

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580046700.3

[51] Int. Cl.

*C07D 401/10 (2006.01)*

*A61K 31/44 (2006.01)*

*C07D 403/10 (2006.01)*

*A61K 31/497 (2006.01)*

[43] 公开日 2008 年 1 月 9 日

[11] 公开号 CN 101103016A

[22] 申请日 2005.11.17

[21] 申请号 200580046700.3

[30] 优先权

[32] 2004.11.18 [33] US [31] 60/628,933

[86] 国际申请 PCT/US2005/041763 2005.11.17

[87] 国际公布 WO2006/055752 英 2006.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.16

[71] 申请人 因塞特公司

地址 美国德拉华州

[72] 发明人 W·姚 C·何 J·卓

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 黄可峻

权利要求书 22 页 说明书 104 页

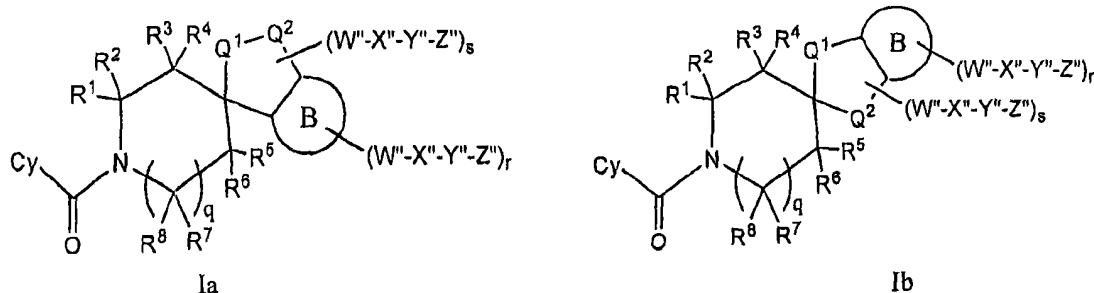
[54] 发明名称

11- $\beta$  羟基类固醇脱氢酶 1 型抑制剂及其使用方法

[57] 摘要

本发明涉及 11- $\beta$  羟基类固醇脱氢酶 1 型抑制剂、盐皮质激素受体(MR)拮抗剂及其药用组合物。本发明化合物可用于治疗各种与 11- $\beta$  羟基类固醇脱氢酶 1 型的表达或活性有关的疾病和/或与醛固酮过量有关的疾病。

1. 一种式 Ia 或 Ib 的化合物:



或其药学上可接受的盐或前药, 其中:

Cy 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基, 所述基团各自被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 任选取代;

Q<sup>1</sup> 为 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>NH;

Q<sup>2</sup> 为 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>NH;

B 环为与含 Q<sup>1</sup> 和 Q<sup>2</sup> 的环稠合的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 各自独立为 H 或-W'-X'-Y'-Z';

或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基, 所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代;

或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基, 所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代;

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基, 所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代;

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基, 所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代;

或  $R^1$  和  $R^5$  一起形成被 1 或 2 个  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代的  $C_{1-4}$  亚烷基桥;

或  $R^3$  和  $R^5$  一起形成被 1 或 2 个  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代的  $C_{1-4}$  亚烷基桥;

U 不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

T 不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、芳基、芳氧基、环烷基、杂芳基、杂芳氧基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基被一个或多个以下的基团任选取代: 卤代、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

W、 $W'$  和  $W''$  各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

X、 $X'$  和  $X''$  各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基被一个或多个以下的基团任选取代: 卤代、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

Y、 $Y'$  和  $Y''$  各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、

2 或 3 个以下的基团任选取代：卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基；

Z、Z'和 Z''各自独立为 H、卤代、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代：卤代、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  羟基烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $-C_{1-4}$  烷基  $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$  或  $S(O)_2NR^cR^d$ ；

其中两个 -W-X-Y-Z 与它们二者连接的原子一起任选形成被 1、2 或 3 个 -W''-X''-Y''-Z''任选取代的 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基；

其中两个 -W'-X'-Y'-Z'与它们二者连接的原子一起任选形成被 1、2 或 3 个 -W''-X''-Y''-Z''任选取代的 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基；

其中 -W-X-Y-Z 不为 H；

其中 -W'-X'-Y'-Z'不为 H；

其中 -W''-X''-Y''-Z''不为 H；

$R^a$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^b$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

$R^c$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、芳基烷基或环烷基烷基；

或  $R^c$  和  $R^d$  与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6-或 7 元杂环烷基；

$R^e$  和  $R^f$  各自独立为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、芳基、环烷基、芳基烷基或环烷基烷基；

或  $R^e$  和  $R^f$  与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6-或 7 元杂环烷基；

q 为 0、1 或 2；

r 为 0、1 或 2；且

s 为 0、1 或 2；

条件是：

a) 当化合物具有式 Ia， $Q^1$  为 CO，且  $Q^2$  为 NH 时，则 s 为 0；

b) 当化合物具有式 Ia， $Q^1$  为  $CH_2$ ， $Q^2$  为  $CH_2$ ，且 q 为 1 时，则 r 为 1 或 2；

c) 当化合物具有式 Ib， $Q^1$  为 NH，且  $Q^2$  为 CONH 时，则 s 为 0；

d) 当化合物具有式 Ib， $Q^1$  为 CO， $Q^2$  为 NH 时，则 r 为 1 或 2；

和

e) Cy 不为被 1 或 2 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的环丙基。

2. 权利要求 1 的化合物，所述化合物具有式 Ia。

3. 权利要求 1 的化合物，所述化合物具有式 Ib。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 Cy 为被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的芳基或杂芳基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 Cy 为被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的苯基。

6. 权利要求 1 的化合物，所述化合物具有式 Ia，其中  $Q^1$  和  $Q^2$  各自独立为 O、S、NH、 $CH_2$ 、CO、CS、SO 或  $SO_2$ ，其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被-W"-X"-Y"-Z"任选取代。

7. 权利要求 1 的化合物，所述化合物具有式 Ia，其中  $Q^1$  为 O、NH、CO 或  $CH_2$ ，且  $Q^2$  为 CO、 $CH_2$ 、NH、 $NHCH_2$  或  $SO_2$ ，其中所述 NH、 $NHCH_2$  和  $CH_2$  各自被-W"-X"-Y"-Z"任选取代。

8. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有式 Ia, 其中  $Q^1$  为 O, 且  $Q^2$  为 CO。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 B 环为苯基或吡啶基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自为 H。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 q 为 0。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 q 为 1。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 s 为 0。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中 r 为 0。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 -U-T-W-X-Y-Z 为卤代、氰基、 $C_{1-4}$  氰基烷基、硝基、 $C_{1-4}$  硝基烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、OH、 $C_{1-8}$  烷氧基烷基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中 U 和 T 不存在。

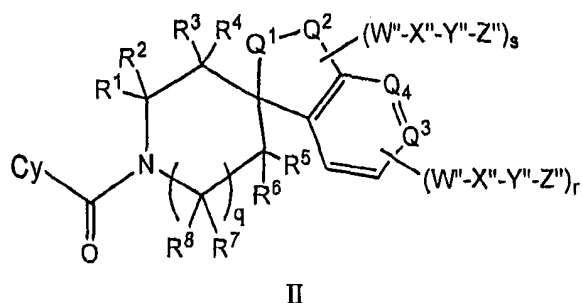
17. 权利要求 1 的化合物, 其中:

-U-T-W-X-Y-Z 为卤代、 $C_{1-6}$  烷基、氨基、OH、 $OC(O)R^b$ 、Z、-O-Z、-O-( $C_{1-4}$  烷基)-Z 或 -NHC(O)-Z; 且

Z 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 所述基团各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  羟基烷基、杂环烷基、CN、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、- $C_{1-4}$  烷基- $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $NR^cS(O)_2R^b$ 。

18. 权利要求 1 的化合物, 其中 -W'-X'-Y'-Z' 为卤代、氰基、 $C_{1-4}$  氰基烷基、硝基、 $C_{1-4}$  硝基烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、OH、 $C_{1-8}$  烷氧基烷基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

19. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有式 II:



其中:

$Q^3$  和  $Q^4$  各自独立为 CH 或 N;

$r$  为 0、1 或 2; 且

$s$  为 0、1 或 2。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^1$  为 O、NH、 $CH_2$  或 CO, 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

21. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^2$  为 O、S、NH、 $CH_2$ 、CO 或  $SO_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

22. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为 CO, 而另一个为 O、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

23. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为  $CH_2$ , 而另一个为 O、S、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

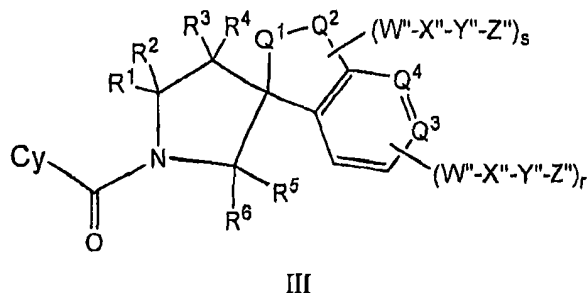
24. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为 O, 而另一个为 CO 或 CONH, 其中所述 CONH 被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

25. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^3$  为被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代的 CH。

26. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^3$  为 N。

27. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^4$  为被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代的 CH。

28. 权利要求 19 的化合物, 其中  $Q^4$  为 N。
29. 权利要求 19 的化合物, 其中  $r$  为 0 或 1。
30. 权利要求 19 的化合物, 其中  $s$  为 0 或 1。
31. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有式 III:



其中:

- $Q^3$  和  $Q^4$  各自独立为 CH 或 N;
- $r$  为 0、1 或 2; 且
- $s$  为 0、1 或 2。
32. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^1$  为 O、NH、 $CH_2$  或 CO, 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。
33. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^2$  为 O、S、NH、 $CH_2$ 、CO 或  $SO_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。
34. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为 CO, 而另一个为 O、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。
35. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为  $CH_2$ , 而另一个为 O、S、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自任选被  $-W''-X''-Y''-Z''$  取代。
36. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为 O, 而另一个为 CO 或 CONH, 其中所述 CONH 被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

37. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^3$  为被-W"-X"-Y"-Z"任选取代的 CH。

38. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^3$  为 N。

39. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^4$  为被-W"-X"-Y"-Z"任选取代的 CH。

40. 权利要求 31 的化合物, 其中  $Q^4$  为 N。

41. 权利要求 31 的化合物, 其中 r 为 0 或 1。

42. 权利要求 31 的化合物, 其中 s 为 0 或 1。

43. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

- 1) (1R)-1'-(4-苯氧基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 2) 1'-(3-苯氧基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 3) (1R)-1'-(3-溴苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 4) (1R)-1'-[4-(苄氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 5) (1R)-1'-[4-(环己氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 6) (1R)-1'-[4-(吡啶-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 7) (1R)-1'-[4-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 8) (1R)-1'-[3-(2-氯苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 9) (1R)-1'-[3-(3-氯苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 10) (1R)-1'-[3-(4-氯苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 11) (1R)-1'-(联苯-4-基羰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;

- 12) (1R)-1'-[2-氟-4-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 13) (1R)-1'-[2-氯-4-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 14) (1R)-1'-{2-氯-4-[(3-氯吡嗪-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 15) (1R)-1'-{2-氯-4-[(3,6-二甲基吡嗪-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 16) (1R)-1'-[2-氯-4-(喹啉-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 17) (1R)-1'-[2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 18) (1R)-1'-{4-[(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)氧基]-2-氯苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 19) (1R)-1'-{2-氯-4-[(4-氯嘧啶-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 20) (1R)-1'-{2-氯-4-[(6-氯-9H-嘌呤-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 21) (1R)-1'-{2-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 22) (1R)-1'-(4-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 23) (1R)-1'-[2-氯-5-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 24) (1R)-1'-(4-氨基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 25) 4-氟-N-{4-[(3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)羰基]苯基}苯甲酰胺;

- 26) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯;
- 27) (1R)-1'-(2-氯-4-哌嗪-1-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮二盐酸盐;
- 28) (1R)-1'-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 29) (1R)-1'-[2-氯-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 30) (1R)-1'-[4-(4-丁酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 31) (1R)-1'-{2-氯-4-[4-(环丙基羰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 32) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸甲酯;
- 33) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸乙酯;
- 34) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙酯;
- 35) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丁酯;
- 36) (1R)-1'-{2-氯-4-[4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 37) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯;
- 38) (1R)-1'-(2-甲基-4-哌嗪-1-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮二盐酸盐;
- 39) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸甲酯;

- 40) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸乙酯;
- 41) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙酯;
- 42) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙-2-炔-1-基酯;
- 43) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丙酯;
- 44) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丁基酯;
- 45) (1R)-1'-{2-甲基-4-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 46) (1R)-1'-{4-[4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 47) (1R)-1'-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 48) (1R)-1'-[2-甲基-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 49) (1R)-1'-[4-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 50) (1R)-1'-{4-[4-(环丙基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 51) (1R)-1'-[2-氯-4-(9H-嘌呤-9-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 52) (1R)-1'-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 53) (1R)-1'-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;

- 54) (1R)-1'-[2-氯-4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 55) (1R)-1'-[2-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 56) (1R)-1'-(4-吗啉-4-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 57) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯;
- 58) (1R)-1'-[2-氯-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 59) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸甲酯;
- 60) (1R)-1'-[2-氯-4-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 61) (1R)-1'-[2-氯-4-(1-异丁酰基哌啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 62) 4-(4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌啶-1-羧酸甲酯;
- 63) (1R)-1'-(5-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 64) (1R)-1'-(2-氯-4-羟基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 65) (1R)-1'-(2-氯-5-羟基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 66) (1R)-1'-[2-氯-4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 67) (1R)-1'-[2-氯-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;

- 68) (1R)-1'-[2-氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 69) (1R)-1'-(2-氯-4-嘧啶-5-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 70) (1R)-1'-(2-氯-4-吡嗪-2-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 71) 3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-腈;
- 72) (1R)-1'-[4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 73) (1R)-1'-{[3-氯-3'-(羟甲基)联苯-4-基]羰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 74) 3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-甲酰胺;
- 75) (1R)-1'-[(3'-氨基-3-氯联苯-4-基)羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 76) (3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)氨基甲酸甲酯;
- 77) (3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)氨基甲酸丙酯;
- 78) (3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)氨基甲酸异丁酯;
- 79) (1R)-1'-{[3-氯-3'-(2-氧代吡咯烷-1-基)联苯-4-基]羰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 80) (1R)-1'-(1-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 81) (1R)-1'-(2-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 82) (1R)-1'-(3,7-二羟基-2-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;

- 83) (1R)-1'-(6-甲氧基-1-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 84) 二甲基氨基甲酸(3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)甲基酯;
- 85) 乙酸 2-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基酯;
- 86) 4-(3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌啶-1-羧酸甲酯;
- 87) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;
- 88) 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸甲酯;
- 89) 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)哌啶-1-羧酸甲酯;
- 90) (1R)-1'-{2-氯-4-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 91) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯;
- 92) (1R)-1'-(2-甲基-5-哌嗪-1-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 93) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸甲酯;
- 94) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸乙酯;
- 95) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙酯;
- 96) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙-2-炔-1-基酯;

- 97) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丙酯;
- 98) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丁酯;
- 99) (1R)-1'-{2-甲基-5-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 100) (1R)-1'-{5-[4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 101) (1R)-1'-[5-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 102) (1R)-1'-[2-甲基-5-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 103) (1R)-1'-[5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 104) (1R)-1'-{5-[4-(环丙基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 105) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯;
- 106) 4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸甲酯;
- 107) (1R)-1'-(2-氯-4-苯氧基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 108) (1R)-1'-[2-氯-4-(1H-吡啶-6-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 109) (1R)-1'-[4-(6-氨基吡啶-2-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 110) N-[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]乙酰胺;

- 111) N-[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]-2-甲基丙酰胺;
- 112) N-[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]环丙基甲酰胺;
- 113) N-[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]乙磺酰胺;
- 114) N-[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]丁酰胺;
- 115) [6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸甲酯;
- 116) [6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯;
- 117) [6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸丙酯;
- 118) [6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸异丙酯;
- 119) [6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸异丁酯;
- 120) (1R)-1'-[2-氯-4-(吡啶-3-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 121) (1R)-1'-(2-氯-4-喹啉-7-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 122) 5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-环丙基吡啶-2-甲酰胺;
- 123) (1R)-1'-[4-(4-羟基苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 124) 5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-乙基吡啶-2-甲酰胺;

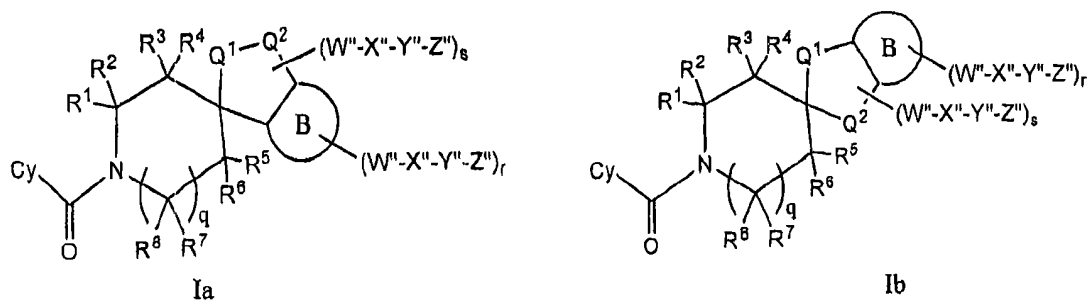
- 125) 5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二乙基吡啶-2-甲酰胺;
- 126) 5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-环丙基吡啶-2-甲酰胺;
- 127) (1R)-1'-{4-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-2-氯苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 128) 5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;
- 129) 5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺;
- 130) (1R)-1'-{2-氯-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 131) 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;
- 132) 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺;
- 133) 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-乙基吡啶-2-甲酰胺;
- 134) 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二乙基吡啶-2-甲酰胺;
- 135) 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-环丙基吡啶-2-甲酰胺;
- 136) (1R)-1'-{4-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-2-基]-2-氯苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 137) (1R)-1'-{2-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 138) (1R)-1'-[4-(3-羟基苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;

- 139) (1R)-1'-{2-氯-4-[(2-甲基吡啶-3-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 140) (1R)-1'-{2-氯-4-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 141) 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)-N-甲基烟酰胺;
- 142) 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)-N,N-二乙基烟酰胺;
- 143) (1R)-1'-(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮;
- 144) 5-(4-氯-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;
- 145) 5-(4-氯-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺;
- 146) 5-(4-氯-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-乙基吡啶-2-甲酰胺;
- 147) 5-(4-氯-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二乙基吡啶-2-甲酰胺; 和
- 148) (1R)-1'-{4-[(6-甲基哒嗪-3-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮,

或其药学上可接受的盐。

44. 一种组合物, 所述组合物含有权利要求 1-43 中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

45. 一种治疗患者疾病的方法, 其中所述疾病与 11 $\beta$ HSD1 的表达或活性或 MR 的表达或活性有关, 所述方法包括给予所述患者治疗有效量的式 Ia 或 Ib 化合物:



或其药学上可接受的盐或前药，其中：

Cy 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，所述基团各自被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 任选取代；

Q<sup>1</sup> 为 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>NH；

Q<sup>2</sup> 为 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>NH；

B 环为与含 Q<sup>1</sup> 和 Q<sup>2</sup> 的环稠合的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 各自独立为 H 或-W'-X'-Y'-Z'；

或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基，所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代；

或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基，所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代；

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基，所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代；

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基，所述基团被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代；

或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起形成被 1 或 2 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代的 C<sub>1-4</sub> 亚烷基桥；

或  $R^3$  和  $R^5$  一起形成被 1 或 2 个  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代的  $C_{1-4}$  亚烷基桥;

U 不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

T 不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、芳基、芳氧基、环烷基、杂芳基、杂芳氧基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基被一个或多个以下的基团任选取代: 卤代、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

W、W' 和 W'' 各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

X、X' 和 X'' 各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基被一个或多个以下的基团任选取代: 卤代、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

Y、Y' 和 Y'' 各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

Z、Z'和 Z''各自独立不存在，或为 H、卤代、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代：卤代、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 羟基烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C<sub>1-4</sub> 烷基-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

其中两个-W-X-Y-Z 与它们二者连接的原子一起任选形成被 1、2 或 3 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代的 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基；

其中两个-W'-X'-Y'-Z'与它们二者连接的原子一起任选形成被 1、2 或 3 个-W''-X''-Y''-Z''任选取代的 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基；

其中-W-X-Y-Z 不为 H；

其中-W'-X'-Y'-Z'不为 H；

其中-W''-X''-Y''-Z''不为 H；

R<sup>a</sup> 为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

R<sup>b</sup> 为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

R<sup>c</sup> 为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、芳基烷基或环烷基烷基；

或 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6-或 7 元杂环烷基；

R<sup>c</sup> 和 R<sup>f</sup> 各自独立为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、芳基烷基或环烷基烷基；

或  $R^e$  和  $R^f$  与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6-或 7 元杂环烷基;

q 为 0、1 或 2;

r 为 0、1 或 2; 且

s 为 0、1 或 2;

条件是当化合物具有式 Ia,  $Q^1$  为  $CH_2$ ,  $Q^2$  为  $CH_2$ , 且 q 为 1 时, 则 r 为 1 或 2; 和条件是 Cy 不为被 1 或 2 个 -U-T-W-X-Y-Z 取代的环丙基。

46. 权利要求 45 的方法, 其中所述疾病是肥胖、糖尿病、葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗、高血糖、高血压、高脂血症、认知损害、抑郁症、痴呆症、青光眼、心血管病、骨质疏松症、炎症; 心血管、肾或炎性疾病; 心衰、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠状动脉病、血栓形成、心绞痛、外周血管病、血管壁损害、中风、血脂异常、高脂蛋白血症、糖尿病性血脂异常、混合型血脂异常、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、代谢综合征或全身醛固酮相关靶器官损害。

## 11- $\beta$ 羟基类固醇脱氢酶 1 型抑制剂及其使用方法

### 发明领域

本发明涉及 11- $\beta$ 羟基类固醇脱氢酶 1 型(11 $\beta$ HSD1)和/或盐皮质激素受体(MR)调节剂、其组合物及其使用方法。

### 发明背景

糖皮质激素是调节脂肪代谢、功能和分布的类固醇激素。在脊椎动物中，糖皮质激素还对发育、神经生物学、炎症、血压、代谢和细胞程序性死亡具有广泛和深远的生理作用。在人类中，主要的内源性产生的糖皮质激素是皮质醇。在称为下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的短期神经内分泌反馈回路控制下，皮质醇在肾上腺皮质的束状带中合成。在促肾上腺皮质激素(ACTH)控制下，肾上腺产生皮质醇，促肾上腺皮质激素是一种由垂体前叶产生和分泌的因子。在垂体前叶中产生的 ACTH 自身由促肾上腺皮质激素释放素(CRH)高度调节和驱动，促肾上腺皮质激素释放素由下丘脑的旁室核产生。HPA 轴使循环的皮质醇浓度保持在有限的限度内，在昼夜最大浓度下或在应激期间促使驱动，并由通过皮质醇抑制垂体前叶产生 ACTH 和下丘脑产生 CRH 的能力形成的负反馈回路迅速减弱。

醛固酮是肾上腺皮质产生的另一种激素；醛固酮调节钠和钾体内平衡。50 年前，在描述原发性醛固酮增多症时，报道了过量醛固酮在人类疾病中的作用(Conn, (1955), *J. Lab. Clin. Med.* 45: 6-17)。现已明确，高水平的醛固酮与心脏和肾的损害作用有关，并且是心衰和高血压发病和死亡的主要起作用的因素。

核激素受体超家族的两个成员，糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR)在体内介导皮质醇功能，而醛固酮的主要细胞内受体

是 MR。这些受体又称为“依赖配体的转录因子”，因为它们的功能依赖与其配体(例如皮质醇)结合的受体；与配体结合后，这些受体通过 DNA-结合锌指状域和转录激活域直接调节转录。

历史上，糖皮质激素作用的主要决定因素取决于三个主要因素：1) 糖皮质激素的循环水平(主要由 HPA 轴驱动)，2) 与循环中的糖皮质激素结合的蛋白，和 3) 靶组织内的细胞内受体密度。近来，发现糖皮质激素功能的第四个决定因素：通过糖皮质激素激活和失活酶代谢的组织特异性前受体。这些 11- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶(11- $\beta$ -HSD)的作用与通过调节糖皮质激素调节 GR 和 MR 激活的前受体控制酶相同。迄今为止，已克隆和表征了 11- $\beta$ -HSD 的两种不同的同工酶：11 $\beta$ HSD1(又称为 11- $\beta$ -HSD1 型、11 $\beta$ HSD1、HSD11B1、HDL 和 HSD11L)和 11 $\beta$ HSD2。11 $\beta$ HSD1 和 11 $\beta$ HSD2 催化有激素活性的皮质醇(在啮齿动物中为皮质酮)和无活性的可的松(在啮齿动物中为 11-脱氢皮质酮)的相互转化。11 $\beta$ HSD1 在大鼠和人组织中广泛分布；已在肺、睾丸中检测到酶表达和相应的 mRNA，它在肝脏和脂肪组织中含最丰富。尽管 11 $\beta$ HSD1 在完整细胞和组织中主要起依赖 NADPH 的羟基还原酶的作用，催化激活惰性可的松转化皮质醇，但 11 $\beta$ HSD1 催化 11- $\beta$ -脱氢反应和反转 11-羟基还原反应(Low et al. (1994) *J. Mol. Endocrin.* 13: 167-174)，有报道称，11 $\beta$ HSD1 调节进入 GR 的糖皮质激素。相反，发现 11 $\beta$ HSD2 表达主要在盐皮质激素靶组织，例如肾、胎盘、结肠和唾液腺中，作为依赖 NAD 的脱氢酶起作用，催化皮质醇灭活为可的松(Albiston et al. (1994) *Mol. Cell. Endocrin.* 105: R11-R17)，并发现，它可防止 MR 出现过量糖皮质激素，例如高水平的受体-活性皮质醇(Blum, et al., (2003) *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* 75:173-216)。

在体外，MR 与皮质醇和醛固酮结合的亲和力相同。但通过 11 $\beta$ HSD2 表达，可赋予醛固酮活性的组织特异性(Funder et al. (1988), *Science* 242: 583-585)。在体内，通过 MR 位点中的 11 $\beta$ HSD2，将皮

质醇灭活为可的松，使醛固酮与该受体结合。醛固酮与 MR 结合，导致配体激活的 MR 与含伴侣蛋白的多蛋白复合物解离；MR 移位到核中；和它与在靶基因启动子调节区域中的激素应答元件结合。在肾的远侧肾单位中诱发血清和糖皮质激素诱导型激酶-1 (sgk-1)表达，可导致通过上皮钠通道的  $\text{Na}^+$  离子和水吸收，以及随后的钾排泄体积增加及高血压(Bhargava et al., (2001), *Endo* 142: 1587-1594)。

在人类中，高醛固酮浓度与内皮功能紊乱、心肌梗死、左心室萎缩和死亡有关。在调节这些病态作用的努力中，采取多种干预策略，控制醛固酮的过度活性和减轻出现的高血压及其有关的心血管后果。抑制血管紧张素转化酶(ACE)和阻滞血管紧张素 1 型受体(AT1R)是直接影 响凝乳酶-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的两种策略。但是，尽管抑制 ACE 和拮抗 AT1R 初始可减少醛固酮浓度，但在长期治疗中，该激素的循环浓度回到基线水平(称为'醛固酮逃避')。重要的是，联合给予 MR 拮抗剂螺内酯和依普利酮可直接阻滞该逃避机制的有害作用，并显著减少患者死亡率(Pitt et al., *New England J. Med.* (1999), 341: 709-719; Pitt et al., *New England J. Med.* (2003), 348: 1309-1321)。因此，拮抗 MR 可能对许多高血压和心血管患者，尤其那些具有靶器官损害风险的高血压患者，是一个重要的治疗策略。

编码 11- $\beta$ -HSD 酶的任一基因的突变与人病理学有关。例如，11 $\beta$ HSD2 在醛固酮-敏感组织例如远侧肾单位、唾液腺体和结肠粘膜中表达，其中其皮质醇脱氢酶活性用于防止固有的非选择性 MR 被皮质醇异常占据(Edwards et al. (1988) *Lancet* 2: 986-989)。11 $\beta$ HSD2 突变的个体缺乏该皮质醇-灭活活性，结果产生特征在于高血压、低血钾和钠潴留的明显盐皮质激素过量综合征(又称为'SAME') (Wilson et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 10200-10205)。同样，在组织特异性糖皮质激素生物利用率的主要调节剂 11 $\beta$ HSD1 和在编码称为己糖 6-磷酸脱氢酶(H6PD)的辅定位 NADPH 生成酶(co-localized NADPH-generating enzyme)的基因中发生突变，可导致可的松还原酶

缺乏(CRD), 其中可的松不被激活为皮质醇, 导致促肾上腺皮质激素介导的雄激素过量。CRD 患者基本上将所有糖皮质激素以可的松代谢物(四氢可的松)和少量或无皮质醇代谢物(四氢皮质醇)的形式排泄出。当口服可的松激发时, CRD 患者出现异常低的皮质醇血浓度。这些个体存在 ACTH-介导的雄激素过量(多毛症、月经失调、雄激素过多症(hyperandrogenism)), 为类似于多囊性卵巢综合征的表型(PCOS) (Draper et al. (2003) *Nat. Genet.* 34: 434-439)。

通过排泄或作用过度或不足, 打破 HPA 轴稳态, 分别导致库兴氏综合征或阿狄森氏病的事实, HPA 轴在控制糖皮质激素排泄中的重要性是显而易见的(Miller and Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 第4版: 387- 524)。库兴氏综合征(源于肾上腺或垂体肿瘤的, 特征在于全身性糖皮质激素过量的罕见疾病)或接受糖皮质激素疗法的患者发生可逆性内脏脂肪肥胖。有趣的是, 库兴氏综合征患者的表型与 Reaven's 代谢综合征(又称为 X 综合征或胰岛素抵抗综合征)患者很相似, 它们的症状包括内脏肥胖、葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗、高血压、2 型糖尿病和高脂血症(Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131)。但是, 在人肥胖的主要形式中, 糖皮质激素的作用仍然不明, 因为在大多数代谢性综合征患者中, 循环的糖皮质激素浓度未升高。实际上, 糖皮质激素对靶组织的作用不仅取决于循环水平, 而且取决于细胞内浓度, 在代谢综合征中已证实脂肪组织和骨骼肌肉中糖皮质激素的局部作用增加。不断有证据表明, 使无活性形式的糖皮质激素再生为活性形式, 并在调节细胞内糖皮质激素浓度中起主要作用的  $11\beta$ HSD1 的酶活性通常在肥胖个体的脂肪储库中升高。该现象提示, 在肥胖和代谢综合征中局部糖皮质激素再激活的作用。

由于  $11\beta$ HSD1 具有使惰性循环可的松再生为皮质醇的能力, 相当多的注意力集中在糖皮质激素功能扩大上。 $11\beta$ HSD1 在许多关键的富含 GR 组织中表达, 它们包括具有相当代谢重要性的组织例如

肝、脂肪和骨骼肌肉，且同样推测其有助于组织特异性增强糖皮质激素介导的拮抗胰岛素功能的作用。鉴于 a) 糖皮质激素过量(库兴氏综合征)和代谢综合征之间的表型相似性，后者具有正常的循环糖皮质激素，和 b) 11 $\beta$ HSD1 具有以组织特异性方式使无活性的可的松产生活性皮质醇的能力，提示向心性肥胖(central obesity)和 X 综合征的相关代谢并发症是因脂肪组织中 11 $\beta$ HSD1 活性增加所致，导致“网膜库兴氏病”(Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213)。在肥胖啮齿类动物和人的脂肪组织中，的确证实 11 $\beta$ HSD1 被上调(Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988)。

支持该概念的另一个证据来自小鼠转基因模型研究。在小鼠中，在 aP2 启动子受控下进行的特异性过度表达 11 $\beta$ HSD1 的脂肪，重现(reminiscent)明显的人代谢综合征表型(Masuzaki et al. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。重要的是，该表型出现时，总循环皮质酮并未增加，但该表型却受在脂肪储库中局部产生的皮质酮驱动。在这些小鼠中，11 $\beta$ HSD1 的活性增加(2-3 倍)与肥胖人中测得的活性增加非常相似(Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421)。该结果提示，局部 11 $\beta$ HSD1 介导的惰性糖皮质激素转化为活性糖皮质激素可能对全身胰岛素敏感性具有深远的影响。

根据该资料，应可预计，由于在活性糖皮质激素水平上缺乏组织特异性，11 $\beta$ HSD1 的损失可导致胰岛素敏感性和葡萄糖耐量增加。实际上，这就是在通过同源性重组产生的缺乏 11 $\beta$ HSD1 的小鼠研究中出现的情况(Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938)。这些小鼠完全失去 11-酮基还原酶活

性,证实  $11\beta$ HSD1 编码可使惰性 11-脱氢皮质酮产生活性皮质酮的唯一活性。缺乏  $11\beta$ HSD1 的小鼠对食物和应激引起的高血糖有抵抗力,表明诱导肝糖原异生酶(PEPCK, G6P)能力下降,脂肪中胰岛素敏感性增加,且脂质分布改善(甘油三酯减少,心脏保护性 HDL 增加)。另外,这些动物还对高脂肪食物引起的肥胖出现抵抗力。综合在一起,这些转基因小鼠研究证明局部再激活糖皮质激素在控制肝和外周胰岛素敏感性中的作用,并提示,可以证明在治疗多种糖皮质激素相关病症包括肥胖、胰岛素抵抗、高血糖和高酯血症中,抑制  $11\beta$ HSD1 活性有用。

支持该假说的资料已公布,最近,据报道, $11\beta$ HSD1 在向心性肥胖和出现人代谢综合征的发病机制中起作用。 $11\beta$ HSD1 基因表达增加与肥胖妇女的代谢异常有关,怀疑该基因表达增加是肥胖个体脂肪组织中可的松局部转化为皮质醇增加的原因(Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。

一类新的  $11\beta$ HSD1 抑制剂,芳基亚磺酰氨基噻唑类表明可改善高血糖品系小鼠的肝胰岛素敏感性并降低葡萄糖血水平(Barf et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts et al. *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762)。另外,近来报道, $11\beta$ HSD1 的选择性抑制剂可缓解遗传性糖尿病性肥胖小鼠的严重高血糖。因此, $11\beta$ HSD1 是治疗代谢综合征的有希望的药物靶标(Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62)。

#### A. 肥胖和代谢综合征

如上所述,多个证据提示,抑制  $11\beta$ HSD1 活性可有效抑制肥胖和/或代谢综合征群方面,它们包括葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗、高血糖、高血压和/或高脂血症。糖皮质激素是已知的胰岛素作用拮抗剂,通过抑制细胞内可的松转化为皮质醇,降低局部糖皮质激素水平,应可增加肝和/或外周胰岛素敏感性并潜在减少内脏肥胖。如上所述,剔除  $11\beta$ HSD1 的小鼠可抵抗高血糖,出现诱导关键肝糖原异

生酶能力减弱,在脂肪中出现胰岛素敏感性显著增加,且脂质分布改善。另外,这些动物显示出对高脂肪食物引起肥胖的抵抗力(Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293- 41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938)。因此,预计在肝、脂肪和/或骨骼肌肉中抑制 11 $\beta$ HSD1,可具有多种有益作用,这些作用尤其与缓解代谢综合征和/或肥胖的因素有关。

## B. 胰腺功能

已知糖皮质激素抑制葡萄糖刺激的由胰腺 $\beta$ -细胞分泌的胰岛素(Billaudel and Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560)。在患有库兴氏综合征和糖尿病的 Zucker *fa/fa* 大鼠中,葡萄糖刺激的胰岛素分泌显著减少(Ogawa et al. (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504)。据报道,在 ob/ob 小鼠的胰岛细胞中存在 11 $\beta$ HSD1 mRNA 并有活性,11 $\beta$ HSD1 抑制剂甘珀酸可抑制该活性,改善葡萄糖刺激的胰岛素释放(Davani et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844)。因此,预计抑制 11 $\beta$ HSD1 对胰腺有包括增加葡萄糖刺激的胰岛素释放在内的有益作用。

## C. 认知和痴呆

轻度认知损害是老年的常见特征,它很可能与痴呆递进有关。在老年动物和人中,普通认知功能上的个体间差异与长期暴露于糖皮质激素的变异性有关(Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73)。据认为,导致某些脑分区长期暴露于过量糖皮质激素的 HPA 轴失调也是导致认知功能下降的原因(McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205- 216)。11 $\beta$ HSD1 在脑中含量丰富,并在包括海马、额皮层和小脑在内的多个分区中表达(Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 早期版本: 1-6)。用 11 $\beta$ HSD1 抑制剂甘珀酸处理初生海马细胞,可防止此类细胞受糖皮质激素介导的兴奋性氨基酸神经

毒性恶化的影响(Rajan et al. (1996) *J. Neurosci.* 16: 65-70)。另外, 缺乏 11 $\beta$ HSD1 的小鼠不受与老年有关的糖皮质激素相关海马功能紊乱的影响(Yau et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 4716-4721)。在两组随机、双盲、空白对照交叉研究中, 给予甘珀酸可改善言语频率和言语记忆(Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 早期版本: 1-6)。因此, 预计抑制 11 $\beta$ HSD1 可减少暴露于脑中糖皮质激素, 并防止对神经功能造成有害的糖皮质激素作用, 这些作用包括认知损害、痴呆和/或抑郁。

#### D. 眼内压

在临床眼科学中, 可局部和全身使用糖皮质激素, 治疗多种病症。用这些治疗方案治疗的一个具体的并发症是皮质酮诱发的青光眼。该病理学特征是眼内压(IOP)显著增加。在其最晚期和未治疗形式中, IOP 可导致部分视野丧失并最终失明。水状液产生和引流之间的关系产生 IOP。水状液产生发生在非色素上皮细胞(NPE), 其引流通通过小梁网细胞。11 $\beta$ HSD1 位于 NPE 细胞中(Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042), 其功能很可能与这些细胞内糖皮质激素活性增加有关。该概念已被游离皮质醇浓度大大超过水状液中可的松的浓度(14:1 比例)的观察所证实。在健康志愿者中, 用甘珀酸抑制剂评价了眼内 11 $\beta$ HSD1 的功能重要性(Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042)。用甘珀酸处理 7 日后, IOP 减少 18%。因此, 预计抑制眼中 11 $\beta$ HSD1, 可减少局部糖皮质激素和 IOP, 在治疗青光眼和其它视力障碍中产生有益作用。

#### E. 高血压

据认为, 源于脂肪细胞的高血压物质, 例如瘦素(leptin)和血管紧张肽原涉及肥胖相关高血压的发病机理(Matsuzawa et al. (1999)

*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154; Wajchenberg (2000) *Endocr. Rev.* 21: 697-738)。在 aP2-11 $\beta$ HSD1 转基因小鼠中过量分泌的瘦素(Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)可激活包括那些调节血压在内的各种交感神经系统途径(Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154)。另外, 已证实肾素-血管紧张素系统(RAS)是血压的主要决定因素(Walker et al. (1979) *Hypertension* 1: 287-291)。在肝脏和脂肪组织中产生的血管紧张肽原是肾素的关键底物, 并驱动 RAS 激活。在 aP2-11 $\beta$ HSD1 转基因小鼠中, 血管紧张肽原、血管紧张素 II 和醛固酮血水平显著升高(Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。这些力量可能促使 aP2-11 $\beta$ HSD1 转基因小鼠产生高血压。用低剂量血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗这些小鼠后, 该高血压消除(Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。该资料说明在脂肪组织和肝脏中局部糖皮质激素再激活的重要性, 并提示, 11 $\beta$ HSD1 活性可引起并加重高血压。因此, 预计抑制 11 $\beta$ HSD1 和降低脂肪和/或肝糖皮质激素水平, 可对高血压和高血压相关的心血管病症产生有益作用。

#### F. 骨病

糖皮质激素可能对骨骼组织有副作用。持续暴露于甚至中等的糖皮质激素剂量, 可导致骨质疏松(Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3441-3447)和骨折风险增加。体外实验证实, 糖皮质激素对骨重吸收细胞(又称为破骨细胞)和骨形成细胞(成骨细胞)有损害作用。已证实, 11 $\beta$ HSD1 存在于人初生成骨细胞和成人骨细胞的培养物, 可能存在于破骨细胞和成骨细胞的混合物中(Cooper et al. (2000) *Bone* 27: 375-381), 已证实 11 $\beta$ HSD1 抑制剂甘珀酸可减轻糖皮质激素对骨结形成的负性作用(Bellows et al. (1998) *Bone* 23: 119-125)。因此, 预计抑制 11 $\beta$ HSD1 可减少破骨细胞和成骨细胞内的局部糖皮质

激素浓度, 对治疗包括骨质疏松在内的各种形式的骨病产生有益作用。

目前, 已开发出治疗和预防  $11\beta$ HSD1 相关疾病例如上述那些疾病的小分子  $11\beta$ HSD1 抑制剂。例如, 在 WO 2004/089470、WO 2004/089896、WO 2004/056745 和 WO 2004/065351 中报道的某些基于酰胺的抑制剂。

已在人临床试验中评价了  $11\beta$ HSD1 拮抗剂(Kurukulasuriya, et al., (2003) *Curr. Med. Chem.* 10: 123-53)。

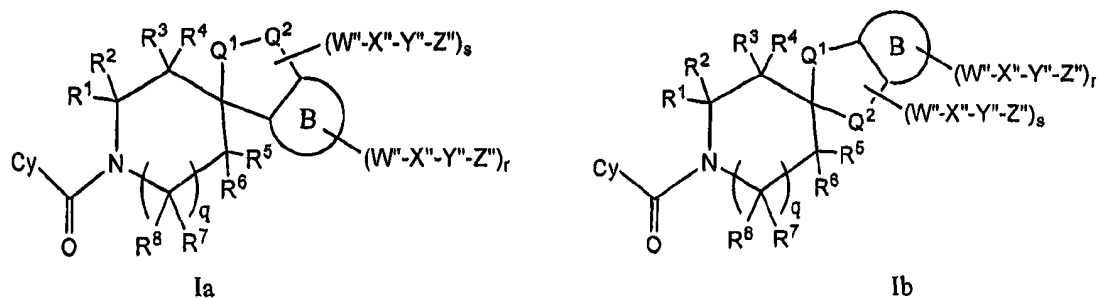
根据表明  $11\beta$ HSD1 在糖皮质激素相关病症、代谢综合征、高血压、肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高脂血症、2 型糖尿病、雄激素过量(多毛症、月经失调、雄激素过多症)和多囊性卵巢综合征(PCOS)中的作用实验资料, 需要针对在  $11\beta$ HSD1 水平上, 通过调节糖皮质激素信号转导, 增加或抑制这些代谢途径的治疗药物。

另外, 因为 MR 与醛固酮(其天然配体)和皮质醇结合的亲和力相同, 设计的与  $11\beta$ HSD1 活性位点(与可的松/皮质醇结合)相互作用的化合物也可与 MR 相互作用, 并可用作拮抗剂。因为 MR 涉及心衰、高血压及有关疾病, 包括动脉粥样硬化、动脉硬化、冠状动脉病、血栓形成、心绞痛、外周血管病、血管壁损害和中风, 所以需要 MR 拮抗剂, 其也可用于治疗包括脂质代谢障碍在内的心血管复征、肾和炎症性疾病, 这些疾病包括血脂异常或高脂蛋白血症、糖尿病性血脂异常、混合型血脂异常、高胆固醇血症、高甘油三酯血症; 和那些与 1 型糖尿病、2 型糖尿病、肥胖、代谢综合征和胰岛素抵抗有关的疾病; 以及与全身(general)醛固酮有关的靶器官损害。

根据本文, 不断需要针对  $11\beta$ HSD1 和/或 MR 的新的改良药物。本文中所述化合物、组合物和方法帮助满足该需要及其它需要。

### 发明概述

本发明特别提供式 Ia 或 Ib 化合物:



或其药学上可接受的盐或前药，其中组成成分定义同本文。

本发明还提供含本发明化合物和药学上可接受的载体的组合物。

本发明还提供通过使 11 $\beta$ HSD1 或 MR 与本发明化合物接触，调节 11 $\beta$ HSD1 或 MR 的方法。

本发明还提供通过使 11 $\beta$ HSD1 或 MR 与本发明化合物接触，抑制 11 $\beta$ HSD1 或 MR 的方法。

本发明还提供通过使细胞与本发明化合物接触，抑制所述细胞中可的松转化为皮质醇的方法。

本发明还提供通过使细胞与本发明化合物接触，抑制所述细胞产生皮质醇的方法。

本发明还提供治疗与 11 $\beta$ HSD1 或 MR 活性或表达有关的疾病的方法。

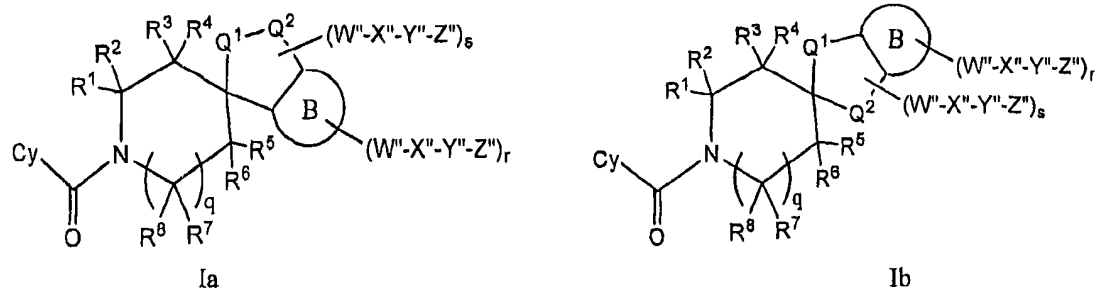
本发明还提供用于治疗的本发明化合物或组合物。

本发明还提供用于治疗与 11 $\beta$ HSD1 或 MR 表达或活性有关的疾病的本发明化合物。

本发明还提供用于制备治疗与 11 $\beta$ HSD1 或 MR 表达或活性有关的疾病的药物的化合物或组合物。

### 详述

本发明特别提供式 Ia 或 Ib 化合物：



或其药学上可接受的盐或前药，其中：

Cy 为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基，各自被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 任选取代；

Q<sup>1</sup> 为 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>NH;

Q<sup>2</sup> 为 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>NH;

B 环为与含 Q<sup>1</sup> 和 Q<sup>2</sup> 的环稠合的芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立为H或-W'-X'-Y'-Z'；

或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基, 所述基团被 1 或 2 个-W"-X"-Y"-Z"任选取代;

或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基，所述基团被 1 或 2 个-W"-X"-Y"-Z"任选取代；

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基, 所述基团被 1 或 2 个-W"-X"-Y"-Z"任选取代;

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 与它们连接的 C 原子一起形成 3-20 元环烷基或 3-20 元杂环烷基, 所述基团被 1 或 2 个 -W"-X"-Y"-Z"任选取代;

或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起形成被 1 或 2 个-W"-X"-Y"-Z"任选取代的 C<sub>1-4</sub> 亚烷基桥;

或  $R^3$  和  $R^5$  一起形成被 1 或 2 个 -W"-X"-Y"-Z"任选取代的  $C_{1-4}$  亚烷基桥;

U 不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

T 不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、芳基、芳氧基、环烷基、杂芳基、杂芳氧基或杂环烷基、其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基被一个或多个以下的基团任选取代: 卤代、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

W、W'和 W"各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

X、X'和 X"各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、环烷基、杂芳基或杂环烷基被一个或多个以下的基团任选取代: 卤代、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

Y、Y'和 Y"各自独立不存在, 或为  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$  或  $NR^eCONR^f$ , 其中所述  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、OH、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基;

Z、Z'和Z"各自独立为H、卤代、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>2-8</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基各自被1、2或3个以下的基团任选取代：卤代、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C<sub>1-4</sub>烷基-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>或S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

其中两个-W-X-Y-Z与它们二者连接的原子一起任选形成被1、2或3个-W'-X'-Y'-Z'任选取代的3-20元环烷基或3-20元杂环烷基；

其中两个-W'-X'-Y'-Z'与它们二者连接的原子一起任选形成被1、2或3个-W''-X''-Y''-Z''任选取代的3-20元环烷基或3-20元杂环烷基；

其中-W-X-Y-Z不为H；

其中-W'-X'-Y'-Z'不为H；

其中-W''-X''-Y''-Z''不为H；

R<sup>a</sup>为H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

R<sup>b</sup>为H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基；

R<sup>c</sup>为H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、芳基烷基或环烷基烷基；

或R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>与它们连接的N原子一起形成4-、5-、6-或7元杂环烷基；

R<sup>e</sup>和R<sup>f</sup>各自独立为H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、芳基、环烷基、芳基烷基或环烷基烷基；

或  $R^e$  和  $R^f$  与它们连接的 N 原子一起形成 4-、5-、6-或 7 元杂环烷基;

q 为 0、1 或 2;

r 为 0、1 或 2; 且

s 为 0、1 或 2。

在某些实施方案中, 当化合物具有式 Ia,  $Q^1$  为 CO, 且  $Q^2$  为 NH 时, 则 s 为 0。

在某些实施方案中, 当化合物具有式 Ia,  $Q^1$  为  $CH_2$ ,  $Q^2$  为  $CH_2$ , 且 q 为 1 时, 则 r 为 1 或 2。

在某些实施方案中, 当化合物具有式 Ib,  $Q^1$  为 NH, 且  $Q^2$  为 CONH 时, 则 s 为 0。

在某些实施方案中, 当化合物具有式 Ib,  $Q^1$  为 CO,  $Q^2$  为 NH 时, 则 r 为 1 或 2。

在某些实施方案中, Cy 不为被 1 或 2 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的环丙基。

在某些实施方案中, Z、Z'和 Z''各自独立为 H、卤代、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基或 C<sub>2-8</sub> 二烷基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 其中所述 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

在某些实施方案中, Cy 不为吡咯烷、哌啶或氮杂茺。

在某些实施方案中, Cy 不为被 1、2 或 3 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的吡咯烷、哌啶或氮杂茺。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 Ia。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 Ib。

在某些实施方案中，Cy 为被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的芳基或杂芳基。

在某些实施方案中，Cy 为被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的芳基。

在某些实施方案中，Cy 为被 1、2、3、4 或 5 个-U-T-W-X-Y-Z 取代的苯基。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 Ia，且  $Q^1$  和  $Q^2$  各自独立为 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO 或 SO<sub>2</sub>，其中所述 NH 和 CH<sub>2</sub> 各自被-W"-X"-Y"-Z"任选取代。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 Ia，且  $Q^1$  为 O、NH、CO 或 CH<sub>2</sub>， $Q^2$  为 CO、CH<sub>2</sub>、NH、NHCH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>，其中所述 NH、NHCH<sub>2</sub> 和 CH<sub>2</sub> 各自被-W"-X"-Y"-Z"任选取代。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 Ia，且  $Q^1$  为 O， $Q^2$  为 CO。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 Ib，且  $Q^1$  为 O、NH、CO 或 CH<sub>2</sub>， $Q^2$  为 CO、CH<sub>2</sub>、NH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub> 或 SO<sub>2</sub>，其中所述 NH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub> 和 CH<sub>2</sub> 被-W"-X"-Y"-Z"任选取代。

在某些实施方案中，B 环为苯基或吡啶基。

在某些实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自独立为 H 或-W-X'-Y'-Z'。

在某些实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  各自为 H。

在某些实施方案中，q 为 0。

在某些实施方案中，q 为 1。

在某些实施方案中，q 为 2。

在某些实施方案中，s 为 0。

在某些实施方案中，s 为 1。

在某些实施方案中，s 为 2。

在某些实施方案中，r 为 0。

在某些实施方案中，r 为 1。

在某些实施方案中，r 为 2。

在某些实施方案中，-U-T-W-X-Y-Z 为卤代、氰基、C<sub>1-4</sub> 氰基烷基、硝基、C<sub>1-4</sub> 硝基烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基、OH、C<sub>1-8</sub> 烷氧基烷基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基氨基、C<sub>2-8</sub> 二烷基氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在某些实施方案中，U 和 T 不存在。

在某些实施方案中：

-U-T-W-X-Y-Z 为卤代、C<sub>1-6</sub> 烷基、氨基、OH、OC(O)R<sup>b</sup>、Z、-O-Z、-O-(C<sub>1-4</sub> 烷基)-Z 或-NHC(O)-Z；且

Z 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，所述基团各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代：卤代、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 羟基烷基、杂环烷基、CN、OR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、-C<sub>1-4</sub> 烷基-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>。

在某些实施方案中：

-U-T-W-X-Y-Z 为卤代、C<sub>1-6</sub> 烷基、氨基、OH、OC(O)R<sup>b</sup>、Z、-O-Z、-O-(C<sub>1-4</sub> 烷基)-Z 或-NHC(O)-Z；且

Z 为芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，所述基团各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代：卤代、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 羟基烷基、2-氧代吡咯烷基、CN、OH、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、-C<sub>1-4</sub> 烷基-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 或 NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>。

在某些实施方案中：

-U-T-W-X-Y-Z 为卤代、 $C_{1-6}$  烷基、氨基、OH、 $OC(O)R^b$ 、Z、-O-Z、-O- $(C_{1-4}$  烷基)-Z 或  $-NHC(O)-Z$ ; 且

Z 为苯基、萘基、环己基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、异噁唑基、哒嗪基、吡嗪基、嘌呤基、喹喔啉基、喹啉基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吗啉代、2-氧代-吡咯烷基、2-氧代-[1,3]噁唑烷基或哌嗪基, 所述基团各自被 1、2 或 3 个以下的基团任选取代: 卤代、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  羟基烷基、杂环烷基、 $CN$ 、 $OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-4}$  烷基- $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)_2R^b$  或  $NR^cS(O)_2R^b$ 。

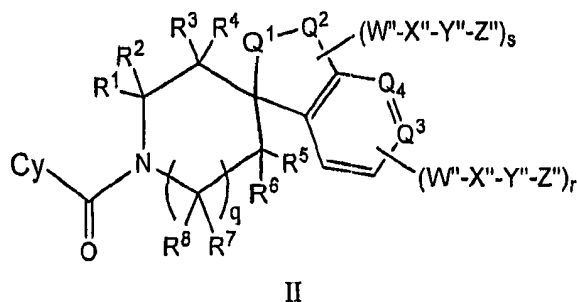
在某些实施方案中,  $-W'-X'-Y'-Z'$  为卤代、氰基、 $C_{1-4}$  氰基烷基、硝基、 $C_{1-4}$  硝基烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、OH、 $C_{1-8}$  烷氧基烷基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在某些实施方案中,  $-W''-X''-Y''-Z''$  为卤代、氰基、 $C_{1-4}$  氰基烷基、硝基、 $C_{1-4}$  硝基烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、OH、 $C_{1-8}$  烷氧基烷基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基、 $C_{2-8}$  二烷基氨基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基。

在某些实施方案中,  $-W''-X''-Y''-Z''$  为卤代、氰基、 $C_{1-4}$  氰基烷基、硝基、 $C_{1-4}$  硝基烷基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  卤代烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  卤代烷氧基、OH、 $C_{1-8}$  烷氧基烷基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基氨基或  $C_{2-8}$  二烷基氨基。

在某些实施方案中,  $-W''-X''-Y''-Z''$  为卤代、氰基或 OH。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II:



其中:

$Q^3$  和  $Q^4$  各自独立为 CH 或 N;

$r$  为 0、1 或 2; 且

$s$  为 0、1 或 2。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $Q^1$  为 O、NH、 $CH_2$  或 CO, 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $Q^2$  为 O、S、NH、 $CH_2$ 、CO 或  $SO_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $Q^1$  和  $Q^2$  为 CO, 而另一个为 O、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II,  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为  $CH_2$ , 而另一个为 O、S、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II,  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为 O, 而另一个为 CO 或 CONH, 其中所述 CONH 被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $Q^3$  为被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代的 CH。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $Q^3$  为 N。

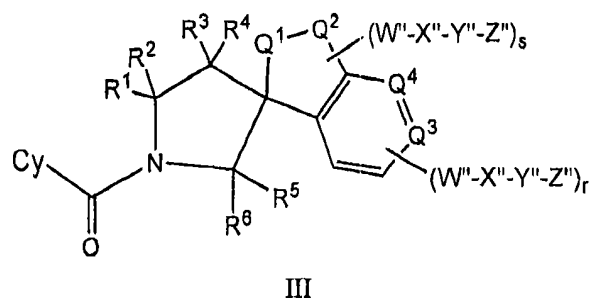
在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $Q^4$  为被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代的 CH。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $Q^4$  为 N。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $r$  为 0 或 1。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 II, 且  $s$  为 0 或 1。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 III:



其中:

$Q^3$  和  $Q^4$  各自独立为 CH 或 N;

$r$  为 0、1 或 2; 且

$s$  为 0、1 或 2。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 III, 且  $Q^1$  为 O、NH、 $CH_2$  或 CO, 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 III, 且  $Q^2$  为 O、S、NH、 $CH_2$ 、CO 或  $SO_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 III, 且  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为 CO, 而另一个为 O、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中, 本发明化合物具有式 III,  $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为  $CH_2$ , 而另一个为 O、S、NH 或  $CH_2$ , 其中所述 NH 和  $CH_2$  各自被  $-W''-X''-Y''-Z''$  任选取代。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 III， $Q^1$  和  $Q^2$  中的一个为 O，而另一个为 CO 或 CONH，其中所述 CONH 被 -W"-X"-Y"-Z" 任选取代。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 III，且  $Q^3$  为被 -W"-X"-Y"-Z" 任选取代的 CH。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 III，且  $Q^3$  为 N。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 III，且  $Q^4$  为被 -W"-X"-Y"-Z" 任选取代的 CH。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 III，且  $Q^4$  为 N。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 III，且 r 为 0 或 1。

在某些实施方案中，本发明化合物具有式 III。且 s 为 0 或 1。

在某些实施方案中，选择  $Q^1$  和  $Q^2$  形成 1-、2-或 3-原子间隔基(spacer)。在另一个实施方案中，当结合在一起时， $Q^1$  和  $Q^2$  形成具有不为 O-O 或 O-S 环形成键的间隔基团。

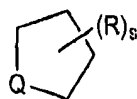
在本说明书各处，按类别或范围公开本发明化合物的取代基。本发明尤其应包括此类基团成员和范围的各个以及每一个单个分组合(subcombination)。例如，术语“ $C_{1-6}$  烷基”尤其表示单独出现的甲基、乙基、 $C_3$  烷基、 $C_4$  烷基、 $C_5$  烷基和  $C_6$  烷基。

还应意识到，也可用单个实施方案提供为明确无误而按照独立实施方案上下文描述的本发明的某些特征组合。相反，也可分别或按任何适宜的分组合提供为了简洁而按照单个实施方案上下文描述的本发明的各种特征。

术语“n 个成员”，其中 n 为整数，通常描述部分中成环原子的数目，其中成环原子的数目为 n。例如，哌啶基是 6 元杂环烷基环的实例，而 1,2,3,4-四氢-萘是 10 元环烷基的实例。

对于其中变量出现一次以上的本发明化合物，每个变量可以为选自定义变量的马库什组的不同部分。例如，当描述具有同时存在于同一个化合物上的两个 R 基团的结构时，两个 R 基团可代表选自

定义 R 的马库什组的不同部分。在另一个实例中，当按下式确定任选的多重取代基时：



则应理解，取代基 R 可在环上出现  $s$  次，且 R 可在每次出现时为不同的部分。另外，在以上实例中，如果定义变量 Q 含氢，例如当所述 Q 为  $\text{CH}_2$ 、NH 等时，任何可移动的(floating)取代基，例如以上实例中的 R 可取代 Q 变量的氢和环中任何其它非变量成分的氢。

本发明化合物还应是稳定的。本文中使用的“稳定的”是指足够牢固(robust)，能在由反应混合物分离至有效纯度后仍然存在，优选可配制成有效治疗药物的化合物。

本文中使用的术语“烷基”是指直链或支链饱和烃基。烷基的实例包括甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)等。烷基可含有 1-约 20 个、2-约 20 个、1-约 10 个、1-约 8 个、1-约 6 个、1-约 4 个或 1-约 3 个碳原子。术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。

本文中使用的“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、环己烯基等。术语“亚烯基”是指二价连接烯基。

本文中使用的“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的烷基。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基等。术语“亚炔基”是指二价连接炔基。

本文中使用的“卤代烷基”是指具有一个或多个卤素取代基的烷基。卤代烷基包括  $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CCl}_3$ 、 $\text{CHCl}_2$ 、 $\text{C}_2\text{Cl}_5$  等。

本文中使用的“芳基”是指单环或多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合环)芳烃,例如苯基、萘基、蒽基、菲基、2,3-二氢化茛基、茛基等。在某些实施方案中,芳基具有 6-约 20 个碳原子。

本文中使用的“环烷基”是指非芳环烃,它们包括环烷基、环烯基和环炔基。环烷基可包括单环和多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合环)环系统和螺环系统。环烷基的成环碳原子可被氧代或硫化物(sulfido)任选取代。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片烷基(norbornyl)、降蒎烷基(norpinyl)、降薹烷基(norcarnyl)、金刚烷基等。环烷基的定义还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即具有共用键)的芳环的部分,例如戊烷、戊烯、己烷等的苯并或噻吩基衍生物。

本文中使用的“杂芳基”是指具有至少一个杂原子环成员例如硫、氧或氮的芳杂环。杂芳基包括单环和多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合环)系统。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、二氢吡唑基等。在某些实施方案中,杂芳基具有 1-约 20 个碳原子,在另外的实施方案中,具有约 3-约 20 个碳原子。在某些实施方案中,杂芳基含 3-约 14 个、3-约 7 个或 5-6 个成环原子。在某些实施方案中,杂芳基具有 1-约 4 个、1-约 3 个或 1-2 个杂原子。

本文中使用的“杂环烷基”是指其中一个或多个成环原子是杂原子例如 O、N 或 S 原子的非芳杂环。“杂环烷基”的实例包括吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并间氧杂环戊烯、苯并-1,4-二氧六环、哌啶基、吡咯烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、

咪唑烷基等。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可被氧代或硫化物任选取代。杂环烷基的定义还包括具有一个或多个与非芳杂环稠合(即具有共用键)的芳环部分,例如杂环的苯二甲酰亚氨基(phthalimidyl)、萘二甲酰亚氨基和苯并衍生物,例如 indolene 和 isoindolene。在某些实施方案中,杂环烷基具有 1-约 20 个碳原子,在其它实施方案中,具有约 3-约 20 个碳原子。在某些实施方案中,杂环烷基含有 3-约 14、3-约 7 或 5-6 个成环原子。在某些实施方案中,杂环烷基具有 1-约 4、1-约 3 或 1-2 个杂原子。在某些实施方案中,杂环烷基含有 0-3 个双键。在某些实施方案中,杂环烷基含有 0-2 个三键。

本文中使用的“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

本文中使用的“烷氧基”是指-O-烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。

本文中使用的“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。卤代烷氧基的实例是  $\text{OCF}_3$ 。

本文中使用的“芳烷基”是指被芳基取代的烷基,“环烷基烷基”是指被环烷基取代的烷基。芳烷基的实例是苄基。

本文中使用的“氨基”是指  $\text{NH}_2$ 。

本文中使用的“烷基氨基”是指被烷基取代的氨基。

本文中使用的“二烷基氨基”是指被两个烷基取代的氨基。

本文中所述化合物可具有不对称中心(例如具有一个或多个立体中心)。除另有所指外,应包括所有立体异构体,例如对映体和非对映体。可将含不对称取代的碳原子的本发明化合物分离为旋光性和外消旋形式。如何由旋光原料制备旋光活性形式的方法在本领域中已知,例如通过拆分外消旋混合物和通过立体有择合成。本文中所述化合物也可存在多种烯烃几何异构体、 $\text{C}=\text{N}$  双键等,所有此类稳定的异构体均包括在本发明中。对本发明化合物的顺式和反式几何异构体有描述,且可将它们分离为异构体的混合物或分离的异构体形式。

可通过本领域中的无数已知方法拆分化合物的外消旋混合物。实例方法包括用作为旋光性成盐的有机酸的“手性拆分酸”进行分级重结晶。分级重结晶方法的合适拆分试剂是例如旋光性酸，例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光樟脑磺酸例如 $\beta$ -樟脑磺酸的 D 和 L 形式。合适的分级结晶方法的其它拆分试剂包括 $\alpha$ -甲基苄胺(例如 S 和 R 式，或纯非对映体)、2-苯基甘氨酸(glycinol)、去甲肾上腺素、麻黄素、N-甲基麻黄素、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等的纯立体异构体。

也可通过在装有旋光性拆分试剂(例如二硝基苯甲酰基苯甘氨酸)的柱上洗脱，拆分外消旋混合物。本领域技术人员可决定适宜的洗脱溶剂组合物。

本发明化合物还包括互变异构形式，例如酮-烯醇互变异构体。

本发明化合物还可包括出现在中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。例如，氢同位素包括氕和氘。

本发明化合物还包括水合物和溶剂合物。

本文中使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内，适用于与人和动物组织接触的无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症的，具有合理的利益/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

本发明还包括本文中所述化合物的药学上可接受的盐。本文中使用的“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的衍生物，其中通过将母体化合物已有的酸或碱部分转化为其盐形式而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基例如胺的无机或有机酸盐；酸性残基例如羧酸的碱或有机盐等。本发明药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒的盐或季铵盐。可通过常规化学方法，由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成本发明药学上可接受的盐。通常，可通过使这些化合物的

游离酸或碱式与化学计量量的适宜碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应，制备此类盐；通常，优选非水溶媒如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的目录可在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第 1418 页 和 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) 中找到，各自通过引用全文结合到本文中。

本发明还包括本文中所述化合物的前药。本文中使用的“前药”是指当给予哺乳动物患者时，释放活性母体药物的任何共价键结合的载体。可按照使修饰化合物在常规操作或在体内解离为母体化合物的方式，通过修饰存在于所述化合物中的功能基制备前药。前药包括其中羟基、氨基、巯基或羧基与任何基团结合的的化合物，当给予哺乳动物患者时，此类化合物解离，分别形成游离羟基、氨基、巯基或羧基。前药的实例包括但不限于本发明化合物的醇和胺功能基的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。T. Higuchi 和 V. Stella 在 "*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*"(用作新递药系统的前药) A.C.S. Symposium Series 第 14 卷和 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中阐述了前药的制备和用途，二者均通过引用全文结合到本文中。

## 合成

可按有机合成领域中的技术人员已知的多种方法制备本发明的新化合物。可用下文中所述方法结合合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员知晓的其变化方法合成本发明化合物。

可用以下通用方法和规程，由易于得到的原料合成本发明化合物。应意识到，其中提供的是典型的或优选的方法条件(即反应温度、时间、反应物的莫尔比例、溶剂、压力等)；除另有说明外，也可使

用其它方法条件。最佳反应条件可根据具体反应物或使用的溶剂而定，但本领域技术人员可通过常规优化方法决定此类条件。

可按照本领域中已知的任何合适方法，监测本文中所述方法。例如，可通过光谱方式例如核磁共振波谱(例如  $^1\text{H}$  或  $^{13}\text{C}$ )、红外光谱、分光光度测定(例如 UV-可见光)或质谱，或通过色谱例如高效液相色谱(HPLC)或薄层层析监测产物形成。

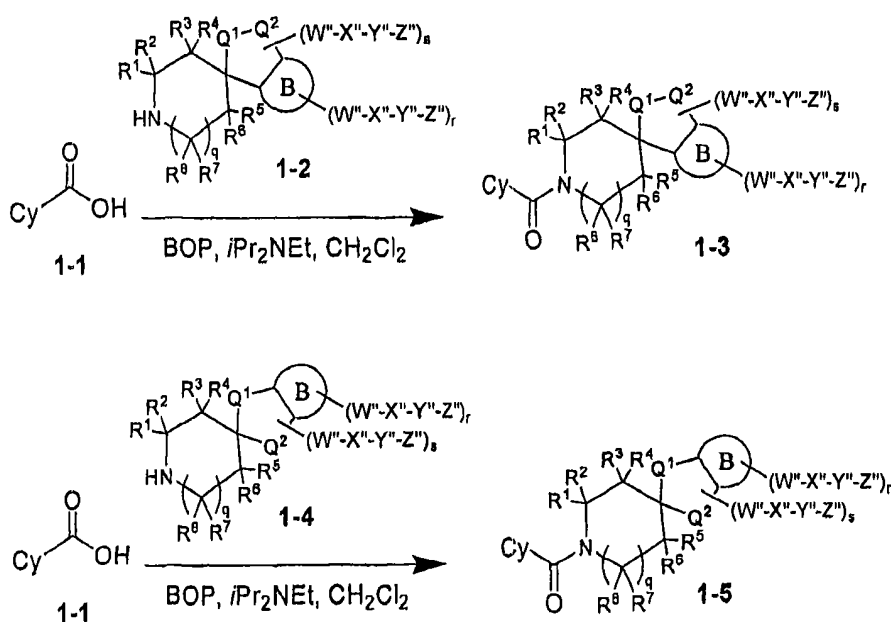
所述化合物的制备方法可能涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可容易地决定是否需要保护和脱保护以及选择适当的保护基团。例如，可在 Greene 等 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版, Wiley & Sons, 1991 中找到保护基团的化学方法，通过引用全文结合到本文中。

可在适宜的溶剂中进行本文中所述反应方法，有机合成领域技术人员可容易地选择此类溶剂。在反应进行的温度下，即可在溶剂凝固点温度至溶剂沸点温度的范围中，适宜的溶剂可基本上与原料(反应物)、中间体或产物不发生反应。给定的反应可在一种溶剂或一种以上的溶剂的混合物中进行。根据具体的反应步骤，可选择具体反应步骤的合适溶剂。

可用例如以下所述反应路线和技术制备本发明化合物。

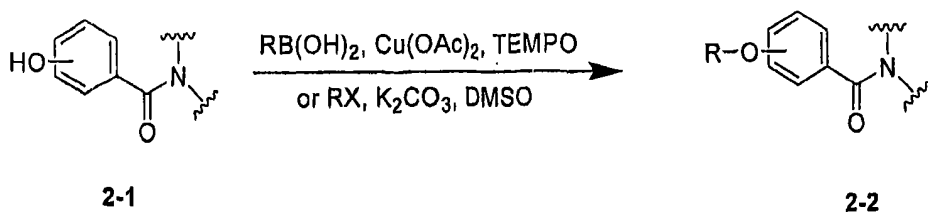
可通过流程 1 中概括的方法制备一系列式 1-3 和 1-5 酰胺。可用偶合试剂例如 BOP，使羧酸 1-1 与胺 1-2 或 1-4 偶合，得到酰胺产物。

#### 流程 1



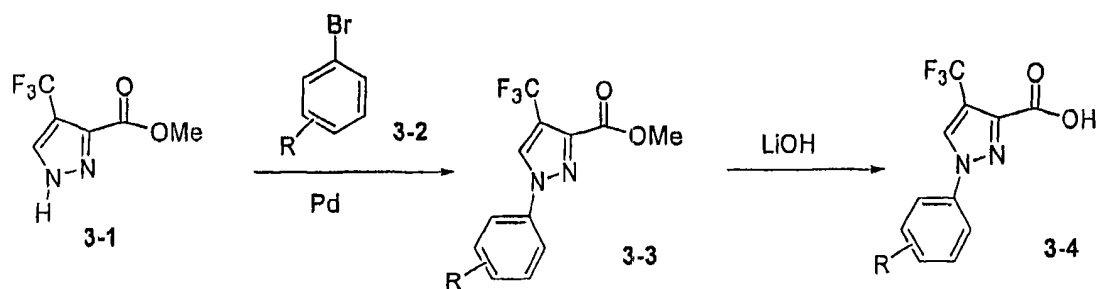
流程 2 示出羟基取代的苯基的进一步反应。在乙酸铜和 TEMPO 催化下, 可使式 2-1 苯酚与硼酸  $\text{RB}(\text{OH})_2$  (R 为芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基等) 偶合, 或在碳酸钾和适宜的溶剂例如 DMF 或 DMSO 中, 与  $\text{RX}$  (X=离去基团例如卤代) 偶合, 形成式 2-2 醚。

流程 2



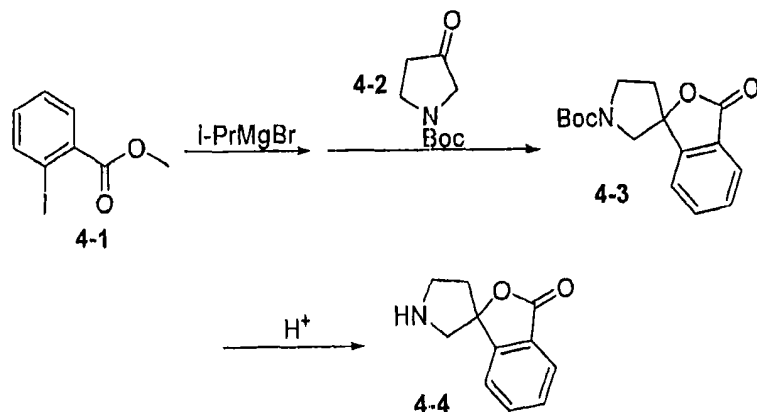
可通过流程 3 中概括的方法制备一系列式 3-4 羧酸。在 Pd 催化下, 使化合物 3-1 与任何各种的芳基或杂芳基溴化物(3-2)偶合, 可得到产物 3-3。将该甲酯水解, 得到羧酸 3-4。可按流程 1 中所述, 可使这些羧酸与胺偶合。

流程 3



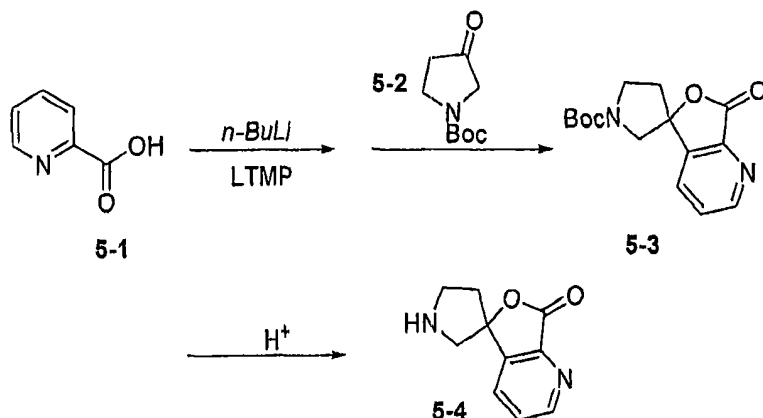
也可按照流程 4 制备吡咯烷 4-4。使芳基碘 4-1 和异丙基溴化镁之间进行卤素金属交换，然后与 *N*-Boc-3-氧代-吡咯烷反应，得到保护的螺内酯 4-3，用酸将它的 Boc 基团解离，得到需要的吡咯烷 4-4。

#### 流程 4



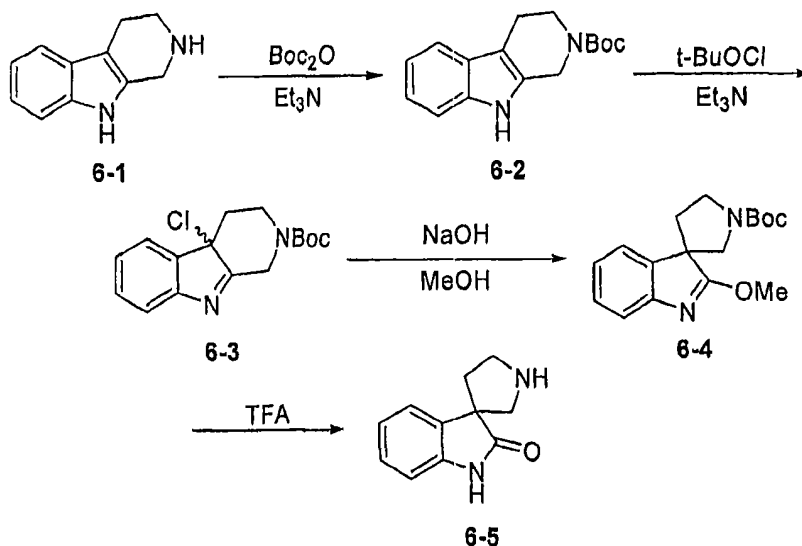
或者，可按照流程 5 制备吡咯烷 5-4。使羧酸 5-1 的邻位锂化，然后使得到的有机锂与 *N*-Boc-3-氧代-吡咯烷(5-2)反应，得到保护的螺内酯 5-3，用酸将它的 Boc 基团解离，得到需要的吡咯烷 5-4。

#### 流程 5



可按照流程 6 中概括的方法制备吡咯烷 6-5。

#### 流程 6



#### 方法

本发明化合物可调节  $11\beta\text{HSD1}$  和/或 MR 的活性。术语“调节”是指增加或减少酶或受体活性的能力。因此，本发明化合物可用于通过使酶或受体与任何一种或多种本文中所述化合物或组合物接触，调节  $11\beta\text{HSD1}$  和/或 MR 的方法。在某些实施方案中，本发明化合物可起  $11\beta\text{HSD1}$  和/或 MR 抑制剂的作用。在另外的实施方案中，

通过给予调节量的本发明化合物，本发明化合物可用于调节需要调节酶或受体的个体中  $11\beta$ HSD1 和/或 MR 活性。

本发明还提供抑制细胞中可的松转化为皮质醇，或抑制细胞中产生皮质醇的方法，其中  $11\beta$ HSD1 活性至少部分介导转化为或产生皮质醇的过程。测量可的松转化为皮质醇或相反转化的速度的方法；和测量细胞中可的松和皮质醇水平的方法为本领域常规方法。

本发明还提供通过使细胞与本发明化合物接触，增加细胞胰岛素敏感性的方法。测量胰岛素敏感性的方法为本领域常规方法。

本发明还提供通过给予需要这种治疗的个体治疗有效量或剂量的本发明化合物或其药用组合物，治疗包括个体(例如患者)中  $11\beta$ HSD1 和/或 MR 异常活性和过度表达在内的与活性或表达有关的疾病的方法。实例疾病可包括直接或间接与酶或受体的表达或活性有关的任何疾病、紊乱或病症。 $11\beta$ HSD1 相关疾病还包括可通过调节酶活性预防、缓解或治愈的任何疾病、紊乱或病症。

$11\beta$ HSD1 相关疾病的实例包括肥胖、糖尿病、葡萄糖不耐受、胰岛素抵抗、高血糖、高血压、高脂血症、认知损害、痴呆症、抑郁症(例如精神病性抑郁症)、青光眼、心血管病、骨质疏松症和炎症。 $11\beta$ HSD1 相关疾病的其它实例包括代谢综合征、2 型糖尿病、雄激素过量(多毛症、月经失调、雄激素过多症)和多囊性卵巢综合征(PCOS)。

本发明还提供通过使 MR 与本发明化合物、其药学上可接受的盐、前药或组合物接触，调节 MR 活性的方法。在某些实施方案中，可抑制所述调节。在另外的实施方案中，提供抑制醛固酮与 MR 结合(任选在细胞内)的方法。测量 MR 活性和抑制醛固酮结合的方法为本领域常规方法。

本发明还提供治疗与 MR 活性或表达有关的疾病的方法。与 MR 活性或表达有关的疾病的实例包括但不限于高血压；和心血管、肾及炎症疾病，例如心衰、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠状动脉病、

血栓形成、心绞痛、外周血管病、血管壁损害、中风、血脂异常、高脂蛋白血症、糖尿病性血脂异常、混合型血脂异常、高胆固醇血症、高甘油三酯血症；以及与1型糖尿病、2型糖尿病、肥胖代谢综合征、胰岛素抵抗和全身性醛固酮相关靶器官损害有关的那些疾病。

本文中使用的术语“细胞”是指在体外、离体或体内的细胞。在某些实施方案中，离体细胞可以为从生物体例如哺乳动物中切除的组织样本的一部分。在某些实施方案中，体外细胞可以为在细胞培养基中的细胞。在某些实施方案中，体内细胞是生活在生物体例如哺乳动物中的细胞。在某些实施方案中，细胞是脂肪细胞、胰腺细胞、肝细胞、神经元或包括眼(eye)细胞。

本文中使用的“接触”是指使体外系统或体内系统中的指定部分集合在一起。例如，使11 $\beta$ HSD1酶与本发明化合物“接触”包括给予具有11 $\beta$ HSD1的个体或患者(例如人)本发明化合物；和例如将本发明化合物加入含细胞的样品或含11 $\beta$ HSD1酶的纯化制剂中。

本文中使用的术语“个体”或“患者”可互换使用，指包括哺乳动物在内的任何动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，最优选人。

本文中使用的短语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床人员正在寻找的，引起组织、系统、动物、个体或人生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，它包括一种或多种以下作用：

(1) 预防疾病；例如预防可能易感染疾病、病症或紊乱，但尚未经历或出现该疾病病理状态或症状的个体的疾病、病症或紊乱(非限制性实例是预防代谢综合征、高血压、肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高脂血症、2型糖尿病、雄激素过量(多毛症、月经失调、雄激素过多症)和多囊性卵巢综合征(PCOS)；

(2) 抑制疾病；例如抑制正经历或出现该疾病、病症或紊乱的病理状态或症状的个体的疾病、病症或紊乱(即抑制病理状态和/或症状进一步发展)，例如抑制代谢综合征、高血压、肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高脂血症、2 型糖尿病、雄激素过量(多毛症、月经失调、雄激素过多症)或多囊性卵巢综合征(PCOS)加重；在感染病毒的情况下，稳定病毒负荷；和

(3) 缓解疾病；例如缓解正经历或出现该疾病、病症或紊乱的病理状态或症状的个体的疾病、病症或紊乱(即逆转病理状态和/或症状)，例如减轻代谢综合征、高血压、肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高脂血症、2 型糖尿病、雄激素过量(多毛症、月经失调、雄激素过多症)和多囊性卵巢综合征(PCOS)病情的严重性，或在感染病毒的情况下，降低病毒负荷。

#### 药物制剂和剂型

当用作药物时，可按药用组合物的形式给予本发明化合物。可按照药剂领域中熟知的方法制备这些组合物，且可通过多种途径给予它们，这些途径取决于需要局部还是全身治疗和欲治疗的区域。可通过局部(包括眼和包括鼻内、阴道和直肠递药在内的粘膜给药)、肺(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂，包括通过喷雾器；气管内、鼻内、表皮和透皮)、眼、口腔或肠胃外给药。眼递药方法可包括局部给药(滴眼剂)；结膜下、眼周内或玻璃体内注射，或通过球形玻璃导管导入，或通过手术将眼科嵌入物植入结膜囊。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉注射或输注；或颅内例如鞘内或心室内给药。肠胃外给药可以是单次大剂型，或可通过例如连续输注泵给药。局部给药的药用组合物和制剂式可包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。可能必须使用或需要常规药用载体、水、粉末或油基质、增稠剂等。

本发明还包括药用组合物，该组合物含有用作活性成分的一种或多种以上本发明化合物和与其混合的一种或多种药学上可接受的载体。在制备本发明组合物中，通常使活性成分与赋型剂混合，通过赋型剂稀释，或装入例如胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的此类载体中。当赋型剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，其作用是作为活性成分的赋型剂、载体或溶媒。因此，所述组合物可以为片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆、气雾剂(固体或在液体溶媒中)、含例如高达 10%重量活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉末。

在制备制剂中，可在与其它成分混合前，将活性化合物粉碎，以提供适宜粒径的粉末。如果活性化合物基本上不溶，可将它粉碎为粒径小于 200 目的粉末。如果活性化合物基本上溶于水，可通过粉碎调节粒径例如约 40 目，以提供在制剂中基本上均匀分布的粉末。

合适的赋型剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可包含：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂；乳化和悬浮剂；防腐剂例如苯甲酸甲酯和尼伯金丙酯；甜味剂；和矫味剂。可用本领域中已知方法，配制给予患者后可提供快速、缓慢和延迟释放活性成分的本发明组合物。

可按单位剂型配制组合物，每一剂量含约 5-约 100 mg，更通常约 10-约 30 mg 活性成分。术语“单位剂型”是指作为适用于人患者和其它哺乳动物的单元剂量的物理上分离的单位，每一单位含有经计算可产生所需疗效的预定量的活性物质和与其混合的适宜的药用赋型剂。

活性化合物可在很大剂量范围中有效，通常按药物有效量给药。但应理解，实际给予化合物的量通常由医师根据相关情况决定，包

括所治疗的病症、选择的给药途径、给予的具体化合物、个体患者的年龄、重量和反应、患者症状的严重性等。

对于制备固体组合物例如片剂，使主要的活性成分与药用赋型剂混合，形成含有本发明化合物的均匀混合物的预制剂固体组合物。当这些预制剂组合物被称为均匀时，活性成分通常均匀地分散在整个组合物中，便于可容易地将该组合物细分为同等有效的单位剂型，例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂细分为含例如 0.1-约 500 mg 本发明活性成分的上述类型的单位剂型。

可将本发明的片剂或丸剂包衣或相反混合(compounded)，以便得到提供长效作用优点的剂型。例如，片剂或烷基可含有内层剂量和外层剂量组分，后者以被膜的形式附在前者的表面。这两种组分可被肠溶层隔离，肠溶层用于阻止胃中崩解和让内层组分完整无缺地通过并进入十二指肠，或延迟内层组分释放。多种物质可用作此类肠溶层或包衣剂，此类物质包括多种高分子酸和高分子酸与此类物质例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

其中可掺入本发明化合物和组合物，用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆、水或油混悬液和用食用油例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳液；酞剂和类似的药用溶媒。

吸入或吹入用组合物包括在药学上可接受的水和有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液，及粉末。该液体和固体组合物可含有上述适宜的药学上可接受的赋型剂。在某些实施方案中，通过可产生全身或局部作用的口服或鼻呼吸途径给予所述组合物。可通过使用惰性气体将组合物雾化。可直接从喷雾装置或可与面罩帐(tent)连接的喷雾装置或间歇式正压呼吸机吸入雾化液。可口服或由按适当方式递送制剂的装置通过鼻腔给予溶液、混悬液或粉末组合物。

给予患者的化合物或组合物的量可不同，它取决于给药的对象、给药的目的例如预防或治疗、患者的状态、给药的方式等。在治疗

应用中，可给予已患有疾病的患者足以治愈或至少部分抑制该疾病的症状及其并发症的量的组合物。有效剂量要取决于所治疗的疾病状况；和主治医师根据例如该疾病的严重性、患者的年龄、重量和一般状态等因素所作的判断。

给予患者的组合物可以是上述药用组合物形式。可通过常规消毒技术将这些组合物灭菌或无菌过滤。可将水溶液包装在用于原样使用的包装容器中，或将它冻干，临用前，使该冻干制剂与无菌水载体结合。所述化合物制剂的 pH 通常为 3-11，更优选 5-9，最优选 7-8。应理解，使用某些前述赋型剂、载体或稳定剂可导致形成药用盐。

本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的具体用法、给予化合物的方式、患者的健康和病症、签处方医师判断而定。本发明化合物在药用组合物的比例或浓度可依多种因素而异，它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。例如，可通过含约 0.1 -约 10% w/v 化合物的用于肠胃外给药的生理缓冲水溶液给予本发明化合物。某些典型的剂量范围为约 1  $\mu\text{g/kg}$ -约 1 g/kg 体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约 0.01 mg/kg-约 100 mg/kg 体重/日。该剂量很可能取决于此类变量，如具体患者的疾病或病症的种类和进展的程度、总体健康状况、所选择的化合物的相对生物效力、赋型剂的组成及其给药途径。可由通过体外或动物模型试验系统得到的剂量-反应曲线推断有效剂量。

本发明化合物也可与一种或多种其它活性成分配制在一起，它们可包括任何药物，例如抗病毒药物、抗体、免疫抑制剂、消炎药物等。

#### 标记化合物和测定方法

本发明的另一方面涉及本发明标记(放射性标记、荧光标记等)的化合物，它们既可用于放射性成像，又可用于体内外测定、定位和

定量组织(包括人)样本中的酶; 和通过抑制标记化合物的结合, 鉴定配体。因此, 本发明包括含有此类标记化合物的酶测定。

本发明还包括同位素标记的本发明化合物。“同位素性”或“放射性标记的”化合物是其中一个或多个原子被具有不同于在自然界中通常发现的(即天然存在的)原子量或质量数的原子量或质量数的原子置换或取代的本发明化合物。可掺入本发明化合物的合适的放射性核素包括但不限于  $^2\text{H}$  (又写作 D, 代表氘)、 $^3\text{H}$  (又写作 T, 代表氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  和  $^{131}\text{I}$ 。掺入放射性标记的本发明化合物的放射性核素取决于该放射性标记化合物的具体用途。例如, 体外受体标记和竞争性测定, 掺入  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$  的化合物通常最有用。对于放射性成像应用,  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$  或  $^{77}\text{Br}$  通常最有用。

可以理解, “放射性标记化合物”是掺入至少一种放射性核素的化合物。在某些实施方案中, 放射性核素选自  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$  和  $^{82}\text{Br}$ 。

在某些实施方案中, 本发明的标记化合物含有荧光标记。

将放射性同位素和荧光标记掺入有机化合物的合成方法是本领域熟知的。

本发明的标记(放射性标记、荧光标记等)化合物可用于鉴定/评价化合物的筛选测定。例如, 当新合成的或鉴定的标记化合物(即测试化合物)与  $11\beta\text{HSD1}$  或 MR 接触时, 可通过跟踪标记物, 监测其浓度变化, 评价它与  $11\beta\text{HSD1}$  或 MR 结合的能力。又例如, 可评价测试化合物(标记的)减少另一个已知与  $11\beta\text{HSD1}$  或 MR 结合的化合物(即标准化合物)的能力。因此, 测试化合物和标准化合物竞争性结合  $11\beta\text{HSD1}$  或 MR 的能力直接与其结合亲和力相关。相反, 在某些其它筛选测定中, 标准化合物被标记, 而测试化合物未标记。因此,

监测标记的标准化合物的浓度，以便评价标准化合物和测试化合物的竞争力，从而确定测试化合物的相对结合亲和力。

### 药剂盒

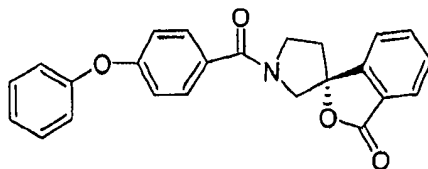
本发明还包括药剂盒，该药剂盒可用于例如治疗和预防  $11\beta$ HSD1-或 MR-相关疾病或病症、肥胖、糖尿病和本文中涉及的其它疾病，它包括盛有含治疗有效量的本发明化合物的药用组合物的一个和多个容器。此类药剂盒还可酌情包括一个和多个各种常规药剂盒元件，例如盛有一种和多种药学上可接受的载体的容器、本领域技术人员熟知的其它容器等。作为插页和标签的说明书也可包含在药剂盒中，用于说明待给药组分的量，用药指导和/或混合多种组分的指导。

将通过具体实施例更详细地说明本发明。为了说明目的，提供以下实施例，但不应视为以任何方式限制本发明。本领域技术人员会容易意识到，可改变或改进多个非关键性参数，但得到的结果基本相同。根据本文中提供的一种或多种测定，发现本发明实施例化合物是  $11\beta$ HSD1 和/或 MR 的抑制剂。

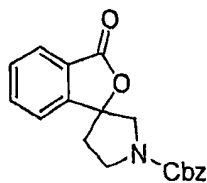
## 实施例

### 实施例 1

(1R)-1'-(4-苯氧基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮

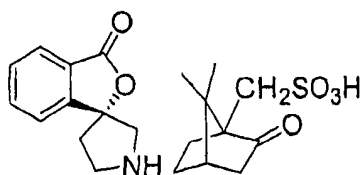


步骤 1. 3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'羧酸苄酯



在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下,向 2-碘苯甲酸甲酯(8.8 mL, 0.060 mol)的 THF (300 mL)溶液中缓慢加入异丙基溴化镁的 THF (1.0 M, 66.0 mL)溶液,将混合物在 $-50^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 h。将 3-氧代吡咯烷-1-羧酸苄酯(11.0 g, 0.05 mol)的 THF (20.0 mL)溶液加入以上混合物中,将反应混合物在 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下搅拌 2 h。加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液,猝灭反应,将得到的混合物用乙酸乙酯萃取几次。将合并的萃取液依次用水、盐水洗涤,干燥( $\text{NaSO}_4$ ),真空浓缩。产物经 CombiFlash 纯化,用己烷/乙酸乙酯洗脱。

步骤 2. [(1S)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基]甲磺酸-(1R)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(1:1)



将披钹碳(10%, 0.5 g)加入 3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'羧酸苄酯(5.0 g, 15.5 mmol)的甲醇(100 mL)溶液中,在氢气囊下,将混合物搅拌 4 h (HPLC 表明反应完成)。真空下除去挥发物,将残留物溶于乙腈(200 mL),然后在  $50^{\circ}\text{C}$  下,缓慢加入(1S)-(+)-10-樟脑磺酸(3.6 g, 15.5 mmol)的乙腈(20 mL)溶液。搅拌 1 h 后,将沉淀过滤,用冷乙腈洗涤,干燥,得到需要的对映体(CSA 盐),为白色固体(4.73 g, 41%)。LC-MS: 190.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ 。

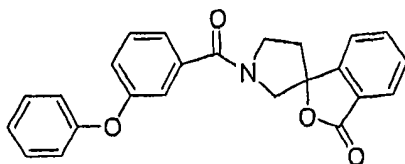
步骤 3.

在室温下,将 *N,N*-二异丙基乙胺(50  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol)加入 4-苯氧基苯甲酸(22.5 mg, 0.1 mmol)、(1S)-(+)-10-樟脑磺酸-3H-螺[2-苯并呋喃-

1,3'-吡咯烷]-3-酮(1:1) 42.1 mg, 0.01 mmol)和苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP) (57.0 mg, 0.13 mmol)在 DMF (0.5 mL)中的混合物中, 将反应物搅拌 5 h (HPLC 表明反应完成)。产物经制备 HPLC 纯化。LC-MS: 386.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 2

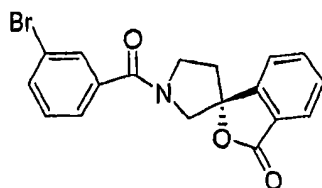
1'-(3-苯氧基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



在室温下, 将 *N,N*-二异丙基乙胺(50  $\mu$ L, 0.3 mmol)加入 3-苯氧基苯甲酸(22.5 mg, 0.1 mmol)、(1*S*)-(+)-10-樟脑磺酸-3H-螺-[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(1:1) 42.1 mg, 0.01 mmol)和 BOP (57.0 mg, 0.13 mmol)在 DMF (0.5 mL)中的混合物中, 将反应物搅拌 5 h (HPLC 证实反应完成)。产物经制备 HPLC 纯化。LC-MS: 386.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 3

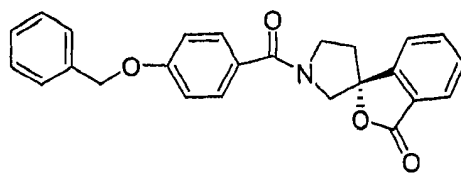
(1*R*)-1'-(3-溴苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



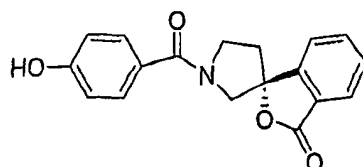
用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 370.0/372.0(M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 4

(1*R*)-1'-[4-(苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



步骤 1. (1*R*)-1'-[4-羟基苯甲酰基]-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



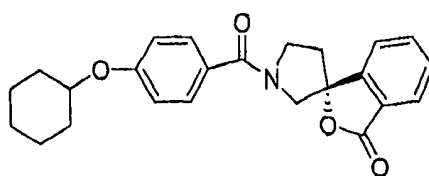
用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 310.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步骤 2

将(1*R*)-1'-[4-羟基苯甲酰基]-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(10.0 mg, 0.03 mmol)、苄基溴(8  $\mu$ L, 0.06 mmol)、碳酸钾(14.0 mg, 0.1 mmol)在 DMSO (0.5 mL)中的混合物在 120℃下搅拌 2 h (HPLC 表明反应完成)。产物经制备 HPLC 纯化。LC-MS: 400.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 5

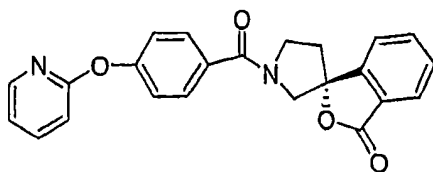
(1*R*)-1'-[4-(环己氧基)苯甲酰基]-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 392.2(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 6

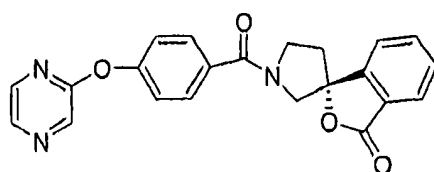
(1*R*)-1'-[4-(吡啶-2-基氧基)苯甲酰基]-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 387.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 7

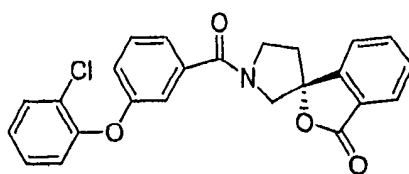
(1R)-1'-[4-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



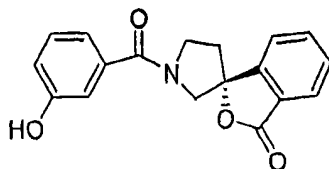
用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 388.1(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 8

(1R)-1'-[3-(2-氯苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



步骤 1. (1R)-1'-(4-羟基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



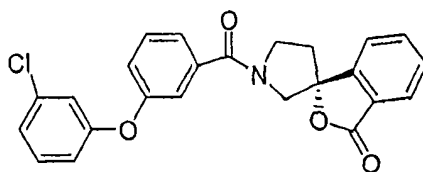
用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 310.1(M+H)<sup>+</sup>。

步骤 2. (1*R*)-1'-[3-(2-氯苯氧基)苯甲酰基]-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮

在氧气氛下, 将 4 Å 分子筛(40 mg)、2-氯苯基硼酸(15.0 mg, 0.10 mmol)、乙酸铜(2.0 mg, 0.01 mmol)、TEMPO (8.6 mg, 0.055 mmol)、吡啶(8.0 μL, 0.1 mmol)、(1*R*)-1'-[3-(3-羟基苯甲酰基)-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(15.5 mg, 0.050 mmol)在二氯甲烷(3.0 mL)中的混合物在 50℃下搅拌 3 日。将反应物冷却至室温, 通过 Celite 硅藻土垫过滤。真空浓缩滤液, 产物经制备 HPLC 纯化。LC-MS: 420.0/422.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 9

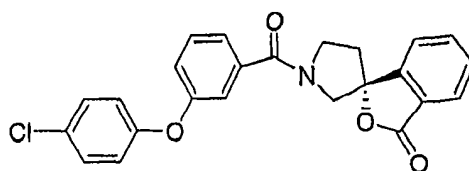
(1*R*)-1'-[3-(3-氯苯氧基)苯甲酰基]-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 8 的方法制备该化合物。LC-MS: 420.0/422.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 10

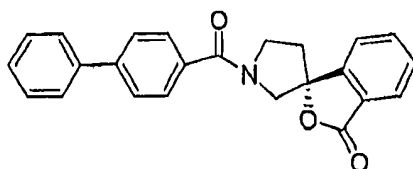
(1*R*)-1'-[3-(4-氯苯氧基)苯甲酰基]-3*H*-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 8 的方法制备该化合物。LC-MS: 420.0/422.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 11

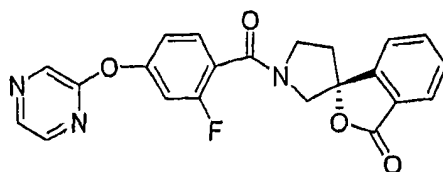
(1R)-1'-[联苯-4-基羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



在 0℃ 下, 将 N,N-二异丙基乙胺(26.0 μL, 0.15 mmol)加入联苯-4-碳酰氯(11.3 mg, 0.05 mmol)和(1S)-(+)-10-樟脑磺酸-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(1:1) {21.0 mg, 0.05 mmol, 又称为[(1S)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基]甲磺酸-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮}的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)溶液中, 将混合物搅拌过夜, 产物经制备 HPLC 纯化。LC-MS: 370.1. (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 12

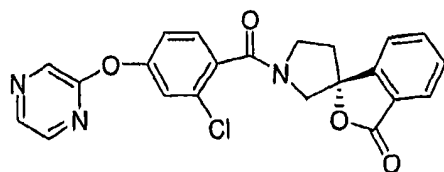
(1R)-1'-[2-氟-4-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 406.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 13

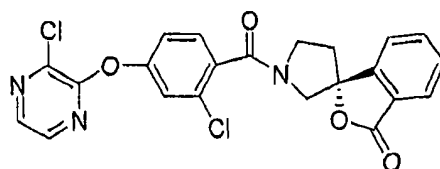
(1R)-1'-[2-氟-4-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 422.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 14

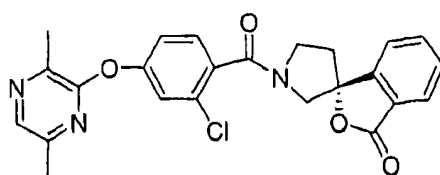
(1R)-1'-{2-氯-4-[(3-氯吡嗪-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 456.0/458.0(M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 15

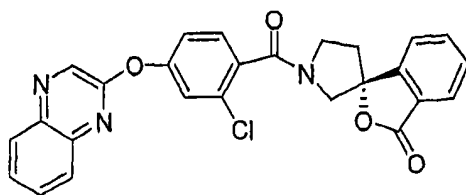
(1R)-1'-{2-氯-4-[(3,6-二甲基吡嗪-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 450.1/452.1(M+H)。

#### 实施例 16

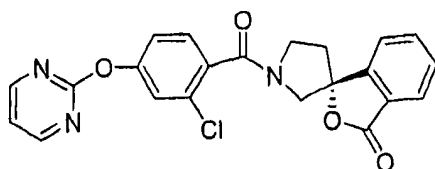
**(1R)-1'-[2-氯-4-(喹喔啉-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 472.1/474.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 17**

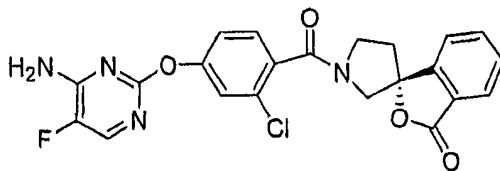
**(1R)-1'-[2-氯-4-(嘧啶-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 422.1/424.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 18**

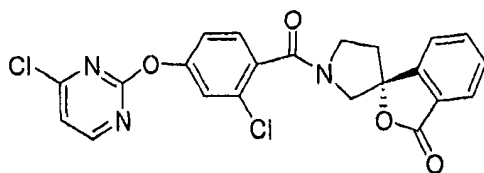
**(1R)-1'-{4-[(4-氨基-5-氟嘧啶-2-基)氧基]-2-氯苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 455.1/457.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 19

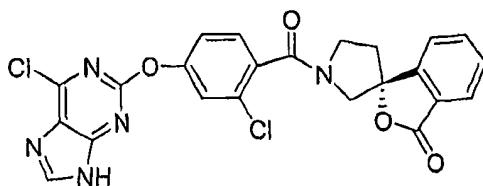
(1R)-1'-{2-氯-4-[(4-氯嘧啶-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 456.0/458.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 20

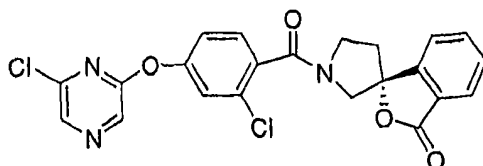
(1R)-1'-{2-氯-4-[(6-氯-9H-嘌呤-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 496.0/498.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 21

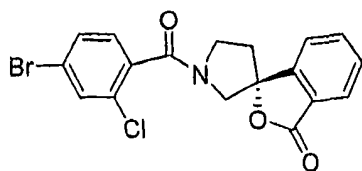
(1R)-1'-{2-氯-4-[(6-氯吡嗪-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 496.0/498.0  
(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 22

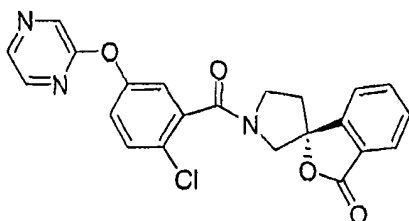
(1R)-1'-[4-溴-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 406.0/407.9  
(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 23

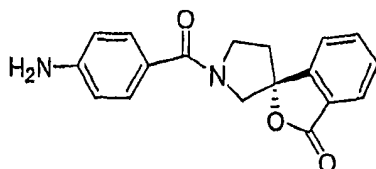
(1R)-1'-[2-氯-5-(吡嗪-2-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 4 的方法制备该化合物。LC-MS: 422.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 24

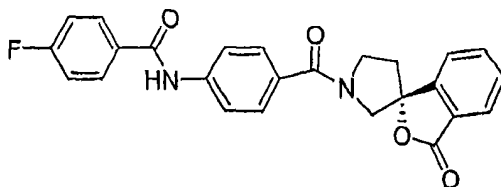
(1R)-1'-[4-氨基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 309.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 25

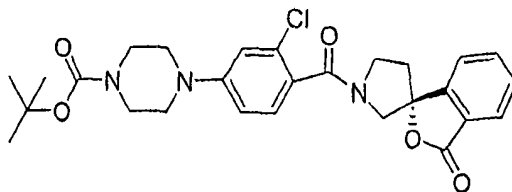
4-氟-N-{4-[(3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基)羰基]苯基}苯甲酰胺



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 431.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 26

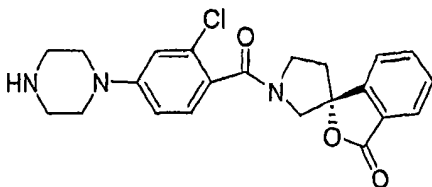
4-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



使(1R)-1'-(4-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(407 mg, 0.00100 mol, 按实施例 22 制备)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(224 mg, 0.00120 mol)、叔丁醇钠(231 mg, 0.00240 mol)、乙酸钯(6.74 mg, 0.0000300 mol)和 2-(二叔丁基膦基)联苯(8.95 mg, 0.0000300 mol)的混合物脱气, 然后充入氮气。向混合物中加入 1,4-二氧六环(4.0 mL, 0.051 mol), 使得到的混合物回流 16 h。将混合物倾入冰-水中, 用 1N HCl 酸化(将 pH 调至~3)。将产物用乙酸乙酯萃取, 用水和盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压浓缩。产物经 CombiFlash 纯化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇(最大 MeOH 5%)洗脱。LC-MS: 513.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 27

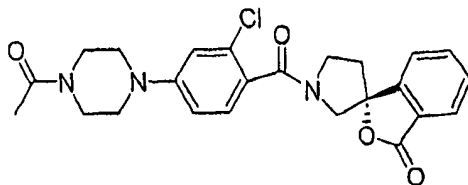
**(1R)-1'-(2-氯-4-哌嗪-1-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮二盐酸盐**



在室温下，将 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.490 g, 0.000997 mol, 按实施例 26 制备)的甲醇(0.5 mL)溶液用氯化氢的 1,4-二氧六环(4.0 M, 1.00 mL)溶液处理 3 h。真空除去挥发物，减压干燥残留物，得到需要的产物。LC-MS: 412.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 28

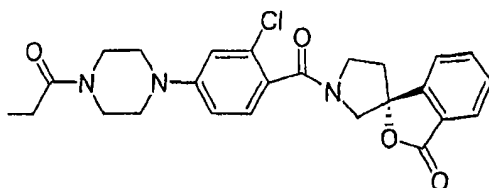
**(1R)-1'-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



将乙酰氯(3.2  $\mu$ L, 0.000045 mol)加入(1R)-1'-(2-氯-4-哌嗪-1-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(7.5 mg, 0.000018 mol, 按实施例 28 制备)和 N,N-二异丙基乙胺(9.5  $\mu$ L, 0.000054 mol)在乙腈(0.5 mL, 0.01 mol)中的混合物中。在室温下搅拌 30 min 后，粗反应混合物经制备 LCMS 纯化，得到需要的产物。LC-MS: 454.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 29

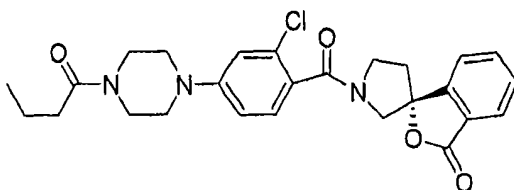
**(1R)-1'-[2-氯-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 468.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 30**

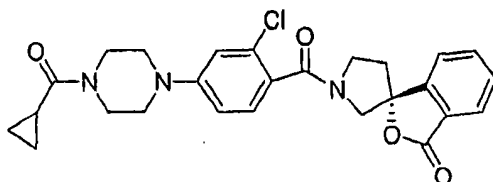
**(1R)-1'-[4-(4-丁酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 482.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 31**

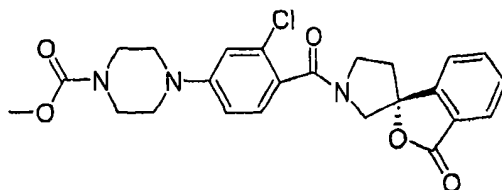
**(1R)-1'-{2-氯-4-[4-(环丙基羰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 480.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 32

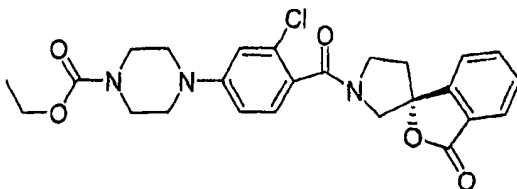
4-(3-氯-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸甲酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 470.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 33

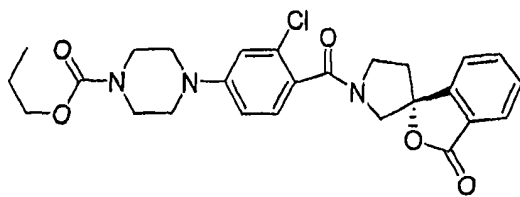
4-(3-氯-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸乙酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 484.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 34

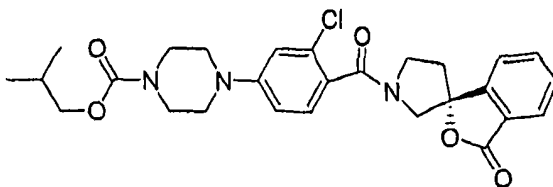
4-(3-氯-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 498.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 35

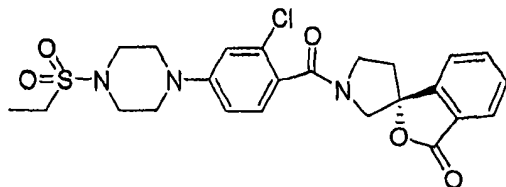
4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羧基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丁酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 512.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 36

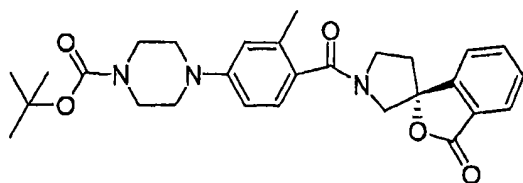
(1R)-1'-{2-氯-4-[4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 504.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 37

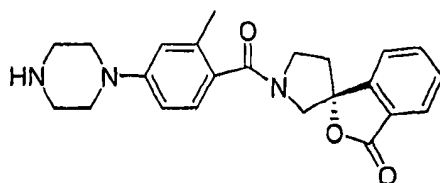
**4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯**



用类似于实施例 26 的方法制备该化合物。LC-MS: 492.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 38**

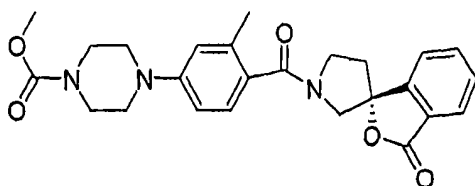
**(1R)-1'-(2-甲基-4-哌嗪-1-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮二盐酸盐**



用类似于实施例 27 的方法制备该化合物。LC-MS: 392.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 39**

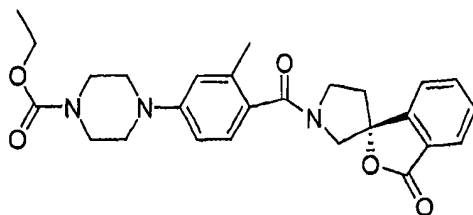
**4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸甲酯**



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 450.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 40

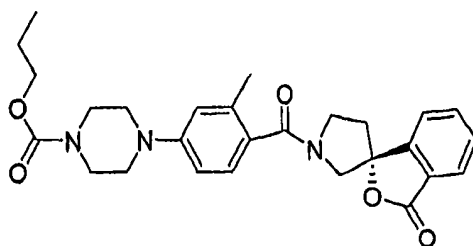
4-(3-甲基-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸乙酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 464.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 41

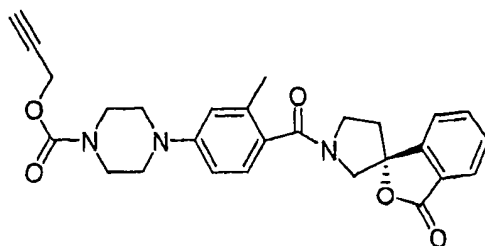
4-(3-甲基-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 478.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 42

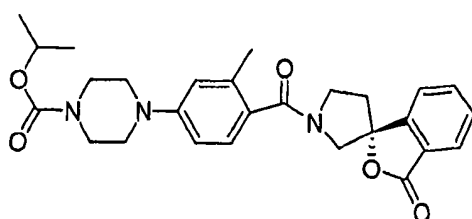
4-(3-甲基-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙-2-炔-1-基酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 474.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 43

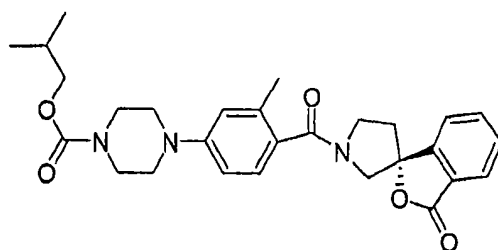
4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丙酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 478.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 44

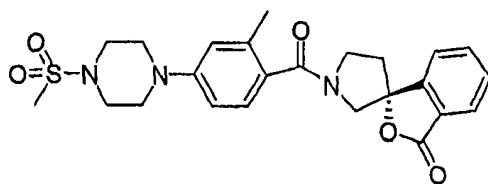
4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丁酯



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 492.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 45

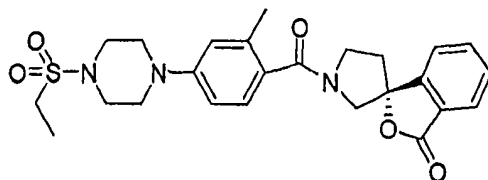
(1R)-1'-{2-甲基-4-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 470.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 46

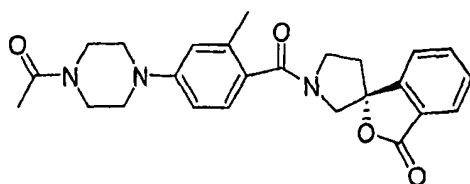
(1R)-1'-{4-[4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 484.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 47

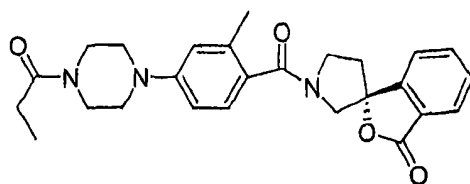
(1R)-1'-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 434.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 48

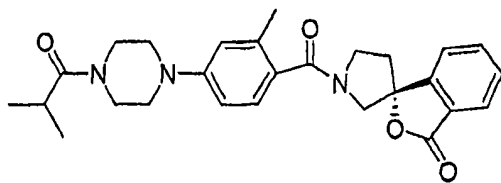
(1R)-1'-[2-甲基-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 448.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 49

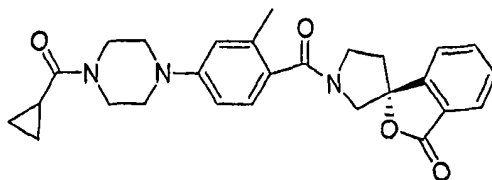
(1R)-1'-[4-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 462.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 50

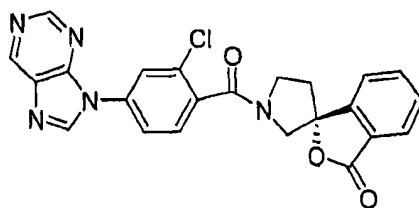
(1R)-1'-{4-[4-(环丙基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 28 的方法制备该化合物。LC-MS: 460.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 51

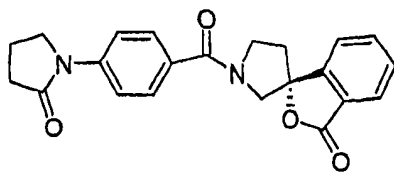
(1R)-1'-[2-氯-4-(9H-嘌呤-9-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



向(1R)-1'-(4-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(30.0 mg, 0.0000738 mol, 按实施例 22 制备)的 1,4-二氧六环(0.268 mL, 0.00344 mol)溶液中加入(1S,2S)-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺(2.1 mg, 0.000015 mol)、碘化亚铜(I) (1.4 mg, 0.0000074 mol)、9H-嘌呤(13 mg, 0.00011 mol)和碳酸钾(0.0214 g, 0.000155 mol)。将反应混合物加热至回流 16 h。粗反应产物经制备 HPLC 纯化, 得到需要的产物。LC-MS: 446.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 52

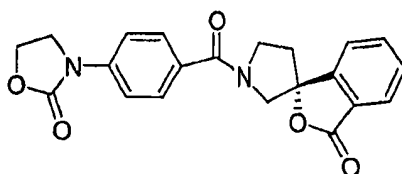
(1R)-1'-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 51 的方法制备该化合物。LC-MS: 377.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 53

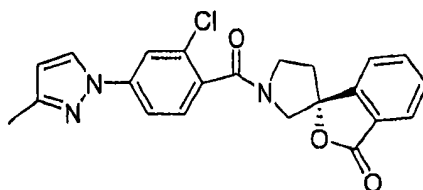
(1R)-1'-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 51 的方法制备该化合物。LC-MS: 379.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 54

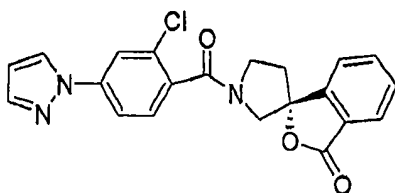
(1R)-1'-[2-氯-4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 51 的方法制备该化合物。LC-MS: 408.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 55

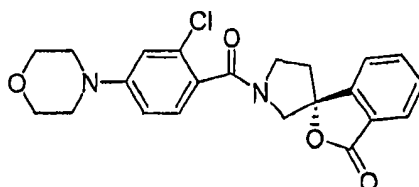
**(1R)-1'-[2-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 51 的方法制备该化合物。LC-MS: 394.1(M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 56**

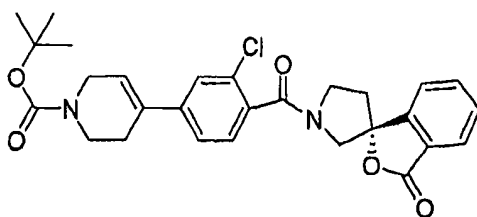
**(1R)-1'-[4-吗啉-4-基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 379.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 57**

**4-(3-氯-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基]苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯**



步骤 1. 4-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

在-78℃下，在氮气氛下，向 4-氧代-1-哌啶羧酸叔丁酯(10.50 g, 0.05270 mol)的四氢呋喃(200.0 mL, 2.466 mol)溶液中加入 1.000 M 六甲基二硅叠氮化锂(disilazide)的四氢呋喃(55.96 mL)溶液。在-78℃下搅拌 1 h 后，加入固体 N-苯基二(三氟甲基亚氨磺酰

(sulphonimide))(20.00 g, 0.05598 mol)。将反应混合物在-78℃下搅拌 2 h, 然后逐步升温至室温, 再搅拌 16 h。减压除去挥发物, 将残留物用乙醚稀释。将混合物依次用 1N HCl、1N NaOH 和盐水洗涤。然后将有机层干燥, 蒸发至干。将残留物加载在硅胶柱上, 用 0-20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到需要的烯醇三氟甲磺酸酯。LC-MS (ESI): 232.0 (M- Boc)<sup>+</sup>。

步骤 2. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基(dioxaborolan-2-yl))-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

向 1L 烧瓶中加入 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧杂硼杂戊环基] (13.0 g, 0.0511 mol)、[二硼酸二频哪醇酯][bis(pinacolato)diborane]、乙酸钠(11.4 g, 0.139 mol)、{[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)和二氯甲烷的络合物(1:1)} (1.1 g, 0.0014 mol, [PdCl<sub>2</sub>dppf])、1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁(0.77 g, 0.0014 mol, [dppf])和 1,4-二氧六环(100 mL)。在氮气氛下, 将 4-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(15.4 g, 0.0465 mol)的 1,4-二氧六环(200 mL)溶液加入以上混合物中。在氮气氛下, 将得到的混合物在 80℃下搅拌过夜。加入水以猝灭反应混合物, 然后用 EtOAc 萃取(3 ×)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 真空浓缩。粗产物经快速柱层析纯化, 用 0-10% EtOAc/己烷洗脱, 得到产物, 为灰白色蜡状固体。通过 <sup>1</sup>H NMR 谱确证产物结构。

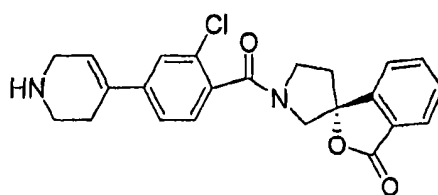
### 步骤 3

向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.10 g, 0.00032 mol)和(1R)-1'-(4-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(0.16 g, 0.00039 mol, 按实施例 22 制备)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL, 0.013 mol)溶液中加入[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)和二氯甲烷的络合物(1 : 1) (20 mg, 0.00002 mol)和碳酸钾(0.13 g, 0.00097 mol)中, 在氮气氛下, 将混合

物在 100℃下搅拌 16 h。使产物通过硅胶短柱过滤，用乙酸乙酯洗涤。除去挥发物，粗产物经 CombiFlash 纯化，用己烷/EtOAc (最大 EtOAc 60%)洗脱。LC-MS: 453.1/455.1 (M+H-Bu(56))<sup>+</sup>。

### 实施例 58

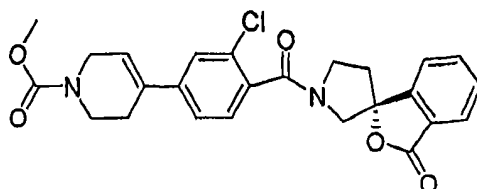
(1R)-1'-[2-氯-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



向 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.10 g, 0.00020 mol, 按实施例 57 制备)的二氯甲烷(0.2 mL, 0.003 mol)溶液中加入 4.0 M 氯化氢的 1,4-二氧六环(2.0 mL)溶液，将得到的混合物在室温下搅拌 2 h。将混合物用乙醚稀释，过滤生成的沉淀，干燥，得到需要的产物。LC-MS: 409.1/411.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 59

4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸甲酯

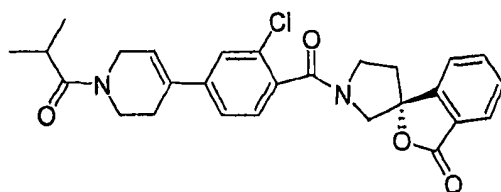


将氯甲酸甲酯(0.010 mL, 0.0001 mol)加入(1R)-1'-[2-氯-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(19.6

mg, 0.0000479 mol, 按实施例 58 制备)和 N,N-二异丙基乙胺(28  $\mu$ L, 0.00016 mol)的二氯甲烷(0.8 mL, 0.01 mol)溶液, 将混合物搅拌 1 h。加入 TFA, 使混合物酸化, 除去挥发物, 得到残留物, 经制备 HPLC 纯化。LC-MS: 467.1/469.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 60

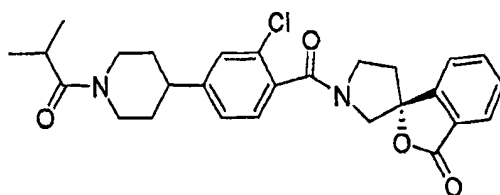
(1R)-1'-[2-氯-4-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 59 的方法制备该化合物。LC-MS: 479.2/481.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 61

(1R)-1'-[2-氯-4-(1-异丁酰基哌啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮

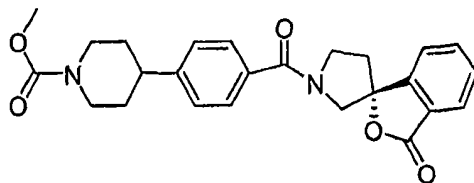


将 Pd/C (5%重量, Degussa 型 F101 ra/w, Aldrich # 330159, 1.0 mg) 加入(1R)-1'-[2-氯-4-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(4.0 mg, 0.0000084 mol, 按实施例 60 制备)的甲醇(1.0 mL, 0.025 mol)溶液中, 将反应混合物在氢气囊下搅

拌 2 h (LC-MS 表明反应完成)。使反应混合物通过 Celite 硅藻土过滤，浓缩滤液，得到需要的产物。LC-MS: 481.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 62

4-(4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌啶-1-羧酸甲酯



步骤 1. 4-(4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

将披 Pd 碳(20 mg, 10%)加入 4-(4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.15 g, 0.00032 mol, 用类似于合成实施例 57 所用那些方法制备)的甲醇(5.0 mL, 0.12 mol)和 DMF (0.5 mL)溶液中，将混合物在氢气囊下搅拌 1 h。将反应混合物过滤，除去滤液挥发物，得到需要的产物 LC-MS: 499.2 (M+Na)<sup>+</sup>。

步骤 2. (1R)-1'-(4-哌啶-4-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮盐酸盐

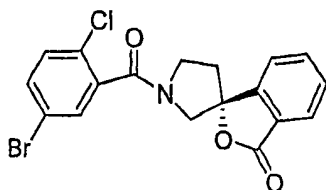
用类似于实施例 58 的方法制备该化合物。LC-MS: 377.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步骤 3. 4-(4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌啶-1-羧酸甲酯

用类似于实施例 59 的方法制备该化合物。LC-MS: 435.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 63**

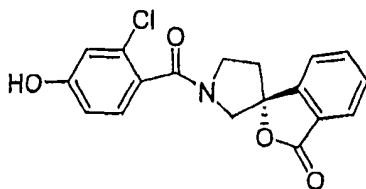
**(1R)-1'-(5-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 406.0/407.9 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 64**

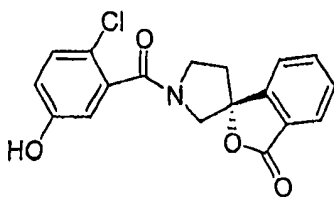
**(1R)-1'-(2-氯-4-羟基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 344.1/346.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 65**

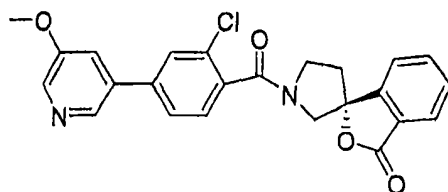
**(1R)-1'-(2-氯-5-羟基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 344.0/346.0 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 66**

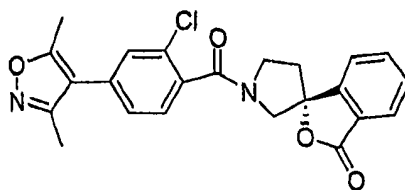
**(1R)-1'-[2-氯-4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



将碳酸钠(21.2 mg, 0.000200 mol)的水(0.20 mL)溶液加入(1R)-1'-(4-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(40.7 mg, 0.000100 mol, 按实施例 22 制备)、(5-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(18.4 mg, 0.000120 mol)和四(三苯膦)合钯(0) (3.5 mg, 0.0000030 mol)的甲苯(200.0  $\mu$ L, 0.001878 mol)和乙醇(100.00  $\mu$ L, 0.0017127 mol)溶液。在 120  $^{\circ}$ C 下, 用微波照射得到的混合物 20 min。加入乙酸乙酯(5 mL), 将混合物用水和盐水洗涤。有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压浓缩。将残留物溶于 DMF, 经制备型 HPLC 纯化, 得到需要的产物。LC-MS: 435.2  $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

**实施例 67**

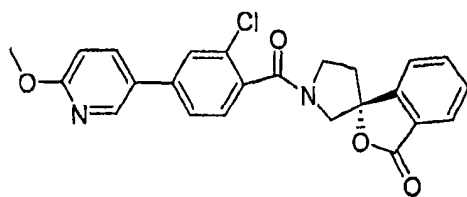
**(1R)-1'-[2-氯-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 423.1  $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

**实施例 68**

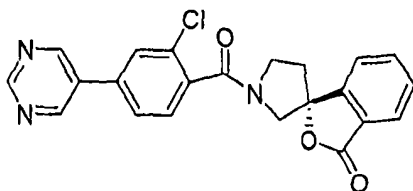
**(1R)-1'-[2-氯-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 435.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 69

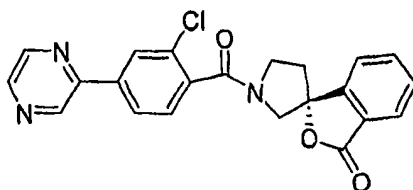
(1R)-1'-[2-(4-嘧啶-5-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 406.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 70

(1R)-1'-[2-(4-吡嗪-2-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮

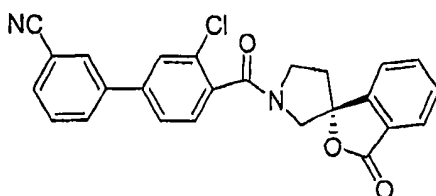


除有机金属偶合配对物相反外，用类似于合成实施例 66 中所述那些方法制备该化合物：使 2-氯吡嗪与(1R)-1'-[2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(用类似于合成实施例 57，步骤 2 中所述方法制备{以(1R)-1'-

(4-溴-2-氯苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮为原料(实施例 22))偶合。LC-MS: 406.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 71

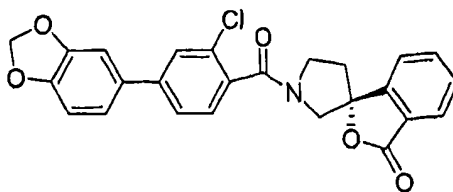
3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-腈



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 429.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 72

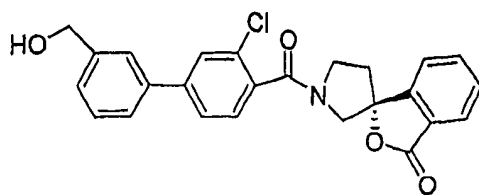
(1R)-1'-[4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 448.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 73

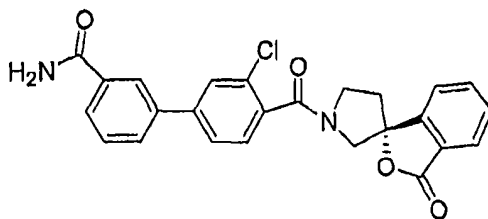
(1R)-1'--{[3-氯-3'-(羟甲基)联苯-4-基]羰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 434.1(M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 74

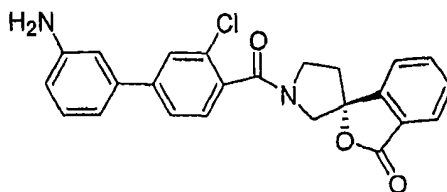
3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-甲酰胺



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 447.1(M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 75

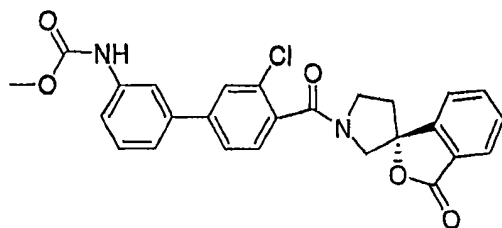
(1R)-1'--[(3'-氨基-3-氯联苯-4-基)羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 66 的方法制备该化合物。LC-MS: 419.1(M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 76

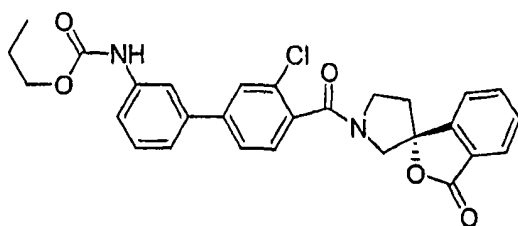
(3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)氨基甲酸甲酯



用类似于实施例 59 的方法,以(1R)-1'-[(3'-氨基-3-氯联苯-4-基)羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(实施例 75)为原料,制备该化合物。LC-MS: 477.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 77

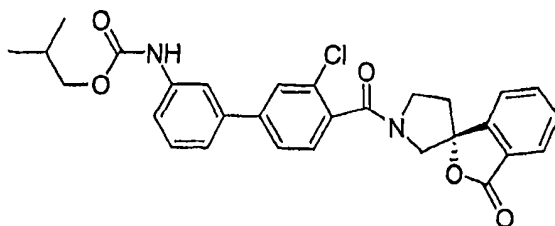
(3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)氨基甲酸丙酯



用类似于实施例 76 的方法制备该化合物。LC-MS: 505.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 78

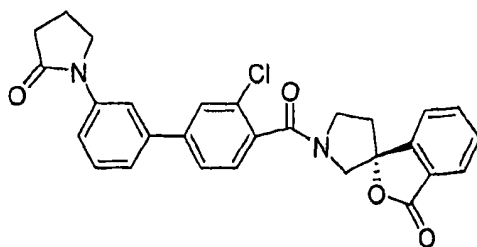
(3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)氨基甲酸异丁酯



用类似于实施例 76 的方法制备该化合物。LC-MS: 519.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 79

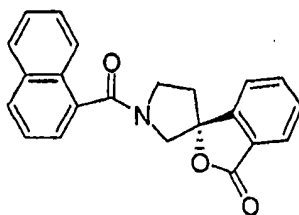
(1R)-1'-{[3-氯-3'-(2-氧代吡咯烷-1-基)联苯-4-基]羰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



将(1R)-1'-[(3'-氨基-3-氯联苯-4-基)羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(10 mg, 0.00002 mol; 实施例 75)溶于 THF (0.5 mL), 向该溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(0.0044 g, 0.000036 mol)和 4-溴丁酰氯(3.6  $\mu$ L, 0.000031 mol)。将混合物在室温下搅拌 3 h, 然后加入 NaH (29 mg, 60%重量, 油悬浮液)(产生泡腾, 溶液变黄)。搅拌 2 h 后, 依次加入 H<sub>2</sub>O、饱和 NH<sub>4</sub>Cl, 猝灭反应混合物。然后用 EtOAc (15 mL) 和 H<sub>2</sub>O (5 mL)稀释溶液, 分离得到的液层。将水层用 EtOAc (3  $\times$  5 mL)萃取, 依次用 H<sub>2</sub>O (5 mL)、盐水(2  $\times$  5 mL)洗涤合并的有机层, 干燥(经 NaSO<sub>4</sub>), 过滤, 真空浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化, 得到需要的产物。LC-MS: 487.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 80

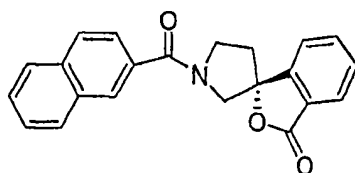
(1R)-1'-(1-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 344.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 81

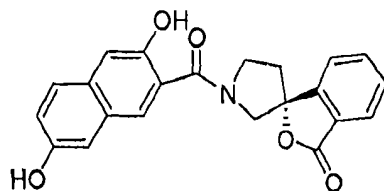
(1R)-1'-(2-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 344.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 82

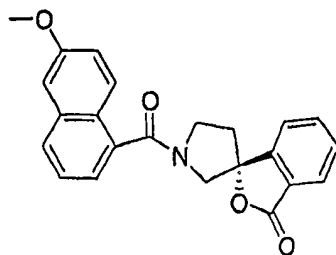
(1R)-1'-(3,7-二羟基-2-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 376.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 83

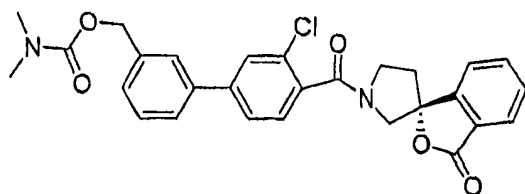
(1R)-1'-(6-甲氧基-1-萘甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 374.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 84

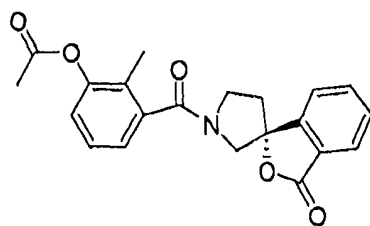
二甲基氨基甲酸(3'-氯-4'-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}联苯-3-基)甲酯



将(1R)-1'-{[3-氯-3'-(羟甲基)联苯-4-基]羰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(8.5 mg, 0.000020 mol; 按实施例 73 制备)溶于 DMF (0.5 mL), 向该溶液中加入氢化钠(2.0 mg, 0.000050 mol) (加入后, 溶液变黄)。搅拌 5 min 后, 加入 N,N-二甲基氨基甲酸酐(5.4  $\mu$ L, 0.000059 mol) (黄色退去)。将反应混合物搅拌过夜, LC/MS 数据表明产物生成。加入 TFA, 使 pH 至~2, 搅拌溶液 1h, 使环合形成内酯。粗产物经制备 HPLC 纯化, 得到需要的产物。LC/MS: 505.0/507.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 85

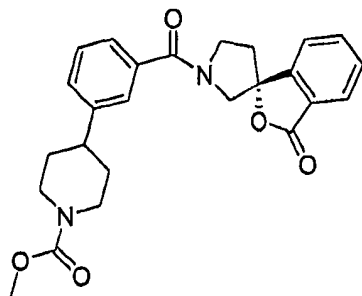
乙酸 2-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基酯



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 366.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 86

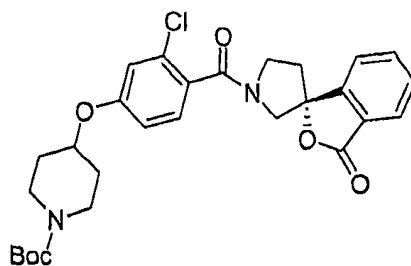
4-(3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基]哌啶-1-羧酸甲酯



用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 435.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 87

4-(3-氯-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

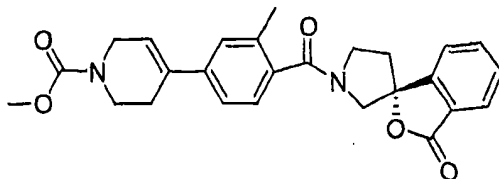


将偶氮二羧酸二乙酯(15.0  $\mu$ L, 0.0000953 mol)加入(1R)-1'-(2-氯-4-羟基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮(13.2 mg, 0.0000384 mol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(19.0 mg, 0.0000944 mol)和三苯膦(25.0 mg, 0.0000953 mol)在四氢呋喃(1.0 mL, 0.012 mol)中的混合物中。将混合物在室温下搅拌 16 h 后, 将粗反应混合物用 DMF (0.8

mL)稀释, 经制备型 HPLC 纯化, 得到需要的产物。LC-MS: 528.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 88

**4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸甲酯**



步骤 1. 4-[1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-2-甲基苯甲酸

在 120℃ 下, 用微波照射 4-溴-2-甲基苯甲酸(86.02 mg, 0.0004000 mol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(123.7 mg, 0.0004000 mol, 按实施例 57, 步骤 1 和 2 制备)、四(三苯膦)合钨(0) (14 mg, 0.000012 mol)和碳酸钾(84.8 mg, 0.000800 mol)在 1,4-二氧六环(3.00 mL, 0.0384 mol)和水(0.1 mL)中的混合物 15 min。将混合物用 1N HCl 酸化(将 pH 调至~ 3.0), 用乙酸乙酯(10 mL)稀释。用水和盐水洗涤混合物。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经 Combiflash 纯化, 用乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到需要的产物。

步骤 2. 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

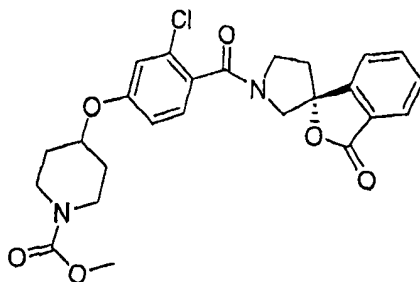
用类似于实施例 1 的方法制备该化合物。LC-MS: 489.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步骤 3. 4-(3-甲基-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸甲酯

用类似于合成实施例 59 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 447.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 89

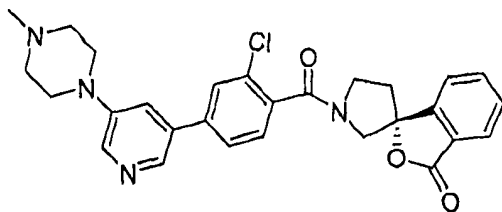
4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)哌啶-1-羧酸甲酯



用类似于合成实施例 59 使用的那些方法, 以 4-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例 87)为原料, 制备该化合物。LC-MS: 447.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 90

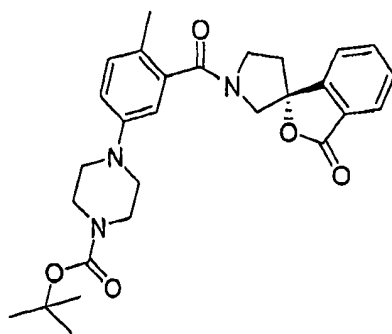
(1R)-1'-{2-氯-4-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 503.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 91

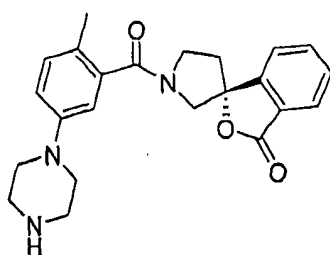
4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



用类似于合成实施例 26 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 492.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 92

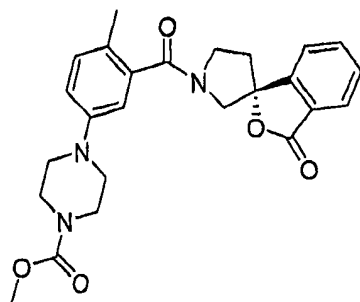
(1R)-1'-(2-甲基-5-吡嗪-1-基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 27 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 392.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 93

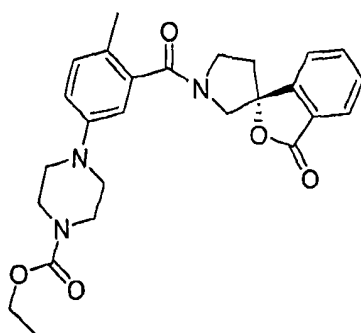
4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡嗪-1-羧酸甲酯



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 450.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 94

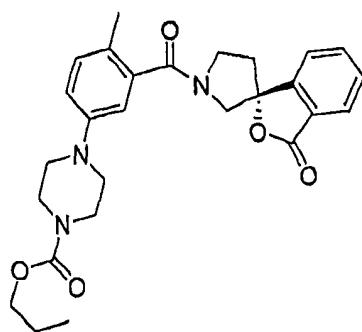
4-(4-甲基-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸乙酯



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 464.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 95

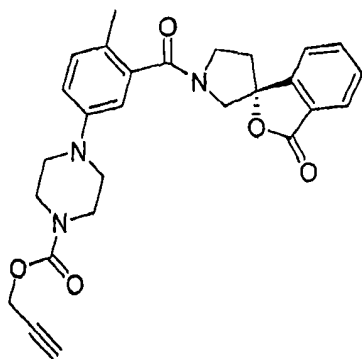
4-(4-甲基-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙酯



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 478.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 96

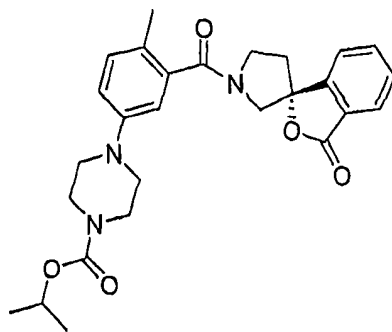
4-(4-甲基-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羧基}苯基)哌嗪-1-羧酸丙-2-炔-1-基酯



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 474.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 97

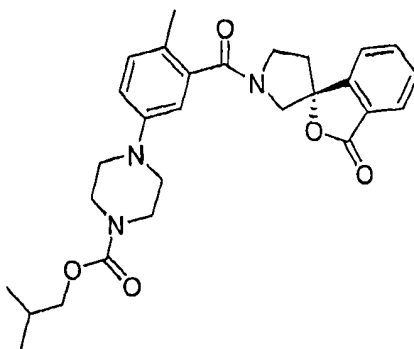
4-(4-甲基-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羧基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丙酯



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 478.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 98

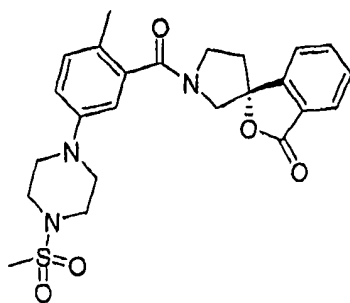
4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)哌嗪-1-羧酸异丁酯



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 492.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 99

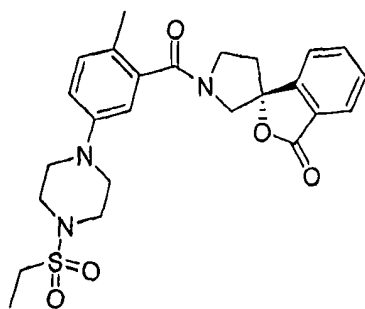
(1R)-1'-{2-甲基-5-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 470.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 100

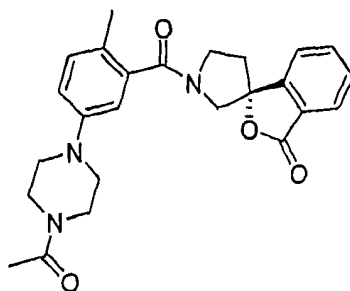
(1R)-1'-[5-[4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 484.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 101

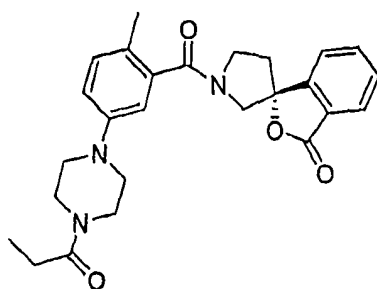
(1R)-1'-[5-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 434.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 102

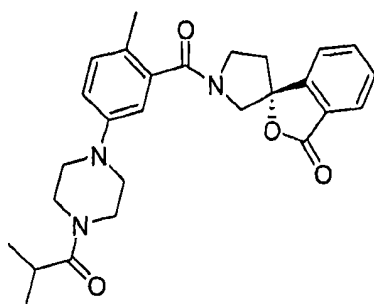
(1R)-1'-[2-甲基-5-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 448.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 103

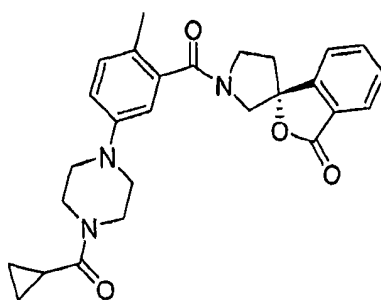
(1R)-1'-[5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-2-甲基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 462.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 104

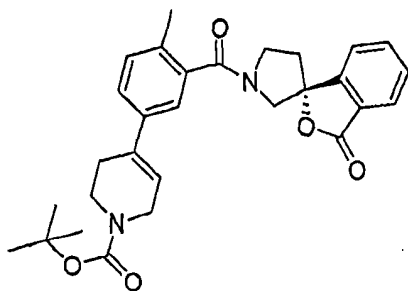
**(1R)-1'-{5-[4-(环丙基羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于合成实施例 28 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 460.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 105

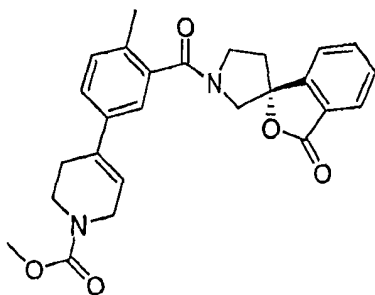
**4-(4-甲基-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯**



用类似于合成实施例 57 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 489.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 106

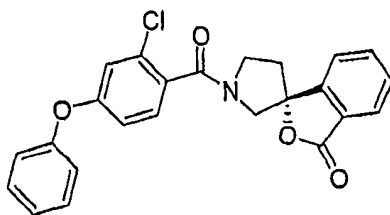
4-(4-甲基-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸甲酯



用类似于合成实施例 59 中所述那些方法，以 4-(4-甲基-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(实施例 105)为原料，制备标题化合物。LC-MS: 447.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 107

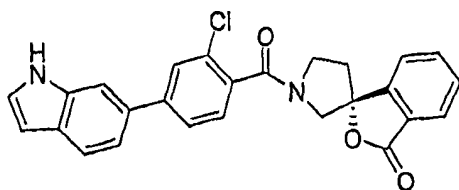
(1R)-1'-(2-氯-4-苯氧基苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 8 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 420.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 108

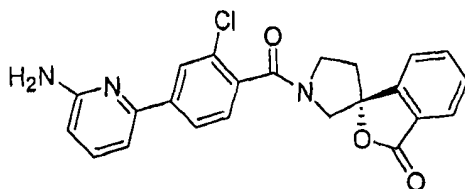
(1R)-1'-[2-氯-4-(1H-吲哚-6-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 443.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 109

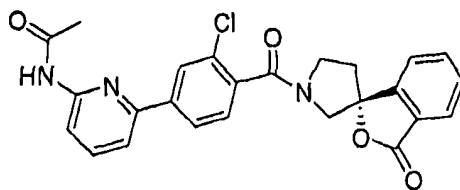
(1R)-1'-[4-(6-氨基吡啶-2-基)-2-氯苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 420.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 110

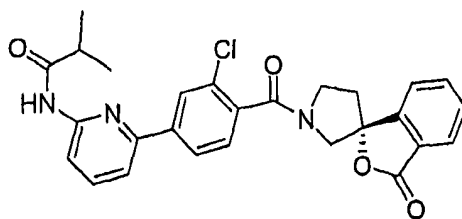
N-[6-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]乙酰胺



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 462.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 111

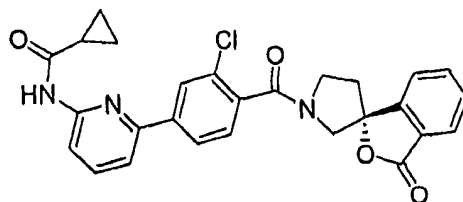
N-[6-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]-2-甲基丙酰胺



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 490.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 112

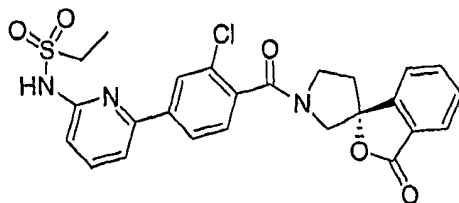
N-[6-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]环丙基甲酰胺



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 488.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 113

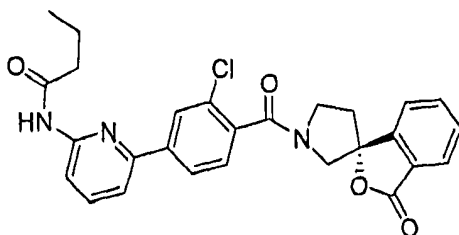
N-[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]乙磺酰胺



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 512.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 114

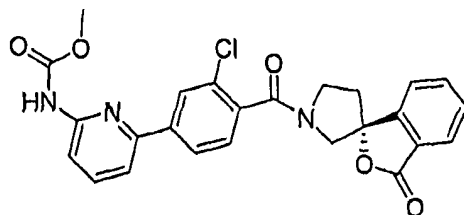
N-[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]丁酰胺



用类似于合成实施例 76 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 490.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 115

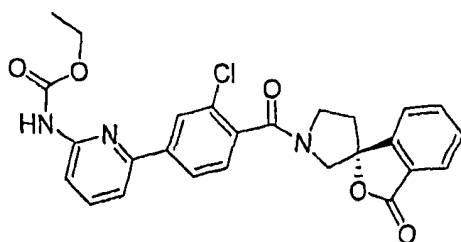
[6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸甲酯



用类似于合成实施例 76 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 478.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 116

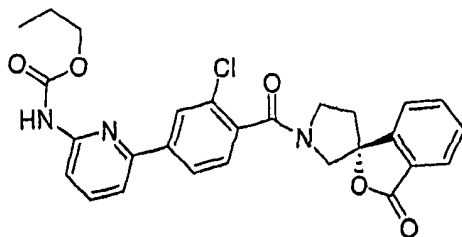
[6-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸乙酯



用类似于合成实施例 76 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 492.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 117

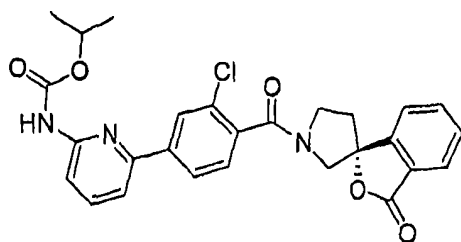
[6-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸丙酯



用类似于合成实施例 76 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 506.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 118

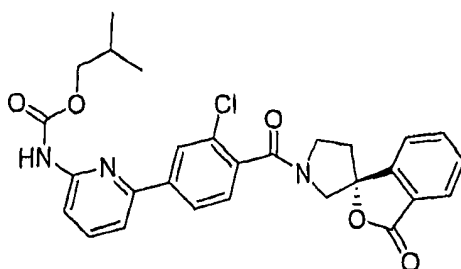
[6-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸异丙酯



用类似于合成实施例 76 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 506.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 119

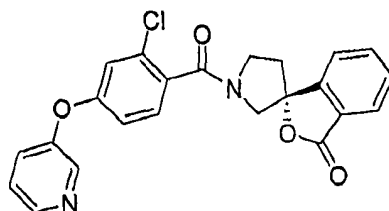
[6-(3-氯-4-[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-基]氨基甲酸异丁酯



用类似于合成实施例 76 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 520.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 120

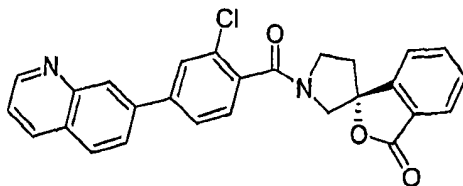
(1R)-1'-[2-氯-4-(吡啶-3-基氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 8 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 421.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 121

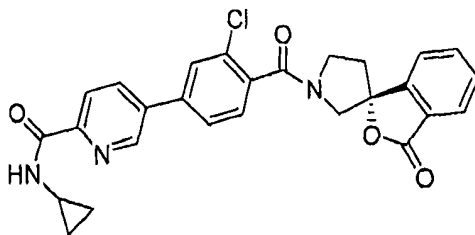
**(1R)-1'-[2-氯-4-喹啉-7-基苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于实施例 57，步骤 2 中所述钯催化偶合合成方法，以 (1R)-1'-[2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮和三氟甲磺酸喹啉-7-基酯为原料，制备标题化合物。LC-MS: 455.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 122

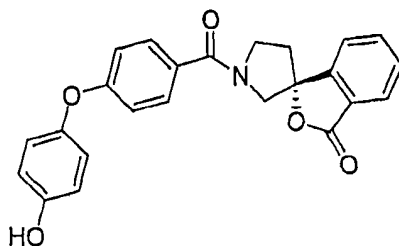
**5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-环丙基吡啶-2-甲酰胺**



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 488.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 123

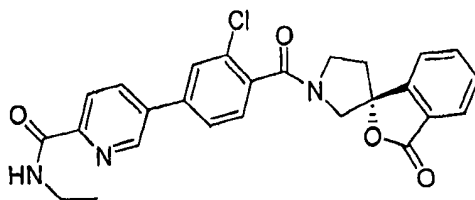
**(1R)-1'-[4-(4-羟基苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮**



用类似于合成实施例 1 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 402.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 124**

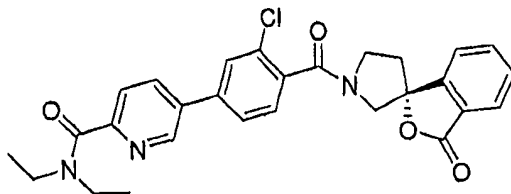
**5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-乙基吡啶-2-甲酰胺**



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 476.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**实施例 125**

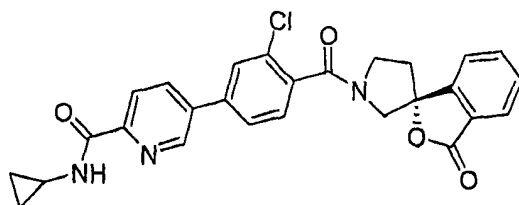
**5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二乙基吡啶-2-甲酰胺**



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 504.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 126

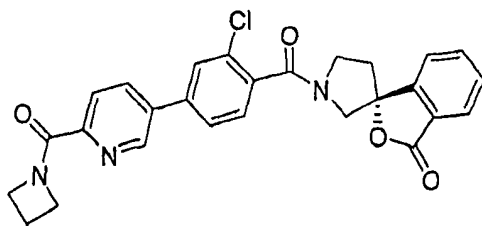
5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-环丙基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 488.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 127

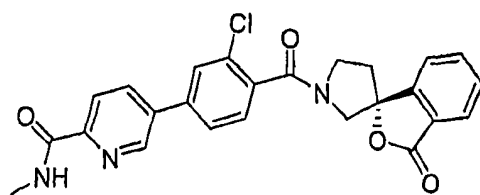
(1R)-1'-{4-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-2-氯苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 488.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 128

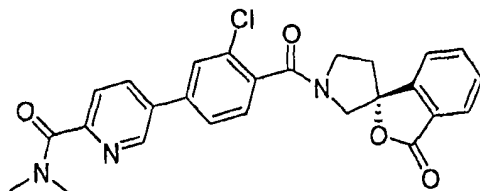
5-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 462.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 129

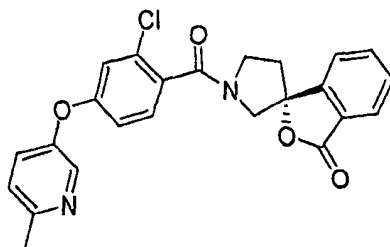
5-(3-氯-4-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并咪唑-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基]苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 70 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 476.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 130

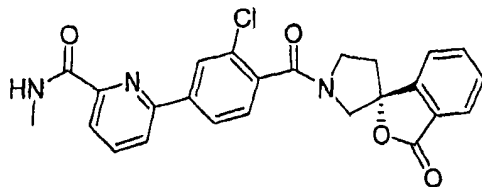
(1R)-1'-{2-氯-4-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并咪唑-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 8 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 435.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 131

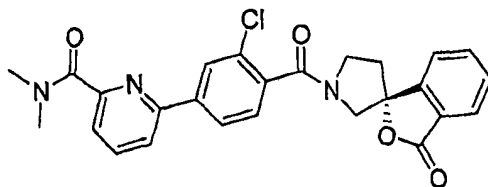
6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺



将草酰氯(0.08 g, 0.0007 mol)加入 6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)吡啶-2-羧酸(0.060 g, 0.00013 mol, 用类似于合成实施例 70 中所述那些方法制备)的二氯甲烷(3 mL, 0.05 mol)悬浮液中, 然后加入 2 滴 DMF。将混合物在室温下搅拌 1 h。真空中除去挥发物, 使残留物与甲苯共沸蒸馏两次。将得到的粗酰氯溶于乙腈(6 mL), 分别加入 6 个单独的反应容器中。用相应的胺处理每个反应容器, 在本实施例中, 所述胺是 *N*-甲基胺(12  $\mu$ L, 2.0 N 的 THF 溶液)和三乙胺(0.012 mL, 0.00008 mol)。在室温下搅拌 30 min 后, 粗反应混合物经制备型 LC/MS 纯化, 得到需要的产物。LC-MS: 462.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

### 实施例 132

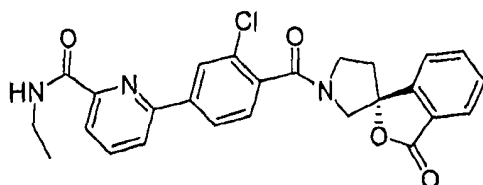
6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 131 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 476.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

### 实施例 133

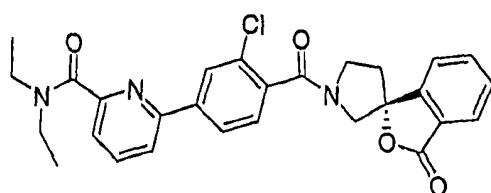
6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-乙基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 131 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 476.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 134

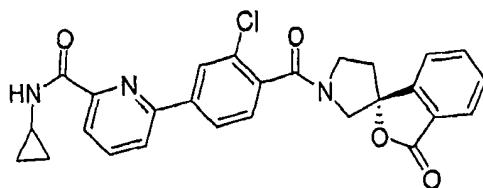
6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二乙基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 131 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 504.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 135

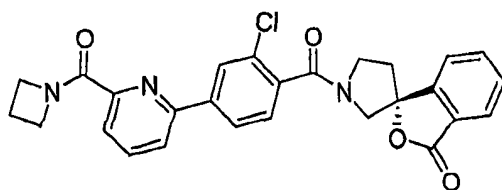
6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-环丙基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 131 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 488.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 136

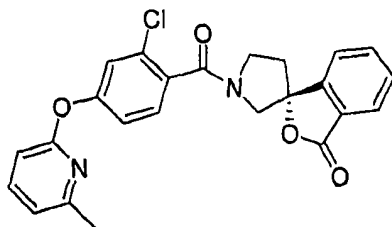
(1R)-1'-{4-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-2-基]-2-氯苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 131 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 488.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 137

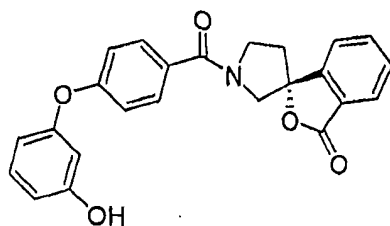
(1R)-1'-{2-氯-4-[(6-甲基吡啶-2-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 8 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 435.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 138

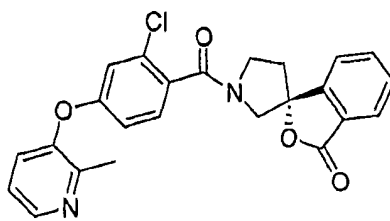
(1R)-1'-[4-(3-羟基苯氧基)苯甲酰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 1 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 402.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 139

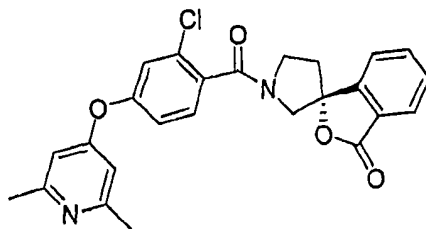
(1R)-1'-{2-氯-4-[(2-甲基吡啶-3-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 8 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 435.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 140

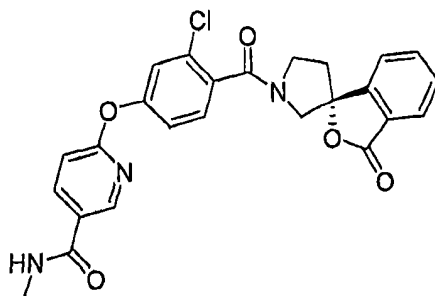
(1R)-1'-{2-氯-4-[(2,6-二甲基吡啶-4-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 8 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 449.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 141

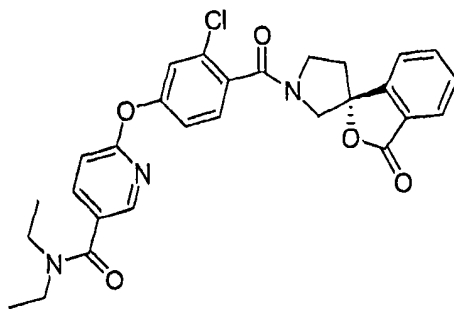
6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)-N-甲基烟酰胺



用类似于合成实施例 4 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 478.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 142

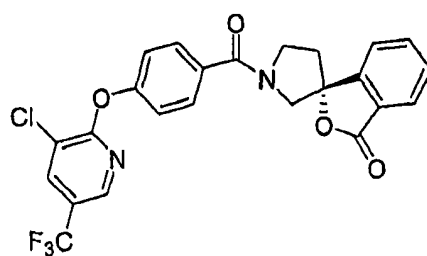
6-(3-氯-4-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯氧基)-N,N-二乙基烟酰胺



用类似于合成实施例 4 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 520.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 143

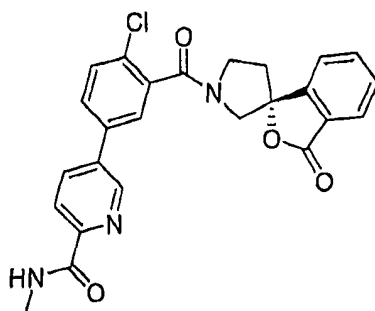
(1R)-1'-(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯甲酰基)-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 1 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 489.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 144

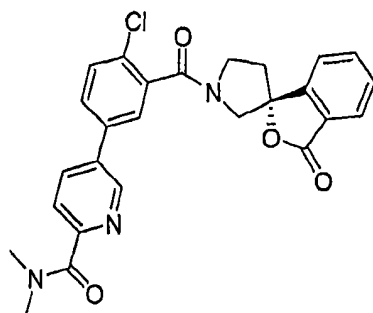
5-(4-氯-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 66 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 462.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 145

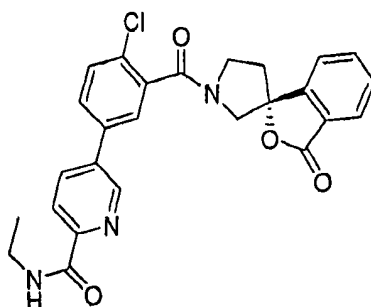
5-(4-氯-3-{[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 66 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 476.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 146

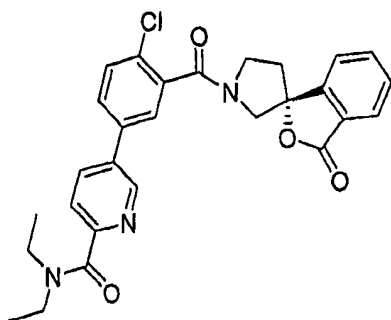
5-(4-氯-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N-乙基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 66 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 476.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 147

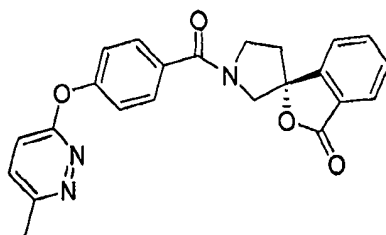
5-(4-氯-3-[[[(1R)-3-氧代-1'H,3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-1'-基]羰基}苯基)-N,N-二乙基吡啶-2-甲酰胺



用类似于合成实施例 66 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 504.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 148

(1R)-1'-{4-[(6-甲基吡嗪-3-基)氧基]苯甲酰基}-3H-螺[2-苯并呋喃-1,3'-吡咯烷]-3-酮



用类似于合成实施例 1 使用的那些方法制备标题化合物。LC-MS: 402.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 A

#### 酶法测定 11 $\beta$ HSD1

用为 11 $\beta$ HSD1 活性来源的澄清溶胞物进行所有体外测定。通过离心, 收获表达全长人 11 $\beta$ HSD1 的表位标记译本的 HEK-293 瞬时转染子(transfectants)。将约  $2 \times 10^7$  个细胞再悬浮于 40 mL 溶胞缓冲液(25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.1 M NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub> 和 250 mM 蔗糖)中,

在微匀浆器(microfluidizer)中溶解细胞。通过离心使溶胞物澄清, 等份吸取上清液并冷冻。

通过闪烁亲近测定法(SPA), 评价测试化合物体外抑制  $11\beta$ HSD1 的能力。将 5 mM 干燥测试化合物溶于 DMSO。用 DMSO 将这些化合物稀释至适合 SPA 测定的浓度。将 0.8  $\mu$ L 化合物的 2 倍系列的 DMSO 稀释液点在 384 孔板中, 使涵盖 3 个 logs 系列稀释化合物浓度。分别向各孔中加入 20  $\mu$ L 澄清溶胞物。加入 20  $\mu$ L 底物-辅因子混合物缓冲液(25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.1 M NaCl, 1 mM  $MgCl_2$ )至终浓度 400  $\mu$ M NADPH、25 nM  $^3H$ -可的松和 0.007% Triton X-100, 启动反应。将这些板在 37°C 下温育 1 小时。加入 40  $\mu$ L 包被抗小鼠的 SPA 珠猝灭反应, 加入前, 将这些珠与 10  $\mu$ M 甘珀酸和皮质醇特异性单克隆抗体一起预温育。将猝灭板在室温下温育至少 30 分钟, 然后在 Topcount 闪烁计数器上读数。按常规, 分别测定不含溶胞物、含被抑制的溶胞物和不含 mAb 的对照组。在这些条件下, 在无抑制反应中,  $11\beta$ HSD1 减少可的松输入(input)约 30%。

根据该测定, 可认为  $IC_{50}$  值小于约 20  $\mu$ M 的测试化合物有活性。

## 实施例 B

### 测定细胞的 HSD 活性

通过 Ficoll 密度离心, 从正常人志愿者的血中分离出外周血单核细胞(PBMCs)。按  $4 \times 10^5$  个细胞/孔, 将细胞接种在含 200  $\mu$ L AIM V (Gibco-BRL)培养基的 96 孔板中。用 50 ng/ml 重组人 IL-4 (R&D Systems)刺激细胞过夜。次日晨, 在各种浓度的化合物存在或不存在下, 加入 200 nM 可的松(Sigma)。温育细胞 48 小时, 然后收获上清液。通过市售 ELISA (Assay Design), 测定可的松向皮质醇的转化。

根据该测定, 可认为  $IC_{50}$  值小于约 20  $\mu$ M 的测试化合物有活性。

## 实施例 C

### 评价拮抗 MR 的细胞测定

可基本上按照(Jausons-Loffreda et al. *J Biolumin and Chemilumin*, 1994, 9: 217-221)中所述进行 MR 拮抗测定。简而言之, 将 HEK293/MSR 细胞(Invitrogen Corp.)用三种质粒共转染: 1) 一种为设计用于表达 GAL4 DNA 结合域和盐皮质激素受体配体结合域的融合蛋白, 2) 一种含位于萤火虫荧光素酶报道基因(pFR-LUC, Stratagene, Inc.)上游的 GAL4 上游激活序列, 3) 一种含克隆胸苷激酶启动子下游的 Renilla 荧光素酶报道基因(Promega)。用 FuGENE6 试剂(Roche)进行转染。转染细胞可在随后 24 小时转染后测定中备用。

为评价化合物拮抗 MR 的能力, 用补充 1 nM 醛固酮的细胞培养基(E-MEM, 10%活性碳-剥夺的 FBS, 2 mM L-谷氨酰胺)稀释测试化合物, 然后加入转染细胞温育 16-18 小时。细胞与测试化合物和醛固酮温育结束后, 用 Dual-Glo 荧光素酶测定系统(Promega), 测定萤火虫荧光素酶活性(代表醛固酮对 MR 的激动作用)和 Renilla 荧光素酶活性(归一化对照)。通过监测测试化合物使醛固酮诱导的萤火虫荧光素酶活性减弱的能力, 测定拮抗盐皮质激素受体的能力。

可认为  $IC_{50}$  等于和小于 100  $\mu M$  的化合物有活性。

除了本文中所述那些外, 根据前述说明书, 本领域技术人员可理解本发明的各种改进形式。此类改进也意欲落入权利要求书的范围内。在本申请中引用的包括所有专利、专利申请和公开文献在内的各篇参考文献通过引用全文结合到本文中。