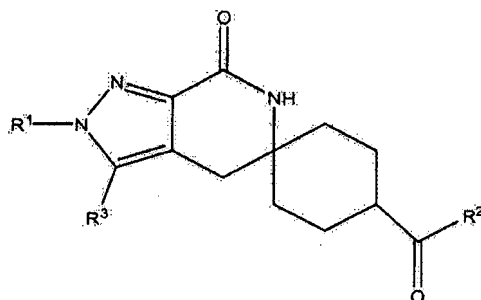
[0059]



[0060] 其中 R¹为 (C₁-C₆) 烷基或 (C₃-C₅) 环烷基; R²为苯基、萘基、5至12员杂芳基或8至12员稠合杂环芳基;其中各 R²基任选地经一至三个独立地选自 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、卤素和 CONH₂的取代基取代;及 R³为氢或 (C₁-C₃) 烷基;或其药学上可接受的盐。

[0061] 在一实施方案中,式 I 化合物为具有下列结构的 N2 内酰胺 ACC 抑制剂化合物:

[0062]



[0063] 其中 R¹为 (C₁-C₆) 烷基或 (C₃-C₅) 环烷基; R²为苯基、萘基、5至12员杂芳基或8至12员稠合杂环芳基;其中各 R²基任选地经一至三个独立地选自 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、卤素和 CONH₂的取代基取代;和 R³为氢或 (C₁-C₃) 烷基;或其药学上可接受的盐。

[0064] 本发明化合物可以通过包括与化学领域中熟知的方法类似的方法的合成途径合成(特别是在本说明书的教导下)。起始原料通常可获自商业来源,例如 Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) 或使用本领域技术人员熟知的方法容易地制得(例如,通过一般描述于 Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999ed.), 或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, 包括附录(还可经由 Beilstein 在线数据库获得)中的方法制得)。

[0065] 例如,下述反应流程提供了用于合成本发明化合物以及关键中间体的可能途径。关于个别反应步骤的更详细说明,参见下述实施例。本领域技术人员理解,可使用其他的合成途径来合成本发明化合物。虽然特定起始原料及试剂描述于流程中且论述于下文中,但

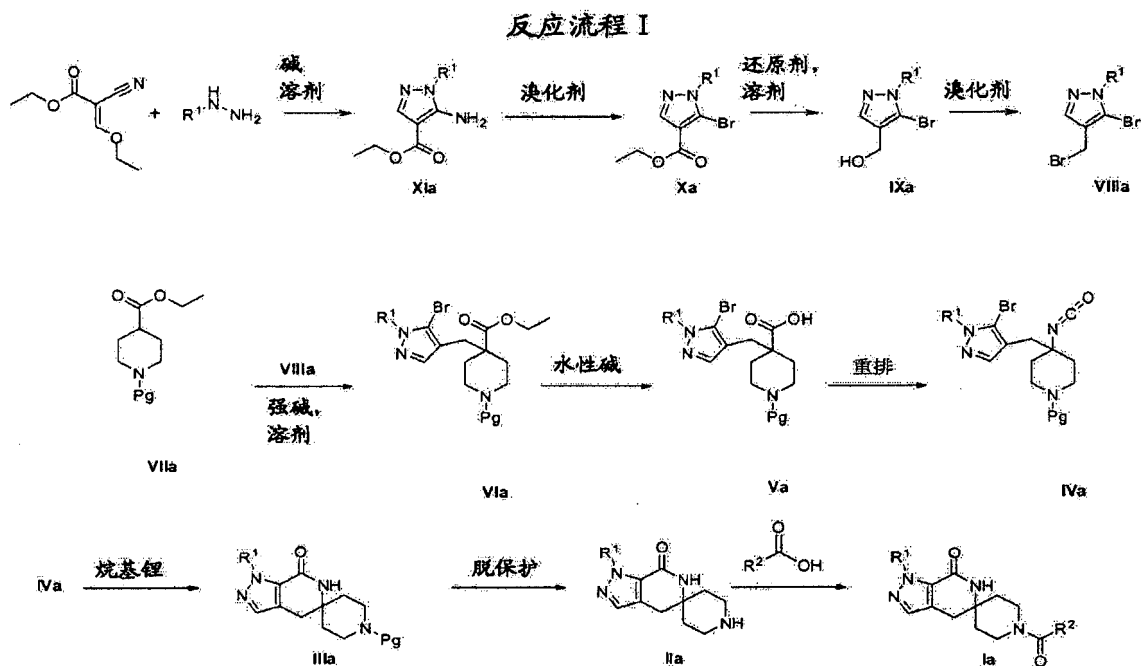
是可容易地用其他起始原料及试剂取代,以提供各种衍生物和/或反应条件。此外,在本公开内容的教导下,以下述方法制得的许多化合物可使用本领域技术人员熟知的常规化学法进行进一步修饰。

[0066] 在本发明化合物的制备中,可能需要保护中间体的远程官能性(例如,伯胺或仲胺)。对于此类保护作用的需求将视远程官能性的性质及制备方法的条件而改变。适当的氨基-保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苯甲氧羰基(CBz)及9-芴基亚甲氧羰基(Fmoc)。同样地,“羟基-保护基”是指阻断或保护羟基官能性的羟基的取代基。适当的羟基保护基(O-Pg)包括(例如)烯丙基、乙酰基、硅烷基、苯甲基、对-甲氧基苯甲基、三苯甲基等等。对于此类保护作用的需求可由本领域技术人员容易地决定。关于保护基及其用途的一般说明,参见T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

[0067] 下列反应流程(反应流程I至反应流程V)提供用于制备式(I)化合物的代表性步骤。应了解,这些反应流程被解释为非限制性的,且所述方法的合理变化可用于制备式(I)的化合物。

[0068] 反应流程I概述了可用于提供具有式Ia的本发明N1内酰胺ACC抑制剂化合物的一般步骤,其中 R^1 为(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_6)环烷基和 R^2 为苯基、萘基、5至12员杂芳基或8至12员稠合杂环芳基;其中各 R^2 基任选地经一至三个独立地选自(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、卤素和CONH₂的取代基取代。

[0069]



[0070] 根据流程I,式XIa的化合物可通过使2-氰基-3-乙氧基丙烯酸甲酯与适当烷肼($R_1\text{NHNH}_2$)在碱(例如碳酸钾)及溶剂存在下反应而形成。例如,式XIa的化合物可通过使2-氰基-3-乙氧基丙烯酸甲酯与适当烷肼($R_1\text{NHNH}_2$)在碱(“ K_2CO_3 ”)存在下、在回流乙醇中、于约20℃至约80℃的温度下反应约2至24小时而形成,以提供所要环化化合物。

[0071] 式 Xa 的化合物可通过使用亚硝酸盐 / 酯例如异戊基亚硝酸酯、亚硝酸钠或亚硝酸叔丁酯及溴化物来源例如在乙腈中的溴化铜 (II)、于约 20℃ 至约 80℃ 的温度下经约 2 至约 18 小时将式 XIa 的芳基胺转化成芳基溴化物, 以提供式 Xa 的化合物。

[0072] 然后, 式 IXa 的化合物可通过用还原剂例如氢化二异丁基铝 (“DIBAL”) 或氢化锂铝 (“LAH”) 在非质子溶剂例如四氢呋喃 (“THF”)、甲苯或二乙基醚中、于约 0℃ 至约 80℃ 的温度下处理式 Xa 的酯约 1 至约 12 小时而制得。

[0073] 式 VIa 的化合物可通过下列形成: 首先使式 IXa 的化合物与溴化剂 (例如三溴化磷 (“PBr₃”)、或四溴化碳和三苯膦的混合物)、于约 -20℃ 至约 60℃ 的温度下反应约 30 至约 120 分钟而形成式 VIIIa 的化合物。然后使式 VIIIa 的化合物与式 VIIa 的经保护的哌啶衍生化合物在强碱例如双 (三甲基硅基) 氨基锂 (“LiHMDS”) 或二异丙基氨基锂 (“LDA”) 存在下、在非质子溶剂 (例如 THF、甲苯或二乙基醚) 中、于约 -78℃ 至约 20℃ 的温度下反应约 1 至约 18 小时。Pg 基团表示适当胺保护基团且优选为 N-叔丁氧羰基 (“BOC”) 或苯甲氧羰基 (“Cbz”)。

[0074] 然后, 式 VIa 的化合物接着通过用强水性碱 (例如氢氧化锂或氢氧化钠) 于约 0℃ 至约 100℃ 的温度下水解酯基团约 1 至约 18 小时而脱保护, 形成包含羧酸的式 Va 的化合物。

[0075] 然后, 式 IVa 的异氰酸酯化合物可通过使式 Va 的羧酸与叠氮磷酸二苯酯 (“DPPA”) 在碱 (例如三乙胺 (“Et₃N”) 或二异丙基乙基胺) 存在下、于约 60℃ 至约 120℃ 的温度下反应约 1 至约 12 小时而形成。然后, 式 IIIa 的内酰胺化合物可通过使用烷基锂 (例如正丁基锂 (“n-BuLi”) 或叔丁基锂 (“t-BuLi”) 于约 -78℃ 至约 0℃ 的温度下经约 5 至约 120 分钟的异氰酸酯 (式 IVa) 的环化作用而形成。

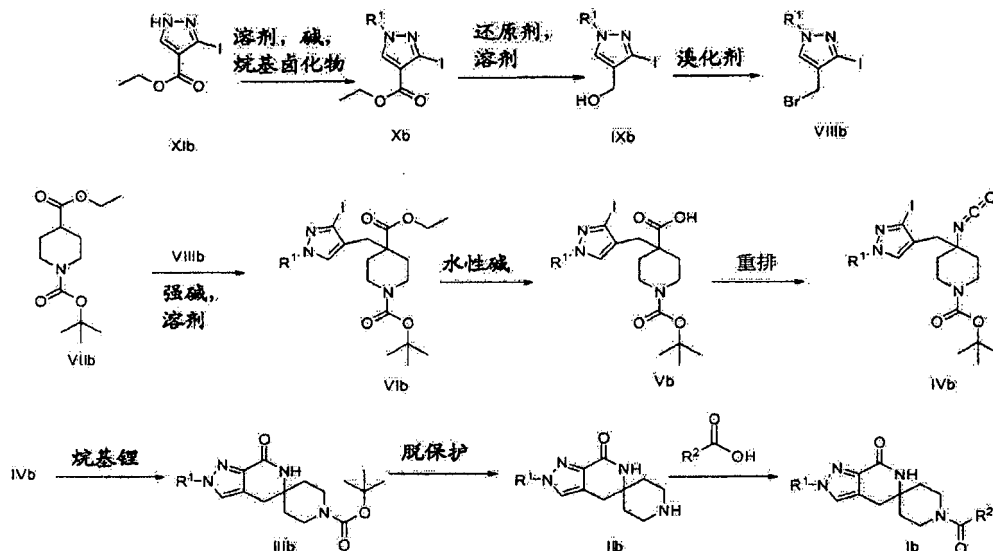
[0076] 式 (IIIa) 的内酰胺化合物然后可使用取决于已经使用的保护基 Pg 的标准方法脱保护以提供式 (IIa) 的游离螺哌啶衍生物。例如, 当 Pg 表示 BOC 时, 则可使用标准强酸脱保护条件 (例如在二恶烷中的 4N 盐酸或在适当溶剂例如二氯甲烷中的三氟乙酸) 以除去 BOC 基团。当 Pg 表示 Cbz 时, 在乙醇中的钨碳上的氢化或在钨碳存在下于乙醇或乙酸乙酯中用氢来源 (例如甲酸铵或 1-甲基-1,4-环己二烯) 的处理可用于进行脱保护。

[0077] 式 (IIa) 的螺哌啶衍生物然后可通过使用标准方法酰化以提供式 (Ia) 的化合物。例如, 然后可使用与期望的羧酸 (R²CO₂H) 的标准肽偶联反应形成化合物 (Ia)。例如, 螺哌啶中间体 (IIa) 和羧酸 (R²CO₂H) 可通过下述而偶联: 形成活化的羧酸酯, 例如通过使羧酸 (R²CO₂H) 与肽偶联试剂例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (“HATU”) 或 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (“EDC · HCl”)、在活化剂 (例如羟基苯并三唑 (“HOBt”) 存在或不存在下及在适当碱 (例如 N,N-二异丙基乙胺 (“DIEA”)、三乙胺或 N-甲基吗啉 (“NMM”)) 存在下、在适当溶剂 (例如 THF 和 / 或 DMF、二甲基乙酰胺 (“DMA”) 或二氯甲烷) 中接触, 且然后使活化的羧酸酯与螺哌啶衍生物 (IIa) 接触而形成式 (Ia) 的化合物。

[0078] 反应流程 II 概述了可用于提供具有式 Ib 的本发明 N2 内酰胺 ACC 抑制剂化合物的一般步骤, 其中 R¹ 为 (C₁-C₆) 烷基或 (C₃-C₆) 环烷基和 R² 为苯基、萘基、5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基; 其中各 R² 基任选地经一至三个独立地选自 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、卤素和 CONIL₂ 的取代基取代。

[0079]

反应流程 II



[0080] 根据流程 II, 可在碱例如碳酸铯 (“ Cs_2CO_3 ”) 或碳酸钾 (“ K_2CO_3 ”) 及溶剂例如二甲基甲酰胺 (“DMF”) 存在下、于约 20°C 至约 100°C 的温度下, 使用伯烷基或仲烷基卤化物 (例如碘甲烷、碘乙烷、1- 溴丙烷、1- 碘丙烷、2- 溴丙烷、2- 碘丙烷、1- 碘丁烷、2- 碘丁烷、1- 碘-2- 甲基丙烷或 1-(溴甲基) 环丙烷), 将式 XIb 的吡唑化合物烷基化为式 X 的化合物, 进行约 1 至约 12 小时。

[0081] 然后, 式 IXb 的化合物可通过在非质子溶剂 (例如 THF、甲苯或二乙基醚) 中、于约 -78°C 至约 60°C 的温度下用还原剂 (例如 DIBAL 或 LAH) 处理式 Xb 约 1 至约 12 小时而制备。

[0082] 式 VIb 的化合物可通过下列形成: 首先使式 IXb 的化合物与溴化剂 (例如 PBr_3 或四溴化碳和三苯膦的混合物)、于约 -20°C 至约 60°C 的温度下反应约 30 至约 120 分钟而形成式 VIIIb 的化合物。然后使用强碱例如双 (三甲基硅基) 氨基锂 (“LiHMDS”) 或二异丙基氨基锂 (“LDA”) 使式 VIIIb 的化合物与式 VIIb 的经保护的哌啶衍生物在非质子溶剂 (例如 THF、甲苯或二乙基醚) 中、于约 -78°C 至约 20°C 的温度下反应约 1 至约 18 小时。Pg 基团表示适当胺保护基团且优选为 BOC 或 Cbz。

[0083] 然后, 式 VIb 的化合物通过用强水性碱 (例如氢氧化锂或氢氧化钠) 于约 0°C 至约 100°C 的温度下水解酯基团约 1 至约 18 小时而脱保护, 形成包含羧酸的式 Vb 的化合物。式 IVb 的异氰酸酯化合物然后可通过使式 Vb 的羧酸与 DPPA 在碱 (例如 Et_3N 或二异丙基乙基胺) 存在下、于约 60°C 至约 120°C 的温度下反应约 1 至约 12 小时而形成。

[0084] 式 IIIb 的内酰胺化合物然后可通过使用烷基锂 (例如 $n\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuLi}$) 于约 -78°C 至约 0°C 的温度下经约 5 至约 120 分钟的异氰酸酯 (式 IVb) 的环化作用而形成。

[0085] 式 (IIIb) 的内酰胺化合物然后可使用取决于已经使用的保护基 Pg 的标准方法脱保护, 以提供式 (IIb) 的游离螺哌啶衍生物。例如, 当 Pg 表示 BOC 时, 则可使用标准强酸脱保护条件 (例如在二恶烷中的 4N 盐酸或在适当溶剂例如二氯甲烷中的三氟乙酸) 以除去

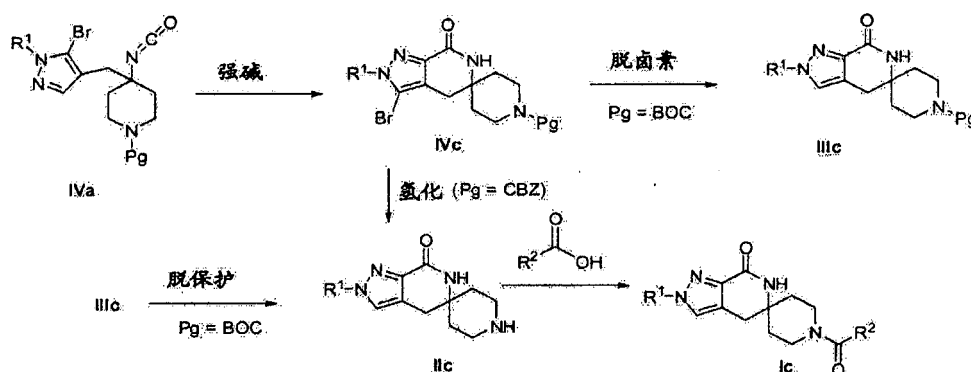
BOC 基团。当 Pg 表示 Cbz 时,在乙醇中的钯碳上的氢化或在钯碳存在下于乙醇或乙酸乙酯中用氢来源(例如甲酸铵或 1-甲基-1,4-环己二烯)的处理可用于进行脱保护。

[0086] 式(IIb)的螺哌啶衍生物然后可通过使用标准方法酰化以提供式(Ib)的化合物。例如,然后,可使用与期望的羧酸(R^2CO_2H)的标准肽偶联反应形成化合物(Ib)。例如,螺哌啶中间体(IIb)和羧酸(R^2CO_2H)可通过下述而偶联:形成活化的羧酸酯,例如通过使羧酸(R^2CO_2H)与肽偶联试剂(例如 HATU 或 EDC·HCl)、在活化剂(例如 HOBt)存在或不存在下及在适当碱(例如 DIEA 或 NMM)存在下、在适当溶剂(例如 THF 和/或 DMF、DMA 或二氯甲烷)中接触,且然后使活化的羧酸酯与螺哌啶衍生物(IIb)接触而形成式(Ib)的化合物。

[0087] 反应流程 III 概述了可用于提供具有式 Ic 的本发明 N2 内酰胺 ACC 抑制剂化合物的一般步骤,其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 环烷基和 R^2 为苯基、萘基、5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基;其中各 R^2 基任选地经一至三个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、(C_1-C_3) 烷氧基、卤素和 $CONH_2$ 的取代基取代。

[0088]

反应流程 III



[0089] 式 IVc 的内酰胺化合物可通过使用强碱(例如 2,2,6,6-四甲基哌啶锂(“LTMP”)或 2,2,6,6-四甲基哌啶镁)、于约 $-78^\circ C$ 至约 $0^\circ C$ 的温度下经约 30 分钟至约 6 小时的异氰酸酯(式 IVa)的环化作用而形成。

[0090] 式(IVc)的内酰胺化合物,当 Pg 表示 BOC 时,则可通过在碱(例如 Et_3N)存在下、利用钯碳、在乙醇中的氢化作用或在碱(例如 Et_3N)及钯碳存在下、在乙醇或乙酸乙酯中、于约 $20^\circ C$ 至约 $100^\circ C$ 的温度下用氢来源(例如甲酸铵或 1-甲基-1,4-环己二烯)处理经约 30 分钟至约 6 小时而脱卤素,以提供式(IIIc)的内酰胺化合物。

[0091] 式(IIIc)的内酰胺化合物,当 Pg 表示 BOC 时,则可使用标准强酸脱保护条件(例如在二恶烷中的 4N 盐酸或在适当溶剂例如二氯甲烷中的三氟乙酸)脱保护而除去 BOC 基团,以提供式(Iic)的游离螺哌啶衍生物。

[0092] 式(IVc)的内酰胺化合物,当 Pg 表示 Cbz 时,可通过在乙醇中利用钯碳的氢化作用或在钯碳存在下于乙醇或乙酸乙酯中用氢来源(例如甲酸铵或 1-甲基-1,4-环己二烯)的处理同时地脱卤素或脱保护。

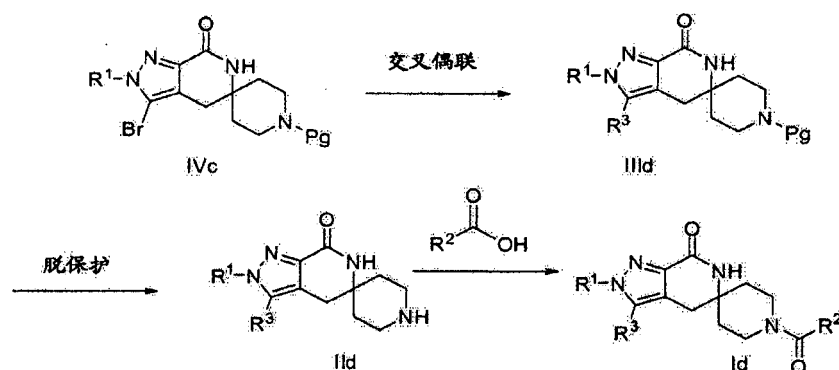
[0093] 式(IIc)的螺哌啶衍生物然后可通过使用标准方法酰化,以提供式(Ic)的化合物。例如,接着可使用与所要羧酸(R^2CO_2H)的标准肽偶联反应形成化合物(Ic)。例如,螺

哌啶中间体 (IIc) 和羧酸 (R^2CO_2H) 可通过下述而偶联, 形成活化的羧酸酯, 例如通过使羧酸 (R^2CO_2H) 与肽偶联试剂 (例如 HATU 或 EDC · HCl)、在活化剂 (例如 HOBt) 存在下或不存在下及在适当碱 (例如 DIEA、三乙胺或 NMM) 存在下、在适当溶剂 (例如 THF 和 / 或 DMF、DMA 或二氯甲烷) 中接触, 且然后使活化的羧酸酯与螺哌啶衍生物 (IIc) 接触而形成式 (Id) 的化合物。

[0094] 反应流程 IV 概述了可用于提供具有式 Id 的本发明 N2 内酰胺 ACC 抑制剂化合物的一般步骤, 其中 R^1 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 环烷基和 R^2 为苯基、萘基、5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基; 其中各 R^2 基任选地经一至三个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、(C_1-C_3) 烷氧基、卤素和 $CONH_2$ 的取代基取代。

[0095]

反应流程 IV



[0096] 式 IIIId 的内酰胺化合物可通过式 IVc 的溴化物与烷基或烯基三丁基锡烷 (例如甲基三-正丁基锡烷或乙烯基三-正丁基锡烷或烯丙基三-正丁基锡烷) 或三烷基硼氧六环 (例如三甲基硼氧六环或三乙烯基硼氧六环) 在钯催化剂例如四 (三苯膦) 钯 (0) 或前催化剂 (precatalyst) 及配位体组合例如乙酸钯 (II) 及 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 ("SPhos") 存在下及在碱 (例如碳酸钾) 存在下或不存在下、在质子溶剂 (例如乙醇或叔戊醇) 或非质子溶剂 (例如四氢呋喃或二甲基甲酰胺) 中、于约 20°C 至约 100°C 的温度下经约 2 小时至约 18 小时或在微波加热下、于约 100°C 至约 150°C 的温度下经约 5 分钟至约 60 分钟的钯催化的交叉偶联而形成。若使用烯基三烷基锡烷或烯基硼氧六环来安装 R^3 基团, 则所产生的烯烃的还原可通过在乙醇中利用钯碳的氢化作用或在钯碳存在下、在乙醇或乙酸乙酯中用氢来源 (例如甲酸铵或 1-甲基-1,4-环己二烯) 的处理而实现。

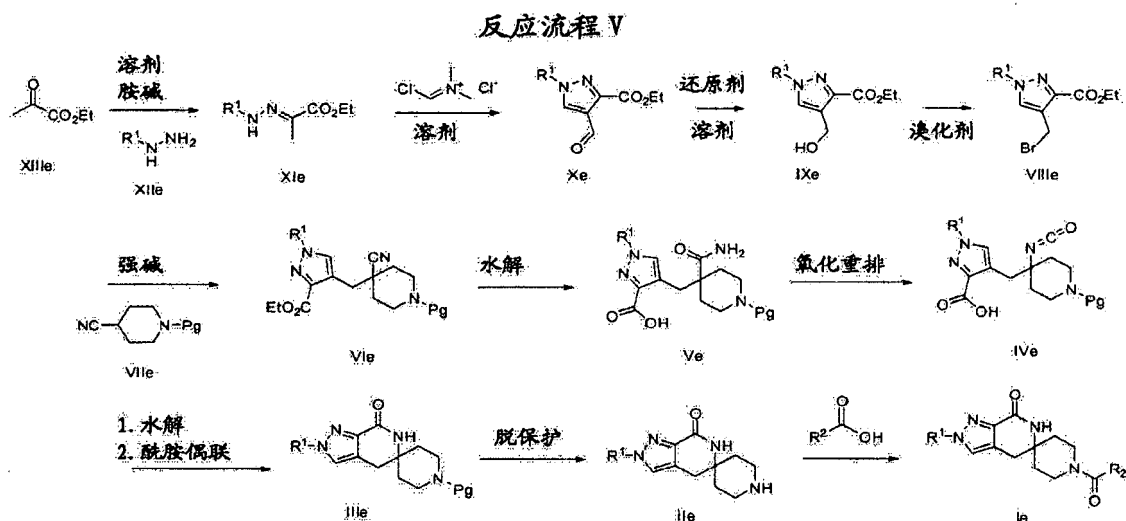
[0097] 然后可使用视已经使用的保护基 Pg 而定的标准方法, 将式 (IIId) 的内酰胺化合物脱保护以提供式 (IIId) 的游离螺哌啶衍生物。例如, 当 Pg 表示 BOC 时, 标准强酸脱保护条件 (例如在二恶烷中的 4N 盐酸或在适当溶剂例如二氯甲烷中的三氟乙酸) 可用于除去 BOC 基团。当 Pg 表示 Cbz 时, 在乙醇中利用钯碳的氢化作用或在钯碳存在下、于乙醇或乙酸乙酯中用氢来源 (例如甲酸铵或 1-甲基-1,4-环己二烯) 的处理可用于进行脱保护。

[0098] 式 (IIId) 的螺哌啶衍生物然后可通过使用标准方法酰化, 以提供式 (Id) 的化合物。例如, 接着可使用与所要羧酸 (R^2CO_2H) 的标准肽偶联反应形成化合物 (Id)。例如, 螺哌啶中间体 (IIId) 和羧酸 (R^2CO_2H) 可通过下述而偶联, 形成活化的羧酸酯, 例如通过使羧酸 (R^2CO_2H) 与肽偶联试剂 (例如 HATU 或 EDC · HCl) 在活化剂 (例如 HOBt) 存在下或不存在

下及在适当碱（例如 DIEA、三乙胺或 NMM）存在下、在适当溶剂（例如 THF 和 / 或 DMF、DMA 或二氯甲烷）中接触，且然后使活化的羧酸酯与螺哌啶衍生物 (IIId) 接触而形成式 (Id) 的化合物。

[0099] 反应流程 V 概述了可用于提供具有式 Id 的本发明 N2 内酰胺 ACC 抑制剂化合物的一般步骤，其中 R¹ 为 (C₁-C₆) 烷基或 (C₃-C₅) 环烷基；及 R² 为苯基、萘基、5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基；其中各 R² 基任选地经一至三个独立地选自 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、卤素和 CONH₂ 的取代基取代。

[0100]



[0101] 根据流程 V，式 XIe 的化合物可通过式 XIIIe 的酮基酯化合物与适当的式 XIIe 烷肼盐酸盐（例如叔丁肼盐酸盐）在叔胺碱（例如三乙胺或 N,N-二异丙基乙基胺）存在下、在极性质子溶剂（例如乙醇）中、于约 20℃ 至约 100℃ 的温度下经约 1 至约 12 小时的缩合作用而制备。

[0102] 式 Xe 的化合物可通过用（氯亚甲基）二甲基氯化铵（Vilsmeier 盐，Sigma-Aldrich, cat#280909）在非质子溶剂（例如二甲基甲酰胺或甲苯或 1,2-二氯乙烷）中、于约 0℃ 至约 120℃ 的温度下处理式 XIe 的化合物约 1 至 12 小时而制备。

[0103] 式 IXe 的化合物可通过在质子溶剂（例如甲醇或乙醇）中于约 0℃ 至约 60℃ 的温度下用还原剂（例如硼氢化钠）处理式 Xe 的醛约 1 至约 6 小时而制备。

[0104] 式 VIe 的化合物可通过下列形成：首先使 IXe 的化合物与溴化剂（例如三溴化磷（“PBr₃”）或四溴化碳和三苯膦的混合物）于约 -20℃ 至约 60℃ 的温度下反应约 30 至约 120 分钟而形成式 VIIIe 的化合物。然后使式 VIIIe 的化合物与式 VIIa 的经保护的 4-氰基哌啶衍生化合物在强碱例如双（三甲基硅基）氨基锂（“LiHMDS”）或二异丙基氨基锂（“LDA”）存在下、在非质子溶剂（例如四氢呋喃（“THF”）、甲苯或二乙基醚）中、于约 -78℃ 至约 20℃ 的温度下反应约 1 至约 18 小时。Pg 基团表示适当的胺保护基团，且优选为 N-叔丁氧羰基（“BOC”）或苯甲氧羰基（“Cbz”）。

[0105] 式 Ve 的酰胺化合物可通过使式 VIe 的腈化合物经历水解条件（例如水性氢氧化物碱（例如氢氧化锂或氢氧化钠）及溶剂（例如甲醇或乙醇或四氢呋喃）于约 20℃ 至约

100°C 的温度下经约 1 至 12 小时) 而制备。或者, 可使用过氧化物配合物(例如尿素-过氧化氢) 与水性氢氧化物碱(例如氢氧化钠) 的组合在溶剂(例如甲醇或乙醇) 中、于约 0°C 至约 60°C 的温度下进行约 1 至 12 小时。

[0106] 式 Ve 的酰胺化合物至式 IVe 的异氰酸酯化合物的重排可通过用试剂例如(双(三氟乙酰氧) 碘) 苯在无机碱(例如碳酸氢钠) 存在下、在溶剂(例如乙腈) 中、于约 20°C 至约 60°C 的温度下处理约 1 至 6 小时来进行。

[0107] 式 IVe 的异氰酸酯化合物至式 IIIe 的内酰胺化合物的转化可通过下述来进行: 首先在水性氢氧化物碱(例如氢氧化钠或氢氧化锂) 中、在溶剂(例如甲醇或四氢呋喃) 中水解异氰酸酯。所产生的胺然后可用酰胺偶联剂例如 1- 乙基-3-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺或 2-(7- 氮杂-1H- 苯并三唑-1- 基)-1, 1, 3, 3- 四甲基脲六氟磷酸盐与烷基胺碱例如三乙胺或 N, N- 二异丙基乙胺、在溶剂(例如二氯甲烷或二甲基甲酰胺) 中、于约 0°C 至约 60°C 的温度下处理经 1 至 24 小时, 以产生化合物式 IIIe 的内酰胺。

[0108] 然后, 可使用取决于已经使用的保护基 Pg 的标准方法将(IIIe) 的内酰胺化合物脱保护, 以提供式(IIe) 的游离螺哌啶衍生物。例如, 当 Pg 表示叔丁氧羰基(BOC) 时, 标准强酸脱保护条件(例如在二恶烷中的 4N 盐酸或在适当溶剂例如二氯甲烷中的三氟乙酸) 可用于除去 BOC 基团。当 Pg 表示苄氧羰基(Cbz) 时, 在乙醇中利用钨碳的氢化作用或在钨碳存在下、于乙醇或乙酸乙酯中用氢来源例如甲酸铵或 1- 甲基-1, 4- 环己二烯的处理可用于进行脱保护。

[0109] 式(IIe) 的螺哌啶衍生物然后可通过使用标准方法酰化, 以提供式(Ie) 的化合物。例如, 接着可使用与所要羧酸(R^2CO_2H) 的标准肽偶联反应形成化合物(Ie)。例如, 螺哌啶中间体(IIe) 和羧酸(R^2CO_2H) 可通过下述而偶联: 形成活化的羧酸酯, 例如通过使羧酸(R^2CO_2H) 与肽偶联试剂(例如 HATU 或 EDC · HCl)、在活化剂(例如 HOBt) 存在下或不存在下及在适当碱(例如 DIEA、NMM) 存在下、在适当溶剂(例如 THF 和 / 或 DMF、DMA 或二氯甲烷) 中接触, 且然后使活化的羧酸酯与螺哌啶衍生物(IIe) 接触而形成式(Ie) 的化合物。

[0110] 本发明化合物可以以本身或以其药学可接受的盐的形式被分离和使用。根据本发明, 具有多个碱性氮原子的化合物可与改变当量数("eq.") 的酸形成盐。技术人员理解, 所有此类盐在本发明的范围内。

[0111] 与本发明化合物相关的药学上可接受的盐, 如本文中使用的, 包括化合物的药学上可接受的无机和有机盐。这些盐可在化合物的最后分离和纯化期间原位制得, 或可通过单独地使其化合物与适当有机或无机酸反应及分离出所形成的盐而制得。代表性的盐包括但不限于, 氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、苯磺酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、丙二酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、六氟磷酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、甲酸盐、柠檬酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐(lactobionate) 和月桂基磺酸盐等等。其还可包括基于碱金属和碱土金属的阳离子, 例如钠、锂、钾、钙、镁等等, 以及无毒性的铵、季铵和胺阳离子, 包括但不限于, 铵、四甲铵、四乙铵、甲基铵、二甲基铵、三甲基铵、三乙基铵、乙基铵等等。对于另外的例子, 参见例如 Berge 等人, J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)。

[0112] 本发明化合物可以一种以上的晶形存在。式(I) 化合物及其盐(包括溶剂化物和

水合物)的多形体(polymorphs)构成本发明的部份,且可通过在不同条件下结晶本发明化合物而制得。例如,针对再结晶使用不同溶剂或不同溶剂的混合物;在不同温度下结晶;各种冷却模式,从结晶期间非常快的到非常慢的冷却。多形体也可通过加热或融化本发明的化合物,接着逐渐或快速的冷却而获得。多形体的存在可以通过固态探针核磁共振(NMR)光谱法、红外(IR)光谱法、差示扫描量热法、粉末X-射线衍射或此类其他技术来测定。

[0113] 本发明还包括经同位素标记的化合物,其与式(I)描述的化合物相同,除了一个或多个原子被其原子量或质量数与自然中通常发现的原子量或质量数不同的原子置换。可并入本发明化合物的同位素的例子包括,氢、碳、氮、氧、硫和氟的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、和 ^{18}F 。某些经同位素标记的本发明化合物(例如,其中并入放射性同位素例如 ^3H 和 ^{14}C 的那些)可用于药物和/或基质组织分布分析。氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)同位素是特别优选的,因为它们易于制备和检测。此外,使用较重的同位素(例如氘,即 ^2H)的取代可提供由较大的代谢稳定性所产生的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求),并且因此,在一些状况中是优选的。经同位素标记的本发明化合物通常可通过用经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来进行流程中和/或下述实施例中所公开的步骤而制得。

[0114] 本发明化合物可包含手性中心。这些化合物可以以对映异构体的混合物或以纯对映异构体存在。在化合物包括手性中心的情况下,该化合物可通过本领域技术人员已知的方法解析成纯对映异构体,例如通过形成可被分离(例如,通过结晶)的非对映异构体盐;形成可被分离(例如,通过结晶、气液或液相层析)的立体异构体衍生物或配合物;一个对映异构体与对映异构体-特异性试剂的选择性反应,例如酶促酯化作用;或手性环境中的气-液或液相层析,例如在手性支持物例如具有结合的手性配体的硅石上或在手性溶剂存在下。应理解,当通过上述分离步骤之一,将期望的立体异构体转化成另一化学实体时,需要进一步的步骤以释出期望的对映异构体形式。或者,可通过使用光学活性起始原料、通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成法、或通过不对称转变将一种立体异构体转化成另一种立体异构体,而合成特定立体异构体。

[0115] 本发明化合物可以以可被分离的不同稳定构象形式存在。由于绕不对称单键的受限旋转而导致的扭转不对称,例如因为位阻或环张力,可允许不同构象异构体的分离。本发明化合物进一步包括式(I)的化合物的各种构象异构体及其混合物。

[0116] 本发明化合物可用于治疗通过抑制乙酰辅酶A羧化酶(特别是ACC1和ACC2)而调节的疾病、病况和/或病症。本发明另一实施方案为一种药物组合物,其包含治疗有效量的本发明化合物及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。本发明的化合物(包括文中所使用的组合物及方法)还可用于制造用于本文中所述的治疗应用的药物。

[0117] 典型的制剂通过混合本发明化合物与载体、稀释剂或赋形剂而制得。适当的载体、稀释剂及赋形剂是本领域技术人员众所周知的且包括材料例如,碳水化合物、蜡、水溶性和/或溶胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等等。所使用的特定载体、稀释剂或赋形剂将视欲施用本发明化合物的方式及目的而定。溶剂通常根据本领域技术人员认为对欲施用的哺乳动物是安全的溶剂(GRAS)而予以选择。通常,安全溶剂为无毒水性溶剂(例如水)及其他可溶于水或与水可混溶的无毒溶剂。适当水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如,PEG400、PEG300)等及其混合物。制剂还可包括一种或多种缓冲剂、稳定

剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、混悬剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助滑剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、香料、调味剂及提供药物（即本发明化合物或其药物组合物）精美外观或有助于制造药物产品（即用于制备药物）的其他已知添加剂。

[0118] 制剂可使用常规溶解和混合步骤制备。例如，在一种或多种上述赋形剂的存在下，将大量药物（即本发明化合物或该化合物的稳定形式（即，与环糊精衍生物或其他已知配合剂的配合物））溶于适当溶剂中。水溶性差的化合物的溶解率可通过使用喷雾干燥分散来提高，例如 Takeuchi, H., 等人描述于“Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants” J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987)；和 EP0901786B1 (US2002/009494) 中的那些，上述文献以引用方式并入本文。通常将本发明化合物配制成药物剂型，以提供易于控制的药物剂量并为患者提供精美且易于处理的产品。

[0119] 药物组合物还可包括本发明化合物的溶剂合物及水合物。术语“溶剂合物”是指，式 (I) 表示的化合物（包括其药学上可接受的盐）与一个或多个溶剂分子的分子复合物。此类溶剂分子为常用于药物领域的那些，已知其对接受者无害，例如水、乙醇、乙二醇等等。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。溶剂化物和 / 或水合物优选地以结晶形式存在。其他溶剂可用作中间溶剂化物用于制备更希望的溶剂化物，例如甲醇、甲基叔丁醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯、(S)-丙二醇、(R)-丙二醇、1,4-丁炔二醇等等。

[0120] 用于施予的药物组合物（或制剂）可视施用药物的方法而以各种方式包装。通常，用于分配的物品包括，药物制剂以适当形式存放于其中的容器。适当的容器是本领域技术人员公知的，且包括例如瓶子（塑料和玻璃）、药囊、安瓿、塑料袋、金属筒等等。容器亦可包括防篡改组件 (tamper-proof assemblage)，以防止轻率获取包装内容物。另外，说明容器内容物的标签存放在容器上。标签亦可包括适当警句。

[0121] 本发明进一步提供一种治疗动物的通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况和 / 或病症的方法，其包括将治疗有效量的本发明化合物或包含有效量的本发明化合物及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物施用至需要此类治疗的动物。该方法特别地可用于治疗从抑制乙酰辅酶 A 羧化酶获利的疾病、病况和 / 或病症。

[0122] 本发明一方面是，肥胖及肥胖相关病症（例如，过重、体重增加或体重维持）的治疗。

[0123] 肥胖及过重通常由身体质量指数 (BMI) 来定义，其与总身体脂肪量有关且估计疾病的相关风险。BMI 以体重（千克）除以身高（米）的平方 (kg/m^2) 来计算。过重典型地定义为 $25\text{--}29.9\text{kg}/\text{m}^2$ 的 BMI，而肥胖典型地定义为 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的 BMI。参见例如 National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U. S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998)。

[0124] 本发明另一方面是，糖尿病或糖尿病相关病症，包括 1 型（胰岛素依赖性糖尿病，亦称为“IDDM”）和 2 型（非胰岛素依赖性糖尿病，亦称为“NIDDM”）糖尿病、葡萄糖耐受受损、胰岛素抗性、高血糖症及糖尿病并发症（例如动脉粥样硬化、冠心病、中风、外周血管病、肾病、高血压、神经病变及视网膜病变）的治疗（例如延迟进展或发作）。

[0125] 本发明另一方面为,肥胖共病例如代谢综合征的治疗。代谢综合征包括,例如血脂异常、高血压、胰岛素抗性、糖尿病(例如,2型糖尿病)、冠状动脉疾病及心力衰竭的疾病、病况或病症。关于代谢综合征的更详细资料,参见例如 Zimmet, P. Z. 等人,“The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth-Where Dose the International Diabetes Federation Stand?”, *Diabetes&Endocrinology*, 7(2). (2005); 及 Alberti, K. G. 等人,“The Metabolic Syndrome-A New Worldwide Definition”, *Lancet*, 366, 1059-62 (2005)。优选地,相较于不含药物的媒介物对照组,本发明化合物的施用提供,至少一种心血管疾病风险因子的统计学上显著的 ($p < 0.05$) 减低,例如降低血浆瘦素、C-反应性蛋白质 (CRP) 和 / 或胆固醇。本发明化合物的施用亦可提供,葡萄糖血清水平的统计学上显著的 ($p < 0.05$) 减低。

[0126] 本发明的另一方面为,非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 和肝脏胰岛素抗性的治疗。

[0127] 对于具有约 100 千克体重的正常成人,约 0.001 毫克至约 10 毫克 / 千克体重的剂量通常是足够的,优选约 0.01 毫克 / 千克至约 5.0 毫克 / 千克,更优选约 0.01 毫克 / 千克至约 1 毫克 / 千克。然而,根据被治疗的个体的年龄与体重、所欲施用的途径、被施用的特定化合物等等,可能需要在一般剂量范围内的一些变动性。对特定患者的剂量范围与最适宜剂量的测定完全在本领域技术人员的能力范围内。还应指出的是,本发明化合物可被用于持续释放、控制释放及延迟释放制剂中,此类形式也是本领域技术人员所熟知的。

[0128] 本发明化合物也可与其它药剂结合使用,用于治疗本文中所述的疾病、病况和 / 或病症。因此,也提供治疗方法,其包括施用与其它药剂组合的本发明化合物。可与本发明化合物组合使用的适当药剂包括,抗肥胖剂(包括食欲抑制剂)、抗糖尿病剂、抗高血糖症剂、降脂剂及抗高血压剂。

[0129] 可与本发明化合物组合的适当降脂剂包括(例如),WO 2011005611 的第 30 页第 20 行至第 31 页第 30 行中所述的那些。此类降脂剂包括胆汁酸螯合剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HMG-辅酶 A 合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基辅酶 A-胆固醇酰基转化酶 (ACAT) 抑制剂、CETP 抑制剂、鲨烯合成酶抑制剂、PPAR α 激动剂、FXR 受体调节剂、LXR 受体调节剂、脂蛋白合成抑制剂、肾素血管紧张素 (angiotensin) 系统抑制剂、PPAR δ 部分激动剂、胆汁酸再吸收抑制剂、PPAR γ 激动剂、甘油三酯合成抑制剂、微粒体甘油三酯转运抑制剂、转录调节剂、鲨烯环氧酶抑制剂、低密度脂蛋白受体诱导剂、血小板聚集抑制剂、5-LO 或 FLAP 抑制剂、烟碱酸铬 (niacin bound chromium) 和其他影响脂质组成的药剂。

[0130] 可与本发明化合物组合的适当抗高血压剂包括例如,WO2011005611 的第 31 页第 31 行至第 32 页第 18 行中所述的那些。抗高血压剂包括利尿剂、 β -肾上腺素阻断剂、钙通道阻断剂、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、中性内切肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、血管舒张剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 α / β 肾上腺素阻断剂、 $\alpha 1$ 阻断剂、 $\alpha 2$ 激动剂、醛固酮抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、肾素抑制剂和血管生成素-2-结合剂。

[0131] 适当的抗糖尿病剂包括乙酰辅酶 A 羧化酶-(ACC) 抑制剂,例如 WO2009144554、WO2003072197、WO2009144555 及 WO2008065508 中所述的那些、二酰基甘油 O-酰基转移酶 1 (DGAT-1) 抑制剂,例如 WO09016462 或 WO2010086820 中所述的那些、AZD7687 或 LCQ908、二酰基甘油 O-酰基转移酶 2 (DGAT-2) 抑制剂、单酰基甘油 O-酰基转移酶抑制剂、磷酸二酯酶 (PDE)-10 抑制剂、AMPK 活化剂、磺酰脲(例如,醋酸己脲、氯磺丙脲、

特泌胰 (diabinese)、格列苯脲 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列本脲 (glyburide)、格列美脲 (glimepiride)、格列齐特 (gliclazide)、格列戊脲 (glipentide)、格列喹酮 (gliquidone)、格列索脲 (glisulamide)、妥拉磺脲 (tolazamide) 及甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、美格列奈 (meglitinide)、 α -淀粉酶抑制剂 (例如, 淀粉酶抑肽 (tendamistat)、萃他丁 (trestatin) 及 AL-3688)、 α -葡萄糖苷水解酶抑制剂 (例如, 阿卡波糖 (acarbose))、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (例如, 脂解素 (adiposine)、卡格列波糖 (camiglibose)、乙格列酯 (emiglitate)、米格列醇 (miglitol)、伏格列波糖 (voglibose)、普拉米星-Q (pradimicin-Q)、和沙司他丁 (salbostatin))、PPAR γ 激动剂 (例如, 巴格列酮 (balaglitazone)、环格列酮 (ciglitazone)、达格列酮 (darglitazone)、恩格列酮 (englitazone)、伊格列酮 (isaglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone)、罗格列酮 (rosiglitazone) 和曲格列酮 (troglitazone))、PPAR α/γ 激动剂 (例如 CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767 及 SB-219994)、双胍 (例如二甲双胍 (metformin))、胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 调节剂例如激动剂 (例如, 艾生丁 (exendin)-3 和艾生丁 -4)、利拉糖肽 (liraglutide)、阿必鲁肽 (albiglutide)、艾塞那肽 (exenatide) (**Byetta®**)、阿必鲁肽 (albiglutide)、塔司普鲁肽 (taspeglutide)、利西那肽 (lixisenatide)、达拉鲁肽 (dulaglutide)、司美鲁肽 (semaglutide)、NN-9924、TTP-054、蛋白质酪氨酸磷酸酶 -1B (PTP-1B) 抑制剂 (例如曲度奎明 (trodosquemine)、西替欧醛 (hyrtiosal) 萃取物及由 Zhang, S. 等人, Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007) 所公开的化合物)、SIRT-1 抑制剂 (例如白藜芦醇 (resveratrol)、GSK2245840 或 GSK184072)、二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂 (例如 W02005116014 中的那些)、西他列汀 (sitagliptin)、维达列汀 (vildagliptin)、阿格列汀 (alogliptin)、度格列汀 (dutogliptin)、利拉利汀 (linagliptin) 和沙克列汀 (saxagliptin))、胰岛素促分泌素、脂肪酸氧化抑制剂、A2 拮抗剂、c-jun 氨基-端激酶 (JNK) 抑制剂、葡萄糖激酶活化剂 (GKa) (例如 W02010103437、W02010103438、W02010013161、W02007122482 中所述的那些)、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658 或 GKM-001、胰岛素、胰岛素模拟物、糖原磷酸化酶抑制剂 (例如 GSK1362885)、VPAC2 受体激动剂、SGLT2 抑制剂, 例如 E. C. Chao 等人, Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (2010 年 7 月) 中所述的那些, 包括多巴弗井 (dapagliflozin)、肯那弗井 (canagliflozin)、BI-10733、托否弗井 (tofogliflozin) (CSG452)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626 及 LX4211 以及 W02010023594 中所述的那些, 胰高血糖素受体调节剂例如 Demong, D. E. 等人 Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137 中所述的那些、GPR119 调节剂, 特别是激动剂, 例如 W02010140092、W02010128425、W02010128414、W02010106457、Jones, R. M. 等人在 Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 中所述的那些 (例如, MBX-2982、GSK1292263、APD597 及 PSN821)、FGF21 衍生物或类似物例如 Kharitonov, A. 等人, Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4) 359-364 中所述的那些、TGR5 (也称为 GPR119) 受体调节剂, 特别是激动剂, 例如 Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 中所述的那些及 INT777, GPR40 激动剂, 例如 Medina, J. C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85 中所述的那些, 包括但不限于 TAK-875、GPR120 调节剂, 特别是激动剂、高亲和性烟碱酸受体 (HM74A) 活

化剂、及 SGLT1 抑制剂,例如 GSK1614235。可与本发明化合物组合的抗糖尿病剂的进一步代表性名单可见于例如 WO2011005611 的第 28 页第 35 行至第 30 页第 19 行。优选的抗糖尿病剂为二甲双胍和 DPP-IV 抑制剂(例如西他列汀、维达列汀、阿格列汀、度格列汀、利拉利汀和沙克列汀)。其他抗糖尿病剂可以包括,肉碱棕榈酰转移酶酶的抑制剂或调节剂、果糖 1,6-二磷酸酶的抑制剂、醛糖还原酶的抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、TORC2 的抑制剂、CCR2 和 / 或 CCR5 的抑制剂、PKC 异构体(例如 PKC α 、PKC β 、PKC γ) 的抑制剂、脂肪酸合成酶的抑制剂、丝氨酸棕榈酰转移酶的抑制剂;GPR81、GPR39、GPR43、GPR41、GPR105、Kv1.3 的调节剂、视黄醇结合蛋白质 4、糖皮质激素受体、生长抑素(somatostatin)受体(例如 SSTR1、SSTR2、SSTR3 和 SSTR5)、PDHK2 或 PDHK4 的抑制剂或调节剂、MAP4K4 的抑制剂、包括 IL1 β 的 IL1 家族的调节剂、RXR α 的调节剂。此外,适当的抗糖尿病剂包括 Carpino, P. A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51 所列的机制。

[0132] 适当抗肥胖剂(一些抗肥胖剂也可充当抗糖尿病剂)包括 11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(11 β -HSD 1 型)抑制剂、硬脂酰基-辅酶 A 去饱和酶-1(SCD-1)抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素-A(CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(例如西布曲明(sibutramine))、拟交感剂、 β_3 肾上腺素激动剂、多巴胺激动剂(例如溴隐亭(bromocriptine))、促黑激素类似物、5HT_{2c}激动剂、黑色素浓集激素拮抗剂、瘦素(OB 蛋白质)、瘦素类似物、瘦素激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂(例如四氢利泼斯汀(tetrahydrolipstatin),即奥利司他(orlistat))、减食欲剂(例如铃蟾素(bombesin)激动剂)、神经肽-Y拮抗剂(例如 NPY Y5 拮抗剂例如韦利贝特(velneperit))、PYY₃₋₃₆(包括其类似物)、BRS3 调节剂、阿片样受体亚型的混合拮抗剂、拟甲状腺剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、食欲素拮抗剂、胰高血糖素样肽-1激动剂、睫状神经营养因子(例如 Axokine™,可得自 Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 和 Procter&Gamble Company, Cincinnati, OH)、人类刺鼠相关蛋白质(AGRP)抑制剂、组胺 3 拮抗剂或逆激动剂、神经介素 U 激动剂、MTP/ApoB 抑制剂(例如肠-选择性 MTP 抑制剂,例如地洛他派(dirlotapide)、JTT130、优斯他派(Usistapide)、SLx4090)、阿片类拮抗剂、 μ 阿片类受体调节剂,包括但不限于 GSK1521498、MetAp2 抑制剂,包括但不限于 ZGN-433、对胰高血糖素、GIP 和 GLP1 受体的 2 或多个具有混合调节活性的药剂(例如 MAR-701 或 ZP2929)、去甲肾上腺素转运抑制剂、大麻素-1-受体拮抗剂/逆激动剂、胃促生长素激动剂/拮抗剂、胃泌酸调节素(oxyntomodulin)和类似物、单胺吸收抑制剂(例如但不限制于特索芬辛(tesofensine))、食欲素拮抗剂、组合剂(例如安非他酮(bupropion)加唑尼沙胺(zonisamide)、普兰林肽(pramlintide)加美曲普汀(metreleptin)、安非他酮加纳曲酮(naltrexone)、芬特明(phentermine)加托吡酯(topiramate))等等。

[0133] 用于本发明组合方面的优选抗肥胖剂包括,肠选择性 MTP 抑制剂(例如地洛他派、米瑞他匹(mitratapide)和英普他派(implitapide)、R56918(CAS 号 403987)和 CAS 号 913541-47-6)、CCKa 激动剂(例如, PCT 公开案 WO 2005/116034 或 US 公开案 2005-0267100 A1 中所述的 N-苯甲基-2-[4-(1H-吡啶-3-基甲基)-5-氧-1-苯基-4,5-二氢-2,3,6,10b-四氮杂-苯并[e]萘-6-基]-N-异丙基-乙酰胺)、5HT_{2c}激动剂(例如,洛卡色林(lorcaserin))、MCR4 激动剂(例如, US 6,818,658 中所述的化合物)、脂肪酶抑制剂(例如,西替利司他(Cetilistat))、PYY₃₋₃₆(如在本文中使用的,“PYY₃₋₃₆”包括

类似物（例如聚乙二醇化的 PYY₃₋₃₆，例如 US 公开案 2006/0178501 中所述的那些）、阿片类拮抗剂（例如纳曲酮）、油酰雌酮（oleoyl-estrone）（CAS 号 180003-17-2）、奥尼匹肽（obinepitide）（TM30338）、普兰林肽（**Symlin®**）、特索芬辛（NS2330）、瘦素、溴隐亭、奥利司他、AOD-9604（CAS 号 221231-10-3）和西布曲明。优选地，本发明化合物及组合疗法可与运动及合理的饮食联合施用。

[0134] 所有列举的美国专利和公开案（包括实施例中所引用的所有技术通报）以其全文通过引用合并入本文中。

[0135] 本文中的下述实施例只用于说明目的。本文中所反映的组合物、方法和各种参数仅意欲例示本发明的各种方面和实施方案，且不意欲以任何方式限制本发明的范围。

[0136] 下述制备法用于合成下列实施例中所举例说明的化合物。

[0137] 使用下列商业上可得的起始原料制备下述实施例中所所述的化合物：3-碘-1H-吡啶-5-甲酸甲酯（Anichem LLC, North Brunswick, NJ）、(1R,5S)-8-(叔丁氧羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸（AstaTech, Inc., Bristol, PA）、6-溴异喹啉-3-胺（Ark Pharm, Inc., Libertyville, IL）、3-羟基-1H-吡啶-5-甲酸（Aces Pharma, Inc., Branford, CT）、喹啉-7-甲酸乙酯（ASW MedChem, Inc., New Brunswick, NJ）、7-溴异喹啉-1(2H)-酮（Alfa Aesar, Ward Hill, MA）、3-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-6-甲酸（ASW MedChem, Inc., New Brunswick, NJ）、5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡啶（J&W PharmLab LLC, Levittown, PA）、6-溴异喹啉-1(2H)-酮（Anichem LLC, North Brunswick, NJ）、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-甲酸甲酯（ACS Scientific Inc., Metuchen, NJ）、4-溴-2-氟-N-甲基苯甲酰胺（Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC）、7-溴-3-氯异喹啉（Allichem LLC, Baltimore, MD）、7-溴异喹啉-3-胺（Allichem LLC, Baltimore, MD）、6-溴异喹啉-3-醇（Ark Pharm, Inc., Libertyville, IL）、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸（ASDI Inc., Newark, DE）、1-氯异喹啉-7-甲酸（American Custom Chemicals Corp., San Diego, CA）、3,7-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸（Annker Organics Co. Ltd., Wuhan, China）、7-甲基-1H-吡啶-5-甲酸（J&W PharmLab LLC, Levittown, PA）、2-甲基-2H-吡啶-5-甲酸（Bepharma Ltd., Shanghai, China）、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-甲酸（Sinova Inc., Bethesda, MD）、7-氯-1H-吡啶-5-甲酸（Annker Organics Co. Ltd., Wuhan, China）、4-甲氧基-1H-吡啶-6-甲酸（ASW MedChem Inc., New Brunswick, NJ）、1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸（J&W PharmLab LLC, Levittown, PA）、7-乙基-1H-吡啶-5-甲酸（Annker Organics Co. Ltd., Wuhan, China）、3-乙基-1H-吡啶-5-甲酸（Allichem LLC, Baltimore, MD）、3-甲基-1H-吡啶-5-甲酸（Ark Pharm Inc., Libertyville, IL）、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-甲酸（Aces Pharma Inc., Branford, CT）、喹啉-3-甲酸（Beta Pharma Inc., Branford, CT）、喹啉-7-甲酸（Ark Pharm Inc., Libertyville, IL）、异喹啉-6-甲酸（Ark Pharm Inc., Libertyville, IL）、异喹啉-7-甲酸（Indofine Chemical Company Inc., Hillsborough, NJ）、6-甲氧基喹啉-3-甲酸（Princeton Biomolecular Research Inc., Monmouth Junction, NJ）、4-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-2-甲酸（Aurora Fine Chemicals LLC, San Diego, CA）、2-氨基喹啉-6-甲酸（Princeton Biomolecular Research Inc., Monmouth Junction, NJ）、8-甲氧基喹啉-3-甲酸（BioBlocks Inc., San Diego, CA）、2-氨基喹啉-7-甲酸（Princeton Biomolecular Research Inc., Monmouth Junction, NJ）、2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲

酸 (Acros Organics, Geel, Belgium)、1H-吡啶-5-甲酸 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)、喹啉-6-甲酸 (Acros Organics, Geel, Belgium)、6-甲氧基-2-萘甲酸 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)、1H-吡啶-6-甲酸 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)、3,4-二氨基-5-氯苯甲酸 (Princeton BioMolecular Research, Inc., Monmouth Junction, NJ)、7-溴-1-氯异喹啉 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA)、7-溴喹啉 (Anichem LLC, North Brunswick, NJ)。

[0138] 通过先前公开的方法制备下列羧酸 (其用于制备下述实施例中所述的化合物): 3,7-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公开号 W02009144554)、7-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公开号 W02009144554)、7-甲氧基-2-萘甲酸 (PCT 公开号 W02003018586)、5-甲氧基-2-萘甲酸 (PCT 公开号 W02003072578)、4,8-二甲氧基喹啉-2-甲酸 (PCT 公开号 W02007011809)、3-氯-7-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公开号 W02009144554)、3-氯-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公开号 W02009144554)、8-甲氧基-2-萘甲酸 (PCT 公开号 W02003072578)、3-氯-1H-吡啶-5-甲酸 (PCT 公开号 W02008065508)、3-氯-1H-吡啶-6-甲酸 (PCT 公开号 W02008065508)、7-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (W02009144554)、4,8-二甲氧基喹啉-2-甲酸 (PCT 公开号 W02007011809)。

实施例

[0139] 下述化合物和中间体使用 Chemdraw Ultra 所提供的命名规则 (11.0.1 版, CambridgeSoft Corp., Cambridge Massachusetts) 命名。Chemdraw Ultra 提供的命名规则 (11.0.1 版) 是本领域技术人员公知的且据信, Chemdraw Ultra 提供的命名规则 (11.0.1 版) 一般与 IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) 推荐的有机化学命名法和 CAS 索引规则相称。除非另有说明, 否则所有反应试剂是商业购得的。下文中提及的所有参考资料以引用的方式并入本文。

[0140] 快速层析根据 Still 等人所述的方法 (J. Org. Chem., 1978, 43, 2923) 实施。

[0141] 本文中论述的所有 **Biotage®** 纯化使用包含 KP-SIL 硅石 (40-63 微米, 60 埃) 的 **Biotage®** SNAP 管柱 (Biotage AB; Uppsala, Sweden) 实施。

[0142] 本文中论述的所有 **CombiFlash®** 纯化利用填充 **RediSep®** 硅石管柱, 使用 **CombiFlash®** Companion 系统 (Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska) 实施。

[0143] 在 Waters (Waters Corp.; Milford, MA) Micromass Platform II 光谱仪上记录质谱。除非另有说明, 否则质谱记录于 Waters (Milford, MA) Micromass Platform II 光谱仪。

[0144] 质子 NMR 化学位移以距四甲基硅烷的低磁场的每百万份的份数给出, 且记录于 Varian Unity 300、400 或 500 MHz (兆赫) 光谱仪 (Varian Inc.; Palo Alto, CA)。NMR 化学位移以距四甲基硅烷 (用于质子) 或氟三氯甲烷 (用于氟) 的低磁场的每百万份的份数给出。

[0145] 使用下列方法测量 HPLC 滞留时间: 方法 A: 管柱: Waters Atlantis dC184. 6x50 毫米, 5 微米; 流动相 A: 在水中的 0.05% TFA (v/v); 流动相 B: 在乙腈中的 0.05% TFA (v/v); 梯度: 在 4.0 分钟内 95% A/5% B 线性至 5% A/95% B, 固定于 5% A/95% B 至 5.0 分钟; 流速: 2.0 毫升/分钟。方法 B: 管柱: Waters XBridge C184. 6x50 毫米, 5 微米; 流动相 A:

在水中的 0.03% NH_4OH (v/v) ;流动相 B :在乙腈中的 0.03% NH_4OH (v/v) ;梯度 :在 4.0 分钟内 95% A/5% B 线性至 5% A/95% B, 固定于 5% A/95% B 至 5.0 分钟 ;流速 :2.0 毫升 / 分钟。

[0146] 下述制备法用于合成下列实施例中所例示的化合物。

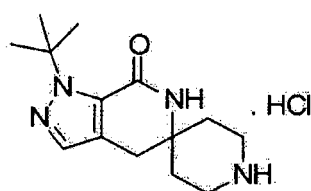
[0147] 中间体及起始原料的制备

[0148] 羧酸中间体是商业上购得的、如下所述制备的、如 PCT 公开号 W02009/144554 中所述制备的、使用本领域技术人员公知的制法制备的或以与上述用于其他羧酸中间体的路径类似的方式制备的。

[0149] 中间体 1 ;

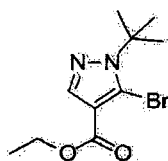
[0150] 1'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(1'H)-酮盐酸盐

[0151]



[0152] 步骤 1. 5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

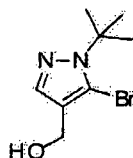
[0153]



[0154] 将溴化铜 (II) (720mg, 3.19mmol) 及异戊基亚硝酸酯 (0.56mL, 4.15mmol) 加至 5-氨基-1-叔丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (674mg, 3.19mmol, Li 等, J. Heterocycl. Chem, 2007, 44, 749) 在乙腈 (20mL) 中的溶液。将金色悬浮液在 45°C 下加热 2 小时, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL)、水 (50mL) 及盐水 (50mL) 洗涤。将有机相经过硫酸钠干燥, 过滤和在减压下浓缩。通过快速层析法 (5-40% 乙酸乙酯 / 庚烷, 10g 硅胶) 纯化所产生的残余物以产生 685mg 的呈透明油质的 5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。+APCI (M+H) 275.0 ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ) : 7.87 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.77 (s, 9H), 1.36 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0155] 步骤 2 : (5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基) 甲醇

[0156]

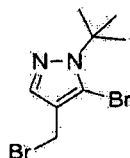


[0157] 将 5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (685mg, 2.49mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 -78°C 并用氢化二异丁基铝 (7.47mL, 7.47mmol, 1M THF) 逐滴处理。将混合

物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后加热至室温经 18 小时。将混合物用乙酸乙酯 (10mL) 终止反应并搅拌 15 分钟。然后将混合物用饱和 Rochelle's 盐水溶液 (25mL) 处理并在室温下搅拌 1 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释 (100mL) 并用水 (100mL) 洗涤。将有机层经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (10-80% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度, 25g 硅凝胶) 纯化残余物以产生 460mg 的呈透明油质的 (5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基) 甲醇。
+APCI (M+H) 233.1, (M+2+H) 235.1; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.51 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.55 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H)。

[0158] 步骤 3: 5-溴-4-(溴甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑

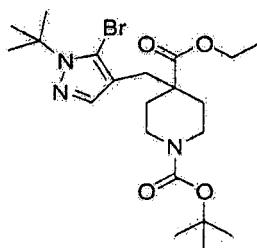
[0159]



[0160] 将 (5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基) 甲醇 (460mg, 1.97mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的溶液冷却至 0°C 及然后用溴化磷 (III) (0.37mL, 3.46mmol) 逐滴处理 5 分钟。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。将混合物用水 (50mL) 缓慢终止反应, 搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩以产生 362mg 的呈透明油质的 5-溴-4-(溴甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.54 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.74 (s, 9H)。

[0161] 步骤 4: 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1, 4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯

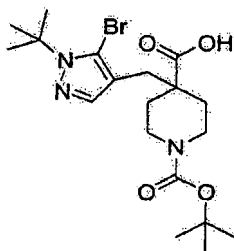
[0162]



[0163] 将哌啶-1, 4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (0.37mL, 1.47mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 然后用双(三甲基硅基)氨基锂 (1.48mL, 1.48mmol, 1M 甲苯) 逐滴处理。将反应在 -78°C 下搅拌 15 分钟, 加热至 0°C 经 30 分钟, 然后冷却回至 -78°C 。添加 5-溴-4-(溴甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑 (335mg, 1.13mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液, 将混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 18 小时。将反应用饱和氯化铵水溶液 (20mL) 终止, 在室温下搅拌 30 分钟, 用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将有机层合并, 经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (5-40% 乙酸乙酯 / 庚烷, 25g 硅凝胶) 纯化所产生的残余物, 以产生 256mg 的呈透明油质的 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1, 4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯。
+ESI (M+H) 474.2, (M+2+H) 476.2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.20 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.93 (br. s., 2H), 2.84 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.10 (d, $J = 12.5\text{Hz}$, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.45 (m, 11H), 1.25 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0164] 步骤 5: 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸

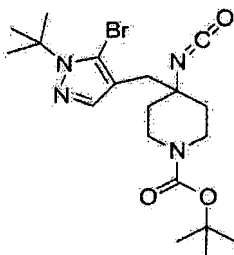
[0165]



[0166] 将 2.5M NaOH 水溶液 (5mL) 加至 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (256mg, 0.54mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液, 并将所产生的混合物在回流下加热 18 小时。将混合物冷却至室温并在减压下除去甲醇。将所产生的浆料溶解在 25mL 水中, 用 1N HCl 水溶液酸化, 然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩以产生 241mg 的呈无色固体的 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸。+APCI (M+H) 444.2, (M+2+H) 446.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.35 (s, 1H), 3.95 (br. s., 2H), 2.92 (br. s., 2H), 2.71 (s, 2H), 2.08 (d, J = 12.9Hz, 2H), 1.73 (s, 9H), 1.50 (m, 1H)。

[0167] 步骤 6: 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯

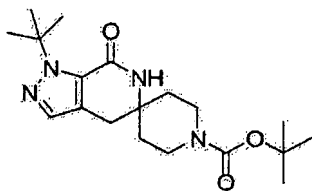
[0168]



[0169] 将三乙胺 (91 μL, 0.65mmol) 及叠氮磷酸二苯酯 (0.14mL, 0.65mmol) 加至 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸 (241mg, 0.54mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液。将混合物在 120℃ 下加热 3 小时, 将反应冷却并在减压下除去挥发物。通过快速层析法 (25g 硅石, 7-60% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度) 纯化所产生的油以产生 225mg 的呈透明油质的 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯。+APCI (M+H) 385.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.40 (s, 1H), 4.03 (br. s., 2H), 2.97 (br. t, J = 12.3, 12.3Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0170] 步骤 7: 1'-叔丁基-7'-氧-1',4',6',7'-四氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-1-甲酸叔丁酯

[0171]



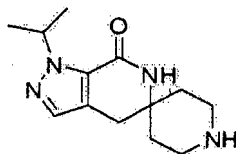
[0172] 将 4-((5-溴-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (225mg, 0.51mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液冷却至 -78°C 并经 2 分钟逐滴添加叔丁基锂 (0.6mL, 在戊烷中的 1.7M)。将混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 加热至 0°C , 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液 (20mL) 终止反应。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 用水 (25mL) 稀释、然后用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (12-100% 乙酸乙酯 / 庚烷, 10g 硅胶) 纯化残余物以产生 137mg 的呈无色固体的 1'-叔丁基-7'-氧-1', 4', 6', 7'-四氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-1-甲酸叔丁酯。
+ESI (M-tBu) 307.2; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.74 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.56 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 4H), 1.38 (s, 9H)。

[0173] 步骤 8: 1'-叔丁基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮盐酸盐

[0174] 将在二恶烷中的 4N HCl (2mL) 加至 1'-叔丁基-7'-氧-1', 4', 6', 7'-四氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-1-甲酸叔丁酯 (137mg, 0.39mmol) 在乙酸乙酯 (4mL) 中的溶液。在室温下搅拌 1 小时之后, 在减压下除去挥发物, 从庚烷 (10mL) 磨碎所产生的无色固体以产生 112mg 的呈无色固体的标题化合物。
+APCI (M+H) 263.3; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.84 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.13 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.03 (br. s., 2H), 2.78 (s, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.60 (s, 9H)。

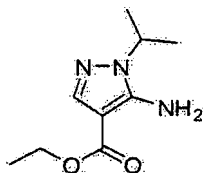
[0175] 中间体 2: 如下制备 1'-异丙基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮。

[0176]



[0177] 步骤 1: 5-氨基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸酯

[0178]

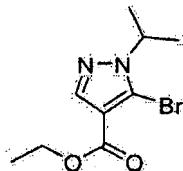


[0179] 将 2-氨基-3-乙氧基丙烯酸乙酯 (84.4g, 0.50mol)、异丙肼盐酸盐 (55.2g, 0.50mol) 及碳酸钾 (68.8g, 0.50mol) 在 90% 乙醇 / 甲醇 (1.5 升) 中的混合物在回流下加热 16 小时。然后在真空中除去溶剂并添加水及乙酸乙酯。将混合物分离且将有机层经过

硫酸镁干燥,过滤及在真空中除去溶剂以产生 5-氨基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (92.4g, 94%)。+ESI (M+H) 198.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.63 (s, 1H), 4.97 (br. s., 2H), 4.28 (q, 2H), 4.18 (m, 1H), 1.45 (d, 6H), 1.31 (t, 3H)。

[0180] 步骤 2: 5-氨基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸酯

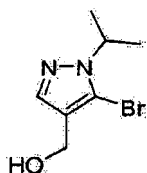
[0181]



[0182] 在氩气下于室温将溴化铜 (II) (182.6g, 0.82mol) 加至 5-氨基-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (107.5g, 0.55mol) 在乙腈 (1L) 中的混合物。将混合物加热至 50℃ 及逐滴添加亚硝酸异戊酯 (109.8mL, 0.82mol) (观察到放热且温度升高到 65℃)。将反应在 50℃ 下搅拌 2 小时,然后将混合物冷却至室温并倒进 2M HCl 中,搅拌 15 分钟,然后用乙酸乙酯萃取二次。将有机层合并,用盐水及然后饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经过硫酸镁干燥,过滤及在真空中除去溶剂以产生 5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (163g, 定量的),其用于下个步骤中而没有进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.97 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.90 (d, 6H)。

[0183] 步骤 3: (5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲醇

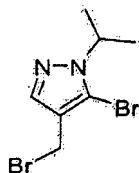
[0184]



[0185] 在氩气下于 0℃ 将硼烷-DMS (140mL, 1.50mol) 加至 5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (163g, 0.50mol) 在 2-甲基四氢呋喃 (400mL) 中的溶液 (加入 50mL 后泡腾停止)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后加热至 70℃ 经 2 小时,然后回流 17 小时。添加额外部分的硼烷 DMS (40mL) 且将混合物在回流下搅拌另 3 小时。将混合物冷却至室温,然后逐渐加到冰冷甲醇 (500mL) 并搅拌,经 30 分钟期间。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后添加 2M 氢氧化钠水溶液 (1.5L)。分离层并用乙酸乙酯 (2×500mL) 萃取水层。将有机层合并,用盐水 (500mL) 洗涤,经过硫酸镁干燥,过滤及在真空中除去溶剂。通过干式快速层析法 (在庚烷中的 0-50% 乙酸乙酯) 纯化粗制产物以产生 (5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲醇 (70.8g, 65%, 经历二个步骤)。+ESI (M+H) 220.9; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.52 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.59 (br. s., 1H), 1.41 (s, 6H)。

[0186] 步骤 4: 5-溴-4-(溴甲基)-1-异丙基-1H-吡唑

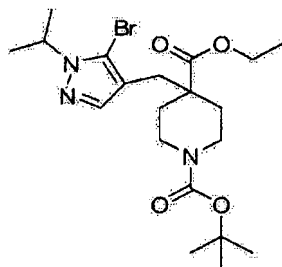
[0187]



[0188] 在 0℃ 下将 PBr_3 (6.5 mL, 68.5 mmol) 加至 (5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲醇 (10.0 g, 45.7 mmol) 在二氯甲烷 (200 mL) 中的搅拌溶液。添加完成之后, 使混合物加热至室温并搅拌 3 小时。将混合物倒进冰冷却的水 (300 mL)、振动、分离, 且然后用冰冷却水 (2×100 mL) 及然后盐水 (100 mL) 洗涤二次, 用硫酸钠干燥, 过滤及在真空中除去溶剂以产生 5-溴-4-(溴甲基)-1-异丙基-1H-吡唑 (12.2 g, 95%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.58 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.43 (d, 6H)。

[0189] 步骤 5: 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1, 4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯

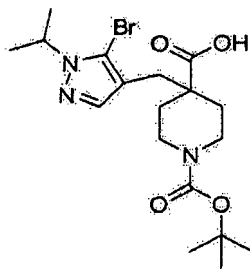
[0190]



[0191] 在氩气下于 -78℃ 将在四氢呋喃中的 1M LiHMDS (57 mL, 56.3 mmol) 逐滴加至哌啶-1, 4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (14.5 g, 56.3 mmol) 在 2-甲基四氢呋喃 (120 mL) 中的搅拌溶液。20 分钟之后, 添加在 2-甲基四氢呋喃 (10 mL) 中的 5-溴-4-(溴甲基)-1-异丙基-1H-吡唑 (12.2 g, 43.3 mmol)。使混合物加热至室温并搅拌 18 小时。用水 (200 mL) 稀释混合物且分离混合物。将有机相用 10% 柠檬酸溶液 (2×100 mL)、然后盐水 (100 mL) 洗涤、经过硫酸钠干燥, 过滤及在真空中除去溶剂。通过快速管柱层析 (在庚烷中的 10-30% 乙酸乙酯) 纯化粗制产物以产生 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1, 4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (9.3 g)。也从管柱分离的是 7.1 g 起始酯与所要产物的混合级分。其与 1 当量的氢氧化钠在 90% 乙醇 / 甲醇中于室温下一同搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂及添加乙酸乙酯 (100 mL)。将混合物用 2N 氢氧化钠 (2×50 mL) 及然后盐水 (100 mL) 洗涤、经过硫酸钠干燥, 过滤及在真空中除去溶剂以产生 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基) 哌啶-1, 4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯的第二收获物 (5.1 g)。合并产率为 14.4 g (72%)。+ESI (M+H) 404.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4.62 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.90 (br. s., 2H), 2.82 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (t, 3H)。

[0192] 步骤 6: 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 甲基)-1-(叔丁氧羰基) 哌啶-4-甲酸

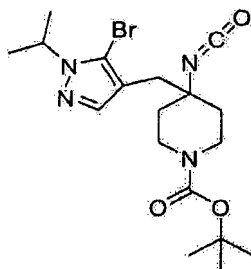
[0193]



[0194] 将氢氧化锂 (1.52g, 36.2mmol) 加至 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (14.5g, 31.6mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液且将混合物在 80℃ 下搅拌 18 小时。添加另一部分的氢氧化锂 (2.55g, 63.3mmol) 且将混合物在剧烈回流下加热 3 小时, 冷却至室温, 在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯洗涤, 过滤, 及保存滤液。将固体溶解在 2N 氢氧化钠水溶液 (40mL) 中, 然后用 10% 柠檬酸溶液酸化至 pH 5。将水溶液用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取, 将有机层合并, 经过硫酸镁干燥, 过滤且然后与原滤液组合。在减压下从滤液除去溶剂及通过快速管柱层析 (乙酸乙酯/庚烷) 纯化所产生的残余物以提供呈无色固体的 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸 (10.1g, 74%)。+ESI (M+H) 429.9; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 7.41 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.47 (m, 17H)。

[0195] 步骤 7: 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯

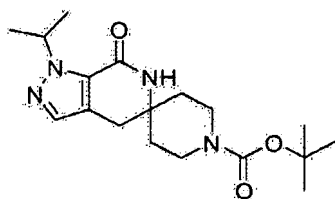
[0196]



[0197] 将 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸 (2.54g, 5.9mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (1.79g, 6.5mmol) 及三乙胺 (0.91mL, 6.5mmol) 在甲苯 (15mL) 中的混合物在回流下加热 3 小时。然后将混合物冷却至室温及在真空中除去溶剂。通过管柱层析纯化粗制产物以产生 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.8g, 100%)。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 7.47 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.45 (m, 15H)。

[0198] 步骤 8: 1'-异丙基-7'-氧-1',4',6',7'-四氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-1-甲酸叔丁酯

[0199]



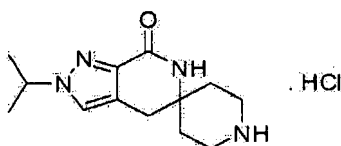
[0200] 在氩气下于 -78°C 将叔丁基锂 (在己烷中的 1.7M, 4.3mL, 7.2mmol) 加至 4-((5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.4g, 3.3mmol) 在 2-甲基四氢呋喃 (10mL) 中的混合物。添加完成之后, 使混合物加热至室温并搅拌 18 小时。将混合物用水 (10mL) 终止反应, 然后用乙酸乙酯 (20mL) 稀释。分离层且将有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤及在真空中除去溶剂。通过快速管柱层析纯化粗制产物以产生 1'-异丙基-7'-氧-1', 4', 6', 7'-四氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-1-甲酸叔丁酯 (0.77g, 67%)。+ESI (M+H) 374.1; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.34 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.45 (m, 15H)。

[0201] 步骤 9: 1'-异丙基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-7' (1'H)-酮

[0202] 将在二恶烷中的 4N HCl (2mL) 加至 1'-异丙基-7'-氧-1', 4', 6', 7'-四氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.29mmol) 在 4mL 乙酸乙酯中的溶液。在室温下搅拌 30 分钟之后, 添加甲醇 (1mL) 且将所产生的溶液在室温下搅拌 5 小时。在减压下除去挥发物, 所产生的无色固体与 1:1 乙腈/二氯甲烷一起研磨以产生 71mg 的呈无色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.72 (br. s., 2H), 8.05 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H)。

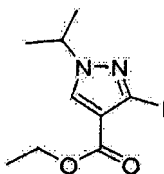
[0203] 中间体 3: 如下制备 2'-异丙基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-7' (2'H)-酮盐酸盐。

[0204]



[0205] 步骤 1: 3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0206]

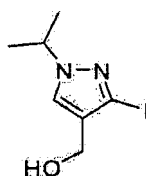


[0207] 将碳酸铯 (3.87g, 11.9mmol) 及 2-碘丙烷 (0.89mL, 8.90mmol) 加至 3-碘吡唑-4-甲酸乙酯 (1.58g, 5.94mmol, Truong; 等人 Bioorg. Med. Chem. Lett, 19, 4920 (2009))

在 20mL N, N- 二甲基甲酰胺中的溶液。将混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时, 然后冷却至周围温度。将反应混合物用 150mL 水稀释并用 2×100mL 二乙基醚萃取。将合并的有机物用 50mL 盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (7-60% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度, 50g 硅石) 纯化所产生的油以产生 340mg 的呈透明油质的 5- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 甲酸乙酯 (其在静置时结晶) 及 740mg 的呈透明油质的 3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 甲酸乙酯。5- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 甲酸乙酯: +APCI (M+H) 309.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.05 (s, 1H) 4.82 (spt, J = 6.6Hz, 1H) 4.33 (q, J = 7.2Hz, 2H) 1.50 (d, J = 6.6Hz, 6H) 1.37 (t, J = 7.1Hz, 3H)。3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 甲酸乙酯: +APCI (M+H) 309.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.84 (s, 1H) 4.52 (spt, J = 6.7Hz, 1H) 4.32 (q, J = 7.1Hz, 2H) 1.52 (d, J = 6.6Hz, 6H) 1.37 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0208] 步骤 2: (3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲醇

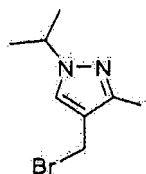
[0209]



[0210] 将 3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 甲酸乙酯 (740mg, 2.40mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液冷却至 -78℃ 并用氢化二异丁基铝 (在甲苯中的 1.5M, 0.8mL, 7.21mmol) 逐滴处理。将混合物在 -78℃ 下搅拌 1 小时, 然后加热至室温经 2 小时。用 10mL 乙酸乙酯将混合物终止反应, 搅拌 15 分钟, 及然后用 25mL Rochelle's 盐饱和水溶液处理。在室温下搅拌另外 1 小时之后, 将混合物用 50mL 乙酸乙酯稀释并用 100mL 水洗涤。用另外 50mL 乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。然后通过快速层析法 (12-100% 乙酸乙酯 / 庚烷, 25g 硅凝胶) 纯化残余物以产生 630mg 的呈透明油质的 (3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲醇。+APCI (M+H) 266.8; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.37 (s, 1H), 4.49 (m, 3H), 1.67 (t, J = 5.9Hz, 1H), 1.50 (s, 6H)。

[0211] 步骤 3: 4-(溴甲基)-3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑

[0212]

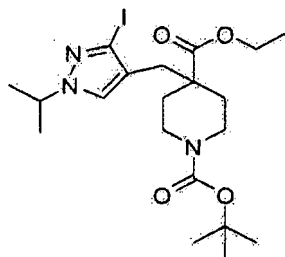


[0213] 将 (3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲醇 (0.63g, 2.37mmol) 在 20mL 二氯甲烷中的溶液冷却至 0℃。将溴化磷 (III) (0.67mL, 7.10mmol) 加至该溶液且将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 1 小时, 及然后用 50mL 水终止反应并在室温下搅拌 15 分钟。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液处理并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (10-80% 乙酸乙酯 / 庚烷, 25g 硅凝胶) 纯化残余物以产生 400mg 的呈无色固体的 4-(溴甲基)-3- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑。+APCI (M+H) 329.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 7.42 (s, 1H), 4.47 (spt, J =

6.7Hz, 1H), 4.35(s, 2H), 1.50(d, J = 6.6Hz, 6H)。

[0214] 步骤4: 4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯

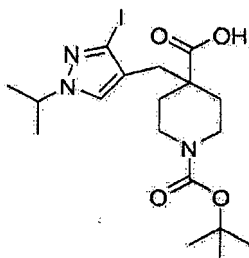
[0215]



[0216] 在干燥 100mL 圆底烧瓶中在氮气下将哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (0.54mL, 2.11mmol) 在四氢呋喃 (15mL) 中的溶液冷却至 -78℃, 然后用双(三甲基硅基)氨基锂 (1M 甲苯, 2.13mL, 2.13mmol) 处理。在 -78℃ 下搅拌 45 分钟之后, 添加呈在 10mL 四氢呋喃中的悬浮液的 4-(溴甲基)-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑 (535mg, 1.63mmol)。将混合物在 -78℃ 下搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用 20mL 饱和氯化铵水溶液终止反应, 在室温下搅拌 30 分钟, 用 50mL 水稀释, 然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (10-80% 乙酸乙酯/庚烷, 25g 硅胶) 纯化残余物以产生呈透明油质的 4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (645mg)。+ESI (M-tBu) 450.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.02(s, 3H), 4.44(spt, J = 6.6Hz, 1H), 4.17(m, 2H), 3.92(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.62(s, 2H), 2.08(m, 2H), 1.46(m, 17H), 1.25(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0217] 步骤5: 1-(叔丁氧羰基)-4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酸

[0218]

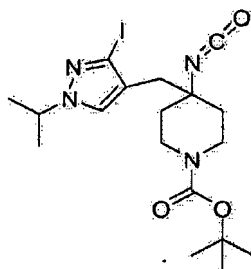


[0219] 将 2N NaOH (5mL) 加至 4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯 4-乙酯 (455mg, 0.9mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液。在室温下搅拌 18 小时之后, 在减压下除去甲醇及将所产生的浆料溶解在 20mL 水中, 用 2N HCl 酸化并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩以产生呈无色固体的 1-(叔丁氧羰基)-4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酸 (430mg)。-APCI (M-H) 476.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.11(s, 1H), 4.45(dquin, J = 13.4, 6.7Hz, 1H), 3.95(br. s., 2H), 2.91(m, 2H), 2.69(s, 2H), 2.08(m, 2H), 1.47(m, 8H)。

[0220] 步骤6: 4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲

酸叔丁酯

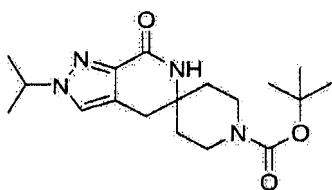
[0221]



[0222] 将三乙胺 (0.15mL, 1.08mmol) 及叠氮磷酸二苯酯 (0.24mL, 1.08mmol) 加至 1-(叔丁氧羰基)-4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酸 (430mg, 0.90mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液。将混合物在 120℃ 下加热 3 小时, 在减压下除去挥发物及通过快速层析法 (7-60% 乙酸乙酯 / 庚烷, 25g 硅胶) 纯化所产生的油以产生呈透明油质的 4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (280mg)。FT-IR (cm⁻¹): 2253; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.27 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.03 (br. s., 2H), 2.97 (br. s., 2H), 2.65 (s, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.50 (s, 6H), 1.47 (s, 9H)。

[0223] 步骤 7: 2'-异丙基-7'-氧-2', 4', 6', 7'-四氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-1-甲酸叔丁酯

[0224]



[0225] 将叔丁基锂 (0.7mL, 在戊烷中的 1.7M) 逐滴加至 4-((3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (280mg, 0.59mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的 -78℃ 溶液, 在 -78℃ 下搅拌 30 分钟之后, 将混合物加热至 0℃, 用 20mL 饱和氯化铵水溶液终止反应, 并在室温下搅拌另外 30 分钟。将反应混合物用 25mL 水稀释并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。然后通过快速层析法 (12-100% 乙酸乙酯 / 庚烷, 10g 硅胶) 纯化残余物以产生呈无色固体的 2'-异丙基-7'-氧-2', 4', 6', 7'-四氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-1-甲酸叔丁酯 (130mg)。+ESI (M+H) 349.1; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ): 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.57 (spt, J = 6.6Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.55 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.47 (s, 9H)。

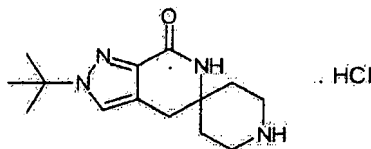
[0226] 步骤 8: 2'-异丙基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-7' (2'H)-酮盐酸盐

[0227] 将在 1, 4-二恶烷中的 4M 盐酸 (2mL) 加至 2'-异丙基-7'-氧-2', 4', 6', 7'-四氢螺[哌啶-4, 5'-吡唑并[3, 4-c]吡啶]-1-甲酸叔丁酯 (130mg, 0.37mmol) 在乙酸乙酯 (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 在减压下除去挥发物, 将所产

生的残余物与 10mL 庚烷一起研磨。在减压下干燥固体以产生呈灰白色固体的 2'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮盐酸盐(105mg)。+ESI (M+H) 249.1; ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.91(s, 1H) 7.69(s, 1H) 4.48-4.62(m, 1H) 3.02-3.28(m, 4H) 2.78(s, 2H) 1.74-1.89(m, 4H) 1.41(d, $J = 6.59\text{Hz}$, 6H)。

[0228] 中间体 4: 如下制备 2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮盐酸盐。

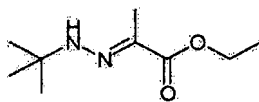
[0229]



[0230] 步骤 1:

[0231] 2-(2-叔丁基亚肼基)丙酸(E)-乙酯

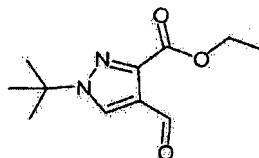
[0232]



[0233] 将叔丁肼盐酸盐(21.7g, 174mmol)及N,N-二异丙基乙胺(33.4mL, 192mmol)加至丙酮酸乙酯(20.22g, 174.1mmol)在乙醇(150mL)中的溶液。在回流下搅拌 18 小时之后, 将反应冷却并在减压下除去挥发物。将所产生的金色油质溶解在 300mL 乙酸乙酯中并用 200mL 水及 300mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩以产生呈透明淡黄色油质的 2-(2-叔丁基亚肼基)丙酸(E)-乙酯(23.1g)。+APCI (M+H) 187.3; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 5.51(br. s., 1H), 4.25(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.89(s, 3H), 1.32(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.28(s, 9H)。

[0234] 步骤 2: 1-叔丁基-4-甲酰基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

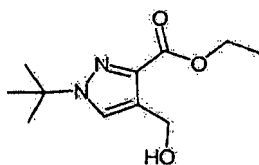
[0235]



[0236] 将(氯亚甲基)二甲基氯化铵(Vilsmeier 盐, 34.0g, 252mmol)以单一部分加至 2-(2-叔丁基亚肼基)丙酸(E)-乙酯(22.9g, 123mmol)在甲苯(300mL)中的黄橙色溶液。将悬浮液在室温下搅拌 3 小时, 慢慢地变成甲苯在浓橙色油质上的二相混合物。将反应混合物冷却至 0°C 并用饱和碳酸氢钠水溶液慢慢地中和。分离层并用另外的乙酸乙酯(2×200mL)萃取水层。将有机层合并, 用 200mL 盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩以产生呈棕橙色油的 1-叔丁基-4-甲酰基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(18.6g), 其在静置时固化。+APCI (M+H) 225.1; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 10.37(s, 1H), 8.14(s, 1H), 4.48(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.65(s, 9H), 1.44(t, 3H)。

[0237] 步骤 3: 1-叔丁基-4-(羟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

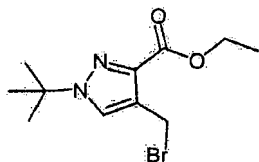
[0238]



[0239] 将硼氢化钠 (0.97g, 25.6mmol) 以单个部分加至 1-叔丁基-4-甲酰基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (2.87g, 12.8mmol) 在乙醇 (50mL) 中的溶液。在室温下搅拌 30 分钟之后, 将混合物用 1N 盐酸水溶液 (100mL) 终止反应, 搅拌 15 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液中和。将混合物用乙酸乙酯 (2×150mL) 萃取, 然后将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩以产生呈透明油质的 1-叔丁基-4-(羟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (2.57g)。+APCI (M+Na) 249.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.49 (s, 1H), 4.65 (d, J = 6.8Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.9Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.41 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0240] 步骤 4: 4-(溴甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

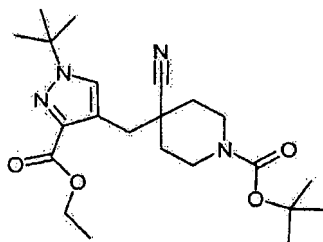
[0241]



[0242] 将三溴化磷 (4.91mL, 51.7mmol) 加至 1-叔丁基-4-(羟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (3.9g, 17.24mmol) 在二氯甲烷 (120mL) 中的 0°C 溶液, 及将所产生的混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。将混合物用 50mL 水终止反应, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 搅拌 30 分钟, 及然后用二氯甲烷 (2×150mL) 萃取。将合并的有机物用 100mL 盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (7-60% 乙酸乙酯 / 庚烷, 50g 硅胶) 纯化所产生的残余物, 以产生呈透明油质的 4-(溴甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (4.12g)。+APCI (M+H) 289.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.61 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.40 (t, 3H)。

[0243] 步骤 5: 4-((1-叔丁基-3-(乙氧羰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0244]

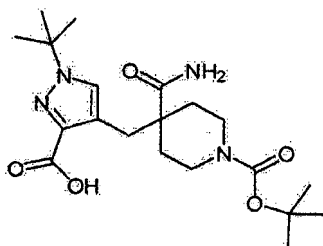


[0245] 将双(三甲基硅基)氨基锂 (4.76mL, 在四氢呋喃中的 1M) 加至 4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.0g, 4.76mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 的 -78°C 溶液。将混合物在 -78°C 下

搅拌 30 分钟, 加热至 0℃ 经 30 分钟, 然后冷却至 -78℃。然后逐滴添加 4-(溴甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (1.38g, 4.76mmol) 在四氢呋喃中的溶液。在 -78℃ 下搅拌 30 分钟之后, 使混合物加热至室温并搅拌另外 18 小时。用饱和氯化铵水溶液 (50mL) 终止反应混合物, 搅拌 30 分钟, 用水 (50mL) 稀释及然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将有机层合并, 经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (7-60% 乙酸乙酯 / 庚烷, 100g 硅凝胶) 纯化残余物以产生呈透明油质的 4-((1-叔丁基-3-(乙氧羰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (455mg)。+APCI (M+H) 419.3; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, δ): 7.68 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.13 (br. s., 2H), 3.17 (s, 2H), 2.97 (br. s., 2H), 1.81 (d, J = 13.2Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0246] 步骤 6: 4-((1-(叔丁氧羰基)-4-氨甲酰基哌啶-4-基)甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸

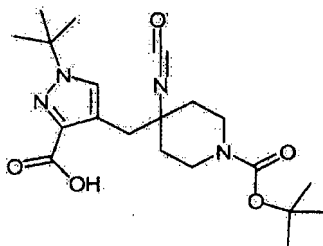
[0247]



[0248] 将尿素-过氧化氢 (1.05g, 10.9mmol) 在 1M 氢氧化钠水溶液 (10.9mL) 中的溶液逐滴加至 4-((1-叔丁基-3-(乙氧羰基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (455mg, 1.09mmol 在甲醇 (11mL) 中) 的 0℃ 溶液。在室温下搅拌 18 小时之后, 在减压下除去挥发物, 将所产生的浆料溶解在水 (50mL) 中, 用 2N 盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩以产生呈无色固体的 4-((1-(叔丁氧羰基)-4-氨甲酰基哌啶-4-基)甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸 (418mg)。-APCI (M-H) 407.3; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 12.33 (br. s., 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 6.99 (s, 1H), 3.59 (d, J = 13.3Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.16 (m, 2H)。

[0249] 步骤 7: 4-((1-(叔丁氧羰基)-4-异氰酸基哌啶-4-基)甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸

[0250]

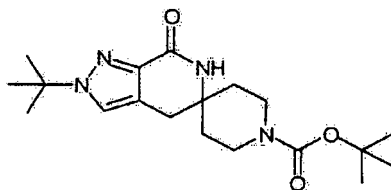


[0251] 将碳酸氢钠 (319mg, 3.80mmol) 及双(三氟乙酰氧基)碘氧苯 (632mg, 1.42mmol) 加至 4-((1-(叔丁氧羰基)-4-氨甲酰基哌啶-4-基)甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲

酸 (388mg, 0.95mmol) 在乙腈 (20mL) 中的悬浮液。将混合物在室温下搅拌 90 分钟, 用 50mL 水稀释, 用 1N 盐酸水溶液酸化, 然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过快速层析法 (1-10% 甲醇 / 二氯甲烷, 25g 硅胶) 纯化所产生的残余物以产生呈无色固体的 4-((1-(叔丁氧羰基)-4-异氰酸基哌啶-4-基)甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸 (172mg)。-APCI (M-H) 405.4; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 12.52 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 3.83 (br. s., 2H), 3.03 (s, 2H), 2.82 (br. s., 2H), 1.49 (m, 13H), 1.36 (m, 9H)。

[0252] 步骤 8: 2'-叔丁基-7'-氧-2', 4', 6', 7'-四氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-1-甲酸叔丁酯

[0253]



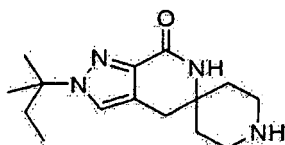
[0254] 将 4-((1-(叔丁氧羰基)-4-异氰酸基哌啶-4-基)甲基)-1-叔丁基-1H-吡唑-3-甲酸 (180mg, 0.44mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液用 2N 氢氧化钠水溶液 (0.664mL, 1.33mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌 3 小时, 在旋转蒸发器上除去四氢呋喃和水并将所产生的无色固体成浆于乙腈 (10mL) 中, 然后浓缩至干。从乙腈 (10mL) 的研磨重复另外二次。将所产生的无色固体溶解在二氯甲烷 (10mL) 中并用 (3-(二甲氨基)丙基) 乙基碳二亚胺盐酸盐 (170mg, 0.89mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用二氯甲烷 (50mL) 稀释并用水 (30mL) 洗涤。将有机相经硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。然后通过快速层析法 (30-100% 乙酸乙酯 / 庚烷, 10g 硅胶) 纯化残余物以产生呈无色固体的 2'-叔丁基-7'-氧-2', 4', 6', 7'-四氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-1-甲酸叔丁酯 (70mg)。+ESI (M+H) 363.3; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.53 (t, J = 5.7Hz, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

[0255] 步骤 9: 标题化合物, 2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2'H)-酮盐酸盐

[0256] 将在 1, 4-二恶烷中的 4M 盐酸 (2mL) 加至 2'-叔丁基-7'-氧-2', 4', 6', 7'-四氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-1-甲酸叔丁酯 (70mg, 0.19mmol) 在乙酸乙酯 (5mL) 中的溶液且将混合物在室温下搅拌 3 小时。在减压下除去挥发物, 从庚烷 (10mL) 磨碎所产生的无色固体并在减压下干燥以产生呈灰白色固体的 2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2'H)-酮盐酸盐 (56mg)。+ESI (M+H) 263.1; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.72 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.20 (br. s, 2H), 3.09 (br. s., 2H), 2.78 (s, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

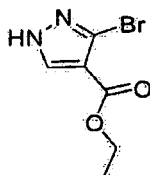
[0257] 中间体 5: 如下制备 2'-叔戊基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2'H)-酮:

[0258]



[0259] 步骤1: 3-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

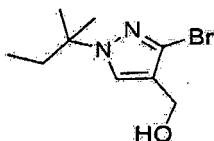
[0260]



[0261] 将亚硝酸异戊酯 (12mL, 86mmol) 缓慢加至 3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (5.0g, 32mmol) 和溴化铜 (II) (7.2g, 32mmol) 在乙腈 (65mL) 中的 0℃ 溶液。将反应加热至 50℃ 并搅拌过夜。将反应冷却至室温并用 1N 盐酸水溶液 (150mL) 终止反应。用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取混合物。将合并的有机物用水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以产生呈棕色油质的标题化合物, 其在真空下过夜部分固化 (7.1g, 100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 9.78 (br. s., 1H), 8.10 (br. s., 1H), 4.33 (q, J = 7.22Hz, 2H), 1.36 (m, 3H)。

[0262] 步骤2: (3-溴-1-叔戊基-1H-吡唑-4-基) 甲醇

[0263]

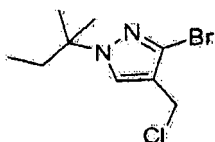


[0264] 将浓硫酸 (0.45mL, 4.8mmol) 加至 3-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.0g, 4.6mmol) 及叔戊醇 (3.0mL, 27mmol) 的混合物。将反应加热至 100℃ 经 2.5 小时。然后将反应冷却至室温并搅拌过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以产生呈粗制棕色油的 3-溴-1-叔戊基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.3g)。

[0265] 将此粗制产物 (1.3g) 溶解在四氢呋喃 (24mL) 中并冷却至 -78℃。缓慢添加氢化二异丁基铝的溶液 (在甲苯中的 1.5M, 9.0mL, 160mmol), 且将反应在 -78℃ 下搅拌 1 小时。然后使反应加热至室温并搅拌另外 2 小时。用乙酸乙酯 (20mL) 及 Rochelle's 盐饱和水溶液 (20mL) 稀释反应。将混合物在室温下搅拌过夜。分离层并用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (0-100% 乙酸乙酯/庚烷) 的纯化产生呈淡黄色油质的标题化合物 (685mg, 62%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.45 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.86 (q, J = 7.41Hz, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.69 (m, 3H)。

[0266] 步骤3: 3-溴-4-(氯甲基)-1-叔戊基-1H-吡唑

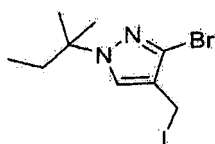
[0267]



[0268] 将(3-溴-1-叔戊基-1H-吡唑-4-基)甲醇(675mg, 2.73mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至0℃。添加三乙胺(0.53mL, 3.8mmol)及甲磺酰氯(0.28mL, 3.6mmol)。将反应在0℃下搅拌15分钟,然后加热至室温并搅拌1.5小时。将反应用乙酸乙酯稀释,用水及盐水洗涤,经过硫酸钠干燥,过滤,和浓缩以产生呈透明油质的标题化合物(725mg, 100%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 7.48(s, 1H), 4.47(s, 2H), 1.86(q, J = 7.48Hz, 2H), 1.52(s, 6H), 0.69(m, 3H)。

[0269] 步骤4: 3-溴-4-(碘甲基)-1-叔戊基-1H-吡唑

[0270]



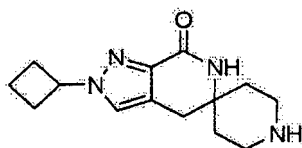
[0271] 将碘化钠(4.09g, 27.3mmol)加至3-溴-4-(氯甲基)-1-叔戊基-1H-吡唑(725mg, 2.73mmol)在内酮(25mL)中的溶液。将反应在回流下加热2小时,然后冷却至室温并搅拌过夜。在真空中除去溶剂并将残余物分溶在乙酸乙酯及水之间。将有机层用饱和硫酸钠水溶液及盐水洗涤。将有机物经过硫酸钠干燥,过滤,和浓缩以产生呈棕色油质的标题化合物(824mg, 85%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 7.47(s, 1H), 4.26(s, 2H), 1.83(q, J = 7.41Hz, 2H), 1.50(s, 6H), 0.67(t, J = 7.51Hz, 3H)。

[0272] 步骤5: 2'-叔戊基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮

[0273] 标题化合物通过与中间体3步骤4-8中所述的方法类似的方法,使用3-溴-4-(碘甲基)-1-叔戊基-1H-吡唑而制备。⁺ESI(M+H) 277, 3; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD, δ): 7.67(s, 1H), 3.22-3.37(m, 4H), 2.93(s, 2H), 1.92(q, J = 7.61Hz, 2H), 1.88-2.05(m, 4H), 1.57(s, 6H), 0.67(t, J = 7.41Hz, 3H)。

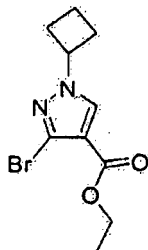
[0274] 中间体6: 如下制备2'-环丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮:

[0275]



[0276] 步骤1: 3-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0277]



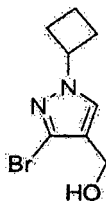
[0278] 将 3-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.00g, 4.56mmol)、溴环丁烷 (0.65mL, 6.9mmol) 和碳酸铯 (2.97g, 9.13mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的混合物加热至 60℃ 并搅拌过夜。将反应冷却至室温并分溶在 1:1 庚烷 / 乙酸乙酯及水之间。再次用 1:1 庚烷 / 乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析的纯化产生呈无色油质的二种区域异构体 (regioisomer) 产物。

[0279] 5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (230mg, 18%) :+ESI (M+H+1) 275.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.98 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.02Hz, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)。

[0280] 3-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (570mg, 46%) :+ESI (M+H+1) 275.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.87 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.22Hz, 2H), 2.41-2.61 (m, 4H), 1.78-1.98 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)。

[0281] 步骤 2: (3-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基) 甲醇

[0282]



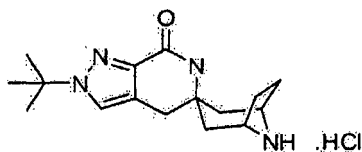
[0283] 将 3-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (565mg, 2.07mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液冷却至 -78℃。缓慢添加氢化二异丁基铝 (4.13mL, 6.02mmol, 在甲苯中的 1.5M) 并将反应在 -78℃ 下搅拌 1 小时。然后使反应加热至室温并搅拌另外 2 小时。用乙酸乙酯 (20mL) 及 Rochelle's 盐饱和水溶液 (20mL) 稀释反应。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物进一步用乙酸乙酯稀释且用水洗涤。用乙酸乙酯萃取水层且将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以产生呈无色油质的标题化合物 (478mg, 100%)。+APCI (M+H+1) 233.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.40 (s, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.39-2.59 (m, 4H), 1.74-1.92 (m, 3H)。

[0284] 步骤 3: 2'-环丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮

[0285] 标题化合物通过与中间体 5 步骤 3-5 中所述的方法类似的方法, 使用 (3-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基) 甲醇制备。+ESI (M+H) 261.3; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD, δ): 7.62 (s, 1H), 4.84-4.92 (m, 1H), 3.21-3.36 (m, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 1.82-2.05 (m, 6H)。

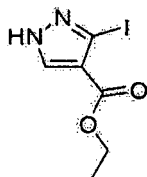
[0286] 中间体 7:如下制备下示 2'-叔丁基-4',6'-二氢-8-氮杂螺[双[3.2.1]辛烷-3,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮盐酸盐:

[0287]



[0288] 步骤 1:3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

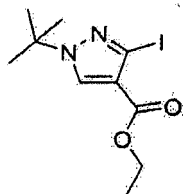
[0289]



[0290] 将 3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (860.0mg, 5.54mmol) 溶解在乙酸 (5mL) 及水 (5mL) 中。添加碘化钾 (921mg, 5.54mmol) 并搅拌混合物直到所有固体溶解。然后逐滴添加亚硝酸钠 (386mg, 5.54mmol) 在水 (2mL) 中的溶液。当搅拌由于沉淀的形成而受阻时, 将反应在室温下搅拌 2 分钟。添加额外的水 (5mL) 并使反应搅拌过夜。在减压下除去乙酸。将棕色残余物溶解在饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机物用饱和硫代硫酸钠水溶液 (50mL) 洗涤、经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (10-80% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈白色固体的标题化合物 (863mg, 59%)。+APCI (M+H) 267.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 12.63 (br. s., 1H), 8.13 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.0Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0291] 步骤 2:1-叔丁基-3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0292]



[0293] 将硫酸 (0.40mL, 4.18mmol, 18M) 加至 3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.10g, 3.91mmol) 在叔丁醇 (5mL) 的溶液中。将反应加热至 100℃ 并搅拌 3 小时。将反应冷却至室温并用乙酸乙酯 (100mL) 及水 (25mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调整至 8, 分离层且将有机物经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (7-60% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生 2 种区域异构体产物。

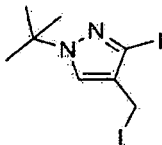
[0294] 1-叔丁基-5-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.91 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.83 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0295] 呈透明油质的 1-叔丁基-3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (976mg, 73%) : +APCI (M+H) 323.3; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.90 (s, 1H), 4.31 (q, J =

7.0Hz, 2H), 1.59(s, 9H), 1.36(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0296] 步骤3: 1-叔丁基-3-碘-4-(碘甲基)-1H-吡唑

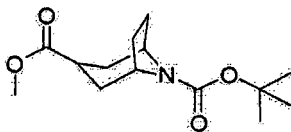
[0297]



[0298] 标题化合物通过与中间体5步骤2-4中所述的方法类似的方法, 使用1-叔丁基-3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 7.49(s, 1H), 4.25(s, 2H), 1.56(s, 9H)。

[0299] 步骤4: 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸(1R,5S)-8-叔丁酯3-甲酯

[0300]



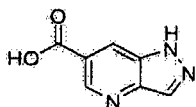
[0301] 将碳酸钾(541mg, 3.92mmol)及碘甲烷(0.18mL, 2.94mmol)加至(1R,5S)-8-(叔丁氧羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸(500mg, 1.96mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌18小时。将反应用乙酸乙酯(50mL)及庚烷(50mL)稀释、及然后用水(100mL)及盐水(50mL)洗涤。将有机物经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析的纯化产生呈透明油质的标题化合物(486mg, 92%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 4.17-4.29(m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.75-2.86(m, 1H), 1.93-2.01(m, 2H), 1.79-1.92(m, 2H), 1.67-1.76(m, 2H), 1.58-1.66(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0302] 步骤5: 2'-叔丁基-4',6'-二氢-8-氮杂螺[双环[3.2.1]辛烷-3,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮盐酸盐

[0303] 标题化合物通过与中间体3步骤4-8中所述的方法类似的方法, 使用8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸(1R,5S)-8-叔丁酯3-甲酯及1-叔丁基-3-碘-4-(碘甲基)-1H-吡唑制备。⁺ESI(M+H) 289.2; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD, δ): 7.69(s, 1H), 4.03-4.10(m, 2H), 2.74(s, 2H), 2.39-2.46(m, 2H), 2.10-2.25(m, 6H), 1.59(s, 9H)。

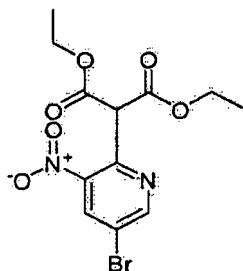
[0304] 中间体8: 如下制备下示1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-甲酸:

[0305]



[0306] 步骤1: 2-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)丙二酸二乙酯

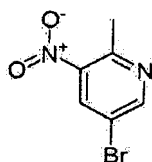
[0307]



[0308] 在 0℃ 下将丙二酸二乙酯 (19.26mL, 127mmol) 加至氢化钠 (5.08g, 127mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (75mL) 中的悬浮液。然后将溶液在周围温度下搅拌 30 分钟, 并逐滴添加 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶 (30g, 127mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (75mL) 中的溶液。将深棕色混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时, 然后冷却至周围温度, 并在 0℃ 下用氯化铵的饱和溶液 (500mL) 终止反应。将混合物用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取, 且将合并的有机物经过硫酸镁干燥及过滤。在真空中除去溶剂以产生深棕色油, 其通过快速管柱层析 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化以提供呈棕色固体的 2-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基) 丙二酸二乙酯 (31.8g, 69%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.86 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.29 (q, 4H), 1.27 (t, 6H)。

[0309] 步骤 2: 5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶

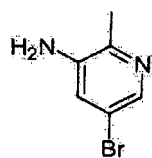
[0310]



[0311] 将 2-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基) 丙二酸二乙酯 (31.8g, 88mmol) 在盐酸水溶液 (6M, 1.4L 中) 的混合物在回流下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至周围温度并在 0℃ 下非常慢地加至碳酸氢钠水溶液的饱和水溶液 (4L)。然后将混合物用二氯甲烷 (7 升) 萃取, 经过硫酸镁干燥及在真空中除去溶剂以产生呈橙色油的 5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶 (13.8g, 72%), 其在静置时固化。¹HNMR (300MHz, CDCl₃, δ): 8.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.79 (s, 3H)。

[0312] 步骤 3: 5-溴-2-甲基吡啶-3-胺

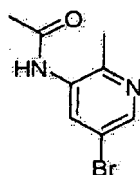
[0313]



[0314] 在 40℃ 下将铁粉 (20g) (分批而避免倾倒) 接着浓缩盐酸水溶液 (5mL) 加至 5-溴-2-甲基-3-硝基吡啶 (13.8g, 63.9mmol) 在工业甲醇酒精 (330mL) 中的溶液。将深棕色混合物在回流下剧烈搅拌 2 小时, 然后冷却及经过 **Celite**[®] 过滤 (其用 1L 工业甲醇酒精洗涤)。然后在真空中除去溶剂, 将残余物溶解在乙酸乙酯 (200mL) 中并用碳酸氢钠的饱和水溶液 (200mL) 洗涤, 经过硫酸镁干燥及在真空中除去溶剂以产生呈橙色固体的 5-溴-2-甲基吡啶-3-胺 (10.7g, 90%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.91 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.75 (br. s., 2H), 2.25 (s, 3H)。

[0315] 步骤 4 :N-(5-溴-2-甲基吡啶-3-基)乙酰胺

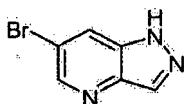
[0316]



[0317] 在 0℃ 下将乙酐 (12mL, 126.5mmol) 接着三乙胺 (22mL, 158mmol) 加至 5-溴-2-甲基吡啶-3-胺 (10.7g, 57.5mmol) 在二氯甲烷 (575mL) 中的溶液。使混合物加热至周围温度并搅拌 18 小时, 此时添加另一当量的乙酐 (6mL, 63mmol)。将混合物在周围温度下搅拌另外 72 小时。用碳酸氢钠 (500mL) 的饱和水溶液终止反应混合物, 将有机相用饱和氯化钠水溶液 (500mL) 洗涤, 经过硫酸镁干燥并在真空中浓缩以产生棕色固体。此固体与在己烷中的 30% 乙酸乙酯一起研磨以产生呈灰白色固体的 N-(5-溴-2-甲基吡啶-3-基)乙酰胺 (8.28g, 63%)。¹HNMR (400MHz, CD₃OD, δ): 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[0318] 步骤 5 :6-溴-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶

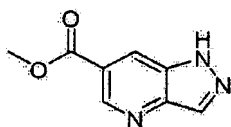
[0319]



[0320] 将乙酸钾 (4.32g, 43.6mmol)、乙酸 (2.5mL, 43.6mmol) 及接着乙酐 (6.86mL, 72.6mmol) 在周围温度下加至 N-(5-溴-2-甲基吡啶-3-基)乙酰胺 (8.28g, 36mmol) 在氯仿 (550mL) 中的溶液。在加热至 40℃ 之前将混合物在周围温度下搅拌 15 分钟。然后逐滴添加异戊基亚硝酸酯。然后将反应在 60℃ 下搅拌 48 小时。将反应混合物在 0℃ 下慢慢地倒进碳酸氢钠的饱和溶液 (500mL)。保留有机相且用二氯甲烷 (500mL) 萃取水层。然后将合并的有机物浓缩至棕色油, 将其溶解在甲醇 (500mL) 中。在 0℃ 下添加氢氧化钠水溶液 (2M, 500mL), 且在真空中除去甲醇之前将混合物在周围温度下搅拌 1 小时。然后用乙酸乙酯萃取水性混合物 (3×500mL)。将合并的有机物经过硫酸镁干燥, 过滤, 及在真空中除去溶剂以产生呈浅棕色固体的 6-溴-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶 (5.5g, 77%)。¹HNMR (400MHz, CD₃OD, δ): 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)。

[0321] 步骤 6 :1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶-6-甲酸甲酯

[0322]



[0323] 将三乙胺 (22mL, 156mmol)、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘 (1.98g, 3.07mmol) 及二氯化钯 (1.23g, 6.98mmol) 加至 6-溴-1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶 (5.5g, 27.9mmol) 在甲醇 (125mL) 及乙腈 (75mL) 中的溶液。将混合物放在 20 巴的一氧化碳下, 加热至 100℃, 并剧烈搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至周围温度, 且在真空中除去溶剂之前

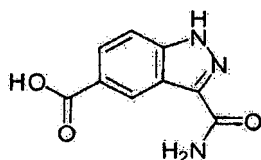
经过 **Celite®** 过滤以产生棕色油。然后通过快速管柱层析 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化此粗制油以产生呈淡黄色固体的 1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -6- 甲酸甲酯 (4.52g, 92 %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ) : 10.56 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

[0324] 步骤 7 : 1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -6- 甲酸

[0325] 在 0℃ 下将氢氧化钠水溶液 (2M, 64mL, 128mmol) 逐滴加至 1H-吡唑并 [4,3-b] 吡啶 -6- 甲酸甲酯 (3.52g, 20mmol) 在甲醇 (250mL) 及水 (190mL) 中的溶液。然后使悬浮液加热至周围温度并搅拌 18 小时。然后在真空中除去甲醇并用乙酸乙酯 (250mL) 萃取水性混合物。用 2N 盐酸水溶液 (70mL) 酸化水层 (至 pH 5-6)。然后过滤沉淀出来的乳状固体并在干燥器中干燥以产生标题化合物 (0.675g, 21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ) : 8.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H)。

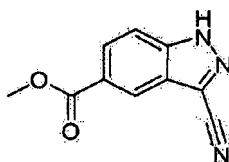
[0326] 中间体 9 : 如下制备下示 3- 氨甲酰基 -1H- 吡唑 -5- 甲酸 :

[0327]



[0328] 步骤 1 : 3- 氰基 -1H- 吡唑 -5- 甲酸甲酯

[0329]



[0330] 将 3- 碘 -1H- 吡唑 -5- 甲酸甲酯 (30.7g, 102mmol)、氰化锌 (20.3g, 173mmol)、锌粉 (4.05g, 61.9mmol)、[1,1'- 双 (二苯膦基) 二茂铁]- 二氯化钯 (II) (与二氯甲烷的配合物) (12g, 15mmol) 和碘化铜 (I) (19.7g, 103mmol) 合并于 1 升圆底烧瓶中。添加 N,N- 二甲基乙酰胺 (500mL) 并用氮冲洗反应混合物 10 分钟。将反应加热至 120℃ 经 1 小时。将反应冷却至室温并用乙酸乙酯 (1 升) 稀释并搅拌 20 分钟。将反应混合物通过硅藻土塞过滤, 用 500mL 乙酸乙酯冲洗。将滤液加至饱和氯化铵及浓氢氧化铵的溶液 (2L) (通过将氢氧化铵加至氯化铵的饱和水溶液直到 pH = 8 而制得) 且将二相溶液剧烈搅拌 1 小时。所产生的乳液经过小硅藻土垫过滤。分离层及将水层用乙酸乙酯 (1100mL) 萃取另外二次, 每次所产生的乳液经过硅藻土过滤。将合并的有机层用水 (2×900mL) 及盐水 (900mL) 洗涤、经过硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。将甲醇 (100mL) 加至粗制产物且将混合物搅拌 20 分钟。过滤出所产生的沉淀物并用甲醇 (10mL) 洗涤。浓缩滤液以产生呈固体的标题化合物 (13.2g, 65 %)。-ESI (M-H) 200.0 ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ) : 8.43-8.45 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.9, 0.9Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

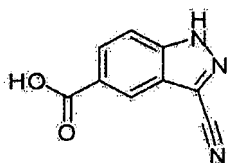
[0331] 步骤 2 : 3- 氨甲酰基 -1H- 吡唑 -5- 甲酸

[0332] 将 3- 氰基 -1H- 吡唑 -5- 甲酸甲酯 (50.0g, 249mmol) 在甲醇中 (1L) 的悬浮液冷

却至 10℃。逐滴添加过氧化氢脒 (241g, 2.49mol) 在氢氧化钠 (1L, 2.5N) 及水 (100mL) 中的溶液, 保持内部温度低于 25℃。当添加完成后, 移除冰浴并使反应在室温下搅拌 16 小时。通过 HPLC 观察到少量的未反应的起始原料。将反应冷却至 15℃ 及分批添加额外的过氧化氢脒 (50g)。注意到剧烈起泡。将反应搅拌另外 2 小时。将粗制反应过滤以除去存在的固体并浓缩滤液以除去甲醇。在冰浴中冷却残留溶液且逐滴添加 6N 盐酸 (420mL) 以调整 pH 至 4。将溶液搅拌 20 分钟并通过过滤收集所产生的棕褐色固体, 干燥以产生 57.2g 的粗制产物。将乙腈 (700mL) 及二氯甲烷 (700mL) 加至粗制产物且将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过过滤收集固体, 用 1:1 乙腈:二氯甲烷 (400mL) 洗涤, 干燥以产生呈棕褐色固体的标题化合物 (39.5g, 77%)。+ESI (M+H) 206.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.81 (s, 1H), 12.85 (br. s., 1H), 8.82 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.44 (s, 1H)。

[0333] 中间体 10: 如下制备下示 3- 氰基 -1H- 吲唑 -5- 甲酸:

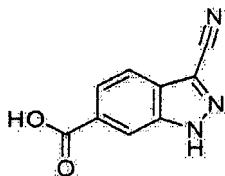
[0334]



[0335] 将 3- 氰基 -1H- 吲唑 -5- 甲酸甲酯 (500mg, 2.5mmol) 溶解在甲醇 (12mL) 中, 添加 2N 氢氧化锂水溶液 (3.7mL, 7mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物以除去甲醇并用 1N 盐酸水溶液将残余物酸化至 pH = 4。通过过滤收集所产生的黄色沉淀物, 用水洗涤, 及在真空烘箱中干燥以提供标题化合物 (445mg, 96%)。-ESI (M-H) 186.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.17 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.83 (d, 1H)。

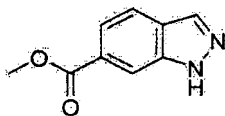
[0336] 中间体 11: 如下制备下示 3- 氰基 -1H- 吲唑 -6- 甲酸:

[0337]



[0338] 步骤 1: 1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯

[0339]

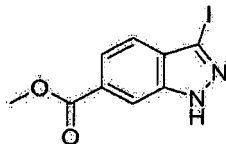


[0340] 将碳酸钠 (2.06g, 19.4mmol)、接着碘甲烷 (2.75g, 1.21mL, 19.4mmol) 逐滴加至 1H- 吲唑 -6- 甲酸 (3.00g, 18.5mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (46mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒进半饱和碳酸氢钠中并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和在真空中浓缩以提供棕色油。通过快速管柱层

析 (12-100% 乙酸乙酯 / 庚烷) 纯化此残余物以提供呈黄色固体的 1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (2.95g, 90%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 10.40 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

[0341] 步骤 2: 3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯

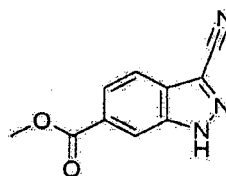
[0342]



[0343] 将氢氧化钾 (840mg, 3.05mmol) 接着碘 (1.54g, 5.9mmol) 加至 1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (865mg, 4.91mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (12mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 3 小时。添加硫酸氢钠 (30mL 的 5% 水溶液) 且将混合物用乙酸乙酯萃取二次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和在真空中浓缩。经由快速管柱层析 (5-65% 乙酸乙酯 / 庚烷) 纯化残余物以提供呈无色固体的 3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (1.16g, 78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

[0344] 步骤 3: 3- 氰基 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯

[0345]



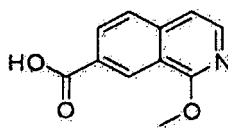
[0346] 用氮气将 3- 碘 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (3.0g, 9.9mmol)、锌粉 (400mg, 6.11mmol)、氰化锌 (2.0g, 17.0mmol)、[1, 1'- 双 (二苯膦基) 二茂铁]- 二氯化钯 (II) (与二氯甲烷的配合物) (1.15g, 1.41mmol) 和碘化铜 (I) (1.90g, 9.97mmol) 在二甲基甲酰胺 (55mL) 中的混合物冲洗 15 分钟。将混合物在 120℃ 下搅拌 15 小时。将反应混合物冷却, 用乙酸乙酯 (250mL) 稀释、及经过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (100mL) 冲洗。将约 400mL 的氯化铵的饱和水溶液和浓氢氧化铵的溶液 (通过将氢氧化铵加至氯化铵的饱和水溶液直到 pH = 8 而制得) 加至滤液。将混合物搅拌 1 小时。然后分离层。将有机层用水及盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤和在真空中浓缩。将甲醇 (40mL) 加至残余物且将混合物搅拌过夜。将混合物过滤, 在真空中干燥固体以产生呈棕褐色固体的 3- 氰基 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (1.47g, 73%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.40 (br. s., 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[0347] 步骤 4: 3- 氰基 -1H- 吲唑 -6- 甲酸

[0348] 将 2N 氢氧化锂水溶液 (16mL, 32mmol) 加至 3- 氰基 -1H- 吲唑 -6- 甲酸甲酯 (1.47g, 7.31mmol) 在甲醇 (36mL) 及四氢呋喃 (20mL) 中的溶液。将反应加热至 50℃ 经 72 小时。将反应冷却至室温和浓缩。用水稀释残余物并用 1N 盐酸水溶液将 pH 调整至 4。过滤出所产生的沉淀物, 用水冲洗, 及在真空中干燥以提供呈棕褐色固体的标题化合物 (500mg, 37%)。+ESI (M+H) 188.2。

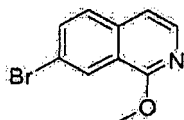
[0349] 中间体 12 :如下制备下示 1- 甲氧基异喹啉 -7- 甲酸 :

[0350]



[0351] 步骤 1 :7- 溴 -1- 甲氧基异喹啉

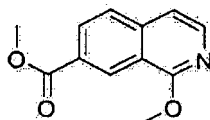
[0352]



[0353] 将 7- 溴 -1- 氯异喹啉 (570mg, 2.4mmol) 与甲醇 (10mL) 及甲醇钠 (在甲醇中, 25wt%, 1.5mL, 24mmol) 合并并在微波小瓶中。将小瓶密封及在微波炉中加热至 130℃ 经 3 小时。浓缩反应。将粗制残余物溶解在乙酸乙酯中并用水及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。用热乙酸乙酯将水层萃取二次。将合并的有机物经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以产生标题化合物 (520mg, 93%)。+ESI (M+H) 240.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 8.25-8.28 (m, 1H), 8.04 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 6.0, 0.9Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

[0354] 步骤 2 :1- 甲氧基异喹啉 -7- 甲酸甲酯

[0355]



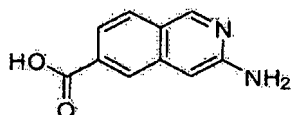
[0356] 将乙酸钠 (517mg, 6.30mmol) 及 [1, 1'- 双 (二苯膦基) 二茂铁]- 二氯化钯 (II) (与二氯甲烷的配合物) (257mg, 0.315mmol) 加至 7- 溴 -1- 甲氧基异喹啉 (520mg, 2.2mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液。将混合物抽真空并用氮气回填三次。然后将反应容器加压至 25psi 一氧化碳。将反应加热至 70℃ 并搅拌 20 小时。将反应过滤, 用甲醇冲洗。浓缩滤液。将所产生的残余物溶解在二氯甲烷中, 过滤其余固体。浓缩滤液, 通过快速管柱层析 (0-100% 乙酸乙酯 / 庚烷) 纯化以产生呈白色固体的标题化合物 (443mg, 93%)。+ESI (M+H) 218.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 8.77 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.6, 1.8Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.9Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.9Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

[0357] 步骤 3 :1- 甲氧基异喹啉 -7- 甲酸

[0358] 将 2N 氢氧化锂水溶液 (20mL) 加至 1- 甲氧基异喹啉 -7- 甲酸甲酯 (443mg, 2.04mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌 24 小时。用 1N 盐酸水溶液及乙酸乙酯稀释反应混合物。分离层并用乙酸乙酯将水层萃取二次以上。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以提供呈固体的标题化合物 (414mg, 100%)。+ESI (M+H) 204.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.24 (s, 1H), 8.76 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.6, 1.8Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.9Hz, 1H), 4.07 (s, 3H)。

[0359] 中间体 13 :如下制备下示 3- 氨基异喹啉 -6- 甲酸 :

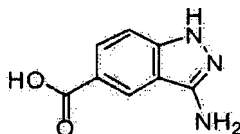
[0360]



[0361] 标题化合物通过与中间体 12 步骤 2-3 中所述的方法类似的方法,使用 6- 溴异喹啉-3- 胺制备。+ESI (M+H) 189.0; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 13.15 (br. s., 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.14 (s, 2H)。

[0362] 中间体 14 :如下制备下示 3- 氨基 -1H- 吲唑 -5- 甲酸:

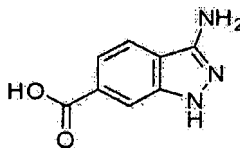
[0363]



[0364] 将胍水合物 (0.89mL, 17.8mmol) 加至 3- 氨基 -4- 氟苯甲酸 (980.0mg, 5.94mmol) 在乙醇 (6mL) 中的溶液。将反应在回流下加热 3 小时。将反应冷却至室温并在减压下除去乙醇。将所产生的黄色油溶解在水 (50mL) 中并用 1N 氢氧化钠水溶液 (5mL) 碱化。用乙酸乙酯 (25mL) 将溶液洗涤一次。用 6N 盐酸水溶液将水层酸化至 pH = 3 并在室温下搅拌 1 小时。通过过滤收集所产生的沉淀物,在真空下干燥以产生呈粉红色固体的标题化合物 (612mg, 48%)。+ESI (M+H) 178.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 8.42-8.47 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8Hz, 1H)。

[0365] 中间体 15 :如下制备下示 3- 氨基 -1H- 吲唑 -6- 甲酸:

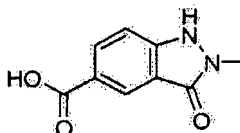
[0366]



[0367] 将胍单水合物 (0.5mL, 10mmol) 加至 4- 氨基 -3- 氟苯甲酸 (500mg, 3.0mmol) 在正丁醇 (9mL) 中的溶液。将反应加热至 110°C 过夜。将反应冷却至室温,通过过滤收集沉淀物。然后将固体溶解在 1N 氢氧化钠水溶液 (2mL) 中并用乙酸乙酯萃取 (2x)。用 1N 盐酸水溶液将水层酸化至 pH = 4。通过过滤收集所产生的沉淀物,在真空下干燥以提供呈红色固体的标题化合物 (140mg, 26%)。+ESI (M+H) 178.2; ^1H NMR (400MHz, CD $_3$ OD, δ): 7.99-8.01 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 0.8Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.3Hz, 1H)。

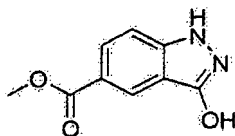
[0368] 中间体 16 :如下制备下示 2- 甲基 -3- 氧 -2,3- 二氢 -1H- 吲唑 -5- 甲酸:

[0369]



[0370] 步骤 1 :3- 羟基 -1H- 吲唑 -5- 甲酸甲酯

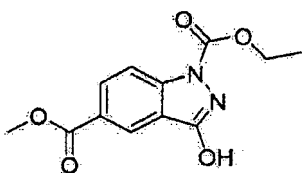
[0371]



[0372] 将 3-羟基-1H-吲唑-5-甲酸 (1.5g, 8.4mmol) 悬浮在甲醇 (17mL) 中。添加浓盐酸 (3.11mL, 101mmol) 且将反应加热至 100 °C 经 6 小时。浓缩反应以提供标题化合物 (1.60g, 99 %)。+ESI (M+H) 193.1 ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 12.00 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[0373] 步骤 2: 3-羟基-1H-吲唑-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯

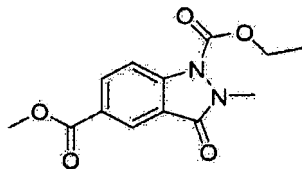
[0374]



[0375] 将 3-羟基-1H-吲唑-5-甲酸甲酯 (1.60g, 8.33mmol) 悬浮在吡啶 (10mL) 中。慢慢地添加氯甲酸乙酯 (0.90mL, 9.3mmol) 且将反应在室温下搅拌 1 小时。添加另外的氯甲酸乙酯 (0.30mL, 3.1mmol) 且将反应另外搅拌 30 分钟。将反应倒进水 (65mL) 中且在冰箱中冷却 3 小时。通过过滤收集棕色固体, 用水冲洗, 及在真空下干燥以产生标题化合物 (1.75g, 80 %)。+ESI (M+H) 265.1 ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 4.59 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.56 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0376] 步骤 3: 2-甲基-3-氧-2,3-二氢-1H-吲唑-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯

[0377]



[0378] 将 3-羟基-1H-吲唑-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯 (1.75g, 6.62mmol) 悬浮在丙酮 (85mL) 中。添加碳酸铯 (2.27g, 6.95mmol) 及碘甲烷 (1.3mL, 20mmol) 且将反应在回流下搅拌 22 小时。将反应浓缩至干且将残余物分溶在二氯甲烷 (60mL) 及水 (100mL) 之间。分离层且再次用二氯甲烷 (60mL) 萃取水层。将合并的有机物经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (7-60% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生二种区域异构体产物。

[0379] 呈白色固体的 3-甲氧基-1H-吲唑-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯 (590mg, 32 %)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.41 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0380] 呈黄色固体的 2-甲基-3-氧-2,3-二氢-1H-吲唑-1,5-二甲酸 1-乙酯 5-甲酯 (699mg, 38 %)。+ESI (M+H) 279.1 ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.56 (dd, J =

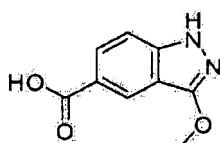
1.8, 0.6Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[0381] 步骤4: 2-甲基-3-氧-2,3-二氢-1H-吲唑-5-甲酸

[0382] 将2-甲基-3-氧-2,3-二氢-1H-吲唑-1,5-二甲酸1-乙酯5-甲酯(300mg, 1.08mmol)溶解在乙醇(4mL)中。添加氢氧化钾(485mg, 8.62mmol)且将反应在室温下搅拌1.5小时。LCMS显示反应不完全。然后添加氢氧化钾(10mL, 10mmol, 1.0M)的水溶液, 且将反应加热至65°C经2小时。将反应冷却至室温和浓缩。将所产生的橙色固体溶解在水中并用1N盐酸水溶液酸化。通过过滤收集沉淀物, 在真空下干燥以产生呈白色固体的标题化合物(158mg, 76%)。+ESI (M+H) 193.1; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , δ): 12.75 (br. s., 1H), 11.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H)。

[0383] 中间体17: 如下制备下式3-甲氧基-1H-吲唑-5-甲酸:

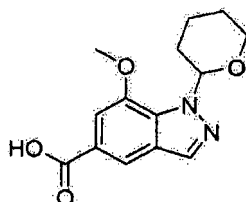
[0384]



[0385] 标题化合物通过与对于中间体16所述的方法类似的方法, 使用3-甲氧基-1H-吲唑-1,5-二甲酸1-乙酯5-甲酯制备, 在步骤3中形成区域异构体产物。+ESI (M+H) 193.1; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , δ): 12.65 (br. s., 1H), 12.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

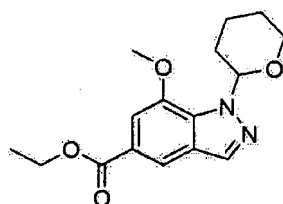
[0386] 中间体18: 如下制备下式7-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸:

[0387]



[0388] 步骤1: 7-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸乙酯

[0389]



[0390] 将碘甲烷(32 μL , 0.51mmol)加至7-羟基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸乙酯(WO2009144554)(100mg, 0.34mmol)及碳酸钾(95.1mg, 0.68mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物。将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水稀释并用乙酸乙酯(4x)萃取。将合并的有机层用水及盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以产生

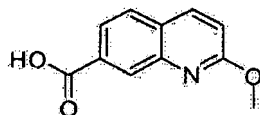
呈黄色油的标题化合物 (105mg, 100%)。+ESI (M+1-THP) 221.2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.07-8.10 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 0.98\text{Hz}$, 1H), 6.24 (dd, $J = 10.24, 2.44\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J = 7.15\text{Hz}$, 2H), 4.08 (dt, $J = 11.56, 2.02\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.41 (t, $J = 7.12\text{Hz}$, 3H)。

[0391] 步骤 2: 7-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸

[0392] 将 1N 氢氧化锂水溶液 (0.67mL, 0.67mmol) 加至 7-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸乙酯 (102mg, 0.33mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。LCMS 显示反应不完全。添加另外的氢氧化锂 (0.35mL, 2M, 0.7mmol) 且将反应加热至 40°C 经 1 小时。然后将反应留置在室温下搅拌 70 小时。在真空中除去四氢呋喃并用 1N 盐酸水溶液将残余物酸化至 pH = 4。用乙酸乙酯萃取溶液 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以产生呈固体的标题化合物 (84mg, 91%)。 (M+1-THP) 193.2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.18 (d, $J = 1.37\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 1.17\text{Hz}$, 1H), 6.26 (dd, $J = 10.15, 2.54\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.65-3.81 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 1H)。

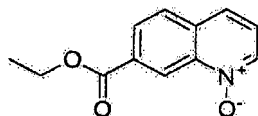
[0393] 中间体 19: 如下制备下示 2-甲氧基喹啉-7-甲酸:

[0394]



[0395] 步骤 1: 7-(乙氧羰基)喹啉 1-氧化物

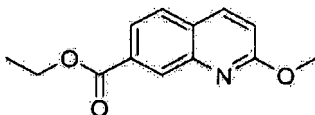
[0396]



[0397] 将过乙酸 (2.13mL, 10.1mmol, 在乙酸中, 32wt%) 加至喹啉-7-甲酸乙酯 (1.02g, 5.05mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。将反应分溶在水及二氯甲烷之间。分离层并用二氯甲烷 (4x) 萃取水层。将合并的有机物用水及盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。从庚烷及乙酸乙酯浓缩固体数次, 然后在真空下干燥以产生呈黄色固体的标题化合物 (1.01g, 92%)。+ESI (M+H) 218.2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 9.40 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 6.05\text{Hz}$, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.58, 1.56\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 8.39\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.58\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.49, 6.15\text{Hz}$, 1H), 4.47 (q, $J = 7.02\text{Hz}$, 2H), 1.45 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0398] 步骤 2: 2-甲氧基喹啉-7-甲酸乙酯

[0399]



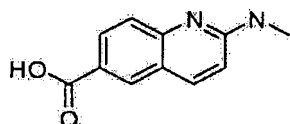
[0400] 将三乙胺 (0.19mL, 1.4mmol) 加至 7-(乙氧羰基)喹啉 1-氧化物 (150mg, 0.69mmol) 及甲苯-4-磺酰氯 (171mg, 0.89mmol) 在甲醇 (5mL) 中的 0℃ 溶液。将反应在室温下搅拌过夜。LCMS 显示反应不完全。添加另外的三乙胺 (0.05mL) 且将反应搅拌另外 4 小时。浓缩反应, 将残余物分溶在乙酸乙酯及饱和碳酸钠水溶液之间。分离层并用乙酸乙酯萃取水层二次以上。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (0-40% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生淡黄色固体标题化合物 (130mg, 81%)。+ESI (M+H) 232.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.49-8.60 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.19Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.78Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.22Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.12Hz, 3H)。

[0401] 步骤 3: 2-甲氧基喹啉-7-甲酸

[0402] 将 2N 氢氧化锂水溶液 (0.81mL, 1.6mmol) 加至 2-甲氧基喹啉-7-甲酸乙酯 (125mg, 0.54mmol) 在四氢呋喃 (1.5mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌 65 小时。在真空中除去四氢呋喃并用 1N 盐酸水溶液将残余物酸化至 pH = 4。将混合物用水稀释并通过过滤收集所产生的沉淀物, 在真空中干燥以产生呈白色固体的标题化合物 (106mg, 96%)。+ESI (M+H) 204.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.64 (d, J = 1.37Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.58Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.78Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)。

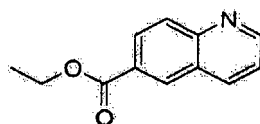
[0403] 中间体 20: 如下制备下示 2-(甲氨基)喹啉-6-甲酸:

[0404]



[0405] 步骤 1: 喹啉-6-甲酸乙酯

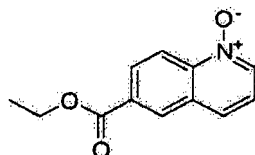
[0406]



[0407] 将浓硫酸 (2mL) 加至喹啉-6-甲酸 (2.8g, 16mmol) 在乙醇 (100mL) 中的溶液。将反应加热至回流过夜。蒸发溶剂以产生棕色残余物, 将其溶解在乙酸乙酯 (150mL) 中。将混合物用水 (2×30mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2×30mL)、及盐水 (2×30mL) 洗涤。将有机层经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩至油。通过快速管柱层析的纯化产生呈棕色固体的标题化合物 (2.0g, 81%)。

[0408] 步骤 2: 6-(乙氧羰基)喹啉 1-氧化物

[0409]

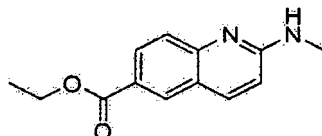


[0410] 将间-氯过氧苯甲酸 (4.9g, 0.024mol) 分批加至在二氯甲烷 (120mL) 中的喹

啉-6-甲酸乙酯 (3.2g, 16mmol)。将反应在室温下搅拌 4 小时。将反应用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸钠水溶液 (3×30mL) 及盐水 (2×40mL) 洗涤。将有机层经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析的纯化产生呈棕色固体的标题化合物 (2.45g, 71%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.81-8.79 (d, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.35-8.33 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.49-4.44 (q, 2H), 1.47-1.43 (t, 3H)。

[0411] 步骤 3: 2-(甲氨基)喹啉-6-甲酸乙酯

[0412]



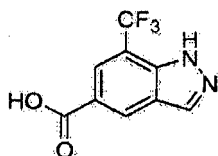
[0413] 将三氟甲磺酸酐 (1.92mL, 11.4mmol) 逐滴加至 6-(乙氧羰基)喹啉 1-氧化物 (2.25g, 10.4mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的 -70℃ 溶液。将混合物在 -70℃ 下搅拌 5 分钟。然后逐滴添加甲胺在四氢呋喃中的溶液 (31mL, 62mmol, 2M)。将混合物在 -70℃ 下搅拌 5 分钟。用水 (20mL) 终止反应。分离层并用二氯甲烷 (3×30mL) 萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析的纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (850mg, 35%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.33 (d, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.90-7.87 (d, 1H), 7.70-7.67 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 4.43-4.38 (q, 2H), 3.13-3.12 (d, 3H), 1.44-1.40 (m, 3H)。

[0414] 步骤 4: 2-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸

[0415] 将氢氧化钠水溶液 (4mL, 8mmol, 2N) 加至 2-(甲氨基)喹啉-6-甲酸乙酯 (850mg, 3.7mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液。将反应加热至 50℃ 过夜。在真空中除去乙醇并用 1N 盐酸水溶液将残余物酸化至 pH = 5。通过过滤收集所产生的沉淀物并在真空中干燥以产生呈黄色固体的标题化合物 (710mg, 96%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 8.26 (d, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 2.91 (d, 3H)。

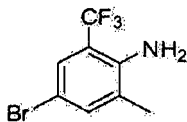
[0416] 中间体 21: 如下制备下式 7-(三氟甲基)-1H-吲唑-5-甲酸:

[0417]



[0418] 步骤 1: 4-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺

[0419]

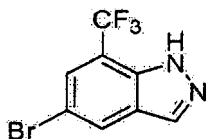


[0420] 经 30 分钟将 N-溴丁二酰亚胺 (3.0g, 17mmol) 以小部分加至 2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺 (3.0g, 17mmol) 在乙腈 (85mL) 中的室温溶液。将反应搅拌 1 小时。将反应倒进水/盐水混合物中并用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的有机物经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。

通过快速管柱层析 (0-40% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈棕色油的标题化合物 (4.13g, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.42 (d, J = 2.34Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.17 (s, 3H)。

[0421] 步骤 2: 5-溴-7-(三氟甲基)-1H-吡唑

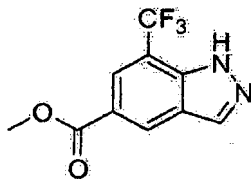
[0422]



[0423] 将乙酸钾 (10.2g, 104mmol) 分批加至 4-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)苯胺 (3.3g, 13mmol) 在甲苯 (65mL) 和冰醋酸 (11.2mL, 195mmol) 中的溶液。15 分钟之后, 形成大量沉淀物, 妨碍反应的搅拌。用乙酸 (10mL) 稀释反应。然后逐滴添加亚硝酸异戊酯 (1.92mL, 14.3mmol) 且将反应在室温下搅拌 3 小时。添加另外的亚硝酸异戊酯 (0.5mL, 3.7mmol) 且将反应搅拌 15 小时。将反应用水 (100mL) 稀释并搅拌 1.5 小时。将溶液分溶在乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液之间。分离层, 将有机物用盐水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (5-50% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈黄色粉末的标题化合物 (1.78g, 52%)。-ESI (M-H+1) 264.9; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.13 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 1.66, 0.88Hz, 1H)。

[0424] 步骤 3: 7-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

[0425]



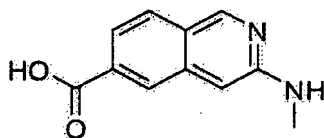
[0426] 将 [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]-二氯化钯 (II) (与二氯甲烷的配合物) (45.7mg, 0.056mmol)、5-溴-7-(三氟甲基)-1H-吡唑 (100mg, 0.38mmol)、三乙胺 (105 μL, 0.752mmol) 及甲醇 (2mL) 加至密封管。将该管加盖和将一氧化碳通过 5 分钟。然后将反应加热至 70 °C 经 5 小时。将反应冷却至室温并留置搅拌 2 天。将反应浓缩及通过快速管柱层析 (0-50% 乙酸乙酯 / 庚烷) 纯化以产生呈白色粉末的标题化合物 (64mg, 69%)。-ESI (M-II) 243.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。

[0427] 步骤 4: 7-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸

[0428] 将 1N 氢氧化锂水溶液 (0.76mL, 0.76mmol) 加至 7-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (62mg, 0.25mmol) 在甲醇 (2mL) 及四氢呋喃 (2mL) 中的溶液。将反应加热至 60 °C 经 17 小时。将反应浓缩且将残余物用水稀释并用 1N 盐酸水溶液酸化至 pH = 3。用二氯甲烷萃取溶液 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩以产生呈灰白色粉末的标题化合物 (17mg, 29%)。+ESI (M+H) 231.1。

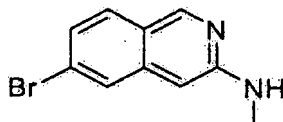
[0429] 中间体 22: 如下制备下式 3-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸:

[0430]



[0431] 步骤 1:6-溴-N-甲基异喹啉-3-胺

[0432]



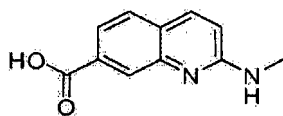
[0433] 将 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙醛 (2mL) 加至 6-溴异喹啉-3-胺 (50.0mg, 2.6mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液。将反应容器密封并在 Biotage Smith 合成器微波炉中加热至 110℃ 经 20 分钟。然后将三乙酰氧基硼氢化钠 (59mg, 0.28mmol) 加至反应混合物。将小瓶密封,再次在 Biotage Smith 合成器微波炉上加热至 110℃ 经 10 分钟。浓缩反应。将残余物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中并用盐水洗涤 (2×20mL)。将有机物经过硫酸钠干燥,过滤,和浓缩。通过快速管柱层析的纯化产生呈白色固体的标题化合物 (23mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.09-5.07 (m, 1H), 2.97 (s, 3H)。

[0434] 步骤 2:3-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸

[0435] 3-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸甲酯与中间体 21 的步骤 3 所述的方法类似的方法,使用 6-溴-N-甲基异喹啉-3-胺制备。将水 (5mL)、甲醇 (5mL) 及氢氧化锂单水合物 (300mg, 7mmol) 加至粗制材料 (580mg, 2.7mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩且用 1N 盐酸水溶液将残余物酸化至 pH = 5。将产生的残余物在真空下干燥,通过逆向 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物 (512mg, 89%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD, δ): 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.93 (s, 3H)。

[0436] 中间体 23:如下制备下示 2-(甲氨基)喹啉-7-甲酸:

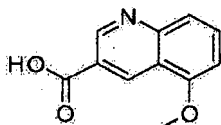
[0437]



[0438] 标题化合物通过与中间体 20 的步骤 3-4 中所述的方法类似的方法,使用 7-(乙氧羰基)喹啉 1-氧化物制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 2.91 (d, 3H)。

[0439] 中间体 24:如下制备下示 5-甲氧基喹啉-3-甲酸:

[0440]

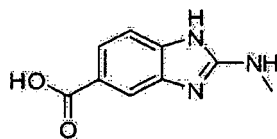


[0441] 使用氢氧化锂水溶液将 5-甲氧基喹啉-3-甲酸甲酯皂化 (Organic and Biomolecular Chemistry, 7(12), 2612-2618; 2009)。+ESI (M+H) 203.9; ¹H NMR (400MHz, DM

SO-d₆, δ): 9.30 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.04 (s, 3H)。

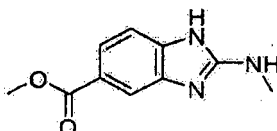
[0442] 中间体 25 : 如下制备下示 2-(甲氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸:

[0443]



[0444] 步骤 1 : 2-(甲氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0445]



[0446] 将 3,4-二氨基苯甲酸 (15g, 0.09mol) 及异硫氰酸甲酯 (6.6g, 0.09mol) 的混合物溶解在四氢呋喃 (90mL) 中。将反应在回流下加热 3 小时且然后浓缩。将残余物倒进冰水中。将所产生的沉淀物过滤, 用水洗涤, 及在真空下干燥以产生 4-氨基-3-(3-甲基硫脲基)苯甲酸甲酯 (12.0g, 56%)。

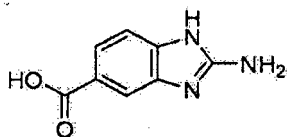
[0447] 将乙醇 (200mL)、接着碘甲烷 (35.5g, 0.25mol) 加至固体 (12g, 0.05mol)。将反应加热至回流并搅拌过夜。浓缩反应并用氢氧化铵碱化残余物。通过过滤收集固体并用水洗涤, 通过管柱层析 (9-25% 乙酸乙酯 / 石油醚) 的纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (2.9g, 28%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.37 (s, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

[0448] 步骤 2 : 2-(甲氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0449] 将 3N 盐酸水溶液 (14mL, 42mmol) 加至 2-(甲氨基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯 (2.9g, 14mmol) 且将反应在回流下搅拌过夜。将反应浓缩以产生呈黄色固体的标题化合物 (2.4g, 90%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD, δ): 7.96-8.00 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.10 (s, 3H)。

[0450] 中间体 26 : 如下制备下示 2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸:

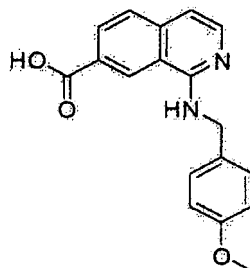
[0451]



[0452] 将溴化氰的溶液 (5.0mL, 在乙腈中, 5M, 25mmol) 加至 3,4-二氨基苯甲酸甲酯 (3.0g, 18mmol) 在水 (50mL) 中的混合物。将反应在室温下搅拌过夜。将氨水 (20mL) 及乙酸乙酯 (100mL) 加至反应混合物及分离层。将有机物经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。将 2N 盐酸水溶液 (18mL, 36.0mmol) 加至粗制残余物且将混合物在回流下加热过夜。将反应浓缩以产生标题化合物 (2.90g, 97%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 8.75 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2, 8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4Hz, 1H)。

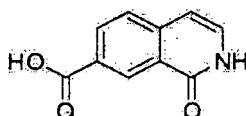
[0453] 中间体 27 :如下制备下示 1-(4- 甲氧基苯甲基氨基) 异喹啉 -7- 甲酸 :

[0454]



[0455] 步骤 1 :1- 氧 -1, 2- 二氢异喹啉 -7- 甲酸

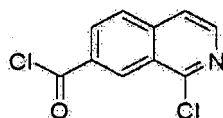
[0456]



[0457] 将氰化铜 (56g, 0.63mol) 加至 7- 溴异喹啉 -1(2H) - 酮 (70g, 0.31mol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (1 升) 中的悬浮液。将反应加热至 180℃ 经 2 小时。将反应冷却至室温并用水 (1L) 稀释。用乙酸乙酯萃取溶液 (3x)。将有机物经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩以产生粗制 1- 氧 -1, 2- 二氢异喹啉 -7- 甲腈 (37g)。将此粗制材料溶解在乙醇 (500mL) 中并添加 1N 氢氧化钠水溶液 (400mL)。将混合物加热至回流并搅拌 2 小时。将反应冷却至室温并用 1N 盐酸水溶液将 pH 调整至约 2。通过过滤收集固体, 用水冲洗, 在真空中干燥以产生呈灰白色固体的标题化合物 (35g, 85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.15 (br. s., 1H), 11.49 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.62 (d, 1H)。

[0458] 步骤 2 :1- 氯异喹啉 -7- 羰基氯

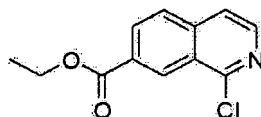
[0459]



[0460] 将氧氯化磷 (74mL, 793mmol) 加至 1- 氧 -1, 2- 二氢异喹啉 -7- 甲酸 (3.0g, 20mmol)。将反应加热至 90℃ 经 5 小时。将反应浓缩至干。将材料溶解在二氯甲烷 (250mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL) 中。分离层并用二氯甲烷 (100mL) 萃取水层。将合并的有机物经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩以产生呈黄色固体的标题化合物 (3.0g, 80%)。+ESI (M+H) 227.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 9.18-9.22 (m, 1H), 8.44 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.8, 1.8Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.7Hz, 1H)。

[0461] 步骤 3 :1- 氯异喹啉 -7- 甲酸乙酯

[0462]

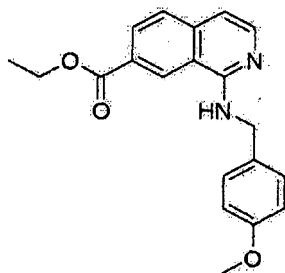


[0463] 将 1- 氯异喹啉 -7- 羰基氯 (3.02g, 13.4mmol) 溶解在四氢呋喃 (135mL) 中且冷却

至 0℃。添加乙醇 (6.1mL, 94mmol) 及三乙胺 (2.05mL, 14.7mmol)。使反应加热至室温并搅拌 2 小时。将反应混合物分溶在乙酸乙酯 (500mL) 及饱和碳酸氢钠水溶液 (250mL) 之间。将有机层经过硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以产生呈黄色固体的标题化合物 (3.0g, 96%)。+ESI (M+H) 236.1; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 9.06 (s, 1H), 8.30–8.39 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.7Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0464] 步骤 4: 1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-7-甲酸乙酯

[0465]



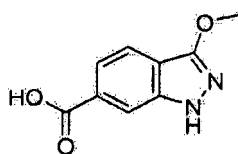
[0466] 将 4-甲氧基-苯甲胺 (4.6mL, 35mmol) 及碳酸钾 (5.14g, 37.2mmol) 加至 1-氯异喹啉-7-甲酸乙酯 (548mg, 2.32mmol) 在 N,N -二甲基甲酰胺 (9.3mL) 中的溶液。将反应加热至 70℃ 并搅拌过夜。将反应冷却至室温并用乙酸乙酯和水稀释。分离层及将水层用乙酸乙酯萃取二次。将合并的有机物用水及盐水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (0–35% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈绿色油的标题化合物 (430mg, 55%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.49 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6, 1.6Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 2H), 6.96 (d, J = 5.9Hz, 1H), 6.87–6.93 (m, 2H), 5.67 (br. s., 1H), 4.76 (d, J = 5.1Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.37–1.43 (m, 3H)。

[0467] 步骤 5: 1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-7-甲酸

[0468] 将 6N 氢氧化钠水溶液 (1.1mL, 6.4mmol) 加至 1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-7-甲酸乙酯 (430mg, 1.28mmol) 在甲醇 (8.5mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。浓缩反应。将残余物溶解在水中并用 1N 盐酸水溶液酸化直到沉淀物形成。通过过滤收集固体, 在真空下干燥以产生呈黄色固体的标题化合物 (328mg, 83%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.92 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 1.4Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 2H), 6.88 (d, J = 5.7Hz, 1H), 6.79–6.85 (m, 2H), 4.62 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.67 (s, 3H)。

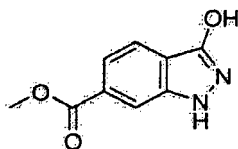
[0469] 中间体 28: 如下制备下示 3-甲氧基-1H-吲唑-6-甲酸:

[0470]



[0471] 步骤 1: 3-羟基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯

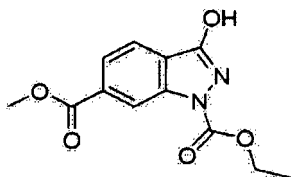
[0472]



[0473] 将 3-氧-2,3-二氢-1H-吲唑-6-甲酸 (1.5g, 8.4mmol) 悬浮在甲醇 (17mL) 中。添加浓盐酸 (3.1mL, 101mmol) 且将反应加热至回流经 24 小时。将反应浓缩以产生标题化合物 (1.6g, 100%)。+ESI (M+H) 193.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 11.98 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 1.3Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

[0474] 步骤 2: 3-羟基-1H-吲唑-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯

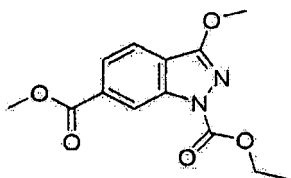
[0475]



[0476] 将 3-羟基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯 (1.6g, 8.3mmol) 悬浮在吡啶 (10mL) 中。慢慢地添加氯甲酸乙酯 (1.0mL, 10mmol) 且将反应在室温下搅拌 2 小时。将反应倒进水 (65mL) 中并在冰箱中冷却 4 小时。通过过滤收集所产生的棕色沉淀物, 用水冲洗, 在真空下干燥以产生呈米色固体的标题化合物 (1.35g, 61%)。+ESI (M+H) 265.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.80 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.60 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0477] 步骤 3: 3-甲氧基-1H-吲唑-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯

[0478]



[0479] 将 3-羟基-1H-吲唑-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (1.35g, 5.11mmol) 悬浮在丙酮 (65mL) 中。添加碳酸铯 (1.75g, 5.36mmol) 及碘甲烷 (1.0mL, 15mmol) 且将反应加热至回流经 23 小时。将反应浓缩至干。将残余物溶解在二氯甲烷 (100mL) 及水 (100mL) 中。分离层及再次用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机物经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析的纯化产生二种区域异构体产物。

[0480] 呈白色固体的 3-甲氧基-1H-吲唑-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (444mg, 31%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.78 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.4Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 0.8Hz, 1H), 4.57 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

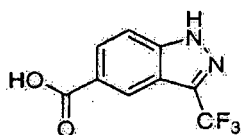
[0481] 呈黄色固体的 2-甲基-3-氧-2,3-二氢-1H-吲唑-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (514mg, 36%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.56 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.49 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0482] 步骤 4: 3-甲氧基-1H-吲唑-6-甲酸

[0483] 将 3-甲氧基-1H-吡唑-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (444mg, 1.60mmol) 悬浮在乙醇 (5mL) 中。添加氢氧化钾的水溶液 (16mL, 16mmol, 1M) 且将反应加热至 65℃ 并搅拌 1.5 小时。将反应冷却至室温和浓缩。将残余物溶解在水中并用 1N 盐酸水溶液将溶液酸化直到沉淀物形成, 通过过滤收集固体, 用水冲洗, 在真空下干燥以产生呈橙色固体的标题化合物 (232mg, 76%)。+ESI (M+H) 193.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 12.22 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[0484] 中间体 29: 如下制备下示 3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸:

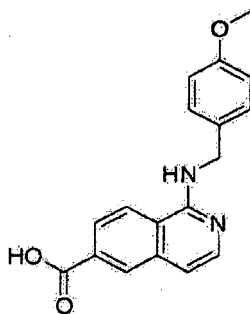
[0485]



[0486] 标题化合物通过与中间体 21 的步骤 3-4 中所述的方法类似的方法, 使用 5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡唑制备。+ESI (M+H) 231.1。

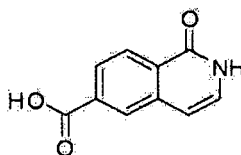
[0487] 中间体 30: 如下制备下示 1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-6-甲酸:

[0488]



[0489] 步骤 1: 1-氧-1,2-二氢异喹啉-6-甲酸

[0490]



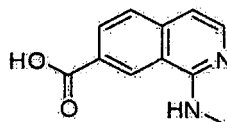
[0491] 用 2MPa 的一氧化碳加压 6-溴异喹啉-1(2H)-酮 (30g, 0.134mol)、三乙胺 (17.6g, 0.174mol)、氯化钯 (II) (0.24g, 1.34mmol) 及 2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘 (0.84g, 1.34mmol) 在甲醇 (300mL) 中的混合物。将反应加热至 100℃ 并搅拌 12 小时。将反应混合物经过硅藻土过滤和浓缩。用水洗涤残余物并在真空下干燥固体以产生呈黄色固体的粗制 1-氧-1,2-二氢异喹啉-6-甲酸甲酯 (23.8g, 95.2%)。用四氢呋喃 (200mL) 及水 (200mL) 稀释固体。将氢氧化锂 (16.8g, 0.4mol) 加至此混合物且将反应在室温下搅拌 4 小时。用乙酸乙酯洗涤反应混合物 (3x) 并将这些洗涤液丢弃。用 4N 盐酸水溶液将水层酸化至 pH = 5。通过过滤收集所产生的沉淀物, 在真空下干燥以产生呈黄色固体的标题化合物 (11.3g, 49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 11.48 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.68 (d, 1H)。

[0492] 步骤2:1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-6-甲酸

[0493] 标题化合物通过与中间体27的步骤2-5中所述的方法类似的方法,使用1-氧-1,2-二氢异喹啉-6-甲酸制备。+ESI (M+H) 309.2; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ): 8.37 (d, $J = 1.56\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.68, 1.66\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 6.44\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 6.24\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

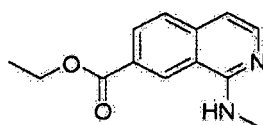
[0494] 中间体31:如下制备下示1-(甲氨基)异喹啉-7-甲酸:

[0495]



[0496] 步骤1:1-(甲氨基)异喹啉-7-甲酸乙酯

[0497]



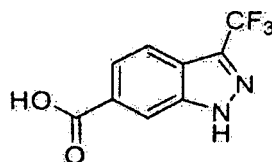
[0498] 将甲胺在四氢呋喃中的溶液 (30mL, 60mmol, 2M) 加至在密封管中的1-氯异喹啉-7-甲酸乙酯 (在中间体27的步骤3中形成) (705mg, 2.99mmol)。将反应加热至 60°C 并搅拌过夜。LCMS 指示反应不完全。添加额外的甲胺 (10mL, 20mmol, 在 THF 中, 2M) 且将反应加热至 60°C 经另外 18 小时。将反应冷却至室温和浓缩。将残余物分溶在水及二氯甲烷之间。将有机层经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (25-65% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈黄色油的标题化合物 (584mg, 85%), 其在静置时固化。+ESI (M+H) 231.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.83-8.94 (m, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.58, 1.56\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 5.85\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 4.49\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.58\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 5.07\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J = 7.02\text{Hz}$, 2H), 2.97 (d, $J = 4.49\text{Hz}$, 3H), 1.38 (t, $J = 7.12\text{Hz}$, 3H)。

[0499] 步骤2:1-(甲氨基)异喹啉-7-甲酸

[0500] 标题化合物通过与中间体19的步骤3中所述的方法类似的方法,使用1-(甲氨基)异喹啉-7-甲酸乙酯制备。+ESI (M+H) 203.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 13.03 (br. s., 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.51, 1.47\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 5.67\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 4.50\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.41\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 1H), 2.95 (d, $J = 4.50\text{Hz}$, 3H)。

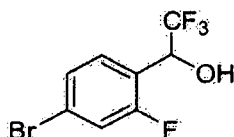
[0501] 中间体32:如下制备下示3-(三氟甲基)-1H-吲唑-6-甲酸:

[0502]



[0503] 步骤1:1-(4-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇

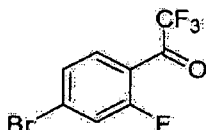
[0504]



[0505] 将三甲基甲硅烷基三氟甲烷 (0.77mL, 4.9mmol) 经 5 分钟逐滴加至 4-溴-2-氟苯甲醛 (1.00g, 4.93mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的 0℃ 溶液。将反应在 0℃ 下搅拌 10 分钟。然后缓慢添加四丁基氟化铵 (0.49mL, 0.49mmol, 在四氢呋喃中, 1M) 且将反应逐渐加热至室温并搅拌 3 天。浓缩反应并将残余物溶解在二氯甲烷中。将溶液用 1N 盐酸水溶液洗涤一次并用盐水洗涤一次。将有机物经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过管柱层析 (0-50% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈透明油质的标题化合物 (1.0g, 75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.48 (d, J = 7.61Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.76Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.56, 1.95Hz, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 2.70 (d, J = 5.46Hz, 1H)。

[0506] 步骤 2: 1-(4-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮

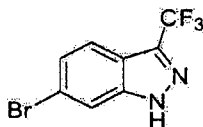
[0507]



[0508] 将 2-碘氧基苯甲酸 (2.28g, 7.97mmol) 加至 1-(4-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙醇 (1.09g, 3.99mmol) 在乙酸乙酯 (30mL) 中的溶液。将反应加热至回流过夜。将反应冷却至室温并用庚烷 (30mL) 稀释。将混合物经过硅藻土过滤并浓缩滤液以产生呈淡黄色油的标题化合物 (1.03g, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.44 (dd, J = 10.15, 1.56Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.76 (m, 1H)。

[0509] 步骤 3: 6-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡啶

[0510]



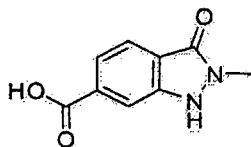
[0511] 将胍水合物 (3.5mL, 45mmol) 加至 1-(4-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮 (1.00g, 3.69mmol) 在 1-丁醇 (15mL) 中的溶液。将反应加热至回流经 5 小时, 然后冷却至室温, 留置搅拌过夜。将反应用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的有机物用盐水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (0-50% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈灰白色固体的标题化合物 (310mg, 32%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 7.42 (dd, J = 8.58, 1.56Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.58Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.56, 0.78Hz, 1H)。

[0512] 步骤 4: 3-(三氟甲基)-1H-吡啶-6-甲酸

[0513] 标题化合物通过与中间体 21 的步骤 3-4 中所述的方法类似的方法, 使用 6-溴-3-(三氟甲基)-1H-吡啶制备。-ESI (M-H) 229.1。

[0514] 中间体 33: 如下制备 2-甲基-3-氧-2,3-二氢-1H-吡啶-6-甲酸:

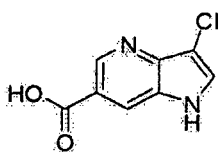
[0515]



[0516] 将 1N 氢氧化钾水溶液 (18.5mL, 18.5mmol) 加至 2-甲基-3-氧-2,3-二氢-1H-吲唑-1,6-二甲酸 1-乙酯 6-甲酯 (在中间体 28 的步骤 3 中形成) (514mg, 1.85mmol) 在乙醇 (6mL) 中的悬浮液。将反应加热至 65℃ 经 1.5 小时。将反应冷却至室温和浓缩至干。将残余物溶解在水中并用 1N 盐酸水溶液酸化直到沉淀物形成。通过过滤收集固体及在真空下干燥以产生呈棕色固体的标题化合物 (196mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.12 (br. s., 1H), 10.61 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.2, 1.2Hz, 1H), 3.38 (s, 3H)。

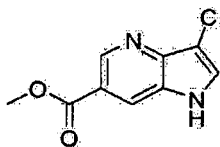
[0517] 中间体 34: 如下制备下示 3-氯-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-6-甲酸:

[0518]



[0519] 步骤 1: 3-氯-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-6-甲酸甲酯

[0520]



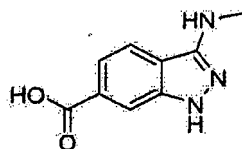
[0521] 将 N-氯丁二酰亚胺 (895mg, 5.96mmol) 加至 1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-6-甲酸甲酯 (1.00g, 5.68mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中的 0℃ 溶液。使反应逐步升温至室温并搅拌过夜。将反应用水 (125mL) 稀释并搅拌 20 分钟。通过过滤收集所产生的固体, 用水洗涤, 在真空下干燥以产生呈橙色粉末的标题化合物 (1.11g, 93%)。+ESI (M+H) 211.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 11.99 (br. s., 1H), 8.92 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[0522] 步骤 2: 3-氯-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-6-甲酸

[0523] 将 3-氯-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-6-甲酸甲酯 (1.10g, 5.22mmol) 悬浮在 1,4-二恶烷 (25mL) 中, 添加 6N 盐酸水溶液 (8.7mL)。将反应在室温下搅拌过夜。然后将反应浓缩以产生标题化合物 (1.2g, 100%)。+ESI (M+H) 197.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 12.50 (br. s., 1H), 8.92 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.19 (br. s., 1H)。

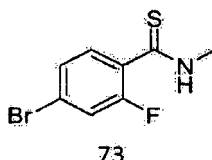
[0524] 中间体 35: 如下制备下示 3-(甲氨基)-1H-吲唑-6-甲酸:

[0525]



[0526] 步骤 1 :4- 溴 -2- 氟 -N- 甲基硫代苯甲酰胺

[0527]

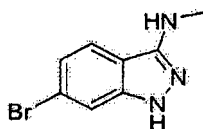


73

[0528] 将 4- 溴 -2- 氟 -N- 甲基苯甲酰胺 (500mg, 2mmol) 及劳森 (Lawesson) 试剂 (872mg, 2.16mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物加热至 100℃ 并搅拌 4 小时。将反应冷却至室温, 用甲苯稀释, 并过滤。浓缩滤液, 残余物通过快速管柱层析 (0-20% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (520mg, 97%)。+ESI (M+H+1) 250.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.09 (t, J = 8.58Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.35 (dd, J = 8.19, 2.15Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.41, 1.85Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 4.88, 0.78Hz, 3H)。

[0529] 步骤 2 :6- 溴 -N- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 胺

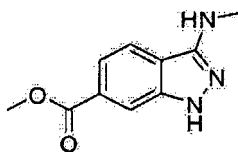
[0530]



[0531] 将无水肼 (0.25mL, 8.1mmol) 加至 4- 溴 -2- 氟 -N- 甲基硫代苯甲酰胺 (200mg, 0.8mmol) 在二甲亚砜 (2.5mL) 中的溶液。将反应加热至 100℃ 并搅拌 2 小时。将反应冷却至室温并用乙酸乙酯和水稀释。分离层并用乙酸乙酯萃取水层 (3x)。将合并的有机物用饱和碳酸钠水溶液及盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。通过快速管柱层析 (20-100% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈白色固体的标题化合物 (98mg, 54%)。+ESI (M+H+1) 228.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD, δ): 7.52 (d, J = 8.58Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.39Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)。

[0532] 步骤 3 :3-(甲氨基)-1H- 吡唑 -6- 甲酸甲酯

[0533]



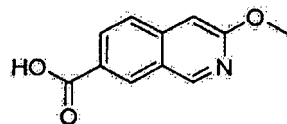
[0534] 标题化合物通过与中间体 12 的步骤 2 中所述的方法类似的方法, 使用 6- 溴 -N- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 胺 制备。+ESI (M+H) 206.2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD, δ): 7.95 (t, J = 1.17Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.39, 0.78Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.49, 1.27Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

[0535] 步骤 4 :3-(甲氨基)-1H- 吡唑 -6- 甲酸

[0536] 将 3N 盐酸水溶液 (0.2mL, 0.6mmol) 加至 3-(甲氨基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯 (30.0mg, 0.15mmol) 在 1,4-二恶烷 (0.2mL) 中的溶液。将混合物加热至 100℃ 经 2 小时。将反应浓缩并在真空中干燥以产生呈棕褐色固体的标题化合物 (33mg, 99 %)。+ESI (M+H) 192.1 ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ) : 8.09 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.58, 0.78Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.58, 1.37Hz, 1H), 3.12 (s, 3H)。

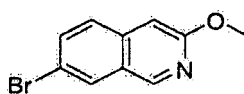
[0537] 中间体 36 : 如下制备下示 3-甲氧基异喹啉-7-甲酸 :

[0538]



[0539] 步骤 1 : 7-溴-3-甲氧基异喹啉

[0540]



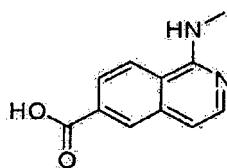
[0541] 将 7-溴-3-氯异喹啉 (100mg, 0.4mmol) 及甲醇钠 (113mg, 2.1mmol) 在二甘醇二甲醚 (1mL) 中的混合物加热至 150℃ 经 1 小时。将反应冷却至室温并用甲苯和水稀释。分离层及用甲苯萃取水层 (3x)。将合并的有机物用水及盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 及浓缩至油。将该油在真空中干燥过夜以产生呈黄色固体的标题化合物 (83mg, 85 %)。+ESI (M+H+1) 240.1 ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ) : 8.87 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

[0542] 步骤 2 : 3-甲氧基异喹啉-7-甲酸

[0543] 标题化合物通过与中间体 21 的步骤 3-4 中所述的方法类似的方法, 使用 7-溴-3-甲氧基异喹啉制备。+ESI (M+H) 204.2 ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ) : 9.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.78, 1.56Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.78Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

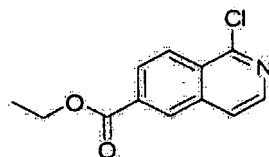
[0544] 中间体 37 : 如下制备下示 1-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸 :

[0545]



[0546] 步骤 1 : 1-氯异喹啉-6-甲酸乙酯

[0547]

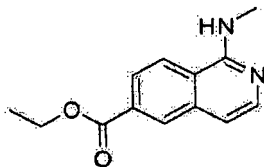


[0548] 标题化合物通过与中间体 27 的步骤 1-3 中所述的方法类似的方法, 使用 6-溴

异喹啉-1(2H)-酮制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 8.56(d, J = 1.6Hz, 1H), 8.38(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.34(d, J = 5.7Hz, 1H), 8.25(dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.70(d, J = 6.0Hz, 1H), 4.47(q, J = 7.0Hz, 2H), 1.45(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0549] 步骤 2: 1-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸乙酯

[0550]



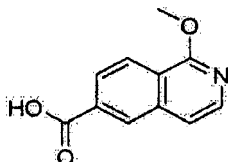
[0551] 标题化合物通过与中间体 31 的步骤 1 中所述的方法类似的方法, 使用 1-氯异喹啉-6-甲酸乙酯制备。⁺ESI (M+H) 231.1; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 8.39(s, 1H), 8.06-8.14(m, 2H), 8.00(d, J = 5.9Hz, 1H), 7.02(d, J = 6.0Hz, 1H), 4.44(q, J = 7.3Hz, 2H), 3.25(d, J = 4.7Hz, 3H), 1.43(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0552] 步骤 3: 1-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸

[0553] 将 1N 氢氧化钾水溶液 (6.5mL, 6.5mmol) 加至 1-(甲氨基)异喹啉-6-甲酸乙酯 (150mg, 0.65mmol) 在乙醇中 (2.5mL) 的悬浮液。将反应加热至 65℃ 经 1.5 小时。将反应冷却至室温且浓缩至干。将固体溶解在水中并将溶液用 1N HCl 酸化。将混合物浓缩。将固体溶解在水 (50mL) 中并用 2-丁醇 (50mL) 萃取二次。将合并的有机物用盐水 (20mL) 洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩以产生呈白色固体的标题化合物 (95mg, 72%)。⁺ESI (M+H) 203.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.07(br. s., 1H), 10.25(d, J = 4.9Hz, 1H), 8.74(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.15(dd, J = 8.6, 1.8Hz, 1H), 7.67(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.35(d, J = 7.0Hz, 1H), 3.15(d, J = 4.7Hz, 3H)。

[0554] 中间体 38: 1-甲氧基异喹啉-6-甲酸

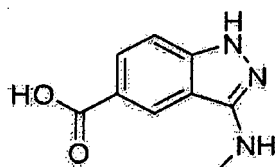
[0555]



[0556] 通过将钠金属 (870mg, 37mmol) 慢慢加至甲醇 (25mL) 中并搅拌制备甲醇钠的溶液。全部钠金属已反应之后, 将此溶液加至 1-氯异喹啉-6-甲酸乙酯 (440mg, 1.9mmol)。将所产生的悬浮液加热至回流并搅拌 3 天。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物分溶在水及乙酸乙酯之间。分离层并将水层用 1N 盐酸水溶液酸化直到形成沉淀物。通过过滤收集固体, 在真空下干燥以产生呈白色固体的标题化合物 (294mg, 78%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 8.50(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.02-8.10(m, 2H), 7.54(d, J = 6.0Hz, 1H), 4.05(s, 3H)。

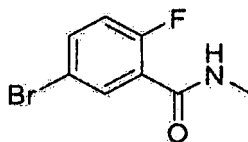
[0557] 中间体 39: 如下制备下示 3-(甲氨基)-1H-吲唑-5-甲酸:

[0558]



[0559] 步骤 1: 5-溴-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

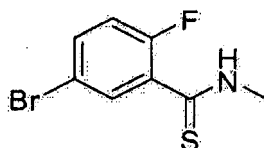
[0560]



[0561] 将草酰氯 (0.16mL, 1.8mmol), 接着 1 滴的 N,N-二甲基甲酰胺加至 5-溴-2-氟苯甲酸 (200mg, 0.91mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的混合物。将反应在室温下搅拌 1.5 小时。将反应浓缩并将所产生的残余物溶解在二氯甲烷 (3mL) 中且冷却至 0℃。添加甲胺 (2.3mL, 5mmol, 在四氢呋喃中, 2M) 且使反应在 0℃ 下搅拌 30 分钟。用水终止反应且浓缩混合物。用水稀释残余物, 过滤所产生的固体, 用水冲洗, 及在真空下干燥以产生呈白色固体的标题化合物 (196.6mg, 93%)。+ESI (M+H+1) 234.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.22 (dd, J = 6.83, 2.73Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.68, 4.49, 2.63Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.32, 8.58Hz, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 3.02 (dd, J = 4.88, 1.17Hz, 3H)。

[0562] 步骤 2: 5-溴-2-氟-N-甲基硫代苯甲酰胺

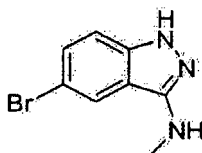
[0563]



[0564] 将 5-溴-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (500mg, 2mmol) 及劳森试剂 (872mg, 2.16mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物加热至 100℃ 并搅拌 3.5 小时。将反应冷却至室温, 用甲苯稀释, 及过滤。浓缩滤液及通过快速管柱层析 (0-20% 乙酸乙酯 / 庚烷) 纯化以产生呈黄色油的标题化合物 (494mg, 92%), 其在静置时固化。+ESI (M+H+1) 250.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.20 (dd, J = 6.93, 2.63Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.47 (ddd, J = 8.73, 4.44, 2.63Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 11.12, 8.78Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 4.88, 0.78Hz, 3H)。

[0565] 步骤 3: 5-溴-N-甲基-1H-吡唑-3-胺

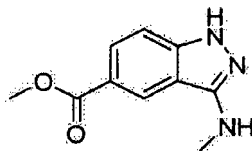
[0566]



[0567] 将 5-溴-2-氟-N-甲基硫代苯甲酰胺 (480mg, 1.9mmol) 及无水肼 (0.61mL, 19mmol) 在二甲亚砜 (6mL) 中的混合物加热至 80℃ 并搅拌 1 小时。将温度增加至 100℃ 且将反应搅拌 40 分钟。将温度进一步增加至 130℃ 且将反应另外搅拌 45 分钟。将反应

冷却至室温并用乙酸乙酯及盐水稀释。分离层并用乙酸乙酯萃取水层 (4x)。将合并的有机物用水及盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,和浓缩。通过快速管柱层析 (20-70% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈白色固体的标题化合物 (103mg, 23%)。+ESI (M+H+1) 228.0; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ): 7.78 (dd, $J = 1.85, 0.68\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.40 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.88, 0.68\text{Hz}$, 1H), 2.94 (s, 3H)。

[0568] 步骤 4 : 3-(甲氨基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯
[0569]



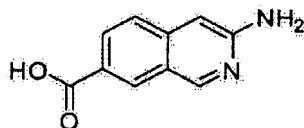
[0570] 标题化合物通过与中间体 21 的步骤 3 中所述的方法类似的方法,使用 5-溴-N-甲基-1H-吡唑-3-胺制备。+ESI (M+H) 206.2; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ): 8.44 (dd, $J = 1.56, 0.78\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.78, 1.56\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.78, 0.78\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

[0571] 步骤 5 : 3-(甲氨基)-1H-吡唑-5-甲酸

[0572] 将 3-(甲氨基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (60.0mg, 0.29mmol) 溶解在 1,4-二恶烷 (0.5mL) 中。添加 3N 盐酸水溶液 (0.3mL, 0.9mmol) 且将反应加热至 100°C 经 11.5 小时。移除热且将反应留置在室温下搅拌过夜。将反应浓缩以产生呈棕褐色固体的标题化合物 (63mg, 95%)。+ESI (M+H) 192.1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ): 8.61 (d, $J = 0.78\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.80, 1.57\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 3.02 (s, 3H)。

[0573] 中间体 40 : 如下制备下示 3-氨基异喹啉-7-甲酸:

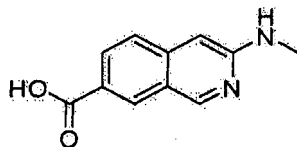
[0574]



[0575] 标题化合物通过与中间体 21 的步骤 3-4 中所述的方法类似的方法,使用 7-溴异喹啉-3-胺制备。+ESI (M+H) 189.2; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ): 8.87 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 0.78\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.78, 1.76\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H)。

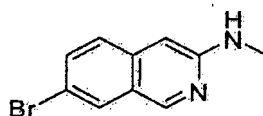
[0576] 中间体 41 : 如下制备下示 3-(甲氨基)异喹啉-7-甲酸:

[0577]



[0578] 步骤 1 : 7-溴-N-甲基异喹啉-3-胺

[0579]



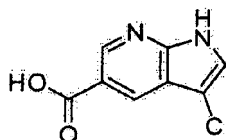
[0580] 将 7-溴-3-氯异喹啉 (100mg, 0.4mmol)、甲胺盐酸盐 (139mg, 2.06mmol) 及碳酸钾 (456mg, 3.30mmol) 在 1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷 (1mL) 中的混合物加热至 150℃ 并搅拌 60 小时。添加额外的甲胺盐酸盐 (100mg, 1.5mmol) 及碳酸钾 (200mg, 1.4mmol), 继续加热另外 40 小时。将反应冷却至室温并用水稀释。将混合物搅拌 30 分钟。过滤出所产生的固体, 用水冲洗及在真空下干燥。通过快速管柱层析 (10-30% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈淡黄色固体的标题化合物 (82mg)。-APCI (M-H+1) 237.8; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.70 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 1.95\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.97, 2.15\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.97\text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.92 (s, 3H)。

[0581] 步骤 2: 3-(甲氨基)异喹啉-7-甲酸

[0582] 标题化合物通过与中间体 21 的步骤 3-4 中所述的方法类似的方法, 使用 7-溴-N-甲基异喹啉-3-胺制备。+ESI (M+H) 203.1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , δ): 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.88, 1.66\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.93 (s, 3H)。

[0583] 中间体 42: 如下制备下示 3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸:

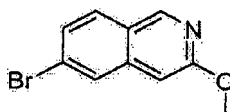
[0584]



[0585] 将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸 (250mg, 1.5mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的悬浮液加热至 40℃。添加 N-氯丁二酰亚胺 (243mg, 1.62mmol) 且将混合物在 55℃ 下搅拌 5 小时。将反应冷却至室温且留置搅拌 2 天。将混合物用水 (20mL) 稀释并搅拌过夜。通过过滤收集所产生的固体并干燥以产生标题化合物 (161mg, 55%)。+ESI (M+H) 197.1; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 13.08 (br. s., 1H), 12.39 (br. s., 1H), 8.86 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H)。

[0586] 中间体 43: 如下制备下示 6-溴-3-甲氧基异喹啉:

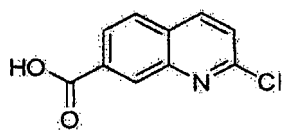
[0587]



[0588] 将 6-溴异喹啉-3-醇 (606mg, 2.70mmol)、碳酸银 (1.5g, 5.3mmol)、及 N,N-二甲基甲酰胺 (12mL) 的混合物在室温下搅拌 16 分钟。添加碘甲烷 (186 μL , 2.97mmol) 且将反应留置搅拌 18 小时。将反应用甲醇稀释并经过硅藻土过滤。浓缩滤液, 通过快速管柱层析纯化以产生标题化合物 (90mg, 14%)。+ESI (M+H+1) 240.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.91 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

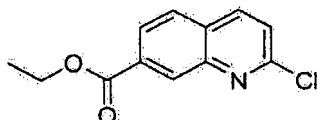
[0589] 中间体 44 :如下制备下示 2- 氯喹啉 -7- 甲酸 :

[0590]



[0591] 步骤 1 :2- 氯喹啉 -7- 甲酸乙酯

[0592]



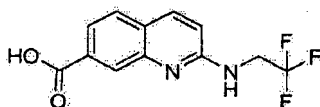
[0593] 将氧氯化磷 (1.94mL, 20.7mmol) 加至 7-(乙氧羰基) 喹啉 1- 氧化物 (450mg, 2.07mmol) 在二氯乙烷 (15mL) 中的溶液。将反应加热至 50℃ 经 3 小时。然后将反应冷却至室温及缓慢地倒进 200mL 的水, 并搅拌。使混合物搅拌 1 小时, 然后用 1N 氢氧化钾水溶液中和。用二氯甲烷萃取混合物 (3x)。将萃取物用盐水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩。通过管柱层析 (0-20% 乙酸乙酯 / 庚烷) 的纯化产生呈白色固体的标题化合物 (254mg, 52 %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 8.70-8.79 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.39Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.58Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.02Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.12Hz, 3H)。

[0594] 步骤 2 :2- 氯喹啉 -7- 甲酸

[0595] 将 1N 氢氧化锂水溶液 (7mL, 7mmol) 加至 2- 氯喹啉 -7- 甲酸乙酯 (800mg, 3.4mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。浓缩反应并将残余物用水稀释且用 1N 盐酸水溶液酸化。通过过滤收集所产生的沉淀物并在真空下干燥以产生呈白色粉末的标题化合物 (648mg, 92%)。+ESI (M+H) 208.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.43 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.5Hz, 1H)。

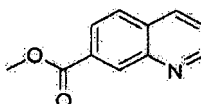
[0596] 中间体 44 :如下制备下示 2-((2, 2, 2- 三氟乙基) 氨基) 喹啉 -7- 甲酸 :

[0597]



[0598] 步骤 1 :喹啉 -7- 甲酸甲酯

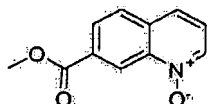
[0599]



[0600] 标题化合物通过与中间体 21 的步骤 3 中所述的方法类似的方法, 使用 7- 溴喹啉作为起始原料来制备。

[0601] 步骤 2 :如下制备下示 7-(甲氧羰基) 喹啉 1- 氧化物 :

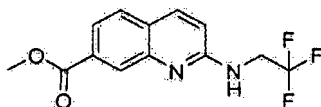
[0602]



[0603] 将过乙酸 (39.9mL, 190mmol, 在乙酸中, 32%) 加至喹啉-7-甲酸甲酯 (17.8g, 94.87mmol) 在二氯甲烷中 (315mL) 的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。添加过乙酸 (10mL, 48mmol, 在乙酸中, 32%) 且将混合物搅拌 5 小时。用碳酸氢钠水溶液的饱和溶液稀释反应混合物。将水相萃取于二氯甲烷 (2×1 升) 中。将萃取物合并, 经过硫酸镁干燥, 过滤和在减压下浓缩。通过快速层析法 (在二氯甲烷中的 2-15% 甲醇) 的纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (17.4g, 90%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d, δ): 9.41 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J = 6.0, 0.8Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.5, 1.7Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.6, 6.0Hz), 4.01 (3H, s)。

[0604] 步骤 3: 如下制备下示 2-((2, 2, 2-三氟乙基)氨基)喹啉-7-甲酸甲酯:

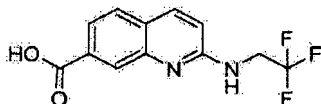
[0605]



[0606] 经 45 分钟期间将 4-甲基苯磺酸酐 (964mg, 2.95mmol) 在 0°C 下分批加至 7-(甲氧羰基)喹啉 1-氧化物 (200mg, 0.984mmol) 及 2, 2, 2-三氟乙胺 (292mg, 0.295mmol) 的溶液。使反应升温至室温并搅拌过夜。将反应用二氯甲烷稀释并用氯化铵的饱和溶液洗涤。将水层萃取于二氯甲烷 (1x) 中。将有机层合并, 用盐水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过快速层析法的纯化产生标题化合物 (172mg, 62%)。+ESI (M+H) 285.1。

[0607] 步骤 4: 2-((2, 2, 2-三氟乙基)氨基)喹啉-7-甲酸

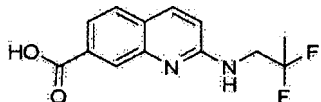
[0608]



[0609] 在室温下将氢氧化锂水溶液 (1.82mL, 1.82mmol, 1M 溶液) 加至 2-((2, 2, 2-三氟乙基)氨基)喹啉-7-甲酸甲酯 (172mg, 0.605mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。将反应搅拌 2.5 天。在减压下除去溶剂并用 1N 盐酸水溶液酸化残余物。将所产生的沉淀物过滤及干燥以产生标题化合物 (65mg, 40%)。+ESI (M+H) 271.1, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 4.31-4.41 (m, 2H) 7.01 (d, J = 8.87Hz, 1H) 7.69-7.80 (m, 2H) 8.06 (d, J = 8.66Hz, 1H) 8.14 (s, 1H) 13.03 (bs, 1H)。

[0610] 中间体 45: 如下制备下示 2-((2, 2-二氟丙基)氨基)喹啉-7-甲酸:

[0611]

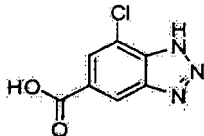


[0612] 标题化合物通过与对于中间体 44 所述的方法类似的方法, 使用 2, 2-二氟乙胺

(而非 2, 2, 2- 三氟乙胺) 制备。+ESI (M+H) 267. 2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 1. 63 (t, J = 19. 02Hz, 3H) 3. 89-3. 99 (m, 2H) 6. 97 (d, J = 8. 97Hz, 1H) 7. 54 (t, 1H) 7. 62-7. 68 (m, 1H) 7. 71 (d, J = 8. 19Hz, 1H) 7. 96 (d, J = 9. 10Hz, 1H) 8. 06-8. 09 (m, 1H) 12. 95 (bs, 1H)。

[0613] 中间体 46: 如下制备下式 7- 氯 -1H- 苯并 [d] [1, 2, 3] 三唑 -5- 甲酸:

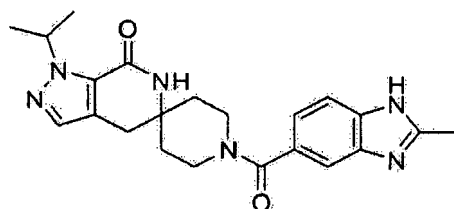
[0614]



[0615] 在 0℃ 下将水 (2mL) 加至 3, 4- 二氨基 -5- 氯苯甲酸 (125mg, 0. 67mmol) 在浓硫酸 (0. 45mL) 中的溶液。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。将混合物留置搅拌过夜。将反应用水稀释, 过滤所产生的沉淀物以产生呈棕色固体的标题化合物 (124mg, 94%)。+APCI (M+H) 198. 0; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , δ): 8. 53 (d, J = 1. 2Hz, 1H), 8. 10 (d, J = 1. 0Hz, 1H)。

[0616] 实施例 1: 1'- 异丙基 -1-(2- 甲基 -1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 羰基) -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶] -7' (1' H) - 酮

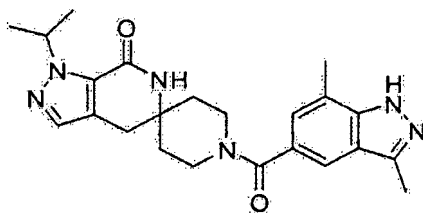
[0617]



[0618] 将 1'- 异丙基 -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶] -7' (1H) - 酮盐酸盐 (42mg, 0. 13mmol)、三乙胺 (0. 01mL, 0. 07mmol) 及 (1H-7- 氮杂苯并三唑 -1- 基) -1, 1, 3, 3- 四甲基脲六氟磷酸盐 (54. 8mg, 0. 144mmol) 加至 2- 甲基 -1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 甲酸 (42mg, 0. 13mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 将所产生的固体溶解在乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和在真空中浓缩。将残余物溶解在二甲亚砜 (1mL) 中, 通过逆向 HPLC 纯化 (管柱: Waters XBridge C18 19x100, 5 μm ; 流动相 A: 在水中的 0. 03% NH_4OH (v/v); 流动相 B: 在乙腈中的 0. 03% NH_4OH (v/v); 梯度: 在 8. 5 分钟内 90% A/10% B 线性至 0% A/100% B, 固定于 0% A/100% B 经 10. 0 分钟; 流速: 25mL/ 分钟。+ESI (M+H) 407. 2; HPLC 滞留时间 1. 74 分钟 (方法 A)。

[0619] 实施例 2: 1-(3, 7- 二甲基 -1H- 咪唑 -5- 羰基) -1'- 异丙基 -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶] -7' (1' H) - 酮

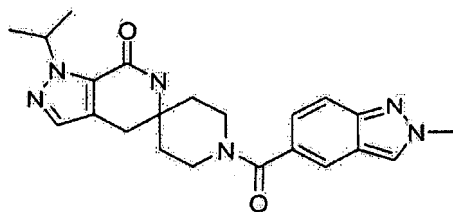
[0620]



[0621] 将三乙胺 (0.75mL, 5.4mmol)、4-二甲氨基吡啶 (33mg, 0.37mmol) 及 1-丙烷膦酸环酐 (0.52mL, 1.74mmol, 在乙酸乙酯中, 50% 溶液) 加至 1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7' (1'H)-酮盐酸盐 (中间体 2, 430mg, 1.3mmol) 及 3,7-二甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (306mg, 1.6mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩, 溶解在乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩至固体。经由快速管柱层析 (0-15% 甲醇/二氯甲烷) 纯化固体以提供玻璃状固体。将玻璃状固体在乙酸乙酯中搅拌 16 小时, 通过真空过滤收集所产生的固体以提供呈白色固体的所要产物 (138mg)。+ESI (M+H) 421.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD, δ): 7.65 (s, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.21 (s, 1H) 5.50 (m, 1H) 3.95 (br. s., 1H) 3.50-3.62 (br. s., 3H) 2.97 (s, 2H) 2.56 (m, 6H) 1.83 (br. s., 4H) 1.44 (d, 6H)。

[0622] 实施例 3: 1'-异丙基-1-(2-甲基-2H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7' (1'H)-酮

[0623]

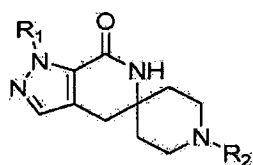


[0624] 将 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 (37mg, 0.19mmol) 及 1-羟基苯并三唑 (26mg, 0.19mmol) N,N-二异丙基乙胺 (84 μL, 0.48mmol) 加至 2-甲基-2H-吡唑-5-甲酸 (28mg, 0.16mmol) 在无水二甲基甲酰胺中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后添加 1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7' (1'H)-酮盐酸盐 (中间体 2, 30mg, 0.12mmol) 且将反应搅拌 16 小时。将混合物倒进冷却的水中, 通过真空过滤收集所产生的沉淀物。从二乙基醚磨碎所得固体以提供 1'-异丙基-1-(2-甲基-2H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7' (1'H)-酮 (25mg)。+ESI (M+H) 407.3; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 8.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.60 (br. s., 4H), 2.85 (s, 2H), 1.70 (br. s., 4H), 1.35 (d, 6H)。

[0625] 下表 1 中所列的化合物通过使用与上述用于合成实施例 1-3 的化合物的步骤类似的步骤, 使用适当的起始原料 (其是商业上可得的、使用本领域技术人员公知的制备法而制得的或以类似于上述用于其他中间体的路径的方式制得的) 而制备。下列化合物被初步分离成游离碱, 且可转化成用于测试的药理学上可接受的盐。

[0626] 表 1

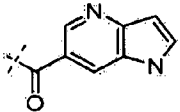
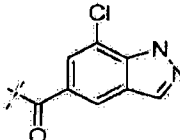
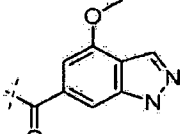
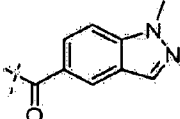
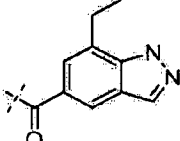
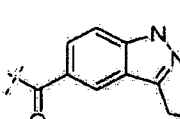
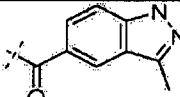
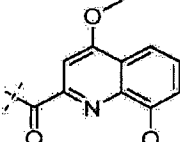
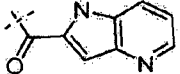
[0627]



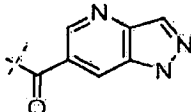
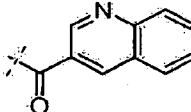
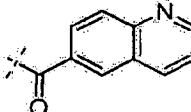
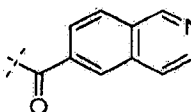
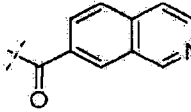
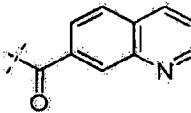
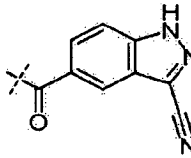
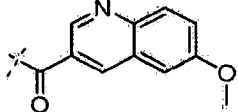
[0628]

实施例	R ₁	R ₂	分析数据
4	iPr ^a		+ESI (M+H) 407.3; HPLC 滞留时间 2.16 分钟 (方法 A)
5	iPr		+ESI (M+H) 393.3; HPLC 滞留时间 2.07 分钟 (方法 A)
6	tBu ^b		+ESI (M+H) 407.1; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.23 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.83 (d, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 3.50 (br. s., 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.64 (m, 13 H)
7	tBu		+ESI (M+H) 421.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.31 (br. s., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.64 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 1.64 (m, 13 H)
8	tBu		+ESI (M+H) 435.3; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 10.34 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.59 (m, 1 H), 3.59 (m, 4 H), 2.83 (s, 2 H), 2.55 (br. s., 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.70 (s, 9 H)
9	iPr		+ESI (M+H) 393.1; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.85 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.50 (m, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.75 (br. s., 4 H), 1.35 (d, 6 H)

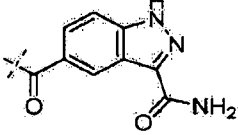
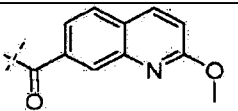
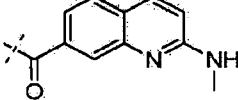
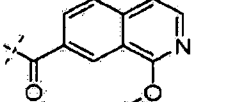
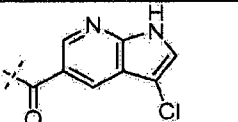
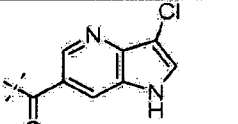
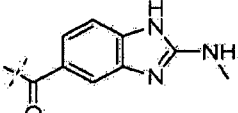
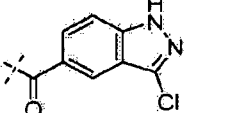
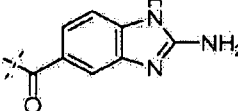
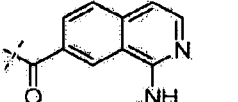
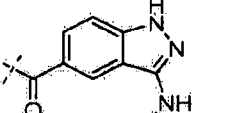
[0629]

10	iPr		+ESI (M+H) 393.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.55 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.75 (m, 4 H), 1.35 (d, 6 H)
11	iPr		+ESI (M+H) 427.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.78 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.75 (br. s., 4 H), 1.38 (d, 6 H)
12	iPr		+ESI (M+H) 423.2; HPLC 滞留时间 2.19 分钟 (方法 A)
13	iPr		+ESI (M+H) 407.3; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.15 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 5.45 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 1.70 (br. s., 4 H), 1.35 (d, 6 H)
14	iPr		+ESI (M+H) 421.2; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.35 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.95 (m, 4 H), 1.70 (br. s., 4 H), 1.30 (m, 9 H)
15	iPr		+ESI (M+H) 421.4; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 12.78 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 2.94 (q, 2 H), 2.85 (s, 2 H), 2.70 (br. s., 4 H), 1.35 (m, 9 H)
16	iPr		+ESI (M+H) 407.3; HPLC 滞留时间 2.15 分钟 (方法 A)
17	iPr		+ESI (M+H) 464.3; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7.92 (s, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 3.90 - 3.38 (m, 4 H), 2.86 (s, 2 H), 1.85 - 1.52 (m, 4 H), 1.38 (m, 6 H)
18	iPr		+ESI (M+H) 393.2; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.81 (s, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 4.02 - 3.58 (m, 4 H), 2.90 (s, 1 H), 1.86 - 1.46 (m,

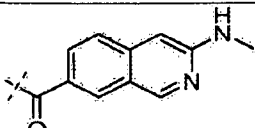
[0630]

			4 H), 1.39 (d, 6 H)
19	iPr		+ESI (M+H) 394.0; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.56 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 3.94 – 3.41 (m, 4 H), 2.86 (s, 1 H), 1.87 – 1.60 (m, 4 H), 1.35 (m, 6 H)
20	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滞留时间 2.10 分钟 (方法 A)
21	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滞留时间 1.79 分钟 (方法 A)
22	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滞留时间 1.75 分钟 (方法 A)
23	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滞留时间 1.76 分钟 (方法 A)
24	iPr		+ESI (M+H) 404.3; HPLC 滞留时间 1.84 分钟 (方法 A)
25	iPr		+ESI (M+H) 418.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 12.81 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 7.80 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 3.32 – 3.87 (m, 4 H), 2.83 (s, 2 H), 1.69 (m, 4 H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)
26	iPr		+ESI (M+H) 434.4; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.87 – 7.96 (m, 2 H), 7.40 – 7.47 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 5.33 – 5.46 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.74 – 3.86 (m, 1 H), 3.60 – 3.74 (m, 1 H), 3.44 – 3.58 (m, 1 H), 3.31 – 3.44 (m, 1 H), 2.83 (s, 2 H), 1.59 – 1.82 (m, 4 H), 1.28 – 1.39 (m, 6 H)

[0631]

27	iPr		+ESI (M+H) 436.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.66 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.34 – 7.39 (m, 3 H), 5.33 – 5.43 (m, 1 H), 3.36 – 3.93 (m, 4 H), 2.83 (s, 2 H), 1.51 – 1.78 (m, 4 H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6 H)
28	iPr		+ESI (M+H) 434.0; HPLC 滞留时间 2.57 分钟 (方法 A)
29	iPr		+ESI (M+H) 433.0; HPLC 滞留时间 1.75 分钟 (方法 A)
30	iPr		+ESI (M+H) 434.2; HPLC 滞留时间 2.48 分钟 (方法 A)
31	iPr		+ESI (M+H) 427.2; HPLC 滞留时间 2.35 分钟 (方法 A)
32	iPr		+ESI (M+H) 427.2; HPLC 滞留时间 1.89 分钟 (方法 A)
33	iPr		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滞留时间 1.66 分钟 (方法 B)
34	iPr		+ESI (M+H) 427.2; HPLC 滞留时间 2.32 分钟 (方法 A)
35	iPr		+ESI (M+H) 408.2; HPLC 滞留时间 1.61 分钟 (方法 B)
36	iPr		+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滞留时间 1.89 分钟 (方法 A)
37	iPr		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滞留时间 1.86 分钟 (方法 A)

[0632]

38	iPr		+ESI (M+H) 433.1; HPLC 滞留时间 1.92 分钟 (方法 A)
----	-----	---	--

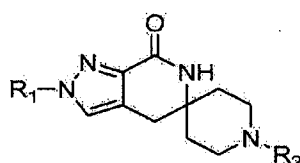
[0633] a = 术语“iPr”用于指异丙基

[0634] b = 术语“tBu”用于指叔丁基

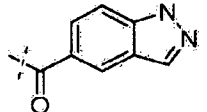
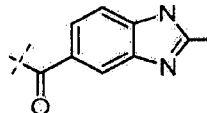
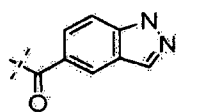
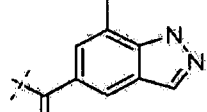
[0635] 下表 2 中所列的化合物通过使用与上述用于合成实施例 1-3 的化合物的步骤类似的步骤,使用适当的起始原料(其是商业上可得的、使用本领域技术人员公知的制备法而制得的或以类似于上述用于其他中间体的路径的方式制得的)而制备。下列化合物被初步分离成游离碱,且可转化成用于测试的药学上可接受的盐。

[0636] 表 2

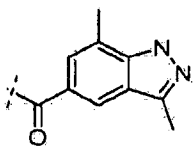
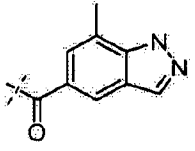
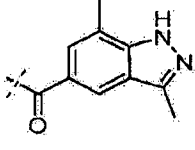
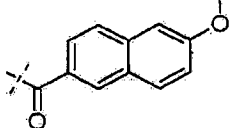
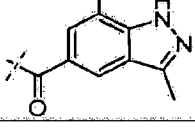
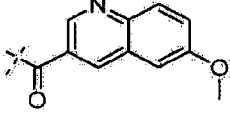
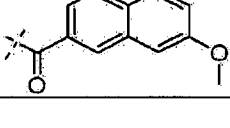
[0637]



[0638]

实施例	R ₁	R ₂	分析数据
39	iPr ^a		+APCI (M+H) 393.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8.12 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.44 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.76 (m, 4 H), 2.94 (s, 2 H), 1.82 (br. s., 4 H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)
40	iPr		+APCI (M+H) 407.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8.05 (br. s., 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.77 (m, 4 H), 2.94 (s, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.81 (m, 4 H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)
41	tBu ^b		+APCI (M+H) 407.2; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.11 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 2 H), 2.84 (s, 2 H), 1.73 - 1.93 (m, 4 H), 1.60 (s, 9 H)
42	iPr		+APCI (M+H) 407.3; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 11.67 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 6.35 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.60 (t, J = 10.4

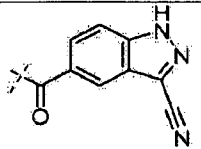
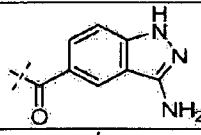
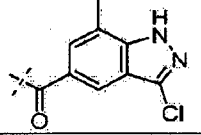
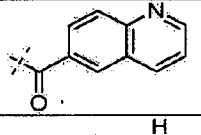
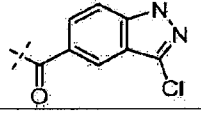
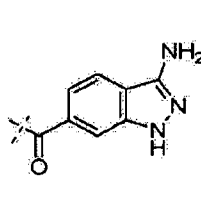
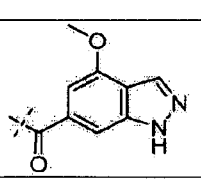
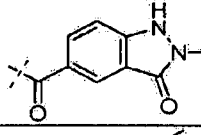
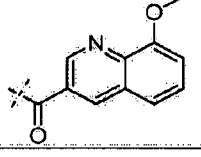
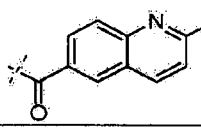
[0639]

			Hz, 2 H), 2.81 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.73 (m, 6 H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H)
43	iPr		+APCI (M+H) 421.3; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10.81 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.55 (spt, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 3.62 (t, $J = 10.1$ Hz, 2 H), 2.84 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.71 – 1.94 (m, 4 H), 1.50 (d, 6 H)
44	tBu		+ APCI (M+H) 421.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 11.17 (br. s., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 3.67 – 4.20 (m, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.83 (m, 4 H), 1.63 (s, 9 H)
45	tBu		+APCI (M+H) 435.1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10.93 (br. s., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.74 (br. s., 1 H), 3.76 – 4.12 (m, 2 H), 3.64 (t, $J = 10.2$ Hz, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.69 – 1.87 (m, 4 H), 1.63 (s, 9 H)
46	tBu		+BSI (M+H) 447.2; HPLC 滞留时间 2.73 分钟 (方法 A)
47	t-戊基		+BSI (M+H) 449.2; HPLC 滞留时间 2.35 分钟 (方法 A)
48	tBu		+APCI (M+H) 448.6; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 3.93 – 4.16 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.45 – 3.78 (m, 3 H), 2.82 (s, 2 H), 1.60 – 2.04 (m, 4 H), 1.57 (s, 9 H)
49	tBu		+BSI (M+H) 447.0; HPLC 滞留时间 2.72 分钟 (方法 A)

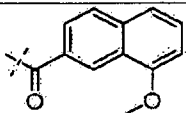
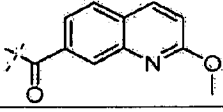
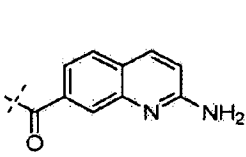
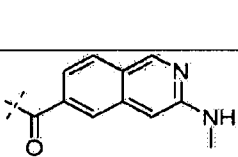
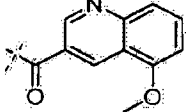
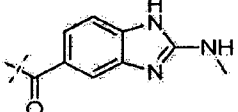
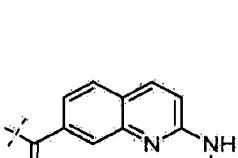
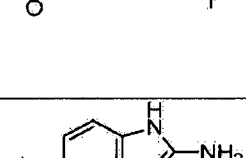
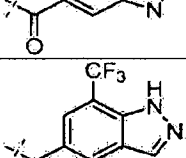
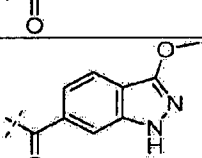
[0640]

50	tBu		+ESI (M+H) 447.0; HPLC 滞留时间 2.76 分钟 (方法 A)
51	tBu		+ESI (M+H) 478.0; HPLC 滞留时间 2.24 分钟 (方法 A)
52	tBu		+ESI (M+H) 407.0; HPLC 滞留时间 2.09 分钟 (方法 A)
53	tBu		+ESI (M+H) 432.2; HPLC 滞留时间 2.35 分钟 (方法 A)
54	tBu		+ESI (M+H) 450.2; HPLC 滞留时间 1.95 分钟 (方法 A)
55	tBu		+ESI (M+H) 448.4; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 8.27 – 8.30 (m, 1 H), 8.04 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.74 – 7.79 (m, 1 H), 7.66 – 7.70 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.20 – 7.24 (m, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.56 (br. s., 4 H), 2.85 (s, 2 H), 1.62 – 2.01 (m, 4 H), 1.60 (s, 9 H)
56	tBu		+ESI (M+H) 450.2; HPLC 滞留时间 2.79 分钟 (方法 A)
57	环丁基		+ESI (M+H) 433.1; HPLC 滞留时间 2.14 分钟 (方法 A)
58	tBu		+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滞留时间 1.79 分钟 (方法 A)
59	tBu		+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滞留时间 1.83 分钟 (方法 B)

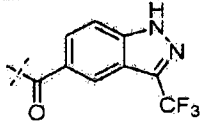
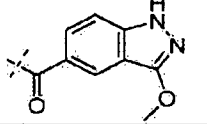
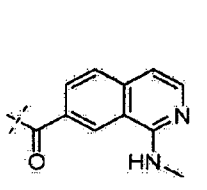
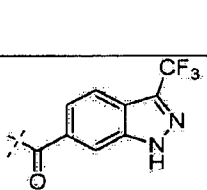
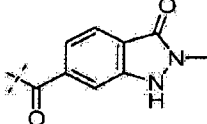
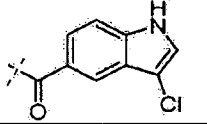
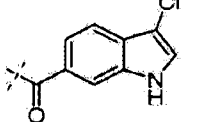
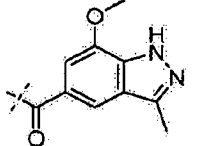
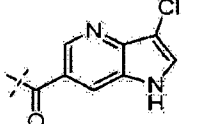
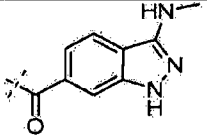
[0641]

60	tBu		+ESI (M+H) 432.2; HPLC 滞留时间 2.27 分钟 (方法 A)
61	tBu		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滞留时间 1.67 分钟 (方法 B)
62	tBu		+ESI (M+H) 455.2; HPLC 滞留时间 2.39 分钟 (方法 A)
63	tBu		+ESI (M+H) 418.2; HPLC 滞留时间 1.9 分钟 (方法 B)
64	tBu		+ESI (M+H) 441.1; HPLC 滞留时间 2.31 分钟 (方法 A)
65	tBu		+ESI (M+H) 422.3; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 7.78 (d, J = 8.19 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.29, 1.27 Hz, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 1 H), 3.70 - 3.82 (m, 1 H), 3.51 - 3.65 (m, 1 H), 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 2.93 (s, 2 H), 1.82 - 1.93 (m, 2 H), 1.70 - 1.79 (m, 2 H), 1.58 (s, 9 H)
66	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滞留时间 2.21 分钟 (方法 A)
67	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滞留时间 1.86 分钟 (方法 A)
68	tBu		+ESI (M+H) 448.2; HPLC 滞留时间 2.08 分钟 (方法 A)
69	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滞留时间 1.86 分钟 (方法 A)

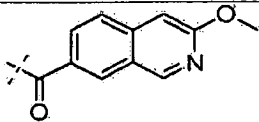
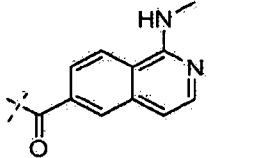
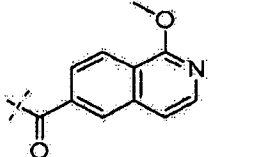
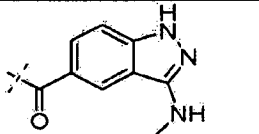
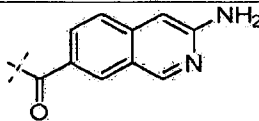
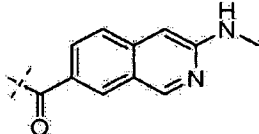
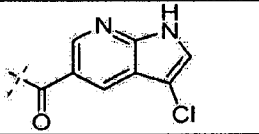
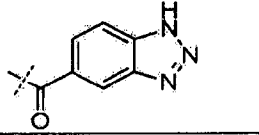
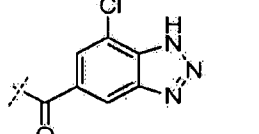
[0642]

70	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滞留时间 2.79 分钟 (方法 A)
71	tBu		+ESI (M+H) 448.2; HPLC 滞留时间 2.55 分钟 (方法 A)
72	tBu		+ESI (M+H) 433.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7.88 (m, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 8.97 Hz, 1 H), 6.53 (br. s., 2 H), 3.30 - 3.84 (m, 4 H), 2.74 - 2.83 (m, 2 H), 1.55 - 1.72 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H)
73	tBu		+ESI (M+H) 447.3; HPLC 滞留时间 1.86 分钟 (方法 A)
74	tBu		+ESI (M+H) 448.3; HPLC 滞留时间 2.15 分钟 (方法 A)
75	tBu		+ESI (M+H) 436.2; HPLC 滞留时间 1.81 分钟 (方法 A)
76	tBu		+ESI (M+H) 447.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.03 - 7.14 (m, 2 H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.31 - 3.86 (m, 4 H), 2.87 (d, J = 4.7 Hz, 3 H), 2.79 (s, 2 H), 1.55 - 1.74 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H)
77	tBu		+ESI (M+H) 422.2; HPLC 滞留时间 1.78 分钟 (方法 A)
78	tBu		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滞留时间 2.34 分钟 (方法 A)
79	tBu		+ESI (M+H) 437.0; HPLC 滞留时间 2.27 分钟 (方法 A)

[0643]

80	tBu		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滞留时间 2.49 分钟 (方法 A)
81	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滞留时间 2.20 分钟 (方法 A)
82	tBu		+ESI (M+H) 447.4; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8.23 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 3 H), 7.57 (dd, J = 8.31, 1.47 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 5.87 Hz, 1 H), 3.33 - 3.85 (m, 4 H), 2.95 (d, J = 4.30 Hz, 3 H), 2.82 (s, 2 H), 1.55 - 1.79 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H)
83	tBu		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滞留时间 2.62 分钟 (方法 A)
84	tBu		+ESI (M+H) 437.2; HPLC 滞留时间 2.27 分钟 (方法 A)
85	tBu		+ESI (M+H) 440.1; HPLC 滞留时间 2.53 分钟 (方法 A)
86	tBu		+ESI (M+H) 440.1; HPLC 滞留时间 2.66 分钟 (方法 A)
87	tBu		+ESI (M+H) 451.1; HPLC 滞留时间 2.2 分钟 (方法 A)
88	tBu		+ESI (M+H) 441.1; HPLC 滞留时间 1.9 分钟 (方法 A)
89	tBu		+ESI (M+H) 436.2; HPLC 滞留时间 1.66 分钟 (方法 B)

[0644]

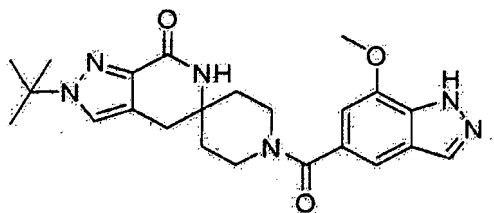
90	tBu		+ESI (M+H) 448.3; HPLC 滞留时间 2.35 分钟 (方法 A)
91	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滞留时间 1.86 分钟 (方法 A)
92	tBu		+ESI (M+H) 448.0; HPLC 滞留时间 2.46 分钟 (方法 A)
93	tBu		+ESI (M+H) 436.1; HPLC 滞留时间 1.90 分钟 (方法 A)
94	tBu		+ESI (M+H) 433.1; HPLC 滞留时间 1.73 分钟 (方法 A)
95	tBu		+ESI (M+H) 447.2; HPLC 滞留时间 1.93 分钟 (方法 A)
96	tBu		+ESI (M+H) 441.1; HPLC 滞留时间 2.21 分钟 (方法 A)
97	tBu		+ESI (M+H) 402.8; HPLC 滞留时间 1.91 分钟 (方法 A)
98	tBu		

[0645] a = 术语 “iPr” 用于指异丙基

[0646] b = 术语 “tBu” 用于指叔丁基

[0647] 实施例 99: 2'-叔丁基-1-(7-甲氧基-1H-吲唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮

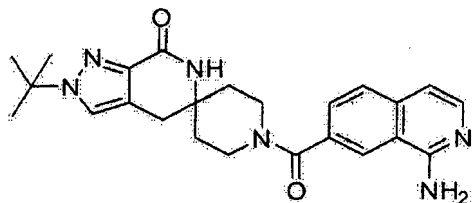
[0648]



[0649] 将三乙胺 (0.05mL, 0.37mmol) 加至 2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮盐酸盐 (中间体 4, 25mg, 0.075mmol) 及 7-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸 (中间体 18, 25mg, 0.090mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.4mL) 中的混合物。将混合物搅拌 5 分钟。然后添加 1-丙烷膦酸环酐 (0.09mL, 0.1mmol, 在乙酸乙酯中的 50% 溶液) 且将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩至黄色胶状物。将盐酸 (0.19mL, 0.75mmol, 在二恶烷中, 4M) 加至此粗制材料。将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应。通过逆向 HPLC 的纯化产生标题化合物 (3.4mg, 10%)。+ESI (M+H) 437.3; HPLC 滞留时间 2.12 分钟 (方法 A)。

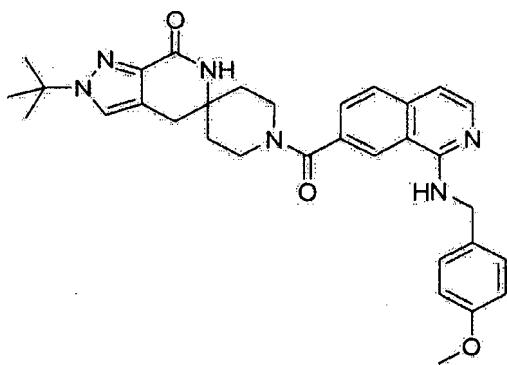
[0650] 实施例 100: 1-(1-氨基异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮

[0651]



[0652] 步骤 1: 2'-叔丁基-1-(1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮

[0653]



[0654] 标题化合物通过与实施例 3 中所述的方法类似的方法, 使用 2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮盐酸盐 (中间体 4) 及 1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-7-甲酸 (中间体 27) 制备。+ESI (M+H) 553.5。

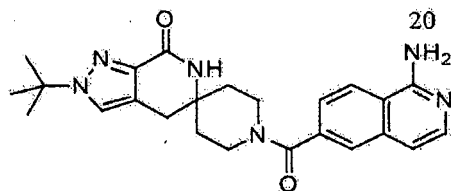
[0655] 步骤 2: 1-(1-氨基异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡

唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮

[0656] 将苯甲醚 (8.3 μ L, 0.076mmol) 加至 2'-叔丁基-1-(1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-7-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮 (28mg, 0.051mmol) 在三氟乙酸 (0.51mL) 中的溶液。将反应加热至 65°C 并搅拌 19 小时。浓缩反应。通过逆向 HPLC 的纯化产生标题化合物 (7.1mg, 32%)。+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滞留时间 1.79 分钟 (方法 A)。

[0657] 实施例 101: 1-(1-氨基异喹啉-6-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮

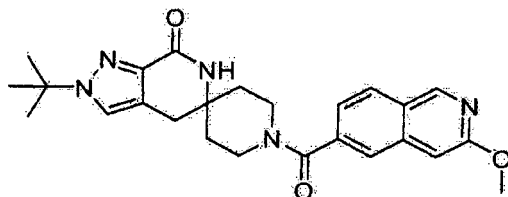
[0658]



[0659] 标题化合物通过与实施例 100 中所述的方法类似的方法, 在步骤 1 中使用 1-(4-甲氧基苯甲基氨基)异喹啉-6-甲酸 (中间体 30) 而制备。+ESI (M+H) 433.2; HPLC 滞留时间 1.82 分钟 (方法 A)。

[0660] 实施例 102: 2'-叔丁基-1-(3-甲氧基异喹啉-6-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮

[0661]

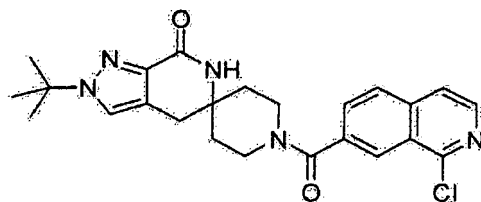


[0662] 将 2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮盐酸盐 (中间体 4, 244mg, 0.727mmol) 及乙酸钠 (130mg, 1.5mmol) 加至 6-溴-3-甲氧基异喹啉 (中间体 43, 89.9mg, 0.378mmol) 在 1, 4-二恶烷 (6mL) 中的溶液。将氮气气泡通过混合物经 15 分钟。然后添加 [1, 1'-双 (二苯膦基) 二茂铁]-二氯钯 (II) (与二氯甲烷的配合物) (102mg, 0.125mmol), 将反应容器加盖, 通入一氧化碳气体经 5 分钟。然后将反应加热至 80°C 经 18 小时。将反应冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。将混合物通过硅藻土过滤, 浓缩滤液。通过逆向 HPLC 的纯化产生标题化合物。+ESI (M+H) 448.1; HPLC 滞留时间 2.26 分钟 (方法 A)。

[0663] 实施例 103: 2'-叔丁基-1-(1-(二甲氨基)异喹啉-7-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮

[0664] 步骤 1: 2'-叔丁基-1-(1-氯异喹啉-7-羰基)-4', 6'-二氢螺 [哌啶-4, 5'-吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮

[0665]



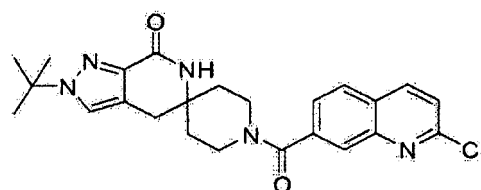
[0666] 标题化合物通过与实施例 2 所述的方法类似的方法,使用 2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮盐酸盐(中间体 4)及 1-氯异喹啉-7-甲酸,并省略 4-二甲氨基吡啶而制备。+ESI (M+H) 452.3; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.43-3.73 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 1.64-2.01 (m, 4H), 1.61 (s, 9H)。

[0667] 步骤 2: 2'-叔丁基-1-(1-(二甲氨基)异喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮

[0668] 将二甲胺在甲醇中的溶液 (1.75mL, 3.50mmol, 2M) 加至 2'-叔丁基-1-(1-氯异喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮 (158mg, 0.350mmol)。将反应密封且将混合物加热至 60℃ 并搅拌 65 小时。将反应冷却至室温并浓缩。通过快速管柱层析 (1-15% 甲醇/二氯甲烷) 的纯化产生呈白色固体的标题化合物 (99mg, 61%)。+APCI (M+H) 461.4; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.16-8.20 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 3.40-3.71 (m, 4H), 3.10-3.28 (m, 6H), 2.85 (s, 2H), 1.64-1.99 (m, 4H), 1.60 (s, 9H)。

[0669] 实施例 104: 2'-叔丁基-1-(2-氯喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮

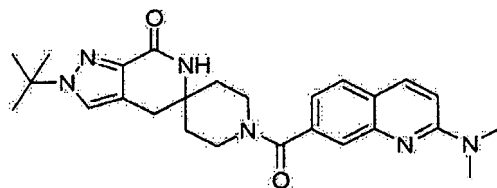
[0670]



[0671] 标题化合物通过与实施例 3 中所述的方法类似的方法,使用 2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮盐酸盐(中间体 4)及 2-氯喹啉-7-甲酸(中间体 44)制备。+ESI (M+H) 452.3; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.12 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.88 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.91 (br. s., 1H), 4.06-4.22 (m, 1H), 3.38-3.64 (m, 3H), 2.85 (br. s., 2H), 1.67-1.97 (m, 4H), 1.61 (s, 9H)。

[0672] 实施例 105: 2'-叔丁基-1-(2-(二甲氨基)喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'-(2'H)-酮

[0673]

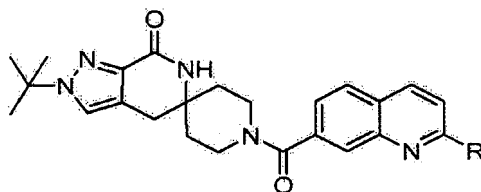


[0674] 将二甲胺在四氢呋喃中的溶液 (2.2mL, 4.4mmol, 2.0M) 加至 2'-叔丁基-1-(2-氯喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮 (100mg, 0.2mmol)。将反应容器密封且将混合物加热至 70℃ 经 15 小时。将反应冷却至室温并浓缩。通过逆向 HPLC 的纯化产生标题化合物 (25mg, 25%)。+ESI (M+H) 461.2 ;HPLC 滞留时间 1.96 分钟 (方法 A)。

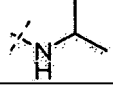
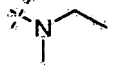
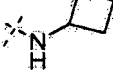
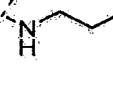
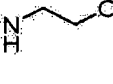
[0675] 下表 3 中所列的化合物通过使用与上述用于合成实施例 105 的化合物的步骤类似的步骤, 使用适当的起始原料 (其是商业上可得的、使用本领域技术人员公知的制备法而制得的或以类似于上述用于其他中间体的路径的方式制得的) 而制备。下列化合物被初步分离成游离碱, 且可转化成用于测试的药学上可接受的盐。

[0676] 表 3

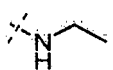
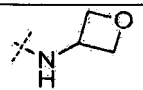
[0677]



[0678]

实施例	R	分析数据
106		+ESI (M+H) 473.1; HPLC 滞留时间 2.21 分钟 (方法 B)
107		+ESI (M+H) 475.2; HPLC 滞留时间 1.82 分钟 (方法 A)
108		+ESI (M+H) 475.4; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.82 (d, $J = 8.76$ Hz, 1 H), 7.56 – 7.66 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.13 – 7.18 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 9.15$ Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.02 – 4.15 (m, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.41 – 3.62 (m, 3 H), 3.17 – 3.22 (m, 3 H), 2.84 (s, 2 H), 1.66 – 1.93 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H), 1.21 (m, 3 H)
109		+APCI (M+H) 487.6; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.80 (d, $J = 8.91$ Hz, 1 H), 7.58 – 7.61 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J = 9.76$, 1.53 Hz, 1 H), 6.64 (d, $J = 8.95$ Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 4.98 – 5.04 (m, 1 H), 4.39 – 4.49 (m, 1 H), 4.02 – 4.16 (m, 1 H), 3.40 – 3.64 (m, 3 H), 2.83 (s, 2 H), 2.43 – 2.52 (m, 2 H), 1.72 – 1.96 (m, 8 H), 1.61 (s, 9 H)
110		+APCI (M+H) 475.6; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.79 (d, $J = 8.81$ Hz, 1 H), 7.61 – 7.62 (m, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.21$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.17$, 1.57 Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.81$ Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.69 – 4.73 (m, 1 H), 4.00 – 4.15 (m, 1 H), 3.41 – 3.63 (m, 5 H), 2.83 (s, 2 H), 1.64 – 1.92 (m, 6 H), 1.61 (s, 9 H), 1.02 (t, $J = 7.41$ Hz, 3 H)
111		+APCI (M+H) 491.6; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.77 (d, $J = 8.91$ Hz, 1 H), 7.63 – 7.64 (m, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.13$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.20$, 1.56 Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.78$ Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 5.05 – 5.10 (m, 1 H), 4.03 – 4.13 (m, 1 H), 3.70 – 3.73 (m, 2 H), 3.63 (t, 2 H), 3.43 – 3.61 (m, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.84 (s, 2 H), 1.66 – 1.93 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H)

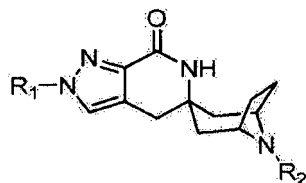
[0679]

112		+APCI (M+H) 461.5; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.79 (d, J = 8.82 Hz, 1 H), 7.62 - 7.63 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8.21 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.19 Hz, 1.57 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 8.81 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.67 - 4.71 (m, 1 H), 4.00 - 4.15 (m, 1 H), 3.44 - 3.59 (m, 5 H), 2.84 (s, 2 H), 1.64 - 1.94 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H), 1.29 (t, J = 7.22 Hz, 3 H).
113		+ESI (M+H) 489.3; HPLC 滞留时间 1.8 分钟 (方法 A)

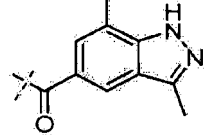
[0680] 下表 4 中所列的化合物通过使用与上述用于合成实施例 1-3 的化合物的步骤类似的步骤,使用适当的起始原料(其是商业上可得的、使用本领域技术人员公知的制备法而制得的或以类似于上述用于其他中间体的路径的方式制得的)而制备。下列化合物被初步分离成游离碱,且可转化成用于测试的药理学上可接受的盐。

[0681] 表 4

[0682]



[0683]

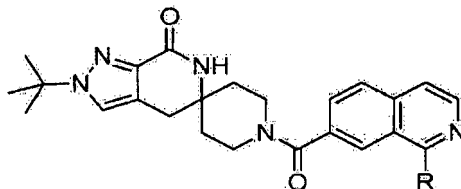
实施例	R ₁	R ₂	分析数据
114	tBu ^a		+ESI (M+H) 461.2; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , δ): 7.68 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 4.85 (br. s., 1 H), 4.26 (br. s., 1 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.74 - 2.36 (m, 8 H), 1.59 (s, 9 H)

[0684] a = 术语“tBu”用于指叔丁基

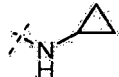
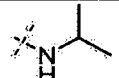
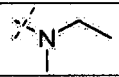
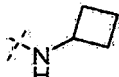
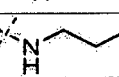
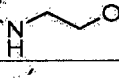
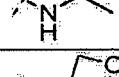
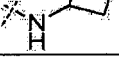
[0685] 下表 5 中所列的化合物通过使用与上述用于合成实施例 103 的化合物的步骤类似的步骤,使用适当的起始原料(其是商业上可得的、使用本领域技术人员公知的制备法而制得的或以类似于上述用于其他中间体的路径的方式制得的)而制备。下列化合物被初步分离成游离碱,且可转化成用于测试的药理学上可接受的盐。

[0686] 表 5

[0687]

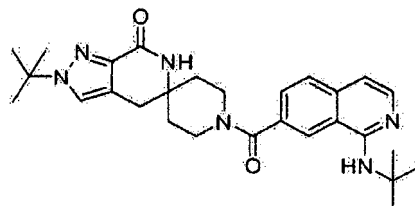


[0688]

实施例	R	分析数据
115		+ESI (M+H) 473. 3; HPLC 滞留时间 2. 01 分钟 (方法 A)
116		+ESI (M+H) 475. 3; HPLC 滞留时间 2. 06 分钟 (方法 A)
117		+ESI (M+H) 475. 3; HPLC 滞留时间 1. 99 分钟 (方法 A)
118		+ESI (M+H) 487. 3; HPLC 滞留时间 2. 12 分钟 (方法 A)
119		+ESI (M+H) 475. 3; HPLC 滞留时间 2. 08 分钟 (方法 A)
120		+ESI (M+H) 491. 3; HPLC 滞留时间 1. 99 分钟 (方法 A)
121		+ESI (M+H) 461. 2; HPLC 滞留时间 1. 98 分钟 (方法 A)
122		+ESI (M+H) 489. 3; HPLC 滞留时间 1. 85 分钟 (方法 A)

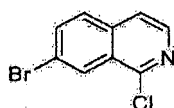
[0689] 实施例 123 :2'-(叔丁基)-1-(1-(叔丁氨基)异喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7' (2'H)-酮

[0690]



[0691] 步骤 1 :1-氯异喹啉-7-甲酸

[0692]



[0693] 将 n-BuLi (3.96mL, 9.9mmol, 在己烷中, 2.5M) 加至 7-溴-1-氯异喹啉 (2.000g, 8.247mmol) 在 THF (12mL) 及二乙基醚 (12mL) 中的冷却至 -78℃ 的悬浮液。搅拌五分钟, 然后用针通入一氧化碳同时排气大约一分钟。将反应混合物加热至 0℃ 及添加 15mL 的 1N 氢氧化钠水溶液。将混合物用二乙基醚稀释, 搅拌 18 小时。将有机层及水层分离并用 1N 氢氧化钠水溶液及水洗涤有机物。合并水性部分且用 1N 盐酸水溶液酸化至 pH 4。通过过滤收集所产生的固体并干燥以产生标题化合物 (1.252g, 73%)。+ESI (M+H) 208. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.58 (br. s., 1H) 8.86 (m, 1H) 8.43 (d, J = 5.67Hz, 1H) 8.33 (dd, J = 8.61, 1.57Hz, 1H) 8.19 (d, J = 8.41Hz, 1H) 8.01 (dd, 1H)。

[0694] 步骤 2: 2'-(叔丁基)-1-(1-(叔丁氨基)异喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮

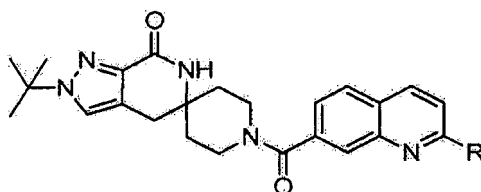
[0695] 将叔丁胺 (0.254mL, 2.41mmol) 加至 1-氯异喹啉-7-甲酸 (100mg, 0.482mmol)、RuPhos (6.5mg, 0.014mmol)、BrettPhos (11.2mg, 0.014mmol) 及叔丁醇钠 (70.2mg, 0.723mmol) 在二恶烷 (0.5mL) 中的悬浮液。密封容器, 将混合物加热至 110℃ 并搅拌过夜。将反应冷却至室温, 添加双三甲基甲硅烷基基酰胺锂 (0.136mL, 0.723mmol)。将反应混合物加热至 110℃ 且留置搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤并用甲醇冲洗。在减压下浓缩滤液且添加 1N 氢氧化钠水溶液 (1mL)。在乙酸乙酯与水和 1N 氢氧化钠水溶液的混合物之间进行分溶。分离层并将水层酸化至 pH 4。将水层萃取于乙酸乙酯中。将萃取物经过硫酸镁干燥, 过滤和在减压下浓缩以获得 1-(叔丁氨基)异喹啉-7-甲酸。

[0696] 将三乙胺 (0.07mL, 0.50mmol) 加至 1-(叔丁氨基)异喹啉-7-甲酸 (24.7mg, 0.101mmol) 及 2'-叔丁基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮盐酸盐 (33.9mg, 0.101mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中 (1mL) 的悬浮液。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后添加 1-丙烷膦酸环酐 (0.07mL, 0.12mmol, 在乙酸乙酯中的 50% 溶液), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去 N,N-二甲基甲酰胺, 通过逆向 HPLC 纯化残余物以产生 2'-(叔丁基)-1-(1-(叔丁氨基)异喹啉-7-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(2'H)-酮 (6.1mg, 24%)。+ESI (m+H) 489.3; HPLC 滞留时间 2.94 分钟 (方法 B)。

[0697] 下表 6 中所列的化合物通过使用与上述用于合成实施例 1-3 的化合物的步骤类似的步骤, 使用适当的起始原料 (其是商业上可得的、使用本领域技术人员公知的制备法而制得的或以类似于上述用于其他中间体的路径的方式制得的) 而制备。下列化合物被初步分离成游离碱, 且可转化成用于测试的药学上可接受的盐

[0698] 表 6

[0699]



[0700]

实施例	R	分析数据
124		+ESI (M+H) 515.3; HPLC 滞留时间 2.08 分钟 (方法 A)
125		+ESI (M+H) 511.3; HPLC 滞留时间 2.10 分钟 (方法 A)

[0701] 药理数据

[0702] 生物学实验方案

[0703] 本发明化合物用于治疗动物 (特别是哺乳动物, 例如人) 的疾病 (例如本文中描

述的那些)的用途,可以通过其在本领域技术人员已知的常规测定(包括下述体外和体内测定)中的活性来证明。此类测定还提供了可将本发明化合物的活性与其他已知化合物的活性相比较的方法。

[0704] ACC1 和 ACC2 的活性的直接抑制

[0705] 通过基于标准步骤的方法来证明本发明化合物的 ACC 抑制活性。例如,使用重组人类 ACC1(rhACC1) 和重组人类 ACC2(rhACC2) 的制备物来测定式(1) 化合物对 ACC 活性的直接抑制。可用于测定的重组人类 ACC1 和 ACC2 的代表性序列分别提供于图 1(SEQ ID NO. 1) 和图 2(SEQ ID NO. 2) 中。

[0706] [1]rhACC1 的制备。将 2L 的用包含全长人类 ACC1cDNA 的重组杆状病毒感染的 SF9 细胞悬浮在冰冷冷却的裂解缓冲液(25mM Tris,pH7.5;150mM NaCl;10%甘油;5mM 咪唑(EMD Bioscience;Gibbstown, NJ);2mM TCEP(BioVectra;Charlottetown, 加拿大);Benzonase 核酸酶(10000U/100g 细胞沉淀;Novagen;Madison, WI);无 EDTA-蛋白酶抑制剂混合物(1 片/50mL;Roche Diagnostics;Mannheim, 德国)中。细胞通过 3 轮的冷冻-解冻进行裂解,且以 40,000Xg 离心 40 分钟(4℃)。将上清液直接装载入 HisTrap FF 粗制管柱(GE Healthcare;Piscataway, NJ)中并用高至 0.5M 的咪唑梯度用 20 倍管柱体积(CV)进行洗脱。混合包含 ACC1 的级分,且用 25mM Tris,pH 7.5,2mM TCEP,10%甘油以 1:5 稀释,且直接装载入 CaptoQ(GE Healthcare)管柱且用 NaCl 梯度(高至 1M)用 20 倍 CV 进行洗脱。通过用 λ 磷酸酶(100U/10 μ M 目标蛋白质;New England Biolabs;Beverly, MA)在 4℃下温育 14 小时,从经纯化的 ACC1 除去磷酸基团;添加冈田酸(okadaic acid)(1 μ M 最终浓度;Roche Diagnostics)以抑制磷酸酶。通过在 4℃下透析 6 小时将经纯化的 ACC1 交换至 25mM Tris,pH7.5,2mM TCEP,10%甘油,0.5M NaCl 中。制备等分试样且冷冻于 -80℃。

[0707] [2]rhACC1 抑制的测量。使用 Transcreener ADP 检测 FP 测定试剂盒(Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin),在 Costar#3676(Costar, Cambridge, MA)384-孔板中,使用制造者所推荐的用于 50 μ M ATP 反应的条件测定 hACC1。测定的最终条件为 50mM HEPES、pH7.2、10mM MgCl₂、7.5mM 柠檬酸三钾、2mM DTT、0.1mg/mL BSA、30 μ M 乙酰辅酶 A、50 μ M ATP 和 10mM KHCO₃。通常,10 μ L 反应在 25℃下进行 120 分钟,然后添加 10 μ L Transcreener 停止与检测缓冲剂且将组合物在室温下温育另外 1 小时。使用 620 激发 Cy5FP 一般双镜、620 激发 Cy5FP 滤器、688 发射(S)和 688(P)发射滤器,在 Envision 荧光读数计(PerkinElmer)上获得数据。

[0708] [3]rhACC2 的制备。使用经纯化的重组人类 ACC2(hrACC2) 测量人类 ACC2 抑制。简单地说,从 Cambridge Bioscience Limited 购得 ACC2 的全长 Cytomax 克隆,进行测序,并将其亚克隆到 PCDNA5FRT T0-TOP0(Invitrogen, Carlsbad, CA)中。通过四环素诱导将 ACC2 表达于 CHO 细胞中,并收获于 5L 的具有谷氨酰胺、生物素、潮霉素和杀稻瘟素(blasticidin)的 DMEM/F12 与 1 μ g/mL 四环素中(Invitrogen, Carlsbad, CA)。然后将包含 ACC2 的条件培养基应用至 Softlink Soft Release Avidin 管柱(Promega, Madison, Wisconsin)并用 5mM 生物素进行洗脱。以 0.05mg/mL 的浓度(通过 A280 测定)洗脱 4mg 的 ACC2,其具有 95%的估计的纯度(通过 A280 测定)。在 50mM Tris、200mM NaCl、4mM DTT、2mM EDTA 和 5%甘油中透析经纯化的 ACC2。将收集的蛋白质冷冻和储存于 -80℃,且融解时没有活性损失。为了进行 ACC2 活性的测量和 ACC2 抑制的评估,将测试化合物溶解在 DMSO 中,并以具

有 1% 的终 DMSO 浓度的 5x 储备液的形式添加至 rhACC2 酶。

[0709] [4] 人类 ACC2 抑制的测量。使用 Transcreener ADP 检测 FP 测定试剂盒 (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin), 在 Costar#3676 (Costar, Cambridge, MA) 384-孔板中, 使用制造者所推荐的用于 50 μ M ATP 反应的条件测定 hACC2。测定的最终条件为 50mM HEPES、pH7.2、5mM $MgCl_2$ 、5mM 柠檬酸三钾、2mM DTT、0.1mg/mL BSA、30 μ M 乙酰辅酶 A、50 μ M ATP 和 8mM $KHCO_3$ 。通常, 10 μ L 反应在 25°C 下进行 50 分钟, 然后添加 10 μ L Transcreener 停止与检测缓冲剂且将组合物在室温下温育另外 1 小时。使用 620 激发 Cy5FP 一般双镜、620 激发 Cy5FP 滤器、688 发射 (S) 和 688 (P) 发射滤器, 在 Envision 荧光读数计 (PerkinElmer) 上获得数据。

[0710] 关于上述实施例中所例示的式 (I) 化合物, 使用上述重组 hACC1 和重组 hACC2Transcreener 测定所获得的结果概述在下表中。

[0711]

实施例	hACC1 IC50 (nM)	n	hACC2 IC50 (nM)	n
1	417	3	312	3
2	24.2	8	19	8
3	3920	3	2280	3
4	43	6	38	6
5	227	4	174	4
6	269	3	305	3
7	62	3	47	3
8	27	3	18	3
9	648	3	560	3
10	403	3	498	3
11	88	3	72	3
12	35	3	37	3
13	2040	3	1550	3
14	131	3	91	3
15	251	3	143	3
16	118	3	90	3

[0712]

17	72	3	31	3
18	657	3	719	3
19	1480	4	2010	4
20	336	3	299	3
21	619	3	341	3
22	1250	3	843	3
23	621	3	520	3
24	688	3	320	3
25	259	3	137	3
26	121	3	60	3
27	296	3	132	3
28	158	4	56	4
29	33	3	9.2	3
30	98	3	30	3
31	179	3	96	3
32	154	3	56	3
33	523	3	108	3
34	116	3	50	3
35	487	3	91	3
36	67	3	28	3
37	302	3	127	3
38	364	3	107	3
39	329	4	97	4
40	656	4	177	4
41	164	3	67	3
42	68	3	29	3
43	29	4	11	4
44	26	3	10	3
45	6.6	7	2.1	7
46	36	3	5.3	3
47	21	7	2.7	7
48	30	3	9.2	3
49	8.5	3	3.8	3
50	30	3	7.5	3
51	15	3	4.4	3
52	88	3	17	3
53	47	3	13	3

[0713]

54	21	3	5.1	3
55	14	4	2.6	4
56	7.4	3	1.9	3
57	50	3	13	3
58	149	3	12	3
59	123	3	14	3
60	43	3	14	3
61	94	3	13	3
62	8.4	3	2.1	3
63	160	3	28	3
64	23	4	4.0	4
65	256	3	56	3
66	17	3	2.4	3
67	1340	3	311	3
68	221	3	68	3
69	185	3	28	3
70	5.8	3	2.4	3
71	20	4	5.2	4
72	28	4	5.9	4
73	48	4	5.5	4
74	18	3	3.2	3
75	79	3	11	3
76	5.6	5	1.7	5
77	80	3	8.4	3
78	155	3	34	3
79	216	3	18	3
80	78	3	21	3
81	46	3	5.3	3
82	21	3	6.4	3
83	163	3	19	3
84	194	3	33	3
85	27	3	5.9	3
86	18	3	4.1	3
87	17	3	2.1	3
88	19	4	4.2	4
89	343	3	44	3
90	209	3	31	3

[0714]

91	240	3	51	3
92	244	3	55	3
93	65	3	8.6	3
94	130	3	23	3
95	105	3	9.2	3
96	62	3	7.1	3
97	219	3	45	3
98				
99	23	1	5.6	1
100	62	3	21	3
101	160	3	26	3
102	78	3	12	3
103	73	4	8.9	4
104	89	3	16	3
105	7.4	3	1.5	3
106	7.5	3	2.6	3
107	6.1	3	2.2	3
108	15	3	2.4	3
109	3.4	3	1.0	3
110	5.6	3	1.1	3
111	27	3	3.3	3
112	8.9	3	1.8	3
113	507	3	44	3
114	4820	3	612	3
115	29	4	2.9	4
116	20	4	4.7	4
117	332	4	54	4
118	17	4	2.7	4
119	24	4	2.5	4
120	47	4	6.1	4
121	17	4	2.7	4
122	494	4	77	4
123	78	1	6.3	1
124	6.5	3	1.72	3
125	9.0	3	1.7	3

[0715] “n”用于指测定次数。

[0716] 序列表 1 提供了可用于 Transcreeper 体外测定的重组人类 ACC1 的序列 (SEQ. ID

NO. 1)。

[0717] 序列表 2 提供了可用于 Transcreener 体外测定的重组人类 ACC2 的序列 (SEQ. ID NO. 2)。

[0718] 实验动物的 ACC 抑制的急性体内评估

[0719] 可通过评估其减少来自处理的动物的肝脏和肌肉组织中的丙二酰基-辅酶 A 水平的能力,而体内证实本发明化合物的 ACC 抑制活性。

[0720] 可使用下列方法测量实验动物中丙二酰基-辅酶 A 产生的抑制。

[0721] 在该方法中,在研究之前,将维持于任意采食标准饲料和水的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (225-275g) 随机化。在实验开始之前,给动物喂食或禁食 18 小时。进入光周期 2 小时前,给动物口服施用 5mL/kg (0.5% 甲基纤维素;媒介物) 或适当化合物 (制备于媒介物中)。喂食媒介物对照用于测定丙二酰基-辅酶 A 的基线组织水平,而禁食动物用于测定禁食对丙二酰基-辅酶 A 水平的影响。施用化合物一小时之后,用 CO₂ 使动物窒息且取出组织。特别地,通过心脏穿刺收集血液,且将其置于包含 EDTA 的 BD Microtainer 管 (BD Biosciences, NJ) 中,混合并放在冰上。血浆用于测定药物暴露。取出肝脏和四头肌,立刻冻结夹紧,包装在箔纸中并储存在液氮中。

[0722] 在液态 N₂ 下将组织粉末化以确保取样的均匀性。在 FastPrep FP120 (Thermo Scientific, 速度 = 5.5; 经 45 秒) 中,用 5 倍体积的在 Lysing Matrix A (MP Biomedicals, PN 6910) 中的 10% 三羧酸从组织 (150-200mg) 中提取丙二酰基-辅酶 A。以 15000xg 离心 30 分钟 (Eppendorf Centrifuge 5402) 之后,从细胞碎片中移出包含丙二酰基-辅酶 A 的上清液。将样品稳定冷冻在 -80°C 直到完成分析。

[0723] 可使用下列方法评估分析肝脏和肌肉组织中的丙二酰基辅酶 A 水平。

[0724] 该方法利用下列材料:丙二酰基-辅酶 A 四锂盐和丙二酰基-¹³C₃-辅酶 A 三锂盐,其购自 Isotec (Miamisburg, OH, USA)、过氯酸钠 (Sigma, 目录号 410241)、三氯乙酸 (ACROS, 目录号 42145)、磷酸 (J. T. Baker, 目录号 0260-01)、甲酸铵 (Fluka, 目录号 17843)、甲醇 (HPLC 等级, J. T. Baker, 目录号 9093-33) 和水 (HPLC 等级, J. T. Baker, 4218-03) 用于制造所需的移动相。Strata-X 在线固相萃取管柱, 25 μm, 20mm x 2.0mm I.D. (目录号 00M-S033-B0-CB) 获自 Phenomenex (Torrance, CA, USA)。SunFire C18 逆相管柱, 3.5 μm, 100mm x 3.0mm I.D. (目录号 186002543) 购自 Waters 公司 (Milford, MA, USA)。

[0725] 该方法可利用下列设备进行。使用 Agilent 1100 二元泵、Agilent 1100 四元泵和 2 个 Valco Cheminert 6-通道二位置阀的二维层析。样品经由具有保持于 10°C 的 Peltier 冷却堆栈和 20 μL 取样回路的 LEAP HTC PAL 自动取样器引入。用于自动取样器的针洗液为用于洗涤 1 的 10% 三氯乙酸的水溶液 (w/v) 和用于洗涤 2 的 90:10 甲醇:水。使用 MicroTech Scientific Micro-LC Column Oven 将分析型管柱 (Sunfire) 维持在 35°C。洗脱液在具有 Turbo Ion Spray 的 ABI Sciex API3000 三重四极杆质谱仪上进行分析。

[0726] 使用用于在线固相萃取和逆相层析的不同梯度洗脱条件平行实施二维层析。该方法的一般设计为,第一维用于样品清除和目的分析物的捕获,接着用于从第一维洗脱至第二维的二个维度的简单偶联。随后,解偶联维度,以允许用于定量的来自第二维的分析物的梯度洗脱,同时按顺序制备用于下个样品的第一维。当二个维度简单偶联在一起时,移动相在第一维中的流动与第二维上的分析物洗脱逆向,从而允许获得最佳峰宽、峰形和洗脱时

间。

[0727] HPLC 系统的第一维利用 Phenomenex strata-X 在线固相萃取管柱, 且移动相由用于溶剂 A 的 100mM 过氯酸钠 /0.1% (v/v) 磷酸和用于溶剂 B 的甲醇组成。

[0728] HPLC 系统的第二维利用 Waters SunFire C18 逆相管柱, 且移动相由用于溶剂 A 的 100mM 甲酸铵和用于溶剂 B 的甲醇组成。将梯度的初始条件维持 2 分钟, 在此期间将分析物转移到分析管柱。重要的是, 初始条件具有足够的强度, 以从在线 SPE 管柱洗脱分析物, 而将其保持在分析管柱上。然后, 在洗涤和再平衡步骤之前, 于 4.5 分钟内将梯度线性增加至 74.5% A。

[0729] 当与 HPLC 偶联时, 质谱法是用于定量测量复杂基质中的分析物的高选择性和高敏感的方法, 但其仍受到干扰和抑制。通过将二维 HPLC 与质谱仪偶联, 这些干扰被显著减少。此外, 通过利用三重四极杆质谱仪的多重反应监测 (MRM) 特征, 信噪比被显著改良。

[0730] 对于该测定, 以 2250V 的 TurboIonSpray 电压、以正离子模式运行质谱仪。将雾化气体加热至 450°C。将去簇电位 (DP)、聚焦电位 (FP) 和碰撞能量 (CE) 分别设定为 60、340 和 42V。四极杆 1 (Q1) 分辨率设定为单位分辨率, 且四极杆 3 (Q3) 设定为低。CAD 气体设定为 8。监测的 MRM 转变, 对于丙二酰基辅酶 A 为 :854.1 → 347.0m/z (L. Gao 等人 (2007) J. Chromatogr. B 853, 303-313); 和对于丙二酰基 $^{-13}\text{C}_3$ -辅酶 A 为 :857.1 → 350.0m/z, 具有 200ms 的驻留时间。在分析物的预期洗脱时间附近将洗脱液转移到质谱仪, 否则将其转移至废料以帮助保存来源和改善仪器的耐久性。使用 Analyst 软件 (Applied Biosystems) 将所产生的层析图积分。从在三氯乙酸的 10% 水溶液中制得的标准曲线计算丙二酰基辅酶 A 的组织浓度。

[0731] 包含用于定量组织提取物中的丙二酰基-辅酶 A 的标准曲线的样品制备于 10% (w/v) 三氯乙酸 (TCA) 中且范围为 0.01 至 1pmol/ μL 。将丙二酰基 $^{-13}\text{C}_3$ -辅酶 A (0.4pmol/ μL 的终浓度) 加至各标准曲线成份且样品用作内标准物。

[0732] 制备六个测定内质量对照; 三个来自从禁食动物制备的混合提取物和三个来自从喂食动物制备的混合提取物。这些作为独立样品 (掺入了 0、0.1 或 0.3pmol/ μL ^{12}C -丙二酰基-辅酶 A 以及丙二酰基 $^{-13}\text{C}_3$ -辅酶 A (0.4pmol/ μL)) 进行分析。各测定内质量对照包含 85% 的组织提取物水溶液, 且其余部分由内标准物 (0.4pmol/ μL) 和 ^{12}C -丙二酰基-辅酶 A 构成。在各操作中包括测定间对照; 它们由一个禁食的和一個喂食的四头肌 (quadriceps) 混合样品和 / 或一个禁食的和一個喂食的肝脏混合样品组成。所有此类对照掺入了丙二酰基 $^{-13}\text{C}_3$ -辅酶 A (0.4pmol/ μL)。

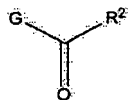
[0733] 本申请中所列举的所有刊物 (包括但不限于授予的专利、专利申请、及期刊文章) 各自以其全文通过引用并入本文中。

[0734] 虽然已参考所公开的实施方案描述了本发明, 但本领域技术人员将理解: 所详述的具体试验只用于举例说明本发明。应理解, 可进行各种修改, 而不背离本发明的精神。因此, 本发明只受限于下列权利要求。

[0735] 本发明涉及如下的技术方案:

[0736] 1. 一种式 (I) 的化合物,

[0737]

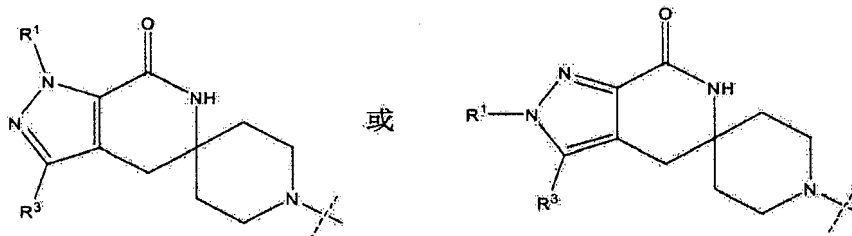


式(I)

[0738] 或其药学上可接受的盐 ; 其中

[0739] G 为

[0740]



[0741] R^1 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 环烷基 ;

[0742] R^2 为苯基 ; 萘基 ; 5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基 ; 其中各 R^2 基任选地经一至三个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、卤素和 $CONH_2$ 的取代基取代 ; 和

[0743] R^3 为氢或 (C_1-C_3) 烷基。

[0744] 2. 项 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为异丙基或叔丁基。

[0745] 3. 项 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吲唑基、喹啉基或异喹啉基, 所述 R^2 任选地独立地经一至二个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基和卤素的取代基单或二取代。

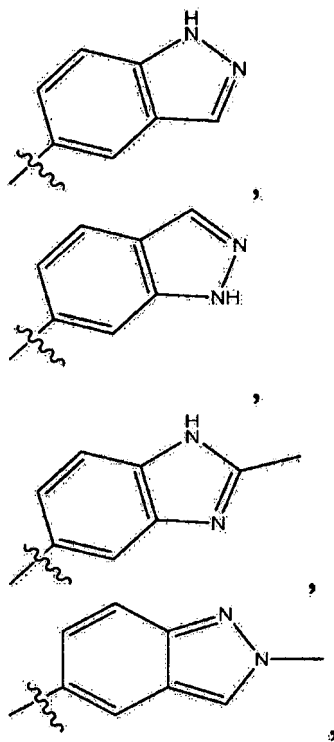
[0746] 4. 项 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为吲唑基、苯并咪唑基或 1H- 吡咯并 [3, 2-b] 吡啶基, 所述 R^2 任选地独立地经一至二个甲基、甲氧基或氯取代。

[0747] 5. 项 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为喹啉基或异喹啉基, 所述 R^2 任选地独立地经一至二个甲基、甲氧基或氯取代。

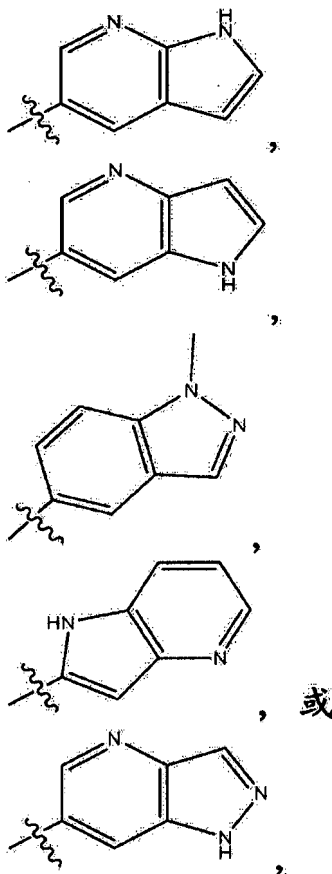
[0748] 6. 项 3 的化合物, 其中 R^3 为氢。

[0749] 7. 项 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为

[0750]



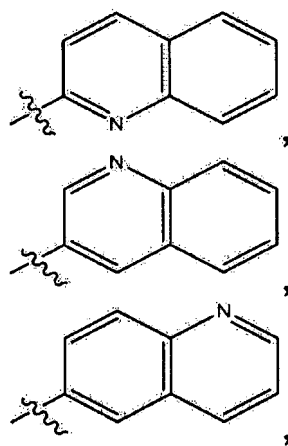
[0751]



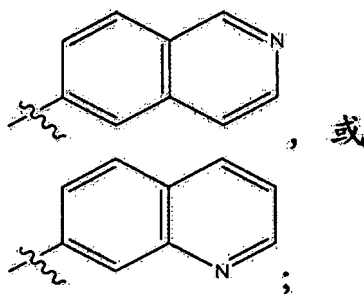
[0752] 其中各 R^2 任选地独立地经一至二个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基及卤素的取代基取代。

[0753] 8. 项 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为

[0754]



[0755]



[0756] 其中各 R^2 任选地经一或二个独立地选自 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基和卤素的取代基取代。

[0757] 9. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

[0758] 1'-异丙基-1-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0759] 1'-异丙基-1-(2-甲基-2H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0760] 1'-异丙基-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;和

[0761] 1'-异丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮。

[0762] 10. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

[0763] 1'-异丙基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0764] 1-(4,8-二甲氧基喹啉-2-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0765] 1'-异丙基-1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;和

[0766] 1'-异丙基-1-(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮。

[0767] 11. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

[0768] 1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0769] 1'-异丙基-1-(7-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0770] 1-(1H-吡唑-5-羰基)-1'-异丙基-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0771] 1'-叔丁基-1-(1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;

[0772] 1'-叔丁基-1-(7-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡唑并[3,4-c]吡啶]-7'(1'H)-酮;和

[0773] 1'-叔丁基-1-(3,7-二甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4',6'-二氢螺[哌啶-4,5'-吡

唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮。

[0774] 12. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

[0775] 1-(7- 氯 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-1'- 异丙基 -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮;

[0776] 1'- 异丙基 -1-(4- 甲氧基 -1H- 吡唑 -6- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮;

[0777] 1-(7- 乙基 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-1'- 异丙基 -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮;

[0778] 1-(3- 乙基 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-1'- 异丙基 -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮; 和

[0779] 1'- 异丙基 -1-(3- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮。

[0780] 13. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

[0781] 1-(1H- 吡唑 -5- 羰基)-2'- 异丙基 -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮;

[0782] 2'- 叔丁基 -1-(1H- 吡唑 -5- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮;

[0783] 2'- 异丙基 -1-(7- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮;

[0784] 1-(3, 7- 二甲基 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-2'- 异丙基 -4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮;

[0785] 2'- 叔丁基 -1-(7- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮;

[0786] 2'- 叔丁基 -1-(3, 7- 二甲基 -1H- 吡唑 -5- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮; 和

[0787] 2'- 异丙基 -1-(2- 甲基 -1H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (2' H)- 酮。

[0788] 14. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

[0789] 1'- 异丙基 -1-(喹啉 -3- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮;

[0790] 1'- 异丙基 -1-(喹啉 -6- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮;

[0791] 1'- 异丙基 -1-(异喹啉 -6- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮;

[0792] 1'- 异丙基 -1-(异喹啉 -7- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮; 和

[0793] 1'- 异丙基 -1-(喹啉 -7- 羰基)-4', 6'- 二氢螺 [哌啶 -4, 5'- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1' H)- 酮。

[0794] 15. 一种药物组合物, 其包含治疗有效量的项 1 的化合物或其药学上可接受的盐,

及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0795] 16. 项 15 的组合物, 其还包含至少一种另外的抗糖尿病剂。

[0796] 17. 项 16 的组合物, 其中所述抗糖尿病剂选自: 二甲双胍、醋酸己脲、氯磺丙脲、特泌胰、格列苯脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列戊脲、格列喹酮、格列索脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、淀粉酶抑肽、苯他丁、阿卡波糖、脂解素、卡格列波糖、乙格列酯、米格列醇、伏格列波糖、普拉米星-Q、沙司他丁、巴格列酮、环格列酮、达格列酮、恩格列酮、伊格列酮、吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮、艾生丁-3、艾生丁-4、曲度奎明、白藜芦醇、西替欧醛萃取物、西他列汀、维达列汀、阿格列汀和沙克列汀。

[0797] 18. 用于治疗动物的 2 型糖尿病、糖尿病相关病症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 或肝脏胰岛素抗性的方法, 其包括, 给需要此类治疗的动物施用治疗有效量的项 1 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0798] 19. 用于治疗动物的 2 型糖尿病、糖尿病相关病症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 或肝脏胰岛素抗性的方法, 其包括, 给需要此类治疗的动物施用项 15 的药物组合物的步骤。

[0799] 20. 用于治疗动物中的通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症的方法, 其包括, 给需要此类治疗的动物施用两种分开的药物组合物的步骤, 所述两种分开的药物组合物包括:

[0800] (i) 第一组合物, 其包含治疗有效量的项 1 的化合物, 和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体; 和

[0801] (ii) 第二组合物, 其包含至少一种选自抗肥胖剂和抗糖尿病剂的另外的药剂, 和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体;

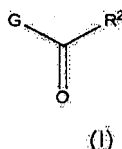
[0802] 其中所述通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症选自: 肥胖、肥胖相关病症、2 型糖尿病、糖尿病相关病症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 和肝脏胰岛素抗性。

[0803] 21. 项 20 的方法, 其中所述抗肥胖剂选自: 地洛他派、米瑞他匹、英普他派、洛卡色林、西替利司他、PYY₃₋₃₆、纳曲酮、油酰雌酮、奥尼匹肽、普兰林肽、特索芬辛、瘦素、利拉糖肽、溴隐亭、奥利司他、艾塞那肽和西布曲明; 和, 所述抗糖尿病剂选自: 二甲双胍、醋酸己脲、氯磺丙脲、特泌胰、格列苯脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列戊脲、格列喹酮、格列索脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、淀粉酶抑肽、苯他丁、阿卡波糖、脂解素、卡格列波糖、乙格列酯、米格列醇、伏格列波糖、普拉米星-Q、沙司他丁、巴格列酮、环格列酮、达格列酮、恩格列酮、伊格列酮、吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮、艾生丁-3、艾生丁-4、曲度奎明、白藜芦醇、西替欧醛萃取物、西他列汀、维达列汀、阿格列汀和沙克列汀。

[0804] 22. 项 1 的化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症。

[0805] 23. 一种式 (I) 的化合物,

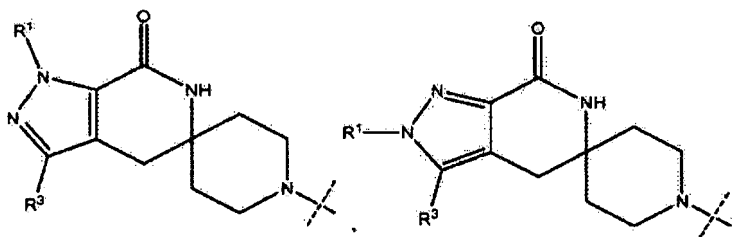
[0806]



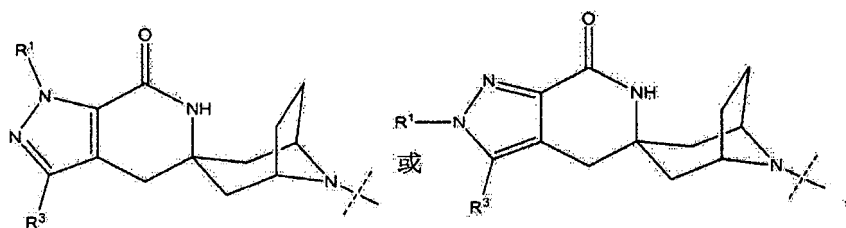
[0807] 或其药学上可接受的盐 ; 其中

[0808] G 为

[0809]



[0810]



[0811] R^1 为 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_5) 环烷基 ;

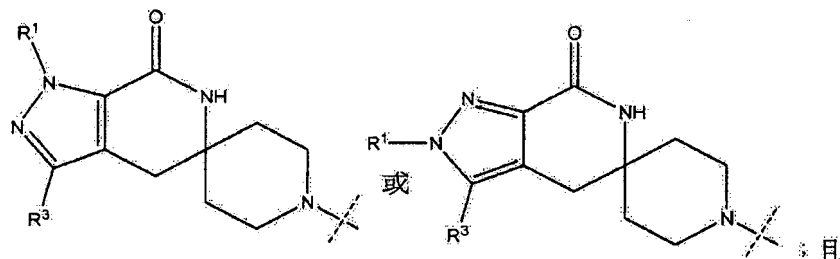
[0812] R^2 为苯基 ; 萘基 ; 5 至 12 员杂芳基或 8 至 12 员稠合杂环芳基 ; 其中各 R^2 基任选地经一至三个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、氰基、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 或 3 至 7 员杂环基的取代基取代, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基任选地经 1 至 5 个氟取代 ;

[0813] R^3 为氢或 (C_1-C_3) 烷基 ; 和

[0814] R^4 和 R^5 在每次出现时, 独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 - (C_1-C_6) 烷基或 3 至 7 员杂环基 ; 其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基 - (C_1-C_6) 烷基任选地经 1 至 5 个氟取代。

[0815] 24. 项 23 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 G 为

[0816]



[0817] R^1 为异丙基或叔丁基。

[0818] 25. 项 24 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为苯并咪唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡啶基或异喹啉基, 所述 R^2 任选地经一至二个独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素或 NR^4R^5 的取代基取代, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基任选地经 1 至 5 个氟取代。

[0819] 26. 项 25 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基

或 1H-吡咯并 [3, 2-b] 吡啶基, 所述 R^2 任选地独立地经一至二个甲基、甲氧基、 NH_2 、 $NHCH_3$ 或氯取代。

[0820] 27. 项 25 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为喹啉基或异喹啉基, 所述 R^2 任选地独立地经一至二个甲基、甲氧基、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NHCH_2CF_3$ 或氯取代。

[0821] 28. 项 24 的化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

[0822] 1-(3, 7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-1'-异丙基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0823] 1-(3, 7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-1'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0824] 1-(3, 7-二甲基-1H-吡啶-5-羰基)-2'-异丙基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0825] 1-(6-甲氧基喹啉-3-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0826] 1-(1-甲氧基异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0827] 1-(3-氯-7-甲基-1H-吡啶-5-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0828] 1-(2-甲氧基喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0829] 1-(2-氨基喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0830] 1-(5-甲氧基喹啉-3-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0831] 1-(2-氨基-1H-苯并 [d] 咪唑-5-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0832] 1-(2-(甲氨基)喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0833] 1-(1-(甲氨基)异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0834] 1-(3-氯-1H-吡啶-6-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0835] 1-(3-氯-1H-吡咯并 [3, 2-b] 吡啶-6-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0836] 1-(2-(甲氨基)喹啉-7-羰基)-1'-异丙基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮;

[0837] 1-(1-(2, 2, 2-三氟乙氨基)喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮; 及

[0838] 1-(1-(乙氨基)异喹啉-7-羰基)-2'-叔丁基-4', 6'-二氢螺[哌啶-4, 5'-吡啶并 [3, 4-c] 吡啶]-7' (1'H)-酮。

[0839] 29. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的项 23 的化合物或其药学上可接受的盐,及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0840] 30. 项 29 的组合物,其还包含至少一种额外的抗糖尿病剂。

[0841] 31. 项 30 的组合物,其中所述抗糖尿病剂选自:二甲双胍、醋酸己脲、氯磺丙脲、特泌胰、格列苯脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列戊脲、格列喹酮、格列索脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、淀粉酶抑肽、萃他丁、阿卡波糖、脂解素、卡格列波糖、乙格列酯、米格列醇、伏格列波糖、普拉米星-Q、沙司他丁、巴格列酮、环格列酮、达格列酮、恩格列酮、伊格列酮、吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮、艾生丁-3、艾生丁-4、曲度奎明、白藜芦醇、GSK2245840、GSK184072、西替欧醛萃取物、西他列汀、维达列汀、阿格列汀、沙克列汀、度格列汀、利拉利汀、ACC 抑制剂、DGAT-1 抑制剂、磷酸二酯酶 (PDE)-10 抑制剂、AMPK 活化剂、美格列奈、淀粉酶抑肽、萃他丁、AL-3688、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994、利拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽、阿必鲁肽、塔司普鲁肽、利西那肽、达拉鲁肽、司美鲁肽、NN-9924、胰岛素促分泌素、脂肪酸氧化抑制剂、A2 拮抗剂、c-jun 氨基-端激酶 (JNK) 抑制剂、葡萄糖激酶活化剂、胰岛素、胰岛素模拟物、糖原磷酸化酶抑制剂、VPAC2 受体激动剂、SGLT2 抑制剂、胰高血糖素受体调节剂、盐皮质激素受体抑制剂、FGF21 衍生物或类似物、TGR5 受体调节剂、GPR119 调节剂、GPR40 激动剂、GPR120 调节剂、高亲和性烟碱酸受体 (HM74A) 活化剂和 SGLT1 抑制剂。

[0842] 32. 用于治疗动物的 2 型糖尿病、糖尿病相关病症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 或肝脏胰岛素抗性的方法,其包括,给需要此类治疗的动物施用治疗有效量的项 23 的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0843] 33. 用于治疗动物的 2 型糖尿病、糖尿病相关病症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 或肝脏胰岛素抗性的方法,其包括,给需要此类治疗的动物施用项 29 的药物组合物的步骤。

[0844] 34. 用于治疗动物中的通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症的方法,其包括,给需要此类治疗的动物施用两种分开的药物组合物的步骤,所述两种分开的药物组合物包括:

[0845] (iii) 第一组合物,其包含治疗有效量的项 23 的化合物,和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体;和

[0846] (iv) 第二组合物,其包含至少一种选自抗肥胖剂和抗糖尿病剂的另外的药剂,和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体;

[0847] 其中所述通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症选自:肥胖、肥胖相关病症、2 型糖尿病、糖尿病相关病症、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 和肝脏胰岛素抗性。

[0848] 35. 项 34 的方法,其中所述抗肥胖剂选自:地洛他派、米瑞他匹、英普他派、R56918 (CAS 号 403987)、CAS 号 913541-47-6、洛卡色林、西替利司他、PYY₃₋₃₆、纳曲酮、油酰雌酮、奥尼匹肽、普兰林肽、特索芬辛、瘦素、利拉糖肽、溴隐亭、奥利司他、AOD-9604 (CAS 号 221231-10-3)、西布曲明、11 β -羟基类固醇脱氢酶-1 (11 β -HSD 1 型) 抑制剂、硬脂酰基-辅酶 A 去饱和酶-1 (SCD-1) 抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素-A (CCK-A) 激动剂、拟交感剂、 β_3 肾上腺素激动剂、促黑激素类似物、5HT_{2c} 激动剂、黑色素浓集激素拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素激动剂、甘丙肽拮抗剂、减食欲剂、神经肽-Y 拮抗剂、PYY₃₋₃₆或其类似

物、拟甲状腺剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、食欲素拮抗剂、胰高血糖素样肽 -1 激动剂、睫状神经营养因子、人类刺鼠相关蛋白质 (AGRP) 抑制剂、组胺 3 拮抗剂或逆激动剂、神经介素 U 激动剂、地洛他派、JTT130、优斯他派、SLx4090、MTP/ApoB 抑制剂、mu 阿片类受体调节剂、MetAp2 抑制剂、MAR-701、ZP2929、食欲素拮抗剂、安非他酮加唑尼沙胺的组合、普兰林肽加美曲普汀的组合、安非他酮加纳曲酮的组合、以及芬特明加托吡酯的组合。

[0849] 36. 项 23 的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶而调节的疾病、病况或病症。

[0001]

序列表

<110> Pfizer Inc.
Griffith, David A
Dow, Robert L.
Bagley, Scott W.
Smith, Aaron

<120> N1/N2-内酰胺乙酰辅酶A羧化酶抑制剂

<130> PC71687A

<150> 61/531,744
<151> 2011-09-07

<150> 61/408,127
<151> 2010-10-29

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2356
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Ala His His His His His His Asp Glu Val Asp Asp Glu Pro Ser
1 5 10 15

Pro Leu Ala Gln Pro Leu Glu Leu Asn Gln His Ser Arg Phe Ile Ile
20 25 30

Gly Ser Val Ser Glu Asp Asn Ser Glu Asp Glu Ile Ser Asn Leu Val
35 40 45

Lys Leu Asp Leu Leu Glu Lys Glu Gly Ser Leu Ser Pro Ala Ser Val
50 55 60

Gly Ser Asp Thr Leu Ser Asp Leu Gly Ile Ser Ser Leu Gln Asp Gly
65 70 75 80

Leu Ala Leu His Ile Arg Ser Ser Met Ser Gly Leu His Leu Val Lys
85 90 95

Gln Gly Arg Asp Arg Lys Lys Ile Asp Ser Gln Arg Asp Phe Thr Val
100 105 110

Ala Ser Pro Ala Glu Phe Val Thr Arg Phe Gly Gly Asn Lys Val Ile
115 120 125

Glu Lys Val Leu Ile Ala Asn Asn Gly Ile Ala Ala Val Lys Cys Met
130 135 140

Arg Ser Ile Arg Arg Trp Ser Tyr Glu Met Phe Arg Asn Glu Arg Ala
145 150 155 160

Ile Arg Phe Val Val Met Val Thr Pro Glu Asp Leu Lys Ala Asn Ala
165 170 175

Glu Tyr Ile Lys Met Ala Asp His Tyr Val Pro Val Pro Gly Gly Pro
180 185 190

[0002]

CN 104774205 A

序 列 表

2/17 页

```

Asn Asn Asn Asn Tyr Ala Asn Val Glu Leu Ile Leu Asp Ile Ala Lys
    195                200                205

Arg Ile Pro Val Gln Ala Val Trp Ala Gly Trp Gly His Ala Ser Glu
    210                215                220

Asn Pro Lys Leu Pro Glu Leu Leu Leu Lys Asn Gly Ile Ala Phe Met
    225                230                235                240

Gly Pro Pro Ser Gln Ala Met Trp Ala Leu Gly Asp Lys Ile Ala Ser
    245                250                255

Ser Ile Val Ala Gln Thr Ala Gly Ile Pro Thr Leu Pro Trp Ser Gly
    260                265                270

Ser Gly Leu Arg Val Asp Trp Gln Glu Asn Asp Phe Ser Lys Arg Ile
    275                280                285

Leu Asn Val Pro Gln Glu Leu Tyr Glu Lys Gly Tyr Val Lys Asp Val
    290                295                300

Asp Asp Gly Leu Gln Ala Ala Glu Glu Val Gly Tyr Pro Val Met Ile
    305                310                315                320

Lys Ala Ser Glu Gly Gly Gly Gly Lys Gly Ile Arg Lys Val Asn Asn
    325                330                335

Ala Asp Asp Phe Pro Asn Leu Phe Arg Gln Val Glu Ala Glu Val Pro
    340                345                350

Gly Ser Pro Ile Phe Val Met Arg Leu Ala Lys Gln Ser Arg His Leu
    355                360                365

Glu Val Gln Ile Leu Ala Asp Gln Tyr Gly Asn Ala Ile Ser Leu Phe
    370                375                380

Gly Arg Asp Cys Ser Val Gln Arg Arg His Gln Lys Ile Ile Glu Glu
    385                390                395                400

Ala Pro Ala Thr Ile Ala Thr Pro Ala Val Phe Glu His Met Glu Gln
    405                410                415

Cys Ala Val Lys Leu Ala Lys Met Val Gly Tyr Val Ser Ala Gly Thr
    420                425                430

Val Glu Tyr Leu Tyr Ser Gln Asp Gly Ser Phe Tyr Phe Leu Glu Leu
    435                440                445

Asn Pro Arg Leu Gln Val Glu His Pro Cys Thr Glu Met Val Ala Asp
    450                455                460

Val Asn Leu Pro Ala Ala Gln Leu Gln Ile Ala Met Gly Ile Pro Leu
    465                470                475                480

Tyr Arg Ile Lys Asp Ile Arg Met Met Tyr Gly Val Ser Pro Trp Gly
    485                490                495

```

[0003]

CN 104774205 A

序 列 表

3/17 页

```

Asp Ser Pro Ile Asp Phe Glu Asp Ser Ala His Val Pro Cys Pro Arg
500                    505                    510

Gly His Val Ile Ala Ala Arg Ile Thr Ser Glu Asn Pro Asp Glu Gly
515                    520                    525

Phe Lys Pro Ser Ser Gly Thr Val Gln Glu Leu Asn Phe Arg Ser Asn
530                    535                    540

Lys Asn Val Trp Gly Tyr Phe Ser Val Ala Ala Ala Gly Gly Leu His
545                    550                    555                    560

Glu Phe Ala Asp Ser Gln Phe Gly His Cys Phe Ser Trp Gly Glu Asn
565                    570                    575

Arg Glu Glu Ala Ile Ser Asn Met Val Val Ala Leu Lys Glu Leu Ser
580                    585                    590

Ile Arg Gly Asp Phe Arg Thr Thr Val Glu Tyr Leu Ile Lys Leu Leu
595                    600                    605

Glu Thr Glu Ser Phe Gln Met Asn Arg Ile Asp Thr Gly Trp Leu Asp
610                    615                    620

Arg Leu Ile Ala Glu Lys Val Gln Ala Glu Arg Pro Asp Thr Met Leu
625                    630                    635                    640

Gly Val Val Cys Gly Ala Leu His Val Ala Asp Val Ser Leu Arg Asn
645                    650                    655

Ser Val Ser Asn Phe Leu His Ser Leu Glu Arg Gly Gln Val Leu Pro
660                    665                    670

Ala His Thr Leu Leu Asn Thr Val Asp Val Glu Leu Ile Tyr Glu Gly
675                    680                    685

Val Lys Tyr Val Leu Lys Val Thr Arg Gln Ser Pro Asn Ser Tyr Val
690                    695                    700

Val Ile Met Asn Gly Ser Cys Val Glu Val Asp Val His Arg Leu Ser
705                    710                    715                    720

Asp Gly Gly Leu Leu Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Tyr Thr Thr Tyr
725                    730                    735

Met Lys Glu Glu Val Asp Arg Tyr Arg Ile Thr Ile Gly Asn Lys Thr
740                    745                    750

Cys Val Phe Glu Lys Glu Asn Asp Pro Ser Val Met Arg Ser Pro Ser
755                    760                    765

Ala Gly Lys Leu Ile Gln Tyr Ile Val Glu Asp Gly Gly His Val Phe
770                    775                    780

Ala Gly Gln Cys Tyr Ala Glu Ile Glu Val Met Lys Met Val Met Thr
785                    790                    795                    800

```

[0004]

CN 104774205 A

序 列 表

4/17 页

```

Leu Thr Ala Val Glu Ser Gly Cys Ile His Tyr Val Lys Arg Pro Gly
      805                      810                      815

Ala Ala Leu Asp Pro Gly Cys Val Leu Ala Lys Met Gln Leu Asp Asn
      820                      825                      830

Pro Ser Lys Val Gln Gln Ala Glu Leu His Thr Gly Ser Leu Pro Arg
      835                      840                      845

Ile Gln Ser Thr Ala Leu Arg Gly Glu Lys Leu His Arg Val Phe His
      850                      855                      860

Tyr Val Leu Asp Asn Leu Val Asn Val Met Asn Gly Tyr Cys Leu Pro
      865                      870                      875                      880

Asp Pro Phe Phe Ser Ser Lys Val Lys Asp Trp Val Glu Arg Leu Met
      885                      890                      895

Lys Thr Leu Arg Asp Pro Ser Leu Pro Leu Leu Glu Leu Gln Asp Ile
      900                      905                      910

Met Thr Ser Val Ser Gly Arg Ile Pro Pro Asn Val Glu Lys Ser Ile
      915                      920                      925

Lys Lys Glu Met Ala Gln Tyr Ala Ser Asn Ile Thr Ser Val Leu Cys
      930                      935                      940

Glu Phe Pro Ser Gln Gln Ile Ala Asn Ile Leu Asp Ser His Ala Ala
      945                      950                      955                      960

Thr Leu Asn Arg Lys Ser Glu Arg Glu Val Phe Phe Met Asn Thr Gln
      965                      970                      975

Ser Ile Val Gln Leu Val Gln Arg Tyr Arg Ser Gly Ile Arg Gly His
      980                      985                      990

Met Lys Ala Val Val Met Asp Leu Leu Arg Gln Tyr Leu Arg Val Glu
      995                      1000                      1005

Thr Gln Phe Gln Asn Gly His Tyr Asp Lys Cys Val Phe Ala Leu
      1010                      1015                      1020

Arg Glu Glu Asn Lys Ser Asp Met Asn Thr Val Leu Asn Tyr Ile
      1025                      1030                      1035

Phe Ser His Ala Gln Val Thr Lys Lys Asn Leu Leu Val Thr Met
      1040                      1045                      1050

Leu Ile Asp Gln Leu Cys Gly Arg Asp Pro Thr Leu Thr Asp Glu
      1055                      1060                      1065

Leu Leu Asn Ile Leu Thr Glu Leu Thr Gln Leu Ser Lys Thr Thr
      1070                      1075                      1080

Asn Ala Lys Val Ala Leu Arg Ala Arg Gln Val Leu Ile Ala Ser
      1085                      1090                      1095

```

[0005]

CN 104774205 A

序 列 表

5/17 页

His Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Arg His Asn Gln Val Glu Ser Ile	1100	1105	1110
Phe Leu Ser Ala Ile Asp Met Tyr Gly His Gln Phe Cys Ile Glu	1115	1120	1125
Asn Leu Gln Lys Leu Ile Leu Ser Glu Thr Ser Ile Phe Asp Val	1130	1135	1140
Leu Pro Asn Phe Phe Tyr His Ser Asn Gln Val Val Arg Met Ala	1145	1150	1155
Ala Leu Glu Val Tyr Val Arg Arg Ala Tyr Ile Ala Tyr Glu Leu	1160	1165	1170
Asn Ser Val Gln His Arg Gln Leu Lys Asp Asn Thr Cys Val Val	1175	1180	1185
Glu Phe Gln Phe Met Leu Pro Thr Ser His Pro Asn Arg Gly Asn	1190	1195	1200
Ile Pro Thr Leu Asn Arg Met Ser Phe Ser Ser Asn Leu Asn His	1205	1210	1215
Tyr Gly Met Thr His Val Ala Ser Val Ser Asp Val Leu Leu Asp	1220	1225	1230
Asn Ser Phe Thr Pro Pro Cys Gln Arg Met Gly Gly Met Val Ser	1235	1240	1245
Phe Arg Thr Phe Glu Asp Phe Val Arg Ile Phe Asp Glu Val Met	1250	1255	1260
Gly Cys Phe Ser Asp Ser Pro Pro Gln Ser Pro Thr Phe Pro Glu	1265	1270	1275
Ala Gly His Thr Ser Leu Tyr Asp Glu Asp Lys Val Pro Arg Asp	1280	1285	1290
Glu Pro Ile His Ile Leu Asn Val Ala Ile Lys Thr Asp Cys Asp	1295	1300	1305
Ile Glu Asp Asp Arg Leu Ala Ala Met Phe Arg Glu Phe Thr Gln	1310	1315	1320
Gln Asn Lys Ala Thr Leu Val Asp His Gly Ile Arg Arg Leu Thr	1325	1330	1335
Phe Leu Val Ala Gln Lys Asp Phe Arg Lys Gln Val Asn Tyr Glu	1340	1345	1350
Val Asp Arg Arg Phe His Arg Glu Phe Pro Lys Phe Phe Thr Phe	1355	1360	1365
Arg Ala Arg Asp Lys Phe Glu Glu Asp Arg Ile Tyr Arg His Leu	1370	1375	1380

[0006]

CN 104774205 A

序 列 表

6/17 页

Glu Pro Ala Leu Ala Phe Gln	Leu Glu Leu Asn Arg	Met Arg Asn
1385	1390	1395
Phe Asp Leu Thr Ala Ile Pro	Cys Ala Asn His Lys	Met His Leu
1400	1405	1410
Tyr Leu Gly Ala Ala Lys Val	Glu Val Gly Thr Glu	Val Thr Asp
1415	1420	1425
Tyr Arg Phe Phe Val Arg Ala	Ile Ile Arg His Ser	Asp Leu Val
1430	1435	1440
Thr Lys Glu Ala Ser Phe Glu	Tyr Leu Gln Asn Glu	Gly Glu Arg
1445	1450	1455
Leu Leu Leu Glu Ala Met Asp	Glu Leu Glu Val Ala	Phe Asn Asn
1460	1465	1470
Thr Asn Val Arg Thr Asp Cys	Asn His Ile Phe Leu	Asn Phe Val
1475	1480	1485
Pro Thr Val Ile Met Asp Pro	Ser Lys Ile Glu Glu	Ser Val Arg
1490	1495	1500
Ser Met Val Met Arg Tyr Gly	Ser Arg Leu Trp Lys	Leu Arg Val
1505	1510	1515
Leu Glu Ala Glu Leu Lys Ile	Asn Ile Arg Leu Thr	Pro Thr Gly
1520	1525	1530
Lys Ala Ile Pro Ile Arg Leu	Phe Leu Thr Asn Glu	Ser Gly Tyr
1535	1540	1545
Tyr Leu Asp Ile Ser Leu Tyr	Lys Glu Val Thr Asp	Ser Arg Thr
1550	1555	1560
Ala Glu Ile Met Phe Gln Ala	Tyr Gly Asp Lys Gln	Gly Pro Leu
1565	1570	1575
His Gly Met Leu Ile Asn Thr	Pro Tyr Val Thr Lys	Asp Leu Leu
1580	1585	1590
Gln Ser Lys Arg Phe Gln Ala	Gln Ser Leu Gly Thr	Thr Tyr Ile
1595	1600	1605
Tyr Asp Ile Pro Glu Met Phe	Arg Gln Ser Leu Ile	Lys Leu Trp
1610	1615	1620
Glu Ser Met Ser Thr Gln Ala	Phe Leu Pro Ser Pro	Pro Leu Pro
1625	1630	1635
Ser Asp Met Leu Thr Tyr Thr	Glu Leu Val Leu Asp	Asp Gln Gly
1640	1645	1650
Gln Leu Val His Met Asn Arg	Leu Pro Gly Gly Asn	Glu Ile Gly
1655	1660	1665

[0007]

CN 104774205 A

序 列 表

7/17 页

Met Val	Ala Trp Lys Met Thr	Phe Lys Ser Pro Glu Tyr Pro Glu
1670	1675	1680
Gly Arg	Asp Ile Ile Val Ile	Gly Asn Asp Ile Thr Tyr Arg Ile
1685	1690	1695
Gly Ser	Phe Gly Pro Gln Glu	Asp Leu Leu Phe Leu Arg Ala Ser
1700	1705	1710
Glu Leu	Ala Arg Ala Glu Gly	Ile Pro Arg Ile Tyr Val Ser Ala
1715	1720	1725
Asn Ser	Gly Ala Arg Ile Gly	Leu Ala Glu Glu Ile Arg His Met
1730	1735	1740
Phe His	Val Ala Trp Val Asp	Pro Glu Asp Pro Tyr Lys Gly Tyr
1745	1750	1755
Arg Tyr	Leu Tyr Leu Thr Pro	Gln Asp Tyr Lys Arg Val Ser Ala
1760	1765	1770
Leu Asn	Ser Val His Cys Glu	His Val Glu Asp Glu Gly Glu Ser
1775	1780	1785
Arg Tyr	Lys Ile Thr Asp Ile	Ile Gly Lys Glu Glu Gly Ile Gly
1790	1795	1800
Pro Glu	Asn Leu Arg Gly Ser	Gly Met Ile Ala Gly Glu Ser Ser
1805	1810	1815
Leu Ala	Tyr Asn Glu Ile Ile	Thr Ile Ser Leu Val Thr Cys Arg
1820	1825	1830
Ala Ile	Gly Ile Gly Ala Tyr	Leu Val Arg Leu Gly Gln Arg Thr
1835	1840	1845
Ile Gln	Val Glu Asn Ser His	Leu Ile Leu Thr Gly Ala Gly Ala
1850	1855	1860
Leu Asn	Lys Val Leu Gly Arg	Glu Val Tyr Thr Ser Asn Asn Gln
1865	1870	1875
Leu Gly	Gly Ile Gln Ile Met	His Asn Asn Gly Val Thr His Cys
1880	1885	1890
Thr Val	Cys Asp Asp Phe Glu	Gly Val Phe Thr Val Leu His Trp
1895	1900	1905
Leu Ser	Tyr Met Pro Lys Ser	Val His Ser Ser Val Pro Leu Leu
1910	1915	1920
Asn Ser	Lys Asp Pro Ile Asp	Arg Ile Ile Glu Phe Val Pro Thr
1925	1930	1935
Lys Thr	Pro Tyr Asp Pro Arg	Trp Met Leu Ala Gly Arg Pro His
1940	1945	1950

[0008]

CN 104774205 A

序 列 表

8/17 页

Pro: Thr 1955	Gln Lys Gly Gln Trp 1960	Leu Ser Gly Phe Phe 1965	Asp Tyr Gly
Ser Phe 1970	Ser Glu Ile Met Gln 1975	Pro Trp Ala Gln Thr 1980	Val Val Val
Gly Arg 1985	Ala Arg Leu Gly Gly 1990	Ile Pro Val Gly Val 1995	Val Ala Val
Glu Thr 2000	Arg Thr Val Glu Leu 2005	Ser Ile Pro Ala Asp 2010	Pro Ala Asn
Leu Asp 2015	Ser Glu Ala Lys Ile 2020	Ile Gln Gln Ala Gly 2025	Gln Val Trp
Phe Pro 2030	Asp Ser Ala Phe Lys 2035	Thr Tyr Gln Ala Ile 2040	Lys Asp Phe
Asn Arg 2045	Glu Gly Leu Pro Leu 2050	Met Val Phe Ala Asn 2055	Trp Arg Gly
Phe Ser 2060	Gly Gly Met Lys Asp 2065	Met Tyr Asp Gln Val 2070	Leu Lys Phe
Gly Ala 2075	Tyr Ile Val Asp Gly 2080	Leu Arg Glu Cys Cys 2085	Gln Pro Val
Leu Val 2090	Tyr Ile Pro Pro Glu 2095	Ala Glu Leu Arg Gly 2100	Gly Ser Trp
Val Val 2105	Ile Asp Ser Ser Ile 2110	Asn Pro Arg His Met 2115	Glu Met Tyr
Ala Asp 2120	Arg Glu Ser Arg Gly 2125	Ser Val Leu Glu Pro 2130	Glu Gly Thr
Val Glu 2135	Ile Lys Phe Arg Arg 2140	Lys Asp Leu Val Lys 2145	Thr Met Arg
Arg Val 2150	Asp Pro Val Tyr Ile 2155	His Leu Ala Glu Arg 2160	Leu Gly Thr
Pro Glu 2165	Leu Ser Thr Ala Glu 2170	Arg Lys Glu Leu Glu 2175	Asn Lys Leu
Lys Glu 2180	Arg Glu Glu Phe Leu 2185	Ile Pro Ile Tyr His 2190	Gln Val Ala
Val Glu 2195	Phe Ala Asp Leu His 2200	Asp Thr Pro Gly Arg 2205	Met Gln Glu
Lys Gly 2210	Val Ile Ser Asp Ile 2215	Leu Asp Trp Lys Thr 2220	Ser Arg Thr
Phe Phe 2225	Tyr Trp Arg Leu Arg 2230	Arg Leu Leu Leu Glu 2235	Asp Leu Val

[0009]

CN 104774205 A

序 列 表

9/17 页

Lys Lys Lys Ile His Asn Ala Asn Pro Glu Leu Thr Asp Gly Gln
 2240 2245 2250
 Ile Gln Ala Met Leu Arg Arg Trp Phe Val Glu Val Glu Gly Thr
 2255 2260 2265
 Val Lys Ala Tyr Val Trp Asp Asn Asn Lys Asp Leu Ala Glu Trp
 2270 2275 2280
 Leu Glu Lys Gln Leu Thr Glu Glu Asp Gly Val His Ser Val Ile
 2285 2290 2295
 Glu Glu Asn Ile Lys Cys Ile Ser Arg Asp Tyr Val Leu Lys Gln
 2300 2305 2310
 Ile Arg Ser Leu Val Gln Ala Asn Pro Glu Val Ala Met Asp Ser
 2315 2320 2325
 Ile Ile His Met Thr Gln His Ile Ser Pro Thr Gln Arg Ala Glu
 2330 2335 2340
 Val Ile Arg Ile Leu Ser Thr Met Asp Ser Pro Ser Thr
 2345 2350 2355
 <210> 2
 <211> 2458
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 2
 Met Val Leu Leu Leu Cys Leu Ser Cys Leu Ile Phe Ser Cys Leu Thr
 1 5 10 15
 Phe Ser Trp Leu Lys Ile Trp Gly Lys Met Thr Asp Ser Lys Pro Ile
 20 25 30
 Thr Lys Ser Lys Ser Glu Ala Asn Leu Ile Pro Ser Gln Glu Pro Phe
 35 40 45
 Pro Ala Ser Asp Asn Ser Gly Glu Thr Pro Gln Arg Asn Gly Glu Gly
 50 55 60
 His Thr Leu Pro Lys Thr Pro Ser Gln Ala Glu Pro Ala Ser His Lys
 65 70 75 80
 Gly Pro Lys Asp Ala Gly Arg Arg Arg Asn Ser Leu Pro Pro Ser His
 85 90 95
 Gln Lys Pro Pro Arg Asn Pro Leu Ser Ser Ser Asp Ala Ala Pro Ser
 100 105 110
 Pro Glu Leu Gln Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Leu Glu Ala Thr
 115 120 125
 Asp Thr Asn Gly Leu Ser Ser Ser Ala Arg Pro Gln Gly Gln Gln Ala
 130 135 140

[0010]

CN 104774205 A

序 列 表

10/17 页

Gly Ser Pro Ser Lys Glu Asp Lys Lys Gln Ala Asn Ile Lys Arg Gln
 145 150 155 160
 Leu Met Thr Asn Phe Ile Leu Gly Ser Phe Asp Asp Tyr Ser Ser Asp
 165 170 175
 Glu Asp Ser Val Ala Gly Ser Ser Arg Glu Ser Thr Arg Lys Gly Ser
 180 185 190
 Arg Ala Ser Leu Gly Ala Leu Ser Leu Glu Ala Tyr Leu Thr Thr Gly
 195 200 205
 Glu Ala Glu Thr Arg Val Pro Thr Met Arg Pro Ser Met Ser Gly Leu
 210 215 220
 His Leu Val Lys Arg Gly Arg Glu His Lys Lys Leu Asp Leu His Arg
 225 230 235 240
 Asp Phe Thr Val Ala Ser Pro Ala Glu Phe Val Thr Arg Phe Gly Gly
 245 250 255
 Asp Arg Val Ile Glu Lys Val Leu Ile Ala Asn Asn Gly Ile Ala Ala
 260 265 270
 Val Lys Cys Met Arg Ser Ile Arg Arg Trp Ala Tyr Glu Met Phe Arg
 275 280 285
 Asn Glu Arg Ala Ile Arg Phe Val Val Met Val Thr Pro Glu Asp Leu
 290 295 300
 Lys Ala Asn Ala Glu Tyr Ile Lys Met Ala Asp His Tyr Val Pro Val
 305 310 315 320
 Pro Gly Gly Pro Asn Asn Asn Asn Tyr Ala Asn Val Glu Leu Ile Val
 325 330 335
 Asp Ile Ala Lys Arg Ile Pro Val Gln Ala Val Trp Ala Gly Trp Gly
 340 345 350
 His Ala Ser Glu Asn Pro Lys Leu Pro Glu Leu Leu Cys Lys Asn Gly
 355 360 365
 Val Ala Phe Leu Gly Pro Pro Ser Glu Ala Met Trp Ala Leu Gly Asp
 370 375 380
 Lys Ile Ala Ser Thr Val Val Ala Gln Thr Leu Gln Val Pro Thr Leu
 385 390 395 400
 Pro Trp Ser Gly Ser Gly Leu Thr Val Glu Trp Thr Glu Asp Asp Leu
 405 410 415
 Gln Gln Gly Lys Arg Ile Ser Val Pro Glu Asp Val Tyr Asp Lys Gly
 420 425 430
 Cys Val Lys Asp Val Asp Glu Gly Leu Glu Ala Ala Glu Arg Ile Gly
 435 440 445

[0011]

CN 104774205 A

序 列 表

11/17 页

```

Phe Pro Leu Met Ile Lys Ala Ser Glu Gly Gly Gly Gly Lys Gly Ile
450                               455                     460

Arg Lys Ala Glu Ser Ala Glu Asp Phe Pro Ile Leu Phe Arg Gln Val
465                               470                     475                     480

Gln Ser Glu Ile Pro Gly Ser Pro Ile Phe Leu Met Lys Leu Ala Gln
485                               490                     495

His Ala Arg His Leu Glu Val Gln Ile Leu Ala Asp Gln Tyr Gly Asn
500                               505                     510

Ala Val Ser Leu Phe Gly Arg Asp Cys Ser Ile Gln Arg Arg His Gln
515                               520                     525

Lys Ile Val Glu Glu Ala Pro Ala Thr Ile Ala Pro Leu Ala Ile Phe
530                               535                     540

Gln Phe Met Gln Gln Cys Ala Ile Arg Leu Ala Lys Thr Val Gly Tyr
545                               550                     555                     560

Val Ser Ala Gly Thr Val Glu Tyr Leu Tyr Ser Gln Asp Gly Ser Phe
565                               570                     575

His Phe Leu Glu Leu Asn Pro Arg Leu Gln Val Glu His Pro Cys Thr
580                               585                     590

Glu Met Ile Ala Asp Val Asn Leu Pro Ala Ala Gln Leu Gln Ile Ala
595                               600                     605

Met Gly Val Pro Leu His Arg Leu Lys Asp Ile Arg Leu Leu Tyr Gly
610                               615                     620

Glu Ser Pro Trp Gly Val Thr Pro Ile Ser Phe Glu Thr Pro Ser Asn
625                               630                     635                     640

Pro Pro Leu Ala Arg Gly His Val Ile Ala Ala Arg Ile Thr Ser Glu
645                               650                     655

Asn Pro Asp Glu Gly Phe Lys Pro Ser Ser Gly Thr Val Gln Glu Leu
660                               665                     670

Asn Phe Arg Ser Ser Lys Asn Val Trp Gly Tyr Phe Ser Val Ala Ala
675                               680                     685

Thr Gly Gly Leu His Glu Phe Ala Asp Ser Gln Phe Gly His Cys Phe
690                               695                     700

Ser Trp Gly Glu Asn Arg Glu Glu Ala Ile Ser Asn Met Val Val Ala
705                               710                     715                     720

Leu Lys Glu Leu Ser Ile Arg Gly Asp Phe Arg Thr Thr Val Glu Tyr
725                               730                     735

Leu Ile Asn Leu Leu Glu Thr Glu Ser Phe Gln Asn Asn Asp Ile Asp
740                               745                     750

```

[0012]

CN 104774205 A

序 列 表

12/17 页

```

Thr Gly Trp Leu Asp Tyr Leu Ile Ala Glu Lys Val Gln Ala Glu Lys
755                               760                               765

Pro Asp Ile Met Leu Gly Val Val Cys Gly Ala Leu Asn Val Ala Asp
770                               775                               780

Ala Met Phe Arg Thr Cys Met Thr Asp Phe Leu His Ser Leu Glu Arg
785                               790                               795                               800

Gly Gln Val Leu Pro Ala Asp Ser Leu Leu Asn Leu Val Asp Val Glu
805                               810                               815

Leu Ile Tyr Gly Gly Val Lys Tyr Ile Leu Lys Val Ala Arg Gln Ser
820                               825                               830

Leu Thr Met Phe Val Leu Ile Met Asn Gly Cys His Ile Glu Ile Asp
835                               840                               845

Ala His Arg Leu Asn Asp Gly Gly Leu Leu Leu Ser Tyr Asn Gly Asn
850                               855                               860

Ser Tyr Thr Thr Tyr Met Lys Glu Glu Val Asp Ser Tyr Arg Ile Thr
865                               870                               875                               880

Ile Gly Asn Lys Thr Cys Val Phe Glu Lys Glu Asn Asp Pro Thr Val
885                               890                               895

Leu Arg Ser Pro Ser Ala Gly Lys Leu Thr Gln Tyr Thr Val Glu Asp
900                               905                               910

Gly Gly His Val Glu Ala Gly Ser Ser Tyr Ala Glu Met Glu Val Met
915                               920                               925

Lys Met Ile Met Thr Leu Asn Val Gln Glu Arg Gly Arg Val Lys Tyr
930                               935                               940

Ile Lys Arg Pro Gly Ala Val Leu Glu Ala Gly Cys Val Val Ala Arg
945                               950                               955                               960

Leu Glu Leu Asp Asp Pro Ser Lys Val His Pro Ala Glu Pro Phe Thr
965                               970                               975

Gly Glu Leu Pro Ala Gln Gln Thr Leu Pro Ile Leu Gly Glu Lys Leu
980                               985                               990

His Gln Val Phe His Ser Val Leu Glu Asn Leu Thr Asn Val Met Ser
995                               1000                               1005

Gly Phe Cys Leu Pro Glu Pro Val Phe Ser Ile Lys Leu Lys Glu
1010                               1015                               1020

Trp Val Gln Lys Leu Met Met Thr Leu Arg His Pro Ser Leu Pro
1025                               1030                               1035

Leu Leu Glu Leu Gln Glu Ile Met Thr Ser Val Ala Gly Arg Ile
1040                               1045                               1050

```

[0013]

CN 104774205 A

序 列 表

13/17 页

Pro Ala	Pro Val Glu Lys Ser	Val Arg Arg Val Met	Ala Gln Tyr
1055	1060	1065	
Ala Ser	Asn Ile Thr Ser Val	Leu Cys Gln Phe Pro	Ser Gln Gln
1070	1075	1080	
Ile Ala	Thr Ile Leu Asp Cys	His Ala Ala Thr Leu	Gln Arg Lys
1085	1090	1095	
Ala Asp	Arg Glu Val Phe Phe	Ile Asn Thr Gln Ser	Ile Val Gln
1100	1105	1110	
Leu Val	Gln Arg Tyr Arg Ser	Gly Ile Arg Gly Tyr	Met Lys Thr
1115	1120	1125	
Val Val	Leu Asp Leu Leu Arg	Arg Tyr Leu Arg Val	Glu His His
1130	1135	1140	
Phe Gln	Gln Ala His Tyr Asp	Lys Cys Val Ile Asn	Leu Arg Gln
1145	1150	1155	
Gln Phe	Lys Pro Asp Met Ser	Gln Val Leu Asp Cys	Ile Phe Ser
1160	1165	1170	
His Ala	Gln Val Ala Lys Lys	Asn Gln Leu Val Ile	Met Leu Ile
1175	1180	1185	
Asp Glu	Leu Cys Gly Pro Asp	Pro Ser Leu Ser Asp	Glu Leu Ile
1190	1195	1200	
Ser Ile	Leu Asn Glu Leu Thr	Gln Leu Ser Lys Ser	Glu His Cys
1205	1210	1215	
Lys Val	Ala Leu Arg Ala Arg	Gln Ile Leu Ile Ala	Ser His Leu
1220	1225	1230	
Pro Ser	Tyr Glu Leu Arg His	Asn Gln Val Glu Ser	Ile Phe Leu
1235	1240	1245	
Ser Ala	Ile Asp Met Tyr Gly	His Gln Phe Cys Pro	Glu Asn Leu
1250	1255	1260	
Lys Lys	Leu Ile Leu Ser Glu	Thr Thr Ile Phe Asp	Val Leu Pro
1265	1270	1275	
Thr Phe	Phe Tyr His Ala Asn	Lys Val Val Cys Met	Ala Ser Leu
1280	1285	1290	
Glu Val	Tyr Val Arg Arg Gly	Tyr Ile Ala Tyr Glu	Leu Asn Ser
1295	1300	1305	
Leu Gln	His Arg Gln Leu Pro	Asp Gly Thr Cys Val	Val Glu Phe
1310	1315	1320	
Gln Phe	Met Leu Pro Ser Ser	His Pro Asn Arg Met	Thr Val Pro
1325	1330	1335	

[0014]

CN 104774205 A

序 列 表

14/17 页

Ile Ser 1340	Ile Thr Asn Pro Asp 1345	Leu Leu Arg His Ser 1350	Thr Glu Leu
Phe Met 1355	Asp Ser Gly Phe Ser 1360	Pro Leu Cys Gln Arg 1365	Met Gly Ala
Met Val 1370	Ala Phe Arg Arg Phe 1375	Glu Asp Phe Thr Arg 1380	Asn Phe Asp
Glu Val 1385	Ile Ser Cys Phe Ala 1390	Asn Val Pro Lys Asp 1395	Thr Pro Leu
Phe Ser 1400	Glu Ala Arg Thr Ser 1405	Leu Tyr Ser Glu Asp 1410	Asp Cys Lys
Ser Leu 1415	Arg Glu Glu Pro Ile 1420	His Ile Leu Asn Val 1425	Ser Ile Gln
Cys Ala 1430	Asp His Leu Gln Asp 1435	Glu Ala Leu Val Pro 1440	Ile Leu Arg
Thr Phe 1445	Val Gln Ser Lys Lys 1450	Asn Ile Leu Val Asp 1455	Tyr Gly Leu
Arg Arg 1460	Ile Thr Phe Leu Ile 1465	Ala Gln Glu Lys Glu 1470	Phe Pro Lys
Phe Phe 1475	Thr Phe Arg Ala Arg 1480	Asp Glu Phe Ala Glu 1485	Asp Arg Ile
Tyr Arg 1490	His Leu Glu Pro Ala 1495	Leu Ala Phe Gln Leu 1500	Glu Leu Asn
Arg Met 1505	Arg Asn Phe Asp Leu 1510	Thr Ala Val Pro Cys 1515	Ala Asn His
Lys Met 1520	His Leu Tyr Leu Gly 1525	Ala Ala Lys Val Lys 1530	Glu Gly Val
Glu Val 1535	Thr Asp His Arg Phe 1540	Phe Ile Arg Ala Ile 1545	Ile Arg His
Ser Asp 1550	Leu Ile Thr Lys Glu 1555	Ala Ser Phe Glu Tyr 1560	Leu Gln Asn
Glu Gly 1565	Glu Arg Leu Leu Leu 1570	Glu Ala Met Asp Glu 1575	Leu Glu Val
Ala Phe 1580	Asn Asn Thr Ser Val 1585	Arg Thr Asp Cys Asn 1590	His Ile Phe
Leu Asn 1595	Phe Val Pro Thr Val 1600	Ile Met Asp Pro Phe 1605	Lys Ile Glu
Glu Ser 1610	Val Arg Tyr Met Val 1615	Met Arg Tyr Gly Ser 1620	Arg Leu Trp

[0015]

CN 104774205 A

序 列 表

15/17 页

Lys Leu Arg Val Leu Gln Ala Glu Val Lys Ile Asn Ile Arg Gln 1625 1630 1635
Thr Thr Thr Gly Ser Ala Val Pro Ile Arg Leu Phe Ile Thr Asn 1640 1645 1650
Glu Ser Gly Tyr Tyr Leu Asp Ile Ser Leu Tyr Lys Glu Val Thr 1655 1660 1665
Asp Ser Arg Ser Gly Asn Ile Met Phe His Ser Phe Gly Asn Lys 1670 1675 1680
Gln Gly Pro Gln His Gly Met Leu Ile Asn Thr Pro Tyr Val Thr 1685 1690 1695
Lys Asp Leu Leu Gln Ala Lys Arg Phe Gln Ala Glu Thr Leu Gly 1700 1705 1710
Thr Thr Tyr Ile Tyr Asp Phe Pro Gln Met Phe Arg Gln Ala Leu 1715 1720 1725
Phe Lys Leu Trp Gly Ser Pro Asp Lys Tyr Pro Lys Asp Ile Leu 1730 1735 1740
Thr Tyr Thr Glu Leu Val Leu Asp Ser Gln Gly Gln Leu Val Glu 1745 1750 1755
Met Asn Arg Leu Pro Gly Gly Asn Glu Val Gly Met Val Ala Phe 1760 1765 1770
Lys Met Arg Phe Lys Thr Gln Glu Tyr Pro Glu Gly Arg Asp Val 1775 1780 1785
Ile Val Ile Gly Asn Asp Ile Thr Phe Arg Ile Gly Ser Phe Gly 1790 1795 1800
Pro Gly Glu Asp Leu Leu Tyr Leu Arg Ala Ser Glu Met Ala Arg 1805 1810 1815
Ala Glu Gly Ile Pro Lys Ile Tyr Val Ala Ala Asn Ser Gly Ala 1820 1825 1830
Arg Ile Gly Met Ala Glu Glu Ile Lys His Met Phe His Val Ala 1835 1840 1845
Trp Val Asp Pro Glu Asp Pro His Lys Gly Phe Lys Tyr Leu Tyr 1850 1855 1860
Leu Thr Pro Gln Asp Tyr Thr Arg Ile Ser Ser Leu Asn Ser Val 1865 1870 1875
His Cys Lys His Ile Glu Glu Gly Gly Glu Ser Arg Tyr Met Ile 1880 1885 1890
Thr Asp Ile Ile Gly Lys Asp Asp Gly Leu Gly Val Glu Asn Leu 1895 1900 1905

[0016]

Arg Gly 1910	Ser Gly Met Ile Ala 1915	Gly Glu Ser Ser Leu 1920	Ala Tyr Glu
Glu Ile 1925	Val Thr Ile Ser Leu 1930	Val Thr Cys Arg Ala 1935	Ile Gly Ile
Gly Ala 1940	Tyr Leu Val Arg Leu 1945	Gly Gln Arg Val Ile 1950	Gln Val Glu
Asn Ser 1955	His Ile Ile Leu Thr 1960	Gly Ala Ser Ala Leu 1965	Asn Lys Val
Leu Gly 1970	Arg Glu Val Tyr Thr 1975	Ser Asn Asn Gln Leu 1980	Gly Gly Val
Gln Ile 1985	Met His Tyr Asn Gly 1990	Val Ser His Ile Thr 1995	Val Pro Asp
Asp Phe 2000	Glu Gly Val Tyr Thr 2005	Ile Leu Glu Trp Leu 2010	Ser Tyr Met
Pro Lys 2015	Asp Asn His Ser Pro 2020	Val Pro Ile Ile Thr 2025	Pro Thr Asp
Pro Ile 2030	Asp Arg Glu Ile Glu 2035	Phe Leu Pro Ser Arg 2040	Ala Pro Tyr
Asp Pro 2045	Arg Trp Met Leu Ala 2050	Gly Arg Pro His Pro 2055	Thr Leu Lys
Gly Thr 2060	Trp Gln Ser Gly Phe 2065	Phe Asp His Gly Ser 2070	Phe Lys Glu
Ile Met 2075	Ala Pro Trp Ala Gln 2080	Thr Val Val Thr Gly 2085	Arg Ala Arg
Leu Gly 2090	Gly Ile Pro Val Gly 2095	Val Ile Ala Val Glu 2100	Thr Arg Thr
Val Glu 2105	Val Ala Val Pro Ala 2110	Asp Pro Ala Asn Leu 2115	Asp Ser Glu
Ala Lys 2120	Ile Ile Gln Gln Ala 2125	Gly Gln Val Trp Phe 2130	Pro Asp Ser
Ala Tyr 2135	Lys Thr Ala Gln Ala 2140	Ile Lys Asp Phe Asn 2145	Arg Glu Lys
Leu Pro 2150	Leu Met Ile Phe Ala 2155	Asn Trp Arg Gly Phe 2160	Ser Gly Gly
Met Lys 2165	Asp Met Tyr Asp Gln 2170	Val Leu Lys Phe Gly 2175	Ala Tyr Ile
Val Asp 2180	Gly Leu Arg Gln Tyr 2185	Lys Gln Pro Ile Leu 2190	Ile Tyr Ile

[0017]

CN 104774205 A

序 列 表

17/17 页

Pro. Pro 2195	Tyr Ala Glu Leu Arg 2200	Gly Gly Ser Trp Val Val Ile Asp 2205
Ala Thr 2210	Ile Asn Pro Leu Cys 2215	Ile Glu Met Tyr Ala Asp Lys Glu 2220
Ser Arg 2225	Gly Gly Val Leu Glu 2230	Pro Glu Gly Thr Val Glu Ile Lys 2235
Phe Arg 2240	Lys Lys Asp Leu Ile 2245	Lys Ser Met Arg Arg Ile Asp Pro 2250
Ala Tyr 2255	Lys Lys Leu Met Glu 2260	Gln Leu Gly Glu Pro Asp Leu Ser 2265
Asp Lys 2270	Asp Arg Lys Asp Leu 2275	Glu Gly Arg Leu Lys Ala Arg Glu 2280
Asp Leu 2285	Leu Leu Pro Ile Tyr 2290	His Gln Val Ala Val Gln Phe Ala 2295
Asp Phe 2300	His Asp Thr Pro Gly 2305	Arg Met Leu Glu Lys Gly Val Ile 2310
Ser Asp 2315	Ile Leu Glu Trp Lys 2320	Thr Ala Arg Thr Phe Leu Tyr Trp 2325
Arg Leu 2330	Arg Arg Leu Leu Leu 2335	Glu Asp Gln Val Lys Gln Glu Ile 2340
Leu Gln 2345	Ala Ser Gly Glu Leu 2350	Ser His Val His Ile Gln Ser Met 2355
Leu Arg 2360	Arg Trp Phe Val Glu 2365	Thr Glu Gly Ala Val Lys Ala Tyr 2370
Leu Trp 2375	Asp Asn Asn Gln Val 2380	Val Val Gln Trp Leu Glu Gln His 2385
Trp Gln 2390	Ala Gly Asp Gly Pro 2395	Arg Ser Thr Ile Arg Glu Asn Ile 2400
Thr Tyr 2405	Leu Lys His Asp Ser 2410	Val Leu Lys Thr Ile Arg Gly Leu 2415
Val Glu 2420	Glu Asn Pro Glu Val 2425	Ala Val Asp Cys Val Ile Tyr Leu 2430
Ser Gln 2435	His Ile Ser Pro Ala 2440	Glu Arg Ala Gln Val Val His Leu 2445
Leu Ser 2450	Thr Met Asp Ser Pro 2455	Ala Ser Thr

IHC150095 ABSTRACT

The invention provides a compound of Formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein G is Formula (II), Formula (III), Formula (IV) and Formula (V) R^1 , R^2 and R^3 are as described herein; pharmaceutical compositions thereof; and the use thereof in treating diseases, conditions or disorders modulated by the inhibition of an acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) in an animal.