[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00811855.8

[51] Int. Cl[7]
C07D471/10
A61K 31/438
A61P 9/00
A61P 25/00
C07D491/10
C07D519/00
C07D307/94

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1202108C

[22] 申请日 2000.8.11 [21] 申请号 00811855.8

[30] 优先权

[32] 1999. 8.20 [33] JP [31] 233573/1999

[32] 2000. 5.10 [33] JP [31] 137692/2000

[86] 国际申请 PCT/JP2000/005427 2000.8.11

[87] 国际公布 WO2001/014376 英 2001.3.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.20

[71] 专利权人 万有制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 深见竹广 金谷章生 石原赤根
石井康行 高桥敏行 羽下裕二
坂本俊浩 伊藤孝浩

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 丁业平 王维玉

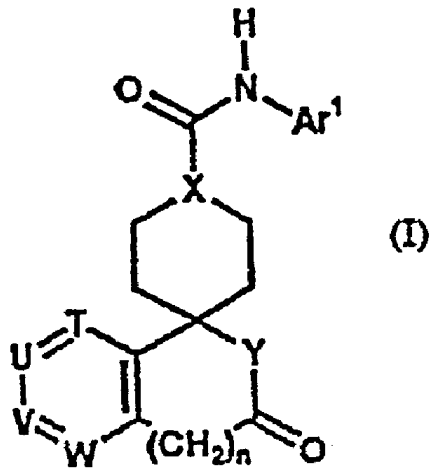
C07D405/12
//(C07D471/10,221：00,
209：00)(C07D471/10,
221：00,221：00)
(C07D491/10,307：00,221：00)

权利要求书 11 页 说明书 96 页

[54] 发明名称 螺环化合物，制备方法及中间体

[57] 摘要

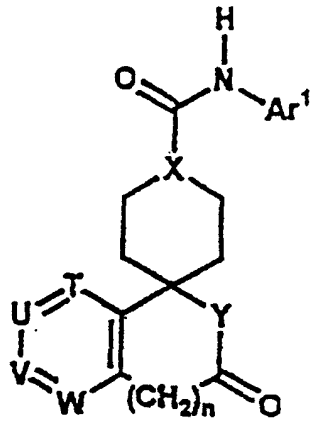
式(I)化合物，其中的 T，U，V 和 W 各自独立地表示氮原子或任意取代的次甲基，它们之中至少有两个基团是所述的次甲基；X 表示次甲基基团或氮；Y 表示可被任意取代的亚氨基或氧原子。 本发明化合物显示出 NPY 拮抗活性，可用作治疗各种与 NPY 有关的疾病。



(I)

ISSN1008-4274

1. 下述通式(I)所示的化合物、其盐或酯：



(I)

其中Ar^1 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、硝基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、环(低级)烷基、低级链烯基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、被氧代基任意取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2表示的基团；

Ar^2 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、氰基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、羟基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷氨基、二-低级烷氨基、低级烷酰基和芳基；

n 表示0；

Q 表示单键或羰基；

T，U，V 和 W 各自独立地表示氮原子或次甲基基团，该基团可有选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基的取代基，它们之中至少有两个基团表示所述的次甲基；

X 表示次甲基基团；

Y 表示氧。

2. 权利要求1的化合物，其中Ar^1 中的芳基是苯基。

3. 权利要求1的化合物，其中Ar^1 中的杂芳基是吡咯基，咪唑基，

吡唑基，噻唑基，噁唑基，异噁唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-噻二唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，1,2,4-三嗪基，苯并噁唑基，苯并噻唑基，喹啉基或吡啶并[3,2-b]吡啶基。

4. 权利要求1的化合物，其中T，U，V 和 W 各自独立地表示次甲基基团，该基团可有选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基的取代基。

5. 权利要求4的化合物，其中T，U，V 和 W 各自独立地表示可被卤素取代的次甲基基团。

6. 权利要求1的化合物，其中T，U，V 和 W 之一是氮。

7. 权利要求1的化合物，其中Ar^1 中的杂芳基是吡咯基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，噁唑基，异噁唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-噻二唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基或1,2,4-三嗪基。

8. 权利要求1的化合物，其中V是氮，T、U和 W均是未取代的次甲基基团。

9. 权利要求1的化合物，其中的化合物是：

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3′-氧代螺[环己烷1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-(1-苯基-4-咪唑基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-

异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-3-吡唑基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-N-[1-(2-氟苯基)-4-咪唑基]-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-N-(4-乙酰基-3-三氟甲基苯基)-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-3′-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-N-(1-(3-氰基苯基)-4-咪唑基]-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(3-苯基-5-异噁唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),l′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′,-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-l(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(4-苯基-2-噁唑基)螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-

环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(2-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),l′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-氟甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(2-氟-5-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[4-(3-氟甲氧基苯基)-2-噁唑基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-羟基甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-(5-(3-羟基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-氟甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺(6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-(5-(2-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并

呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(3-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[5-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基)-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-[2-苯基-4-吡啶基]螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡咯基)螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺(7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(3-氟苯基)-4-吡唑基]-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-

1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(5-苯基-3-异噁唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(6-苯基-3-吡啶基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(2-苯基-3-噻唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，或

反式-3-氧代-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

10. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺。

11. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-3′-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺。

12. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

13. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

14. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

15. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

16. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-3-氧代-N-(1-苯基-

4-吡唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

17. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

18. 权利要求 1 的化合物，其中化合物是反式-3-氧代-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

19. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物是反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

20. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物是反式-N-[5-(2-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

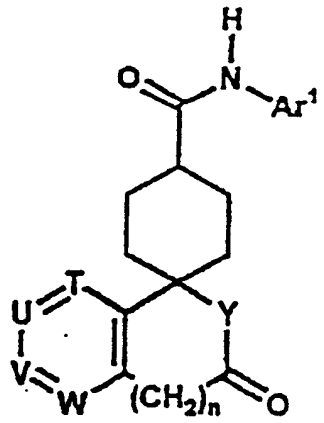
21. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物是反式-3-氧代-N-[5-苯基-2-嘧啶基]螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

22. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物是反式-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

23. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物是反式-N-[1-(3-氟苯基)-4-吡唑基]-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

24. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物是反式-N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

25. 通式(I-2)化合物、其盐或酯的制备方法，



(I-2)

其中Ar^1表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、硝基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、环(低级)烷基、低级链烯基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、被氧代基任意取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2表示的基团；

Ar^2表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、氰基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、羟基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷氨基、二-低级烷氨基、低级烷酰基和芳基；

Q 表示单键或羰基；

T，U，V 和 W 各自独立地表示氮原子或次甲基基团，该基团可有选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基的取代基，它们之中至少有两个基团表示所述的次甲基；

n和Y与上文定义相同；

该方法包括使通式(V)化合物：

$$Ar^{1P}\text{-}NH_2 \qquad (V)$$

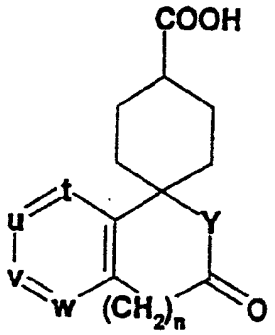
其中 Ar^{1p} 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自：卤素，硝基，低级烷基，卤代(低级)烷基，环(低级)烷基，低级链烯基，低级烷氧基，卤代(低级)烷氧基，低级烷硫基，低级烷酰基，低级烷氧羰基，式-Q^p-Ar^{2p} 表示的基团和任选被保护的任选被氧代基团、羟基(低

级)烷基或羧基基团取代的低级亚烷基；

Ar^{2p} 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素，氰基，低级烷基，卤代(低级)烷基，低级烷氧基，卤代(低级)烷氧基，二-低级烷基氨基，低级烷酰基，芳基和任选被保护的羟基(低级)烷基、羟基或低级烷基氨基基团；

Q^p 表示单键或任选被保护的羰基；

与下述通式（VI）表示的羧酸或其反应活性衍生物进行反应：



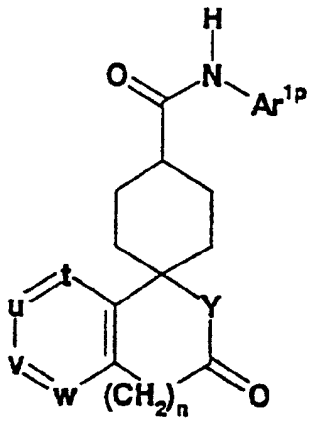
(VI)

其中n表示0；

t，u，v 和 w各自独立地表示氮原子或次甲基基团，该基团可有选自卤素、低级烷基、低级烷氧基和任选被保护的羟基的取代基，它们之中至少有两个基团表示所述的次甲基；

Y表示氧；

得到通式(IV-2)化合物：

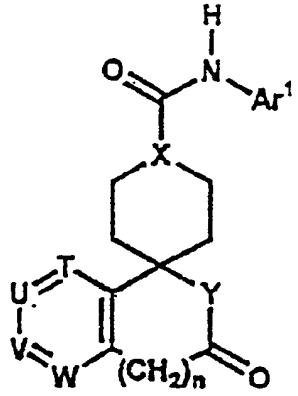


(IV-2)

其中Ar^{1p}，n，t，u，v，w 和 Y 与上文定义相同；

接着选择性地脱除保护基团。

26. 一种药物组合物，其含有下述通式(I)化合物、其盐或酯作为活性成分：



(I)

其中Ar^1 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、硝基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、环(低级)烷基、低级链烯基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、被氧代基任意取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2表示的基团；

Ar^2 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、氰基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、羟基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷氨基、二-低级烷氨基、低级烷酰基和芳基；

n 表示0；

Q 表示单键或羰基；

T，U，V 和 W 各自独立地表示氮原子或次甲基基团，该基团可有选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基的取代基，它们之中至少有两个基团表示所述的次甲基；

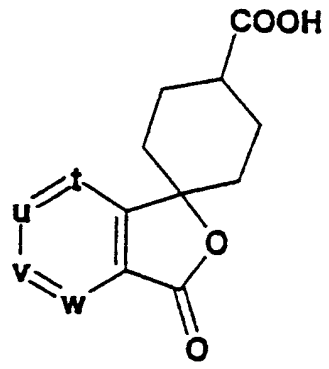
X 表示次甲基基团；

Y 表示氧。

27. 权利要求26的药物组合物，其为神经肽Y受体拮抗剂。

28. 权利要求26或27的药物组合物，其为用于治疗贪食症、肥胖症或糖尿病的药剂。

29. 下述通式（VI-1）表示的化合物：



(VI-1)

其中 t，u，v 和 w 各自独立地表示氮原子或次甲基基团，该基团可具有选自：卤素、低级烷基、低级烷氧基和任意选被保护的羟基的取代基，它们之中至少有两个基团是所述的次甲基。

螺环化合物，制备方法及中间体

技术领域

本发明用于医药领域，更具体地说，本发明的新的螺环化合物可用作神经肽Y受体拮抗剂，用作治疗各种心血管疾病、中枢神经系统疾病、代谢疾病等疾病的药剂。

背景技术

神经肽 Y(本文称作 NPY)，是由 36 个氨基酸组成的肽，首先是由 Tatemoto 等人于 1982 年[Nature，296: 659(1982)]从猪脑中分离出来的，NPY 广泛地分布于中枢神经系统和外周神经系统，在神经系统中作为最丰富的肽之一起着多种作用。这就是说，NPY 在中枢神经系统的作用是开胃物质，通过调节各种激素的分泌或神经系统的作用，能够显著地促进脂肪的积累。已经知道在脑室内用 NPY 连续给药可引起肥胖症和以这些作用为基础的胰岛素耐受(International Journal of Obesity，vol. 19: 517(1995)；Endocrinology，vol. 133: 1753(1993))。另外，已知 NPY 具有中枢神经作用，例如抑郁、焦虑、精神分裂症、疼痛、痴呆等(Drugs，vol. 52,371(1996))。进一步的，在外周神经中，NPY 与去甲肾上腺素共存于交感神经末端,与交感神经系统的紧张度有关。已经知道 NPY 在外周系统给药会引起血管收缩和提高其它血管收缩物质如去甲肾上腺素的活性(British Journal of Pharmacology，vol. 95: 419(1988))。还有报道说作为交感神经刺激的结果，NPY 可能促进心脏肥大的发展(Proceeding National Academic Science USA，Vol. 97,1595(2000))。

另一方面，报道了 NPY 还与性激素和生长激素的分泌功能、性行为和生殖功能、胃肠蠕动、支气管收缩、炎症和乙醇依赖有关(Life Science，vol. 55,551(1994)；The Journal of Allergy and Immunology，vol.

101,S345(1998)； Nature，vol. 396,366(1998))。

由于 NPY 与 NPY 受体的结合，NPY 具有多种药理作用。其它与 NPY 有关的肽，包括肽 YY 和胰脏多肽也可以与 NPY 受体结合。已经知道这些药理作用至少由五种受体亚型在有或没有相互协同作用的情况下介导的。(Trends in Neuroscience，vol. 20,294 (1997))。

Y1：有报道说NPY Y1受体介导的中枢神经的作用包括明显的开胃作用(Endocrinology，vol. 137,3177(1996)；Endocrinology，vol. 141,1011(2000))。还报道了Y1 受体与焦虑和疼痛有关(Nature，vol. 259, 528 (1993)； Brain Research，vol. 859,361 (2000))。 此外，还有报道说，由于NPY在外周神经系统对血管收缩有很强的作用，从而可使血压升高也是由于Y1的作用(FEBS Letters，vol. 362,192 (1995); Nature Medicine，vol. 4,722 (1998))。

Y2：已知交感神经末端对各种神经递质释放的抑制作用是由NPY Y2 受体介导的(British Journal of Pharmacology，vol. 102,41(1991); Synapse，vol. 2,299(1988))。在外周神经中，NPY 直接引起血管或输精管狭窄，或通过控制各种神经递质释放而引起血管或输精管狭窄(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics，vol. 261, 863(1992)；British Journal of Pharmacology，vol. 100, 190(1990))。此外，在脂肪组织中抑制脂溶解也是已知的(Endocrinology，vol. 131,1970(1992))。另外，已有报道指出可在胃肠道中抑制离子的分泌(British Journal of Pharmacology，vol. 101 247(1990))。

另一方面，对中枢神经系统功能如记忆和焦虑的抑制作用也有报道(Brain Research，vol. 503,73(1989); Peptides，vol. 19,359(1998))。

Y3： 有报道指出 NPY Y3 受体主要处于脑干和心脏，并与血压和心率的调节有关(The Journal of Pharmacology and Experimental

Therapeutics，vol. 258,633(1991)；Peptides. vol. 11,545(1990))。另外，已知Y3 受体与肾上腺的儿茶酚胺分泌的控制有关(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics，vol. 244,468(1988)；Life Science，vol 50，PL7(1992))。

Y4： NPY Y4 受体对胰多肽具有高亲和力。由Y4介导的相关药理作用包括胰腺分泌和胃肠能动性的抑制(Gastroenterology，vol. 85,1411(1983))。另外，有报道指出 NPY 能够提高中枢神经系统中性激素的分泌(Endocrinology，vol. 140,5171(1999))。

Y5: 由NPY Y5 受体介导的作用包括饮食刺激和脂肪积累(Nature，vol. 382,168(1996))； American Journal of Physiology，vol. 277,R1428(1999))。有报道指出 NPY Y5受体还可介导某些CNS作用，如癫痫发作和癫痫、或疼痛和吗啡停药的综合征(Natural Medicine，vol. 3,761(1997); Proceeding Academic Science USA，vol. 96,13518(1999)；The Journal of Pharmacology and Experimental Therapetics，vol. 284,633(1998))。在外周神经中，有报道说 Y5 受体与NPY引起的利尿和 hypoglicemic 作用有关(British Journal of Pharmacology vol. 120,1335(1998); Endocrinology，vol. 139,3018(1998))。还有报道说症状加重的结果是NPY 可使心脏肥大增强(Proceeding National Academic Science USA，Vol. 97,1595(2000))。

通过在中枢或外周神经系统中与NPY受体结合而产生NPY的作用。因此，NPY 的作用可通过阻断与NPY受体的结合来防止。拮抗NPY与 NPY 受体结合的物质可用于预防或治疗各种与NPY有关的疾病，如心血管疾病(例如高血压、肾病、心脏病、血管痉挛)，中枢神经系统疾病(例如贪食症、抑郁、焦虑、癫痫发作、癫癎、痴呆、疼痛、酒精中毒、停药反应)，代谢疾病(例如肥胖症、糖尿病、激素异常)，性和生殖障碍，胃肠动力疾病，呼吸疾病，炎症、青光眼等(Trends in Pharmacological Sciences，15: 153(1994); Life Science,. 55，551(1994);

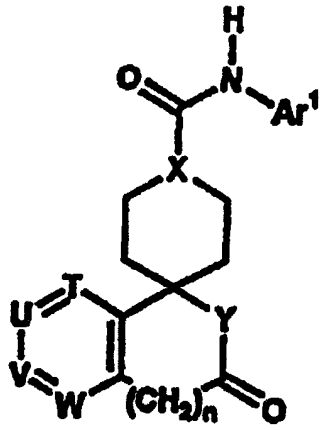
Drugs，vol. 52,371(1996)；The Journal of Allergy and Immunology，vol. 101,S345(1998)； Nature ， vol. 396,366(1998)； The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics，vol. 284,633(1998)； Trends in Pharmacological Science， vol. 20,104(1999)； Proceeding National Academic Science USA，vol. 97,1595(2000))。

最近，根据本发明人的研究结果，发现某些类型的NPY受体拮抗剂可用于预防或治疗血胆固醇过多、高脂血症和动脉硬化[国际专利申请公开WO99/27965]。

发明的公开

本发明的目的是提供一种显示了NPY拮抗作用的新药。

本发明的发明人发现了下述通式(I)化合物：



(I)

其中Ar^1 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、硝基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、环(低级)烷基、低级链烯基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、被氧代基任意取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2表示的基团；

Ar^2 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、氰基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、羟基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷氨基、二-低级烷氨基、低级烷酰基和芳基；

n 表示0或1；

Q 表示单键或羰基；

T，U，V 和 W 各自独立地表示氮原子或次甲基基团，该基团可有选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基的取代基，它们之中至少有两个基团表示所述的次甲基；

X 表示次甲基基团或氮；

Y 表示可被低级烷基取代的亚氨基，或氧；

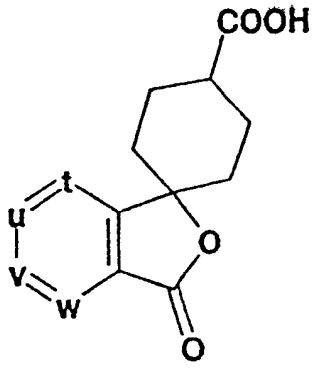
该化合物显示出NPY拮抗活性，可用作治疗各种与NPY有关疾病的治疗剂，从而完成了本发明。

本发明的化合物(I)可用于治疗与NPY有关的各种疾病，这些疾病例如是心血管疾病（例如高血压、肾病、心脏病、血管痉挛、动脉硬化），中枢神经疾病（例如贪食症、抑郁、焦虑、癫痫发作、癫痫、痴呆、疼痛、酒精中毒、停药反应），代谢疾病（例如肥胖症、糖尿病、激素异常、胆固醇过高、高血脂症），性和生殖机能障碍，胃肠疾病，呼吸疾病、炎症或青光眼等。

更具体地，本发明的化合物(I)可被用作贪食症、肥胖症、糖尿病等的治疗剂。

本发明涉及通式(I)化合物、其盐或酯，以及它们的生产方法和应用。

在另一实施方案中，本发明涉及生产通式(I)化合物的中间体，具体地说，本发明涉及由下述通式（VI-1）表示的化合物：



(VI-1)

其中 t，u，v 和 w 各自独立地表示氮原子或次甲基，该基团具有选自下述的取代基：卤素、低级烷基、低级烷氧基和任选被保护的羟基，它们之中至少有两个基团是所述的次甲基。

下面定义，并详细说明本发明说明书中所用的术语 。

“卤原子”是指氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

“低级烷基”是指C1-C6的直链或支链烷基基团，例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，异戊基，己基，异己基等。

“卤代(低级)烷基”是指在其可取代的任意位置上被1个、2个或2个以上，优选1-3个相同或不同的前述卤原子所取代的前述低级烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基、氯甲基、2-氯乙基、1,2-二氯乙基、溴甲基、碘甲基等。

“羟基(低级)烷基” 是指在其可取代的任意位置上被1个、2个或2个以上，优选1或2个羟基取代的前述低级烷基，例如羟基甲基，2-羟基乙基，1-羟基-1-甲基乙基，1,2-二羟基乙基，3-羟基丙基等。

“环(低级)烷基”是指C3-C6的环烷基，例如环丙基，环丁基，环

戊基，环己基等。

“低级链烯基” 是指C2-C6的直链或支链链烯基基团，例如乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，异丙烯基，3-丁烯基，2-丁烯基，1-丁烯基，1-甲基-2-丙烯基，1-甲基-1-丙烯基，1-乙基-1-乙烯基，2-甲基-2-丙烯基，2-甲基-1-丙烯基，3-甲基-2-丁烯基，4-戊烯基等。

“低级烷氧基” 是指C1-C6的直链或支链烷氧基基团，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，仲丁氧基，异丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，异戊氧基，己氧基，异己氧基等。

“卤代(低级)烷氧基” 是指在其可取代的任意位置上被1个、2个或2个以上，优选1-3个相同或不同的前述卤原子所取代的前述低级烷氧基基团，例如氟代甲氧基，二氟甲氧基,三氟甲氧基，2-氟乙氧基，1,2-二氟乙氧基，氯代乙氧基，2-氯乙氧基，1,2-二氯乙氧基，溴代甲氧基，碘代甲氧基等。

“低级烷硫基” 是指C1-C6的直链或支链烷硫基基团，例如甲基硫基，乙硫基，丙硫基，异丙硫基，丁硫基，仲丁硫基，异丁硫基，叔丁硫基，戊硫基，异戊硫基，己硫基，异己硫基等。

“低级烷酰基” 是指含有前述低级烷基的烷酰基基团，即C2-C7的烷酰基，例如乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，异戊酰基，新戊酰基等。

“低级烷氧羰基” 是指含有前述低级烷氧基的烷氧羰基基团，即C2-C7 的烷氧羰基基团，例如甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，异丙氧基羰基，丁氧羰基，异丁氧基羰基，叔丁氧基羰基，戊氧羰基等。

“被氧代基任意取代的低级亚烷基” 是指 C2-C6 的直链或支链亚烷基基团，在该基团可取代的任意位置上可被 1 个、2 个或 2 个以上，优选 1 个氧代基团所取代，例如亚乙基，三亚甲基，四亚甲基，五亚甲基，六亚甲基，1-氧代亚乙基，1-氧代三亚甲基，2-氧代三亚甲基,1-氧代四亚甲基，2-氧代四亚甲基等。

“芳基” 包括苯基，萘基等。

“杂芳基” 是指含有1个、2个或2个以上，优选1-3个相同或不同的选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的 5-或6-元单环的杂芳族基团，或是稠合的芳族基团；其中前述的单环杂芳族基团与前述的芳基基团稠合，或是前述相同或不同的单环杂芳族基团相互稠合，例如吡咯基，呋喃基，噻吩基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，异噻唑基，噁唑基，异噁唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，四唑基，噁二唑基，1,2,3-噻二唑基，1,2,4-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，1,2,4-三嗪基，1,3,5-三嗪基，吲哚基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并咪唑基，苯并噁唑基，苯并异噁唑基，苯并噻唑基，苯并异噻唑基，吲唑基,嘌呤基，喹啉基，异喹啉基，2,3-二氮杂萘基(phthalazyl)，naphthylidinyl，喹噁啉基，喹唑啉基，噌啉基,喋啶基，吡啶并[3,2-b]吡啶基等。

“低级烷氨基” 是指被前述低级烷基单取代的氨基，例如甲氨基，乙氨基，丙氨基，异丙氨基，丁氨基，仲丁氨基，叔丁氨基等。

“二-低级烷氨基” 是指被相同或不同的前述低级烷基二取代的氨基，例如二甲氨基，二乙氨基，乙基甲基氨基，二丙氨基，甲基丙基氨基，二异丙氨基等。

式(I)化合物的盐是指其可药用盐和普通盐，例如当化合物有羧基基团时，与羧基形成碱加成盐，当化合物有氨基或碱性杂环基时，与

氨基或碱性杂环基形成酸加成盐等。

上述碱加成盐包括与碱金属（例如钠，钾）；碱土金属（例如钙，镁）；铵或有机胺（例如三甲胺，三乙胺，二环己胺，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，普鲁卡因，N,N'-二苄基亚乙基二胺）等形成的盐。

上述酸加成盐包括与无机酸（例如盐酸，硫酸，硝酸，磷酸，高氯酸），有机酸（例如马来酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，抗坏血酸，三氟乙酸），磺酸（甲磺酸，羟乙基磺酸，苯甲磺酸，对甲苯磺酸）等形成的盐。

在式（I）化合物有羧基时，式(I)的酯是指与羧基形成的可药用酯和普通的酯，例如低级烷基（例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基，环丙基，环丁基，环戊基)酯，芳烷基（例如苄基，苯乙基)酯，低级链烯基(例如烯丙基，2-丁烯基)酯，低级烷氧基(低级)烷基（例如甲氧基甲基，2-甲氧基乙基，2-乙氧基乙基)酯，低级烷酰氧基(低级)烷基（乙酰氧基甲基，戊酰氧基-甲基，1-戊酰氧基乙基）酯，低级烷氧羰基(低级)烷基（例如甲氧羰基甲基，异丙氧羰基甲基）酯，羧基-(低级)烷基（例如羧甲基）酯，低级烷氧羰氧基-(低级)烷基（例如 1-(乙氧基羰氧基)乙基，1-(环己氧基羰氧基)乙基）酯，氨基甲酰氧基(低级)烷基（例如氨基甲酰氧基甲基）酯，苯并[c]呋喃酮基酯，(5-取代-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲基（例如(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲基）酯等。

“治疗剂”是指用于治疗和／或预防各种疾病的药物。

为了更详细地公开前述通式(I)化合物，采用优选的实施方案更详细地说明式(I)中使用的各种符号。

Ar^1 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、硝基、低

级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、环(低级)烷基、低级链烯基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、被氧代基任意取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2表示的基团；

“可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素、硝基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、环(低级)烷基、低级链烯基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、被氧代基任意取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2表示的基团”是指未取代的前述芳基或杂芳基，或在一个或多个任意可取代的位置上有取代基的前述芳基或杂芳基。所述的取代基可以相同或不同，并是1个、2个或2个以上，优选一或二个选自卤素、硝基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、环(低级)烷基、低级链烯基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、羧基、低级烷酰基、低级烷氧羰基、被氧代基任意取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2表示的基团的取代基；

作为上文所提及的取代基的卤原子优选包括氟原子、氯原子等。

作为上文所提及的取代基的低级烷基优选包括甲基，乙基，丙基，异丙基等。

作为上文所提及的取代基的卤代(低级)烷基优选包括二氟甲基，三氟甲基等。

作为上文所提及的取代基的羟基(低级)烷基优选包括羟甲基，2-羟乙基，1-羟基-1-甲基乙基等。

作为上文所提及的取代基的环(低级)烷基优选包括环丙基，环丁基等。

作为上文所提及的取代基的低级链烯基优选包括乙烯基，1-丙烯基，2-甲基-1-丙烯基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷氧基优选包括甲氧基，乙氧基等。

作为上文所提及的取代基的卤代(低级)烷氧基优选包括氟代甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷硫基优选包括甲硫基，乙硫基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷酰基优选包括乙酰基，丙酰基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷氧羰基优选包括甲氧羰基、乙氧羰基等。

作为上文所提及的取代基的被氧代基团任意取代的低级亚烷基优选包括1-氧代四亚甲基等。

作为上文所提及的取代基的由式-Q-Ar^2表示的基团中，Ar^2表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤原子、氰基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低基)烷基、羟基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、低级烷氨基、二-低级烷氨基、低级烷酰基和芳基；Q表示单键或羰基。

“可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤原子、氰基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低基)烷基、羟基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷硫基、低级烷氨基、二-低级烷氨基、低级烷酰基和芳基”是指未取代的前述芳基或杂芳基，或在一个或多个任意可取代的位置上具有取代基的前述芳基或杂芳基。前述取代基可以相同或

不同，并是一个或不少于2个，优选1个或2个选自卤原子、氰基、低级烷基、卤代(低级)烷基、羟基(低级)烷基、羟基、低级烷氧基、卤代(低级)烷氧基、低级烷氨基、二-低级烷氨基、低级烷酰基和芳基的取代基。

作为上文所提及的取代基的卤原子优选包括氟原子、氯原子等。

作为上文所提及的取代基的低级烷基优选包括甲基、乙基、丙基、异丙基等。

作为上文所提及的取代基的卤代(低级)烷基优选包括二氟甲基，三氟甲基等。

作为上文所提及的取代基的羟基(低级)烷基优选包括羟甲基，2-羟乙基，1-羟基-1-甲基乙基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷氧基优选包括甲氧基，乙氧基等。

作为上文所提及的取代基的卤代(低级)烷氧基优选包括氟代甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷氨基优选包括甲氨基、乙氨基等。

作为上文所提及的取代基的二-低级烷氨基优选包括二甲氨基、二乙氨基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷酰基优选包括乙酰基，丙酰基等。

作为上文所提及的取代基的芳基优选包括苯基等。

Ar^2 的取代基优选包括卤素，氰基，低级烷基，卤代(低级)烷基，羟基(低级)烷基，羟基，卤代(低级)烷氧基等；

Ar^2 中的芳基优选包括苯基等，以及其中的杂芳基包括咪唑基，吡啶基，苯并呋喃基，喹啉基等。

结果是，式-Q-Ar^2 表示的基团例如包括苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，2,3-二氟苯基，2,4-二氟苯基，3,5-二氟苯基，2-氯苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，2-氰基苯基，3-氰基苯基，4-氰基苯基，2-甲基苯基，3-甲基苯基，4-甲基苯基，2-氟-5-甲基苯基，3-氟甲基苯基，2-三氟甲基苯基，3-三氟甲基苯基，4-三氟甲基苯基，2-甲氧基苯基，3-甲氧基苯基，4-甲氧基苯基，3-氟-5-甲氧基苯基，3-氟甲氧基苯基，3-二氟甲氧基苯基，3-(2-羟乙基)苯基，3-羟甲基苯基，3-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基，3-羟基苯基，4-羟基苯基，2-咪唑基，1-乙基-2-咪唑基，1,2,4-噻二唑-5-基，1,3,4-噻二唑-2-基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-乙基-4-吡啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，4-苯并[b]呋喃基，5-苯并[b]呋喃基，7-苯并[b]呋喃基，2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基，5-喹啉基，6-喹啉基，8-喹啉基，苯甲酰基，2-吡啶基羰基等，并优选苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，3,5-二氟苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，3-氰基苯基，3-三氟甲基苯基，3-二氟甲氧基苯基，3-(2-羟基乙基)苯基，3-羟基苯基，4-羟基苯基，1-乙基-2-咪唑基，2-吡啶基，7-苯并[b]呋喃基，2-喹啉基，3-喹啉基，苯甲酰基，2-吡啶基羰基等。

Ar^1的取代基优选包括卤素，低级烷基，卤代(低级)烷基，低级链烯基，低级烷酰基，被氧代基团选择取代的低级亚烷基和式-Q-Ar^2 表示的基团等。

Ar^1 中的芳基优选包括苯基等，以及Ar^1 的杂芳基包括吡咯基，

咪唑基，吡唑基，噻唑基，噁唑基，异噁唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-噻二唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，1,2,4-三嗪基，苯并噁唑基，苯并噻唑基，喹啉基，吡啶并[3,2-b]吡啶基等。

因此，Ar^1 例如包括 3-氟苯基，4-氟苯基，3,4-二氟苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，3,4-二氯苯基，4-乙酰基苯基，5-氧代-5,6,7,8-四氢-2-萘基，4-乙酰基-3-三氟甲基苯基，4-(1-乙基-2-咪唑基)苯基，3-(2-吡啶基)苯基，3-(4-吡啶基)苯基，4-(2-吡啶基)苯基，4-(3-吡啶基)苯基，4-(2-乙基-4-吡啶基)苯基，4-(4-嘧啶基)苯基，4-苯甲酰基苯基，4-(2-吡啶基羰基)苯基，1-苯基-3-吡咯基，1-苯基-4-咪唑基，1-(2-氟苯基)-4-咪唑基，1-(3-氟苯基)-4-咪唑基，1-(4-氟苯基)-4-咪唑基，1-(2,3-二氟苯基)-4-咪唑基，1-(2,4-二氟苯基)-4-咪唑基，1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基，1-(3-氯苯基)-4-咪唑基，1-(2-氰基苯基)-4-咪唑基，1-(3-氰基苯基)-4-咪唑基，1-(4-氰基苯基)-4-咪唑基，1-(3-三氟甲基苯基)-4-咪唑基，1-[3-(2-羟乙基)苯基]-4-咪唑基，1-[3-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-4-咪唑基，1-(3-甲氧基苯基)-4-咪唑基，1-(2-二氟甲氧基苯基)-4-咪唑基，1-(3-二氟甲氧基苯基)-4-咪唑基，1-(4-二氟甲氧基-苯基)-4-咪唑基，1-(2-吡啶基)-4-咪唑基，1-(4-苯并[b]呋喃基)-4-咪唑基，1-(5-苯并[b]呋喃基)-4-咪唑基，1-(7-苯并[b]呋喃基)-4-咪唑基，1-(2-喹啉基)-4-咪唑基，1-(3-喹啉基)-4-咪唑基，1-(4-喹啉基)-4-咪唑基，1-(5-喹啉基)-4-咪唑基，1-(6-喹啉基)-4-咪唑基，1-(8-喹啉基)-4-咪唑基，1-苯基-3-吡唑基，5-苯基-3-吡唑基，1-苯基-4-吡唑基，1-(2-氟苯基)-3-吡唑基，5-(2-氟苯基)-3-吡唑基，5-(3-氟苯基)-3-吡唑基，1-(3-氟苯基)-4-吡唑基，1-(4-氟苯基)-3-吡唑基，5-(4-氟苯基)-3-吡唑基，5-(2-氯苯基)-3-吡唑基，5-(3-氯苯基)-3-吡唑基，5-(4-氯苯基)-3-吡唑基，5-(2-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基，5-(3-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基，2-甲基-5-苯基-3-吡唑基，5-(2-吡啶基)-3-吡唑基，5-(2-喹啉基)-3-吡唑基，5-(3-喹啉基)-3-吡唑基，4-苯基-2-噻唑基，5-苯基-2-噻唑基，5-(3-氯苯基)-2-噻唑基，5-(4-氯苯基)-2-噻唑基，5-(4-甲氧基苯基)-2-噻唑基，5-(2-吡啶基)-2-噻唑基，2-苯基-4-噻唑基，4-苯基-2-噁唑基，5-苯基-2-噁唑基，4-(2-氟甲氧基苯基)-2-噁

唑基，4-(3-氟甲氧基苯基)-2-噁唑基，5-苯基-3-异噁唑基，3-苯基-5-异噁唑基，3-(2-氯苯基)-5-异噁唑基，3-(3-氯苯基)-5-异噁唑基，3-(4-氯苯基)-5-异噁唑基，3-(2-吡啶基)-5-异噁唑基，2-苯基-1,2,3-三唑-4-基，5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基，5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基，5-(3-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基，5-(2-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基，5-(2-乙基-4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基，5-苯基-2-吡啶基，6-苯基-3-吡啶基，2-苯基-4-吡啶基，5-(2-吡啶基)-2-吡啶基，5-苯甲酰基-2-吡啶基，6-苯甲酰基-3-吡啶基，5-氯-2-吡嗪基，5-(2-甲基-1-丙烯基)-2-吡嗪基，5-乙酰基-2-吡嗪基，5-丙酰基-2-吡嗪基，5-苯基-2-吡嗪基，5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基，5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基，5-(1,2,4-噻二唑-5-基)-2-吡嗪基，5-(1,3,4-噻二唑-2-基)-2-吡嗪基，5-(2-吡啶基)-2-吡嗪基，5-(3-吡啶基)-2-吡嗪基，5-(5-嘧啶基)-2-吡嗪基，5-(3-喹啉基)-2-吡嗪基，5-苯甲酰基-2-吡嗪基，5-(2-吡啶基羰基)-2-吡嗪基，5-乙酰基-2-嘧啶基，5-乙酰基-3-甲基-2-嘧啶基，4-苯基-2-嘧啶基，5-苯基-2-嘧啶基，6-苯基-4-嘧啶基，2-苯基-5-嘧啶基，5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基，5-(4-氟苯基)-2-嘧啶基，5-(2-氯苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氯苯基)-2-嘧啶基，5-(4-氯苯基)-2-嘧啶基，5-(2-甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(2-氟甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氟甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(2-三氟甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-三氟甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(4-三氟甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(2-羟甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-羟甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(2-羟基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-羟基苯基)-2-嘧啶基，5-(2-甲氧基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-甲氧基苯基)-2-嘧啶基，5-(4-甲氧基苯基)-2-嘧啶基，5-(2-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基，5-(2-氟-5-甲基苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-嘧啶基，6-苯基-3-哒嗪基，6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基，5-氯-2-苯并噁唑基，5-氟-2-苯并噻唑基，4-甲基-2-苯并噻唑基，2-甲基-5-苯并噻唑基，4-甲氧基-2-苯并噻唑基，3-喹啉基，6-喹啉基，7-甲基-2-喹啉基，2-甲基-6-喹啉基，6-氯-2-喹噁啉基，吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基，7-氯吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基，7-甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基，7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基，7-二氟甲氧基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基，7-乙酰基吡啶并[3,2-b]

吡啶-2-基等，并优选3,4-二氯苯基，4-乙酰基苯基，5-氧代-5,6,7,8-四氢-2-萘基，4-乙酰基-3-三氟甲基苯基，4-(1-乙基-2-咪唑基)苯基，4-苯甲酰基苯基，4-(2-吡啶基羰基)苯基，1-苯基-3-吡咯基，1-苯基-4-咪唑基，1-(2-氟苯基)-4-咪唑基，1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基，1-(3-氯苯基)-4-咪唑基，1-(3-氰基苯基)-4-咪唑基，1-[3-(2-羟基乙基)苯基]-4-咪唑基，1-(3-二氟甲氧基苯基)-4-咪唑基，1-(7-苯并[b]呋喃基)-4-咪唑基，1-(2-喹啉基)-4-咪唑基，1-(3-喹啉基)-4-咪唑基，1-苯基-3-吡唑基，5-苯基-3-吡唑基，1-苯基-4-吡唑基，1-(3-氟苯基)-4-吡唑基，1-(4-氟苯基)-3-吡唑基，5-(4-氯苯基)-3-吡唑基，5-(3-喹啉基)-3-吡唑基，5-苯基-2-噻唑基，3-苯基-5-异噁唑基，5-(2-甲基-1-丙烯基)-2-吡嗪基，5-苯基-2-吡嗪基，5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基，5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基，5-(2-吡啶基)-2-吡嗪基，5-苯甲酰基-2-吡嗪基，5-苯基-2-嘧啶基，5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氯苯基)-2-嘧啶基，5-(3-三氟甲基-苯基)-2-嘧啶基，5-氯-2-苯并噁唑基，4-甲基-2-苯并噻唑基，7-甲基-2-喹啉基，7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基等，特别是1-苯基-3-吡唑基，5-苯基-3-吡唑基，5-苯基-2-吡嗪基，5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基，5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基，5-苯基-2-嘧啶基，5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基，5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基，7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基等。

n 表示 0 或1，0 是优选的。

T，U，V和W各自独立地表示氮原子或可被选自卤素，低级烷基，羟基和低级烷氧基的基团取代的次甲基，它们之中至少有两个是所述的次甲基。

“可被选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基的基团取代的次甲基” 是指未取代的次甲基，或是被选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基所取代的次甲基。

作为上文所提及的取代基的卤原子优选包括氟原子、氯原子等。

作为上文所提及的取代基的低级烷基优选包括甲基，乙基等。

作为上文所提及的取代基的低级烷氧基优选包括甲氧基，乙氧基等。

上文所提及的取代基优选包括卤素等。

T，U，V和W的优选模式例如包括T，U，V和W各自独立地表示任选具有前述的取代基的次甲基，取代基优选卤素；或T，U，V 和 W之一是氮原子。

X表示次甲基或氮。

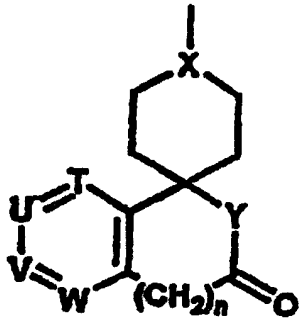
Y 表示可被低级烷基取代的亚氨基，或氧。

“可被低级烷基取代的亚氨基”是指未取代的亚氨基，或是被低级烷基取代的亚氨基。

前述的低级烷基优选包括甲基，乙基等。

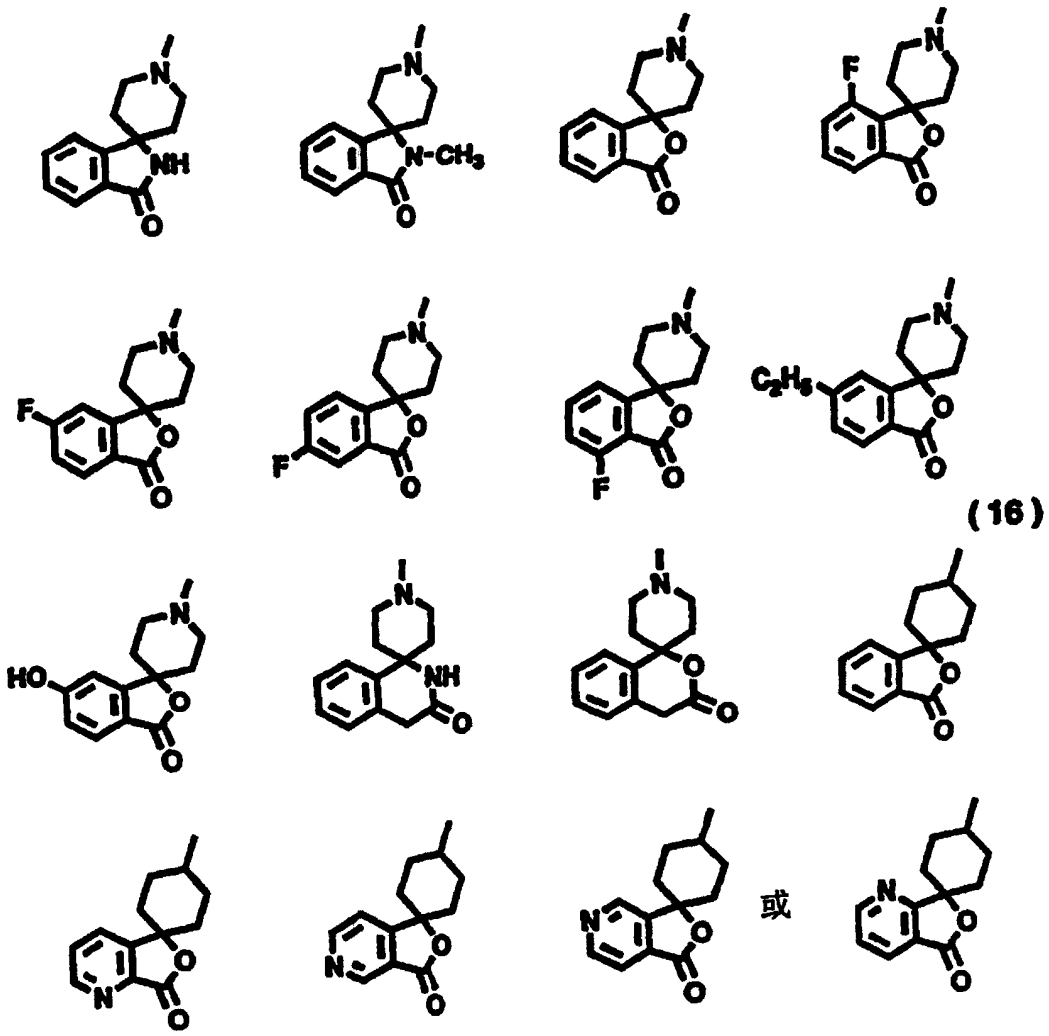
Y 优选是未取代的亚氨基或氧，特别是氧。

更详细的，式(15)表示的基团：



(15)

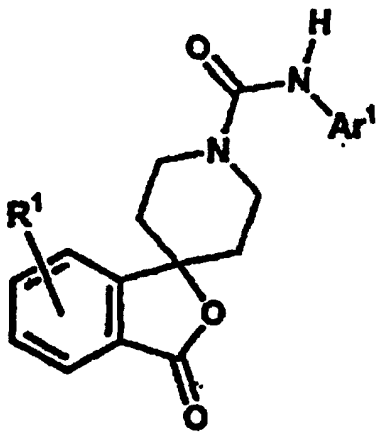
包括下述的式(16)表示的基团等：



(16)

或

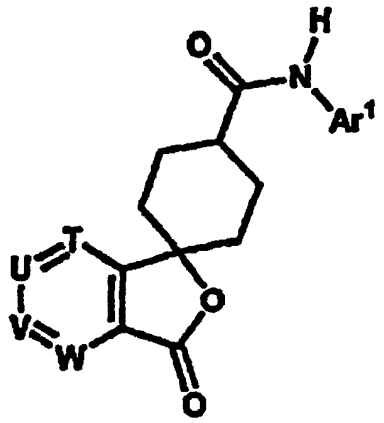
优选的通式(I)化合物例如是通式(I-a)化合物：



(I-a)

其中R^1表示氢原子或卤素，Ar^1具有上文定义；

或通式(I-b)化合物：



(I-b)

其中Ar^1，T，U，V和W 具有上文定义。

关于通式(I-a)化合物，优选的化合物例如是其中Ar^1 中的芳基是苯基，或Ar^1 中的杂芳基基团是咪唑基，吡唑基，异噁唑基，1,2,4-噻二唑基，吡嗪基，嘧啶基，喹啉基或吡啶并[3,2-b]吡啶基。

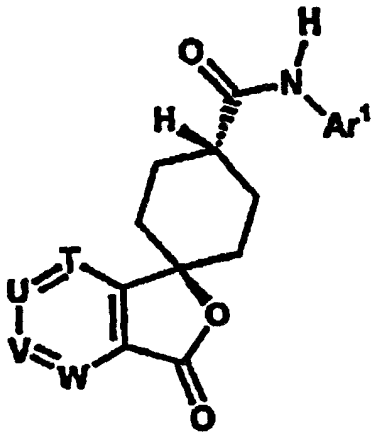
关于式(I-b)化合物，优选的化合物例如是其中 Ar^1 中的芳基是苯基，或 Ar^1 中的杂芳基基团是吡咯基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，噁唑基，异噁唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-噻二唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基或 1,2,4-三嗪基。

进一步的，关于通式(I-b)化合物，优选的化合物例如是其中T，U，V和W之一是氮原子的化合物，更优选的化合物例如是其中的V是氮原子并且T、U和W是未取代的次甲基的化合物。

本发明化合物可包括立体异构体，如光学异构体、非对映异构体和几何异构体，或由于多个取代基取代模式的不同而出现的互变异构体。本发明化合物包括所有的立体异构体，互变异构体和它们的混合物。

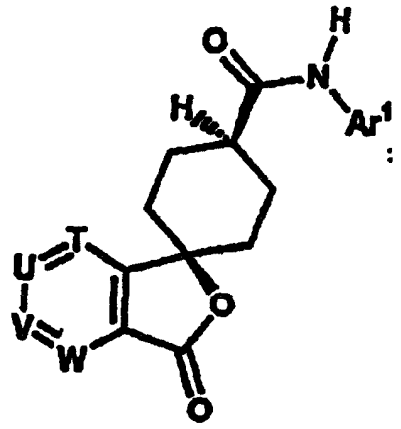
例如通式(I-b)化合物包括立体异构体，如通式(I-lb)表示的反式化

合物：



(I-1b)

和通式(I-2b)表示的顺式化合物：



(I-2b)

优选反式的形式。

在本发明的保护范围内还包括本发明具体化合物的多晶形物、水合物和溶剂化物。

在本发明的保护范围内还包括本发明化合物的前药。通常，这些前药是本发明化合物的官能衍生物，它们在体内很容易转化化为所需的化合物。因此，在本发明的治疗方法中，术语“给药”应该包括在治疗各种疾病时使用本发明具体公开的化合物，或者使用没有具体公开但在给患者用药后可以在体内转化成这些具体化合物的化合物。选择和制备适当的前药衍生物的常规方法如H. Bundgaard，Elsevier，1985，编辑出版的"Design of Prodrugs"所述，本文引用其全文作为参

考。这些化合物的代谢产物包括在生物环境中引入本发明化合物后所产生的活性物质。

通式(I)化合物的具体化合物例如是：

N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[异二氢吲哚-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异二氢吲哚-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(7-甲基-2-喹啉基)-3-氧代螺(异二氢吲哚-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(4-苯甲酰基苯基)-2-甲基-3-氧代螺[异二氢吲哚-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(4-苯甲酰基苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-N-(7-甲基-2-喹啉基)-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(4-乙酰基苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-[1-(2-喹啉基)-4-咪唑基]螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-氧代-5,6,7,8-四氢-2-萘基)螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-N-[5-(2-甲基-1-丙烯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-(3-苯基-5-异噁唑基)螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-[1-(7-苯并[b]呋喃基)-4-咪唑基]-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′甲酰胺，

N-[1-(3-二氟甲氧基苯基)-4-咪唑基]-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-[4-(2-吡啶基羰基)苯基]螺[异喹啉-1(2H),4′-哌

啶]-1′-甲酰胺，

N-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-[1-(3-氯苯基)-4-咪唑基]-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-苯基-2-噻唑基)螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-[5-(2-吡啶基)-2-吡嗪基]螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-N-(4-甲基-2-苯并噻唑基)-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(5-氯-2-苯并噁唑基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺(异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(7-甲基-2-喹啉基)-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-(3-苯基-5-异噁唑基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-(7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-(5-苯基-3-吡唑基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-[5-(4-氯苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-

1′-甲酰胺，

3-氧代-N-[5-(3-喹啉基)-3-吡唑基]螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-[5-(3-三氟甲基苯基)-2-嘧啶基]螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(5-(3-氯苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺(异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(7-二氟甲氧基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3-氧代-N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑基-3-基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-{1-[3-(2-羟基乙基)苯基]-4-咪唑基}-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-[4-(1-乙基-2-咪唑基)苯基]-3-氧代螺(异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-[1-(3-甲氧基苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺(异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

6-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺(异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

6-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

5-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

5-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

N-(4-苯甲酰基苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[1H-2-苯并吡喃基-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[1H-2-苯并吡喃基-1,4′-哌

啶]-1′-甲酰胺，

N-(5-苯甲酰基-2-吡嗪基)-3,4-二氢-3-氧代螺[1H-2-苯并吡喃基-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺，

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3′-氧代螺[环己烷1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-(1-苯基-4-咪唑基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-3-吡唑基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-N-[1-(2-氟苯基)-4-咪唑基]-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-N-(4-乙酰基-3-三氟甲基苯基)-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-3′-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-N-[1-(3-氰基苯基)-4-咪唑基]-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺，

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(3-苯基-5-异噁唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),l′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′,-

环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-l(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

N-[5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

N-[5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

4-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

7-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

6-乙基-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

6-羟基-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(4-苯基-2-噁唑基)螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(2-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),l′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋

喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(2-氟-5-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[4-(3-氟甲氧基苯基)-2-噁唑基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-羟基甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-(5-(3-羟基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺(6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-(5-(2-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-

环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基)-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-[2-苯基-4-吡啶基]螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡咯基)螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺(7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(3-氟苯基)-4-吡唑基]-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),l′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(5-苯基-3-异噁唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(6-苯基-3-吡啶基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺，

反式-3-氧代-N-(2-苯基-3-噻唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-

环己烷]-4′-甲酰胺,或

反式-3-氧代-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

在这些化合物中优选的化合物例如是:

3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

3-氧代-N-(7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺,

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-3′-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺,或

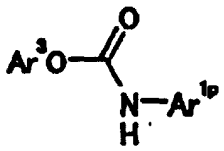
反式-3-氧代-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺。

制备本发明化合物的方法说明如下。

例如，本发明化合物(I)可按照下文所述的方法或实施例中所示的方法合成，但是这些实施方案都不能构成对本发明化合物(I)制备方法的限制。

生产方法 1

使通式(II)化合物：



(II)

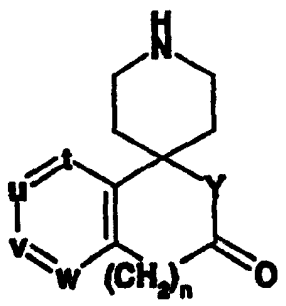
其中 Ar^{1p} 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自：卤素，硝基，低级烷基，卤代(低级)烷基，环(低级)烷基，低级链烯基，低级烷氧基，卤代(低级)烷氧基，低级烷硫基，低级烷酰基，低级烷氧羰基，式-Q^p-Ar^{2p} 表示的基团和任选被保护的任选被氧代基团、羟基(低级)烷基或羧基基团取代的低级亚烷基；

Ar^{2p} 表示可被取代的芳基或杂芳基，取代基选自卤素,氰基，低级烷基，卤代(低级)烷基，低级烷氧基，卤代(低级)烷氧基，二-低级烷基氨基，低级烷酰基，芳基和任选被保护的羟基(低级)烷基、羟基或低级烷基氨基基团；

Ar^3 表示可被卤素或硝基取代的苯基；

Q^p 表示单键或任选被保护的羰基；

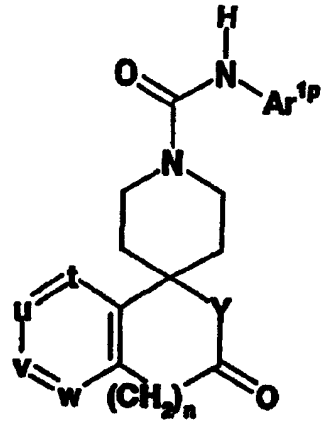
与下述通式(III)化合物进行反应：



(III)

其中 n，t，u，v，w 和Y 与上文定义相同；

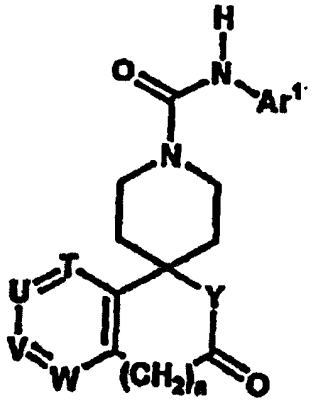
由上述反应得到通式(IV-1)化合物：



(IV-1)

其中Ar^{1p}，n，t，u，v，w 和 Y 与上文定义相同；

然后，可任选除去保护基团，得到(I-1)化合物：



(I-1)

其中 $Ar^{1'}$ n，T，U，V，W 和 Y 与上文定义相同。

该生产方法用于制备其中X为氮的通式(I)化合物，即(I-1)化合物。

如果反应物上有不参与反应的氨基、羟基、羧基、氧代基、羰基等基团时，反应应该在将氨基、羟基、羧基、氧代基、羰基等基团用氨基保护基、羟基保护基、羧基保护基、氧代基或羰基保护基保护之后进行，完成反应后再进行脱保护。

“氨基保护基”包括芳烷基(例如苄基，对甲氧基苄基，3,4-二甲氧基苄基，邻硝基苄基，对硝基苄基，二苯甲基，三苯甲基)；低级烷酰基(例如甲酰基，乙酰基，丙酰基,丁酰基，新戊酰基)；苯甲酰基；芳基烷酰基(例如苯乙酰基，苯氧基乙酰基)；低级烷氧羰基(例如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧基羰基，叔丁氧基羰基)；芳烷氧基羰基(例如苄基氧基羰基，对硝基苄基氧基羰基，苯乙氧基羰基)；低级烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基，叔丁基二甲基甲硅烷基)等，特别是乙酰基，新戊酰基，苯甲酰基，乙氧羰基，叔丁氧羰基等。

羟基保护基团包括低级烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基，叔丁基)；低级烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基，叔丁基二甲基甲硅烷基)；低级烷氧基甲基(例如甲氧基甲基，2-甲氧基乙氧基甲基)；四氢吡喃基；三甲基甲硅烷基乙氧基甲基；芳烷基(例如苄基，对甲氧基苄基，2,3-二甲氧基苄基，邻硝基苄基，对硝基苄基，三苯甲基)；酰基(例如甲酰基，乙酰基)等，特别是甲基，甲氧基甲基，四氢吡喃基，三苯甲基，三甲基甲硅烷基乙氧基甲基，叔丁基二甲基甲硅烷基，乙酰基等。

“羧基保护基团”包括低级烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基，叔丁基)；低级卤代烷基(例如 2,2,2-三氯乙基)；低级链烯基(例如2-丙烯基)；芳烷基(例如苄基，对甲氧基苄基，对硝基苄基，二苯甲基，三苯甲基)等，特别是甲基，乙基，叔丁基，2-丙烯基，苄基，对甲氧基苄基，二苯甲基等。

“氧代基或羰基保护基团” 包括缩醛或缩酮(例如乙二醇缩酮，三甲二醇缩酮，二甲二醇缩酮)等。

通式(II)化合物和通式(III)化合物的反应通常是以1摩尔式（II）化合物为基础，用等摩尔至过量摩尔的化合物(III)进行，优选使用等摩尔至1.5摩尔的化合物(III)。

该反应通常在惰性溶剂中进行，所使用的惰性溶剂优选例如是二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲亚砜或其混合物等。

上述反应优选在碱存在下进行，包括有机碱（例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶)或无机碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾)等。

以1摩尔式（II）化合物为基础，所用上述碱的量通常是等摩尔或过量摩尔数，优选使用1-5摩尔的碱。

该反应的反应温度通常在-30至200℃，优选在20至100℃。

反应时间通常为 5 分钟至 7 天，优选 30 分钟至 24 小时。

反应结束后，经过常规的处理可得到通式(IV-1)化合物的粗产物，如此得到的化合物(IV-1)可用常规方法纯化，或不进行纯化，如果需要，接着选择性进行氨基-、羟基-、羧基-、氧代基和羰基-保护基团的消除反应以得到通式(I-1)化合物。

保护基团的消除反应的进行依赖于所述保护基团的种类，目的化合物(I-1)的稳定性等，例如，通过文献中所描述的方法[Protective Groups in Organic Synthesis，T.W.Greene，John Wiley & Sons，(1981)]或与此类似的方法进行，例如用酸或碱进行溶剂分解，即例如用0.01摩尔至大大过量的酸，优选三氟乙酸、甲酸、盐酸等，或是等摩尔或大大过量的碱，优选氢氧化钾、氢氧化钙等；用金属配合物的氢化物等进行化学还原反应；或用钯一碳催化剂、阮内镍催化剂等进行催化还原反应。

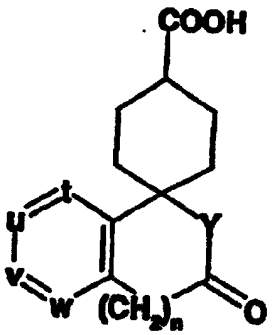
生产方法 2

通式(V)化合物：

Ar^{1P}-NH_2 (V)

其中Ar^{1P} 与上文定义相同；

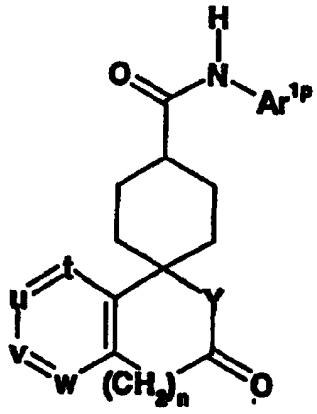
与下述通式（VI）的羧酸或其活性衍生物进行反应：



(VI)

其中n，t，u，v，w和Y与上文定义相同；

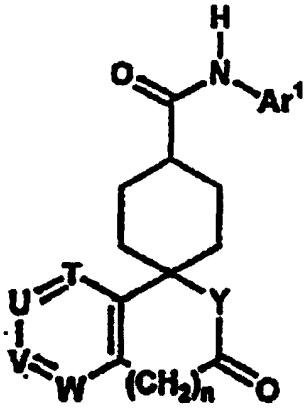
以得到通式(IV-2)化合物：



(IV-2)

其中Ar^{1P}，n，t，u，v，w 和 Y 与上文定义相同；

接着选择性地脱除保护基团得到通式(I-2)化合物：



(I-2)

其中Ar^1，n，T，U，V，W 和 Y 与上文定义相同。

该方法用于制备其中的X是次甲基的通式(I)化合物，即通式(I-2)化合物。

通式(V)化合物和通式(VI)的羧酸之间的反应通常是以1摩尔式（V）化合物为基础，用0.5摩尔至过量摩尔的羧酸(VI)进行，优选使用1摩尔至1.5摩尔的羧酸(VI)。

该反应通常在惰性溶剂中进行，所使用的惰性溶剂的实例优选例如是二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、吡啶或其混合物等。

上述反应优选在缩合剂存在下进行，缩合剂例如N,N′-二环己基碳化二亚胺、N,N′-二异丙基碳化二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲氨基)六氟磷酸磷鎓、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基六氟磷酸磷鎓、溴代三-(二甲氨基)六氟磷酸磷鎓、二苯基磷酰基叠氮化物、1,1′-羰基二咪唑等。

以1摩尔式（VI）化合物为基础，所用上述缩合剂的量通常是1摩尔或过量摩尔数，优选使用1-1.5摩尔。

该反应的反应温度通常在-50至100℃，优选在-20至50℃。

反应时间通常为 30 分钟至 7 天，优选 1 至 24 小时。

式(I-2)化合物也可由通式(V)化合物与羧酸(VI)的活性衍生物反应，而不是与羧酸(VI)反应来制备。

通式(VI)羧酸的活性衍生物包括酰卤、混合酸酐、活性酯、活性酰胺等。

通式(VI)羧酸的酰卤可由通式(VI)的羧酸与卤化剂按常规的方法进行反应获得。卤化剂包括硫酰氯、三氯化磷、五氯化磷、磷酰氯、三溴化磷、草酰氯、碳酰氯等。

通式(VI)羧酸的混合酸酐可由通式(VI)的羧酸与氯代碳酸烷基酯(氯代碳酸乙基酯)； 脂肪酸酰氯（例如新戊酰氯）等按常规的方法进行反应来制备。

通式(VI)羧酸活性酯可由通式(VI)羧酸与下述化合物按常规方法进行反应制得：N-羟基化合物（例如N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯甲酰亚胺、1-羟基苯并三唑）；酚化合物(例如 4-硝基酚、2,4-二硝基酚、2,4,5-三氯酚、五氯酚)等，上述反应在缩合剂(例如 N，N′-二环己基碳化二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺)存在下进行。

通式(VI)羧酸的活性酰胺可由通式(VI)羧酸与例如1,1′-羰基二咪唑、1,1′-羰基二(2-甲基咪唑)等按常规方法制备。

通式(V)化合物和通式(VI)羧酸的活性衍生物的反应通常是以1摩尔式（V）化合物为基础计算，采用0.5摩尔至过量摩尔，优选使用1-1.5摩尔的通式(VI)羧酸的活性衍生物进行。

该反应通常在惰性溶剂中进行，惰性溶剂的优选实例包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、吡啶或其混合物等。

上述反应可在无碱的情况下进行，但优选有碱存在以促进反应顺利进行。

上述碱包括有机碱（例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶）或无机碱（例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠）等。

以1摩尔式（V）化合物为基础计算，优选使用1摩尔至过量摩尔的碱，当上述碱是液体时，上述碱可作为溶剂使用。

该反应的反应温度通常在-50至100℃，优选在-20至50℃。

反应时间通常为 5 分钟至 7 天，优选 30 分钟至 24 小时。

通式(I-2)化合物可通过下述方法制备：如果反应结束后，产物含有保护基团，需要在脱保护后用常规方法处理反应混合物；或者，在产物没有保护基团的情况下，可用常规方法直接处理反应混合物。

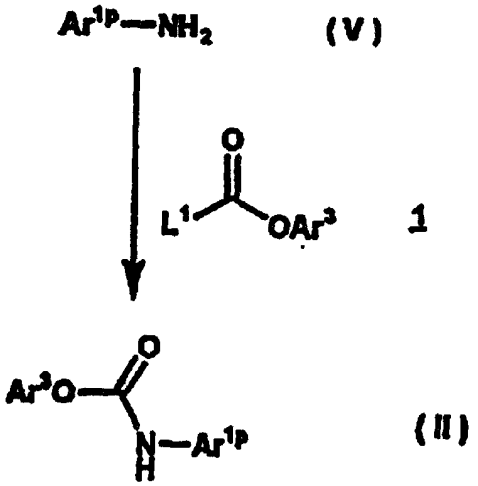
消除保护基团和后处理等可按前述生产方法1所述的方法进行。

通式(I-1)或(I-2)化合物很容易用常规分离技术分离和纯化，这些技术例如溶剂萃取、重结晶、柱色谱、制备性薄层色谱，或/和其它技术。

这些化合物可通过常规方法使之转化成可药用盐或酯，或者相反，用常规方法将盐或酯转化成游离化合物。

通式(II)，(III)，(V)或(VI)化合物可以买到，或者按照文献描述的方法制备[日本未审专利公开 No.94/263737-A，U.S.P 3301857，J. Org. Chem，40: 1427(1975)，国际专利申请公开WO95/28389 等]，或是与之类似的方法，或按照下文实施例所述的方法，或其选择性地结合进行制备。

生产方法 A



其中L^1表示卤素；Ar^{1P}和 Ar^3 与上文定义相同；

此方法是用于制备通式(II)化合物的方法。化合物(II)是通过使通式(V)化合物与通式 1 化合物按照此方法进行反应来制备的。

化合物(V)和化合物 1 之间的反应通常是以化合物(V)为基础，使用0.5摩尔至过量摩尔数，优选等摩尔至1.5摩尔的化合物 1 来进行。

该反应通常在惰性溶剂中进行，惰性溶剂的优选实例包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙醚、苯、甲苯、二甲基甲酰胺或其混合物等。

上述反应优选在碱存在下进行。所述的碱包括有机碱（例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶）或无机碱（例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠）等。

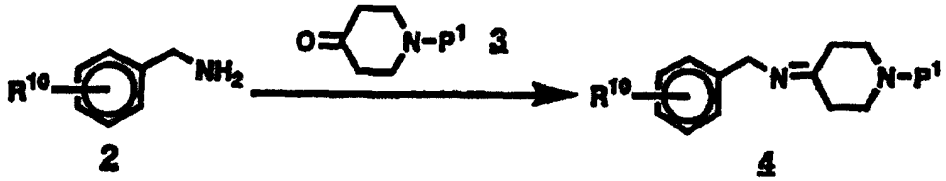
以1摩尔式（V）化合物为基础计算，优选使用等摩尔至过量摩尔的上述碱。当上述碱是液体时，也可作为溶剂使用。

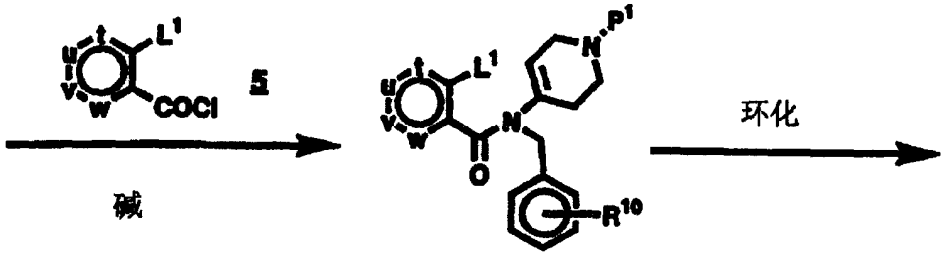
该反应的反应温度通常在-78至100℃，优选在-20至50℃。

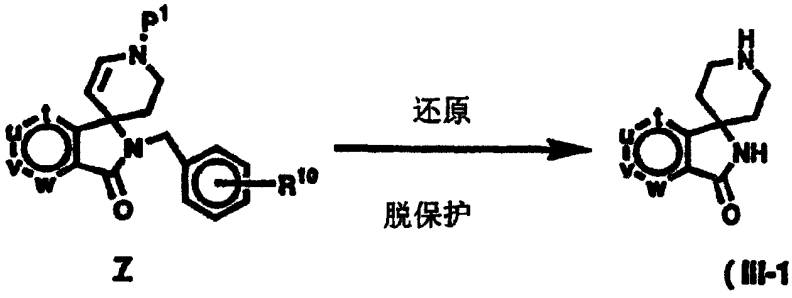
反应时间通常为 5 分钟至 7 天，优选 30 分钟至 24 小时。

式1所示化合物可以买到，或者按常规方法，或按照下文实施例所述的方法，或类似的方法，或其选择性结合的方法制备。

生产方法 B







其中P^1 表示氨基保护基团；

R^{10} 表示氢、硝基、低级烷基或低级烷氧基；

L^1，t，u，v和w 与上文定义相同。

此方法用于制备通式(III-1)化合物。化合物(III-1) 可用此方法制备：在该方法中通式2所示化合物与通式3所示化合物进行脱氢缩合，得到通式4所示化合物，该化合物与通式5所示化合物在碱存在下进行反应，得到通式6所示化合物，然后使通式6所示化合物通过分子内的Heck反应进行环化，得到通式7所示化合物，还原通式7所示化合物，并选择性地除去氨基保护基团P^1。

氨基保护基团P^1 包括前述生产方法1中所述的氨基保护基团。

通过通式2化合物与通式3化合物进行脱氢缩合制备通式4化合物的步骤通常在惰性溶剂中进行，所述的溶剂例如为苯、甲苯等。

反应温度优选为室温至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为30分钟至24小时。

由通式 4 化合物制备通式 6 化合物的步骤优选在惰性溶剂（例如苯、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺）中在碱（例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶）存在下进行。

反应温度优选为0℃至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为30分钟至24小时。

所谓的分子内Heck反应在有机化学领域是已知的，可用于由化合物 6 制备化合物 7 的步骤。

上述步骤通常在惰性溶剂（例如苯、甲苯、四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮）中在钯催化剂（例如乙酸钯、氯化钯）、膦配位体（例如三苯膦、三-2-呋喃膦）和碱（例如碳酸钾、三乙胺）存在下，和选择性地在添加剂（例如四乙基氯化铵）存在的情况下进行。

反应温度优选为室温至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为30分钟至24小时。

由通式 7 化合物制备化合物（III-1）的步骤中还原方法优选例如是催化还原反应。

催化还原通常在惰性溶剂（例如甲醇、乙醇、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸）中催化剂钯-碳存在下，并在1-50大气压的氢中进行反应。

反应温度优选为室温至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为30分钟至24小时。

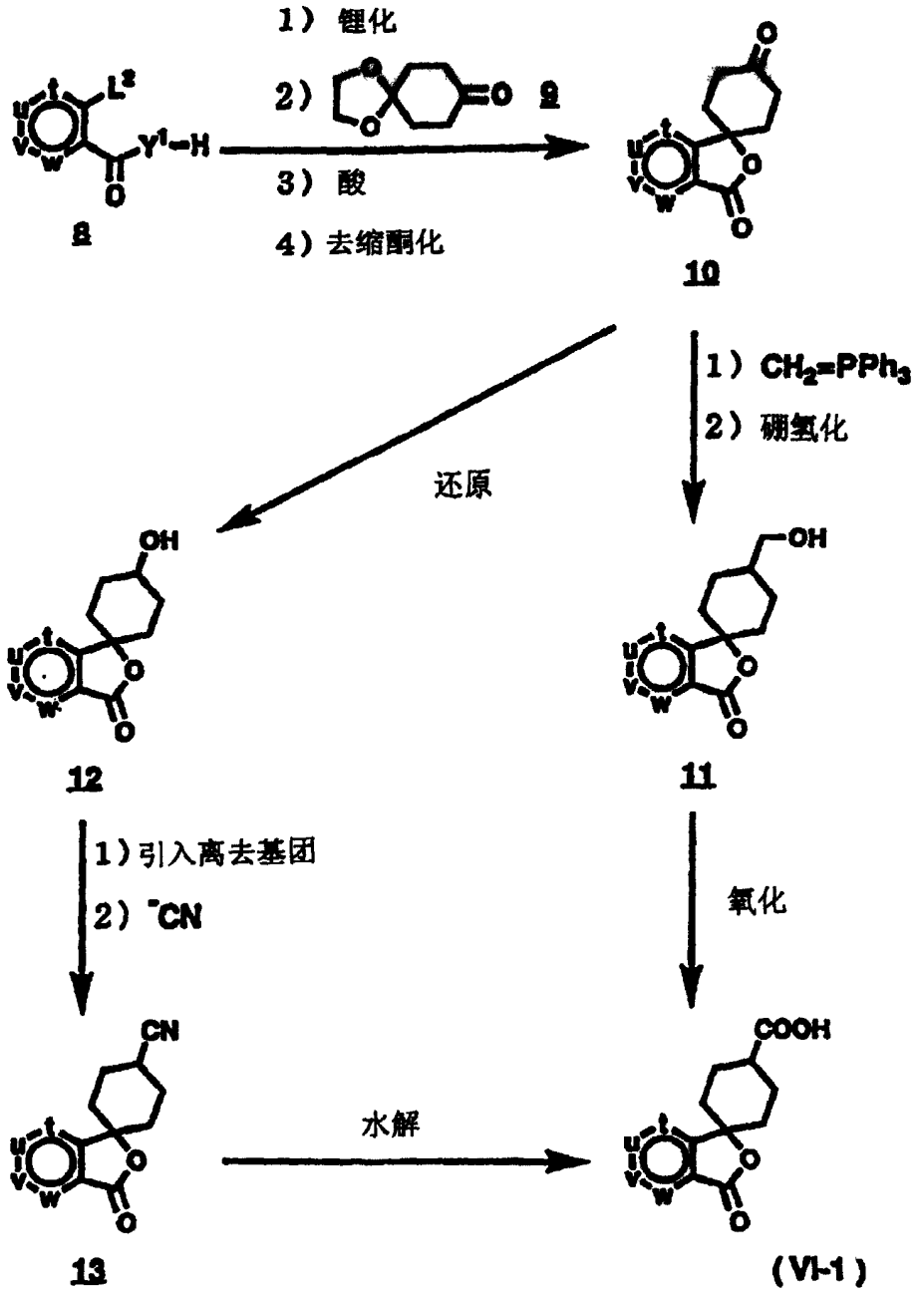
反应结束时，如果反应产物带有保护基团，消除保护基团后可得到化合物（III-1）。

保护基团的消除可按前述生产方法1所述的方法进行。

此步骤也可以通过消除化合物 7 的保护基团，接着还原所得到的化合物来进行。

通式2、3或5所示的化合物可以买到，或者可按常规方法，或按照下文实施例所述的方法，或类似的方法，或其选择性结合的方法制备。

生产方法 C



其中L^2表示氢或卤素；

Ph表示苯基；

Y^1表示氧或被低级烷基或芳基取代的亚氨基；

T，u，v和w 与上文定义相同。

此生产方法是制备通式（VI-1）化合物的方法。由通式（VI-1）

表示的化合物是新化合物，在文献中没有公开过。该化合物可被本发明的方法制备，即，使通式 8 化合物锂化，与化合物 9 反应，并用酸内酯化，接着进行去缩酮化的作用（deketalation），得到通式 10 化合物；以及1）在化合物 10 中引入亚甲基基团，接着进行硼氢化反应，得到通式化合物 11，使该化合物进行氧化反应；或2）使化合物 10 还原得到通式化合物 12，向该化合物引入离去基团，然后氰化，得到通式化合物 13，之后使化合物 13 的氰基水解。

在由化合物 8 制备化合物 10的步骤中，锂化通常如下进行：使化合物 8 与有机锂试剂（例如正丁基锂、2,2,6,6-四甲基-哌啶锂）在惰性溶剂（例如四氢呋喃、乙醚）中进行反应。

反应温度为在-120至0℃，优选在-100至-50℃，反应时间优选为1至4小时。

所得到的锂化产物与通式 9 的酮之间的反应通常在惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚)中进行。

反应温度优选为在-100℃至室温，反应时间优选为 10 分钟至 2 小时。

所得到的化合物可用酸（例如盐酸、硫酸）处理进行内酯化。

反应温度优选为在0℃至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为30分钟至8小时。

可将所得的内酯型化合物按常规方法进行去缩酮化反应而制备化合物10。

反应温度优选为50℃至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为1

小时至24小时。

用于将氧代基团转化成羟甲基的方法，在由有机化学领域是已知的，可用于由化合物 10 制备化合物 11 的步骤，该步骤通常是通过使化合物 10 与例如亚甲基三苯膦反应，引入亚甲基基团，接着再在惰性溶剂（例如苯、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、二甲基甲酰胺）中进行硼氢化。

在引入亚甲基和进行硼氢化的两个步骤中，反应温度优选为0℃至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为30分钟至8小时。

用于使羟甲基氧化成羧基的方法在有机化学领域是已知的，可用于由化合物 11 制备化合物（VI-1）的步骤，该步骤可使用氧化剂例如过碘酸钠和催化剂量的氯化钌，在惰性溶剂（例如苯、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺）中进行反应。

反应温度优选为0℃至所用溶剂的沸腾温度，反应时间优选为30分钟至8小时。

用于将氧代基还原为羟基的方法在有机化学领域是已知的，可用于由化合物 10 制备化合物 12 的步骤，该步骤通常用还原剂（例如硼氢化钠、硼氢化锂）和在惰性溶剂（例如水、甲醇、乙醇、四氢呋喃或其混合物）中进行。

反应温度优选为在-20℃至50℃，反应时间优选为10分钟至4小时。

用于将羟基转化为氟基的方法在有机化学领域是已知的，可用于由化合物 12 制备化合物 13 的步骤，该步骤通常是通过使化合物 12 与例如甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯等在碱（例如三乙胺、吡啶）存在下

进行反应，使羟基转化为离去基团，接着使得到的化合物与氰化物（例如氰化钠、氰化钾、氰化四乙基铵、氰化四丁基铵）进行反应。

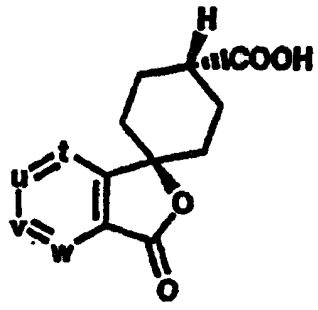
将羟基转化为离去基团的步骤通常在惰性溶剂（例如二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、二甲基甲酰胺）中进行。反应温度优选为在-20℃至室温，反应时间优选为10分钟至8小时。

与氰化物反应的步骤通常在惰性溶剂（例如四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜）中进行。反应温度优选为在50至120℃，反应时间优选为2至24小时。

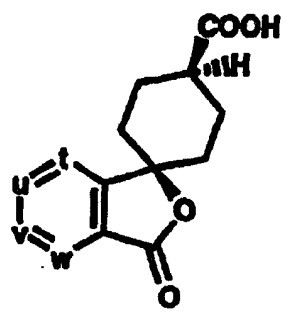
氰基水解在有机化学领域是已知的，可用于由化合物 13 的氰基水解制备化合物（VI-1）的步骤，该步骤通常用酸（例如盐酸、硫酸）或碱（例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙），在溶剂（例如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、水或其混合物）中进行反应。

反应温度优选为在50至所用溶剂的沸点，反应时间优选为1至48小时。

通式（VI-1）化合物有下述通式（VI-1-a）或（VI-1-b）表示的两种立体异构体：



(VI-1-a)



(VI-1-b)

其中 t，u，v 和 w 与上文定义相同。

这些立体异构体可按照常规方法如色谱、分步重结晶等由其混合物分离。

通式(VI-1-a)或(VI-1-b)化合物可由通式化合物 11、12 或 13 的立体异构体分离获得的中间产物制备。

通式化合物 8 或 9 可以买到，或者按常规方法，或按照下文实施例所述的方法，或类似的方法，或其选择性结合的方法制备。

本发明化合物作为药物的应用通过例如下述的关于 NPY 拮抗剂活性的描述得到了证明。

药理试验 1(NPY 结合抑制试验)

将编码的人 NPY Y5 受体的cDNA 序列[国际专利公开号WO96/16542]克隆至表达载体pcDNA3，pRc/RSV(Invitrogen Inc.制备)和 pCI-neo(Promega Inc.制备)。用阳离子化脂质体的方法[Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America，84:7413(1987)]将如此获得的表达载体转染至宿主细胞COS-7，CHO 和 LM(tk-)(American Type Culture Collection)，得到NPY Y5 受体表达细胞。

用表达NPY Y5受体的该细胞制备的膜样品与试验化合物和[^{125}I]肽YY(NEN)(20,000cpm)在试验缓冲溶液(25mM Tris 缓冲液，pH7.4，含有10mM 氯化镁，1mM苯基甲基磺酰氟，0.1%杆菌肽和 0.5% 牛血清白蛋白)中，于25℃温育2小时，然后通过玻璃过滤器GF/C过滤并用5mM含有0.3% BSA的Tris 缓冲溶液(pH7.4)洗涤。测定玻璃过滤器上的滤饼的放射性。测定在有1μM 肽YY 存在时的非特异性结合和试验化合物与特异性肽 YY 结合的50% 抑制浓度(IC50)[Endocrinology，131: 2090(1992)]。结果综合于表1。

[表 1]

NPY 受体结合抑制活性

化合物	IC50(nM)
实施例1	1.2
实施例9	0.72
实施例23	1.9
实施例26	2.5
实施例32	0.91
实施例44	1.5
实施例50	0.48
实施例55	0.59

如上所述，本发明化合物会抑制肽YY（NPY同系物）与NPY Y5受体的结合。

药理试验 2(对 bPP-诱导贪食行为的抑制作用)

将导管(外径0.8mm，内径0.5mm，长度10mm)立体定位地插入用戊巴比妥麻醉（一次腹膜内给药50mg/kg）的雄性SD大鼠(7-8 周龄，200-300g)右侧脑室，用有齿的树脂固定。导管顶部位于前囟后0.9mm，中线右1.2mm 和离脑表面的深度为 1.5mm，这样在将注射针插入导管时，针头深入导管顶部 2 mm，并到达侧脑室。在大约1周的恢复期后，在侧脑室中注射牛胰脏多肽(bPP，5μg/10μL/头，0.01M，pH7.4磷酸盐缓冲盐溶液，含有0.05% 牛血清白蛋白)。在施用bPP之前2小时，口服施用悬浮于0.5% 甲基纤维素的试验化合物，记录施用bPP 2小时后的食物消耗。

本发明化合物能显著的抑制在侧脑室给药 bPP(NPY 同系物)引起的食物消耗的增加。

通式（I）化合物可经口服或肠胃外给药，并可配制成为适于用药的形式，以提供用于治疗与NPY有关的各种疾病的药剂，这些疾病例如包括心血管疾病(例如高血压、肾病、心脏病、血管痉挛、动脉硬化)，中枢神经系统疾病(例如贪食症、抑郁、焦虑、癫痫发作、癫癎、痴呆、疼痛、酒精中毒、停药反应)，代谢疾病(例如肥胖症、糖尿病、激素异常、血胆固醇过多、高脂血症)，性和生殖障碍，胃肠动力疾病，呼吸疾病，炎症或青光眼等，优选治疗的疾病是贪食症、肥胖症、糖尿病等。 在临床应用中，本发明化合物可在与药学上可接受的添加剂一起按照常规的用药模式制成适当的制剂后用药。关于所述的添加剂，是药物制剂领域中常用的添加剂，例如明胶、乳糖、蔗糖、二氧化钛、淀粉、结晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、玉米淀粉、微晶蜡、白石蜡、甲硅酸铝酸镁、无水磷酸钙、柠檬酸、柠檬酸钠、羟丙基纤维素、山梨醇、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚山梨酯、蔗糖脂肪酸酯、聚氧乙烯、氢化蓖麻油、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁、轻质硅酸酐、滑石、植物油、苄醇、阿拉伯胶、丙二醇、聚烷基二醇、环糊精或羟丙基环糊精。

与所述添加剂的混合物可被制成固体制剂形式（例如片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂、栓剂）；或液体制剂形式（例如糖浆、酏剂、注射剂）。这些制剂可按照药物制剂领域已知的技术配制。液体制剂可以是溶解于或悬浮于水或其它所用的适当介质中的制剂形式，特别是注射制剂可溶解于或悬浮于生理盐水或葡萄糖溶液，如果需要，可任选有缓冲溶液和防腐剂。

这些制剂可含有0.1至 100 wt.%，优选1.0 至60 wt.% 的本发明化合物，还可以含有其它治疗活性的化合物。

本发明化合物可与其它治疗代谢疾病和／或饮食紊乱疾病的药剂联合使用。联合使用时各个组分可在整个疗程中于不同的时间分别给药，或同时分别给药，或以单一联合形式给药。因此，可以理解的是，

本发明包括所有这些同时或交替进行治疗的方案，对术语“给药” 可作出相应的解释。可以理解的是本发明化合物与其它用于治疗代谢疾病和／或饮食紊乱疾病的药剂联合的范围基本上包括与治疗代谢疾病和／或饮食紊乱疾病的任何药物组合物的任意结合方式。

当本发明化合物被用于临床时，用药的剂量和次数可根据性别、年龄、体重、症状的严重程度和所需治疗作用的种类和范围变化。成人的口服日剂量是0.01-100mg/kg，优选0.03-3mg/kg，或肠胃外给药为0.001-10mg/kg,，优选0.001-0.1mg/kg，可以单剂给药或分开的多剂给药。

本领域普通医生、兽医或临床医生很容易确定和开出处方，确定预防、治疗或终止疾病病程所需用的有效剂量。

实施本发明的最佳模式

下面给出的实施例更具体地说明了本发明，但不以任何形式限制本发明。

除非另有说明，熔点是用 MP-S3 Model(Yanagimoto Seisakusho 制造)测定的，在此说明书中公开的数据没有经过校正。

实施例 1

N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[异二氢吲哚-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺

(1)制备N-苄基-N-(1-叔丁氧基羰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-吲哚苯甲酰胺

溶于甲苯(20mL)的N-叔丁氧基羰基-4-哌啶酮(1.11g)和苄胺(597mg)的混合物在100℃搅拌3小时，然后浓缩。在残余物中加入甲苯(30mL)、邻吲哚苯甲酰氯(1.13g)和 三乙胺(0.70g)，混合物在80℃搅拌2小时。将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用无水Na_2SO_4干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1至1/2)，得到目的化合物(2.44g)。

(2)制备2-苄基-1′-叔丁氧基羰基-1′,6′-二氢-螺[1H-异吲哚-1,4′(5′H)-吡啶]-3(2H)-酮

将N-苄基-N-(1-叔丁氧基羰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-碘代苯甲酰胺(2.4g)溶于乙腈，加入乙酸钯(80mg)、三苯膦(187mg)、无水K_2CO_3(987mg)和氯化四乙胺(591mg)，并在80℃搅拌6小时。将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用无水Na_2SO_4干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至1/2)，得到目的化合物(1.64g)。

(3)制备2-苄基-1′-叔丁氧羰基螺[1H-异吲哚-1,4′-哌啶]-3(2H)-酮

向2-苄基-1′-叔丁氧基羰基-1′,6′-二氢-螺[1H-异吲哚-1,4′(5′H)-吡啶]-3(2H)-酮(1.0g)的氯仿(20mL)溶液中，加入三氟乙酸(20mL)，混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物，残余物溶于甲醇，在20%钯碳存在下，于1大气压的氢气中，用4M 盐酸/乙酸乙酯氢化14小时。过滤除去催化剂，浓缩滤液。向残余物中，加入1N氢氧化钠水溶液(5mL)、二-叔丁基碳酸氢酯(655mg)和二噁烷(10mL)，混合物于室温搅拌4小时。将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯萃取。有机层用无水Na_2SO_4干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至1/2)，得到目的化合物(200mg)。

(4)制备螺[1H-异吲哚-1,4′-哌啶]-3(2H)-酮盐酸盐

将2-苄基-1′-叔丁氧羰基螺[1H-异吲哚-1,4′-哌啶]-3(2H)-酮(200mg)加入处于液氨(10mL)的金属钠(235mg)之中，混合物搅拌30分钟。向反应混合物中加入甲醇，用饱和氯化铵水溶液中和，用乙酸乙酯萃取。有机层用无水Na_2SO_4干燥和浓缩。残余物溶于甲醇，与4M盐酸/乙酸乙酯于50℃一起搅拌1小时。浓缩反应溶液，得到目的化合物(591mg)。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6, δ ppm): 1.70-1.90(2H, m), 2.00-2.20(2H,m), 3.00-3.20(2H,m), 4.20-4.40(2H, m), 7.40(1H, d, J=7.5Hz), 7.51(1H, t, J=7.5Hz), 7.59(1H, t, J=7.5Hz), 7.84(1H d, J-7.5Hz).

(5)制备 N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯基酯

于0℃下，向溶解于吡啶(50mL)的4-氨基二苯酮(1.97g)中，加入

氯代碳酸苯酯(1.38g)，在室温搅拌混合物1小时。将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯萃取。有机层用无水Na_2SO_4干燥和蒸发。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至1/2)，得到目的化合物(3.1g)。

(6)制备N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[异二氢吲哚-1,4'-哌啶]-1'-甲酰胺

于80℃下，将螺[1H-异吲哚-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮盐酸盐(48mg)、三乙胺(0.14mL)和N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯基酯(58mg)的混合物在氯仿中搅拌2小时。将反应混合物倾入水中，用氯仿萃取。有机层用无水Na_2SO_4干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至1/2)，用乙醚－己烷结晶后得到目的化合物(49mg)，其为无色晶体(熔点253℃)。

实施例 2 和 3 的化合物可用与实施例 1－（6）类似的方法获得，只是用相应的材料分别代替其中的实施例 1－（6）所用的 N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯基酯。

实施例 2

3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异二氢吲哚-1,4'-哌啶]-1'-甲酰胺

熔点 286-287℃

实施例 3

N-(7-甲基-2-喹啉基)-3-氧代螺[异二氢吲哚-1,4'-哌啶]-1'-甲酰胺

熔点194-196℃

实施例 4

制备N-(4-苯甲酰基苯基)-2-甲基-3-氧代螺[异二氢吲哚-1,4'-哌啶]-1'-甲酰胺

该目的化合物可用与实施例 1－（6）类似的方法获得，只是用 2-甲基螺[1H-异吲哚-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮盐酸盐代替螺[1H-异吲哚-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮盐酸盐。

熔点 154-156℃

实施例 5

制备 N-(4-苯甲酰基苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-3(4H)-酮盐酸盐(30mg)和N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯酯(37mg)溶解于二甲亚砜(2mL)，与10N氢氧化钠水溶液(12μL)于室温一起搅拌30分钟。将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯(20mL)萃取。有机层用水(20mL)和饱和盐水溶液(20mL)洗涤，然后用无水Na_2SO_4干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至1/2)，用氯仿－丙酮（1:3）重结晶后得到目的化合物(81mg)，其为无色晶体(熔点241-243℃)。

实施例6-21的化合物可以类似于实施例1-(6)或实施例5 的方法制备，采用与目的化合物相应的螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-3(4H)-酮盐酸盐和氨基甲酸苯酯衍生物作原料。

实施例 6

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异喹啉-1(2H)-4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 237-239℃

实施例 7

3,4-二氢-N-(7-甲基-2-喹啉基)-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 216-218℃

实施例 8

N-(4-乙酰基苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点>300℃

实施例 9

3,4-二氢-3-氧代-N-[1-(2-喹啉基)-4-咪唑基]螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 264-266℃

实施例 10

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-氧代-5,6,7,8-四氢-2-萘基)螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 220.5-222.2℃

实施例 11

3,4-二氢-N-[5-(2-甲基-1-丙烯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 232.9-236.5℃

实施例 12

3,4-二氢-3-氧代-N-(3-苯基-5-异噁唑基)螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 239-241℃

实施例 13

N-[1-(7-苯并[b]呋喃基)-4-咪唑基]-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 192-194℃

实施例 14

N-[1-(3-二氟甲氧基苯基)-4-咪唑基]-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 161-163℃

实施例 15

3,4-二氢-3-氧代-N-[4-(2-吡啶基羰基)苯基]螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 162-164℃

实施例 16

N-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点>300℃

实施例 17

N-[1-(3-氯苯基)-4-咪唑基]-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 255-258℃

实施例 18

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-苯基-2-噻唑基)螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点>300℃

实施例 19

3,4-二氢-3-氧代-N-[5-(2-吡啶基)-2-吡嗪基]螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 223-225℃

实施例 20

3,4-二氢-N-(4-甲基-2-苯并噻唑基)-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 144-146℃

实施例 21

N-(5-氯-2-苯并噁唑基)-3,4-二氢-3-氧代螺[异喹啉-1(2H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 256-258℃

实施例 22

制备 N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

将螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮盐酸盐(48mg)、N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯基酯(58mg)和三乙胺(0.14mL)在氯仿(5mL)中的混合物在80℃ 搅拌2小时。将反应混合物倾入水中，用氯仿(20mL)萃取。有机层用饱和盐水溶液(20mL)洗涤，然后用无水Na_2SO_4 干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至1/2)，用乙醚－己烷重结晶后得到目的化合物(81mg)，为无色晶体(熔点161-163℃)。

实施例 23

制备 3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

(1)制备 N-(5-苯基-2-吡嗪基)氨基甲酸苯基酯

于0℃，将氯代碳酸苯基酯(15.05 mL)加入2-氨基-5-苯基吡嗪(17.12 g)的吡啶(200 mL)溶液。混合物于室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水(200 mL)和乙醚(200 mL)。搅拌后得到含有目的化合物结晶的悬浮液。过滤收集结晶，再用乙醚(50 mL)洗涤，然后减压干燥得到目的化合物(24.57g)，为无色结晶(熔点192-198℃，分解)。

(2)制备 3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺(结晶形式 A)

于 80℃，将螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮盐酸盐(6.24 g，26.6 mmol)、N-(5-苯基-2-吡嗪基)氨基甲酸苯基酯(7.59 g，26.0 mmol)和 三

乙胺(18 mL，180 mmol)于氯仿(200 mL)中的混合物搅拌 3 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)洗涤。在有机层用 10% 柠檬酸水溶液(100 mL)、1N 氢氧化钠水溶液(100 mL)和饱和盐水溶液(100 mL)洗涤之后，有机层用无水 Na_2SO_4 干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/2)，得到目的化合物，为无色固体。将该固体用乙醚(30 mL)洗涤，得到目的化合物(8.23g)，为粗品结晶。将该结晶溶解于热的乙酸乙酯(300 mL)，在蒸馏除去约 100 mL 乙酸乙酯后，出现白色的悬浮液。此时停止蒸馏，使整个液体冷却，并于室温保持 14 小时。过滤收集形成的无色菱形结晶，用庚烷(20 mL)洗涤。于 50 ℃将得到的结晶真空干燥 6 小时。得到目的化合物(结晶形式 A)(5.17g)，为无色菱形结晶(熔点 210-211℃)。

X-射线粉末衍射图

2θ (度)	强度 (cps)
8.160	4135
9.600	2607
11.680	1372
14.620	194
15.320	1505
15.620	1321
15.880	2687
16.080	1711
16.420	3174
17.940	1036
19.100	6232
19.600	878
20.280	206
20.860	813
21.300	3360
22.020	328
22.740	1498
23.460	3782
23.820	549
24.420	1915
24.880	474
25.840	1329
26.360	515
28.480	433
29.260	248
30.860	692
32.140	246
34.300	112
39.160	163

上述 X-射线粉末衍射图分析数据由 RINT1100(由 Rigaku International Corporation 制造)获得，分析方法如下：

X-射线辐射源：Cu

管压：40kV

管电流：30mA

单色滤光器：自动单色滤光器

单色接收槽：0.60 mm

测角计：宽角测角计

扫描梯度：0.02 度

扫描速度：2.00 度/分钟

发散槽(DS)：1 度

散射槽：1 度

接收槽：(RS): 0.15 mm

测量温度：室温

(3)制备 3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺(结晶形式 A)—另一制备方法

将由上述方法（2）制备的粗品结晶(2 g)加热溶解于四氢呋喃(20 mL)。在确定已经完全溶解后，将混合物静置冷却至室温。将庚烷(27 mL)滴加到四氢呋喃溶液中，然后在室温下搅拌 15 小时。过滤收集得到的无色结晶，用庚烷(5 mL)洗涤并在 30℃真空干燥 15 小时，得到上述鉴定的化合物，为结晶形式 A(1.82 g)。

(4)制备 3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺(结晶形式 B)

将由上述方法（2）制备的粗品结晶(2g)加热溶解于二甲基甲酰胺(6 mL)。在确定已经完全溶解后，在 80℃向得到的混合物中滴加入水(13 mL)，将混合物冷却至室温，接着搅拌 15 小时。室温下过滤收集得到的无色结晶，用庚烷(5 mL)洗涤并在室温真空干燥 15 小时，得到 1.78g 上述鉴定的化合物，为无色菱形的结晶形式 B(熔点：208℃，用熔点 B-545 测定，由 Buchi Company 提供，未经校正)。

X-射线粉末衍射图

2θ (度)	强度 (cps)
7.300	211
9.540	555
13.340	619
14.320	848
14.680	2435
15.620	7792
15.980	2307
16.400	6800
19.280	781
19.620	3137
19.920	1954
20.280	2234
20.900	4008
23.000	2311
24.060	3362
24.760	3598
25.300	953
25.880	3117
26.160	632
26.620	461
26.900	426
27.540	584
28.920	312
31.400	546
31.780	247
33.320	270
38.440	357
39.140	307
39.660	103

上述 X-射线粉末衍射图分析数据是用与实施例 23（2）的相同条件测定的。

(5)制备 3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺(结晶形式 C)

将由上述方法（2）制备的粗品结晶(2g)加热溶解于四氢呋喃(20mL)。在确定已经完全溶解后，将溶液冷却至-30℃，向该四氢呋喃溶液中滴加庚烷(30mL)，接着于-30℃搅拌1小时。过滤收集得到的无色结晶，用庚烷(5 mL)洗涤并在室温真空干燥15小时，得到1.90g上述鉴定的产物（一四氢呋喃溶剂化物，结晶形式 C），为无色的细颗粒。

X-射线粉末衍射图

2θ(度)	强度(cps)
5.940	1209
7.680	7150
11.420	1480
13.180	2032
14.240	1859
14.840	623
15.460	2629
16.580	2244
16.800	4076
17.960	706
18.640	2479
20.340	296
21.260	699
21.680	839
22.220	642
23.040	2515
24.000	1355
25.220	467
26.500	850
27.160	840
27.640	1078
28.780	389
30.940	283
34.200	267

上述X-射线粉末衍射图分析数据是用与实施例23（2）的相同条件测定的。

(6)制备 3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌

啶]-1′-甲酰胺(结晶形式 D)

螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮盐酸盐(515mg)和 N-(5-苯基-2-吡嗪基)氨基甲酸苯基酯(583 mg)溶解于二甲亚砜(2.6 mL)，接着向其中滴加二甲基苄基胺(0.33 mL)。将得到的混合物的温度提高到 50℃，并搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温，向其中滴加乙腈/水(1:2)混合物溶液(7.8 mL)。在加入了 0.2 mL 上述混合溶液时，加入晶种。得到的混合物于室温搅拌 6 小时。过滤收集得到的无色结晶，用乙腈/水(1:1)洗涤并在室温下真空干燥 15 小时，得到上述鉴定的化合物(793 mg)，为粗制的无色结晶。将通过重复上述方法得到的粗制结晶(26 g)悬浮于水-饱和的乙酸异丙基酯(143 mL)中。向该混合物中加入晶种，在室温搅拌 18 小时。过滤收集得到的结晶，用乙酸异丙基酯(20 mL)洗涤并于 30℃真空干燥 15 小时，得到结晶形式 D 的上述鉴定的化合物（25.2g），为无色结晶(熔点：206℃，用熔点 B-545 测定，Buchi Company 提供，未经校正)。

X-射线粉末衍射数据

2θ(度)	强度(cps)
9.680	337
10.260	1796
11.480	1921
11.800	2608
12.580	2119
13.160	5843
13.900	1413
15.440	4091
15.660	4780
16.520	1853
17.520	298
19.320	1748
20.220	4858

20.660	2115
21.020	1063
21.480	493
21.820	856
22.280	947
22.700	2126
23.140	13619
23.640	502
24.460	3174
25.400	1919
26.060	1306
26.580	860
26.960	337
28.040	1036
28.620	188
29.080	852
30.160	328
30.880	617
31.820	728
37.460	315

上述X-射线粉末衍射图分析数据是用与实施例23（2）的相同条件测定的。

(7)制备3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺(结晶形式 B)—另一制备方法

将由上述方法（6）制备的粗制结晶(26g)悬浮于乙腈(260mL)。向混合物中加入上述方法（4）制备得到的晶种，于室温搅拌24小时。过滤收集得到的结晶，用乙腈(50mL)洗涤并在30℃真空干燥15小时，得到上述鉴定的结晶形式 B的产品（25.5g）。

用类似于实施例 22 的方法，制备得到实施例 24-39 的化合物，

只是各自用相应的原料代替实施例 22 中所用的 N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯基酯。

实施例 24

N-(7-甲基-2-喹啉基)-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 178-180℃

实施例 25

3-氧代-N-(3-苯基-5-异噁唑基)-螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 239-242℃

实施例 26

3-氧代-N-(7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)-螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 246-248℃

实施例 27

3-氧代-N-(5-苯基-2~嘧啶基)-螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 211-214℃

实施例 28

3-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 251-254℃

实施例 29

3-氧代-N-(5-苯基-3-吡唑基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰

胺

熔点 160-165℃

实施例 30

N-[5-(4-氯苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 255-258℃

实施例 31

3-氧代-N-[5-(3-喹啉基)-3-吡唑基]螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 253-257℃

实施例 32

N-[5-(3-氯苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 122-125℃

X-射线粉末衍射图

2θ(度)	强度(cps)
4.96	5335
9.94	2512
13.82	1020
14.56	555
14.64	565
14.94	1705
16.14	1067
16.66	2260
17.12	1668
17.60	1420

17.92	590
19.40	447
19.80	788
19.94	627
20.42	1057
21.00	963
21.80	1698
22.06	2397
22.36	1235
23.96	555
24.16	632
24.32	402
25.08	1603
25.38	538
26.82	647
27.06	1345
27.84	1073
28.80	465
28.86	493
29.42	752
30.30	1015
30.74	850
34.16	422
38.12	918
42.36	625
43.88	528

上述 X-射线粉末衍射图分析数据由 RINT2100 Ultima+ System(2KW)(由 Rigaku International Corporation 制造)测得，分析方法如下：

X-射线辐射源：Cu

管压：40kV

管电流：30mA

单色滤光器：自动单色滤光器

单色接收槽：0.15 mm

测角计：水平测角计 I

扫描梯度：0.02 度

扫描速度：2.00 度/分钟

发散槽(DS)：1 度

散射槽：1 度

接收槽(RS)： 0.15 mm

测量温度：室温

实施例 33

3-氧代-N-[5-(3-三氟甲基苯基)-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 190-192℃

实施例 34

N-[5-(3-氯苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 126-128℃

实施例 35

N-(7-二氟甲氧基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 193℃

实施例 36

3-氧代-N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌

啶]-1′-甲酰胺

熔点 239-241℃

实施例 37

N-{1-[3-(2-羟基乙基)苯基]-4-咪唑基}-3-氧代螺([异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 99-100℃

实施例 38

N-[4-(1-乙基-2-咪唑基)苯基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 221-223℃

实施例 39

N-[1-(3-甲氧基苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 208-210℃

实施例 40

制备 6-氯-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

6-氟螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮盐酸盐(64mg)、N-(5-苯基-2-吡嗪基)氨基甲酸苯基酯(73mg)和三乙胺(174 μL)在氯仿(5mL)中的混合物于 80℃搅拌 2 小时。将反应混合物倾入水中，用氯仿(20mL)萃取。有机层用饱和盐水 (20mL) 洗涤，然后用无水 Na_2SO_4 干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至 1/2)并用乙醚-己烷重结晶得到目的化合物(101mg)，为无色结晶(熔点 222-224℃)。

实施例 41

制备 6-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌

啶]-1′-甲酰胺

此目的化合物可用与实施例 40 类似的方法制备，用 N-(5-苯基-2-嘧啶基)氨基甲酸苯基酯代替实施例 40 中所用的 N-(5-苯基-2-吡嗪基)氨基甲酸苯基酯。

熔点 176-178℃

实施例 42

制备 5-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

5-氟螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮盐酸盐(64mg)、N-(5-苯基-2-吡嗪基)氨基甲酸苯基酯(73mg)和三乙胺(174 μL)在氯仿(5mL)中的混合物于 80℃搅拌 2 小时。将反应混合物倾入水中，用氯仿(20mL)萃取。有机层用饱和盐水 (20mL) 洗涤，然后用无水 Na_2SO_4 干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至 1/2)并用乙醚-己烷重结晶得到目的化合物(100mg)，为无色结晶(熔点 236-238℃)。

实施例 43

制备 5-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

此目的化合物可用与实施例 42 类似的方法制备，只是用 N-(5-苯基-2-嘧啶基)氨基甲酸苯基酯代替实施例 42 中所用的 N-(5-苯基-2-吡嗪基)氨基甲酸苯基酯。

熔点 255-257℃

实施例 44

制备 N-(4-苯甲酰基苯基)-3,4-二氢-3-氧代螺[1H-2-苯并吡喃-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺

将螺[1H-2-苯并吡喃-1,4′-哌啶]-3(4H)-酮盐酸盐(50.6mg)、N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯基酯(63.4mg)悬浮于二甲亚砜(1.0mL)，该悬浮液与 10M 氢氧化钠水溶液(30μL)一起剧烈搅拌 5 分钟。反应混合物

用水稀释，并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水溶液洗涤，然后用无水 Na_2SO_4 干燥和浓缩。残余物用甲醇-二异丙醚重结晶得到目的化合物(68.0mg)，为无色结晶(熔点 138-146℃)。

实施例 45 和 46 的化合物可按与实施例 44 类似的方法制备，只是用各自相应的材料代替实施例 44 中所用的 N-(4-苯甲酰基苯基)氨基甲酸苯基酯 。

实施例 45

3,4-二氢-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[1H-2-苯并吡喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 221℃

实施例 46

N-(5-苯甲酰基-2-吡嗪基)-3,4-二氢-3-氧代螺[1H-2-苯并吡喃-1,4′-哌啶]-1′-甲酰胺

熔点 128-131℃

实施例 47

制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

(1)制备螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-3′,4-二酮

在氮气氛中，将 2-溴苯甲酸(4.77g)的无水四氢呋喃(100mL)溶液冷却至-78℃，向其中滴加正丁基锂(1.53M 己烷溶液，31mL)，使内温保持在低于-55℃，搅拌 1 小时后，向混合物中滴加 1,4-环己烷二酮单缩乙醛(5.18g)的无水四氢呋喃(10mL)溶液，同时使内温保持在低于-67℃。在温度提高到室温之后，反应溶液在水(150mL)和己烷(100mL)之间分配。水层用浓盐酸酸化，并与丙酮(10mL)一起回流 2 小时。冷却后，得到的混合物用碳酸钾中和，用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥和蒸发。残余物用乙酸乙酯-己烷结晶得到目

的化合物(2.42g)。

(2)制备 4-亚甲基螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-3-酮

将甲基三苯基膦溴化物(715mg)在无水四氢呋喃(7.0mL)中的悬浮液在氮气氛中冷却至 0℃，在其中加入正丁基锂(1.53M 己烷溶液，1.3mL)，混合物在该温度下搅拌 20 分钟，然后冷却至-78℃。向反应混合物中加入螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-3′,4-二酮(216mg)溶于无水四氢呋喃(3mL)中所得的溶液，使温度提高到 0℃。搅拌 20 分钟后，向所得的混合物中加入氯化铵水溶液，得到的粗制产物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥和浓缩，残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1)，得到目的化合物(196mg)。

(3)制备 4-羟基甲基螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-3′-酮

将 4-亚甲基螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-3′-酮(196mg)溶于无水四氢呋喃(5.0mL)中所得的溶液冷却至 0℃，向其中加入硼烷-二甲基硫化物配合物(2M 四氢呋喃溶液，690μL)，混合物在该温度下搅拌 1.5 小时，再和 2M 氢氧化钠(5.0mL)水溶液以及 30%过氧化氢(5.0mL)一起搅拌 20 分钟。反应混合物用水稀释，乙酸乙酯萃取，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥和蒸发，残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=2/1)，得到目的化合物(190mg)，是非对映异构体。

(4)制备反式-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-羧酸

4-羟甲基螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-3′-酮(190mg)、氯仿(2.0mL)、乙腈(2.0mL)和磷酸钠缓冲溶液(pH6.5，2.0mL)的混合物冷却至 0℃，向其中加入高碘酸钠(612mg)和氯化钌(III)n-水合物(10mg)，搅拌该混合物 30 分钟。反应混合物与 1N 盐酸(2.0mL)一起搅拌 30 分钟，并分配于水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)之间。有机层用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥和浓缩，残余物用硅胶柱色谱纯化(氯仿/甲醇=100/1)，得到目的化合物(98.6mg)。

(5)制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

向反式-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-羧酸(24.6mg)的吡啶(500 μL)的溶液中，加入 4-氨基二苯酮(19.8mg)和 1-(3-二甲氨

基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(57.5mg)，所得混合物于 50℃搅拌 2 小时。反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。有机相用硫酸氢钾水溶液、碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥和蒸发，残余物用乙酸乙酯-己烷结晶，得到目的化合物(31.2mg)，为无色结晶(熔点 194℃)。

用与实施例 47-(5)类似的方法，制备实施例 48－56 的化合物，只是各自用相应原料代替实施例 47-(5)中所用的 4-氨基二苯酮。

实施例 48

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点 223℃

实施例 49

反式-3′-氧代-N-(1-苯基-4-咪唑基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点 264℃

实施例 50

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点 184℃

实施例 51

反式-N-[1-(3,5-二氯苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点 294℃

实施例 52

反式-3′-氧代-N-(5-苯基-3-吡唑基)螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋

喃]-4-甲酰胺

熔点 238℃

实施例 53

反式-N-[1-(2-氯苯基)-4-咪唑基]-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点 258℃

实施例 54

反式-N-(4-乙酰基-3-三氟甲基苯基)-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点 274-275℃

实施例 55

反式-3′-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点>300℃

实施例 56

反式-N-[1-(3-氰基苯基)-4-咪唑基]-3′-氧代螺[环己烷-1,1′(3′H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺

熔点 268-270℃

实施例 57

制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

(1)制备二螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷-4′,2″-1″,3″-二氧戊环]-3-酮

N-甲基-2-吡啶甲酰胺(9.53g)溶于无水四氢呋喃(400mL)的溶液在氮气氛中冷却至-78℃，向其中滴加正丁基锂(1.54M 己烷溶液，

100mL)。在同样的温度下搅拌 1.5 小时后，向混合物中滴加 1,4-环己烷二酮单缩乙醛(10.93g)的四氢呋喃(100mL)溶液。在温度提高到室温之后，反应混合物在水(300mL)和乙醚(100mL)之间分配。水层用 2N 盐酸酸化，搅拌 30 分钟，用碳酸钾中和，然后放置过夜。过滤收集得到的沉淀，干燥后得到目的化合物(6.84g)。

(2)制备螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮

将二螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷-4′,2″-1″,3″-二氧戊环]-3-酮(6.8g)、2N 盐酸(20mL)和丙酮(5mL)的混合物加热回流 13 小时。冷却后，混合物用碳酸钾中和，与异丙基醚(5mL)一起搅拌 3 小时。过滤收集得到的沉淀，用水和二异丙醚洗涤，干燥，得到目的化合物(3.39g)。

(3)制备顺式-4′-羟基螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3-酮

将螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮(5.7g)溶于四氢呋喃(50mL)和水(10mL)，冷却至 0℃，该溶液与硼氢化钠(993mg)一起搅拌 20 分钟。用 10% 硫酸酸化，用饱和碳酸氢钠水溶液调节至 pH7.4，用氯仿-乙醇和氯仿-四氢呋喃萃取。有机层用无水硫酸钠干燥和浓缩，残余物用乙酸乙酯-二异丙醚结晶后得到目的化合物(2.02g)。

(4)制备反式-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-腈

向顺式-4′-羟基螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3-酮(2.02g)的无水四氢呋喃(60mL)溶液中，加入三乙胺(3.08mL)，并冷却至 0℃。向该混合物中滴加甲磺酰氯(1.3mL)，在该温度下搅拌 1 小时。反应混合物用水稀释和用氯仿萃取，有机层用无水硫酸钠干燥和蒸发，残余物用乙酸乙酯-二异丙醚结晶后得到甲磺酸盐(2.47g)。将得到的甲磺酸盐溶于二甲基甲酰胺(25mL)，并与四乙基氰化铵(3.25g)一起于 100℃搅拌 3 小时。冷却后，反应混合物用水稀释和用乙酸乙酯萃取，有机层用水和饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥和浓缩。残余物用硅胶色谱柱纯化(己烷/乙酸乙酯=2/3)，得到目的化合物(1.0g)。

(5)制备反式-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸

将反式-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-腈(1.0g)

溶于 30% 硫酸中的溶液加热回流 11 小时。冷却后，反应混合物用水稀释，用碳酸钾调节至 pH6 。过滤收集得到的沉淀，用水洗涤并空气干燥，得到目的化合物(974mg)。

(6)制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

向反式-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸(66mg)的吡啶(1mL)溶液中，加入 4-氨基二苯酮(52.6mg)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(153mg)，在 40℃搅拌所得混合物 2 小时。浓缩反应混合物，残余物在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥和浓缩。残余物用乙酸乙酯-己烷结晶，得到目的化合物(94.4mg)，为无色结晶(熔点 237℃)。

用类似于实施例 57-(6)的方法制备实施例 58-60 的化合物，只是各自用相应原料代替实施例 57-(6)中所用的 4-氨基二苯酮。

实施例 58

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 203℃

实施例 59

反式-3-氧代-N-(3-苯基-5-异噁唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 217℃

实施例 60

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 237℃

实施例 61

制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

(1)制备二螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷-4′,2″-1″,3″-二氧戊环]-3-酮

将2,2,6,6-四甲基哌啶(41.1mL)溶于无水四氢呋喃(400mL)并冷却至-50℃，向其中依次加入正丁基锂(1.50M 己烷溶液，217mL)和 尼克酸(10.0g)，在-50℃搅拌1小时。 然后，向其中加入1,4-环己烷二酮单缩乙二醇(13.9g)的无水四氢呋喃(25mL)溶液，然后混合物于-50℃搅拌1小时。在温度提高到室温后，将反应混合物倾入水(800mL)，用己烷-乙醚(1:1,500mL)萃取。水层用6N盐酸调节至pH3，于室温搅拌2小时。过滤收集得到的沉淀，用水洗涤，把得到的固体溶于氯仿(300mL)，用饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 洗涤，干燥和浓缩。残余物用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(4.29g)。

(2)制备螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮

二螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′,2″-1″,3″-二氧戊环]-3-酮(4.29g)和对甲苯磺酸一水合物(3.74g)溶于丙酮(80mL)和 水(8mL)，将所得溶液加热回流3小时。冷却后，蒸发掉丙酮，向残余物中加入氯仿(100mL)。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(50mL X 2)，无水硫酸钠干燥和蒸发。得到的结晶用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(2.68g)。

(3)制备顺式-4′-羟基螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3-酮

把螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮(167mg)在四氢呋喃-水(10:1,4mL)中的悬浮液冷却至0℃，与硼氢化钠(32mg)一起，于0℃搅拌30分钟。将反应混合物倾入水(5mL)，于室温搅拌30分钟，然后用氯仿(20mLX3)萃取。萃取液用无水硫酸钠干燥和浓缩。残余物用乙酸乙酯-己烷 重结晶，得到目的(77.7mg)。

(4)制备反式-3-氧代螺(5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷)-4′-腈

将顺式-4′-羟基螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3-酮(1.31g)和三乙胺(1.17mL)的无水四氢呋喃(20mL)溶液冷却至0℃，并与甲磺酰氯(0.555mL)于0℃一起搅拌1小时。反应混合物倾入水(50mL)中，用乙

酸乙酯萃取(100mL X 2)，无水硫酸钠干燥和浓缩，得到粗制的甲磺酸盐(1.87g)。将得到的甲磺酸盐溶于无水二甲基甲酰胺(30mL)，并与三乙基氯化铵(2.98g)一起于100℃搅拌5小时。反应混合物倾入水(100mL)中，用乙醚(150mL X 3)和乙醚-乙酸乙酯(2:1，200mL)萃取。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥和浓缩。所得的油状残余物用硅胶色谱柱纯化(己烷/乙酸乙酯 / 甲醇=2/1/0 至1/1/0 至30/30/1)，得到的固体用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(631mg)。

(5) 制备反式-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸

将反式-3-氧代螺(5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-腈(100mg)、水(0.7mL)和 浓硫酸(0.3mL)的混合物回流11小时。将反应混合物冷却至室温，用4N氢氧化钠水溶液调节至pH4 。过滤收集得到的沉淀，依次用水、乙醇和二异丙醚洗涤，然后干燥，得到目的化合物(78mg)。

^{1}H-NMR(200MHz，DMSO-d_6，δ ppm)：1.63-1.87(2H，m)，1.88-2.20 (6H，m)，2.70(1H，m)，7.76(1H，dd，J=5.2，1.1Hz)，8.86(1H，d，J=5.2Hz)，9.06(1H，d，J=1.lHz).

(6)制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

反式-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸(20mg)和 4-氨基二苯酮(16mg)于无水吡啶(0.5mL)中的溶液与1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 盐酸盐(20mg)于60℃一起搅拌2小时。反应混合物倾入水(10mL)，用乙酸乙酯(30mLX 2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥和浓缩。得到的油状残余物用硅胶色谱柱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1 至1/2)，得到的固体用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(10mg)，为无色结晶(熔点256-257℃)。

实施例 62

制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

(1)制备二螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷-4′,2″-1″,3″-二氧戊环]-3-酮

2,2,6,6-四甲基哌啶(50mL)溶解于无水四氢呋喃(500mL)，该溶液冷却至-50℃，向其中依次加入正丁基锂(1.50M己烷溶液，270.7mL)和异烟酸(12.5g)。反应混合物于-50℃搅拌10分钟，在30分钟内使温度提高到25℃。于25℃再搅拌反应混合物10分钟，然后冷却至-65℃。向其中加入1,4-环己烷二酮单缩乙二醇(19g)，对反应混合物用于-65℃搅拌10分钟。在1小时内将反应混合物的温度提高到-15℃，然后在30分钟内提高到0℃。然后将反应混合物倾入水(300mL)，分离水层。有机层用2N氢氧化钠水溶液萃取。用浓盐酸将合并的水层调节至pH 3，并用乙酸乙酯 (500mL) 萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)和饱和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥和浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 =1/0 至4/1 至 3/2)，用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(7.20g)。

(2)制备螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮

将二螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷-4′,2″-1″,3″-二氧戊环]-3-酮 (7.20g)和对甲苯磺酸一水合物(5.80g)溶于丙酮(150mL)和水(15mL)，使该溶液加热回流5.5小时。冷却后，蒸发掉丙酮，残余物用乙酸乙酯(100mL X 3)萃取。合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤(50mL)，无水硫酸镁干燥和蒸发，得到的结晶用乙酸乙酯-二异丙醚重结晶，得到目的化合物(1.96g)。

(3)制备顺式-4′-羟基螺(6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷)-3-酮

将螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮(1.0g)的甲醇(100mL)溶液冷却至0℃，与硼氢化钠(174mg)于0℃一起搅拌1小时。用10%硫酸调节反应混合物的pH至4，用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性，然后用氯仿(200mL X 2)萃取。萃取液用无水$MgSO_4$ 干燥和浓缩。残余物用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(954.5mg)。

(4)制备反式-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-腈

将顺式-4′-羟基螺(6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷)-3-酮(954mg)和三乙胺(0.91mL)的二甲基甲酰胺(10mL)溶液冷却至0℃，和

甲磺酰氯(0.40mL)一起于0℃搅拌1小时。 反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释，饱和碳酸氢钠水溶液(50mL X 2)和饱和盐水溶液(50mL)洗涤，然后用无水$MgSO_4$干燥和浓缩。残余物用乙酸乙酯-二异丙醚重结晶，得到甲磺酸盐(995mg)。将所述的甲磺酸盐溶于无水二甲基甲酰胺(30mL)，与三乙基氰化铵(1.57g)一起于100℃搅拌1.5小时。反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释和依次用水(200mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)和饱和盐水溶液(100mL)洗涤。有机层用无水$MgSO_4$干燥和浓缩。残余物用乙酸乙酯-二异丙醚重结晶，得到目的化合物(447mg)。

(5)制备反式-3-氧代螺(6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷)-4′-羧酸

将反式-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-腈(445mg)、水(3.5mL)和浓硫酸(1.5mL)的混合物回流加热6小时。将反应混合物冷却至室温，用5N氢氧化钠水溶液调节至pH8，然后用浓盐酸调节至pH4。过滤收集得到的结晶，用水洗涤和干燥，得到目的化合物(416mg)，为无色结晶(熔点 222-223℃)。

^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6，δ ppm): 1.7-2.2(6H，m)，2.65-2.75(1H，m)，7.83(1H，dd，J=1.2Hz，4.9Hz)，8.86(1H，d，J=4.9Hz)，9.05(1H，d，J=1.2Hz). 12.3(1H，brs).

(6)制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

将反式-3-氧代螺(6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷)-4′-羧酸(50mg)和 4-氨基二苯酮(51.6mg)于无水吡啶(1mL)中的溶液与1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(48. 7mg)于60℃搅拌2小时。反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释，并依次用水(20mL)、10% 柠檬酸水溶液(20mL X 2)、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤，有机层用无水$MgSO_4$干燥和浓缩。所得油状残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 =3/2 至1/4)，得到的固体用乙酸乙酯-己烷 重结晶，得到目的化合物(62.7mg)，为无色结晶(熔点 147-149℃)。

实施例 63

制备N-[5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-甲酰胺

(1)制备2-氨基-5-(4-羟基苯基)吡嗪

向2-氨基-5-溴吡嗪(366 mg)的二甲氧基乙烷(20 mL)溶液中加入4-羟基苯基硼酸(320 mL)、1.5N 碳酸钠水溶液(2.5 mL)和四(三苯膦)合钯(0)(54 mg)。混合物于80℃搅拌3小时。向反应混合物中加入水(20 mL)，整个溶液用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。萃取液用饱和盐水溶液洗涤，然后用无水Na_2SO_4干燥。除去溶剂后得到结晶残余物，将其用乙醚(10 mL)洗涤，得到目的化合物(305 mg)。

(2)制备N-[5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基]氨基甲酸苯基酯

在冰冷却下，向2-氨基-5-(4-羟基苯基)吡嗪(283 mg)的吡啶(20 mL)溶液中加入氯甲酸苯基酯(199μL)，搅拌混合物1小时。反应混合物倾入水(30 mL)，并用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。有机层用饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩溶剂留下结晶残余物，用乙醚(10 mL)洗涤后得到目的化合物(314 mg)。

(3)制备N-[5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-甲酰胺

螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-3-酮 盐酸盐(96 mg)、N-[5-(4-羟基苯基)-2-吡嗪基]氨基甲酸苯基酯(128mg)和三乙胺(279μL)在氯仿(5 mL)中的混合物于80℃搅拌2小时。

反应混合物倾入水，用氯仿(20mL)萃取，有机层用饱和盐水溶液(20mL)洗涤，然后用无水Na_2SO_4干燥。

浓缩溶剂后得到残余物，残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯 =4/1至1/2)，再用乙醚-己烷重结晶，得到目的化合物(114mg)，为无色结晶(熔点 263-265℃)。

实施例 64

制备N-[5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-甲酰胺

(1) 制备2-氨基-5-(3-甲氧基苯基)吡嗪

向2-氨基-5-溴吡嗪(642mg)的二甲氧基乙烷(40mL)溶液中加入3-甲氧基苯基硼酸(560 mg)、1.5N 碳酸钠水溶液(4 mL)和四(三苯膦)合钯(0)(86mg)。混合物于80℃搅拌6小时。向反应混合物中加入水(20 mL)，整个溶液用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。萃取液用饱和盐水溶液洗涤，然后用无水Na_2SO_4干燥。浓缩溶剂后得到结晶残余物，将其用乙醚(10 mL)洗涤，得到目的化合物(760 mg)。

(2)制备2-氨基-5-(3-羟基苯基)-吡嗪基

将2-氨基-5-(3-羟基苯基)吡嗪(566mg)溶于二氯甲烷(10mL)。在冰冷却下，向此混合物中加入三溴化硼(530μL)，于室温搅拌该混合物14小时。向反应混合物中加入1N氢氧化钠水溶液，用乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取。有机层用饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩溶剂后得到目的化合物(94 mg)，为黄色固体。

(3)制备N-[5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基]氨基甲酸苯基酯

在冰冷却下，向2-氨基-5-(3-羟基苯基)吡嗪(89 mg)的吡啶(10 mL)溶液中加入氯甲酸苯基酯(63μL)，搅拌所得混合物1小时，然后倾入水(30 mL)，并用乙酸乙酯(20 mL x 3)萃取。萃取物用饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩溶剂后留下结晶的残余物，用乙醚(10 mL)洗涤后得到目的化合物(51 mg)。

(4)制备N-[5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮 盐酸盐(40 mg)、N-[5-(3-羟基苯基)-2-吡嗪基]氨基甲酸苯基酯(51mg)和三乙胺(119μL)在氯仿(5 mL)中的混合物于80℃搅拌2小时。反应混合物倾入水，用氯仿(20mL)萃取，有机层用饱和盐水溶液(20mL)洗涤，然后用无水Na_2SO_4干燥。浓缩除去溶剂后得到残余物，残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1至1/2)，再用乙醚-己烷重结晶，得到目的化合物(24mg)，为无色结晶(熔点 257-259℃)。

实施例 65

制备4-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

4-氟螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮 盐酸盐(150 mg)、N-(5-苯基-2-嘧啶基)氨基甲酸苯基酯(170 mg)和三乙胺(0.24 mL)于氯仿(2mL)中的混合物在60℃搅拌3小时。浓缩反应混合物得到残余物，将其用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯/甲醇=1/1/0至8/8/1至6/6/1)，接着用乙酸乙酯-己烷重结晶得到目的化合物(190 mg)，为无色结晶(熔点 247-249℃)。

实施例 66

制备7-氟-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

7-氟螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮 盐酸盐(150 mg)、N-(5--苯基-2-嘧啶基)氨基甲酸苯基酯(170 mg)和三乙胺(0.24 mL)于氯仿(2mL)中的混合物在 60℃搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用 10%的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。浓缩反应混合物得到残余物，残余物用乙酸乙酯重结晶得到目的化合物(202 mg)，为无色结晶(熔点 244-246℃)。

实施例 67

制备6-乙基-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

(1)制备2-(4-乙基苯基)-4,4-二甲基-2-噁唑啉

在氮气氛中，向4-乙基苯甲酸(3.80 g)的无水乙腈(100 mL)溶液加入三苯膦(20 g)、2-氨基-2-甲基-1-丙醇(2.74 mL)和三乙胺(28.2 mL)。混合物用冰浴冷却，向其中加入四氯甲烷(5.36 mL)。将反应混合物于室温温放置并搅拌18小时。向其中加入乙酸乙酯和己烷，过滤除去沉淀。浓缩滤液后得到残余物，用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=9/1至 6/1)得到目的化合物(1.15 g)。

(2)制备1′-苄基-6-乙基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮盐酸盐

在氮气氛中，将2-(4-乙基苯基)-4,4-二甲基-2-噁唑啉(1.15g)的无水四氢呋喃(100 mL)溶液冷却至-78℃，向此溶液中加入1.5 M 丁基锂己烷溶液(4.53 mL)。在搅拌1小时后，向其中滴加1-苄基-4-哌啶酮(1.05 mL)。在反应温度提高到室温后，向反应混合物中加入 2N 盐酸使反应混合物酸化，混合物回流2小时。冷却后，加入氢氧化钠水溶液使反应混合物碱化。混合物用乙醚萃取，有机层用饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩有机溶剂得到残余物，用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=3/2)得到目的化合物(409 mg)。

(3)制备6-乙基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮 盐酸盐

将1′-苄基-6-乙基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3酮 盐酸盐(400 mg)溶于甲醇(10mL)，加入10%钯碳，混合物在氢气氛中搅拌1.5小时。过滤除去钯碳后，浓缩滤液得到残余物，将其用甲醇-乙醚 结晶后得到目的化合物(222 mg)。

(4)制备6-乙基-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

在6-乙基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮 盐酸盐(53mg)和N-[5-苯基-2-吡嗪基]氨基甲酸苯基酯（58mg）于二甲亚砜(1mL)的悬浮液中加入10M氢氧化钠水溶液(0.02 mL)。剧烈搅拌混合物5分钟，接着在水和乙酸乙酯之间分配。分离出有机层，用饱和盐水溶液洗涤，然后用无水Na_2SO_4干燥。浓缩有机溶剂后得到残余物，残余物用乙酸乙酯结晶，得到目的化合物(46mg)结晶(熔点 176-178℃)。

实施例 68

制备6-羟基-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

(1)制备2-(4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-噁唑啉

在冰冷却下，向2-氨基-2-甲基-1-丙醇(14.4g)和三乙胺(23mL)于无水THF(200 mL)的溶液中滴加4-甲氧基苯甲酰氯(25g)的无水THF(20 ml)溶液。反应混合物于室温搅拌1小时，然后加水(200 mL)。反应混合物用乙酸乙酯(100ml)萃取2次。有机层用饱和盐水溶液洗涤，无水Na_2SO_4

干燥。浓缩有机溶剂后得到目的化合物(29.5g)，为白色固体。向上述白色固体化合物中加入硫酰氯(25 mL)，反应在室温下进行1小时。加入5N氢氧化钠水溶液使反应混合物碱化，用乙酸乙酯萃取2次，每次用100 mL。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，蒸发掉溶剂后得到上述鉴定的化合物(22 g)，为无色的油。

(2)制备1′-苄基-6-甲氧基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮

在氮气氛中并在冰冷却下，向2-(4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-噁唑啉(7.9 g)的无水甲苯(100 mL) 溶液滴加1.5M 丁基锂己烷溶液(28 mL)。在同样的温度下搅拌3小时后，向其中滴加1-苄基-4-哌啶酮(8g)的无水甲苯(20mL)溶液。反应混合物于室温搅拌14小时后，加入饱和氯化铵水溶液(50 mL)。混合物用乙酸乙酯(100 mL)萃取2次。有机层用饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩有机溶剂后得到该化合物(8.3 g)，为白色固体。将此化合物溶于甲醇(50mL)，加入浓硫酸(4 mL)。混合物于室温搅拌1小时。在反应混合物中加入1N氢氧化钠水溶液以使混合物碱化。混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取2次。有机层用饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩有机溶剂后得到目的化合物(6.6 g)，为黄色固体。

(3)制备6-羟基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮 盐酸盐

将1′-苄基-6-甲氧基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮(1.8 g)溶于二氯甲烷(20 mL)。在冰冷却下，于此溶液中加入三溴化硼(1.3 mL)。反应混合物于室温搅拌14小时，向其中加入1N氢氧化钠水溶液。混合物用乙酸乙酯(30 mL)萃取2次。有机层用饱和盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩有机溶剂后得到化合物(1.2 g)，为黄色固体，将其溶解于甲醇(30 mL)。向此溶液中加入4N氯化氢-乙酸乙酯(5 mL)、20%氢氧化钯-碳(300 mg)。混合物于氢气氛中搅拌14小时。过滤除去催化剂后，浓缩滤液得到目的化合物(891 mg)，为白色固体。

(4)制备6-羟基-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-1′-甲酰胺

6-羟基螺[异苯并呋喃-1(3H),4′-哌啶]-3-酮 盐酸盐(51mg)、N-[5-苯基-2-吡嗪基]氨基甲酸苯基酯(58mg)和三乙胺(119μL)于氯仿(5 mL)

中的混合物于80℃搅拌2小时。反应混合物倾入水，用氯仿(20mL)萃取，有机层用饱和盐水溶液(20mL)洗涤，然后用无水Na_2SO_4干燥。浓缩除去溶剂后得到残余物，残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1至1/2)，再用乙醚-己烷重结晶，得到目的化合物(29mg)，为无色结晶(熔点 206-208℃)。

用与实施例 61 相同的制备方法，制备实施例 69-79 的化合物，只是用相应的原料代替实施例 61 中所用的 4-氨基二苯酮。

实施例 69

反式-3-氧代-N-(5-苯基-2-嘧啶基)螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺

熔点 215-217℃

实施例 70

反式-N-[5-(3-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺

熔点 205-207℃

实施例 71

反式-N-[5-(2-氟苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺

熔点 226-228℃

X-射线粉末衍射数据

2θ(度)	强度(cps)
11.14	970
14.62	1418
15.02	570
15.12	920
15.56	895

16.22	475
17.10	1873
19.22	1698
20.06	3202
20.54	542
20.78	1013
21.00	1063
21.78	2405
23.24	5557
24.12	555
24.90	888
25.98	487
26.30	500
27.52	2765
28.22	690
28.56	553
28.82	647
29.04	423
29.70	653
30.54	1102
32.84	362
36.46	408

上述X-射线粉末衍射分析数据是按照与实施例32 相同的条件测定的。

实施例 72

反式-3-氧代-N-(4-苯基-2-噁唑基)螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺

熔点 273-275℃

实施例 73

反式-N-[5-(2-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 213-215℃

实施例 74

反式-N-[5-(3-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 145-147℃

实施例 75

反式-N-[5-(3-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 157-159℃

实施例 76

反式-N-[5-(3-氟甲基苯基-2-嘧啶基)-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 153-155℃

实施例 77

反式-N-[5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 218-220℃

实施例 78

反式-N-[5-(2-氟-5-甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 151-153℃

实施例 79

反式-N-[4-(3-氟甲氧基苯基)-2-噁唑基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 214-217℃

实施例 80

制备反式-N-[5-(3-羟基甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

向2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物(613 mg)的氯仿(10mL)溶液中加入吡啶(0.489 mL)、反式-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸(300mg)和2-氨基-5-溴嘧啶(211 mg)。混合物于室温搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释。

用10%柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水溶液洗涤整个反应混合物，然后用无水硫酸钠干燥。浓缩有机溶剂后得到残余物，用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1 至 1/3 至 1/4 至 1/5)，然后用乙酸乙酯结晶，得到所需的酰胺(210 mg)。将该酰胺悬浮于乙二醇二甲醚(3.5 mL)，向其中加入水(0.5 mL)、3-羟甲基苯基硼酸(95mg)、2M 碳酸钠水溶液(0.31mL)和四(三苯基膦)合钯(30mg)。

将混合物回流2小时，用水稀释，整个混合物用乙酸乙酯萃取，并用无水硫酸钠干燥。浓缩有机溶剂后得到残余物，用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/甲醇=1/0至30/1 至 20/1 至 15/1)，得到目的化合物(151 mg)，为浅黄色结晶(熔点207-209℃)。

实施例 81

制备反式-N-[5-(3-羟基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

向2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物(622mg)的氯仿(7mL)溶液中加入

吡啶(0.5mL)、反式-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸(303mg)和2-氨基-5-(3-苄氧基苯基)嘧啶(340mg)。混合物于室温搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释。用10%柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水溶液洗涤整个反应混合物，然后无水硫酸钠干燥。浓缩有机溶剂后得到残余物，用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1 至 1/2 至 1/4 至 1/5至 1/6)，然后用乙酸乙酯结晶，得到所需的酰胺(210mg)。将该酰胺溶于甲醇(5mL)和四氢呋喃(5mL)，向其中加入10%钯-碳(120mg)。将混合物于室温下，氢气氛中搅拌过夜。过滤除去催化剂。浓缩滤液得到残余物，用硅胶柱色谱纯化(氯仿/甲醇=50/1至30/1)，得到固体化合物。用乙醇洗涤所得固体化合物，然后用乙酸乙酯重结晶，得到目的化合物(95mg)，为浅黄色结晶(熔点260-262℃)。

用与实施例 62 相同的制备方法，制备实施例 82-89 的化合物，只是用相应的原料代替实施例 62 中所用的 4-氨基二苯酮。

实施例 82

反式-3-氧代-N-[5-苯基-2-嘧啶基]螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 189-191℃

实施例 83

反式-N-[5-(3-氟甲基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 199-200℃

实施例 84

反式-N-[5-(3-氟甲氧基苯基)-2-嘧啶基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 198-200℃

实施例 85

反式-3-氧代-N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 272-275℃

实施例 86

反式-N-[5-(2-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 239-240℃

实施例 87

反式-N-[5-(3-二氟甲氧基苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 183-185℃

实施例 88

反式-N-[5-(3-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 182-184℃

实施例 89

反式-N-[5-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 228-229℃

实施例 90

制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

(1)制备3-氰基-2-羟基吡啶

向丙二醛缩四甲醇(16.4 g)中加入0.5 N 盐酸(40mL)。混合物于50

℃搅拌20分钟，然后冷却至室温。向反应混合物中加入三乙胺(16 mL)，接着加入2-氰基乙酰胺(9g)，混合物于室温搅拌30分钟，在60℃进一步加热达90分钟，在100℃加热2小时。冷却后，浓缩反应混合物得到残余物，残余物用乙醇-乙醚重结晶，得到目的化合物(7.49 g)。

(2)制备2-溴-3-氰基吡啶

将四丁基溴化铵(35.4 g)和五氧化二磷(15.58 g)悬浮于甲苯(100 mL)。混合物于70℃搅拌30分钟后，向其中加入3-氰基-2-羟基吡啶(6.59 g)。混合物回流4小时。将反应混合物倾入冰水(200 g)，用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取。有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩溶剂后得到油状残余物，将其用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=4/1 至 3/1)得到固体化合物。该固体化合物用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(5.16 g)。

(3)制备螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮

将2-溴-3-氰基吡啶(2.96 g)和1,4-环己烷二酮单缩乙二醇(3.47 g)溶解于无水四氢呋喃(38 mL)。冷却至-78℃，加入正丁基锂(1.5 M 己烷溶液，12.64 mL)，混合物于-78℃搅拌30分钟。使反应温度提高至室温。将反应混合物倾入水(40ml)，用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩溶剂后得到残余物，将其用乙醚-己烷重结晶，得到亚胺醚化合物(2.93 g)。将该溶于丙酮(5 mL)和2N 盐酸(30 mL)。溶液回流2小时。冷却后，向反应混合物中加入2N氢氧化钠水溶液，调节pH至4。溶液用乙酸乙酯(100mL X 3)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩溶剂后得到残余物，将其用乙醚-己烷重结晶，得到目的化合物(1.07 g)。

(4)制备顺式-4′-羟基螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3-酮

将螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3,4′-二酮(1.6 g)悬浮于四氢呋喃(37mL)。冷却至0℃后，向混合物中滴加叔丁氧基氢化铝锂(1.0M 四氢呋喃溶液，9.58 mL)。混合物于0℃ 搅拌90分钟，用1N盐酸调节pH 至 2。混合物用乙酸乙酯(100mL X 4)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩溶剂后得到目的化合物(1.58 g)。

(5)制备反式-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-腈

将顺式-4′-羟基螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-3-酮(1.58 g)和三乙胺(1.81 mL)溶于氯仿(28 mL)，冷却至0℃后，在混合物中加入甲磺酰氯(0.67 mL)。混合物于室温搅拌2小时，然后倾入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)。该溶液用氯仿(100 mL x 3)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩溶剂后得到油状残余物，将其用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/2)得到固体化合物。该固体化合物用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到所需的甲磺酸盐化合物(2.03g)。将该化合物溶于无水二甲基甲酰胺(30 mL)，向其中加入三乙基氰化胺(3.2 g)。混合物于100℃搅拌3小时。冷却后，将反应混合物倾入水(100 mL)，用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩溶剂后得到油状残余物，将其用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)得到固体化合物。该固体化合物进一步用乙醚-己烷重结晶，得到目的化合物(515 mg)。

(6)制备反式-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸

将水(6.6 mL)和 浓硫酸(2.2 mL)加入反式-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-腈(515mg)。将混合物回流13小时。冷却至0℃后，在反应混合物中加入4N 氢氧化钠水溶液调节pH 至 4。过滤收集沉淀的结晶，用水、乙醇和二异丙醚洗涤，然后干燥，得到目的化合物(500 mg)。

^{1}H-NMR(300 MHz，DMSO-d_6, δ ppm): 1.73-1.80(2H，m)，1.81-1.94(2H,m)，1.99-2.08(2H，m)，2.14-2.22(2H，m)，2.64-2.68(1H，m)，7.63(1H，dd，J=7.8，4.8Hz)，8.28(1H，dd，J=7.8，1.5Hz)，8.89(1H，dd，J=4.8，1.5Hz).

(7)制备反式-N-(4-苯甲酰基苯基)-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

将反式-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-羧酸(26mg)和4-氨基二苯酮(20mg)溶于无水吡啶(1mL)。向其中加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(29 mg)，混合物于室温搅拌18小时。

将反应混合物倾入水(10 mL)。用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。合并的有机层用无水硫酸镁干燥，浓缩溶剂后得到油状残余物，将其用硅胶柱色谱纯化(己烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)得到固体化合物。该固体化合物进一步用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到目的化合物(30 mg)，为无色结晶(熔点 214-216℃)。

用与实施例 90-(7)基本相同的制备方法，只是用适当的胺代替实施例 90-(7)中所用的 4-氨基二苯酮，制备实施例 91-95 的化合物。

实施例 91

反式-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺

熔点 269-271℃

X-射线粉末衍射数据

2θ(度)	强度(cps)
6.68	338
7.62	288
13.42	1202
14.22	693
14.36	1880
15.48	965
16.40	652
16.92	1240
17.00	1232
18.82	1258
19.30	690
20.02	908
20.12	932
20.26	515

21.56	663
22.80	560
22.90	755
23.12	538
23.34	520
23.42	502
23.88	1342
25.10	2087
26.70	722
28.64	348
28.98	272
29.66	273
31.42	273
31.94	315
32.08	353
34.06	293
36.02	267

上述X-射线粉末衍射分析数据是按照与实施例32 相同的条件测定的。

实施例 92

反式-3-氧代-N-[2-苯基-4-吡啶基]螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 221-223℃

实施例 93

反式-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 240-242℃

实施例 94

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡咯基)螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 214-217℃

实施例 95

反式-N-[1-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 210-212 ℃

基本上按照实施例 57-(6)所述的制备方法，只是用适当的胺代替实施例 57-(6)中所用的 4-氨基二苯酮，制备实施例 96-98 的化合物。

实施例 96

反式-3-氧代-N-[1-苯基-3-吡唑基]螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 200-202℃

实施例 97

反式-3-氧代-N-[1-苯基-4-吡唑基]螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 223-225℃

X-射线粉末衍射数据

2θ(度)	强度(cps)
8.14	1612
11.58	613
11.86	4470

	12.60	1472
	13.20	1208
	13.30	975
	15.86	1913
5	16.32	1665
	17.72	2347
	18.66	1482
	18.76	2192
	19.38	647
10	19.42	805
	19.68	4470
	19.76	3805
	20.60	2302
	21.46	1698
15	22.26	1375
	22.34	1550
	23.10	1422
	23.88	588
	24.48	697
20	24.66	3807
	24.76	6918
	25.28	992
	25.38	1390
	26.14	447
25	26.74	1853
	27.50	2855
	28.62	943
	28.70	975
	30.58	1747
30	31.22	543

33.68	670
33.78	918

上述X-射线粉末衍射分析数据是按照与实施例32 相同的条件测定的。

实施例 98

反式-N-[1-(3-氟苯基)-4-吡唑基]-3-氧代螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 176-178 ℃

基本上按照实施例 62-(6)所述的制备方法，只是用适当的胺代替实施例 62-(6)中所用的 4-氨基二苯酮，制备实施例 99-106 的化合物。

实施例 99

反式-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 249-250℃

实施例 100

反式-N-[1-(4-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 254-257 ℃

实施例 101

反式-N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 239-241℃

实施例 102

反式-3-氧代-N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 221-223℃

实施例 103

反式-3-氧代-N-(5-苯基-3-异噁唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 259-261℃

实施例 104

反式-3-氧代-N-(6-苯基-3-吡啶基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 249-251℃

实施例 105

反式-3-氧代-N-(2-苯基-3-噻唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 278-280℃

实施例 106

反式-3-氧代-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1′-环己烷]-4′-甲酰胺

熔点 232-233℃

制剂实施例 1

将20.0g实施例1的化合物、417g乳糖、80g结晶纤维素和80g 部分α-淀粉用V-锥体混合机混合。在该混合物中加入3.0g 硬脂酸镁，将所有物质进行混合。用常规方法将混合后的粉末压制成3000片，使每片重150 mg，直径为7.0 mm 。

重150 mg 的每一片中的内容物：

实施例1化合物	5.0mg
乳糖	104.25 mg
结晶纤维素	20.0mg
部分α-淀粉	20.0 mg
硬脂酸镁	0.75mg

制剂实施例 2

将 10.8g 羟丙基纤维素 2910 和 2.1g 聚乙二醇 6000 溶于 172.5 g 纯水，在此溶液中分散 2.1g 二氧化钛，以得到包衣用的液体。将制剂实施例 1 中制得的 2500 片制剂用 HICOATER-MINI 进行喷雾包衣，以得到用膜包衣的片剂，重量为 155 mg。

重 155 mg 的每一片中的内容物：

制剂实施例1制备的片剂	150mg
羟丙基纤维素 2910	3.6mg
聚乙二醇6000	0.7mg
二氧化钛	0.7mg

工业实用性

本发明化合物显示了NPY拮抗活性，可用作治疗各种与NPY有关的疾病，例如如心血管疾病如高血压、肾病、心脏病、血管痉挛、动脉硬化等，中枢神经系统疾病，例如贪食症、抑郁、焦虑、癫痫发作、癫痫、痴呆、疼痛、酒精中毒、停药反应等，代谢疾病，例如肥胖症、糖尿病、激素异常、血胆固醇过多、高脂血症等，性和生殖障碍，胃肠动力疾病，呼吸疾病，炎症或青光眼等。