(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111630052 B
(45)授权公告日 2023.04.18

(21)申请号 201980008987.2

(22)申请日 2019.01.18

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111630052 A

(43)申请公布日 2020.09.04

(30)优先权数据
2018-006269 2018.01.18 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/001364 2019.01.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/142883 JA 2019.07.25

(73)专利权人 第一三共株式会社
地址 日本东京都

(72)发明人 木方俊宏 矢野辰也 小森谷聪 田中太作

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 张宇腾 李唐

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
C12N 5/071(2010.01)
A61K 35/39(2015.01)
A61K 35/545(2015.01)

(56)对比文件
JP 2009504782 A,2009.02.05
JP 2003128551 A,2003.05.08
CN 107001356 A,2017.08.01
CN 102307871 A,2012.01.04
CN 102105580 A,2011.06.22
TANIGUCHI Hideki.Basics and clinic of GLP-1, regenerative medicine and GLP-1.《Endocrinology & Diabetology》.2006,第23卷(第3期),第267-275页.
Takeuchi Hiroki 等.O-42-5 establishment of method for inducing differentiation of insulin- producing cells from human pluripotent stem cells.《Regenerative Medicine》.2013,第12卷第202页.
GRAHAM, S. H. 等.Life and death in the trash heap: The ubiquitin proteasome pathway and UCHL1 in brain aging , neurodegenerative disease and cerebral Ischemia.《Ageing Research Reviews》.2017,第34卷第30-38页.

(续)

审查员 吴雅蓉

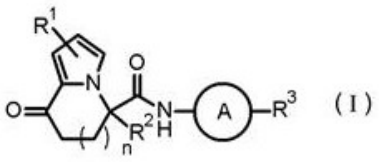
权利要求书4页 说明书73页

(54)发明名称

二氢吲嗪酮衍生物

(57)摘要

本发明解决了提供新化合物的问题,所述新化合物能够有效地诱导多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞。根据本发明的方案是由通式(I)表示的化合物或所述化合物的盐(在式中,R^1、R^2、R^3、n和A如在说明书中所定义)。



(I)

CN 111630052 B

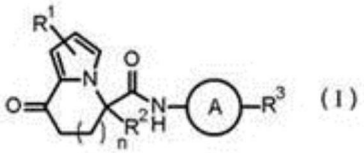
[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

BILGUVAR, K.等.Recessive loss of function of the neuronal ubiquitin hydrolase UCHL1 leads to early-onset progressive neurodegeneration.《PNAS》.2013,第110卷(第9期),第3489-3494页.

1.由式(I)表示的化合物或其盐：



其中每个取代基如下定义：

R^1代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基；

R^2代表氢原子或C1-C6烷基；

R^3代表任选地被一或二个独立地选自取代基α3的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、环己烯-1-基、苯基，或任选地被一或二个独立地选自取代基γ3的取代基取代的5-或6-元杂环基；

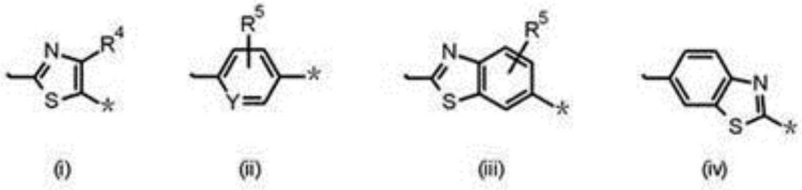
所述取代基α3选自卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代-C1-C2烷基、卤代-C1-C2烷氧基、羟基C1-C4烷基、C1-C2烷氧基C1-C2烷氧基、(C1-C4烷基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C4烷氧基、吗啉-1-基、任选地被一或二个C1-C4烷基取代的氨甲酰基、被任选地被一或二个C1-C4烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C2烷氧基、被一或二个C1-C4烷基取代的氨磺酰基和任选地被一或二个独立地选自取代基β3的取代基取代的苯基；

所述取代基β3选自C1-C4烷基和C1-C4烷氧基；且

所述取代基γ3选自卤素原子、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、(C1-C4烷基)羰基和(C1-C4烷氧基)羰基；

n代表0或1；且

A代表由下面式(i)至(iv)中的任一个表示的基团：



其中每个取代基如下定义：

•和*各自代表键，其中•键合至式(I)的酰氨基中的氮原子，且*键合至R^3；

R^4代表氢原子、C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)羰基；

R^5代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基；且

Y代表N或CH。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中R^1代表氢原子、氯原子或甲基。

3.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中R^2代表氢原子或甲基。

4.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A代表由式(i)表示的基团，且R^4代表氢原子、C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)羰基。

5.根据权利要求4所述的化合物或其盐，其中R^4代表氢原子、甲基或三氟甲基。

6.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A代表由式(ii)表示的基团，且R^5代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基。

7.根据权利要求6所述的化合物或其盐，其中R^5代表氢原子、氟原子或甲基。

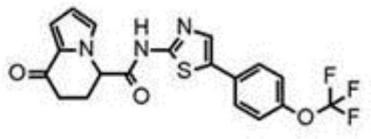
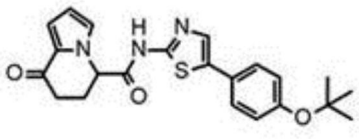
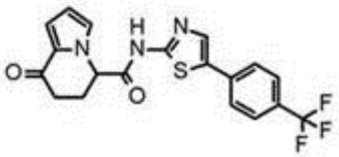
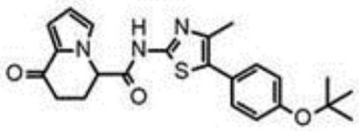
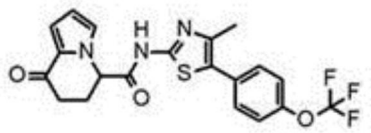
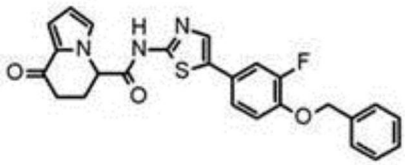
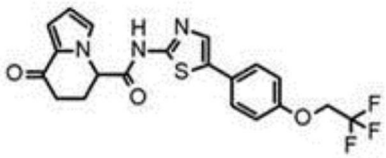
8.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A代表由式(iii)表示的基团，且R^5代表氢原子、氟原子或甲基。

9.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中A代表由式(iv)表示的基团。

10.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中n代表1。

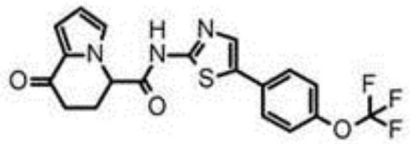
11.根据权利要求1所述的化合物或其盐，其中R^3代表任选地被一或二个取代基取代的2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基或苯基，所述取代基独立地选自氟原子、氯原子、三氟甲基、叔丁氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苄氧基和苯氧基。

12.根据权利要求1所述的化合物，其为选自下示化合物组中的任一种：

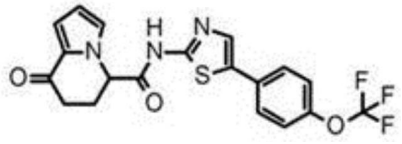
或其盐。

13.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



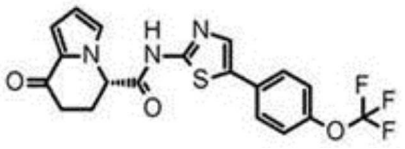
或其盐。

14.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物的光学异构体：



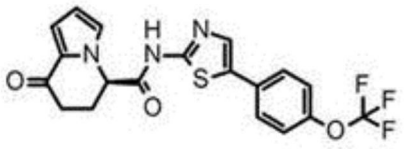
或其盐。

15.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



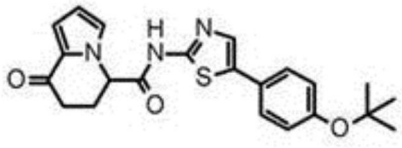
或其盐。

16.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



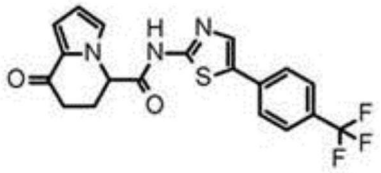
或其盐。

17.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



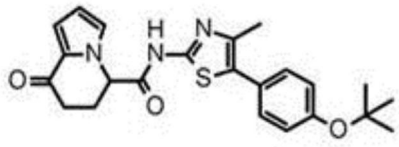
或其盐。

18.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



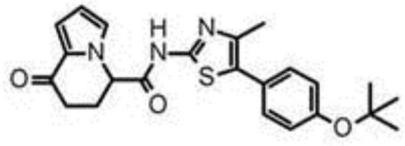
或其盐。

19.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



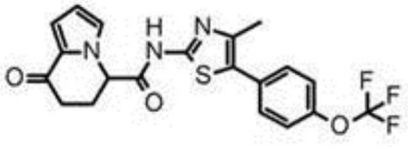
或其盐。

20.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物的光学异构体：



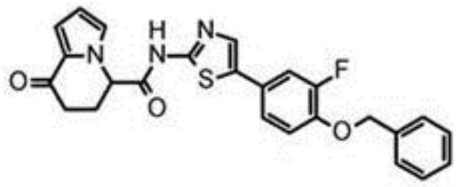
或其盐。

21.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



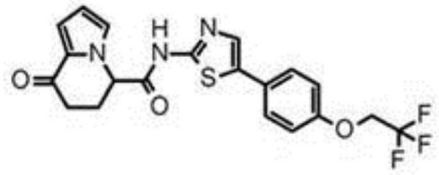
或其盐。

22.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



或其盐。

23.由下式表示的根据权利要求1所述的化合物：



或其盐。

24.根据权利要求1-23中的任一项所述的化合物或其盐在制备用于使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的药物中的用途。

25.多潜能干细胞向胰岛素生产细胞的分化诱导物，其包含根据权利要求1-23中的任一项所述的化合物或其盐。

26.根据权利要求1-23中的任一项所述的化合物或其盐用于在体外使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的用途。

27.使用UCHL1活化剂使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的体外方法，其中所述UCHL1活化剂是根据权利要求1-23中的任一项所述的化合物或其盐。

28.一种药物组合物，其包含根据权利要求1-23中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

29.根据权利要求28所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病的药物中的用途。

30.根据权利要求29所述的用途，其中所述糖尿病或所述神经变性疾病是I型糖尿病、II型糖尿病、帕金森病或阿尔茨海默氏病。

31.根据权利要求1-23中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途，所述药物用于治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病。

32.根据权利要求31所述的用途，其中所述糖尿病或神经变性疾病是I型糖尿病、II型糖尿病、帕金森病或阿尔茨海默氏病。

二氢吲嗪酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及促进多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的化合物。

背景技术

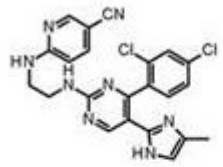
[0002] 糖尿病以多种遗传因素和环境因素作为背景而发生,并且由于并发症(诸如由慢性高血糖症诱发的肾病)是显著降低患者的生命质量(QOL)的严重疾病。目前,世界上糖尿病的数目超过4亿,考虑到医疗护理经济学,这也是成问题的。糖尿病大致分类为I型和II型糖尿病,且具有胰岛素分泌功能的胰腺β细胞的丧失是两种病理学状况中的一个主要原因。胰岛素制品的施用是用于治疗具有胰腺β细胞的显著丧失的I型糖尿病和严重II型糖尿病的常见方法,但是存在许多问题诸如包括低血糖症在内的副作用和必须频繁自己注射。近年来,从器官供体分离出的胰岛细胞向I型糖尿病患者中的移植已经变得可能,并且预期成为替代胰岛素治疗并实现糖尿病的完全缓解的治疗方法。但是,由于胰岛供体的缺乏,广泛采用是困难的。因此,期望急切地实现从多潜能干细胞大量生产胰岛素生产细胞的技术。

[0003] 作为从多潜能干细胞生产胰岛素生产细胞的技术,已经报道了使用由下式表示的化合物通过5-阶段至7-阶段过程诱导ES细胞或iPS细胞分化成胰岛素生产细胞的方法(专利文件1和非专利文件1、2、3、4和5)。在Shahjalal, 等人的方法(专利文件1和非专利文件4)中,通过5-阶段分化过程可以从人iPS细胞逐步产生胰岛素生产细胞。首先,在阶段1中将在维持培养基中生长的iPS细胞在含有激活素A或GSK3β抑制剂CHIR99201的培养基中培养几天,以诱导Sox17-阳性的终末内胚层细胞。在阶段2中,将终末内胚层细胞用FGF10或音猬因子抑制剂(sonic hedgehog inhibitor)KAAD-环杷明处理几天,以诱导Foxa2-阳性的原始消化管管细胞。进一步,在阶段3中,将原始消化管管细胞用含有视黄酸、KAAD-环杷明、TGFβ受体激酶抑制剂SB431542和BMP信号抑制剂Noggin的培养基处理几天,以诱导分化成PDX1-阳性的胰腺祖细胞。在阶段4中,将胰腺祖细胞用蛋白激酶C活化剂吲哚内酰胺V、ALk5抑制剂II(它是一种TGFβ受体激酶抑制剂)和Noggin刺激,以诱导Ngn3-阳性的胰腺内分泌祖细胞。在最终阶段的阶段5中,将胰腺内分泌祖细胞在含有GLP-1受体激动剂和烟酰胺的培养基中培养几天。由此,得到胰岛素生产细胞。

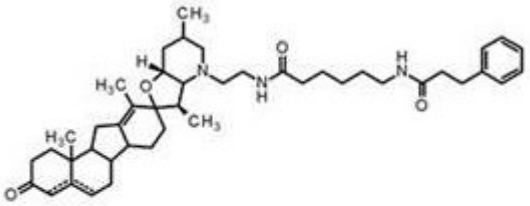
[0004] [式1]

[0005]

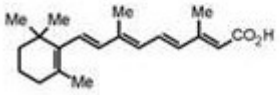
CHIR99201



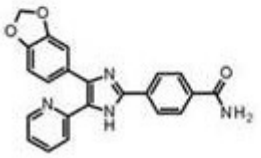
KAAD-环杷明



视黄酸



SB431542

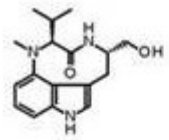


[0006] 另外，存在使用由下式表示的化合物的报道。可能存在使用小分子抑制剂LDN193189(替代在前述分化培养中使用的Noggin)和SANT-1 (非专利文件2和6)或Dorsomorphin (非专利文件5)(替代KAAD-环杷明)的情况。进一步，在分化培养的最终步骤中，可能存在使用福司柯林或地塞米松作为分化诱导物的情况(非专利文件5)。除了以上之外，AXL抑制剂R428被报告为促进胰岛素生产细胞的功能成熟的化合物(非专利文件3)，且AKT抑制剂AT7867被报告为促进PDX-1-阳性的胰腺祖细胞的生长的化合物(非专利文件7)。

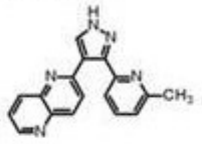
[0007] [式2]

[0008]

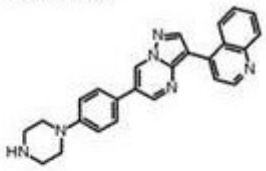
吲哚内酰胺V



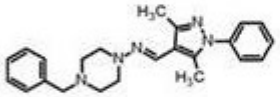
ALK5 抑制剂 II



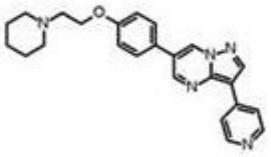
LDN193189



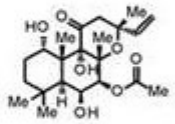
SANT-1



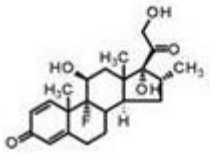
Dorsomorphin



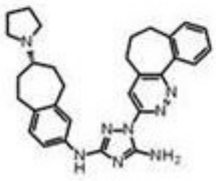
福司柯林



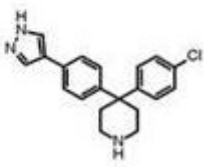
地塞米松



R428



AT7867



[0009] 为了将从多潜能干细胞衍生出的胰岛素生产细胞应用于细胞疗法，细胞功能的稳定性和生产方法的效率是重要的。细胞功能的稳定性是指，得到的胰岛素生产细胞在每个实验中在响应于高葡萄糖而分泌胰岛素的能力和胰岛素分泌动力学方面表现出好的再现性和稳定能力。这些能力随通过常规方法得到的细胞中的生产批次或细胞系而变化，并且因而难以确保稳定的质量，这是一个问题。关于生产方法的效率，由于能够诱导分化的胰岛

素生产细胞的小数目,在常规方法中存在差的成本效率的问题。

[0010] 泛素C-端水解酶(泛素C-端水解酶L1;其在下文中将被称作UCHL1)是水解泛素与结合至其C-端的小加合物之间的键的泛素水解酶之一,并具有产生泛素单体的作用。UCHL1在神经细胞或神经内分泌细胞中高表达,并已经提示与神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病和帕金森病有关(非专利文件8)。进一步,该酶也在胰腺β细胞中高表达,并已经报道在细胞的存活和功能中起重要作用。因此,推断该酶可能也参与细胞的分化或发育过程(非专利文件9和10)。

[0011] 引文列表

[0012] 专利文件

[0013] 专利文件1: 国际申请公开号2015/178397

[0014] 非专利文件

[0015] 非专利文件1: Kroon, E. 等人, Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nature Biotechnology, 26: 443-452, 2008.

[0016] 非专利文件2: Pagliuca F.W., 等人, Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. Cell, 159: 428-439, 2014.

[0017] 非专利文件3: Rezania A. 等人, Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. Nature Biotechnology, 32: 1122-1133, 2014.

[0018] 非专利文件4: Shahjalal H. 等人, Generation of insulin-producing β-like cells from human iPS cells in a defined and completely xeno-free culture system. Journal of Molecular Cell Biology, 6: 394-408, 2014.

[0019] 非专利文件5: Kunisada Y. 等人, Small molecules induce efficient differentiation into insulin-producing cells from human induced pluripotent stem cells. Stem Cell Research, 8: 274-284, 2012.

[0020] 非专利文件6: Nakashima R. 等人, Neural cells play an inhibitory role in pancreatic differentiation of pluripotent stem cells. Genes Cells, 20: 1028-1045, 2015.

[0021] 非专利文件7: Kimura A. 等人, Small molecule AT7867 proliferates PDX1-expressing pancreatic progenitor cells derived from human pluripotent stem cells. Stem Cell Research, 24: 61-68, 2017.

[0022] 非专利文件8: Setsuie R. 等人, The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases. Neurochemistry International, 51: 105-111, 2007.

[0023] 非专利文件9: Costes S. 等人, β-Cell Dysfunctional ERAD/Ubiquitin/Proteasome System in Type 2 Diabetes Mediated by Islet Amyloid Polypeptide-Induced UCH-L1 Deficiency. Diabetes, 2011, Jan; 60(1): 227-38.

[0024] 非专利文件10: Chu K.Y. 等人, Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 is required for pancreatic beta cell survival and function in lipotoxic

conditions. Diabetologia, 2012, Jan; 55(1): 128-40。

[0025] 发明概述

[0026] 技术问题

[0027] 本发明的一个目的是,提供实现从干细胞至胰岛素生产细胞的高分化效率的小分子化合物,这对于常规技术而言是困难的。另外,本发明的另一个目的是,提供一种通过活化UCHL1来治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病的方法,这对于常规小分子化合物而言是困难的。

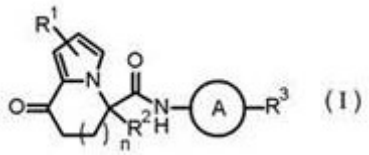
[0028] 问题的解决方案

[0029] 作为努力研究的结果,发明人已经发现,由式(I)表示的化合物或其盐具有促进多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的诱导的显著效应,且另外所述化合物或其盐可用于生产胰岛素生产细胞,由此完成了本发明。本发明的化合物具有完全不同于已知的分化诱导物的新结构,并在分化过程的稍晚步骤中发挥超过已知的分化促进化合物和生长因子的进一步增强分化诱导效率的作用。另外,发明人已经发现,由式(I)表示的化合物或其盐具有活化UCHL1的作用且可以治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病,由此完成了本发明。

[0030] 也就是说,本发明涉及下面描述的[1]至[25]。

[0031] [1]由式(I)表示的化合物或其盐:

[0032] [式3]

[0033] 

[0034] 其中每个取代基如下定义:

[0035] R^1代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基;

[0036] R^2代表氢原子或C1-C6烷基;

[0037] R^3代表芳基、C5-C10环烯基或杂环基,其各自任选地被1-4个独立地选自取代基α的取代基取代;

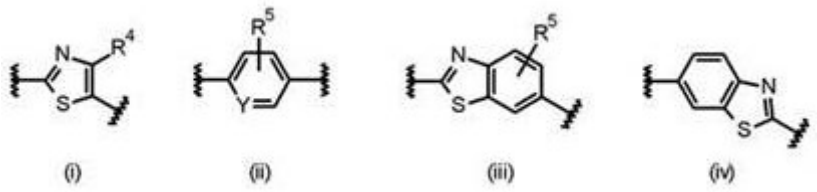
[0038] 所述取代基α包括卤素原子、氰基、羧基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基、以及各自任选地被1-4个独立地选自取代基β的取代基取代的苯氧基、苯基和苯甲酰基;

[0039] 所述取代基β包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基或(C1-C6烷氧基)羰基;

[0040] n代表0或1;且

[0041] A代表由下面式(i)至(iv)中的任一个表示的基团:

[0042] [式4]

[0043] 

[0044] 其中每个取代基如下定义：

[0045] R^4代表氢原子、C1-C6烷基或卤代-C1-C6烷基；

[0046] R^5代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基；且

[0047] Y代表N或CH。

[0048] [2]根据[1]的化合物或其盐，其中

[0049] R^3代表萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二卤代-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C10环烯基或苯基或5-或6-元杂环基，其各自任选地被1或2个独立地选自取代基α1的取代基取代；

[0050] 所述取代基α1包括卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、5-或6-元非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基和任选地被1或2个独立地选自取代基β1的取代基取代的苯基；且

[0051] 所述取代基β1包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基和(C1-C6烷氧基)羰基。

[0052] [3]根据[1]的化合物或其盐，其中

[0053] R^3代表任选地被1或2个独立地选自取代基α2的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二卤代-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C10环烯基、苯基，或任选地被1或2个独立地选自取代基γ2的取代基取代的5-或6-元杂环基；

[0054] 所述取代基α2包括卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、5-或6-元非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基和任选地被1或2个独立地选自取代基β2的取代基取代的苯基；

[0055] 所述取代基β2包括卤素原子、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基；且

[0056] 所述取代基γ2包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基和(C1-C6烷氧基)羰基。

[0057] [4]根据[1]的化合物或其盐，其中

[0058] R^3代表任选地被1或2个独立地选自取代基α3的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C8环烯烃-1-基、苯基，或任选地被1或2个独立地选自取代基γ3的取代基取代的5-或6-元杂环基；

[0059] 所述取代基α3包括卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代-C1-C2烷基、卤代-C1-C2烷氧基、羟基C1-C4烷基、C1-C2烷氧基C1-C2烷氧基、

(C1-C4烷基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C4烷氧基、吗啉-1-基、任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C2烷氧基、被1或2个C1-C4烷基取代的氨磺酰基和任选地被1或2个独立地选自取代基β3的取代基取代的苯基；

[0060] 所述取代基β3包括氟原子、氯原子、C1-C4烷基和C1-C4烷氧基；且

[0061] 所述取代基γ3包括卤素原子、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、(C1-C4烷基)羰基和(C1-C4烷氧基)羰基。

[0062] [5]根据[1]至[4]中的任一项的化合物或其盐，其中R^1代表氢原子、氯原子或甲基。

[0063] [6]根据[1]至[5]中的任一项的化合物或其盐，其中R^2代表氢原子或甲基。

[0064] [7]根据[1]至[6]中的任一项的化合物或其盐，其中A代表由式(i)表示的基团，且R^4代表氢原子、甲基或三氟甲基。

[0065] [8]根据[1]至[6]中的任一项的化合物或其盐，其中A代表由式(ii)表示的基团，且R^5代表氢原子、氟原子或甲基。

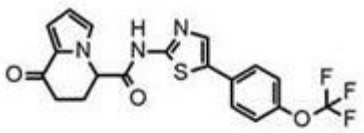
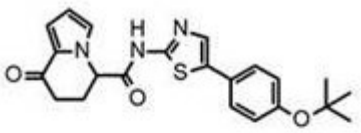
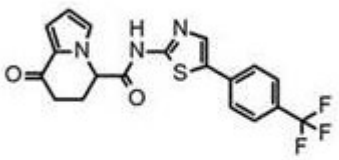
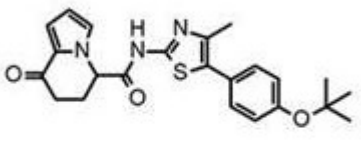
[0066] [9]根据[1]至[6]中的任一项的化合物或其盐，其中A代表由式(iii)表示的基团，且R^5代表氢原子、氟原子或甲基。

[0067] [10]根据[1]至[9]中的任一项的化合物或其盐，其中n代表1。

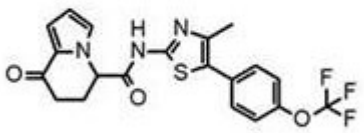
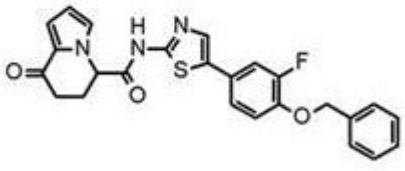
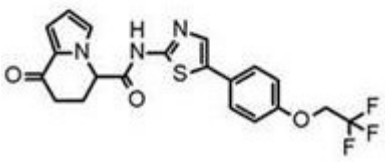
[0068] [11]根据[1]至[10]中的任一项的化合物或其盐，其中R^3代表任选地被1或2个取代基取代的2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基或苯基，所述取代基独立地选自氟原子、氯原子、三氟甲基、叔丁氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苄氧基和苯氧基。

[0069] [12]根据[1]的化合物，其为选自下示化合物组中的任一种：

[0070] [式5]

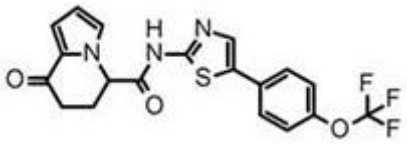
[0071]

[0072] 或其盐。

[0073] [13]由下式表示的根据[1]的化合物：

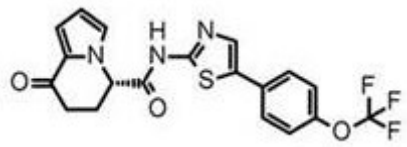
[0074] [式6]

[0075] 

[0076] 或其盐。

[0077] [14]由下式表示的根据[1]的化合物：

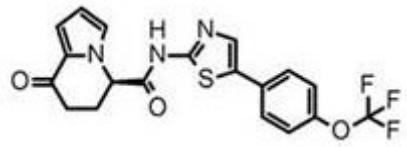
[0078] [式7]

[0079] 

[0080] 或其盐。

[0081] [15]由下式表示的根据[1]的化合物：

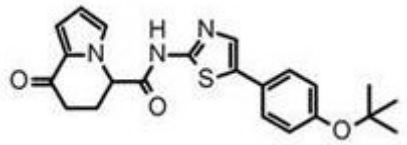
[0082] [式8]

[0083] 

[0084] 或其盐。

[0085] [16]由下式表示的根据[1]的化合物：

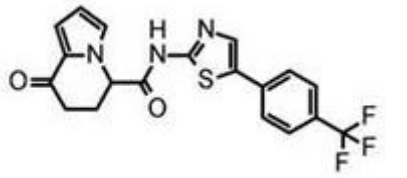
[0086] [式9]

[0087] 

[0088] 或其盐。

[0089] [17]由下式表示的根据[1]的化合物：

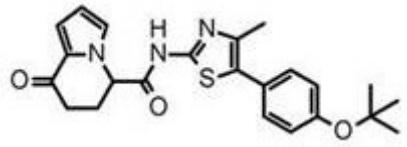
[0090] [式10]

[0091] 

[0092] 或其盐。

[0093] [18]由下式表示的根据[1]的化合物：

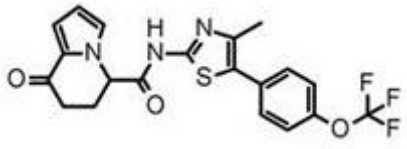
[0094] [式11]

[0095] 

[0096] 或其盐。

[0097] [19]由下式表示的根据[1]的化合物：

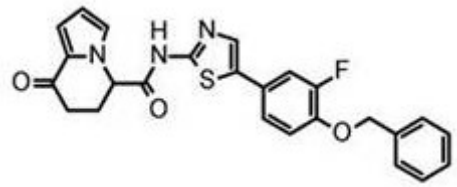
[0098] [式12]

[0099] 

[0100] 或其盐。

[0101] [20]由下式表示的根据[1]的化合物：

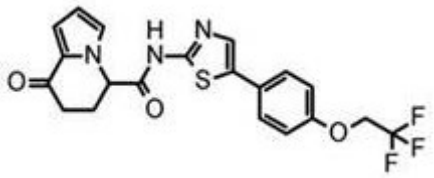
[0102] [式13]

[0103] 

[0104] 或其盐。

[0105] [21]由下式表示的根据[1]的化合物：

[0106] [式14]

[0107] 

[0108] 或其盐。

[0109] [22]用于使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的根据[1]至[21]中的任一项的化合物或其盐。

[0110] [23]根据[1]至[21]中的任一项的化合物或其盐用于使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的用途。

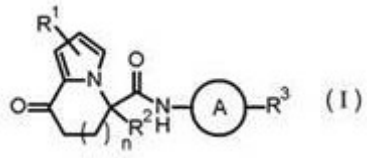
[0111] [24]使用根据[1]至[21]中的任一项的化合物或其盐使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的方法。

[0112] [25]使用根据[1]至[21]中的任一项的化合物或其盐生产胰岛素生产细胞的方法。

[0113] 进一步,本发明涉及根据其它方面的下面[A-1]至[A-48]。

[0114] [A-1]由式(I)表示的化合物或其盐：

[0115] [式15]

[0116] 

[0117] 其中每个取代基如下定义：

[0118] R^1代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基；

[0119] R^2代表氢原子或C1-C6烷基；

[0120] R^3代表任选地被1-4个独立地选自取代基α的取代基取代的芳基、任选地被1-4个独立地选自取代基α的取代基取代的C5-C10环烯基、或任选地被1-4个独立地选自取代基α的取代基取代的杂环基；

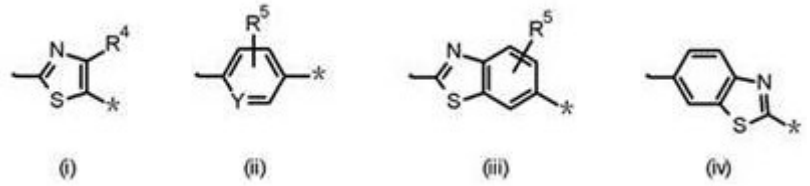
[0121] 所述取代基α包括卤素原子、氰基、羧基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基、任选地被1-4个独立地选自取代基β的取代基取代的苯氧基、任选地被1-4个独立地选自取代基β的取代基取代的苯基、和任选地被1-4个独立地选自取代基β的取代基取代的苯甲酰基；

[0122] 所述取代基β包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基和(C1-C6烷氧基)羰基；

[0123] n代表0或1；且

[0124] A代表由下面式(i)至(iv)中的任一个表示的基团：

[0125] [式16]

[0126] 

[0127] 其中每个取代基如下定义：

[0128] ·和* 各自代表键，其中·键合至式(I)的酰氨基中的氮原子，且*键合至R^3；

[0129] R^4代表氢原子、C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)羰基；

[0130] R^5代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基；且

[0131] Y代表N或CH。

[0132] [A-2]根据[A-1]的化合物或其盐，其中

[0133] R^3代表任选地被1或2个独立地选自取代基α1的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二卤代-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C10环烯基、苯基，或任选地被1或2个独立地选自取代基α1的取代基取代的5-或6-元杂环基；

[0134] 所述取代基α1包括卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、5-或

6-元非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基和任选地被1或2个独立地选自取代基β1的取代基取代的苯基;且

[0135] 所述取代基β1包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基和(C1-C6烷氧基)羰基。

[0136] [A-3]根据[A-1]的化合物或其盐,其中

[0137] R^3代表任选地被1或2个独立地选自取代基α2的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二卤代-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C10环烯基、苯基,或任选地被1或2个独立地选自取代基γ2的取代基取代的5-或6-元杂环基;

[0138] 所述取代基α2包括卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、5-或6-元非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基和任选地被1或2个独立地选自取代基β2的取代基取代的苯基;

[0139] 所述取代基β2包括卤素原子、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基;且

[0140] 所述取代基γ2包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基和(C1-C6烷氧基)羰基。

[0141] [A-4]根据[A-1]的化合物或其盐,其中

[0142] R^3代表任选地被1或2个独立地选自取代基α3的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C8环烯烃-1-基、苯基,或任选地被1或2个独立地选自取代基γ3的取代基取代的5-或6-元杂环基;

[0143] 所述取代基α3包括卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代-C1-C2烷基、卤代-C1-C2烷氧基、羟基C1-C4烷基、C1-C2烷氧基C1-C2烷氧基、(C1-C4烷基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C4烷氧基、吗啉-1-基、任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C2烷氧基、被1或2个C1-C4烷基取代的氨磺酰基和任选地被1或2个独立地选自取代基β3的取代基取代的苯基;

[0144] 所述取代基β3包括氟原子、氯原子、C1-C4烷基和C1-C4烷氧基;且

[0145] 所述取代基γ3包括卤素原子、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、(C1-C4烷基)羰基和(C1-C4烷氧基)羰基。

[0146] [A-5]根据[A-1]至[A-4]中的任一项的化合物或其盐,其中R^1代表氢原子、氯原子或甲基。

[0147] [A-6]根据[A-1]至[A-5]中的任一项的化合物或其盐,其中R^2代表氢原子或甲基。

[0148] [A-7]根据[A-1]至[A-6]中的任一项的化合物或其盐,其中A代表由式(i)表示的基团,且R^4代表氢原子、C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)羰基。

[0149] [A-8]根据[A-7]的化合物或其盐,其中R^4代表氢原子、甲基或三氟甲基。

[0150] [A-9]根据[A-1]至[A-6]中的任一项的化合物或其盐,其中A代表由式(ii)表示的基团,且R^5代表氢原子、卤素原子或C1-C6烷基。

[0151] [A-10]根据[A-9]的化合物或其盐,其中R^5代表氢原子、氟原子或甲基。

[0152] [A-11]根据[A-1]至[A-6]中的任一项的化合物或其盐，其中A代表由式(iii)表示的基团，且R^5代表氢原子、氟原子或甲基。

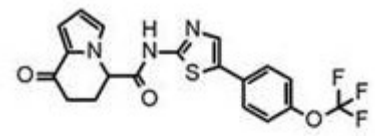
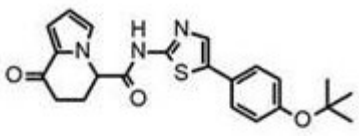
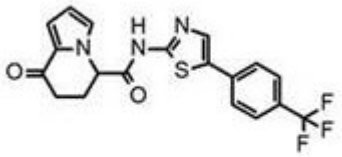
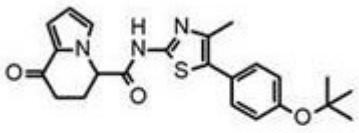
[0153] [A-12]根据[A-1]至[A-6]中的任一项的化合物或其盐，其中A代表由式(iv)表示的基团。

[0154] [A-13]根据[A-1]至[A-12]中的任一项的化合物或其盐，其中n代表1。

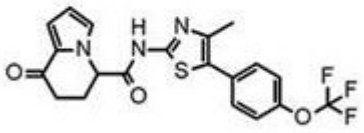
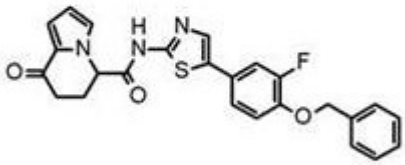
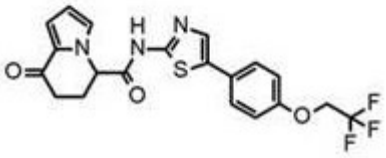
[0155] [A-14]根据[A-1]至[A-13]中的任一项的化合物或其盐，其中R^3代表任选地被1或2个取代基取代的2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基或苯基，所述取代基独立地选自氟原子、氯原子、三氟甲基、叔丁氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苄氧基和苯氧基。

[0156] [A-15]根据[A-1]的化合物，其为选自下示化合物组中的任一种：

[0157] [式17]

[0158]

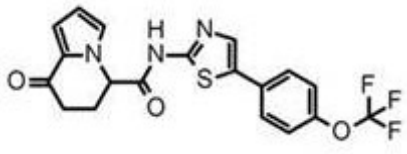




[0159] 或其盐。

[0160] [A-16]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

[0161] [式18]

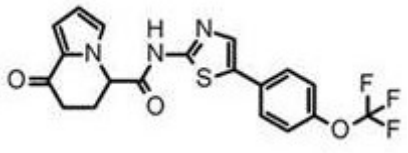
[0162]



[0163] 或其盐。

[0164] [A-17]由下式表示的根据[A-1]的化合物的光学异构体：

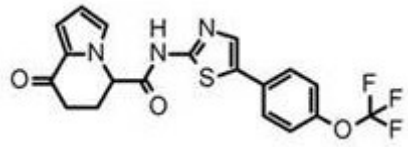
[0165] [式19]

[0166] 

[0167] 或其盐。

[0168] [A-18]由下式表示的根据[A-1]的化合物的光学异构体：

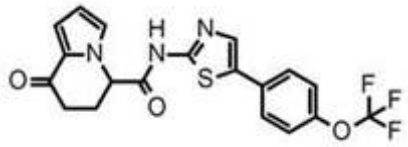
[0169] [式20]

[0170] 

[0171] 或其盐，其在以下分析条件下测量时表现出14.9分钟的保留时间：柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5 μm)，250 x 4.6 mm内径，柱温度：25℃，流速：0.5 ml/min，流动相：正己烷/乙醇= 70/30，和测量波长：293 nm。

[0172] [A-19]由下式表示的根据[A-1]的化合物的光学异构体：

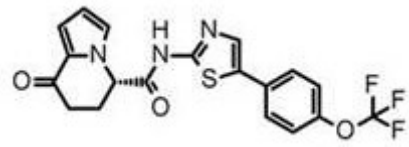
[0173] [式21]

[0174] 

[0175] 或其盐，其在以下分析条件下测量时表现出21.6分钟的保留时间：柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5 μm)，250 x 4.6 mm内径，柱温度：25℃，流速：0.5 ml/min，流动相：正己烷/乙醇= 70/30，和测量波长：293 nm。

[0176] [A-20]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

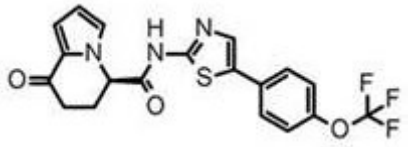
[0177] [式22]

[0178] 

[0179] 或其盐。

[0180] [A-21]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

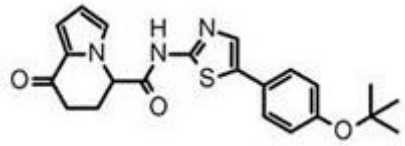
[0181] [式23]

[0182] 

[0183] 或其盐。

[0184] [A-22]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

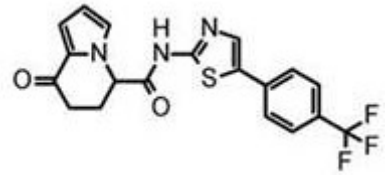
[0185] [式24]

[0186] 

[0187] 或其盐。

[0188] [A-23]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

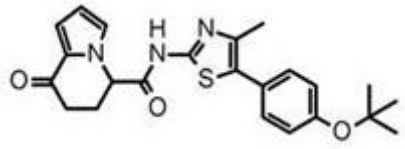
[0189] [式25]

[0190] 

[0191] 或其盐。

[0192] [A-24]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

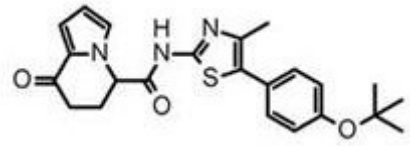
[0193] [式26]

[0194] 

[0195] 或其盐。

[0196] [A-25]由下式表示的根据[A-1]的化合物的光学异构体：

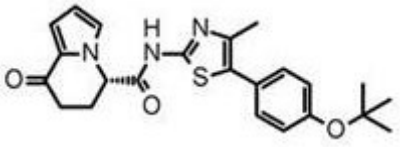
[0197] [式27]

[0198] 

[0199] 或其盐。

[0200] [A-26]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

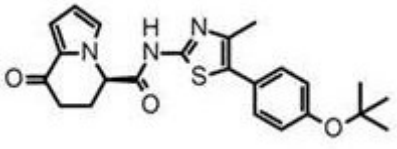
[0201] [式28]

[0202] 

[0203] 或其盐。

[0204] [A-27]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

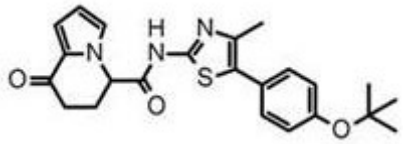
[0205] [式29]

[0206] 

[0207] 或其盐。

[0208] [A-28]由下式表示的根据[A-1]的化合物的光学异构体：

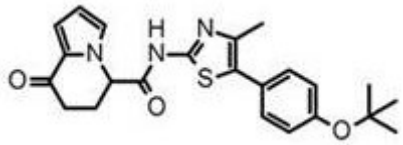
[0209] [式30]

[0210] 

[0211] 或其盐，其在以下分析条件下测量时表现出13.6分钟的保留时间：柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5 μm), 250 x 4.6 mm内径，柱温度: 25℃, 流速: 0.5 ml/min, 流动相: 正己烷/乙醇= 40/60，和测量波长: 288 nm。

[0212] [A-29]由下式表示的根据[A-1]的化合物的光学异构体：

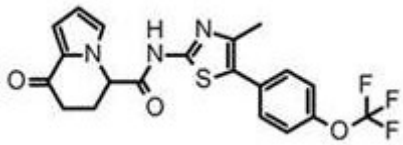
[0213] [式31]

[0214] 

[0215] 或其盐，其在以下分析条件下测量时表现出23.4分钟的保留时间：柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5 μm), 250 x 4.6 mm内径，柱温度: 25℃, 流速: 0.5 ml/min, 流动相: 正己烷/乙醇= 40/60，和测量波长: 288 nm。

[0216] [A-30]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

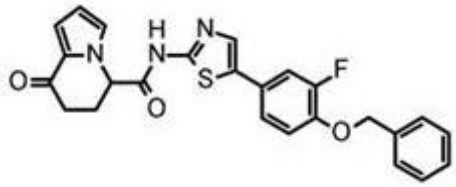
[0217] [式32]

[0218] 

[0219] 或其盐。

[0220] [A-31]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

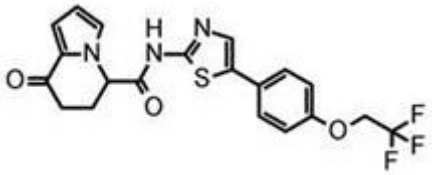
[0221] [式33]

[0222] 

[0223] 或其盐。

[0224] [A-32]由下式表示的根据[A-1]的化合物：

[0225] [式34]

[0226] 

[0227] 或其盐。

[0228] [A-33]用于使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其盐。

[0229] [A-34]多潜能干细胞向胰岛素生产细胞的分化诱导物,其包含根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其盐。

[0230] [A-35]根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其盐用于使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的用途。

[0231] [A-36]使用UCHL1活化剂使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的方法。

[0232] [A-37]根据[A-36]的方法,其中所述UCHL1活化剂是根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其盐。

[0233] [A-38]使用根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其盐使多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的方法。

[0234] [A-39]一种药物组合物,其包含根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0235] [A-40]用于治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病的根据[A-39]的药物组合物。

[0236] [A-41]根据[A-40]的药物组合物,其中所述糖尿病或所述神经变性疾病是I型糖尿病、II型糖尿病、帕金森病或阿尔茨海默氏病。

[0237] [A-42]根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病。

[0238] [A-43]根据[A-42]的用途,其中所述糖尿病或神经变性疾病是I型糖尿病、II型糖尿病、帕金森病或阿尔茨海默氏病。

[0239] [A-44]用于治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病的方法中的根据[A-1]至[A-32]中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0240] [A-45]根据[A-44]的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述糖尿病或神经变性疾病是I型糖尿病、II型糖尿病、帕金森病或阿尔茨海默氏病。

[0241] [A-46]一种用于治疗和/或预防糖尿病或神经变性疾病的方法,所述方法包括将药理学上有效量的根据[A-1]至[A-32]的化合物或其药学上可接受的盐施用给温血动物。

[0242] [A-47]根据[A-46]的方法,其中所述糖尿病或神经变性疾病是I型糖尿病、II型糖尿病、帕金森病或阿尔茨海默氏病。

[0243] [A-48]根据[A-46]或[A-47]的方法,其中所述温血动物是人。

[0244] 发明的有利效果

[0245] 当使从哺乳动物衍生出的多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞时,与已知的分化诱导方法相比,本发明的由式(I)表示的化合物或其盐具有显著效应。因此,本发明的化合物或其盐可以用于生产胰岛素生产细胞的目的。另外,如此诱导分化的胰岛素生产细胞可用于治疗I型糖尿病和II型糖尿病。进一步,本发明的化合物或其盐具有活化UCHL1的作用,且因此可以用于治疗或预防温血动物(具体地,人类)的糖尿病或神经变性疾病。

[0246] 实施方案的描述

[0247] 在下文中,将详细地描述本发明。

[0248] 在该描述中,将使用下面描述的术语。

[0249] “卤素原子”是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0250] “C1-C6烷基”是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基。其具体例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基。

[0251] “芳基”是具有6-10个碳原子的单环或二环芳族碳环，其可以与非芳族杂环或环烷烃稠合。其具体例子包括苯基、萘基、萘满基、茚满基、色满基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、吲哚啉基或3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪基。苯基、萘基或1,3-苯并二氧杂环戊烯基是优选的。

[0252] “C5-C10环烯基”是在具有5-10个碳原子的环内具有一个双键的烃环，所述环可以与亚烷基交联。其具体例子包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、双环[2.2.1]庚烯基或双环[2.2.2]辛烯基。

[0253] “杂环基”是4-至10-元环基团(其中除了碳以外构成环的原子是1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子)，它们可以是芳族的或非芳族的，或在非芳族的情况下可以与亚烷基交联。非芳族杂环基的具体例子包括氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基、氧氮杂环庚烷基、硫代吗啉基、硫杂氮杂环庚烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、二氧杂环己烷基、二氧杂环戊烷基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬基、二氢吡喃基、二氢吡咯基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢吡嗪基、3,9-二氮杂螺[5.5]十一碳-3-基、1,9-二氮杂螺[5.5]十一碳-9-基、1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基、或1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基。芳族杂环基的例子包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基或萘啶基。

[0254] “C1-C6烷氧基”是其中C1-C6烷基键合至氧原子的基团。其具体例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基或异己氧基。

[0255] “卤代-C1-C6烷基”是其中C1-C6烷基被1-7个卤素原子取代的基团。其具体例子包括三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基。

[0256] “卤代-C1-C6烷氧基”是其中C1-C6烷氧基被1-7个卤素原子取代的基团。其具体例子包括氟甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2-溴乙氧基、2-氯乙氧基、2-碘乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、4-氟丁氧基、5-氟戊氧基或6-氟己氧基。

[0257] “羟基C1-C6烷基”是其中C1-C6烷基被一个羟基取代的基团。其具体例子包括羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、羟基戊基或羟基己基。

[0258] “C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基”是其中C1-C6烷氧基被C1-C6烷氧基取代的基团。其具体例子包括甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基、乙

氧基丙氧基或丙氧基丙氧基。

[0259] “(C1-C6烷基)羰基”是其中C1-C6烷基键合至羰基的基团。其具体例子包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基或新戊酰基。

[0260] “(C1-C6烷氧基)羰基”是其中C1-C6烷氧基键合至羰基的基团。其具体例子包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、正己氧基羰基或异己氧基羰基。

[0261] “(C1-C6烷氧基)羰基氧基”是其中C1-C6烷氧基键合至羰基氧基的基团。其具体例子包括甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、正丙氧基羰基氧基、异丙氧基羰基氧基、正丁氧基羰基氧基、异丁氧基羰基氧基、仲丁氧基羰基氧基、叔丁氧基羰基氧基、正戊氧基羰基氧基、异戊氧基羰基氧基、新戊氧基羰基氧基、正己氧基羰基氧基或异己氧基羰基氧基。

[0262] “苯基C1-C6烷氧基”是其中C1-C6烷氧基在任何位置被苯基取代的基团。其具体例子包括苄氧基、1-苯基乙氧基、2-苯基乙氧基、1-苯基丙氧基、2-苯基丙氧基或3-苯基丙氧基。

[0263] “任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基”是氨甲酰基或其中1或2个C1-C6烷基键合至氨甲酰基的基团。其具体例子包括氨甲酰基、甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基、乙基氨甲酰基、二乙基氨甲酰基、乙基甲基氨甲酰基、丙基氨甲酰基或二丙基氨甲酰基。

[0264] “被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基”是其中C1-C6烷氧基被氨甲酰基取代的基团,所述氨甲酰基任选地被1或2个C1-C6烷基取代。其具体例子包括氨甲酰基甲氧基、氨甲酰基乙氧基、甲基氨甲酰基甲氧基、甲基氨甲酰基乙氧基、二甲基氨甲酰基甲氧基、二甲基氨甲酰基乙氧基、乙基氨甲酰基甲氧基、乙基氨甲酰基乙氧基、二乙基氨甲酰基甲氧基、二乙基氨甲酰基乙氧基、乙基甲基氨甲酰基甲氧基、乙基甲基氨甲酰基乙氧基、丙基氨甲酰基甲氧基、丙基氨甲酰基乙氧基、二丙基氨甲酰基甲氧基或二丙基氨甲酰基乙氧基。

[0265] “被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基”是其中1或2个C1-C6烷基键合至氨磺酰基的基团。其具体例子包括甲基氨磺酰基、二甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、乙基甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、丙基氨磺酰基或二丙基氨磺酰基。

[0266] “C1-C4烷基”是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。其具体例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0267] “C1-C4烷氧基”是其中C1-C4烷基键合至氧原子的基团。其具体例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

[0268] “C1-C2烷基”是具有1或2个碳原子的直链烷基,诸如甲基和乙基。

[0269] “卤代-C1-C2烷基”是其中C1-C2烷基被1-5个卤素原子取代的基团。其具体例子包括三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基。

[0270] “C1-C2烷氧基”是其中C1-C2烷基键合至氧原子的基团,诸如甲氧基和乙氧基。

[0271] “卤代-C1-C2烷氧基”是其中C1-C2烷氧基被1-5个卤素原子取代的基团。其具体例子包括氟甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2-氟乙氧基、2-溴乙氧基、2-氯乙氧基、2-碘乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基或五氟乙氧基。

[0272] “羟基C1-C4烷基”是其中C1-C4烷基被一个羟基取代的基团。其具体例子包括羟甲基、羟乙基、羟丙基或羟丁基。

[0273] “C1-C2烷氧基C1-C2烷氧基”是其中C1-C2烷氧基被C1-C2烷氧基取代的基团。其具体例子包括甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基或乙氧基乙氧基。

[0274] “(C1-C4烷基)羰基”是其中C1-C4烷基键合至羰基的基团。其具体例子包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基或新戊酰基。

[0275] “(C1-C4烷氧基)羰基”是其中C1-C4烷氧基键合至羰基的基团。其具体例子包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基或叔丁氧基羰基。

[0276] “(C1-C4烷氧基)羰基氧基”是其中C1-C4烷氧基键合至羰基氧基的基团。其具体例子包括甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、正丙氧基羰基氧基、异丙氧基羰基氧基、正丁氧基羰基氧基、异丁氧基羰基氧基、仲丁氧基羰基氧基或叔丁氧基羰基氧基。

[0277] “苯基C1-C4烷氧基”是其中C1-C4烷氧基在任何位置被苯基取代的基团。其具体例子包括苄氧基、1-苯基乙氧基、2-苯基乙氧基、1-苯基丙氧基、2-苯基丙氧基或3-苯基丙氧基。

[0278] “任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基”是氨甲酰基或其中1或2个C1-C4烷基键合至氨甲酰基的基团。其具体例子包括氨甲酰基、甲基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基、乙基氨甲酰基、二乙基氨甲酰基、乙基甲基氨甲酰基、丙基氨甲酰基或二丙基氨甲酰基。

[0279] “被任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C2烷氧基”是其中C1-C2烷氧基被氨甲酰基取代的基团，所述氨甲酰基任选地被1或2个C1-C4烷基取代。其具体例子包括氨甲酰基甲氧基、氨甲酰基乙氧基、甲基氨甲酰基甲氧基、甲基氨甲酰基乙氧基、二甲基氨甲酰基甲氧基、二甲基氨甲酰基乙氧基、乙基氨甲酰基甲氧基、乙基氨甲酰基乙氧基、二乙基氨甲酰基甲氧基、二乙基氨甲酰基乙氧基、乙基甲基氨甲酰基甲氧基、乙基甲基氨甲酰基乙氧基、丙基氨甲酰基甲氧基、丙基氨甲酰基乙氧基、二丙基氨甲酰基甲氧基或二丙基氨甲酰基乙氧基。

[0280] “被1或2个C1-C4烷基取代的氨磺酰基”是其中1或2个C1-C4烷基键合至氨磺酰基的基团。其具体例子包括甲基氨磺酰基、二甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、乙基甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、丙基氨磺酰基或二丙基氨磺酰基。

[0281] “干细胞”是具有自我复制能力和多潜能性的细胞，且其例子包括ES细胞、iPS细胞和成体干细胞。

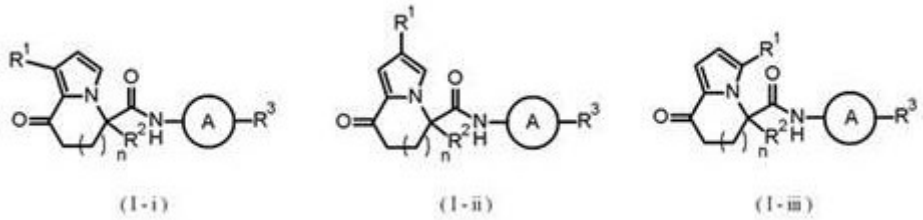
[0282] “多潜能干细胞”是能够分化成活生物体的各种细胞的细胞，且优选地是ES细胞或iPS细胞。

[0283] “胰岛素生产细胞”是这样的细胞：其在与高血糖症等反应后分泌胰岛素，且与其它胰腺激素诸如胰高血糖素或生长抑素相比具有优秀的表达胰岛素的能力。

[0284] 下面将描述在本发明中由式(I)表示的化合物的优选方面。

[0285] 本发明中的取代基R^1的例子可以包括氢原子、卤素原子和C1-C6烷基。R^1优选地是氢原子、氯原子、溴原子或甲基，更优选地是氢原子、氯原子或甲基。R^1取代可以是在(I-i)至(I-iii)中在下面所示的任何位置。

[0286] [式35]

[0287] 

(I-i) (I-ii) (I-iii)

[0288] 本发明中的取代基R^2的例子可以包括氢原子或C1-C6烷基。R^2优选地是氢原子或C1-C2烷基，更优选地是氢原子或甲基。

[0289] 本发明中的取代基R^3的例子包括任选地被1-4个独立地选自取代基α的取代基取代的芳基、任选地被1-4个独立地选自取代基α的取代基取代的C5-C10环烯基、或任选地被1-4个独立地选自取代基α的取代基取代的杂环基。R^3优选地是任选地被1或2个独立地选自取代基α1的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二卤代-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C10环烯基、苯基，或任选地被1或2个独立地选自取代基α1的取代基取代的5-或6-元杂环基，更优选地是任选地被1或2个独立地选自取代基α2的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二卤代-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C10环烯基、苯基，或任选地被1或2个独立地选自取代基γ2的取代基取代的5-或6-元杂环基。R^3甚至更优选地是任选地被1或2个独立地选自取代基α3的取代基取代的萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、C5-C8环烯烃-1-基、苯基，或任选地被1或2个独立地选自取代基γ3的取代基取代的5-或6-元杂环基，特别优选地是任选地被1或2个取代基取代的2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1-叔丁氧基羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基或苯基，所述取代基独立地选自氟原子、氯原子、三氟甲基、叔丁氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苄氧基和苯氧基。取代基α至γ如下所述。

[0290] 本发明中的取代基α的例子包括卤素原子、氰基、羧基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基、任选地被1-4个独立地选自取代基β的取代基取代的苯氧基、任选地被1-4个独立地选自取代基β的取代基取代的苯基、和任选地被1-4个独立地选自取代基β的取代基取代的苯甲酰基。优选地，所述取代基α1是卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、5-或6-元非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基或任选地被1或2个独立地选自取代基β1的取代基取代的苯基。更优选地，所述取代基α2是卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基、羟基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C6烷氧基、5-或6-元非芳族杂环基、任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C6烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C6烷氧基、被1或2个C1-C6烷基取代的氨磺酰基或任选地被1或2个独立地选自取代基β2的取代基取代的苯基。甚至更优选地，所述取代基α3

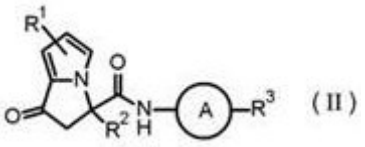
是卤素原子、氰基、羧基、苯氧基、苯甲酰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代-C1-C2烷基、卤代-C1-C2烷氧基、羟基C1-C4烷基、C1-C2烷氧基C1-C2烷氧基、(C1-C4烷基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基、(C1-C4烷氧基)羰基氧基、苯基C1-C4烷氧基、吗啉-1-基、任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基、被任选地被1或2个C1-C4烷基取代的氨甲酰基取代的C1-C2烷氧基、被1或2个C1-C4烷基取代的氨磺酰基、或任选地被1或2个独立地选自取代基β3的取代基取代的苯基，特别优选地是氟原子、氯原子、三氟甲基、叔丁氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苄氧基或苯氧基。

[0291] 本发明中的取代基β的例子包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代-C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷氧基和(C1-C6烷氧基)羰基。优选地，所述取代基β1是卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或(C1-C6烷氧基)羰基。更优选地，所述取代基β2是卤素原子、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基。甚至更优选地，所述取代基β3是氟原子、氯原子、C1-C4烷基或C1-C4烷氧基，特别优选地是甲基或甲氧基。

[0292] 本发明中的取代基γ的例子包括取代基γ2，其包括卤素原子、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)羰基和(C1-C6烷氧基)羰基。优选地，取代基γ3是卤素原子、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、(C1-C4烷基)羰基和(C1-C4烷氧基)羰基，更优选地是氟原子、氯原子、甲基、异丁氧基或叔丁氧基羰基。

[0293] 在本发明中，n可以代表0或1的数值。当n = 0时，本发明的化合物是具有由下面式(II)表示的二氢吡咯里嗪酮(dihydropyrrolizinone)结构的化合物：

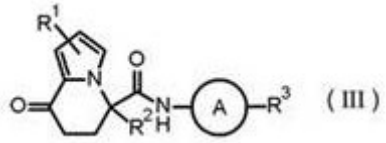
[0294] [式36]

[0295] 

(II)

[0296] 其中R^1至R^3具有与上面所述相同的含义。当n = 1时，本发明的化合物是具有由下面式(III)表示的二氢吲嗪酮结构的化合物：

[0297] [式37]

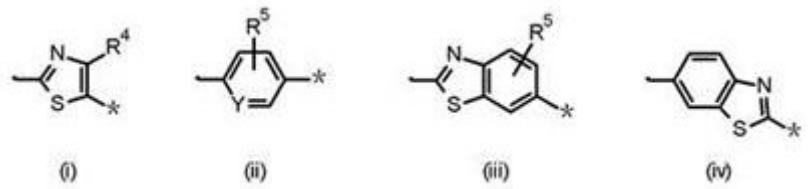
[0298] 

(III)

[0299] 其中R^1至R^3具有与上面所述相同的含义。在本发明中，n优选地是1，且具有二氢吲嗪酮结构的化合物是更优选的。

[0300] 在本发明中，A代表由下面式(i)至(iv)表示的基团：

[0301] [式38]

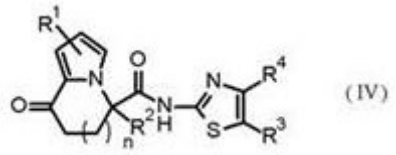
[0302] 

(i) (ii) (iii) (iv)

[0303] 其中、*、R^4、R^5和Y具有与上面所述相同的含义。

[0304] 当A代表由式(i)表示的基团时,本发明的化合物是由下面式(IV)表示的化合物:

[0305] [式39]

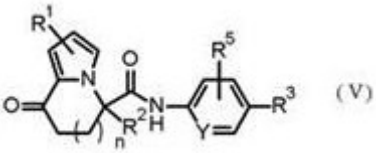
[0306] 

(IV)

[0307] 其中R^1至R^4和n具有与上面所述相同的含义。

[0308] 当A为由式(ii)表示的基团时,本发明的化合物是由下面式(V)表示的化合物:

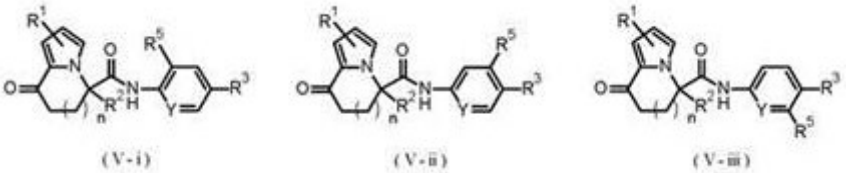
[0309] [式40]

[0310] 

(V)

[0311] 其中R^1至R^3、R^5、n和Y具有与上面所述相同的含义。R^5取代可以是在下面(V-i)至(V-iii)中所示的任何位置。

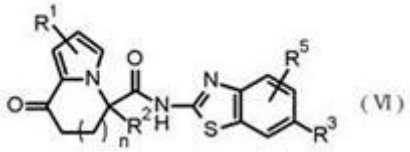
[0312] [式41]

[0313] 

(V-i) (V-ii) (V-iii)

[0314] 当A为由式(iii)表示的基团时,本发明的化合物是由下面式(VI)表示的化合物:

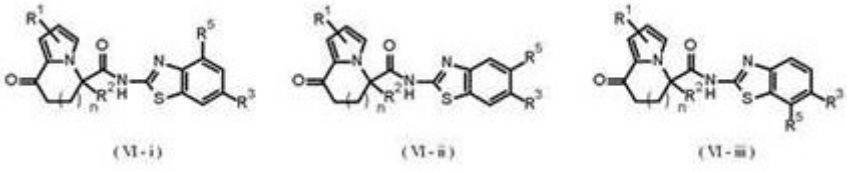
[0315] [式42]

[0316] 

(VI)

[0317] 其中R^1至R^3、R^5和n具有与上面所述相同的含义。R^5取代可以是在下面(VI-i)至(VI-iii)所示的任何位置。

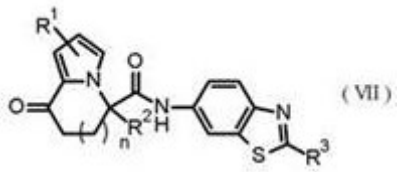
[0318] [式43]

[0319] 

(VI-i) (VI-ii) (VI-iii)

[0320] 当A为由式(iv)表示的基团时,本发明的化合物是由下面式(VII)表示的化合物:

[0321] [式44]

[0322] 

(VII)

[0323] 其中R^1至R^3和n具有与上面所述相同的含义。

[0324] 本发明中取代基R^4的例子包括氢原子、C1-C6烷基、卤代-C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)羰基。优选地，R^4是氢原子、C1-C4烷基或卤代-C1-C2烷基，更优选地是氢原子、甲基或三氟甲基。

[0325] 本发明中取代基R^5的例子包括氢原子、卤素原子或C1-C6烷基。优选地，R^5是氢原子、氟原子或甲基。

[0326] 本发明中Y的例子包括N或CH。当Y是N时，在A中的(ii)代表吡啶环，且当Y是CH时，在A中的(ii)代表苯环。在A的(ii)中的Y优选地是CH。

[0327] 具有式(I)的化合物优选地是在实施例中描述的化合物，更优选地是下述化合物：

[0328] 8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺；

[0329] N-[5-(4-叔丁氧基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0330] 8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺；

[0331] N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺；

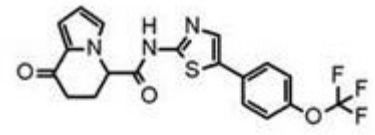
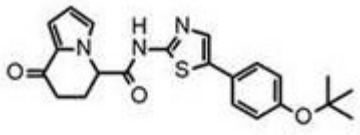
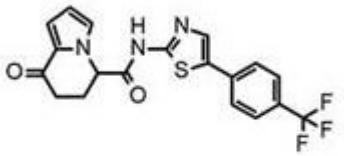
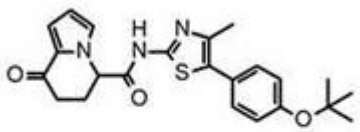
[0332] N-[4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺；

[0333] N-[5-(4-苄氧基-3-氟苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺；或者

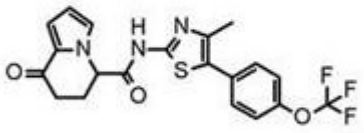
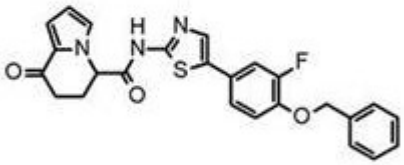
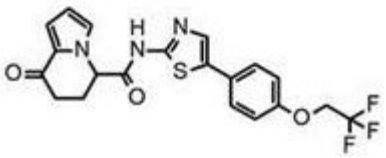
[0334] 8-氧代-N-[5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺。

[0335] 其结构式依次显示在下面。

[0336] [式45]

[0337]

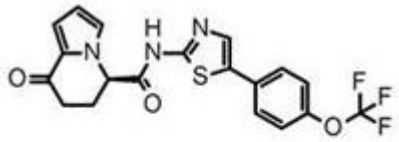
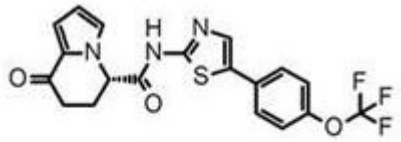




[0338] 具有式(I)的化合物甚至更优选地是8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺或其盐的光学活性形式,和N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺或其盐的光学活性形式。

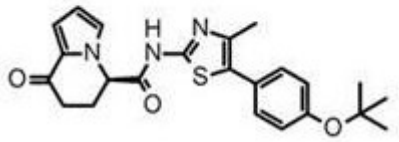
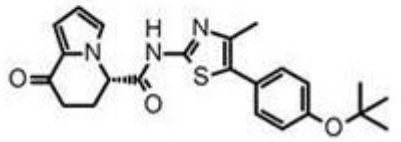
[0339] 8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺的光学活性形式是(5R)-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺,或(5S)-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺。N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺的光学活性形式是(5R)-N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺,或(5S)-N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺。

[0340] 其结构式依次显示在下面。

[0341] [式46]

[0342]

[0343] 通过使用手性柱的高效液相色谱法(HPLC),可以实现光学异构体从外消旋化合物的分离和分析。通过HPLC对光学异构体的鉴别可以参考保留时间进行,但是可以优选地通过分析这样的外消旋化合物或光学异构体的标准样品与分析样品的混合物来进行,因为可

能存在以下情况:保留时间受柱的劣化、装置之间的再现性等的影响。进一步,当通过HPLC测量光学异构体时,在相同测量条件下洗脱光学异构体的次序没有变化。因此,可能存在以下情况:光学异构体的特征在于其中保留时间相对短的第一个峰和其中保留时间在特定条件下相对长的第二个峰。

[0344] (盐)

[0345] "其盐"是指化合物的"与碱形成的盐"或"酸加成盐",在化合物具有酸性基团或碱性基团的情况下,其可以通过与碱或酸的反应得到。在用于治疗温血动物(特别是人类)的用途中,其盐优选地是药学上可接受的盐。进一步,"其盐"和"药学上可接受的盐"也包括其水合物。

[0346] 化合物的"与碱形成的盐"优选地是碱金属盐诸如钠盐、钾盐和锂盐;碱土金属盐诸如镁盐和钙盐;有机碱盐诸如N-甲基吗啉盐、三乙胺盐、三丁基胺盐、二异丙基乙胺盐、二环己胺盐、N-甲基哌啶盐、吡啶盐、4-吡咯烷子基吡啶盐和甲基吡啶盐;或氨基酸盐诸如甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐和天冬氨酸盐,更优选地是碱金属盐或碱土金属盐。

[0347] 化合物的"酸加成盐"优选地是氢卤化物诸如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐;无机酸盐诸如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐;低级烷烃磺酸盐诸如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐;芳基磺酸盐诸如苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐;有机酸盐诸如乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐;和氨基酸盐诸如甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐和天冬氨酸盐,更优选地是氢卤化物(具体地,盐酸盐)。

[0348] (水合物等)

[0349] 本发明的化合物或其盐可以吸收水分,附着至吸收的水,或通过在大气中静置或重结晶而变成水合物。本发明包括这样的各种水合物、溶剂合物、和结晶性多晶型化合物。

[0350] (异构体)

[0351] 可以存在与取代基的类型对应的本发明的化合物的互变异构体或几何异构体。在该描述中,本发明的化合物可以描述为这样的异构体的仅一个实施方案,但是本发明还包括除了上面以外的其它异构体、分离的异构体或其混合物。

[0352] 本发明的化合物可能具有不对称的碳原子或轴不对称,并且基于这些的光学异构体可能存在。本发明还包括分离的光学异构体及其混合物。

[0353] (同位素)

[0354] 本发明的化合物也包括标记体,也就是说,其中所述化合物的一个或多个原子被同位素(诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C和^{35}S)取代的化合物。

[0355] (前药)

[0356] 本发明还包括本发明的化合物的药理学上可接受的前药。这样的药理学上可接受的前药是这样的化合物:其具有通过溶剂分解或在生理条件下可以转化成氨基、羟基、羧基等的基团。形成前药的基团的例子包括在Prog. Med, 5, 2157-2161 (1985)中描述的基团。

[0357] 更具体地,在氨基存在于化合物中的情况下,前药的例子可以包括具有酰化或磷酸化的氨基的化合物(例如,具有二十烷酰化的、丙氨酰基化的、戊基氨基羰基化的、(5-甲

基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基化的、四氢呋喃基化的、吡咯烷基甲基化的或新戊酰氧基甲基化的氨基的化合物)。

[0358] 在羟基存在于所述化合物中的情况下,其例子可以包括具有酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化的羟基的化合物(例如,具有乙酰化的、棕榈酰化的、丙酰基化的、新戊酰基化的、琥珀酰化的、富马酰化的、丙氨酰基化的或二甲基氨基甲基羰基化的羟基的化合物)。

[0359] 在羧基存在于所述化合物中的情况下,其例子包括具有酯化或酰胺化的羧基的化合物(例如,具有乙基酯化的、苯基酯化的、羧甲基酯化的、二甲基氨基甲基酯化的、新戊酰氧基甲基酯化的、乙氧基羰基氧基乙基酯化的、酰胺化的或甲基酰胺化的羧基的化合物)。

[0360] (生产方法)

[0361] 接着,将描述生产由式(I)表示的化合物的典型方法。通过多种生产方法可以生产本发明的化合物,且下面显示的生产方法仅仅是实施例。因此,本发明不应解释为限制于这些实施例。

[0362] 使用基于它们的基本骨架或取代基类型的特征,通过应用多种已知的生产方法可以生产由式(I)表示的化合物、其盐及其合成中间体。作为已知方法,有在例如"ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", 第2版, ACADEMIC PRESS, INC., 1989和"Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989中公开的方法。

[0363] 进一步,根据下述的方法A至C可以合成本发明的化合物和其盐。在本发明的化合物的合成中,可能有效的是,作为制备技术在从原料到中间体的短暂阶段用合适的保护基(可以容易地转化成官能团的基团)保护官能团,而这取决于官能团的类型。保护基的例子可以包括在P. G. M. Wuts和T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis(1999年第三版)中公开的保护基,且这些反应条件可以适当地选择使用。一般而言,一旦本领域技术人员设定合成途径,本领域技术人员就适当地设定对于合成途径而言最佳的保护基。

[0364] 在这样的方法中,可以如下得到期望的化合物:根据需要,引入保护基和执行反应,且然后除去保护基。进一步,可以如下生产本发明的化合物的前药:在从原料至中间体的短暂阶段引入特定基团,或以与前述保护基相同的方式使用上面得到的化合物进一步执行反应。通过应用一般方法诸如酯化、酰胺化和脱水,可以执行每个反应。

[0365] 使用通过已知方法或其修改可以合成的中间体,可以生产本发明的化合物。具体地,通过应用已知方法或其修改,使用商购可得的原料可以生产含有由式(ii)至(iv)表示的基团的中间体,其对应于A。

[0366] 要在下面方法A至C的每个步骤中得到的化合物可以是与所述化合物形成的盐。例如,可以提及盐酸盐、硫酸盐、钠盐、钾盐等。

[0367] 要在下面方法A至C的每个步骤中的反应中使用的溶剂没有特别限制,只要它不会抑制反应和部分地溶解起始原料,并且选自例如下述溶剂组。所述溶剂组由以下试剂组成:脂族烃诸如己烷、戊烷、石油醚和环己烷;芳烃诸如苯、甲苯和二甲苯;卤代烃诸如二氯甲烷(氯化亚甲基)、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯和二氯苯;醚诸如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷和二乙二醇二甲基醚;酮诸如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮和环己酮;酯诸如乙酸乙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯;腈诸如乙腈、丙腈、丁腈和异丁腈;

羧酸诸如乙酸和丙酸;醇诸如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-甲基-1-丙醇和2-甲基-2-丙醇;酰胺诸如甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮和六甲基磷酸三酰胺(hexamethylphosphate triamide);亚砜诸如二甲基亚砜和环丁砜;水;及其混合物。

[0368] 要在下面方法A至C的每个步骤中的反应中使用的酸没有特别限制,只要它不会抑制反应,并且选自下述酸组。所述酸组由以下试剂组成:无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸和硝酸;有机酸诸如乙酸、丙酸、三氟乙酸和五氟丙酸;和有机磺酸诸如甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸和樟脑磺酸。

[0369] 要在下面方法A至C的每个步骤中的反应中使用的碱没有特别限制,只要它不会抑制反应,并且选自下述碱组。所述碱组由以下试剂组成:碱金属碳酸盐诸如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯;碱金属碳酸氢盐诸如碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾;碱金属氢氧化物诸如氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾;碱土金属氢氧化物诸如氢氧化钙和氢氧化钡;碱金属氢化物诸如氢化锂、氢化钠和氢化钾;碱金属氨化物诸如氨基锂、氨基钠和氨基钾;碱金属烷醇盐诸如甲醇锂、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾;烷基氨基锂诸如二异丙基氨基锂;甲硅烷基氨化物诸如双-三甲基甲硅烷基氨基锂和双-三甲基甲硅烷基氨基钠;烷基锂诸如正丁基锂、仲丁基锂和叔丁基锂;烷基镁卤化物诸如甲基氯化镁、甲基溴化镁、甲基碘化镁、乙基氯化镁、乙基溴化镁、异丙基氯化镁、异丙基溴化镁和异丁基氯化镁;和有机胺诸如三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉、吡啶、甲基吡啶、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、4-吡咯烷子基吡啶、2,6-二(叔丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮杂双环[4,3,0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)和1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯(DBU)。

[0370] 在下面方法A至C的每个步骤中的反应中的反应温度随溶剂、起始原料、试剂等而不同,且反应时间随溶剂、起始原料、试剂、反应温度等而不同。

[0371] 在下面方法A至C的每个步骤中的反应中,根据常规方法将步骤的目标化合物从反应结束以后的反应混合物分离。例如,如下得到目标化合物:(i)根据需要,过滤不溶物诸如催化剂,(ii)将水和不可与水混溶的溶剂(诸如二氯甲烷、乙醚和乙酸乙酯)加入反应混合物以提取目标化合物,(iii)用水洗涤有机层,随后使用干燥剂诸如无水硫酸镁干燥,和(iv)蒸馏出溶剂。根据需要,通过常规方法,诸如重结晶、再沉淀、蒸馏或使用硅胶或氧化铝的柱色谱法(包括正相和反相),可以进一步纯化得到的目标化合物。通过标准分析技术诸如元素分析、NMR、质谱法和IR分析,可以鉴别得到的目标化合物,以分析其组成和纯度。可替换地,每个步骤的目标化合物可以不经纯化原样用于下一反应。

[0372] 通过使用光学活性胺诸如(R)-或(S)-1-苯基乙胺的分级重结晶或使用光学活性柱的分离,可以在下面方法A至C的每个步骤中分离和纯化光学异构体。

[0373] 在下文中,将描述用于生产本发明的化合物的方法。但是,生产方法根本不限于下述方法。

[0374] [方法A]

[0375] 方法A是一种用于生产化合物(A2)的方法,所述化合物(A2)在生产由式(I)表示的化合物时可以用作合成中间体。通过除了在该方法和实施例中所示的合成方法以外的已知方法或其修改可以生产化合物(A2)。

[0376] [式47]

[0377] 

[0378] 其中R^3和R^4具有与上面所述相同的含义。

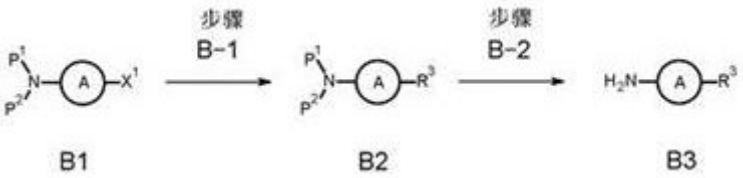
[0379] (步骤A-1)噻唑环的形成

[0380] 步骤A-1是允许等量或过量的卤化剂或溴三甲基硅烷和硫脲作用于化合物(A1)以产生化合物(A2)的步骤。卤化剂的例子包括氯和溴。反应中的溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,但是使用二氯甲烷、氯仿、乙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸等。反应温度通常是0-100℃,且反应时间通常是约0.5小时至2天。

[0381] (方法B)

[0382] 方法B是一种用于生产化合物(B3)的方法,所述化合物(B3)在生产由式(I)表示的化合物时可以用作合成中间体。在以下反应方案中,P^1和P^2各自代表氨基的保 护基或氢原子。保护基的具体例子包括Boc基团(叔丁氧基羰基)、Cbz基团(苄氧 基羰基)、亚苄基或二苯基亚甲基。在P^1代表亚苄基或二苯基亚甲基的情况下, P^2代表与P^1相同的保护基。R^3和A可各自在其中所含的取代基上具有保护基, 且每个步骤包括根据需要保护取代基或除去保护基的步骤。

[0383] [式48]

[0384] 

[0385] 其中R^3具有与上述相同的含义,X^1代表卤素原子或离去基团诸如甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基,且P^1和P^2各自代表任何保护基。

[0386] (步骤B-1)偶联反应

[0387] 步骤B-1是在以下条件下在有钯催化剂存在下将取代基R^3引入化合物(B1)的A上的取代基X^1的步骤:使用等量或过量的硼酸或硼酸酯(R^3-B(OH) $_2$或R^3-B(OR) $_2$,其中R代表任何烷基)的条件(Suzuki-Miyaura偶联);使用有机锡试剂(R^3-SnR_3)的条件(Stille偶联);或使用有机锌试剂(R^3-ZnX,其中X代表卤素原子)的条件(Negishi偶联),以得到化合物(B2)。在前述反应中,根据需要可以加入碱。钯催化剂的例子包括四(三苯基膦)钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1:1)、氯(2-二环己基膦基-2'4'6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯、乙酸钯(II)、乙酰基丙酮酸钯(II)或双(三苯基膦)二氯化钯(II)。进一步,碱的例子包括有机碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN),和无机碱诸如碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠、磷酸钾或磷酸钠。反应溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,但是其例子可以包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧杂环己烷、水、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、苯、甲苯、二甲苯或其混合物。反应温度通常是约20-150℃。反应时间通常是约1小

时至2天。根据在A. Meijere和F. Diederich, “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2004年第2版)”中描述的方法,可以实现该偶联反应。

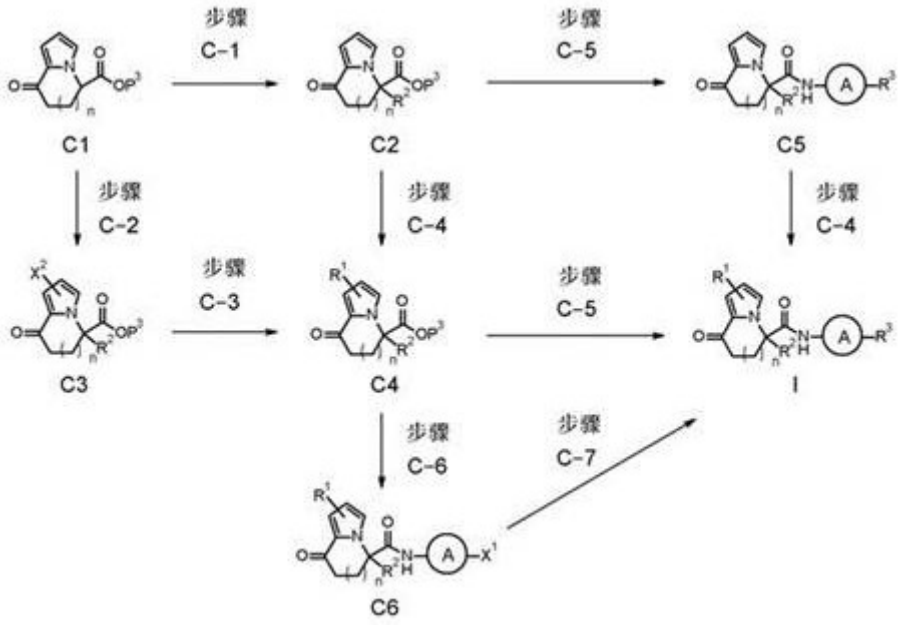
[0388] (步骤B-2)去保护

[0389] 步骤B-2是除去化合物(B2)中的保护基P^1和P^2以产生化合物(B3)的步骤。在该步骤中,根据需要可以执行R^3中的保护基的去保护。其反应条件随保护基P^1和P^2的类型而异。例如,根据在T. W. Greene和P. G. Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis (1999年第三版)”中描述的方法可以执行该反应。

[0390] (方法C)

[0391] 方法C是一种用于从化合物(C1)生产本发明的化合物(I)的方法,所述化合物(C1)可以使用已知方法或其修改来合成。

[0392] [式49]

[0393] 

[0394] 其中R^1至R^3、n、A和X^1具有与上述相同的含义,X^2代表卤素原子,且P^3代表任何保护基。

[0395] (步骤C-1)烷基化反应

[0396] 步骤C-1是在有等量或过量的烷化剂存在下用碱处理化合物(C1)由此引入取代基R^2以产生化合物(C2)的步骤。作为烷化剂,可以使用烷基卤、甲磺酸烷基酯、对甲苯磺酸烷基酯等。碱的例子包括六甲基二硅氮烷钾和六甲基二硅氮烷钠。反应溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,但是优选地是四氢呋喃。反应温度通常是-78-0℃。反应时间通常是0.5-24小时。

[0397] (步骤C-2)卤化和烷基化

[0398] 步骤C-2是用等量或过量的卤化剂卤化化合物(C1)、随后烷基化以产生化合物(C3)的步骤。可以适当地更换卤化和烷基化的顺序。卤化剂的例子包括N-溴琥珀酰亚胺和N-碘琥珀酰亚胺。反应溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,但是优选地是二氯甲烷或二甲基甲酰胺。反应温度通常是约0-50℃。反应时间通常是0.5-24小时。可以以与步骤C-1相同的方式执行烷基化。

[0399] (步骤C-3)偶联反应

[0400] 步骤C-3是对化合物(C3)进行偶联反应以产生化合物(C4)的步骤。可以以与步骤B-1相同的方式执行步骤C-3。

[0401] (步骤C-4)

[0402] 步骤C-4是对化合物(C2)或化合物(C5)进行卤化或卤化后的偶联反应以得到化合物(C4)或本发明的化合物(I)的步骤。可以以与步骤C-2相同的方式执行卤化,且可以以与步骤B-1相同的方式执行偶联反应。

[0403] (步骤C-5)缩合反应

[0404] 步骤(C-5)是除去化合物(C2)或化合物(C4)中的羧基的保护基以形成羧酸、随后使用等量或过量的方法A的化合物(A2)或方法B的化合物(B3)缩合以产生化合物(C5)或本发明的化合物(I)的步骤。根据在T. W. Greene和P. G. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis (1999年第三版)”中描述的方法,可以执行羧基的去保护。通过在有碱存在下使合适的磺酰化剂或合适的缩合剂作用于从化合物(C2)和化合物(C4)得到的羧酸,进行缩合反应。在缩合反应中,根据需要可以加入促进反应的添加剂。磺酰化剂的例子包括2,4,6-三异丙基苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯和苯磺酰氯。缩合剂的例子包括WSC (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)、DCC (1,3-二环己基碳二亚胺)、DMT-MM (4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物)、CDI (1,1’-羰基二咪唑)、DEPC (氰代磷酸二乙酯)和DPPA (二苯基磷酰基叠氮化物)。碱的例子包括芳族胺诸如吡啶和二甲基吡啶,和叔胺诸如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和DMAP (4-二甲基氨基吡啶)。添加剂的典型例子包括HOAt (3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇)、HOBt (1H-苯并三唑-1-醇)和HOSu (N-羟基琥珀酰亚胺)。反应溶剂没有特别限制,只要反应进行即可,但是优选地是二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺。反应温度通常是0-50℃。反应时间通常是0.5-24小时。

[0405] (步骤C-6)缩合反应

[0406] 步骤(C-6)是除去化合物(C4)中的羧基的保护基、随后与胺衍生物缩合以产生化合物(C6)的步骤。可以使用与步骤(C-5)中相同的方法。

[0407] (步骤C-7)偶联反应

[0408] 步骤(C-7)是对化合物(C6)进行偶联反应以产生本发明的化合物(I)的步骤。可以使用与步骤(B-1)中相同的方法。

[0409] 通过将在下面描述的实验实施例1的方法,可以证实本发明的化合物或其盐的促进分化成胰岛素生产细胞的效果。

[0410] 本发明的化合物或其盐可以用作用于促进多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的诱导的药学试剂或药剂的主要组分,且本发明提供了这样的药学试剂或药剂。多种干细胞可以用作靶向的多潜能干细胞,只要它们是能够分化成内胚层细胞的干细胞,但是所述多潜能干细胞优选地是ES细胞或iPS细胞,更优选iPS细胞。可以采用多种从哺乳动物衍生出的多潜能干细胞,但是优选地衍生自人类、小鼠、大鼠、宠物动物诸如狗和猫、家畜动物诸如牛、马、猪和绵羊,更优选人类。

[0411] 从多潜能干细胞至胰岛素生产细胞的分化过程例如分为五个阶段,如在非专利文件4中所述。也就是说,所述五个阶段是:阶段1,其中从多潜能干细胞诱导Sox17-阳性的终末内胚层细胞;阶段2,其中从终末内胚层细胞诱导Foxa2-阳性的原始消化管管细胞;阶段

3,其中从原始消化管管细胞诱导PDX1-阳性的胰腺祖细胞;阶段4,其中从胰腺祖细胞诱导Ngn3-阳性的胰腺内分泌祖细胞;和阶段5,其中最后从胰腺内分泌祖细胞诱导胰岛素生产细胞。在该描述中,可以用这些阶段表达细胞分化。要用于这样的培养的培养基没有特别限制,只要它是通常用于细胞培养的培养基,且可以使用各种培养基,诸如DMEM培养基和B-27补充物。

[0412] 在向胰岛素生产细胞的分化过程中在原始消化管管细胞以后的分化阶段加入本发明的化合物或其盐,由此显著促进向胰岛素生产细胞的分化。在培养从多潜能干细胞衍生出的原始消化管管细胞、胰腺祖细胞和/或胰腺内分泌祖细胞的过程中加入本发明的化合物。在前述分化阶段中,可以在阶段3-5中的任何一个阶段或两个阶段或在所有三个阶段加入所述化合物,但是优选地在从阶段3至阶段5的所有阶段加入。

[0413] 在阶段3中,通常使用含有视黄酸、KAAD-环杷明、TGFβ受体激酶抑制剂(诸如SB431542)或BMP信号抑制剂(诸如Noggin)的培养基,但是可以加入本发明的化合物或其盐以替代这些,或可以在这些之外额外添加。

[0414] 在阶段4中,通常使用含有蛋白激酶C活化剂(诸如吲哚内酰胺V)、TGFβ受体激酶抑制剂(诸如ALk5抑制剂II)或Noggin的培养基进行培养,但是可以加入本发明的化合物或其盐以替代这些,或可以在这些之外额外添加。

[0415] 在阶段5中,通常使用含有GLP-1受体激动剂或烟酰胺的培养基进行培养,但是可以加入本发明的化合物或其盐以替代这些,或可以在这些之外额外添加。

[0416] 本发明的化合物或其盐可以以固体形式原样、以粉末形式或在溶解在有机溶剂诸如二甲基亚砜中以后加入培养基。要加入的量没有特别限制,但是由本领域技术人员设定,使得多潜能干细胞向胰岛素生产细胞的分化有效地进行。在本发明的几个实施方案中,加入本发明的化合物,使得以1 ng/mL至5 mg/mL、优选地10 ng/mL至5 mg/mL、更优选地50 ng/mL至5 mg/mL、甚至更优选地100 ng/mL至1 mg/mL的量存在于培养基中。

[0417] 本发明的化合物或其盐已经被证实结合UCHL1且具有提高其酶活性的效果。已经报道,UCHL1表现出在胰腺β细胞中的高表达水平,并且在II型糖尿病的胰腺β细胞中缺乏,并且其表达水平或活性的下降会在胰腺β细胞中诱导细胞凋亡。因而,认为UCHL1是在胰腺β细胞的存活和功能中的非常重要的酶。具有活化UCHL1的作用的本发明的化合物已经促进了分化成胰岛素生产细胞的诱导的事实,被认为提示,所述细胞中UCHL1的活化已经诱导、促进和/或支持分化的细胞作为胰岛素生产细胞的表型。也就是说,本发明也提供了一种通过在分化诱导的分化阶段中增强细胞中UCHL1的功能来促进多潜能干细胞分化成胰岛素生产细胞的诱导的方法。作为一种用于增强细胞中UCHL1的功能的方法,对本发明的化合物的加入没有限制,并可以采用以下方法:通过引入UCHL1基因或编辑该基因来增加UCHL1蛋白的表达水平的方法,将UCHL1蛋白加入培养溶液中的方法,通过加入活化UCHL1基因的上游信号的物质来增强细胞中UCHL1蛋白的表达的方法,等。

[0418] 本发明的化合物或其盐具有活化UCHL1的作用,并且可以用于治疗和/或预防疾病,所述疾病的病理学状况可以预期通过UCHL1的活化来改善。这样的疾病的例子可以包括糖尿病诸如I型糖尿病或II型糖尿病,和神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病或帕金森病。通过将在下面描述的实验实施例2,可以证实本发明的化合物或其盐的活化UCHL1的作用。

[0419] 本发明的化合物或其盐具有改善糖尿病的病理学状况的作用,并且可以用于治疗

和预防糖尿病。通过将在下面描述的实验实施例3，可以证实这样的改善糖尿病的病理学状况的作用。

[0420] (施用形式)

[0421] 以不同的形式施用本发明的化合物或其盐。所述施用可以是口服施用(诸如片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒、粉剂或液体制剂)或胃肠外施用(诸如关节内、静脉内或肌肉内注射剂、栓剂、滴眼剂、眼膏剂、透皮溶液、软膏剂、透皮贴剂、透粘膜溶液、透粘膜贴剂或吸入剂)的任何形式。

[0422] 作为用于口服施用的固体组合物，使用片剂、粉剂、颗粒等。在这样的固体组合物中，将一种或多种活性成分与至少一种惰性赋形剂(诸如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和/或硅酸铝镁)混合。根据常规方法，所述组合物可以含有惰性添加剂，例如，润滑剂诸如硬脂酸镁，崩解剂诸如羧甲基淀粉钠，稳定剂，和增溶剂。根据需要，可以用糖或胃或肠溶物质的薄膜包被片剂或丸剂。

[0423] 用于口服施用的液体组合物包括药学上可接受的乳化剂、溶液、助悬剂、糖浆剂或酏剂，且包括常用的惰性稀释剂，诸如净化水或乙醇。液体组合物可以含有除了惰性稀释剂以外的添加剂诸如增溶剂、保湿剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、芳族化合物或防腐剂。

[0424] 用于胃肠外施用的注射剂含有无菌的水性或非水性溶液、助悬剂或乳化剂。水性溶剂的例子包括蒸馏的注射用水或生理盐水。非水性溶剂的例子包括丙二醇、聚乙二醇、植物油诸如橄榄油、醇诸如乙醇、或聚山梨酯80。这样的组合物可以进一步含有张度剂、防腐剂、保湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂或增溶剂。将这些灭菌，例如，通过穿过截留细菌的过滤器过滤，混合杀细菌剂，或辐照。进一步，也可以如下使用这些：生产无菌的固体组合物，并在使用之前将它溶解或悬浮在无菌水或用于注射的无菌溶剂中。

[0425] 外用药物的例子包括软膏剂、硬膏剂、乳膏剂、凝胶剂、巴布膏剂、喷雾剂、洗剂、滴眼剂和眼膏剂。它们含有常用的软膏基质、洗剂基质、水性或非水性液体制剂、助悬剂、乳剂等。软膏剂或洗剂基质的例子包括聚乙二醇、丙二醇、白凡士林、白蜂蜡、聚氧乙烯硬化的蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、硬脂醇、鲸蜡醇、聚桂醇和脱水山梨糖醇倍半油酸酯。

[0426] 吸入剂和透粘膜剂诸如鼻制剂以固体、液体或半固体形式使用，且可以根据常规已知方法生产。例如，可以适当地添加已知的赋形剂和另外的pH调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂、增稠剂等。适合用于吸入或吹入法的装置可以用于施用。例如，使用已知的装置诸如计量剂量吸入装置或喷雾器，可以单独施用所述化合物，或作为处方开出的(prescribed)粉末混合物，或与药学上可接受的载体组合作为溶液或混悬液。干粉吸入器等可以用于单或多剂量施用，且可以使用干粉或含有粉末的胶囊剂。可替换地，可以采用合适的抛射剂形式，诸如使用合适气体(诸如氯氟烷烃、氢氟烷烃或二氧化碳)的增压气雾剂喷雾。

[0427] (剂量)

[0428] 通常，在口服施用的情况下，按体重计，每天的剂量适当地是约0.001-100 mg/kg，优选0.1-30 mg/kg，更优选0.1-10 mg/kg。然后，将该剂量施用一次或单独施用两次或更多次。在静脉内施用的情况下，每天的剂量适当地是约0.0001-10 mg/kg体重。然后，将该剂量施用一次或每天单独施用多次。进一步，在透粘膜剂的情况下，将约0.001-100 mg/kg体重施用一次或每天单独施用多次。考虑与各个病例对应的症状、年龄、性别等，适当地确定剂

量。

[0429] (组合应用)

[0430] 本发明的化合物或其盐可以与认为所述化合物对其有效的疾病的各种治疗剂或预防剂组合使用。在这样的组合应用中,所述施用可以同时地或序贯地或间断地(以期望的时间间隔)进行。用于同时施用的制剂可以是组合制剂或可以是单独的制剂。

[0431] (制剂实施例1)粉末

[0432] 将5 g本发明的化合物、895 g乳糖和100 g玉米淀粉用掺合机混合在一起,以得到粉末。

[0433] (制剂实施例2)颗粒

[0434] 将5 g本发明的化合物、865 g乳糖和100 g低取代的羟丙基纤维素混合在一起。此后,向其中加入300 g的10%羟丙基纤维素水溶液,并将混合物揉捏。将混合物使用挤出制粒机造粒,随后干燥,以得到颗粒。

[0435] (制剂实施例3)片剂

[0436] 将5 g本发明的化合物、90 g乳糖、34 g玉米淀粉、20 g结晶纤维素和1 g硬脂酸镁用掺合机混合在一起。此后,将混合物用压片机制片,以得到片剂。

[0437] 在下文中,将通过参考实施例、实施例和实验实施例进一步详细描述本发明,但是本发明的范围不限于这些实施例。

[0438] 在参考实施例和实施例中,在TLC (薄层色谱法)观察下进行柱色谱法中的洗脱。在TLC观察中,将可得自Merck KGaA的硅胶60F_{254}用作TLC板,将在柱色谱法中用作洗脱溶剂的溶剂用作展开溶剂,并将紫外检测器用作检测方法。作为柱的硅胶,使用也可得自Merck KGaA的硅胶SK-85 (230-400目)或可得自FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD的Chromatorex NH (200-350目)。除了标准的柱色谱法装置以外,适当地使用可得自Shoko Science Co., Ltd的自动化色谱法装置(Purif-α2或Purif-espoir2)。基于TLC观察来确定洗脱溶剂。

[0439] 在下面参考实施例、实施例和实验实施例中使用的缩写具有下述含义:

[0440] mg:毫克,g:克, μL:微升,mL:毫升,mmol:毫摩尔,mM:毫摩尔浓度, μM:微摩尔浓度, μm:微米,mm:毫米,和MHz:兆赫。

[0441] 在下面参考实施例和实施例中的核磁共振(其在下文中将被称作^{1}H NMR)谱中,使用四甲基硅烷作为标准物质以δ值(ppm)的方式描述化学位移值。如下指示分裂模式:s代表单峰,d代表双峰,t代表三重峰,q代表四重峰,m代表多重峰,和br代表代表宽峰。通过EI(电子电离)、ESI (电喷射电离)或FAB (快速原子轰击)执行质谱法(其在下文中将被称作MS)。

实施例

[0442] 参考实施例1

[0443] N-(5-溴噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0444] 向商购可得的8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸(1.51 g, 8.43 mmol)、商购可得的5-溴噻唑-2-胺(2.64 g, 10.2 mmol)和3-羟基三唑并[4,5-b]吡啶(1.23 g, 9.04 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(2.43 g, 12.6 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.94 mL, 16.9 mmol),随后在室温搅拌2小

时。将反应溶液用1N盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，并且然后过滤以在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/10%甲醇- 乙酸乙酯溶液= 3/1-0/1)纯化以得到1.88 g (收率:66%)作为固体的标题化合物。

[0445] 参考实施例2

[0446] N-(4-溴苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0447] 使用商购可得的4-溴苯胺，根据参考实施例1的方法得到4.66 g (收率:84%)作为固体的标题化合物。

[0448] 参考实施例3

[0449] N-(4-溴-2-氟苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0450] 使用商购可得的4-溴-2-氟苯胺，根据参考实施例1的方法得到345 mg (收率:58%)作为固体的标题化合物。

[0451] 参考实施例4

[0452] N-(5-溴-4-甲基噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0453] 使用商购可得的5-溴-4-甲基-噻唑-2-胺，根据参考实施例1的方法得到252 mg (收率:25%)作为固体的标题化合物。

[0454] 参考实施例5

[0455] N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0456] 使用商购可得的2-氨基-6-溴苯并噻唑，根据参考实施例1的方法得到585 mg (收率:42%)作为固体的标题化合物。

[0457] 参考实施例6

[0458] N-(4-溴-2-甲基苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0459] 使用商购可得的4-溴-2-甲基-苯胺，根据参考实施例1的方法得到515 mg (收率:66%)作为固体的标题化合物。

[0460] 参考实施例7

[0461] N-(5-溴-2-吡啶基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0462] 使用商购可得的5-溴吡啶-2-胺，根据参考实施例1的方法得到455 mg (收率:58%)作为固体的标题化合物。

[0463] 参考实施例8

[0464] N-(2-氯-1,3-苯并噻唑-6-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0465] 使用商购可得的2-氯-1,3-苯并噻唑-6-胺，根据参考实施例1的方法得到637 mg (收率:76%)作为固体的标题化合物。

[0466] 参考实施例9

[0467] 5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-胺

[0468] 向在国际公开号WO 2003014095中公开的N-(5-溴噻唑-2-基)-1,1-二苯基甲烷亚胺(1.46 g, 4.25 mmol)、商购可得的4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(4.30 g, 20.0 mmol)、碳酸钾(2.97 g, 21.5 mmol)、水(3 mL)和1,4-二氧杂环己烷(15 mL)的混合物中，加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) -二氯甲烷络合物(1:1) (338 mg, 0.414 mmol)，随后在氮气氛下在100℃搅拌4小时。向反应混合物中加入水以后，将它用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，用水和饱和盐水洗涤，并且然后经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出

溶剂，并将得到的残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 9/1-3/1)纯化。向在甲醇(20 mL)中的得到的油物质的溶液中加入1N盐酸(5 mL，5.0 mmol)，随后在室温搅拌5.5小时。将反应混合物在减压下浓缩，并将沉淀的固体用二氯甲烷洗涤以得到897 mg (收率：81%)作为固体的标题化合物。

[0469] 参考实施例10

[0470] N-[5-[4-(二甲基氨甲酰基)苯基]噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0471] 在室温向商购可得的N-(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500 mg，1.89 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(30 mL)中的溶液中加入[4-(二甲基氨甲酰基)苯基]硼酸(519 mg，2.69 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) -二氯甲烷络合物(1:1) (74 mg，0.09 mmol)，随后搅拌。向反应混合物中加入碳酸钾(743 mg，5.38 mmol)和水(3.0 mL)，随后在100℃在氩气氛中搅拌4.5小时。向反应混合物中加入水以后，将它用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，用水和饱和盐水洗涤，并且然后经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂，并将得到的残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇= 100/0-93/7，90/10-70/30)纯化以得到172 mg (收率:28%)作为固体的标题化合物。

[0472] 参考实施例11

[0473] 4-(2-氨基噻唑-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0474] 在室温向在参考实施例10中得到的N-[5-[4-(二甲基氨甲酰基)苯基]噻唑-2-基]氨基甲酸叔丁酯(172 mg，0.495 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2.0 mL，26 mmol)，随后搅拌并此后静置。将反应溶液在减压下浓缩以后，向其中加入饱和的碳酸氢钠水溶液，将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥以后，在减压下蒸馏出溶剂以得到118 mg (收率:96%)作为固体的标题化合物。

[0475] 参考实施例12

[0476] 5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)噻唑-2-胺

[0477] 使用商购可得的1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基硼酸，根据参考实施例10的方法得到产物。此后，根据参考实施例11的方法得到123 mg (31%，2步)作为固体的标题化合物。

[0478] 参考实施例13

[0479] 4-(2-氨基噻唑-5-基)苄腈

[0480] 在冰冷却下将溴(56 μL，1.09 mmol)在二氯甲烷(0.56 mL)中的溶液加入商购可得的4-(2-氧代乙基)苄腈(142 mg，0978 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中。将反应溶液温热至室温以后，将混合物搅拌3小时。通过在冰冷却下向反应溶液中加入饱和的碳酸氢钠水溶液进行中和以后，将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层合并和经无水硫酸钠干燥以后，在减压下蒸馏出溶剂。向在乙醇(30 mL)中得到的残余物的溶液中加入硫脲(150 mg，1.97 mmol)，随后在加热回流下搅拌4.5小时。冷却后，在减压下蒸馏出溶剂，并将得到的残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇= 99/1-95/5)纯化以得到8.3 mg (4.2%)作为固体的标题化合物。

[0481] 参考实施例14

[0482] 2-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)噻唑-5-基]苯氧基]乙酸叔丁酯

[0483] 使用商购可得的2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]乙酸叔丁酯(2.4 g，7.2 mmol)，根据参考实施例10的方法得到248 mg (11%)作为固体

的标题化合物。

[0484] 参考实施例15

[0485] 2-[4-(2-氨基噻唑-5-基)苯氧基]乙酸甲酯

[0486] 使用在参考实施例14中得到的2-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)噻唑-5-基]苯氧基]乙酸叔丁酯(193 mg, 0.475 mmol),根据参考实施例11的方法得到固体。在室温向在四氢呋喃(10 mL)和甲醇(3 mL)中得到的固体的混合溶液中加入三甲基甲硅烷基重氮甲烷(0.6M己烷溶液, 1.0 mL),随后搅拌6小时。将反应溶液在减压下浓缩并向其中加入饱和的碳酸氢钠水溶液以后,将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂,并将得到的残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇= 99/1-97/3)纯化以得到92.5 mg (收率:74%)作为固体的标题化合物。

[0487] 参考实施例16

[0488] 2-[4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]苯氧基]乙酸甲酯

[0489] 使用在参考实施例15中得到的2-[4-(2-氨基噻唑-5-基)苯氧基]乙酸甲酯,根据实施例1的方法得到85.7 mg (收率:89%)作为固体的标题化合物。

[0490] 参考实施例17

[0491] 2-溴-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸甲酯

[0492] 在室温向商购可得的8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸甲酯(261 mg, 1.35 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(228 mg, 1.28 mmol),随后搅拌4小时。在减压下蒸馏出溶剂,并将得到的残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 4/1-2/1)纯化以得到56.9 mg (收率:16%)作为固体的标题化合物。

[0493] 参考实施例18

[0494] 2-溴-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0495] 向在参考实施例17中得到的2-溴-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸甲酯(56.9 mg, 0.209 mmol)在乙醇(2 mL)中的溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(0.5 mL, 0.50 mmol),随后在60℃搅拌2小时。用1N盐酸酸化以后,将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到黄色固体(52.5 mg)。使用得到的固体(52.5 mmol)和在参考实施例9中得到的5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-胺,根据实施例9的方法得到48.0 mg (收率:55%)作为固体的标题化合物。

[0496] 参考实施例19

[0497] N-(5-溴噻唑-2-基)-2-甲基-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0498] 向在参考实施例17中得到的2-溴-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸甲酯(65.2 mg, 0.24 mmol)、商购可得的2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0,201 mL, 1.44 mmol)和碳酸钾(171 mg, 1.24 mmol)的混合物中加入1,4-二氧杂环己烷(1.5 mL)和水(0.5 mL)。此后,进一步向其中加入[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (15.6 mg, 0.024 mmol),随后在氮气氛下在100℃搅拌2.5小时。将水和1N盐酸加入反应溶液以后,将它用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂。使用得到的残余物,根据参考实施例1的方法得到23.9 mg (收率:

22%)作为固体的标题化合物。

[0499] 参考实施例20

[0500] 2-氯-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸甲酯

[0501] 使用商购可得的N-氯琥珀酰亚胺,根据参考实施例17的方法得到56.3 mg (收率:5.2%)作为固体的标题化合物。

[0502] 参考实施例21

[0503] 5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酸甲酯

[0504] 在-78℃向商购可得的8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸甲酯(987 mg, 4.89 mmol)和碘代甲烷(1.27 mL, 20.4 mmol)在四氢呋喃中的溶液中,历时30分钟或更久逐滴加入1.0M双(三甲基甲硅烷基)氨基钾四氢呋喃溶液(11.2 mL, 11.2 mmol)。将混合物在相同温度搅拌1小时以后,向其中加入饱和的氯化铵水溶液,随后淬灭。向反应溶液中加入水以后,将它用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂,并将得到的残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 6/1-1/1)纯化以得到592 mg (收率:56%)作为油物质的标题化合物。

[0505] 参考实施例22

[0506] 5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酸

[0507] 向在参考实施例21中得到的5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酸甲酯(63.0 mg, 0.304 mmol)在乙醇(1.0 mL)中的溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(0.91 mL, 0.91 mmol),随后在80℃搅拌2小时。通过将1N盐酸加入反应溶液进行中和以后,将它用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂,以得到48.3 mg (收率:82%)作为固体的标题化合物。

[0508] 参考实施例23

[0509] N-(5-溴噻唑-2-基)-5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0510] 使用在参考实施例22中得到的5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酸(472 mg, 2.44 mmol),根据参考实施例1的方法得到628 mg (收率:73%)作为固体的标题化合物。

[0511] 参考实施例24

[0512] N-(5-溴-4-异丙基噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0513] 使用商购可得的5-溴-4-异丙基噻唑-2-胺,根据参考实施例1的方法得到287 mg (收率:43%)作为固体的标题化合物。

[0514] 参考实施例25

[0515] 5-溴-2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-4-甲酸甲酯

[0516] 使用商购可得的2-氨基-5-溴噻唑-4-甲酸甲酯,根据参考实施例1的方法得到219 mg (收率:29%)作为无定形物的标题化合物。

[0517] 实施例1

[0518] 8-氧代-N-(5-苯基噻唑-2-基)-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0519] 在室温向商购可得的8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸(1.5 g, 8.4 mmol)、在Journal of Medicinal Chemistry 1983, 26, 1158-1163中描述的5-苯基噻唑-2-胺(1.0 g, 5.7 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.14 g, 1.1 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.5 mL, 14 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的溶液中加入商购可得的2,4,6-三异丙基磺酰氯(2.5 g,

8.3 mmol)，随后搅拌3小时。通过加入二氯甲烷稀释反应溶液以后，加入饱和的碳酸氢钠水溶液进行中和和洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥以后，在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇= 99/1-95/5)纯化以得到1.59 g (收率:83%)作为固体的标题化合物。

[0520] 实施例2

[0521] 4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]苯甲酸甲酯

[0522] 使用在国际公开号WO 2012121168中描述的4-(2-氨基噻唑-5-基)苯甲酸甲酯，根据实施例1的方法得到18.4 g (收率:54%)作为固体的标题化合物。

[0523] 实施例3

[0524] N-[5-[4-(二甲基氨甲酰基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0525] 使用在参考实施例11中得到的4-(2-氨基噻唑-5-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺，根据实施例1的方法得到7.17 g (收率:75%)作为固体的标题化合物。

[0526] 实施例4

[0527] N-[5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0528] 使用在参考实施例12中得到的5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)噻唑-2-胺，根据实施例1的方法得到130 mg (收率:62%)作为固体的标题化合物。

[0529] 实施例5

[0530] 4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]苯甲酸

[0531] 向在实施例2中得到的4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]苯甲酸甲酯(383 mg, 0.969 mmol)与乙醇(3 mL)和水(2 mL)的混合溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(3.8 mL, 3.8 mmol)，随后在50℃搅拌4小时。将水加入反应溶液，随后用1N盐酸中和，并将沉淀的固体通过过滤进行收集。将得到的固体用水洗涤并在此后干燥以得到326 mg (收率:88%)作为固体的标题化合物。

[0532] 实施例6

[0533] N-[5-(4-氨甲酰基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0534] 在室温向在实施例5中得到的4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]苯甲酸(17 mg, 0.045 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中的溶液中加入[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-二甲基-六氟磷酸铵(25 mg, 0.067 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(39 μL, 0.22 mmol)和7M氨甲醇溶液(64 μL, 0.45 mmol)，随后搅拌15小时。将反应溶液通过直接硅胶柱色谱法(二氯甲烷/50%甲醇乙酸乙酯溶液= 95/5-90/10)纯化，以得到4.9 mg (收率:29%)标题化合物。

[0535] 实施例7

[0536] N-[5-(4-氰基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0537] 使用在参考实施例13中得到的4-(2-氨基噻唑-5-基)苄腈，根据实施例1的方法得到9.0 mg (收率:60%)标题化合物。

[0538] 实施例8

[0539] N-[5-[4-[2-(二甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二

氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0540] 在室温向在参考实施例16中得到的2-[4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]苯氧基]乙酸甲酯(84 mg, 0.197 mmol)在四氢呋喃(8.0 mL)和甲醇(3.0 mL)中的混合溶液中加入5N氢氧化钠水溶液(0.20 mL, 1.0 mmol),随后搅拌并此后静置过夜。用5N盐酸中和以后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到固体。在室温向在N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中得到的固体的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(52 μL, 0.30 mmol)和2.0M二甲基胺四氢呋喃溶液(0.50 mL, 1.0 mmol)。此后,进一步向其中加入[二甲基氨基(三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]二甲基六氟磷酸铵(42 mg, 0.11 mmol),随后搅拌3小时。通过加入二氯甲烷稀释反应溶液以后,加入饱和的碳酸氢钠水溶液进行中和和洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇= 99/1-95/5)纯化以得到39.1 mg (收率:89%)作为固体的标题化合物。

[0541] 实施例9

[0542] 8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0543] 在室温向商购可得的8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸(109 mg, 0.61 mmol)、在参考实施例9中得到的5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-胺(127 mg, 0.488 mmol)和3-羟基三唑[4,5-b]吡啶(128 mg, 0.941 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中的溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(352 mg, 1.84 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.531 mL, 3.05 mmol),随后在室温搅拌2小时。将反应溶液用二氯甲烷稀释并此后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并此后过滤以在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯溶液= 3/1-0/1)纯化以得到74.3 mg (收率:29%)作为固体的标题化合物。

[0544] 实施例10

[0545] (5R)-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和(5S)-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0546] 使用在实施例9中得到的8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺,通过HPLC (柱:YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5 μm) 250 x 30 mm内径,流速: 31.8 ml/min,和溶剂: 正己烷/乙醇= 70/30)执行光学拆分。在收集较早洗脱的第一个峰以后,在减压下蒸馏出溶剂以得到作为固体的标题化合物(48 mg, 光学纯度: 99.9%ee)。进一步,在收集较晚洗脱的第二个峰以后,在减压下蒸馏出溶剂以得到作为固体的标题化合物(48 mg, 光学纯度: 99.8%ee)。

[0547] 实施例11

[0548] N-[5-(4-叔丁氧基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0549] 向在参考实施例1中得到的N-(5-溴噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺(137 mg, 0.401 mmol)、商购可得的(4-叔丁氧基苯基)硼酸(389 mg, 2.01 mmol)和碳酸铯(670 mg, 2.06 mmol)的混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)和水(1 mL)。此后,向其中加入氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (33.2 mg, 0.042 mmol),随后在90℃在氮气氛下搅拌5小时。向反应溶液中加入水以后,将它用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥以后,在减

压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 3/1-0/1)纯化以得到63.3 mg (收率:39%)作为固体的标题化合物。

[0550] 实施例12

[0551] N-[5-(4-氯苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0552] 使用商购可得的4-氯苯基硼酸,根据实施例11的方法得到11.0 mg (收率:6.4%)作为固体的标题化合物。

[0553] 实施例13

[0554] N-[5-(3-氯苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0555] 使用商购可得的5-(3-氯苯基)噻唑-2-胺,根据实施例9的方法得到158 mg (收率:48%)作为固体的标题化合物。

[0556] 实施例14

[0557] N-[5-(2-氯苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0558] 使用商购可得的2-氯苯基硼酸,根据实施例11的方法得到13.2 mg (收率:8.0%)标题化合物。

[0559] 实施例15

[0560] N-[5-(3-氟苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0561] 使用商购可得的5-(3-氟苯基)噻唑-2-胺,根据实施例1的方法得到127 mg (收率:87%)作为固体的标题化合物。

[0562] 实施例16

[0563] N-[5-(4-氟苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0564] 使用商购可得的5-(4-氟苯基)噻唑-2-胺,根据实施例1的方法得到198 mg (收率:64%)作为固体的标题化合物。

[0565] 实施例17

[0566] N-[5-(2-氟苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0567] 使用商购可得的5-(2-氟苯基)噻唑-2-胺,根据实施例1的方法得到119 mg (收率:82%)作为固体的标题化合物。

[0568] 实施例18

[0569] 8-氧代-N-[5-(对-甲苯基)噻唑]-2-基)-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0570] 使用商购可得的4-甲基苯基硼酸,根据实施例11的方法得到24.7 mg (收率:18%)作为固体的标题化合物。

[0571] 实施例19

[0572] N-[5-(邻-甲苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0573] 使用商购可得的2-甲基苯基硼酸,根据实施例11的方法得到16.6 mg (收率:11%)作为固体的标题化合物。

[0574] 实施例20

[0575] N-[5-(间-甲苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0576] 使用商购可得的5-(间-甲苯基)噻唑-2-胺,根据实施例9的方法得到115 mg (收率:58%)标题化合物。

[0577] 实施例21

[0578] 8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0579] 使用商购可得的[4-(三氟甲基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到32.9 mg(收率:17%)标题化合物。

[0580] 实施例22

[0581] N-[5-[4-(2-甲氧基苯基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0582] 使用商购可得的[4-(2-甲氧基苯基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到3.6 mg(收率:16%)标题化合物。

[0583] 实施例23

[0584] 8-氧代-N-[5-[4-(对-甲苯基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0585] 使用商购可得的[4-(对-甲苯基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到9.0 mg(收率:42%)标题化合物。

[0586] 实施例24

[0587] N-[5-(2-萘基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0588] 使用商购可得的4,4,5,5-四甲基-2-(2-萘基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷,根据实施例11的方法得到1.6 mg (收率:8.2%)标题化合物。

[0589] 实施例25

[0590] 8-氧代-N-[5-[3-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0591] 使用商购可得的[3-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到9.0 mg(收率:43%)标题化合物。

[0592] 实施例26

[0593] N-[5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0594] 使用商购可得的(4-甲氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到19.7 mg (收率:17%)作为固体的标题化合物。

[0595] 实施例27

[0596] N-[5-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0597] 使用商购可得的(3-甲氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到1.9 mg (收率:38%)标题化合物。

[0598] 实施例28

[0599] N-[5-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0600] 使用商购可得的[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到4.2 mg (收率:19%)标题化合物。

[0601] 实施例29

[0602] N-[5-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0603] 使用商购可得的[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到8.4 mg (收率:38%)标题化合物。

[0604] 实施例30

[0605] N-[5-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0606] 使用商购可得的[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到2.8 mg (收率:12%)标题化合物。

[0607] 实施例31

[0608] N-[5-[3-(羟基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0609] 使用商购可得的[3-(羟基甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到9.1 mg (收率:40%)标题化合物。

[0610] 实施例32

[0611] N-[5-(4-苄氧基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0612] 使用商购可得的(4-苄氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到7.6 mg (收率:34%)标题化合物。

[0613] 实施例33

[0614] N-[5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0615] 使用商购可得的(4-异丙氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到29.0 mg (收率:24%)作为固体的标题化合物。

[0616] 实施例34

[0617] N-(4-甲基-5-苯基噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0618] 使用商购可得的4-甲基-5-苯基噻唑-2-胺,根据实施例9的方法得到160 mg (收率:82%)标题化合物。

[0619] 实施例35

[0620] N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0621] 向在参考实施例4中得到的N-(5-溴-4-甲基噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺(106 mg, 0.300 mmol)、商购可得的(4-叔丁氧基苯基)硼酸(292 mg, 1.50 mmol)和碳酸铯(596 mg, 1.83 mmol)的混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL)和水(1 mL)。此后,向其中加入氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (25.0 mg, 0.032 mmol),随后在90℃在氮气氛下搅拌5小时。向反应溶液中加入水以后,将它用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 3/1-0/1)纯化。此后,将得到的固体用乙醚洗涤以得到65.0 mg (收率:51%)作为固体的标题化合物。

[0622] 实施例36

[0623] N-[4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0624] 使用商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例35的方法得到72.0 mg (收率:49%)标题化合物。

[0625] 实施例37

[0626] N-[5-[4-(羟基甲基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0627] 使用商购可得的[4-(羟基甲基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到5.3 mg (收率:29%)标题化合物。

[0628] 实施例38

[0629] N-[5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0630] 使用商购可得的[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到0.6 mg (收率:2.7%)标题化合物。

[0631] 实施例39

[0632] N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0633] 使用商购可得的[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到7.0 mg (收率:35%)标题化合物。

[0634] 实施例40

[0635] N-[5-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0636] 使用商购可得的(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)硼酸,根据实施例11的方法得到9.4 mg (收率:45%)标题化合物。

[0637] 实施例41

[0638] N-[5-(4-吗啉代苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0639] 使用商购可得的4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吗啉,根据实施例11的方法得到27.6 mg (收率:24%)作为固体的标题化合物。

[0640] 实施例42

[0641] N-[5-[4-(二甲基氨磺酰基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0642] 使用商购可得的[4-(二甲基氨磺酰基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到9.7 mg (收率:44%)标题化合物。

[0643] 实施例43

[0644] N-[5-(4-苄氧基-3-氟苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0645] 使用商购可得的(4-苄氧基-3-氟苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到62.8 mg (收率:33%)作为固体的标题化合物。

[0646] 实施例44

[0647] N-[5-(4-苄氧基-2-氟苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0648] 使用商购可得的(4-苄氧基-2-氟苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到9.7 mg (收率:42%)标题化合物。

[0649] 实施例45

[0650] 8-氧代-N-[5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0651] 使用商购可得的[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到53.0 mg (收率:28%)作为固体的标题化合物。

[0652] 实施例46

[0653] 8-氧代-N-[5-(4-苯氧基苯基)噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0654] 使用商购可得的(4-苯氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到53.0 mg (收率:29%)作为固体的标题化合物。

[0655] 实施例47

[0656] N-[5-(4-溴苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0657] 使用商购可得的5-(4-溴苯基)噻唑-2-胺,根据实施例9的方法得到755 mg (收率:59%)作为固体的标题化合物。

[0658] 实施例48

[0659] [4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]苯基]碳酸叔丁酯

[0660] 使用商购可得的(4-叔丁氧基羰基氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到1.0 mg (收率:4.3%)标题化合物。

[0661] 实施例49

[0662] N-[5-(4-异丁氧基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0663] 使用商购可得的(4-异丁氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到6.5 mg (收率:32%)标题化合物。

[0664] 实施例50

[0665] N-[5-(环己烯-1-基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0666] 使用商购可得的2-(环己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷,根据实施例11的方法得到13.8 mg (收率:13%)作为固体的标题化合物。

[0667] 实施例51

[0668] 4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0669] 使用商购可得的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯,根据实施例11的方法得到7.7 mg (收率:35%)标题化合物。

[0670] 实施例52

[0671] N-[5-(5-氯-6-异丁氧基-3-吡啶基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0672] 使用商购可得的(5-氯-6-异丁氧基-3-吡啶基)硼酸,根据实施例11的方法得到3.2 mg (收率:15%)标题化合物。

[0673] 实施例53

[0674] 3-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]-2,5-二氢吡咯-1-甲酸叔丁酯

[0675] 使用商购可得的3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-甲酸叔丁酯,根据实施例11的方法得到7.6 mg (收率:35%)标题化合物。

[0676] 实施例54

[0677] N-[5-(5-甲基-2-呋喃基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0678] 使用商购可得的4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基-2-呋喃基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷,根据实施例11的方法得到7.3 mg (收率:43%)标题化合物。

[0679] 实施例55

[0680] N-[5-(2,4-二甲基噻唑-5-基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0681] 使用商购可得的2,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑,根据实施例11的方法得到3.6 mg (收率:19%)标题化合物。

[0682] 实施例56

[0683] N-[5-(5-氯-2-噻吩基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0684] 使用商购可得的(5-氯-2-噻吩基)硼酸,根据实施例11的方法得到1.0 mg (收率:5.2%)标题化合物。

[0685] 实施例57

[0686] N-[5-(4-乙酰基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0687] 使用商购可得的(4-乙酰基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到6.2 mg (收率:33%)标题化合物。

[0688] 实施例58

[0689] 1-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-2,3-二氢吡咯烷-3-甲酰胺

[0690] 使用商购可得的1-氧代-2,3-二氢吡咯烷-3-甲酸,根据实施例9的方法得到71.9 mg (收率:29%)作为固体的标题化合物。

[0691] 实施例59

[0692] 8-氧代-N-[6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0693] 使用在参考实施例5中得到的N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到59.5 mg (收率:46%)作为固体的标题化合物。

[0694] 实施例60

[0695] N-[6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0696] 使用在参考实施例5中得到的N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到11.2 mg (收率:49%)标题化合物。

[0697] 实施例61

[0698] N-[6-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0699] 使用在参考实施例5中得到的N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)硼酸,根据实施例11的方法得到12.6 mg (收率:54%)标题化合物。

[0700] 实施例62

[0701] 2-甲基-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0702] 向在参考实施例18中得到的2-溴-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺(42.8 mg, 0.0856 mmol)、商购可得的2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0.127 mL, 0.908 mmol)和碳酸钾(184 mg, 1.33 mmol)

的混合物中加入1,4-二氧杂环己烷(1.5 mL)和水(0.5 mL)。此后,向其中加入氯(2-二环己基膦基-2'4'6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (15.3 mg, 0.019 mmol),随后在氮气氛下在100℃搅拌4小时。由于保留的原料,将相同的操作再次重复,并证实原料的消失。向反应溶液中加入水以后,将它用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 9/1-1/1)纯化以得到5.6 mg (收率:15%)作为固体的标题化合物。

[0703] 实施例63

[0704] N-[5-(4-叔丁氧基苯基)噻唑-2-基]-2-甲基-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0705] 使用在参考实施例19中得到的N-(5-溴噻唑-2-基)-2-甲基-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺,根据实施例11的方法得到6.4 mg (收率:22%)作为固体的标题化合物。

[0706] 实施例64

[0707] 2-氯-8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0708] 在室温向在参考实施例20中得到的2-氯-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酸甲酯(66.2 mg, 0.291 mmol)在乙醇(1 mL)和四氢呋喃(1 mL)中的混合溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(0.5 mL, 0.5 mmol),随后搅拌2小时。向反应溶液中加入水以后,将混合物通过加入1N盐酸进行酸化,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂。使用得到的残余物(羧酸化合物62 mg),根据实施例9的方法得到68.0 mg (收率:37%)作为固体的标题化合物。

[0709] 实施例65

[0710] 5-甲基-8-氧代-N-[5-[4-三氟甲氧基]苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0711] 向在参考实施例23中得到的N-(5-溴噻唑-2-基)-5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺(168 mg, 0.475 mmol)、商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(588 mg, 2.86 mmol)和碳酸铯(1.03 g, 3.16 mmol)的混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)和水(1 mL)。此后,向其中加入氯(2-二环己基膦基-2'4'6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (38.6 mg, 0.049 mmol),随后在90℃在氮气氛下搅拌4小时。向反应溶液中加入水以后,将它用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤和经无水硫酸钠干燥以后,在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 3/1-0/1)纯化以得到59.7 mg (收率:29%)作为固体的标题化合物。

[0712] 实施例66

[0713] 5-甲基-8-氧代-N-[5-(对-甲苯基)噻唑-2-基]-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0714] 使用商购可得的4-甲基苯基硼酸,根据实施例65的方法得到8.6 mg (收率:47%)标题化合物。

[0715] 实施例67

[0716] 5-甲基-N-[5-(间-甲苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0717] 使用商购可得的3-甲基苯基硼酸,根据实施例65的方法得到8.1 mg (收率:44%)标题化合物。

[0718] 实施例68

[0719] N-[5-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)噻唑-2-基]-5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0720] 使用商购可得的(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)硼酸,根据实施例65的方法得到0.6 mg (收率:3.0%)标题化合物。

[0721] 实施例69

[0722] N-[5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2-基]-5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0723] 使用商购可得的(4-异丙氧基苯基)硼酸,根据实施例65的方法得到6.8 mg (收率:33%)标题化合物。

[0724] 实施例70

[0725] 5-甲基-N-[5-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0726] 使用商购可得的[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例65的方法得到8.3 mg (收率:37%)标题化合物。

[0727] 实施例71

[0728] N-[5-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-5-甲基-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0729] 使用商购可得的[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例65的方法得到5.0 mg (收率:21%)标题化合物。

[0730] 实施例72

[0731] 5-甲基-8-氧代-N-[5-[3-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0732] 使用商购可得的[3-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例65的方法得到7.8 mg (收率:36%)标题化合物。

[0733] 实施例73

[0734] 8-氧代-N-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0735] 使用在参考实施例2中得到的N-(4-溴苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺(1.21 g, 3.62 mmol)和商购可得的4-(三氟甲氧基苯基)硼酸,根据实施例11的方法得到1.29 g (收率:86%)作为固体的标题化合物。

[0736] 实施例74

[0737] N-[4-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)苯基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0738] 使用在参考实施例2中得到的N-(4-溴苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)硼酸,根据实施例11的方法得到10.4 mg (收率:50%)标题化合物。

[0739] 实施例75

[0740] N-[4-[4-(二氟甲氧基)苯基]苯基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0741] 使用在参考实施例2中得到的N-(4-溴苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到11.5 mg (收率:

58%)标题化合物。

[0742] 实施例76

[0743] N-[4-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0744] 使用在参考实施例2中得到的N-(4-溴苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到7.0 mg (收率:31%)标题化合物。

[0745] 实施例77

[0746] 3-溴-8-氧代-N-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0747] 在室温向在实施例73中得到的8-氧代-N-[4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺(150 mg, 0.363 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(45.9 mg, 0.258 mmol),随后搅拌4.5小时。将反应溶液在减压下浓缩,并将得到的残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/10%甲醇乙酸乙酯溶液= 3/1-1/1)纯化以得到93.6 mg (收率:52%)作为固体的标题化合物。

[0748] 实施例78

[0749] N-[2-氟-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0750] 使用在参考实施例3中得到的N-(4-溴-2-氟苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到73.4 mg (收率:91%)作为固体的标题化合物。

[0751] 实施例79

[0752] N-[4-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-氟苯基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0753] 使用在参考实施例3中得到的N-(4-溴-2-氟苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到5.0 mg (收率:21%)标题化合物。

[0754] 实施例80

[0755] N-[4-(4-叔丁氧基苯基)-2-氟苯基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0756] 使用在参考实施例3中得到的N-(4-溴-2-氟苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺,根据实施例11的方法得到75.0 mg (收率:84%)作为固体的标题化合物。

[0757] 实施例81

[0758] N-[2-甲基-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0759] 使用在参考实施例6中得到的N-(4-溴-2-甲基苯基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到184 mg (收率:92%)作为固体的标题化合物。

[0760] 实施例82

[0761] 8-氧代-N-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2-吡啶基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0762] 使用在参考实施例7中得到的N-(5-溴-2-吡啶基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到4.0 mg (收率:17%)标题化合物。

[0763] 实施例83

[0764] 8-氧代-N-[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0765] 使用在参考实施例8中得到的N-(2-氯-1,3-苯并噻唑-6-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到86.8 mg (收率:58%)作为固体的标题化合物。

[0766] 实施例84

[0767] N-[5-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢吲嗪-5-甲酰胺

[0768] 使用商购可得的(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)硼酸,根据实施例35的方法得到10.4 mg (收率:48%)标题化合物。

[0769] 实施例85

[0770] N-[5-(4-苄氧基-3-氟苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0771] 使用商购可得的(4-苄氧基-3-氟苯基)硼酸,根据实施例35的方法得到10.4 mg (收率:44%)标题化合物。

[0772] 实施例86

[0773] N-[5-(4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0774] 使用商购可得的(4-异丁氧基苯基)硼酸,根据实施例35的方法得到12.2 mg (收率:58%)标题化合物。

[0775] 实施例87

[0776] N-[5-(5-氯-6-异丁氧基-3-吡啶基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0777] 使用商购可得的(5-氯-6-异丁氧基-3-吡啶基)硼酸,根据实施例35的方法得到6.6 mg (收率:29%)标题化合物。

[0778] 实施例88

[0779] N-[4-甲基-5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0780] 使用商购可得的[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]硼酸,根据实施例35的方法得到13.2 mg (收率:59%)标题化合物。

[0781] (实施例89)

[0782] N-[4-甲基-5-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0783] 使用商购可得的[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例35的方法得到7.5 mg (收率:33%)标题化合物。

[0784] (实施例90)

[0785] 4-[4-甲基-2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0786] 使用商购可得的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯,根据实施例35的方法得到12.8 mg (收率:56%)标题化合物。

[0787] (实施例91)

[0788] N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0789] 使用在参考实施例5中得到的N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(二氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例35的方法得到10.9 mg (收率:52%)标题化合物。

[0790] (实施例92)

[0791] N-[6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0792] 使用在参考实施例5中得到的N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例11的方法得到14.0 mg (收率:58%)标题化合物。

[0793] (实施例93)

[0794] N-[6-(4-氯苯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0795] 使用在参考实施例5中得到的N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的4-氯苯基硼酸,根据实施例11的方法得到2.8 mg (收率:13%)标题化合物。

[0796] (实施例94)

[0797] N-[6-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0798] 使用在参考实施例5中得到的N-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的4-氟苯基硼酸,根据实施例11的方法得到13.0 mg (收率:64%)标题化合物。

[0799] (实施例95)

[0800] N-[5-(4-苯甲酰基苯基)噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0801] 使用商购可得的4-苯甲酰基苯基硼酸,根据实施例11的方法得到75.4 mg (收率:28%)作为固体的标题化合物。

[0802] (实施例96)

[0803] N-[4-异丙基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0804] 使用在参考实施例24中得到的N-(5-溴-4-异丙基噻唑-2-基)-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和商购可得的[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸,根据实施例35的方法得到112.2 mg (收率:66%)标题化合物。

[0805] (实施例97)

[0806] N-[5-[1-(2-甲基丙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0807] 在室温向在实施例51中得到的4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(139 mg, 0.315 mmol)在二氯甲烷(3 mL)

中的溶液中加入三氟乙酸(0.6 mL)，随后搅拌2小时。将反应溶液在减压下浓缩并通过加入二氯甲烷共沸浓缩几次以得到油物质(226 mg)。在冰冷却下向得到的油物质(68 mg)和N,N-二异丙基乙胺(0.10 mL)在二氯甲烷(3 mL)中的溶液中加入2-甲基丙酰氯(0.032 mL,0.30 mmol)，随后搅拌2小时。将反应溶液用二氯甲烷稀释并此后用水和饱和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥以后，在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶色谱法(正己烷/乙酸乙酯= 4/1-1/2)纯化以得到50.3 mg (收率:81%)作为固体的标题化合物。

[0808] (实施例98)

[0809] N-[5-[1-(异丙基氨甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0810] 使用在实施例51中得到的4-[2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯和2-异氰酸根合丙烷，根据实施例97的方法得到30.6 mg (收率:48%)作为固体的标题化合物。

[0811] (实施例99)

[0812] 2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]-5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]噻唑-4-甲酸甲酯

[0813] 使用在参考实施例25中得到的5-溴-2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-4-甲酸甲酯和商购可得的[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]硼酸，根据实施例35的方法得到42.3 mg (收率:31%)标题化合物。

[0814] (实施例100)

[0815] 5-(4-叔丁氧基苯基)-2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-4-甲酸甲酯

[0816] 使用在参考实施例25中得到的5-溴-2-[(8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-羰基)氨基]噻唑-4-甲酸甲酯和商购可得的(4-叔丁氧基苯基)硼酸，根据实施例35的方法得到45.8 mg (收率:38%)标题化合物。

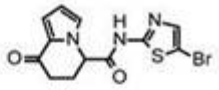
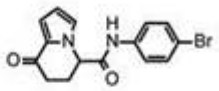
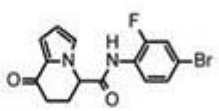
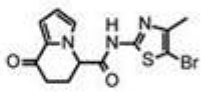
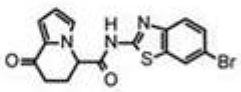
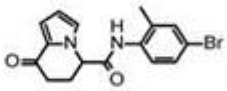
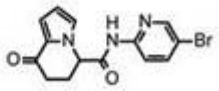
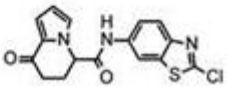
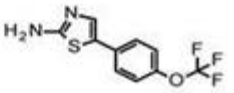
[0817] (实施例101)

[0818] (5R)-N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和(5S)-N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺

[0819] 使用在实施例35中得到的N-[5-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-2-基]-8-氧代-6,7-二氢-5H-吲嗪-5-甲酰胺和YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (10 μm) 250 x 10 mm内径，流速: 2.3 ml/min, 溶剂: 正己烷/乙醇= 40/60)，执行光学拆分。收集较早洗脱的第一个峰以后，在减压下蒸馏出溶剂，以得到作为无定形物的标题化合物(53 mg, 光学纯度: > 99%ee)。进一步，收集较晚洗脱的第二个峰以后，在减压下蒸馏出溶剂，以得到作为无定形物的标题化合物(53 mg, 光学纯度: > 99%ee)。

[0820] 下面的表显示了在参考实施例和实施例中合成的化合物的结构式和物理化学数据。

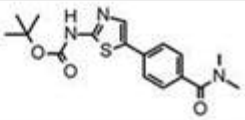
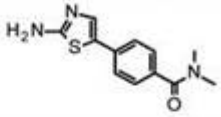
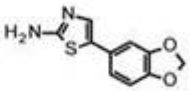
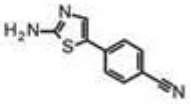
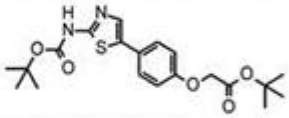
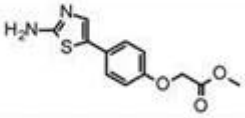
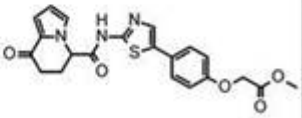
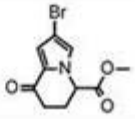
[表 1-1]

参考实施例编号	结构式	物理和化学数据
1		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.95 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 7.21 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz), 5.35 (1H, dd, *J* = 5.4, 3.6 Hz), 2.60-2.46 (2H, m), 2.43-2.38 (2H, m): [M+H]+ = 340.
2		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.18 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz), 5.18 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 2.58-2.41 (4H, m): [M+H]+ = 333.
3		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.34 (1H, s), 7.85 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz), 7.40 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz), 7.18 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz), 6.26 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz), 5.34 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 2.50-2.45 (4H, m): [M+H]+ = 351
4		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.88 (1H, br s), 7.20 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz), 5.33 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 2.61-2.44 (2H, m), 2.42-2.32 (2H, m), 2.25 (3H, s): [M+H]+ = 354.
5		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 13.02 (1H, br s), 8.29 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz), 5.41 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 2.62-2.55 (2H, m), 2.45-2.40 (2H, m): [M+H]+ = 390.
6		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 9.79 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.40-7.35 (2H, m), 7.19 (1H, t, *J* = 1.5 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz), 5.27 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 2.56-2.44 (4H, m), 2.22 (3H, s): [M+H]+ = 347.
7		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 11.19 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.05-8.00 (2H, m), 7.20 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.2 Hz), 6.26 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.8 Hz), 5.32 (1H, br s), 2.50-2.39 (4H, m): [M+H]+ = 334.
8		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.76 (1H, s), 8.51 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.8 Hz), 5.24 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 2.61-2.43 (4H, m): [M+H]+ = 346.
9		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.43-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.19 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 5.00 (2H, br s): [M+H]+ = 261.

[0821]

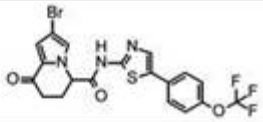
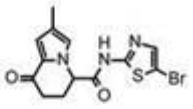
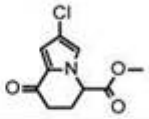
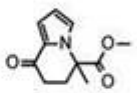
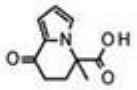
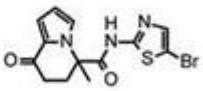
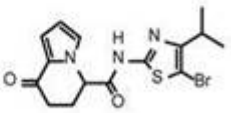
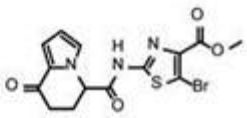
[表 1-2]

[0822]

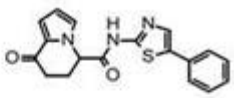
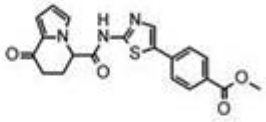
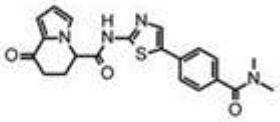
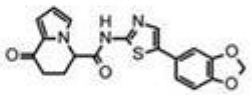
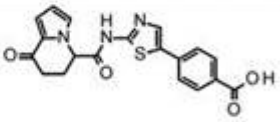
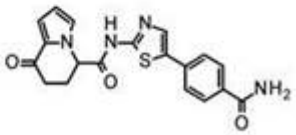
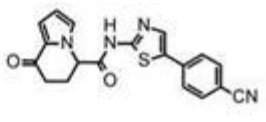
10		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 11.38 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 7.55-7.53 (2H, m), 7.46-7.44 (2H, m), 3.12 (3H, br s), 3.04 (3H, br s), 1.62 (9H, s): [M+H]+ = 348.
11		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45-7.40 (4H, m), 7.36 (1H, s), 5.01 (2H, br s), 3.12 (3H, br s), 3.02 (3H, br s).
12		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.16 (1H, s), 6.92 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.98 (2H, s), 4.90 (2H, br s): [M+H]+ = 221.
13		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.61 (2H, dt, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 7.48 (2H, dt, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 7.45 (1H, s), 5.10 (2H, br s): [M+H]+ = 202.
14		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10.63 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 7.43 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.54 (2H, s), 1.60 (9H, s), 1.50 (9H, s): [M+H]+ = 407.
15		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.35 (2H, td, *J* = 6.0, 3.4 Hz), 7.19 (1H, s), 6.89 (2H, td, *J* = 6.0, 3.4 Hz), 4.86 (2H, br s), 4.65 (2H, s), 3.82 (3H, s): [M+H]+ = 265.
16		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.75 (1H, br s), 7.76-7.44 (3H, m), 7.19 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz), 6.93 (2H, dt, *J* = 9.0, 2.4 Hz), 6.49 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.4 Hz), 5.14 (1H, dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz), 4.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.90-2.85 (1H, m), 2.69-2.56 (3H, m): [M+H]+ = 426.
17		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.03 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 4.90-4.89 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.62-2.55 (4H, m): [M+H]+ = 272。

[表 1-3]

[0823]

18		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.86 (1H, br s), 8.01-7.97 (1H, m), 7.75-7.71 (2H, m), 7.43-7.41 (3H, m), 6.91 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 5.36 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 2.65-2.50 (2H, m), 2.46-2.33 (2H, m): [M+H]+ = 500, 502.
19		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.40 (1H, br s), 7.35 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.75 (1H, s), 5.02 (1H, dd, *J* = 5.1, 2.7 Hz), 2.84-2.82 (1H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.49-2.41 (1H, m), 2.17 (3H, s): [M+H]+ = 355.
20		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 6.94 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 4.87 (1H, dd, *J* = 4.2, 2.4 Hz), 3.81 (3H, s), 2.65-2.53 (4H, m): [M+H]+ = 228.
21		1295^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.09 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.35 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 3.73 (3H, s), 2.71-2.62 (1H, m), 2.60-2.48 (2H, m), 2.35-2.27 (1H, m), 1.89 (3H, s): [M+H]+ = 208.
22		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.36 (1H, t, J = 3.6 Hz), 2.72-2.60 (2H, m), 2.38-2.30 (2H, m), 1.93 (3H, s).
23		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.01 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz), 6.53 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz), 2.89-2.84 (1H, m), 2.65 (1H, dt, *J* = 17.3, 3.2 Hz), 2.51-2.33 (2H, m), 1.98 (3H, s): [M+H]+ = 355.
24		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.36 (1H, br s), 7.21 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz), 6.52 (1H, dd, *J* = 4.2, 2.4 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz), 3.18-3.08 (1H, m), 2.89-2.83 (1H, m), 2.69-2.48 (3H, m), 1.15 (6H, d, *J* = 7.3 Hz): [M+H]+ = 382.
25		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.17 (1H, dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz), 6.95 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.48 (1H, dd, *J* = 4.2, 2.4 Hz), 5.15 (1H, dd, *J* = 5.1, 2.7 Hz), 3.92 (3H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.68-2.57 (2H, m), 2.53-2.47 (1H, m): [M+H]+ = 398.

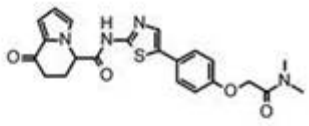
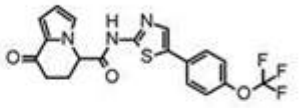
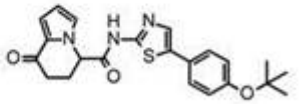
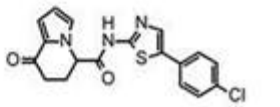
[表 2-1]

实施例编号	结构式	物理和化学数据
1		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.96 (1H, br s), 7.57 (1H, s), 7.55-7.52 (2H, m), 7.41-7.38 (2H, m), 7.33-7.32 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 3.9, 1.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.7, 1.6 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 4.9, 3.3 Hz), 2.89-2.87 (1H, m), 2.71-2.53 (3H, m); [M+H]+ = 338.
2		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.89 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.3, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.7, 1.8 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.3 Hz), 3.85 (3H, s), 2.64-2.52 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H]+ = 396.
3		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.60 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 7.56 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.46 (2H, dt, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 3.9, 1.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.5, 1.6 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 3.9, 2.5 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 4.9, 2.9 Hz), 3.13 (3H, br s), 3.02 (3H, br s), 2.92-2.87 (1H, m), 2.70-2.54 (3H, m); [M+H]+ = 409.
4		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.44 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J = 4.1, 1.4 Hz), 7.01-6.98 (3H, m), 6.83 (1H, dd, J = 5.9, 2.7 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 4.1, 2.5 Hz), 6.00 (2H, s), 5.14 (1H, t, J = 4.1 Hz), 2.66-2.60 (4H, m); [M+H]+ = 382.
5		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.91 (2H, br s), 8.10 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.29 (1H, s), 5.39 (1H, s), 2.58-2.44 (4H, m); [M+H]+ = 382.
6		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.84 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.90 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.69 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.40 (1H, s), 7.24 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, *J* = 4.0, 2.1 Hz), 5.38 (1H, t, *J* = 4.3 Hz), 2.55-2.42 (4H, m); [M+H]+ = 381.
7		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.91 (1H, br s), 8.17 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.61-2.53 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m).; [M+H]+ = 363.

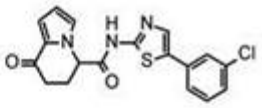
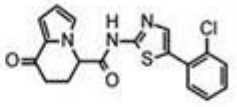
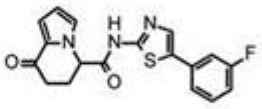
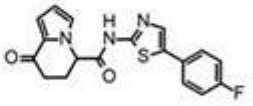
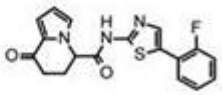
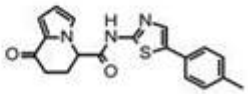
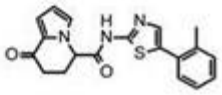
[0824]

[表 2-2]

[0825]

8		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.57 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 7.45-7.42 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.97-6.96 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 5.14-5.13 (1H, m), 4.73 (2H, s), 3.10 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.89-2.87 (1H, m), 2.68-2.55 (3H, m); [M+H]+ = 439.
9		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.83 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.63-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m); [M+H]+ = 422.
10a	第一个峰： 实施例 9 的化合物的光学活性形式	HPLC 测量条件 柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5um), 250 x 4.6 mm 内径，柱温度：25℃，流速：0.5 ml/min，流动相：正己烷/乙醇= 70/30，测量波长：293 nm 保留时间：tR = 14.9 min
10b	第二个峰： 实施例 9 的化合物的光学活性形式	HPLC 测量条件 柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SB (5um), 250 x 4.6 mm 内径，柱温度：25℃，流速：0.5 ml/min，流动相：正己烷/乙醇= 70/30，测量波长：293 nm 保留时间：tR = 21.6 min
11		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.73 (1H, br s), 7.83 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.45-2.44 (2H, m), 1.31 (9H, s); [M+H]+ = 410.
12		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.82 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.37 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m); [M+H]+ = 372.

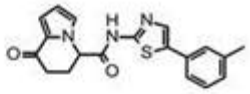
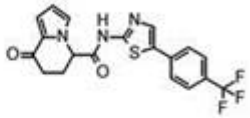
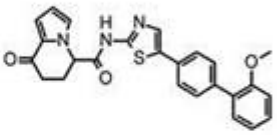
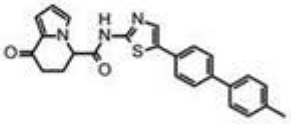
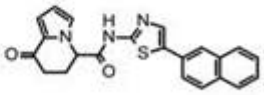
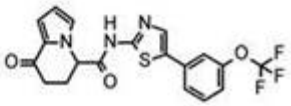
[表 2-3]

13		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.84 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.2 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 372.
14		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.95 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 7.50-7.48 (2H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.7, 1.5 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.16 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.91-2.86 (1H, m), 2.71-2.57 (3H, m): [M+H]+ = 372.
15		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.83 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.54-7.51 (1H, m), 7.48-7.39 (2H, m), 7.23 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.17-7.11 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.62-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 356.
16		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.78 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.67-7.62 (2H, m), 7.29-7.23 (3H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.62-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 356.
17		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.84 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.78 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.38-7.26 (3H, m), 7.24 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.38 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.58-2.53 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 356.
18		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.73 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 7.48 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.22 (3H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.7 Hz), 5.36 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m), 2.31 (3H, s): [M+H]+ = 352.
19		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9.38 (1H, br s), 7.36-7.21 (5H, m), 7.19 (1H, dd, J = 3.9, 0.9 Hz), 6.99 (1H, br s), 6.49 (1H, t, J = 3.0 Hz), 5.16 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.89-2.84 (1H, m), 2.71-2.59 (3H, m), 2.41 (3H, s): [M+H]+ = 352.

[0826]

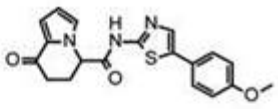
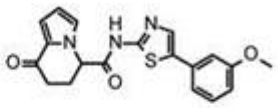
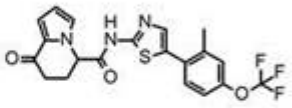
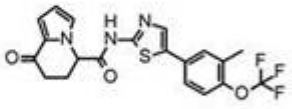
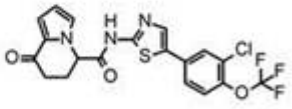
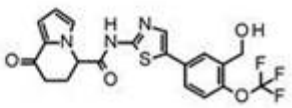
[表 2-4]

[0827]

20		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.76 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.43 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.3, 1.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.6 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.59-2.49 (2H, m), 2.47-2.41 (2H, m), 2.33 (3H, s); [M+H]+ = 352.
21		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.89 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.56-2.52 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m); [M+H]+ = 406.
22		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.79 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.31 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05-7.02 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.78 (3H, s), 2.57-2.50 (2H, m), 2.46-2.44 (2H, m); [M+H]+ = 444.
23		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.80 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.70-7.66 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m), 2.34 (3H, s); [M+H]+ = 428.
24		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.80 (1H, s), 8.08-8.06 (2H, m), 7.96-7.89 (3H, m), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz), 7.52-7.50 (2H, m), 7.23 (1H, t, *J* = 1.9 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, *J* = 3.8, 1.9 Hz), 5.35 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 2.60-2.45 (4H, m); [M+H]+ = 388.
25		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.86 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.62-7.60 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 9.2, 1.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m); [M+H]+ = 422.

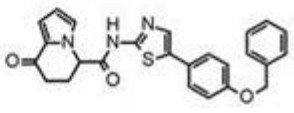
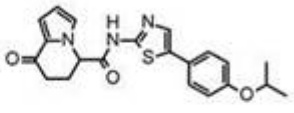
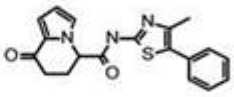
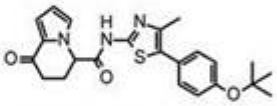
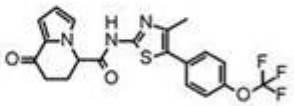
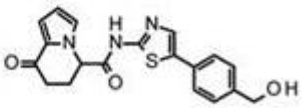
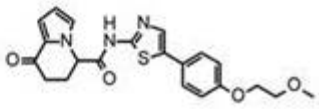
[表 2-5]

[0828]

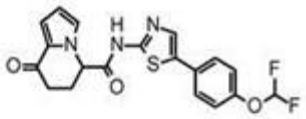
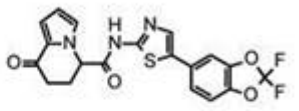
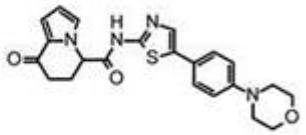
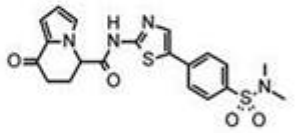
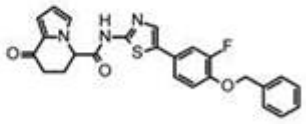
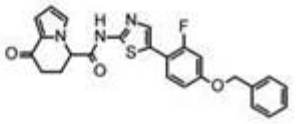
26		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.70 (1H, br s), 7.79 (1H, s), 7.53-7.52 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.77 (3H, s), 2.59-2.53 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 368.
27		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.78 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.17-7.14 (2H, m), 6.89-6.87 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.80 (3H, s), 2.59-2.50 (2H, m), 2.46-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 368.
28		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.81 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.6 Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m), 2.41 (3H, s): [M+H]+ = 436.
29		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.81 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.36-7.34 (1H, m), 7.23 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.7 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.61-2.48 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m), 2.30 (3H, s): [M+H]+ = 436.
30		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.88 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.46-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 456.
31		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.83 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.3 Hz), 5.46 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.4 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.46-2.43 (2H, m): [M+H]+ = 452.

[表 2-6]

[0829]

32		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.71 (1H, br s), 7.78 (1H, s), 7.52 (2H, td, J = 6.1, 3.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.33 (1H, tt, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.06 (2H, td, J = 6.1, 3.6 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.14 (2H, s), 2.59-2.50 (2H, m), 2.44-2.43 (2H, m): [M+H]+ = 444.
33		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.70 (1H, br s), 7.78 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.28 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.66-4.60 (1H, m), 2.49-2.46 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz): [M+H]+ = 396.
34		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.72 (1H, s), 7.45-7.45 (4H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.56-2.52 (2H, m), 2.44-2.41 (2H, m), 2.37 (3H, s): [M+H]+ = 352.
35		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.67 (1H, br s), 7.35 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.21 (1H, br s), 7.04 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.85 (1H, br s), 6.27 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 5.33 (1H, br s), 2.50-2.43 (4H, br m), 2.35 (3H, s), 1.32 (9H, s): [M+H]+ = 424.
36		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.77 (1H, br s), 7.58 (2H, dt, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.21 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.4 Hz), 5.35 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 2.58-2.48 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m), 2.38 (3H, s): [M+H]+ = 436.
37		1H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.74 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 7.55 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.6 Hz), 5.21 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.49 (2H, d, J = 4.6 Hz), 2.56-2.49 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m): [M+H]+ = 368.
38		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 7.74 (1H, s), 7.49 (2H, dt, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.98 (2H, dt, J = 8.4, 1.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.29 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.11-4.09 (2H, m), 3.66-3.65 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.54-2.49 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m): [M+H]+ = 412.

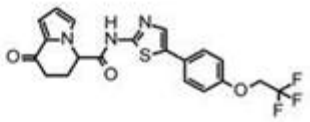
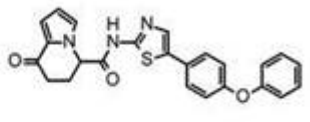
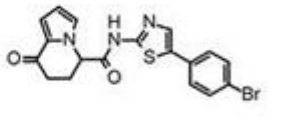
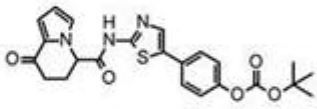
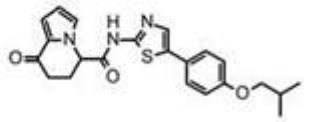
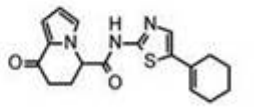
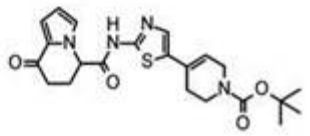
[表 2-7]

39		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.79 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.65 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 74.2 Hz), 7.23-7.21 (3H, m), 6.86 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.6 Hz), 2.58-2.49 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 404.
40		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.82 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.7 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.60-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 418.
41		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.67 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.22 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.13 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.60-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 423.
42		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.91 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 7.87 (2H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.2, 1.9 Hz), 5.39 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.63 (6H, s), 2.61-2.54 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 445.
43		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.76 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 7.59-7.56 (1H, m), 7.46 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.37-7.26 (3H, m), 7.22 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.21 (2H, s), 2.59-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 462.
44		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.76 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.66 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.47-7.32 (5H, m), 7.22 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 12.8, 2.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 5.37 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.16 (2H, s), 2.60-2.52 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 462.

[0830]

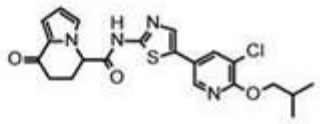
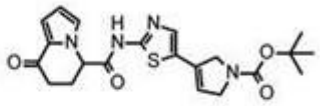
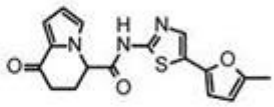
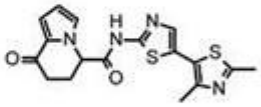
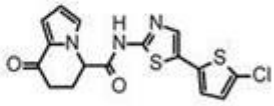
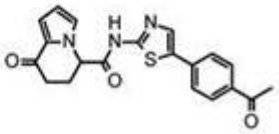
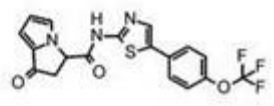
[表 2-8]

[0831]

45		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.73 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.6, 2.1 Hz), 5.36 (1H, t, J = 3.9 Hz), 4.80 (2H, q, J = 8.9 Hz), 2.59-2.53 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 436.
46		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.76 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.07-7.03 (4H, m), 6.86 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.59-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m): [M-H]- = 428.
47		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.82 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 3.9, 2.1 Hz), 5.37 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.60-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 416.
48		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 7.89 (1H, s), 7.64-7.60 (2H, m), 7.25-7.20 (3H, m), 6.85 (1H, dd, *J* = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz), 5.31 (1H, t, *J* = 4.3 Hz), 2.55-2.50 (2H, m), 2.46-2.42 (2H, m), 1.49 (9H, s): [M+H]+ = 454.
49		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.69 (1H, br s), 7.77 (1H, s), 7.52-7.48 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 6.99-6.95 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 3.76 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.7 Hz): [M+H]+ = 410.
50		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.77 (1H, s), 7.18-7.17 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 2.7, 1.5 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.09 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.11 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.88-2.83 (1H, m), 2.67-2.53 (3H, m), 2.38-2.32 (2H, m), 2.21-2.16 (2H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.68-1.62 (2H, m): [M+H]+ = 342.
51		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.67 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.92 (1H, br s), 5.30 (1H, t, J = 4.0 Hz), 3.95 (2H, br s), 3.51 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.58-2.49 (2H, m), 2.46-2.39 (4H, m), 1.41 (9H, s): [M-H]- = 441.

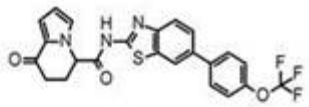
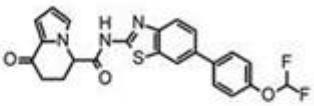
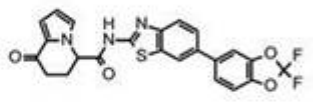
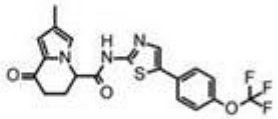
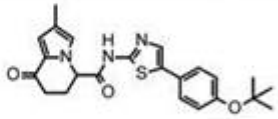
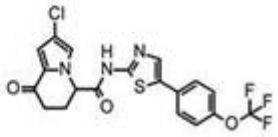
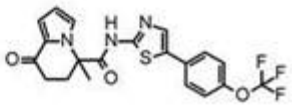
[表 2-9]

[0832]

52		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.83 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 1.8 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.14 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.58-2.53 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m), 2.11-2.01 (1H, m), 0.98 (6H, d, J = 6.7 Hz): [M+H]+ = 445.
53		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.79 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 7.21 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.98 (1H, d, J = 17.1 Hz), 5.33 (1H, t, J = 3.7 Hz), 4.38-4.33 (2H, br m), 4.17-4.12 (2H, br m), 2.57-2.50 (2H, m), 2.43-2.39 (2H, m), 1.44 (9H, d, J = 6.1 Hz): [M+H]+ = 429.
54		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.78 (1H, br s), 7.67 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 6.18 (1H, dd, J = 3.1, 1.2 Hz), 5.35 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.62-2.50 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m), 2.30 (3H, s): [M+H]+ = 342.
55		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.86 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.60 (3H, s), 2.56-2.50 (2H, m), 2.45-2.41 (2H, m), 2.40 (3H, s): [M+H]+ = 373.
56		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 7.69 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 4.0 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 4.3, 2.4 Hz), 5.29 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.55-2.50 (2H, m), 2.44-2.40 (2H, m): [M+H]+ = 378.
57		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.89 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.98 (2H, dt, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.75 (2H, dt, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.38 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.58 (3H, s), 2.56-2.52 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 380.
58		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.91 (1H, br s), 8.00 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.67 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 5.50 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 18.1, 8.5 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 18.1, 3.0 Hz): [M+H]+ = 408.

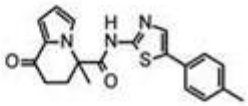
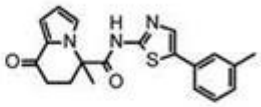
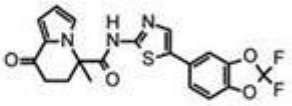
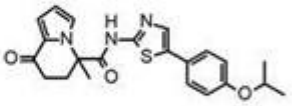
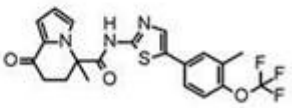
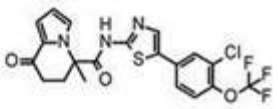
[表 2-10]

[0833]

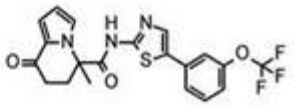
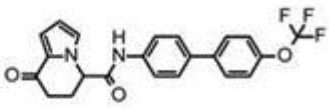
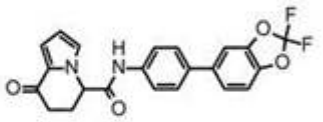
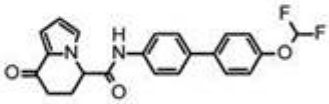
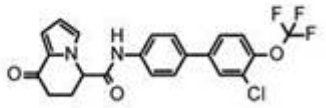
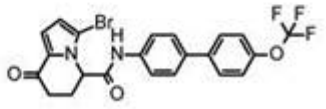
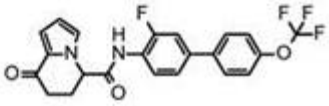
59		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 13.00 (1H, br s), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89-7.84 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 3.8, 2.1 Hz), 5.43 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.66-2.56 (2H, m), 2.47-2.38 (2H, m); [M+H]+ = 472.
60		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.97 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.76 (3H, m), 7.38 (1H, t, J = 74.9 Hz), 7.28-7.28 (3H, m), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 5.43 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.64-2.56 (2H, m), 2.44-2.42 (2H, m); [M+H]+ = 454.
61		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.99 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 3.8, 2.7 Hz), 5.42 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.62-2.56 (2H, m), 2.47-2.40 (2H, m); [M+H]+ = 468.
62		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.64 (1H, br s), 7.56-7.54 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.06-5.05 (1H, m), 2.87-2.84 (1H, m), 2.66-2.46 (3H, m), 2.17 (3H, s); [M+H]+ = 436.
63		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.72 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.45-7.41 (2H, m), 7.03-7.00 (2H, m), 6.98 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.05 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.89-2.83 (1H, m), 2.65-2.50 (3H, m), 2.17 (3H, s), 1.37 (9H, s); [M+H]+ = 424.
64		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.86 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.76-7.72 (2H, m), 7.43-7.41 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.35 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.64-2.50 (2H, m), 2.47-2.35 (2H, m);
65		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.07 (1H, br s), 7.55 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26-7.24 (3H, m), 7.16 (1H, s), 6.56 (1H, t, J = 3.3 Hz), 2.90 (1H, dt, J = 13.5, 3.6 Hz), 2.68 (1H, dt, J = 17.5, 3.6 Hz), 2.54-2.48 (1H, m), 2.39 (1H, td, J = 13.5, 4.4 Hz), 2.01 (3H, s); [M+H]+ = 436.

[表 2-11]

[0834]

66		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.47 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 2.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.50-2.39 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.28-2.21 (1H, m), 2.00 (3H, s): [M+H]+ = 366.
67		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.49 (1H, br s), 7.89 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.31 (1H, t, J = 3.4 Hz), 2.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.50-2.39 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.29-2.22 (1H, m), 2.01 (3H, s): [M+H]+ = 366.
68		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 7.86 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.30 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.28 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.50-2.42 (2H, m), 2.36-2.26 (2H, m), 1.95 (3H, s): [M+H]+ = 432.
69		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.39 (1H, br s), 7.77 (1H, s), 7.49-7.46 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.96-6.93 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 4.2, 2.3 Hz), 4.67-4.59 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 2.47 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.43-2.37 (1H, m), 2.27-2.20 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.1 Hz): [M+H]+ = 410.
70		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.54 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.2, 2.3 Hz), 7.35-7.34 (2H, m), 6.87 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 3.8, 2.3 Hz), 2.83 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.83 (3H, s), 2.47-2.36 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.01 (3H, s): [M+H]+ = 450.
71		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.61 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64-7.60 (2H, m), 7.33 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 4.2, 2.7 Hz), 2.83 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.50-2.38 (2H, m), 2.28-2.21 (1H, m), 2.02 (3H, s): [M+H]+ = 470.

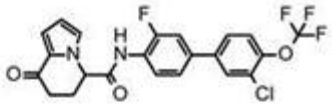
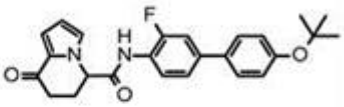
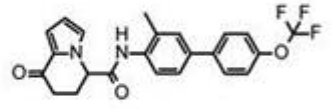
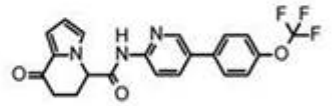
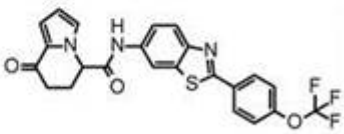
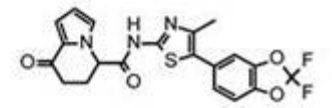
[表 2-12]

72		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.57 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.62-7.60 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, t, J = 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.32 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.83 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.50-2.38 (2H, m), 2.28-2.21 (1H, m), 2.02 (3H, s): [M+H]+ = 436.
73		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.62 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.73 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.43 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 5.23 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.60-2.43 (4H, m): [M+H]+ = 415.
74		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.57 (1H, br s), 7.73 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.71-7.65 (4H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.20 (1H, t, *J* = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.8, 1.9 Hz), 5.21 (1H, t, *J* = 4.6 Hz), 2.59-2.44 (4H, m): [M+H]+ = 411.
75		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.55 (1H, s), 7.72-7.68 (4H, m), 7.67-7.63 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 74.2 Hz), 7.26-7.23 (2H, m), 7.19 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.21 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.60-2.44 (4H, m): [M+H]+ = 397.
76		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.62 (1H, br s), 7.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77-7.71 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.3 Hz), 7.20 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.8, 1.9 Hz), 5.22 (1H, t, J = 3.8 Hz), 2.59-2.54 (1H, m), 2.51-2.44 (3H, m): [M+H]+ = 449.
77		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.75 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.44 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.72-2.66 (1H, m), 2.56-2.45 (3H, m): [M+H]+ = 494.
78		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.31 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35-7.17 (6H, m), 7.04 (1H, s), 6.52 (1H, s), 5.06 (1H, s), 2.93-2.88 (1H, m), 2.68-2.61 (3H, m): [M+H]+ = 433.

[0835]

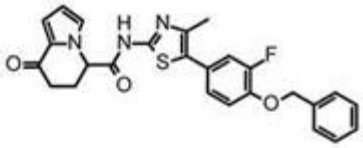
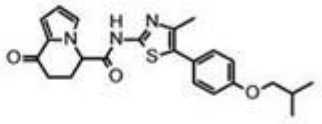
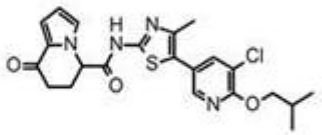
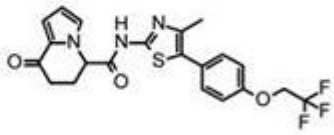
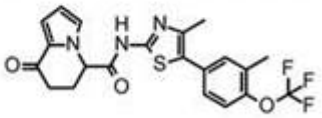
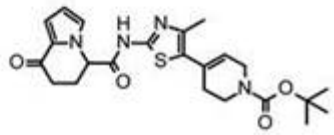
[表 2-13]

[0836]

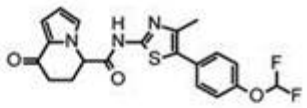
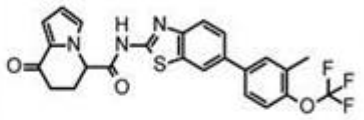
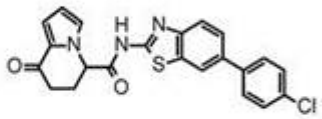
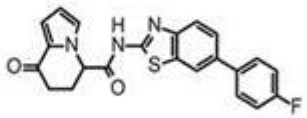
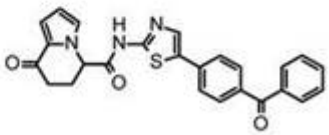
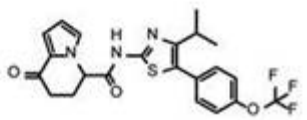
79		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.38 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.39 (1H, t, J = 3.7 Hz), 2.57-2.44 (4H, m): [M+H]+ = 467.
80		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.29 (1H, s), 7.93 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.63-7.59 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.2, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.37 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.57-2.44 (4H, m), 1.33 (9H, s): [M+H]+ = 421.
81		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 9.81 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.56-7.49 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 5.31 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.60-2.46 (4H, m), 2.30 (3H, s): [M+H]+ = 429.
82		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 11.15 (1H, s), 8.73 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87-7.86 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.36 (1H, t, J = 3.7 Hz), 2.56-2.41 (4H, m): [M+H]+ = 416.
83		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 10.77 (1H, s), 8.58 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.20 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.63 (1H, dd, *J* = 9.1, 1.8 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.22 (1H, t, *J* = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz), 6.28 (1H, dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz), 5.26 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 2.62-2.45 (4H, m): [M+H]+ = 472.
84		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.76 (1H, br s), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.21 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.59-2.54 (2H, m), 2.43-2.40 (2H, m), 2.35 (3H, s): [M+H]+ = 432.

[表 2-14]

[0837]

85		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.70 (1H, br s), 7.48-7.47 (2H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 7.37-7.29 (3H, m), 7.20-7.17 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 5.32 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.22 (2H, s), 2.56-2.54 (2H, m), 2.44-2.39 (2H, m), 2.34 (3H, s): [M+H]+ = 476.
86		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.64 (1H, br s), 7.34-7.33 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.01-6.99 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.32 (1H, t, J = 4.0 Hz), 3.77 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.57-2.53 (2H, m), 2.43-2.41 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.07-1.97 (1H, m), 0.98 (6H, d, J = 6.7 Hz): [M+H]+ = 424.
87		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.77 (1H, br s), 8.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.15 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.59-2.54 (2H, m), 2.44-2.39 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.12-2.02 (1H, m), 0.99 (6H, d, J = 6.7 Hz): [M+H]+ = 460.
88		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.68 (1H, br s), 7.41-7.40 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.14-7.13 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.80 (2H, q, J = 8.7 Hz), 2.58-2.51 (2H, m), 2.44-2.40 (2H, m), 2.34 (3H, s): [M+H]+ = 450.
89		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.75 (1H, br s), 7.47 (1H, s), 7.38 (2H, s), 7.20 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 5.32 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.58-2.51 (2H, m), 2.43-2.41 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.31 (3H, s): [M+H]+ = 450.
90		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.60 (1H, br s), 7.18 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.84 (1H, br s), 5.29 (1H, t, J = 4.3 Hz), 3.97 (2H, br s), 3.50 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.54-2.45 (2H, m), 2.42-2.33 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.42 (9H, s): [M+H]+ = 457.

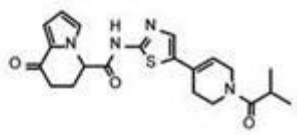
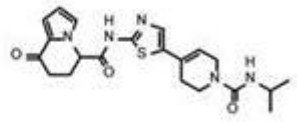
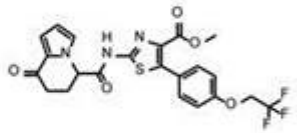
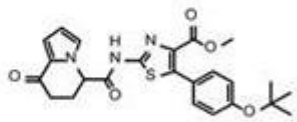
[表 2-15]

91		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.72 (1H, br s), 7.52-7.48 (2H, m), 7.28 (1H, t, J = 74.5 Hz), 7.27-7.24 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.58-2.52 (2H, m), 2.44-2.40 (2H, m), 2.35 (3H, s): [M+H]+ = 418.
92		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.98 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.77 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.27 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.43 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.63-2.57 (2H, m), 2.45-2.42 (2H, m), 2.36 (3H, s): [M+H]+ = 486.
93		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.98 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78-7.76 (3H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.42 (1H, t, J = 4.3 Hz), 2.61-2.57 (2H, m), 2.46-2.41 (2H, m): [M+H]+ = 422.
94		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.97 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.72 (3H, m), 7.30 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 4.0, 2.1 Hz), 5.40 (1H, t, J = 4.0 Hz), 2.62-2.56 (2H, m), 2.47-2.42 (2H, m): [M+H]+ = 406.
95		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.91 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.82-7.74 (6H, m), 7.69 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.58-7.57 (2H, m), 7.24 (1H, br s), 6.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.29 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.39 (1H, t, J = 3.9 Hz), 2.63-2.53 (2H, m), 2.45-2.43 (2H, m): [M+H]+ = 442.
96		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.85 (1H, br s), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.27 (1H, t, J = 2.7 Hz), 5.34 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.11-3.04 (1H, m), 2.57-2.55 (2H, br m), 2.44-2.42 (2H, br m), 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz): [M+H]+ = 464.

[0838]

[表 2-16]

[0839]

97		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.68 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 5.98-5.94 (1H, br m), 5.33 (1H, t, J = 4.2 Hz), 4.18 (1H, br s), 4.05 (1H, br s), 3.69-3.63 (2H, m), 2.99-2.81 (1H, m), 2.59-2.49 (4H, m), 2.44-2.39 (2H, br m), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz); [M+H]+ = 413.
98		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 12.67 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.9, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 3.9, 2.7 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.94 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.33 (1H, t, J = 4.2 Hz), 3.94-3.90 (2H, br m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.49 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.59-2.49 (2H, m), 2.44-2.38 (4H, br m), 1.05 (6H, d, J = 6.0 Hz); [M+H]+ = 428.
99		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.82 (1H, br s), 7.49-7.45 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.01-6.96 (3H, m), 6.49 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 5.1, 2.7 Hz), 4.40 (2H, q, J = 8.1 Hz), 3.79 (3H, s), 2.88-2.82 (1H, m), 2.69-2.51 (3H, m); [M+H]+ = 494.
100		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.80 (1H, br s), 7.42-7.39 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.04-7.02 (2H, m), 6.97 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.87-2.82 (1H, m), 2.69-2.52 (3H, m), 1.40 (9H, s); [M+H]+ = 468.
101a	第一个峰： 实施例 35 的化合物的光学活性形式	HPLC 测量条件 柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5um), 250 x 4.6 mm 内径，柱温度：25℃，流速：0.5 ml/min，流动相：正己烷/乙醇= 40/60，测量波长：288 nm 保留时间：tR = 13.6 min
101b	第二个峰： 实施例 35 的化合物的光学活性形式	HPLC 测量条件 柱：YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5um), 250 x 4.6 mm 内径，柱温度：25℃，流速：0.5 ml/min，流动相：正己烷/乙醇= 40/60，测量波长：288 nm 保留时间：tR = 23.4 min

[0840] [实验实施例1]

[0841] 促进人iPS细胞分化成胰岛素生产细胞的作用的评价

[0842] 参考已知的信息(非专利文件6)，构建了促进人iPS细胞分化成胰岛素生产细胞的作用(效力)的评价系统。进一步，还参考已知的信息生产了在每个分化阶段中使用的培养基(为阶段1-5分别使用在非专利文件6中描述的分化培养基A至E (培养基A至E)；但是，将不含GLP-1受体激动剂和烟酰胺的培养基用作分化培养基E)。

[0843] 为了评价每种化合物的效力，将实施例1的化合物用作阳性对照，并将具有0.1%的终浓度的二甲基亚砜(DMSO) (SIGMA, D2650)用作未用化合物处理过的对照。将每种化合物溶解在DMSO中，并制备两种类型的化合物溶液，使得在将化合物加入培养基中以后具有2 μM和10 μM的终浓度。在下述评价中，将化合物溶液加入培养基至0.1%，这是DMSO的终浓度。首先，根据非专利文件6的“从人iPS细胞至胰腺β细胞的诱导分化”的方法，执行从人iPS细胞Toe品系(National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)向在培养的第7天的细胞(用分化培养基C更换以后2天(在从FOXA2-阳性的原始消化管管细胞至PDX1-阳性的胰腺祖细胞的分化过程中的细胞))的诱导，并收集细胞，并且此后使用

Bambanker (NIPPON Genetics Co, Ltd.)以1 x 10^7个细胞/mL/试管储存在液氮中,以产生用于评价的细胞储备物。在开始评价效力时溶解细胞储备物,悬浮于用于阶段3的分化培养基C (DMEM高葡萄糖(Life technologies, 11965092), 0.25 μM SANT-1, 0.1 μM LDN193189 (Stemgent, 04-0074), 10 μM SB431542, 2 μM视黄酸(Stemgent, 04-0021), 1%B27无血清补充物(Life technologies, 17504044)中,并此后以1 x 10^5个细胞/孔接种在用Synthemax II (Corning, #5656)包被的96-孔板(Corning, #3340)中。培养2天以后,将培养基除去,并以100 μL/孔向其中加入用于阶段3的新分化培养基C,其含有化合物或仅加入DMSO。培养2天以后,将培养基除去,并以100 μL/孔向其中加入用于阶段4的新分化培养基D (DMEM高葡萄糖, 0.1 μM LDN193189, 5 μM TGF-β I型受体激酶抑制剂II (Calbiochem 616452), 0.3 μM (-)-吲哚内酰胺V (Enzo life science ALX-420-011-C300), 1%B27无血清补充物),其含有化合物或仅加入DMSO。培养2-3天以后,将培养基除去,并以200 μL/孔向其中加入用于阶段5的新分化培养基E (不含GLP-1受体激动剂和烟酰胺;Knockout DMEM/F-20(Life technologies, 12660012), 1%B27无血清补充物),其含有化合物或仅加入DMSO。培养2天以后,将培养基除去,并以150 μL/孔向其中加入4%低聚甲醛磷酸缓冲液(Wako, 163-20145),并在室温静置30-60分钟以固定细胞。将含有1%Triton X-100 (Sigma, T8787)的磷酸缓冲液(PBS) (Takara, T9181)在室温静置15分钟,然后用PBS-T (Takara, T9183)洗涤,并使用用PBS-T稀释过的20%Blocking One (Nacalai tesque, Tokyo, 日本)在室温封闭1小时。除去Blocking One以后,以50 μL/孔向其中加入用20%Blocking One稀释200倍的豚鼠抗-胰岛素抗体(Abcam,ab7842),随后在4℃静置过夜。用PBS-T洗涤3次以后,向其中加入用20%Blocking One稀释1000倍的Alexa Fluor 548-标记的抗-豚鼠抗体(Life technologies, A11075)和6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI) (Roche Diagnostics, 巴塞尔, 瑞士),随后在室温静置2小时。用PBS-T洗涤3次以后,分析细胞的荧光图像。

[0844] 使用高容量成像系统Opera Phenix或Operetta (PerkinElmer)捕获细胞图像。进一步,通过使用Harmony (PerkinElmer)的分析测量胰岛素阳性细胞和DAPI阳性细胞的总数以计算胰岛素阳性细胞的数目与细胞总数之比(胰岛素阳性细胞率)。将实施例1的化合物用作阳性对照,并将含有0.1%的终浓度的DMSO用作未用化合物处理过的对照。与未用化合物处理过的对照(30例的平均胰岛素阳性细胞率: 4.9%)相比10 μM的实施例1的化合物的胰岛素阳性细胞率(30例的平均胰岛素阳性细胞率: 13%)的增量取作100%。将在每个浓度的每种化合物的胰岛素阳性细胞率的增量转化成基于以上的百分比(%),以得到活性值。使用多个孔在2 μM和10 μM的两种浓度对每种化合物执行包括阳性对照在内的化合物的主要评价。通过将在两种浓度的活性值的总和与阳性对照进行对比,确定活性强度。其中在两种浓度的活性值的总和明显高于未用化合物处理过的对照、同时低于阳性对照的情况表示为+,其中总和等于阳性对照的情况表示为++,且其中总和高于阳性对照的情况表示为+++。使用多个孔在0.4、2、5或10 μM的浓度再次评价具有弱活性强度的化合物,并将具有以下特征的化合物确定为有效:明显表现出比未用化合物处理过的对照更高的活性值,或在任何浓度表现出15%或更高的活性值且在相对于未用化合物处理过的对照的t检验中表现出显著差异($P < 0.05$)。使用多个孔在0.01-10 μM的浓度对表现出相对强效力的化合物进行第二评价,以便研究浓度依赖性的作用,使用Sigma Plot (Systat Software)计算EC50 (当

将10 μM的实施例1的化合物的效力取作100%时,可以发挥与其50%对应的效力时的化合物浓度)。

[0845] 表3和表4显示了实验实施例1的结果。

[0846] [表3]

实施例编号	活性	实施例编号	活性	实施例编号	活性	实施例编号	活性	实施例编号	活性
1	++	2	++	3	+	4	++	5	+
6	+	7	+	8	++	9	+++	10a	+++
10b	+++	11	+++	12	++	13	++	14	+
15	+	16	++	17	++	18	++	19	++
20	++	21	+++	22	+++	23	+	24	+
25	+++	26	++	27	++	28	+++	29	+++
30	+++	31	+	32	+++	33	+++	34	++
35	+++	36	+++	37	+	38	+++	39	+++
40	+++	41	+	42	+	43	+++	44	+
45	+++	46	+++	47	++	48	+	49	+++
50	+	51	+++	52	+++	53	++	54	+
55	+	56	++	57	+	58	++	59	+++
60	++	61	+	62	+++	63	+++	64	++
65	+++	66	++	67	++	68	++	69	++
70	++	71	+++	72	+++	73	+	74	+
75	+	76	+	77	+	78	++	79	+
80	+	81	+	82	+	83	+	84	+++
85	+++	86	+++	87	+++	88	+++	89	+++
90	+++	91	+++	92	+++	93	+++	94	+++
95	+++	96	+	97	++	98	++	99	++
100	+	101a	+	101b	+++				

[0847] [表4]

实施例编号	EC50 (μM)
1	5.8
9	0.23
10a	1.2
10b	0.22
11	0.49
21	0.45
30	1.0
35	0.25
36	0.31
40	0.82
43	0.19
45	0.13
46	0.54

58	1.6
59	0.54
65	1.8
88	0.24
93	0.29
101b	0.09

[0848] 从实验实施例1的结果发现，与没有添加化合物的情况相比，本发明的化合物或其盐可以使多潜能干细胞有效地分化成胰岛素生产细胞。

[0849] [实验实施例2]

[0850] UCHL1活化的评价

[0851] 参考已知的信息(在非专利文件，PNAS，110，3489-3494，2013中描述的方法)，构建了UCHL1的酶活性的评价系统。为了检查评价系统的建立，证实了作为UCHL1抑制剂的具有50 μM终浓度的LDN-57444 (SIGMA，L4170)会抑制酶活性。使用二甲基亚砜(DMSO)(SIGMA，D2650)作为未用化合物处理过的对照(其在下文中将被称作对照)，将每种试验化合物溶解在使用的DMSO中。将DMSO和试验化合物溶液各自加入酶反应溶液至2%的终浓度。为了测量酶活性，首先将UCHL1蛋白(R&D，E-340-025)溶解在缓冲液{50 mM Tris-HCl(pH7.4)，1mM二硫苏糖醇(SIGMA，D9779)和1mM EDTA (GIBCO，#15575)}中至25 nM的终浓度并在4℃储存。将40μl/孔的UCHL1蛋白溶液分配在96-孔板(Thermo Scientific，#236105)中以后，将DMSO或试验化合物溶液各自加入至10 μM的终浓度，并在室温进一步向其中加入10 μl荧光标记的底物泛素-AMC (7-酰氨基-4-甲基香豆素) (Enzo，BML-SE211)至570 nM的终浓度以制备酶反应溶液，由此开始酶反应。在酶反应开始以后10分钟和2小时测量由于荧光标记的底物的水解而产生的AMC的荧光(激发波长：350 nm和荧光波长：440 nm)的量，以通过二者之差计算荧光量的增量。

[0852] 使用Envision (PerkinElmer)测量AMC的荧光量。将对照的荧光量的增量取作100%，并将每种试验化合物的荧光量的增量表示为基于此的百分比(%)，以得到酶活性值。

[0853] 酶活性值(%) = {(每种试验化合物的荧光增量的量)/(对照的荧光增量的量)}×100

[0854] 以n = 6和n = 3各自进行对照实验和加入了试验化合物的实验，并将其平均值显示为酶活性值。

[0855] 表5显示了实验实施例2的结果。

[0856] [表5]

主题化合物	酶活性(%)
对照	100
LDN-57444	6
实施例9	270
实施例88	422
实施例101b	318

[0857] 从实验实施例2的结果发现，本发明的化合物或其盐活化了UCHL1。因此，本发明的化合物可以用于治疗或预防可通过活化UCHL1来治疗或预防的疾病(诸如神经变性疾病)。

[0858] [实验实施例3]

[0859] 使用ZDF大鼠评价改善糖尿病的病理学状况的作用

[0860] 将根据实施例9的化合物重复口服施用给8周龄雄性ZDF疾病大鼠(CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) 4周(从第1至28天)以后,在第28天进行葡萄糖耐量试验以研究改善糖尿病的病理学状况的效果。在第0天,根据需要对ZDF疾病大鼠进行血糖、胰岛素值和体重的测量,并通过多变量块分配分组。在共3组各4只雄性ZDF Lean大鼠(Lean组)、1组8只施用0.5 w/v%甲基纤维素400溶液(其在下文中将被称作0.5%MC)的ZDF疾病大鼠(媒介物组)和1组8只施用实施例9的化合物的ZDF疾病大鼠(实施例9组)中进行实验。将根据实施例9的化合物悬浮于0.5%MC中并每天1次口服地施用10 mg/kg。

[0861] 如下进行葡萄糖耐量试验。也就是说,从葡萄糖耐量试验前一晚上至次日早晨进行禁食,并在葡萄糖耐量试验前30分钟进行化合物的最终施用。以4 mL/kg口服地施用50% Otsuka糖溶液(Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)以进行2g/kg的葡萄糖负荷。在葡萄糖负荷之前和在葡萄糖负荷之后60分钟,从尾静脉收集血液,并测量血糖。

[0862] 使用葡萄糖C2-Test Wako (Cat No.437-90902,共700次,可得自Wako Pure Chemical Industries, Ltd)测量血糖。表6显示了从每个个体的葡萄糖负荷以后60分钟的测量值减去葡萄糖负荷之前的测量值所得到的值(Δ血浆葡萄糖)。

[0863] [表6]

施用组	Δ血浆葡萄糖(mg/dL)
Lean	45.8
媒介物	248.2
实施例9	-275.8

[0864] 从实验实施例3的结果发现,本发明的化合物或其盐表现出改善糖尿病的病理学状况的作用。因此,本发明的化合物或其盐可以用于治疗或预防温血动物(特别是人类)中的糖尿病。