



(10) 授权公告号 CN 110088108 B

(45) 授权公告日 2024.06.14

(21) 申请号 201680091502.7

P·安德森

(22) 申请日 2016.12.12

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110088108 A

11247

专利代理师 杨春刚 黄革生

(43) 申请公布日 2019.08.02

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.11

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/080548 2016.12.12

(56) 对比文件

US 2009054413 A1, 2009.02.26

WO 2008104175 A2, 2008.09.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/108230 EN 2018.06.21

审查员 陆涛

(73) 专利权人 联合疗法公司

地址 丹麦海勒鲁普

(72) 发明人 梁锡福 J·拉森 S·F·尼尔森

权利要求书23页 说明书150页

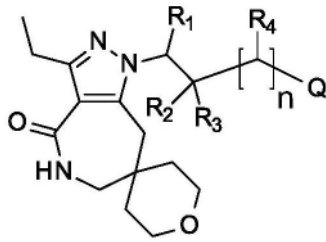
(54) 发明名称

取代的吡唑并氮杂草-4-酮类及其作为磷酸二酯酶抑制剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及具有磷酸二酯酶抑制活性的新的取代的吡唑并氮杂草-4-酮类, 以及其作为治疗剂在炎症疾病和病症治疗中的用途。

1. 通式 (I) 化合物



其中

R₁和R₄独立选自氢和(C₁-C₄)烷基;

R₂和R₃独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者

R₂和R₃与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基环;

n=0、1或2;

Q选自-O-C(O)-R₅;

R₅选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₃)芳基;其中所述(C₆-C₁₃)芳基任选地被独立选自R₆的一个或多个取代基取代,或者其中R₅是苯并间二氧杂环戊烯;并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被独立选自R₇的一个或多个取代基取代;

R₆由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、-C(O)NR_aR_b和-OR_x组成;

R₇由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷氧基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)OR_a、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-OR_x和-SR_x组成;

R_x由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成;

R_a和R_b独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基,或者

R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O)R_x取代;或者

其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R₁和R₄独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;

R₂和R₃独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者

R₂和R₃与它们连接的碳原子一起形成环丙基或氧杂环丁基环;

n=0、1或2;

Q选自-O-C(O)-R₅;

R₅选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、苯基;其中所述苯基任选地被独立选自R₆的一个或多个取代基取代;或者其中R₅是苯并间二氧杂环戊烯;并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被独立选自R₇的一个或多个取代基取代;

R₆由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、-C(O)NR_aR_b和-OR_x组成;

R_7 由卤素、羟基、氰基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 组成；

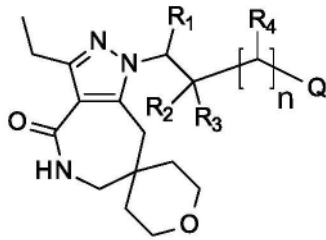
R_x 由 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成；

R_a 和 R_b 独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基、苯基- (C_1-C_4) 烷基，或者

R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基、 $-C(O)R_x$ 取代；或者

其药学上可接受的盐。

3. 通式(I)化合物



(I)

其中

R_1 和 R_4 独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基；

R_2 和 R_3 独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基；或者

R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢吡喃基或四氢吡喃基环；

$n=0, 1$ 或 2 ；

Q 选自 $-O-C(O)-R_5$ ；

R_5 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{13}) 芳基；其中所述 (C_6-C_{13}) 芳基任选地被独立选自 R_6 的一个或多个取代基取代；

R_6 由卤素、氰基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 和 $-OR_x$ 组成；

R_x 是 (C_1-C_6) 烷基；

R_a 和 R_b 独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基、苯基- (C_1-C_4) 烷基，或者

R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基取代；或者

其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1-3中任何一项所述的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢， n 是1，且 R_5 是任选被独立选自 R_6 的一个或多个取代基取代的苯基。

5. 化合物，其选自

4-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯；

4-乙基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯；

4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]

氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;

4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;

4-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;或

其药学上可接受的盐。

6. 化合物,其选自:

乙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲氧基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

环戊烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-羟基环丁烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-乙基丁酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-异丙氧基乙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲基硫烷基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3,3-二氟环丁烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-羟基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

顺-4-羟基环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

反-4-羟基环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3,4-二甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2,4-二甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-甲氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲基磺酰基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-氟-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氟-3-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-5-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氟-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-6-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡

喃]-1-基)丙基酯

4-氯苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3,5-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3,4-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2,3-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2,6-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2,5-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-甲氧基环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4,4-二氟环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-乙酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-乙酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氰基-3-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氰基-5-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氰基-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氰基-4-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-氰基-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲氧基-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-乙氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氟-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-氟-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-6-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氟-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-氯-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-(二氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-4-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-5-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-6-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-

四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氯-3-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-5-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-氯-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-4-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氯-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氯-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氯-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-氯-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-甲基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氮磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氮磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-乙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-乙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-(甲基氮磺酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-(甲基氮磺酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]

氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]

氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

5-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-异丙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-

7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-异丙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-

7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-环戊基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-

7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮

杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮

杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2,4-二(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3,4-二(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-吗啉代磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-

7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4-吗啉代磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-

7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

4- (4-乙酰基哌嗪-1-基) 磺酰基苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- 氮甲酰基苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (甲基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (乙基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (二甲基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (异丙基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (吡咯烷-1-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (哌啶-1-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (吗啉-4-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

4- (4-乙酰基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯;

3- 氮甲酰基苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (甲基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (乙基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (二甲基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (异丙基氨甲酰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (吡咯烷-1-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (哌啶-1-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (吗啉-4-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基) 丙基酯

3- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]

氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

2-甲基丙酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

环戊烷甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-乙基丁酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3,4-二甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2,4-二甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-甲氧基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氟-4-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

5-氟-2-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氟-6-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氯苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2,6-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2,5-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3,4-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2,3-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-乙酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-乙酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氰基-5-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

5-氰基-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氰基-4-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氰基-3-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氟-4-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氟-4-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氟-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氟-5-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氟-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氟-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氟-6-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氟-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氯-2-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-(二氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氯-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氯-3-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氯-5-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氯-3-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

5-氯-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氯-6-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氯-4-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氯-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氯-4-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮
杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-氯-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮
杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氯-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮
杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氯-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮
杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

5-氯-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮
杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氯-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮
杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

2-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

4-氨基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

3-氨基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

- 2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 3-乙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 4-乙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 3-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 3-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-

- 4- (异丙基氨甲酰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 4- (吡咯烷-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 4- (哌啶-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 4- (哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 4- (吗啉-4-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 4- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 4- (4-乙酰基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;3-氨甲酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (甲基氨甲酰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (乙基氨甲酰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (二甲基氨甲酰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (异丙基氨甲酰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (吡咯烷-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (哌啶-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (吗啉-4-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 3- (4-乙酰基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- 苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- 4-甲基苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,

4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;

3-氟苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;

4-氟苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;

3-甲氧基苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;

4-氯苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;

环戊烷甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-乙基丁酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-甲基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-氰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-氰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-甲氧基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3,5-二氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3,4-二氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-乙酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-乙酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-氰基-3-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-氰基-2-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-乙氧基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-氯-6-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-氯-4-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-甲基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-甲基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-甲基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-氨磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-氨磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-乙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-乙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-异丙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-异丙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-环戊基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-吗啉代磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-吗啉代磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-氮甲酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(甲基氨甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(乙基氨甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(二甲基氨甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(异丙基氨甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(哌啶-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4- (4-乙酰基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- 氨基甲酰基苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (甲基氨基甲酰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (乙基氨基甲酰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (二甲基氨基甲酰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (异丙基氨基甲酰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (吡咯烷-1-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (哌啶-1-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (吗啉-4-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

3- (4-乙酰基哌嗪-1-羰基) 苯甲酸[3- (3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;

4- 甲基苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;

3- 氟苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;

4- 氟苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;

3- 甲氧基苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;

4- 氯苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;

苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;

4- 甲基苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四

氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;

3-氟苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;

4-氟苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;

3-甲氧基苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;

4-氯苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯

苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

3-甲基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-甲基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-氟苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

3-乙酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-乙酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

3-甲基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-甲基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-乙基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

3-(甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

3-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-环戊基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮

杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-吗啉代磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-(甲基氨甲酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-(二甲基氨甲酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;

苯甲酸2-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)乙基酯;或

其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1-5中任何一项所述的化合物,其中所述化合物选自4-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯或药学上可接受的盐。

8. 药物组合物,其包含根据权利要求1-7中任何一项所述的化合物,以及药学上可接受的溶媒或赋形剂或药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其还包含一种或多种其他治疗活性化合物。

10. 根据权利要求1-7中任何一项所述的化合物用于制备作为PDE4抑制剂的药物组合物的用途。

11. 根据权利要求10所述的化合物在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于治疗或改善对PDE4抑制活性响应的疾病、病患或病症。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中疾病、病患或病症是皮肤疾病或病症。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述疾病、病患或病症是增生性和炎性皮肤病症。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中所述疾病、病患或病症选自皮炎、脱发、皮肤萎缩和皮肤老化。

15. 根据权利要求12所述的用途,其中所述疾病、病患或病症选自特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、斑秃、甾体引起的皮肤萎缩、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症和湿疹。

16. 根据权利要求1-7中任何一项所述的化合物,其用作药物。

17. 根据权利要求16所述的化合物,其用于治疗或改善对PDE4抑制活性响应的疾病、病患或病症。

18. 根据权利要求17所述的化合物,其用于治疗或改善皮肤疾病或病症。

19. 根据权利要求18所述的化合物,其用于治疗增生性和炎性皮肤病症。

20. 根据权利要求18所述的化合物,其用于治疗皮炎、脱发、皮肤萎缩或皮肤老化。

21. 根据权利要求18所述的化合物,其用于治疗特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、斑秃、甾体引起的皮肤萎缩、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症或湿疹。

22. 根据权利要求1-7中任何一项所述的化合物在制备用于治疗或缓解对PDE4抑制活性响应的疾病或病患或病症的药物中的用途。

23. 根据权利要求1-7中任何一项所述的化合物在制备用于治疗或改善皮肤疾病或病症的药物中的用途, 任选地其中所述药物进一步包含药学上可接受的载体或者一种或多种赋形剂, 和/或一种或多种其他治疗活性化合物。

24. 根据权利要求23的用途, 其中皮肤疾病或病症是增生性或炎性皮肤病症。

25. 根据权利要求23的用途, 其中皮肤疾病或病症选自皮炎、脱发、皮肤萎缩和皮肤老化。

26. 根据权利要求23的用途, 其中皮肤疾病或病症选自特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、斑秃、自体引起的皮肤萎缩、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症和湿疹。

取代的吡唑并氮杂草-4-酮类及其作为磷酸二酯酶抑制剂的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及具有磷酸二酯酶抑制活性的新的取代的吡唑并氮杂草-4-酮类,及其作为治疗剂在炎症疾病和病症治疗中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 磷酸二酯酶是催化细胞中环状AMP和/或环状GMP分别水解为5-AMP和5-GMP的酶,因此它们对于cAMP或cGMP水平的细胞调控是关键。目前鉴定的11种磷酸二酯酶中,磷酸二酯酶(PDE)4、PDE7和PDE8对cAMP是选择性的。PDE4是免疫和炎症细胞例如中性白细胞、巨噬细胞和T-淋巴细胞中表达的cAMP的最重要调节剂。因为cAMP是炎症反应调控中关键的第二信使,已发现PDE4通过调节促炎细胞因子例如TNF- α 、IL-2、IFN- γ 、GM-CSF和LTB₄而调节炎症细胞的炎症反应。因此,抑制PDE4已成为炎症疾病例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、类风湿性关节炎、特应性皮炎、银屑病、炎症肠病例如克罗恩氏病等的有吸引力的靶点(M.D.Houslay等人,Drug Discovery Today 10(22),2005,1503-1519页)。因为特应性皮炎(AD)患者具有提高的PDE-活性,PDE4-抑制也显示是AD的可行疗法(Journal of Investigative Dermatology(1986),87(3),372-6)。

[0004] PDE4基因家族由至少四种基因A、B、C和D构成,它们具有高度同源性(V.Boswell Smith和D.Spina,Curr.Opinion Investig.Drugs 6(11),2006,1136-1141页)。四种PDE4同种型有差别地表达于不同组织和细胞类型中。因此,PDE4B主要表达于单核细胞和中性粒细胞中,但不表达于皮质和上皮细胞中,而PDE4D表达于肺、皮层、小脑和T-细胞中(C.Kroegel和M.Foerster,Exp.Opinion Investig.Drugs 16(1),2007,109-124页)。已经推测当临床施用PDE4抑制剂时,脑中PDE4D的抑制与主要是恶心和呕吐的副作用相关,而PDE4B的抑制与抗炎作用相关(B.Lipworth,Lancet 365,2005,167-175页)。

[0005] 已研究多种PDE4抑制剂对炎症疾病主要是哮喘和COPD的治疗作用。

[0006] WO 2007/040435(阿斯利康AB)公开用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病的5,6-二氢吡唑并[3,4-e][1,4]二氮杂草-4(1H)-酮衍生物类。相对于其他PDEs而言,所述化合物被公开是PDE4选择性抑制剂。

[0007] WO 2001/049689(Warner-Lambert公司)公开吡唑并[3,4-e]二氮杂草类。该化合物抑制PDE4酶。

[0008] WO2008/060597(Vertex Pharmaceuticals Inc)涉及作为蛋白激酶抑制剂的化合物。

[0009] WO2004/098520(IRM LLC)涉及作为蛋白激酶抑制剂的化合物。

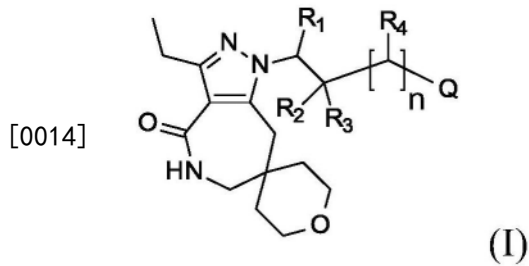
[0010] 存在研发具有更有利的治疗窗即较少的副作用并保持其疗效的新PDE4抑制剂的持续需求。

[0011] 发明简述

[0012] 本发明的目标是提供新化合物。一方面,本发明涉及PDE4抑制剂,其在生物组织中具有稳定性特性,这表明一旦例如局部施用被观察到的化合物的低的全身暴露,表示本发

明化合物可在人肝脏微粒体中具有高的清除率,它们可在人全血中水解,并可对人角化细胞中的酶水解显示稳定性。

[0013] 一方面,本发明提供通式(I)化合物



[0015] 其中

[0016] R_1 和 R_4 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;

[0017] R_2 和 R_3 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者

[0018] R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基环;

[0019] $n=0,1$ 或 2 ;

[0020] Q选自-O-C(O)- R_5 ;

[0021] R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、芳基;其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自 R_6 的取代基取代,或者其中所述芳基任选地是苯并间二氧杂环戊烯;并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个独立选自 R_7 的取代基取代;

[0022] R_6 由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂ R_x 、-S(O)₂ NR_aR_b 、-C(O) R_x 、-C(O) NR_aR_b 和-OR_x组成;

[0023] R_7 由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷氧基、-C(O) NR_aR_b 、-C(O)OR_a、-S(O)₂ R_x 、-S(O)₂ NR_aR_b 、-OR_x和-SR_x组成;

[0024] R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成;

[0025] R_a 和 R_b 独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基,或者

[0026] R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O) R_x 取代;或者

[0027] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0028] 另一方面,本发明提供药物组合物,其包含上文定义的通式(I)化合物,以及药学上可接受的溶媒或赋形剂或药学上可接受的载体,以及任选的一种或多种其他治疗活性化合物。

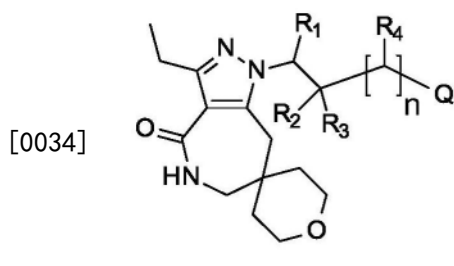
[0029] 另一方面,本发明提供本发明化合物在制备用于防止、治疗、预防或改善对PDE4抑制活性响应的疾病、病患或病症的药物组合物中的用途。

[0030] 还在另一方面,本发明提供治疗、预防或改善对PDE4抑制活性响应的疾病、病患或病症的方法,并且所述方法包含将治疗有效量的本发明式(I)化合物施用至活的动物体的步骤。

[0031] 从下文详细的说明和实施例,本发明的其他目标对于本领域技术人员将是明显的。

[0032] 发明详述

[0033] 一方面,本发明提供式(I)化合物



[0035] 其中

[0036] R_1 和 R_4 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;

[0037] R_2 和 R_3 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者

[0038] R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基环;

[0039] $n=0,1$ 或 2 ;

[0040] Q选自 $-O-C(O)-R_5$;

[0041] R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、芳基;其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自 R_6 的取代基取代,或者其中所述芳基是苯并间二氧杂环戊烯;并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个独立选自 R_7 的取代基取代;

[0042] R_6 由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 和 $-OR_x$ 组成;

[0043] R_7 由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 组成;

[0044] R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成;

[0045] R_a 和 R_b 独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基,或者

[0046] R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或 $-C(O)R_x$ 取代;和

[0047] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0048] 另一方面,本发明提供式(I)化合物,其中

[0049] R_1 和 R_4 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;

[0050] R_2 和 R_3 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者

[0051] R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基环;

[0052] $n=0,1$ 或 2 ;

[0053] Q选自 $-O-C(O)-R_5$;

[0054] R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、芳基;其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自 R_6 的取代基取代;并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个独立选自 R_7 的取代基取代;

[0055] R_6 由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S$

(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、-C(O)NR_aR_b和-OR_x组成；

[0056] R₇由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷基氧基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)OR_a、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-OR_x和-SR_x组成；

[0057] R_x由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成；

[0058] R_a和R_b独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基，或者

[0059] R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O)R_x取代；或者

[0060] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0061] 另一方面，本发明提供式(I)化合物，其中

[0062] R₁和R₄独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基；

[0063] R₂和R₃独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基；或者

[0064] R₂和R₃与它们连接的碳原子一起形成环丙基或氧杂环丁基环；

[0065] n=0、1或2；

[0066] Q选自-O-C(O)-R₅；

[0067] R₅选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、芳基；其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自R₆的取代基取代，或者其中所述芳基任选地是苯并间二氧杂环戊烯；并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个独立选自R₇的取代基取代；

[0068] R₆由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、-C(O)NR_aR_b和-OR_x组成；

[0069] R₇由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷基氧基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)OR_a、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-OR_x和-SR_x组成；

[0070] R_x由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成；

[0071] R_a和R_b独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基，或者

[0072] R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O)R_x取代；或者

[0073] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0074] 另一方面，本发明提供式(I)化合物，其中

[0075] R₁和R₄独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基；

[0076] R₂和R₃独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基；或者

[0077] R₂和R₃与它们连接的碳原子一起形成环丙基或氧杂环丁基环；

[0078] n=0、1或2；

[0079] Q选自-O-C(O)-R₅；

[0080] R₅选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、苯基；其中所述苯基任选地被一个或多个独立选自R₆的取代基取代；并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个独立选自R₇的取代基取代；

[0081] R₆由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、-C(O)NR_aR_b和-OR_x组成；

[0082] R₇由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷基氧基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)OR_a、-S(O)₂R_x、-S(O)

$_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_x$ 和 $-\text{SR}_x$ 组成；

[0083] R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成；

[0084] R_a 和 R_b 独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基、苯基- (C_1-C_4) 烷基，或者

[0085] R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 取代；或者

[0086] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0087] 另一方面，本发明提供式(I)化合物，其中

[0088] R_1 和 R_4 独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基；

[0089] R_2 和 R_3 独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基；或者

[0090] R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基环；

[0091] $n=0,1$ 或 2 ；

[0092] Q 选自 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5$ ；

[0093] R_5 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、芳基；其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自 R_6 的取代基取代；

[0094] R_6 由卤素、氰基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、和 $-\text{OR}_x$ 组成；

[0095] R_x 是 (C_1-C_4) 烷基；

[0096] R_a 和 R_b 独立地选自氢、 (C_1-C_4) 烷基、苯基- (C_1-C_4) 烷基，或者

[0097] R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基取代；和

[0098] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0099] 在本发明的一实施方案中， R_1 和 R_4 都是氢。

[0100] 在本发明的另一实施方案中， R_2 和 R_3 中的一个为氢，并且 R_2 和 R_3 中的另一个是 (C_1-C_4) 烷基。

[0101] 在本发明的另一实施方案中， R_2 和 R_3 都是氢。

[0102] 在本发明的另一实施方案中， R_2 和 R_3 都是 (C_1-C_4) 烷基，例如都是甲基。

[0103] 在本发明的另一实施方案中， R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基环。

[0104] 在本发明的另一实施方案中， R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基或氧杂环丁基环。

[0105] 在本发明的另一实施方案中， n 是 1 。

[0106] 在本发明的另一实施方案中， R_5 是 (C_1-C_6) 烷基。

[0107] 在本发明的另一实施方案中， R_5 是 (C_3-C_6) 环烷基例如环戊基。

[0108] 在本发明的另一实施方案中， R_5 是芳基，其任选地被一个或多个独立选自 R_6 的取代基取代。

[0109] 在本发明的另一实施方案中， R_5 是苯基，其任选地被一个或多个独立选自 R_6 的取代基取代。

[0110] 在本发明的另一实施方案中， R_5 是苯基，其被一个选自 R_6 的取代基取代。

- [0111] 在本发明的另一实施方案中, R_5 是苯基, 其被两个独立选自 R_6 的取代基取代。
- [0112] 在本发明的另一实施方案中, R_6 由卤素、氰基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基组成。
- [0113] 在本发明的另一实施方案中, R_6 是 (C_1-C_4) 烷基例如甲基、乙基。
- [0114] 在本发明的另一实施方案中, R_6 是 $-S(O)_2R_x$ 。
- [0115] 在本发明的另一实施方案中, R_x 是甲基。
- [0116] 在本发明的另一实施方案中, R_6 是 $-C(O)R_a$ 。
- [0117] 在本发明的另一实施方案中, R_6 是 $C(O)NR_aR_b$ 。
- [0118] 在本发明的另一实施方案中, R_6 是 $-S(O)_2NR_aR_b$ 。
- [0119] 在本发明的另一实施方案中, R_7 由卤素、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 组成。
- [0120] 在本发明的另一实施方案中, R_a 和 R_b 独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基。
- [0121] 在本发明的另一实施方案中, R_a 和 R_b 都是 (C_1-C_4) 烷基, 例如都是甲基。
- [0122] 在本发明的另一实施方案中, 当 R_5 被一个由 $-S(O)_2R_x$ 和 $-S(O)_2NR_aR_b$ 组成的 R_6 取代时, 取代基在对位。
- [0123] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 中的一个为氢, 并且 R_2 和 R_3 中的另一个是 (C_1-C_4) 烷基, n 是 1, R_5 是苯基, R_6 是 $-S(O)_2R_x$ 或 $-S(O)_2NR_aR_b$, R_x 是 (C_1-C_4) 烷基, 并且 R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基。
- [0124] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 1, R_5 是苯基, 并且 R_6 是 (C_1-C_4) 烷基。
- [0125] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 1, R_5 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和芳基; 其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 的取代基取代, 或者其中所述芳基任选地是苯并间二氧杂环戊烯; 并且其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基任选地被一个或多个独立选自卤素、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 的取代基取代; R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成; R_a 和 R_b 独立选自氢、 (C_1-C_4) 烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代。
- [0126] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 1, R_5 是苯基, 其任选地被一个或多个独立选自卤素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基取代。
- [0127] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 1, R_5 是苯基, 其任选地被一个或多个独立选自 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 的取代基取代; R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成; R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代。
- [0128] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 1, R_5 是 $C(O)NR_aR_b$ 取代的苯基, 其中 R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代; 并且 R_x 是 (C_1-C_4) 烷基。

[0129] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 中的一个为氢, 并且 R_2 和 R_3 中的另一个是(C₁-C₄)烷基, n 是1, R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基和芳基; 其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自卤素、氰基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b和-C(O)R_x的取代基取代; R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成; R_a 和 R_b 独立选自氢、(C₁-C₄)烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O)R_x取代。

[0130] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 中的一个为氢, 并且 R_2 和 R_3 中的另一个是(C₁-C₄)烷基, n 是1, R_5 是苯基, 其任选地被一个或多个独立选自卤素、氰基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b和-C(O)R_x的取代基取代; R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成; R_a 和 R_b 独立选自氢、(C₁-C₄)烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O)R_x取代。

[0131] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 中的一个为氢, 并且 R_2 和 R_3 中的另一个是(C₁-C₄)烷基, n 是1, R_5 是被C(O)NR_aR_b取代的苯基, 其中 R_a 和 R_b 独立选自氢和(C₁-C₄)烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O)R_x取代; 并且 R_x 是(C₁-C₄)烷基。

[0132] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 中的一个为氢, 并且 R_2 和 R_3 中的另一个是(C₁-C₄)烷基, n 是1, R_5 是任选被卤素、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基取代的苯基。

[0133] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 都是(C₁-C₄)烷基, n 是1, R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基和芳基; 其中所述芳基任选地被一个或多个独立选自卤素、氰基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、C(O)NR_aR_b和-OR_x的取代基取代; R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成; R_a 和 R_b 独立选自氢、(C₁-C₄)烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个-C(O)R_x取代。

[0134] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 都是(C₁-C₄)烷基, n 是1, R_5 是苯基, 其任选地被一个或多个独立选自卤素、氰基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、C(O)NR_aR_b和-OR_x的取代基取代; R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成; R_a 和 R_b 独立选自氢、(C₁-C₄)烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个-C(O)R_x取代。

[0135] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 都是(C₁-C₄)烷基, n 是1, R_5 是被C(O)NR_aR_b取代的苯基, 其中 R_a 和 R_b 独立选自氢和(C₁-C₄)烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基或-C(O)R_x取代; 并且 R_x 是(C₁-C₄)烷基。

[0136] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基环, n 是1, R_5 是被一个或多个独立选自卤素、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基的取代基取代的苯基。

[0137] 在本发明的另一实施方案中, R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成氧杂环丁基环, n 是1, R_5 是被一个或多个独立选自卤素、(C₁-C₄)烷基和(C₁-C₄)烷氧基的取代基取代的苯基。

[0138] 在本发明的另一实施方案中, R_1 是 (C_1-C_4) 烷基, R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 1, R_5 是任选被一个或多个独立选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基取代的苯基。

[0139] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 2, R_5 是苯基, 其任选地被一个或多个独立选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 和 $-C(O)R_x$ 的取代基取代; R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成; R_a 和 R_b 独立选自氢、 (C_1-C_4) 烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基。

[0140] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是 2, R_5 是被 $C(O)NR_aR_b$ 取代的苯基, 其中 R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基, 或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环烷基。

[0141] 在本发明的另一实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 都是氢, n 是 0, R_5 是任选被一个或多个独立选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基取代的苯基。

[0142] 式 (I) 化合物的具体示例可选自:

[0143] 4-甲基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(化合物 101);

[0144] 4-乙基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(化合物 102);

[0145] 4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物 103);

[0146] 4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物 104);

[0147] 4-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物 105); 和

[0148] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0149] 定义

[0150] 如本说明书和附加的权利要求书中所用的, 下述术语具有所示的含义:

[0151] 术语“烷基”旨在表示当从支链或直链烃除去一个氢原子时得到的基团。所述烷基包含 1-6 例如 1-4、例如 1-3、例如 2-3 或者例如 1-2 个碳原子。该术语包括子类正烷基 (n-烷基)、仲和叔烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基。

[0152] 术语“烷基氧基”和“烷氧基”旨在表示式 $-OR'$ 基团, 其中 R' 是文中所指示的烷基, 其中烷基基团通过氧原子与母分子部分连接, 例如甲氧基 $(-OCH_3)$ 、乙氧基 $(-OCH_2CH_3)$ 、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等。

[0153] 术语“烷氧基烷基”旨在表示被上文定义的一个或多个烷氧基基团取代的上文定义的烷基基团, 例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙-1-基等。

[0154] 术语“卤代烷基”旨在表示被文中定义的一个或多个卤素原子例如氟或氯取代的文中定义的烷基基团, 例如氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0155] 术语“卤代烷基氧基”或“卤代烷氧基”旨在表示通过氧原子与母分子部分连接的文中定义的卤代烷基基团, 例如二氟甲氧基或三氟甲氧基。

[0156] 术语“卤素”旨在表示来自周期表第7主族的取代基,例如氟、氯和溴。

[0157] 术语“烷硫基”旨在表示式-S-R'基团,其中R'是文中所示的烷基,其中烷基基团通过硫原子与母分子部分连接,例如-S-CH₃(甲硫基)或-S-CH₂CH₃(乙硫基)。

[0158] 术语“氰基”旨在表示通过碳原子与母分子部分连接的-CN基团。

[0159] 术语“环烷基”旨在表示饱和的环烷烃基团,包含3-7个碳原子、3-6个碳原子、3-5个碳原子、3-4个碳原子,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0160] 术语“芳基”旨在表示芳香碳环基团,其包含6-13个碳原子、6-9个碳原子例如6个碳原子,特别是5-或6-元环,包括具有至少一个芳香环的稠合碳环。如果芳基基团是稠合的碳环,芳基基团与母分子部分的连接点可以通过该芳基基团内的芳族碳原子或者脂族碳原子。芳基的代表性示例包括但不限于苯基、萘基、茛基、茛满基、二氢萘基、四氢萘基和茱基。

[0161] 术语“杂芳基”旨在表示单环杂芳香环基团,其包括含有1-5个碳原子和1-4个选自氧、硫和氮的杂原子的5-或6-元环。杂芳基可通过杂芳基基团内任何地方所含的碳原子或氮原子与母分子部分连接。杂芳基基团的代表性示例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基。

[0162] 术语“杂环烷基”旨在表示文中所述的环烷烃基团,其中一个或多个碳原子被杂原子替代,其包含1-6个碳原子例如2-5或2-4个碳原子,还包含选自O、N或S、S(=O)或S(=O)₂的1-3个杂原子,优选1-2个杂原子。杂环烷基基团可通过杂环烷基内任何地方所含的碳原子或氮原子与母分子部分连接。杂环烷基基团的代表性示例包括但不限于氮杂环庚基、氮杂环丁基、氮杂环丙基、二氧戊环基、间二氧杂环戊烯基、咪唑烷基、吗啉基、氧杂环丁基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基。

[0163] 术语“(4-6)元杂环烷基”旨在表示文中定义的杂环烷基,其包含4-6个环原子,并包含1-5个碳原子例如2-5或2-4个碳原子,还包含选自O、N、S、S(=O)或S(=O)₂的1-3个杂原子,优选1-2个杂原子。(4-6)元杂环烷基的代表性示例包括氮杂环丁基、二噁烷基、二氧戊环基、咪唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基-1-氧化物、硫吗啉基-1,1-二氧化物、氧杂环丁基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻吩基、硫杂环丁烷基。

[0164] 术语“烃基”旨在表示仅含氢和碳原子的基团,其可含一个或多个碳-碳双键和/或叁键,并且其可含与支链或直链部分组合的环状部分。所述烃包含1-6个碳原子,并优选包含1-5个碳原子例如1-4个、例如1-3个、例如1-2个碳原子。该术语包括文中所述的烷基、环烷基和芳基。

[0165] 在一些示例中,烃基(例如烷基、环烷基和芳基)中碳原子的数目通过前缀“(C_a-C_b)”表示,其中a是烃基中碳的最小数目,而b是最大数目。因此,例如(C₁-C₄)烷基旨在表示含1-4个碳原子的烷基基团,并且(C₃-C₆)环烷基旨在表示含3-5个碳环原子的环烷基基团。

[0166] 术语“羟基烷基”旨在表示被一个或多个羟基取代的上文定义的烷基基团,例如羟甲基、羟乙基、羟丙基。

[0167] 术语“羟基”旨在表示-OH基团。

[0168] 术语“氧代”旨在表示通过双键与母分子部分连接的氧原子(=O)。

[0169] 术语“硫代”旨在表示通过双键与母分子部分连接的硫原子(=S)。

[0170] 基团C(O)旨在表示羰基(C=O)。

[0171] 术语“药学上可接受的盐”旨在表示含有碱性基团的式I化合物与适当的无机酸或有机酸反应制备的盐,所述无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、2,2-二氯乙酸、肥酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、粘酸、乳酸、马来酸、L-苹果酸、邻苯二甲酸、柠檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、丙二酸、酒石酸、苯磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、氨基磺酸或富马酸。药学上可接受的盐的其他示例列于Berge, S.M.; J.Pharm.Sci.; (1977), 66(1), 1-19中,将其引入文中作为参考。

[0172] 术语“溶剂合物”旨在表示化合物例如式I化合物与溶剂例如乙醇、甘油或水相互作用形成的种类(species),其中所述种类是晶体形式。当水是溶剂时,所述种类称作水合物。

[0173] 文中所用的术语“治疗”意指为了对抗疾病、病患或病症,对患者进行管理和护理。该术语旨在包括延缓疾病、病患或病症的进展,改善、缓和或减轻症状和并发症,和/或治愈或消除疾病、病患或病症。该术语还可包括病症的预防,其中预防应理解为为了对抗疾病、病症或病患,管理和护理患者,并包括施用活性化合物,以预防症状或并发症的发作。仍然,预防性(防止性)和治疗性(治愈性)治疗是两个独立的方面。

[0174] 文中所用的术语“疾病”、“病症”和“病患”可交换使用,以指明不在人正常生理状态的患者的状态。

[0175] 文中所用的术语“药物”意指适合于施用药学活性化合物至患者的药物组合物。

[0176] 文中所用的术语“药学上可接受的”意指适合于正常药物应用,即不在患者体中产生不良事件等。

[0177] 本发明的化合物可直接通过从有机溶剂中浓缩或者通过从有机溶剂或所述溶剂和共溶剂(其可以是有机或无机的例如水)的混合物中结晶或重结晶而以结晶形式得到。可将晶体以基本无溶剂形式分离或者作为溶剂合物例如水合物分离。本发明覆盖其所有晶体改性物和形式及其混合物。

[0178] 式(I)化合物可以或者可以不包含不对称取代的(手性的)碳原子,其引起异构体例如对映体和可能的非对映体的存在。本发明涉及所有此类异构体,无论是以光学纯形式或者作为其混合物(例如外消旋混合物或者部分纯化的光学混合物)的。本发明化合物和中间体的纯的立体异构体形式可通过利用本领域已知的方法而得到。可通过物理分离方法例如选择性结晶和色谱技术例如采用手性固定相的高压液相色谱分离各种异构体。可通过它们的非对映异构的盐(其可以是与光学活性胺例如1-麻黄碱或者与光学活性酸形成的)的选择性结晶,将对映体互相分离。随后,可将光学纯化合物从所述纯化的非对映异构的盐释放。还可以通过形成非对映体衍生物而拆分对映体。或者,可通过利用手性固定相的色谱技术拆分对映体。纯的立体异构体形式还可衍生自相应的纯的立体异构形式的适当原料,前提是反应立体选择性或立体特异性地发生。如果特定立体异构体是需要的,那么将利用立体选择性或立体特异性制备方法合成所述化合物。这些方法将有利地利用手性纯的原料。

[0179] 此外,当双键或者完全或部分饱和的环系存在于分子中时,可形成几何异构体。预

期任何几何异构体(作为单独的、纯的或部分纯的几何异构体或其混合物)包括于本发明范围内。

[0180] 氘代类似物。文中给出的任何式还预期表示化合物的未标记形式,以及同位素标记形式。例如,在文中任何式中以“H”表示的任何氢预期表示氢的所有同位素形式,例如¹H、²H或D、³H。由于例如增加的皮肤代谢稳定性或者增加的全身内清除,重同位素特别是氘(即²H或D)的富集可提供某些治疗益处。改变可引起降低的剂量需求或者治疗指数改善。应理解,在本文中,将氘视为式(I)化合物的取代基。

[0181] 通常,同位素富集的式(I)化合物可通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与所附的制备例和实施例中所述类似的方法,利用任何适当同位素富集试剂代替先前所用的非富集试剂来制备。

[0182] 医学用途

[0183] 因为本发明化合物可显示PDE4抑制活性,所述化合物可用作下述疾病的治疗剂:炎性过敏性疾病例如支气管哮喘、COPD、过敏性鼻炎和肾炎;自身免疫疾病例如类风湿性关节炎、多发性硬化、克罗恩氏病和系统性红斑狼疮;急性或慢性皮肤创伤病症;中枢神经系统疾病例如抑郁、健忘症和痴呆;与心力衰竭、休克和脑血管疾病等引起的缺血返流相关的器官病;胰岛素抵抗糖尿病;创伤;AIDS等。

[0184] 在一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗、预防或缓解皮肤疾病或病症。

[0185] 在另一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗、预防或缓解皮肤疾病或病症,所述皮肤疾病或病症选自增生性和炎性皮肤病、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、斑秃、皮肤萎缩、甾体引起的皮肤萎缩、皮肤老化、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症和湿疹。

[0186] 在另一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗或缓解特应性皮炎。

[0187] 在另一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗或缓解银屑病。

[0188] 在另一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗或缓解斑秃。

[0189] 在另一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗或缓解痤疮。

[0190] 在另一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗或缓解瘙痒症。

[0191] 在另一实施方案中,将本发明化合物考虑用于治疗或缓解湿疹。

[0192] 任选与其他活性化合物组合的本发明化合物可用于治疗皮肤疾病或病症,特别是用于治疗增生性和炎性皮肤病、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、斑秃、皮肤萎缩、甾体引起的皮肤萎缩、皮肤老化、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症和湿疹。

[0193] 除了用于人治疗,本发明化合物还可以用于动物包括哺乳动物例如马、牛、羊、猪、狗和猫的兽医治疗。

[0194] 对于在治疗中的应用,本发明化合物通常是药物组合物形式的。因此,本发明涉及药物组合物,其包含式(I)化合物,以及任选的一种或多种其他治疗活性化合物,以及药学上可接受的赋形剂或溶媒。从与组合物的其他成分相容的并且对于其接受者是无害的意义来讲,所述赋形剂必须是“可接受的”。

[0195] 在剂量单位形式中,可将化合物每天以适当间隔,施用一次或多次,然而总是取决于患者的病症,以及根据医学从业者提供的处方。方便地,局部制剂的剂量单位含有

0.001mg ~ 1000mg, 优选0.01mg ~ 100mg例如0.1-50mg式(I)化合物。并且, 方便地, 局部制剂的剂量单位含有0.01mg ~ 10g mg, 优选0.1mg ~ 1000mg, 例如1-500mg式(I)化合物。

[0196] 本发明化合物的适当剂量将尤其取决于患者的年龄和状况、要治疗的疾病的严重程度和从业医生众所周知的其他因素。可将化合物根据不同的施用方案例如每天或者以每周间隔, 口服、肠胃外或局部施用。一般来讲, 单一剂量将是0.0001 ~ 10mg/kg体重, 例如0.001 ~ 5mg/kg体重。并且, 一般来讲, 单一剂量将是0.001 ~ 100mg/kg体重, 例如0.01 ~ 10mg/kg体重。可将化合物作为大丸剂(bolus) (即立即施用整个日剂量) 或者以分开的剂量每天施用两次或更多次。

[0197] 在局部治疗的情况中, 称作“用量单位”会是更适当的, 其指单位的即能施用至患者的单一剂量, 并且其可以是易于处理和包装的, 保持为物理和化学稳定的单位剂量, 其包含活性物质本身或者活性物质与固体或液体药物稀释剂或载体的混合物。“用量单位”能以每平方厘米皮肤应用0.1mg ~ 50mg、并优选0.2mg ~ 5mg的最终制剂来局部施用至患者。

[0198] 还可预期的是在一些治疗方案中, 较长间隔例如每隔一天、每周或者甚至更长间隔的施用可以是有益的。

[0199] 如果治疗涉及另一种治疗活性化合物的施用, 对于所述化合物的可用剂量, 推荐查阅Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, J.G.Hardman和L.E.Limbird(Eds.), McGraw-Hill 1995。

[0200] 本发明化合物与一种或多种其他活性化合物的施用可以是同时的或者依次。

[0201] 制剂包括例如以适合于以下施用形式的那些: 口服(包括缓释或定时释放)、直肠、肠胃外(包括皮下、腹膜内、肌内、关节内和静脉内)、经皮、经眼、局部、表皮、经鼻或经颊施用。所述制剂的透皮施用是特别适合的。

[0202] 制剂可方便地以单位剂量形式提供, 并可通过药学领域众所周知的任何方法(例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005中公开的)制备, 但不限于此。所有方法包括使活性成分与载体联合的步骤, 所述载体构成一种或多种辅助成分。一般来讲, 通过使活性成分和液体载体、半固体载体或者微粉化的固体载体或其组合均匀且紧密地联合, 然后如果需要, 将产品形成形成需要的制剂, 来制备制剂。

[0203] 适合于口服和经颊施用的本发明制剂可以是独立的单位形式的, 如胶囊剂、药囊剂(sachets)、片剂、咀嚼胶剂(chewing gum)或锭剂, 各含有预定量的活性成分; 粉末剂、颗粒剂或丸剂形式的; 水性液体或无水液体(例如乙醇或甘油)中的溶液剂或者混悬剂形式的; 或凝胶剂、纳米乳剂或微米乳剂、水包油型乳剂、油包水型乳剂或者其他分散体系。油类可以是可食用油, 例如但不限于例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油。水性混悬剂的适当的分散剂或助悬剂包括合成或天然的表面活性剂和稠化剂例如但不限于黄耆胶、藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮、聚山梨醇酯、山梨聚糖脂肪酸酯。还可以将活性成分以大丸剂、煎膏剂或糊剂的形式施用。

[0204] 可以通过压制、模制或冷冻干燥活性成分和任选的一种或多种辅助成分制备片剂。压制片剂可以通过在适当机器里压制自由流动形式例如为粉末或颗粒的活性成分制备, 所述活性成分任选地与下述成分混合: 粘合剂和/或填充剂例如乳糖、葡萄糖、甘露醇淀粉、明胶、阿拉伯胶、黄耆胶、藻酸钠、磷酸钙、微晶纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙

基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟基乙基纤维素、聚乙二醇、蜡类等；润滑剂例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等；崩解剂例如淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮等或者分散剂例如聚山梨醇酯80。可通过在适当的机器里，将粉状活性成分与用惰性液体稀释剂润湿的适当载体的混合物模制，来制备模制片剂。可通过在冻干机中，由药物的溶液形成冷冻干燥片剂。可包括适当的填充剂。

[0205] 直肠施用的制剂可以是栓剂形式，其中将本发明的化合物与低熔点、水溶或不溶固体例如可可脂、氢化植物油、聚乙二醇或聚乙二醇的脂肪酸酯混合，并且可利用棕榈酸肉豆蔻酯制备酰剂。

[0206] 适合于肠胃外施用的制剂适宜地包含活性成分的无菌油性或水性制剂，其优选与受者的血液是等渗的，例如等渗盐水、等渗葡萄糖溶液或者缓冲液。此外，制剂可包含共溶剂、助溶剂和/或络合剂。适宜地可通过例如经除菌过滤器过滤、向制剂中加入灭菌剂、照射制剂或者加热制剂，将制剂灭菌。例如Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第9卷, 1994中公开的脂质体制剂也是适合于肠胃外施用的。

[0207] 或者，可将式(I)化合物作为无菌固体制剂例如冻干粉末剂提供，其易于在使用前即刻溶于无菌溶剂中。

[0208] 透皮制剂可以是施用至皮肤的膏药、贴剂、微针剂、脂质体或纳米颗粒递送系统或者其他皮肤制剂的形式。

[0209] 适合于经眼施用的制剂可以是活性成分的无菌水溶液制剂，其可以是微晶形式例如微晶水混悬剂的形式。例如Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第2卷, 1989公开的脂质体制剂或可生物降解聚合物系统还可用于提供经眼施用的活性成分。

[0210] 适合于局部例如皮肤、真皮内或经眼施用的制剂包括液体或半固体制剂例如搽剂、洗剂、凝胶剂、敷剂(applicants)、喷雾剂、泡沫剂、成膜系统、微针剂、微米乳剂或者纳米乳剂、水包油型或者油包水型乳剂例如乳膏剂、软膏剂或者糊剂；或者溶液剂或混悬剂例如滴剂。用于眼科治疗的组合物可另外含有环糊精。

[0211] 对于局部施用，式(I)化合物通常可以以组合物重量的0.001~20%例如0.01%至大约10%的量存在，但是还可以以组合物的至多大约100%的量存在。

[0212] 适合于经鼻腔或经颊施用的制剂包括粉末剂、自抛射剂和喷雾剂，例如气雾剂和喷雾器。所述制剂更详细地公开于例如Modern Pharmaceuticals, 第2版, G.S.Banker和C.T.Rhodes(编), 427-432页, Marcel Dekker, 纽约; Modern Pharmaceuticals, 第3版; G.S.Banker和C.T.Rhodes(编), 618-619和718-721页, Marcel Dekker, 纽约和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第10卷, J.Swarbrick和J.C.Boylan(编), 191-221页, Marcel Dekker, 纽约中。

[0213] 除了上述成分，式(I)化合物的制剂可包括一种或多种其他成分例如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、着色剂、表面活性剂、增稠剂、渗透促进剂、增溶剂、防腐剂，例如羟基苯甲酸甲酯(包括抗氧化剂)、乳化剂等。

[0214] 当将活性成分以与药学上可接受的无毒酸或碱的盐的形式施用时，优选的盐是例如易溶于水或微溶于水的，以便得到特定和适当的吸收速率。

[0215] 药物组合物可另外含有皮肤疾病或病症治疗中常用的一种或多种其他活性成分，

所述其他活性成分例如选自糖皮质激素类、维生素D和维生素D类似物、抗组胺类、血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂、抗胆碱能药物、甲基黄嘌呤类、 β -肾上腺素能药、COX-2抑制剂、JAK抑制剂、其他PDEs、水杨酸盐类、吡罗美辛、氟芬酸盐 (flufenamate)、萘普生、替美加定 (timegadine)、金盐类、青霉胺、降血清胆固醇药、维A酸类、锌盐类、柳氮磺吡啶和钙调磷酸酶抑制剂。

[0216] 制备方法

[0217] 可以用合成领域技术人员众所周知的一些方法制备本发明的化合物。可以例如利用下文所述的反应和技术,以及合成有机化学领域已知的方法或者本领域技术人员可理解的其变体,制备式 (I) 化合物。优选的方法包括但不限于下文所述的那些。所述反应在适合于所用的试剂和材料以及适合于要实现的转化的溶剂中进行。并且,在下文所述的合成方法中,应该理解,所有提出的反应条件包括溶剂的选择、反应气压、反应温度、试验持续时间和后处理操作被选择为所述反应的标准条件,这对于本领域技术人员应该是容易理解的。不是落入指定类别内的所有化合物可以与所述一些方法所需的一些反应条件相容。对与实验条件相容的取代基的限制将是本领域技术人员显而易见的,并且可使用替代方法。

[0218] 如果需要,可以利用合成有机化学人员众所周知的标准方法,例如“Purification of Laboratory Chemicals”,第6版2009,W.Amarego和C.Chai,Butterworth-Heinemann中所述的方法,纯化本发明化合物或者任何中间体。

[0219] 原料是已知的或者市售的化合物或者可以通过本领域技术人员众所周知的常规合成方法制备的。

[0220] ^1H 核磁共振 (NMR) 图谱在300或600MHz记录,除非另外说明。化学位移值 (δ ,以ppm为单位) 是相对于内标四甲基硅烷 ($\delta=0.00$) 给出。定义为双峰 (d)、三重峰 (t)、四重峰 (q) 或者 (m) 的多重峰的值在大约中点处给出,除非指明范围。(br) 表示宽峰,而 (s) 表示单峰。所用的有机溶剂通常是无水的。色谱在默克硅胶60 (0.040-0-063mm) 上进行。所示的溶剂比率指v:v,除非另外说明。所有的NMR谱在DMSO- d_6 中记录,除非指明另一种溶剂。

[0221] 分析型UPLC/MS

[0222] 分析型UPLC/MS在Waters Acquity UPLC-系统和SQD-MS上进行。

[0223] 柱子:Waters Acquity HSS T3 1.8 μm ,2.1x 50mm;溶剂系统A=10mM乙酸铵的水溶液+0.1% HCOOH 和B=乙腈+0.1% HCOOH ;流速=1.2mL/min;方法 (1.4min):历经0.9分钟的从5%B至95%B的线性梯度方法,然后95%B持续0.3分钟。柱温是60 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0224] 制备纯化型HPLC/MS:

[0225] 在装配Waters SQD2质谱仪的Waters AutoPurification系统上完成制备型HPLC/MS。这包括三个步骤,预分析、制备纯化,以及对纯化的化合物再分析。

[0226] 溶剂:A=0.1%甲酸和溶剂B=含0.1%甲酸的乙腈。

[0227] 利用下述方法的分析的预分析:

[0228] 柱子:Waters SUNFIRE C-18,100mm x 4.6mm,5 μm

[0229] 流速=1.2mL/min. (方法10min)

[0230] 方法:6.5分钟内从10%B升至95%B的线性梯度方法,并在95%B保持另外1.5分钟,以得到化合物的保留时间,其提供下述四种不同制备型梯度方法:

[0231] 制备方法:

- [0232] 柱子:Waters SUNFIRE C-18,100mm x 19mm,5 μ m
- [0233] 流速=20mL/min.(方法8min)
- [0234] 0-3min:5%B持续2分钟,随后线性梯度方法3分钟内从5%B升至35%B,并升至100%B,并在100%B再保持1.4分钟。
- [0235] 3.01-5min:15%B持续1分钟,随后线性梯度方法4分钟内从15%B升至55%B,并升至100%B,并在100%B再保持1.4分钟。
- [0236] 5.01-7.5min:30%B持续1分钟,随后线性梯度方法4分钟内从30%B升至70%B,并升至100%B,并在100%B再保持1.4分钟。
- [0237] 7.51-10min:50%B持续1分钟,随后线性梯度方法4分钟内从50%B升至100%B,并在100%B再保持1.5分钟。
- [0238] 基于相关离子的离子示踪和PDA信号(240-400nm),收集流分。
- [0239] 流分的再分析方法:
- [0240] 柱子:Waters Xselect C18;50x3.0mm 5 μ m
- [0241] 流速=1.2mL/min.(方法5min)
- [0242] 方法:线性梯度方法3分钟内从10%B升至95%B,并在95%B再保持0.5分钟。
- [0243] 仪器:
- [0244] Waters 2767样品管理器
- [0245] Waters 2545二元梯度模块
- [0246] Waters SFO系统射流组织器
- [0247] Waters 515HPLC泵
- [0248] Waters 2998光电二极管阵列检测器
- [0249] Waters SQDetector 2
- [0250] LCMS方法“XE Metode 7CM”
- [0251] 在Waters LCT Premier MS仪器和Waters Aquity UPLC上完成质量检查。
- [0252] 柱子:Waters Aquity UPLC HSS T3 1.8 μ m,2.1x 50mm,40 $^{\circ}$ C。
- [0253] 溶剂:A=10mM乙酸铵+0.1%HCOOH,B=MeCN+0.1%HCOOH。
- [0254] 流速:0.7ml/min。进样体积2 μ l。UV检测范围240-400nm。

	梯度	时间	% A	% B
		0.00 min	99	1
		0.50 min	94	6
		1.00 min	94	6
[0255]		2.60 min	5	95
		3.80 min	5	95
		3.81 min	99	1
		4.80 min	99	1

- [0256] 用OpenLynx萃取和检查MW确证和纯度。

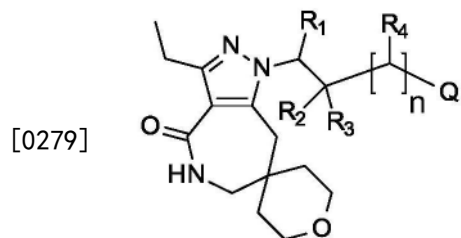
[0257] 全文已使用下述缩写：

- [0258] ACN 乙腈
 [0259] DCE 1,2-二氯乙烷
 [0260] DCM 二氯甲烷
 [0261] DMAP N,N-二甲基吡啶-4-胺
 [0262] DMF N,N-二甲基甲酰胺
 [0263] DMSO 二甲基亚砷
 [0264] EDAC (3-二甲氨基-丙基)-乙基-碳二亚胺
 [0265] EtOH 乙醇
 [0266] MeOH 甲醇
 [0267] EtOAc 乙酸乙酯
 [0268] L 升
 [0269] LAH 氢化铝锂
 [0270] Me 甲基
 [0271] NMR 核磁共振
 [0272] PG 保护基
 [0273] PPTS 对甲苯磺酸吡啶鎓盐
 [0274] RT 室温
 [0275] THF 四氢呋喃
 [0276] TEA 三乙胺

[0277] 通用方法

[0278] 可以例如根据下述非限制性通用方法和实施例，制备本发明通式 (I) 的化合物。

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Q 和 n 同先前对通式 (I) 化合物所定义：

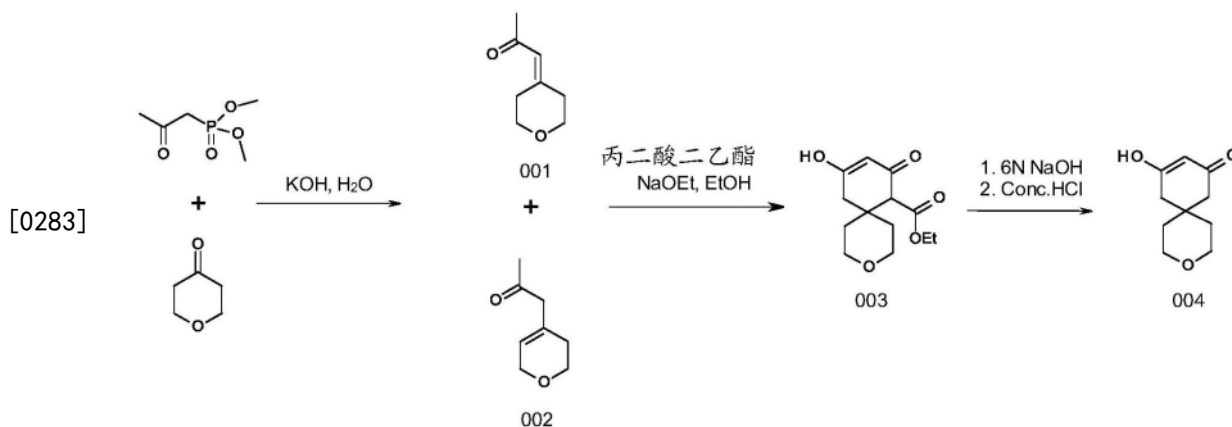


(I)

[0280] a) 将化合物004的合成列于流程1中

[0281] 根据W0 2008/110308中所述，用三步制备化合物004。

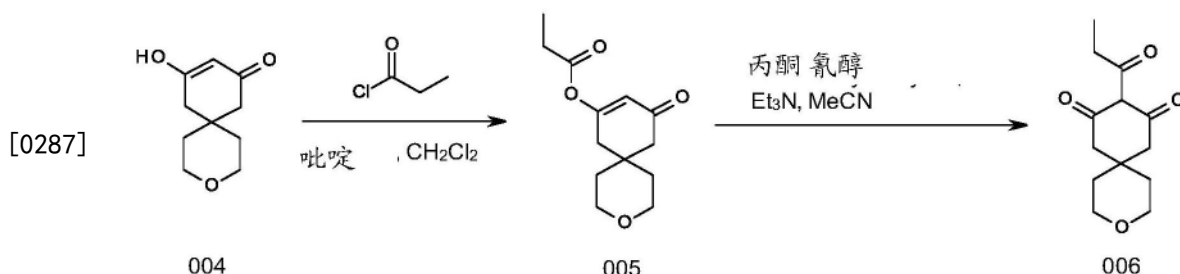
[0282] 流程1



[0284] b) 流程2列出化合物006的合成

[0285] 根据有机合成领域专业的化学人员已知的标准方法,制备化合物006。在溶剂例如DCM、THF中,在碱例如吡啶、三乙胺或二异丙基乙胺存在下,化合物004与丙酰氯或丙酸酐反应得到化合物005。丙酮氰醇、Et₃N处理得到化合物006。

[0286] 流程2



[0288] c) 流程3中列出通式(V)化合物的合成

[0289] 在适当的溶剂例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇和THF中,在rt至150℃(优选50℃~120℃)的适当温度下,在适当的酸例如乙酸和4-甲苯磺磺酸存在下或者没有酸存在下,用通式(III)化合物处理化合物006,可以制备通式(II)化合物。

[0290] 在适当的溶剂例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇和THF中,在rt至150℃(优选50℃~120℃)的适当温度下,在适当的碱例如三乙胺、K₂CO₃、Bu₄NOH、KOH存在下,用式(III)化合物处理化合物006,可以制备通式(II)化合物,尤其当通式(II)化合物是盐形式例如盐酸盐和草酸盐时。

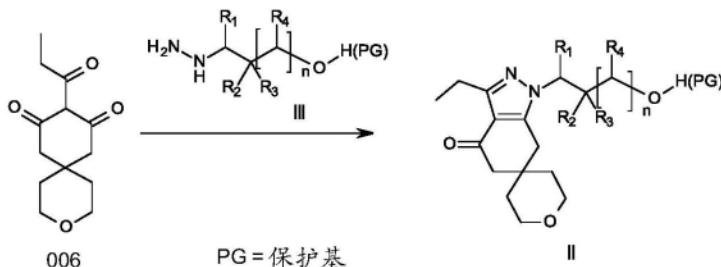
[0291] 通式(III)化合物可以是市售的或者根据有机合成领域专业化学人员已知的标准方法制备的(例如,参见:Gever, Gabriel, J. Am. Chem. Soc. (1954), 76, 1283-1285; Ghali, N. I. J. Org. Chem. (1981), 46 (26), 5413-14; Kim, Yongju, ACS Medicinal Chemistry Letters (2012), 3 (2), 151-154)。保护基可以是酰基例如乙酰基和苯甲酰基或者四氢吡喃基,但是不限于这些。

[0292] 利用与例如Bardakos, Vasilios等人, Chem Ber. (1976), 109, 1898-1910; Wang, Xiao-Feng等人, J. Med. Chem. (2014), 57 (4), 1390-1402中所述的那些类似方法,可以制备通式(IV)化合物。通常,在适当的溶剂例如水、二氯甲烷、氯仿、乙酸、甲磺酸、甲苯和苯或者所述溶剂的两种或更多种的混合物中,在0℃~100℃的适当温度下,在适当的布朗斯台德-洛瑞(Brønsted-Lowry)酸例如盐酸、硫酸、甲磺酸、三氟乙酸、磷酸、三氟甲磺酸和三氟化硼乙醚或者这些的两种或更多种的混合物存在下或者在适当的路易斯酸例如三氟化硼乙醚

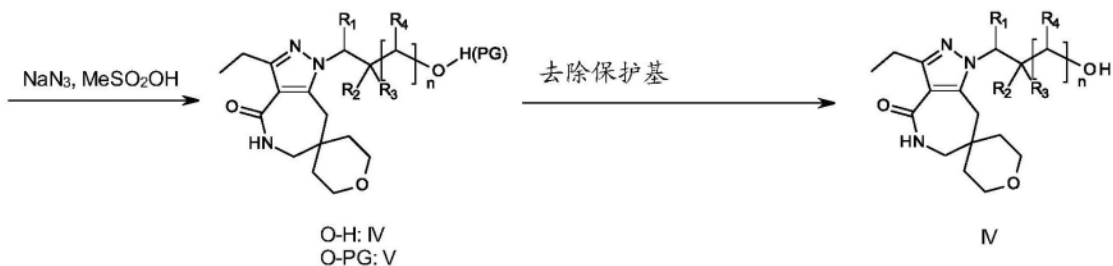
存在下,通过用叠氮酸、叠氮化钠或者叠氮化三甲基硅烷处理式(II),可以制备通式(IV)化合物。

[0293] 式(V)化合物表示保护的醇。通过根据有机合成领域专业化学人员已知的标准方法,除去保护基,可以制备通式(IV)化合物(对于保护基的综述,参见:Kocienski, Philip J. Protecting groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 纽约, 2004)。

[0294] 流程3



[0295]

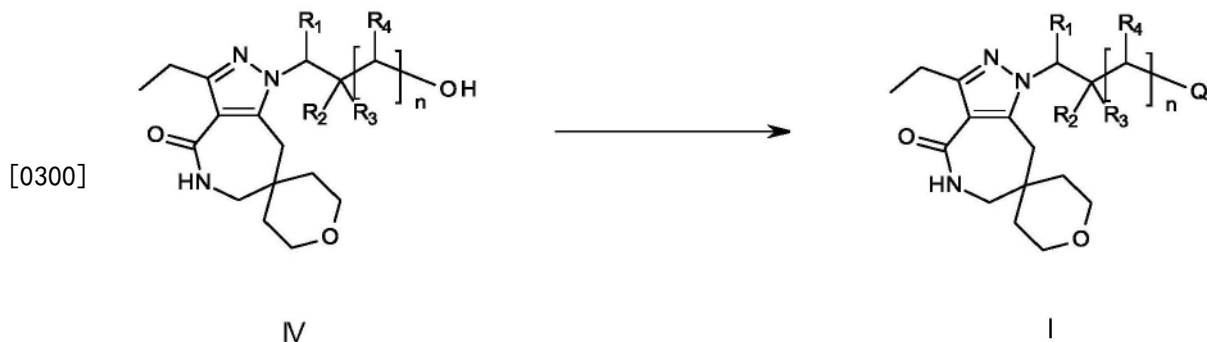


[0296] d) 流程4中列出通式I化合物的合成,其中Q表示-O-C(O)-R₅(R₅同前文定义的)

[0297] 根据有机合成领域专业化学人员已知的标准方法,可以由式(IV)化合物制备其中Q表示-O-C(O)-R₅的通式(I)化合物(对于酯的形成,参见:Junzo Otera, Esterification: Methods, Reactions, and Applications, Wiley-VCH, Weinheim(2004))。

[0298] 例如,在适当的溶剂诸如二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈和乙酸乙酯中,在适当的偶联试剂例如DCC、EDAC和适当的催化剂例如DMAP存在下,通过通式(IV)化合物与HO-(CO)-R₅反应,可以制备通式(I)化合物。

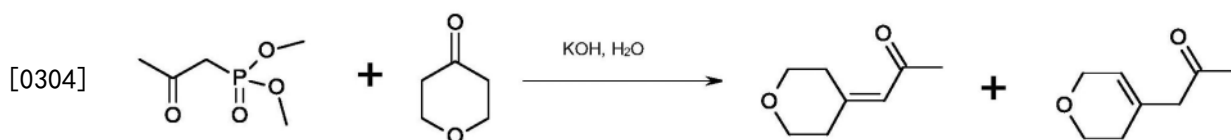
[0299] 流程4



[0301] 制备例和实施例

[0302] 制备例1 (化合物001和002)

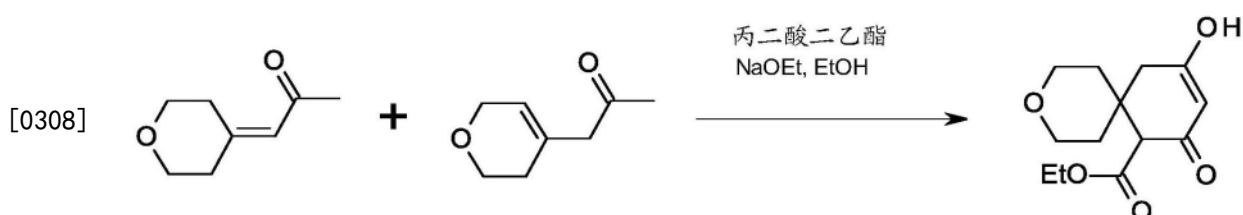
[0303] 1-四氢吡喃-4-亚基丙-2-酮和1-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)丙-2-酮



[0305] 向在0℃的KOH(40g, 722.9mmol)的H₂O(200mL)和EtOH(800mL)溶液中,加入1-二甲氧基磷酰基丙-2-酮(100g, 602.04mmol)的EtOH(100mL)溶液和四氢吡喃-4-酮(60g, 602.04mmol)的EtOH(100mL)溶液,并在26℃搅拌4h。一旦反应完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将得到的残留物用水(200mL)处理,并用乙醚(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)冲洗,用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到标题化合物,为浅黄色固体(粗品)。不需任何进一步纯化,将粗品用于下一步骤。

[0306] 制备例2(化合物003)

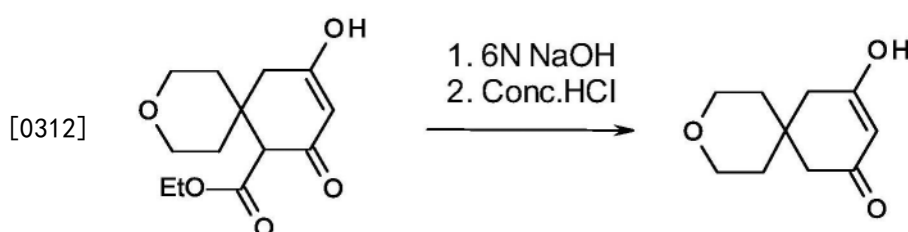
[0307] 8-羟基-10-氧代-3-氧杂螺[5.5]十一碳-8-烯-11-甲酸乙酯



[0309] 向EtONa(97.14g, 1428mmol)的乙醇(800mL)溶液中,缓慢加入丙二酸二乙酯(114g, 714.28mmol)和1-四氢吡喃-4-亚基丙-2-酮和1-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)丙-2-酮(100g, 713.3mmol)的EtOH(200mL)溶液,并在回流温度下搅拌16h。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,得到标题化合物,为棕色固体物(粗品)。不需任何进一步纯化,将粗品用于下一步骤。

[0310] 制备例3(化合物004)

[0311] 8-羟基-3-氧杂螺[5.5]十一碳-8-烯-10-酮

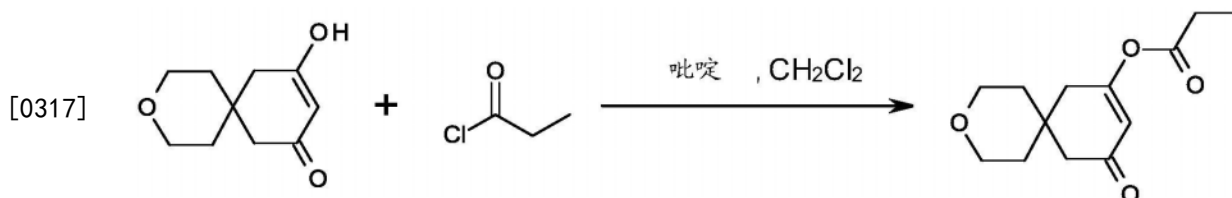


[0313] 向8-羟基-10-氧代-3-氧杂螺[5.5]十一碳-8-烯-11-甲酸乙酯(100g, 393.3mmol)中,加入6N NaOH(1L),并在26℃下搅拌16h。然后,在0℃下缓慢加入浓HCl(500mL),以调节pH至~2,并回流4h。一旦反应完成,将反应混合物用水处理,并用EtOAc(2x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,并用乙醚洗涤而纯化,得到标题化合物,为棕色固体。

[0314] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.02(s, 1H), 5.19(s, 1H), 3.71-3.45(m, 4H), 2.29(s, 4H), 1.45(t, J=5.4Hz, 4H) .

[0315] 制备例4(化合物005)

[0316] 丙酸(10-氧代-3-氧杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)酯

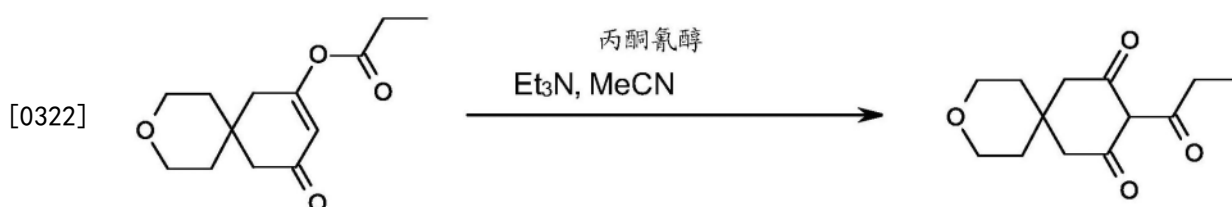


[0318] 在0℃,向8-羟基-3-氧杂螺[5.5]十一碳-8-烯-10-酮(90g,494.5mmol)的DCM(1.5L)溶液中,缓慢加入吡啶(58.6g,741.7mmol)和丙酰氯(45.5g,494.5mmol),并将其在26℃搅拌4h。一旦完成,将反应混合物用1N.HCl处理,并将有机层用盐水(700mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到标题化合物,为棕色液体。

[0319] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ5.91(d,J=1.2Hz,1H),3.68(t,J=5.4Hz,4H),2.56(d,J=1.3Hz,2H),2.51(q,J=7.5,2H),2.44(s,2H),1.73-1.49(m,4H),1.22(t,J=7.5,3H)。

[0320] 制备例5(化合物006)

[0321] 9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮

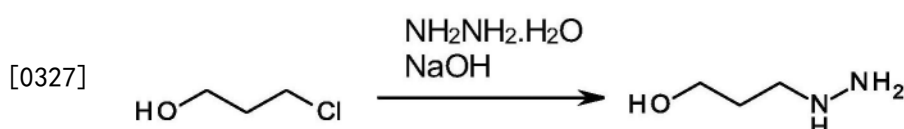


[0323] 在0℃下,向丙酸(10-氧代-3-氧杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)酯(90g,378.15mmol)的ACN(1500mL)溶液中,加入TEA(38.2g,378.15mmol)和丙酮氰醇(48g,567.22mmol),并在26℃搅拌3h。一旦完成,将过量的溶剂真空挥发,并将得到的残留物经硅胶柱色谱纯化(1%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂),得到标题化合物,为浅黄色液体。

[0324] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.77-3.58(m,4H),3.06(q,J=7.2Hz,2H),2.67(s,2H),2.51(s,2H),1.62-1.47(m,4H),1.13(t,J=7.3Hz,3H)。

[0325] 制备例6(化合物007)

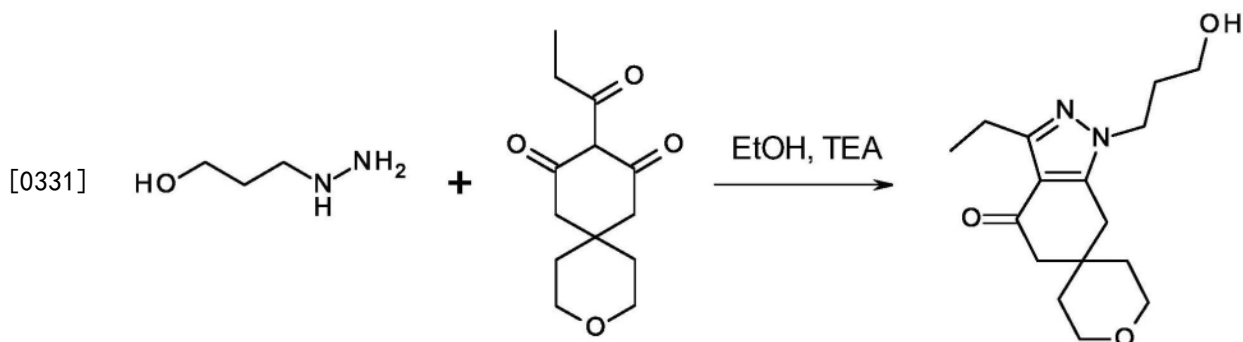
[0326] 3-胍基丙-1-醇



[0328] 将NaOH(42.5g,1063mmol)和N₂H₄·H₂O(269.5g,5319mmol)的溶液加热至100℃,并在相同温度下加入3-氯丙-1-醇(100g,1063mmol),并搅拌5h。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,将得到的残留物用EtOH处理,并将得到的固体物过滤。将滤液浓缩,并在向下蒸馏(downward distillation)下,除去过量的N₂H₄·H₂O,得到标题化合物,为无色液体(粗品),不需任何进一步纯化,将粗品用于下一步骤。

[0329] 制备例7(化合物008)

[0330] 3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[5,7-二氢吲唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮



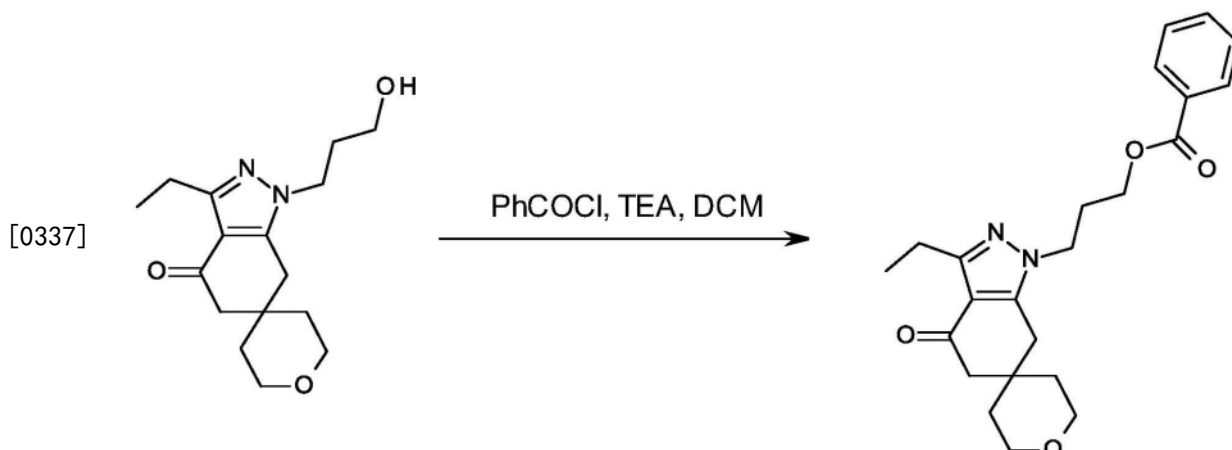
[0332] 向9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮(160g,671.7mmol)的乙醇(1.6L)溶液中,缓慢加入TEA(135.7g,1344.5mmol)和3-胍基丙-1-醇(72.6g,806mmol),并在80℃下搅拌16h。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将得到的残留物经硅胶(100-200目)柱色谱纯化(5%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂),得到标题化合物,为黄色液体。

[0333] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 4.24-4.13 (m, 2H), 3.71 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 4H), 3.61 (td, $J=5.8, 2.2\text{Hz}$, 2H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.23 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) .

[0334] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.59分钟。检测的“M+1”-mass:308.19.

[0335] 制备例8(化合物009)

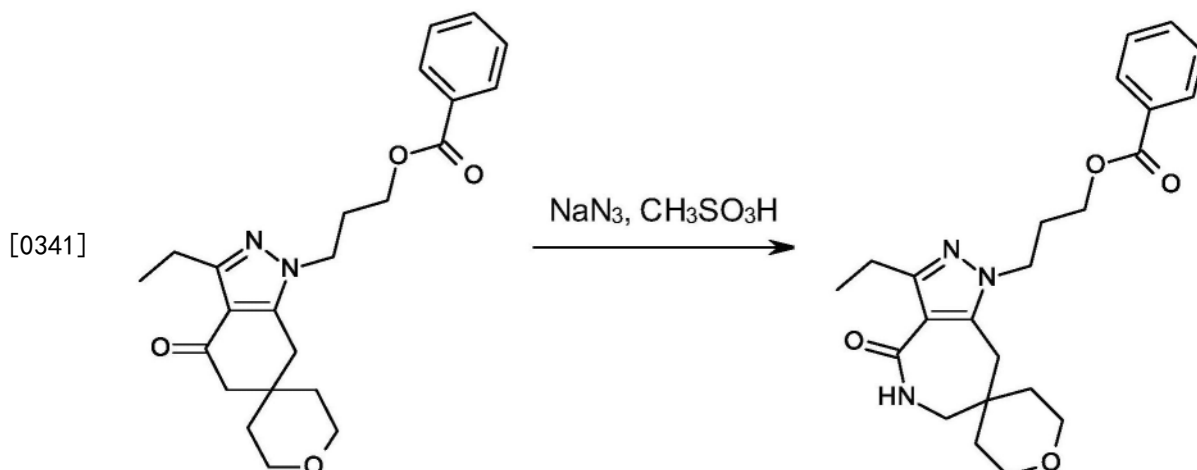
[0336] 苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯



[0338] 在0℃,向3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮(160g,547.9mmol)的DCM(1.6L)溶液中,缓慢加入TEA(138.3g,1369.8mmol)和苯甲酰氯(153.4g,1095.9mmol),并在26℃下搅拌16h。一旦反应完成,将挥发物真空蒸发,并将得到的残留物用水处理。将有机层用盐水(500mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并经硅胶(100-200目)柱色谱纯化(70%EtOAc的PE溶液,作为洗脱剂),得到标题化合物,为浅黄色液体,将其直接用于下一步骤。

[0339] 制备例9(化合物010)

[0340] 苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯



[0342] 在0℃,向苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(160g,404.0mmol)的 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (775.8g,8080.8mmol)溶液中,分批加入 NaN_3 (131.3g,2020.2mmol),并在26℃搅拌16h。一旦完成,在0℃,将反应混合物用水稀释,并用10%MeOH:DCM(2x 250mL)萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并经硅胶(100-200目)柱色谱纯化(5%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂),得到标题化合物,为浅黄色液体。

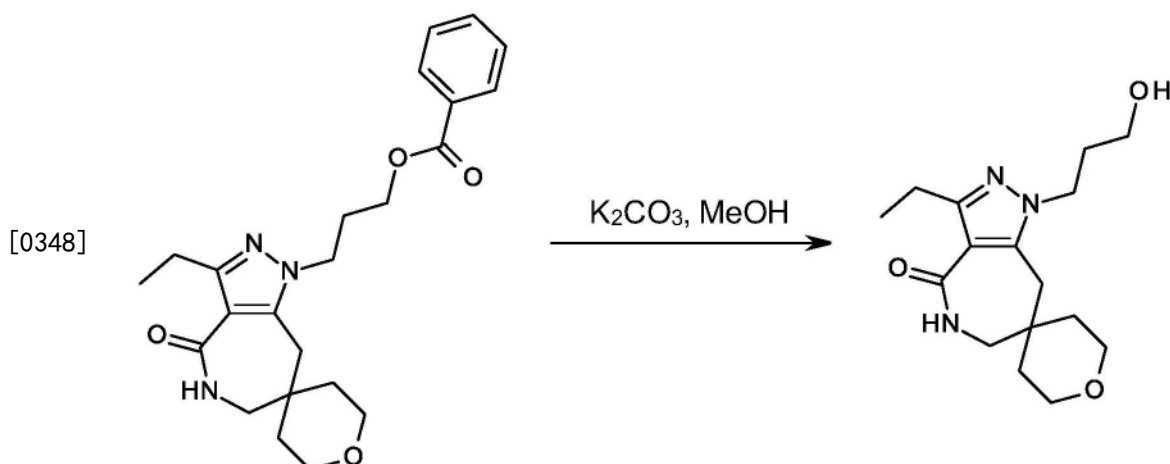
[0343] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99-7.86 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 1H), 7.52 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.27 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.16 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.57 (dt, $J=12.0, 4.9\text{Hz}$, 2H), 3.49 (ddd, $J=11.7, 6.8, 4.7\text{Hz}$, 2H), 2.98 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.72 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.20 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.09 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0344] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):2.04分钟。

[0345] 检测的“M+1”-质量:412.23。

[0346] 制备例10(化合物011)

[0347] 3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0349] 在0℃,向苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(85g,206.81mmol)的MeOH(850mL)溶液中,加入 K_2CO_3 (57g,413.62mmol),并在26℃搅拌3h。一旦完成,将反应物过滤,并将其用MeOH洗涤。将滤液浓缩,

并经中性氧化铝柱色谱纯化(5%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂),得到标题化合物,为灰白色固体。

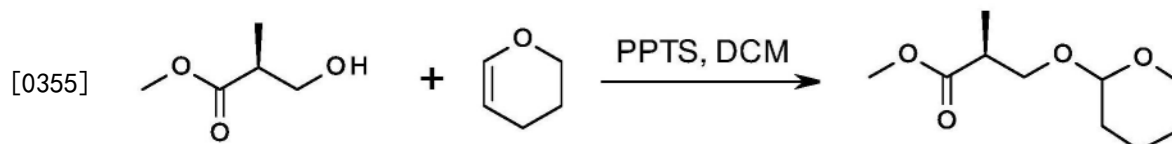
[0350] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.01 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.77-3.46 (m, 4H), 3.38 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.01 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.85-2.66 (m, 4H), 1.84 (p, J=6.5Hz, 2H), 1.44 (t, J=5.6Hz, 4H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H) .

[0351] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.59分钟。

[0352] 检测到的“M+1”-质量:308.19.

[0353] 制备例11(化合物012)

[0354] (2S)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙酸甲酯

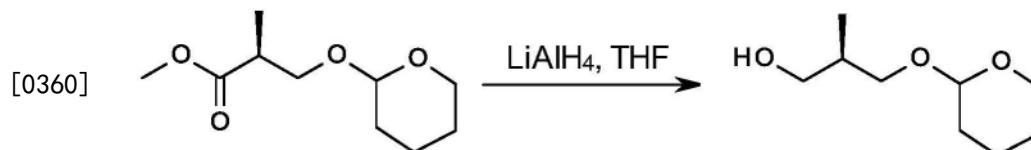


[0356] 在rt,将(2S)-3-羟基-2-甲基-丙酸甲酯(30g,356mmol)加入到3,4-二氢-2H-吡喃(16g,135mmol)和PPTS(2g,8mmol)的DCM(50mL)溶液中。

[0357] 2h后,将反应物用 H_2O (100mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液(100mL)和用盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并真空浓缩,得到标题化合物,为无色液体,未表征,将其用于下一步骤。

[0358] 制备例12(化合物013)

[0359] (2R)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙-1-醇

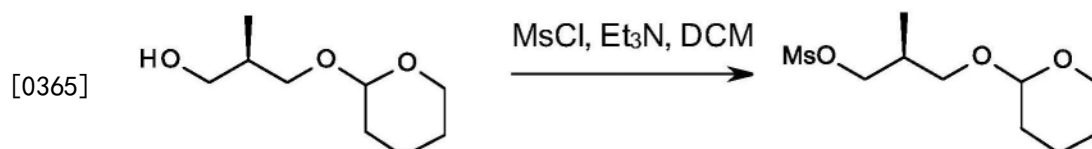


[0361] 将(2S)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙酸甲酯(31g,153mmol)冷却至 0°C ,并滴加200mL(200mmol)LAH(1M的THF溶液)处理。将溶液在rt搅拌1h。在冰浴冷却下,向溶液中滴加2N NaOH(40m)(非常慢的加入)。将混合物过滤。将滤液浓缩。将残留物经色谱(庚烷/乙酸乙酯4:1($R_f=0.1$)至庚烷/乙酸乙酯0:1)纯化,得到标题化合物,为无色油状物。

[0362] ^1H NMR (300Hz, CDCl_3) δ 4.58 (1H, br), 3.93-3.29 (m, 6H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H), 1.90-1.42 (m, 6H), 0.98-0.83 (m, 3H) .

[0363] 制备例13(化合物014)

[0364] 甲磺酸[(2S)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基]酯



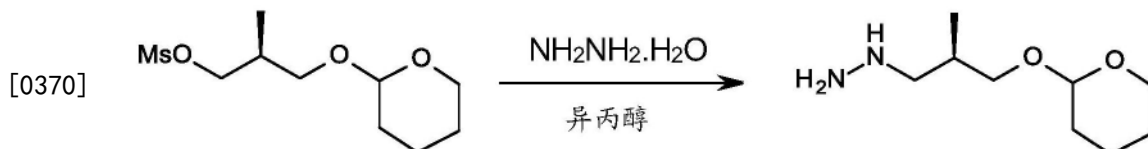
[0366] 在 0°C ,向(2R)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙-1-醇(18g,103.3mmol)和 Et_3N (20g)的DCM(100mL)溶液中,滴加甲磺酰氯(14.2g,124mmol)。将得到的混合物在rt搅拌0.5h,并用 H_2O 、1N HCl和 NaHCO_3 溶液洗涤。将有机相用 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩,得到标题化合物,为棕色浆状物。

[0367] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 4.62-4.50 (m, 1H), 4.35-4.09 (m, 2H), 3.83 (ddt, J=11.1,

7.4, 3.7Hz, 1H), 3.73 (dd, J=9.8, 5.2Hz, 0.5H), 3.67 (dd, J=9.9, 7.0Hz, 0.5H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.37 (dd, J=9.8, 5.0Hz, 0.5H), 3.30 (dd, J=9.8, 7.1Hz, 0.5H), 3.01/3.01 (s, 3H), 2.31-2.10 (m, 1H), 1.93-1.45 (m, 6H), 1.04 (dd, J=6.9, 2.8Hz, 3H).

[0368] 制备例14(化合物015)

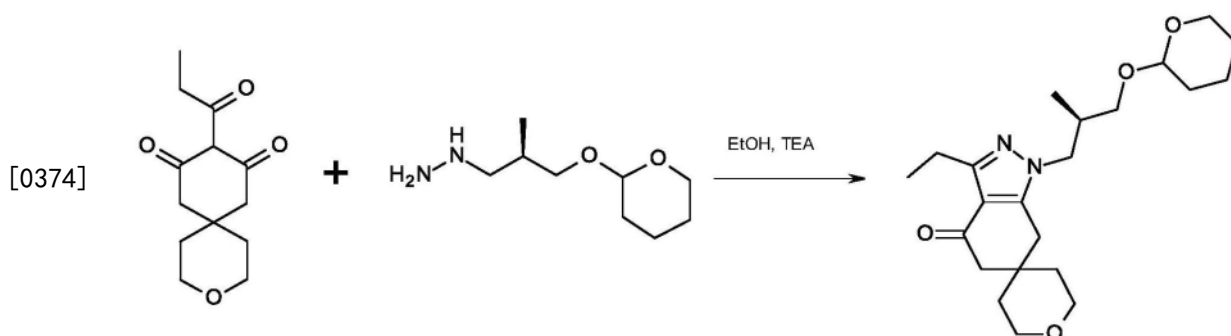
[0369] [(2R)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基]肼



[0371] 将来自制备例13的甲磺酸[(2S)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基]酯(103mmol)和肼一水合物(30mL)的异丙醇(100mL)溶液加热回流2h。然后,将混合物真空浓缩。将残留物溶解于DCM中,并用盐水洗涤。将水相用DCM萃取两次。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到标题化合物(粗品)。不需进一步纯化,将粗品直接用于下一步骤。

[0372] 制备例15(化合物016)

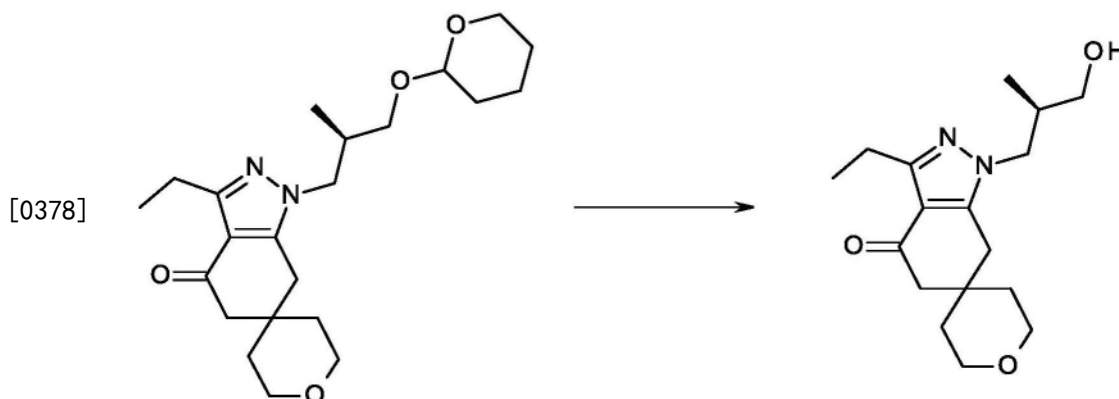
[0373] 3-乙基-1-[(2R)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基]螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0375] 将9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮(15g,63mmol)和[(2R)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基]肼(15g,80mmol)的异丙醇(100mL)溶液加热回流5h。将溶液真空浓缩。将残留物经色谱纯化(乙酸乙酯, R_f=0.41),得到标题化合物,为油状物。未表征,将化合物用于下一步骤。

[0376] 制备例16(化合物017)

[0377] 3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮



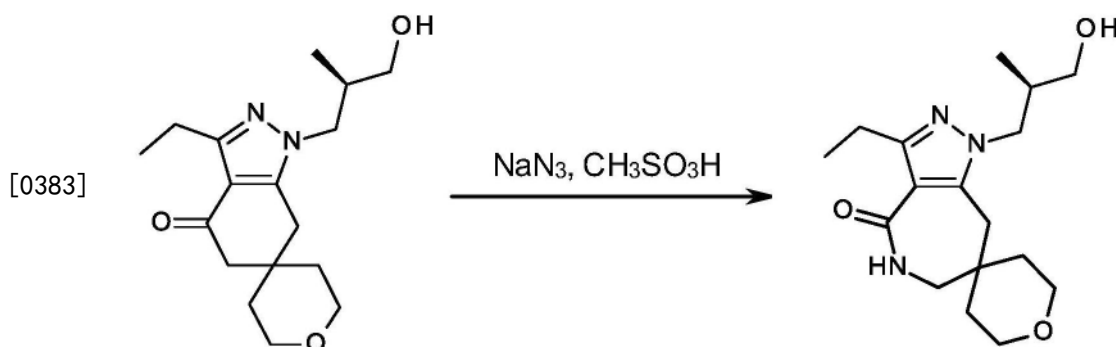
[0379] 在rt,向3-乙基-1-[(2R)-2-甲基-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙基]螺[5,7-二氢吡

唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮(27g,69mmol)的MeOH/H₂O(3:1,200mL)溶液中,加入甲磺酸(2mL)。将溶液在50℃搅拌1h,并真空浓缩,以除去MeOH。将含水混合物用水稀释,并用DCM萃取三次。将合并的有机相干燥,并真空浓缩。将残留物经色谱(乙酸乙酯/MeOH 20:1)纯化,得到标题化合物,为油状物。

[0380] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ4.63(t,J=5.2Hz,1H),4.05(dd,J=13.7,6.5Hz,1H),3.81(dd,J=13.7,7.7Hz,1H),3.68-3.50(m,4H),3.37-3.15(m,2H),2.95-2.82(m,2H),2.80-2.65(m,2H),2.41(s,2H),2.15-2.00(m,1H),1.53-1.39(m,4H),1.13(t,J=7.5Hz,3H),0.80(d,J=6.8Hz,3H)。

[0381] 制备例17(化合物018)

[0382] 3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0384] 在rt,向3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮(17g,55.5mmol)的甲磺酸(100mL)溶液中,分批加入叠氮化钠(7.2g,111mmol)(放热的)。将得到的反应混合物在rt搅拌2h。向混合物中,加入400mL水。将混合物用NaOH中和并浓缩。将残留物溶解于EtOH(400mL)中。将沉淀物滤出并用EtOH洗涤。将滤液真空浓缩。将残留物溶于DCM中。将沉淀物滤出并用DCM洗涤。将滤液真空浓缩。将残留物经色谱(DCM/MeOH 10:1)纯化两次,得到标题化合物,为白色固体物。

[0385] ¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ7.41(t,J=5.7Hz,1H),4.64(t,J=5.1Hz,1H),4.00(dd,J=13.9,6.5Hz,1H),3.73(dd,J=13.9,7.8Hz,1H),3.69-3.60(m,2H),3.58-3.50(m,2H),3.30-3.20(m,2H),3.01(d,J=5.8Hz,2H),2.81-2.79(m,4H),2.16-2.01(m,1H),1.50-1.40(m,4H),1.11(t,J=7.5Hz,3H),0.81(d,J=6.8Hz,3H)。

[0386] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.67分钟。

[0387] 检测到的“M+1”-质量:321.21。

[0388] 通用方法1:酯化

[0389] 向酸(2当量)的DMF(0.1mL)溶液中,加入醇(0.013mmol)的DMF(0.1mL)溶液和DMAP(2当量)的DMF(0.1mL)溶液。向所述得到的溶液中,加入EDAC(2.7当量)的DMF(0.1mL)混悬液。将所述混合物在50℃振荡过夜。将粗品进行制备型LCMS纯化,得到酯。

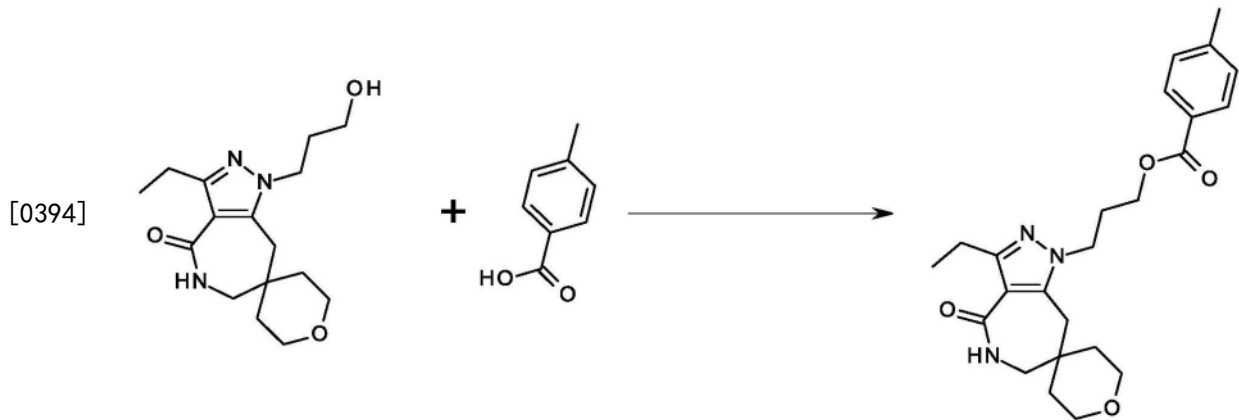
[0390] 通用方法2:酯化

[0391] 将醇(0.013mmol)溶解于DCE(0.15mL)中。加入酸(2当量)的DCE(0.2mL)溶液和DMAP(1当量)的DCE(0.1mL)溶液。向得到的混合物中,加入EDAC(2当量)。然后,将混合物在50℃振荡过夜,并真空浓缩。将残留物再溶解于DMF(0.3mL)中,并进行制备型LCMS纯化,得

到酯。

[0392] 实施例1(化合物101)

[0393] 4-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯



[0395] 根据通用方法1中所述,处理4-甲基苯甲酸和3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮,得到标题化合物。

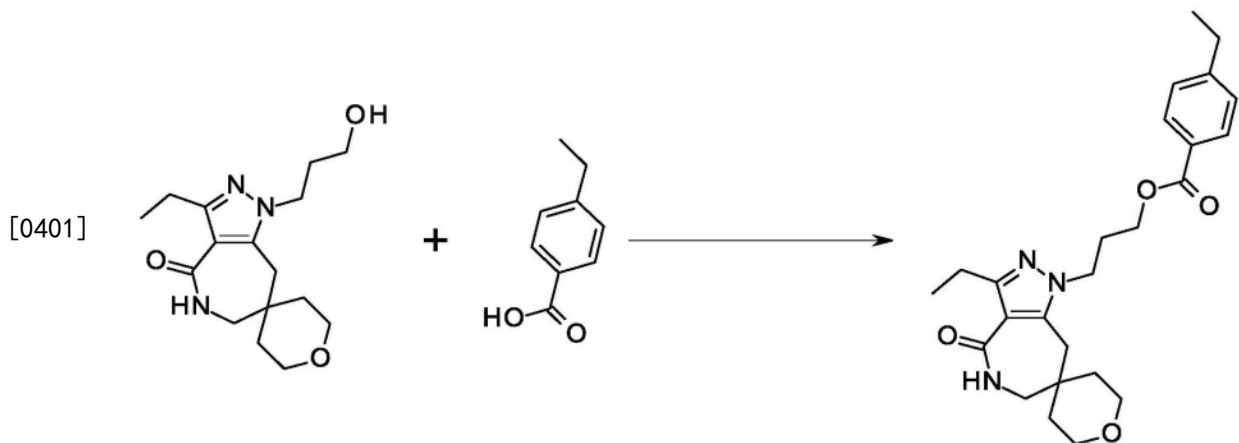
[0396] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 7.92-7.72 (m, 2H), 7.41 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.24 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.15 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.98 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.79-2.67 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.45-1.32 (m, 4H), 1.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H).

[0397] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):2.12分钟。

[0398] 检测到的“M+1”-质量:426.24.

[0399] 实施例2(化合物102)

[0400] 4-乙基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯



[0402] 根据通用方法2所述,处理3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮和4-乙基苯甲酸,得到标题化合物。

[0403] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.29 (m, 3H), 4.24 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.14 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.69-3.40 (m, 4H), 2.98 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.59 (m, 6H), 2.19 (p, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.36 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 4H), 1.19 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.10 (t, $J=$

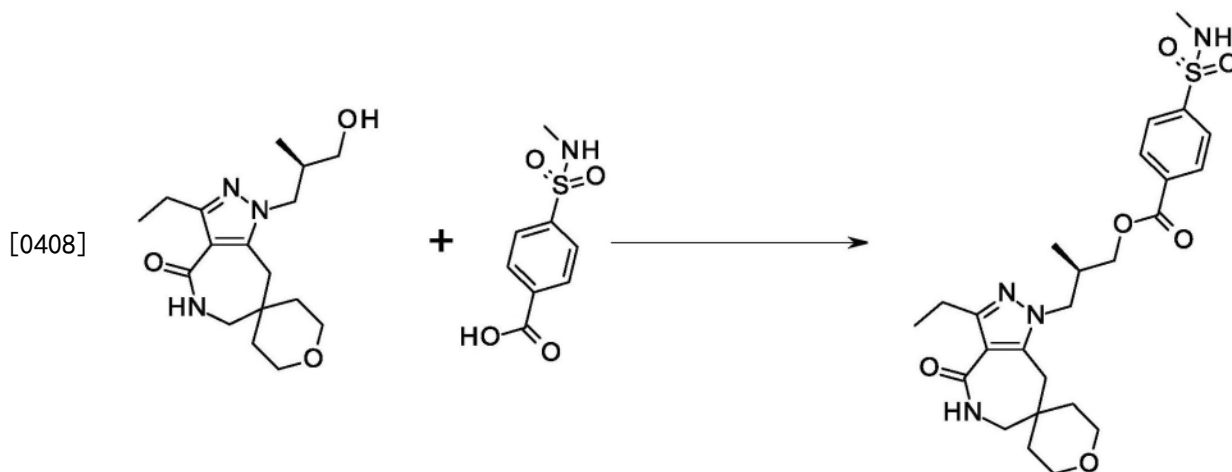
7.5Hz, 3H) .

[0404] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):2.23分钟。

[0405] 检测到的“M+1”-质量:440.25.

[0406] 实施例3(化合物103)

[0407] 4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯



[0409] 根据通用方法2所述,处理3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮和4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸,得到标题化合物。

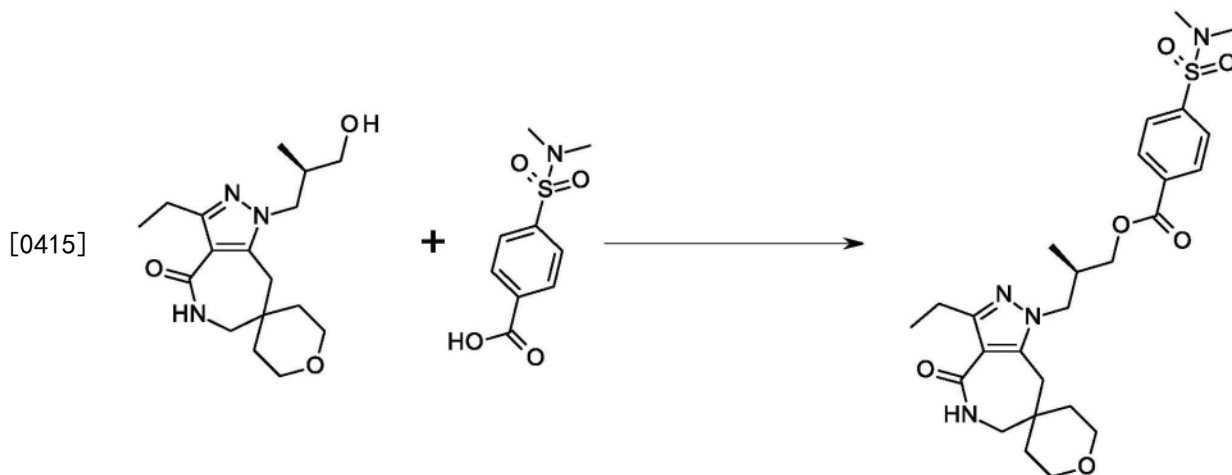
[0410] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.17-8.06 (m, 2H) , 7.94-7.84 (m, 2H) , 7.71 (s, 1H) , 7.44 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) , 4.24 (dd, $J=11.0, 6.2\text{Hz}$, 1H) , 4.20-4.07 (m, 2H) , 3.99 (dd, $J=14.2, 6.7\text{Hz}$, 1H) , 3.60 (dt, $J=11.8, 4.9\text{Hz}$, 1H) , 3.57-3.42 (m, 3H) , 3.02-2.93 (m, 2H) , 2.79 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H) , 2.73-2.65 (m, 3H) , 2.57-2.52 (m, 1H) , 2.43 (s, 3H) , 1.38 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H) , 1.37-1.27 (m, 2H) , 1.07 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) , 1.01 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) .

[0411] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):2.02分钟。

[0412] 检测到的“M+1”-质量:519.23.

[0413] 实施例4(化合物104)

[0414] 4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯



[0416] 根据通用方法2所述,处理3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮和4-(二甲基磺酰基)苯甲酸,得到标题化合物。

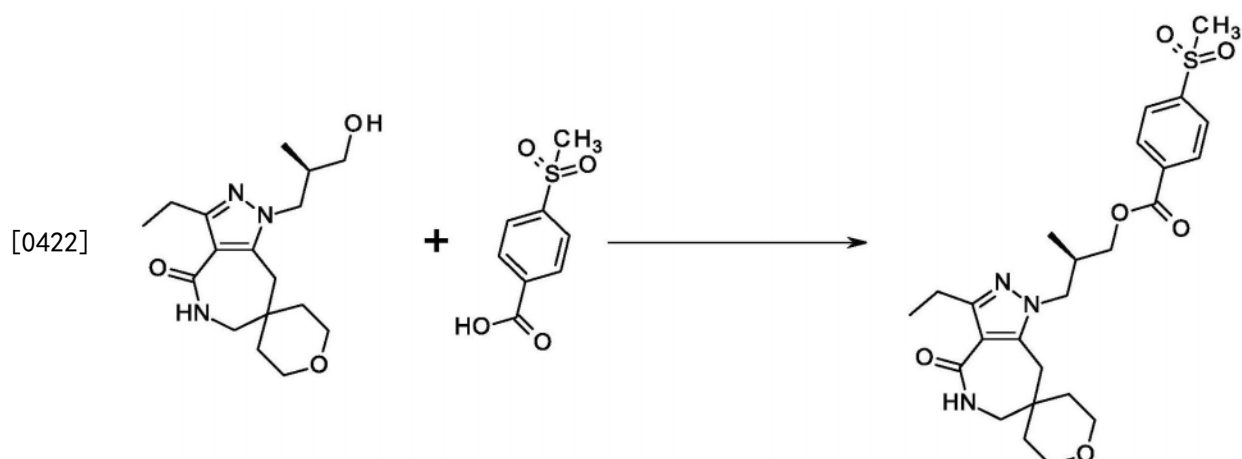
[0417] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.19-8.07 (m, 2H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.36 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.34-3.91 (m, 4H), 3.65-3.39 (m, 4H), 2.98 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.61 (m, 10H), 2.75-2.60 (m, 1H), 1.48-1.24 (m, 4H), 1.06 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.02 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) .

[0418] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):2.12分钟。

[0419] 检测到的“M+1”-质量:533.24.

[0420] 实施例5(化合物105)

[0421] 4-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯



[0423] 根据通用方法2所述,处理3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮和4-甲基磺酰基苯甲酸,得到标题化合物。

[0424] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.17-8.10 (m, 2H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.40 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.25 (dd, $J=11.0, 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J=11.0, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.11 (dd, $J=14.1, 7.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (dd, $J=14.1, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.60 (dt, $J=11.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.43 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.78 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.64 (m, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 1.39 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.08 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) .

[0425] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.99分钟。

[0426] 检测到的“M+1”-质量:504.21.

[0427] PDE4测试

[0428] 将人PDE4D催化域(UniProt no.Q08499[S380-L740])与未标记的cAMP(环腺苷酸)和Fluorescein amidite (FAM)缀合的cAMP以及滴定测试化合物或参照化合物的混合物一起培养。简单培养后,通过加入含纳米颗粒的结合缓冲液而终止酶反应,所述纳米颗粒具有能结合1) AMP磷酸基团和2) 铽(Tb)供体荧光团的固定化的三价金属离子。Tb供体的随后激发触发时间分辨的FRET至相邻的FAM受体分子,导致光发射。在PDE4抑制剂存在下,AMP形成减少,产生较低的荧光信号。该检测系统不结合cAMP磷酸二酯。

[0429] 将结果计算为与对照样品相比,产生底物裂解50%抑制的摩尔浓度,并表示为 IC_{50} 的范围(nM)。

[0430] 将结果显示于下表1中。

[0431] PDE4IC₅₀范围

[0432] * 表示IC₅₀值是>500nM

[0433] ** 表示IC₅₀值是>100且<500nM

[0434] *** 表示IC₅₀值是<100nM

[0435] 表1

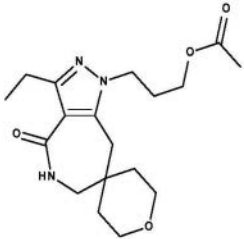
[0436]

实施例	化合物	PDE4IC ₅₀ 范围
1	101	***
2	102	***
3	103	***
4	104	***
5	105	***

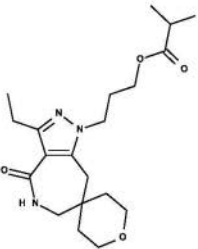
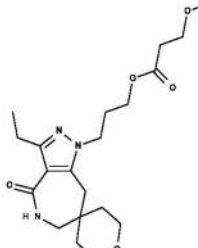
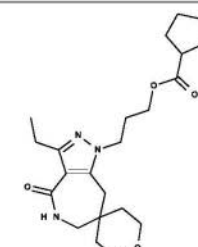
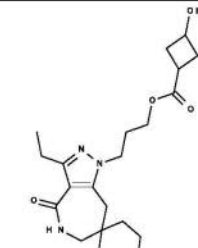
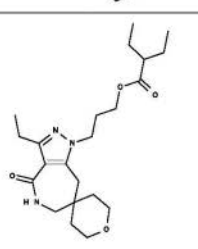
[0437] 根据通用方法 (G.P.) 1或2所述,通过化合物011与适当的酸反应,制备表2中所示的实施例6-139:

[0438] 表2

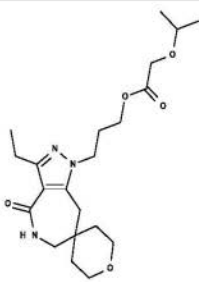
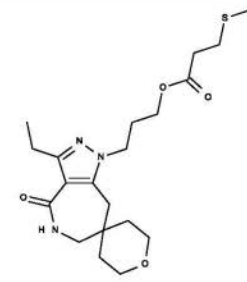
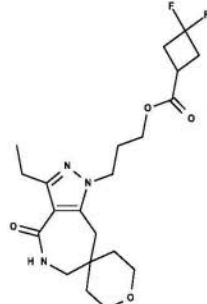
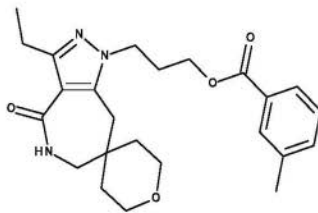
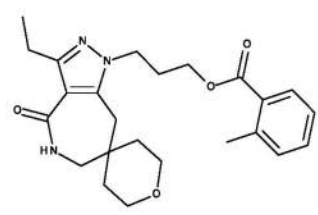
[0439]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
6	106		乙酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.87	**

[0440]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
7	107		2-甲基丙酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.96	**
8	108		3-甲氧基丙酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.80	*
9	109		环戊烷甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.08	***
10	110		3-羟基环丁烷甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.71	**
11	111		2-乙基丁酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.15	***

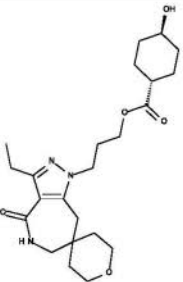
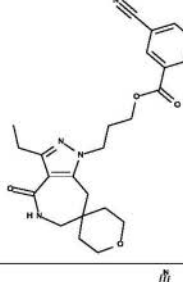
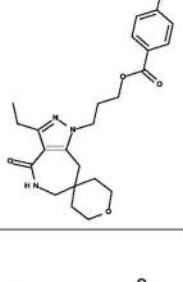
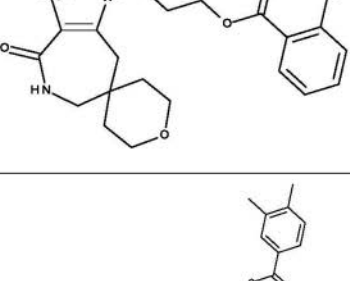
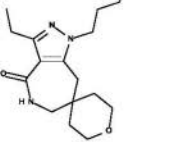
[0441]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
12	112		2-异丙氧基乙酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.89	*
13	113		3-甲基硫烷基丙酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.94	**
14	114		3,3-二氟环丁烷甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.00	**
15	115		3-甲基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.13	***
16	116		2-甲基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.13	***

[0442]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
17	117		2-羟基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢- 5H-吡唑并[4,3- c]氮杂革-7,4'-四 氢吡喃]-1-基) 丙基酯	2	2.08	***
18	118		3-氟苯甲酸 3- (3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢- 5H-吡唑并[4,3- c]氮杂革-7,4'-四 氢吡喃]-1-基) 丙基酯	2	2.08	***
19	119		2-氟苯甲酸 3- (3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢- 5H-吡唑并[4,3- c]氮杂革-7,4'-四 氢吡喃]-1-基) 丙基酯	2	2.04	***
20	120		4-氟苯甲酸 3- (3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢- 5H-吡唑并[4,3- c]氮杂革-7,4'-四 氢吡喃]-1-基) 丙基酯	1	2.08	***
21	121		顺-4-羟基环己 烷甲酸 3-(3-乙 基-4-氧代-螺 [6,8-二氢-5H- 吡唑并[4,3-c]氮 杂革-7,4'-四氢 吡喃]-1-基)丙 基酯	1	1.79	**

[0443]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
22	122		反-4-羟基环己烷甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.79	**
23	123		3-氟基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.00	***
24	124		4-氟基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.02	***
25	125		2-氟基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.98	***
26	126		3,4-二甲基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.20	***

[0444]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
27	127		2,4-二甲基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.23	***
28	128		4-甲氧基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.05	***
29	129		3-甲氧基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.07	***
30	130		2-甲氧基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.98	***
31	131		3-甲基磺酰基丙酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.72	*

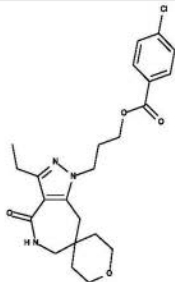
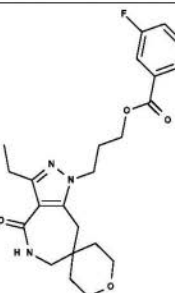
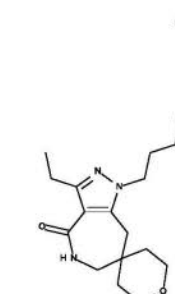
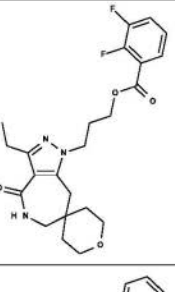
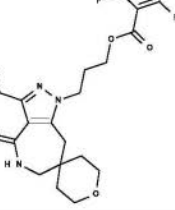
[0445]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
32	132		3-氟-4-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.17	***
33	133		2-氟-4-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.12	***
34	134		5-氟-2-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.17	***
35	135		4-氟-3-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.17	***
36	136		3-氟-2-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.17	***

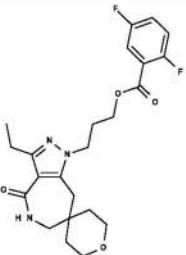
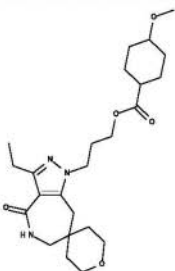
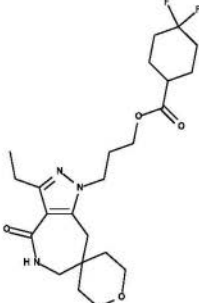
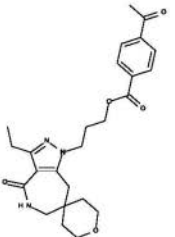
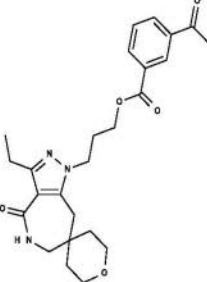
[0446]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
37	137		2-氟-5-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.13	***
38	138		4-氟-2-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.17	***
39	139		2-氟-6-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.13	***
40	140		2-氯苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.10	***
41	141		3-氯苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.16	***

[0447]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
42	142		4-氯苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.18	***
43	143		3,5-二氟苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.13	***
44	144		3,4-二氟苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.12	***
45	145		2,3-二氟苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.08	***
46	146		2,6-二氟苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.05	***

[0448]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
47	147		2,5-二氟苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.07	***
48	148		4-甲氧基环己烷甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.95	**
49	149		4,4-二氟环己烷甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.09	**
50	150		4-乙酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.00	***
51	151		3-乙酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.99	***

[0449]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
52	152		4-氟基-3-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.07	***
53	153		3-氟基-5-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.06	***
54	154		4-氟基-2-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.04	***
55	155		3-氟基-4-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.06	***
56	156		5-氟基-2-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.00	***

[0450]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
57	157		1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.03	***
58	158		4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.15	***
59	159		3-甲氧基-4-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.19	***
60	160		2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.05	***
61	161		3-乙氧基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.16	***

[0451]

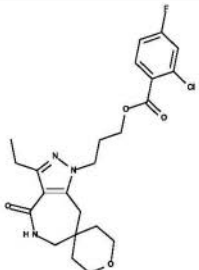
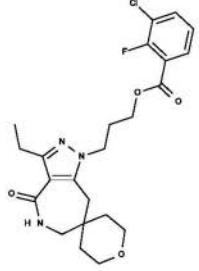
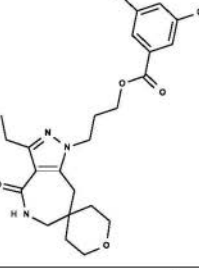
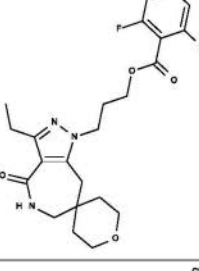
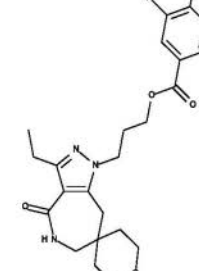
实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
62	162		3-氟-4-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.08	***
63	163		3-氟-5-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.13	***
64	164		2-氟-4-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.07	***
65	165		4-氟-3-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.10	***
66	166		2-氟-3-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.04	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围	
67	167		2-氟-5-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.07	***	
68	168		5-氟-2-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.02	***	
[0452]	69	169		2-氟-6-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.04	***
70	170		3-氟-2-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.08	***	
71	171		4-氟-2-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.02	***	

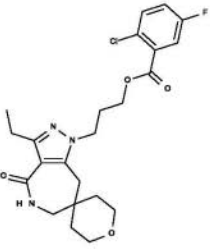
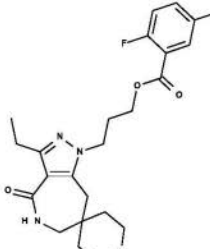
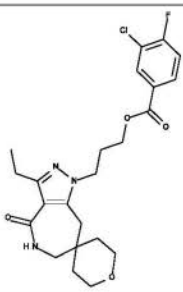
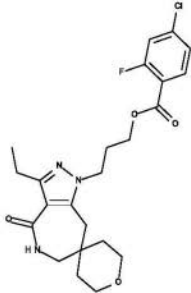
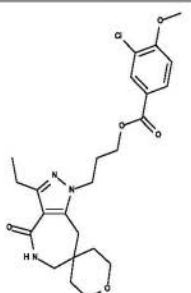
[0453]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
72	172		3-氯-4-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.26	***
73	173		2-氯-4-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.19	***
74	174		3-氯-2-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.26	***
75	175		5-氯-2-甲基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.25	***
76	176		4-(二氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.12	***

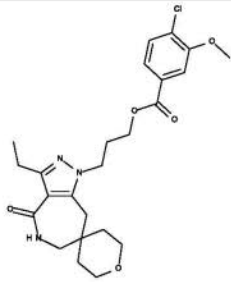
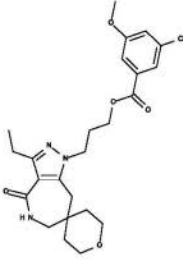
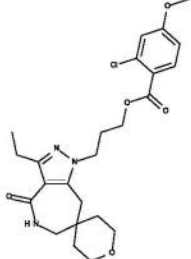
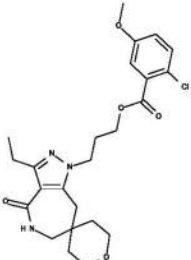
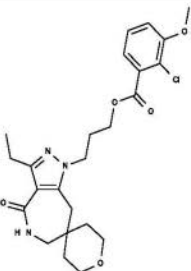
[0454]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
77	177		2-氯-4-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.15	***
78	178		3-氯-2-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.15	***
79	179		3-氯-5-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.21	***
80	180		2-氯-6-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.12	***
81	181		4-氯-3-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.21	***

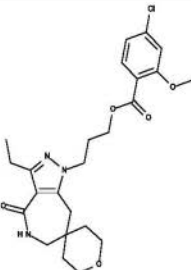
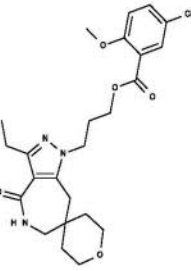
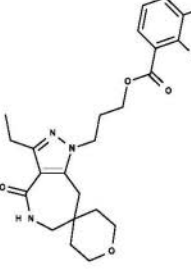
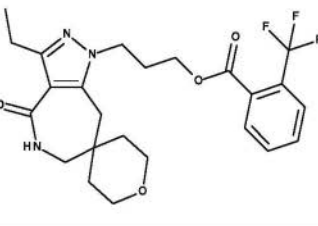
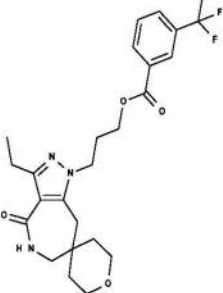
[0455]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
82	182		2-氯-5-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.14	***
83	183		5-氯-2-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.15	***
84	184		3-氯-4-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.20	***
85	185		4-氯-2-氟-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.18	***
86	186		3-氯-4-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.14	***

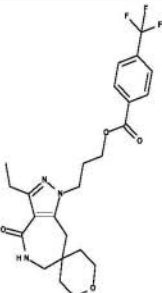
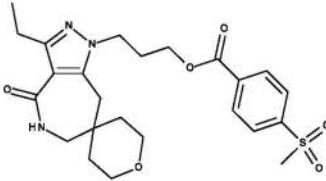
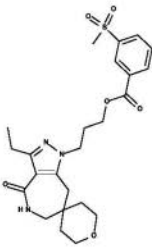
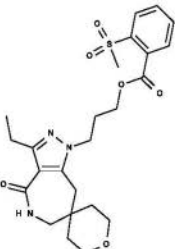
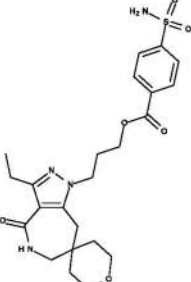
[0456]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
87	187		4-氯-3-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.19	***
88	188		3-氯-5-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.22	***
89	189		2-氯-4-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.14	***
90	190		2-氯-5-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.14	***
91	191		2-氯-3-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.08	***

[0457]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
92	192		4-氯-2-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.12	***
93	193		5-氯-2-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.10	***
94	194		3-氯-2-甲氧基-苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.16	***
95	195		2-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	2.16	***
96	196		3-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.22	***

[0458]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
97	197		4-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葎-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.24	***
98	198		4-甲基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葎-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.91	***
99	199		3-甲基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葎-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.90	***
100	200		2-甲基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葎-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.91	***
101	201		4-氨基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂葎-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.84	***

[0459]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
102	202		3-磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1	1.85	***
103	203		4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.30	***
104	204		2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.29	***
105	205		2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.30	***
106	206		3-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.19	***

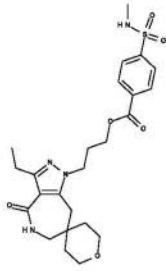
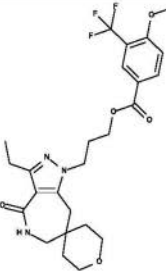
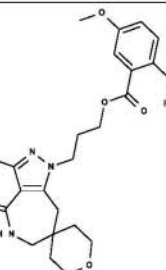
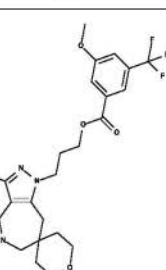
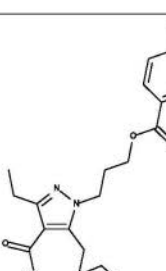
[0460]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
107	207		2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.18	***
108	208		3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.27	***
109	209		4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.21	***
110	210		3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.27	***
111	211		4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.25	***

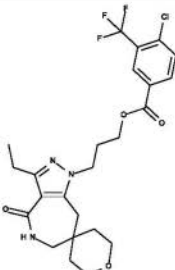
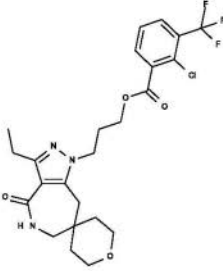
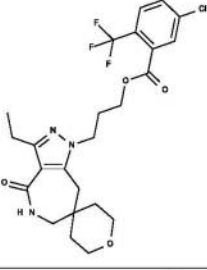
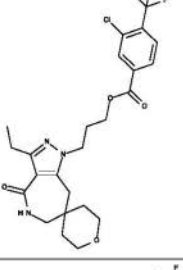
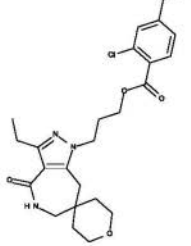
[0461]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
112	212		2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.21	***
113	213		2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.24	***
114	214		3-乙基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.96	***
115	215		4-乙基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.97	***
116	216		3-(甲基氨基磺酰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.93	***

[0462]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
117	217		4-(甲基磺酰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.93	***
118	218		4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.22	***
119	219		5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.21	***
120	220		3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.27	***
121	221		4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.30	***

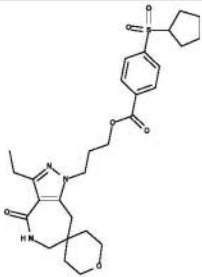
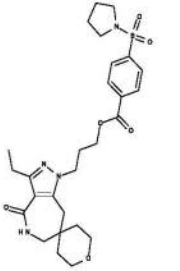
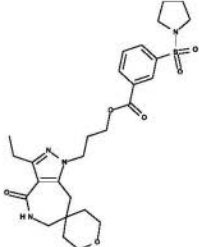
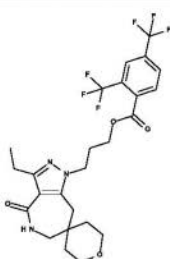
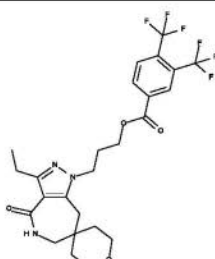
[0463]

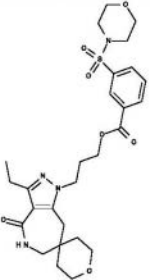
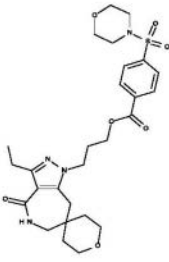
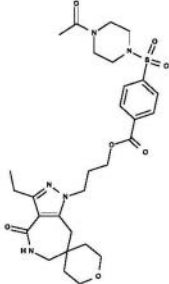
实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
122	222		4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.33	***
123	223		2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.25	***
124	224		5-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.28	***
125	225		3-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.33	***
126	226		2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.30	***

[0464]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
127	227		3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.35	***
128	228		2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.28	***
129	229		3-异丙基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.02	***
130	230		4-异丙基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.02	**
131	231		4-(二甲基氨基磺酰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.03	***

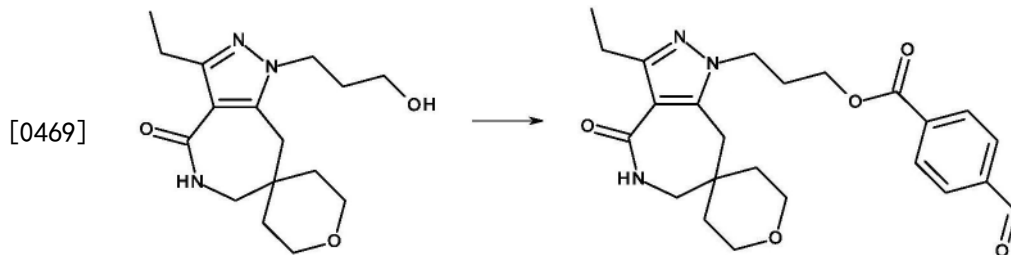
[0465]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
132	232		4-环戊基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.13	**
133	233		4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.11	
134	234		3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.10	
135	235		2,4-二(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.34	***
136	236		3,4-二(三氟甲基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.37	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	G.P.	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
137	237		3-吗啉代磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.02	
[0466] 138	238		4-吗啉代磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	2.03	
139	239		4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2	1.95	

[0467] 制备例18(化合物240)

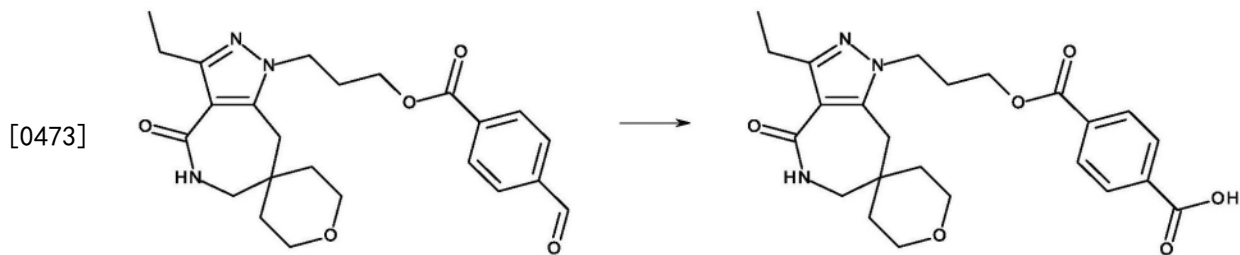
[0468] 4-甲酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯



[0470] 向3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮(250mg,0.81mmol)的MeCN(3mL)溶液中,加入4-甲酰基苯甲酸(147mg,0.98mmol)、EDAC(187mg,0.98mmol)和DMAP(10mg,0.082mmol)。在50℃将混合物搅拌过夜后,将其真空蒸发至干。硅胶(100-200目)柱色谱(0~15%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂)得到标题化合物。

[0471] 制备例19(化合物241)

[0472] 4-[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙氧基羰基]苯甲酸



[0474] 在0℃,将琼斯试剂(5mL)加入到4-甲酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(308mg,0.701mmol)的丙酮/水(45mL,2:1)溶液中。将溶液在室温搅拌18小时后,加入异丙醇(5mL)。将得到的混合物再搅拌30min,用水稀释,并用DCM萃取三次。将合并的有机相真空浓缩。硅胶(100-200目)柱色谱(0~15%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂)得到标题化合物。

[0475] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :13.34(s,1H),8.12-7.91(m,4H),7.39(t,J=5.7Hz,1H),4.31(t,J=5.9Hz,2H),4.17(t,J=6.6Hz,2H),3.65-3.40(m,4H),2.99(d,J=5.7Hz,2H),2.80-2.64(m,4H),2.29-2.15(m,2H),1.38(t,J=5.4Hz,4H),1.09(t,J=7.5Hz,3H)。

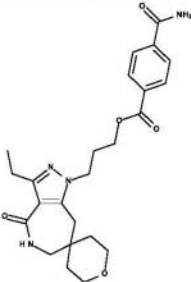
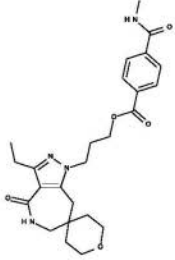
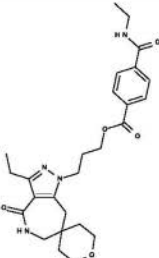
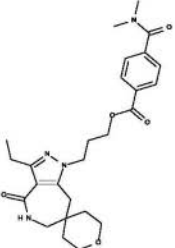
[0476] 通用方法3:酰胺形成

[0477] 将酸(0.022mmol)、DIPEA(3当量.)和HATU(1.2当量.)的DMF(0.2mL)溶液加入到含有胺(2当量.)的小瓶中,并将混合物在室温振摇过夜。将粗品进行制备型LCMS纯化,得到酰胺。

[0478] 根据通用方法3中所述,使化合物241与适当的胺反应,制备表3中的实施例140-149。

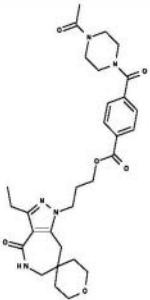
[0479] 表3

[0480]

实例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
140	242		4-氨基酰基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺 [6,8-二氢-5H-吡唑 并[4,3-c]氮杂革- 7,4'-四氢吡喃]-1- 基)丙基酯	1.78	***
141	243		4-(甲基氨基酰基)苯 甲酸 3-(3-乙基-4-氧 代-螺[6,8-二氢-5H- 吡唑并[4,3-c]氮杂 革-7,4'-四氢吡喃]-1- 基)丙基酯	1.83	***
142	244		4-(乙基氨基酰基)苯 甲酸 3-(3-乙基-4-氧 代-螺[6,8-二氢-5H- 吡唑并[4,3-c]氮杂 革-7,4'-四氢吡喃]-1- 基)丙基酯	1.89	***
143	245		4-(二甲基氨基酰基) 苯甲酸 3-(3-乙基-4- 氧代-螺[6,8-二氢- 5H-吡唑并[4,3-c]氮 杂革-7,4'-四氢吡 喃]-1-基)丙基酯	1.86	**

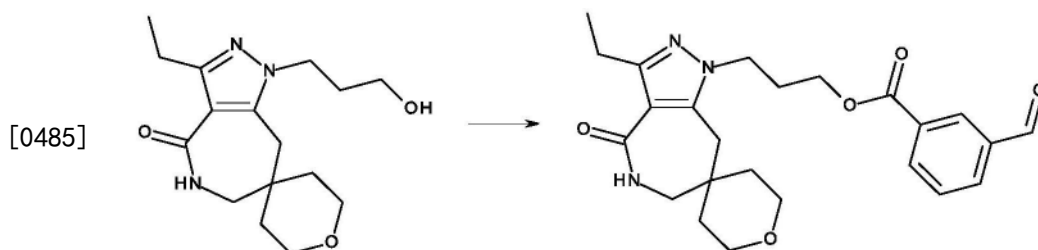
[0481]

实施 例	化 合 物	结 构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
144	246		4-(异丙基氨甲酰基) 苯甲酸 3-(3-乙基-4- 氧代-螺[6,8-二氢- 5H-吡唑并[4,3-c]氮 杂 葎 -7,4'-四氢吡 喃]-1-基)丙基酯	1.97	***
145	247		4-(吡咯烷-1-羰基) 苯甲酸 3-(3-乙基-4- 氧代-螺[6,8-二氢- 5H-吡唑并[4,3-c]氮 杂 葎 -7,4'-四氢吡 喃]-1-基)丙基酯	1.93	**
146	248		4-(哌啶-1-羰基) 苯 甲酸 3-(3-乙基-4- 氧代-螺[6,8-二氢-5H- 吡唑并[4,3-c]氮杂 葎 -7,4'-四氢吡喃]-1- 基)丙基酯	2.03	***
147	249		4-(吗啉-4-羰基) 苯 甲酸 3-(3-乙基-4- 氧代-螺[6,8-二氢-5H- 吡唑并[4,3-c]氮杂 葎 -7,4'-四氢吡喃]-1- 基)丙基酯	1.86	**
148	250		4-(4-甲基哌嗪-1-羰 基) 苯甲酸 3-(3-乙 基-4-氧代-螺[6,8-二 氢-5H-吡唑并[4,3- c]氮杂葎-7,4'-四 氢吡喃]-1-基)丙基 酯	1.67	**

实施 例	化 合 物	结 构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0482] 149	251		4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.80	**

[0483] 制备例20(化合物252)

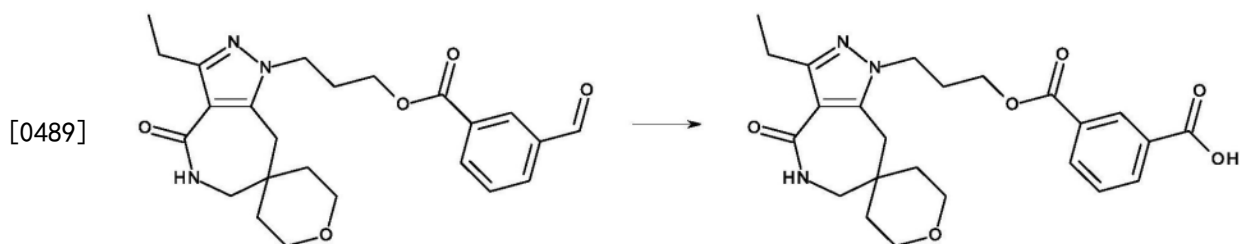
[0484] 3-甲酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯



[0486] 向3-乙基-1-(3-羟基丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-4-酮(250mg,0.81mmol)的MeCN(3mL)溶液中,加入3-甲酰基苯甲酸(147mg,0.98mmol)、EDAC(187mg,0.98mmol)和DMAP(10mg,0.082mmol)。在50℃将混合物搅拌过夜后,将其真空蒸发至干。硅胶(100-200目)柱色谱(0~15%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂)得到标题化合物。

[0487] 制备例21(化合物253)

[0488] 3-[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙氧基羰基]苯甲酸



[0490] 在0℃,将琼斯试剂(5mL)加入到3-甲酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(341mg,0.776mmol)的丙酮/水(45mL,2:1)溶液中。将溶液在室温搅拌18小时后,加入异丙醇(5mL)。

[0491] 将得到的混合物再搅拌30min,用水稀释,并用DCM萃取三次。将合并的有机相真空浓缩。硅胶(100-200目)柱色谱(0~15%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂)得到标题化合物。

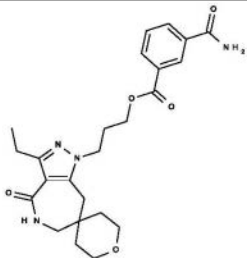
[0492] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 13.31(s,1H), 8.51-8.42(m,1H), 8.23-8.10(m,2H), 7.71-7.61(m,1H), 7.44-7.32(m,1H), 4.31(t,J=6.0Hz,2H), 4.16(t,J=6.7Hz,2H), 3.66-3.38

(m, 4H), 2.99 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.79-2.63 (m, 4H), 2.31-2.14 (m, 2H), 1.38 (t, J=5.3Hz, 4H), 1.09 (t, J=7.5Hz, 3H).

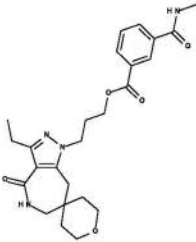
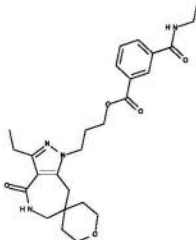
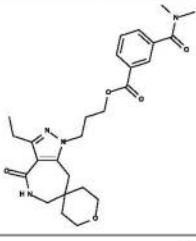
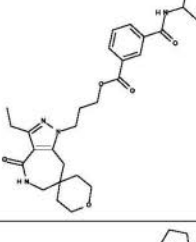
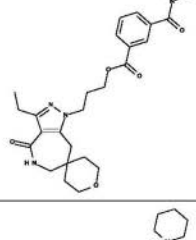
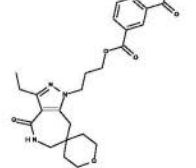
[0493] 根据通用方法3中所述,使化合物253与适当的胺反应,制备表4中的实施例150-159。

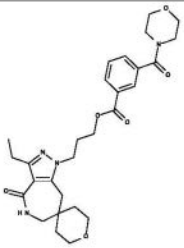
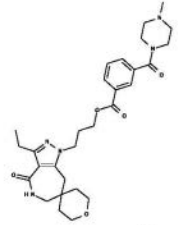
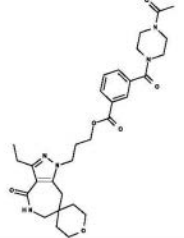
[0494] 表4

[0495]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
150	254		3-氨基苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.79	***

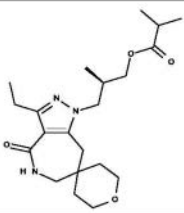
[0496]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
151	255		3-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.83	***
152	256		3-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.89	***
153	257		3-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.86	***
154	258		3-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.96	***
155	259		3-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.93	***
156	260		3-(哌啶-1-羰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	2.03	***

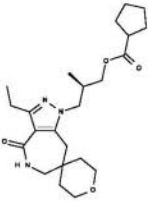
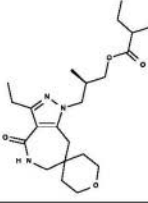
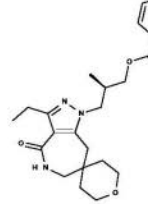
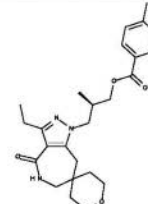
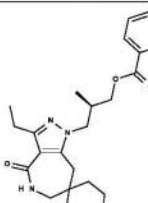
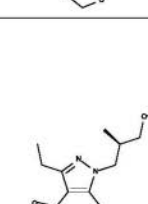
实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
	157		3-(吗啉-4-羰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.86	***
[0497]	158		3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.67	**
	159		3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯	1.80	***

[0498] 根据通用方法2中所述,使化合物018与适当的酸反应,制备下面表5中的实施例160-251:

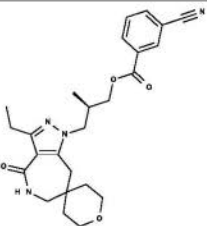
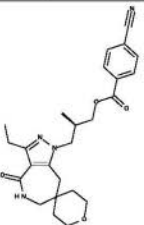
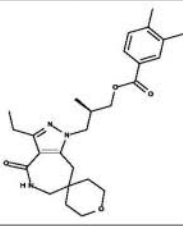
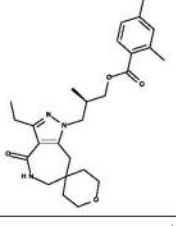
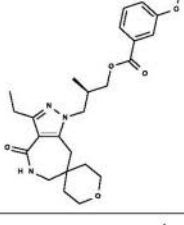
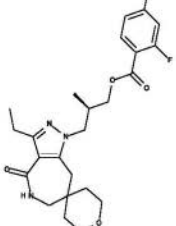
[0499] 表5

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0500]	160		2-甲基丙酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.05	***

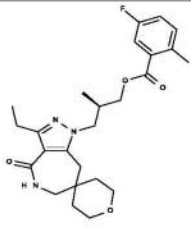
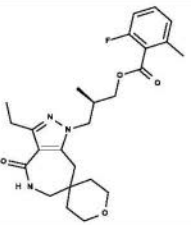
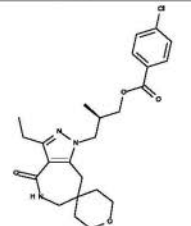
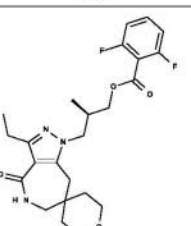
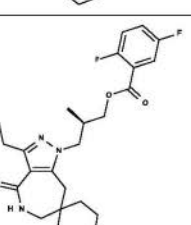
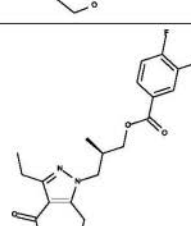
[0501]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
161	265		环戊烷甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.18	***
162	266		2-乙基丁酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.24	***
163	267		苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.13	***
164	268		4-甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.22	***
165	269		3-氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.17	***
166	270		4-氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***

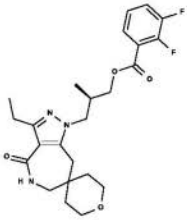
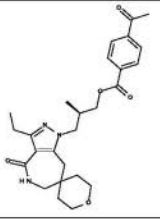
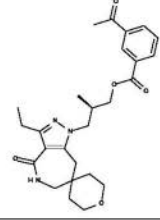
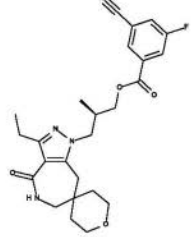
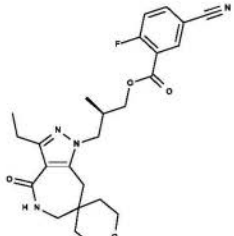
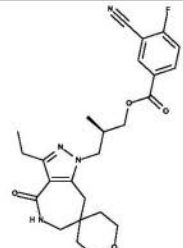
[0502]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
167	271		3-氰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.09	***
168	272		4-氰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.10	***
169	273		3,4-二甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.29	***
170	274		2,4-二甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.32	***
171	275		3-甲氧基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.15	***
172	276		2-氰-4-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.22	***

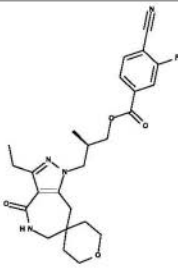
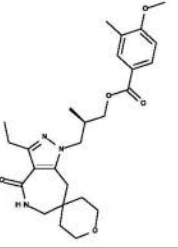
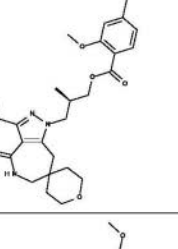
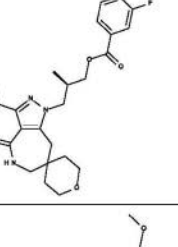
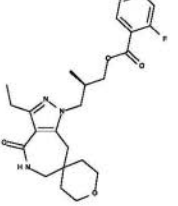
[0503]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
173	277		5-氟-2-甲基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.26	***
174	278		2-氟-6-甲基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.21	***
175	279		4-氯苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.27	***
176	280		2,6-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.13	***
177	281		2,5-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***
178	282		3,4-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.21	***

[0504]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
179	283		2,3-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.17	***
180	284		4-乙酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.09	***
181	285		3-乙酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.07	***
182	286		3-氰基-5-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.14	***
183	287		5-氟基-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.08	***
184	288		3-氟基-4-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.14	***

[0505]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
185	289		4-氟基-3-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***
186	290		4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.24	***
187	291		2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.14	***
188	292		3-氟-4-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***
189	293		2-氟-4-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***

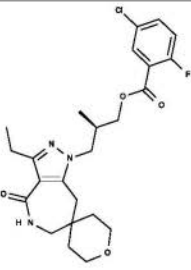
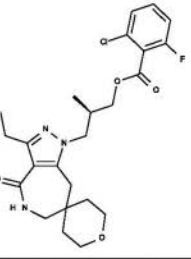
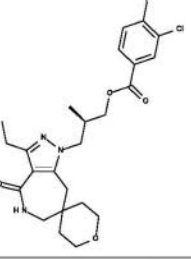
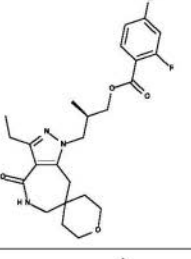
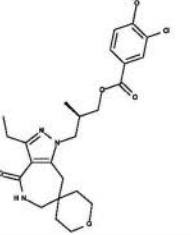
[0506]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
190	294		2-氟-3-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.13	***
191	295		2-氟-5-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***
192	296		3-氟-2-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***
193	297		4-氟-3-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.18	***
194	298		2-氟-6-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.12	***
195	299		4-氟-2-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.11	***

[0507]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
196	300		4-氯-2-甲基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.37	***
197	301		4-(二氟甲基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.20	***
198	302		3-氯-2-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.24	***
199	303		4-氯-3-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.30	***
200	304		2-氯-5-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.22	***
201	305		2-氯-3-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.22	***

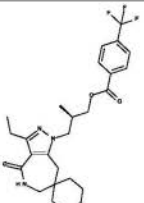
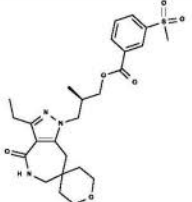
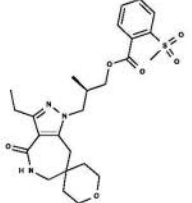
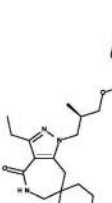
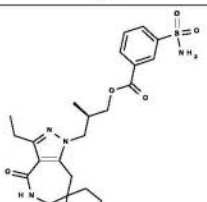
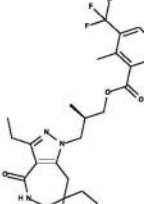
[0508]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
202	306		5-氯-2-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.25	***
203	307		2-氯-6-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.20	***
204	308		3-氯-4-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.29	***
205	309		4-氯-2-氟-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.27	***
206	310		3-氯-4-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.23	***

[0509]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
207	311		2-氯-3-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***
208	312		4-氯-3-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.27	***
209	313		3-氯-2-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.25	***
210	314		5-氯-2-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.19	***
211	315		4-氯-2-甲氧基-苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.21	***

[0510]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
212	316		4-(三氟甲基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.32	***
213	317		3-甲基磺酰基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.97	***
214	318		2-甲基磺酰基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.98	***
215	319		4-氨基磺酰基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.92	***
216	320		3-氨基磺酰基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.92	***
217	321		2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.38	***

[0511]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
218	322		2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.38	***
219	323		3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.35	***
220	324		2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.30	***
221	325		2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.32	***
222	326		4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.29	***
223	327		5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.28	***

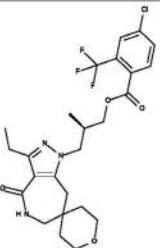
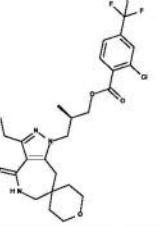
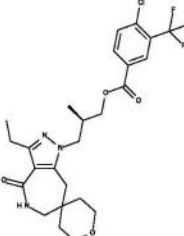
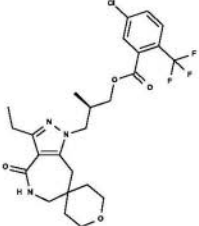
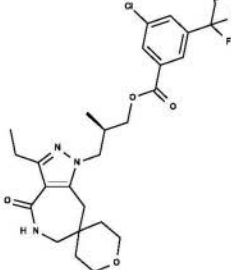
[0512]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
224	328		4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.34	***
225	329		3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.35	***
226	330		3-乙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.04	***
227	331		4-乙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.05	***
228	332		3-(甲基氨基磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.00	***
229	333		4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.28	***

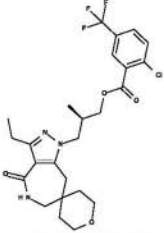
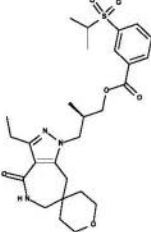
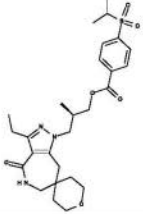
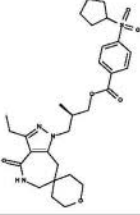
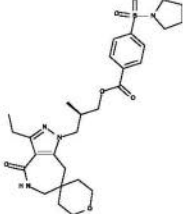
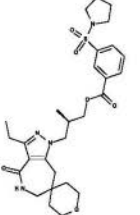
[0513]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
230	334		4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.30	***
231	335		5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.28	***
232	336		3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.36	***
233	337		3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.35	***
234	338		3-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.42	***
235	339		2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.33	***

[0514]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
236	340		4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.38	***
237	341		2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.38	***
238	342		4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.42	***
239	343		5-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.36	***
240	344		3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.44	***

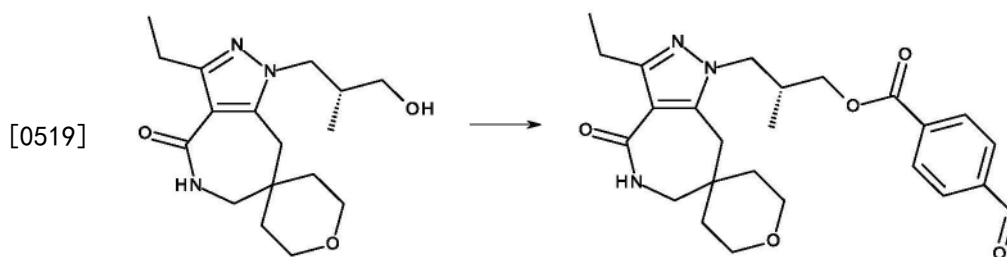
[0515]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
241	345		2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.36	***
242	346		3-异丙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.10	***
243	347		4-异丙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.11	***
244	348		4-环戊基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.21	***
245	349		4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.19	***
246	350		3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.17	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
247	351		3,4-二(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.45	***
248	352		3-吗啉代磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.09	***
[0516] 249	353		4-吗啉代磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.11	***
250	354		4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.02	***
251	355		3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.00	***

[0517] 制备例22(化合物356)

[0518] 4-甲酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

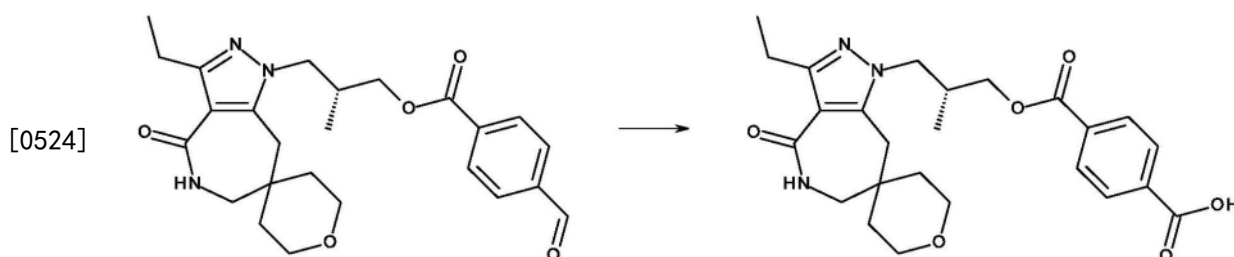


[0520] 向3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮(128mg, 0.40mmol)的MeCN(3mL)溶液中,加入4-甲酰基苯甲酸(72mg, 0.48mmol)、EDAC(92mg, 0.48mmol)和DMAP(5mg, 0.04mmol)。在50℃将混合物振摇 $\frac{1}{2}$ 小时,然后在室温过夜后,将其真空蒸发至干。硅胶(100-200目)柱色谱(0~15%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂, R_f (DCM/MeOH:20/1)=0.13)得到标题化合物,作为油状物。

[0521] ^1H NMR(氯仿-d) δ :10.11(s, 1H), 8.22-8.08(m, 2H), 8.02-7.88(m, 2H), 6.31-5.90(m, 1H), 4.34-4.21(m, 2H), 4.11(dd, $J=14.0, 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.96(dd, $J=14.0, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.54(m, 4H), 3.13(d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.88(q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.79-2.60(m, 3H), 1.64-1.40(m, 4H), 1.24(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.10(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0522] 制备例23(化合物357)

[0523] 4-[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙氧基]羧基苯甲酸



[0525] 将琼斯试剂(1mL)加入到4-甲酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(60mg, 0.13mmol)的丙酮/水(9mL, 2:1)溶液中。将溶液在室温搅拌18小时后,加入异丙醇(1mL)。将得到的混合物再搅拌30min,用水稀释,并用DCM萃取三次。将合并的有机相真空浓缩。硅胶(100-200目)柱色谱(R_f (MeOH/AcOH/DCM:1/0.02/10)=0.31)得到标题化合物。

[0526] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ :13.45(s, 1H), 8.08-7.99(m, 4H), 7.45(t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.23(dd, $J=11.0, 6.3\text{Hz}$, 1H), 4.16(dd, $J=11.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.12(dd, $J=14.1, 7.8\text{Hz}$, 1H), 3.99(dd, $J=14.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.60(dt, $J=11.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.44(m, 3H), 3.04-2.92(m, 2H), 2.80(d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.66(m, 3H), 2.57-2.48(m, 1H), 1.39(t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 1.37-1.30(m, 2H), 1.08(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.01(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

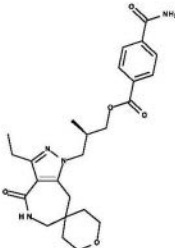
[0527] HPLC-保留时间(XE Methode 7CM):1.94分钟。

[0528] 检测到的“M+1”-质量:470.21

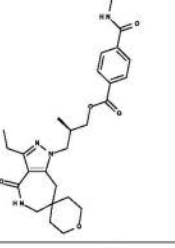
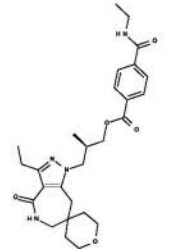
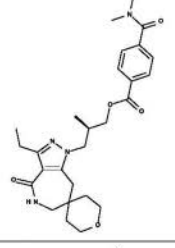
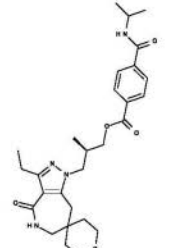
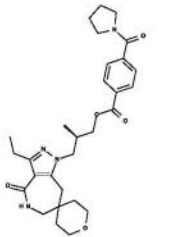
[0529] 根据通用方法3中所述,使化合物357与适当的胺反应,制备表6中的实施例252-262。

[0530] 表6

[0531]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
252	358		4-氨基酰基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.86	***

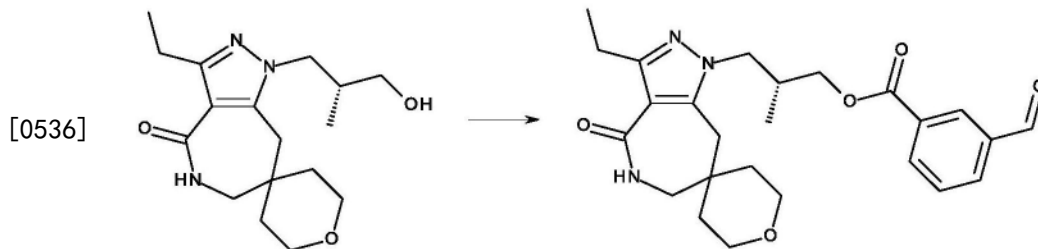
[0532]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
253	359		4-(甲基氨基酰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.90	***
254	360		4-(乙基氨基酰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.97	***
255	361		4-(二甲基氨基酰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.93	***
256	362		4-(异丙基氨基酰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.04	***
257	363		4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.00	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围	
258	364		4-(哌啶-1-羰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.11	***	
259	365		4-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.72	***	
[0533]	260	366		4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.93	***
261	367		4-(4-甲基哌啶-1-羰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.73	***	
262	368		4-(4-乙酰基哌啶-1-羰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.86	***	

[0534] 制备例24(化合物369)

[0535] 3-甲酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯



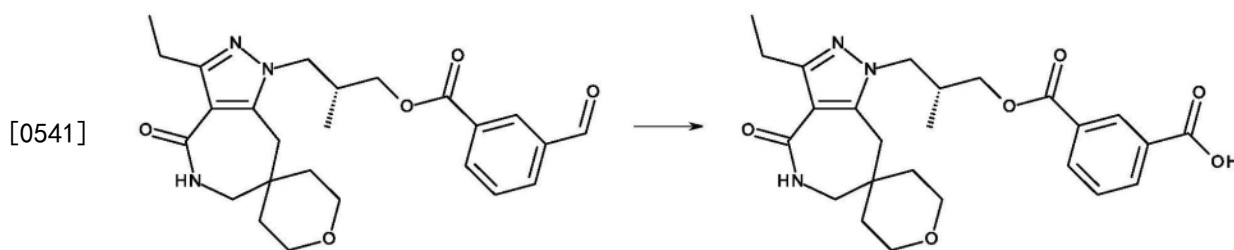
[0537] 向3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮(64mg,0.20mmol)的MeCN(3mL)溶液中,加入3-甲酰基苯甲酸(36mg,0.24mmol)、EDAC(46mg,0.24mmol)和DMAP(5mg,0.04mmol)。在50℃将混合物振摇30分,然后在室温过夜后,将其真空蒸发至干。硅胶(100-200目)柱色谱(R_f (DCM/MeOH:20/1)=0.13)得到标题化合物,作为油状物。

[0538] ^1H NMR(氯仿-d) δ :10.09(s,1H),8.53-8.45(m,1H),8.26(dt,1H),8.10(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.66(t,J=7.7Hz,1H),5.86(s,1H),4.36-4.20(m,2H),4.12(dd,J=14.0,7.6Hz,1H),3.97(dd,J=14.0,7.0Hz,1H),3.74-3.53(m,4H),3.13(d,J=5.8Hz,2H),2.86(q,J=7.5Hz,2H),2.76-2.68(m,2H),1.69(s,1H),1.64-1.43(m,4H),1.22(t,J=7.5Hz,3H),1.10(d,J=6.9Hz,3H)。

[0539] 制备例25(化合物370)

[0540] 3-[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙氧基]羧基苯甲酸



[0542] 在室温将琼斯试剂(1mL)加入到3-甲酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(30mg,0.065mmol)的丙酮/水(9mL,2:1)溶液中。将溶液在室温搅拌18小时后,加入异丙醇(1mL)。将得到的混合物再搅拌30min,用水稀释,并用DCM萃取三次。将合并的有机相真空浓缩。硅胶(100-200目)柱色谱(R_f (MeOH/AcOH/DCM:1/0.02/10)=0.31)得到标题化合物。

[0543] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ :13.46(s,1H),8.47(t,J=1.8Hz,1H),8.20(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),8.14(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.44(t,J=5.8Hz,1H),4.24(dd,J=11.0,6.2Hz,1H),4.15(dd,J=11.0,5.3Hz,1H),4.10(dd,J=14.1,7.5Hz,1H),3.99(dd,J=14.1,6.9Hz,1H),3.60(dt,J=11.8,4.9Hz,1H),3.57-3.44(m,3H),3.03-2.93(m,2H),2.78(d,J=16.5Hz,1H),2.74-2.66(m,3H),2.57-2.52(m,1H),1.39(t,J=5.4Hz,2H),1.37-1.32(m,2H),1.08(t,J=7.5Hz,3H),1.00(d,J=6.9Hz,3H)。

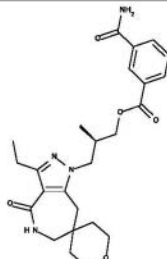
[0544] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.94分钟。

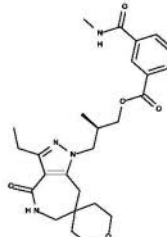
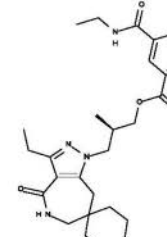
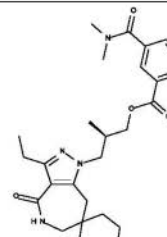
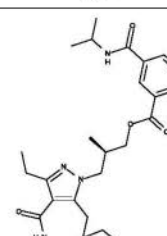
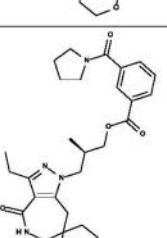
[0545] 检测到的“M+1”-质量:470.21

[0546] 根据通用方法3中所述,使化合物370与适当的胺反应,制备表7中的实施例263-273。

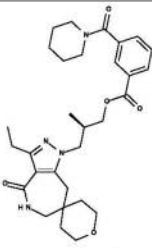
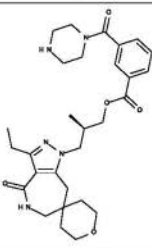
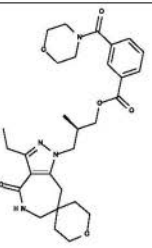
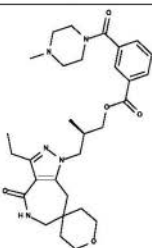
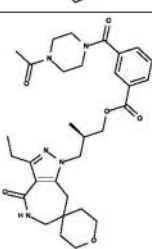
[0547] 表7

[0548]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
263	371		3-氨基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.85	***

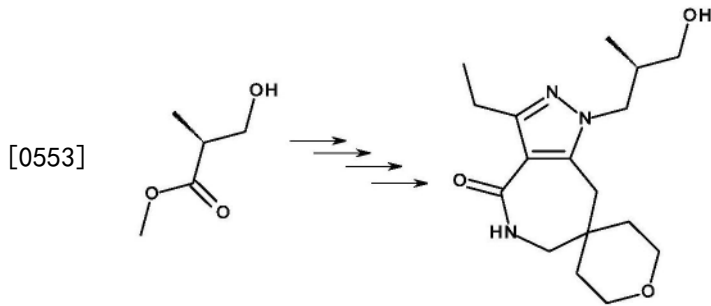
实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
264	372		3-(甲基氨基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.90	***
265	373		3-(乙基氨基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.96	***
266	374		3-(二甲基氨基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.93	***
267	375		3-(异丙基氨基苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.04	***
268	376		3-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸 [(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.00	***

[0549]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
269	377		3-(哌啶-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.10	***
270	378		3-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.72	***
[0550] 271	379		3-(吗啉-4-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.93	***
272	380		3-(4-甲基哌啶-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.73	***
273	381		3-(4-乙酰基哌啶-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	1.86	***

[0551] 制备例26(化合物382)

[0552] 3-乙基-1-[(2S)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0554] 以与制备例11至制备例17中所述的3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮类似的方式,用(2S)-3-羟基-2-甲基-丙酸甲酯代替(2R)-3-羟基-2-甲基-丙酸甲酯为原料,制备3-乙基-1-[(2S)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮。

[0555] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.39 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.62 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=13.9, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J=13.9, 7.7\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.47 (m, 4H), 3.27 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.01 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.16-1.95 (m, 1H), 1.54-1.35 (m, 4H), 1.11 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.81 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) .

[0556] HPLC-保留时间 (XE Metode 7CM): 1.66分钟。

[0557] 检测到的“M+1”-质量: 321.21.

[0558] 根据通用方法2中所述,使化合物382与适当的酸反应,制备表8中的实施例274-279:

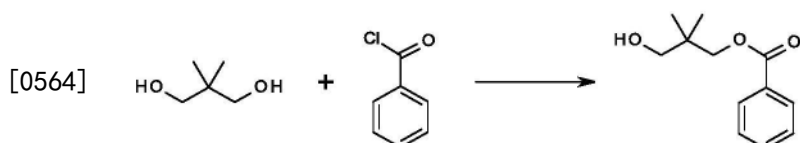
[0559] 表8

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0560] 274	383		苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.13	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
275	384		4-甲基苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.22	***
276	385		3-氟苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.17	***
[0561] 277	386		4-氟苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.16	***
278	387		3-甲氧基苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.15	***
279	388		4-氯苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯	2.27	***

[0562] 制备例27(化合物389)

[0563] 苯甲酸(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)酯

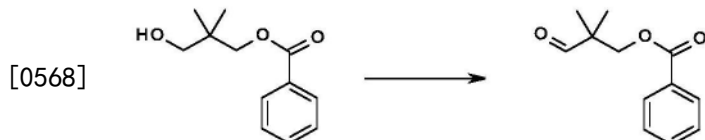


[0565] 将3-羟基-2,2-二甲基丙醇(93.4g, 900mmol)溶解于DCM(600mL)中,在氩气气氛下,冰浴中冷却。加入DMAP(7.3g, 60mmol)和吡啶(48.3mL, 600mmol),随后历经15min,滴加

苯甲酰氯 (42.2g, 34.9mL, 300mmol)。将混合物在rt下搅拌3天,并用4N HCl (90mL) 淬灭。相分离后,将有机相用饱和NaHCO₃ (50mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。柱色谱 (10%EtOAc的庚烷溶液) 得到标题化合物。

[0566] 制备例28(化合物390)

[0567] 苯甲酸(2,2-二甲基-3-氧代-丙基)酯

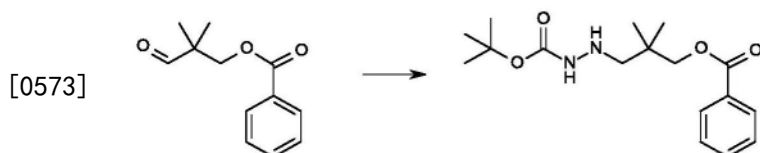


[0569] 在装有温度计、加料漏斗和氩气气流的2颈瓶中,将DMSO (17.9mL, 251mmol) 的DCM (229mL) 溶液冷却。缓慢加入草酰氯 (25.5mL, 297mmol) 的DCM (114mL) 溶液,并将温度维持在-60至-70℃。将混合物在-70℃搅拌0.5小时后,然后缓慢加入苯甲酸(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)酯 (47.6g, 229mmol) 的DCM (229mL) 溶液,并将温度维持在-60至-70℃。将反应混合物在-70℃搅拌0.5小时。缓慢加入三乙胺 (127mL, 914mmol), 并将温度维持在-60至-70℃。将混合物搅拌2小时。加入水 (100mL), 并且将混合物进行相分离。将水相用DCM (3x 50mL) 萃取三次,并将合并的有机相用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤,用MgSO₄干燥并过滤。真空浓缩得到大约60g带沉淀的淡红色油状物。将所述混合物悬浮于DCM (20mL) 中并过滤。柱色谱 (10~35%EtOAc的庚烷溶液) 得到标题化合物。

[0570] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ9.64 (s, 1H), 8.22-7.79 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 1.21 (s, 6H) .

[0571] 制备例29(化合物391)

[0572] 苯甲酸[3-(2-叔丁氧羰基胍基)-2,2-二甲基-丙基]酯

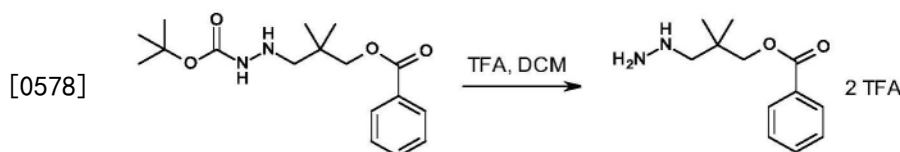


[0574] 将BOC-NHNH₂ (21.8g, 165mmol) 和AcOH (28.3mL, 495mmol) 加入到苯甲酸(2,2-二甲基-3-氧代-丙基)酯 (34.0g, 165mmol) 的MeOH (200mL) 溶液中。将反应混合物在rt搅拌30分后,将其冷却至0℃。历经5分,分批加入氰基硼氢化钠 (15.5g, 247mmol), 并将混合物在0℃再搅拌45分。将反应用水 (100mL) 淬灭,并将混合物用DCM (2x 200mL) 萃取两次。将合并的有机相用水 (100mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。柱色谱 (庚烷/乙酸乙酯9:1~1:1) 得到标题化合物,作为油状物。

[0575] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.20-7.99 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.04 (s, 6H) .

[0576] 制备例30(化合物392)

[0577] 苯甲酸(3-胍基-2,2-二甲基-丙基)酯三氟乙酸盐

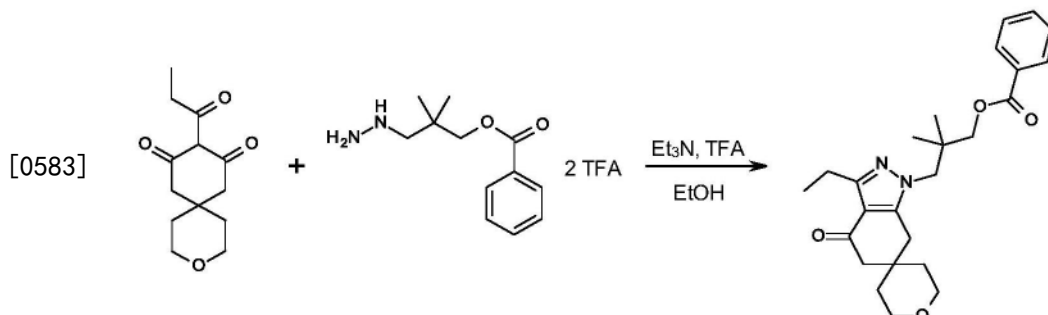


[0579] 将苯甲酸[3-(2-叔丁氧羰基胍基)-2,2-二甲基-丙基]酯(40g,124.1mmol)溶解于DCM中。加入TFA(50mL),并将得到的溶液在rt搅拌1小时。真空浓缩得到标题化合物。

[0580] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.96(m, 2H), 7.64-7.53(m, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 4.20(s, 2H), 3.09(s, 2H), 1.16(s, 6H)。

[0581] 制备例31(化合物393)

[0582] 苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

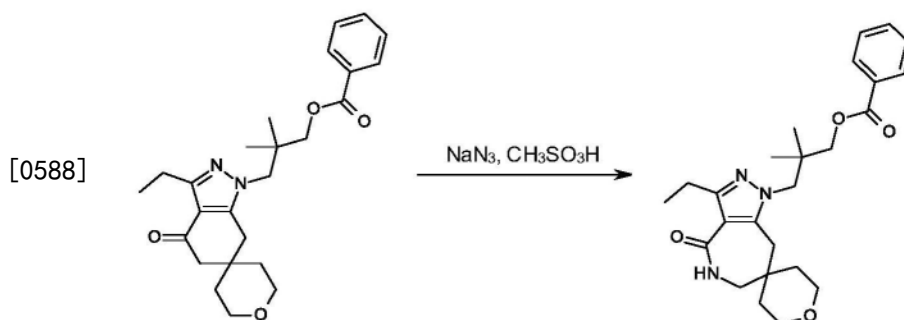


[0584] 将9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮(15g,63.0mmol)、苯甲酸(3-胍基-2,2-二甲基-丙基)酯·2TFA(33.6g,74.6mmol)和DIPEA(33.6g,251.8mmol)的乙醇(200mL)混合物在rt搅拌10分钟后,将其加热回流2小时。然后,将混合物真空浓缩。加入水(100mL),并将含水混合物用DCM(3x 100mL)萃取三次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩。色谱法(庚烷/乙酸乙酯9:1~1:9)得到标题产物,作为油状物。

[0585] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.07-8.00(m, 2H), 7.63-7.56(m, 1H), 7.50-7.43(m, 2H), 4.13(s, 2H), 4.00(s, 2H), 3.73-3.53(m, 4H), 2.83(q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.68(s, 2H), 2.46(s, 2H), 1.66-1.52(m, 3H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.22(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.13(s, 6H)。

[0586] 实施例280(化合物394)

[0587] 苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯



[0589] 在rt,历经1小时向苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯(15g,35.3mmol)的甲磺酸(30mL)和DCM(50mL)溶液中,分批加入叠氮化钠(11.5g,176.7mmol)。然后,将混合物在rt搅拌2小时。反应未完全。向混合物中加入乙醇(500mL)后,将其用固体氢氧化钠中和。将固体物滤掉。将滤液真空浓缩。残留物溶解于氯仿(100mL)中。将混合物静置30分。再次滤掉固体物。将滤液真空浓缩。残留物经色谱纯化3次($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1, $R_f=0.17$),得到标题化合物,为固体物。

[0590] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) δ 7.98(t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.67(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.54

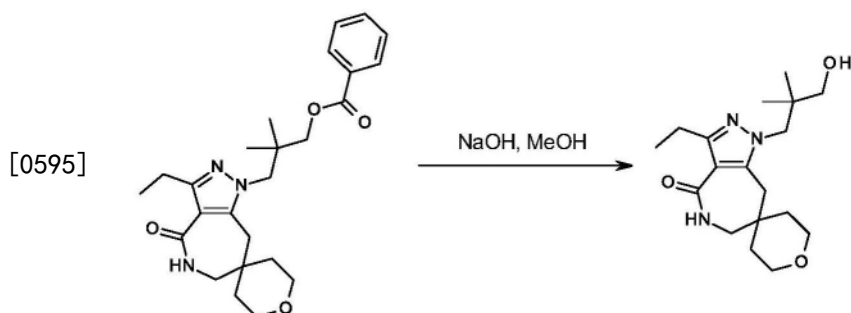
(t, J=7.7Hz, 2H), 7.42 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.523.45 (m, 2H), 2.97 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.71 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.37 (t, J=5.4Hz, 4H), 1.09 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.04 (s, 6H).

[0591] HPLC-保留时间 (XE Metode 7CM): 2.25分钟。

[0592] 检测到的“M+1”-质量: 440.25.

[0593] 制备例32(化合物395)

[0594] 3-乙基-1-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0596] 在rt,向苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯(7.0g, 15.9mmol)混合物的MeOH(50mL)溶液中,加入NaOH(1g)。将混合物在50℃搅拌0.5h,直到原料消失。然后,将溶液用4N HCl中和并真空浓缩。将残留物溶解于EtOH中。滤掉不溶物。将滤液真空浓缩。残留物经色谱(MeOH/DCM1:10, $R_f=0.36$)纯化。在TBME/庚烷中重结晶得到标题化合物,为无色晶体。

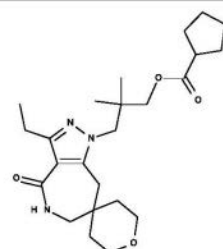
[0597] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74-3.45 (m, 4H), 3.13 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.99 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.72 (d, J=7.5Hz, 2H), 1.50-1.35 (m, 4H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.83 (s, 6H).

[0598] HPLC-保留时间 (XE Metode 7CM): 1.78分钟。

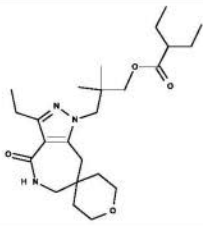
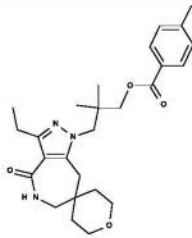
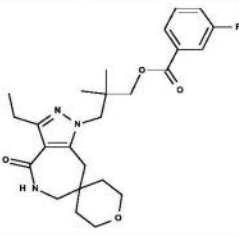
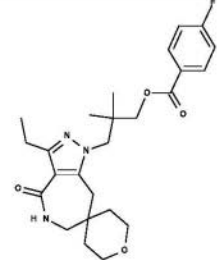
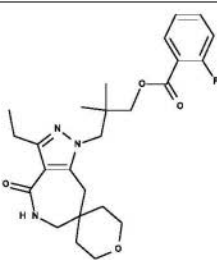
[0599] 检测到的“M+1”-质量: 336.22.

[0600] 根据通用方法2中所述,使化合物395与适当的酸反应,制备表9中的下述实施例281-325。

[0601] 表9

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0602] 281	396		环戊烷甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.31	***

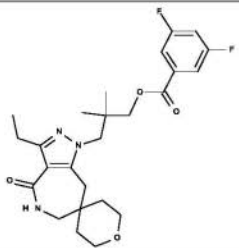
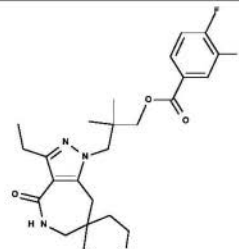
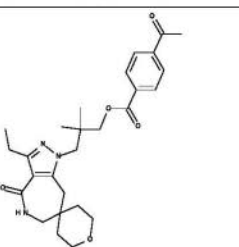
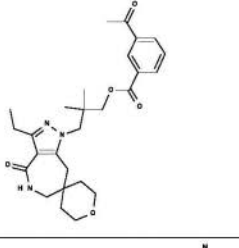
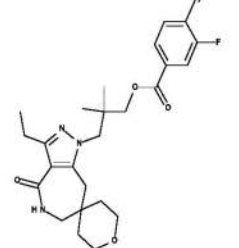
[0603]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
282	397		2-乙基丁酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.37	***
283	398		4-甲基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.34	***
284	399		3-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.29	***
285	400		4-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.28	***
286	401		2-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.25	***

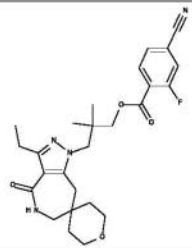
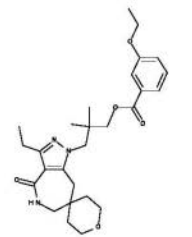
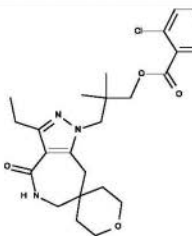
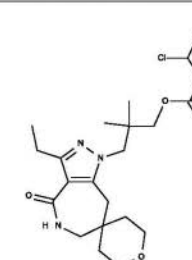
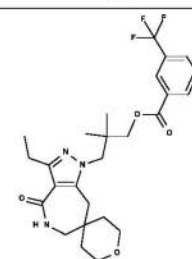
[0604]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
287	402		3-氰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.20	***
288	403		4-氰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.22	***
289	404		3-甲氧基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.27	***
290	405		4-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.39	***
291	406		3-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.38	***
292	407		2-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.31	***

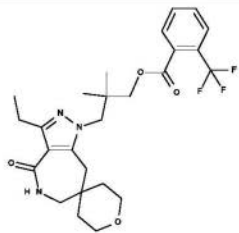
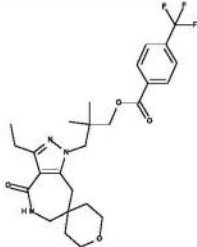
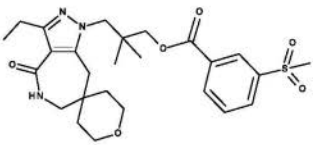
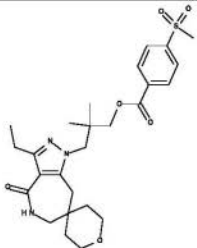
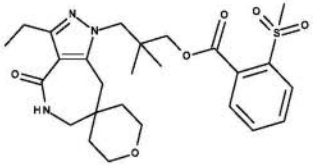
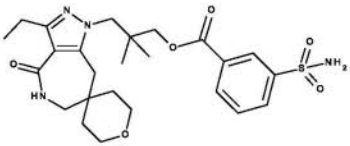
[0605]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
293	408		3,5-二氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.34	***
294	409		3,4-二氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.33	***
295	410		4-乙酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.20	***
296	411		3-乙酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.18	***
297	412		4-氰基-3-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.27	***

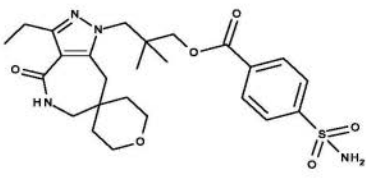
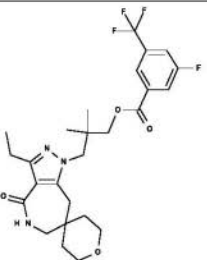
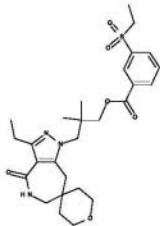
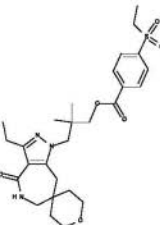
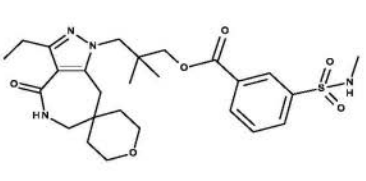
[0606]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
298	413		4-氟基-2-氟-苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.23	***
299	414		3-乙氧基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.37	***
300	415		2-氯-6-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.32	***
301	416		2-氯-4-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.36	***
302	417		3-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.42	***

[0607]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
303	418		2-(三氟甲基)苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢-5H-吡 唑并[4,3-c]氮杂革- 7,4'-四氢吡喃]-1- 基)-2,2-二甲基-丙 基]酯	2.35	***
304	419		4-(三氟甲基)苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢-5H-吡 唑并[4,3-c]氮杂革- 7,4'-四氢吡喃]-1- 基)-2,2-二甲基-丙 基]酯	2.44	***
305	420		3-甲基磺酰基苯甲 酸[3-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢-5H-吡 唑并[4,3-c]氮杂革- 7,4'-四氢吡喃]-1- 基)-2,2-二甲基-丙 基]酯	2.07	***
306	421		4-甲基磺酰基苯甲 酸[3-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢-5H-吡 唑并[4,3-c]氮杂革- 7,4'-四氢吡喃]-1- 基)-2,2-二甲基-丙 基]酯	2.08	***
307	422		2-甲基磺酰基苯甲 酸[3-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢-5H-吡 唑并[4,3-c]氮杂革- 7,4'-四氢吡喃]-1- 基)-2,2-二甲基-丙 基]酯	2.07	***
308	423		3-氨基磺酰基苯甲 酸[3-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢-5H-吡 唑并[4,3-c]氮杂革- 7,4'-四氢吡喃]-1- 基)-2,2-二甲基-丙 基]酯	2.01	***

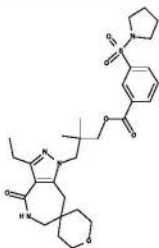
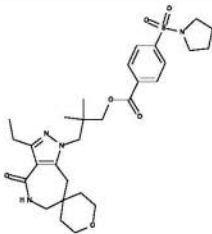
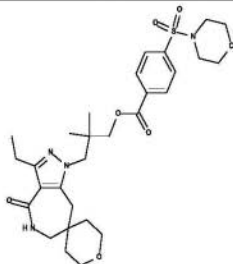
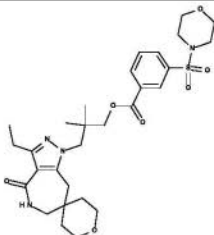
[0608]

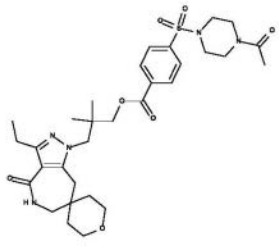
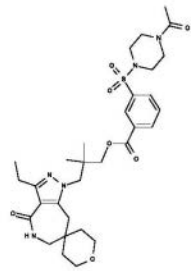
实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
			基]酯		
309	424		4-氨基磺酰基苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.01	***
310	425		3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.47	***
311	426		3-乙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.14	***
312	427		4-乙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.15	***
313	428		3-(甲基氨基磺酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.09	***

[0609]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
314	429		4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.54	***
315	430		2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.48	***
316	431		3-异丙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.20	***
317	432		4-异丙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.21	***
318	433		4-(二甲基氨基磺酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.21	***
319	434		4-环戊基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.31	***

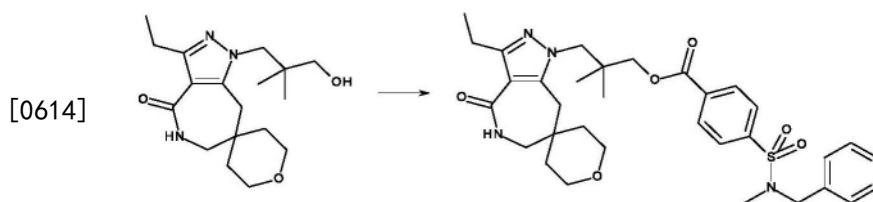
[0610]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
			基]酯		
320	435		3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.27	***
321	436		4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.29	***
322	437		4-吗啉代磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.21	***
323	438		3-吗啉代磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.19	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0611]	324 439		4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.10	***
	325 440		3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.08	***

[0612] 实施例326(化合物441)

[0613] 4-[苄基(甲基)氨磺酰基]苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

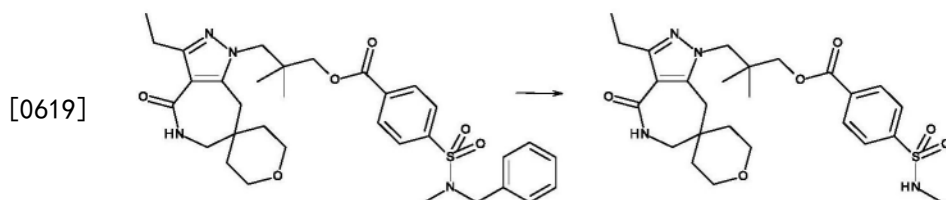


[0615] 在rt,向3-乙基-1-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-4-酮(8.9mmol,3g)、4-[苄基(甲基)氨磺酰基]苯甲酸(3.2g,10.7mmol)和DMAP(110mg,0.9mmol)混合物的MeCN(70mL)溶液中,加入EDAC(10.7mmol,2.1g)。将混合物在rt搅拌18小时。混合物逐渐变为溶液。18h后,将产物沉淀并滤出,得到3.6g产物,为白色固体物。将母液真空浓缩。残留物经色谱(乙酸乙酯/MeOH 20:1,Rf=0.21)纯化,得到1.3g产物,为白色泡沫物。

[0616] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ:8.21-8.15(m,2H),8.01-7.96(m,2H),7.46(t,J=5.8Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.35-7.28(m,3H),4.17(d,J=5.3Hz,4H),4.02(s,2H),3.58(dt,J=11.8,4.9Hz,2H),3.52-3.45(m,2H),2.97(d,J=5.8Hz,2H),2.75(s,2H),2.68(q,J=7.5Hz,2H),2.57(s,3H),1.44-1.32(m,4H),1.13-1.02(m,9H)。

[0617] 实施例327(化合物442)

[0618] 4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯



[0620] 将4-[苄基(甲基)氨磺酰基]苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯(2.4g)的甲磺酸(15mL)混合物在80℃加热3小时。将反应物冷却至室温,并用DCM(50mL)稀释。立即将NaHCO₃(25g)的水(250mL)溶液冷却至大约5℃。向所述溶液中,滴加反应溶液。相分离后,将水相用DCM萃取两次。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。残留物经色谱(乙酸乙酯/MeOH)纯化,得到产物,为泡沫状物。泡沫物从乙酸正丁酯(15mL)中结晶得到标题化合物,为无色晶体。

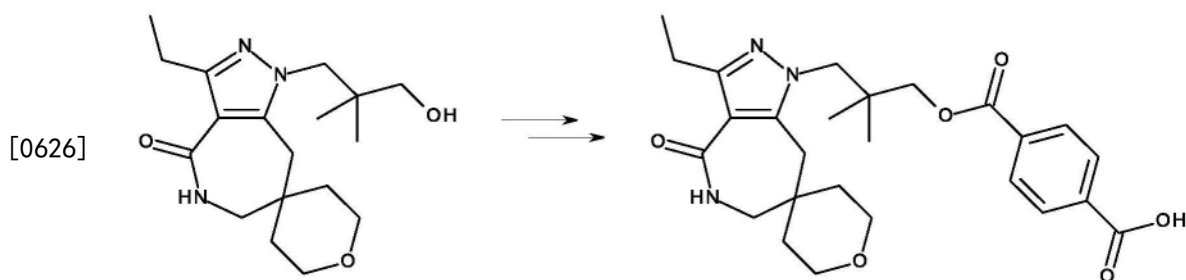
[0621] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ:8.21-8.13(m,2H),7.95-7.87(m,2H),7.67(s,1H),7.40(t,J=5.6Hz,1H),4.15(s,2H),4.01(s,2H),3.66-3.42(m,4H),2.97(d,J=5.7Hz,2H),2.74(s,2H),2.70(q,J=7.7Hz,2H),2.44(s,3H),1.38(t,J=5.4Hz,4H),1.11-1.01(m,9H)。

[0622] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):2.11分钟。

[0623] 检测到的“M+1”-质量:533.23。

[0624] 制备例33(化合物443)

[0625] 4-[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙氧基]羧基苯甲酸

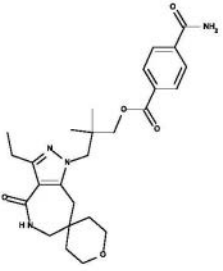


[0627] 用与制备例22&23中所述的4-[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙氧基]羧基苯甲酸的类似方式,利用3-乙基-1-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮代替3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮作为原料,制备4-[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙氧基]羧基苯甲酸。

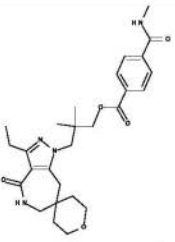
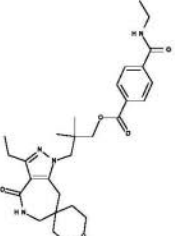
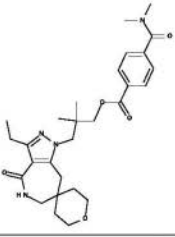
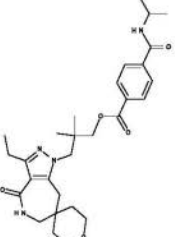
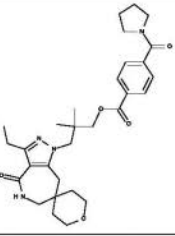
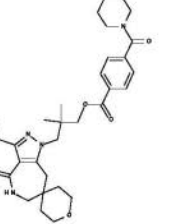
[0628] 根据通用方法3中所述,使化合物443与适当的胺反应,制备表10中的实施例328-338。

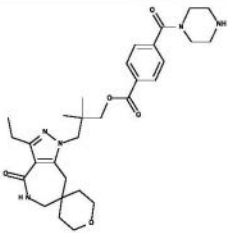
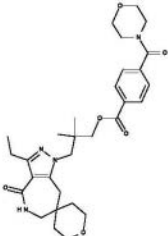
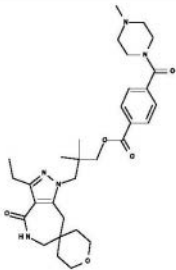
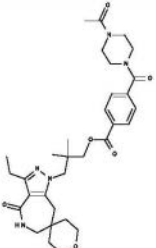
[0629] 表10

[0630]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
328	444		4-氨基酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.94	***

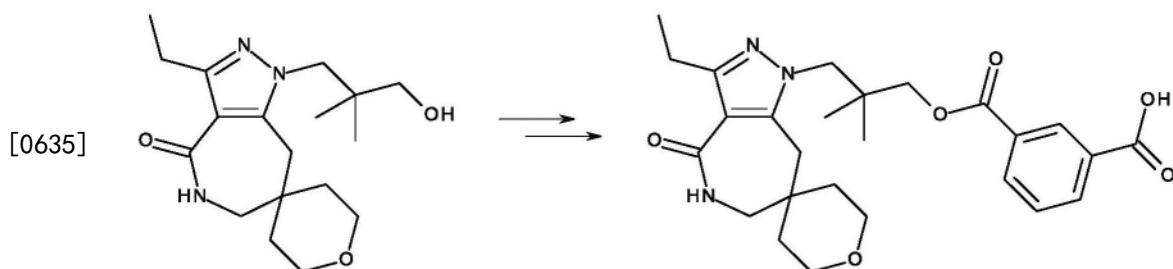
[0631]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
329	445		4-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.99	***
330	446		4-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.06	***
331	447		4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.02	***
332	448		4-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.13	***
333	449		4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.10	***
334	450		4-(哌啶-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.21	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
335	451		4-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.79	***
336	452		4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.02	***
337	453		4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.79	***
338	454		4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.94	***

[0633] 制备例34(化合物455)

[0634] 3-[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙氧基]羰基苯甲酸



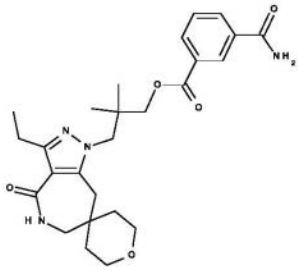
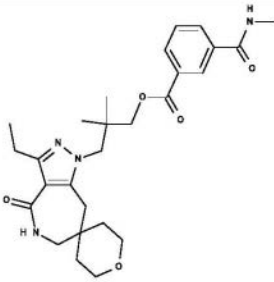
[0636] 用与制备例24&25中所述的3-[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙氧基]羰基苯甲酸的类似方式,用3-乙基-1-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮代替3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮作为原料,制备3-[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑

并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙氧基]羰基苯甲酸。

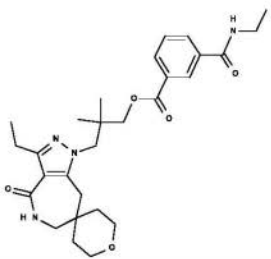
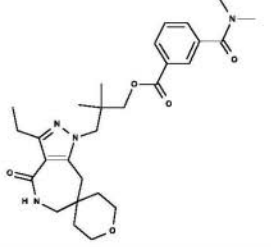
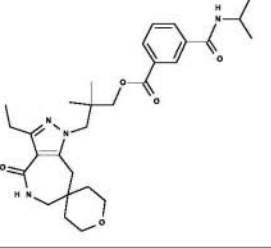
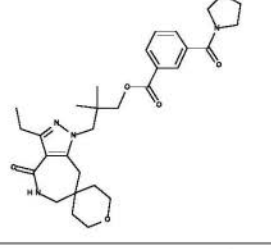
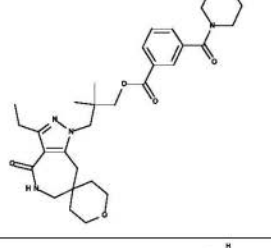
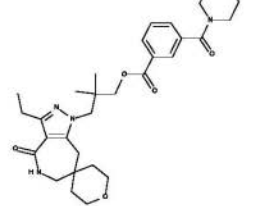
[0637] 根据通用方法3中所述,使化合物455与适当的胺反应,制备表11中的实施例339-349。

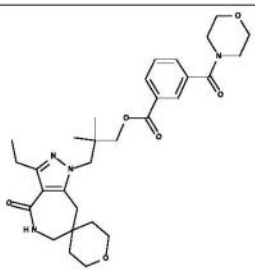
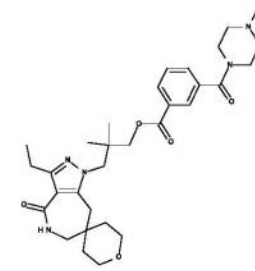
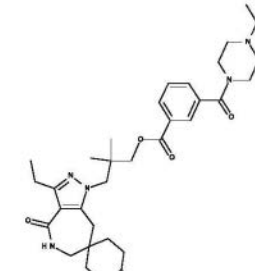
[0638] 表11

[0639]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
339	456		3-氨基酰基苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.94	
340	457		3-(甲基氨基酰基)苯甲酸 [3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.98	***

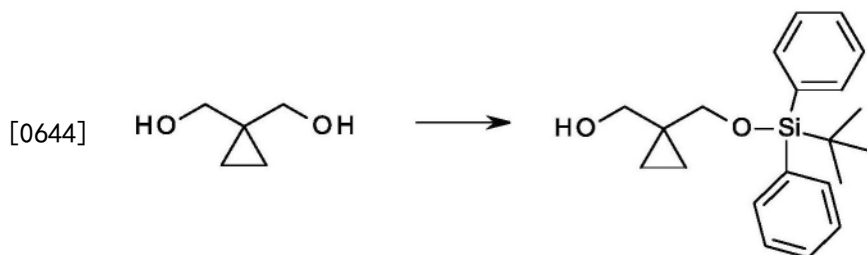
[0640]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
341	458		3-(乙基氨甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.05	***
342	459		3-(二甲基氨甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.02	***
343	460		3-(异丙基氨甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.13	***
344	461		3-(吡咯烷-1-羧基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.10	***
345	462		3-(哌啶-1-羧基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	2.20	***
346	463		3-(哌嗪-1-羧基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯	1.78	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
			基]酯		
[0641]	347	464		2.01	***
	348	465		1.79	***
	349	466		1.93	***

[0642] 制备例35(化合物467)

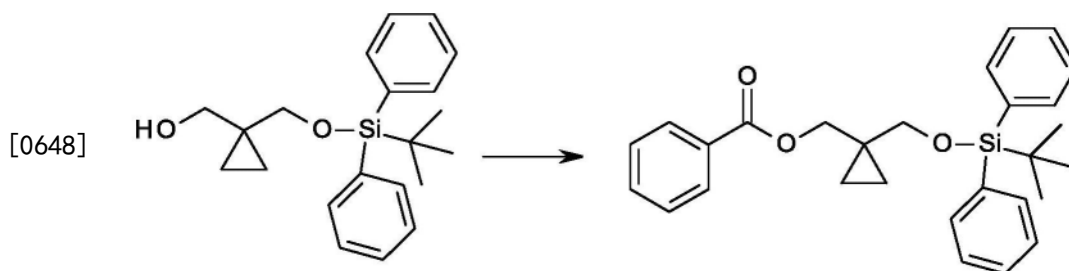
[0643] [1-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]甲醇



[0645] 向[1-(羟甲基)环丙基]甲醇(5.4g, 52.94mmol)和二异丙基乙胺(5.3g, 105.96mmol)的DCM(53mL)溶液中,滴加加入叔丁基氯二苯基硅烷(4.3g, 15.88mmol)。将混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物减压浓缩,并将残留物用水(150mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,并减压浓缩,以得到标题化合物,为油状物。

[0646] 制备例36(化合物468)

[0647] 苯甲酸[1-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]甲基酯

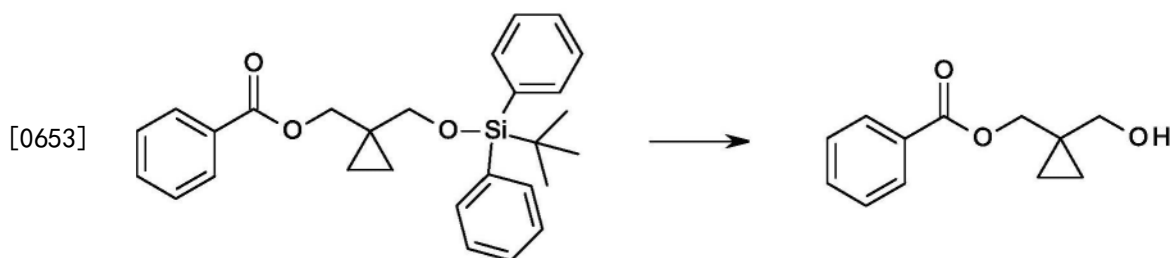


[0649] 在0℃,将苯甲酰氯(4.5mL,38.8mmol)缓慢加入到[1-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]甲醇(11g,32.3mmol)和吡啶(4.0mL,48.5mmol)的DCM(150mL)溶液中。将混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物用(200mL)水稀释,并用EtOAc(2x 100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩并将残留物用硅胶(100-200目)柱色谱(5%EtOAc的石油醚溶液,作为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为胶状液体。

[0650] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.02-7.96(m,2H),7.65(dd,J=1.5,7.9Hz,4H),7.60-7.50(m,1H),7.46-7.28(m,8H),4.35(s,2H),3.66(s,2H),1.05(s,9H),0.62-0.57(m,2H),0.56-0.50(m,2H)。

[0651] 制备例37(化合物469)

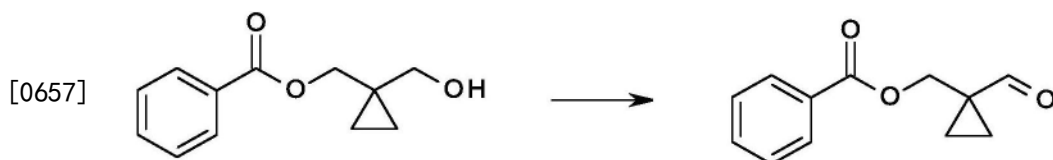
[0652] 苯甲酸[1-(羟甲基)环丙基]甲基酯



[0654] 在0℃,将TBAF(12.9g,49.5mmol)缓慢加入到苯甲酸[1-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]甲基酯(11g,24.7mmol)的THF(250mL)溶液中。将反应混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应用水(150mL)淬灭,并将混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到粗的标题化合物,为胶状液体。

[0655] 制备例38(化合物470)

[0656] 苯甲酸(1-甲酰基环丙基)甲基酯



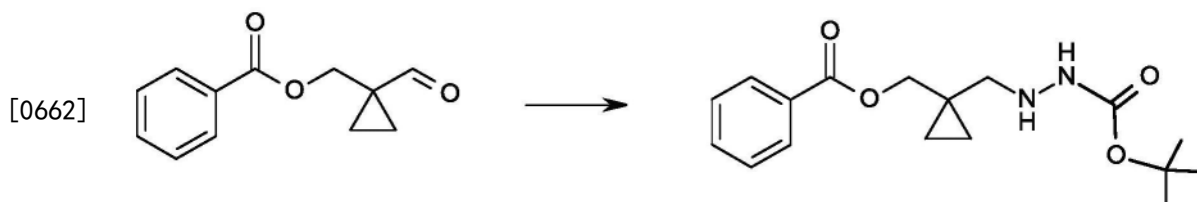
[0658] 在0℃,将PCC(14.6g,67.9mmol)加入到苯甲酸[1-(羟甲基)环丙基]甲基酯(7g,24.7mmol)的DCM(500mL)溶液中。将混合物在26℃搅拌2小时。一旦完成,将反应混合物经硅藻土过滤。将滤液用Na₂SO₄干燥,浓缩,并将得到的残留物经硅胶柱色谱(15%EtOAc的乙醚溶液,作为洗脱剂)纯化,以得到标题化合物,为胶状液体。

[0659] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ9.06(d,J=1.8Hz,1H),8.02(br d,J=7.3Hz,2H),7.61-

7.50 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 4.57 (d, J=1.5Hz, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H).

[0660] 制备例39(化合物471)

[0661] 苯甲酸[1-[(2-叔丁氧羰基胥基)甲基]环丙基]甲基酯

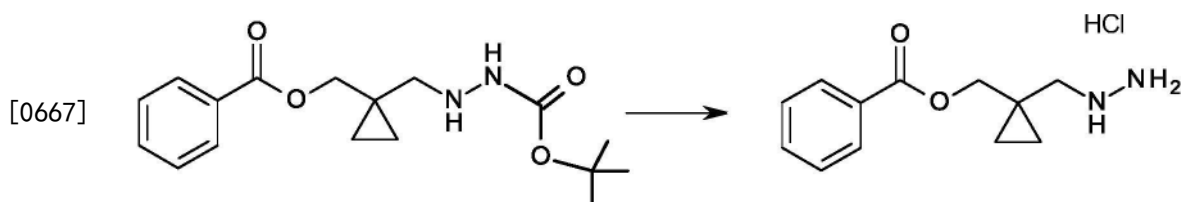


[0663] 在0℃,将Boc-NH-NH₂ (5.6g, 86.8mmol) 加入到苯甲酸(1-甲酰基环丙基)甲基酯(5g, 24.5mmol)的MeOH(150mL)溶液中。将混合物在26℃搅拌30分钟。在0℃,将NaBH₃CN(3.2g, 36.7mmol)和AcOH(1mL)加入到反应混合物中,然后将其在26℃再搅拌16小时。一旦完成,将反应物用NaHCO₃水溶液处理,然后用EtOAc(2x 100mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残留物经硅胶(100-200目)柱色谱(10%EtOAc的石油醚溶液,为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为胶状液体。

[0664] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.13-7.99(m, 2H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.48-7.41(m, 2H), 6.06(br s, 1H), 4.29(s, 2H), 4.05(br s, 1H), 2.91(s, 2H), 1.45(s, 9H), 0.66-0.61(m, 2H), 0.61-0.55(m, 2H).

[0665] 制备例40(化合物472)

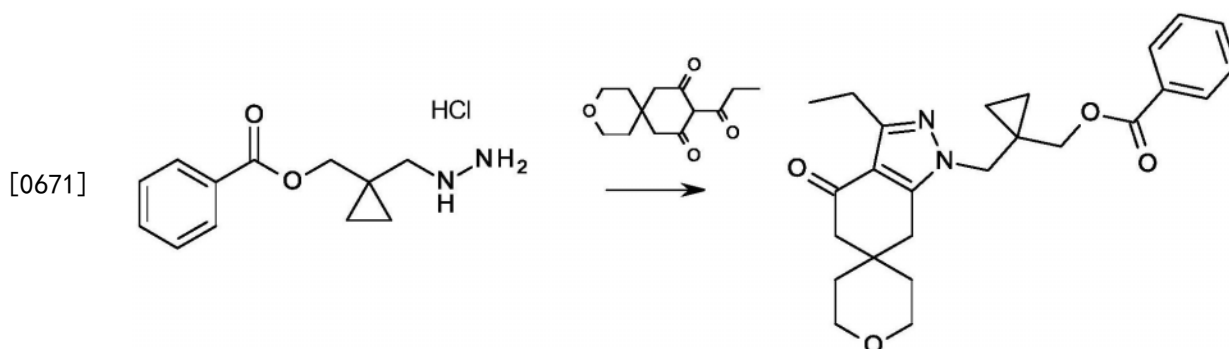
[0666] 苯甲酸[1-(胥基甲基)环丙基]甲基酯盐酸盐



[0668] 将二噁烷.HCl(50mL)加入到苯甲酸[1-[(2-叔丁氧羰基胥基)甲基]环丙基]甲基酯(2g, 6.2mmol)的DCM(10mL)溶液中,并将混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并用乙醚洗涤,得到粗的标题化合物,为棕色固体物,未经进一步纯化,将其用于下一步骤。

[0669] 制备例41(化合物473)

[0670] 苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯

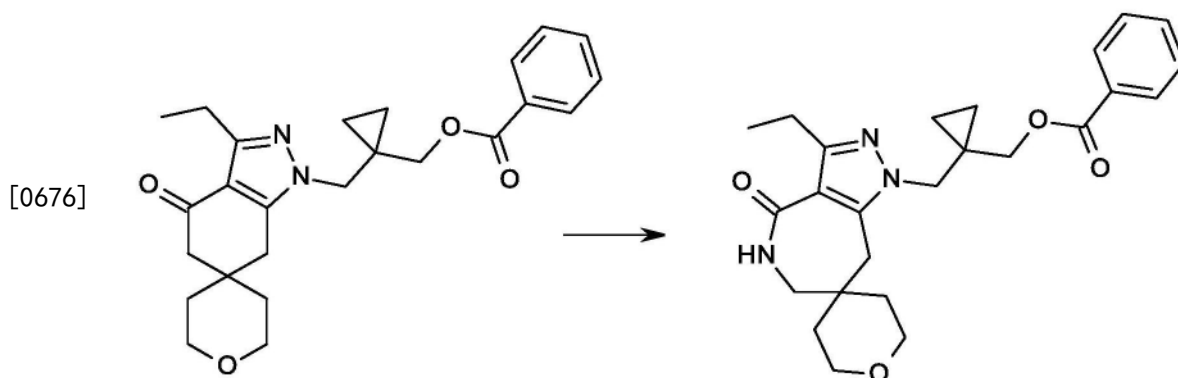


[0672] 将苯甲酸[1-(肼基甲基)环丙基]甲基酯盐酸盐(1.3g, 5.0mmol)加入到9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮(1g, 4.2mmol)和TEA(1.27g, 12.6mmol)的EtOH(150mL)溶液中。将混合物在85℃搅拌3h。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将残留物用水稀释,并用EtOAc(2x 50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残留物用硅胶(100-200目)柱色谱(60%EtOAc的石油醚溶液,为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为棕色胶状液体。

[0673] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.06-7.93(m, 2H), 7.65-7.54(m, 1H), 7.51-7.38(m, 2H), 4.13(d, J=11.7Hz, 4H), 3.68-3.54(m, 4H), 2.83(q, J=7.7Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.41(s, 2H), 1.59-1.54(m, 2H), 1.50-1.40(m, 2H), 1.30-1.19(m, 3H), 0.89-0.82(m, 2H), 0.81-0.76(m, 2H)。

[0674] 实施例350(化合物474)

[0675] 苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯



[0677] 在0℃,将NaN₃(0.383g, 5.9mmol)加入到苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯(1.0g, 1.18mmol)的MeSO₃H(2.27g, 5.9mmol)溶液中。将混合物在26℃搅拌16小时。一旦完成,将反应物在0℃用NaHCO₃水溶液处理,然后用EtOAc(2x 50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残留物用硅胶(100-200目)柱色谱(2%MeOH的DCM溶液,为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为无色固体物。

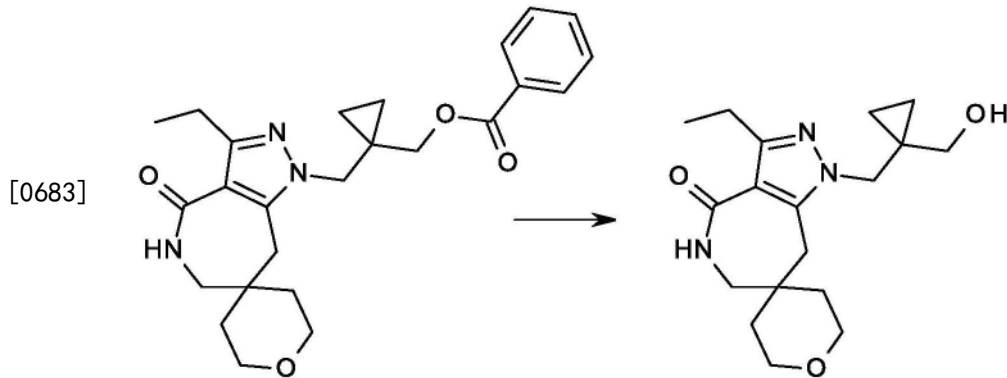
[0678] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.00-7.82(m, 2H), 7.69-7.61(m, 1H), 7.56-7.45(m, 2H), 7.37(br t, J=5.7Hz, 1H), 4.11(d, J=9.9Hz, 4H), 3.58-3.38(m, 4H), 2.96(br d, J=5.5Hz, 2H), 2.80-2.64(m, 4H), 1.39-1.22(m, 4H), 1.07(t, J=7.5Hz, 3H), 0.80-0.73(m, 2H), 0.73-0.66(m, 2H)。

[0679] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM): 2.14分钟。

[0680] 检测到的“M+1”-质量: 438.23。

[0681] 制备例42(化合物475)

[0682] 3-乙基-1-[[1-(羟甲基)环丙基]甲基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0684] 在0℃,将 K_2CO_3 (0.235g, 1.71mmol) 加入到苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯(0.25g, 0.57mmol)的MeOH(5mL)溶液中。将混合物在26℃搅拌1小时。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将残留物用水稀释,并用EtOAc(2x 50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤, Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残留物经中性氧化铝柱色谱(5%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为无色固体物。

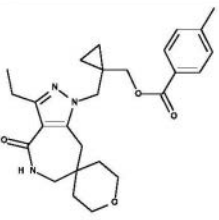
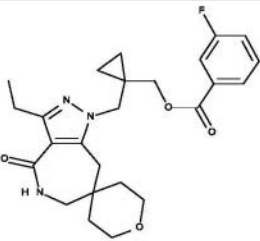
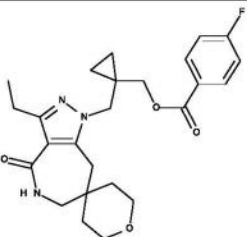
[0685] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.40 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.74-3.45 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.01 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.72 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.44 (br t, $J=5.3$ Hz, 4H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.55-0.46 (m, 2H), 0.45-0.37 (m, 2H) .

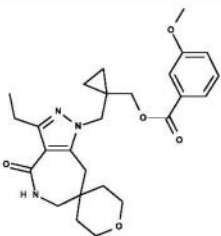
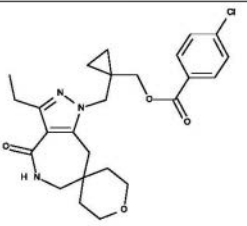
[0686] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.70分钟。

[0687] 检测到的“M+1”-质量:334.21.

[0688] 根据通用方法2中所述,使化合物475与适当的酸反应,制备下面的表12中的实施例351-355。

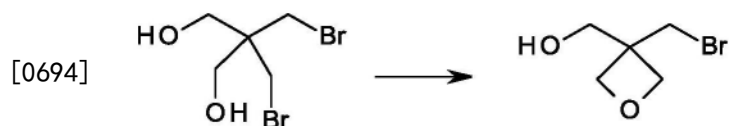
[0689] 表12

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0690]	351	476		2.22	***
	352	477		2.18	***
	353	478		2.17	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0691]	354	479		2.17	***
	355	480		2.28	***

[0692] 制备例43(化合物481)

[0693] [3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-基]甲醇



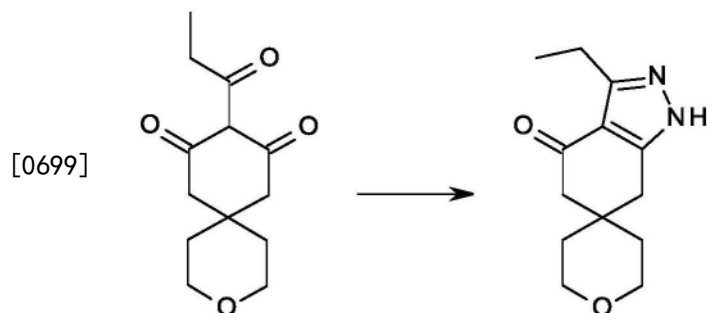
[0695] 将KOH (1.07g, 19.08mmol) 缓慢加入到2,2-二(溴甲基)丙烷-1,3-二醇 (5g, 19.08mmol) 的MeOH (50mL) 溶液中。将混合物在60°C搅拌16小时。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将残留物用水 (100mL) 稀释,并用乙醚 (2x 100mL) 萃取两次。将合并的有机层用

盐水(100mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残留物经硅胶(100-200目)柱色谱(50%EtOAc的石油醚溶液,作为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为浅黄色液体。

[0696] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ5.07 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (d, J=5.5Hz, 2H) .

[0697] 制备例44(化合物482)

[0698] 3-乙基螺[5,7-二氢-1H-吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮

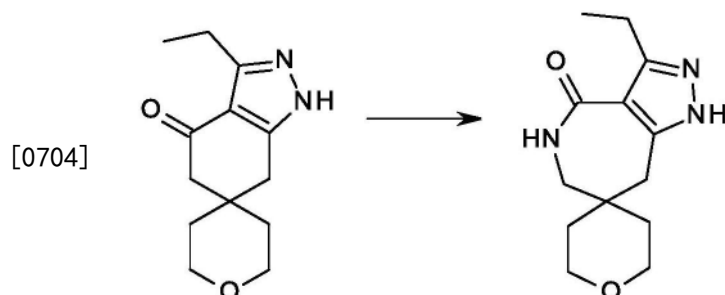


[0700] 将NH₂NH₂·H₂O(0.47g, 9.45mmol)加入到9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮(1.5g, 6.3mmol)和Et₃N(1.6mL, 12.6mmol)的EtOH(30mL)溶液中。将混合物在80℃搅拌2小时。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将残留物用水稀释,并用乙醚(2x 50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残留物经硅胶(100-200目)柱色谱(2%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为黄色固体物。

[0701] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ3.71 (t, J=5.4Hz, 4H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.33-1.21 (m, 4H) .

[0702] 制备例45(化合物483)

[0703] 3-乙基螺[1,5,6,8-四氢吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



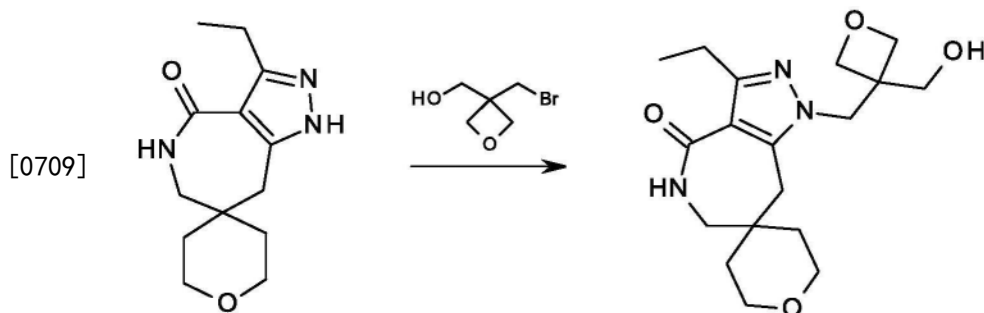
[0705] 在26℃,将NaN₃(0.305g, 4.7mmol)加入到3-乙基螺[5,7-二氢-1H-吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮(1g, 4.27mmol)的CHCl₃(15mL)和H₂SO₄(3mL)溶液中。将混合物搅拌16小时。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将残留物用Na₂CO₃水溶液处理,用EtOAc(2x 50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残留物经硅胶(100-200目)柱色谱(3%MeOH的DCM溶液,作为洗脱剂)纯化,得到标题化合物,为胶状液体。

[0706] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.69-12.39 (m, 1H), 12.26-12.00 (m, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 3.66-3.50 (m, 4H), 3.06-2.84 (m, 1H), 2.83-2.54 (m, 3H), 2.36 (br s, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.53-1.37 (m, 4H), 1.18-1.04 (m, 2H) .

[0707] 制备例46(化合物484)

[0708] 3-乙基-1-[[3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基]甲基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-

c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0710] 将[3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-基]甲醇(0.39g, 2.2mmol)和 Cs_2CO_3 (1.3g, 4.01mmol)加入到3-乙基螺[1,5,6,8-四氢吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮(0.5g, 2.008mmol)的MeCN(10mL)溶液中。将混合物在80°C搅拌16小时。一旦完成,将过量的溶剂真空蒸发,并将残留物溶解于DCM中,并经硅藻土过滤。将滤液浓缩,并将残留物经制备型HPLC纯化(拆分异构体),得到标题化合物,为无色固体物。

[0711] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.43 (br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.55 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.27 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.68-3.49 (m, 4H), 3.42 (br s, 2H), 3.01 (br d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.81-2.66 (m, 4H), 1.42 (br t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 1.09 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H).

[0712] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM): 1.62分钟。

[0713] 检测到的“M+1”-质量: 350.20。

[0714] 根据通用方法2中所述,使化合物484与适当的酸反应,制备下面表13中的实施例356-361。

[0715] 表13

[0716]

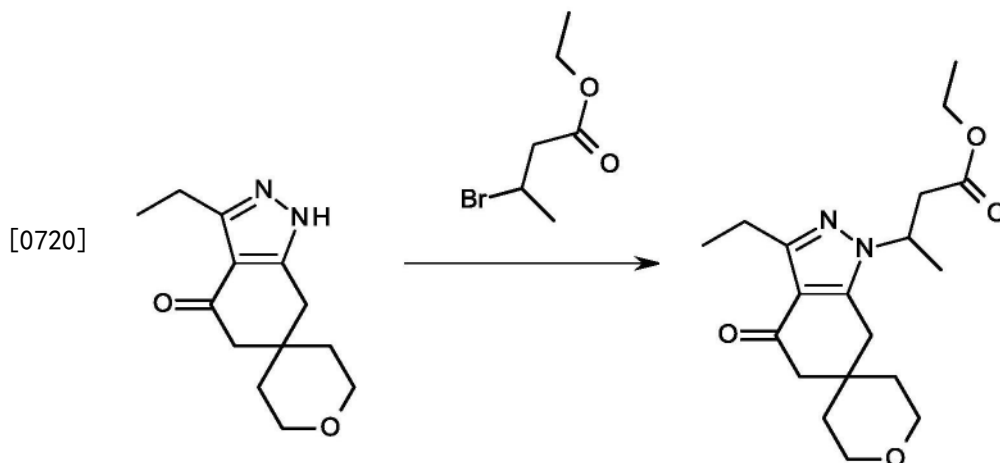
实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
356	485		苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯	2.02	***
357	486		4-甲基苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯	2.10	***
358	487		3-氟苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯	2.06	***
359	488		4-氟苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯	2.06	***
360	489		3-甲氧基苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯	2.05	***

[0717]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
361	490		4-氯苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯	2.15	***

[0718] 制备例47(化合物491)

[0719] (R/S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)丁酸乙酯

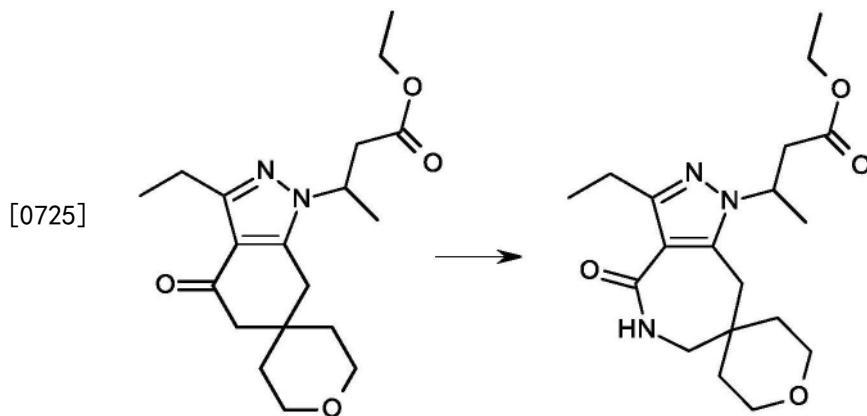


[0721] 将3-乙基螺[5,7-二氢-1H-吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮(220mg,0.94mmol)、(R/S)-3-溴丁酸乙酯(220mg,1.12mmol)、 Cs_2CO_3 (612mg,1.87mmol)的DMF(2mL)混合物在rt搅拌2小时。将混合物用水(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。相分离后,将水相用EtOAc(2x 10mL)萃取两次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩。将残留物经制备型酸性LCMS纯化,得到标题化合物。

[0722] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 4.76-4.61(m,1H),4.12-3.97(m,2H),3.82-3.64(m,4H),3.17(dd, $J=16.8,9.5\text{Hz}$,1H),3.03(d, $J=16.3\text{Hz}$,1H),2.86(d, $J=7.5\text{Hz}$,1H),2.81(d, $J=7.5\text{Hz}$,1H),2.75-2.71(m,1H),2.70-2.65(m,1H),2.50(s,2H),1.70-1.56(m,4H),1.50(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),1.25-1.13(m,6H)。

[0723] 制备例48(化合物492)

[0724] 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁酸乙酯



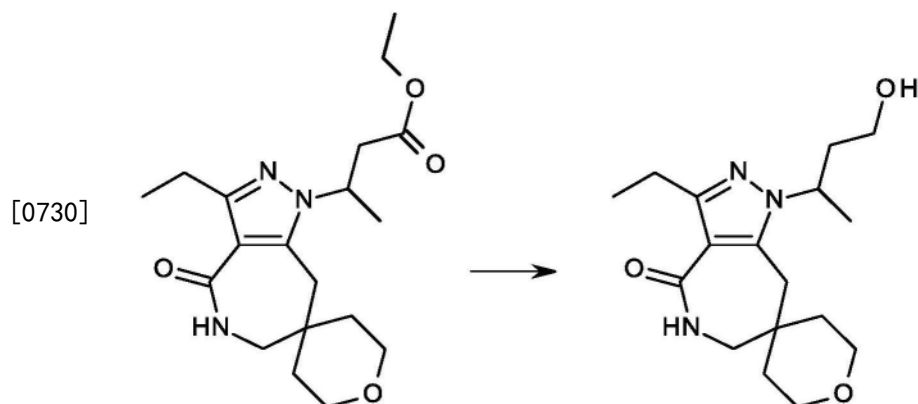
[0726] 在rt,向3-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)丁酸乙酯(135mg,0.39mmol)和叠氮化钠(76mg,1.16mmol)的氯仿(2mL)混合物中,加入甲磺酸(0.50mL,7.7mmol)。将混合物在rt搅拌1h。加入另外的叠氮化钠(76mg,1.16mmol)和甲磺酸(0.50mL,7.7mmol)。将混合物在室温再搅拌1小时,并向反应混合物中加入饱和 NaHCO_3 水溶液(25mL)淬灭反应。将粗品用DCM(3x 15mL)萃取三次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥、过滤,并真空浓缩。柱色谱(DCM至DCM:MeOH:AcOH 100:10:1,作为洗脱剂)得到标题化合物。

[0727] ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40(t, $J=5.8\text{Hz}$,1H),4.77-4.61(m,1H),3.96(q, $J=7.1\text{Hz}$,2H),3.73-3.49(m,4H),3.06-2.93(m,3H),2.87-2.65(m,5H),1.46(t, $J=5.6\text{Hz}$,

4H), 1.36-1.30 (m, 3H), 1.13-1.01 (m, 6H).

[0728] 制备例49(化合物493)

[0729] (R/S)-3-乙基-1-(3-羟基-1-甲基-丙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0731] 室温、氩气气氛下,向3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁酸乙酯(50mg,0.14mmol)的EtOH(干燥)(1.5mL)溶液中,加入硼氢化钠(104.1mg,2.8mmol)。将得到的混合物在所述温度下搅拌2小时。将混合物用水(2mL)稀释,并用DCM(3x 5mL)萃取三次。将合并的有机相用MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,得到粗的标题化合物。

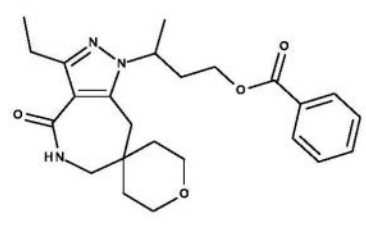
[0732] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ7.36(t,J=5.7Hz,1H),4.44(dt,J=9.0,6.3Hz,1H),3.75-3.47(m,4H),3.40-3.30(m,2H),3.11-2.91(m,3H),2.93-2.62(m,4H),1.97(ddt,J=13.9,9.7,5.1Hz,1H),1.79(ddt,J=13.7,8.3,5.6Hz,1H),1.44(t,J=4.6Hz,4H),1.34(d,J=6.6Hz,3H),1.10(t,J=7.5Hz,3H)。

[0733] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.65分钟。

[0734] 检测到的“M+1”-质量:322.21。

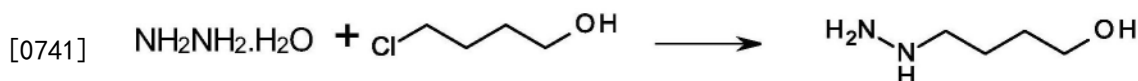
[0735] 根据通用方法1中所述,使化合物493与苯甲酸反应,制备表14的实施例362:

[0736] 表14

[0737] 实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0738] 362	494		苯甲酸 3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.12	***

[0739] 制备例50(化合物495)

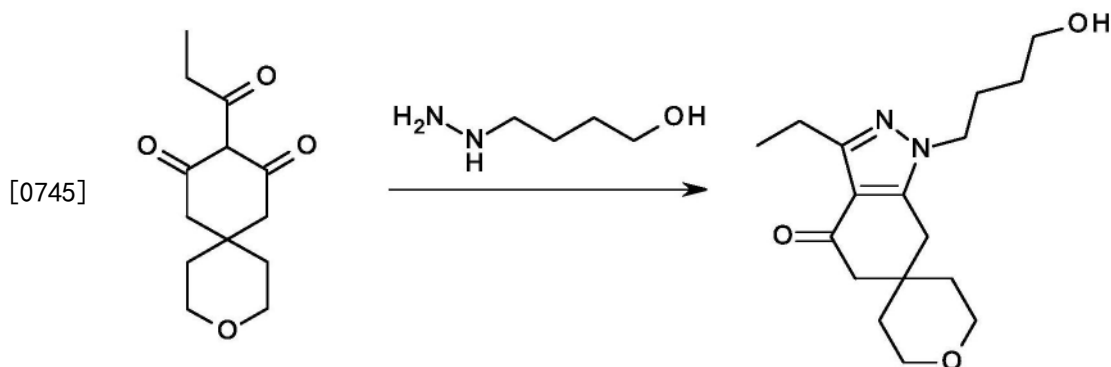
[0740] 4-胍基丁-1-醇



[0742] 在0℃,向肼一水合物(20mL)中,加入4-氯丁醇(10.8g,99.5mmol)。将溶液在室温搅拌2天。向所述溶液中,加入NaOH(4g,99.5mmol)。将混合物搅拌1小时,并真空浓缩。将残留物溶解于异丙醇(50mL)中。将沉淀物经硅藻土滤掉。将滤液真空浓缩,得到油状物,不需进一步纯化而使用。

[0743] 制备例51(化合物496)

[0744] 3-乙基-1-(4-羟基丁基)螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮

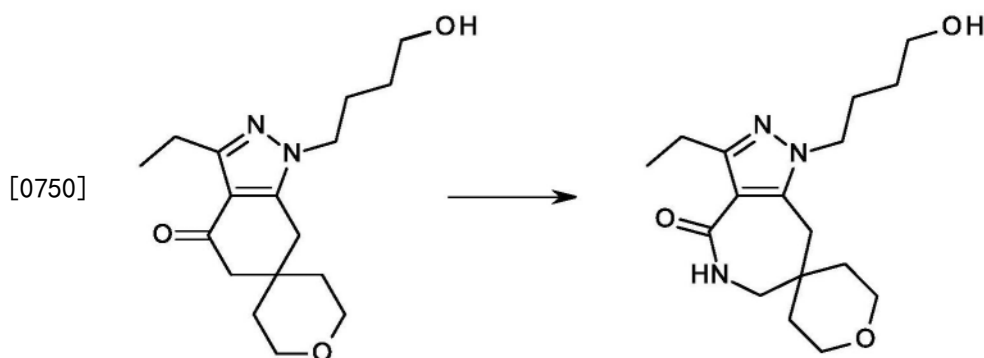


[0746] 将9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮(1.2g,5.0mmol)、4-肼基丁-1-醇(0.8g,8mmol)和三乙胺(2mL)在EtOH(20mL)中的反应溶液加热至100℃,保持1小时。将溶液真空浓缩。柱色谱(乙酸乙酯/MeOH 9:1, $R_f=0.2$)得到标题化合物,为橙色油状物。

[0747] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4.07 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.59 (m, 6H), 2.85 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 7H), 1.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) .

[0748] 制备例52(化合物497)

[0749] 3-乙基-1-(4-羟基丁基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0751] 向3-乙基-1-(4-羟基丁基)螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-4-酮(1.09g, 3.56mmol)和叠氮化钠(1.2g,18mmol)的 CHCl_3 (5mL)混合物中,加入甲磺酸(3.4g, 35.6mmol)。将得到的混合物在rt搅拌过夜。然后,将混合物用水稀释,并加入NaOH中和。将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相干燥并真空浓缩。柱色谱(乙酸乙酯/MeOH10:1)得到标题化合物,为油状物。

[0752] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.39 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.43 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.96 (t, $J=$

7.3Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.01 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.77-2.67 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 6H), 1.10 (t, J=7.5Hz, 3H).

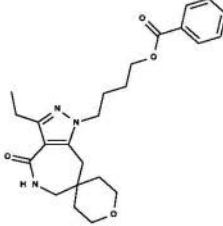
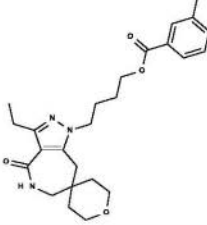
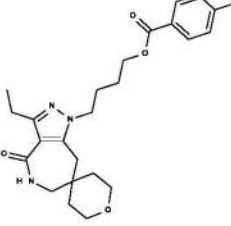
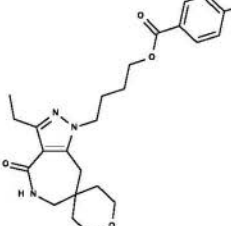
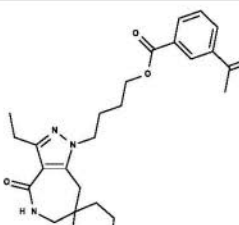
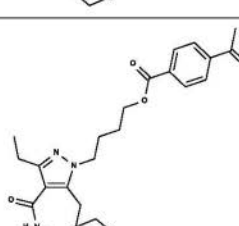
[0753] HPLC-保留时间 (XE Metode 7CM): 1.63分钟。

[0754] 检测到的“M+1”-质量: 322.21.

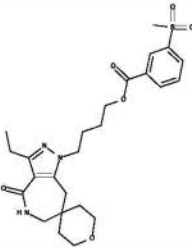
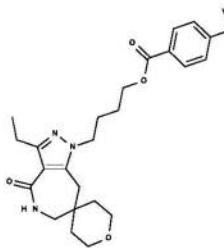
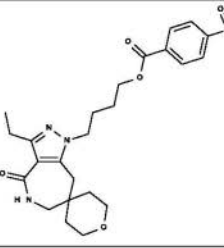
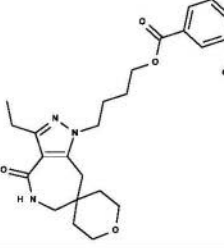
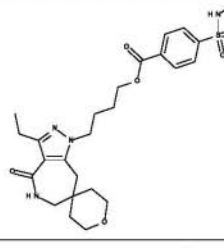
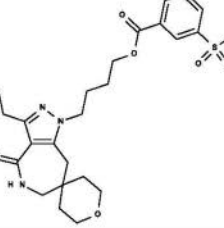
[0755] 根据通用方法2所述,使化合物497与适当的酸反应,制备下表15中实施例363-378:

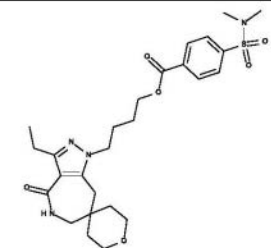
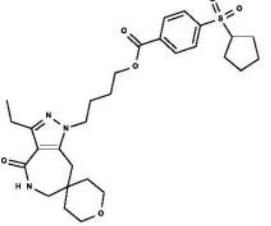
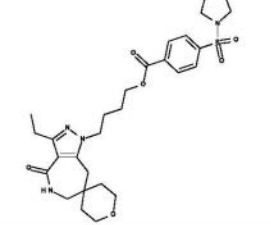
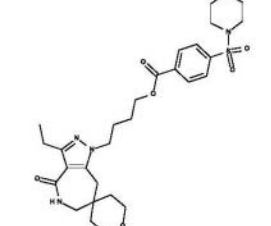
[0756] 表15

[0757]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
363	498		苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.12	***
364	499		3-甲基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.22	***
365	500		4-甲基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.21	***
366	501		4-氟苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.15	***
367	502		3-乙酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.06	***
368	503		4-乙酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.07	**

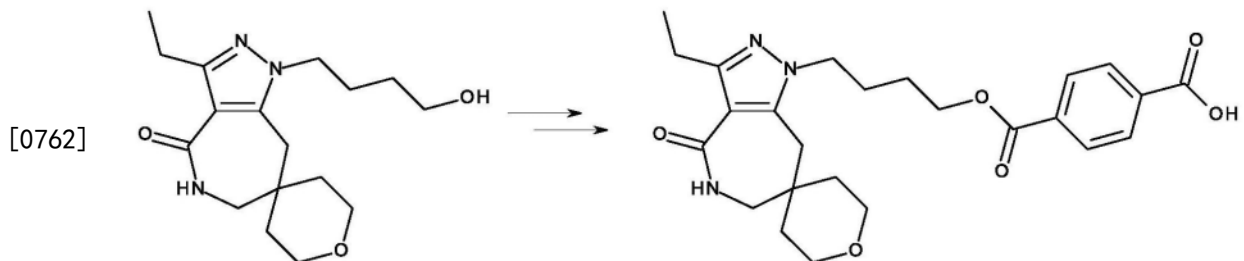
[0758]

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
369	504		3-甲基磺酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺 [6,8-二氢-5H-吡唑并 [4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢 吡喃]-1-基)丁基酯	1.97	**
370	505		4-甲基磺酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺 [6,8-二氢-5H-吡唑并 [4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢 吡喃]-1-基)丁基酯	1.97	**
371	506		4-乙基磺酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺 [6,8-二氢-5H-吡唑并 [4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢 吡喃]-1-基)丁基酯	2.03	**
372	507		3-(甲基氨基磺酰基)苯甲 酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺 [6,8-二氢-5H-吡唑并 [4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢 吡喃]-1-基)丁基酯	1.99	***
373	508		4-(甲基氨基磺酰基)苯甲 酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺 [6,8-二氢-5H-吡唑并 [4,3-c]氮杂葑-7,4'-四氢 吡喃]-1-基)丁基酯	2.00	**
374	509		3-(二甲基氨基磺酰基)苯 甲酸 4-(3-乙基-4-氧代- 螺[6,8-二氢-5H-吡唑 并[4,3-c]氮杂葑-7,4'- 四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.09	***

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围	
[0759]	375	510		4-(二甲基氨基磺酰基)苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.10	**
	376	511		4-环戊基磺酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.19	**
	377	512		4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.17	**
	378	513		4-吗啉代磺酰基苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	2.09	**

[0760] 制备例53(化合物514)

[0761] 4-[4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁氧基羰基]苯甲酸



[0763] 用与制备例22&23中所述的4-[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙氧基]羰基苯甲酸的类似方式,利用3-乙基-1-(4-羟基丁基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮代替3-乙基-1-[(2R)-3-羟基-2-甲基-丙基]螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-4-酮作为原料,制备4-[4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁氧基羰基]苯甲酸。

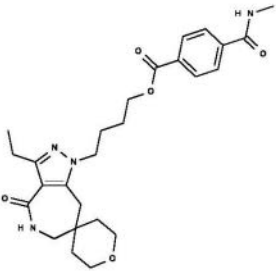
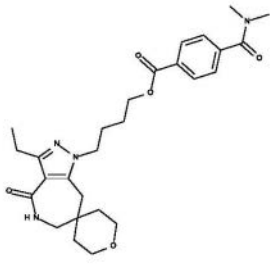
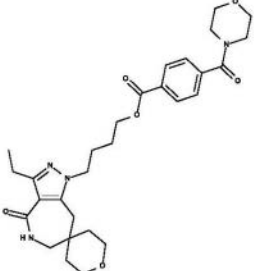
[0764] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.05 (s, 4H), 7.40 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.32 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.05 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.00 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.72 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 4H), 1.10 (t, J=7.5Hz, 3H).

[0765] HPLC-保留时间 (XE Metode 7CM): 1.94分钟。

[0766] 检测到的“M+1”-质量: 470.23.

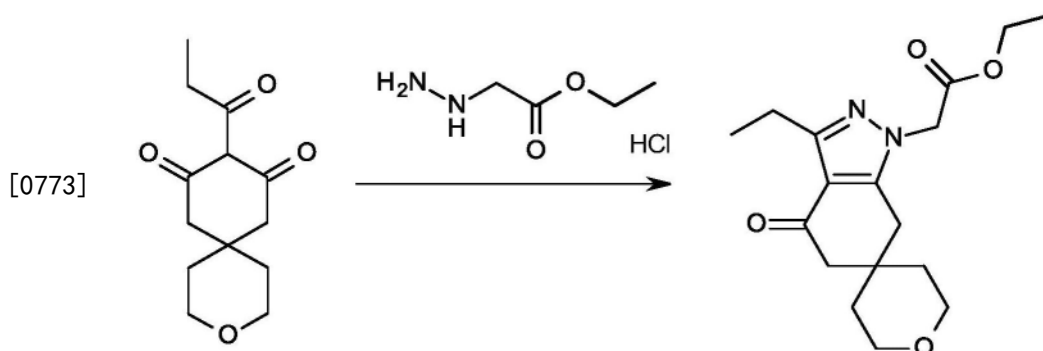
[0767] 根据通用方法3所述,使化合物514与适当的胺反应,制备表16中的实施例379-381:

[0768] 表16

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围	
[0769]	379	515		4-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	1.88	**
	380	516		4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	1.92	**
[0770]	381	517		4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸 4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂萘-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯	1.92	**

[0771] 制备例54(化合物518)

[0772] 2-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)乙酸乙酯

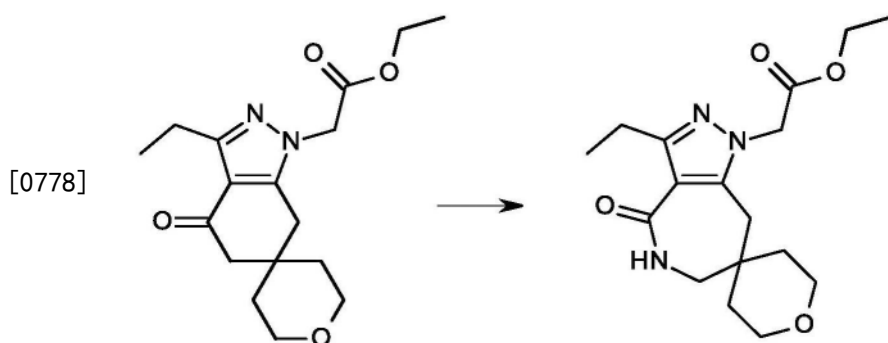


[0774] 将9-丙酰基-3-氧杂螺[5.5]十一烷-8,10-二酮(218mg,0.91mmol)、三乙胺(0.255mL,1.83mmol)和2-胍基乙酸乙酯盐酸盐(141mg,0.91mmol)的混合物在80℃搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。柱色谱(庚烷:EtOAc(3:1)→庚烷:EtOAc(1:2),作为洗脱剂)得到标题化合物,为浅黄色油状物。

[0775] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 4.81(s,2H),4.25(q,J=7.1Hz,2H),3.79-3.59(m,4H),2.86(q,J=7.5Hz,2H),2.73(s,2H),2.53(s,2H),1.72-1.52(m,4H),1.38-1.16(m,6H)。

[0776] 制备例55(化合物519)

[0777] 2-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)乙酸乙酯

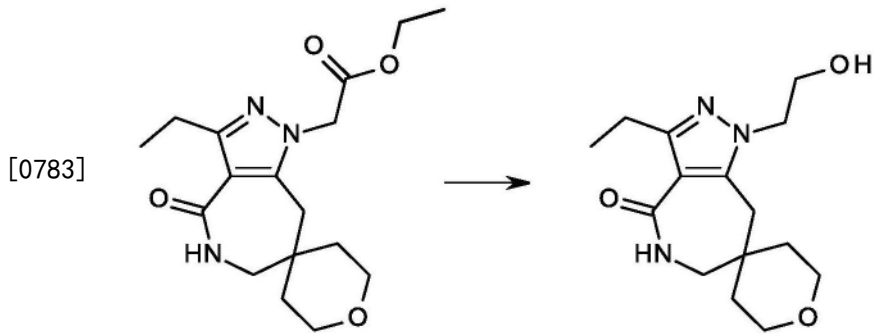


[0779] 将甲磺酸(1mL)加入到2-(3-乙基-4-氧代-螺[5,7-二氢吡唑-6,4'-四氢吡喃]-1-基)乙酸乙酯(1.4g,4.37mmol)和叠氮化钠(0.85g,13.1mmol)的干燥氯仿混合物中。将混合物在rt搅拌15分钟后,加入另外的甲磺酸(2mL)。将混合物在rt再搅拌15分钟后,加入另外的甲磺酸(2mL)。将混合物在rt搅拌45分钟。最后,加入另外的叠氮化钠(852mg,13.1mmol)和甲磺酸(2mL)。将混合物在rt搅拌1小时。用饱和的 NaHCO_3 水溶液(120mL)淬灭反应,并用DCM(3x 50mL)萃取三次。将合并的有机相真空浓缩。柱色谱(20-100%EtOAc的庚烷溶液,作为洗脱剂)得到标题化合物。

[0780] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.74(t,J=5.8Hz,1H),4.81(s,2H),4.24(q,J=7.1Hz,2H),3.79-3.60(m,4H),3.21(d,J=5.8Hz,2H),2.91(q,J=7.5Hz,2H),2.69(s,2H),1.68-1.54(m,4H),1.33-1.21(m,6H)。

[0781] 制备例56(化合物520)

[0782] 3-乙基-1-(2-羟乙基)螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-4-酮



[0784] 向2-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)乙酸乙酯(546mg, 1.63mmol)的THF:H₂O(2:1, 12mL)溶液中,加入硼氢化锂(185mg, 4.88mmol)。将混合物在rt搅拌1小时。加入饱和的NH₄Cl水溶液(10mL)。将合并的混合物在rt搅拌5分钟,并用DCM(10x 20mL)萃取10次(注意产物是易溶于水的)。将合并的有机相用MgSO₄干燥并过滤。蒸发至干得到标题化合物。

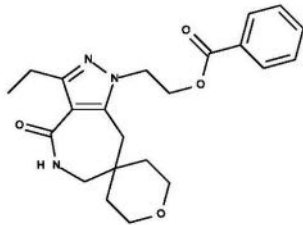
[0785] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.37(t, J=5.7Hz, 1H), 4.01(t, J=5.6Hz, 2H), 3.75-3.46(m, 6H), 3.00(d, J=5.7Hz, 2H), 2.82(s, 2H), 2.73(q, J=7.5Hz, 2H), 1.56-1.32(m, 4H), 1.12(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0786] HPLC-保留时间(XE Metode 7CM):1.57分钟。

[0787] 检测到的“M+1”-质量:294.18。

[0788] 根据通用方法1所述,使化合物520与苯甲酸反应,制备表17中的实施例382:

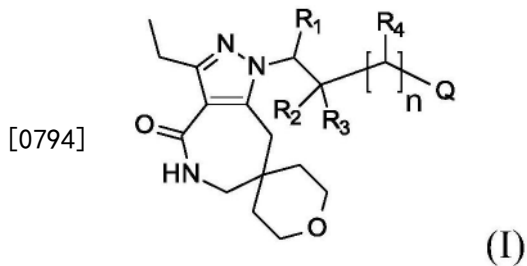
[0789] 表17

实施例	化合物	结构	IUPAC 名称	HPLC Rt (min)	PDE4 IC ₅₀ 范围
[0790] 382	521		苯甲酸 2-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂革-7,4'-四氢吡喃]-1-基)乙基酯	1.99	***

[0791] 条目

[0792] 根据所述,本发明人具体提供:

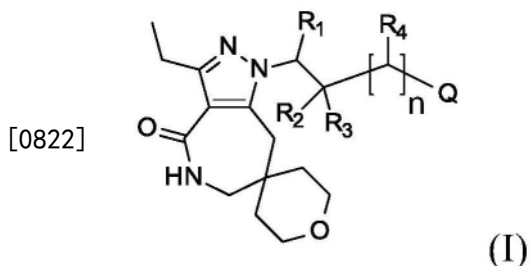
[0793] 条目1.通式(I)化合物



[0795] 其中

[0796] R₁和R₄独立选自氢和(C₁-C₄)烷基;

- [0797] R_2 和 R_3 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者
- [0798] R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢呋喃基或四氢吡喃基环;
- [0799] $n=0,1$ 或 2 ;
- [0800] Q选自 $-O-C(O)-R_5$;
- [0801] R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、芳基;其中所述芳基任选地被独立选自 R_6 的一个或多个取代基取代,或者其中所述芳基任选地是苯并间二氧杂环戊烯;并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被独立选自 R_7 的一个或多个取代基取代;
- [0802] R_6 由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 和 $-OR_x$ 组成;
- [0803] R_7 由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 组成;
- [0804] R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成;
- [0805] R_a 和 R_b 独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基,或者
- [0806] R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基、 $-C(O)R_x$ 取代;或者
- [0807] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [0808] 条目2.根据条目1的化合物,其中
- [0809] R_1 和 R_4 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;
- [0810] R_2 和 R_3 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者
- [0811] R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基或氧杂环丁基环;
- [0812] $n=0,1$ 或 2 ;
- [0813] Q选自 $-O-C(O)-R_5$;
- [0814] R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、苯基、苯并间二氧杂环戊烯;其中所述苯基任选地被独立选自 R_6 的一个或多个取代基取代;并且其中所述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基任选地被独立选自 R_7 的一个或多个取代基取代;
- [0815] R_6 由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 和 $-OR_x$ 组成;
- [0816] R_7 由卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 组成;
- [0817] R_x 由(C₁-C₄)烷基和(C₃-C₆)环烷基组成;
- [0818] R_a 和 R_b 独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基,或者
- [0819] R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基、 $-C(O)R_x$ 取代;或者
- [0820] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [0821] 条目3.根据条目1的通式(I)化合物



[0823] 其中

[0824] R_1 和 R_4 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;

[0825] R_2 和 R_3 独立地选自氢和(C₁-C₄)烷基;或者

[0826] R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、四氢咪喃基或四氢吡喃基环;

[0827] $n=0,1$ 或 2 ;

[0828] Q选自 $-O-C(O)-R_5$;

[0829] R_5 选自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、芳基;其中所述芳基任选地被独立选自 R_6 的一个或多个取代基取代;

[0830] R_6 由卤素、氰基、羟基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 和 $-OR_x$ 组成;

[0831] R_x 是(C₁-C₆)烷基;

[0832] R_a 和 R_b 独立地选自氢、(C₁-C₄)烷基、苯基-(C₁-C₄)烷基,或者

[0833] R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄)烷基取代;或者

[0834] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0835] 条目4.根据上述条目中任何一项所述的化合物,其中 R_1 和 R_4 都是氢。

[0836] 条目5.根据上述条目中任何一项所述的化合物,其中 R_2 和 R_3 中的一个为氢,且 R_2 和 R_3 中的另一个是(C₁-C₄)烷基。

[0837] 条目6.根据条目1-4中任何一项所述的化合物,其中 R_2 和 R_3 都是氢。

[0838] 条目7.根据条目1-4中任何一项所述的化合物,其中 R_2 和 R_3 都是(C₁-C₄)烷基。

[0839] 条目8.根据条目7中任何一项所述的化合物,其中 R_2 和 R_3 都是甲基。

[0840] 条目9.根据条目1-4中任何一项所述的化合物,其中 R_2 和 R_3 与它们连接的碳原子一起形成环丙基或氧杂环丁基环。

[0841] 条目10.根据前面条目中任何一项所述的化合物,其中 n 是1。

[0842] 条目11.根据条目1-9中任何一项所述的化合物,其中 n 是2。

[0843] 条目12.根据条目1-9中任何一项所述的化合物,其中 n 是0。

[0844] 条目13.根据前面条目中任何一项所述的化合物,其中 R_5 是(C₁-C₆)烷基。

[0845] 条目14.根据条目1-12中任何一项所述的化合物,其中 R_5 是(C₃-C₆)环烷基。

[0846] 条目15.根据条目14中所述的化合物,其中 R_5 是环戊基。

[0847] 条目16.根据条目1-12中任何一项所述的化合物,其中 R_5 是芳基,其任选地被独立选自 R_6 的一个或多个取代基取代。

[0848] 条目17.根据条目16中所述的化合物,其中 R_5 是苯基,其任选地被独立选自 R_6 的一

个或多个取代基取代。

[0849] 条目18. 根据条目17中所述的化合物, 其中 R_5 是苯基, 其被选自 R_6 的一个取代基取代。

[0850] 条目19. 根据条目17中所述的化合物, 其中 R_5 是苯基, 其被独立选自 R_6 的两个取代基取代。

[0851] 条目20. 根据条目17中所述的化合物, 其中 R_5 是苯基。

[0852] 条目21. 根据前面条目中任何一项所述的化合物, 其中 R_6 由卤素、氰基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基组成。

[0853] 条目22. 根据条目21中所述的化合物, 其中 R_6 是 (C_1-C_4) 烷基。

[0854] 条目23. 根据条目22中所述的化合物, 其中 R_6 是甲基。

[0855] 条目24. 根据条目22中所述的化合物, 其中 R_6 是乙基。

[0856] 条目25. 根据条目21中所述的化合物, 其中 R_6 是卤素。

[0857] 条目26. 根据条目21中所述的化合物, 其中 R_6 是羟基。

[0858] 条目27. 根据条目21中所述的化合物, 其中 R_6 是三氟甲基。

[0859] 条目28. 根据条目21中所述的化合物, 其中 R_6 是二氟甲基。

[0860] 条目29. 根据条目1-20中任何一项所述的化合物, 其中 R_6 是 $-S(O)_2R_x$ 。

[0861] 条目30. 根据条目1-20中任何一项所述的化合物, 其中 R_6 是 $-C(O)R_x$ 。

[0862] 条目31. 根据条目1-20中任何一项所述的化合物, 其中 R_6 是 $-C(O)NR_aR_b$ 。

[0863] 条目32. 根据条目1-20中任何一项所述的化合物, 其中 R_6 是 $-S(O)_2NR_aR_b$ 。

[0864] 条目33. 根据前面条目中任何一项所述的化合物, 其中 R_7 由卤素、羟基、氰基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 组成。

[0865] 条目34. 根据条目33中所述的化合物, 其中 R_7 由卤素、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 组成。

[0866] 条目35. 根据前面条目中任何一项所述的化合物, 其中 R_x 是 (C_1-C_4) 烷基。

[0867] 条目36. 根据条目1-34中任何一项所述的化合物, 其中 R_x 是 (C_3-C_6) 环烷基。

[0868] 条目37. 根据前面条目中任何一项所述的化合物, 其中 R_a 和 R_b 独立地选自氢和 (C_1-C_4) 烷基。

[0869] 条目38. 根据条目37中所述的化合物, 其中 R_a 和 R_b 都是 (C_1-C_4) 烷基。

[0870] 条目39. 根据条目38中所述的化合物, 其中 R_a 和 R_b 都是甲基。

[0871] 条目40. 根据条目1-3中任何一项所述的化合物, 其中 R_1 和 R_4 都是氢, R_2 和 R_3 中的一个为氢, 并且 R_2 和 R_3 中的另一个是 (C_1-C_4) 烷基, n 是1, R_5 是苯基, R_6 是 $-S(O)_2R_x$ 或 $-S(O)_2NR_aR_b$, R_x 是 (C_1-C_4) 烷基, 并且 R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基。

[0872] 条目41. 根据条目1-3中任何一项所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是1, R_5 是苯基, 并且 R_6 是 (C_1-C_4) 烷基。

[0873] 条目42. 根据条目1或2中所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢, n 是1, R_5 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和芳基; 其中所述芳基任选地被独立选自卤素、氰基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 的一个或多个取代基取代, 或者其中所述芳基任选地是苯并间二氧杂环戊烯; 并且其中所述 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基任选地被独立选自卤素、羟基、氰基、 (C_1-C_4) 烷氧基、

$C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-OR_x$ 和 $-SR_x$ 的一个或多个取代基取代； R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成； R_a 和 R_b 独立选自氢、 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代。

[0874] 条目43. 根据条目42中所述的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢， n 是1， R_5 是苯基，其任选地被独立选自卤素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基的一个或多个取代基取代。

[0875] 条目44. 根据条目42中所述的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢， n 是1， R_5 是苯基，其任选地被独立选自 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 的一个或多个取代基取代； R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成； R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代。

[0876] 条目45. 根据条目1或2所述的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 都是氢， n 是1， R_5 是 $C(O)NR_aR_b$ 取代的苯基，其中 R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代；并且 R_x 是 (C_1-C_4) 烷基。

[0877] 条目46. 根据条目1或2所述的化合物，其中 R_1 和 R_4 都是氢， R_2 和 R_3 中的一个为氢，并且 R_2 和 R_3 中的另一个是 (C_1-C_4) 烷基， n 是1， R_5 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基和芳基；其中所述芳基任选地被独立选自卤素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 和 $-C(O)R_x$ 的一个或多个取代基取代； R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成； R_a 和 R_b 独立选自氢、 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代。

[0878] 条目47. 根据条目46所述的化合物，其中 R_1 和 R_4 都是氢， R_2 和 R_3 中的一个为氢，并且 R_2 和 R_3 中的另一个是 (C_1-C_4) 烷基， n 是1， R_5 是苯基，其任选地被独立选自卤素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 和 $-C(O)R_x$ 的一个或多个取代基取代； R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成； R_a 和 R_b 独立选自氢、 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代。

[0879] 条目48. 根据条目1或2所述的化合物，其中 R_1 和 R_4 都是氢， R_2 和 R_3 中的一个为氢，并且 R_2 和 R_3 中的另一个是 (C_1-C_4) 烷基， n 是1， R_5 是被 $C(O)NR_aR_b$ 取代的苯基，其中 R_a 和 R_b 独立选自氢和 (C_1-C_4) 烷基，或者 R_a 和 R_b 与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选地被一个或多个 (C_1-C_4) 烷基或 $-C(O)R_x$ 取代；并且 R_x 是 (C_1-C_4) 烷基。

[0880] 条目49. 根据条目1或2所述的化合物，其中 R_1 和 R_4 都是氢， R_2 和 R_3 中的一个为氢，并且 R_2 和 R_3 中的另一个是 (C_1-C_4) 烷基， n 是1， R_5 是任选被卤素、 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基。

[0881] 条目50. 根据条目1或2所述的化合物，其中 R_1 和 R_4 都是氢， R_2 和 R_3 都是 (C_1-C_4) 烷基， n 是1， R_5 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基和芳基；其都任选地被独立选自卤素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 和 $-OR_x$ 的一个或多个取代基取代； R_x 由 (C_1-C_4) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基组成； R_a 和 R_b 独立选自氢、 $(C_1-$

C₄) 烷基, 或者R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个-C(O)R_x取代。

[0882] 条目51. 根据条目50所述的化合物, 其中R₁和R₄都是氢, R₂和R₃都是(C₁-C₄) 烷基, n是1, R₅是苯基, 其任选地被独立选自卤素、氰基、(C₁-C₄) 烷基、卤代(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_x、C(O)NR_aR_b和-OR_x的一个或多个取代基取代; R_x由(C₁-C₄) 烷基和(C₃-C₆) 环烷基组成; R_a和R_b独立选自氢、(C₁-C₄) 烷基, 或者R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个-C(O)R_x取代。

[0883] 条目52. 根据条目1或2所述的化合物, 其中R₁和R₄都是氢, R₂和R₃都是(C₁-C₄) 烷基, n是1, R₅是被C(O)NR_aR_b取代的苯基, 其中R_a和R_b独立选自氢和(C₁-C₄) 烷基, 或者R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被一个或多个(C₁-C₄) 烷基或-C(O)R_x取代; 并且R_x是(C₁-C₄) 烷基。

[0884] 条目53. 根据条目1或2所述的化合物, 其中R₁和R₄都是氢, R₂和R₃与它们连接的碳原子一起形成环丙基环, n是1, R₅是被独立选自卤素、(C₁-C₄) 烷基和(C₁-C₄) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基。

[0885] 54. 根据条目1或2所述的化合物, 其中R₁和R₄都是氢, R₂和R₃与它们连接的碳原子一起形成氧杂环丁基环, n是1, R₅是被独立选自卤素、(C₁-C₄) 烷基和(C₁-C₄) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基。

[0886] 条目55. 根据条目1或2所述的化合物, 其中R₁是(C₁-C₄) 烷基, R₂、R₃、R₄都是氢, n是1, R₅是被独立选自卤素、(C₁-C₄) 烷基和(C₁-C₄) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基。

[0887] 条目56. 根据条目1或2所述的化合物, 其中R₁、R₂、R₃、R₄都是氢, n是2, R₅是苯基, 其任选地被独立选自卤素、(C₁-C₄) 烷基、-S(O)₂R_x、-S(O)₂NR_aR_b和-C(O)R_x的一个或多个取代基取代; R_x由(C₁-C₄) 烷基和(C₃-C₆) 环烷基组成; R_a和R_b独立选自氢、(C₁-C₄) 烷基, 或者R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基。

[0888] 条目57. 根据条目1或2所述的化合物, 其中R₁、R₂、R₃、R₄都是氢, n是2, R₅是被C(O)NR_aR_b取代的苯基, 其中R_a和R_b独立选自氢和(C₁-C₄) 烷基, 或者R_a和R_b与它们连接的氮原子一起形成4-6元杂环烷基。

[0889] 条目58. 根据条目1或2所述的化合物, 其中R₁、R₂、R₃都是氢, n是0, R₅是被独立选自卤素、(C₁-C₄) 烷基和(C₁-C₄) 烷氧基的一个或多个取代基取代的苯基。

[0890] 条目59. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物, 其选自

[0891] 4-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(化合物101);

[0892] 4-乙基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(化合物102);

[0893] 4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物103);

[0894] 4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物104);

[0895] 4-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物105); 或其药学上可接受的盐、水

合物或溶剂合物。

[0896] 条目60.化合物,其是

[0897] 4-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(化合物101);或

[0898] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0899] 条目61.化合物,其是

[0900] 4-乙基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯(化合物102);或

[0901] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0902] 条目62.化合物,其是

[0903] 4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物103);或

[0904] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0905] 条目63.化合物,其是

[0906] 4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物104);或

[0907] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0908] 条目64.化合物,其是

[0909] 4-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯(化合物105);或

[0910] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0911] 条目65.根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自

[0912] 乙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0913] 2-甲基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0914] 3-甲氧基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0915] 环戊烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0916] 3-羟基环丁烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0917] 2-乙基丁酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0918] 2-异丙氧基乙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯3-甲基硫烷基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯;

[0919] 3,3-二氟环丁烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

- [0920] 3-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0921] 2-甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0922] 2-羟基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0923] 3-氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0924] 2-氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0925] 4-氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0926] 顺-4-羟基环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0927] 反-4-羟基环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0928] 3-氰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0929] 4-氰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0930] 2-氰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0931] 3,4-二甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0932] 2,4-二甲基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0933] 4-甲氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0934] 3-甲氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0935] 2-甲氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0936] 3-甲基磺酰基丙酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0937] 3-氟-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0938] 2-氟-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0939] 5-氟-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0940] 4-氟-3-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0941] 3-氟-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0942] 2-氟-5-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0943] 4-氟-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0944] 2-氟-6-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0945] 2-氯苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四
氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0946] 3-氯苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四
氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0947] 4-氯苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四
氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0948] 3,5-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,
4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0949] 3,4-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,
4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0950] 2,3-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,
4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0951] 2,6-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,
4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0952] 2,5-二氟苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,
4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0953] 4-甲氧基环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0954] 4,4-二氟环己烷甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0955] 4-乙酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,
4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0956] 3-乙酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,
4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0957] 4-氰基-3-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0958] 3-氰基-5-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

- [0959] 4-氰基-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0960] 3-氰基-4-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0961] 5-氰基-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0962] 1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0963] 4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0964] 3-甲氧基-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0965] 2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0966] 3-乙氧基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0967] 3-氟-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0968] 3-氟-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0969] 2-氟-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0970] 4-氟-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0971] 2-氟-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0972] 2-氟-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0973] 5-氟-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0974] 2-氟-6-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0975] 3-氟-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0976] 4-氟-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0977] 3-氯-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0978] 2-氯-4-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0979] 3-氯-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0980] 5-氯-2-甲基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0981] 4-(二氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0982] 2-氯-4-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0983] 3-氯-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0984] 3-氯-5-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0985] 2-氯-6-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0986] 4-氯-3-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0987] 2-氯-5-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0988] 5-氯-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0989] 3-氯-4-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0990] 4-氯-2-氟-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-
7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0991] 3-氯-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0992] 4-氯-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0993] 3-氯-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0994] 2-氯-4-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0995] 2-氯-5-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0996] 2-氯-3-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[0997] 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂
草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

- [0998] 5-氯-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [0999] 3-氯-2-甲氧基-苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1000] 2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1001] 3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1002] 4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1003] 4-甲基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1004] 3-甲基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1005] 2-甲基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1006] 4-氨基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1007] 3-氨基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1008] 4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1009] 2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1010] 2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1011] 3-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1012] 2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1013] 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1014] 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1015] 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1016] 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1017] 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1018] 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]

氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1019] 3-乙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1020] 4-乙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1021] 3-(甲基氨磺酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1022] 4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1023] 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1024] 5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1025] 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1026] 4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1027] 4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1028] 2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1029] 5-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1030] 3-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1031] 2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1032] 3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1033] 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1034] 3-异丙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1035] 4-异丙基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1036] 4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

- [1037] 4-环戊基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1038] 4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1039] 3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1040] 2,4-二(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1041] 3,4-二(三氟甲基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1042] 3-吗啉代磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1043] 4-吗啉代磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1044] 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯;或
- [1045] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1046] 条目66. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自
- [1047] 4-氨基甲酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1048] 4-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1049] 4-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1050] 4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1051] 4-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1052] 4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1053] 4-(哌啶-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1054] 4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1055] 4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯
- [1056] 4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯;
- [1057] 3-氨基甲酰基苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-

7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1058] 3-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1059] 3-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1060] 3-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1061] 3-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1062] 3-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1063] 3-(哌啶-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1064] 3-(吗啉-4-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1065] 3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯

[1066] 3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丙基酯;或

[1067] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[1068] 条目67.根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:

[1069] 2-甲基丙酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1070] 环戊烷甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1071] 2-乙基丁酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1072] 苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1073] 4-甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1074] 3-氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1075] 4-氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1076] 3-氰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

[1077] 4-氰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

- [1078] 3,4-二甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1079] 2,4-二甲基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1080] 3-甲氧基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1081] 2-氟-4-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1082] 5-氟-2-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1083] 2-氟-6-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1084] 4-氯苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1085] 2,6-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1086] 2,5-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1087] 3,4-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1088] 2,3-二氟苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1089] 4-乙酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1090] 3-乙酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1091] 3-氰基-5-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1092] 5-氰基-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1093] 3-氰基-4-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1094] 4-氰基-3-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1095] 4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1096] 2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1097] 3-氟-4-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-

- c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1098] 2-氟-4-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1099] 2-氟-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1100] 2-氟-5-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1101] 3-氟-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1102] 4-氟-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1103] 2-氟-6-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1104] 4-氟-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1105] 4-氯-2-甲基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1106] 4-(二氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1107] 3-氯-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1108] 4-氯-3-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1109] 2-氯-5-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1110] 2-氯-3-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1111] 5-氯-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1112] 2-氯-6-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1113] 3-氯-4-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1114] 4-氯-2-氟-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1115] 3-氯-4-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
[1116] 2-氯-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

- [1117] 4-氯-3-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1118] 3-氯-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1119] 5-氯-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1120] 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1121] 4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1122] 3-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1123] 2-甲基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1124] 4-氨基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1125] 3-氨基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1126] 2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1127] 2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1128] 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1129] 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1130] 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1131] 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1132] 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1133] 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1134] 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1135] 3-乙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1136] 4-乙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]

- 氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1137] 3-(甲基磺酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1138] 4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1139] 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1140] 5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1141] 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1142] 3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1143] 3-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1144] 2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1145] 4-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1146] 2-氯-4-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1147] 4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1148] 5-氯-2-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1149] 3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1150] 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1151] 3-异丙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1152] 4-异丙基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1153] 4-环戊基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1154] 4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1155] 3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯

- [1156] 3,4-二(三氟甲基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1157] 3-吗啉代磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1158] 4-吗啉代磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1159] 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯
- [1160] 3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1161] 或其药理学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1162] 条目68. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1163] 4-氨基甲酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1164] 4-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1165] 4-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1166] 4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1167] 4-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1168] 4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1169] 4-(哌啶-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1170] 4-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1171] 4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1172] 4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1173] 4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;3-氨基甲酰基苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1174] 3-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1175] 3-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,

- 3-c)氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1176] 3-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1177] 3-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1178] 3-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1179] 3-(哌啶-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1180] 3-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1181] 3-(吗啉-4-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1182] 3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1183] 3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[(2R)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1184] 条目69.根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1185] 苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1186] 4-甲基苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1187] 3-氟苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1188] 4-氟苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1189] 3-甲氧基苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;
- [1190] 4-氯苯甲酸[(2S)-3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2-甲基-丙基]酯;或
- [1191] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1192] 条目70.根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1193] 环戊烷甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1194] 2-乙基丁酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1195] 4-甲基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

- [1196] 3-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1197] 4-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1198] 2-氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1199] 3-氰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1200] 4-氰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1201] 3-甲氧基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1202] 4-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1203] 3-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1204] 2-氯苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1205] 3,5-二氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1206] 3,4-二氟苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1207] 4-乙酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1208] 3-乙酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1209] 4-氰基-3-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1210] 4-氰基-2-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1211] 3-乙氧基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1212] 2-氯-6-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1213] 2-氯-4-氟-苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1214] 3-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1215] 2-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

- 草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1216] 4-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1217] 3-甲基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1218] 4-甲基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1219] 2-甲基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1220] 3-氨磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1221] 4-氨磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1222] 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1223] 3-乙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1224] 4-乙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1225] 3-(甲基氨磺酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1226] 4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1227] 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1228] 3-异丙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1229] 4-异丙基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1230] 4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1231] 4-环戊基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1232] 3-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1233] 4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1234] 4-吗啉代磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯

- [1235] 3-吗啉代磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1236] 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯
- [1237] 3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)磺酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;或
- [1238] 其药理学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。71. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1239] 4-氨基甲酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1240] 4-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1241] 4-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1242] 4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1243] 4-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1244] 4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1245] 4-(哌啶-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1246] 4-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1247] 4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1248] 4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1249] 4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1250] 3-氨基甲酰基苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1251] 3-(甲基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1252] 3-(乙基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1253] 3-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1254] 3-(异丙基氨基甲酰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-

- c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1255] 3-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1256] 3-(哌啶-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1257] 3-(哌嗪-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1258] 3-(吗啉-4-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1259] 3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;
- [1260] 3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯甲酸[3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)-2,2-二甲基-丙基]酯;或
- [1261] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1262] 72. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1263] 4-甲基苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;
- [1264] 3-氟苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;
- [1265] 4-氟苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;
- [1266] 3-甲氧基苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;
- [1267] 4-氯苯甲酸[1-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]环丙基]甲基酯;或
- [1268] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1269] 73. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1270] 苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;
- [1271] 4-甲基苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;
- [1272] 3-氟苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;
- [1273] 4-氟苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;
- [1274] 3-甲氧基苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;
- [1275] 4-氯苯甲酸[3-[(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)甲基]氧杂环丁烷-3-基]甲基酯;或

- [1276] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1277] 74. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其是:
- [1278] 苯甲酸3-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;或
- [1279] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1280] 75. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1281] 苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1282] 3-甲基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1283] 4-甲基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1284] 4-氟苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1285] 3-乙酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1286] 4-乙酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1287] 3-甲基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1288] 4-甲基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1289] 4-乙基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1290] 3-(甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1291] 4-(甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1292] 3-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1293] 4-(二甲基氨磺酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1294] 4-环戊基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1295] 4-吡咯烷-1-基磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1296] 4-吗啉代磺酰基苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;或
- [1297] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

- [1298] 76. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其选自:
- [1299] 4-(甲基氨甲酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1300] 4-(二甲基氨甲酰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;
- [1301] 4-(吗啉-4-羰基)苯甲酸4-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)丁基酯;或
- [1302] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1303] 条目77. 根据条目1-58中任何一项所述的化合物,其是:
- [1304] 苯甲酸2-(3-乙基-4-氧代-螺[6,8-二氢-5H-吡唑并[4,3-c]氮杂草-7,4'-四氢吡喃]-1-基)乙基酯;或
- [1305] 其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。
- [1306] 条目78. 药物组合物,其包含根据条目1-77中任何一项所述的化合物,以及药学上可接受的溶媒或赋形剂或药学上可接受的载体。
- [1307] 条目79. 根据条目78所述的药物组合物,其还包含一种或多种其他治疗活性化合物。
- [1308] 条目80. 根据条目1-77中任何一项所述的化合物用于制备药物组合物的用途。
- [1309] 条目81. 根据条目80所述的化合物在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于治疗或改善对PDE4抑制活性响应的疾病、病患或病症。
- [1310] 条目82. 根据条目81所述的用途,其所述疾病、病患或病症是皮肤疾病或病症。
- [1311] 条目83. 根据条目82所述的用途,其中所述疾病、病患或病症是增生性和炎性皮肤病症、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、斑秃、皮肤萎缩、甾体引起的皮肤萎缩、皮肤老化、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症和湿疹。
- [1312] 条目84. 根据条目1-77中任何一项所述的化合物,其用作药物。
- [1313] 条目85. 根据条目84所述的化合物,其用于治疗或改善对PDE4抑制活性响应的疾病、病患或病症。
- [1314] 条目86. 根据条目85所述的化合物,其用于治疗或改善皮肤疾病或病症。
- [1315] 条目87. 根据条目86所述的化合物,其用于治疗增生性和炎性皮肤病症、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、斑秃、皮肤萎缩、甾体引起的皮肤萎缩、皮肤老化、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症和湿疹。
- [1316] 条目88. 用于治疗或缓解对PDE4抑制活性响应的疾病或病患或病症的方法,所述方法包含向活的动物体施用治疗有效量的根据条目1-77任何一项所述的化合物的步骤。
- [1317] 条目89. 治疗或改善皮肤疾病或病症的方法,该方法包含向患有至少一种所述疾病的人施用有效量的一种或多种根据条目1-77中任何一项所述的化合物,以及任选的药学上可接受的载体或者一种或多种赋形剂,任选地与其他治疗活性化合物组合施用。
- [1318] 条目90. 根据条目88的方法,其中皮肤疾病或病症选自增生性和炎性皮肤病症、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、斑秃、皮肤萎缩、甾体引起的皮肤萎缩、皮肤老化、光照皮肤老化、痤疮、荨麻疹、瘙痒症和湿疹。