



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110461828 B

(45) 授权公告日 2022. 07. 19

(21) 申请号 201880022971.2

日高功介 古川英纪 山崎健

(22) 申请日 2018.03.29

河西静夫

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110461828 A(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 罗天乐

(43) 申请公布日 2019.11.15

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 401/12 (2006.01)

2017-066579 2017.03.30 JP

C07D 209/54 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.29

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2018/014502 2018.03.29

(56) 对比文件

EP 0178876 A1, 1986.04.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/182051 EN 2018.10.04

WO 2004028459 A2, 2004.04.08

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府Yusuke Moritoh, et al.. Inositol
Hexakisphosphate Kinase 3 Regulates
Metabolism and Lifespan in Mice.
《Scientific Reports》.2016, 1-13.

(72) 发明人 寺尾嘉人 高桥昌志 原亮磨

审查员 秦雪

权利要求书2页 说明书77页 附图5页

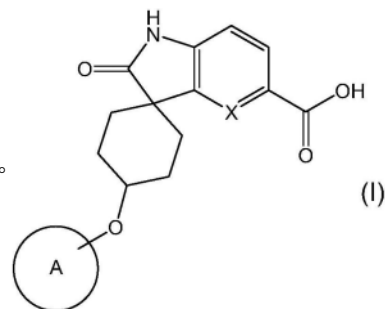
(54) 发明名称

IP6K抑制剂

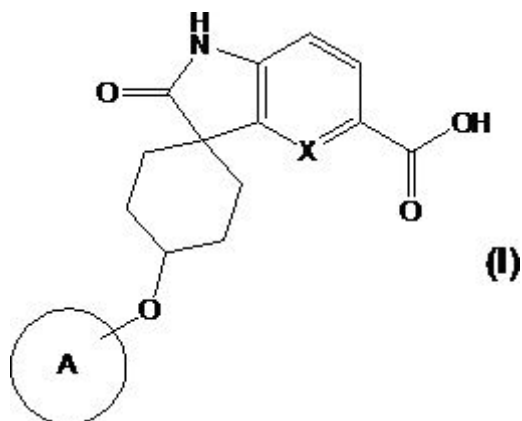
(57) 摘要

本发明的目的是提供具有IP6K抑制作用的杂环化合物,并且该化合物预期用作例如心力衰竭、糖尿病等的疾病的预防剂或治疗剂。本发明涉及一种由式(I)表示的化合物或其盐,其中每个符号如说明书中所定义,其具有IP6K抑制作用并预期用作例如心力衰竭、糖尿病等的疾病的预

防剂或治疗剂。



1. 由下式表示的化合物:



其中

环A为

(1) 苯环,其任选地经1至3个选自以下的取代基取代

(a) 卤素原子,

(b) 氰基基团,

(c) 氨基甲酰基基团,

(d) 经任选卤代的 C_{1-6} 烷基基团,和

(e) C_{1-6} 烷氧基基团,或

(2) 吡啶、嘧啶或吡唑,它们任选地与二氢吡喃缩合,它们任选地经1至3个选自以下的取代基取代

(a) 卤素原子,

(b) 氰基基团,

(c) 经任选卤代的 C_{1-6} 烷基基团,

(d) C_{3-10} 环烷基基团,和

(e) C_{7-16} 芳烷基氧基基团

X为CH或N

或其盐。

2. 4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

3. 4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸或其盐。

4. 2'-氧代-4-(2,4,6-三氯苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

5. 4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

6. 4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

7. 4-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

8.4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

9.4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸或其盐。

10.4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸或其盐。

11.(1r,4r)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

12.(1s,4s)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

13.(1r,4r)-4-(4-氯-2-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

14.一种药物,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其盐。

15.根据权利要求14所述的药物,其为六磷酸肌醇激酶抑制剂。

16.根据权利要求14所述的药物,其为对选自心力衰竭和糖尿病的疾病的预防剂或治疗剂。

17.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其盐在生产用于抑制哺乳动物中六磷酸肌醇激酶的药物中的用途。

18.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其盐在生产对选自心力衰竭和糖尿病的疾病的预防剂或治疗剂中的用途。

IP6K抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有六磷酸肌醇激酶(Inositol hexakisphosphate kinase) (有时在本说明书中所写成“IP6K”) 抑制作用的杂环化合物, 该化合物预期用作对例如心力衰竭、糖尿病等等的疾病的预防剂或治疗剂。

背景技术

[0002] IP6K是通过产生焦磷酸肌醇酯而参与许多细胞内信号传导的分子(非专利文件1、2)。焦磷酸肌醇酯是具有高能量的低分子, 并且已知其产生由两种酶介导。这两种是具有5激酶活性的IP6K(非专利文件3-5) 和具有1激酶活性的二磷酸肌醇五磷酸激酶(PPIP5K(非专利文件6-8))。

[0003] IP6K的5激酶活性从myo-肌醇(1,3,4,5,6)-五磷酸(InsP_5) 生产5-PP- InsP_4 , 从 InsP_6 产生5-PP- InsP_5 (5- InsP_7 (非专利文件9), 以下表示为IP7), 以及从1-PP- InsP_5 生产1,5-PP2- InsP_4 (InsP_8)。其中, IP7是由IP6K产生的研究最多的焦磷酸肌醇酯, 其通过直接结合靶蛋白或通过焦磷酸化(pyrophosphorylation) 机制(IP7的焦磷酸部分的 β -磷酸转移至靶蛋白的磷酸化丝氨酸残基) 控制许多生物反应(非专利文件10)。5PPIP5K产生的IP7为1- InsP_7 , 哺乳动物中几乎IP7的所有部分被认为是5-异构体5- InsP_7 (非专利文件3、11)。

[0004] 哺乳动物具有三种IP6K亚型, IP6K1、IP6K2和IP6K3(非专利文件1), 使用敲除(knockout) 小鼠的近期研究表明每种分子的生理作用和作为药物发现目标的可能性。IP6K1敲除小鼠在肝脏、脂肪和肌肉中增加了Akt信号, 并且在高脂肪饮食负荷条件下, 证实了葡萄糖耐量的改善、胰岛素敏感性的促进和肌肉量的增加(非专利文件12)。另一方面, 据报道, IP6K2产生的IP7在癌细胞迁移和肿瘤转移中起着主要介导分子的作用, 且已经证实, 癌细胞中的IP6K2缺乏会抑制细胞浸润和转移(非专利文件13)。此外, 已经证实IP6K2具有通过产生IP7促进细胞死亡的作用, 并且已经指出了与神经变性疾病(诸如肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis) 等) 的关系(非专利文件14)。IP6K3是在肌肉中高度表达的分子。已经证实其基因表达是由空腹和糖尿病病况引起的, 所述敲除小鼠显示低血糖浓度和低血胰岛素浓度, 显示促进葡萄糖耐量和促进胰岛素敏感性, 并且具有长寿命(非专利文件15)。

[0005] [文件列表]

[0006] [非专利文件]

[0007] 非专利文件1:Cell Mol Life Sci 66,3851-3871,doi:10.1007/s00018-009-0115-2(2009)。

[0008] 非专利文件2:Adv Enzyme Regul 51,74-82,doi:10.1016/j.advenzreg.2010.08.003(2011)。

[0009] 非专利文件3:J Biol Chem 284,1863-1872,doi:10.1074/jbc.M805686200(2009)。

[0010] 非专利文件4:Curr Biol 9,1323-1326(1999)。

- [0011] 非专利文件5:Chem Biol 15,274-286,doi:10.1016/j.chembiol.2008.01.011 (2008)。
- [0012] 非专利文件6:J Biol Chem 282,30763-30775,doi:10.1074/jbc.M704655200 (2007)。
- [0013] 非专利文件7:J Biol Chem 282,30754-30762,doi:10.1074/jbc.M704656200 (2007)。
- [0014] 非专利文件8:Nat Chem Biol 8,111-116,doi:10.1038/nchembio.733 (2012)。
- [0015] 非专利文件9:Adv Biol Regul 57,203-216,doi:10.1016/j.jbior.2014.09.015 (2015)。
- [0016] 非专利文件10:Biochem J 452,369-379,doi:10.1042/BJ20130118 (2013)。
- [0017] 非专利文件11:Biochem J 327 (Pt 2), 553-560 (1997)。
- [0018] 非专利文件12:Cell 143,897-910,doi:10.1016/j.cell.2010.11.032 (2010)。
- [0019] 非专利文件13:Proc Natl Acad Sci U S A 112,1773-1778,doi:10.1073/pnas.1424642112 (2015)。
- [0020] 非专利文件14:Mol Neurobiol 53,5377-5383,doi:10.1007/s12035-015-9470-1 (2016)。
- [0021] 非专利文件15:Sci Rep 6,32072,doi:10.1038/srep32072 (2016)。

发明内容

[0022] [本发明要解决的问题]

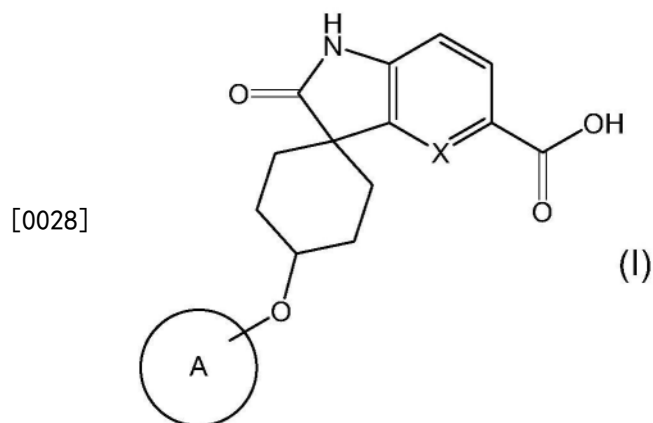
[0023] 本发明目标是提供具有IP6K抑制作用的杂环化合物,且其预期用作对例如心力衰竭、糖尿病等等的疾病的预防剂或治疗剂。

[0024] [解决问题的手段]

[0025] 本发明人发现,下列式(I)所示化合物或其盐(本说明书中有时称为化合物(I))具有IP6K抑制作用,并进行了进一步的研究,其结果是本发明的完成。

[0026] 因此,本发明如下所述。

[0027] [1]由下式表示的化合物:



[0029] 其中

[0030] 环A为任选经取代的芳族环;

[0031] X为CH或N

[0032] 或其盐。

[0033] [2] 上述化合物[1], 其中所述环A为C₆₋₁₄芳族烃环或5至14元芳族杂环, 它们各自任选地经1至3个选自以下的取代基取代

[0034] (a) 卤素原子,

[0035] (b) 氰基基团,

[0036] (c) 氨基甲酰基基团,

[0037] (d) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团,

[0038] (e) C₁₋₆烷氧基基团,

[0039] (f) C₃₋₁₀环烷基基团, 和

[0040] (g) C₇₋₁₆芳烷基氧基基团,

[0041] 或其盐。

[0042] [3] 4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0043] [4] 4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0044] [5] 2'-氧代-4-(2,4,6-三氯苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0045] [6] 4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0046] [7] 4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0047] [8] 4-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0048] [9] 4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0049] [10] 4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0050] [11] 4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸或其盐。

[0051] [12] 一种药物, 其包含上述化合物[1]或其盐。

[0052] [13] 上述[12]的药物, 其为六磷酸肌醇激酶 (IP6K) 抑制剂。

[0053] [14] 上述[12]的药物, 其为对选自心力衰竭和糖尿病的疾病的预防剂或治疗剂。

[0054] [15] 一种在哺乳动物中预防或治疗选自心力衰竭和糖尿病的疾病的方法, 其包括向所述哺乳动物给药有效量的上述化合物[1]或其盐。

[0055] [16] 一种在哺乳动物中抑制六磷酸肌醇激酶的方法, 其包括向所述哺乳动物给药有效量的上述化合物[1]或其盐。

[0056] [17] 上述化合物[1]或其盐的用途, 其用于生产对选自心力衰竭和糖尿病的疾病的预防剂或治疗剂。

[0057] [18] 上述化合物[1]或其盐, 其用于预防或治疗选自心力衰竭和糖尿病的疾病。

[0058] [本发明的效果]

[0059] 本发明化合物具有IP6K抑制作用,并且预期用作心力衰竭、糖尿病等疾病的预防剂或治疗剂。

[0060] [附图简述]

[0061] 图1示出了通过单晶X射线结构分析获得的实施例9化合物的分子结构。

[0062] 图2示出了通过给药化合物97的大鼠肝脏、肌肉和脂肪的IP7水平。

[0063] 图3示出了口服给药后多至24小时的糖尿病模型大鼠的血浆葡萄糖。

[0064] 图4示出了口服给药后多至24小时的糖尿病模型大鼠的葡萄糖AUC(曲线下面积)。

[0065] 图5示出了在给药化合物9之后,在120分钟内具有糖耐量异常的大鼠的血糖。

[0066] 图6示出了在给药化合物9之后,具有糖耐量异常的大鼠空腹期间的血糖。

[0067] 图7示出了在给药化合物9之后,在120分钟内具有糖耐量异常的大鼠的葡萄糖AUC。

[0068] 图8示出了在给药化合物9之后,具有糖耐量异常的大鼠肌肉的葡萄糖AUC和IP7水平的关系。

[0069] 图9示出了在给药化合物9之后,具有糖耐量异常的大鼠肝脏的葡萄糖AUC和IP7水平的关系。

[0070] 图10示出了在给药化合物97和化合物9之后,雄性CSQ TG小鼠的生存率。

(具体实施方式)

[0071] 以下详细描述本说明书中使用的每个取代基的定义。除非另有说明,每个取代基具有以下定义。

[0072] 在本说明书中,所述“卤素原子”的实例包括氟、氯、溴和碘。

[0073] 在本说明书中,所述“C₁₋₆烷基基团”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。

[0074] 在本说明书中,所述“任选经卤代的C₁₋₆烷基基团”的实例包括C₁₋₆烷基基团,其任选地具有1至7个、优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲-丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基和6,6,6-三氟己基。

[0075] 在本说明书中,所述“C₂₋₆烯基基团”的实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和5-己烯基。

[0076] 在本说明书中,所述“C₂₋₆炔基基团”的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基和4-甲基-2-戊炔基。

[0077] 在本说明书中,所述“C₃₋₁₀环烷基基团”的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.2.1]辛基和金刚烷基。

[0078] 在本说明书中,所述“任选经卤代的C₃₋₁₀环烷基基团”的实例包括C₃₋₁₀环烷基基团,

任选地具有1至7个、优选1至5个卤素原子。其具体实例包括环丙基、2,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、环丁基、二氟环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0079] 在本说明书中,所述“C₃₋₁₀环烯基基团”的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0080] 在本说明书中,所述“C₆₋₁₄芳基基团”的实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基和9-蒎基。

[0081] 在本说明书中,所述“C₇₋₁₆芳烷基基团”的实例包括苄基、苯乙基、萘基甲基和苯基丙基。

[0082] 在本说明书中,所述“C₁₋₆烷氧基基团”的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基、叔丁氧基、戊基氧基和己基氧基。

[0083] 在本说明书中,所述“任选经卤代的C₁₋₆烷氧基基团”的实例包括C₁₋₆烷氧基基团,其任选地具有1至7个、优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基、戊基氧基和己基氧基。

[0084] 在本说明书中,所述“C₃₋₁₀环烷基氧基基团”的实例包括环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基和环辛基氧基。

[0085] 在本说明书中,所述“C₁₋₆烷基硫基基团”的实例包括甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、仲-丁基硫基、叔丁基硫基、戊基硫基和己基硫基。

[0086] 在本说明书中,所述“任选经卤代的C₁₋₆烷基硫基基团”的实例包括C₁₋₆烷基硫基基团,其任选地具有1至7个、优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲基硫基、二氟甲基硫基、三氟甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、4,4,4-三氟丁基硫基、戊基硫基和己基硫基。

[0087] 在本说明书中,所述“C₁₋₆烷基-羰基基团”的实例包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、3-甲基丁酰基、2-甲基丁酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基和庚酰基。

[0088] 在本说明书中,所述“任选经卤代的C₁₋₆烷基-羰基基团”的实例包括C₁₋₆烷基-羰基基团,其任选地具有1至7个、优选1至5个卤素原子。其具体实例包括乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0089] 在本说明书中,所述“C₁₋₆烷氧基-羰基基团”的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲-丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊基氧基羰基和己基氧基羰基。

[0090] 在本说明书中,所述“C₆₋₁₄芳基-羰基基团”的实例包括苯甲酰基、1-萘酰甲基和2-萘酰甲基。

[0091] 在本说明书中,所述“C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团”的实例包括苯基乙酰基和苯基丙酰基。

[0092] 在本说明书中,所述“5至14元芳族杂环基羰基基团”的实例包括烟酸基、异烟酸基、噻吩甲酰基和糠酰基(furoyl)。

[0093] 在本说明书中,所述“3至14元非芳族杂环基羰基基团”的实例包括吗啉基羰基、哌啶基羰基和吡咯烷基羰基。

[0094] 在本说明书中,所述“单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团”的实例包括甲基氨基甲

酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基和N-乙基-N-甲基氨基甲酰基。

[0095] 在本说明书中,所述“单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团”的实例包括苄基氨基甲酰基和苄乙基氨基甲酰基。

[0096] 在本说明书中,所述“ C_{1-6} 烷基磺酰基基团”的实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、仲-丁基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0097] 在本说明书中,所述“任选经卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰基基团”的实例包括 C_{1-6} 烷基磺酰基基团,其任选地具有1至7个、优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲基磺酰基、二氟甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、4,4,4-三氟丁基磺酰基、戊基磺酰基和己基磺酰基。

[0098] 在本说明书中,所述“ C_{6-14} 芳基磺酰基基团”的实例包括苯基磺酰基、1-萘基磺酰基和2-萘基磺酰基。

[0099] 在本说明书中,所述“取代基”的实例包括卤素原子、氰基基团、硝基基团、任选经取代的烃基团、任选经取代的杂环基团、酰基基团、任选经取代的氨基基团、任选经取代的氨基甲酰基基团、任选经取代的氨基硫羰基基团、任选经取代的氨磺酰基团、任选经取代的羟基基团、任选经取代的硫烷基(sulfanyl) (SH) 基团和任选经取代的甲硅烷基基团。

[0100] 在本说明书中,所述“烃基团”(包括“任选经取代的烃基团”的“烃基团”)的实例包括 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{2-6} 炔基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{3-10} 环烯基基团、 C_{6-14} 芳基基团和 C_{7-16} 芳烷基基团。

[0101] 在本说明书中,所述“任选经取代的烃基团”的实例包括烃基团,其任选地具有选自以下取代基组A的取代基。

[0102] [取代基组A]

[0103] (1) 卤素原子,

[0104] (2) 硝基基团,

[0105] (3) 氰基基团,

[0106] (4) 氧代基团,

[0107] (5) 羟基基团,

[0108] (6) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷氧基基团,

[0109] (7) C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基、萘氧基),

[0110] (8) C_{7-16} 芳烷基氧基基团(例如,苄基氧基),

[0111] (9) 5至14元芳族杂环基氧基基团(例如,吡啶基氧基),

[0112] (10) 3至14元非芳族杂环基氧基基团(例如,吗啉基氧基、哌啶基氧基),

[0113] (11) C_{1-6} 烷基-羰基氧基基团(例如,乙酰基、丙酰基氧基),

[0114] (12) C_{6-14} 芳基-羰基氧基基团(例如,苯甲酰基氧基、1-萘酰甲基氧基、2-萘酰甲基氧基),

[0115] (13) C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基基团(例如,甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基),

[0116] (14) 单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基氧基基团(例如,甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基、二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基),

- [0117] (15) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基氧基基团 (例如, 苯基氨基甲酰基氧基、萘基氨基甲酰基氧基),
- [0118] (16) 5至14元芳族杂环基羰基氧基基团 (例如, 烟酸基氧基),
- [0119] (17) 3至14元非芳族杂环基羰基氧基基团 (例如, 吗啉基羰基氧基、哌啶基羰基氧基),
- [0120] (18) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基基团 (例如, 甲基磺酰基氧基、三氟甲基磺酰基氧基),
- [0121] (19) C_{6-14} 芳基磺酰基氧基基团, 其任选地经 C_{1-6} 烷基基团取代 (例如, 苯基磺酰基氧基、甲苯磺酰基氧基),
- [0122] (20) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基硫基基团、
- [0123] (21) 5至14元芳族杂环基团,
- [0124] (22) 3至14元非芳族杂环基团,
- [0125] (23) 甲酰基基团,
- [0126] (24) 羧基基团,
- [0127] (25) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团,
- [0128] (26) C_{6-14} 芳基-羰基基团,
- [0129] (27) 5至14元芳族杂环基羰基基团,
- [0130] (28) 3至14元非芳族杂环基羰基基团,
- [0131] (29) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团,
- [0132] (30) C_{6-14} 芳基氧基-羰基基团 (例如, 苯基氧基羰基、1-萘基氧基羰基、2-萘基氧基羰基),
- [0133] (31) C_{7-16} 芳烷基氧基-羰基基团 (例如, 苄基氧基羰基、苯乙基氧基羰基),
- [0134] (32) 氨基甲酰基基团,
- [0135] (33) 氨基硫羰基基团,
- [0136] (34) 单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团,
- [0137] (35) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基基团 (例如, 苯基氨基甲酰基),
- [0138] (36) 5至14元芳族杂环基氨基甲酰基基团 (例如, 吡啶基氨基甲酰基、噻吩基氨基甲酰基),
- [0139] (37) 3至14元非芳族杂环基氨基甲酰基基团 (例如, 吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基),
- [0140] (38) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰基基团,
- [0141] (39) C_{6-14} 芳基磺酰基基团,
- [0142] (40) 5至14元芳族杂环基磺酰基基团 (例如, 吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基),
- [0143] (41) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基基团,
- [0144] (42) C_{6-14} 芳基亚磺酰基基团 (例如, 苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基),
- [0145] (43) 5至14元芳族杂环基亚磺酰基基团 (例如, 吡啶基亚磺酰基、噻吩基亚磺酰基),
- [0146] (44) 氨基基团,

- [0147] (45) 单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基),
- [0148] (46) 单-或二- C_{6-14} 芳基氨基基团(例如,苯基氨基),
- [0149] (47) 5至14元芳族杂环基氨基基团(例如,吡啶基氨基),
- [0150] (48) C_{7-16} 芳烷基氨基基团(例如,苄基氨基),
- [0151] (49) 甲酰基氨基基团,
- [0152] (50) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基、丙酰基氨基、丁酰基氨基),
- [0153] (51) (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-羰基)氨基基团(例如,N-乙酰基-N-甲基氨基),
- [0154] (52) C_{6-14} 芳基-羰基氨基基团(例如,苯基羰基氨基、萘基羰基氨基),
- [0155] (53) C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基基团(例如,甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基),
- [0156] (54) C_{7-16} 芳烷基氧基-羰基氨基基团(例如,苄基氧基羰基氨基),
- [0157] (55) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基基团(例如,甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基),
- [0158] (56) C_{6-14} 芳基磺酰基氨基基团,其任选地经 C_{1-6} 烷基基团(例如,苯基磺酰基氨基、甲苯磺酰基氨基)取代,
- [0159] (57) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基基团,
- [0160] (58) C_{2-6} 烯基基团,
- [0161] (59) C_{2-6} 炔基基团,
- [0162] (60) C_{3-10} 环烷基基团,
- [0163] (61) C_{3-10} 环烯基基团和
- [0164] (62) C_{6-14} 芳基基团。

[0165] 上述“任选经取代的烃基团”的取代基个数为,例如,1至5个,优选地为1至3个。当取代基的个数为2个或以上,各个取代基可相同或不同。

[0166] 在本说明书中,所述“杂环基团”(包括“任选经取代的杂环基团”的“杂环基团”)的实例包括(i)芳族杂环基团,(ii)非芳族杂环基团和(iii)7至10元桥接的杂环基团,它们各自除碳原子以外含有作为环构成原子的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0167] 在本说明书中,所述“芳族杂环基团”(包括“5至14元芳族杂环基团”)的实例包括5至14元(优选5至10元)芳族杂环基团,其除碳原子以外含有作为环构成原子的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0168] 所述“芳族杂环基团”优选的实例包括5或6元单环芳族杂环基团,例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基,等等;以及8至14元稠合多环(优选双环或三环)芳族杂环基团,例如。苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、萘并[2,3-b]噻吩基、吩噻噻基(phenoxathiinyl)、吲哚基、异吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、咔唑基、 β -咔啉基、菲啶基、吡啶基、

吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基，等等。

[0169] 在本说明书中，所述“非芳族杂环基团”（包括“3至14元非芳族杂环基团”）的实例包括3至14元（优选4至10元）非芳族杂环基团，其除碳原子以外含有作为环构成原子的1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0170] 所述“非芳族杂环基团”优选的实例包括3至8元单环非芳族杂环基团，例如氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢异噻唑基、四氢噁唑基、四氢异噁唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢嘧啶基、四氢哒嗪基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、氮杂^草基、氧杂环庚烷基、偶氮环辛烷基、二偶氮环辛烷基，等等；和9至14元稠合多环（优选双环或三环）非芳族杂环基团，例如二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢萘并[2,3-b]噻吩基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、4H-喹嗪基、吲哚基、异吲哚基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂^草基、四氢喹啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩噁嗪基、四氢酞嗪基、四氢萘啶基、四氢喹啉基、四氢噌啉基、四氢呋唑基、四氢-β-呋喃基、四氢吡啶基、四氢吩嗪基、四氢硫杂蒽基、八氢异喹啉基，等等。

[0171] 在本说明书中，所述“7至10元桥接的杂环基团”优选的实例包括奎宁环基和7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基。

[0172] 在本说明书中，所述“含氮杂环基团”的实例包括含有至少一个氮原子作为环构成原子的“杂环基团”。

[0173] 在本说明书中，所述“任选经取代的杂环基团”的实例包括杂环基团，其任选地具有选自上述取代基组A的取代基。

[0174] 所述“任选经取代的杂环基团”的取代基个数为，例如，1至3个。当该取代基的个数为2个或以上时，各个取代基可相同或不同。

[0175] 在本说明书中，所述“酰基基团”的实例包括甲酰基基团、羧基基团、氨基甲酰基基团、氨基硫羰基基团、亚磺酰基基团、磺酰基基团、氨基磺酰基基团和膦酰基基团，它们各自任选地具有“1个或2个选自C₁₋₆烷基基团、C₂₋₆烯基基团、C₃₋₁₀环烷基基团、C₃₋₁₀环烯基基团、C₆₋₁₄芳基基团、C₇₋₁₆芳烷基基团、5至14元芳族杂环基团和3至14元非芳族杂环基团的取代基，它们各自任选地具有1至3个选自卤素原子、任选经卤代的C₁₋₆烷氧基基团、羟基基团、硝基基团、氰基基团、氨基基团和氨基甲酰基基团的取代基”。

[0176] 所述“酰基基团”的实例也包括烃-磺酰基基团、杂环基磺酰基基团、烃-亚磺酰基基团和杂环基亚磺酰基基团。

[0177] 在本文中，所述烃-磺酰基基团表示烃基团-结合的磺酰基基团，所述杂环基磺酰基基团表示杂环基团-结合的磺酰基基团，所述烃-亚磺酰基基团表示烃基团-结合的亚磺酰基基团和所述杂环基亚磺酰基基团表示杂环基团-结合的亚磺酰基基团。

[0178] 所述“酰基基团”优选的实例包括甲酰基基团、羧基基团、C₁₋₆烷基-羰基基团、C₂₋₆烯基-羰基基团（例如，巴豆酰基）、C₃₋₁₀环烷基-羰基基团（例如，环丁烷羰基、环戊烷羰基、环己烷羰基、环庚烷羰基）、C₃₋₁₀环烯基-羰基基团（例如，2-环己烯羰基）、C₆₋₁₄芳基-羰基基团、C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团、5至14元芳族杂环基羰基基团、3至14元非芳族杂环基羰基基团、

C₁₋₆烷氧基-羰基基团、C₆₋₁₄芳基氧基-羰基基团(例如,苯基氧基羰基、萘基氧基羰基)、C₇₋₁₆芳烷基氧基-羰基基团(例如,苄基氧基羰基、苄乙基氧基羰基)、氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团、单-或二-C₂₋₆烯基-氨基甲酰基基团(例如,二烯丙基氨基甲酰基)、单-或二-C₃₋₁₀环烷基-氨基甲酰基基团(例如,环丙基氨基甲酰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基基团(例如,苯基氨基甲酰基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基基团、5至14元芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如,吡啶基氨基甲酰基)、氨基硫羰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨基硫羰基基团(例如,甲基氨基硫羰基、N-乙基-N-甲基氨基硫羰基)、单-或二-C₂₋₆烯基-氨基硫羰基基团(例如,二烯丙基氨基硫羰基)、单-或二-C₃₋₁₀环烷基-氨基硫羰基基团(例如,环丙基氨基硫羰基、环己基氨基硫羰基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-氨基硫羰基基团(例如,苯基氨基硫羰基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基硫羰基基团(例如,苄基氨基硫羰基、苄乙基氨基硫羰基)、5至14元芳族杂环基氨基硫羰基基团(例如,吡啶基氨基硫羰基)、亚磺酰基基团、C₁₋₆烷基亚磺酰基基团(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基)、磺酰基基团、C₁₋₆烷基磺酰基基团、C₆₋₁₄芳基磺酰基基团、膦酸基基团和单-或二-C₁₋₆烷基膦酸基基团(例如,二甲基膦酸基、二乙基膦酸基、二异丙基膦酸基、二丁基膦酸基)。

[0179] 在本说明书中,所述“任选经取代的氨基基团”的实例包括氨基基团,其任选地具有“1个或2个选自C₁₋₆烷基基团、C₂₋₆烯基基团、C₃₋₁₀环烷基基团、C₆₋₁₄芳基基团、C₇₋₁₆芳烷基基团、C₁₋₆烷基-羰基基团、C₆₋₁₄芳基-羰基基团、C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团、5至14元芳族杂环基羰基基团、3至14元非芳族杂环基羰基基团、C₁₋₆烷氧基-羰基基团、5至14元芳族杂环基、氨基甲酰基基团、单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基基团、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基基团、C₁₋₆烷基磺酰基基团和C₆₋₁₄芳基磺酰基基团的取代基,它们各自任选地具有1至3个选自取代组A的取代基”。

[0180] 所述任选经取代的氨基基团优选的实例包括氨基基团、单-或二-(任选经卤代的C₁₋₆烷基)氨基基团(例如,甲基氨基、三氟甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、丙基氨基、二丁基氨基)、单-或二-C₂₋₆烯基氨基基团(例如,二烯丙基氨基)、单-或二-C₃₋₁₀环烷基氨基基团(例如,环丙基氨基、环己基氨基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基氨基基团(例如,苯基氨基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基氨基基团(例如,苄基氨基、二苄基氨基)、单-或二-(任选经卤代的C₁₋₆烷基)-羰基氨基基团(例如,乙酰基氨基、丙酰基氨基)、单-或二-C₆₋₁₄芳基-羰基氨基基团(例如,苯甲酰基氨基)、单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-羰基氨基基团(例如,苄基羰基氨基)、单-或二-5至14元芳族杂环基羰基氨基基团(例如,烟酸基氨基、异烟酸基氨基)、单-或二-3至14元非芳族杂环基羰基氨基基团(例如,哌啶基羰基氨基)、单-或二-C₁₋₆烷氧基-羰基氨基基团(例如,叔丁氧基羰基氨基)、5至14元芳族杂环基氨基基团(例如,吡啶基氨基)、氨基甲酰基氨基基团、(单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基)氨基基团(例如,甲基氨基甲酰基氨基)、(单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基)氨基基团(例如,苄基氨基甲酰基氨基)、C₁₋₆烷基磺酰基氨基基团(例如,甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基)、C₆₋₁₄芳基磺酰基氨基基团(例如,苯基磺酰基氨基)、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基-羰基)氨基基团(例如,N-乙酰基-N-甲基氨基)和(C₁₋₆烷基)(C₆₋₁₄芳基-羰基)氨基基团(例如,N-苯甲酰基-N-甲基氨基)。

[0181] 在本说明书中,所述“任选经取代的氨基甲酰基基团”的实例包括氨基甲酰基基团,其任选地具有“1个或2个选自C₁₋₆烷基基团、C₂₋₆烯基基团、C₃₋₁₀环烷基基团、C₆₋₁₄芳基基团、C₇₋₁₆芳烷基基团、C₁₋₆烷基-羰基基团、C₆₋₁₄芳基-羰基基团、C₇₋₁₆芳烷基-羰基基团、5至14

元芳族杂环基羰基基团、3至14元非芳族杂环基羰基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团和单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团的取代基、它们各自任选地具有1至3个选自取代组A的取代基”。

[0182] 所述任选经取代的氨基甲酰基基团优选的实例包括氨基甲酰基基团,单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团、单-或二- C_{2-6} 烯基-氨基甲酰基基团(例如,二烯丙基氨基甲酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-氨基甲酰基基团(例如,环丙基氨基甲酰基、环己基氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基基团(例如,苯基氨基甲酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-羰基-氨基甲酰基基团(例如,乙酰基氨基甲酰基、丙酰基氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基-氨基甲酰基基团(例如,苯甲酰基氨基甲酰基)和5至14元芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如,吡啶基氨基甲酰基)。

[0183] 在本说明书中,所述“任选经取代的氨基硫羰基基团”的实例包括氨基硫羰基基团,其任选地具有“1个或2个选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团、 C_{7-16} 芳烷基-羰基基团、5至14元芳族杂环基羰基基团、3至14元非芳族杂环基羰基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团和单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团的取代基,它们各自任选地具有1至3个选自取代组A的取代基”。

[0184] 所述任选经取代的氨基硫羰基基团优选的实例包括氨基硫羰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基硫羰基基团(例如,甲基氨基硫羰基、乙基氨基硫羰基、二甲基氨基硫羰基、二乙基氨基硫羰基、N-乙基-N-甲基氨基硫羰基)、单-或二- C_{2-6} 烯基-氨基硫羰基基团(例如,二烯丙基氨基硫羰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-氨基硫羰基基团(例如,环丙基氨基硫羰基、环己基氨基硫羰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-氨基硫羰基基团(例如,苯基氨基硫羰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基硫羰基基团(例如,苄基氨基硫羰基、苯乙基氨基硫羰基)、单-或二- C_{1-6} 烷基-羰基-氨基硫羰基基团(例如,乙酰基氨基硫羰基、丙酰基氨基硫羰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基-氨基硫羰基基团(例如,苯甲酰基氨基硫羰基)和5至14元芳族杂环基氨基硫羰基基团(例如,吡啶基氨基硫羰基)。

[0185] 在本说明书中,所述“任选经取代的氨磺酰基基团”的实例包括氨磺酰基基团,其任选地具有“1个或2个选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团、 C_{7-16} 芳烷基-羰基基团、5至14元芳族杂环基羰基基团、3至14元非芳族杂环基羰基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团和单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团的取代基,它们各自任选地具有1至3个选自取代组A的取代基”。

[0186] 所述任选经取代的氨磺酰基基团优选的实例包括氨磺酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨磺酰基基团(例如,甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、N-乙基-N-甲基氨磺酰基)、单-或二- C_{2-6} 烯基-氨磺酰基基团(例如,二烯丙基氨磺酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-氨磺酰基基团(例如,环丙基氨磺酰基、环己基氨磺酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-氨磺酰基基团(例如,苯基氨磺酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨磺酰基基团(例如,苄基氨磺酰基、苯乙基氨磺酰基)、单-或二- C_{1-6} 烷基-羰基-氨磺酰基基团(例如,乙酰基氨磺酰基、丙酰基氨磺酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基-氨磺酰基基团(例如,苯甲酰基氨磺酰基)和5至14元芳族杂环基氨磺酰基基团(例如,吡啶基氨磺酰基)。

[0187] 在本说明书中,所述“任选经取代的羟基基团”的实例包括羟基基团,其任选地具有“选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团、 C_{7-16} 芳烷基-羰基基团、5至14元芳族杂环基羰基基团、3至14元非芳族杂环基羰基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团、 C_{1-6} 烷基磺酰基基团和 C_{6-14} 芳基磺酰基基团的取代基,它们各自任选地具有1至3个选自取代组A的取代基”。

[0188] 所述任选经取代的羟基基团优选的实例包括羟基基团、 C_{1-6} 烷氧基基团、 C_{2-6} 烯基氧基基团(例如,丙烯基氧基、2-丁烯基氧基、2-戊烯基氧基、3-己烯基氧基)、 C_{3-10} 环烷基氧基基团(例如,环己基氧基)、 C_{6-14} 芳基氧基基团(例如,苯氧基、萘基氧基)、 C_{7-16} 芳烷基氧基基团(例如,苄基氧基、苄乙基氧基)、 C_{1-6} 烷基-羰基氧基基团(例如,乙酰基氧基、丙酰基氧基、丁酰基氧基、异丁酰基氧基、新戊酰基氧基)、 C_{6-14} 芳基-羰基氧基基团(例如,苯甲酰基氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-羰基氧基基团(例如,苄基羰基氧基)、5至14元芳族杂环基羰基氧基基团(例如,烟酸基氧基)、3至14元非芳族杂环基羰基氧基基团(例如,哌啶基羰基氧基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基基团(例如,叔丁氧基羰基氧基)、5至14元芳族杂环基氧基基团(例如,吡啶基氧基)、氨基甲酰基氧基基团、 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基氧基基团(例如,甲基氨基甲酰基氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基氧基基团(例如,苄基氨基甲酰基氧基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基基团(例如,甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基)和 C_{6-14} 芳基磺酰基氧基基团(例如,苯基磺酰基氧基)。

[0189] 在本说明书中,所述“任选经取代的硫烷基基团”的实例包括硫烷基基团,(其任选地具有“选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团、 C_{7-16} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团和5至14元芳族杂环基团的取代基,它们各自任选地具有1至3个选自取代组A的取代基”)和经卤代的硫烷基基团。

[0190] 所述任选经取代的硫烷基基团优选的实例包括硫烷基/硫醇基(-SH)基团、 C_{1-6} 烷基硫基基团、 C_{2-6} 烯基硫基基团(例如,丙烯基硫基、2-丁烯基硫基、2-戊烯基硫基、3-己烯基硫基)、 C_{3-10} 环烷基硫基基团(例如,环己基硫基)、 C_{6-14} 芳基硫基基团(例如,苯基硫基、萘基硫基)、 C_{7-16} 芳烷基硫基基团(例如,苄基硫基、苄乙基硫基)、 C_{1-6} 烷基-羰基硫基基团(例如,乙酰基硫基、丙酰基硫基、丁酰基硫基、异丁酰基硫基、新戊酰基硫基)、 C_{6-14} 芳基-羰基硫基基团(例如,苯甲酰基硫基)、5至14元芳族杂环基硫基基团(例如,吡啶基硫基)和经卤代的硫基基团(例如,五氟硫基)。

[0191] 在本说明书中,所述“任选经取代的甲硅烷基基团”的实例包括甲硅烷基基团,其任选地具有“1至3个选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{6-14} 芳基基团和 C_{7-16} 芳烷基基团的取代基,它们各自任选地具有1至3个选自取代组A的取代基”。

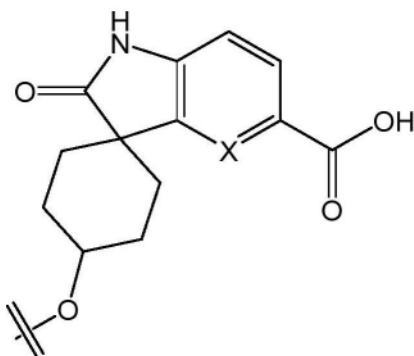
[0192] 所述任选经取代的甲硅烷基基团优选的实例包括三- C_{1-6} 烷基甲硅烷基基团(例如,三甲基甲硅烷基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基)。

[0193] 在本说明书中,所述“烃环”的实例包括 C_{6-14} 芳族烃环、 C_{3-10} 环烷烃和 C_{3-10} 环烯烃。

[0194] 在本说明书中,所述“ C_{6-14} 芳族烃环”的实例包括苯和萘。

[0195] 在本说明书中,所述“ C_{3-10} 环烷烃”的实例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷和环辛烷。

[0207]



[0208] 其中X为CH或N。这种取代基的实例包括上述取代基组A。当存在多个取代基时，各个取代基可相同或不同。

[0209] 环A优选地为 C_{6-14} 芳族烃环(例如，苯)或5至14元芳族杂环(优选5或6元单环芳族杂环(例如，吡啶、嘧啶、吡唑))，它们各自任选经取代。

[0210] 环A更优选地为 C_{6-14} 芳族烃环(例如，苯)或5至14元芳族杂环(优选5或6元单环芳族杂环(例如，吡啶、嘧啶、吡唑))，其任选地与3至8元单环非芳族杂环(例如，二氢吡喃)缩合(例如，二氢吡喃并吡啶))，它们各自任选地经1至3个选自以下的取代基取代

[0211] (a) 卤素原子(例如，氟原子、氯原子)，

[0212] (b) 氰基基团，

[0213] (c) 氨基甲酰基基团，

[0214] (d) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、三氟甲基)，

[0215] (e) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)，

[0216] (f) C_{3-10} 环烷基基团(例如，环丙基)和

[0217] (g) C_{7-16} 芳烷基氧基基团(例如，苄基氧基)。

[0218] 环A更优选地为

[0219] (1) C_{6-14} 芳族烃环(例如，苯)，其任选地经选自以下的1至3个取代基取代

[0220] (a) 卤素原子(例如，氟原子、氯原子)，

[0221] (b) 氰基基团，

[0222] (c) 氨基甲酰基基团，

[0223] (d) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、三氟甲基)，和

[0224] (e) C_{1-6} 烷氧基基团(例如，甲氧基)，或

[0225] (2) 5至14元芳族杂环(优选5或6元单环芳族杂环(例如，吡啶、嘧啶、吡唑))，其任选地与3至8元单环非芳族杂环(例如，二氢吡喃)缩合(例如，二氢吡喃并吡啶))，其任选地经1至3个选自以下的取代基取代

[0226] (a) 卤素原子(例如，氟原子、氯原子)，

[0227] (b) 氰基基团，

[0228] (c) 任选经卤代的 C_{1-6} 烷基基团(例如，甲基、三氟甲基)，

[0229] (d) C_{3-10} 环烷基基团(例如，环丙基)和

[0230] (e) C_{7-16} 芳烷基氧基基团(例如，苄基氧基)。

[0231] 环A更优选地为苯或5或6元单环芳族杂环(例如，吡啶)，它们各自任选地经1至3个选自以下的取代基取代

- [0232] (a) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0233] (b) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团(例如,三氟甲基)和
- [0234] (c) C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基)。
- [0235] 环A更优选为
- [0236] (1) 经1至3个选自以下的取代基取代的苯
- [0237] (a) 卤素原子(例如,氯原子)和
- [0238] (b) C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基),或
- [0239] (2) 经1至3个选自以下的取代基取代的5或6元单环芳族杂环(例如,吡啶)
- [0240] (a) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子)和
- [0241] (b) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团(例如,三氟甲基)。
- [0242] 环A尤其优选地为经1至3个卤素原子(例如,氯原子)取代的吡啶。
- [0243] X为CH或N。
- [0244] 化合物(I)的优选实施方案包括以下化合物。
- [0245] [化合物A]
- [0246] 化合物(I),其中
- [0247] 环A为C₆₋₁₄芳族烃环(例如,苯)或5至14元芳族杂环(优选5或6元单环芳族杂环(例如,吡啶、嘧啶、吡唑),它们任选地与3至8元单环非芳族杂环(例如,二氢吡喃)缩合(例如,二氢吡喃并吡啶)),它们各自任选地经1至3个选自以下的取代基取代
- [0248] (a) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0249] (b) 氰基基团,
- [0250] (c) 氨基甲酰基基团,
- [0251] (d) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、三氟甲基),
- [0252] (e) C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基),
- [0253] (f) C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基)和
- [0254] (g) C₇₋₁₆芳烷基氧基基团(例如,苄基氧基);和
- [0255] X为CH或N。
- [0256] [化合物B]
- [0257] 化合物(I),其中
- [0258] 环A为
- [0259] (1) C₆₋₁₄芳族烃环(例如,苯),其任选地经选自以下的1至3个取代基取代
- [0260] (a) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0261] (b) 氰基基团,
- [0262] (c) 氨基甲酰基基团,
- [0263] (d) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团(例如,甲基、三氟甲基)和
- [0264] (e) C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基),或
- [0265] (2) 5至14元芳族杂环(优选5或6元单环芳族杂环(例如,吡啶、嘧啶、吡唑),它们任选地与3至8元单环非芳族杂环(例如,二氢吡喃)缩合(例如,二氢吡喃并吡啶)),它们任选地经选自以下的1至3个取代基取代
- [0266] (a) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子),

- [0267] (b) 氰基基团,
- [0268] (c) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团(例如,甲基,三氟甲基),
- [0269] (d) C₃₋₁₀环烷基基团(例如,环丙基)和
- [0270] (e) C₇₋₁₆芳烷基氧基基团(例如,苄基氧基);和
- [0271] X为CH或N。
- [0272] [化合物C]
- [0273] 化合物(I),其中
- [0274] 环A为苯或5或6元单环芳族杂环(例如,吡啶),它们各自任选地经1至3个选自以下的取代基取代
- [0275] (a) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子),
- [0276] (b) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团(例如,三氟甲基)和
- [0277] (c) C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基);和
- [0278] X为CH或N。
- [0279] [化合物D]
- [0280] 化合物(I),其中
- [0281] 环A为
- [0282] (1) 经1至3个选自以下的取代基取代的苯
- [0283] (a) 卤素原子(例如,氯原子)和
- [0284] (b) C₁₋₆烷氧基基团(例如,甲氧基),或
- [0285] (2) 经1至3个选自以下的取代基取代的5或6元单环芳族杂环(例如,吡啶)
- [0286] (a) 卤素原子(例如,氟原子、氯原子)和
- [0287] (b) 任选经卤代的C₁₋₆烷基基团(例如,三氟甲基);和
- [0288] X为CH或N。
- [0289] [化合物E]
- [0290] 化合物(I),其中
- [0291] 环A为经1至3个卤素原子(例如,氯原子)取代的吡啶;和
- [0292] X为CH或N。
- [0293] 化合物(I)的具体实例包括,例如,下述实施例1-155的化合物。
- [0294] 当化合物(I)为盐的形式时,其实例包括金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、碱性或酸性氨基酸形成的盐,等等。所述金属盐优选的实例包括碱金属盐如钠盐、钾盐,等等;碱土金属盐如钙盐、镁盐、钡盐,等等;铝盐,等等。所述与有机碱的盐优选的实例包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、皮考啉、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己基胺、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺等的盐。所述与无机酸的盐优选的实例包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。所述与有机酸的盐优选的实例包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的盐。所述与碱性氨基酸的盐优选的实例包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。所述与酸性氨基酸的盐优选的实例包括与天冬氨酸、谷氨酸等的盐。
- [0295] 在这些盐当中,优选药学上可接受的盐。例如,当化合物具有酸性官能团时,其实

例包括无机盐,例如碱金属盐(例如,钠盐、钾盐等)、碱土金属盐等(例如,钙盐、镁盐等)、铵盐等。当化合物具有碱性官能团时,其实例包括与无机酸的盐,例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等,和与有机酸的盐,例如乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸,等等。

[0296] 以下解释本发明化合物的制备方法。

[0297] 所用的原料化合物和试剂以及在以下制备方法中的每个步骤中获得的化合物可以各自为盐的形式,并且这种盐的实例包括与本发明化合物的盐类似的那些,等等。

[0298] 当在每个步骤中获得的化合物是游离形式时,它可根据本身已知的方法转化为目标盐。当在每个步骤中获得的化合物是盐时,它可根据本身已知的方法转化为游离形式或目标的其它盐。

[0299] 在每个步骤中获得的化合物可直接用作反应溶液或用作下一反应的粗产物。或者,每个步骤中获得的化合物可根据本身已知的方法从反应混合物中分离和提纯,如本身已知的方法,例如,分离表示例如浓缩、结晶、重结晶、蒸馏、溶剂萃取、分馏、柱色谱,等等。

[0300] 当在每个步骤中使用的原料化合物和试剂可商购时,也可直接使用市售产品。

[0301] 在每个步骤的反应中,尽管反应时间取决于所用试剂和溶剂的种类而变化,但除非另有说明,否则其通常为1分钟-48小时,优选10分钟-8小时。

[0302] 在每个步骤的反应中,虽然反应温度取决于所用试剂和溶剂的种类而变化,但除非另有说明,否则其通常为-78℃至300℃,优选-78℃至150℃。

[0303] 在每个步骤的反应中,虽然压力取决于所用试剂和溶剂的种类而变化,但除非另有说明,否则其通常为1atm至20atm,优选1atm至3atm。

[0304] 微波合成器如Initiator(由Biotage制造的)等可用于每个步骤中的反应。虽然反应温度取决于所用试剂和溶剂的种类而变化,但除非另有说明,否则它通常为室温至300℃,优选50℃-250℃。虽然反应时间取决于所用试剂和溶剂的种类而变化,但除非另有说明,否则它通常为1分钟至48小时,优选1分钟至8小时。

[0305] 在每个步骤的反应中,除非另有说明,否则相对于底物,试剂的用量为0.5当量至20当量,优选0.8当量至5当量。当试剂用作催化剂时,该试剂的用量为相对于底物的0.001当量至1当量,优选0.01当量至0.2当量。当试剂用作反应溶剂时,试剂以溶剂的量使用。

[0306] 除非另有说明,否则每个步骤中的反应在没有溶剂的情况下进行,或者通过将原料化合物溶解或悬浮在适合的溶剂中进行。该溶剂的实例包括实施例描述的那些和以下溶剂。

[0307] 醇类:甲醇、乙醇、叔丁基醇、2-甲氧基乙醇,等等;

[0308] 醚类:乙醚、二苯基醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷,等等;

[0309] 芳族烃类:氯苯、甲苯、二甲苯,等等;

[0310] 饱和烃类:环己烷、己烷,等等;

[0311] 酰胺类:N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮,等等;

[0312] 卤代烃类:二氯甲烷、四氯甲烷,等等;

[0313] 腈类:乙腈,等等;

[0314] 亚砷类:二甲基亚砷,等等;

[0315] 芳族有机碱类:吡啶,等等;

- [0316] 酸酐类:乙酸酐,等等;
- [0317] 有机酸类:甲酸、乙酸、三氟乙酸,等等;
- [0318] 无机酸类:盐酸、硫酸,等等;
- [0319] 酯类:乙酸乙酯,等等;
- [0320] 酮类:丙酮、甲基乙基酮,等等;
- [0321] 水。
- [0322] 上述溶剂可以以它们的两种或更多种的适当的比例的混合物使用。
- [0323] 当碱用于每个步骤中的反应时,其实例包括实施例中所描述的那些和以下碱。
- [0324] 无机碱类:氢氧化钠、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钠,等等;
- [0325] 有机碱类:三乙胺、二乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯、咪唑、哌啶,等等;
- [0326] 金属醇盐:乙醇钠、叔丁醇钾,等等;
- [0327] 碱金属氢化物:氢化钠,等等;
- [0328] 金属酰胺:氨基钠、二异丙基氨基锂、六甲基二硅基胺基锂,等等;
- [0329] 有机锂:正丁基锂,等等。
- [0330] 当酸或酸催化剂用于各步骤中的反应时,其实例包括实施例中所描述的那些和下列酸和酸催化剂。
- [0331] 无机酸:盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸、磷酸,等等;
- [0332] 有机酸:乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、对甲苯磺酸、10-樟脑磺酸,等等;
- [0333] 路易斯酸:三氟化硼乙醚复合物、碘化锌、无水氯化铝、无水氯化锌、无水氯化铁,等等。
- [0334] 除非另有说明,否则根据本身已知的方法进行每个步骤中的反应,例如,以下描述的方法:Jikken Kagaku Kouza,5th Edition,vol.13-19(the Chemical Society of Japan ed.);Shin Jikken Kagaku Kouza,vol.14-15(the Chemical Society of Japan ed.);Fine Organic Chemistry,Revised 2nd Edition(L.F.Tietze,Th.Eicher,Nankodo);Organic Name Reactions,the Reaction Mechanism and Essence,Revised Edition(Hideo Togo,Kodansha);ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII(John Wiley&SonsInc);Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures(Jie Jack Li,OXFORD UNIVERSITY);Comprehensive Heterocyclic Chemistry III,Vol.1-Vol.14(Elsevier Japan);Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis(translated by Kiyoshi Tomioka,Kagakudojin);Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.),1989,等等,或实施例中描述的方法。
- [0335] 在每个步骤中,官能团的保护或去保护反应根据本身已知的方法进行,例如,以下描述的方法:“Protective Groups in Organic Synthesis,4th Ed”,Wiley-Interscience,Inc.,2007(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts);“保护基团3rd Ed.”Thieme,2004(P.J.Kocienski),等等,或实施例中描述的方法。
- [0336] 对羟基基团的保护基团的实例例如醇或酚羟基基团包括醚型保护基团,如甲氧基甲基醚、苄基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、四氢吡喃基醚,等等;羧酸酯型保护基如乙酸

酯,等等;磺酸酯型保护基团例如甲磺酸酯,等等;碳酸酯型保护基团例如叔丁基碳酸酯等,,等等。

[0337] 对醛的羰基基团的保护基团的实例包括缩醛型保护基团,例如二甲基缩醛,等等;环缩醛型保护基团,例如1,3-二噁烷等,,等等。

[0338] 对酮的羰基基团的保护基团的实例包括酮缩醇型保护基团例如二甲基酮缩醇,等等;环酮缩醇型保护基团,例如1,3-二噁烷,等等;肟型保护基团,例如邻甲基肟,等等;脎型保护基团例如N,N-二甲基脎等,等等。

[0339] 对羧基基团的保护基团的实例包括酯型保护基团,例如甲基酯,等等;酰胺型保护基团,例如N,N-二甲基酰胺等,等等。

[0340] 对硫醇的保护基团的实例包括醚型保护基团,例如苄基硫基醚,等等;酯型保护基团,例如硫基乙酸酯、硫基碳酸酯、硫基氨基甲酸酯等,等等。

[0341] 对氨基基团和芳族杂环例如咪唑、吡咯、吡啶等的保护基团的实例包括氨基甲酸酯型保护基团,例如氨基甲酸苄基酯,等等;酰胺型保护基团,例如乙酰胺,等等;烷基胺型保护基团,例如N-三苯基甲胺等,磺酰胺型保护基团,例如甲磺酰胺等,等等。

[0342] 所述保护基团可根据本身已知的方法除去,例如,通过采用酸、碱、紫外线、肼、苯基肼、N-甲基二硫基氨基甲酸钠、氟化四丁基铵、乙酸钡、三烷基甲硅烷基卤化物(例如,三甲基甲硅烷基碘化物、三甲基甲硅烷基溴化物)等的方法、还原法等等。

[0343] 当在每个步骤中进行还原反应时,所用还原剂的实例包括金属氢化物,如氢化铝锂、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、二异丁基氢化铝(DIBAL-H)、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲基铵、三-仲丁基硼氢化锂,等等;硼烷,例如硼烷四氢呋喃复合物,等等;Raney镍;Raney钴;氢气;甲酸;三乙基硅烷,等等。当还原碳-碳双键或三键时,可采用使用催化剂如钯-碳、Lindlar催化剂等的方法。

[0344] 当在每个步骤中进行氧化反应时,所用氧化剂的实例包括过氧化物如间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、叔丁基氢过氧化物,等等;过氯酸盐如过氯酸四丁基铵,等等;氯酸盐,例如氯酸钠等;亚氯酸盐,例如亚氯酸钠等;高碘酸盐,例如高碘酸钠等;高价碘试剂,如亚碘酰苯等;含有锰的试剂,如二氧化锰、高锰酸钾,等等;铅,例如四乙酸铅等;含铬试剂,如氯铬酸吡啶盐(PCC)、重铬酸吡啶盐(PDC)、琼斯试剂(Jones reagent),等等;卤素化合物,例如N-溴琥珀酰亚胺(NBS),等等;氧气;臭氧;三氧化硫-吡啶复合物;四氧化锇;二氧化硒;2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ),等等。

[0345] 当在每个步骤中进行自由基环化反应时,所用自由基引发剂的实例包括偶氮化合物如偶氮二异丁腈(AIBN),等等;水溶性自由基引发剂如4-4'-偶氮双-4-氰基戊酸(ACPA),等等;在空气或氧气存在下的三乙基硼;苯甲酰基过氧化物,等等。所用的自由基试剂的实例包括三丁基锡烷、三三基甲基硅烷基硅烷、1,1,2,2-四苯基二硅烷、二苯基硅烷、碘化钐,等等。

[0346] 当在每个步骤中进行Wittig反应时,所使用的Wittig试剂的实例包括亚烷基正膦。该亚烷基正膦可根据本身已知的方法来制备,例如通过使膦盐与强碱反应来制备。

[0347] 当在每个步骤中进行Horner-Emmons反应时,所用试剂的实例包括膦酸基乙酸酯,如二甲基膦酸基乙酸甲基酯、二乙基膦酸基乙酸乙基酯,等等;以及碱,例如碱金属氢化物、有机锂,等等。

[0348] 当在每个步骤中进行Friedel-Crafts反应时,所用试剂的实例包括路易斯酸和酰氯的组合或路易斯酸和烷基化剂的组合(例如,烷基卤化物、醇、烯烃等)。或者,也可使用有机酸或无机酸代替路易斯酸,也可使用酸酐例如乙酸酐等代替酰氯。

[0349] 当在每个步骤中进行芳族亲核取代反应时,使用亲核试剂(例如,胺、咪唑等)和碱(例如,有机碱等)作为试剂。

[0350] 当通过碳负离子进行亲核加成反应、通过碳负离子进行亲核1,4-加成反应(Michael加成反应)或通过碳负离子进行亲核置换反应在每个步骤中进行时,用于产生该碳负离子的碱的实例包括有机锂、金属醇盐、无机碱、有机碱等。

[0351] 当在每个步骤中进行Grignard试剂时,所使用的Grignard试剂的实例包括芳基镁卤化物,例如苯基溴化镁,等等;和烷基镁卤化物,例如乙基溴化镁,等等。该Grignard试剂可根据本身已知的方法制备,例如,在醚或四氢呋喃中作为溶剂时,通过使烷基卤化物或芳基卤化物与金属镁反应的方法。

[0352] 当在每个步骤中进行Knoevenagel缩合反应时,具有活化的亚甲基基团和两个吸电子基团的化合物(例如,丙二酸、丙二酸二乙基酯、丙二腈等)和碱(例如,有机碱、金属醇盐、无机碱)用作试剂。

[0353] 当在每个步骤中进行Vilsmeier-Haack反应时,使用磷酰氯和酰胺衍生物(例如,N,N-二甲基甲酰胺等)作为试剂。

[0354] 当在每个步骤中进行醇、烷基卤化物或磺酸盐(酯)的叠氮化反应时,所使用的叠氮化剂的实例包括叠氮化磷酸二苯基酯(DPPA)、三甲基甲硅烷基叠氮化物、叠氮化钠,等等。例如,对于醇的叠氮化反应,采用使用叠氮化磷酸二苯基酯和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)的方法、使用三甲基甲硅烷基叠氮化物和路易斯酸等的方法进行。

[0355] 当在每个步骤中进行还原胺化反应时,所用还原剂的实例包括三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢气、甲酸,等等。当底物为胺化合物时,所用的羰基化合物的实例包括多聚甲醛、醛类(例如乙醛等)、酮类(例如环己酮等),等等。当底物是羰基化合物时,所用的胺的实例包括氨、伯胺(例如甲胺),等等;仲胺,如二甲胺,等等。

[0356] 当在每个步骤中进行Mitsunobu反应时,使用偶氮二羧酸酯(例如,偶氮二羧酸二乙基酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙基酯(DIAD)、偶氮二羧酸双(2-甲氧基乙基)等)和三苯基膦作为试剂。

[0357] 当酯化反应、酰胺化反应或脲化反应在每个步骤中进行时,所用试剂的实例包括酰基卤化物,如酰氯、酰溴,等等;活化的羧酸,如酸酐、活化酯、硫酸盐(酯),等等。羧酸的活化剂的实例包括碳二亚胺缩合剂,例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(WSCD),等等;三嗪缩合剂,例如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啡啉盐酸盐n-水合物(DMT-MM),等等;碳酸酯缩合剂,例如1,1-羰基二咪唑(CDI),等等;叠氮化磷酸二苯基酯(DPPA);苯并三唑-1-基氧基-三二甲基氨基磷盐(BOP试剂);2-氯-1-甲基-吡啶碘化物(Mukaiyama试剂);亚硫酸酐;卤代甲酸低级烷基酯,如氯甲酸乙酯,等等;0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU);硫酸;它们的组合,等等。当使用碳二亚胺缩合剂时,可添加添加剂如1-羟基苯并三唑(HOBt)、N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、二甲基氨基吡啶(DMAP)等至反应体系中。

[0358] 当在每个步骤中进行偶联反应时,所用金属催化剂的实例包括钯化合物,例如乙

酸钡(II)、四(三苯基膦)钡(0)、二氯双(三苯基膦)钡(II)、二氯双(三乙基膦)钡(II)、三(二亚苄基丙酮)二钡(0)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁钡(II)氯化物,等等;镍化合物,如四(三苯基膦)镍(0),等等;铑化合物,如三(三苯基膦)氯化铑(III)氯化物等等;钴化合物;铜化合物,如氧化铜,铜(I)碘化物,等等;铂化合物,等等。此外,可添加碱至反应体系中,其实例包括无机碱等。

[0359] 当在每个步骤中进行硫代羰基化反应时,通常使用五硫化二磷作为硫代羰基化试剂。或者,也可使用具有1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物结构的试剂(例如,2,4-双(4-甲氧基苯基)-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物(Lawesson试剂)等)代替五硫化二磷。

[0360] 当在每个步骤中进行Wohl-Ziegler反应时,所用卤化剂的实例包括N-碘琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺(NBS)、N-氯琥珀酰亚胺(NCS)、溴、磺酰氯等等。此外,通过引入自由基引发剂(如热、光、苯甲酰基过氧化物、偶氮二异丁腈等)至反应体系,可加速该反应。

[0361] 当在每个步骤中进行羟基基团的卤化反应时,所用卤化剂的实例包括氢卤酸和无机酸的酰卤化物,具体地,用于氯化的盐酸、亚硫酸氯、三氯氧磷等,用于溴化的48%氢溴酸等。另外,可使用通过使醇与三苯基膦和四氯化碳或四溴化碳等反应来制备烷基卤化物的方法。或者,也可采用两步制备烷基卤化物的方法,其包括将醇转化为相应的磺酸酯,然后使该磺酸酯与溴化锂、氯化锂或碘化钠反应。

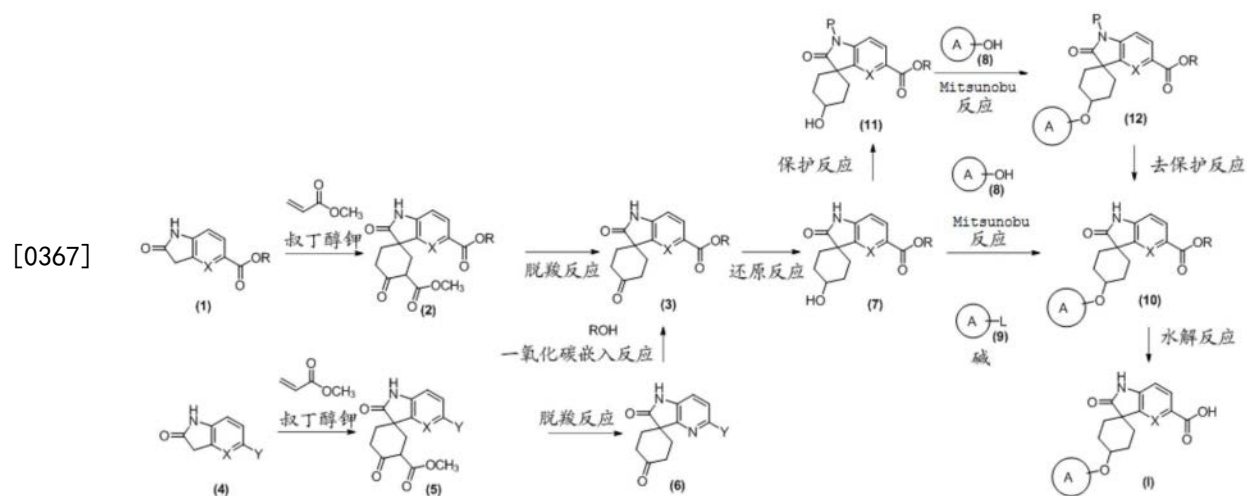
[0362] 当在每个步骤中进行Arbuzov反应时,所用试剂的实例包括烷基卤化物,例如溴乙酸乙酯,等等;和亚磷酸酯,例如亚磷酸三乙基酯、亚磷酸三(异丙基)酯,等等。

[0363] 当在每个步骤中进行磺酸酯化反应时,所用磺化剂的实例包括甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、甲磺酸酐、对甲苯磺酸酐等。

[0364] 当在每个步骤中进行水解反应时,使用酸或碱作为试剂。对于叔丁基酯的酸水解反应,可添加甲酸、三乙基硅烷等,以还原性捕捉作为副产物的叔丁基阳离子。

[0365] 当在每个步骤中进行脱水反应时,所用脱水剂的实例包括硫酸、五氧化二磷、三氯氧化磷、N,N'-二环己基二亚胺、氧化铝、多聚磷酸,等等。

[0366] 化合物(I)可以根据以下方法由化合物(1)或(4)制备。



[0368] 其中R为C₁₋₆烷基基团,Y为卤素原子(例如,氯原子、溴原子、碘原子),L为离去基团(例如,卤素原子(例如,氟原子、氯原子、溴原子)),P为保护基团,以及其它符号各自如上所

定义。

[0369] 化合物(2)可通过例如在适合的碱(如叔丁醇钾)存在下使化合物(1)和丙烯酸甲基酯反应来制备。

[0370] 化合物(3)可通过例如加热化合物(2)进行脱羧反应来制备。可向反应体系中加入适当的盐,如氯化锂、氯化钠,或适当的碱,如氢氧化钠。

[0371] 可根据由化合物(1)制备化合物(3)的方法,由化合物(4)制备化合物(6)。

[0372] 化合物(3)也可通过例如,在醇存在下,化合物(6)的一氧化碳嵌入反应来制备。所使用的钯催化剂的实例包括乙酸钯(II)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II),等等。作为碱,可提及三乙胺等;作为醇,可提及甲醇、乙醇等。此外,可以在反应中加入1,3-双(二苯基膦)丙烷等配体。

[0373] 化合物(7)可通过化合物(3)的还原反应来制备。

[0374] 化合物(10)可通过化合物(7)和化合物(8)的Mitsunobu反应来制备。它也可通过使化合物(7)和化合物(9)在适当的碱(如氢化钠、叔丁醇钾)存在下反应来制备。在这种情况下,可向反应中添加例如碘化钠和碘化钾的添加剂。

[0375] 化合物(10)也可通过用适当的保护基保护化合物(7)的氮原子得到化合物(11)、进行化合物(11)和化合物(8)的Mitsunobu反应得到化合物(12)以及脱保护化合物(12)来制备。

[0376] 化合物(I)可以通过水解化合物(10)来制备。

[0377] 化合物(1)、(4)、(8)和(9)可通过本身已知的方法或者根据其的方法来制备。

[0378] 当化合物(I)具有光学异构体、立体异构体、区域异构体或旋转异构体时,它们也涵盖在化合物(I)中,并且它们可根据本身已知的合成方法和分离方法(例如,浓缩,溶剂萃取,柱色谱,重结晶等)作为单一产物获得。例如,当化合物(I)具有光学异构体时,从该化合物拆分的光学异构体也涵盖在化合物(I)中。

[0379] 光学异构体可根据本身已知的方法制备。具体地,所述光学异构体是使用光学活性合成中间体或通过根据已知方法使外消旋最终产物经受光学拆分而获得的。

[0380] 所述光学拆分可为本身已知的方法,例如分级重结晶方法、手性柱方法、非对映异构体方法等。

[0381] 1) 分级重结晶方法

[0382] 形成外消旋物与光学活性化合物(例如,(+)-扁桃酸、(-)-扁桃酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙胺、(-)-1-苯乙胺、辛可宁、(-)-辛可尼丁、布鲁辛等)的盐的方法,其通过分级重结晶方法分离,并且若需要,则进行中和步骤,得到游离光学异构体。

[0383] 2) 手性柱方法

[0384] 一种方法,其中将外消旋物或其盐施加到柱(手性柱)上分离光学异构体,以允许分离。在液相色谱的情况下,例如,将该光学异构体的混合物施用于手性柱上,例如ENANTIO-OVM(由Tosoh Corporation制造)、CHIRAL系列(由Daicel Chemical Industries, Ltd.制造)等,并用水、各种缓冲液(例如,磷酸盐缓冲液等)和有机溶剂(例如,乙醇、甲醇、2-丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙胺等)作为洗脱液开发,单独或以掺合物的形式分离该光学异构体。在气相色谱的情况下,例如,使用手性柱如CP-Chirasil-DeX CB(由GL Sciences Inc.制造)等来进行分离。

[0385] 3) 非对映异构体方法

[0386] 一种方法,其中外消旋混合物通过与光学活性试剂的化学反应制备成非对映异构体混合物,通过典型的分离方法(例如,分级重结晶方法、色谱方法等)等将其制成单一物质,并将其进行化学处理(如水解等),以分离光学活性试剂部分,从而得到光学异构体。例如,当化合物(I)在分子中含有羟基或伯氨基或仲氨基时,该化合物和光学活性有机酸(例如,MTPA[α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸]、(-)-甲氧基乙酸等)分别进行缩合反应,得到酯化合物或酰胺化合物的非对映异构体。当化合物(I)具有羧基基团时,使化合物和光学活性胺或光学活性醇试剂进行缩合反应,分别得到酰胺化合物或酯化合物的非对映异构体。通过酸水解或碱水解将分离的非对映异构体转化为原始化合物的光学异构体。

[0387] 化合物(I)可为晶体。

[0388] 化合物(I)的晶体可根据本身已知的结晶方法制备。

[0389] 所述结晶方法的实例包括从溶液中结晶的方法、从蒸汽中结晶的方法、从熔化物中结晶的方法,等等。

[0390] “从溶液中结晶的方法”通常为一种通过改变涉及化合物溶解度的各种因素(溶剂组成、pH、温度、离子强度、氧化还原状态等)或溶剂的量,将非饱和状态转变为过饱和状态的方法。其具体实例包括浓缩法、缓冷法、反应法(扩散法、电解法)、水热生长法,助熔剂法等。所使用的溶剂的实例包括芳族烃类(例如,苯、甲苯、二甲苯,等)、卤代烃类(例如,二氯甲烷、氯仿等)、饱和烃类(例如,己烷、庚烷、环己烷等)、醚类(例如,乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷,等)、腈类(例如,乙腈等)、酮类(例如,丙酮等)、亚砷类(例如,二甲基亚砷等)、酸酰胺类(例如,N,N-二甲基甲酰胺,等)、酯类(例如,乙酸乙酯,等)、醇类(例如,甲醇、乙醇、2-丙醇等)、水,等等。这些溶剂可以单独使用,也可以以适当的比例(例如,1:1至1:100(体积比率))组合使用两种或以上。必要时,可使用晶种。

[0391] 所述“从蒸汽中结晶的方法”为,例如,蒸发方法(密封管法、气流法)、气相反应法、化学输送法,等等。

[0392] 所述“从熔化物中结晶的方法”为例如常规冷冻方法(提拉法、温度梯度方法、Bridgman方法)、区域熔化方法(区域调平方法、浮区方法)、特殊生长方法(VLS方法、液相外延法),等等。

[0393] 所述结晶方法优选的实例包括一种方法,其包括在20℃至120℃下将化合物(I)溶解在合适的溶剂(例如,醇类如甲醇、乙醇等)中,并将所得溶液冷却至不高于溶解温度的温度(例如,0至50℃,优选0至20℃),等等。

[0394] 由此获得的本发明的晶体可以例如通过过滤等分离。

[0395] 所得晶体的分析方法通常为通过粉末X射线衍射进行晶体分析的方法。也可使用机械方法或光学方法等作为确定晶体取向的方法。

[0396] 通过上述制备方法获得的化合物(I)的晶体可具有高纯度、高质量和低吸湿性,即使在一般条件下长期保存后也不会变性,并且可预期在稳定性方面优越。另外,它在生物学性质(例如,药代动力学(吸收、分布、代谢、排泄)、功效表达等)方面也可能是优越的,并且可作为药物非常有用。

[0397] 化合物(I)的前药表示在生物体的生理条件下由于酶、胃酸等反应而转化为化合物(I)的化合物,即通过酶促氧化、还原、水解等转化为化合物(I)的化合物;由于胃酸等通

过水解等转化为化合物(I)的化合物。对于化合物(I)的前药的实例包括,通过使化合物(I)中的氨基基团进行酰化、烷基化或磷酸化而获得的化合物(例如,通过使化合物(I)中的氨基基团经受二十烷酰化(eicosanoylation)、丙氨酰化(alanylation)、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氢呋喃化、吡咯烷基甲基化、新戊酰基氧基甲基化、叔丁基化等获得的化合物);通过使化合物(I)中的羟基基团进行酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化而获得的化合物(例如,通过使化学物质(I)中的羟基基团经受乙酰化、棕榈酰化(palmitoylation)、丙酰化、新戊酰化琥珀酰化(succinylation)、富马酰化(fumarylation)、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化等而获得的化合物);通过使化合物(I)中的羧基基团进行酯化或酰胺化而得到的化合物(例如,通过使化合物(I)中的羧基基团进行乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己基氧基羰基乙基酯化或甲基酰胺化等而得到的化合物),等等。这些化合物可根据本身已知的方法由化合物(I)生产。

[0398] 化合物(I)的前药也可在如“*IYAKUHIIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)*”, Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, 由HIROKAWA SHOTEN出版(1990)所述的生理条件下转化为化合物(I)的那一种前药。

[0399] 在本说明书中,化合物(I)和化合物(I)的前药有时统称缩写为“本发明化合物”。

[0400] 化合物(I)可以是水合物、非水合物、溶剂合物或非溶剂合物。

[0401] 另外,化合物(I)可为用同位素(例如, ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)标记或取代的化合物等。经同位素标记或取代的化合物可用作,例如,正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)中使用的示踪剂(PET示踪剂)和可用于医学诊断领域,等等。

[0402] 化合物(I)也涵盖氘转化形式,其中 ^1H 转化为 ^2H (D)。

[0403] 化合物(I)也涵盖其互变异构体。

[0404] 化合物(I)可为其药学上可接受的共晶或其盐。所述其共晶或其盐表示在室温由两种或多种特殊固体构成的结晶物质,每种物质具有不同的物理性质(例如,结构、熔点、熔化热、吸湿性、溶解性和稳定性等)。其共晶或其盐可以根据本身已知的共结晶方法来制备。

[0405] 化合物(I)也可用作PET示踪剂。

[0406] 由于本发明化合物具有优异的IP6K抑制作用,因此它也可用作基于该作用的安全药物。

[0407] 例如,含有本发明化合物的本发明所述药物可预期显示低毒性(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、致癌性),并作为涉及IP6K的疾病的预防剂或治疗剂用于哺乳动物(例如、小鼠、大鼠)、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴子、人等)。

[0408] 具体而言,本发明化合物可用作预防或治疗以下的药剂:糖尿病(例如,1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖糖尿病)、心血管疾病(例如,心力衰竭、心律失常、缺血性心脏病、心脏瓣膜病(heart valvular disease)、动脉硬化(arteriosclerosis))、肥胖(例如,恶性肥大细胞增多症(malignant mastocytosis)、外源性肥胖(exogenous obesity)、高胰岛素肥胖(hyperinsular obesity)、原生质增生性肥胖(hyperplasmic obesity)、垂体肥胖(hypophyseal adiposity)、原生质低减性肥胖(hypoplasmic obesity)、甲状腺功能减退肥胖(hypothyroid obesity)、下丘脑性肥胖(hypothalamic obesity)、症状性肥

胖(symptomatic obesity)、小儿肥胖(infantile obesity)、上身肥胖(upper body obesity)、饮食性肥胖(alimentary obesity)、性腺机能减退肥胖(hypogonadal obesity)、系统性肥大细胞增多症(systemic mastocytosis)、单纯性肥胖(simple obesity)、中心性肥胖(central obesity)等)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、食欲过盛(hyperphagia)、高脂血症/血脂异常(hyperlipidemia/dyslipidemia),例如,高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)、高胆固醇血症(hypercholesterolemia)、高LDL-胆固醇血症(high LDL-cholesterolemia)、低HDL-胆固醇血症(hypo HDL-cholesterolemia)、餐后高脂血症(postprandial hyperlipemia)、高磷酸盐血症(Hyperphosphatemia)、低磷酸盐血症(hypophosphatemia)、高钾血症(Hyperkalemia)、高血压(hypertension)、糖尿病并发症[例如,神经病变(neuropathy)、肾病(nephropathy)、视网膜病变(retinopathy)、糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy)、白内障(cataract)、大血管病变(macroangiopathy)、骨质减少(osteopenia)、高渗性糖尿病昏迷(hyperosmolar diabetic coma)、感染(例如,呼吸道感染(respiratory infection)、尿路感染(urinary tract infection)、胃肠道感染(gastrointestinal infection)、皮肤软组织感染(dermal soft tissue infections)、下肢感染(inferior limb infection))、糖尿病坏疽(diabetic gangrene)、口腔干燥症(xerostomia hypacusis)、听觉减退(hypacusis)、脑血管疾病(cerebrovascular diseases)、外周血液循环障碍(peripheral blood circulation disorder)]、代谢综合征(从高甘油三酯(TG)血症、低HDL-胆固醇(HDL-C)血症、高血压、腹部肥胖和糖耐量异常中选择不少于3种的病理学)、肌肉减少症(sarcopenia)、情绪障碍(emotional disorder)、性功能障碍(sexual dysfunction)、抑郁症(depression)、焦虑症(anxiety)、神经症(neurosis)、动脉硬化、膝关节炎(gonitis)、急性肾病、青光眼(glaucoma)、缺血性疾病(ischemic disease)、心肌梗塞(myocardial infarction)、大脑卒中(cerebral apoplexy)、痴呆(dementia)、神经变性疾病[例如,肌萎缩性脊髓侧索硬化症]、线粒体疾病(mitochondria disease)、色素性视网膜炎(Retinitis pigmentosa)、青光眼、骨质疏松症(Osteoporosis)、真菌感染,等等。

[0409] 对于糖尿病的诊断标准,日本糖尿病学会(Japan Diabetes Society)在2010年发布了“委员会关于糖尿病的分类与诊断标准报告(Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus)”。

[0410] 根据该报告,糖尿病为一种病况,其显示空腹血糖水平(静脉血浆葡萄糖浓度)不低于126mg/dL、75g口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT) 2h水平(静脉血浆葡萄糖浓度)不低于200mg/dL、非空腹血糖水平(静脉血浆葡萄糖浓度)不低于200mg/dL和HbA1c(国际标准值)不低于6.5%中的任何一种。HbA1c(国际标准值)(%)表示为相当于国际标准化NGSP(National Glycohemoglobin Standardization Program,国家糖化血红蛋白标准化程序)的值,其为由常规JDS(日本糖尿病学会)值表示的HbA1c(JDS值)(%)加上其0.4%的值。不属于上述糖尿病且不同于“空腹血糖水平(静脉血浆浓度)低于110mg/dL或75g口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT) 2h水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)小于140mg/dL”(正常型)的病况称为“临界型”。

[0411] 根据WHO(世界卫生组织)2006年的报告,糖尿病是一种显示空腹血糖水平(静脉血

浆葡萄糖浓度)不低于126mg/dL,或75g口服葡萄糖耐量试验2h水平(静脉血浆葡萄糖浓度)不低于200mg/dL的病况。

[0412] 根据上述报告,糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)为显示空腹血糖水平(静脉血浆葡萄糖浓度)不低于126mg/dL和75g口服葡萄糖耐量试验2h水平(静脉内血浆的葡萄糖浓度)不低于140mg/dL且低于200mg/dL的病况。根据WHO的报告,显示空腹血糖水平(静脉血浆葡萄糖浓度)不低于110mg/dL且低于126mg/dL和75g口服葡萄糖耐受性试验2h水平(静脉血浆葡萄糖浓度)小于140mg/dL(如果存在测量值)的病况称为IFG (Impaired Fasting Glucose, 空腹血糖受损)。

[0413] 根据上述报告判断,本发明化合物也可用作预防或治疗糖尿病、临界型、糖耐量异常或IFG (空腹血糖受损)的药剂。此外,本发明化合物还可以阻止临界型糖尿病、糖耐量异常或IFG (空腹血糖受损)进展为糖尿病。

[0414] 根据纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)的严重程度,将心力衰竭的临床状况分为表1中所示的4个阶段。

[0415] 表1

[0416] 心力衰竭的NYHA分类

[0417]	级别	病人的症状
	级别 I	心脏病,但没有身体活动的限制。普通的身体活动不会引起过度疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。
	级别 II	身体活动受到轻微限制。在休息时,没有任何症状。普通的身体活动会导致疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。
	级别 III	明显的身体活动受限。在休息时,没有任何症状。低于普通
[0418]		的活动会导致疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。
	级别 IV	由于心脏病,所有身体活动都受到限制。即使在休息时也存在心力衰竭症状和心绞痛。稍微用力则加剧这些症状。

[0419] 级别IIIs:身体活动受到轻微限制

[0420] 级别IIIm:身体活动受到中等限制

[0421] AHA/ACC阶段分类(美国心脏协会(American Heart Association)/美国心脏病学会(American college of cardiology))根据严重程度分为表2中所示的4个阶段。

[0422] 表2

[0423] 心力衰竭的AHA/ACC阶段分类

[0424]	阶段	定义
	A	有风险因素但没有心脏功能障碍
	B	左心室收缩功能障碍,无症状
	C	症状性心脏衰竭
	D	顽固性心力衰竭

[0425] NYHA分类和AHA/ACC阶段分类通常彼此对应,如下表3所示。

[0426] 表3

[0427] NYHA分类与AHA/ACC阶段分类之间的对应关系

[0428]	NYHA 分类	AHA/ACC 阶段分类
	-	A
	级别 I	B
	级别 II	C
	级别 III	
	级别 IV	
	级别 IV	D

[0429] 通过上述报告判断,本发明化合物还用作心力衰竭、低心排血量(low cardiac output)、缺血性心力衰竭(ischemic cardiac failure)、非缺血性心力衰竭(non-ischemic cardiac failure)、失代偿性心力衰竭(decompensated cardiac failure)、急性心力衰竭或急性失代偿性心力衰竭的预防或治疗剂。

[0430] 本发明化合物还可用于改善心力衰竭受试者的低射血分数(ejection fraction)或增加射血分数。

[0431] 本发明化合物还可在心力衰竭受试者中抑制心脏功能恶化或抑制加重进展。本发明化合物还可在心力衰竭受试者中减轻心脏负荷、抑制心肌肥厚、抑制间质纤维化、抑制细胞凋亡的增加。

[0432] 本发明化合物也可用作预防或治疗代谢综合征的药剂。因为与患有与单一生活方式相关疾病的患者相比,患有代谢综合征的患者具有极高的心血管疾病发病率,所以预防或治疗代谢综合征对于预防心血管疾病非常重要。

[0433] WHO于1999年且NCEP于2001年宣布代谢综合征的诊断标准。根据WHO的标准,除高胰岛素血症或糖耐量异常外,患有腹型肥胖(abdominal obesity)、血脂异常(高TG或低HDL)和高血压中的至少两种的患者被诊断为代谢综合征(World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999)。根据Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program的标准(其为美国治疗缺血性心脏病的指标),患有腹型肥胖、高甘油三酯血症、低HDL胆固醇血症、高血压和糖耐量异常中的至少三种的患者被诊断为代谢综合征(National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001)。

[0434] 本发明化合物还可用于二次预防和抑制上述各种疾病(例如,心血管事件如心肌

梗塞等)的进展。

[0435] 在本文中,上述疾病的“预防”表示,例如,将含有本发明化合物的药物向患者给药,由于与疾病有关的某些因素该患者预计发病风险较高但未发生疾病,或者该患者已经患有该疾病但没有主观症状,或者,向在治疗该疾病后担心会出现疾病复发的患者给药含有本发明化合物的药物。

[0436] 含有本发明化合物的药物可单独使用本发明化合物,或者根据本身已知的方法(例如,日本药典等中描述的方法),作为本发明化合物的药物组合物与药理学上可接受的载体混合,作为药物制剂的生产方法。含有本发明化合物的药物可以安全地以下列方式给药,例如片剂(包括糖衣片剂、薄膜包衣片剂、舌下片剂、口腔崩解片剂、含服等)、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂(包括软胶囊、微胶囊)、锭剂、糖浆、液体、乳液、悬浮液、控释制剂(例如,速释制剂、缓释制剂、缓释微胶囊)、气溶胶、薄膜(例如,口腔崩解膜、口腔粘性薄膜)、注射(例如,皮下注射、静脉注射、肌肉注射、腹膜内注射)、滴注、透皮吸收型制剂、霜剂、软膏、洗剂、粘合剂、栓剂(例如,直肠栓剂、阴道栓剂)、颗粒、鼻腔制剂、肺部制剂(吸入剂)、滴眼剂等,口服或肠道外(例如,静脉内、肌肉内、皮下、器官内、鼻内、皮内、滴注、脑内、直肠内、阴道内、腹膜内和肿瘤内给药,在肿瘤附近给药和直接向病灶给药)。

[0437] 本发明所述药物中的本发明化合物的含量为整体药物重量的约0.01-100%其剂量可以根据给药受试者、给药途径、疾病等等而变化。例如,用于患有糖尿病的患者(体重约60kg)的口服给药,可每天给药一次至数次约0.01mg/kg体重至约500mg/kg体重,优选约0.1mg/kg体重至约50mg/kg体重,更优选约1mg/kg体重至约30mg/kg体重的活性成分(化合物(I))。

[0438] 可用于制备本发明所述药物的药学上可接受的载体,可通过常规用作制备材料的各种有机或无机载体材料来举例说明,例如,用于固体制剂的赋形剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂;或者,用于液体制剂的溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂、安抚剂等。此外,根据需要,也可适当使用适当量的普通添加剂,例如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、吸附剂、润湿剂等。

[0439] 取决于化合物(I)的种类和含量、剂型、持续药物释放的时间、给药的受试动物(例如,哺乳动物如小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、兔子、猫、狗、牛、马、猪、绵羊、猴子、人等)和给药目标,而变化作为缓释制剂的本发明药物组合物的剂量。例如,对于通过肠胃外给药的应用,每1周需要从给药制剂中释放约0.1至约100mg的化合物(I)。

[0440] 赋形剂的实例包括乳糖、白糖、D-甘露糖醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质无水硅酸,等等。

[0441] 润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、胶体二氧化硅,等等。

[0442] 粘合剂的实例包括结晶纤维素、白糖、D-甘露糖醇、糊精、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、蔗糖、明胶、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠,等等。

[0443] 崩解剂的实例包括淀粉、羧基甲基纤维素、羧基甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、L-羟丙基纤维素,等等。

[0444] 溶剂的实例包括注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油,等等。

[0445] 增溶剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄基酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠,等等。

[0446] 悬浮剂的实例包括表面活性剂,例如硬脂基三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、十二烷基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵、苄索氯铵(benzetonium chloride)、单硬脂酸甘油酯,等等;亲水聚合物,如聚(乙烯醇)、聚乙烯吡咯烷酮、羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等;等等。

[0447] 等渗剂的实例包括葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化钠、甘油、D-甘露醇,等等。

[0448] 缓冲剂的实例包括缓冲溶液,例如磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等等。

[0449] 安抚剂的实例包括苄基醇,等等。

[0450] 防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苄基醇、苯基乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等。

[0451] 抗氧化剂的实例包括亚硫酸盐、抗坏血酸、 α -生育酚,等等。

[0452] 为了预防或治疗各种疾病,本发明化合物也可与其它药物一起使用。在下文中,当本发明化合物与其它药物一起使用时使用的药物被称为“本发明的组合药剂”。

[0453] 例如,本发明化合物可与下列药物(伴随药物)一起使用。

[0454] (1)糖尿病的治疗剂胰岛素制剂(例如,从牛或猪胰腺中提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌或酵母遗传合成的人胰岛素制剂;锌胰岛素;鱼精蛋白锌胰岛素(protamine zinc insulin);胰岛素的片段或衍生物(例如,INS-1)、口服胰岛素制剂)、胰岛素增敏剂(例如,吡格列酮(pioglitazone)或其盐(优选盐酸盐)、罗格列酮(rosiglitazone)或其盐(优选马来酸盐)、美格列酮(Metaglidase)、AMG-131、巴格列酮(Balaglitazone)、MBX-2044、利格列酮(Rivoglitazone)、阿格列扎(Aleglitazar)、西格列羧(Chiglitazar)、洛贝格列酮(Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、在W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639和W02008/099794中描述的化合物)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如,伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)、双胍类(例如,二甲双胍或其盐(优选盐酸盐)、丁双胍(buformin)或其盐(例如,盐酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐))、胰岛素促分泌素[磺酰基脲(例如,苯甲磺丁脲(tolbutamide)、格列苯脲(glibenclamide)、格列齐特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、乙磺己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列丁唑(glybuzole))、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或其钙盐合物)、二肽基肽酶IV抑制剂(例如,阿格列汀(Alogliptin)或其盐(优选苯甲酸盐)、维达列汀(Vildagliptin)、西他列汀(Sitagliptin)、沙格列汀(Saxagliptin)、替格列汀(Teneligliptin)、利拉利汀(Linagliptin)、阿拉格列汀(Anagliptin)、美罗利汀(Melogliptin)、杜拓格利普汀(Dutogliptin)、PF-00734200、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(Trelagliptin)或其盐(优选琥珀酸盐))、 β 3激动剂(例如,N-5984)、GPR40激动剂(例如,Fasiglifam、在W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689或W02008/001931中描述的化合物)、GLP-1受体激动剂[例如,GLP-1、GLP-1MR试剂、利拉鲁肽(Liraglutide)、艾塞那肽(Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、阿必鲁肽(Albiglutide)]、索马鲁肽(semaglutide)、糊精激动剂(例如,普兰林肽(pramlintide))、磷酸化酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠)、糖原异生抑制剂(例

如,糖原磷酸酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、高血糖素拮抗剂、FBPase抑制剂)、SGLT2(钠-葡萄糖协同转运蛋白2)抑制剂(例如,伊普拉列净(ipragliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、鲁格列净(luseogliflozin)、托格列净(tofogliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、依帕列净(empagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、瑞格列净(Remogliflozin)、ASP1941)、SGLT1抑制剂、11 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂(例如,BVT-3498)、脂联素(adiponectin)或其激动剂、IKK抑制剂(例如,AS-2868)、瘦素抵抗改善药物、生长抑素受体激活剂、葡萄糖激酶活化剂(例如,吡格列汀(Piragliatin)、AZD1656、AZD6370、TTP-355、在W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428或W02008/156757中描述的化合物)、GIP(Glucose-dependent insulintropic peptide,葡萄糖依赖性促胰岛素肽),等等。

[0455] (2) 用于糖尿病并发症的治疗剂醛糖还原酶抑制剂(例如,托瑞司他(Tolrestat)、依帕司他(Epalrestat)、唑泊司他(Zopolrestat)、(非达司他(Fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat,AS-3201)、利多司他(Lidorestat))、神经营养因子和其增加药物(例如,NGF、NT-3、BDNF、在W001/14372中描述的神经营养蛋白生成分泌促进剂(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、在W02004/039365中描述的化合物))、神经再生促进药物(例如,Y-128)、PKC抑制剂(例如,鲁伯斯塔的甲硫酸盐)、AGE抑制剂(例如,ALT-946、pyratoxanthine、N-苯甲酰噻唑溴化物(ALT-766)、ALT-711、EXO-226、吡哆(Pyridorin)、吡哆胺(Pyridoxamine))、GABA受体激动剂(例如,加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(Pregabalin))、血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,度洛西汀(duloxetine))、钠通道抑制剂(例如,拉科酰胺(Lacosamide))、活化氧清除剂(例如,硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如,硫必利(tiapuride)、美西律(mexiletine))、生长素受体激动剂(BIM23190)、细胞凋亡信号调节激酶-1(ASK-1)抑制剂,等等。

[0456] (3) 用于心力衰竭的治疗药物

[0457] (i) β 受体拮抗剂

[0458] 卡维地洛(carvedilol)、美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol),等等。

[0459] (ii) 利尿药

[0460] 氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、螺内酯(spironolactone)、呋塞米(furosemide)、吲达帕胺(indapamide)、苄氟噻嗪(bendrofluazide)、环戊噻嗪(cyclopenthiazide),等等。

[0461] (iii) 强心药

[0462] 地高辛(digoxin)、多巴酚丁胺(dobutamine),等等。

[0463] (iv) 抗醛甾酮(antialdosterone)药

[0464] 螺内酯、依普利酮(eplerenone),等等。

[0465] (v) 心率降低药物

[0466] 伊伐布雷定(ivabradine),等等。

[0467] (vi) 静脉强心注射剂

[0468] h-ANP,等等。

[0469] (vii) 其它

[0470] 松弛素(relaxin),等等。

- [0471] (4) 其它
- [0472] (viii) Ca增敏剂
- [0473] MCC-135,等等。
- [0474] (ix) Ca通道拮抗剂
- [0475] 硝苯地平(nifedipine)、地尔硫卓(diltiazem)、维拉帕米(verapamil)、洛美利嗪(lomerizine) 盐酸盐、苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate),等等。
- [0476] (x) 抗血小板药、抗凝剂
- [0477] 肝素(heparin)、阿司匹林、华法林(warfarin)、达比加群(dabigatran)、利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依多沙班(edoxaban),等等。
- [0478] (xi) HMG-CoA还原酶抑制剂
- [0479] 阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin),等等。
- [0480] (xii) 降尿酸药
- [0481] 丙磺舒(probenecid)、别嘌呤醇(allopurinol)、非布索坦(febuxostat),等等。
- [0482] (xiii) α -阻断剂
- [0483] 多沙唑嗪(doxazosin),等等。
- [0484] (xiv) 口服吸附剂
- [0485] 克美净(kremezin),等等。
- [0486] (xv) 用于高钾血症的治疗药物
- [0487] 愈创木酚磺酸钙(calcicol),等等。
- [0488] (xvi) 用于高磷酸盐血症的治疗药物
- [0489] 司维拉姆(sevelamer)、碳酸镧,等等。
- [0490] (xvii) 代谢性酸中毒改善药物
- [0491] 碳酸氢钠,等等。
- [0492] (xviii) 活性型维生素
- [0493] 对于组合使用,本发明化合物和所述伴随药物的给药时间不受限制,并且本发明化合物或所述伴随药物可同时向给药受试者给药,或者可在不同时间给药。所述伴随药物的剂量可根据临床使用的剂量来确定,并且可取决于给药受试者、给药途径、疾病、组合等等来适当选择。
- [0494] 组合使用的给药模式没有特别限制,并且本发明化合物和伴随药物仅需要在给药时组合。这种给药模式的实例包括以下:
- [0495] (1) 通过同时处理本发明化合物和所述伴随药物获得的单一制剂的给药,(2) 通过相同的给药途径,同时给药本发明化合物和所述伴随药物的两种制剂(其已单独生产),(3) 以交错的方式通过相同的给药途径,给药本发明化合物和所述伴随药物的两种制剂(其已单独生产),(4) 通过不同的给药途径,同时给药本发明化合物和所述伴随药物的两种制剂(其已单独生产),(5) 以交错的方式通过不同的给药途径(例如,以本发明化合物和所述伴随药物的顺序给药,或以相反的顺序给药),给药本发明化合物和所述伴随药物的两种制剂(其已单独生产),等等。
- [0496] 可根据给药受试者、给药途径、疾病等,适当选择本发明的组合剂中本发明化合物与伴随药物的混合比例。

[0497] 例如,虽然本发明的组合剂中本发明化合物的含量根据制剂形式而变化,但其通常为整体制剂的约0.01至约100重量%,优选约0.1至约50重量%,更优选约0.5至约20重量%。

[0498] 本发明的组合剂中伴随药物的含量根据制剂形式而变化,其通常为整体制剂的约0.01至约100重量%,优选约0.1至约50重量%,更优选约0.5至约20重量%。

[0499] 虽然本发明的组合剂中添加剂(如载体等)的含量根据制剂的形式而变化,但其通常为基于整体制剂的约1至约99.99重量%,优选约10至约90重量%。

[0500] 当分别制备本发明化合物和所述伴随药物时,可采用相同的含量。

[0501] 只要副作用不会引起问题,可采用任何量的伴随药物。伴随药物的日剂量取决于受试者的严重程度、年龄、性别、体重、敏感性差异、给药周期、间隔,以及药物制剂的性质、药理学、种类、有效成分的种类等等,并且没有特别限制,并且在口服给药的情况下,每1kg哺乳动物的药物的量通常为约0.001至约2000mg,优选约0.01至约500mg,更优选约0.1至约100mg,且这是通常一天分开给药1次至4次。

[0502] 当给药本发明的组合药物时,本发明化合物和所述伴随药物可同时给药,或者可以以交错的方式给药。当以一定的时间间隔给药时,该间隔根据有效成分、剂型和给药方法而变化,例如,当首先给药伴随药物时,本发明化合物在给药该伴随药物后1分钟至3天,优选10分钟至1天,更优选15分钟至1小时的时间范围内给药的方法就是一个例子。当首先给药本发明化合物时,在本发明化合物给药后1分钟至1天,优选10分钟至6小时,更优选15分钟至1小时的时间范围内给药伴随药物的方法就是一个例子。

[0503] 实施例

[0504] 下面通过参考实施例、实验实施例和制剂实施例,详细解释本发明,不应将这些实施例解释为限制性的,并且可在本发明的范围内改变本发明。

[0505] 在以下实施例中,“室温”通常表示约10℃至约35℃。除非另有说明,否则混合溶剂的比率为体积混合比率。除非另有说明,否则%表示重量%。

[0506] 除非另有说明,否则实施例中柱色谱的洗脱通过TLC(thin layer chromatography,薄层色谱法)的观察下进行。在TLC观察中,使用Merck制造的60F₂₅₄作为TLC板,并且使用在柱色谱中用作洗脱溶剂的溶剂作为洗脱液。为了检测,使用UV检测器。在硅胶柱色谱中,“NH”表示使用氨基丙基硅烷-结合的硅胶,且“Diol”表示使用3-(2,3-二羟基丙氧基)丙基硅烷-结合的硅胶。在制备型HPLC(高效液相色谱)中,“C18”表示使用十八烷基结合的硅胶。除非另有说明,否则洗脱溶剂的比率为体积混合比率。

[0507] 对于¹H NMR的分析,使用ACD/SpecManager(商品名)软件等。有时没有描述具有非常轻微的质子峰的羟基基团、氨基基团等的峰。

[0508] 通过LC/MS测量MS。使用ESI方法或APCI方法作为电离方法。数据表明已发现的那些。通常,观察到分子离子峰,但其可作为碎片离子被观察到。在盐的情况下,通常观察到游离形式的分子离子峰或碎片离子峰。

[0509] 在旋光度([α]_D)中的样品浓度(c)的单位是g/100mL。

[0510] 作为元素分析值(Anal.),描述了计算值(Calcd)和测量值(Found)。

[0511] 在实施例中,粉末X射线衍射的峰表示在室温使用Ultima IV(Rigaku Corporation,日本)以Cu-Kα射线作为射线源测量的峰。测量条件如下。

[0512] 电压/电流:40kV/50mA

[0513] 扫描速度:6度/分钟

[0514] 2 θ 的扫描范围:2-35度

[0515] 通过Hermans方法计算实施例中通过粉末X射线衍射得到的结晶度。

[0516] 实施例中的X射线晶体结构分析包括由XtaLAB P200 (Rigaku Corporation制造)测量的衍射数据。初始阶段由直接方法确定 (SIR2008 (Burla, M.C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G.L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Siliqi, D.; Spagna, R. SIR2008: Program for the Solution of Crystal Structures from X-ray Data; CNR Institute of Crystallography: Bari, Italy, 2007.)) 并且使用全矩阵最小二乘法来细化结构 (SHELXL-2014/7 (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. A 2008, 64, 112-122.))。将各向异性温度因子应用于非氢原子, 并将各向同性温度因子应用于氢原子。

[0517] 在实施例中, 使用以下缩写。

[0518] mp: 熔点

[0519] MS: 质谱

[0520] M: 摩尔浓度

[0521] N: 当量浓度

[0522] CDCl₃: 氘代氯仿

[0523] DMSO-d₆: 氘代二甲基亚砜

[0524] CD₃OD: 氘代甲醇

[0525] ¹H NMR: 质子核磁共振

[0526] LC/MS: 液相色谱质谱仪

[0527] ESI: 电喷雾电离

[0528] APCI: 大气压化学电离

[0529] TFA: 三氟乙酸

[0530] 实施例1

[0531] (1r, 4r) -4- (2, 4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1, 3'-吡啶]-5'-羧酸A) 2', 4-二氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1, 3'-吡啶]-3, 5'-二羧酸二甲基酯

[0532] 在40℃, 在1小时内向2-氧代吡啶-5-羧酸甲基酯(57.4g)、叔丁醇钾(1.68g)和二甲基亚砜(300ml)的混合物中添加丙烯酸甲基酯(81ml)。彼时, 内部温度上升到了60℃。在60℃, 在氮气气氛中搅拌反应混合物30分钟, 并以10分钟的间隔分4次加入叔丁醇钾(20.3g, 总共81g)。在60℃, 将反应混合物在氮气气氛中搅拌1小时, 在10℃-15℃用6N盐酸中和, 并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物用乙酸乙酯洗涤-己烷(1:4), 得到标题化合物(72.0g)。

[0533] MS: [M-H]⁻ 330.0。

[0534] B) 2', 4-二氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1, 3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0535] 将2', 4-二氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1, 3'-吡啶]-3, 5'-二羧酸二甲基酯(105g)、水(5.71ml)、氯化钠(18.5g)和二甲基亚砜(400ml)的混合物在150℃搅拌5小时。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层, 用水与饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物用乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物(55.2g)。

[0536] MS: [M-H]⁻272.0.

[0537] C) (1s,4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(I)和(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(II)

[0538] 在0℃,向2',4-二氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(3.05g)的四氢呋喃(75ml)溶液中添加硼氢化钠(0.844g),并将该混合物在室温搅拌过夜。在室温向反应混合物中添加1N盐酸,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(I)(1.35g)和标题化合物(II)(110mg)。

[0539] 标题化合物(I)

[0540] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.60-1.82(6H,m),1.87-2.03(2H,m),3.71-3.78(1H,m),3.81(3H,s),4.59(1H,d,J=4.0Hz),6.92(1H,d,J=8.8Hz),7.82-7.86(2H,m),10.65(1H,d,J=1.0Hz);MS:[M-H]⁻274.0。

[0541] 标题化合物(II)

[0542] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.56-1.73(6H,m),1.98-2.02(2H,m),3.68(1H,brs),3.83(3H,s),4.83(1H,d,J=4.1Hz),6.97(1H,d,J=8.3Hz),7.88(1H,dd,J=8.2,1.3Hz),8.02(1H,d,J=1.0Hz),10.78(1H,brs);MS:[M-H]⁻274.0。D) (1r,4r)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0543] 在室温,向偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/1甲苯溶液,2.87ml)、三苯基膦(1.43g)和四氢呋喃(20ml)的混合物中添加2,4-二氯苯酚(0.711g)和(1s,4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(1.00g)的四氢呋喃(20ml)溶液。在室温搅拌过夜后,将水添加至混合物中并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.37g),其为粗制纯化产物。

[0544] MS:[M-H]⁻418.1。

[0545] E) (1r,4r)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0546] 在室温,向(1r,4r)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(1.37g)、四氢呋喃(15ml)和甲醇(15ml)的混合物中添加2N氢氧化钠水溶液(16.3ml)。将混合物在50℃搅拌过夜并减压浓缩。残余物用水稀释,水层用乙酸乙酯洗涤,用6N盐酸中和,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷)且所得固体从甲醇/水中结晶,得到标题化合物(320mg)。

[0547] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.69(2H,dd,J=11.1,6.2Hz),1.82-1.98(4H,m),2.23-2.37(2H,m),4.85(1H,brs),6.94(1H,d,J=8.0Hz),7.37(2H,s),7.62(1H,s),7.85(1H,d,J=8.2Hz),7.89(1H,s),10.72(1H,s),12.68(1H,brs)。

[0548] 实施例3

[0549] (1r,4r)-2'-氧代-4-(2,4,6-三氯苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸A) (1r,4r)-2'-氧代-4-(2,4,6-三氯苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0550] 在室温,向偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/1甲苯溶液,0.287ml)、三苯基膦(143mg)和四氢呋喃(4ml)的混合物中添加2,4,6-三氯苯酚(86mg)和(1s,4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(100mg),并将混合物在相同的温度搅拌60小时。在室温向反应混合物中添加水,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(260mg),其为粗制纯化产物。

[0551] MS: [M-H]⁻452.0。

[0552] B) (1r,4r)-2'-氧代-4-(2,4,6-三氯苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0553] 在室温,向(1r,4r)-2'-氧代-4-(2,4,6-三氯苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(165mg)、四氢呋喃(2ml)和甲醇(2ml)的混合物中添加2N氢氧化钠水溶液(1.81ml)并将混合物在50℃搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物,并向残余物添加水和乙酸乙酯。分离水层,用6N盐酸中和,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物用加热的乙醇洗涤,得到标题化合物(115mg)。

[0554] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.67-1.89 (4H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.19 (2H, d, J=5.6Hz), 4.53-4.63 (1H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 7.73 (2H, s), 7.88 (1H, d, J=8.2Hz), 8.06 (1H, s), 10.79 (1H, s), 12.68 (1H, brs)。

[0555] 实施例4

[0556] (1r,4r)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0557] A) (1r,4r)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0558] 在0℃,向(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(1.50g)和N,N-二甲基甲酰胺(50ml)的混合物中添加氢化钠(60%在油中,436mg),并将混合物在相同的温度搅拌30分钟,然后添加2,3,5-三氟吡啶(1.09g)。在室温搅拌10小时后,将反应混合物倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(500mg)。

[0559] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.77-1.95 (6H, m), 2.33-2.34 (2H, m), 3.85 (3H, s), 5.28-5.27 (1H, m), 6.99-7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 7.98-8.02 (1H, m), 8.09 (1H, s), 10.86 (1H, s)。

[0560] B) (1r,4r)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0561] 在室温,向(1r,4r)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(500mg)、四氢呋喃(10ml)和水(10ml)的混合物中添加一水合氢氧化锂(216mg),并在50℃将混合物在氮气气氛中搅拌3小时并浓缩。向残余物添加3N盐酸,以调节其至pH=3.0,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标

题化合物 (260mg)。

[0562] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.90-1.97 (4H, m), 2.10-2.12 (2H, m), 2.41-2.43 (2H, m), 5.35-5.41 (1H, m), 7.00-7.02 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55-7.59 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.93-8.01 (1H, m), 8.16 (1H, s)。

[0563] 实施例9

[0564] (1s, 4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0565] A) (1s, 4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0566] 在0℃,向2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯 (26g) 和四氢呋喃 (300ml) 的混合物中添加硼烷-四氢呋喃复合物 (1mol/1四氢呋喃溶液, 95ml), 并将混合物在相同的温度搅拌20分钟。在0℃,向反应混合物添加水和1N盐酸 (8ml), 并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯 (乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物 (14.6g)。

[0567] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.58-1.84 (6H, m), 1.86-2.06 (2H, m), 3.65-3.87 (4H, m), 4.60 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=8.6, 1.3\text{Hz}$), 7.73-7.90 (2H, m), 10.65 (1H, s); MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 274.0。

[0568] B) (1s, 4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0569] 在0℃,向氢化钠 (60%在油中, 3.71g) 和四氢呋喃 (200ml) 的悬浮液中添加 (1s, 4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯 (8.50g), 并将混合物在相同的温度搅拌30分钟。搅拌后,添加3,5-二氯-2-氟吡啶 (6.15g)。在室温搅拌过夜后,向该反应混合物中添加水并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯 (乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物 (11.9g)。

[0570] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.1。

[0571] C) (1s, 4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0572] 向 (1s, 4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯 (100g)、甲醇 (500ml) 和四氢呋喃 (500ml) 的混合物中添加2N氢氧化钠水溶液 (475ml), 并在55℃将混合物搅拌5小时。在室温向反应混合物中添加2N盐酸 (475ml), 并在15℃-25℃将混合物搅拌1小时。所得沉淀物通过过滤收集,并用甲醇/水 (1:1, 200ml) 洗涤,得到白色固体。在80℃将所得固体溶于二甲基亚砜 (300ml), 通过过滤将不溶物除去,并添加二甲基亚砜 (60ml)。将乙醇 (630ml) 添加至滤液中同时保持在50℃,并在50℃-60℃添加水 (180ml)。将混合物在相同的温度搅拌30分钟。搅拌后,将混合物缓慢冷却至室温,然后冷浴,并搅拌。过滤混合物,用乙醇-水 (1:1, 200ml) 洗涤滤液,得到标题化合物 (80g)。标题化合物的晶体数据如表4所示,单晶X射线结构分析得到的分子结构如图1所示。

[0573] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.78-2.09 (6H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 5.28-5.40 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.15-8.26 (2H, m), 10.72 (1H, s), 12.64 (1H, brs); MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 404.9; $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ 分析值计算值: C, 56.04; H, 3.96;

N, 6.88。测量值:C, 55.67;H, 4.12;N, 7.10.;mp 302℃。

[0574] [表4]

[0575]	分子式	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₄
	分子量	407.25
	晶体的颜色, 晶体习性	无色, 板状
	温度(K)	100
	晶体粒度(mm)	0.151 x 0.122 x 0.068
	晶系	单斜晶系(monoclinic)
	空间群	I2/a
	晶格常数(Å, °)	a = 17.5416(4) b = 7.1049(3) c = 31.6985(9) $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 90.346(2)^\circ$
	体积(Å ³)	3950.6(2)
	Z	8
	密度(计算值)(g/cm ³)	1.369
	放射	Cu-K α (1.5419 Å)
	吸收系数(mm ⁻¹)	0.319
	F ² 上的拟合优度	1.060
	R ₁ [I>2 σ (I)]	0.055
	wR ₂ (所有数据)	0.168

[0577] 实施例14

[0578] (1r,4r)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0579] 在0℃,向(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(1.00g)和四氢呋喃(60ml)的混合物中添加氢化钠(60%在油中,436mg),并将混合物在相同的温度搅拌30分钟,然后添加3,5-二氯-2-氟吡啶(723mg)。在室温搅拌8小时后,添加N,N-二甲基甲酰胺(60ml),并在室温进一步搅拌该混合物12小时。将反应混合物倒入冰冻的水中,并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到白色固体。在室温,向所得固体、四氢呋喃(20ml)和水(20ml)的混合物中添加一水合氢氧化锂(130mg),将混合物在50℃搅拌3小时并减压浓缩。通过添加3N盐酸,将残余物调节至pH=3.0,并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(1.00g)。

[0580] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 1.84-1.85 (2H, m), 2.03-2.11 (4H, m), 2.46-2.48 (2H, m), 5.43-5.44 (1H, m), 7.00-7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92-7.93 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98-8.00 (1H, t, J=8.0, 1.2Hz), 8.09-8.11 (1H, t, J=8.0, 1.2Hz), 8.12 (1H, s)。

[0581] 实施例15

[0582] (1s,4s)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0583] A) (1s,4s)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0584] 在室温,向偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/1甲苯溶液,0.315ml)、三苯基膦(157mg)和四氢呋喃(2ml)的混合物中添加2,4-二氯苯酚(78mg)以及(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(110mg)的四氢呋喃(2ml)溶液,并将该混合物在室温搅拌过夜。向该反应混合物中添加水并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(116mg)。

[0585] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.81-1.99 (6H, m), 2.21 (2H, dd, $J=12.9, 7.0\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.70-4.76 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.27-7.34 (1H, m), 7.34-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.83-7.92 (2H, m), 10.76 (1H, brs); MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 418.1。

[0586] B) (1s,4s)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0587] 将(1s,4s)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(115mg)、2N氢氧化钠水溶液(1.35ml)、四氢呋喃(2ml)和甲醇(2ml)的混合物在50℃搅拌过夜,减压浓缩,并向残余物中添加水和乙酸乙酯。分离水层,用6N盐酸中和,并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物用二异丙基醚洗涤,得到标题化合物(25.0mg)。

[0588] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.78-1.98 (6H, m), 2.20 (2H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.66-4.83 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25-7.33 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 10.70 (1H, s), 12.64 (1H, brs)。

[0589] 实施例16

[0590] (1r,4r)-4-((3-氯-5-环丙基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0591] A) 3-氯-5-环丙基-2-甲氧基吡啶

[0592] 向环丙基硼酸(1.26g)、5-溴-3-氯-2-甲氧基吡啶(2.50g)、甲苯(30ml)和水(3ml)的混合物中添加乙酸钡(II)(126mg)、三环己基膦(315mg)和磷酸三钾(7.16g),并在100℃将混合物在氮气气氛中搅拌过夜。将水添加至混合物中并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(1.20g)。

[0593] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184.3。

[0594] B) 3-氯-5-环丙基吡啶-2-醇

[0595] 向3-氯-5-环丙基-2-甲氧基吡啶(2.10g)的N,N-二甲基甲酰胺(30ml)溶液中添加吡啶盐酸盐(13.2g)并在100℃将混合物搅拌2小时。向反应混合物中添加饱和盐水,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用饱和盐水洗涤两次,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物用己烷-甲苯(1:1)混合溶液洗涤,得到标题化合物(820mg)。

[0596] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 170.3。

[0597] C) 5'-氯-2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-3-羧酸甲基酯

[0598] 在40℃、在氮气气氛中,向5-氯-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮(23.0g)、叔丁醇钾(784mg)和二甲基亚砷(200ml)的混合物中逐滴添加丙烯酸甲基酯(37.2ml)30分钟,并将反应混合物缓慢加热至60℃。在相同的温度搅拌1小时后,分6批次以10分钟的间隔添加叔丁醇钾(46.1g),并将混合物搅拌30分钟。反应混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯稀释,然后添加冰水。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(13.7g)。

[0599] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.84-1.94 (2H, m), 2.006-2.10 (1H, m), 2.34-2.72 (3H, m), 3.68 (3H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 10.79 (1H, s), 12.15 (1H, s)。

[0600] D) 5'-氯-4H-螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮

[0601] 向5'-氯-2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-3-羧酸甲基酯(13.7g)、二甲基亚砷(140ml)和水(11ml)的混合物中添加氯化锂(9.45g),并在130℃搅拌混合物24小时。在室温向该反应混合物中添加冰水并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(10.2g)。

[0602] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.03-2.09 (4H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 10.86 (1H, s)。

[0603] E) 2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0604] 向5'-氯-4H-螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(5.50g)、甲醇(50ml)和N,N-二甲基甲酰胺(50ml)的混合物中添加[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II)(1.61g)和三乙胺(6.12ml),并在100℃、一氧化碳气氛(0.5Mpa)中将混合物搅拌6小时。反应混合物经Celite过滤,且将滤液减压浓缩至一半的量。将浓缩物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(3.76g)。

[0605] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.1。

[0606] F) 5'-溴-2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-3-羧酸甲基酯

[0607] 在室温,向5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮(2g)和二甲基亚砷(20ml)的混合物中添加叔丁醇钾(0.068g),并将混合物在相同的温度搅拌10分钟。搅拌后,在40℃-45℃,在1小时内逐滴添加丙烯酸甲基酯(2.64ml)。将反应混合物在相同的温度搅拌2小时,在45℃,在30分钟内添加叔丁醇钾(3.16g),并在70℃将混合物搅拌2小时。向该反应混合物中添加冰水并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/石油醚),得到标题化合物(1g)。

[0608] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.2。

[0609] G) 5'-溴-4H-螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮

[0610] 在室温,向5'-溴-2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-3-羧酸甲基酯(24g)和二甲基亚砷(72ml)的混合物中添加氢氧化钠(2.73g)的水溶液

(72ml),并在130℃搅拌混合物2小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物用正戊烷洗涤,得到标题化合物(14g)。

[0611] MS: $[M+H]^+$ 295.1。

[0612] H) 2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0613] 在室温,向5'-溴-4H-螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-2',4(1'H)-二酮(0.50g)、甲醇(1ml)和N,N-二甲基甲酰胺(2.5ml)的混合物中添加三乙胺(0.47ml),用氩气进行脱气操作,并添加1,3-双(二苯基膦)丙烷(0.139g)和乙酸钪(II)(0.038g)。在一氧化碳气氛(300psi)中,在100℃搅拌该混合物24小时,经Celite过滤,且将滤液减压浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(0.235g)。

[0614] MS: $[M+H]^+$ 275.2。

[0615] I) (1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(I)和(1s,4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(II)

[0616] 在0℃向2',4-二氧化-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(1.71g)和四氢呋喃(50ml)的混合物中添加硼氢化钠(0.472g),并将混合物在相同的温度搅拌30分钟。在0℃向反应混合物中添加1N盐酸,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经HPLC提纯(柱:CHIRALPAK0J(MC001),流动相:己烷/乙醇(70/30,v/v)),得到标题化合物(I)(1.05g)和标题化合物(II)(0.57g)。

[0617] 标题化合物(I)

[0618] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.50-1.67(2H,m),1.74-2.06(6H,m),3.72(1H,d,J=3.3Hz),3.85(3H,s),4.67(1H,d,J=2.8Hz),7.28(1H,d,J=8.2Hz),7.94(1H,d,J=8.2Hz),10.92(1H,brs)。

[0619] 标题化合物(II)

[0620] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.52-1.71(2H,m),1.75-2.04(6H,m),3.75(1H,d,J=2.8Hz),3.84(3H,s),4.59(1H,d,J=3.7Hz),7.26(1H,d,J=8.2Hz),7.92(1H,d,J=8.2Hz),10.87(1H,brs)。

[0621] J) (1r,4r)-4-((3-氯-5-环丙基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0622] 在室温向三苯基膦(285mg)、偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/l甲苯溶液,0.571ml)、3-氯-5-环丙基吡啶-2-醇(184mg)和甲苯(5ml)的混合物中添加(1s,4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(150mg),并将混合物在相同的温度搅拌16小时。在室温向反应混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(38.4mg)。

[0623] MS: $[M+H]^+$ 428.1。

[0624] K) (1r,4r)-4-((3-氯-5-环丙基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0625] 将(1r,4r)-4-((3-氯-5-环丙基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(38.4mg)、2N氢氧化钠水溶液(0.135ml)、四氢呋喃(3ml)和甲醇(1ml)的混合物在50℃搅拌5小时,并减压浓缩该反应混合物。添加水和乙酸乙酯至所得残余物,分离水层,用6N盐酸中和并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经HPLC提纯(L-Column 20DS,流动相:水/乙腈(含有0.1%TFA)),得到标题化合物(18.0mg)。

[0626] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.56-0.69 (2H, m), 0.87-1.02 (2H, m), 1.75-1.95 (3H, m), 2.15-2.48 (6H, m), 5.39 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.84 (1H, brs)。

[0627] 实施例29

[0628] (1r,4r)-4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸

[0629] 在80℃,向偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/1甲苯溶液,0.031ml)、3-氯-2-羟基-5-(三氟甲基)吡啶(31.6mg)和甲苯(0.5ml)的混合物中添加(1s,4s)-4-羟基-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸甲基酯(0.028g)在甲苯(0.5ml)中的悬浮液,并将混合物在相同的温度搅拌3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水中断反应。分离有机层并在60℃吹扫空气浓缩。残余物经HPLC提纯(Actus Triart C18,流动相:水/乙腈(10mM碳酸氢铵))。将所得部分在60℃吹扫空气浓缩。向残余物、四氢呋喃(0.3ml)和甲醇(0.3ml)的混合物中添加2N氢氧化钠(0.50ml),并将混合物在50℃搅拌3小时。用6N盐酸中和混合物,并经HPLC提纯(Actus Triart C18,流动相:水/乙腈(10mM碳酸氢铵)),得到标题化合物(12.1mg)。

[0630] 实施例81

[0631] (1s,4s)-4-((5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0632] A) (1s,4s)-4-((5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0633] 在室温向三苯基膦(285mg)、偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/1甲苯溶液,0.571ml)和甲苯(5ml)的混合物中添加5-氯-3-甲基吡啶-2-醇(156mg)、(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(150mg),并将混合物在相同的温度搅拌16小时。在室温将饱和碳酸氢钠水溶液添加至混合物中,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(289mg),其为粗制纯化产物。

[0634] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 402.1$ 。

[0635] B) (1s,4s)-4-((5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0636] 将(1s,4s)-4-((5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-

1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(289mg)、2N氢氧化钠水溶液(3.60ml)、四氢呋喃(4ml)和甲醇(4ml)的混合物在50℃搅拌1小时,并减压浓缩该反应混合物。将水和乙酸乙酯添加至残余物,并分离水层,用6N盐酸中和。用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经HPLC提纯(L-Column 20DS,流动相:水/乙腈(含有0.1%TFA)),得到标题化合物(36.9mg)。

[0637] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.69 (2H, brs), 2.04 (4H, brs), 2.23 (3H, brs), 2.36 (2H, brs), 5.32 (1H, brs), 7.31 (1H, brs), 7.71 (1H, brs), 7.87-8.19 (2H, m), 10.96 (1H, brs), 12.73 (1H, brs)。

[0638] 实施例83

[0639] (1s,4s)-4-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0640] 在室温,向偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/1甲苯溶液,0.612ml)、三苯基膦(305mg)和四氢呋喃(10ml)的混合物中添加4-氯-2-甲氧基苯酚(184mg)和(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(160mg),并将混合物在相同的温度搅拌16小时。在室温向混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),且所得固体经二异丙基醚-乙酸乙酯洗涤,得到白色固体。将所得固体、2N氢氧化钠(3.46ml)、四氢呋喃(4ml)和甲醇(4ml)的混合物在50℃搅拌3小时并减压浓缩。添加水和乙酸乙酯至残余物,并分离水层,用6N盐酸中和并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经HPLC提纯(L-Column 20DS,流动相:水/乙腈(含有0.1%TFA)),得到标题化合物(22.5mg)。

[0641] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.69-1.98 (6H, m), 2.07-2.30 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.39-4.72 (1H, m), 6.86-6.96 (2H, m), 7.00-7.13 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 10.68 (1H, s), 12.62 (1H, brs)。

[0642] 实施例87

[0643] (1s,4s)-4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0644] A) (1s,4s)-4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0645] 在0℃向氢化钠(60%在油中,65.4mg)和四氢呋喃(5ml)的悬浮液中添加(1s,4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(150mg),并将混合物在相同的温度搅拌30分钟。搅拌后,添加5-氯-2,3-二氟吡啶(98mg)。在室温搅拌过夜后,在0℃向混合物中添加饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物(189mg)。

[0646] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1。

[0647] B) (1s,4s)-4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸

[0648] 将(1s,4s)-4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,

3'-吡啶]-5'-羧酸甲基酯(189mg)、2N氢氧化钠水溶液(2.33ml)、四氢呋喃(4ml)和甲醇(4ml)的混合物在50℃搅拌3小时并减压浓缩。向残余物中添加水和乙酸乙酯。分离水层,用6N盐酸中和并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。所得固体经乙醚-己烷洗涤,得到标题化合物(101mg)。

[0649] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.71-2.09(6H,m),2.18-2.37(2H,m),5.24-5.44(1H,m),6.92(1H,d,J=8.1Hz),7.84(1H,d,J=8.3Hz),7.94(1H,s),8.03(1H,dd,J=10.1,2.0Hz),8.09(1H,d,J=2.0Hz),10.70(1H,s),12.61(1H,brs)。

[0650] 实施例97

[0651] (1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0652] A) (1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0653] 在-60℃至-70℃,向三-仲丁基硼氢化锂(1.02M四氢呋喃溶液,7.15ml)和四氢呋喃(20ml)的混合物中添加2',4-二氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(1.0g)的四氢呋喃(20ml)溶液。将反应混合物在-70℃搅拌1小时,在-70℃添加饱和氯化铵水溶液和饱和盐水,并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物用乙醇-乙醚洗涤,得到标题化合物(740mg)。

[0654] ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 1.49-1.72(2H,m),1.73-2.09(6H,m),3.64-3.77(1H,m),3.86(3H,s),4.67(1H,d,J=2.8Hz),7.22-7.34(1H,m),7.87-7.99(1H,m),10.45-11.30(1H,m);MS:[M+H] $^+$ 277.3。

[0655] B) (1r,4r)-4-羟基-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1',5'-(2'H)-二羧酸1'-叔丁酯5'-甲基酯

[0656] 将二碳酸二-叔丁基酯(9.66g)、碳酸氢钠(4.96g)、(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(8.15g)和四氢呋喃(300ml)的混合物在室温搅拌24小时,添加四氢呋喃(200ml)并进一步搅拌该混合物16小时。减压浓缩该反应混合物,添加水并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。用己烷洗涤残余物,得到标题化合物(10.2g)。

[0657] MS:[M+H] $^+$ 377.3。

[0658] C) (1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1',5'-(2'H)-二羧酸1'-叔丁酯5'-甲基酯

[0659] 在0℃,将偶氮二羧酸二乙基酯(5.49ml)的四氢呋喃(10ml)溶液添加至(1r,4r)-4-羟基-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1',5'-(2'H)-二羧酸1'-叔丁酯5'-甲基酯(8.70g)、3,5-二氯吡啶-2-醇(5.69g)、三苯基膦(9.09g)在四氢呋喃(150ml)中的悬浮液中,并在室温搅拌混合物4小时。向该反应混合物中添加水并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层,用水与饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷),且所得固体经己烷洗涤,得到标题化合物(7.80g)。

[0660] MS:[M+H] $^+$ 522.2。

[0661] D) (1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,

3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0662] 将(1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-1',5'-(2'H)-二羧酸1'-叔丁酯5'-甲基酯(10.3g)和10%盐酸的甲醇溶液(500ml)的混合物在50℃搅拌16小时并减压浓缩。向残余物中添加饱和碳酸氢钠水溶液并用乙酸乙酯-四氢呋喃萃取该混合物。分离有机层,用饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。用己烷洗涤残余物,得到标题化合物(8.26g)。

[0663] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.84 (2H, m), 1.94-2.21 (4H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.27-5.44 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.90-8.01 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.21-8.29 (1H, m), 10.91-11.06 (1H, m)。

[0664] E) (1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0665] 将(1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(14.8g)、1N氢氧化钠水溶液(150ml)、甲醇(150ml)和四氢呋喃(150ml)的混合物在60℃搅拌5小时,添加1N盐酸(150ml)和水并在室温搅拌混合物1小时。所得沉淀物通过过滤收集且所得固体从乙醇/水中结晶,得到标题化合物(12.7g)。

[0666] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.82 (2H, m), 1.94-2.20 (4H, m), 2.27-2.46 (2H, m), 5.35 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.17-8.20 (1H, m), 8.21-8.25 (1H, m), 10.68-11.32 (1H, m), 12.31-13.10 (1H, m); MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 405.9.; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 的计算值, C; 52.96, H; 3.70, N; 10.29。测量值, C; 52.97, H; 3.62, N; 10.31.; mp 282-283℃。

[0667] 实施例98

[0668] (1r,4r)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0669] A) (1r,4r)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0670] 将偶氮二羧酸二异丙基酯(1.65g)、三苯基膦(2.14g)、3,5-二氯吡啶-2-醇(908mg)和(1s,4s)-4-羟基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(901mg)的四氢呋喃(10ml)溶液在45℃搅拌48小时。减压浓缩该反应混合物,将甲醇(5ml)添加至残余物中。所得沉淀物通过过滤收集,得到标题化合物(470mg)。

[0671] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.1。

[0672] B) (1r,4r)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0673] 在室温,向(1r,4r)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(300mg)的水(5ml)/四氢呋喃(5ml)溶液中添加一水合氢氧化锂(149mg),并将混合物在相同的温度搅拌24小时。用1N盐酸将混合物调节至pH=4,且所得沉淀物通过过滤收集。所得沉淀物经HPLC提纯(Boston Green ODS,流动相:水(含有0.225%甲酸)/乙腈),得到标题化合物(146mg)。

[0674] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.70-1.79 (2H, m), 1.79-2.00 (2H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.21-2.45 (2H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),

8.19 (1H, d, J=2.4Hz) , 8.24 (1H, d, J=2.4Hz) , 10.99 (1H, s) , 12.83 (1H, brs) 。

[0675] 实施例101

[0676] (1s, 4s) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0677] A) (1s, 4s) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0678] 向 (1r, 4r) -4-羟基-2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯 (40mg) 和 2,4-二氯苯酚 (28.3mg) 的四氢呋喃 (5ml) 溶液中添加三苯基膦 (45.6mg) 和偶氮二羧酸二异丙基酯 (1.9mol/1 甲苯溶液, 0.114ml) , 并将该混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层, 用水与饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯 (乙酸乙酯/己烷) , 得到标题化合物 (21mg) 。

[0679] MS: [M+H]⁺421.1。

[0680] B) (1s, 4s) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0681] 向 (1s, 4s) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯 (21mg) 、甲醇 (2ml) 和四氢呋喃 (2ml) 的混合物中添加 1N 氢氧化钠水溶液 (1ml) , 并将该混合物在室温搅拌过夜。用 1N 盐酸将反应混合物中和, 并通过过滤收集所得白色固体, 用乙醇-水洗涤, 得到标题化合物 (19mg) 。

[0682] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, d, J=5.3Hz) , 1.96-2.14 (4H, m) , 2.30 (2H, d, J=17.6Hz) , 4.84 (1H, brs) , 7.27 (1H, d, J=8.3Hz) , 7.36 (2H, s) , 7.59 (1H, s) , 7.92 (1H, d, J=8.1Hz) , 10.92 (1H, s) , 12.80 (1H, brs) 。

[0683] 实施例102

[0684] (1r, 4r) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0685] A) (1r, 4r) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯

[0686] 向 (1s, 4s) -4-羟基-2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯 (40mg) 、2,4-二氯苯酚 (28.3mg) 和四氢呋喃 (5ml) 的混合物中添加偶氮二羧酸二异丙基酯 (1.9mol/1 甲苯溶液, 0.152ml) 和三苯基膦 (57.0mg) , 并将该混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层, 用水与饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯 (乙酸乙酯/己烷) , 得到标题化合物 (40mg) 。MS: [M+H]⁺421.1。

[0687] B) (1r, 4r) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

[0688] 向 (1r, 4r) -4- (2,4-二氯苯氧基) -2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯 (21mg) 、四氢呋喃 (1ml) 和甲醇 (1ml) 的混合物中添加 1N 氢氧化钠水溶液 (0.5ml) , 并将该混合物在室温搅拌过夜。用 1N 盐酸将反应混合物中和, 通过过滤收集所得白色固体, 并用水-乙醇洗涤, 得到标题化合物 (20mg) 。

[0689] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.66-1.97 (4H, m), 2.14 (2H, brs), 2.21-2.37 (2H, m), 4.64 (1H, brs), 7.29 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36 (2H, s), 7.58 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.95 (1H, s), 12.76 (1H, brs)。

[0690] 实施例115

[0691] (1s, 4s) -4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸

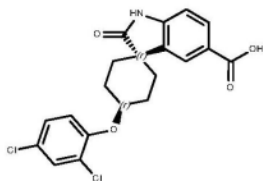
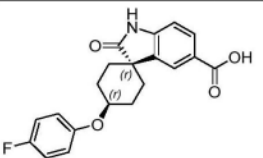
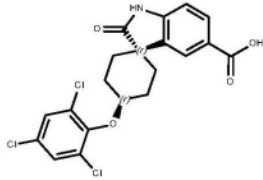
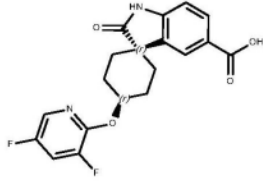
[0692] 在室温, 向三苯基膦(285mg)、偶氮二羧酸二异丙基酯(1.9mol/1甲苯溶液, 0.571ml)和甲苯(5ml)的混合物中添加3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇(214mg)和(1r, 4r)-4-羟基-2'-氧代-1', 2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸甲基酯(150mg), 并将混合物在相同的温度搅拌16小时。在室温向反应混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。分离有机层, 用水与饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱提纯(乙酸乙酯/己烷), 得到浅黄色油状物。将所得油状物、2N氢氧化钠水溶液(4.01ml)、四氢呋喃(4ml)和甲醇(4ml)的混合物在50℃搅拌3小时, 并减压浓缩该反应混合物。添加水和乙酸乙酯酯所得残余物中, 分离水层并用6N盐酸中和, 并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用水与饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并减压浓缩。残余物经HPLC提纯(L-Column 20DS, 流动相: 水/乙腈(含有0.1%TFA)), 得到标题化合物(30.6mg)。

[0693] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.61-1.90 (2H, m), 1.92-2.22 (4H, m), 2.25-2.47 (2H, m), 5.50 (1H, brs), 7.31 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.58 (1H, s), 10.97 (1H, s), 12.73 (1H, brs)。

[0694] 实施例化合物示于下表5中。在表中, MS表示测定的值。根据上述实施例中所示的方法或与其类似的方法制备下表中的实施例2、5-8、10-13、17-28、30-80、82、84-86、88-96、99、100、103-114的化合物。

[0695] [表5]

[0696]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
1	(1r,4r)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		404
2	(1r,4r)-4-(4-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		353.9
3	(1r,4r)-2'-氧代-4-(2,4,6-三氯苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		437.9
4	(1r,4r)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		373

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
5	(1s,4s)-4-((2,5-二氟吡啶-3-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		373
6	(1r,4r)-2'-氧代-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		405
[0697] 7	(1r,4r)-4-(4-氯-2-氰基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		397.1
8	(1r,4r)-4-(2-氨基甲酰基-4-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		413.1
9	(1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		404.9

[0698]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
10	(1r,4r)-2'-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		404.1
11	(1r,4r)-4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		371
12	(1r,4r)-4-(2-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		370.1
13	(1s,4s)-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		375.1
14	(1r,4r)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		404.9

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
15	(1s,4s)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		404
16	(1r,4r)-4-((3-氯-5-环丙基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		414.1
[0699] 17	(1r,4r)-4-((5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		386
18	(1r,4r)-4-((6-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		420.1
19	(1r,4r)-2'-氧代-4-(吡啶-2-基氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		337

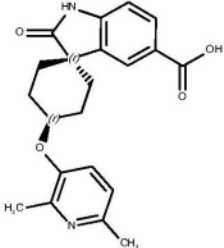
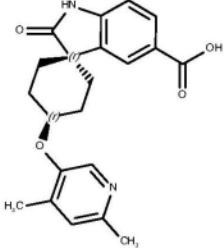
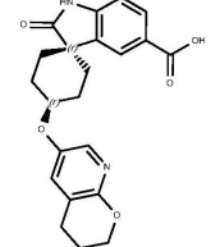
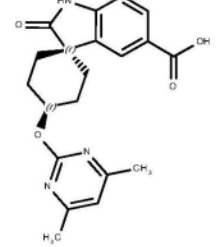
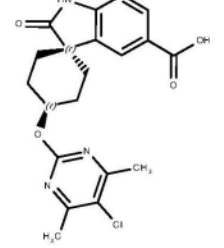
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
20	(1r,4r)-4-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		353.1
21	(1r,4r)-4-((3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		351.1
[0700] 22	(1r,4r)-4-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		355.1
23	(1r,4r)-4-((4-氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		371.4
24	(1r,4r)-4-((3-氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		371.1

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
25	(1r,4r)-2'-氧代-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		405.1
26	(1r,4r)-4-((6-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		419.1
[0701] 27	(1r,4r)-4-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		423.1
28	(1r,4r)-4-((5-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		439.1
29	(1r,4r)-4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		439.1

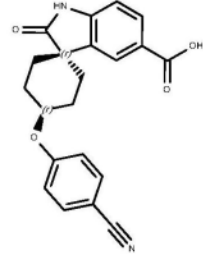
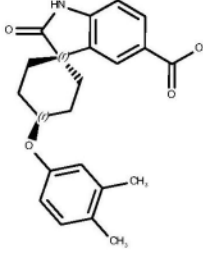
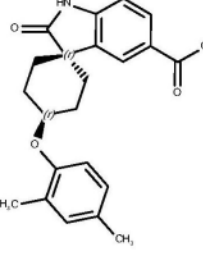
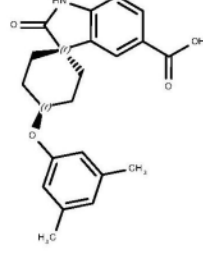
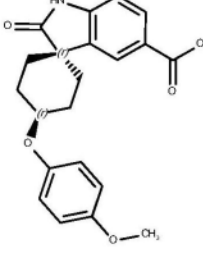
[0702]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
30	(1r,4r)-4-((4-(苄基氧基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		445.2
31	(1r,4r)-4-((5-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		445.1
32	(1r,4r)-4-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		353.1
33	(1r,4r)-4-((5-甲基吡啶-3-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		353.1
34	(1r,4r)-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		353.1

[0703]

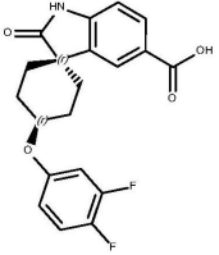
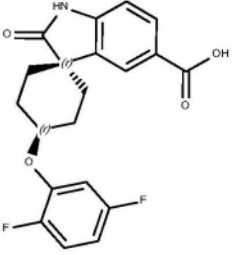
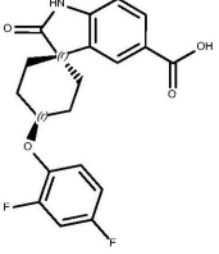
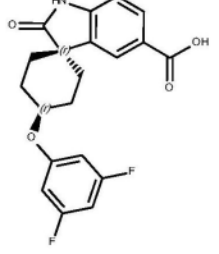
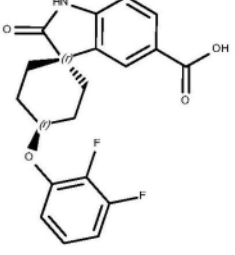
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
35	(1r,4r)-4-((2,6-二甲基吡啶-3-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		367.2
36	(1r,4r)-4-((4,6-二甲基吡啶-3-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		367.1
37	(1r,4r)-4-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-6-基氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		395.2
38	(1r,4r)-4-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		368.2
39	(1r,4r)-4-((5-氯-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		400.1

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
40	(1r,4r)-4-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		368.1
41	(1r,4r)-4-(2-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		350.1
[0704] 42	(1r,4r)-4-(3-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		350.1
43	(1r,4r)-4-(4-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		350
44	(1r,4r)-4-(2-氰基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		363.2

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
45	(1r,4r)-4-(4-氰基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		361.1
46	(1r,4r)-4-(3,4-二甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		364.1
[0705] 47	(1r,4r)-4-(2,4-二甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		364.1
48	(1r,4r)-4-(3,5-二甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		364.1
49	(1r,4r)-4-(4-甲氧基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		366.1

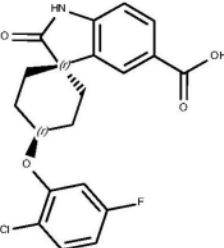
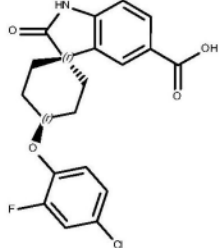
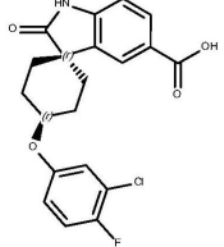
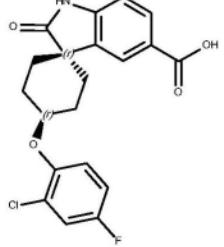
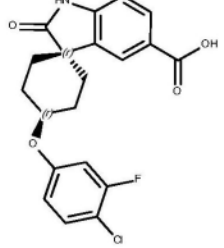
[0706]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
50	(1r,4r)-4-(4-氟-2-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		368.1
51	(1r,4r)-4-(4-氟-3-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		368.1
52	(1r,4r)-4-(3-氟-4-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		368.1
53	(1r,4r)-4-(2-氟-3-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		368.1
54	(1r,4r)-4-(2-氟-4-甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		368.2

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
55	(1r,4r)-4-(3,4-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		372.3
56	(1r,4r)-4-(2,5-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		372.1
[0707] 57	(1r,4r)-4-(2,4-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		372.1
58	(1r,4r)-4-(3,5-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		372.1
59	(1r,4r)-4-(2,3-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		372.1

[0708]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
60	(1r,4r)-4-(3-氰基-2-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		379.2
61	(1r,4r)-4-(4-氰基-3-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		379.1
62	(1r,4r)-4-(2-氰基-6-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		381.1
63	(1r,4r)-4-(2-氰基-3-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		381.1
64	(1r,4r)-4-(3-氯-5-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		388.1

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
65	(1r,4r)-4-(2-氯-5-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		388.1
66	(1r,4r)-4-(4-氯-2-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		388
[0709] 67	(1r,4r)-4-(3-氯-4-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		388.1
68	(1r,4r)-4-(2-氯-4-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		388.1
69	(1r,4r)-4-(4-氯-3-氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		388

[0710]

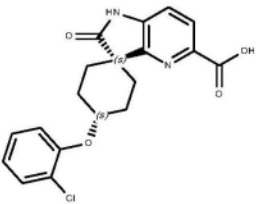
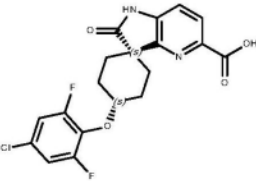
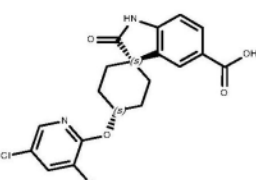
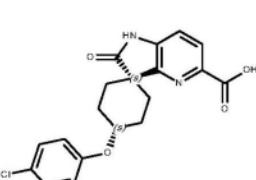
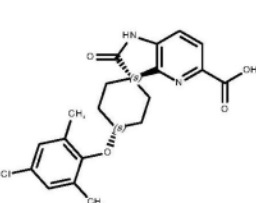
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
70	(1r,4r)-4-(2-氰基-4-甲氧基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		393.2
71	(1r,4r)-4-(4-氯-3-氰基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		395.1
72	(1r,4r)-4-(2-氯-4-氰基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		395.1
73	(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		395.1
74	(1r,4r)-2'-氧代-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		404.1

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
75	(1r,4r)-2'-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		404.2
76	(1r,4r)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		422.1
[0711] 77	(1r,4r)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		422.1
78	(1r,4r)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		422.1
79	(1r,4r)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		422.1

[0712]

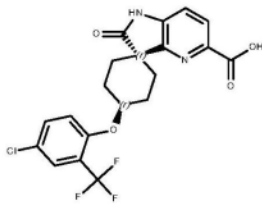
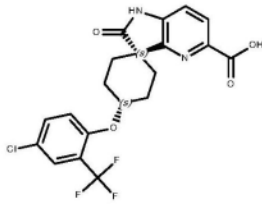
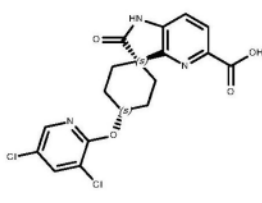
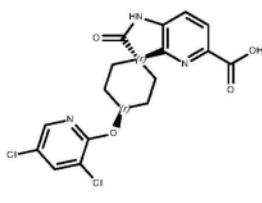
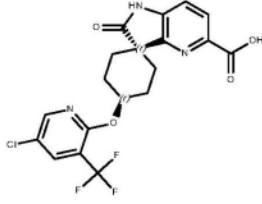
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
80	(1r,4r)-4-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		410.1
81	(1s,4s)-4-((5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		385.6
82	(1r,4r)-4-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		400
83	(1s,4s)-4-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		402.1
84	(1s,4s)-4-(2,4-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		373

[0713]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
85	(1s,4s)-4-(2-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		370.9
86	(1s,4s)-4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		406.9
87	(1s,4s)-4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡啶]-5'-羧酸		391.1
88	(1s,4s)-4-(4-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		370.9
89	(1s,4s)-4-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		399

[0714]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
90	(1r,4r)-4-(2-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		373.1
91	(1r,4r)-4-(2,4-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		375.1
92	(1r,4r)-4-(4-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		373.1
93	(1r,4r)-4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		407
94	(1r,4r)-4-(4-氯-2,6-二甲基苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		401.1

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
95	(1r,4r)-4-(4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		439
96	(1s,4s)-4-(4-氯-2-(三氟甲基)苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		439
[0715] 97	(1s,4s)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		405.9
98	(1r,4r)-4-((3,5-二氯吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		408
99	(1r,4r)-4-((5-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		440

[0716]

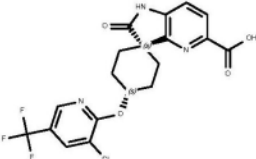
实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
100	(1s,4s)-4-((5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		389.9
101	(1s,4s)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		404.9
102	(1r,4r)-4-(2,4-二氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		407
103	(1s,4s)-4-((3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		420.1
104	(1s,4s)-4-((3-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		376

[0717]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
105	(1r,4r)-4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		440
106	(1s,4s)-4-((5-氯-3-氰基-4-甲基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		411.1
107	(1s,4s)-2'-氧代-4-苯氧基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		336
108	(1s,4s)-4-(4-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		370.1
109	(1r,4r)-4-((5-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		446.1

[0718]

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
110	(1s,4s)-4-((5-氯-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		397.1
111	(1s,4s)-4-((3-氯-5-环丙基吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		412.1
112	(1r,4r)-4-((3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		420
113	(1r,4r)-2'-氧代-4-苯氧基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		335.9
114	(1r,4r)-4-(4-氯苯氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯]-5'-羧酸		370

实施例 编号	IUPAC 名称	结构式	MS
[0719] 115	(1s,4s)-4-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吡咯并[3,2-b]吡啶]-5'-羧酸		440

[0720] 实验实施例1

[0721] IP6K酶抑制性测定

[0722] 方法

[0723] 通过将人IP6K1 (1-441) 基因或人IP6K2 (1-426) 基因转导至Sf-9昆虫细胞并通过GST亲和柱纯化,来制备人IP6K1和人IP6K2酶。通过将人IP6K3 (1-410) 基因转导至BL21 (DE3) 大肠杆菌中并通过Ni-NTA (镍-次氨基三乙酸) 亲和柱纯化,来制备人IP6K3酶。通过将大鼠IP6K3 (1-401) 基因或小鼠IP6K3 (1-396) 基因转导至FreeStyleTM293细胞中并通过GST亲和柱纯化,来制备大鼠IP6K3和小鼠IP6K3酶。在-70℃保存后使用酶。通过以下实验方法并使用ADP-Glo™激酶测定 (由Promega制造) 测量测试化合物的IP6K酶抑制活性。首先,用测定缓冲液 (20mM HEPES (pH 7.5), 6mM MgCl₂, 0.01% Tween-20, 1mM DTT) 稀释的测试化合物以2μL加入到384孔板中。然后,以2μL添加ATP/IP6底物混合溶液 (人IP6K1、IP6K2、IP6K3: ATP/IP6=135μM/45μM, 大鼠IP6K3: ATP/IP6=300μM/4.5μM, 小鼠IP6K3: ATP/IP6=150μM/15μM)。用2μL测定缓冲液稀释的IP6K酶溶液开始酶反应。在室温进行给定时间的孵育 (对于单独的大鼠IP6K3为120分钟,对于其它的时间为60分钟)。在室温下孵育后,根据Promega制备的ADP-Glo溶液以3μL添加至384孔板并在室温下反应30分钟。此后,将激酶-检测溶液以6μL添加至384孔板并在室温下反应60分钟。反应后,通过读板器Envision (PerkinElmer制造) 测量发光强度。将每种化合物的抑制活性计算为相对于不含酶的孔的发光强度 (其为100%抑制) 的相对活性值。结果示于表6中。

[0724] [表6]

[0725]

	实施例化合物的 IP6K 抑制活性		
	ADP-Glo 方法 化合物浓度为 0.1 μ M 时的抑制速率(%)		
实施例	人 IP6K1	人 IP6K2	人 IP6K3
1	100	100	99
2	101	94	100
3	101	101	85
4	66	79	99
5	86	89	94
6	96	93	97
7	100	101	86
8	100	97	95
9	98	101	94
10	98	100	102
11	100	97	102
12	95	97	101
13	100	97	100
14	100	100	90
15	99	101	91
16	99	89	98
17	92	91	93
18	54	62	77
19	40	45	70
20	79	95	98
21	79	91	96
22	72	72	90
23	72	79	92
24	86	92	92
25	95	97	98
26	98	97	92
27	97	93	96
28	95	98	96
29	99	96	99
30	81	84	97
31	101	101	100
32	63	67	88
33	37	40	74

[0726]

	实施例化合物的 IP6K 抑制活性		
	ADP-Glo 方法 化合物浓度为 0.1 μ M 时的抑制速率(%)		
34	63	76	91
35	82	96	98
36	72	92	95
37	51	50	82
38	55	47	86
39	80	74	95
40	14	18	49
41	93	93	98
42	81	90	97
43	98	99	100
44	88	83	94
45	96	93	97
46	97	98	99
47	99	96	99
48	86	91	97
49	100	99	100
50	101	100	96
51	98	97	96
52	99	100	96
53	96	96	97
54	99	100	101
55	96	95	99
56	97	92	99
57	99	97	100
58	72	83	90
59	87	86	97
60	87	90	98
61	100	95	100
62	95	91	99
63	69	87	96
64	80	93	94
65	93	95	97
66	99	100	96
67	93	98	97

[0727]

	实施例化合物的 IP6K 抑制活性		
	ADP-Glo 方法 化合物浓度为 0.1 μ M 时的抑制速率(%)		
68	93	98	98
69	100	100	96
70	99	99	99
71	88	90	95
72	99	97	97
73	98	97	91
74	93	92	92
75	89	94	89
76	81	86	86
77	94	99	98
78	96	96	98
79	87	89	97
80	62	82	89
81	96	100	100
82	98	101	99
83	97	100	102
84	75	59	91
85	81	71	95
86	55	50	80
87	107	102	102
88	101	97	97
89	9	14	26
90	49	47	61
91	69	60	79
92	97	92	98
93	92	96	101
94	91	97	101
95	88	91	96
96	95	99	101
97	101	101	110
98	91	94	107
99	51	64	83
100	76	98	97
101	104	100	98

	实施例化合物的 IP6K 抑制活性		
	ADP-Glo 方法		
	化合物浓度为 0.1 μ M 时的抑制速率(%)		
[0728]	102	105	94
	103	98	99
	104	95	99
	105	86	94
	106	96	97
	107	94	93
	108	97	101
	109	94	95
	110	84	96
	111	91	99
	112	90	90
	113	79	79
	114	99	101
	115	97	99

[0729] 实验实施例2

[0730] 大鼠中组织IP7的降低作用

[0731] 方法

[0732] 媒剂 (0.5% 甲基纤维素) 和化合物97 (实施例97的化合物) 以1、3、10mg/kg向20周龄雄性Zucker肥胖大鼠 (由TAKEDA RABICS获得) 口服给药, 并且在6小时和24小时后测量肝脏、骨骼肌 (比目鱼肌) 和脂肪 (附睾脂肪) 的IP7水平。

[0733] IP7测量方法

[0734] 提取1

[0735] 向冷冻保存的组织添加每100mg组织1.0mL 1N氢氧化钠/0.2M乙二醇四乙酸水溶液, 在4℃的条件用氧化锆珠粉碎, 并在冰上放置1小时。向每0.4mL粉碎液体中加入0.1mL 25%乙酸, 将它们混合并离心 (15000rpm, 5分钟, 4℃)。然后, 将上清液进行超滤 (13000rpm, 5分钟, 4℃; 微型YM-3膜离心过滤装置 (Millipore))。回收通过的部分, 添加等量的1.5%乙酸/1.5%辛酸水溶液。通过Vortex将混合物搅拌并将0.05mL注入LC/MS/MS中。

[0736] 提取2

[0737] 向冷冻保存的组织添加每100mg组织0.3mL的3.6%过氯酸, 并在4℃的条件用氧化锆珠粉碎。然后, 每添加0.3mL的3.6%过氯酸, 就添加0.1mL的30%氯化钾水溶液, 将它们混合并离心 (15000rpm, 5min, 4℃)。然后, 将上清液进行超滤 (13000rpm, 5分钟, 4℃; 微型YM-3膜离心过滤装置 (Millipore))。回收通过的部分, 添加等量的1.5%乙酸/1.5%辛酸水溶液, 通过Vortex将混合物搅拌并将0.01mL注入LC/MS/MS。

[0738] 通过包含Nexera UHPLC系统 (Shimadzu Corporation) 和QTRAP (注册商标) 5500质谱仪系统 (SCIEX) 的LC/MS/MS系统组合, 测量通过提取1和提取2的方法进行蛋白质去除处理的样品。使用的柱子为Triat PEEK柱 (30×2.1mm, 3 μ m, GL Sciences Inc.), 使用的溶剂A

为0.1%氨/0.01%辛酸/10 μ M乙二醇四乙酸的水溶液,使用的溶剂B为0.01%氨/0.002%辛酸/甲醇溶液。流速设定为0.7mL/min,柱温设定为50℃,溶剂B与溶剂A的比率按以下设定,并且在色谱上分离肌醇多磷酸(inositolpolyphosphoric acid)。注入样品后,在2%等度进行测量0-0.5分钟,在2%至50%梯度进行0.5-2分钟,在50%至90%梯度进行2-5分钟,在90%等度进行5-6分钟,在和2%等度进行6-8分钟。通过质谱以负离子模式电离洗脱液,并且在表7中的MRM条件下测量该测量目标分子的离子强度。仪器的条件是离子喷雾电压4500V、涡轮探头温度400℃、加热气体40L/min、氮气12L/min作为气帘气、倍增器2100V、去簇电位-80V、碰撞池出口电位-11V。

[0739] [表7]

[0740]	测量目标分子	前体离子(m/z)	产物离子(m/z)	CE (V)	洗脱时间(min)
	IP5	579	481	-38	3.89
	IP6	659	561	-35	4.01
	IP7	739	641	-35	4.08
		739	159	-85	4.08
	IP8	819	721	-38	4.11

[0741] CE:碰撞能量

[0742] 通过MultiQuant ver 3.0 (SCIEX) 计算通过测量获得的质量色谱图的面积值。

[0743] 结果

[0744] 结果示于图2。化合物97显示肝脏、肌肉和脂肪的IP7水平以剂量依赖的方式持续地降低。

[0745] *:相比于媒介处理的大鼠,通过单尾Williams试验的 $p<0.025$

[0746] #:相比于媒介处理的大鼠,通过单尾Shirley Williams试验的 $p<0.025$

[0747] 实验实施例3

[0748] 糖尿病大鼠中非空腹高血糖降低作用

[0749] 方法

[0750] 媒介(0.5%甲基纤维素)、以3或10mg/kg的化合物97和以150mg/kg的二甲双胍12周龄雄性Zucker肥胖大鼠口服给药,该大鼠具有均衡糖化血红蛋白,在24小时中测量其体重和非空腹血糖($n=6$,Zucker瘦大鼠($n=4$),购自CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.,作为正常对照)和血糖水平。

[0751] 结果

[0752] 结果示于图3和图4。化合物97在非空腹期间显示出对高血糖的持续降低作用,并且在化合物97(10mg/kg)给药组中证实了显著的降血糖作用(降低葡萄糖AUC达24小时)。

[0753] 平均 $\pm$ SD, $n=6$ (ZF)和4(ZL)

[0754] ZF:Zucker肥胖

[0755] ZL:Zucker瘦

[0756] Compd 97:化合物97

[0757] Met:二甲双胍

[0758] #:相比于媒介处理的ZF大鼠,通过Shirley Williams试验的 $p<0.025$

[0759] 实验实施例4

[0760] 患有糖耐量异常的大鼠中的葡萄糖耐量改善效果及组织IP7降低

[0761] 方法

[0762] 媒剂(0.5%甲基纤维素)或化合物9(实施例9的化合物)以0.3、3和30mg/kg向17周龄雄性Zucker肥胖大鼠(n=6,由Takeda RABICS获得)口服给药,该大鼠具有均衡的糖化血红蛋白和体重,并且大鼠空腹16小时。然后测量空腹血糖,口服葡萄糖(2g/kg)并测量血糖水平120分钟。收集血样120分钟后,迅速收集组织(比目鱼肌和肝脏),并测量该组织中的IP7含量。

[0763] 结果

[0764] 结果示于图5至图9。在患有糖耐量异常的大鼠中,给药化合物9使空腹血糖从3mg/kg降低并且从0.3mg/kg(在0-120分钟内的葡萄糖AUC)改善葡萄糖耐量。所述葡萄糖耐量改善效果(在0-120分钟内的葡萄糖AUC)与肌肉(比目鱼肌)和肝脏中IP7的降低密切相关。

[0765] 平均±SD,n=6。

[0766] *:相比于媒剂处理的ZF大鼠,通过单尾Williams试验的 $p<0.025$

[0767] #:相比于媒剂处理的ZF大鼠,通过单尾Shirley Williams试验的 $p<0.025$

[0768] 实验实施例5

[0769] 心力衰竭模型小鼠的生命延长效应

[0770] 方法

[0771] 作为扩张型心肌病模型,每日向雄性CSQ TG小鼠(6周龄)口服给药媒剂(0.5%甲基纤维素溶液)、化合物97(10mg/kg)和化合物9(10mg/kg)一次(n=21)。作为正常对照,使用从相同的垫料获得的非Tg小鼠(n=5)。

[0772] 结果

[0773] 结果示于图10。如Kaplan-Meier生存曲线所示,所有化合物对CSQ TG小鼠的寿命显示出显著的生命延长效应。

[0774] Compd 9:化合物9,Compd 97:化合物97

[0775] n=21(CSQ TG小鼠),n=5(非TG小鼠)

[0776] 化合物9,对数秩 $\chi^2=5.7672$,*: $P<0.05$;

[0777] 化合物97,对数秩 $\chi^2=5.9304$,*: $P<0.05$ 。

[0778] 制剂实施例1(生产胶囊)

1) 实施例1的化合物	30 mg
2) 细粉纤维素	10 mg
[0779] 3) 乳糖	19 mg
4) 硬脂酸镁	1 mg
总量	60 mg

[0780] 将1)、2)、3)和4)混合并装入明胶胶囊中。

[0781] 制剂实施例2(生产片剂)

[0782] 1) 实施例1的化合物 30 g

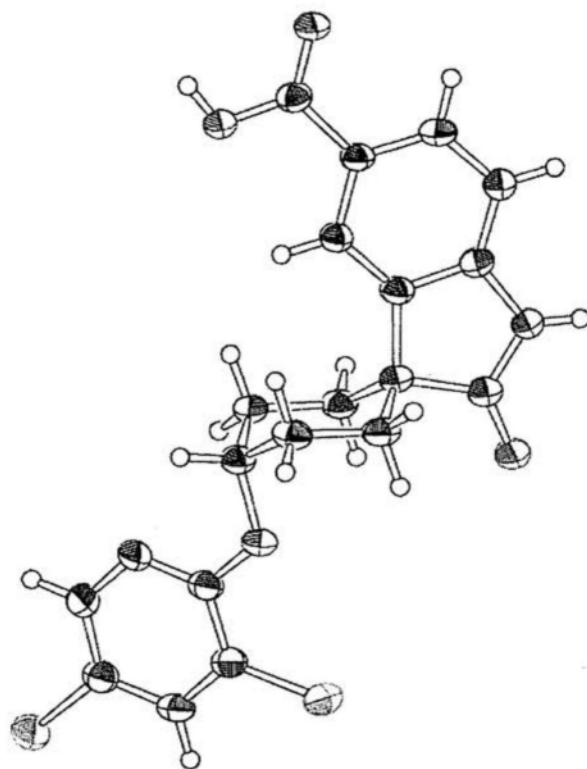
	2) 乳糖	50 g
	3) 玉米淀粉	15 g
[0783]	4) 羧基甲基纤维素钠	44 g
	5) 硬脂酸镁	1 g
	1000 片剂总量	140 g

[0784] 1)、2) 和3) 和4) (30g) 的总量用水捏合,真空干燥并过筛。将筛分的粉末与4) (14g) 和5) (1g) 混合,并通过压片机冲压混合物,由此获得每片含有30mg实施例1的化合物的片剂1000片。

[0785] [工业实用性]

[0786] 本发明化合物具有IP6K抑制作用且预期用作对例如心力衰竭、糖尿病等等的疾病的预防剂或治疗剂。

[0787] 本申请基于在日本提交的专利申请No.2017-066579(申请日:2017年3月30日),其内容全部涵盖在本文中。



(ORTEP图, 50%或然率水平)

图1

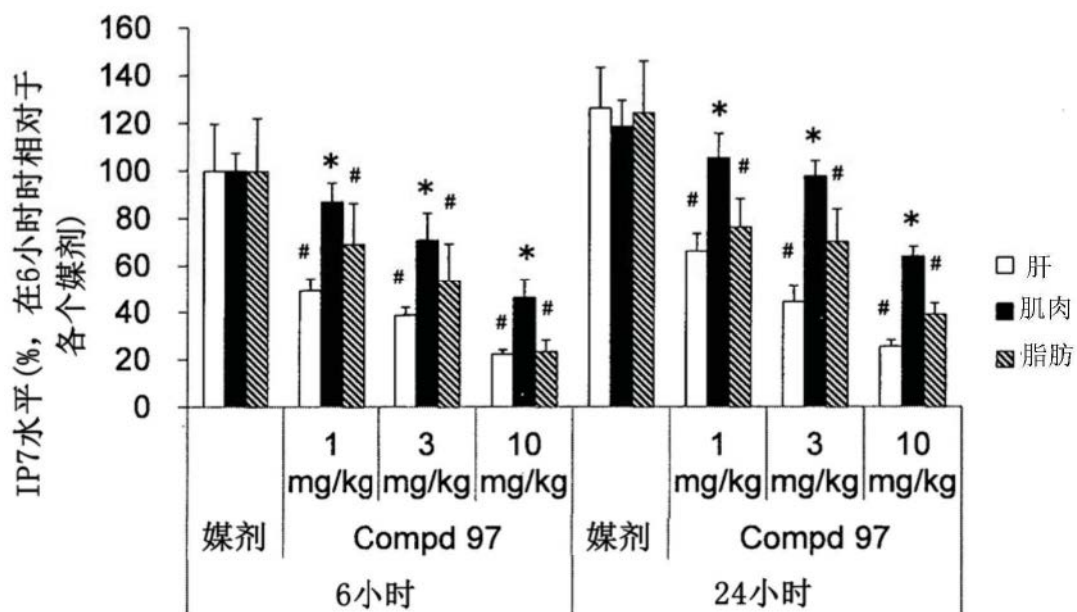


图2

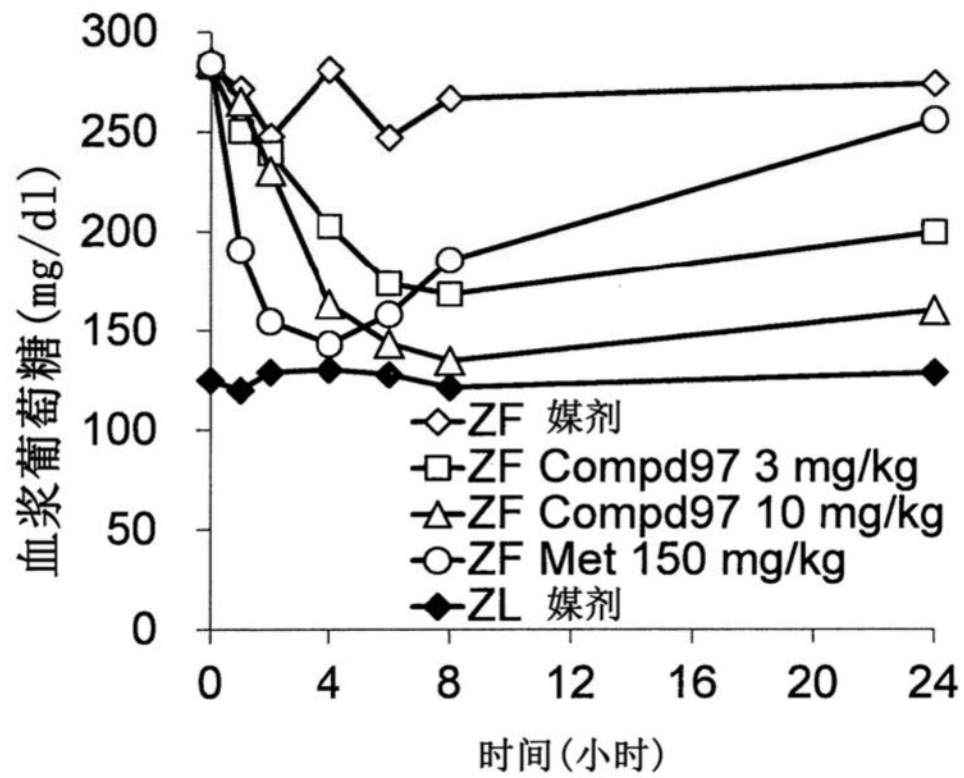


图3

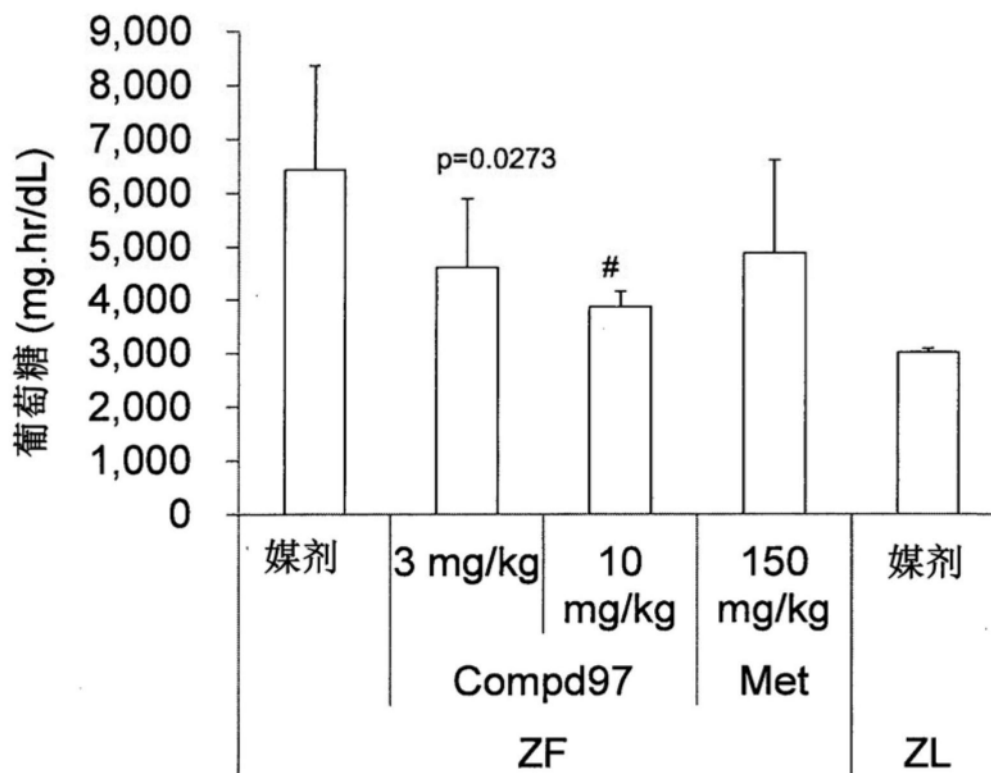


图4

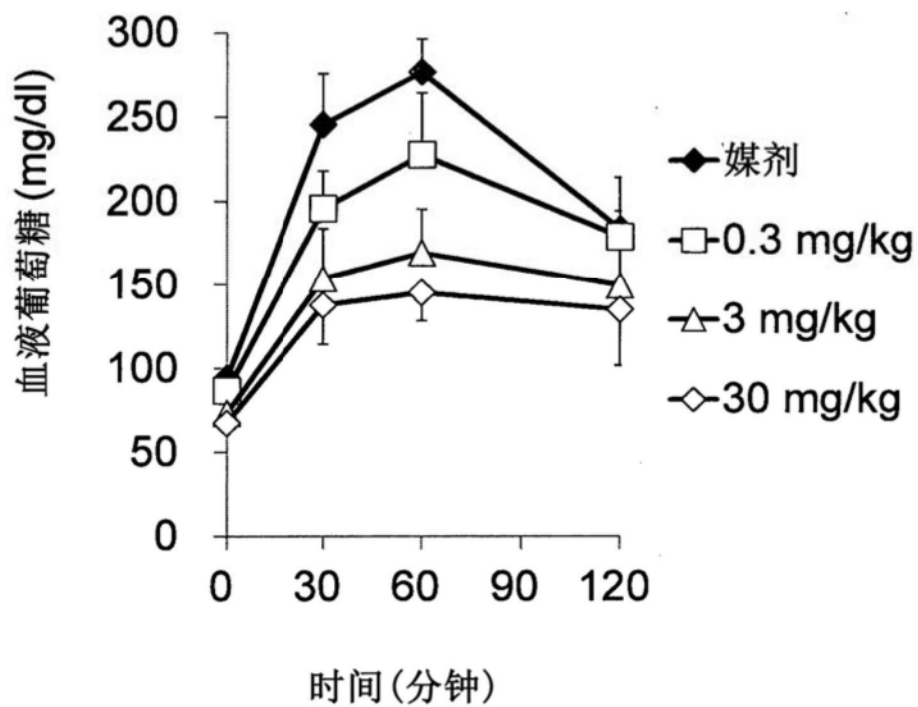


图5

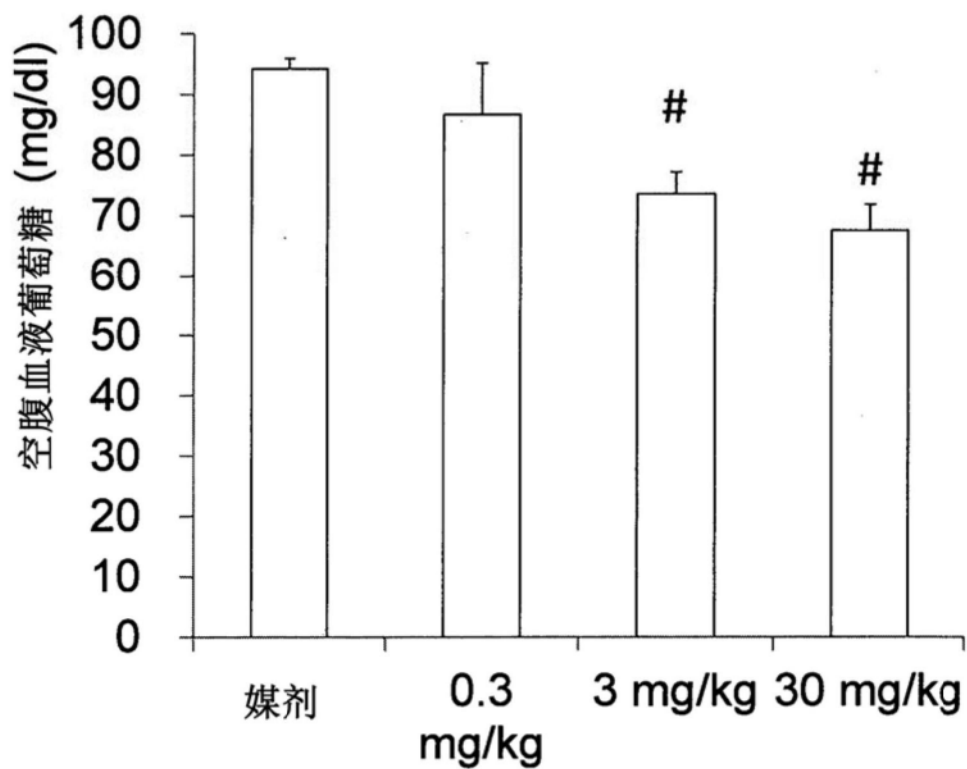


图6

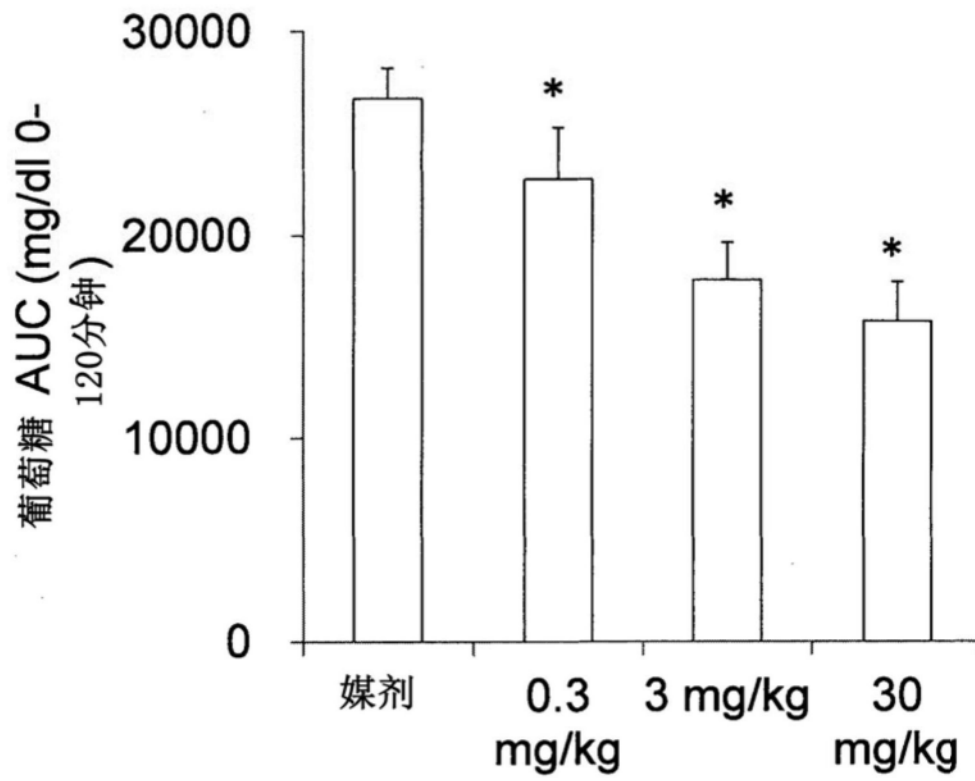


图7

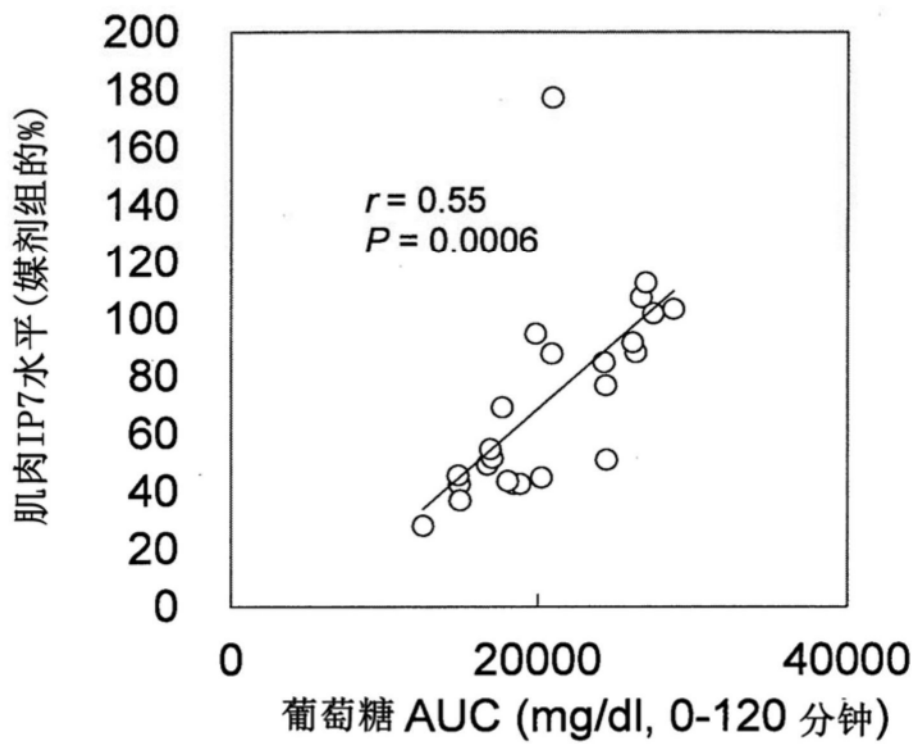


图8

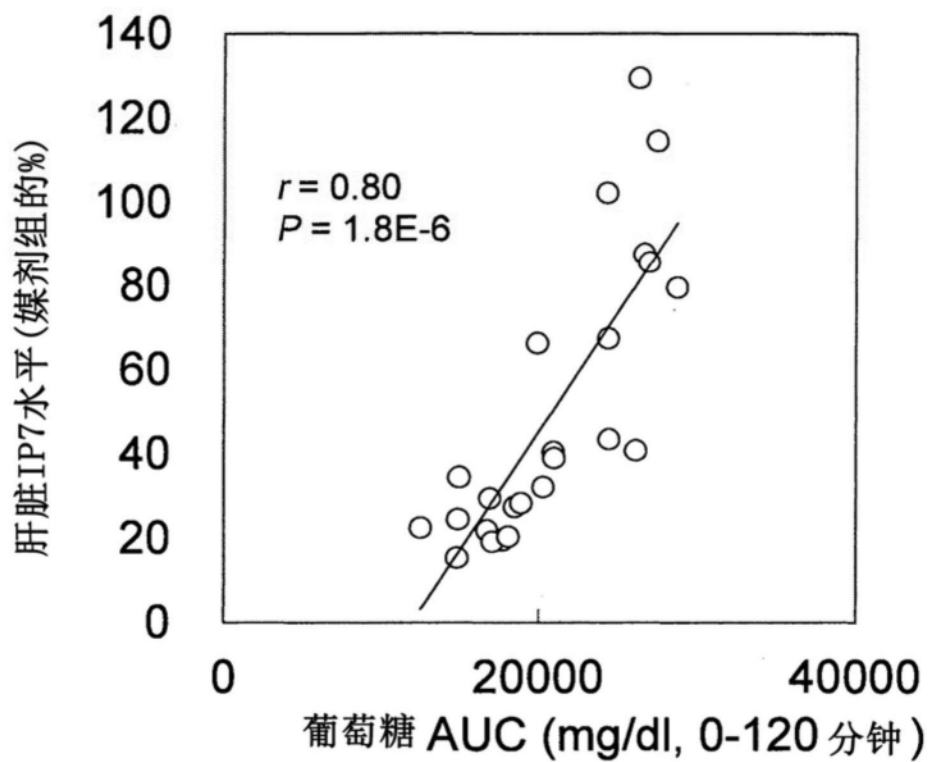


图9

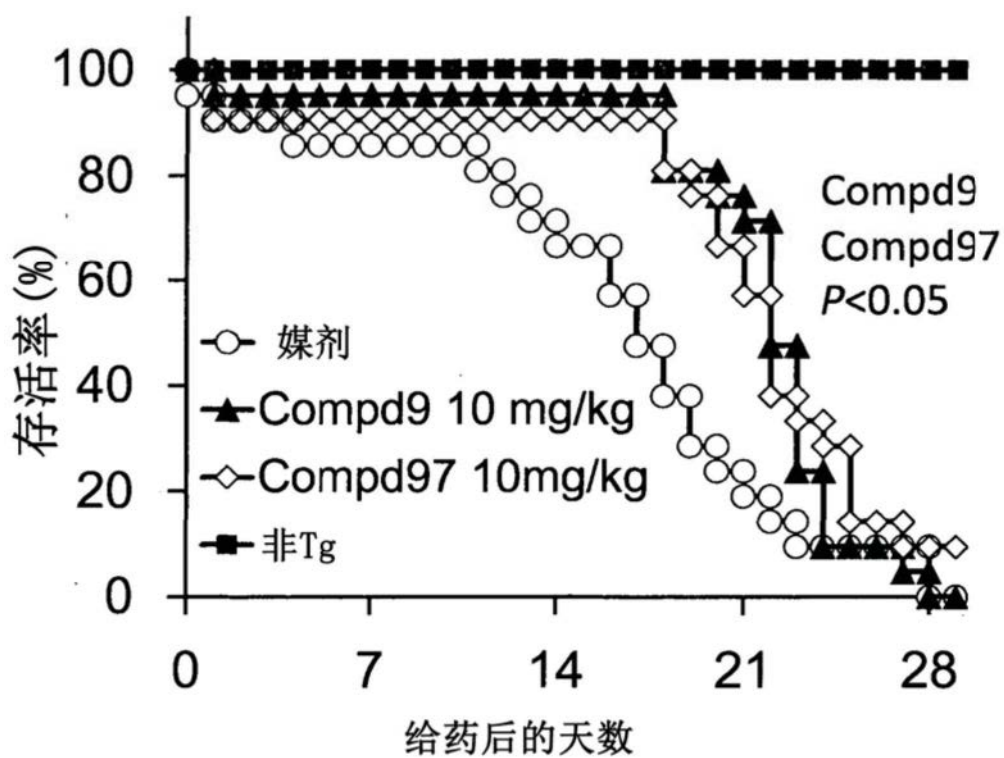


图10