



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101801376 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200880014410.4

(22) 申请日 2008.03.14

(30) 优先权数据

550/DEL/2007 2007.03.14 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.11.02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/050943 2008.03.14

(87) PCT申请的公布数据

W02008/111010 EN 2008.09.18

(71) 申请人 兰贝克赛实验室有限公司

地址 印度哈里亚纳

(72) 发明人 S·鲁德拉 N·古普塔

L·K·巴里加玛 R·阿加瓦尔

V·V·卡尔纳 M·R·拉玛亚

V·P·帕勒 S·巴拉钱德拉

A·康达斯卡 M·萨拉 A·雷

S·G·达斯蒂达 L·维贾克里斯南

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 余颖 张静

(51) Int. Cl.

A61K 31/437(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 19/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

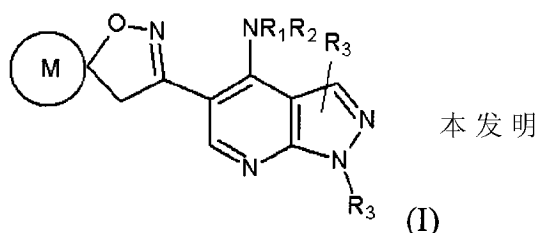
C07D 519/00(2006.01)

权利要求书 37 页 说明书 93 页

(54) 发明名称

用作磷酸二酯酶抑制剂的吡唑并 (3,4-b) 吡
啶衍生物

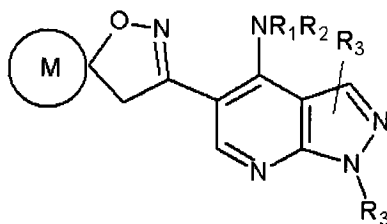
(57) 摘要



病;特别是人的这些疾病。本发明还提供了制备所公开的化合物的方法以及包含该公开化合物的药物组合物,及其作为 4 型 PDE 抑制剂、7 型 PDE 抑制剂和 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂的应用。

涉及 4 型磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂、7 型磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂和 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂。本文所述的化合物具有式 I 的结构,可用于治疗、预防、抑制或压制 CNS 疾病,例如多发性硬化;各种病理学状态,例如影响免疫系统的疾病,包括 AIDS,移植物排斥,自身免疫疾病,例如 T-细胞相关疾病如类风湿性关节炎;炎性疾病如呼吸系统炎性疾病,包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、支气管炎、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和其他炎性疾病,包括但不限于牛皮癣、休克、遗传过敏性皮炎、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎;胃肠道炎性疾病如克罗恩病、结肠炎、胰腺炎;以及各种类型的癌症,包括白血

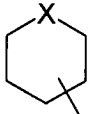
1. 一种具有式 I 所示结构的化合物或其药学上可接受的盐：



式 I

式中，

R_1 和 R_2 独立地是氢、芳基、杂芳基、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_4$ (其中 R_4 是氢、烷基、环烷基、芳基、芳

烷基、杂芳基或杂环基、 m 是 0-2 的整数)、 或  其中 X 是 $-\text{O}-$ 、 $\text{S}(\text{O})_m$ (其中 m 是 0-2

的整数)、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}=\text{NOH}$ 、 CR_fR_q (其中 R_f 和 R_q 独立地是氢、羟基、羧基或氰基) 或 NR_5 { 其中 R_5 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_4$ 、 $-\text{COOR}_4$ 或 $-\text{CONR}_4\text{R}'_4$ (其中 R_4 和 R'_4 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基、 m 是 0-2 的整数) } ;

R_3 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基或杂芳基烷基；

m 是 3-7 元包含碳原子的饱和、部分饱和或不饱和的环，其中一个或多个碳原子任选地被选自以下的杂原子所替代： O 、 $\text{S}(\text{O})_m$ { 其中 m 是 0-2 的整数 } 或 NR_6 { 其中 R_6 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_4$ 、 $-\text{COOR}_4$ 或 $-\text{CONR}_4\text{R}'_4$ (其中 R_4 和 R'_4 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基、 m 是 0-2 的整数) }，或者一个或多个碳原子任选地被氧代、卤素、螺连接的杂环基、羟基、氰基、烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_4\text{R}'_4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_4\text{R}'_4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_4\text{COR}_4$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{COORR}_4$ (其中 m 、 R_4 和 R'_4 的定义如上) 所取代。

2. 一种选自以下的化合物：

N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 1)，

N-环己基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 2)，

N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 3)，

N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-7-硫杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 4)，

N-环己基-1-乙基-5-(7-氧桥-1-氧杂-7-硫杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 5)，

N-环己基-1-乙基-5-(5-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 6)，

1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物7),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物8),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物9),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物10),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物11),

N-环己基-5-(1,7-二氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物12),

4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物13),

N-环己基-5-(2,2-二氧桥-5-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物14),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物15),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物16),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮肟(化合物17),

N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐(化合物18),

4-{[1-乙基-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物19),

4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物20),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物21),

3-[1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物22),

N-环己基-5-[8-(2,2-二甲基丙酰基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物23),

N-环己基-1-乙基-5-[8-[(三氟甲基)磺酰基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物24),

N-环己基-1-乙基-5-[8-(乙基磺酰基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物25),

N-环己基-5-[8-(环丙基甲基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙

基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物26),

5-(8-乙酰基-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物27),

N-环己基-5-(2,5-二氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物28),

1-(4-甲氧基苄基)-N-(3-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物41),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物42),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物43),

5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物44),

(顺或反)3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物45),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物46),

7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物47),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物48),

5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物49),

1-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物50),

5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物51),

1-乙基-N-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物52),

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物53),

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物54),

1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物55),

5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物56),

7-[1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物57),

1-(环丙基甲基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物58),

1-丁基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物59),

1-(1-甲基乙基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物60),

5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物61),

5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物62),

N-(1-环戊基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物63),

N-(1-丁基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物64),

2-(4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)乙醇(化合物65),

N-[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物66),

1-乙基-N-[1-(1-甲基乙基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物67),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物68),

N-(1-环戊基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物69),

1-乙基-N-[1-(1-甲基乙基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物70),

1-环戊基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物71),

1-(环丙基甲基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物72),

1-(1-甲基乙基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物73),

5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物74),

1-环戊基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物75),

1-(环丙基甲基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物76),

1-(1-甲基乙基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡

喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物77),

5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物78),

1-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物79),

N-环己基-1-乙基-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物80),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物81),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物82),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物83),

1-乙基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物84),

1-乙基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物85),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物86),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物87),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物88),

N-[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物89),

2-(4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)乙醇(化合物90),

N-环己基-1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物91),

3-[1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物92),

7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物93),

1-乙基-N-(3-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物94),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物95),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物96),

5-{2-[(苄氧基)甲基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基}-1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物97),

(顺或反)3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物98),

7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物99),

1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物100),

5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物101),

1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物102),

5-{2-[(苄氧基)甲基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基}-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物103),

{7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲醇(化合物104),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物105),

顺或反7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物106),

(顺或反)7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物107),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物108),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物109),

1-(4-甲氧基苄基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物110),

5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物111),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物112),

(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物113),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物114),

3-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物115),

3-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啉-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物116),

3-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物117),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物118),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物119),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物120),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物121),

7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物122),

7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物123),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物124),

7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物125),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-N-乙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物126),

N-乙基-7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物127),

5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-胺(化合物128),

5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-胺(化合物129),

N-{7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}乙酰胺(化合物130),

N-{7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}乙酰胺(化合物131),

4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物132),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物133),

4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物134),

4-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物135),

1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物136),

1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物137),

1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物138),

7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物139),

N-环己基-1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物140),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物141),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-胺(化合物142),

4-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物143),

4-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物144),

4-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物145),

4-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物146),

4-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物147),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物148),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物149),

4-{[5-(8-氨甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物150),

3-{[5-(8-氨甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物151),

3-{1-乙基-4-[(3-羟基环丁基)氨基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物152),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物153),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物154),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡

啖-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物155),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物156),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-4-胺(化合物157),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-4-胺(化合物158),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-4-胺(化合物159),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物160),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物161),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物162),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物163),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物164),

3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物165),

3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物166),

3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物167),

7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物168),

7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物169),

7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物170),

5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-4-胺(化合物171),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物172),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物173),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啖-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物174),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物175),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物176),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物177),

5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-环己基-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物178),

4-{[1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物179),

4-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物180),

3-{[1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物181),

3-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物182),

3-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物183),

3-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物184),

3-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物185),

3-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物186),

3-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物187),

3-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物188),

3-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物189),

5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物190),

5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物191),

N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)乙酰胺(化合物192),

N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)乙酰胺(化合物193),

N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]

吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)丙酰胺(化合物194),

N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)丙酰胺(化合物195),

3-{[5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物196),

3-{[5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物197),

3-({5-[2-(乙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物198),

3-({5-[2-(乙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物199),

3-({1-乙基-5-[2-(丙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物200),

3-({1-乙基-3-甲基-5-[2-(丙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物201),

N-乙基-7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物202),

N-{7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物203),

N-{7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物204),

N-{7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物205),

4-{[5-(8-氨基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物206),

4-{[5-(8-氨基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物207),

4-({5-[8-(乙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物208),

4-({5-[8-(乙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物209),

4-({1-乙基-3-甲基-5-[8-(丙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物210),

4-({1-乙基-5-[8-(丙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物211),

7-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物212),

7-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物213),

4-([5-(2-氨基甲酰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物214),

4-([5-(2-氨基甲酰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物215),

4-([1-乙基-3-甲基-5-[2-(甲基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物216),

4-([1-乙基-5-[2-(甲基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物217),

4-([1-乙基-5-[2-(乙基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物218),

4-([1-乙基-5-[2-(乙基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物219),

3-[4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物220),

3-[4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物221),

4-([5-(8-氨基甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物222),

4-([1-乙基-5-[8-(甲基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物223),

4-([1-乙基-3-甲基-5-[8-(甲基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物224),

4-([1-乙基-5-[8-(乙基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物225),

4-([1-乙基-5-[8-(乙基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物226),

4-([1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物227),

4-([5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物228),

4-([1-乙基-5-[8-(2-羟基乙氧基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物229),

1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物230),

1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物231),

1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物232),

1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡唑并

[3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 233),

1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N- 嘧啶 -2- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 234),

1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-1,2,4- 三嗪 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 235),

1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-1,3- 噻唑 -2- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 236),

1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-4H-1,2,4- 三唑 -4- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 237),

1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-2H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 238),

1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-1H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 239),

1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N- 嘧啶 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 240),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -4- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 241),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.4] 壬 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -4- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 242),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 243),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -2- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 244),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 嘧啶 -2- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 245),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 嘧啶 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 246),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-1,2,4- 三嗪 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 247),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-1,3- 噻唑 -2- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 248),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-4H-1,2,4- 三唑 -4- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 249),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-2H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 250),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-1H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 251),

1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.4] 壬 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 252),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物253),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-噻啶-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物254),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-噻啶-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物255),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物256),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1H-四唑-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物257),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-2H-四唑-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物258),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-4H-1,2,4-三唑-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物259),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1,3-噁唑-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物260),

1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物261),

1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物262),

1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物263),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-吡嗪-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物264),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-吡嗪-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物265),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物266),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物267),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸甲酯(化合物268),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸乙酯(化合物269),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸叔丁酯(化合物270),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物271),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啶-5-基}-N-乙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物272),

N-环丙基-7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物273),

7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物274),

7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-环丙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物275),

N-环丙基-7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物276),

1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物277),

5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物278),

N-环己基-5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物279),

N-环己基-1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物280),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-乙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物281),

N-环丙基-3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物282),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-环丙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物283),

N-环丙基-3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物284),

N-乙基-3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物285),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-乙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物286),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物287),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸甲酯(化合物288),

3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物289),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物290),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物291),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物292),

1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物293),

1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物294),

1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物295),

N-环己基-1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物296),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物297),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物298),

N-环己基-5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物299),

5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物300),

{7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲醇(化合物301),

(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲醇(化合物302),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物303),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物304),

N-环己基-5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物305),

5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物306),

1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物307),

N-环己基-1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物308),

5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物309),

5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物310),

5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(1,1-二氧桥四

氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物311),

N-[(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]乙酰胺(化合物312),

N-[(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]丙酰胺(化合物313),

N-[(7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]丙酰胺(化合物314),

N-[(7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]丙酰胺(化合物315),

N-[(7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]乙酰胺(化合物316),

N-[(7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]乙酰胺(化合物317),

1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物318),

N-环己基-1-乙基-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物319),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物320),

1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物321),

N-环己基-1-乙基-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物322),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物323),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物324),

N-环己基-1-乙基-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物325),

1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物326),

1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物327),

N-环己基-1-乙基-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物328),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物329),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物330),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物331),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸甲酯(化合物332),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸甲酯(化合物333),

3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物334),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物335),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物336),

N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物337),

3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-胺(化合物338),

或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、多晶型物或N-氧化物。

3. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的如权利要求1或2所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

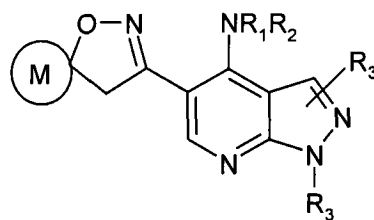
4. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的如权利要求1或2所述的化合物、一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂以及至少一种选自下组的其它化合物:β2-激动剂、皮质类固醇、白三烯拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、趋化因子抑制剂、p38激酶抑制剂、抗胆碱能药、抗过敏药、PAF(血小板活化因子)拮抗剂、EGFR(表皮生长因子受体)激酶抑制剂、毒蕈碱受体拮抗剂或它们的组合。

5. 一种治疗、预防、抑制或压制哺乳动物炎症性疾病、CNS疾病或自身免疫病的方法,所述方法包括给予治疗有效量的如权利要求1或2所述的化合物或者治疗有效量的如权利要求3或4所述的药物组合物。

6. 一种治疗、预防、抑制或压制哺乳动物多发性硬化、AIDS、移植物排斥、类风湿性关节炎、支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、牛皮癣、过敏性鼻炎、休克、遗传过敏性皮炎、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎、结肠炎、胰腺炎和癌症的方法,所述方法包括给予治疗有效量的如权利要求1或2所述的化合物或者治疗有效量的如权利要求3或4所述的药物组合物。

7. 如权利要求5或6所述的方法,其特征在于,所述疾病是通过4型和/或7型磷酸二酯酶介导的。

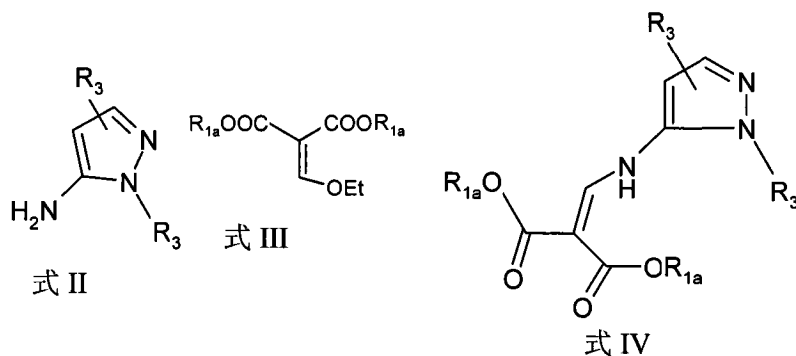
8. 一种制备式I的化合物的方法,



式 I

所述方法包括：

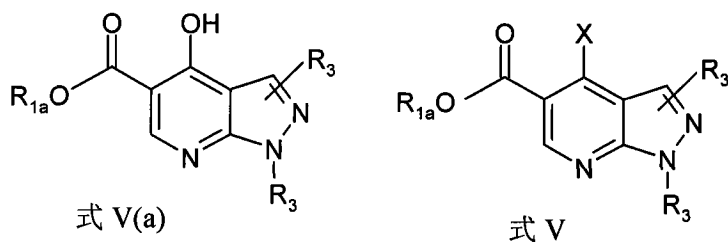
(a) 使式 II 的化合物与式 III 的化合物反应形成式 IV 的化合物，



(b) 加热式 IV 的化合物，形成式 V(a) 的化合物，

使式 V(a) 的化合物与磷氧卤化物反应形成式 V 的化合物，

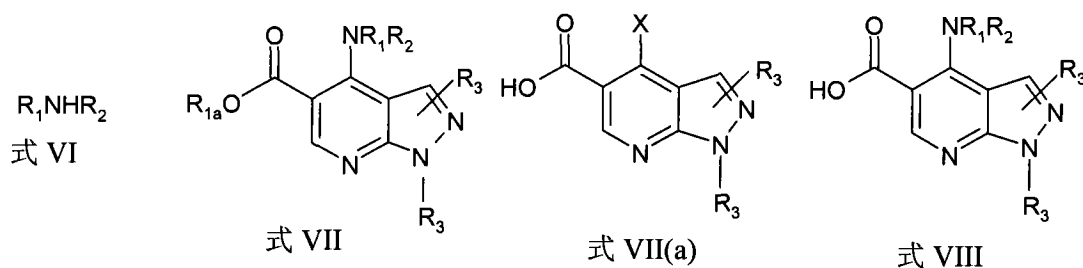
或者使式 IV 的化合物与磷氧卤化物反应形成式 V 的化合物，



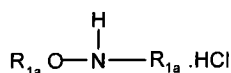
(c) 使式 V 的化合物与式 VI 的化合物反应形成式 VII 的化合物，

水解式 VII 的化合物以形成式 VIII 的化合物，

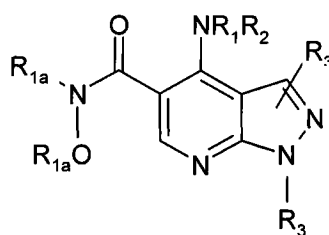
或者水解式 V 的化合物以形成式 VII(a) 的化合物，使式 VII(a) 的化合物与式 VI 的化合物反应形成式 VIII 的化合物，



(d) 使式 VIII 的化合物与式 IX 的化合物反应形成式 X 的化合物，

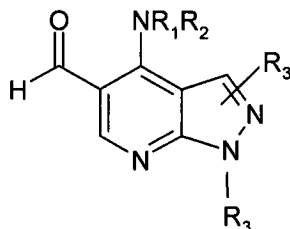


式 IX



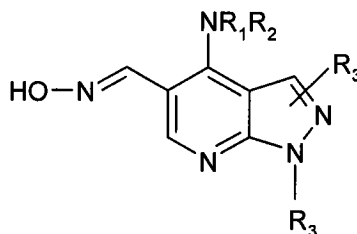
式 X

(e) 还原式 X 的化合物以形成式 XI 的化合物,



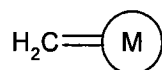
式 XI

(f) 使式 XI 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XII 的化合物,



式 XII

(g) 使式 XII 的化合物与式 XIII 的化合物反应

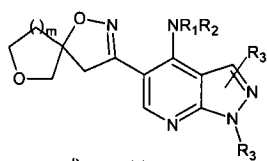


式 XIII

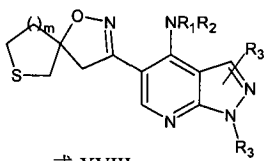
以形成式 I 的化合物,

其中 R_{1a} 是烷基, X 是卤素, R_1 、 R_2 、 R_3 和 M 如权利要求 1 所述。

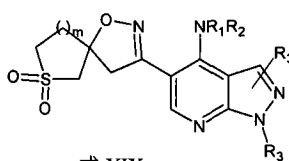
9. 一种制备式 XVI(a)、XVIII、XIX 和 XX 的化合物的方法,



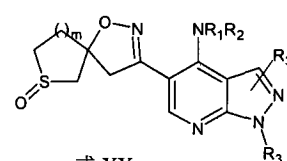
式 XVI(a)



式 XVIII



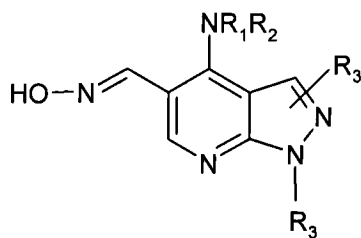
式 XIX



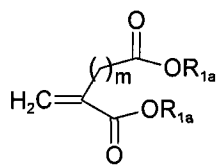
式 XX

所述方法包括:

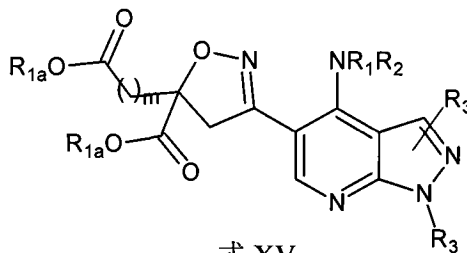
(a) 使式 XII 的化合物与式 XIV 的化合物反应形成式 XV 的化合物,



式 XII

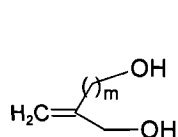


式 XIV

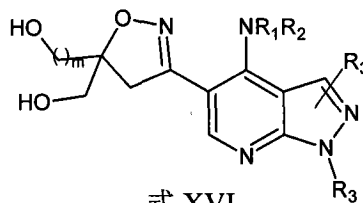


式 XV

(b) 还原式 XV 的化合物以形成式 XVI 的化合物, 或者使式 XII 的化合物与式 XIV(a) 的化合物反应形成式 XVI 的化合物,

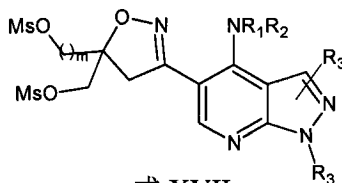


式 XIV(a)



式 XVI

(c) (i) 环化式 XVI 的化合物以形成式 XVI(a) 的化合物,
(ii) 甲磺酰化式 XVI 的化合物以形成式 XVII 的化合物,

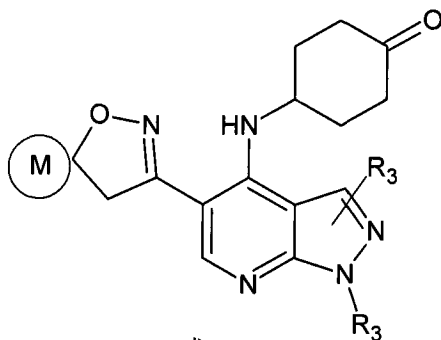


式 XVII

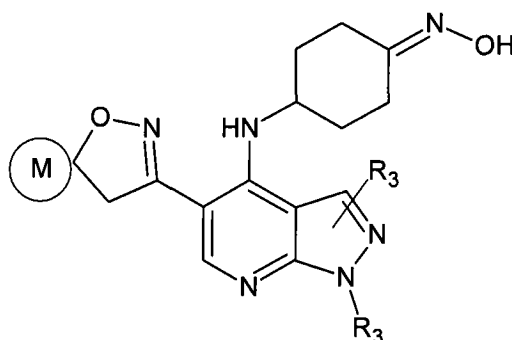
环化式 XVII 的化合物以形成式 XVIII 的化合物, 氧化式 XVIII 的化合物以形成式 XIX 的化合物或式 XX 的化合物,

其中 R_{1a} 是烷基, m 是 0-2 的整数, R_1 、 R_2 、 R_3 如权利要求 1 所述。

10. 一种制备式 XXII 和 XXIII 的化合物的方法,



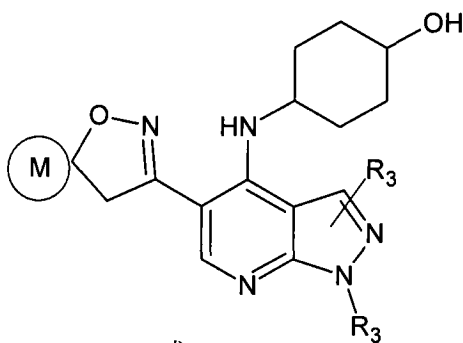
式 XXII



式 XXIII

所述方法包括:

(a) 氧化式 XXI 的化合物

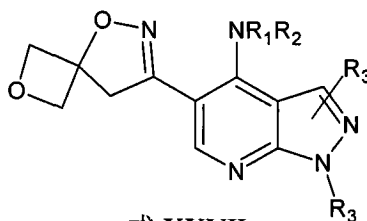


式 XXII

以形成式 XXII 的化合物，

(b) 使式 XXII 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XXIII 的化合物，
其中 R_3 和 M 如权利要求 1 所述。

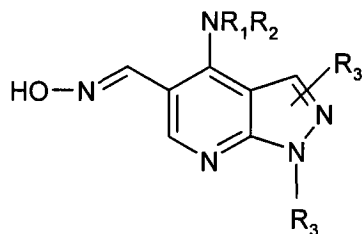
11. 一种制备式 XXVII 的化合物的方法，



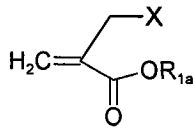
式 XXVII

所述方法包括：

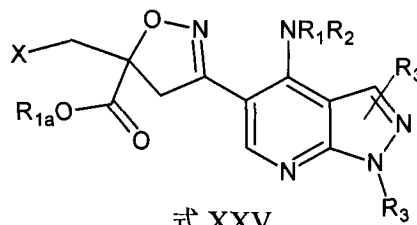
(a) 使式 XII 的化合物与式 XXIV 的化合物反应形成式 XXV 的化合物，



式 XII

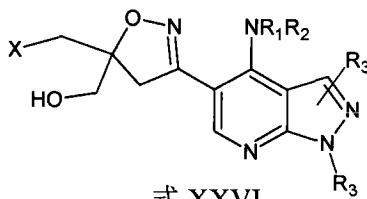


式 XXIV



式 XXV

(b) 还原式 XXV 的化合物以形成式 XXVI 的化合物，

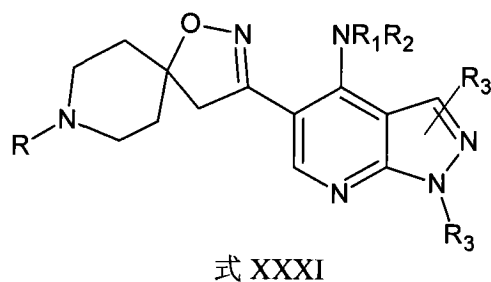
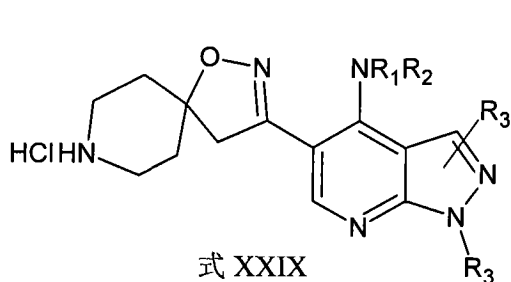


式 XXVI

(c) 环化式 XXVI 的化合物以形成式 XXVII 的化合物，

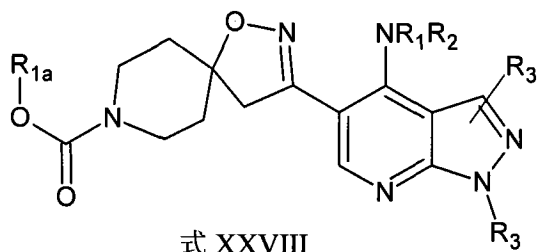
其中 R_{1a} 是烷基，X 是卤素， R_1 、 R_2 和 R_3 如权利要求 1 所述。

12. 一种制备式 XXIX 和 XXXI 的化合物的方法，



所述方法包括：

(a) 使式 XXVIII 的化合物脱保护以形成式 XXIX 的化合物，



(b) 使式 XXIX 的化合物与式 XXX 的化合物反应

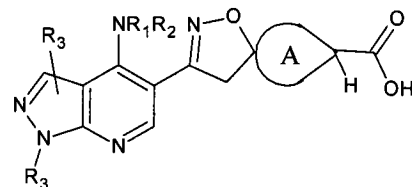
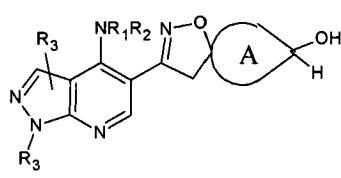
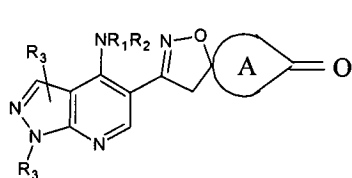
R-X

式 XXX

以形成式 XXXI 的化合物，

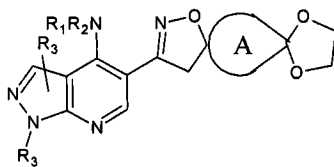
其中 R_{1a} 是烷基，X 是卤素，R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、-COR₄ 或 -SO₂R₄，R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如权利要求 1 所述。

13. 一种制备式 XXXIII、XXXIII(a) 和 XXXIII(c) 的化合物的方法，



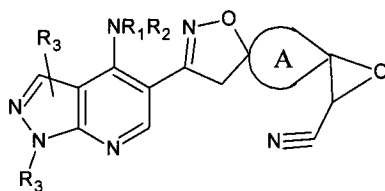
所述方法包括：

(a) 水解式 XXXII 的化合物以形成式 XXXIII 的化合物，



(b) (i) 还原式 XXXIII 的化合物以形成式 XXXIII(a) 的化合物，

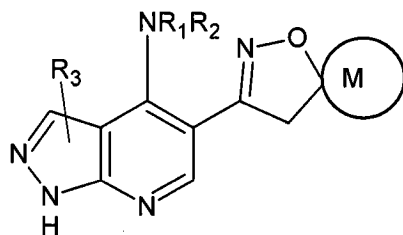
(ii) 使式 XXXIII 的化合物与氯乙腈反应以形成式 XXXIII(b) 的化合物



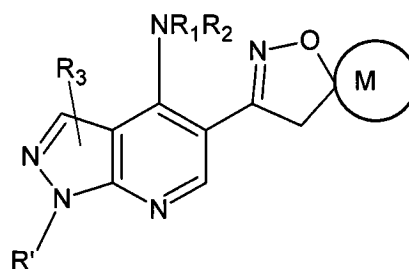
水解式 XXXIII (b) 的化合物以形成式 XXXIII (c) 的化合物,

式中 A 是含有碳原子的 3-7 元饱和、部分饱和或不饱和的环, R_1 、 R_2 和 R_3 如权利要求 1 所述。

14. 一种制备式 XXXIV 和 XXXVI 的化合物的方法,



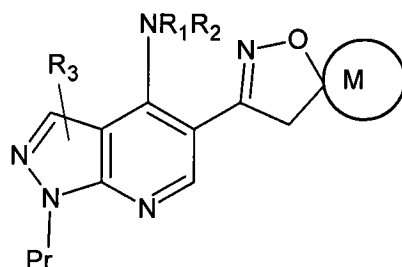
式 XXXIV



式 XXXVI

所述方法包括:

(a) 使式 XXXIV (a) 的化合物脱保护



式 XXXIV(a)

以形成式 XXXIV 的化合物,

(b) 使式 XXXIV 的化合物与式 XXXV 的化合物反应

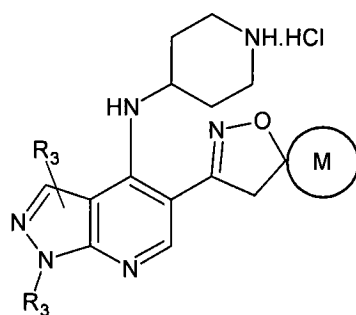
$R' - X$

式 XXXV

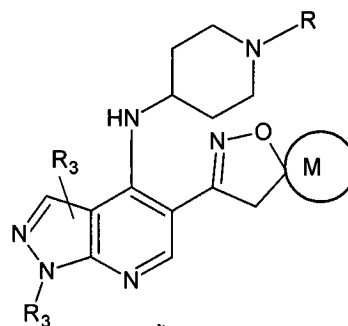
以形成式 XXXVI 的化合物,

式中, Pr 是保护基团, X 是卤素, R' 是烷基、环烷基或环烷基烷基, R_1 、 R_2 、 R_3 和 M 如权利要求 1 所述。

15. 一种制备式 XXXVIII 和 XXXIX 的化合物的方法,



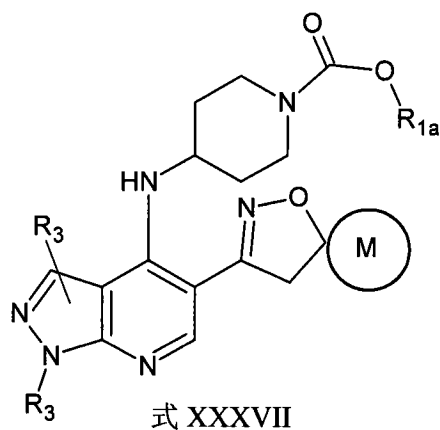
式 XXXVIII



式 XXXIX

所述方法包括:

(a) 使式 XXXVII 的化合物脱保护



以形成式 XXXVIII 的化合物,

(b) 使式 XXXVIII 的化合物与式 XXX 的化合物反应

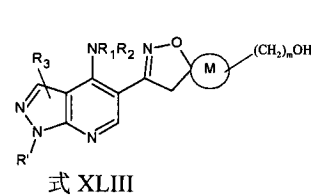
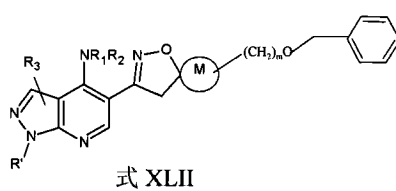
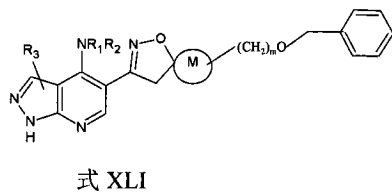
R-X

式 XXX

以形成式 XXXIX 的化合物,

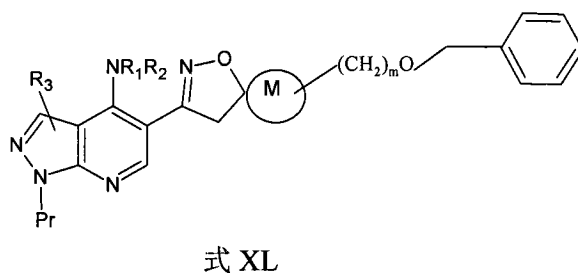
式中 R_{1a} 是烷基, X 是卤素, R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、 $-\text{COR}_4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_4$, R_3 、 R_4 和 M 如权利要求 1 所述。

16. 一种制备式 XLI、XLII 和 XLIII 的化合物的方法,



所述方法包括:

(a) 使式 XL 的化合物脱保护



以形成式 XLI 的化合物,

(b) 使式 XLI 的化合物与式 XXXV 的化合物反应

$R' - X$

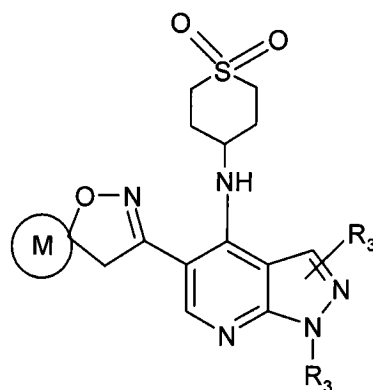
式 XXXV

以形成式 XLII 的化合物,

(c) 使式 XLII 的化合物脱苄基以形成式 XLIII 的化合物,

式中, Pr 是保护基团, X 是卤素, R' 是烷基、环烷基或环烷基烷基, R_1 、 R_2 、 R_3 、M 和 m 如权利要求 1 所述。

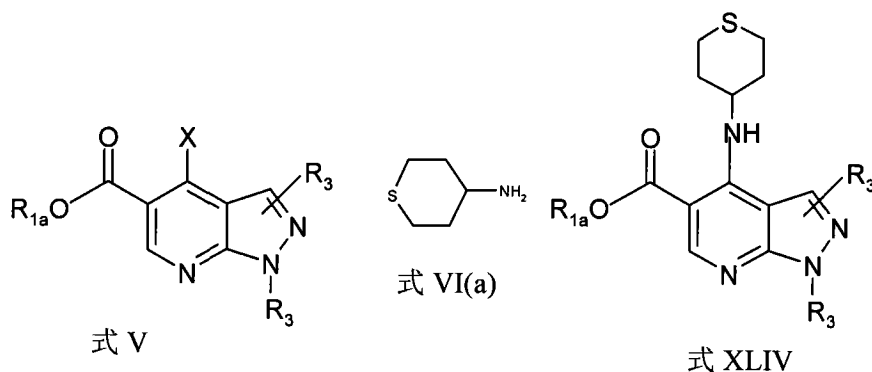
17. 一种制备式 L 的化合物的方法,



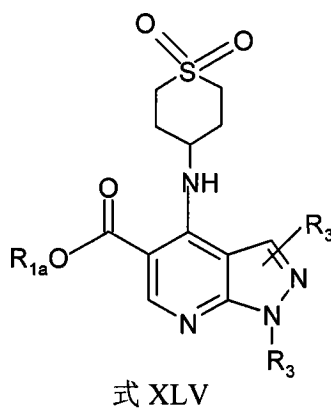
式 L

所述方法包括：

(a) 使式 V 的化合物与式 VI(a) 的化合物反应以形成式 XLIV 的化合物，

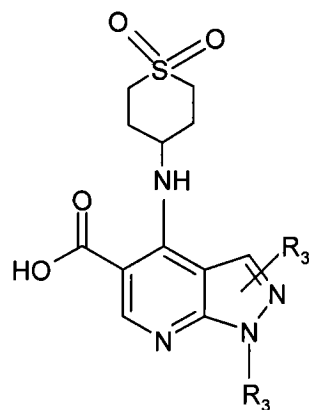


(b) 氧化式 XLIV 的化合物以形成式 XLV 的化合物，



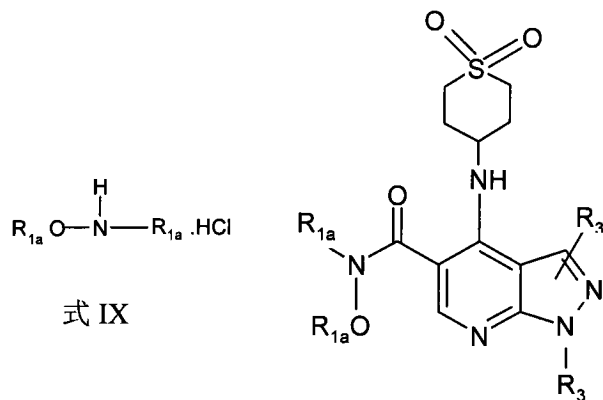
式 XLV

(c) 水解式 XLV 的化合物以形成式 XLVI 的化合物，

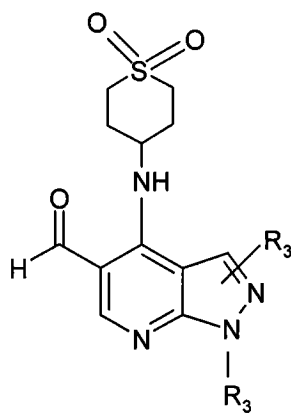


式 XLVI

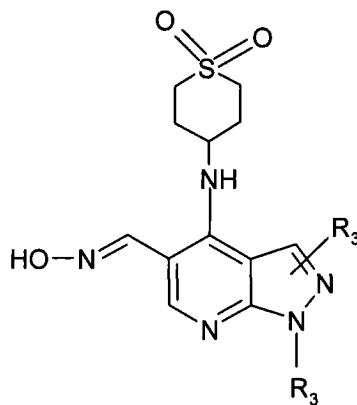
(d) 使式 XLVI 的化合物与式 IX 的化合物反应以形成式 XLVII 的化合物,



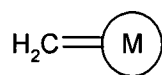
(e) 还原式 XLVII 的化合物以形成式 XLVIII 的化合物,



(f) 使式 XLVIII 的化合物与盐酸羟胺反应以形成式 XLIX 的化合物,



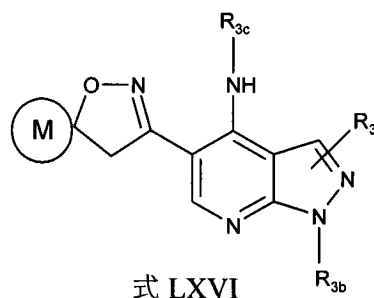
(g) 使式 XLIX 的化合物与式 XIII 的化合物反应



以形成式 L 的化合物,

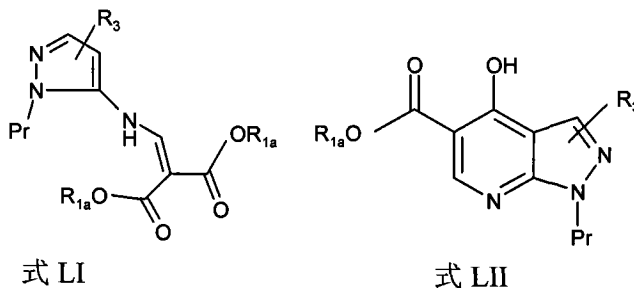
式中 X 是卤素, R_{1a} 是烷基, R₃ 和 M 如权利要求 1 所述。

18. 一种制备式 LXVI 的化合物的方法,

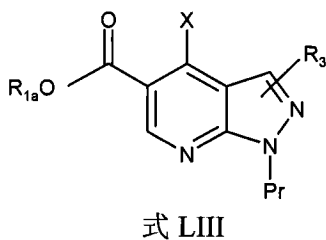


所述方法包括：

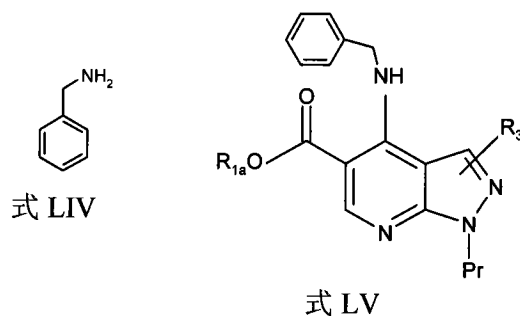
(a) 加热式 LI 的化合物以形成式 LII 的化合物，



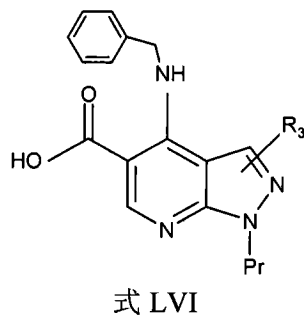
(b) 使式 LII 的化合物与磷氧卤化物反应以形成式 LIII 的化合物，



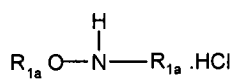
(c) 使式 LIII 的化合物与式 LIV 的化合物反应以形成式 LV 的化合物，



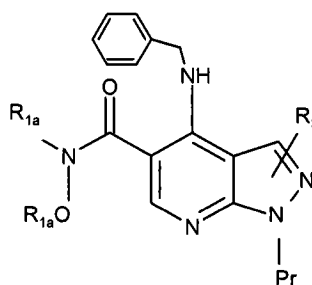
(d) 水解式 LV 的化合物以形成式 LVI 的化合物，



(e) 使式 LVI 的化合物与式 IX 的化合物反应以形成式 LVII 的化合物，

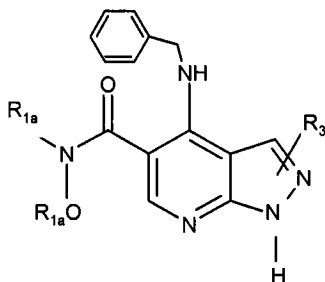


式 IX



式 LVII

(f) 使式 LVII 的化合物脱保护以形成式 LVIII 的化合物,

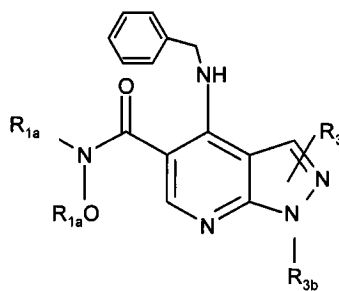


式 LVIII

(g) 使式 LVIII 的化合物与式 LIX 的化合物反应以形成式 LX 的化合物,

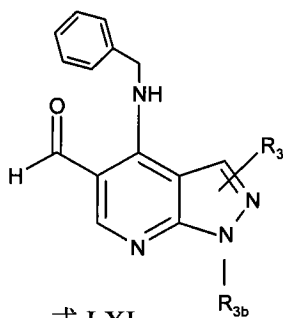


式 LIX



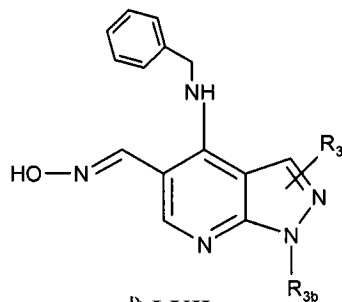
式 LX

(h) 还原式 LX 的化合物以形成式 LXI 的化合物,



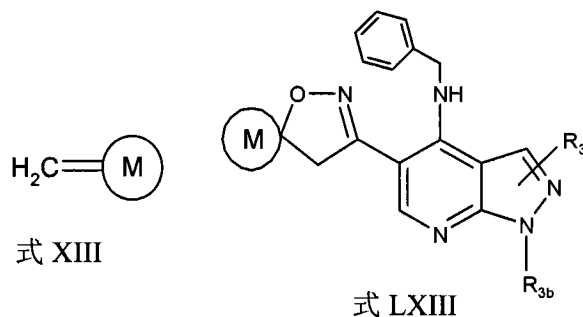
式 LXI

(i) 使式 LXI 的化合物与盐酸羟胺反应以形成式 LXII 的化合物,

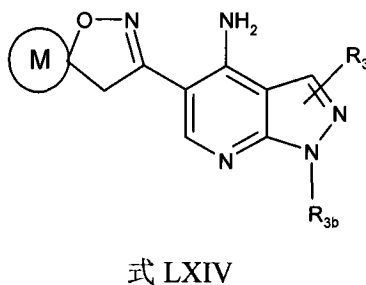


式 LXII

(j) 使式 LXII 的化合物与式 XIII 的化合物反应以形成式 LXIII 的化合物,



(k) 使式 LXIII 的化合物脱保护以形成式 LXIV 的化合物,



(l) 使式 LXIV 的化合物与式 LXV 的化合物反应

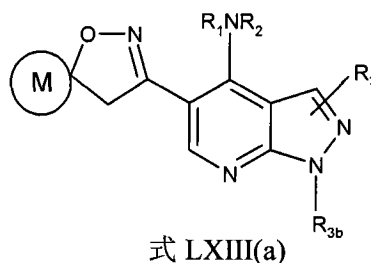
$R_{3c}-X$

式 LXV

以形成式 LXVI 的化合物,

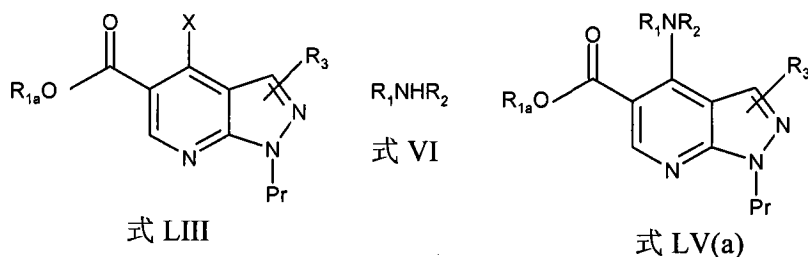
式中 R_{1a} 是烷基, Pr 是保护基团, X 是卤素, R_{3b} 是烷基或环烷基, R_{3c} 是芳基或杂芳基, R_3 和 M 如权利要求 1 所述。

19. 一种制备式 LXIII(a) 的化合物的方法,

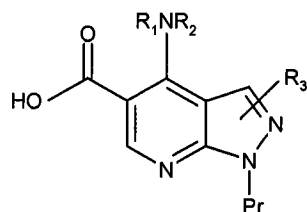


所述方法包括:

(a) 使式 LIII 的化合物与式 VI 的化合物反应以形成式 LV(a) 的化合物,

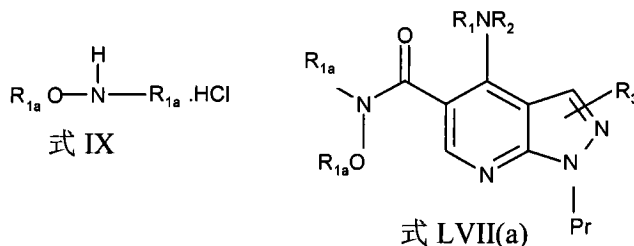


(b) 水解式 LV(a) 的化合物以形成式 LVI(a) 的化合物,



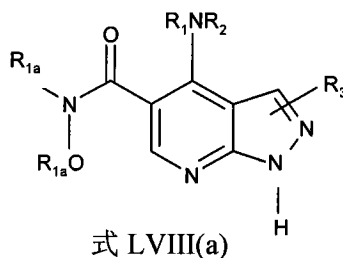
式 LVI(a)

(c) 使式 LVI(a) 的化合物与式 IX 的化合物反应以形成式 LVII(a) 的化合物,



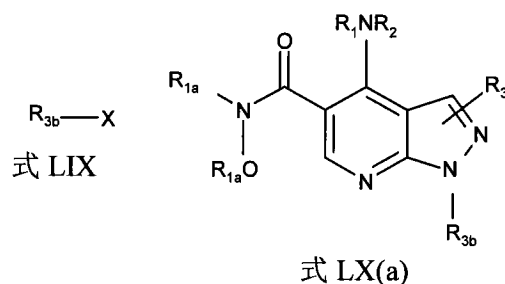
式 LVII(a)

(d) 使式 LVII(a) 的化合物脱保护以形成式 LVIII(a) 的化合物,



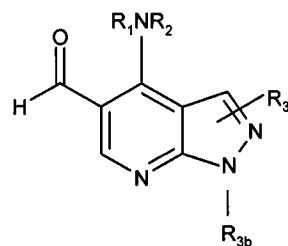
式 LVIII(a)

(e) 使式 LVIII(a) 的化合物与式 LIX 的化合物反应以形成式 LX(a) 的化合物,



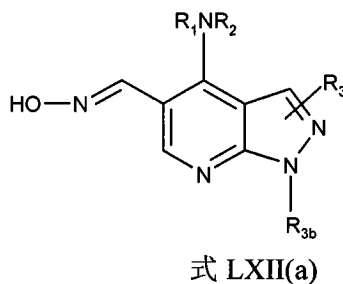
式 LX(a)

(f) 还原式 LX(a) 的化合物以形成式 LXI(a) 的化合物,



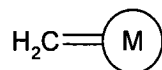
式 LXI(a)

(g) 使式 LXI(a) 的化合物与盐酸羟胺反应以形成式 LXII(a) 的化合物,



式 LXII(a)

(h) 使式 LXII(a) 的化合物与式 XIII 的化合物反应

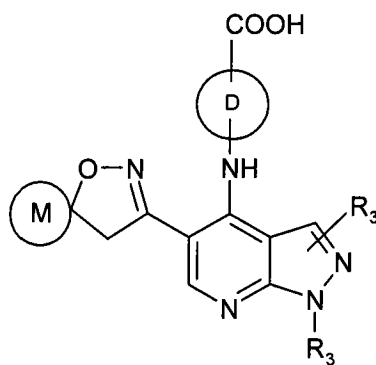


式 XIII

以形成式 LXIII(a) 的化合物,

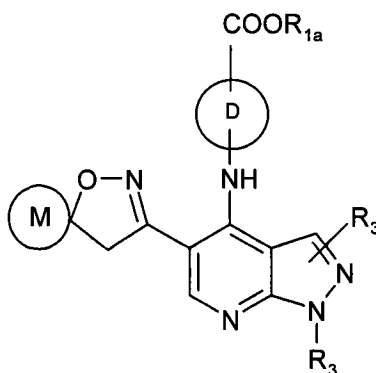
式中 X 是卤素, R_{1a} 是烷基, Pr 是保护基团, R_{3b} 是烷基或环烷基, R_1 、 R_2 、 R_3 和 M 如权利要求 1 所述。

20. 一种制备式 LXVII 的化合物的方法,



式 LXVII

所述方法包括水解式 LXVII(a) 的化合物

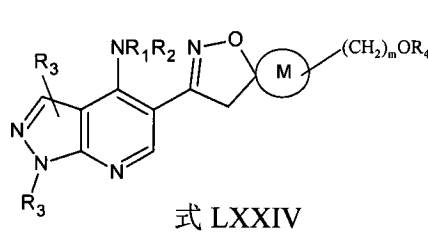
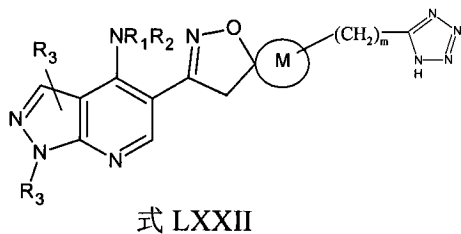
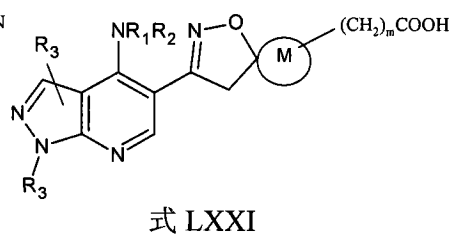
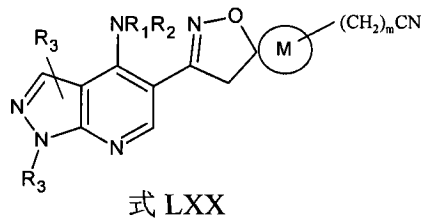


式 LXVII(a)

以形成式 LXVII 的化合物,

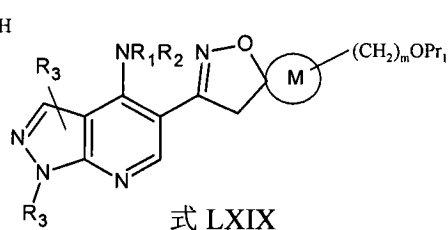
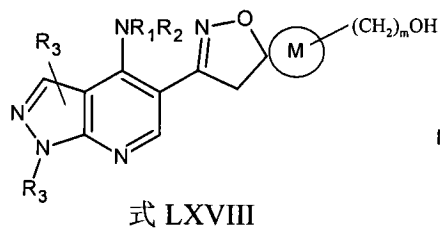
式中 R_{1a} 是烷基, 环 D 是环丁基或环己基环, R_3 和 M 如权利要求 1 所述。

21. 一种制备式 LXX、LXXI、LXXII 和 LXXIV 的化合物的方法,



所述方法包括：

(a) (i) 保护式 LXVIII 的化合物以形成式 LXIX 的化合物，



(ii) 使式 LXIX 的化合物与氰化钠反应以形成式 LXX 的化合物，

(iii) 水解式 LXX 的化合物以形成式 LXXI 的化合物，

(iv) 环化式 LXX 的化合物以形成式 LXXII 的化合物，

(b) 使式 LXVIII 的化合物与式 LXXIII 的化合物反应

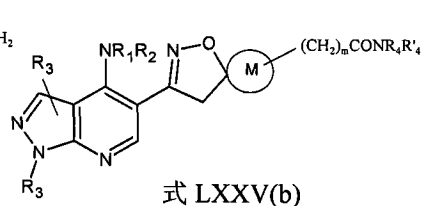
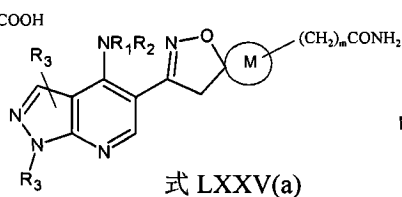
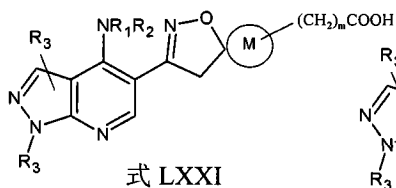
R_4X

式 LXXIII

以形成式 LXXIV 的化合物，

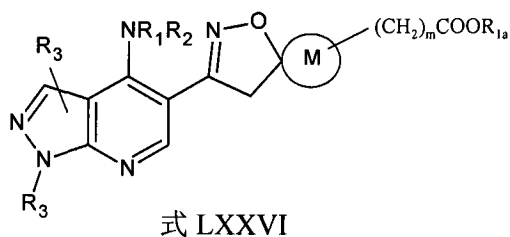
式中，X 是卤素，Pr₁ 是保护基团，R₁、R₂、R₃、R₄、m 和 M 如权利要求 1 所述。

22. 一种制备式 LXXI、LXXV(a) 和 LXXV(b) 的化合物的方法，



所述方法包括：

(a) 水解式 LXXVI 的化合物



以形成式 LXXI 的化合物，

(b) 使式 LXXI 的化合物与碳酸铵或式 LXXV 的化合物反应

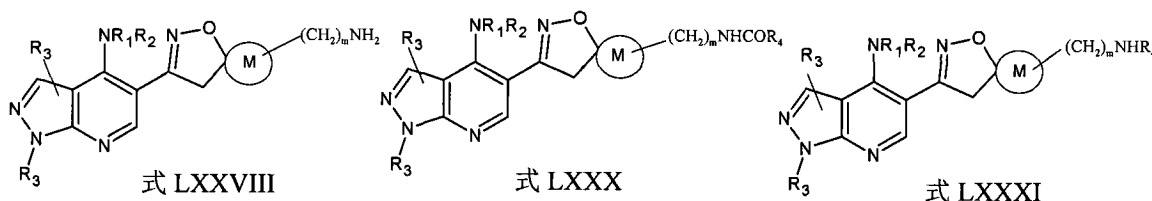


式 LXXV

以分别形成式 LXXV(a) 的化合物或式 LXXV(b) 的化合物,

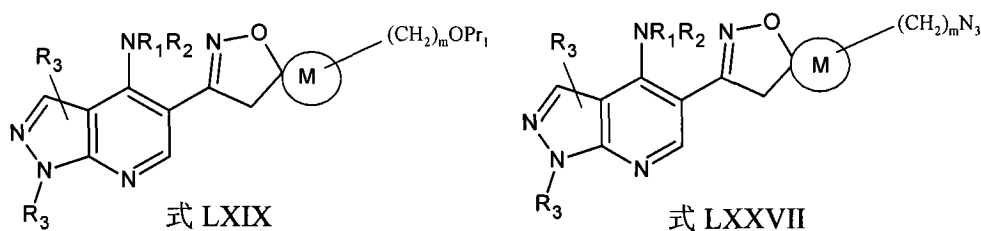
式中 R_{1a} 是烷基, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_4 、 m 和 M 如权利要求 1 所述。

23. 一种制备式 LXXVIII、LXXX 和 LXXXI 的化合物的方法,



所述方法包括:

(a) 使式 LXIX 的化合物与叠氮化钠反应以形成式 LXXVII 的化合物,



(b) 还原式 LXXVII 的化合物以形成式 LXXVIII 的化合物,

(i) 使式 LXXVIII 的化合物与式 LXXIX 的化合物反应



式 LXXIX

以形成式 LXXX 的化合物,

(ii) 使式 LXXVIII 的化合物与式 LXXIII 的化合物反应

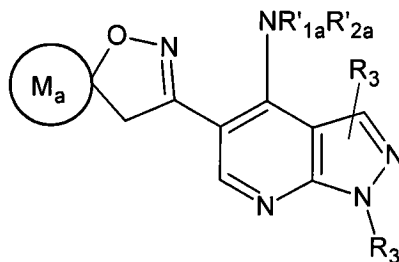


式 LXXIII

以形成式 LXXXI 的化合物,

式中, Pr_1 是保护基团, X 是卤素, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 M 如权利要求 1 所述。

24. 一种治疗、预防、抑制或压制哺乳动物炎症性疾病、CNS 疾病或自身免疫病的方法,所述方法包括给予治疗有效量的具有式 Ia 所示结构的 7 型 PDE 抑制剂或 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂或其药学上可接受的盐,



式 Ia

式中,

R'_{1a} 是氢、烷基、烯基、炔基、酰基、芳基、芳烯基、芳烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂环基

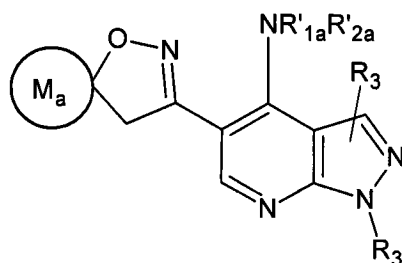
烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环基；

R'_{2a} 是环丙基、环戊基、烷基、烯基、炔基、酰基、芳烯基、芳烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、杂芳基烷基或杂环基；

R_3 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基或杂芳基烷基；

M_a 是 3-7 元包含碳原子的饱和、部分饱和或不饱和的环，其中一个或多个碳原子任选地被选自以下的杂原子所替代：O、S(O)_m { 其中 m 是 0-2 的整数 } 或 NR₇ { 其中 R₇ 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基 }。

25. 一种治疗、预防、抑制或压制哺乳动物的多发性硬化、AIDS、移植物排斥、类风湿性关节炎、支气管炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、牛皮癣、过敏性鼻炎、休克、遗传过敏性皮炎、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎、结肠炎、胰腺炎和癌症的方法，所述方法包括给予治疗有效量的具有式 Ia 所示结构的 7 型 PDE 抑制剂或 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂或其药学上可接受的盐，



式 Ia

式中，

R'_{1a} 是氢、烷基、烯基、炔基、酰基、芳基、芳烯基、芳烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂环基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环基；

R'_{2a} 是环丙基、环戊基、烷基、烯基、炔基、酰基、芳烯基、芳烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、杂芳基烷基或杂环基；

R_3 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基或杂芳基烷基；

M_a 是 3-7 元包含碳原子的饱和、部分饱和或不饱和的环，其中一个或多个碳原子任选地被选自以下的杂原子所替代：O、S(O)_m { 其中 m 是 0-2 的整数 } 或 NR₇ { 其中 R₇ 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基 }。

26. 如权利要求 24 或 25 所述的方法，其特征在于，所述 7 型 PDE 抑制剂或 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂选自：

N- 环丙基 -1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基) -1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 29)，

N- 环丙基 -1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.4] 壬 -2- 烯 -3- 基) -1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 30)，

N- 环丙基 -1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基) -1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 31)，

N- 环戊基 -1,3- 二甲基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基) -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 32)，

N-环戊基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物33),

N-环戊基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物34),

N-环丙基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物35),

N-环丙基-1,3-二甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物36),

N-环丙基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物37),

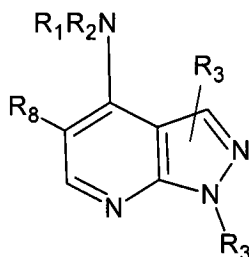
N-环戊基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物38),

N-环戊基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物39),

N-环戊基-5-(1,7-二氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物40),

或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、外消旋物、区域异构体、几何异构体、前药、代谢产物、多晶型物或N-氧化物。

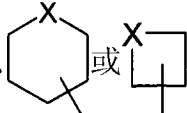
27. 一种具有式 Ib 所示结构的中间体:



式 Ib

或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、多晶型物或N-氧化物,

式中, R_1 和 R_2 独立地是氢、芳基、芳烷基、杂芳基、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_4$ (其中 R_4 是氢、烷基、

环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基, m 是 0-2 的整数)、 其中 X 是 $-\text{O}-$ 、 $\text{S}(\text{O})$

$_m$ (其中 m 是 0-2 的整数)、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}=\text{NOH}$ 、 CR_fR_q (其中 R_f 和 R_q 独立地是氢、羟基、羧基或氰基) 或 NR_5 { 其中 R_5 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-\text{COR}_4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_4$ 、 $-\text{COOR}_4$ 或 $-\text{CONR}_4\text{R}'_4$ (其中 R_4 和 R'_4 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基, m 是 0-2 的整数) };

R_3 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基或杂芳基烷基;

R_8 是 $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_{1a} \\ \searrow \text{OR}_{1a} \end{matrix}$ (其中 R_{1a} 是烷基)、 $-\text{CHO}$ 或 $-\text{CH}=\text{NOR}_x$ (其中 R_x 是氢、烷基或环烷

基)。

28. 一种中间体,选自:

4-(环己基氨基)-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺,
1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺,

1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺,

4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛,

1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛,

1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛,

4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟,

1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟,

1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟,

4-({1-乙基-5-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯,

1-乙基-N-甲氧基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺,

4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺,

4-(苄基氨基)-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺,

1-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛,

4-[(1-乙基-5-甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,

4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛,

4-(苄基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛,

1-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟,

4-(苄基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟,

4-[(1-乙基-5-(E)-(羟基亚氨基)甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,

4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟。

用作磷酸二酯酶抑制剂的吡唑并 (3,4-b) 吡啶衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及 4 型磷酸二酯酶 (PDE)、7 型磷酸二酯酶 (PDE) 以及 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂。

[0002] 本文揭示的化合物可用于治疗、预防、抑制或压制 CNS 疾病,例如多发性硬化;各种病理学状态,例如影响免疫系统的疾病,包括 AIDS,移植物排斥,自身免疫疾病,例如 T- 细胞相关疾病如类风湿性关节炎;炎性疾病如呼吸系统炎性疾病,包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、支气管炎、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和其他炎性疾病,包括但不限于牛皮癣、休克、遗传过敏性皮炎、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎;胃肠道炎性疾病如克罗恩病、结肠炎、胰腺炎;以及各种类型的癌症,包括白血病;特别是人的这些疾病。

[0003] 本发明还提供了制备所公开的化合物的方法以及包含该公开化合物的药物组合物,以及其作为 4 型 PDE、7 型 PDE 和 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂的应用。

[0004] 发明背景

[0005] 已知环状腺苷 -3',5'- 单磷酸 (cAMP) 表现出重要的胞内二级信使的作用 (Pharmacol. Rev., (1960), 12, 265)。cAMP 胞内水解为腺苷 5'- 单磷酸 (AMP) 导致许多炎性病症,包括但不限于 COPD、哮喘、关节炎、牛皮癣、过敏性鼻炎、休克、遗传过敏性皮炎、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎或结肠炎。PDE4 抑制剂被设计成可抑制 PDE4 的活性, PDE4 是能够裂解神经元 cAMP 的酶。研究发现,在动物模型中给予 PDE4 抑制剂具有恢复记忆缺失的作用,包括阿耳茨海默病导致的记忆缺失 (Expert Opin. Ther. Targets (2005) 9(6):1283-1305; Drug Discovery today, 10, number 22, (2005) 1503-1519)。环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 是该酶的生化与功能性高度变异的超家族,是最重要的控制 cAMP (以及 cGMP (环鸟苷单磷酸)) 水平的因子。现已识别了具有超过 25 种基因产物的环核苷酸磷酸二酯酶的 11 个不同的家族。虽然 PDE1、PDE2、PDE3、PDE4 和 PDE7 均使用 cAMP 作为底物,仅有 PDE4 和 PDE7 对 cAMP 水解具有高度选择性。因此, PDE 抑制剂,特别是 PDE4 抑制剂 (例如环戊苯吡酮 (rolipram) 或 Ro-1724) 被认为是 cAMP 增强剂。免疫细胞含有 PDE4 和 PDE3,其中 PDE 4 普遍存在于人类单核细胞中。因此,抑制 4 型磷酸二酯酶是调节从而用于各种疾病过程的治疗性介入的目标。

[0006] 最初观察到黄嘌呤衍生物、茶碱和咖啡因抑制 cAMP 水解导致发现了环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 所需的水解活性。近来,识别了各种类型的 PDE (TIPS, (1990), 11, 150), 其选择性抑制作用改善了药物治疗作用 (TIPS, (1991), 12, 19)。因此,人们认识到抑制 PDE 4 可抑制炎性介质释放 (J. Mol. Cell. Cardiol. (1989), 12 (增补 II), S 61) 和气管平滑肌松弛。

[0007] 目前靶向 PDE4 以缓解与 COPD 有关的慢性炎症的方法受到剂量依赖性副作用的限制,且难以克服。理论上,替代方案可采用小分子抑制剂来靶向与 PDE4 具有相同肺部细胞分布的 cAMP 依赖性 PDE 家族的其他成员。假设这种方法可产生具有改善的治疗比的化合物。对于迄今为止发现的其它 cAMP 家族蛋白, PDE7A 其本身也成为抑制剂开发的有

希望候选对象,因为其分布在几乎所有的促炎性和免疫细胞中 (Curr Pharm Des. (2006) ; 12 :1-14)。此外,现已证明其是人 T 细胞功能的基础调节剂 (Science. (1999)Feb 5 ; 283 (5403) :848-51)。

[0008] 因此,原则上靶向 PDE4 和 PDE7 的双重特异性抑制剂的抑制谱得到改善,临床上具有更宽泛的治疗窗。已证明具有 PDE4 和 PDE7 双重抑制作用的化合物能够抑制 T 细胞功能,例如细胞因子的产生,抗原刺激诱导的 T 细胞上 CD25 表达标记的增殖和活化 (Eur. J. Pharmacol. 541,106-114, (2006))。PDE4-PDE7 双重抑制剂的开发将产生新一类药物,该药物通过部分地抑制 PDE7 阻断疾病的 T 细胞成分并具有抗炎活性 (Eur. J. Pharmacol. 550, 166-172, (2006) ;Eur. J. Pharmacol. 559,219-226, (2007))。更重要的是,这种药效团较少受到与 PDE4 抑制相关的主要副作用恶心和呕吐的限制。

[0009] WO 2003/047520 披露了取代的氨基甲基化合物及其衍生物,揭示其可用作因子 Xa 的抑制剂。WO 2000/59902 披露了芳基磺酰类,揭示其可用作因子 Xa 的抑制剂。WO 97/48697 披露了取代的氮杂双环化合物及其作为 TNF 和环状 AMP 磷酸二酯酶产生抑制剂的应用。WO 98/57951 和 US 6,339,099 披露了含氮杂芳族化合物和衍生物,据称是因子 Xa 的抑制剂。WO2005/063767 和 WO 2006/001894 披露了吡啶、1H-吡啶、1,2-苯并异噻唑和 1,2-苯并异噻唑,它们的制备方法和应用。WO 2007/031977 披露了可用作磷酸二酯酶抑制剂的取代的吡啶并 [3,4-b] 吡啶。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了 4 型磷酸二酯酶 (PDE),7 型 PDE 以及 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂,可用于治疗、预防、抑制或压制 CNS 疾病,例如多发性硬化 ;各种病理学状态,例如影响免疫系统的疾病,包括 AIDS,移植物排斥,自身免疫疾病,例如 T- 细胞相关疾病如类风湿性关节炎 ;炎性疾病如呼吸系统炎性疾病,包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、支气管炎、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和其他炎性疾病,包括但不限于牛皮癣、休克、遗传过敏性皮炎、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎 ;胃肠道炎性疾病如克罗恩病、结肠炎、胰腺炎 ;以及各种类型的癌症,包括白血病 ;特别是人的这些疾病。

[0012] 本发明也提供了具有相同类型活性的这些化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体 (regioisomer)、前药、代谢产物、多晶型物或 N- 氧化物。

[0013] 含有这些化合物的药物组合物也可含有药学上可接受的载体或稀释剂,该药物组合物可用于治疗、预防、抑制或压制 CNS 疾病,例如多发性硬化 ;各种病理学状态,例如影响免疫系统的疾病,包括 AIDS,移植物排斥,自身免疫疾病,例如 T- 细胞相关疾病如类风湿性关节炎 ;炎性疾病如呼吸系统炎性疾病,包括慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、支气管炎、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和其他炎性疾病,包括但不限于牛皮癣、休克、遗传过敏性皮炎、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎 ;胃肠道炎性疾病如克罗恩病、结肠炎、胰腺炎 ;以及各种类型的癌症,包括白血病 ;特别是人的这些疾病。

[0014] 其他方面在以下所附内容中列出,并且由说明书内容将部分地明白,或者可通过本发明实践而获知。

[0015] 根据一方面,提供了式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、

基、杂环基烷基、杂芳基烷基或杂环基；

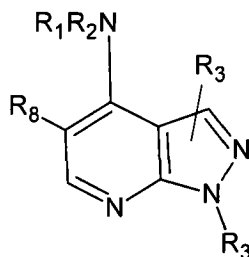
[0025] R_3 可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基或杂芳基烷基；

[0026] M_a 可以是 3-7 元包含碳原子的饱和、部分饱和和或不饱和的环，其中一个或多个碳原子任选地被选自以下的杂原子所替代： O 、 $S(O)_m$ { 其中 m 可以是 0-2 的整数 } 或 NR_7 { 其中 R_7 可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基 }。

[0027] 根据另一方面，提供了治疗、预防、抑制或压制哺乳动物多发性硬化、AIDS、移植物排斥、类风湿性关节炎、支气管炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、牛皮癣、过敏性鼻炎、休克、遗传过敏性皮炎、克罗恩病、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎、结肠炎、胰腺炎或癌症的方法，该方法包括给予治疗有效量的具有式 Ia 结构的 7 型 PDE 抑制剂或 4 型 PDE/7 型 PDE 双重抑制剂。

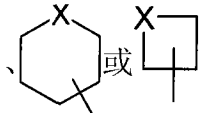
[0028] 根据另一方面，提供了具有式 Ib 结构的中间体或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、多晶型物或 N-氧化物：

[0029]



式 Ib

[0030] 式中， R_1 和 R_2 独立地可以是氢、芳基、芳烷基、杂芳基、 $-COR_4$ 、 $-S(O)_mR_4$ (其中 R_4 可以

是氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基， m 可以是 0-2 的整数)、，

其中 X 可以是 $-O-$ 、 $S(O)_m$ (其中 m 可以是 0-2 的整数)、 $C(=O)$ 、 $C=NOH$ 、 CR_fR_q (其中 R_f 和 R_q 独立地可以是氢、羟基、羧基或氰基) 或 NR_5 { 其中 R_5 可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-COR_4$ 、 $-S(O)_mR_4$ 、 $-COOR_4$ 或 $-CONR_4R'_4$ (其中 R_4 和 R'_4 独立地可以是氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基， m 可以是 0-2 的整数) } ；

[0031] R_3 可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基烷基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基或杂芳基烷基；

[0032] R_8 可以是 $-\text{CON} \begin{matrix} R_{1a} \\ OR_{1a} \end{matrix}$ (其中 R_{1a} 可以是烷基)、 $-\text{CHO}$ 或 $-\text{CH} = \text{NOR}_x$ (其中 R_x 可以是氢、烷基或环烷基)。

[0033] 本文使用的术语定义如下。

[0034] 除非另有指出，术语“烷基”指具有 1-20 个碳原子的单价的支链或无支链饱和烃链。烷基可任选地被独立地选自以下的原子或基团所打断：氧、硫、亚苯基、亚磺酰基、磺酰基或 $-\text{N}(R_a)-$ ，其中 R_a 可以是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、酰基、芳烷基、 $-\text{C}(=O)OR_\lambda$ 、 SO_mR_ψ (其中， m 是 0-2 的整数， R_ψ 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、

芳基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基或杂环基烷基) 或 $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ { 其中 R_{λ} 和 R_{π} 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基、杂芳基烷基或羧基 }。该术语的示例性基团是, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、正癸基、十四烷基等。烷基还可以被一个或多个选自以下的取代基取代: 烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮、氧代、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基、环烷氧基、 $-CH=N-O(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-CH=N-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-CH=N-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、芳硫基、巯基、烷硫基、芳氧基、硝基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、 $-NHC(=O)R_{\lambda}$ 、 $-NR_{\lambda}R_{\pi}-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-C(=O)$ 杂芳基、 $C(=O)$ 杂环基、 $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、硝基或 $-SO_mR_{\psi}$ (其中 R_{λ} 、 R_{π} 、 m 和 R_{ψ} 的定义同前)。除非另有定义限制, 烷基取代基可进一步被 1-3 个选自以下的取代基取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、 $-NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-OC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氰基和 $-SO_mR_{\psi}$ 。除非另有定义限制, 所有取代基可进一步被 1-3 个选自以下的取代基取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、 $-NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氰基和 $-SO_mR_{\psi}$ (其中 R_{λ} 、 R_{π} 、 m 和 R_{ψ} 的定义同前); 或者如上定义的既具有上述定义的取代基并且也被 1-5 个上述原子或基团打断的烷基。

[0035] 除非另有指出, 术语“烯基”指具有 2-20 个碳原子的顺式、反式或成双几何构型的单价支链或无支链不饱和烃基。烯基可任选地被独立地选自以下的原子或基团所打断: 氧、硫、亚苯基、亚磺酰基、磺酰基和 $-N(R_a)-$ (其中 R_a 的定义同前)。当烯基与杂原子相连时, 双键对杂原子不是 α 位的。烯基可进一步被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、 $-NHC(=O)R_{\lambda}$ 、 $-NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、氧代、酮、羧基烷基、硫代羰基、羧基、芳硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳烷基、芳氧基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基、杂芳基烷基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、烷氧基氨基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基或 SO_mR_{ψ} (其中 R_{λ} 、 R_{π} 、 m 和 R_{ψ} 的定义同前)。除非另有定义限制, 烯基取代基任选地可以进一步被 1-3 个选自以下的取代基取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、 $-CF_3$ 、氰基、 $-NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 和 $-SO_mR_{\psi}$ (其中 R_{λ} 、 R_{π} 、 m 和 R_{ψ} 的定义同前)。该术语的例子包括例如乙烯基 ($CH=CH_2$)、1- 丙烯基或烯丙基 ($-CH_2CH=CH_2$)、异丙烯基 ($-C(CH_3)=CH_2$) 等。

[0036] 除非另有指出, 术语“炔基”指具有 2-20 个碳原子的单价不饱和烃基。炔基可任选地被独立地选自以下的原子或基团所打断: 氧、硫、亚苯基、亚磺酰基、磺酰基和 $-N(R_a)-$ (其中 R_a 的定义同前)。当炔基与杂原子相连时, 三键对杂原子不是 α 位的。炔基可以进一步被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烯基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮、氧代、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳烷基、芳氧基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、羟基氨基、烷氧基氨基、硝基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基、杂芳基烷基、 $-NHC(=O)R_{\lambda}$ 、 $-NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-NHC(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-O-C(=O)NR_{\lambda}R_{\pi}$ 或 $-SO_mR_{\psi}$ (其中 R_{λ} 、 R_{π} 、 m 和 R_{ψ} 的定义同前)。除非另有定义限制, 炔基取代基任选地可以进一步被 1-3 个选自以下的取代基取代: 烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、 $-NR_{\lambda}R_{\pi}$ 、 $-C(=$

O)NR_λR_π、-NHC(=O)NR_λR_π、氰基或-SO_mR_ψ(其中R_λ、R_π、m和R_ψ的定义同前)。

[0037] 除非另有指出,术语“环烷基”指任选含有一个或多个烯键的,具有单环或多个稠合环的3-20个碳原子的环状烷基,除非另有定义限制。这种环烷基包括例如单环结构,包括环丙基、环丁基、环辛基、环戊基、环己基等,或是多环结构,包括金刚烷基和双环[2.2.1]庚烷,或是与芳基稠合的环状烷基,如茚满等。也包括螺环和稠环结构。环烷基可进一步被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、烷氧基羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、氧代、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳烷基、芳氧基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、=NOR_x(其中R_x是氢、烷基或环烷基)、-NR_λR_π、-NHC(=O)NR_λR_π、-NHC(=O)R_λ、-C(=O)NR_λR_π、-O-C(=O)NR_λR_π、硝基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基、杂芳基烷基或SO_mR_ψ(其中R_λ、R_π、m和R_ψ的定义同前)。羰基或磺酰基可替代环烷基的碳原子。除非另有定义限制,环烷基取代基任选地可以进一步被1-3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、-NR_λR_π、-C(=O)NR_λR_π、-NHC(=O)NR_λR_π、-OC(=O)NR_λR_π、氰基或-SO_mR_ψ(其中R_λ、R_π、m和R_ψ的定义同前)。

[0038] 术语“环烷基烷基”表示经烷基部分相连的烷基-环烷基,其中烷基和环烷基的定义同前。

[0039] 术语“烷氧基”表示O-烷基,其中烷基的定义同前。

[0040] 除非另有指出,术语“芳基”表示具有6-14个碳原子的芳族体系,其中环体系可以是单环、双环或三环的碳环芳族基团。例如,芳基包括但不限于苯基、联苯基、蒽基或萘基环等,任选地被1-3个选自以下的取代基取代:卤素(例如F、Cl、Br、I)、羟基、烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、酰基、芳氧基、CF₃、氰基、硝基、COOR_ψ、NHC(=O)R_λ、-NR_λR_π、-C(=O)NR_λR_π、-NHC(=O)NR_λR_π、-O-C(=O)NR_λR_π、-SO_mR_ψ、羧基、杂环基、杂芳基、杂环基烷基、杂芳基烷基、氨基羰基氨基、巯基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基烷基、硫代烷基、-CONHR_π、-OCOR_π、-COR_π、-NHSO₂R_π或-SO₂NHR_π(其中R_λ、R_π、m和R_ψ的定义同前)。芳基任选地可与环烷基稠合,其中环烷基可任选地包含选自O、N或S的杂原子。

[0041] 除非另有指出,术语“芳烷基”表示经烷基部分相连的烷基-芳基(其中烷基和芳基的定义同前)。芳烷基的例子包括:苄基、乙基苯基、丙基苯基、萘基甲基等。

[0042] 除非另有指出,术语“芳烯基”表示经烯基部分相连的烯基-芳基(其中,烯基和芳基的定义同前)。

[0043] 术语“芳氧基”表示O-芳基,其中芳基的定义同前。

[0044] 术语“环烷氧基”表示O-环烷基,其中环烷基的定义同前。

[0045] 本文所用术语“羧基”表示-C(=O)OR_ψ,其中R_ψ的定义同前。

[0046] 除非另有指出,术语“杂芳基”指含有5或6个环原子的单环芳族环结构或具有8-10个环原子的双环或三环芳族基团,这些基团具有一个或多个独立选自N、O或S的杂原子并任选被1-4个选自以下的取代基取代:卤素(例如F、Cl、Br、I)、羟基、烷基、烯基、炔基、环烷基、酰基、羧基、芳基、烷氧基、芳烷基、氰基、硝基、杂环基、杂芳基、-NR_λR_π、CH=NOH、-(CH₂)_wC(=O)R_η{其中w是0-4的整数、R_η是氢、羟基、OR_λ、NR_λR_π、-NHOR_ω或-NHOH}、-C(=O)NR_λR_π-NHC(=O)NR_λR_π、-SO_mR_ψ、-O-C(=O)NR_λR_π、-O-C(=O)R_λ或-O-C(=O)OR_λ(其中m、R_ψ、R_λ和R_π的定义同前,R_ω是烷基、环烷基、芳基、杂芳

基、杂环基、杂芳基烷基或杂环基烷基)。除非另有定义限制,取代基连接于环原子,即环中的碳原子或杂原子。杂芳基的例子包括:噁唑基、咪唑基、吡咯基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、噻唑基、噁二唑基、苯并咪唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异噁唑基、三嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻嗪基、苯并噻嗪酮基(benzthiazinonyl)、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基(benzoxazinonyl)、喹唑酮基(quinazonyl)、呋唑基、吩噻嗪基、吩噁嗪基(phenoxazinyl)、苯并噻唑基或苯并噁唑基等。

[0047] 除非另有指出,术语“杂环基”指具有 5-10 个原子的非芳族环烷基,其中环上的 1-4 个碳原子被选自 O、S(O)_m(其中 m 是 0-2 的整数)或 N 的杂原子替代并任选是苯并稠合的或与 5-6 个环原子的杂芳基稠合的,以及 / 或者是任选取代的,其中取代基可选自:卤素(例如 F、Cl、Br、I)、羟基、烷基、烯基、炔基、环烷基、酰基、任选取代的芳基、烷氧基、烷芳基、氰基、硝基、氧代、羧基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、-O-C(=O)R_λ、-O-C(=O)OR_λ、-C(=O)NR_λR_π、SO_mR_ψ、-O-C(=O)NR_λR_π、-NHC(=O)NR_λR_π、-NR_λR_π、巯基、卤代烷基、硫代烷基、-COOR_ψ、-COONHR_λ、-COR_λ、-NHSO₂R_λ或 SO₂NHR_λ(其中 m、R_ψ、R_λ和 R_π的定义同前)或胍。这种环体系可以是单环、双环或三环。羰基或磺酰基可替代杂环基的碳原子。除非另有定义限制,取代基连接于环原子,即环上的碳原子或杂原子。并且,除非另有定义限制,杂环基环任选地可包含一个或多个烯键。杂环基的例子包括:四氢吡喃基、噁唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、呋唑基(carboxolyl)、吲哚基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢苯并呋喃基、氮杂双环己基、噻唑烷基、二氢吲哚基、异吲哚 1,3-二酮、哌啶基、哌嗪基、3H-咪唑[4,5-b]吡啶、异喹啉基、二氧戊环基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶或哌嗪基等。

[0048] “螺-连接的杂环基”表示经两个环(即环 M 和杂环基环)共用的一个碳原子连接于式 I 的环 M 的杂环基。

[0049] “杂芳基烷基”表示经烷基部分连接的烷基-杂芳基,其中烷基和杂芳基的定义同前。

[0050] “杂环基烷基”表示经烷基部分连接的烷基-杂环基,其中烷基和杂环基的定义同前。

[0051] “酰基”表示 -C(=O)R_z(其中, R_z是烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、杂芳基烷基或杂环基烷基)。

[0052] 除非另有指出,“胺”表示 -NH₂。除非另有指出,“取代的胺”表示基团 -N(R_k)₂,其中 R_k各自独立地选自:氢(前提是两个 R_k基团不都是氢(定义为“胺”))、烷基、烯基、炔基、芳烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基烷基、酰基、S(O)_mR_ψ(其中 m 和 R_ψ的定义同前)、-C(=R_v)NR_λR_π(其中 R_v是 O 或 S, R_λ和 R_π的定义同前)或 NHC(=R_v)NR_λR_π(其中 R_v、R_π和 R_λ的定义同前)。除非另有定义限制,所有胺取代基可以任选地进一步被 1-3 个选自以下的取代基取代:烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羧基、-COOR_ψ、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氰基、-C(=R_v)NR_λR_π、-O(C=O)NR_λR_π、-OC(=R_v)NR_λR_π(其中 R_λ、R_π和 R_v的定义同前)、-S(O)_mR_ψ(其中 R_ψ和 m 的定义同前)。

[0053] “硫代羰基”表示 -C(=S)H。硫代羰基可以被取代,“取代的硫代羰基”表示 -C(=S)R''',其中 R'''选自:烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、杂芳基烷基、杂环

基烷基、胺或取代的胺。除非另有定义限制,所有取代基任选地可以进一步被 1-3 个选自以下的取代基取代:烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\lambda\text{R}_\pi$ 和 $-\text{SO}_m\text{R}_\psi$ (其中 R_λ 、 R_π 、 m 和 R_ψ 的定义同前)。

[0054] 术语“氧代”表示“=O”。除非另有指出,氧连接于碳原子。氧与它所连接的碳原子一起形成羰基(即, $\text{C}=\text{O}$)。

[0055] 术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

[0056] 本发明化合物可用于治疗、预防、抑制或压制 CNS 疾病,例如多发性硬化;各种病理学状态,例如影响免疫系统的疾病,包括 AIDS,移植物排斥,自身免疫疾病,例如 T-细胞相关疾病如类风湿性关节炎;炎性疾病如呼吸系统炎性疾病,包括慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、支气管炎、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征(ARDS) 和其他炎性疾病,包括但不限于牛皮癣、休克、遗传过敏性皮炎、嗜酸性肉芽肿、变应性结膜炎、骨关节炎;胃肠道炎性疾病如克罗恩病、结肠炎、胰腺炎;以及各种类型的癌症,包括白血病;特别是人的这些疾病。

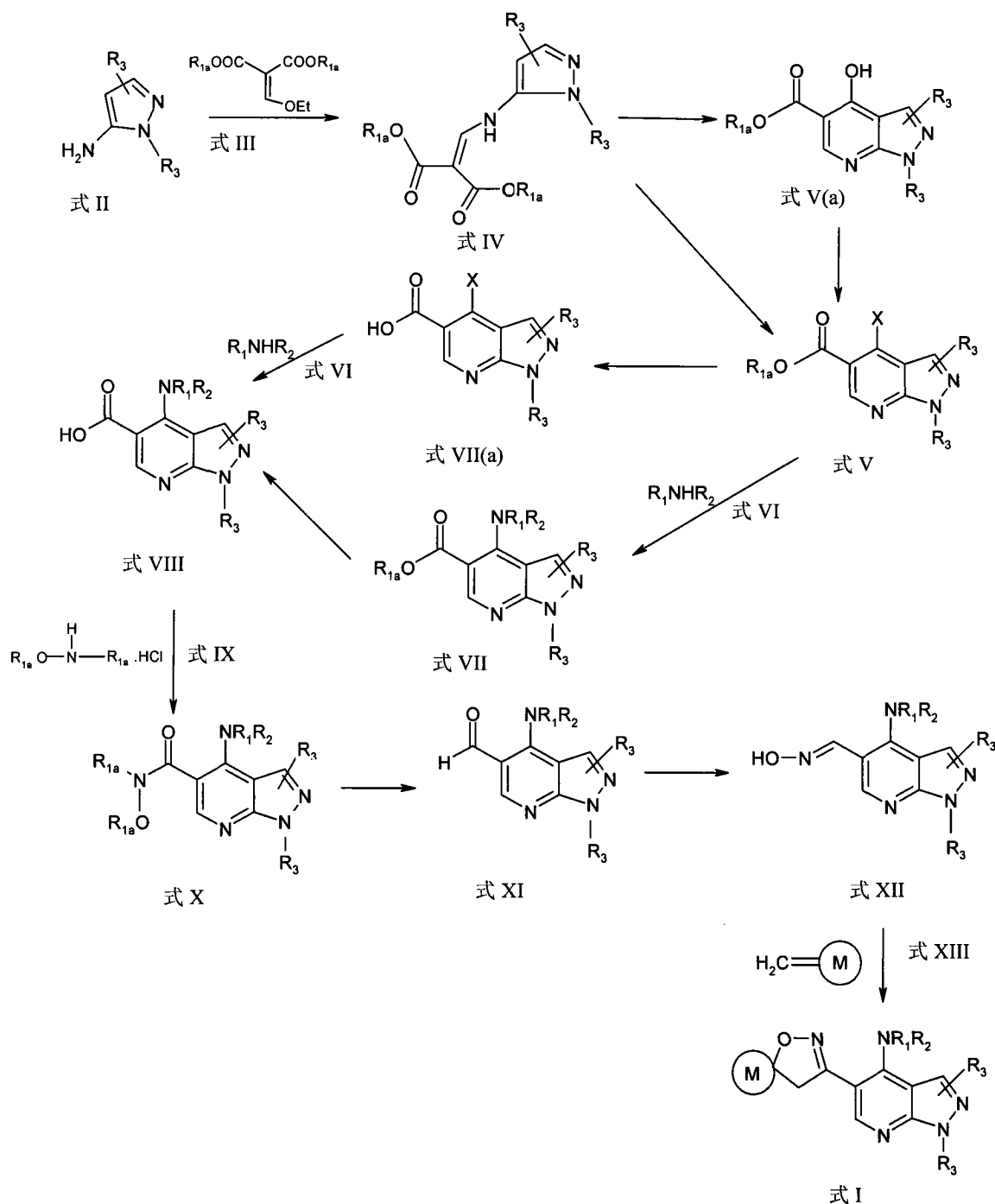
[0057] 根据另一方面,提供了制备本文所述化合物的方法。

[0058] 发明详述

[0059] 本文所述的化合物可通过本领域公知的并且是普通合成有机化学工作者所熟悉的技术进行制备。此外,本发明的化合物可通过以下方案 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XIa、XII、XIII、XIV 和 XV 所示的反应步骤制得。

[0060] 方案 I

[0061]



[0062] 式 I 的化合物可根据方案 I 进行制备。因此,式 II 的化合物与式 III 的化合物反应形成式 IV 的化合物(其中 R_{1a} 是烷基),加热得到式 V(a) 的化合物,式 V(a) 的化合物与磷氧卤化物反应形成式 V 的化合物(其中 X 是卤素),或式 IV 的化合物与磷氧卤化物反应形成式 V 的化合物(其中 X 的定义同前),式 V 的化合物与式 VI 的化合物反应形成式 VII 的化合物(其中 R_1 和 R_2 的定义同前),式 VII 的化合物酯键水解形成式 VIII 的化合物,或者式 V 的化合物酯键水解形成式 VII(a) 的化合物,式 VII(a) 的化合物与式 VI 的化合物反应形成式 VIII 的化合物(其中 R_1 和 R_2 的定义同前),式 VIII 的化合物与式 IX 的化合物反应形成式 X 的化合物(其中 R_{1a} 是烷基),式 X 的化合物还原后形成式 XI 的化合物,式 XI 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XII 的化合物,最后式 XII 的化合物与式 XIII 的化合物反应形成式 I 的化合物(其中 R_3 和 M 的定义同前)。

[0063] 式 IV 的化合物可以在加热的同时,使式 II 的化合物与式 III 的化合物反应进行制备。

[0064] 式 V(a) 的化合物可以在高沸点介质如二苯醚、二甲亚砷或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇中,通过加热式 IV 的化合物进行制备。

[0065] 式 V 的化合物可以在加热的同时,使式 V 的化合物与磷氧卤化物反应进行制备。

[0066] 式 V 的化合物也可以在加热的同时,使式 IV 的化合物与磷氧卤化物反应进行制备。

[0067] 式 V 的化合物酯键水解形成式 VII(a) 的化合物的过程可以在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如二噁烷或四氢呋喃;或醇和水的混合物中进行。

[0068] 式 V 的化合物的酯键水解可以在一种或多种无机碱,例如碱金属氢氧化物,如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或其混合物的存在下进行。

[0069] 式 VII(a) 的化合物与式 VI 的化合物反应形成式 VIII 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;酮,如丙酮;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0070] 式 VII(a) 的化合物与式 VI 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如三乙胺、吡啶、叔丁醇钾、氢化钠或其混合物的任选存在下进行。

[0071] 式 V 的化合物与式 VI 的化合物反应形成式 VII 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;酮,如丙酮;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0072] 式 V 的化合物与式 VI 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如三乙胺、吡啶、叔丁醇钾、氢化钠或其混合物的任选存在下进行。

[0073] 式 VII 的化合物经酯键水解形成式 VIII 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;或醇和水的混合物中进行。

[0074] 式 VII 的化合物经酯键水解形成式 VIII 的化合物可以在一种或多种无机碱,例如碱金属氢氧化物,如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或其混合物的存在下进行。

[0075] 式 VIII 的化合物与 IX 的化合物反应形成式 X 的化合物可以在一种或多种活化剂,例如羟基苯并三唑,丙酮肟,2-羟基吡啶或其混合物和一种或多种偶联剂,例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐,1,3-二环己基碳二亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;或其混合物中进行。

[0076] 式 VIII 的化合物与式 IX 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如 N-甲基吗啉;N-乙基二异丙基胺;4-二烷基氨基吡啶,如 4-二甲基氨基吡啶;或其混合物的存在下进行。

[0077] 式 X 的化合物还原形成式 XI 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0078] 式 X 的化合物还原形成式 XI 的化合物可以在一种或多种还原剂,例如双(2-甲氧

基乙氧基) 氢化铝钠 (vitride)、氢化铝锂或其混合物的存在下进行。

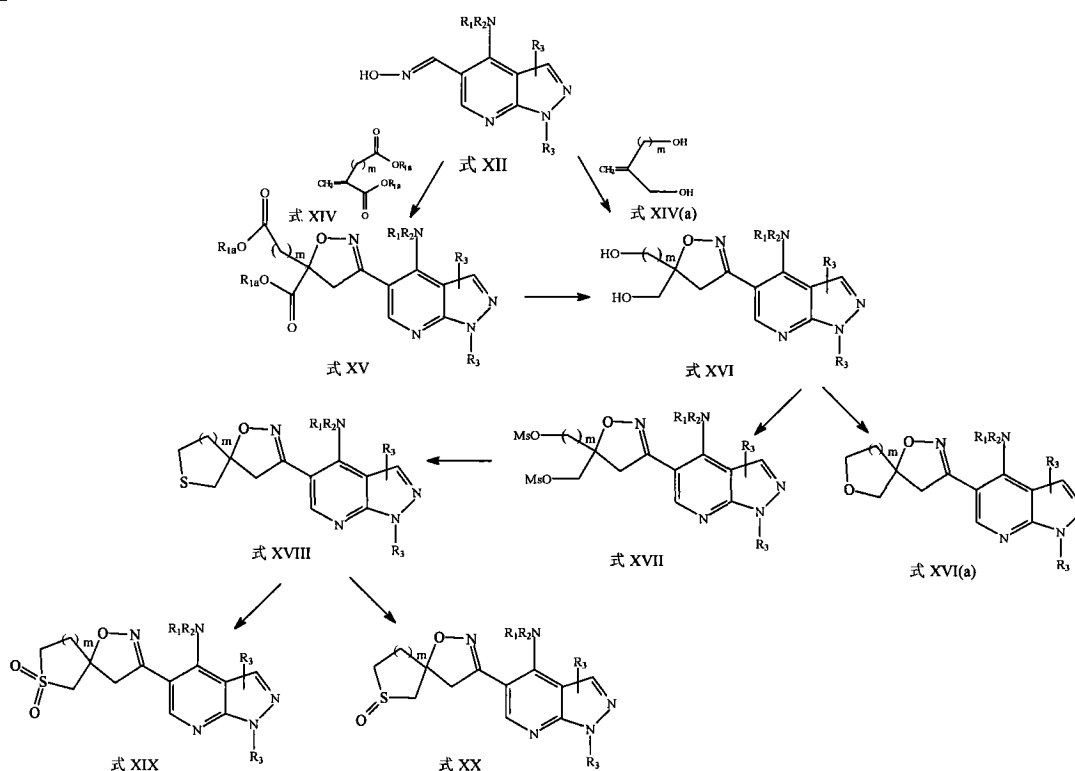
[0079] 式 XI 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XII 的化合物可以在乙酸钠的存在下, 在一种或多种溶剂, 例如醇, 如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇; 或其混合物中进行。

[0080] 式 XII 的化合物与式 XIII 的化合物反应形成式 I 的化合物可以在一种或多种卤化剂, 例如次氯酸钠、N- 氯代琥珀酰亚胺, N- 溴代琥珀酰亚胺或其混合物的存在下, 在一种或多种溶剂, 例如腈, 如乙腈; 酮, 如丙酮; 醇, 如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇; 醚, 如四氢呋喃或乙醚; 酰胺, 如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺; 亚砷, 如二甲亚砷; 烃, 如己烷或甲苯; 卤代烃, 如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿; 或其混合物中进行。

[0081] 式 XII 的化合物与式 XIII 的化合物的反应可以在一种或多种碱, 例如三乙胺、三甲胺或其混合物的任选存在下进行。

[0082] 方案 II

[0083]



[0084] 式 XVI(a)、XVIII、XIX 和 XX 的化合物可根据方案 II 进行制备。因此, 式 XII 的化合物与式 XIV 的化合物反应形成式 XV 的化合物 (其中 R_{1a} 是烷基), 式 XV 的化合物还原后形成式 XVI 的化合物, 或者式 XII 的化合物与式 XIV(a) 的化合物反应形成式 XVI 的化合物,

[0085] (i) 式 XVI 的化合物环化形成式 XVI(a) 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 的定义同前, m 是 0-2 的整数)。

[0086] (ii) 式 XVI 的化合物经甲磺酰化形成式 XVII 的化合物, XVII 的化合物环化形成式 XVIII 的化合物, 式 XVIII 的化合物氧化形成式 XIX 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 的定义同前, m 是 0-2 的整数) 或式 XX 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 的定义同前, m 是 0-2 的整数)。

[0087] 式 XII 的化合物与式 XIV 的化合物或式 XIV(a) 的化合物反应形成式 XV 的化合物或式 XVI 的化合物的过程可以在一种或多种卤化剂, 例如次氯酸钠、N- 溴代琥珀酰亚胺、

N- 氯代琥珀酰亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;酮,如丙酮;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中,例如通过 1,3- 偶极环加成反应进行。

[0088] 式 XII 的化合物与式 XIV 的化合物或式 XIV(a) 的化合物反应形成式 XV 的化合物或式 XVI 的化合物可以在一种或多种碱,例如三乙胺、三甲胺或其混合物的任选存在下进行。

[0089] 式 XV 的化合物还原形成式 XVI 的化合物可以在一种或多种还原剂,例如硼氢化钠、氢化铝锂、硼烷二甲基硫醚的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如四氢呋喃或乙醚;酯,如乙酸乙酯;或其混合物中进行。

[0090] 式 XVI 的化合物环化形成式 XVI(a) 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醚,如四氢呋喃或乙醚;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中,以 Mitsunobu 方式用三芳基磷,如三苯基磷;偶氮二羧酸二烷基酯,如偶氮二羧酸二异丙酯;和琥珀酰亚胺进行。

[0091] 式 XVI 的化合物经甲磺酰化形成式 XVII 的化合物可以在一种或多种甲磺酰化试剂,例如甲磺酰氯、甲磺酸酐、三氟甲磺酸酐或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;醚,如四氢呋喃或乙醚;腈,如乙腈;或其混合物中进行。

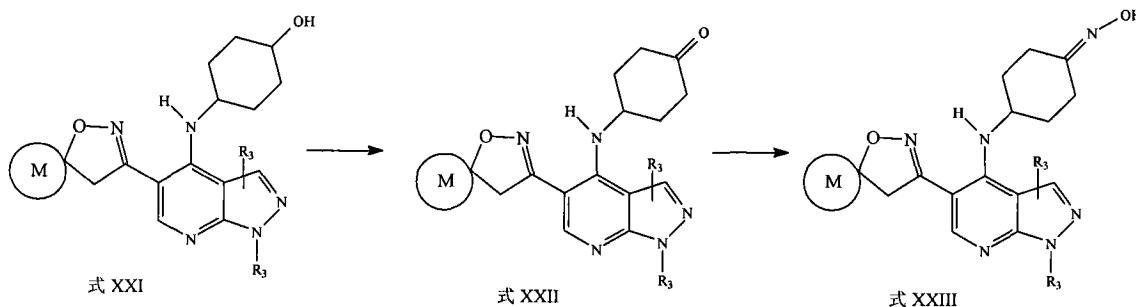
[0092] 式 XVI 的化合物经甲磺酰化形成式 XVII 的化合物可以在一种或多种碱,例如三乙胺、吡啶、2,6- 二甲吡啶、二异丙基乙胺或其混合物的存在下进行。

[0093] 式 XVII 的化合物环化形成式 XVIII 的化合物可以在一种或多种水合或无水碱金属硫化物,例如硫化钠的存在下,在一种或多种溶剂,例如醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0094] 式 XVIII 的化合物氧化形成式 XIX 的化合物或式 XX 的化合物可以在一种或多种氧化剂,例如高碘酸钠、间氯过苯甲酸、叔丁基过氧化氢或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;水或其混合物中进行。

[0095] 方案 III

[0096]



[0097] 式 XXII 和 XXIII 的化合物可根据方案 III 进行制备。因此,式 XXI 的化合物氧化形成式 XXII 的化合物,最终式 XXII 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XXIII 的化合物(其

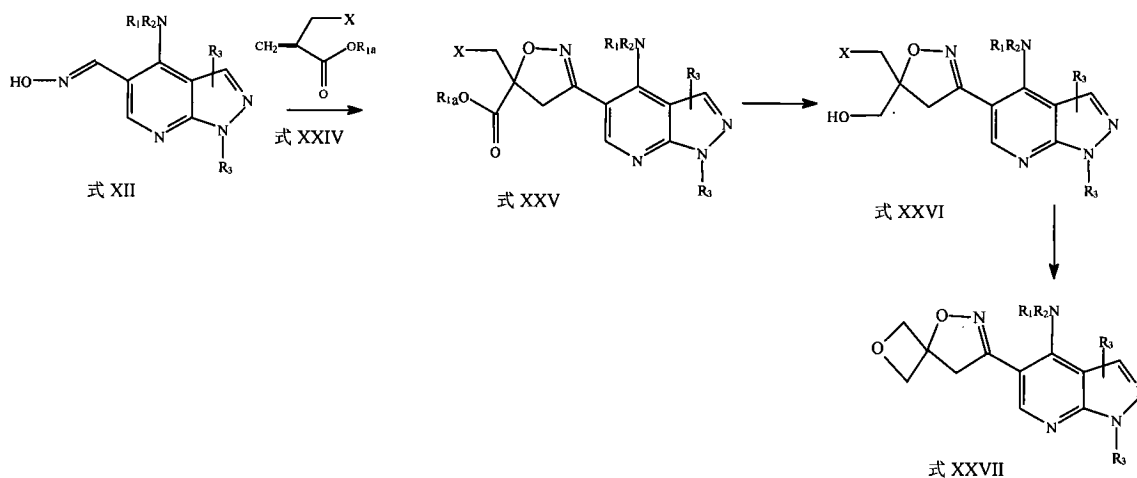
中 R_3 和 M 的定义同前)。

[0098] 式 XXI 的化合物可以在一种或多种氧化剂,例如氯铬酸吡啶鎓、重铬酸吡啶鎓、戴斯-马丁氧化剂(dess martin periodinane)或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砒,如二甲亚砒或其混合物中,氧化形成式 XXII 的化合物。

[0099] 式 XXII 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XXIII 的化合物可以在一种或多种碱,例如碱金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属乙酸盐,如乙酸钠或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;醚,如四氢呋喃或乙醚;腈,如乙腈;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0100] 方案 IV

[0101]



[0102] 式 XXVII 的化合物可根据方案 IV 进行制备。因此,式 XII 的化合物与式 XXIV 的化合物反应形成式 XXV 的化合物(其中 R_{1a} 是烷基,X 是卤素),式 XXV 的化合物还原后形成式 XXVI 的化合物,式 XXVI 的化合物环化形成式 XXVII 的化合物(其中 R_1 , R_2 和 R_3 的定义同前)。

[0103] 式 XII 的化合物与式 XXIV 的化合物反应形成式 XXV 的化合物可以在一种或多种反应试剂,例如次氯酸钠、N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中,例如通过 1,3-偶极环加成反应进行。

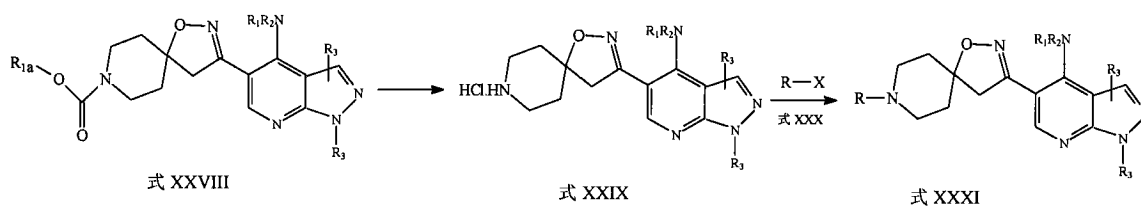
[0104] 式 XII 的化合物与式 XXIV 的化合物反应形成式 XXV 的化合物可以在一种或多种碱,例如三乙胺、三甲胺或其混合物的任选存在下进行。

[0105] 式 XXV 的化合物还原形成式 XXVI 的化合物可以在一种或多种还原剂,例如硼氢化钠、氢化铝锂、硼烷二甲基硫醚或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如四氢呋喃或乙醚;酯,如乙酸乙酯;或其混合物中进行。

[0106] 式 XXVI 的化合物环化形成式 XXVII 的化合物可以在一种或多种碱金属氢氧化物,如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂,碱金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属醇盐,如叔丁醇钾,碱金属氢化物,如氢化钠或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;水;或其混合物中进行。

[0107] 方案 V

[0108]



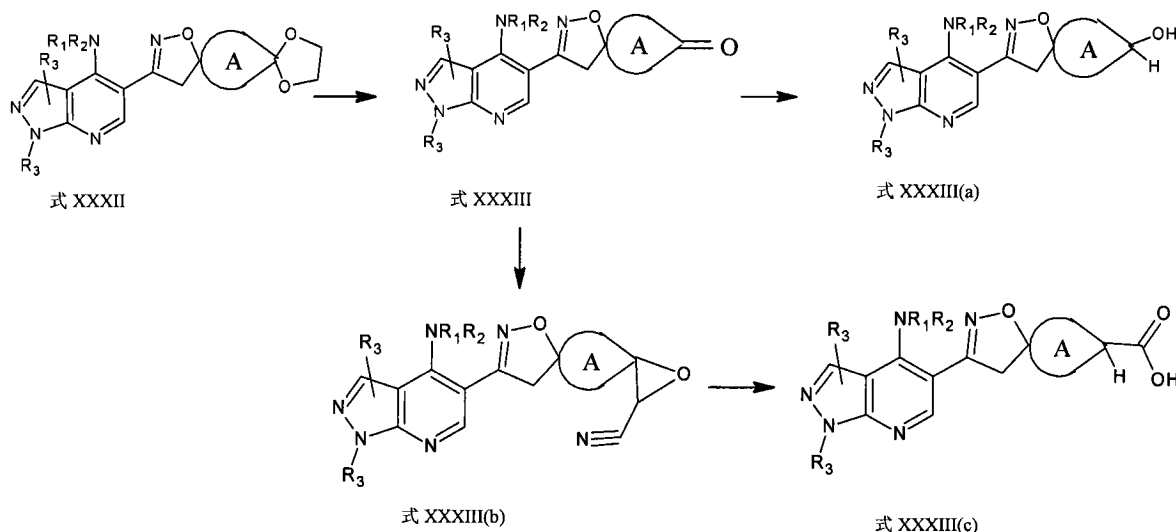
[0109] 式 XXIX 和 XXXI 的化合物可根据方案 V 进行制备。因此,式 XXVIII 的化合物(其中 R_{1a} 是烷基)脱保护形成式 XXIX 的化合物,式 XXIX 的化合物与式 XXX 的化合物(其中 X 是卤素)反应形成式 XXXI 的化合物(其中 R_1, R_2, R_3 的定义同前, R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、 $-\text{COR}_4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_4$, R_4 的定义同前)。

[0110] 式 XXVIII 的化合物脱保护形成式 XXIX 的化合物可以在一种或多种酸,例如盐酸,三氟乙酸,对甲苯磺酸或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0111] 式 XXIX 的化合物与式 XXX 的化合物反应形成式 XXXI 的化合物可以在一种或多种无机碱,例如碱金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属氢化物,如氢化钠或其混合物,或者一种或多种有机碱,例如三乙胺、N-乙基二异丙胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0112] 方案 VI

[0113]



[0114] 式 XXXIII、XXXIII(a) 和 XXXIII(c) 的化合物可根据方案 VI 进行制备。因此,式 XXXII 的化合物水解形成式 XXXIII 的化合物,

[0115] (a) 式 XXXIII 的化合物还原后形成式 XXXIII(a) 的化合物(其中 R_1, R_2 和 R_3 的定义同前, A 是含有碳原子的 3-7 元饱和、部分饱和或不饱和的环)。

[0116] (b) 式 XXXIII 的化合物与氯乙腈反应形成式 XXXIII(b) 的化合物,式 XXXIII(b) 的化合物水解形成式 XXXIII(c) 的化合物(其中 R_1, R_2 和 R_3 的定义同前, A 是含有碳原子的 3-7 元饱和、部分饱和或不饱和的环)。

[0117] 式 XXXII 的化合物水解形成式 XXXIII 的化合物可以在一种或多种酸,例如三氟乙

酸、对甲苯磺酸或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;水或其混合物中进行。

[0118] 式 XXXIII 的化合物还原形成式 XXXIII (a) 的化合物可以在还原剂,例如硼氢化钠以及一种或多种路易斯酸催化剂,例如氯化铯、三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

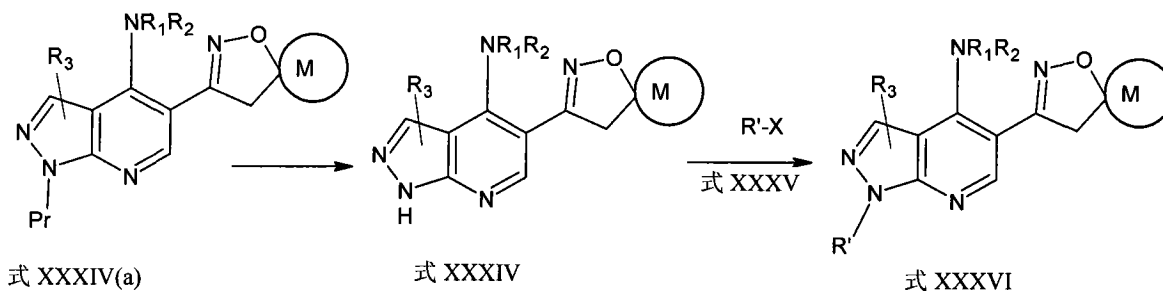
[0119] 式 XXXIII 的化合物与氯乙腈反应形成式 XXXIII (b) 的化合物可以在一种或多种相转移催化剂,例如,苄基三乙基氯化铵,苄基三乙基碘化铵或 18-冠-6 的存在下,在一种或多种溶剂,例如醚,如四氢呋喃或乙醚;腈,如乙腈;或其混合物中进行。

[0120] 式 XXXIII 的化合物与氯乙腈的反应可以在一种或多种碱,例如碱金属氢氧化物,如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或其混合物的存在下进行。

[0121] 式 XXXIII (b) 的化合物水解形成式 XXXIII (c) 的化合物可以在路易斯酸反应试剂,例如溴化锂、溴化镁或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如水;腈,如乙腈;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0122] 方案 VII

[0123]



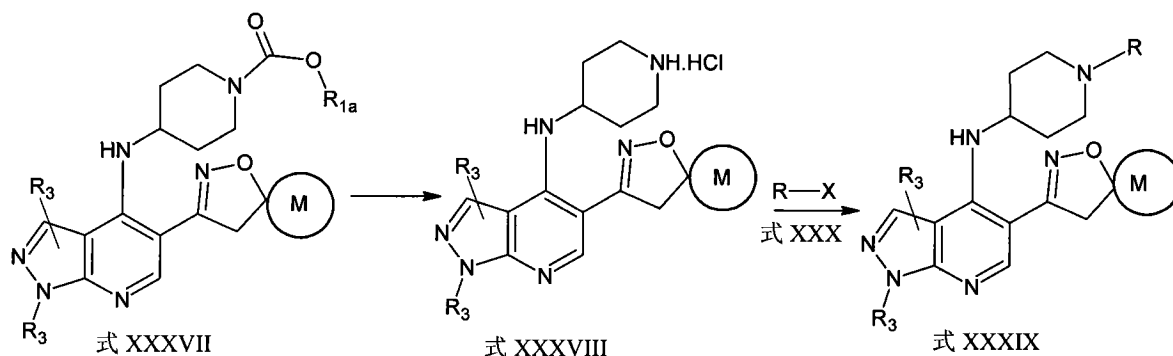
[0124] 式 XXXIV 和 XXXVI 的化合物可根据方案 VII 进行制备。因此,式 XXXIV(a) 的化合物(其中,Pr 是保护基团,例如对甲氧基苄基、苄基或 2-呋喃基甲基)脱保护形成式 XXXIV 的化合物,式 XXXIV 的化合物与式 XXXV 的化合物(其中 X 是卤素)反应形成式 XXXVI 的化合物(其中 R' 是烷基、环烷基或环烷基烷基, R₁、R₂、R₃ 和 M 的定义同前)。

[0125] 式 XXXIV(a) 的化合物脱保护形成式 XXXIV 的化合物可以在硝酸高铈铵的存在下;或者一种或多种氧化剂,例如二氧化硒;或者一种或多种有机酸,例如三氟乙酸的存在下;或者钯/碳上使用氢气的氢化条件下;在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;醇,例如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;酯,如乙酸乙酯;或其混合物的任选存在下进行。

[0126] 式 XXXIV 的化合物与式 XXXV 的化合物反应形成式 XXXVI 的化合物可以在一种或多种无机碱,例如碱金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属氢化物,如氢化钠或其混合物,或者一种或多种有机碱,例如三乙胺、N-乙基二异丙胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0127] 方案 VIII

[0128]



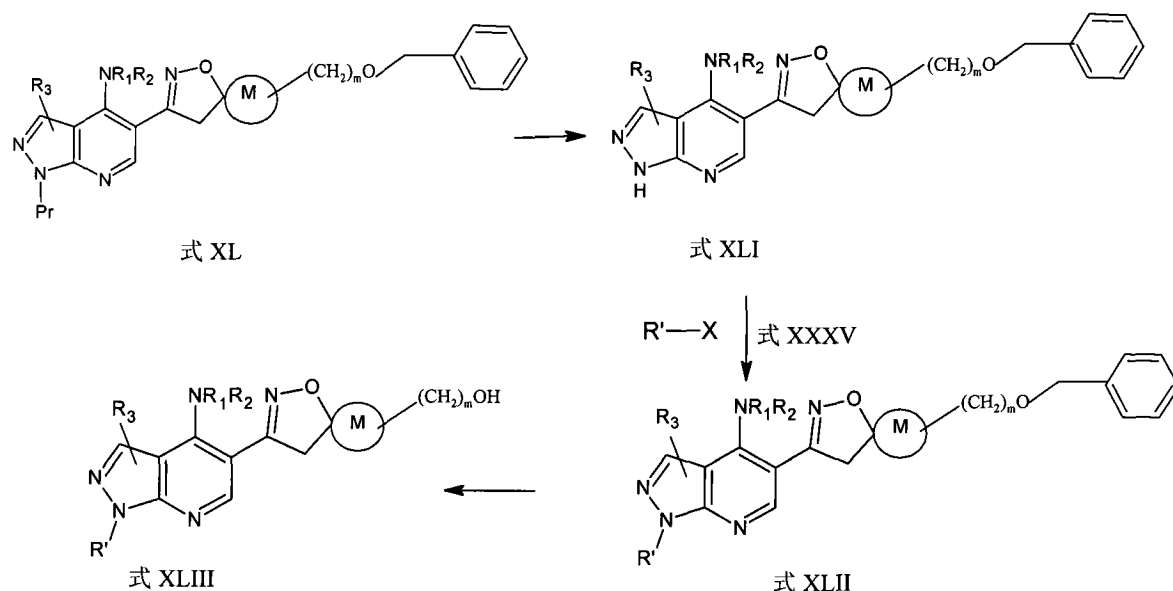
[0129] 式 XXXVIII 和 XXXIX 的化合物可根据方案 VIII 进行制备。因此,式 XXXVII 的化合物(其中 R_{1a} 是烷基)脱保护形成式 XXXVIII 的化合物,式 XXXVIII 的化合物与式 XXX 的化合物(其中 X 是卤素)反应形成式 XXXIX 的化合物(其中 R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、 $-\text{COR}_4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}_4$, R_4 的定义同前, R_3 , M 的定义同前)。

[0130] 式 XXXVII 的化合物脱保护形成式 XXXVIII 的化合物可以在一种或多种酸,例如盐酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0131] 式 XXXVIII 的化合物与式 XXX 的化合物反应形成式 XXXIX 的化合物可以在一种或多种无机碱,例如碱金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属氢化物,例如氢化钠或其混合物,或者一种或多种有机碱,例如三乙胺、N-乙基二异丙胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0132] 方案 IX

[0133]



[0134] 式 XLI、XLII 和 XLIII 的化合物可根据方案 IX 制备。因此,式 XL 的化合物(其中 Pr 是保护基团,例如对甲氧基苄基、苄基或 2-呋喃基甲基)脱保护形成式 XLI 的化合物,式 XLI 的化合物与式 XXXV 的化合物(其中 X 的定义同前)反应形成式 XLII 的化合物,最后式 XLII 的化合物脱去苄基形成式 XLIII 的化合物(其中 R' 是烷基、环烷基或环烷基烷基, R_1 、 R_2 、 R_3 、M 和 m 的定义同前)。

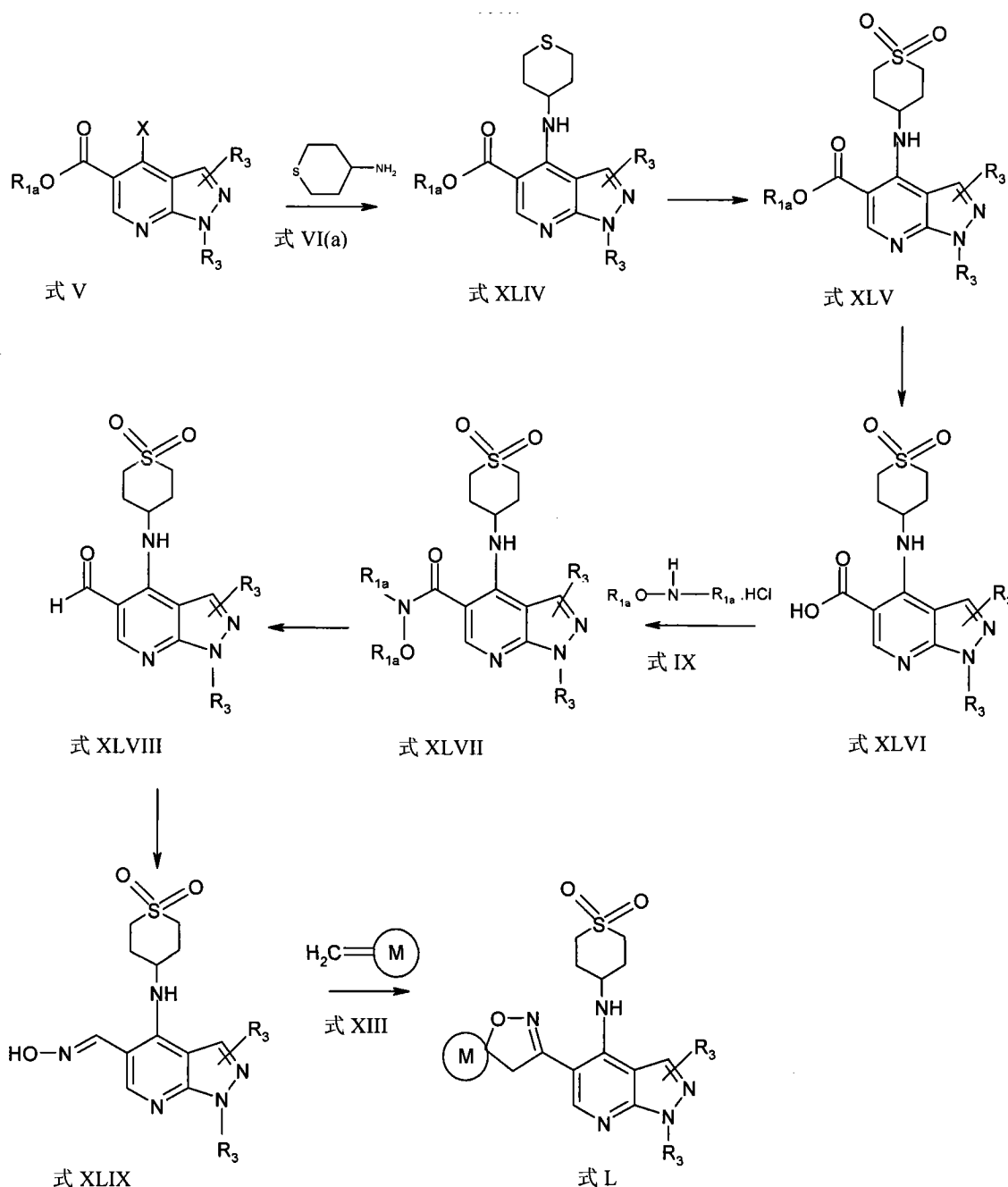
[0135] 式 XL 的化合物脱保护形成式 XLI 的化合物可以在硝酸高铈铵 ; 或者一种或多种氧化剂, 例如二氧化硒 ; 或者一种或多种有机酸, 例如三氟乙酸的存在下 ; 或者钯 / 碳上使用氢气的氢化条件下 ; 在一种或多种溶剂, 例如卤代烃, 如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿 ; 醇, 如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇 ; 酯, 如乙酸乙酯 ; 或其混合物的任选存在下进行。

[0136] 式 XLI 的化合物与式 XXXV 的化合物反应形成式 XLII 的化合物可以在一种或多种无机碱, 例如碱金属碳酸盐, 如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯, 碱金属氢化物, 如氢化钠或其混合物, 或者一种或多种有机碱, 例如三乙胺、N- 乙基二异丙胺或其混合物的存在下, 在一种或多种溶剂, 例如卤代烃, 如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿 ; 酰胺, 如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺 ; 或其混合物中进行。

[0137] 式 XLII 的化合物脱去苄基形成式 XLIII 的化合物可以在一种或多种脱苄基试剂, 例如, 钯碳 / 氢, 带有甲酸铵的钯碳, 氢氧化钯或其混合物的存在下, 在一种或多种溶剂, 例如醇, 如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇 ; 或其混合物中进行。

[0138] 方案 X

[0139]



[0140] 式 L 的化合物可根据方案 X 进行制备。因此,式 V 的化合物 (其中 X 是卤素, R_{1a} 是烷基) 与式 VI (a) 的化合物反应形成式 XLIV 的化合物,式 XLIV 的化合物氧化形成式 XLV 的化合物,式 XLV 的化合物酯键水解形成式 XLVI 的化合物,式 XLVI 的化合物与式 IX 的化合物 (其中 R_{1a} 是烷基) 反应形成式 XLVII 的化合物,式 XLVII 的化合物还原形成式 XLVIII 的化合物,式 XLVIII 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XLIX 的化合物,式 XLIX 的化合物与式 XIII 的化合物反应形成式 L 的化合物 (其中 R_3 和 M 的定义同前)。

[0141] 式 V 的化合物与式 VI (a) 的化合物反应形成式 XLIV 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;酮,如丙酮;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砜,如二甲亚砜;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0142] 式 V 的化合物与式 VI (a) 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如三乙胺、吡

啉、叔丁醇钾、氢化钠或其混合物的任选存在下进行。

[0143] 式 XLIV 的化合物氧化形成式 XLV 的化合物可以在一种或多种氧化剂,例如间氯过苯甲酸、臭氧或过氧化氢的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0144] 式 XLV 的化合物酯键水解形成式 XLVI 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;或醇和水的混合物中进行。

[0145] 式 XLV 的化合物的酯键水解可以在一种或多种无机碱,例如碱金属氢氧化物,如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或其混合物的存在下进行。

[0146] 式 XLVI 的化合物与式 IX 的化合物反应形成式 XLVII 的化合物可以在一种或多种活化剂,例如羟基苯并三唑、丙酮肟、2-羟基吡啉或其混合物,以及一种或多种偶联剂,例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、1,3-二环己基碳二亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;或其混合物中进行。

[0147] 式 XLVI 的化合物与式 IX 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如 N-甲基吗啉;N-乙基二异丙胺;4-二烷基氨基吡啉,例如 4-二甲基氨基吡啉;或其混合物的存在下进行。

[0148] 式 XLVII 的化合物还原形成式 XLVIII 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0149] 式 XLVII 的化合物的还原可以在一种或多种还原剂,例如双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(vitride)、氢化铝锂或其混合物的存在下进行。

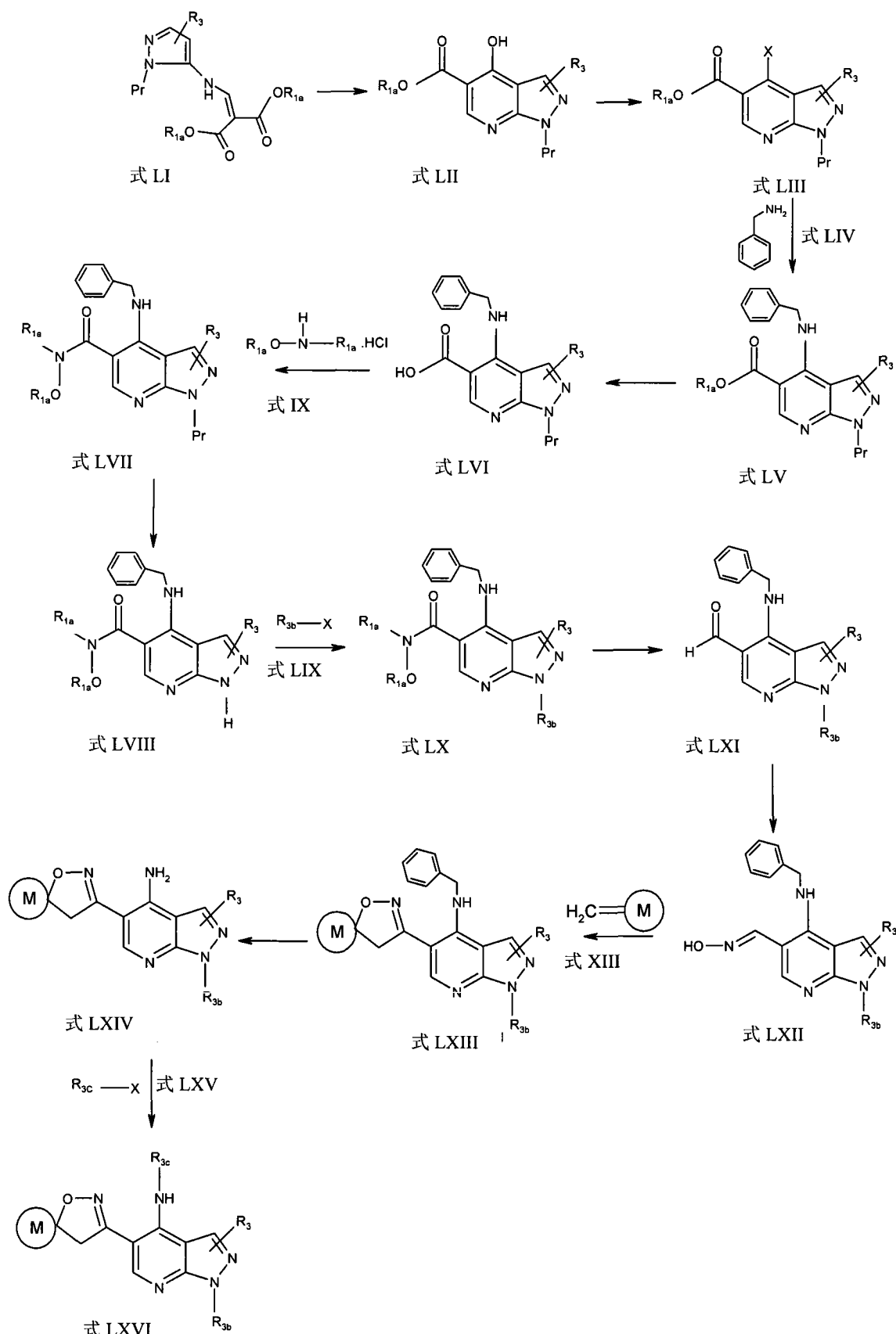
[0150] 式 XLVIII 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 XLIX 的化合物可以在乙酸钠的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇,丁醇或其混合物中进行。

[0151] 式 XLIX 的化合物与式 XIII 的化合物反应形成式 L 的化合物可以在一种或多种卤化剂,例如次氯酸钠、N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;酮,如丙酮;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0152] 式 XLIX 的化合物与式 XIII 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如三乙胺、三甲胺或其混合物的任选存在下进行。

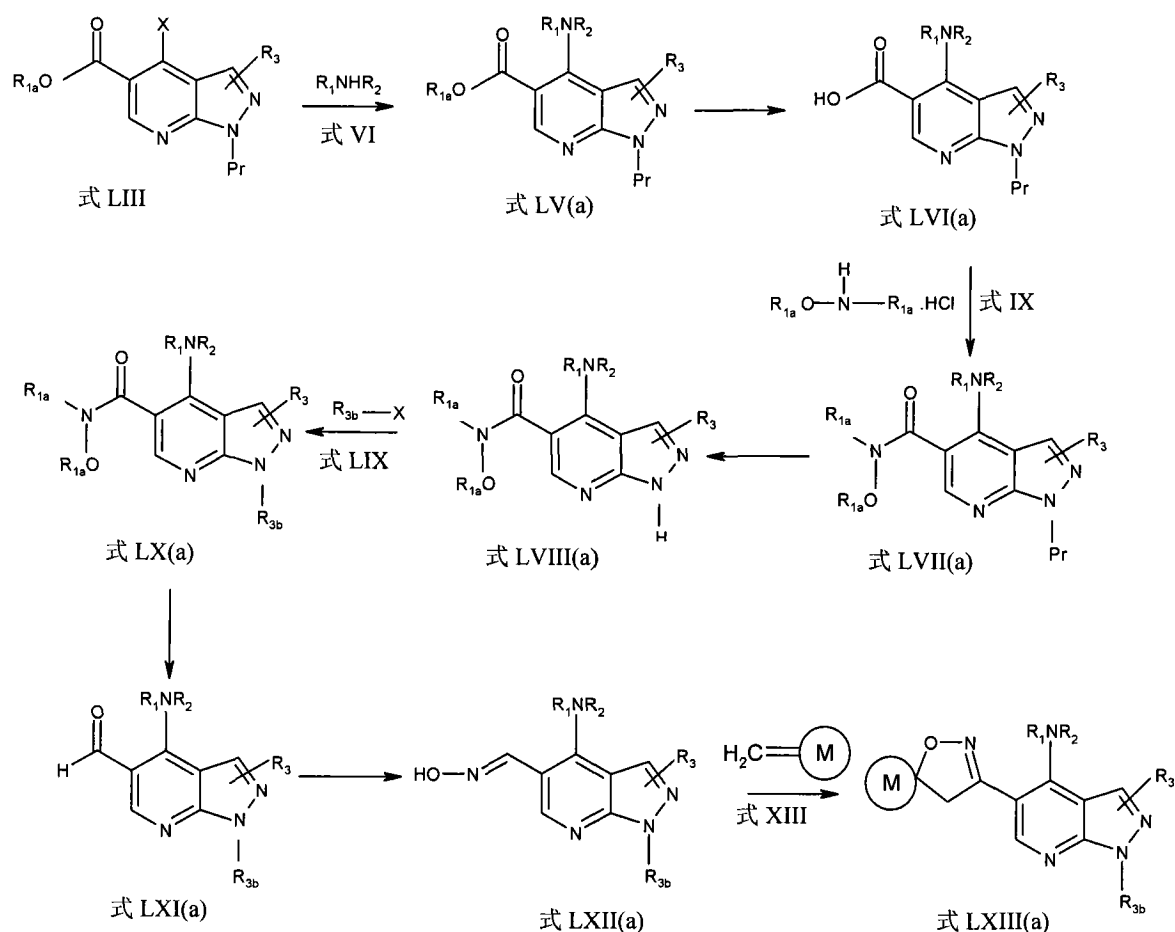
[0153] 方案 XI

[0154]



[0155] 方案 XIa

[0156]



[0157] 式 LXVI 的化合物可根据方案 XI 进行制备。因此,式 LI 的化合物(其中 R_{1a} 是烷基, Pr 是保护基团,例如对甲氧基苄基、苄基或 2-呋喃基甲基)加热后形成式 LII 的化合物,式 LII 的化合物与磷氧卤化物反应形成式 LIII 的化合物(其中 X 是卤素),式 LIII 的化合物与式 LIV 的化合物反应形成式 LV 的化合物,式 LV 的化合物酯键水解形成式 LVI 的化合物,式 LVI 的化合物与式 IX 的化合物(其中 R_{1a} 的定义同前)反应形成式 LVII 的化合物,式 LVII 的化合物脱保护形成式 LVIII 的化合物,式 LVIII 的化合物与式 LIX 的化合物(其中 X 是卤素)反应形成式 LX 的化合物,式 LX 的化合物还原形成式 LXI 的化合物,式 LXI 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 LXII 的化合物,式 LXII 的化合物与式 XIII 的化合物反应形成式 LXIII 的化合物,式 LXIII 的化合物脱保护形成式 LXIV 的化合物,最后式 LXIV 的化合物与式 LXV 的化合物(其中 X 是卤素)反应形成式 LXVI 的化合物(其中 R_{3b} 是烷基或环烷基, R_{3c} 是芳基或杂芳基, R_3 和 M 的定义同前)。

[0158] 式 LXIII(a) 的化合物可根据方案 XIa 进行制备。因此,式 LIII 的化合物(其中 X 是卤素, R_{1a} 是烷基, Pr 是保护基团,例如对甲氧基苄基、苄基或 2-呋喃基甲基)与式 VI 的化合物反应形成式 LV(a) 的化合物,式 LV(a) 的化合物酯键水解形成式 LVI(a) 的化合物,式 LVI(a) 的化合物与式 IX 的化合物(其中 R_{1a} 的定义同前)反应形成式 LVII(a) 的化合物,式 LVII(a) 的化合物脱保护形成式 LVIII(a) 的化合物,式 LVIII(a) 的化合物与式 LIX(其中 X 是卤素)的化合物反应形成式 LX(a) 的化合物,式 LX(a) 的化合物还原后形成式 LXI(a) 的化合物,式 LXI(a) 的化合物与盐酸羟胺反应形成式 LXII(a) 的化合物,最后式 LXII(a) 的化合物与式 XIII 的化合物反应形成式 LXIII(a) 的化合物(其中 R_{3b} 是烷基或环烷基, R_1 、 R_2 、 R_3 和 M 的定义同前)。

[0159] 式 LII 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇中,在高沸点介质,例如二苯醚、二甲亚砷或其混合物的存在下,通过加热式 LI 的化合物进行制备。

[0160] 式 LIII 的化合物可以在加热的同时,使式 LII 的化合物与磷氧卤化物反应进行制备。

[0161] 式 LIII 的化合物分别与式 LIV 的化合物或式 VI 的化合物反应形成式 LV 的化合物或式 LV(a) 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;酮,如丙酮;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0162] 式 LIII 的化合物与式 LIV 的化合物或式 VI 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如三乙胺、吡啶、叔丁醇钾、氢化钠或其混合物的任选存在下进行。

[0163] 式 LV 的化合物或式 LV(a) 的化合物分别酯键水解形成式 LVI 的化合物或式 LVI(a) 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;或醇和水的混合物中进行。

[0164] 式 LV 的化合物或式 LV(a) 的化合物的酯键水解可以在一种或多种无机碱,例如碱金属氢氧化物,如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或其混合物的存在下进行。

[0165] 式 LVI 的化合物或式 LVI(a) 的化合物分别与式 IX 的化合物反应形成式 LVII 的化合物或式 LVII(a) 的化合物可以在一种或多种活化剂,例如羟基苯并三唑、丙酮肟、2-羟基吡啶或其混合物,以及一种或多种偶联剂,例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、1,3-二环己基碳二亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;或其混合物中进行。

[0166] 式 LVI 的化合物或式 LVI(a) 的化合物与式 IX 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如 N-甲基吗啉;N-乙基二异丙胺;4-二烷基氨基吡啶,如 4-二甲基氨基吡啶;或其混合物的存在下进行。

[0167] 式 LVII 的化合物或式 LVII(a) 的化合物分别脱保护形成式 LVIII 的化合物或式 LVIII(a) 的化合物可以在一种或多种酸,例如盐酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0168] 式 LVIII 的化合物或式 LVIII(a) 的化合物分别与式 LIX 的化合物反应形成式 LX 的化合物或式 LX(a) 的化合物可以在一种或多种无机碱,例如碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾,碱金属氢化物,例如氢化钠或其混合物,或者一种或多种有机碱,例如三乙胺、N-乙基二异丙胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0169] 式 LX 的化合物或式 LX(a) 的化合物分别还原形成式 LXI 的化合物或式 LXI(a) 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0170] 式 LX 的化合物或式 LX(a) 的化合物的还原可以在一种或多种还原剂,例如,双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(vitride)、氢化铝锂或其混合物的存在下进行。

[0171] 式 LXI 的化合物或式 LXI(a) 的化合物分别与盐酸羟胺反应形成式 LXII 的化合物或式 LXII a 的化合物可以在乙酸钠的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇,丁醇或其混合物中进行。

[0172] 式 LXII 的化合物或式 LXII(a) 的化合物分别与式 XIII 的化合物反应形成式 LXIII 的化合物或式 LXIII(a) 的化合物可以在一种或多种卤化剂,例如次氯酸钠、N- 氯代琥珀酰亚胺、N- 溴代琥珀酰亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如腈,如乙腈;酮,如丙酮;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0173] 式 LXII 的化合物或式 LXII(a) 的化合物与式 XIII 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如三乙胺、三甲胺或其混合物的任选存在下进行。

[0174] 式 LXIII 的化合物脱保护形成式 LXIV 的化合物可以在钨碳/氢,带有氢气的氢氧化钨/碳,甲酸铵/钨碳的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0175] 式 LXIV 的化合物与式 LXV 的化合物反应形成式 LXVI 的化合物可以在一种或多种过渡金属催化剂,例如三(二苯亚甲基丙酮)二钨(0)、乙酸钨(II)、四(三苯膦)钨(0)、四(甲基二苯膦)钨(0)、反-二氯双(甲基二苯膦)钨(II)、二氯双(三苯膦)钨(II)、双[1,2-双(二苯基膦基)乙烷]钨(0)、碘化铜(I)、氧化亚铜、溴化亚铜、氯化亚铜或其混合物的存在下进行。

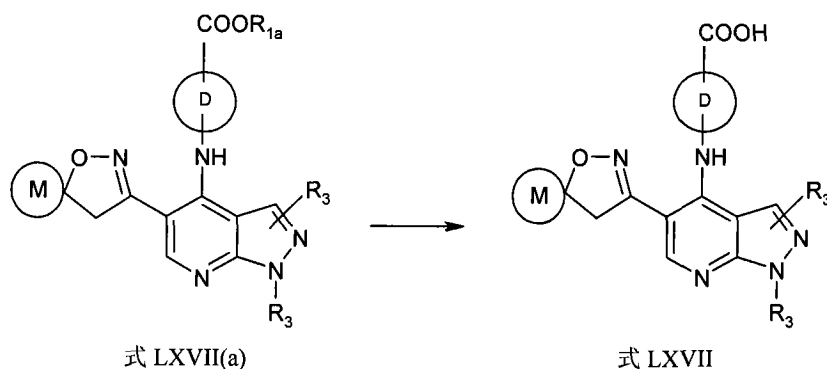
[0176] 式 LXIV 的化合物与式 LXV 的化合物的反应可以在一种或多种膦配体,例如 Xantphos(4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽)、1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁、2,2'-双(二苯基膦基)二苯基醚(DPEphos)、双(三乙基膦)氯化镍(II)、(R,S)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、(S)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、(R)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘或其混合物的存在下进行。

[0177] 式 LXIV 的化合物与式 LXV 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如胺,如N-乙基二异丙胺、三乙胺或二甲基氨基吡啶,碱金属醇盐,如叔丁醇钠、叔丁醇钾、甲醇钠、甲醇锂、甲醇钾或甲醇铯,碱金属氢氧化物,如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化铯,碱金属卤化物,如氟化钾,碱金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或其混合物的存在下进行。

[0178] 式 LXIV 的化合物与式 LXV 的化合物的反应可以在一种或多种溶剂,例如醚,如二噁烷或四氢呋喃,酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0179] 方案 XII

[0180]

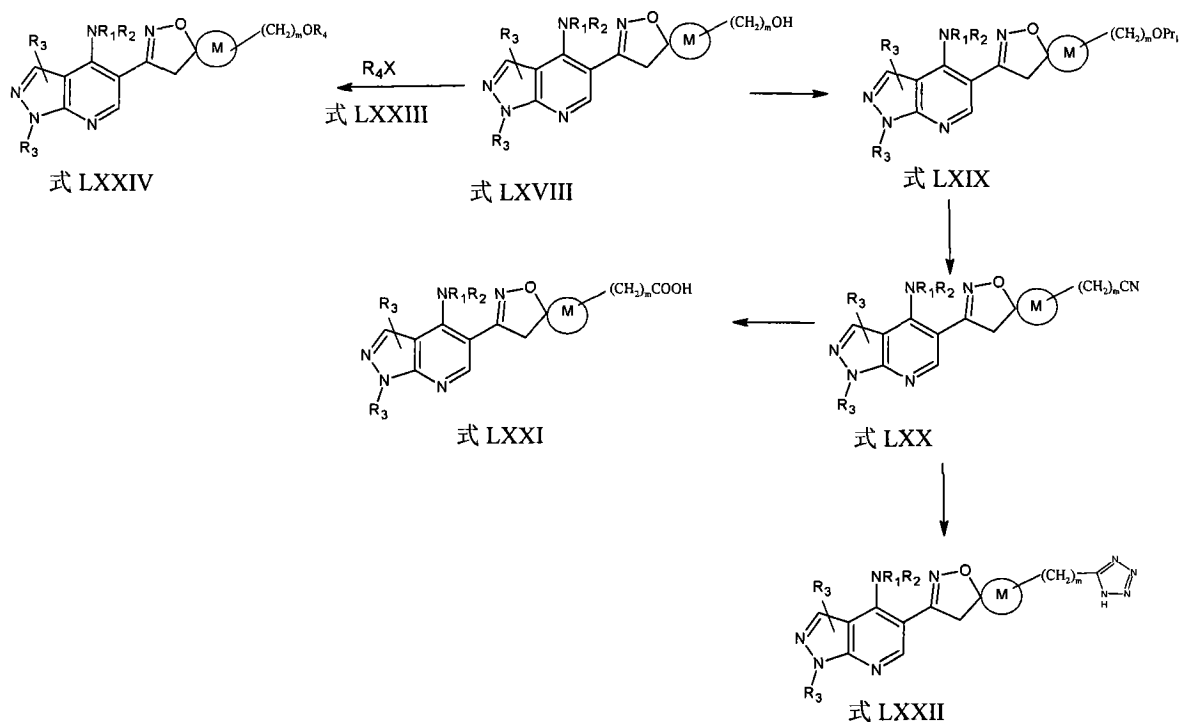


[0181] 式 LXVII 的化合物可根据方案 XII 进行制备。因此,式 LXVII (a) 的化合物 (其中 R_{1a} 是烷基) 的酯键水解形成式 LXVII 的化合物 (其中 R_3 和 M 的定义同前,环 D 是环丁基或环己基环)。

[0182] 式 LXVII (a) 的化合物的酯键水解形成式 LXVII 的化合物可以在一种或多种酸,例如盐酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;或其混合物中进行。

[0183] 方案 XIII

[0184]



[0185] 式 LXX、LXXI、LXXII 和 LXXIV 的化合物可根据方案 XIII 进行制备。因此,

[0186] (a) 对式 LXXVIII 的化合物进行保护形成式 LXIX 的化合物 (其中 Pr_1 是保护基团,例如甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基),式 LXIX 的化合物与氰化钠反应形成式 LXX 的化合物,

[0187] (i) 式 LXX 的化合物水解形成式 LXXI 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、m 和 M 的定义同前)。

[0188] (ii) 式 LXX 的化合物环化形成式 LXXII 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、m 和 M 的定义同前)。

[0189] (b) 式 LXVIII 的化合物与式 LXXIII 的化合物 (其中 X 是卤素) 反应形成式 LXXIV 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 M 的定义同前)。

[0190] 对式 LXVIII 的化合物进行保护形成式 LXIX 的化合物可以用一种或多种保护试剂,例如对甲苯磺酰氯、甲基磺酰氯或三氟甲磺酰氯,在一种或多种溶剂,例如醚,如二噁烷、四氢呋喃或乙醚;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0191] 式 LXVIII 的化合物保护后形成式 LXIX 的化合物可以在一种或多种碱,例如三乙胺、三甲胺或其混合物的存在下进行。

[0192] 式 LXIX 的化合物与氰化钠反应形成式 LXX 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如酰胺,如二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺或其混合物的存在下进行。

[0193] 式 LXX 的化合物水解形成式 LXXI 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;或醇和水的混合物中进行。

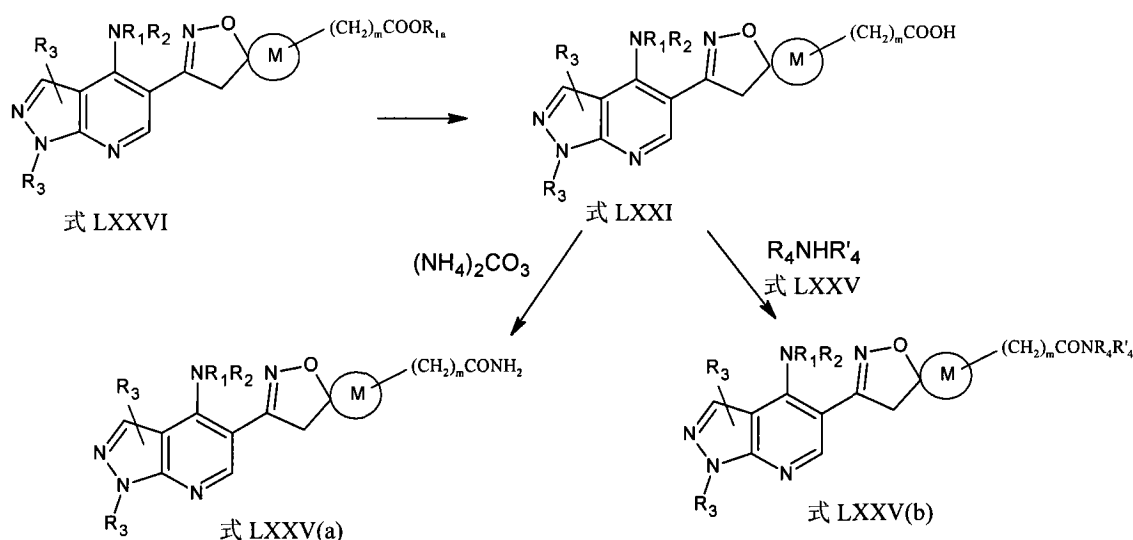
[0194] 式 LXX 的化合物的水解可以在一种或多种无机碱,例如碱金属氢氧化物如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或其混合物的存在下进行。

[0195] 式 LXX 的化合物环化形成式 LXXII 的化合物可以在叠氮化钠和三乙胺盐酸盐的存在下,在一种或多种溶剂,例如酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷;烃,如己烷或甲苯;或其混合物中进行。

[0196] 式 LXVIII 的化合物与式 LXXIII 的化合物反应形成式 LXXIV 的化合物可以在一种或多种碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂,碱金属碳酸盐,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属醇盐,如叔丁醇钾,碱金属氢化物,如氢化钠或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;醚,如四氢呋喃或乙醚;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;水;或其混合物中进行。

[0197] 方案 XIV

[0198]



[0199] 式 LXXI、LXXV(a) 和 LXXV(b) 的化合物可根据方案 XIV 进行制备。因此,式 LXXVI 的化合物 (其中 R_{1a} 是烷基) 经酯键水解形成式 LXXI 的化合物,式 LXXI 的化合物分别与碳酸铵或式 LXXV 的化合物反应形成式 LXXV(a) 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 M 的定义同前) 或式 LXXV(b) 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_4 、 m 和 M 的定义同前)。

[0200] 式 LXXVI 的化合物的酯键水解形成式 LXXI 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如水;醚,如乙醚或四氢呋喃;醇,如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;或其混合物中进行。

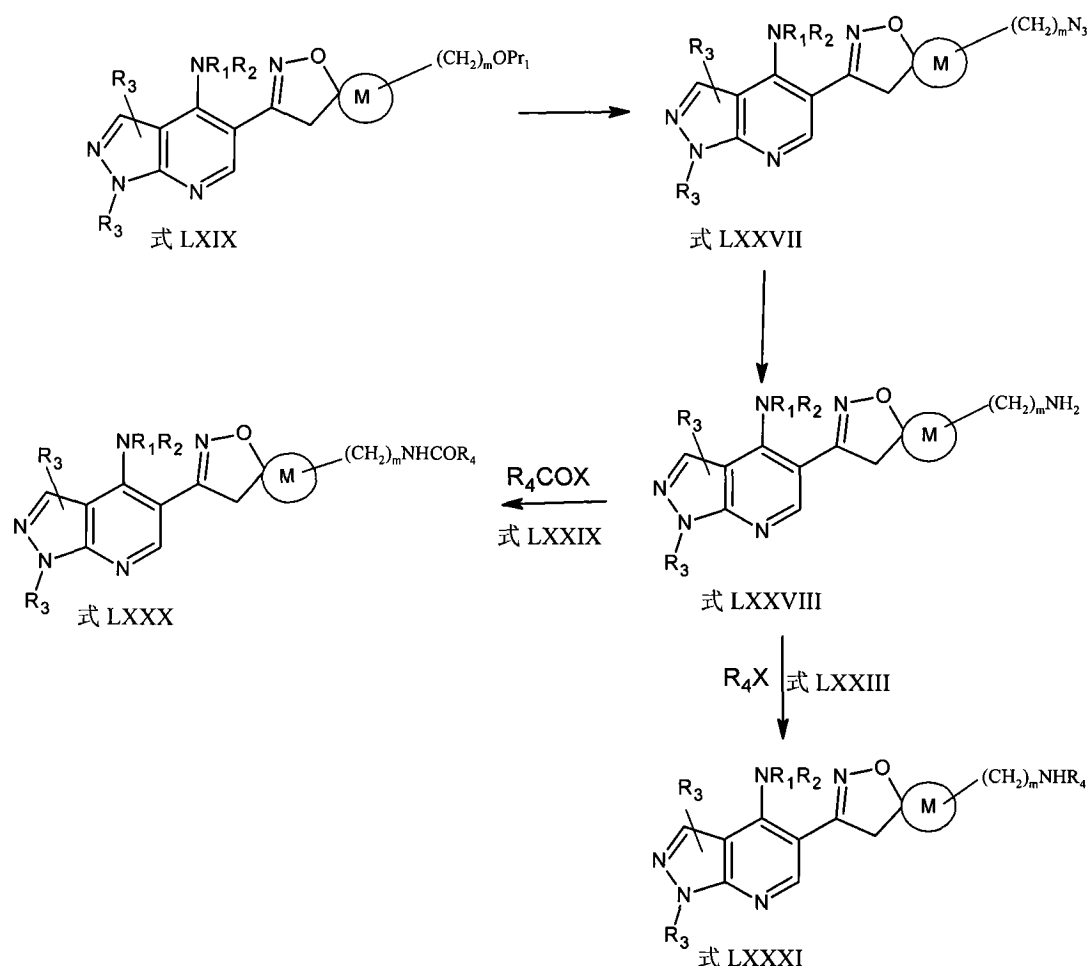
[0201] 式 LXXVI 的化合物的酯键水解可以在一种或多种无机碱,例如碱金属氢氧化物,如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂或其混合物的存在下进行。

[0202] 式 LXXI 的化合物分别与碳酸铵或式 LXXV 的化合物反应形成式 LXXV (a) 的化合物或式 LXXV (b) 的化合物可以在一种或多种活化剂,例如羟基苯并三唑、丙酮肟、2-羟基吡啶或其混合物,以及一种或多种偶联剂,例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、1,3-二环己基碳二亚胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如醚,如乙醚或四氢呋喃;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷或其混合物中进行。

[0203] 式 LXXI 的化合物与碳酸铵或式 LXXV 的化合物的反应可以在一种或多种碱,例如 N-甲基吗啉;N-乙基二异丙胺;4-二烷基氨基吡啶,如 4-二甲基氨基吡啶;或其混合物的存在下进行。

[0204] 方案 XV

[0205]



[0206] 式 LXXVIII、LXXX 和 LXXXI 的化合物可根据方案 XV 进行制备。因此,式 LXIX 的化合物(其中 Pr_1 是保护基团,例如甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基)与叠氮化钠反应形成式 LXXVII 的化合物,式 LXXVII 的化合物还原后形成式 LXXVIII 的化合物,

[0207] (a) 式 LXXVIII 的化合物与式 LXXIX 的化合物(其中 X 是卤素)反应形成式 LXXX 的化合物(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、m 和 M 的定义同前)。

[0208] (b) 式 LXXVIII 的化合物与式 LXXIII 的化合物 (其中 X 是卤素) 反应形成式 LXXXI 的化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、m 和 M 的定义同前)。

[0209] 式 LXIX 的化合物与叠氮化钠反应形成式 LXXVII 的化合物可以在一种或多种溶剂,例如酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;亚砷,如二甲亚砷或其混合物中进行。

[0210] 式 LXXVII 的化合物还原后形成式 LXXVIII 的化合物可以在一种或多种还原剂,例如硼氢化钠、硼氢化锂、氢化铝锂或钨 / 碳氢气条件的存在下,在一种或多种溶剂,例如醚,如乙醚、二噁烷或四氢呋喃;醇,例如甲醇、乙醇、丙醇或丁醇;或其混合物中进行。

[0211] 式 LXXVIII 的化合物分别与式 LXXIX 的化合物或式 LXXIII 的化合物反应形成式 LXXX 的化合物或式 LXXXI 的化合物可以在一种或多种无机碱,例如碱金属碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属氢化物,例如氢化钠或其混合物,或者一种或多种有机碱,例如三乙胺、N-乙基二异丙胺或其混合物的存在下,在一种或多种溶剂,例如卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿;酰胺,如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;或其混合物中进行。

[0212] 式 Ia 的化合物可以根据 WO 2007/031977 中所述方法进行制备。

[0213] 在上述方案中,提及具体的溶剂、碱、酸、还原剂、氧化剂、活化剂、偶联剂、卤化剂、过渡金属催化剂、膦配体、甲磺酰化试剂、路易斯酸催化剂、脱苄基化试剂、保护试剂等,应理解也可使用本领域技术人员已知的其他溶剂、碱、酸、还原剂、氧化剂、活化剂、偶联剂、卤化剂、过渡金属催化剂、膦配体、甲磺酰化试剂、路易斯酸催化剂、脱苄基化试剂、保护试剂等。类似地,反应温度和持续时间可根据需要进行调节。

[0214] 中间体的示例性列表包括下述化合物:

[0215] 4-(环己基氨基)-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体 1),

[0216] 1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体 2),

[0217] 1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体 3),

[0218] 4-(环丙基氨基)-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体 4),

[0219] 4-(环丙基氨基)-N-甲氧基-N-1,3-三甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体 5),

[0220] 4-(环戊基氨基)-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体 6),

[0221] 4-(环戊基氨基)-N-甲氧基-N-1,3-三甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体 7),

[0222] 4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体 8),

[0223] 1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体 9),

[0224] 1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体 10),

[0225] 4-环丙基氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体 11),

- [0226] 4-环丙基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体12),
- [0227] 4-(环戊基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体13),
- [0228] 4-(环戊基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体14),
- [0229] 4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体15),
- [0230] 1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体16),
- [0231] 1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体17),
- [0232] 4-环丙基氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体18),
- [0233] 4-(环丙基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体19),
- [0234] 4-(环戊基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体20),
- [0235] 4-(环戊基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体21),
- [0236] 4-({1-乙基-5-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯((中间体22),
- [0237] 1-乙基-N-甲氧基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体23),
- [0238] 4-[(1,1-二氧桥四氢(dioxidotetrahydro)-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体24),
- [0239] 4-(苄基氨基)-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体25),
- [0240] 1-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体26),
- [0241] 4-[(1-乙基-5-甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体27),
- [0242] 4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体28),
- [0243] 4-(苄基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体29),
- [0244] 1-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体30),
- [0245] 4-(苄基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体31),
- [0246] 4-[(1-乙基-5-(E)-(羟基亚氨基)甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体32),
- [0247] 4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体33),
- [0248] 化合物的示例性列表包括以下化合物:
- [0249] N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物1),

[0250] N-环己基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物2),

[0251] N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物3),

[0252] N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-7-硫杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物4),

[0253] N-环己基-1-乙基-5-(7-氧桥-1-氧杂-7-硫杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物5),

[0254] N-环己基-1-乙基-5-(5-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物6),

[0255] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物7),

[0256] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物8),

[0257] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物9),

[0258] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物10),

[0259] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物11),

[0260] N-环己基-5-(1,7-二氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物12),

[0261] 4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物13),

[0262] N-环己基-5-(2,2-二氧桥-5-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物14),

[0263] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物15),

[0264] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物16),

[0265] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮肟(化合物17),

[0266] N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐(化合物18),

[0267] 4-{[1-乙基-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物19),

[0268] 4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物20),

[0269] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]

吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物 21),

[0270] 3-{1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物 22),

[0271] N-环己基-5-[8-(2,2-二甲基丙酰基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 23),

[0272] N-环己基-1-乙基-5-{8-[(三氟甲基)磺酰基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 24),

[0273] N-环己基-1-乙基-5-[8-(乙基磺酰基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 25),

[0274] N-环己基-5-[8-(环丙基甲基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 26),

[0275] 5-(8-乙酰基-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 27),

[0276] N-环己基-5-(2,5-二氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 28),

[0277] N-环丙基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 29),

[0278] N-环丙基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 30),

[0279] N-环丙基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 31),

[0280] N-环戊基-1,3-二甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 32),

[0281] N-环戊基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 33),

[0282] N-环戊基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 34),

[0283] N-环丙基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 35),

[0284] N-环丙基-1,3-二甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 36),

[0285] N-环丙基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 37),

[0286] N-环戊基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 38),

[0287] N-环戊基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 39),

[0288] N-环戊基-5-(1,7-二氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 40),

- [0289] 1-(4-甲氧基苄基)-N-(3-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物41),
- [0290] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物42),
- [0291] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物43),
- [0292] 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物44),
- [0293] (顺或反)3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物45),
- [0294] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物46),
- [0295] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物47),
- [0296] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物48),
- [0297] 5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物49),
- [0298] 1-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物50),
- [0299] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物51),
- [0300] 1-乙基-N-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物52),
- [0301] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物53),
- [0302] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物54),
- [0303] 1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物55),
- [0304] 5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物56),
- [0305] 7-[1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物57),
- [0306] 1-(环丙基甲基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物58),
- [0307] 1-丁基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物59),
- [0308] 1-(1-甲基乙基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡

喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物60),

[0309] 5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物61),

[0310] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物62),

[0311] N-(1-环戊基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物63),

[0312] N-(1-丁基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物64),

[0313] 2-(4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)乙醇(化合物65),

[0314] N-[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物66),

[0315] 1-乙基-N-[1-(1-甲基乙基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物67),

[0316] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物68),

[0317] N-(1-环戊基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物69),

[0318] 1-乙基-N-[1-(1-甲基乙基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物70),

[0319] 1-环戊基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物71),

[0320] 1-(环丙基甲基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物72),

[0321] 1-(1-甲基乙基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物73),

[0322] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物74),

[0323] 1-环戊基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物75),

[0324] 1-(环丙基甲基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物76),

[0325] 1-(1-甲基乙基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物77),

[0326] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物78),

[0327] 1-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物79),

- [0328] N-环己基-1-乙基-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物80),
- [0329] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物81),
- [0330] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物82),
- [0331] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物83),
- [0332] 1-乙基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物84),
- [0333] 1-乙基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物85),
- [0334] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物86),
- [0335] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物87),
- [0336] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物88),
- [0337] N-[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物89),
- [0338] 2-(4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)乙醇(化合物90),
- [0339] N-环己基-1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物91),
- [0340] 3-[1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物92),
- [0341] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物93),
- [0342] 1-乙基-N-(3-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物94),
- [0343] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物95),
- [0344] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物96),
- [0345] 5-{2-[(苄氧基)甲基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基}-1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物97),
- [0346] (顺或反)3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物98),
- [0347] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物99),

[0348] 1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物100),

[0349] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物101),

[0350] 1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物102),

[0351] 5-{2-[(苄氧基)甲基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基}-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物103),

[0352] {7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲醇(化合物104),

[0353] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物105),

[0354] 顺或反7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物106),

[0355] (顺或反)7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物107),

[0356] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物108),

[0357] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物109),

[0358] 1-(4-甲氧基苄基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物110),

[0359] 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物111),

[0360] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物112),

[0361] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物113),

[0362] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺((化合物114),

[0363] 3-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物115),

[0364] 3-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物116),

[0365] 3-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物117),

[0366] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物118),

[0367] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物119),

[0368] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物120),

[0369] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物121),

[0370] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物122),

[0371] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物123),

[0372] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物124),

[0373] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物125),

[0374] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-乙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物126),

[0375] N-乙基-7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物127),

[0376] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物128),

[0377] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物129),

[0378] N-{7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}乙酰胺(化合物130),

[0379] N-{7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}乙酰胺(化合物131),

[0380] 4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物132),

[0381] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物133),

[0382] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物134),

[0383] 4-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物135),

[0384] 1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物136),

[0385] 1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物137),

[0386] 1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡

喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物138),

[0387] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物139),

[0388] N-环己基-1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物140),

[0389] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物141),

[0390] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-胺(化合物142),

[0391] 4-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物143),

[0392] 4-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物144),

[0393] 4-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物145),

[0394] 4-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物146),

[0395] 4-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物147),

[0396] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物148),

[0397] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物149),

[0398] 4-{[5-(8-氮甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物150),

[0399] 3-{[5-(8-氮甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物151),

[0400] 3-{1-乙基-4-[(3-羟基环丁基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物152),

[0401] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物153),

[0402] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物154),

[0403] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物155),

[0404] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物156),

[0405] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺

- [3.4] 辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物157),
- [0406] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物158),
- [0407] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物159),
- [0408] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物160),
- [0409] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物161),
- [0410] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物162),
- [0411] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物163),
- [0412] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物164),
- [0413] 3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物165),
- [0414] 3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物166),
- [0415] 3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物167),
- [0416] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物168),
- [0417] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物169),
- [0418] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物170),
- [0419] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物171),
- [0420] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物172),
- [0421] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-腈(化合物173),
- [0422] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物174),
- [0423] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物175),
- [0424] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物176),

- [0425] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物177),
- [0426] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-环己基-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物178),
- [0427] 4-{[1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物179),
- [0428] 4-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物180),
- [0429] 3-{[1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物181),
- [0430] 3-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物182),
- [0431] 3-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物183),
- [0432] 3-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物184),
- [0433] 3-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物185),
- [0434] 3-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物186),
- [0435] 3-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物187),
- [0436] 3-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物188),
- [0437] 3-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物189),
- [0438] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物190),
- [0439] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物191),
- [0440] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)乙酰胺(化合物192),
- [0441] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)乙酰胺(化合物193),
- [0442] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)丙酰胺(化合物194),
- [0443] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)丙酰胺(化合物

195),

[0444] 3-{[5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物196),

[0445] 3-{[5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物197),

[0446] 3-({5-[2-(乙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物198),

[0447] 3-({5-[2-(乙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物199),

[0448] 3-({1-乙基-5-[2-(丙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物200),

[0449] 3-({1-乙基-3-甲基-5-[2-(丙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物201),

[0450] N-乙基-7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物202),

[0451] N-{7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物203),

[0452] N-{7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物204),

[0453] N-{7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物205),

[0454] 4-{[5-(8-氨基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物206),

[0455] 4-{[5-(8-氨基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物207),

[0456] 4-({5-[8-(乙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物208),

[0457] 4-({5-[8-(乙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物209),

[0458] 4-({1-乙基-3-甲基-5-[8-(丙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物210),

[0459] 4-({1-乙基-5-[8-(丙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物211),

[0460] 7-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物212),

[0461] 7-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物213),

[0462] 4-{[5-(2-氮甲酰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物214),

- [0463] 4-([5-(2-氨基甲酰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 215),
- [0464] 4-([1-乙基-3-甲基-5-[2-(甲基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 216),
- [0465] 4-([1-乙基-5-[2-(甲基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 217),
- [0466] 4-([1-乙基-5-[2-(乙基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 218),
- [0467] 4-([1-乙基-5-[2-(乙基氨基甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 219),
- [0468] 3-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 220),
- [0469] 3-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 221),
- [0470] 4-([5-(8-氨基甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 222),
- [0471] 4-([1-乙基-5-[8-(甲基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 223),
- [0472] 4-([1-乙基-3-甲基-5-[8-(甲基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 224),
- [0473] 4-([1-乙基-5-[8-(乙基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 225),
- [0474] 4-([1-乙基-5-[8-(乙基氨基甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 226),
- [0475] 4-([1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 227),
- [0476] 4-([5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 228),
- [0477] 4-([1-乙基-5-[8-(2-羟基乙氧基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基)环己烷羧酸(化合物 229),
- [0478] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 230),
- [0479] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 231),
- [0480] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 232),
- [0481] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡嗪-2-基-1H-吡

唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 233),

[0482] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N- 嘧啶 -2- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 234),

[0483] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-1,2,4- 三嗪 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 235),

[0484] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-1,3- 噻唑 -2- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 236),

[0485] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-4H-1,2,4- 三唑 -4- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 237),

[0486] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-2H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 238),

[0487] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-1H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 239),

[0488] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3.4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N- 嘧啶 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 240),

[0489] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -4- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 241),

[0490] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.4] 壬 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -4- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 242),

[0491] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 243),

[0492] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -2- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 244),

[0493] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 嘧啶 -2- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 245),

[0494] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N- 嘧啶 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 246),

[0495] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-1,2,4- 三嗪 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 247),

[0496] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-1,3- 噻唑 -2- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 248),

[0497] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-4H-1,2,4- 三唑 -4- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 249),

[0498] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-2H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 250),

[0499] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-1H- 四唑 -5- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 251),

[0500] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4.4] 壬 -2- 烯 -3- 基)-N- 吡啶 -3- 基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 252),

- [0501] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物253),
- [0502] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-嘧啶-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物254),
- [0503] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-嘧啶-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物255),
- [0504] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物256),
- [0505] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1H-四唑-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物257),
- [0506] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-2H-四唑-5-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物258),
- [0507] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-4H-1,2,4-三唑-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物259),
- [0508] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1,3-噁唑-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物260),
- [0509] 1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物261),
- [0510] 1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物262),
- [0511] 1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物263),
- [0512] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-吡嗪-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物264),
- [0513] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-吡嗪-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物265),
- [0514] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物266),
- [0515] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物267),
- [0516] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸甲酯(化合物268),
- [0517] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸乙酯(化合物269),
- [0518] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸叔丁酯(化合物270),
- [0519] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物271),
- [0520] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]

- 吡啶-5-基}-N-乙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 272),
- [0521] N-环丙基-7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 273),
- [0522] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 274),
- [0523] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-环丙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 275),
- [0524] N-环丙基-7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 276),
- [0525] 1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 277),
- [0526] 5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 278),
- [0527] N-环己基-5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 279),
- [0528] N-环己基-1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 280),
- [0529] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-乙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 281),
- [0530] N-环丙基-3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 282),
- [0531] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-环丙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 283),
- [0532] N-环丙基-3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 284),
- [0533] N-乙基-3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 285),
- [0534] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-乙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 286),
- [0535] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物 287),
- [0536] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸甲酯(化合物 288),
- [0537] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物 289),
- [0538] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 290),
- [0539] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 291),

- [0540] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物292),
- [0541] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物293),
- [0542] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物294),
- [0543] 1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物295),
- [0544] N-环己基-1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物296),
- [0545] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物297),
- [0546] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物298),
- [0547] N-环己基-5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物299),
- [0548] 5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物300),
- [0549] {7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲醇(化合物301),
- [0550] (7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲醇(化合物302),
- [0551] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物303),
- [0552] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物304),
- [0553] N-环己基-5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物305),
- [0554] 5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物306),
- [0555] 1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物307),
- [0556] N-环己基-1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物308),
- [0557] 5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物309),
- [0558] 5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物310),
- [0559] 5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(1,1-二氧桥

四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物311),

[0560] N-[(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]乙酰胺(化合物312),

[0561] N-[(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]丙酰胺(化合物313),

[0562] N-({7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)丙酰胺(化合物314),

[0563] N-({7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)丙酰胺(化合物315),

[0564] N-({7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)乙酰胺(化合物316),

[0565] N-({7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)乙酰胺(化合物317),

[0566] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物318),

[0567] N-环己基-1-乙基-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物319),

[0568] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物320),

[0569] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物321),

[0570] N-环己基-1-乙基-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物322),

[0571] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物323),

[0572] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物324),

[0573] N-环己基-1-乙基-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物325),

[0574] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物326),

[0575] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物327),

[0576] N-环己基-1-乙基-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物328),

[0577] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物329),

[0578] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物330),

[0579] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物331),

[0580] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸甲酯(化合物332),

[0581] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸甲酯(化合物333),

[0582] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物334),

[0583] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物335),

[0584] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物336),

[0585] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物337),

[0586] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-胺(化合物338),

[0587] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、多晶型物或N-氧化物。

[0588] 术语“药学上可接受的”表示得到联邦或州政府的管理部门的批准或者在美国药典或其他普遍承认的药典中列举可用于哺乳动物,更具体是人。

[0589] 术语“药学上可接受的盐”表示通过形成其相应的酸或碱盐进行修饰的化合物的衍生物。药学上可接受的盐的例子包括但不限于:碱性残基(例如胺)的无机酸或有机酸盐,或者酸性残基(例如羧酸)的碱性或有机盐,等等。

[0590] 术语“药学上可接受的溶剂合物”表示与水形成的溶剂合物,例如水合物、半水合物或倍半水合物,或与药学上可接受的溶剂形成的溶剂合物,例如与常用的有机溶剂如乙醇等形成的溶剂合物。这种溶剂合物也包括在本发明的范围内。

[0591] 本发明还包括这些药物的前药。通常,这种前药是这些化合物的官能性衍生物,在体内易于转化为所需的化合物。常规的选择和制备前药的方法是已知的。

[0592] 所述化合物可在体内代谢,代谢产物也包括在本发明的范围内。

[0593] 术语“多晶型物”包括本文所述化合物的所有晶体形式和无定形形式,它们同样包括在本发明范围内。

[0594] 也考虑本发明化合物的立体异构体,不论是混合物或是纯的或基本纯的形式。本发明化合物可以在包括所有取代基的任何碳原子上具有不对称中心。因此,本发明化合物可以是对映异构体或非对映异构体的形式或者是它们的混合物。制备方法可采用外消旋物、对映异构体或非对映异构体作为原料。制备非对映异构体或对映异构体产物时,它们可通过诸如色谱或分步结晶等常规方法进行分离。

[0595] 术语“互变异构体”包括平衡存在并且易于从一种异构体形式转化为另一种异构

体形式的两种或多种结构异构体之一。某些通式 (I) 的化合物还可以是互变异构体的形式。

[0596] 术语“几何异构体”指分子式相同但几何构型不同的化合物,例如当原子或原子团在双键或其他刚性键的两侧以不同空间排列连接时的情况。

[0597] 术语“区域异构体”指分子式相同但原子连接性不同的化合物。

[0598] 术语“外消旋物”包括等量手性分子的左旋和右旋立体异构体的混合物。

[0599] 当取代基的键跨过环中连接两个原子的键时,这种取代基可键合于环上任何原子。

[0600] 在另一方面,本发明包括药物组合物,其包含至少一种所述化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、多晶型物或 N-氧化物作为活性成分,以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。本文所述的化合物可以通过任何途径给予哺乳动物,将活性化合物有效转运至适当或所需的作用部位,所述途径包括口服、鼻部、肺部、透皮或胃肠外(直肠、皮下、静脉内、尿道内、肌内、鼻内)。本发明药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂配制在一起的药学有效量的本发明化合物。药物载体、赋形剂或稀释剂的选择可根据指定的给药途径和标准药学实践进行。

[0601] 需要时,本发明和/或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、多晶型物或 N-氧化物宜与一种或多种其他化合物联用。可与本发明化合物和/或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、外消旋物、区域异构体、前药、代谢产物、多晶型物或 N-氧化物联用的其他化合物包括: β 2-激动剂、皮质类固醇、白三烯拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、趋化因子抑制剂、p38 激酶抑制剂、抗胆碱能药、抗过敏药、PAF(血小板活化因子)拮抗剂、EGFR(表皮生长因子受体)激酶抑制剂、毒蕈碱受体拮抗剂或它们的组合。

[0602] 本文所述的一种或多种 β 2-激动剂可根据本领域所述进行选择。 β 2-激动剂可包括美国专利 3,705,233 ;3,644,353 ;3,642,896 ;3,700,681 ;4,579,985 ;3,994,974 ;3,937,838 ;4,419,364 ;5,126,375 ;5,243,076 ;4,992,474 ;和 4,011,258 中描述的一种或多种化合物。

[0603] β 2-激动剂包括例如以下所列中的一种或多种:沙丁胺醇、索必它、比托特罗(biltolterol)、吡布特罗、左沙丁胺醇、妥洛特罗、特布他林、班布特罗、间羟异丙肾上腺素、非诺特罗、沙美特罗、卡莫昔罗、阿福莫特罗(arformoterol)、福莫特罗以及它们药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0604] 文中所描述的皮质类固醇可从本领域中描述的皮质类固醇中选择。皮质类固醇可包括美国专利 3,312,590 ;3,983,233 ;3,929,768 ;3,721,687 ;3,436,389 ;3,506,694 ;3,639,434 ;3,992,534 ;3,928,326 ;3,980,778 ;3,780,177 ;3,652,554 ;3,947,478 ;4,076,708 ;4,124,707 ;4,158,055 ;4,298,604 ;4,335,121 ;4,081,541 ;4,226,862 ;4,290,962 ;4,587,236 ;4,472,392 ;4,472,393 ;4,242,334 ;4,014,909 ;4,098,803 ;4,619,921 ;5,482,934 ;5,837,699 ;5,889,015 ;5,278,156 ;5,015,746 ;5,976,573 ;6,337,324 ;6,057,307 ;6,723,713 ;6,127,353 ;和 6,180,781 中描述的一种或多种化合

物。

[0605] 皮质类固醇可包括例如以下所列中的一种或多种：阿氯米松、安西奈德、阿洛米松、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、氯硫卡松、环美洒松、地夫可特、地泼罗酮、右布地奈德、二氟拉松、二氟泼尼酯、氟替卡松、氟尼缩松、卤米松、卤泼尼松、氢化可的松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、莫米松、泼尼卡酯、泼尼松龙、利美索龙、替可的松、曲安西龙、乌倍他索、罗氟奈德、GW 215864、KSR 592、ST-126、地塞米松及其药学上可接受的盐、溶剂合物。优选的皮质类固醇包括例如氟尼缩松、倍氯米松、曲安西龙、布地奈德、氟替卡松、莫米松、环索奈德和地塞米松。可能的盐或衍生物的例子包括：钠盐、磺基苯甲酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、二氢磷酸盐、棕榈酸盐、新戊酸盐或糠酸盐。在一些情况中，皮质类固醇也可以以它们的水合物形式存在。

[0606] 白三烯拮抗剂可选自例如美国专利 5,565,473、US 5,583,152、US4,859,692 或 US 4,780,469 中描述的化合物。

[0607] 白三烯拮抗剂的例子包括但不限于：孟鲁司特、扎鲁司特、普仑司特及其药学上可接受的盐。

[0608] 5-脂肪氧化酶抑制剂可选自例如美国专利 4,826,868 或 4,873,259，或者欧洲专利 EP 419049、EP 542356 或 EP 542355 中描述的化合物。例子可包括但不限于：阿曲留通、齐留通、ABT-761、芬留顿或替泊沙林。

[0609] 趋化因子抑制剂的例子包括但不限于：趋化因子受体的内源性配体或其衍生物和趋化因子受体的非肽 (non-peptidic) 低分子化合物或抗体。

[0610] 趋化因子受体的内源性配体的例子包括但不限于：MIP-1 α 、MIP-1 β 、Rantes、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP4、Eotaxin、MDC。内源性配体的衍生物的例子包括但不限于：AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 。

[0611] 趋化因子受体的抗体的例子包括但不限于：Pro-140。非肽低分子化合物的例子包括但不限于：CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR1、CXCR2、CXCR3 和 CXCR4 受体的拮抗剂和激动剂。

[0612] p38 激酶抑制剂包括 W006021848、W006016237、W006056863、W006117657 和 W006082492 中描述的化合物。上文提及的 p38 激酶抑制剂也包括可能存在的任何药学上可接受的盐。

[0613] 抗胆碱能药包括例如：塞托铵 (tiotropium) 盐，异丙托铵盐，氧托铵 (oxitropium) 盐，从 W0 02/32899 已知的化合物的盐：托品醇 (tropenol)N-甲基-2,2-二苯基丙酸盐，莨菪品碱 N-甲基-2,2-二苯基丙酸盐，莨菪品碱 N-甲基-2-氟-2,2-二苯基乙酸盐和托品醇 N-甲基-2-氟-2,2-二苯基乙酸盐；以及从 W002/32898 已知的化合物的盐：托品醇 N-甲基-3,3',4,4'-四氟齐酸盐，莨菪品碱 N-甲基-3,3',4,4'-四氟齐酸盐，莨菪品碱 N-甲基-4,4'-二氯齐酸盐，莨菪品碱 N-甲基-4,4'-二氟齐酸盐，托品醇 N-甲基-3,3'-二氟齐酸盐，莨菪品碱 N-甲基-3,3'-二氟齐酸盐，和托品醇 N-乙基-4,4'-二氟齐酸盐，它们的形式任选为水合物或溶剂合物形式。盐指除了含有上述阳离子外，还含有作为抗衡离子的单负电荷的阴离子的化合物，所述阴离子选自氯离子、溴离子和甲磺酸根离子。

[0614] 优选的抗胆碱能药包括例如噻托溴铵、异丙托溴铵、氧托溴铵、托品醇 2,2-二苯

基丙酸盐甲溴化物、莨菪品碱 2,2-二苯基丙酸盐甲溴化物、莨菪品碱 2-氟-2,2-二苯基乙酸盐甲溴化物、托品醇 2-氟-2,2-二苯基乙酸盐甲溴化物、托品醇 3,3',4,4'-四氟齐酸盐甲溴化物、莨菪品碱 3,3',4,4'-四氟齐酸盐甲溴化物、莨菪品碱 4,4'-二氯齐酸盐甲溴化物、莨菪品碱 4,4'-二氟齐酸盐甲溴化物、托品醇 3,3'-二氟齐酸盐甲溴化物、莨菪品碱 3,3'-二氟齐酸盐甲溴化物和托品醇 4,4'-二氟齐酸盐乙溴化物。

[0615] 合适的抗过敏剂包括例如依匹斯汀、西替利嗪、氮~~草~~斯汀、非索非那定、左卡巴斯汀、氯雷他定、咪唑斯汀、酮替芬、依美斯汀、二甲茛定、氯马斯汀、巴米品、六氯非尼拉敏、非尼拉敏、多西拉敏、氯酚恶胺 (chlorophenoxamine)、茶苯海明、苯海拉明、异丙嗪、依巴斯汀、地氯雷他定和美克洛嗪。优选的抗过敏剂包括例如依匹斯汀、西替利嗪、氮~~草~~斯汀、非索非那定、左卡巴斯汀、氯雷他定、依巴斯汀、地氯雷他定和咪唑斯汀。关于上述抗过敏剂还包括它们任何可能存在的药学上可接受的盐。

[0616] PAF 拮抗剂包括例如 4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3-(4-吗啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩并 [3,2-f][1,2,4] 三唑并 [4,3-a][1,4] 二氮杂~~草~~和 6-(2-氯苯基)-8,9-二氢-1-甲基-8-[(4-吗啉基)羰基]-4H,7H-环戊 [4.5] 噻吩并 [3,2-f][1,2,4] 三唑并 [4,3-a][1,4] 二氮杂~~草~~。

[0617] EGFR 激酶抑制剂包括例如 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代四氢呋喃-5-基)羰基]哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代吗啉-4-基)乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧基羰基)乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]-氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基乙基)氨基]-6-[[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基-甲氧基喹唑啉和 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]-7-甲氧基喹唑啉。关于上述 EGFR 激酶抑制剂,还包括它们可能存在的任何药学上可接受的盐。

[0618] 毒蕈碱性受体拮抗剂包括直接或间接阻断毒蕈碱胆碱能受体活化的物质。例子包括但不限于:季胺(例如溴甲胺太林、异丙托铵、丙胺太林),叔胺(例如双环胺、东莨菪碱)和三环胺(例如替仑西平)。其它毒蕈碱性受体拮抗剂包括:苯扎托品、六氢-硅杂(sila)-地芬尼多盐酸盐(HHSID 盐酸盐)、(+/-)-3-奎宁环基夹氧杂蒽-9-羧酸酯半草酸盐(QNX-半草酸盐)、替仑西平二盐酸盐、托特罗定、奥昔布宁和阿托品。

[0619] 以下实施例阐述了代表性化合物的合成方法。提供实施例是为了阐述本发明的具体方面,而非限制所附权利要求书所限定的本发明的范围。

[0620] 实验详细内容

[0621] 实施例 1a:制备 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-胺

[0622] 该化合物根据 Bioorganic and medicinal chemistry letters (生物有机和药物化学), 13, 1133-1136 (2003) 所述方法进行合成。

[0623] 实施例 1b:制备 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-胺

[0624] 该化合物根据 Chem. Pharm. Bull. 52 (9), 1098-1104 (2004) 中所述方法进行合成。

[0625] 实施例 1c:制备四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐

[0626] 该化合物根据 Tetrahedron letters, 42, 4257-4259, (2001) 中所述方法进行合成。

[0627] 实施例 1d:制备四氢-2H-噻喃-4-胺

[0628] 步骤 a:用水 (150 毫升) 和乙醇 (60 毫升) 的混合液配制四氢-4H-噻喃-4-酮 (15 克, 0.129 摩尔)、盐酸羟胺 (15.27 克, 0.219 摩尔) 和三水合乙酸钠 (30 克, 0.219 摩尔)。将该反应混合物回流约 4 小时。减压蒸发溶剂。分离出的固体化合物进行过滤和真空干燥。

[0629] 产率:15 克 (99%)

[0630] 步骤 b:用四氢呋喃 (80 毫升) 配制氢化铝锂 (6.96 克, 0.183 摩尔), 0℃逐滴加入四氢-4H-噻喃-4-酮肟 (8 克, 0.0610 摩尔) (步骤 a) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液。将该反应混合物回流约 4 小时, 用饱和氯化铵溶液猝灭。用乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物。

[0631] 产率:8 克 (粗产物) (100%)

[0632] 实施例 2:制备 {[(1-乙基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 亚甲基} 丙二酸 (propanedioate) 二乙酯

[0633] 将 5-氨基-1-乙基吡唑 (5 克, 0.0448 摩尔) 和二乙基乙氧基亚甲基丙二酸酯 (10.35 毫升, 0.0448 摩尔) 的混合物在 120℃搅拌约 1 小时。将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粘稠的油。

[0634] 产率:15 克 (粗产物) (124%)

[0635] 类似地制备以下化合物

[0636] {[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 亚甲基} 丙二酸二乙酯

[0637] ([(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基) 氨基] 亚甲基) 丙二酸二乙酯

[0638] 类似地制备以下化合物

[0639] {[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 亚甲基} 丙二酸二乙酯

[0640] 实施例 2a:制备 4-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-羧酸乙酯

[0641] 在配备蒸馏装置的圆底烧瓶中将二苯醚 (180 毫升) 在惰性气氛下加热至约 230℃ (内部温度 200-210℃), 逐滴加入 ([(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基) 氨基] 亚甲基) 丙二酸二乙酯 (85 克, 0.227 摩尔) (实施例 2) 在无水乙醇 (130 毫升) 中的溶液。将该反应混合物加热约 2 小时。蒸馏出挥发性可溶物。使该混合物冷却至 45℃, 逐滴加入甲醇 (150 毫升)。沉淀出的固体进行过滤, 用甲醇和己烷洗涤, 真空干燥。

[0642] 产率:33 克 (粗产物) (45%)

[0643] m/z: (M⁺+1) 328.10

[0644] 实施例 3:制备 4-氯-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-羧酸乙酯

[0645] 搅拌的同时, 将 {[(1-乙基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 亚甲基} 丙二酸二乙酯 (15 克, 0.0533 摩尔) (实施例 2) 和氧氯化磷 (phosphorous oxy chloride) (76.64 毫升, 0.7998 摩尔) 的混合物在氩气气氛下 110-120℃加热约 4 小时。反应混合物冷却, 然后逐滴倒入冰水中。过滤分离淡黄色固体。该固体先用冰冷的水洗涤两次, 最后用己烷洗涤, 真空干燥。

- [0646] 产率 :10 克 (70%)
- [0647] m/z : (M^+ +1) 254. 2
- [0648] 类似地制备以下化合物
- [0649] 4- 氯 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0650] 类似地制备以下化合物
- [0651] 4- 氯 -1- 乙基 -3- 甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0652] 实施例 3a :制备 4- 氯 -1-(4- 甲氧基苄基) -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0653] 使用 4- 羟基 -1-(4- 甲氧基苄基) -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯 (实施例 2a), 根据实施例 3 的方法制备标题化合物。
- [0654] m/z : (M^+ +1) 346. 09
- [0655] 实施例 4 :制备 4-(环己基氨基) -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0656] 将环己胺 (9. 07 毫升, 0. 7905 摩尔) 加入 4- 氯 -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯 (10 克, 0. 0395 摩尔) (实施例 3) 在乙腈的混合液中。110℃ 搅拌约 2 小时后, 减压去除乙腈。加水, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。用盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩得到呈褐色的固体。
- [0657] 产率 :9. 6 克 (78%)
- [0658] m/z : (M^+ +1) 317. 22
- [0659] 类似地制备以下化合物
- [0660] 1- 乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基) -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0661] m/z : (M^+ +1) 319. 26
- [0662] 1- 乙基 -4-[(4- 羟基环己基) 氨基] -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0663] m/z : (M^+ +1) 333. 06
- [0664] 4- 环丙基氨基 -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0665] m/z : (M^+ +1) 275. 0
- [0666] 4-(环丙基氨基) -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0667] 4-(环戊基氨基) -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0668] 4-(环戊基氨基) -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0669] 1-(4- 甲氧基苄基) -4-(四氢 -2H- 噻喃 -4- 基氨基) -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0670] m/z : (M^+ +1) 427. 14
- [0671] 4-(环己基氨基) -1-(4- 甲氧基苄基) -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0672] m/z : (M^+ +1) 409. 22
- [0673] 4- {[1-(叔丁氧基羰基) 哌啶 -4- 基] 氨基} -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯
- [0674] m/z : (M^+ +1) 418. 39
- [0675] 1-(4- 甲氧基苄基) -4-[(3- 甲氧基苄基) 氨基] -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯

[0676] m/z : (M^+ +1) 433. 63

[0677] 1-(4- 甲氧基苄基)-4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯

[0678] m/z : (M^+ +1) 411. 14

[0679] 4-(苄基氨基)-1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯

[0680] m/z : (M^+ +1) 417. 14

[0681] 1- 乙基 -4-(四氢 -2H- 噻喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯

[0682] 实施例 4a :制备 4- 氯 -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸

[0683] 用氢氧化钾 (0. 13 摩尔, 30 毫升水配制) 溶液处理 4- 氯 -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯 (0. 013 摩尔) (实施例 3) 的二噁烷溶液。将反应混合物搅拌约 3-4 小时并减压浓缩。用盐酸酸化至 pH 约 3-4, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 真空干燥。

[0684] 实施例 4b :制备 4- { [4-(叔丁氧基羰基) 环己基] 氨基 } -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸

[0685] 用 4- 氨基环己烷羧酸叔丁酯 (0. 026 摩尔) 处理 4- 氯 -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸 (0. 0088 摩尔) (实施例 4a) 的乙腈溶液。将该反应混合物回流约 3-4 小时。蒸去溶剂, 加水, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 干燥并减压浓缩, 得到粗产物, 通过柱色谱进行纯化。

[0686] 类似地制备以下化合物

[0687] 4- { [3-(叔丁氧基羰基) 环丁基] 氨基 } -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸

[0688] 实施例 4c :制备 4- [(1,1- 二氧桥四氢 -2H- 噻喃 -4- 基) 氨基] -1- (4- 甲氧基苄基) -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯

[0689] 用二氯甲烷 (5 毫升) 配制 1-(4- 甲氧基苄基)-4-(四氢 -2H- 噻喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯 (500 毫克, 0. 00117 摩尔) (实施例 4)。0℃, 加入间氯过苯甲酸 (600 毫克, 0. 00352 摩尔), 搅拌该混合物过夜。加水, 用二氯甲烷进行萃取。有机层用饱和碳酸氢铵洗涤, 再用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物。

[0690] 产率 :500 毫克 (93%)

[0691] m/z : (M^+ +1) 495. 16

[0692] 类似地制备以下化合物

[0693] 4- [(1,1- 二氧桥四氢 -2H- 噻喃 -4- 基) 氨基] -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯

[0694] 实施例 5 :制备 4- 环己基氨基 -1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸

[0695] 将氢氧化钠溶液 (4. 09 克, 20 毫升水中) 加入 4-(环己基氨基)-1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酸乙酯 (9. 32 克, 0. 0294 摩尔) (实施例 4) 的乙醇溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌约 14 小时, 然后升温至 60℃保持约 1 小时。加水, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。水层用盐酸 (2N) 酸化至 pH 约 4-5。所得白色固体进行过滤, 真空干燥。

[0696] 产率 :9 克粗产物 (100%)

[0697] m/z : (M^+ +1) 289. 22

- [0698] 类似地制备以下化合物
- [0699] 1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0700] m/z : (M^+ +1) 291.36
- [0701] 1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0702] m/z : (M^+ +1) 305.10
- [0703] 4-环丙基氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0704] m/z : (M^+ +1) 274.2
- [0705] 4-(环丙基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0706] 4-(环戊基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0707] 4-(环戊基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0708] 4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0709] 4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0710] m/z : (M^+ +1) 383.28
- [0711] 4-(苄基氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0712] m/z : (M^+ +1) 389.08
- [0713] 4-(环己基氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0714] 4-{[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]氨基}-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0715] m/z : (M^+ +1) 390.40
- [0716] 1-(4-甲氧基苄基)-4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0717] m/z : (M^+ +1) 405.05
- [0718] 1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸
- [0719] m/z : (M^+ +1) 383.28
- [0720] 实施例6:制备4-(环己基氨基)-1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酰胺(中间体1)
- [0721] 用二甲基甲酰胺配制4-环己基氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-羧酸(0.200克,0.0006摩尔)(实施例5)和N,0-二甲基盐酸羟胺(0.102克,0.0010摩尔)。0℃,加入羟基苯并三唑(0.162克,0.0012摩尔)和N-甲基吗啉(0.30毫升,0.0027摩尔)并将反应混合物搅拌约1小时。加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.266克,0.0012摩尔),将该反应混合物搅拌约14小时。加水,用乙酸乙酯进行萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。化合物在制备型薄层色谱上进行纯化。
- [0722] 产率:136毫克(59%)
- [0723] m/z : (M^+ +1) 332.26
- [0724] 类似地制备以下中间体
- [0725] 1-乙基-N-甲氧基-N-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,

4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 2)

[0726] $m/z : (M^+ + 1) 334. 11$

[0727] 1- 乙基 -4-[(4- 羟基环己基) 氨基] -N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 3)

[0728] $m/z : (M^+ + 1) 348. 05$

[0729] 4-(环丙基氨基) -1- 乙基 -N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 4)

[0730] $m/z : (M^+ + 1) 290. 2$

[0731] 4-(环丙基氨基) -N- 甲氧基 -N-1, 3- 三甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 5)

[0732] 4-(环戊基氨基) -1- 乙基 -N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 6)

[0733] 4-(环戊基氨基) -N- 甲氧基 -N-1, 3- 三甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 7)

[0734] 4-[(1, 1- 二氧桥四氢 -2H- 噻喃 -4- 基) 氨基] -1- 乙基 -N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 24),

[0735] $m/z : (M^+ + 1) 382. 10$

[0736] 4-(苄基氨基) -N- 甲氧基 -1-(4- 甲氧基苄基) -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺

[0737] $m/z : (M^+ + 1) 432. 10$

[0738] 4-[(1, 1- 二氧桥四氢 -2H- 噻喃 -4- 基) 氨基] -N- 甲氧基 -1-(4- 甲氧基苄基) -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺

[0739] $m/z : (M^+ + 1) 474. 06$

[0740] 4-(环己基氨基) -N- 甲氧基 -1-(4- 甲氧基苄基) -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺

[0741] $m/z : (M^+ + 1) 332. 26$

[0742] 1- 乙基 -N- 甲氧基 -4-[(3- 甲氧基苯基) 氨基] -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 23),

[0743] 4-({1- 乙基 -5-[甲氧基 (甲基) 氨甲酰基] -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 基} 氨基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 (中间体 22),

[0744] $m/z : (M^+ + 1) 433. 36$

[0745] N- 甲氧基 -1-(4- 甲氧基苄基) -4-[(3- 甲氧基苯基) 氨基] -N- 甲基 -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺

[0746] $m/z : (M^+ + 1) 448. 15$

[0747] N- 甲氧基 -1-(4- 甲氧基苄基) -N- 甲基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基) -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺

[0748] $m/z : (M^+ + 1) 426. 38$

[0749] 类似地制备以下化合物

[0750] 3-({1- 乙基 -5-[甲氧基 (甲基) 氨甲酰基] -1H- 吡啶并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 基}

氨基) 环丁烷羧酸叔丁酯

[0751] 4-({1- 乙基 -5-[甲氧基 (甲基) 氨基甲酰基]-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -4- 基 }

氨基) 环己烷羧酸叔丁酯

[0752] 实施例 6a. 制备 4-(苄基氨基)-N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺

[0753] 将三氟乙酸 (5.35 毫升, 69.6 毫摩尔) 加入 4-(苄基氨基)-N- 甲氧基 -1-(4- 甲氧基苄基)-N- 甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (3 克, 6.96 毫摩尔) (实施例 6) 的二氯乙烷 (20 毫升) 溶液中, 将该反应混合物在惰性气氛下回流约 2 小时。冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物。

[0754] 产率: 2 克 (92%)

[0755] 类似地制备以下化合物

[0756] 4-(环己基氨基)-N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺

[0757] m/z : (M^+ +1) 304.12

[0758] 实施例 6b : 制备 4-(苄基氨基)-1- 乙基 -N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (中间体 25)

[0759] 将碘乙烷 (1.52 克, 9.63 毫摩尔) 和碳酸钾 (2.214 克, 16.05 毫摩尔) 加入 4-(苄基氨基)-N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (1 克, 3.21 毫摩尔) (实施例 6a) 的二甲基甲酰胺溶液中, 将该反应混合物在 60°C 搅拌约 5 小时。冷却, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗产物在硅胶柱上进行纯化。

[0760] 产率: 0.800 克 (73%)

[0761] m/z : (M^+ +1) 340.22

[0762] 实施例 7 : 制备 4-(环己基氨基)-1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 甲醛 (中间体 8)

[0763] 将甲苯冷却至 -30 到 -35°C, 加入双 (2- 甲氧基乙氧基) 氢化铝钠 (aluminum hydride) (0.12 毫升, 0.0006 摩尔)。约 10 分钟后, 加入 4-(环己基氨基)-1- 乙基 -N- 甲氧基 -N- 甲基 -1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 羧酰胺 (0.10 克, 0.0003 摩尔) (实施例 6), 将该反应混合物搅拌约 4 小时。逐滴加入柠檬酸 (10%) 溶液以猝灭反应, 反应混合物用乙酸乙酯进行萃取。有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。化合物在制备型薄层色谱上进行纯化。

[0764] 产率: 54 毫克 (65%)

[0765] m/z : 273.23

[0766] 类似地制备以下中间体

[0767] 1- 乙基 -4-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 甲醛 (中间体 9)

[0768] m/z : (M^+ +1) 275.06

[0769] 1- 乙基 -4-[(4- 羟基环己基) 氨基]-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 甲醛 (中间体 10)

[0770] m/z : (M^+ +1) 289.06

- [0771] 4-环丙基氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体11)
- [0772] $m/z : (M^+ + 1) 231.1$
- [0773] 4-环丙基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体12)
- [0774] 4-(环戊基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体13)
- [0775] 4-(环戊基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体14)
- [0776] 1-乙基-4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体26),
- [0777] 1-(4-甲氧基苄基)-4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛
- [0778] $m/z : (M^+ + 1) 389.08$
- [0779] 4-[(1-乙基-5-甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体27),
- [0780] $m/z : (M^+ + 1) 374.35$
- [0781] 4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体28),
- [0782] $m/z : (M^+ + 1) 323.19$
- [0783] 4-(苄基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体29),
- [0784] $m/z : (M^+ + 1) 281.11$
- [0785] 4-(环己基氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛
- [0786] $m/z : (M^+ + 1) 365.31$
- [0787] 1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛
- [0788] $m/z : (M^+ + 1) 367.10$
- [0789] 类似地制备以下化合物
- [0790] 4-[(1-乙基-5-甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]环己烷羧酸叔丁酯
- [0791] 3-[(1-乙基-5-甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]环丁烷羧酸叔丁酯
- [0792] 实施例8:制备4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体15)
- [0793] 将盐酸羟胺(0.255克,0.0036摩尔)和乙酸钠(0.301克,0.0036摩尔)加入搅拌的4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(0.250克,0.0009摩尔)(实施例7)的乙醇溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌约2小时。减压去除乙醇,残留物倒入水中。然后过滤标题化合物,用水洗涤两次,最后用己烷洗涤。
- [0794] 产率:0.202克(77%)
- [0795] $m/z : (M^+ + 1) 288.31$
- [0796] 类似地制备以下中间体:
- [0797] 1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(中间体16)

- [0798] $m/z : (M^+ + 1) 290.13$
- [0799] 1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 17)
- [0800] $m/z : (M^+ + 1) 304.11$
- [0801] 4-环丙基氨基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 18)
- [0802] $m/z : (M^+ + 1) 246.1$
- [0803] 4-(环丙基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 19)
- [0804] 4-(环戊基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 20)
- [0805] 4-(环戊基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 21)
- [0806] 1-乙基-4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 30)
- [0807] 4-[(1-乙基-5-[(E)-(羟基亚氨基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体 32)
- [0808] $m/z : (M^+ + 1) 389.22$
- [0809] 4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 33)
- [0810] $m/z : (M^+ + 1) 338.22$
- [0811] 4-(苄基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟(中间体 31)
- [0812] 4-(环己基氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟
- [0813] 1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟
- [0814] $m/z : (M^+ + 1) 382.21$
- [0815] 1-(4-甲氧基苄基)-4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛肟
- [0816] $m/z : (M^+ + 1) 404.11$
- [0817] 类似地制备以下化合物
- [0818] 3-({1-乙基-5-[(Z)-(羟基亚氨基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸叔丁酯
- [0819] 4-({1-乙基-5-[(E)-(羟基亚氨基)甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸叔丁酯
- [0820] 实施例 8(a): 制备 8-亚甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷
- [0821] 将叔丁醇钾(3.230 克, 28.812 毫摩尔)和三苯膦甲基碘(10.286 克, 28.812 毫摩尔)溶解在无水四氢呋喃(30 毫升)中。使该混合物冷却至 -78°C 并在该温度下搅拌约 15 分钟。逐滴加入四氢呋喃配制的 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(3.0 克, 19.208 毫摩尔), 并在该温度下将混合物搅拌约 30 分钟, 然后升高至室温并搅拌过夜, 用乙酸乙酯和水进行萃取。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱进行纯化。
- [0822] 产率: 2.0 克 (67%)
- [0823] $m/z : (M^+ + 1) 155$
- [0824] NMR: (δ , CDCl_3): 4.66(s, 2H), 3.95(s, 4H), 2.29-2.26(t, 4H), 1.71-1.67(t, 4H)。

- [0825] 类似地制备以下化合物
- [0826] {[(3-亚甲基环丁基) 甲氧基] 甲基 } 苯
- [0827] 实施例 8(b): 制备 2-亚甲基-5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛烷
- [0828] 步骤 a: 制备 3-[(苄氧基) 甲基]-2,2-二氯环丁酮
- [0829] 根据 WO 2006/092691 中描述的方法合成标题化合物。
- [0830] 步骤 b: 制备 3-[(苄氧基) 甲基] 环丁酮
- [0831] 根据 WO 2006/092691 中描述的方法合成标题化合物。
- [0832] 步骤 c: 制备 2-[(苄氧基) 甲基]-5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛烷
- [0833] 将对甲苯磺酸 (2.0 克) 加入 3-[(苄氧基) 甲基] 环丁酮 (25.0 克, 131.6 毫摩尔) (步骤 b) 和 1,2-乙二醇 (8.98 克, 144.7 毫摩尔) 的苯溶液中, 将反应混合物进行回流, 用迪安-斯塔克 (dean-stark) 装置去除水。约 6 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用水和盐水进行洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产物, 粗产物通过柱色谱进行纯化。
- [0834] 产率: 22.0 克 (71%)
- [0835] 步骤 d: 制备 5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛-2-基甲醇
- [0836] 将钯/碳 (10%) 加入 2-[(苄氧基) 甲基]-5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛烷 (22.0 克, 94.0 毫摩尔) (步骤 c) 的甲醇溶液中, 混合物在氢气气囊下, 室温搅拌约 4 小时。通过硅藻土滤床 (celite bed) 过滤, 残留物用甲醇洗涤。合并的滤液进行减压浓缩。
- [0837] 产率: 14.0 克 (97%)
- [0838] 步骤 e: 制备 2-(溴甲基)-5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛烷
- [0839] 将二氯甲烷配制的三苯膦 (6.28 克, 24 毫摩尔) 逐滴加入 5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛-2-基甲醇 (2.3 克, 16 毫摩尔) (步骤 d) 和四溴甲烷 (6.62 克, 20 毫摩尔) 的二氯甲烷溶液中。在室温下搅拌该反应混合物约 6 小时。减压去除溶剂, 残留物用乙醚萃取。减压浓缩有机层, 得到粗产物, 粗产物通过柱色谱进行纯化。
- [0840] 产率: 1.3 克 (39.4%)
- [0841] 步骤 f: 制备 2-亚甲基-5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛烷
- [0842] 将 2-(溴甲基)-5,8-二氧杂螺 [3.4] 辛烷 (1.3 克, 6.28 毫摩尔) (步骤 e)、聚乙二醇 (PEG-600) (0.5 克), 50% 氢氧化钠水溶液 (5 毫升) 和苯的混合物回流约 12 小时。使反应混合物冷却, 用水稀释, 用乙醚萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产物, 粗产物通过柱色谱进行纯化。
- [0843] 产率: 0.26 克 (33%)
- [0844] 实施例 9: 制备 N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 1)
- [0845] 将亚甲基环戊烷 (0.073 毫升, 0.0006 摩尔) 加入用四氢呋喃配制的 4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲醛肟 (0.1 克, 0.0003 摩尔) (实施例 8) 中。在室温下搅拌该反应混合物约 5 分钟。将次氯酸钠 (5 毫升) 在约 5 分钟的时间内缓慢加入该反应混合物中, 将混合物在室温下搅拌约 5 小时。蒸发有机溶剂, 残留物用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层, 所得标题化合物通过制备型薄层色谱进行纯化。
- [0846] 产率: 40%

- [0847] m/z : (M^+ +1) 368. 36
- [0848] NMR : (δ , $CDCl_3$) : 8. 93-8. 91 (d, 1H) , 8. 11 (s, 1H) , 7. 97 (s, 1H) , 4. 49-4. 44 (q, 2H) , 3. 92-3. 89 (m, 1H) , 3. 44 (s, 2H) , 2. 20-1. 66 (m, 14H) , 1. 51-1. 48 (t, 3H) 。
- [0849] 类似地制备以下化合物
- [0850] N- 环己基 -1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3. 4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 2) ,
- [0851] 产率 :30 %
- [0852] m/z : (M^+ +1) 354. 38
- [0853] N- 环己基 -1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4. 5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 3) ,
- [0854] 产率 :28 %
- [0855] m/z : (M^+ +1) 382. 41
- [0856] 1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3. 4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-N-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 7) ,
- [0857] 产率 :28. 5 %
- [0858] m/z : (M^+ +1) 356. 10
- [0859] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4. 4] 壬 -2- 烯 -3- 基)-N-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 8) ,
- [0860] 产率 :25. 6 %
- [0861] m/z : (M^+ +1) 370. 10
- [0862] 1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4. 5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-N-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 胺 (化合物 9) ,
- [0863] 产率 :26. 1 %
- [0864] m/z : (M^+ +1) 384. 12
- [0865] 4- {[1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4. 4] 壬 -2- 烯 -3- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 基] 氨基 } 环己醇 (化合物 10) ,
- [0866] 产率 :32. 6 %
- [0867] m/z : (M^+ +1) 384. 08
- [0868] 4- {[1- 乙基 -5-(1- 氧杂 -2- 氮杂螺 [4. 5] 癸 -2- 烯 -3- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 基] 氨基 } 环己醇 (化合物 11) ,
- [0869] 产率 :33. 4 %
- [0870] m/z : (M^+ +1) 398. 09
- [0871] 4- {[1- 乙基 -5-(5- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3. 4] 辛 -6- 烯 -7- 基)-1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -4- 基] 氨基 } 环己醇 (化合物 13) ,
- [0872] 产率 :35. 3 %
- [0873] m/z : (M^+ +1) 370. 08
- [0874] 3-[4-(环己基氨基)-1- 乙基 -1H- 吡唑并 [3, 4-b] 吡啶 -5- 基]-1- 氧杂 -2, 8- 二氮杂螺 [4. 5] 癸 -2- 烯 -8- 羧酸叔丁酯 (化合物 15) ,
- [0875] 产率 :56 %

- [0876] m/z : ($M^+ - OC(CH_3)_3$) 410
- [0877] 4-{[1-乙基-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(化合物19),
- [0878] 产率:6.0%
- [0879] m/z : ($M^+ + 1$) 456.05
- [0880] N-环丙基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物29),
- [0881] 产率:21.68%
- [0882] m/z : ($M^+ + 1$) 340.2
- [0883] N-环丙基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物30),
- [0884] 产率:28.6%
- [0885] m/z : ($M^+ + 1$) 326.2
- [0886] N-环丙基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物31),
- [0887] 产率:15.87%
- [0888] m/z : ($M^+ + 1$) 312.2
- [0889] N-环戊基-1,3-二甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物32),
- [0890] 产率:28.6%
- [0891] m/z : ($M^+ + 1$) 340.1
- [0892] N-环戊基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物33),
- [0893] 产率:22%
- [0894] m/z : ($M^+ + 1$) 354.2
- [0895] N-环戊基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物34),
- [0896] 产率:23.29%
- [0897] m/z : ($M^+ + 1$) 368.1
- [0898] N-环丙基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物35),
- [0899] 产率:23.44%
- [0900] m/z : ($M^+ + 1$) 326.1
- [0901] N-环丙基-1,3-二甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物36),
- [0902] 产率:15.74%
- [0903] m/z : ($M^+ + 1$) 312.1
- [0904] N-环丙基-1,3-二甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物37),

- [0905] 产率:18.11%
- [0906] m/z : (M^+ +1) 340.1
- [0907] N-环戊基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物38),
- [0908] 产率:32.3%
- [0909] m/z : (M^+ +1) 340.1
- [0910] N-环戊基-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物39),
- [0911] 产率:31%
- [0912] m/z : (M^+ +1) 354.2
- [0913] 1-(4-甲氧基苄基)-N-(3-甲氧基苯基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物41),
- [0914] 产率:21%
- [0915] m/z : (M^+ +1) 484.06
- [0916] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物47),
- [0917] 产率:19%
- [0918] m/z : (M^+ +1) 381.16
- [0919] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物48),
- [0920] 产率:65%
- [0921] m/z : (M^+ +1) 379.23
- [0922] 1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物55),
- [0923] 产率:59%
- [0924] m/z : (M^+ +1) 534.19
- [0925] 7-[1-(4-甲氧基苄基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物57),
- [0926] 产率:48%
- [0927] m/z : (M^+ +1) 473.22
- [0928] N-环己基-1-乙基-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物80),
- [0929] 产率:65%
- [0930] m/z : (M^+ +1) 420.21
- [0931] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物83),
- [0932] 产率:37%
- [0933] m/z : (M^+ +1) 469.42
- [0934] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]

吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物 87),

[0935] 产率:26%

[0936] m/z : (M^+ +1) 483. 39

[0937] N-环己基-1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 91),

[0938] 产率:72%

[0939] m/z : (M^+ +1) 460. 35

[0940] 1-乙基-N-(3-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 94),

[0941] 产率:16%

[0942] m/z : (M^+ +1) 392. 17

[0943] 5-{2-[(苄氧基)甲基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基}-1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 97),

[0944] 产率:47%

[0945] m/z : 568. 19 (M^+ +1)

[0946] 1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 100),

[0947] 产率:37%

[0948] m/z : (M^+ +1) 476. 34

[0949] 1-(4-甲氧基苄基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 102),

[0950] 产率:42%

[0951] m/z : (M^+ +1) 462. 17

[0952] 1-(4-甲氧基苄基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 110),

[0953] 产率:38%

[0954] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物 112),

[0955] 产率:20%

[0956] m/z (M^+ +1) 454. 2

[0957] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物 113)

[0958] 产率:19%

[0959] m/z (M^+ +1) 454. 2

[0960] 类似地制备以下化合物

[0961] N-环己基-1-乙基-5-(1,8,11-三氧杂-2-氮杂二螺[4.1.4.1]十二-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺,

[0962] N-苄基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺,

- [0963] 3-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸叔丁酯,
- [0964] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺((化合物114),
- [0965] 1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物136),
- [0966] 1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物137),
- [0967] 1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物138),
- [0968] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物139),
- [0969] N-环己基-1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物140),
- [0970] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物141),
- [0971] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物157),
- [0972] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物158),
- [0973] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物159),
- [0974] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(化合物266),
- [0975] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸甲酯(化合物268),
- [0976] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸乙酯(化合物269),
- [0977] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸叔丁酯(化合物270),
- [0978] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物287),
- [0979] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸甲酯(化合物288),
- [0980] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯(化合物289),
- [0981] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(化合物330),
- [0982] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮

杂螺 [4.5] 癸-2-烯-8-羧酸乙酯 (化合物 331),

[0983] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺 [4.5] 癸-2-烯-8-羧酸甲酯 (化合物 332),

[0984] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺 [4.5] 癸-2-烯-8-羧酸甲酯 (化合物 333),

[0985] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺 [4.5] 癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (化合物 334),

[0986] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺 [4.5] 癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (化合物 335),

[0987] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺 [3.4] 辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 336),

[0988] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 337)。

[0989] 实施例 10: 制备 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4,5-二氢异噁唑-5-羧酸甲酯

[0990] 根据实施例 9 的方法制备标题化合物。

[0991] 产率: 54%

[0992] m/z : (M^+) 444. 45

[0993] 类似地制备以下化合物

[0994] 3-[4-(环戊基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4,5-二氢异噁唑-5-羧酸甲酯

[0995] {3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-4,5-二氢异噁唑-5,5-二基} 二甲醇

[0996] 实施例 11: 制备 2-{3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-5-(羟甲基)-4,5-二氢异噁唑-5-基} 乙醇

[0997] 将硼氢化钠 (14 毫克, 0. 00036 摩尔) 加入用四氢呋喃 (5 毫升) 配制的 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4,5-二氢异噁唑-5-羧酸甲酯 (80 毫克, 0. 00018 摩尔) (实施例 10) 中。加入甲醇 (2 滴), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵溶液猝灭, 用乙酸乙酯稀释, 用盐水萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。粗产物用柱色谱进行纯化。

[0998] 产率: 70 毫克 (98%)

[0999] m/z : (M^+) 388. 28

[1000] NMR (δ , $CDCl_3$): 8. 77-8. 75 (d, 1H), 8. 13 (s, 1H), 7. 97 (s, 1H), 4. 47-4. 44 (q, 2H), 3. 95-3. 74 (m, 5H), 3. 60-3. 37 (m, 2H), 2. 11-1. 36 (m, 15H)

[1001] 类似地制备以下化合物

[1002] 2-{3-[4-(环戊基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-5-(羟甲基)-4,5-二氢异噁唑-5-基} 乙醇

[1003] 实施例 12: 制备 (3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-基]-5-{2-[(甲磺酰基)氧]乙基}-4,5-二氢异噁唑-5-基) 甲基甲磺酸酯

[1004] 用二氯甲烷和氯仿 (10 毫升:10 毫升) 的混合液配制 2-{3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-(羟甲基)-4,5-二氢异噁唑-5-基}乙醇 (150 毫克, 0.00038 摩尔) (实施例 11)。0℃, 加入三乙胺 (0.153g, 0.001513 摩尔) 和甲磺酰氯 (0.173 克, 0.001513 摩尔)。将反应混合物在 0℃ 搅拌约 2 小时。混合物用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液洗涤。有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。

[1005] 产率: 280 毫克 (粗产物)

[1006] 类似地制备以下化合物

[1007] {3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢异噁唑-5,5-二基}双(甲基)二甲磺酸酯

[1008] 实施例 13: 制备 N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-7-硫杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 4)

[1009] 用二甲基甲酰胺 (5 毫升) 配制 (3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-{2-[(甲磺酰基)氧]乙基}-4,5-二氢异噁唑-5-基) 甲基甲磺酸酯 (280 毫克, 0.00051 摩尔) (实施例 12)。加入硫化钠纳米水合物 (nanohydrate) (372 毫克, 0.0015 摩尔)。将该反应混合物在 90-100℃ 回流过夜。加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯 (40%) 的己烷溶液, 通过制备型薄层色谱进行纯化。

[1010] 产率: 100 毫克 (65%)

[1011] m/z: (M⁺+1) 386.32

[1012] NMR (δ, CDCl₃): 8.84-8.83 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.90-4.44 (q, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.56-2.97 (m, 6H), 2.42-1.25 (m, 14H)。

[1013] 类似地制备以下化合物

[1014] N-环己基-1-乙基-5-(5-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 6),

[1015] 产率: 14.6%

[1016] m/z: (M⁺+1) 372.16

[1017] 实施例 14: 制备 N-环己基-1-乙基-5-(7-氧桥-1-氧杂-7-硫杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (化合物 5)

[1018] 用甲醇配制 N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-7-硫杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺 (70 毫克, 0.00018 摩尔) (实施例 13), 搅拌约 5 分钟。加水 (1 毫升)。加入高碘酸钠 (38 毫克, 0.00018 摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌约 5 小时。过滤, 残留物用二氯甲烷洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。采用乙酸乙酯 (60%) 的己烷溶液, 通过制备型薄层色谱进行纯化。

[1019] 产率: 68.5%

[1020] m/z: (M⁺+1) 402.26

[1021] NMR (δ, CDCl₃): 8.69-8.67 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.48-4.45 (q, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 3H), 3.15-3.11 (m, 3H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.14-1.46 (m, 13H)。

[1022] 实施例 15: 制备 N-环己基-5-(2,2-二氧桥-5-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.4]

辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物14)

[1023] 用二氯甲烷配制 N-环己基-1-乙基-5-(5-氧杂-2-硫杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(70 毫克, 0.00018 摩尔)(实施例 13)。0℃加入间氯过苯甲酸(48 毫克, 0.00028 摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。用水萃取。有机层用氢氧化钠溶液(1N, 10 毫升)和盐水进行洗涤。真空浓缩。通过制备型薄层色谱纯化得到的标题化合物。

[1024] 产率: 28%

[1025] m/z : (M^+ +1) 403.98

[1026] NMR(δ , $CDCl_3$): 8.96(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.02(s, 1H), 4.68-4.64(d, 2H), 4.60-4.55(q, 2H), 4.45-4.42(d, 2H), 3.97-3.93(m, 3H), 2.15-1.45(m, 10H), 1.42-1.08(m, 3H)。

[1027] 实施例 16: 制备 N-环己基-5-(1,7-二氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物12)

[1028] 用无水四氢呋喃配制 2-{3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-(羟甲基)-4,5-二氢异噁唑-5-基}乙醇(150 毫克, 0.00038 摩尔)(实施例 11), 三苯膦(132 毫克, 0.00050 摩尔)和琥珀酰亚胺(42 毫克, 0.00042 摩尔)。逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(0.115 毫升, 0.00058 摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂。所得粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1029] 产率: 42%

[1030] m/z : (M^+ +1) 370.06

[1031] NMR(δ , $CDCl_3$): 10.03(s, 1H), 8.10-8.03(d, 2H), 4.83-4.13(q, 2H), 4.10-3.99(m, 3H), 3.82-3.80(d, 1H), 3.55-3.53(d, 2H), 2.66-2.11(m, 2H), 1.7-1.25(m, 10H), 0.89-0.82(m, 3H)。

[1032] 类似地制备以下化合物

[1033] N-环戊基-5-(1,7-二氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物40),

[1034] 产率: 26%

[1035] m/z : (M^+ +1). 356.1

[1036] 实施例 17: 制备 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物16)

[1037] 将 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(100 毫克, 0.251 毫摩尔)(实施例 9)溶解在二氯甲烷中并将该反应混合物冷却至 5℃。加入氯铬酸吡啶鎓(108 毫克, 0.502 毫摩尔), 将反应混合物在同一温度下搅拌约 5 分钟。升高至室温并在室温下搅拌约 16 小时。用二氯甲烷进行稀释, 用硅藻土进行过滤。合并有机层, 浓缩, 采用乙酸乙酯通过制备型薄层色谱进行纯化。

[1038] 产率: 50 毫克 (50%)

[1039] m/z : (M^+ +1) 396.00

[1040] NMR(δ , $CDCl_3$): 8.15(s, 1H), 8.07(s, 1H), 4.60-4.57(q, 2H), 4.46-4.44(m, 1H), 3.22(s, 2H), 2.64-2.40(m, 6H), 2.17-2.12(m, 2H), 1.85-1.81(m, 4H), 1.71-1.69(m, 2H),

1.69-1.42(m, 5H)。

[1041] 类似地制备以下化合物

[1042] 4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物20)

[1043] 产率:5.0%

[1044] m/z :(M^+ +1)367.97

[1045] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物21)

[1046] 产率:9.6%

[1047] m/z :(M^+ +1)381.95

[1048] 实施例18:制备4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(化合物17)

[1049] 用乙腈配制4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己酮(0.025克,0.063毫摩尔)(实施例17)、盐酸羟胺(0.008克,0.126毫摩尔)和碳酸钾(0.043克,0.315毫摩尔)并将该反应混合物在室温下搅拌约6小时。减压去除过量溶剂,分离的固体用乙烷洗涤,真空干燥。

[1050] 产率:60%

[1051] m/z :(M^+ +1)411.15

[1052] NMR(δ , $CDCl_3$):8.25(s, 1H), 8.23(s, 1H), 4.41-4.32(q, 2H), 4.31-4.30(m, 1H), 3.20-3.17(m, 2H), 2.94-2.90(m, 1H), 2.39-2.31(m, 3H), 2.17-2.13(m, 2H), 1.77-1.39(m, 15H)。

[1053] 实施例19:制备5-(溴甲基)-3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢异噁唑-5-羧酸乙酯

[1054] 用二氯甲烷:氯仿混合液(10毫升:5毫升)配制4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(200毫克,0.0006摩尔)(实施例8)。加入2-(溴甲基)丙烯酸乙酯(0.2毫升,0.00103摩尔)。逐滴加入次氯酸钠(2.5毫升)。将反应混合物搅拌过夜。加水,混合物用氯仿萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。所得粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1055] 产率:66%

[1056] m/z :(M^+ +1)479.97

[1057] 实施例20:制备{5-(溴甲基)-3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲醇

[1058] 用四氢呋喃(15毫升)配制5-(溴甲基)-3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢异噁唑-5-羧酸乙酯(200毫克,0.0004摩尔)(实施例19)。分批加入硼氢化钠(31毫克,0.0008摩尔)。将反应混合物搅拌过夜。用饱和氯化铵溶液猝灭。去除有机溶剂。加水,混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。所得粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1059] 产率:65.7%

[1060] m/z :(M^+ +1)437.94

[1061] 实施例 21: 制备 N-环己基-5-(2,5-二氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 28)

[1062] 将 {5-(溴甲基)-3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢异噁唑-5-基} 甲醇 (110 毫克, 0.00025 摩尔) (实施例 20) 溶解在乙醇 (10 毫升) 中。加水 (2 毫升), 再加入氢氧化钾 (20 毫克, 0.00050 摩尔)。将该反应混合物在回流温度下搅拌过夜。减压去除溶剂, 加水, 混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。所得粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1063] 产率: 28%

[1064] m/z : (M^+ +1) 356.07

[1065] NMR (δ , $CDCl_3$): 8.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.06-5.04 (d, 2H), 4.80-4.78 (d, 2H), 4.55-4.49 (q, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.15-1.26 (m, 13H)。

[1066] 实施例 22: 制备 N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐(化合物 18)

[1067] 将乙醇盐酸 (25 毫升) 加入 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯 (700 毫克, 0.00148 摩尔) (实施例 9) 中。该反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂。形成白色固体沉淀, 真空下干燥。

[1068] 产率: 96%

[1069] m/z : (M^+ +1) 383.02

[1070] NMR (δ , D_2O): 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.33-4.27 (q, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.34-3.22 (m, 4H), 2.11-1.41 (m, 14H), 1.36-1.32 (m, 3H)。

[1071] 实施例 23: 制备 N-环己基-5-[8-(2,2-二甲基丙酰基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡唑并[[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 23)

[1072] 用二氯甲烷 (10 毫升) 配制 N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐 (70 毫克, 0.00016 摩尔) (实施例 22)。0°C 加入三乙胺 (0.07 毫升, 0.00050 摩尔) 和新戊酰氯 (0.030 毫升, 0.00025 摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 用盐水萃取, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。所得粗产物通过制备型薄层色谱进行纯化。

[1073] 产率: 66%

[1074] m/z : (M^+ +1) 467.15

[1075] NMR (δ , $CDCl_3$): 9.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 4.56-4.50 (q, 2H), 4.11-4.08 (d, 2H), 3.9 (s, 1H), 3.53-3.4 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.14-1.7 (m, 4H), 1.6-1.5 (m, 13H), 1.51-1.2 (m, 9H)。

[1076] 类似地制备以下化合物

[1077] N-环己基-1-乙基-5-{8-[(三氟甲基)磺酰基]-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 24),

[1078] 产率: 29%

[1079] m/z : (M^+ +1) 515.02

[1080] N-环己基-1-乙基-5-[8-(乙基磺酰基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]

癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物25),

[1081] 产率:50%

[1082] m/z : (M^+ +1) 475. 12

[1083] 5-(8-乙酰基-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物27),

[1084] 产率:70%

[1085] m/z : (M^+ +1) 425. 11

[1086] 实施例24:制备N-环己基-5-[8-(环丙基甲基)-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物26)

[1087] 用二甲基甲酰胺(5毫升)配制N-环己基-1-乙基-5-(1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺盐酸盐(70毫克,0.00016摩尔)(实施例22)。加入碳酸钾(69毫克,0.00050摩尔)和环丙烷甲基氯化物(0.20毫升,0.000021摩尔)。该反应混合物在70-80℃搅拌过夜。加水,混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。所得粗产物通过制备型薄层色谱进行纯化。

[1088] 产率:27%

[1089] m/z : (M^+ +1) 437. 16

[1090] NMR(δ , $CDCl_3$): 8.72(s, 1H), 8.1(s, 1H), 7.9(s, 1H), 4.50-4.44(q, 2H), 3.9(s, 1H), 3.34-3.31(d, 2H), 3.0(bs, 2H), 2.7(bs, 2H), 2.25-1.25(m, 20H), 0.72(s, 2H), 0.34(s, 2H)。

[1091] 实施例25:制备3-[1-乙基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物22)

[1092] 将4-{[1-乙基-5-(1,9,12-三氧杂-2-氮杂二螺[4.2.4.2]十四-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己醇(0.040g,0.087摩尔)(实施例9)溶解在二氯甲烷中并使该混合物冷却至5℃。约1小时内逐滴加入三氟乙酸(0.050g,0.439毫摩尔)。加水(0.1毫升),混合物在室温下剧烈搅拌约6小时。用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,通过柱色谱进行纯化。

[1093] 产率:57.5%

[1094] m/z : (M^+ +1) 411. 98

[1095] NMR(δ , $CDCl_3$): 9.47(bs, 1H), 8.13(s, 1H), 8.05(s, 1H), 4.58-4.52(m, 2H) 4.00(s, 1H), 3.84-3.83(d, 1H), 3.64(s, 1H), 3.37(s, 2H), 2.86-2.77(m, 2H), 2.44-2.40(d, 2H), 2.33-2.29(d, 4H), 2.15-2.08(m, 5H), 1.68-1.53(m, 6H)。

[1096] 类似地制备以下化合物

[1097] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物46),

[1098] 产率:28%

[1099] m/z : (M^+ +1) 398. 14

[1100] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(化合物81),

[1101] 产率:69%

[1102] m/z : (M^+ +1) 396. 24

[1103] 3-[1-(4- 甲氧基苄基)-4-(四氢-2H- 吡喃-4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5- 基]-1- 氧杂-2- 氮杂螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 酮 (化合物 92),

[1104] 产率 :48%

[1105] m/z : (M^+ +1) 490. 10

[1106] 实施例 26 : 制备 (顺或反)) 3-[4-(环己基氨基)-1- 乙基-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5- 基]-1- 氧杂-2- 氮杂螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 醇 (化合物 42) 和 (顺或反) 3-[4-(环己基氨基)-1- 乙基-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5- 基]-1- 氧杂-2- 氮杂螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 醇 (化合物 43)

[1107] 将 甲 醇 配 制 的 3-[4-(环 己 基 氨 基)-1- 乙 基-1H- 吡 唑 并 [3,4-b] 吡 啶-5- 基]-1- 氧 杂-2- 氮 杂 螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 酮 (100 毫克, 0.000253 摩尔) (实施例 25) 冷却至 -78°C , 按顺序加入氯化铈 (187 毫克, 0.00075 摩尔) 和硼氢化钠 (28 毫克, 0.00075 摩尔)。将该反应混合物在 -78°C 搅拌约 2-3 小时。用 5% 盐酸和盐水进行猝灭。该反应混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗产物。通过制备型薄层色谱分离标题化合物。

[1108] 化合物 42, 产率 :15%, HPLC 纯度 -97.81%

[1109] 化合物 43, 产率 :10%, HPLC 纯度 -93.86%

[1110] m/z : (M^+ +1) 398. 21

[1111] 化 合 物 42, NMR (δ , CDCl_3) 8.90-8.88 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.26-1.42 (m, 21H)

[1112] 化 合 物 43, NMR (δ , CDCl_3) 8.91-8.90 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H) 3.89-3.64 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.16-1.25 (m, 21H)

[1113] 类似地制备以下化合物

[1114] (顺或反) 3-[1- 乙基-4-(四氢-2H- 吡喃-4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5- 基]-1- 氧杂-2- 氮杂螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 醇 (化合物 45)

[1115] 产率 :28%

[1116] HPLC 纯度 :99.59%

[1117] m/z : (M^+ +1) 400. 22

[1118] (顺或反) 3-[1- 乙基-4-(四氢-2H- 吡喃-4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5- 基]-1- 氧杂-2- 氮杂螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 醇 (化合物 98)

[1119] 产率 :35%

[1120] HPLC 纯度 :96.94

[1121] m/z : (M^+ +1) 400. 22

[1122] 类似地制备以下化合物

[1123] 3-{4-[(1,1- 二氧桥四氢-2H- 噻喃-4- 基) 氨基]-1- 乙基-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5- 基}-1- 氧杂-2- 氮杂螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 醇 (化合物 148)

[1124] 3-{4-[(1,1- 二氧桥四氢-2H- 噻喃-4- 基) 氨基]-1- 乙基-3- 甲基-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5- 基}-1- 氧杂-2- 氮杂螺 [4.5] 癸-2- 烯-8- 醇 (化合物 160)

[1125] 3-[1- 乙基-3- 甲基-4-(四氢-2H- 吡喃-4- 基氨基)-1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡

啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物165)

[1126] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(化合物172)

[1127] 实施例27:制备9-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1,7-二氧杂-8-氮杂二螺[2.2.4.2]十二-8-烯-2-腈

[1128] 将苄基三乙基氯化铵(23毫克,0.00001摩尔)加入50%氢氧化钾溶液和四氢呋喃(10毫升)的混合物中,并使该混合物冷却至0℃。将氯乙腈(0.020毫升,0.00026摩尔)和四氢呋喃配制的3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-酮(100毫克,0.00025摩尔)(实施例25)加入该反应混合物中。室温下搅拌约4小时,加水。该反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物通过制备型薄层色谱进行纯化。

[1129] 产率:80毫克(72%)

[1130] m/z : (M^+ +1) 435.12

[1131] 实施例28:制备(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物95)和(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物96)

[1132] 将溴化锂(23毫克,0.0002摩尔)加入二甲基甲酰胺(0.17毫升)、乙腈(0.17毫升)和水(1.2毫升)的混合液中。约15分钟后加入9-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-5-基]-1,7-二氧杂-8-氮杂二螺[2.2.4.2]十二-8-烯-2-腈(80毫克,0.00018摩尔)(实施例27),将该反应混合物在90℃加热约10-12小时。蒸发乙腈,加水,用乙酸乙酯萃取反应混合物。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物。通过制备型薄层色谱分离标题化合物。

[1133] 化合物95产率:10.25%手性纯度99.69%

[1134] 化合物96产率:13%手性纯度99.81%

[1135] m/z : (M^+ +1) 426.20

[1136] 化合物95(δ , $CDCl_3$) NMR 8.95-8.94(d, 1H), 8.17(s, 1H), 7.98(s, 1H), 4.51-4.45(q, 2H), 3.93-3.92(m, 1H), 3.31(s, 2H), 2.56(m, 1H), 2.20-2.13(m, 4H), 1.95-1.89(m, 2H), 1.84-1.7(m, 6H), 1.70-1.55(m, 6H), 1.51-1.48(t, 3H)

[1137] 化合物96(δ , $CDCl_3$) NMR 8.91-8.89(d, 1H), 8.11(s, 1H), 7.97(s, 1H), 4.49-4.439(q, 2H), 3.92(m, 1H), 3.25(s, 1H), 2.42(m, 1H), 2.17-2.66(m, 4H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.68-1.61(m, 6H), 1.54-1.49(m, 6H), 1.47-1.41(t, 3H)

[1138] 实施例29:制备5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-胺(化合物49)

[1139] 将1-(4-甲氧基苄基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啉-4-胺(1.8克,4毫摩尔)(实施例9)溶解在三氟乙酸(4.56克,40毫摩尔)中,并将该反应混合物在氮气气氛、室温下搅拌约4小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,逐滴加入碳酸氢钠。用乙酸乙酯萃取,有机层用水、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1140] 产率:1.5 克 (87%)

[1141] m/z : ($M^+ + 1$) 328.56

[1142] NMR (δ , $CDCl_3$) 9.14 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.68-3.65 (t, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.92-1.89 (d, 1H), 1.65-1.15 (m, 8H)

[1143] 类似地制备以下化合物

[1144] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 101)

[1145] 产率:32%

[1146] m/z : 356.14 ($M^+ + 1$)

[1147] 实施例 30:制备 5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 56)

[1148] 将 1,1,1-三氟-2-碘乙烷(0.07 克,0.33 毫摩尔)和碳酸钾(0.125 克,0.9 毫摩尔)加入 5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.1 克,0.3 毫摩尔)(实施例 29)的二甲基甲酰胺溶液中,并将该反应混合物在 80°C 加热约 3 小时。用水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1149] 产率:0.046 克 (37%)

[1150] m/z : ($M^+ + 1$) 410.18

[1151] NMR (δ , $CDCl_3$) 9.11 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, 2H), 3.66-3.63 (d, 2H), 3.61-3.58 (d, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.89-1.25 (m, 6H)。

[1152] 类似地制备以下化合物

[1153] 1-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 50),

[1154] 产率:21%

[1155] m/z : ($M^+ + 1$) 342.18

[1156] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 51),

[1157] 产率:26%

[1158] m/z : ($M^+ + 1$) 424.56

[1159] 1-(环丙基甲基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 58),

[1160] 产率:22%

[1161] m/z : ($M^+ + 1$) 382.18

[1162] 1-丁基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 59),

[1163] 产率:20%

[1164] m/z : ($M^+ + 1$) 384.20

[1165] 1-(1-甲基乙基)-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物60),

[1166] 产率:24%

[1167] m/z : (M^+ +1) 370. 17

[1168] 5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物61),

[1169] 产率:20%

[1170] m/z : (M^+ +1) 370. 17

[1171] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物62),

[1172] 产率:38%

[1173] m/z : (M^+ +1) 438. 17

[1174] 1-环戊基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物71),

[1175] 产率:17%

[1176] m/z : (M^+ +1) 424. 23

[1177] 1-(环丙基甲基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物72),

[1178] 产率:18%

[1179] m/z : (M^+ +1) 410. 20

[1180] 1-(1-甲基乙基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物73),

[1181] 产率:20%

[1182] m/z : (M^+ +1) 398. 25

[1183] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物74),

[1184] 产率:20%

[1185] m/z : (M^+ +1) 398. 18

[1186] 1-环戊基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物75),

[1187] 产率:28%

[1188] m/z : (M^+ +1) 410. 20

[1189] 1-(环丙基甲基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物76),

[1190] 产率:32%

[1191] m/z : (M^+ +1) 396. 17

[1192] 1-(1-甲基乙基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物77),

[1193] 产率:25%

[1194] $m/z : (M^+ + 1) 384.22$

[1195] 5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1-丙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物78),

[1196] 产率:28%

[1197] $m/z : (M^+ + 1) 384.22$

[1198] 1-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物79),

[1199] 产率:17%

[1200] $m/z : (M^+ + 1) 356.16$

[1201] 5-{2-[(苄氧基)甲基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基}-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物103),

[1202] 产率:52%

[1203] $m/z : 476.14 (M^+ + 1)$ 。

[1204] 实施例31:制备1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物82)

[1205] 用二氯甲烷配制4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(950毫克,0.00196摩尔)(实施例9)。0℃,加入三氟乙酸(10毫升),将该反应混合物在室温下搅拌约2小时。用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠溶液碱化。分离有机层,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物。

[1206] 产率:550毫克(74%)

[1207] $m/z : (M^+ + 1) 369.18$

[1208] NMR(δ , $CDCl_3$) 9.03-9.015(d, 1H), 8.13(s, 1H), 7.966(s, 1H), 4.50-4.45(q, 2H), 4.12(s, 1H), 3.45(s, 2H), 3.24-3.21(2H, d), 2.93-1.72(m, 14H), 1.52-1.48(t, 3H)

[1209] 类似地制备以下化合物

[1210] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物86)

[1211] 产率:65%

[1212] $m/z : (M^+ + 1) 383.35$

[1213] 实施例32:制备N-(1-环戊基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物63)

[1214] 用乙腈配制1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(70毫克,0.0018摩尔)(实施例31),加入碳酸钾(126毫克,0.0009摩尔)和环戊基溴(0.020毫升,0.0002摩尔)。将该反应混合物在回流温度下搅拌过夜。去除乙腈,向残留物中加水。用乙酸乙酯进行萃取,用盐水进行洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,粗产物通过制备型薄层色谱进行纯化。

[1215] 产率:25毫克(32%)

[1216] $m/z : (M^+ + 1) 437.23$

[1217] NMR(δ , $CDCl_3$) 9.06(d, 1H), 8.13(1H, s), 7.95(s, 1H), 4.50-4.45(q, 2H), 3.22(s,

2H), 3.01 (m, 1H), 1.97-1.25 (m, 27H), 1.51-1.48 (t, 3H)

[1218] 类似地制备以下化合物

[1219] 1-乙基-N-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 52)

[1220] 产率:24%

[1221] m/z : (M⁺+1) 447.17

[1222] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 53)

[1223] 产率:28%

[1224] m/z : (M⁺+1) 425.21

[1225] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 54)

[1226] 产率:28%

[1227] m/z : (M⁺+1) 411.18

[1228] N-(1-丁基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 64)

[1229] 产率:32%

[1230] m/z : (M⁺+1) 425.28

[1231] 2-(4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)乙醇(化合物 65)

[1232] 产率:22%

[1233] m/z : (M⁺+1) 413.20

[1234] N-[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 66)

[1235] 产率:38%

[1236] m/z : (M⁺+1) 423.20

[1237] 1-乙基-N-[1-(1-甲基乙基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 67)

[1238] 产率:34%

[1239] m/z : (M⁺+1) 411.25

[1240] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 68)

[1241] 产率:34%

[1242] m/z : (M⁺+1) 411.25

[1243] N-(1-环戊基哌啶-4-基)-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 69)

[1244] 产率:30%

[1245] m/z : (M⁺+1) 451.27

[1246] 1-乙基-N-[1-(1-甲基乙基)哌啶-4-基]-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]

癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 70)

[1247] 产率:32%

[1248] m/z : (M^+ +1) 425. 21

[1249] 1-乙基-N-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]

癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 84)

[1250] 产率:9%

[1251] m/z : (M^+ +1) 411. 41

[1252] 1-乙基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]

癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 85)

[1253] 产率:7%

[1254] m/z : (M^+ +1) 397. 24

[1255] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(1-丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 88)

[1256] 产率:32%

[1257] m/z : (M^+ +1) 425. 24

[1258] N-[1-(环丙基甲基)哌啶-4-基]-1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]

癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 89)

[1259] 产率:37%

[1260] m/z : (M^+ +1) 437. 26

[1261] 2-(4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)乙醇(化合物 90)

[1262] 产率:38%

[1263] m/z : (M^+ +1) 427. 25

[1264] 实施例 33:制备苄基 3-亚甲基环丁基醚

[1265] 步骤 a:制备[3-(苄氧基)环丁基]甲醇

[1266] 将 3-(苄氧基)环丁烷羧酸(2.5 克,11.36 毫摩尔)的四氢呋喃溶液加入硼氢化钠(0.52 克,13.63 毫摩尔)的四氢呋喃溶液中。0℃将碘(1.44 克,5.68 毫摩尔)的四氢呋喃溶液加入该溶液中,约 15 分钟后,将该混合物室温搅拌约 2 小时。用稀盐酸猝灭,用乙酸乙酯萃取。有机层用稀氢氧化钠溶液和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物。

[1267] 产率:1.1 克(50%)

[1268] 步骤 b:制备[3-(苄氧基)环丁基]甲基甲磺酸酯

[1269] 0℃,将甲磺酰氯(0.16 克,1.1 毫摩尔)和三乙胺(0.26 克,2.6 毫摩尔)加入[3-(苄氧基)环丁基]甲醇(0.25 克,1.3 毫摩尔)(步骤 a)的二氯甲烷溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌约 2 小时。用二氯甲烷稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物。

[1270] 产率:0.27 克(14%)

[1271] 步骤 c:制备苄基 3-亚甲基环丁基醚

[1272] 将碘化钠(0.45 克,3 毫摩尔)和 1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯(0.304

克,2 毫摩尔)加入搅拌的[3-(苄氧基)环丁基]甲基甲磺酸酯(0.27 克,1 毫摩尔)(步骤 b)的二甲氧基乙烷溶液中并将该反应混合物回流约 2 小时。冷却至室温后,用乙醚和水搅拌约 10 分钟。分离醚层,水层用醚洗涤。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物在硅胶上纯化。

[1273] 产率:0.050 克(39.6%)

[1274] 实施例 34:制备 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 44)

[1275] 步骤 a:制备 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 111)

[1276] 根据实施例 9 的方法制备标题化合物。

[1277] 产率:0.40 克(75%)

[1278] m/z : (M^+ +1) 554.0

[1279] 步骤 b:制备 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

[1280] 将三氟乙酸(0.41 克,3.61 毫摩尔)加入 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.4 克,0.72 毫摩尔)(步骤 a)的二氯乙烷(5 毫升)溶液中,将该反应混合物在惰性气氛下回流约 2 小时。冷却,用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物。

[1281] 产率:0.21 克(45%)

[1282] 步骤 c:制备 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 44)

[1283] 将碘乙烷(0.227 克,1.45 毫摩尔)和碳酸钾(0.2 克,1.45 毫摩尔)加入 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.21 克,0.48 毫摩尔)(步骤 b)的二甲基甲酰胺溶液中并将该反应混合物在 60°C 搅拌约 5 小时。冷却,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物在硅胶柱上进行纯化。

[1284] 产率:0.055 克(25%)

[1285] m/z : (M^+ +1) 462.18

[1286] NMR: (δ , $CDCl_3$) 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.37-7.29(m, 5H), 4.52-4.48(m, 4H), 4.3-4.03(m, 1H), 4.17(s, 1H), 4.07-4.01(m, 2H), 3.63-3.58(m, 4H), 1.50-1.28(m, 11H)

[1287] 实施例 35:制备 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物 93)

[1288] 将钯/碳(10%, 0.010 克)加入 5-[2-(苄氧基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.055 克, 0.12 毫摩尔)(实施例 34)的甲醇溶液中并将该反应混合物在氢气气囊下搅拌约 12 小时。通过硅藻土滤床过滤,残留物用甲醇洗涤。合并的滤液经减压浓缩得到标题化合物。

[1289] 产率:0.021 克(47%)

[1290] m/z : (M^+ +1) 372.10。

[1291] NMR: (δ , $CDCl_3$) 8.14(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.88(s, 1H), 4.63-4.49(m, 3H), 4.03-4.01(m, 4H), 3.63-3.61(m, 4H), 2.15-2.03(m, 4H), 1.79-1.28(m, 7H)。

[1292] 类似地制备以下化合物

[1293] {7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基} 甲醇(化合物 104)

[1294] 产率:39%

[1295] m/z : 387.13(M^+ +1)

[1296] 类似地制备以下化合物

[1297] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物 121),

[1298] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物 122),

[1299] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物 169),

[1300] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-醇(化合物 176),

[1301] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基} 甲醇(化合物 301),

[1302] (7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基) 甲醇(化合物 302),

[1303] 实施例 36:制备 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

[1304] 将氢氧化钡/碳(1 克)加入 N-苄基-1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(1 克,0.0022 摩尔)(实施例 9)的甲醇溶液中并将该反应混合物在氢气气囊下搅拌约 12 小时。通过硅藻土滤床过滤,残留物用甲醇洗涤。合并的滤液经减压浓缩得到标题化合物。

[1305] 实施例 37:制备 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 230)

[1306] 惰性气氛下,将 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.3 当量),乙酸钡(0.09 当量)和碳酸铯(1.5 当量)加入无水二噁烷配制的 4-溴吡啶(1 当量)中。加入 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(1.3 当量)(实施例 36)并将该反应混合物回流搅拌约 10-12 小时。冷却至室温,通过硅藻土过滤器过滤。反应混合物用乙酸乙酯进行萃取。有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1307] 类似地制备以下化合物

[1308] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 231),

- [1309] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物232),
- [1310] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物233),
- [1311] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-噻啶-2-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物234),
- [1312] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-1,2,4-三嗪-5-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物235),
- [1313] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-1,3-噻唑-2-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物236),
- [1314] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-4H-1,2,4-三唑-4-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物237),
- [1315] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-2H-四唑-5-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物238),
- [1316] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-1H-四唑-5-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物239),
- [1317] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-噻啶-5-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物240),
- [1318] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-吡啶-4-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物241),
- [1319] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-N-吡啶-4-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物242),
- [1320] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-吡啶-3-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物243),
- [1321] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物244),
- [1322] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-噻啶-2-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物245),
- [1323] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-噻啶-5-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物246),
- [1324] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-5-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物247),
- [1325] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-1,3-噻唑-2-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物248),
- [1326] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-4H-1,2,4-三唑-4-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物249),
- [1327] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-2H-四唑-5-基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物250),
- [1328] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-1H-四唑-5-基-1H-吡

唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 251),

[1329] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-吡啶-3-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 252),

[1330] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-吡啶-2-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 253),

[1331] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-嘧啶-2-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 254),

[1332] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-嘧啶-5-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 255),

[1333] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-5-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 256),

[1334] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-1H-四唑-5-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 257),

[1335] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-2H-四唑-5-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 258),

[1336] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-4H-1,2,4-三唑-4-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 259),

[1337] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-1,3-噁唑-2-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 260),

[1338] 1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.5] 癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 261),

[1339] 1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 262),

[1340] 1-乙基-N-呋喃-3-基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺 [3.4] 辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 263),

[1341] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-吡嗪-2-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 264),

[1342] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.5] 癸-2-烯-3-基)-N-吡嗪-2-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 265),

[1343] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.4] 壬-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 292),

[1344] 1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺 [3.4] 辛-6-烯-7-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 293),

[1345] 1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺 [4.5] 癸-2-烯-3-基)-N-1,2,4-三嗪-3-基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-胺 (化合物 294)。

[1346] 实施例 38: 制备 3-([1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺 [3.4] 辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基]氨基)环丁烷羧酸 (化合物 115)

[1347] 将三氟乙酸 (4 当量) 加入 3-([1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺 [3.4] 辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基]氨基)环丁烷羧酸叔丁酯 (1 当量)

(实施例 9) 的二氯乙烷溶液中并将该反应混合物在惰性气氛、室温下搅拌约 2 小时。冷却并用乙酸乙酯稀释。有机层用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到标题化合物。

[1348] 类似地制备以下化合物

[1349] 3-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物 116),

[1350] 3-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物 117),

[1351] 4-{[1-乙基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 132),

[1352] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 133),

[1353] 4-{[1-乙基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 134),

[1354] 4-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 135),

[1355] 4-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 143),

[1356] 4-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 144),

[1357] 4-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 145),

[1358] 4-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 146),

[1359] 4-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 147),

[1360] 4-{[5-(8-氨甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 150),

[1361] 3-{[5-(8-氨甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物 151),

[1362] 4-{[1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 179),

[1363] 4-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 180),

[1364] 3-{[1-乙基-3-甲基-5-(5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物 181),

[1365] 3-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环丁烷羧酸(化合物 182),

[1366] 3-{[1-乙基-3-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑

并 [3,4-b] 吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 183),

[1367] 3-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 184),

[1368] 3-{[5-(2-氰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 185),

[1369] 3-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 186),

[1370] 3-{[1-乙基-5-(8-羟基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 187),

[1371] 3-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 188),

[1372] 3-{[1-乙基-5-(2-羟基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 189),

[1373] 3-{[5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 196),

[1374] 3-{[5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环丁烷羧酸(化合物 197),

[1375] 3-({5-[2-(乙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物 198),

[1376] 3-({5-[2-(乙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物 199),

[1377] 3-({1-乙基-5-[2-(丙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物 200),

[1378] 3-({1-乙基-3-甲基-5-[2-(丙酰氨基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环丁烷羧酸(化合物 201),

[1379] 4-{[5-(8-氨基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环己烷羧酸(化合物 206),

[1380] 4-{[5-(8-氨基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基}环己烷羧酸(化合物 207),

[1381] 4-({5-[8-(乙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 208),

[1382] 4-({5-[8-(乙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 209),

[1383] 4-({1-乙基-3-甲基-5-[8-(丙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 210),

[1384] 4-({1-乙基-5-[8-(丙酰氨基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 211),

[1385] 7-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物 212),

[1386] 7-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物 213),

[1387] 4-{[5-(2-氨甲酰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 214),

[1388] 4-{[5-(2-氨甲酰基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 215),

[1389] 4-({1-乙基-3-甲基-5-[2-(甲基氨甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 216),

[1390] 4-({1-乙基-5-[2-(甲基氨甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 217),

[1391] 4-({1-乙基-5-[2-(乙基氨甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 218),

[1392] 4-({1-乙基-5-[2-(乙基氨甲酰基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 219),

[1393] 3-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 220),

[1394] 3-{4-[(4-羧基环己基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 221),

[1395] 4-{[5-(8-氨甲酰基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 222),

[1396] 4-({1-乙基-5-[8-(甲基氨甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 223),

[1397] 4-({1-乙基-3-甲基-5-[8-(甲基氨甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 224),

[1398] 4-({1-乙基-5-[8-(乙基氨甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 225),

[1399] 4-({1-乙基-5-[8-(乙基氨甲酰基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 226),

[1400] 4-{[1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 227),

[1401] 4-{[5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]氨基}环己烷羧酸(化合物 228),

[1402] 4-({1-乙基-5-[8-(2-羟基乙氧基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}氨基)环己烷羧酸(化合物 229)。

[1403] 实施例 39:制备 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基 4-甲基苯磺酸酯

[1404] 将 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧

杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(0.0025摩尔)(实施例26)溶解在二氯甲烷中。0℃加入三乙胺(0.0050摩尔)和对甲苯磺酰氯(0.0050摩尔)。将该反应混合物搅拌约5小时。加水,用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物,粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1405] 类似地制备以下化合物

[1406] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基 4-甲基苯磺酸酯

[1407] 实施例40:制备3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基(化合物173)

[1408] 用二甲基甲酰胺配制3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基 4-甲基苯磺酸酯(0.0018摩尔)(实施例39)。加入氰化钠(0.0036摩尔)并将该反应混合物在60-65℃搅拌过夜。加水,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物,粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1409] 类似地制备以下化合物

[1410] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基(化合物118),

[1411] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基(化合物120),

[1412] 3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基(化合物167)。

[1413] 实施例41:制备N-环己基-1-乙基-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物322)

[1414] 用甲苯配制3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基(0.00098摩尔)(实施例40)、叠氮化钠(0.00147摩尔)和三乙胺盐酸盐(0.00147摩尔)。将该反应混合物回流过夜。去除甲苯,加水。用乙酸乙酯进行萃取。有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物,该粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1415] 类似地制备以下化合物

[1416] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物318),

[1417] N-环己基-1-乙基-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物319),

[1418] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物320),

[1419] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物321),

[1420] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[8-(1H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物323),

[1421] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物324),

[1422] N-环己基-1-乙基-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物325),

[1423] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[8-(2H-四唑-5-基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物326),

[1424] 1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物327),

[1425] N-环己基-1-乙基-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物328),

[1426] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(2H-四唑-5-基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物329)。

[1427] 实施例42:制备N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物290)

[1428] 用二甲基甲酰胺配制3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-醇(0.00025摩尔)(实施例26)和碳酸钾(0.00050摩尔),加入甲基碘(0.0010摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。加水,用乙酸乙酯进行萃取。有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物,粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1429] 类似地制备以下化合物

[1430] 1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物277),

[1431] 5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物278)

[1432] N-环己基-5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物279)

[1433] N-环己基-1-乙基-5-(8-甲氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物280),

[1434] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(8-乙氧基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物291),

[1435] 1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物295),

[1436] N-环己基-1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物296),

[1437] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-(2-甲氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物297),

[1438] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物298),

[1439] N-环己基-5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物299),

[1440] 5-(2-乙氧基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物300),

[1441] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物303),

[1442] N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物304),

[1443] N-环己基-5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物305),

[1444] 5-[2-(乙氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物306),

[1445] 1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物307),

[1446] N-环己基-1-乙基-5-[2-(甲氧基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物308)。

[1447] 实施例43:制备7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物105)

[1448] 将7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-腈(300毫克,0.00079摩尔)(实施例9)溶解在乙醇(10毫升)中。加入氢氧化钾水溶液(178毫克,0.0031摩尔),将该反应混合物回流约3-4小时。蒸去乙醇,反应混合物用水稀释,用稀盐酸酸化至pH约为6。用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,干燥并减压浓缩,得到粗产物。通过制备型薄层色谱纯化标题化合物。

[1449] 产率:2%

[1450] m/z : (M^+ +1) 398.14

[1451] NMR: NMR: (δ , $CDCl_3$) 9.05-9.03(d, 1H), 8.67(s, 1H), 7.9(s, 1H), 4.44-4.39(m, 2H), 4.03(s, 2H), 3.95(s, 1H), 3.17-3.12(m, 1H), 2.90(m, 2H), 2.6-2.68(m, 2H), 2.15-2.11(m, 4H), 1.70-1.57(m, 6H), 1.52-1.35(m, 3H)。

[1452] 类似地制备以下化合物

[1453] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物99)

[1454] 产率:50%

[1455] m/z : (M^+ +1) 400.09

[1456] 类似地制备以下化合物

[1457] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物168)

[1458] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物175)

[1459] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]

吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸(化合物 267)

[1460] 实施例 44:制备(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 95)

[1461] 用四氢呋喃(5毫升)配制(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸乙酯(130毫克,0.000286摩尔)(实施例 9)。加入用 2 毫升水配制的氢氧化锂水溶液(48毫克,0.00147摩尔)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂。混合物用 3N 盐酸酸化至 pH 约为 6。用乙酸乙酯进行萃取。有机层用水和盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物。通过制备型薄层色谱纯化标题化合物。

[1462] 产率:53%

[1463] m/z:(M+1)426.20

[1464] 类似地制备以下化合物

[1465] (顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 96)

[1466] 产率 62%

[1467] m/z:(M+1)426.20

[1468] 类似地制备以下化合物

[1469] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 119),

[1470] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 161),

[1471] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 162),

[1472] 3-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 166),

[1473] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(化合物 174)。

[1474] 实施例 45:制备顺或反 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 108)

[1475] 用二甲基甲酰胺配制(顺或反)3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸(70毫克,0.00016摩尔)(实施例 44)、碳酸铵(47毫克,0.00049毫克)、羟基苯并三唑(24毫克,0.00018摩尔)。0℃加入 N-甲基吗啉(0.03毫升,0.00032摩尔)。将该反应混合物在该温度搅拌约 1 小时。加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(34毫克,0.00018摩尔)并将该混合物在室温下搅拌过夜。加水,用乙酸乙酯进行萃取。有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物,该粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1476] 产率 28.9%

[1477] m/z:M+1 425.15

[1478] NMR:(δ , CDCl₃) 8.82-8.80(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.90(s, 1H), 5.45(s, 2H),

4. 43-4. 37 (m, 2H), 3. 86 (s, 1H), 3. 23 (s, 2H), 2. 25 (s, 1H), 2. 20-1. 59 (m, 18H)

[1479] 手性纯度 :99. 73%

[1480] (顺或反) 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 109)

[1481] 产率 43. 4%

[1482] m/z :M+1 425. 15

[1483] NMR : (δ , CDCl₃) 8. 79-8. 77 (m, 1H), 8. 00 (s, 1H), 7. 90 (s, 1H), 5. 48 (s, 2H), 4. 42-4. 38 (m, 2H), 3. 85 (s, 1H), 3. 16 (s, 2H), 2. 19-2. 17 (m, 1H), 2. 08-1. 40 (m, 18H)

[1484] 手性纯度 97. 81%

[1485] 类似地制备以下化合物

[1486] (顺或反) 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 106)

[1487] 产率 :2%

[1488] m/z :M+1 397. 13

[1489] (顺或反) 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 107)

[1490] 产率 :2%

[1491] m/z :M+1 397. 13

[1492] 类似地制备以下化合物

[1493] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 123),

[1494] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 124),

[1495] 7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 125),

[1496] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-乙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 126),

[1497] N-乙基-7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 127),

[1498] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 149),

[1499] 3-{1-乙基-4-[(3-羟基环丁基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 152),

[1500] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 153),

[1501] 3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 154),

[1502] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 155),

[1503] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 156),

[1504] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 163),

[1505] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 164),

[1506] 7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 170),

[1507] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 177),

[1508] N-乙基-7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 202),

[1509] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-甲基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 271),

[1510] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-乙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 272),

[1511] N-环丙基-7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 273),

[1512] 7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 274),

[1513] 7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-环丙基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 275),

[1514] N-环丙基-7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酰胺(化合物 276),

[1515] 3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-N-乙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 281),

[1516] N-环丙基-3-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 282),

[1517] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-环丙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 283),

[1518] N-环丙基-3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 284),

[1519] N-乙基-3-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 285),

[1520] 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-乙基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酰胺(化合物 286)。

[1521] 实施例 46:制备 5-(8-叠氨基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

[1522] 用二甲基甲酰胺配制 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基-4-甲基苯磺酸酯(0.00090 摩尔)(实施例 39)。加入叠氮化钠(0.0027 摩尔)。将该反应混合物在 60-70℃搅拌过夜。冷却,加水,用乙酸乙酯进行萃取。有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物,该粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1523] 实施例 47:制备 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-胺(化合物 338)

[1524] 用四氢呋喃配制氢化铝锂(0.0018 摩尔)。加入 5-(8-叠氮基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(0.00047 摩尔)(实施例 46)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。用硫酸钠水溶液然后是乙酸乙酯进行猝灭。通过硅藻土滤垫进行过滤,用乙酸乙酯进行萃取。有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到粗产物,该粗产物通过柱色谱进行纯化。

[1525] 类似地制备以下化合物

[1526] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 128),

[1527] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 129),

[1528] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-1-乙基-3-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 171),

[1529] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-环己基-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 178),

[1530] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 190),

[1531] 5-(2-氨基-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 191),

[1532] 5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-环己基-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 309),

[1533] 5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-1-乙基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 310),

[1534] 5-[2-(氨基甲基)-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-7-基]-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺(化合物 311)。

[1535] 实施例 48:制备 3-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-N-甲基-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-胺(化合物 142)

[1536] 根据实施例 24 的方法制备标题化合物。

[1537] 实施例 49:制备 N-{7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}乙酰胺(化合物 130)

[1538] 根据实施例 23 的方法制备标题化合物。

[1539] 类似地制备以下化合物

[1540] N-{7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}乙酰胺(化合物 131),

[1541] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)乙酰胺(化合物 192),

[1542] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)乙酰胺(化合物 193),

[1543] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)丙酰胺(化合物 194),

[1544] N-(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)丙酰胺(化合物 195),

[1545] N-{7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物 203),

[1546] N-{7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物 204),

[1547] N-{7-[1-乙基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}丙酰胺(化合物 205),

[1548] N-[(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]乙酰胺(化合物 312),

[1549] N-[(7-{4-[(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基)甲基]丙酰胺(化合物 313),

[1550] N-((7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)丙酰胺(化合物 314),

[1551] N-((7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)丙酰胺(化合物 315),

[1552] N-((7-[4-(环己基氨基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)乙酰胺(化合物 316),

[1553] N-((7-[1-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]-5-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-基}甲基)乙酰胺(化合物 317)。

[1554] 实施例 50:化合物的效力

[1555] (a) (i) PDE4B 酶试验

[1556] 通过酶试验测定作为 PDE4 抑制剂的化合物的效力,该试验利用转染了 PDE4B2 质粒的 HEK293 细胞的细胞裂解物作为 PDE4B 来源。酶反应在 30℃,有 cAMP (1 μM) 存在下和没有测试化合物存在下进行 45-60 分钟。取该反应混合物的等分试样作进一步的 ELISA 测定,然后实施试剂盒方案以测定样品中的 cAMP 水平。样品中的 cAMP 浓度与 PDE4 酶抑制程度直接相关。结果表示为对照的百分比并报道了测试化合物的 IC₅₀ 值。发现测试化合物的 IC₅₀ 值的范围在 3nM-10 μM 浓度。

[1557] (a) (ii) PDE7 酶试验

[1558] 通过酶试验测定作为 PDE7 抑制剂的化合物的效力, 该试验采用重组人 PDE7A 酶 (J. med. Chem. (2000) 43, 683-689)。酶反应在 37°C, 有 cAMP (1 μ M) 存在下和有或没有测试化合物存在下进行 60 分钟。取该反应混合物的等分试样作进一步的 ELISA 测定, 然后实施试剂盒方案以测定样品中的 cAMP 水平。样品中的 cAMP 浓度与 PDE7 酶抑制程度直接相关。采用 Graph pad prism 计算, 结果表示为对照的百分比和测试化合物的 IC₅₀ 值, 发现测试化合物的 IC₅₀ 值的范围在 3nM-10 μ M 浓度。

[1559] (b) TNF- α 释放的细胞试验

[1560] 分离人外周血单核细胞 (PBMNC) 的方法

[1561] 将人全血收集在含有肝素或 EDTA 作为抗凝剂的维克特 (vacutainer) 试管中。在 15 毫升锥形离心管中, 用无菌磷酸盐缓冲盐水稀释血液 (1 : 1), 将 10 毫升小心地层叠在 5 毫升菲柯尔泛影钠 (Ficoll Hypaque) 梯度 (密度 1.077 克 / 毫升) 上。室温下在甩平式转头中以 3000rpm 离心样品 25 分钟。离心后, 收集界面处的细胞, 用 PBS (磷酸盐缓冲盐水) 作至少 1 : 5 的稀释, 通过在室温下以 2500rpm 离心 10 分钟来洗涤三次。将细胞重悬在无血清 RPMI 1640 培养基中, 浓度为 2 百万个细胞 / 毫升。

[1562] LPS (脂多糖) 刺激人 PBMNC

[1563] 将 PBMNC 细胞 (0.1 毫升; 2 百万 / 毫升) 与 20 微升化合物 (DMSO 终浓度为 0.2%) 在平底 96 孔微量滴定板中共同温育 10 分钟。先将化合物溶解在 DMSO 中, 用培养基稀释至终浓度为 0.2% DMSO。然后以每孔 10 μ l 的体积加入 LPS (1 微克 / 毫升; 终浓度)。30 分钟后, 向各孔中加入 20 μ l 胎牛血清 (终浓度为 10%)。将培养物在 37°C, 5% CO₂ 和 95% 空气中温育过夜。然后取出上清液, 利用市售试剂盒 (例如, BD 生物科学公司 (BD Biosciences)) 通过 ELISA 测试 TNF- α 释放。对于全血, 血浆样品作 1 : 20 稀释后进行 ELISA 测定。将处理孔中的 TNF- α 水平与运载体 (0.2% DMSO 的 RPMI 培养液) 处理对照孔中的水平比较, 利用 Graph pad prism 计算化合物的抑制效力, 将其表示为 IC₅₀ 值。发现一些化合物的 IC₅₀ 值范围是 5nM-2.5 μ M 浓度。

[1564]

药物处理的 TNF- α 百分比

$$\text{抑制百分比} = 100 - \text{-----} \times 100$$

运载体处理的 TNF- α 百分比

[1565] (c) 评价化合物与 p38MAP 激酶抑制剂联用的效力的体外试验

[1566] 进行上文 (b) 中所述的试验, 只是各化合物在亚适量 (sub-optimal dose) 下单用或联用。

[1567] (d) 评估化合物与 β 2- 激动剂联用的效力的体外试验

[1568] 在 U937 细胞中检测胞内 cAMP 升高

[1569] 将 U937 细胞 (人前单核细胞系) 在无内毒素并含有 10% (v/v) 热灭活胎牛血清和 1% (v/v) 抗生素溶液 (5000IU/mL 青霉素, 5000 μ g/mL 链霉素) 的 RPMI 1640+HEPES 培养基中培养。将细胞 (0.25 $\times 10^6$ / 200 μ l) 重悬在 Krebs 缓冲溶液中, 37°C 在有测试化合物或运载体 (0.2% DMSO 的 RPMI 培养液) 存在下温育 15 分钟。通过加入 50 μ l 10 μ M 前列腺素 (PGE2) 启动 cAMP 的产生。15 分钟后, 通过加入 1N HCl (50 μ l) 并将试验混合物置于

冰上 30 分钟来终止反应。离心样品 (450g, 3 分钟), 采用 cAMP 酶联免疫吸附测定试剂盒 (试验设计公司 (Assay Designs)) 检测上清液中的 cAMP 水平。采用下式计算抑制百分比, 利用 Graph pad prism 计算 IC_{50} 值。

[1570]

药物处理的转化百分比

$$\text{抑制百分比} = 100 - \frac{\text{药物处理的转化百分比}}{\text{运载体处理的转化百分比}} \times 100$$

运载体处理的转化百分比