



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101631791 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 200880002144. 3

(22) 申请日 2008. 01. 08

(30) 优先权数据

60/880, 302 2007. 01. 12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 07. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/000221 2008. 01. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02008/088688 EN 2008. 07. 24

(73) 专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

专利权人 万有制药株式会社

(72) 发明人 饭野智晴 常名英毅 柴田淳

岛村整 山川建 L·杨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 万雪松 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 491/10 (2006. 01)

A61K 31/438 (2006. 01)

A61P 3/00 (2006. 01)

C07D 495/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004/092179 A1, 2004. 10. 28, 说明书第 1-56 页.

JP 特开 2005-119987 A, 2005. 05. 12, 说明书第 1-34 页.

审查员 杨志培

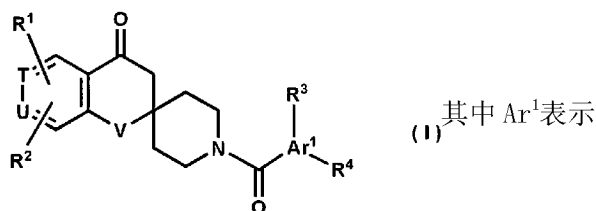
权利要求书 5 页 说明书 78 页

(54) 发明名称

作为 ACC 抑制剂的取代的螺苯并二氢吡喃-4-酮衍生物

(57) 摘要

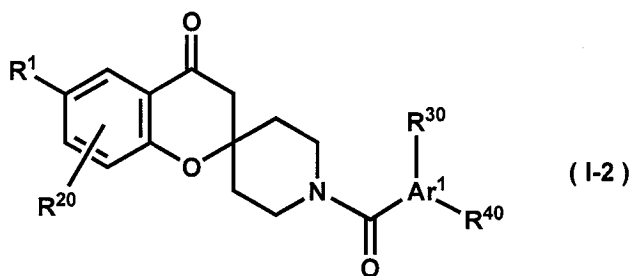
本发明涉及通式(I)的化合物:



由选自吡啶, 1H-吡啶, 2H-吡啶, 1H-噻吩并[2, 3-c]吡啶, 1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶, 苯并[b]呋喃, 苯并咪唑, 苯并噁唑, 1, 2-苯并异噁唑和咪唑并[1, 2-a]吡啶的芳族环形成的基团; R¹和 R²各表示氢原子, 卤素原子, 氰基, C₂-C₆链烯基, C₁-C₆烷氧基, 卤代-C₁-C₆烷氧基, 环-C₃-C₆烷氧基, C₂-C₇烷酰基, 卤代-C₂-C₇烷酰基, C₂-C₇烷氧羰基, 卤代-C₂-C₇烷氧羰基, 环-C₃-C₆烷氧羰基, 芳烷氧羰基, 氨基甲酰基-C₁-C₆烷氧基, 羧基-C₂-C₆链烯基, 或基团-Q¹-N(R^a)-Q²-R^b; 任选取代的 C₁-C₆烷基, 芳基或杂环基; 或具有芳基或杂环基的 C₁-C₆烷基或 C₂-C₆链烯基; R³和 R⁴

各表示氢原子, 卤素原子, 硝基, 环-C₃-C₆烷基, 任选地被 C₁-C₆烷基或环-C₃-C₆烷基取代的氨基甲酰基, 或基团-N(R^c)-R^f; 任选取代的 C₂-C₇烷酰基, C₁-C₆烷氧基, C₂-C₇烷氧羰基, 环-C₃-C₆烷氧羰基, C₁-C₆烷基磺酰基, C₁-C₆烷基硫基, 环-C₃-C₆烷基氧基, 环-C₃-C₆烷基-C₁-C₆烷氧基, 环-C₃-C₆烷基磺酰基, 环-C₃-C₆烷基硫基或环-C₃-C₆烷基-C₁-C₆烷基硫基; 或任选取代的 C₁-C₆烷基; T 和 U 各表示氮原子或次甲基; 和 V 表示氧原子或硫原子。本发明的化合物适用作治疗剂用于各种的 ACC- 相关的疾病。

1. 由通式 (I-2) 代表的化合物,或其药学上可接受的盐:



其中,

Ar¹ 表示由选自吡啶, 1H-吡啶, 2H-吡啶, 1H-噻吩并 [2,3-c] 吡啶, 1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶, 苯并 [b] 呋喃, 苯并咪唑, 苯并噻唑, 1,2-苯并异噻唑和咪唑并 [1,2-a] 吡啶的芳族环形成的基团, 具有 R³⁰ 和 R⁴⁰, 和任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 硝基, 氰基, 羟基, C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, 环 -C3-C6 烷基, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, 羧基和氨基甲酰基;

R¹ 代表芳基或杂环基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基、氧代基, 硫代基, C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 甲酰基, 羧基, C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, C1-C6 烷基磺酰基和基团 -CO-N(R^e)R^d; 或具有该芳基或杂环基的 C1-C6 烷基或 C2-C6 链烯基; 其中所述芳基是苯基; 所述杂环基选自吡咯基, 咪唑基, 吡啶基, 1,2,4-三唑基, 四唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯烷基, 二氢 -1,2,4-三唑基, 二氢 -1,2,4-噻二唑基, 二氢 -1,3,4-噻二唑基, 二氢 -1,2,4-噻二唑基, 二氢 -1,2,3,5-氧杂噻二唑基, 二氢吡啶基团, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 和硫吗啉基;

R²⁰ 表示氢原子, 卤素原子, C1-C6 烷基, 或 C1-C6 烷氧基;

R³⁰ 和 R⁴⁰ 各自独立地代表卤素原子, 硝基, 环 -C3-C6 烷基, 任选地被 C1-C6 烷基或环 -C3-C6 烷基取代的氨基甲酰基, 或基团 -N(R^e)R^f; 或

C2-C7 烷酰基, C1-C6 烷氧基, C2-C7 烷氧羰基, 环 -C3-C6 烷氧基羰基, C1-C6 烷基磺酰基, C1-C6 烷基硫基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基磺酰基, 环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基, 任选地被卤素原子或羟基取代, 其中环 -C3-C6 烷氧基羰基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基磺酰基, 环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基中的环 -C3-C6 烷基可以被氧原子, 硫原子或亚氨基间断; 或

C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基和环 -C3-C6 烷基;

R^e 和 R^d 各自独立地代表氢原子, C1-C6 烷基, 或卤代 -C1-C6 烷基; 和

R^e 和 R^f 各自独立地代表氢原子, C1-C6 烷基, 或卤代 -C1-C6 烷基, 或它们可以一起形成任选地通过氧原子, 硫原子或亚氨基间断的 C2-C5 亚烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R³⁰ 和 R⁴⁰ 各自独立地代表硝基, 环 -C3-C6 烷基, 任选地被 C1-C6 烷基或环 -C3-C6 烷基取代的氨基甲酰基, 任选地被羟基取代的 C1-C6 烷氧基, 或任选地被羟基取代的 C1-C6 烷基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R³⁰ 是任选地被羟基取代

的 C1-C6 烷氧基 ;和 R^{40} 是环 -C3-C6 烷基, C1-C6 烷氧基或 C1-C6 烷基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是芳基或杂环基,任选地具有选自如下的取代基:卤素原子,羟基、氧代基,硫代基, C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 甲酰基, 羧基, C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, C1-C6 烷基磺酰基和基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 。

5. 如权利要求 4 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中对于 R^1 的芳基或杂环基是任选地被羧基, C2-C7 烷氧羰基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的苯基 ;任选地被 C1-C6 烷基取代的吡啶基 ;1,2,4- 三唑基 ;任选地被 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基取代的四唑基 ;任选地被卤素原子, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 羧基, C2-C7 烷氧羰基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的吡啶基 ;嘧啶基 ;任选地被氧代基取代的二氢 -1,2,4- 三唑基 ;任选地被氧代基取代的二氢 -1,2,4- 噁二唑基 ;或任选地被氧代基取代的二氢吡啶基团。

6. 如权利要求 4 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中对于 R^1 的芳基或杂环基是任选地被羧基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的苯基 ;任选地被 C1-C6 烷基取代的吡啶基 ;1,2,4- 三唑基 ;任选地被 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基取代的四唑基 ;任选地被 C1-C6 烷氧基, 羧基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的吡啶基 ;任选地被氧代基取代的二氢 -1,2,4- 三唑基 ;或任选地被氧代基取代的二氢 -1,2,4- 噁二唑基。

7. 如权利要求 4 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中对于 R^1 的芳基或杂环基是任选地被羧基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的苯基 ;任选地被 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基取代的四唑基 ;任选地被 C1-C6 烷氧基, 羧基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的吡啶基 ;或任选地被氧代基取代的二氢 -1,2,4- 噁二唑基。

8. 如权利要求 1 所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是被羧基取代的吡啶基。

9. 选自以下的化合物,或其药学上可接受的盐 :

(1) 1-[(1- 乙基 -4- 甲氧基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(2) 1'-[(3- 环丙基 -8- 甲氧基咪唑 [1,2-a] 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(3) 1'-[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(4) 1'-[(1- 乙基 -4-(2- 羟基乙氧基) -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(5) 3-{ 1'-[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸钠,

(6) 5-{ 1'-[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸,

(7) 5-{ 1'-[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代 -3,4- 二氢螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸钠盐,

(8) 1'-[(1,4- 二甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二

氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(9) 1'-{[1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-基]羰基}-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮钠盐,

(10) 1'-[(1-乙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(11) 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(12) 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮钠盐,

(13) 1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(14) 1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮钠盐,

(15) 1'-[(1,4-二乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(16) 1'-[(3-氯-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(17) 1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(18) 3-(1'-{[1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-基]羰基}-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸,

(19) 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}因酸钠盐,

(20) 2-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}异烟酸钠盐,

(21) 4-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸钠盐,

(22) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸钠盐,

(23) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}因酸钠盐,

(24) 5-{1'-[(3-氯-1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐,

(25) 1'-[(4-乙酰基-7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(26) 1'-[(1-乙基-3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(27) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}因酸,

(28) 1'-[(4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(30) 1'-[(3-氯-1-环丙基-7-乙氧基-1H-吡唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(31) 1'-[(3-环丙基-7-乙氧基-1,2-苯并异噁唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(32) 1'-[(2-环丙基-7-乙氧基-1,3-苯并噁唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(33) 1-环丙基-4-乙氧基-6-{[4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基}-1H-吡唑-3-羧酰胺,

(36) 1'-{[1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-6-基]羰基}-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(37) 1-环丙基-4-乙氧基-N-甲基-6-{[4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基}-1H-吡唑-3-羧酰胺,

(38) 3-(1'-{[3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡唑-6-基]羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯,

(39) 3-(1'-{[3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡唑-6-基]羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸,

(40) 1-环丙基-4-乙氧基-6-{[4-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基}-1H-吡唑-3-羧酸,

(41) 1-环丙基-4-乙氧基-6-({6-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基}羰基)-1H-吡唑-3-羧酸,

(42) 4-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸,

(43) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-2-甲基烟酸,

(44) 6-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,

(45) 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,

(46) 4-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸,

(47) 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐,

(48) 5-{1'-[(1,4-二甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}因酸,

(49) 6-(5-溴吡啶-3-基)-1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

(50) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代螺

[苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸甲酯,

(51) 1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(53) 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 乙氧基 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 }-2- 甲基烟酸钠,

(54) 1' -[(1- 乙基 -4- 吗啉 -4- 基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(55) 1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(56) 1' -[(1- 乙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(57) 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代 -螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 }-4H-1,2,4- 三唑 -3- 羧酰胺,

(58) 1' -[(1,3- 二乙基 -7- 甲氧基 -2- 氧代 -2,3- 二氢 -1H- 苯并咪唑 -5- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

(59) 5-{1' -[(6- 环丙基 -1- 异丙基 -1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -4- 基) 羰基]-4- 氧代 -螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸,或

(60) 1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮。

10. 化合物,其是 3-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸,或其药学上可接受的盐。

11. 化合物,其是 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸,或其药学上可接受的盐。

12. 化合物,其是 1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,或其药学上可接受的盐。

13. 化合物,其是 1' -[(1- 环丙基 -4- 乙氧基 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,或其药学上可接受的盐。

14. 化合物,其是 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代 -螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸,或其药学上可接受的盐。

15. 药学组合物,包括治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的添加剂。

16. 治疗剂,用于治疗新陈代谢综合征、脂肪肝、高脂血症、肥胖症、糖尿病、贪食症、恶性肿瘤或感染性疾病,其包括权利要求 15 的药学组合物。

17. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗新陈代谢综合征、脂肪肝、高脂血症、肥胖症、糖尿病、贪食症、恶性肿瘤或感染性疾病的药物中的用途。

作为 ACC 抑制剂的取代的螺苯并二氢吡喃 -4- 酮衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 乙酰辅酶 A (CoA) 羧化酶 (下文可简称 ACC) 是将乙酰辅酶 A 羧化产生丙二酰 CoA 的酶,哺乳动物在它们自身内具有两种同功酶, ACC1 和 ACC2。由 ACC 产生的丙二酰 CoA 可作为长链脂肪酸或中性脂肪的原料,另外,它可负控制参与脂肪酸氧化分解的肉碱棕榈酰转移酶 -1 (CPT-1)。在以上所述的同功酶中, ACC1 存在于细胞质中并被认为是长链脂肪酸生物合成的限速酶;而 ACC2 主要存在于线粒体上并且据说主要参与脂肪酸的氧化。因此,能够抑制 ACC1 和 / 或 ACC2 的化合物被预期不仅抑制脂肪酸的合成,而且还减少积聚的脂肪。实际上,已证明,与正常小鼠相比,剔除 ACC2 的小鼠几乎不会发胖 (参见 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(18), p10207-10212, 2003)。

[0003] 脂肪积聚过度可导致例如胰岛素抵抗、糖尿病、高血压、高脂血症和肥胖症,众所周知,多个这些因素的组合导致极高的动脉硬化风险,且该症状称为新陈代谢综合症。另外,众所周知,高甘油三酯血症或肥胖症导致例如以下症状的较高风险:胰腺炎,肝功能失调,癌症如乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、结肠癌和前列腺癌,月经病,关节炎,痛风,胆囊炎,胃食管返流,匹克威克综合征和睡眠呼吸暂停综合征。众所周知,糖尿病经常引起例如心绞痛、心力衰竭、中风、跛行、视网膜病、视力衰竭、肾衰竭、神经病、皮肤溃疡、感染性疾病 (参见 The Merck Manual of Medical Information, 本国第二版, Merck & Co., 2003)。因此, ACC 抑制剂可用于治疗和 / 或预防这些疾病。

[0004] ACC 还存在于植物、寄生虫、细菌和真菌中,并且已知其参与细胞的生长。例如,以禾草灵 (diclofop) 为代表的芳氧基苯氧基丙酸型除草剂和以稀禾定 (sethoxydim) 为代表的环己烷二酮型除草剂通过抑制植物中的 ACC 而发挥它们的活性 (参见 Biochemical Society of Transaction, 22(3), p. 616(1994)), 并且芳氧基苯氧基丙酸还显示出对寄生虫的生长抑制作用 (参见 Journal of Biological Chemistry, 277(26), p23208-23215(2002))。此外, sorafen 和 moiramide B, 作为已知的 ACC 抑制剂, 显示出抗细菌作用和抗真菌作用 (参见 Current Genetics, 25(2), p95-100(1994); Journal of Biological Chemistry, 279(25), p26066-26073(2004))。

[0005] 肿瘤细胞通常表现出脂肪酸合成增加,据报导,一些脂肪酸合成抑制剂显示出抑制细胞生长的作用。

[0006] 基于以上所述的信息, ACC 抑制剂被预期可用于治疗和 / 或预防诸如以下的疾病:高脂血症、脂肪肝、脂质异常血症、肝功能失调、肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗、新陈代谢综合症、动脉硬化、高血压、心绞痛、心力衰竭、心肌梗塞、中风、跛行、视网膜病、视力衰竭、肾衰竭、电解质代谢失调、神经病、皮肤溃疡、贪食症、胰腺炎、月经病、关节炎、痛风、胆囊炎、胃食管返流、匹克威克综合征、睡眠呼吸暂停综合征、肿瘤、感染性疾病例如寄生虫感染、细菌感染、病毒感染和真菌感染,还可作为除草剂。

[0007] 到目前为止,例如,在 WO 2003/094912 的小册子、WO 2003/072197 的小册子、WO 2003/059886 的小册子和 WO 2003/059871 的小册子中所述的那些已知是能够抑制 ACC 的化

合物,但是在这些文献中描述的化合物在其结构上与本发明的化合物完全不同。

[0008] 另一方面,具有与本发明的化合物相同的螺苯并二氢吡喃-4-酮骨架的各种化合物,公开在 W095/30642, EP 431973A 的小册子或 W02004/092179 的小册子中。然而,这些参考文献既没有公开也没有暗示那些化合物或本发明化合物的 ACC- 抑制作用。

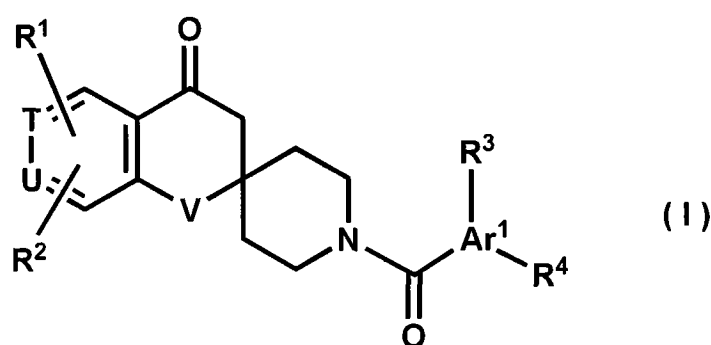
[0009] 发明概述

[0010] 本发明适用于药物领域。更准确地,本发明的被取代的螺苯并二氢吡喃-4-酮衍生物是乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂,可作为各种血管疾病、神经系统疾病、新陈代谢疾病、生殖疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病、瘤和感染性疾病的治疗剂。另外,它们还可用作除草剂。

[0011] 发明的详细说明

[0012] 本发明提供以下通式 (I) 的化合物,和其盐与酯,其具有强 ACC- 抑制作用:

[0013]



[0014] 其中, Ar¹ 表示由选自吡啶, 1H- 吡啶, 2H- 吡啶, 1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡啶, 1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶, 苯并 [b] 呋喃, 苯并咪唑, 苯并噁唑, 1,2- 苯并异噁唑和咪唑并 [1,2-a] 吡啶的芳族环形成的基团, 具有 R³ 和 R⁴, 和任选地具有选自卤素原子, 硝基, 氰基, 羟基, C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, 环 -C3-C6 烷基, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, 羧基和氨基甲酰基的取代基;

[0015] R¹ 和 R² 各自独立地代表氢原子, 卤素原子, 氰基, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基氧基, C2-C7 烷酰基, 卤代 -C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, 卤代 -C2-C7 烷氧羰基, 环 -C3-C6 烷氧基羰基, 芳烷氧基羰基, 氨基甲酰基 -C1-C6 烷氧基, 羧基 -C2-C6 链烯基, 或基团 -Q¹-N(R^a)-Q²-R^b;

[0016] C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基, 叠氮基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, C2-C7 烷酰基氧基, 羧基, 氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基和 C1-C6 烷基磺酰基;

[0017] 芳基或杂环基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基, 氧代基, 硫代基, C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 甲酰基, 羧基, C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, C1-C6 烷基磺酰基和基团 -CO-N(R^e)R^d; 或具有该芳基或杂环基的 C1-C6 烷基或 C2-C6 链烯基;

[0018] R³ 和 R⁴ 各自独立地代表氢原子, 卤素原子, 硝基, 环 -C3-C6 烷基, 任选地被 C1-C6 烷基或环 -C3-C6 烷基取代的氨基甲酰基, 或基团 -N(R^e)R^f;

[0019] C2-C7 烷酰基, C1-C6 烷氧基, C2-C7 烷氧羰基, 环 -C3-C6 烷氧基羰基, C1-C6 烷基磺酰基, C1-C6 烷基硫基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷

基磺酰基, 环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基, 任选地被卤素原子或羟基取代, 其中环 -C3-C6 烷氧基羰基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基磺酰基, 环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基中的环 -C3-C6 烷基可以被氧原子, 硫原子或亚氨基间断; 或

[0020] C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基和环 -C3-C6 烷基;

[0021] Q^1 和 Q^2 各自独立地代表单键, 或基团 $-CO-$, $-SO_2-$ 或 $-C(R^g)(R^h)-$;

[0022] R^a 和 R^b 各自独立地代表氢原子, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基, 芳烷氧基, 氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基, 或基团 $-N(R^i)R^j$;

[0023] C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基; 或

[0024] 杂芳基, 任选地被 C1-C6 烷基取代, 该 C1-C6 烷基任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基;

[0025] R^c , R^d , R^g , R^h , R^i 和 R^j 各自独立地代表氢原子, C1-C6 烷基, 或卤代 -C1-C6 烷基;

[0026] R^e 和 R^f 各自独立地代表氢原子, C1-C6 烷基, 或卤代 -C1-C6 烷基, 或它们可以一起形成任选地通过氧原子, 硫原子或亚氨基间断的 C2-C5 亚烷基;

[0027] T 和 U 各自独立地代表氮原子或次甲基; 和

[0028] V 表示氧原子或硫原子。

[0029] 本发明的化合物具有 ACC 抑制作用并且可用作例如以下各种 ACC 相关病症的治疗剂: 血管疾病, 如高血压、心绞痛、心力衰竭、心肌梗塞、中风、跛行、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、视力衰竭、电解质代谢失调、动脉硬化; 神经系统疾病, 如贪食症、糖尿病性神经病变; 新陈代谢疾病, 如新陈代谢综合症、肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂质异常血症、非酒精性脂肪肝、激素分泌衰竭 (hormone secretion failure)、痛风和肝脂质沉着症 (hepatic steatosis); 生殖疾病, 如月经病、性功能障碍; 消化系统疾病, 如肝功能障碍、胰腺炎、胆囊炎和胃食管返流; 呼吸系统疾病, 如肥胖通气低下综合征 (匹克威克综合征)、睡眠呼吸暂停综合征; 由细菌、真菌或寄生虫引起的感染性疾病; 恶性肿瘤; 和炎症性疾病, 如关节炎和皮肤溃疡。该化合物还可用作除草剂。

[0030] 特别地, 本发明的化合物 (I) 可用作例如新陈代谢综合症、脂肪肝、高脂血症、肥胖症、糖尿病、贪食症、恶性肿瘤和感染性疾病的治疗剂。

[0031] 本发明涉及式 (I) 的化合物及其盐和酯, 并涉及它们的制备方法和用途。

[0032] 本发明所用术语的含义在以下讨论, 并且在下文更详细地描述本发明。

[0033] “卤素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0034] “C1-C6 烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 并且其包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基和异己基。

[0035] “卤代 -C1-C6 烷基”是指被上述相同或不同类型的卤素原子取代的上述 C1-C6 烷基, 并且其具有一个、两个或更多个, 但是优选 1-3 个未受限制的可取代位置, 并且其包括例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基、氯甲基、2-氯乙基、1,2-二氯乙基、溴甲基和碘甲基。

[0036] “羟基-C1-C6 烷基”是指被羟基取代的上述 C1-C6 烷基,并且其具有一个、两个或更多个,但是优选 1 或 2 个未受限制的可取代位置,并且其包括例如羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基-1-甲基乙基、1,2-二羟基乙基和 3-羟基丙基。

[0037] “环-C3-C6 烷基”是指具有 3-6 个碳原子的环烷基,其包括环丙基,环丁基,环戊基,和环己基。

[0038] “C2-C6 链烯基”是指具有 2-6 个碳原子的直链或支链烯基,并且其包括例如乙烯基(vinyl)、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、1-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-乙基-1-乙烯基(ethenyl)、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基和 4-戊烯基。

[0039] “C1-C6 烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基,并且其包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基和异己氧基。

[0040] “卤代-C1-C6 烷氧基”是指被上述相同或不同类型的卤原子取代的上述 C1-C6 烷氧基,并且其具有一个、两个或更多个,但是优选 1-3 个未受限制的可取代位置,并且其包括例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、1,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氯甲氧基、2-氯乙氧基、1,2-二氯乙氧基、溴甲氧基和碘甲氧基。

[0041] “C1-C6 烷基硫基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基硫基,并且其包括例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、己硫基和异己硫基。

[0042] “C2-C7 烷酰基”意思指具有上述 C1-C6 烷基的烷酰基,或即,具有 2-7 个碳原子的烷酰基,其包括,例如,乙酰基,丙酰基,丁酰基团,异丁酰基,戊酰基团,异戊酰基团,和特戊酰基团。

[0043] “卤代-C2-C7 烷酰基”是指被上述同样类型或不同类型的卤素原子取代的上述 C2-C7 烷酰基,其具有 1 或 2 个或更多,但是优选地 1 至 3 个未受限的可取代的位置,其包括,例如,氯乙酰基,二氯乙酰基,氟乙酰基,二氟乙酰基,3-氯丙酰基,和 3-氟丙酰基。

[0044] “C2-C7 烷氧羰基”意思指具有上述 C1-C6 烷氧基的烷氧羰基,或即,具有 2-7 个碳原子的烷氧羰基,其包括,例如,甲氧羰基,乙氧羰基,丙氧羰基,异丙氧羰基,丁氧羰基,异丁氧羰基,叔丁氧羰基,和戊氧羰基。

[0045] “卤代-C2-C7 烷氧羰基”是指具有上述卤代-C1-C6 烷氧基的卤代烷氧羰基,其包括,例如,2,2-二氟乙氧羰基。

[0046] “氨基甲酰基-C1-C6 烷氧基”是指在其可取代位置被一个、两个或更多个,优选一个氨基甲酰基取代的上述 C1-C6 烷氧基,并且其包括例如氨基甲酰基甲氧基、1-氨基甲酰基乙氧基、2-氨基甲酰基乙氧基、2-氨基甲酰基丙氧基和 3-氨基甲酰基丙氧基。

[0047] “羧基-C2-C6 链烯基”是指在其任何可取代位置被一个、两个或更多个,优选一个羧基取代的上述 C2-C6 链烯基,并且其包括例如 1-羧基乙烯基、2-羧基乙烯基、2-羧基-1-丙烯基、3-羧基-1-丙烯基、3-羧基-2-丙烯基、4-羧基-3-丁烯基和 4-羧基-2-丁烯基。

[0048] “C2-C7 烷酰基氧基”是指具有上述 C2-C7 烷酰基的烷酰基氧基,并且其包括,例如,乙酰氧基,丙酰氧基,丁酰氧基,异丁酰基氧基,戊酰氧基,异戊酰基氧基,和特戊酰基氧基。

基。

[0049] “C1-C6 烷基磺酰基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基,并且其包括例如甲基磺酰基、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、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、异戊基磺酰基、己基磺酰基和异己基磺酰基。

[0050] “环 -C3-C6 烷基磺酰基”意思指具有上述环 -C3-C6 烷基的环烷基磺酰基,或即具有 3-6 个碳原子的环烷基磺酰基,并且其包括,例如,环丙基磺酰基,环丁基磺酰基,和环戊基磺酰基。

[0051] “C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基”是指在其任何可取代的位置被一或二个或更多个,优选地一个上述的 C2-C7 烷酰基氧基取代的上述 C1-C6 烷基,并且其包括例如,乙酰基氧基甲基,丙酰氧基甲基,丁酰氧基甲基,异丁酰基氧基甲基,戊酰氧基甲基,异戊酰氧基甲基,和新戊酰氧基甲基。

[0052] “芳基”包括,例如,苯基,1- 萘基,和 2- 萘基。

[0053] “芳烷基”是指被上述芳基取代的上述烷基,并且其具有一个、两个或更多个,但是优选一个未受限制的可取代位置,并且其包括例如苄基、1- 苯基乙基、苯乙基、1- 萘基甲基和 2- 萘基甲基。

[0054] “芳烷氧基”是指具有上述芳烷基的芳烷氧基,并且其包括例如苄氧基、1- 苯基乙氧基、苯乙氧基、1- 萘基甲氧基和 2- 萘基甲氧基。

[0055] “芳烷氧基羰基”是指具有上述芳烷氧基的芳烷氧基羰基,并且其包括例如苄氧基羰基、1- 苯基乙氧基羰基、苯乙氧基羰基、1- 萘基甲氧基羰基和 2- 萘基甲氧基羰基。

[0056] “杂芳基”是指 5 元或 6 元单环芳族杂环基团,其具有一个、两个或更多个,但是优选 1-3 个相同或不同的选自氧、氮和硫原子的杂原子,或者,其是指通过单环芳族杂环与上述芳基稠合或通过那些相同或不同的单环芳族杂环稠合而成的稠合环状芳族杂环基团;并且其包括例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、1,2,3- 噻二唑基、1,2,4- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4- 三嗪基、1,3,5- 三嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、2,3- 二氮杂萘基、1,5- 二氮杂萘基、喹啉基、喹唑啉基、1,2- 二氮杂萘基、喋啶基和吡啶并 [3,2-b] 吡啶基。

[0057] “杂环基”是指 3-7 元的单环杂环基,其具有一个、两个或更多个,但是优选 1-3 个相同或不同的选自氧、氮和硫原子的杂原子,或者,其是指通过单环杂环基与 3-7 元碳环基团稠合或通过那些相同或不同的单环杂环基稠合而成的稠合环状杂环基;并且其包括上述杂芳基。除了以上对于上述杂芳基列举的那些外,其例子还为吡咯烷基、二氢 -1,2,4- 三唑基、二氢 -1,2,4- 噁二唑基、二氢 -1,3,4- 噁二唑基、二氢 -1,2,4- 噻二唑基、二氢 -1,2,3,5- 噁噻二唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基。

[0058] “任选地被 C1-C6 烷基或环 -C3-C6 烷基取代的氨基甲酰基”是指可被上述 C1-C6 烷基和 / 或上述环 -C3-C6 烷基取代的氨基甲酰基,并且其包括,例如,氨基甲酰基,甲基氨基甲酰基,二甲基氨基甲酰基,环丙基氨基甲酰基,和环丙基 (甲基) 氨基甲酰基。

[0059] “环 -C3-C6 烷基氧基”是指具有上述环 -C3-C6 烷基的环烷基氧基,并且其包括环丙基氧基,环丁基氧基,环戊基氧基,和环己基氧基。

[0060] “环 -C3-C6 烷氧基羰基”是指具有上述环 -C3-C6 烷基氧基的环烷氧基羰基,并且其包括,例如,环丙基氧基羰基,环丁基氧基羰基。

[0061] “环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基”是指被上述环 -C3-C6 烷基取代的上述 C1-C6 烷氧基,其具有一或二个或更多个,但是优选地一个不受限制的可取代的位置,并且其包括,例如,环丙基甲氧基,环丁基甲氧基,环戊基甲氧基,环丙基乙氧基,环丁基乙氧基,和环丙基丙氧基。

[0062] “环 -C3-C6 烷基硫基”是指具有上述环 -C3-C6 烷基的环烷基硫基,并且其包括环丙基硫基,环丁基硫基,环戊基硫基,和环己基硫基。

[0063] “环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基”是指在其任何可取代的位置被一或二个或更多,优选地一个上述的环 -C3-C6 烷基取代的上述 C1-C6 烷基硫基,并且其包括例如,环丙基甲基硫基,环丁基甲基硫基,环戊基甲基硫基,环丙基乙基硫基,环丁基乙基硫基,和环丙基丙基硫基。

[0064] “任选地被氧原子,硫原子或亚氨基间断的环 -C3-C6 烷基”是指环 -C3-C6 烷基是上述环 -C3-C6 烷基,或指形成环 -C3-C6 烷基的碳原子(一个或多个)被替换为一或二个或更多个,优选地一个氧原子,硫原子或亚氨基以致环 -C3-C6 烷基被其间断。该基团包括,例如,在上文作为上述环 -C3-C6 烷基列举的那些,和除这些之外的环氧乙烷基,环氧丙烷基,四氢呋喃基,四氢 -2H- 吡喃基,thiiranyl 基团,thietanyl 基团,四氢噻吩基,四氢 -2H- 硫代吡喃基,氮杂环丙烷基,氮杂环丁烷基,吡咯烷基,和哌啶基。

[0065] “C1-C6 亚烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链亚烷基,并且其包括,例如,亚甲基,亚乙基,三亚甲基,四亚甲基,五亚甲基,和六亚甲基。

[0066] “任选地通过氧原子,硫原子或亚氨基间断的 C2-C5 亚烷基”是指具有 2-5 个碳原子的亚烷基,其在能够被间断的亚烷基链任何位置被或不被一或二个或更多个,但是优选地一个氧原子,硫原子或亚氨基间断,这包括,例如,亚乙基,三亚甲基,四亚甲基,五亚甲基,2- 氧杂四亚甲基,2- 氧杂五亚甲基,3- 氧杂五亚甲基,2- 硫杂四亚甲基,2- 硫杂五亚甲基,3- 硫杂五亚甲基,2- 氮杂四亚甲基,2- 氮杂五亚甲基,和 3- 氮杂五亚甲基。

[0067] 式 (I) 化合物的“盐”是指药学上可接受的常规盐,包括例如具有羧基、羟基或酸性杂环基如四唑基的化合物与被加成到该化合物的羧基、羟基或酸性杂环基的碱形成的碱加成盐;和具有氨基或碱性杂环基的化合物与被加成到该化合物的氨基或碱性杂环基的酸形成的酸加成盐。

[0068] 碱加成盐包括例如碱金属盐,如钠盐、钾盐;碱土金属盐,如钙盐、镁盐;铵盐;和有机胺盐,如三甲胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、普鲁卡因盐、N, N' - 二苄基乙二胺盐。

[0069] 酸加成盐包括例如无机酸盐,如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐;有机酸盐,如马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、三氟乙酸盐;和磺酸盐,如甲磺酸盐、羟乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐。

[0070] 式 (I) 化合物的“酯”是指具有羧基的化合物在所述化合物的羧基处被酯化的酯,并且其是药学上可接受的且常规的酯,包括例如与 C1-C6 (环) 烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、环丙基、环丁基或环戊基形成的酯;与芳烷基如苄基或苯乙基形成的酯;与 C2-C6 烯基如烯丙基 (2- 丙烯基) 或 2- 丁烯基形成

的酯；与 C1-C6 烷氧基 -C1-C6 烷基如甲氧基甲基、2- 甲氧基乙基或 2- 乙氧基乙基形成的酯；与 C2-C7 烷酰氧基 -C1-C6 烷基如乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或 1- 新戊酰氧基乙基形成的酯；与 C2-C7 烷氧基羰基 -C1-C6 烷基如甲氧基羰基甲基或异丙氧基羰基甲基形成的酯；与羧基 -C1-C6 烷基如羧基甲基形成的酯；与 C2-C7 烷氧基羰基氧基 -C1-C6 烷基如 1-(乙氧基羰基氧基) 乙基或 1-(环己氧基羰基氧基) 乙基形成的酯；与氨基甲酰基氧基 -C1-C6 烷基如氨基甲酰基氧基甲基形成的酯；与 2- 苯并 [c] 呋喃酮基形成的酯；和与 (5- 取代的 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲基如 (5- 甲基 -2- 氧代 -1,3- 二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲基形成的酯。

[0071] “治疗剂”是指被用来治疗和 / 或预防各种病症的药品。

[0072] 对于本发明的式 (I) 的化合物的更多公开内容,用于式 (I) 中的符号参考其优选实例详细描述如下。

[0073] Ar^1 表示由选自吡啶, 1H- 吡啶, 2H- 吡啶, 1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡啶, 1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶, 苯并 [b] 呋喃, 苯并咪唑, 苯并噻唑, 1,2- 苯并异噻唑和咪唑并 [1,2-a] 吡啶的芳族环形成的基团, 具有 R^3 和 R^4 , 和任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 硝基, 氰基, 羟基、C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, 环 -C3-C6 烷基, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, 羧基和氨基甲酰基。

[0074] “由选自吡啶, 1H- 吡啶, 2H- 吡啶, 1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡啶, 1H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶, 苯并 [b] 呋喃, 苯并咪唑, 苯并噻唑, 1,2- 苯并异噻唑和咪唑并 [1,2-a] 吡啶的芳族环形成的基团”是指通过形式上从该芳族环的形成环的原子除去氢原子所形成的原子团。该基团包括至少三取代的基团, 必要地键合至相邻羰基和至 R^3 和 R^4 , 且视情况而定, 其可以具有另外的取代基, 且可以包括 4- 取代的或 5- 取代的或更多多取代的基团, 键合至该取代基。各独立地, R^3 和 R^4 可以是氢原子, 和因此, 该基团包括单取代的或二取代的基团。

[0075] 该基团可以另外具有的取代基可以是一或二个或更多个, 优选地一个选自卤素原子, 硝基, 氰基, 羟基、C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, 环 -C3-C6 烷基, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, 羧基和氨基甲酰基的基团。

[0076] Ar^1 特别优选地是 3- 取代的或 4- 取代的基团, 其由芳族环比如吡啶, 1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡啶, 苯并 [b] 呋喃, 苯并咪唑或咪唑并 [1,2-a] 吡啶, 更优选吡啶形成。

[0077] R^3 和 R^4 可以各自独立地键接到 Ar^1 上任何可键接的位置。

[0078] 选自卤素原子, 硝基, 氰基, 羟基、C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, 环 -C3-C6 烷基, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, 羧基和氨基甲酰基的取代基可以在 Ar^1 的除上述的 R^3 和 R^4 键接的位置外的任何所需和可取代的位置上。

[0079] 用于取代基的卤素原子是, 例如, 优选地氟原子, 氯原子, 溴原子。

[0080] 用于取代基的 C1-C6 烷基是, 例如, 优选地甲基, 乙基。

[0081] 用于取代基的卤代 -C1-C6 烷基是, 例如, 优选地氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基。

[0082] 用于取代基的羟基 -C1-C6 烷基是, 例如, 优选地羟甲基, 1- 羟乙基, 2- 羟乙基。

[0083] 用于取代基的环 -C3-C6 烷基是, 例如, 优选地环丙基。

[0084] 用于取代基的 C2-C6 链烯基是, 例如, 优选地 2- 丙烯基, 异丙烯基。

- [0085] 用于取代基的 C1-C6 烷氧基是,例如,优选地甲氧基,乙氧基。
- [0086] 用于取代基的卤代 -C1-C6 烷氧基是,例如,优选地二氟甲氧基。
- [0087] 用于取代基的 C1-C6 烷基硫基是,例如,优选地甲硫基,乙硫基。
- [0088] 该取代基是,例如,优选地卤素原子,羟基、C1-C6 烷基,卤代 -C1-C6 烷基,羟基 -C1-C6 烷基,环 -C1-C6 烷基,C1-C6 烷氧基,卤代 -C1-C6 烷氧基和氨基甲酰基。
- [0089] R^3 和 R^4 各自独立地代表氢原子,卤素原子,硝基,环 -C3-C6 烷基,任选地被 C1-C6 烷基或环 -C3-C6 烷基取代的氨基甲酰基,或基团 $-N(R^e)R^f$;
- [0090] C2-C7 烷酰基,C1-C6 烷氧基,C2-C7 烷氧羰基,环 -C3-C6 烷氧基羰基,C1-C6 烷基磺酰基,C1-C6 烷基硫基,环 -C3-C6 烷基氧基,环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基,环 -C3-C6 烷基磺酰基,环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基,任选地被卤素原子或羟基取代,其中环 -C3-C6 烷氧基羰基,环 -C3-C6 烷基氧基,环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基,环 -C3-C6 烷基磺酰基,环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基中的环 -C3-C6 烷基可以被氧原子,硫原子或亚氨基间断;或
- [0091] C1-C6 烷基,任选地具有选自如下的取代基:卤素原子,羟基和环 -C3-C6 烷基;
- [0092] 用于 R^3 和 R^4 的卤素原子是,例如,优选地氟原子,氯原子。
- [0093] 用于 R^3 和 R^4 的环 -C3-C6 烷基是,例如,优选地环丙基。
- [0094] 氨基甲酰基任选地被用于 R^3 和 R^4 的 C1-C6 烷基或环 -C3-C6 烷基取代,例如,优选地氨基甲酰基,甲基氨基甲酰基,二甲基氨基甲酰基。
- [0095] 用于 R^3 和 R^4 的基团 $-N(R^e)R^f$ 中, R^e 和 R^f 各自独立地代表氢原子,C1-C6 烷基或卤代 -C1-C6 烷基,或它们可以一起形成任选地通过氧原子,硫原子或亚氨基间断的 C2-C5 亚烷基。
- [0096] 用于 R^e 和 R^f 的 C1-C6 烷基是,例如,优选地甲基,乙基。
- [0097] 用于 R^e 和 R^f 的卤代 -C1-C6 烷基是,例如,优选地氟甲基,二氟甲基。
- [0098] 任选地通过氧原子,硫原子或亚氨基间断的 C2-C5 亚烷基,其由 R^e 和 R^f 一起形成,例如是,优选地四亚甲基,五亚甲基,3-氧杂五亚甲基。该基团与相邻氮原子一起形成 1-吡咯烷基,哌啶子基,吗啉代基团,等等。
- [0099] 优选地,例如, R^e 和 R^f 各是 C1-C6 烷基,或合起来形成上述 C2-C5 亚烷基。
- [0100] 因此,基团 $-N(R^e)R^f$ 是,例如,更具体地二甲基氨基,1-吡咯烷基,或吗啉代基团。
- [0101] 用于 R^3 和 R^4 的“C2-C7 烷酰基,C1-C6 烷氧基,C2-C7 烷氧羰基,环 -C3-C6 烷氧基羰基,C1-C6 烷基磺酰基,C1-C6 烷基硫基,环 -C3-C6 烷基氧基,环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基,环 -C3-C6 烷基磺酰基,环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基,任选地被卤素原子或羟基取代,其中环 -C3-C6 烷氧基羰基,环 -C3-C6 烷基氧基,环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基,环 -C3-C6 烷基磺酰基,环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基中的环 -C3-C6 烷基可以被氧原子,硫原子或亚氨基间断”中,用于取代基的卤素原子是,例如,优选地氟原子,氯原子。
- [0102] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的 C2-C7 烷酰基是,例如,优选地乙酰基,丙酰基,三氟乙酰基,羟基乙酰基,更优选乙酰基,羟基乙酰基。
- [0103] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的 C1-C6 烷氧基是,例如,优选地甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,二氟甲氧基,2,2-二氟乙氧基,2-羟基乙氧基,更优选甲

氧基,乙氧基。

[0104] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的 C2-C7 烷氧羰基是,例如,优选地甲氧羰基,乙氧羰基,丙氧羰基,异丙氧羰基,二氟甲氧基羰基,2,2-二氟乙氧基羰基,2-羟基乙氧基羰基,更优选甲氧羰基,乙氧羰基。

[0105] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的环-C3-C6 烷氧基羰基是,例如,优选地环丙基氧基羰基,二氟环丙基氧基羰基,更优选环丙基氧基羰基。

[0106] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的 C1-C6 烷基磺酰基是,例如,优选地甲磺酰基团,乙磺酰基,二氟甲基磺酰基,三氟甲基磺酰基,2-羟基乙基磺酰基。

[0107] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的 C1-C6 烷基硫基是,例如,优选地甲硫基,乙硫基,二氟甲基硫基,2-羟基乙基硫基。

[0108] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的环-C3-C6 烷基氧基是,例如,优选地环丙基氧基,3-四氢呋喃基氧基。

[0109] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的环-C3-C6 烷基-C1-C6 烷氧基是,例如,优选地环丙基甲氧基,3-四氢呋喃基甲氧基。

[0110] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的环-C3-C6 烷基磺酰基是,例如,优选地环丙基磺酰基。

[0111] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的环-C3-C6 烷基硫基是,例如,优选地环丙基硫基,3-四氢噻吩基硫基。

[0112] 对于 R^3 和 R^4 的任选地被卤素原子或羟基取代的环-C3-C6 烷基-C1-C6 烷基硫基是,例如,优选地环丙基甲基硫基,3-四氢噻吩基甲硫基。

[0113] 对于 R^3 和 R^4 的“C2-C7 烷酰基,C1-C6 烷氧基,C2-C7 烷氧羰基,环-C3-C6 烷氧基羰基,C1-C6 烷基磺酰基,C1-C6 烷基硫基,环-C3-C6 烷基氧基,环-C3-C6 烷基-C1-C6 烷氧基,环-C3-C6 烷基磺酰基,环-C3-C6 烷基硫基或环-C3-C6 烷基-C1-C6 烷基硫基,任选地被卤素原子或羟基取代”中例如,优选是任选地被卤素原子或羟基取代的 C1-C6 烷氧基。

[0114] 对于 R^3 和 R^4 的“C1-C6 烷基,任选地具有选自如下的取代基:卤素原子,羟基和环-C3-C6 烷基”,是指上述未被取代的 C1-C6 烷基,或上述在其任何可取代的位置具有取代基的 C1-C6 烷基,其中取代基是一或二个或更多个,相同或不同,优选地一或二个选自卤素原子,羟基和环-C3-C6 烷基的基团。

[0115] 用于取代基的卤素原子是,例如,优选地氟原子,氯原子。

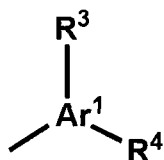
[0116] 用于取代基的环-C3-C6 烷基是,例如,优选地环丙基。

[0117] 用于 R^3 和 R^4 的任选地具有取代基的 C1-C6 烷基是,例如,优选地甲基,乙基,异丙基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,羟甲基,2-羟乙基,环丙基甲基。

[0118] R^3 和 R^4 是,例如,优选地硝基,环-C3-C6 烷基,氨基甲酰基,任选地被羟基取代的 C1-C6 烷氧基,或任选地被羟基取代的 C1-C6 烷基;更优选, R^3 是任选地被羟基取代的 C1-C6 烷氧基,和 R^4 是环-C3-C6 烷基, C1-C6 烷氧基或 C1-C6 烷基。

[0119] 因此,本发明的化合物中,下式的基团

[0120]



[0121] 优选通过上述优选基团的组合形成；例如，其优选 1-环丙基-7-甲氧基-5-吡啶基，1-环丙基-7-乙氧基-5-吡啶基，3-氯-1-环丙基-7-乙氧基-5-吡啶基，1-乙基-4-硝基-6-吡啶基，1-乙基-4-甲氧基-6-吡啶基，1-乙基-4-(2-羟乙基)-6-吡啶基，1-乙基-4-(2-羟基乙氧基)-6-吡啶基，1-(2-羟乙基)-4-甲氧基-6-吡啶基，1,4-二甲氧基-6-吡啶基，1-乙氧基-4-甲氧基-6-吡啶基，4-乙氧基-1-甲氧基-6-吡啶基，1,4-二乙氧基-6-吡啶基，3-氯-1,4-二甲氧基-6-吡啶基，1,4-二甲氧基-3-甲基-6-吡啶基，1-环丙基-4-甲氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-乙氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-6-吡啶基，3-氯-1-环丙基-4-甲氧基-6-吡啶基，3-氯-1-环丙基-4-乙氧基-6-吡啶基，3-溴-1-环丙基-4-乙氧基-6-吡啶基，1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-6-吡啶基，3-羧基-1-环丙基-4-乙氧基-6-吡啶基，3-氨基甲酰基-1-环丙基-6-吡啶基，3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基氨基甲酰基-6-吡啶基，1-乙基-4-吗啉代-6-吡啶基，1-乙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基，2-乙基-4-甲氧基-2H-吡啶-6-基，1-乙基-3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基，7-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基，4-乙酰基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2-基，1-乙基-7-甲氧基苯并咪唑-5-基，3-乙基-7-甲氧基苯并咪唑-5-基，3-环丙基-7-甲氧基苯并咪唑-5-基，1,3-二乙基-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二羟基苯并咪唑-5-基，2-环丙基-7-乙氧基苯并噻唑-5-基，3-环丙基-7-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-5-基，3-环丙基-8-甲氧基咪唑[1,2-a]吡啶-6-基；首先，更优选 1-乙基-4-(2-羟基乙氧基)-6-吡啶基，1,4-二甲氧基-6-吡啶基，1,4-二乙氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-甲氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-乙氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-6-吡啶基，3-氯-1-环丙基-4-甲氧基-6-吡啶基，3-氯-1-环丙基-4-乙氧基-6-吡啶基，1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-6-吡啶基，1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-6-吡啶基，1-乙基-3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基，4-乙酰基-7-甲氧基苯并[b]呋喃-2-基，3-乙基-7-甲氧基苯并咪唑-5-基，3-环丙基-7-乙氧基-1,2-苯并异噻唑-5-基，3-环丙基-8-甲氧基咪唑[1,2-a]吡啶-6-基；甚至更优选地 1-环丙基-4-甲氧基-6-吡啶基或 1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-6-吡啶基。

[0122] R^1 和 R^2 各自独立地代表氢原子，卤素原子，氰基，C2-C6 链烯基，卤代-C1-C6 烷氧基，环-C3-C6 烷基氧基，C2-C7 烷酰基，卤代-C2-C7 烷酰基，C2-C7 烷氧羰基，卤代-C2-C7 烷氧羰基，环-C3-C6 烷氧基羰基，芳烷氧基羰基，氨基甲酰基-C1-C6 烷氧基，羧基-C2-C6 链烯基，或基团 $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ ；

[0123] C1-C6 烷基，任选地具有选自如下的取代基：卤素原子，羟基、叠氮基，C1-C6 烷氧基，卤代-C1-C6 烷氧基，C1-C6 烷基硫基，C2-C7 烷酰基氧基，羧基，氨基甲酰基，C2-C7 烷氧羰基和 C1-C6 烷基磺酰基；

[0124] 芳基或杂环基，任选地具有选自如下的取代基：卤素原子，羟基、氧代基，硫代基，C1-C6 烷基，卤代-C1-C6 烷基，羟基-C1-C6 烷基，C2-C7 烷酰基氧基-C1-C6 烷基，C1-C6 烷氧基，卤代-C1-C6 烷氧基，甲酰基，羧基，C2-C7 烷酰基，C2-C7 烷氧羰基，C1-C6 烷基磺酰基

和基团 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$; 或具有该芳基或杂环基的 C1-C6 烷基或 C2-C6 链烯基。

[0125] 对于 R^1 和 R^2 的卤素原子是, 例如, 优选地氯原子, 溴原子。

[0126] 用于 R^1 和 R^2 的 C2-C6 链烯基是, 例如, 优选地 2- 丙烯基, 异丙烯基。

[0127] 对于 R^1 和 R^2 的 C1-C6 烷氧基是, 例如, 优选地甲氧基, 乙氧基, 丙氧基。

[0128] 对于 R^1 和 R^2 的卤代 -C1-C6 烷氧基是, 例如, 优选地氟甲氧基, 二氟甲氧基。

[0129] 用于 R^1 和 R^2 的环 -C3-C6 烷基氧基是, 例如, 优选地环丙基氧基。

[0130] 用于 R^1 和 R^2 的 C2-C7 烷酰基是, 例如, 优选地乙酰基, 丙酰基。

[0131] 用于 R^1 和 R^2 的卤代 -C2-C7 烷酰基是, 例如, 优选地氟乙酰基, 3- 氟丙酰基。

[0132] 用于 R^1 和 R^2 的 C2-C7 烷氧羰基是, 例如, 优选地甲氧羰基, 乙氧羰基。

[0133] 用于 R^1 和 R^2 的卤代 -C2-C7 烷氧羰基是, 例如, 优选地氟甲氧羰基, 二氟甲氧羰基。

[0134] 用于 R^1 和 R^2 的环 -C3-C6 烷氧羰基是, 例如, 优选地环丙基氧羰基。

[0135] 用于 R^1 和 R^2 的芳烷氧羰基是, 例如, 优选地苄氧羰基。

[0136] 用于 R^1 和 R^2 的氨基甲酰基 -C1-C6 烷氧基是, 例如, 优选地氨基甲酰基甲氧基, 2- 氨基甲酰基乙氧基。

[0137] 用于 R^1 和 R^2 的羧基 -C2-C6 链烯基是, 例如, 优选地 2- 羧基乙烯基, 3- 羧基 -1- 丙烯基, 3- 羧基 -2- 丙烯基。

[0138] 用于 R^1 和 R^2 的基团 $-\text{Q}^1-\text{N}(\text{R}^a)-\text{Q}^2-\text{R}^b$ 中, Q^1 和 Q^2 各自独立地代表单键, 或基团 $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)-$; R^a 和 R^b 各自独立地代表氢原子, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基, 芳烷氧基, 氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基, 或基团 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^j$;

[0139] C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基; 或

[0140] 杂芳基, 任选地被 C1-C6 烷基取代, 该 C1-C6 烷基任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基;

[0141] 用于 Q^1 和 Q^2 的基团 $-\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)-$ 中, R^g 和 R^h 各自独立地代表氢原子, C1-C6 烷基, 或卤代 -C1-C6 烷基。

[0142] R^g 和 R^h 是, 例如, 优选地氢原子, 甲基, 乙基。

[0143] Q^1 是, 例如, 优选地单键, 或基团 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)-$; 和 Q^2 是, 例如, 优选地单键, 或基团 $-\text{CO}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)-$ 。用于 Q^1 的基团 $-\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)-$ 更优选是 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; 用于 Q^2 的基团 $-\text{C}(\text{R}^g)(\text{R}^h)-$ 更优选是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0144] 用于 R^a 和 R^b 的 C2-C6 链烯基是, 例如, 优选地乙烯基, 2- 丙烯基。

[0145] 用于 R^a 和 R^b 的 C1-C6 烷氧基是, 例如, 优选地甲氧基, 乙氧基。

[0146] 用于 R^a 和 R^b 的环 -C3-C6 烷基氧基是, 例如, 优选地环丙基氧基。

[0147] 用于 R^a 和 R^b 的卤代 -C1-C6 烷氧基是, 例如, 优选地氟甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 氯甲氧基, 二氯甲氧基。

[0148] 用于 R^a 和 R^b 的环 -C3-C6 烷基是, 例如, 优选地环丙基。

[0149] 用于 R^a 和 R^b 的芳烷氧基是, 例如, 优选地苄氧基。

[0150] 用于 R^a 和 R^b 的 C2-C7 烷氧羰基是, 例如, 优选地甲氧羰基, 乙氧羰基, 叔丁氧羰基。

[0151] 用于 R^a 和 R^b 的基团 $-N(R^i)R^j$ 中, R^i 和 R^j 各自独立地代表氢原子, C1-C6 烷基或卤代 -C1-C6 烷基。

[0152] R^i 和 R^j 是, 例如, 优选地氢原子, 甲基或 2, 2, 2- 三氟乙基。

[0153] 用于 R^a 和 R^b 的基团 $-N(R^i)R^j$ 是, 例如, 优选地氨基, 二甲基氨基, 或 2, 2, 2- 三氟乙基氨基。

[0154] 用于 R^a 和 R^b 的“C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基”是指上述未被取代的 C1-C6 烷基, 或上述在其任何可取代的位置具有取代基的 C1-C6 烷基, 其中取代基可以是相同或不同, 一或二个或更多个, 优选地 1 至 3 个选自卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基的取代基。

[0155] 用于取代基的卤素原子是, 例如, 优选地氟原子, 氯原子。

[0156] 用于取代基的 C1-C6 烷氧基是, 例如, 优选地甲氧基, 乙氧基。

[0157] 用于取代基的 C2-C7 烷氧羰基是, 例如, 优选地甲氧羰基, 乙氧羰基, 叔丁氧羰基。

[0158] 取代基是, 例如, 优选地卤素原子, 氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基。

[0159] 用于 R^a 和 R^b 的上述任选地取代的 C1-C6 烷基的“C1-C6 烷基”本身是例如优选地甲基, 乙基, 丙基, 异丙基。

[0160] 用于 R^a 和 R^b 的上述任选取代的 C1-C6 烷基是, 例如, 优选地甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 甲氧基甲基, 氨基甲酰基甲基, 叔丁氧基羰基甲基, 乙基, 丙基, 异丙基。

[0161] 用于 R^a 和 R^b 的“杂芳基, 任选地被 C1-C6 烷基取代, 该 C1-C6 烷基任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基”是指上述未被取代的杂芳基, 或在其任何可取代的位置具有“任选地具有选自卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基的取代基的 C1-C6 烷基”作为取代基的上述杂芳基, 其中在杂芳基上的取代基可以是选自它们的相同或不同的, 一或二个或更多个, 优选地一或二个。

[0162] 在杂芳基上的取代基“任选地具有选自卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基的取代基的 C1-C6 烷基”的优选实例可以与在上文提及的对于 R^a 和 R^b 的“任选取代的 C1-C6 烷基”的那些相同。

[0163] 用于 R^a 和 R^b 的任选地被上述任选取代的 C1-C6 烷基取代的杂芳基的“杂芳基”本身是, 例如, 优选地吡咯基, 吡唑基, 异噁唑基, 1, 2, 4- 三唑基, 嘧啶基。

[0164] 用于 R^a 和 R^b 的被上述任选取代的 C1-C6 烷基取代的杂芳基任选地是, 例如, 优选地 2- 吡咯基, 1- 甲基 -2- 吡咯基, 3- 吡唑基, 1- 甲基 -3- 吡唑基, 2- 甲基 -3- 吡唑基, 2, 5- 二甲基 -3- 吡唑基, 2- 乙基 -3- 吡唑基, 2- 甲氧基甲基 -3- 吡唑基, 5- 甲基 -3- 异噁唑基, 1, 2, 4- 三唑 -3- 基, 1- 甲基 -1, 2, 4- 三唑 -3- 基, 2- 甲基 -1, 2, 4- 三唑 -3- 基, 2- 嘧啶基, 5- 嘧啶基。

[0165] R^a 和 R^b 是, 例如, 优选地氢原子, C1-C6 烷氧基, 芳烷氧基, 氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基, 基团 $-N(R^i)R^j$, 任选地具有上述取代基的 C1-C6 烷基, 或任选地被上述任选取代的 C1-C6 烷基取代的杂芳基。

[0166] R^1 和 R^2 的基团 $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ 是, 例如, 优选地使得 Q^1 和 Q^2 是单键, R^a 是氢原子, 和 R^b 是任选地被任选地具有选自卤素原子, C1-C6 烷氧基, 氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基的取代基的 C1-C6 烷基取代的杂芳基; 更优选, 其是 2- 甲基 -3- 吡唑基氨基;

[0167] 使得 Q^1 是基团 $-CO-$, Q^2 是基团 $-C(R^g)(R^h)-$, R^a 是氢原子, 和 R^b 是氨基甲酰基; 更

优选,其是(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基;或

[0168] 使得 Q^1 是基团 $-CO-$, Q^2 是基团 $-C(R^a)(R^b)-$, R^a 是氢原子,和 R^b 是任选地具有选自卤素原子, C1-C6 烷氧基,氨基甲酰基和 C2-C7 烷氧羰基的取代基的 C1-C6 烷基。

[0169] 用于 R^1 和 R^2 的基团 $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ 的实例包括,例如,异丙基氨基,甲酰氨基,乙酰氨基,甲氧基羰基氨基,苄基氧基羰基氨基,氨基甲酰基氨基,2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基氨基,2-吡咯基羰基氨基,1-甲基-2-吡咯基羰基氨基,3-吡唑基氨基,1-甲基-3-吡唑基氨基,2-甲基-3-吡唑基氨基,2,5-二甲基-3-吡唑基氨基,2-乙基-3-吡唑基氨基,2-甲氧基甲基-3-吡唑基氨基, N-甲基-N-(2-甲基-3-吡唑基)氨基,5-甲基-3-异噁唑基氨基,1,2,4-三唑-3-基氨基,1-甲基-1,2,4-三唑-3-基氨基,2-甲基-1,2,4-三唑-3-基氨基,2-噁啶基氨基,5-噁啶基氨基,氨基甲酰基,甲基氨基甲酰基,2,2-二氟乙基氨基甲酰基,2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基,(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基,(2-氨基甲酰基乙基)氨基甲酰基,(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)氨基甲酰基,(1-叔丁氧羰基-1-甲基乙基)氨基甲酰基,(2-叔丁氧基羰基乙基)氨基甲酰基,氨基磺酰基,甲基氨基磺酰基,二甲基氨基磺酰基,乙基氨基磺酰基,丙基氨基磺酰基,丁基氨基磺酰基, N-乙酰基-N-甲基氨基磺酰基, N-乙酰基-N-乙基氨基磺酰基, N-乙酰基-N-丙基氨基磺酰基,1-氨基-1-甲基乙基,1-乙酰氨基-1-甲基乙基,1-(苄基氧基羰基氨基)-1-甲基乙基。其中,例如,优选 1-甲基-3-吡唑基氨基,2-甲基-3-吡唑基氨基,2,5-二甲基-3-吡唑基氨基,5-甲基-3-异噁唑基氨基,氨基甲酰基,2,2,2-三氟乙基氨基甲酰基,(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基;更优选是 2-甲基-3-吡唑基氨基,(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基。

[0170] 用于 R^1 和 R^2 的“C1-C6 烷基,任选地具有选自卤素原子,羟基、叠氮基, C1-C6 烷氧基,卤代-C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, C2-C7 烷酰基氧基,羧基,氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基和 C1-C6 烷基磺酰基的取代基”是指上述未被取代的 C1-C6 烷基,或上述在其任何可取代的位置具有取代基的 C1-C6 烷基,其中该取代基可以是相同或不同,一或二个或更多个,优选地 1 至 3 个选自卤素原子,羟基、叠氮基, C1-C6 烷氧基,卤代-C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, C2-C7 烷酰基氧基,羧基,氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基和 C1-C6 烷基磺酰基的基团。

[0171] 用于取代基的卤素原子是,例如,优选地氟原子,氯原子。

[0172] 用于取代基的 C1-C6 烷氧基是,例如,优选地甲氧基,乙氧基。

[0173] 用于取代基的卤代-C1-C6 烷氧基是,例如,优选地二氟甲氧基。

[0174] 用于取代基的 C1-C6 烷基硫基是,例如,优选地甲硫基,乙硫基。

[0175] 用于取代基的 C2-C7 烷酰基氧基是,例如,优选地乙酰氧基,丙酰氧基。

[0176] 用于取代基的 C2-C7 烷氧羰基是,例如,优选地甲氧羰基,乙氧羰基。

[0177] 用于取代基的 C1-C6 烷基磺酰基是,例如,优选地甲磺酰基,乙磺酰基。

[0178] 该取代基是,例如,优选地卤素原子,羟基、羧基,氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基。

[0179] 用于 R^1 和 R^2 的上述任选地取代的 C1-C6 烷基的“C1-C6 烷基”本身是例如优选地甲基,乙基,丙基,异丙基,叔丁基。

[0180] 用于 R^1 和 R^2 的上述任选取代的 C1-C6 烷基是,例如,优选地甲基,氟甲基,羟甲基,叠氮基甲基,甲氧基甲基,甲硫基甲基,乙酰基氧基甲基,甲氧基羰基甲基,甲基磺酰基甲基,乙基,1-羟乙基,1-羧基-1-甲基乙基,1-氨基甲酰基-1-甲基乙基,1-甲氧羰基-1-甲基乙基,丙基,异丙基,叔丁基。

[0181] 用于 R^1 和 R^2 的“芳基或杂环基,任选地具有选自如下的取代基:卤素原子,羟基、氧代基,硫代基,C1-C6 烷基,卤代 -C1-C6 烷基,羟基 -C1-C6 烷基,C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基,C1-C6 烷氧基,卤代 -C1-C6 烷氧基,甲酰基,羧基,C2-C7 烷酰基,C2-C7 烷氧羰基,C1-C6 烷基磺酰基和基团 $-CO-N(R^c)R^d$ ”是指上述未被取代的芳基或杂环基,或上述在其任何可取代的位置具有取代基的芳基或杂环基,其中取代基可以是相同或不同,一或二个或更多个,优选地一或二个选自卤素原子,羟基、氧代基,硫代基,C1-C6 烷基,卤代 -C1-C6 烷基,羟基 -C1-C6 烷基,C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基,C1-C6 烷氧基,卤代 -C1-C6 烷氧基,甲酰基,羧基,C2-C7 烷酰基,C2-C7 烷氧羰基,C1-C6 烷基磺酰基和基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 的基团。

[0182] 用于取代基的卤素原子是,例如,优选地氟原子,氯原子。

[0183] 用于取代基的 C1-C6 烷基是,例如,优选地甲基,乙基。

[0184] 用于取代基的卤代 -C1-C6 烷基是,例如,优选地氟甲基,二氟甲基,三氟甲基。

[0185] 用于取代基的羟基 -C1-C6 烷基是,例如,优选地羟甲基,1- 羟乙基,2- 羟乙基。

[0186] 用于取代基的 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基是,例如,优选地乙酰基氧基甲基,新戊酰氧基甲基。

[0187] 用于取代基的 C1-C6 烷氧基是,例如,优选地甲氧基,乙氧基。

[0188] 用于取代基的卤代 -C1-C6 烷氧基是,例如,优选地二氟甲氧基。

[0189] 用于取代基的 C2-C7 烷酰基是,例如,优选地乙酰基,丙酰基。

[0190] 用于取代基的 C2-C7 烷氧羰基是,例如,优选地甲氧羰基,乙氧羰基。

[0191] 用于取代基的 C1-C6 烷基磺酰基是,例如,优选地甲磺酰基团。

[0192] 对于取代基的基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 中, R^c 和 R^d 各自独立地代表氢原子,C1-C6 烷基或卤代 -C1-C6 烷基。

[0193] 对于 R^c 和 R^d 的 C1-C6 烷基是,例如,优选地甲基,乙基。

[0194] 用于取代基的基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 是,例如,优选地氨基甲酰基,二甲基氨基甲酰基。

[0195] 取代基是,例如,优选地氧代基,C1-C6 烷基,甲酰基,羧基,C2-C7 烷氧羰基,C1-C6 烷基磺酰基,基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 。

[0196] 用于 R^1 和 R^2 的上述任选取代的芳基或杂环基的“芳基”本身是,例如,优选地苯基;“杂环基”本身是,例如,优选地吡咯基,咪唑基,吡唑基,1,2,4- 三唑基,四唑基,吡啶基,嘧啶基,吡咯烷基,二氢 -1,2,4- 三唑基,二氢 -1,2,4- 噁二唑基,二氢 -1,3,4- 噁二唑基,二氢 -1,2,4- 噻二唑基,二氢 -1,2,3,5- 氧杂噻二唑基,二氢吡啶基团,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,硫吗啉基。其中,更优选是吡唑基,1,2,4- 三唑基,四唑基,吡啶基,二氢 -1,2,4- 三唑基,二氢 -1,2,4- 噁二唑基;还优选是苯基,四唑基,吡啶基,二氢 -1,2,4- 噁二唑基;更优选是四唑基,吡啶基。

[0197] 用于 R^1 和 R^2 的上述任选取代的芳基或杂环基是,例如,优选地,任选地被羧基,C2-C7 烷氧羰基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的苯基;任选地 C1-C6 烷基被取代的吡唑基;1,2,4- 三唑基;任选地被 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基取代的四唑基;任选地被卤素原子,C1-C6 烷基,C1-C6 烷氧基,羧基,C2-C7 烷氧羰基或基团 $-CO-N(R^c)R^d$ 取代的吡啶基;嘧啶基;任选地被氧代基取代的二氢 -1,2,4- 三唑基;任选地被氧代基取代的二氢 -1,2,4- 噁二唑基;或任选地被氧代基取代的二氢吡啶基团。首先,更优选是任选地被羧基

或基团 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ 取代的苯基；任选地被 C1-C6 烷基取代的吡唑基；1,2,4-三唑基；任选地被 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基取代的四唑基；任选地被 C1-C6 烷氧基,羧基或基团 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ 取代的吡啶基；任选地被氧代基取代的二氢-1,2,4-三唑基；或任选地被氧代基取代的二氢-1,2,4-噁二唑基；还优选是任选地被羧基或基团 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ 取代的苯基；任选地被 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基取代的四唑基；任选地被 C1-C6 烷氧基,羧基或基团 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ 取代的吡啶基；或任选地被氧代基取代的二氢-1,2,4-噁二唑基；更优选是任选地被 C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基取代的四唑基；或任选地被 C1-C6 烷氧基,羧基或基团 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ 取代的吡啶基,特别是被羧基取代的吡啶基。

[0198] 用于 R^1 和 R^2 的芳基或杂环基的实例包括,例如,苯基,3-羧基苯基,3-氨基甲酰基苯基,4-氨基甲酰基苯基,3-甲氧基羰基苯基,1-吡咯基,1-咪唑基,3-吡唑基,4-吡唑基,1-甲基-4-吡唑基,1,2,4-三唑-3-基,1,2,4-三唑-4-基,5-氨基甲酰基-1,2,4-三唑-3-基,1-四唑基,5-四唑基,1-甲基-5-四唑基,2-甲基-5-四唑基,2-新戊酰氧基甲基-5-四唑基,2-二甲基氨基甲酰基-5-四唑基,2-吡啶基,4-羧基-2-吡啶基,5-羧基-2-吡啶基,3-吡啶基,5-溴-3-吡啶基,6-甲氧基-3-吡啶基,5-羧基-3-吡啶基,5-羧基-6-甲基-3-吡啶基,6-羧基-3-吡啶基,5-氨基甲酰基-2-吡啶基,5-氨基甲酰基-3-吡啶基,5-甲氧羰基-3-吡啶基,4-吡啶基,2-羧基-4-吡啶基,2-嘧啶基,5-嘧啶基,2-氧代-1-吡咯烷基,5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-3-基,3-氧代-2,3-二氢-1,2,4-三唑-4-基,5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基,5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基,5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基,5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-3-基,2-氧代-2,3-二氢-1,2,3,5-氧杂噻二唑-4-基,6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基,1-哌啶基,4-氧代-1-哌啶基,1-哌嗪基,3-氧代-1-哌嗪基,4-甲基-1-哌嗪基,4-甲酰基-1-哌嗪基,4-乙酰基-1-哌嗪基,4-甲氧羰基-1-哌嗪基,4-氨基甲酰基-1-哌嗪基,4-甲磺酰-1-哌嗪基,4-吗啉基,1,1-二氧代-4-硫吗啉基。其中,优选是 3-羧基苯基,4-吡唑基,5-氨基甲酰基-1,2,4-三唑-3-基,5-四唑基,4-羧基-2-吡啶基,5-羧基-3-吡啶基,5-羧基-6-甲基-3-吡啶基,6-羧基-3-吡啶基,2-羧基-4-吡啶基,5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-3-基,5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基；更优选是 3-羧基苯基,5-四唑基,4-羧基-2-吡啶基,5-羧基-3-吡啶基,6-羧基-3-吡啶基,2-羧基-4-吡啶基,5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基；还更优选是 5-四唑基,5-羧基-3-吡啶基。

[0199] 用于 R^1 和 R^2 的“具有该芳基或杂环基的 C1-C6 烷基或 C2-C6 链烯基”是指 C1-C6 烷基或 C2-C6 链烯基,其具有相同或不同,一或二个或更多个,优选地一个选自上述“芳基或杂环基,任选地具有选自如下的取代基:卤素原子,羟基、氧代基,硫代基, C1-C6 烷基, 卤代-C1-C6 烷基,羟基-C1-C6 烷基, C2-C7 烷酰基氧基-C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代-C1-C6 烷氧基,甲酰基,羧基, C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, C1-C6 烷基磺酰基和基团 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ ”的芳基或杂环基,且是,例如,优选地 5-四唑甲基,2-(5-四唑基)乙基, 2-(5-四唑基)乙烯基,3-(5-四唑基)-1-丙烯基。

[0200] R^1 和 R^2 的优选的实施方案是,例如,使得 R^1 是氢原子,卤素原子,氰基, C2-C6 链烯基, C1-C6 烷氧基, 卤代-C1-C6 烷氧基, 环-C3-C6 烷基氧基, C2-C7 烷酰基, 卤代-C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, 卤代-C2-C7 烷氧羰基, 环-C3-C6 烷氧基羰基, 芳烷氧基羰基, 氨基

甲酰基 -C1-C6 烷氧基, 羧基 -C2-C6 链烯基或基团 $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$;

[0201] C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基、叠氮基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, C2-C7 烷酰基氧基, 羧基, 氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基和 C1-C6 烷基磺酰基;

[0202] 芳基或杂环基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基、氧代基, 硫代基, C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 甲酰基, 羧基, C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, C1-C6 烷基磺酰基和基团 $-CO-N(R^c)R^d$; 具有该芳基或杂环基的 C1-C6 烷基或 C2-C6 链烯基; 和 R^2 是氢原子, 卤素原子, C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基。

[0203] R^1 是, 例如, 优选地基团 $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$; C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基、叠氮基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, C1-C6 烷基硫基, C2-C7 烷酰基氧基, 羧基, 氨基甲酰基, C2-C7 烷氧羰基和 C1-C6 烷基磺酰基; 或芳基或杂环基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基、氧代基, 硫代基, C1-C6 烷基, 卤代 -C1-C6 烷基, 羟基 -C1-C6 烷基, C2-C7 烷酰基氧基 -C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 -C1-C6 烷氧基, 甲酰基, 羧基, C2-C7 烷酰基, C2-C7 烷氧羰基, C1-C6 烷基磺酰基和基团 $-CO-N(R^c)R^d$, 特别是被羧基取代的吡啶基。

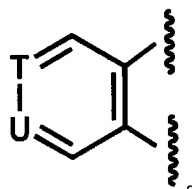
[0204] T 和 U 各自独立地代表氮原子或次甲基。当 T 或 U 是次甲基, 该次甲基可以被 R^1 或 R^2 取代。

[0205] T 和 U 优选次甲基。

[0206] V 表示氧原子或硫原子, 和优选氧原子。

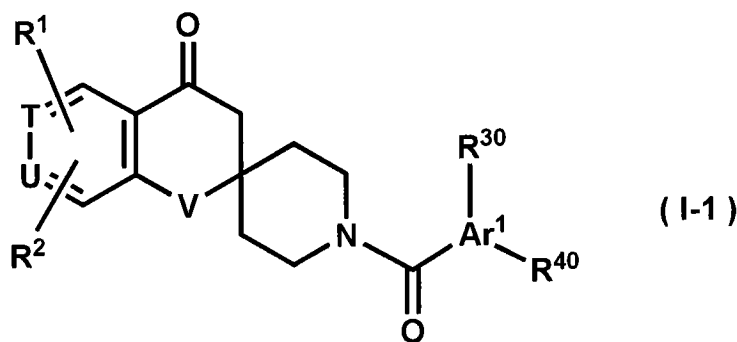
[0207] 式 (I) 的化合物中, R^1 和 R^2 可以位于下式的骨架的任何可取代的位置:

[0208]



[0209] 式 (I) 的化合物的优选的实施方式是, 例如, 通式 (I-1) 的化合物:

[0210]



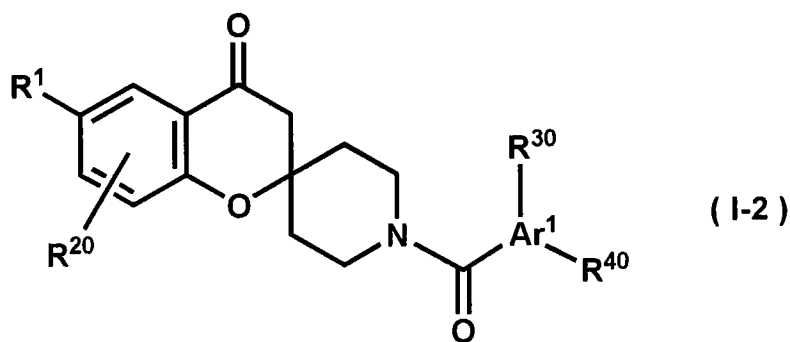
[0211] 其中 R^{30} 和 R^{40} 各自独立地代表卤素原子, 硝基, 环 -C3-C6 烷基, 任选地被 C1-C6 烷基或环 -C3-C6 烷基取代的氨基甲酰基, 或基团 $-N(R^e)R^f$;

[0212] C2-C7 烷酰基, C1-C6 烷氧基, C2-C7 烷氧羰基, 环 -C3-C6 烷氧基羰基, C1-C6 烷基

磺酰基, C1-C6 烷基硫基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基磺酰基, 环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基, 任选地被卤素原子或羟基取代, 其中环 -C3-C6 烷氧基羰基, 环 -C3-C6 烷基氧基, 环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷氧基, 环 -C3-C6 烷基磺酰基, 环 -C3-C6 烷基硫基或环 -C3-C6 烷基 -C1-C6 烷基硫基中的环 -C3-C6 烷基可以被氧原子, 硫原子或亚氨基间断; 或

[0213] C1-C6 烷基, 任选地具有选自如下的取代基: 卤素原子, 羟基和环 -C3-C6 烷基; Ar^1 , R^1 , R^3 , R^e , R^f , T, U 和 V 具有如上相同的含义; 或通式 (I-2) 的化合物:

[0214]



[0215] 其中 R^{20} 表示氢原子, 卤素原子, C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基; 和 Ar^1 , R^1 , R^{30} 和 R^{40} 具有如上相同的含义。

[0216] 式 (I-1) 中, Ar^1 和 R^1 的优选的实施方案与式 (I) 中的 Ar^1 和 R^1 的那些相同。 R^{30} 和 R^{40} 分别相应于式 (I) 中 R^3 和 R^4 ; 但是 R^{30} 和 R^{40} 不是氢原子。 R^{30} 和 R^{40} 的优选的实施方案与 R^3 和 R^4 的优选的实施方案相同。

[0217] 式 (I-2) 中, Ar^1 和 R^1 的优选的实施方案与式 (I) 中的 Ar^1 和 R^1 的那些相同。 R^{20} 优选氢原子。 R^{30} 和 R^{40} 分别相应于式 (I) 中 R^3 和 R^4 ; 但是 R^{30} 和 R^{40} 不是氢原子。 R^{30} 和 R^{40} 的优选的实施方案与 R^3 和 R^4 的相同。

[0218] “可取代的位置”和“可键接的位置”是指基团在其碳原子, 氮原子, 氧原子和/或硫原子上具有化学上可取代的氢原子的基团的位置, 且该取代产生在化学上稳定的化合物; 或意味着化学键产生化学上稳定的化合物, 其并非由于该类取代所致。

[0219] 根据其中取代基的类型并且根据其盐的形式, 本发明的化合物包括它们的立体异构体和互变异构体, 如光学异构体、非对映异构体和几何异构体, 并且本发明的化合物包括所有的这些立体异构体和互变异构体以及它们的混合物。

[0220] 本发明包括本发明化合物的各种结晶、无定形相、盐、水合物和溶剂合物。

[0221] 另外, 本发明化合物的前药也包含在本发明的范围内。通常, 这些前药是本发明化合物的官能衍生物, 并且它们可以容易地在体内变成所需化合物。因此, 本文所提到的用于治疗各种病症的方法时所涉及的术语“给药”不仅包括特定化合物的给药, 而且包括在给药患者之后可以在体内变为特定化合物的化合物的给药。选择和生产适当的前药衍生物的一般方法例如在 Design of Prodrugs, 编者 H. Bundgaard, Elsevier, 1985; Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Chemistry, Biochemistry and Enzymology, B. Testa 和 J. M. Mayer, Wiley-VCH, 2003 中描述, 并且其全文作为本申请说明书的一部分被参考和引入。这些化合物的代谢物包括通过在生物环境中裂解本发明的化合物而产生的活性化合物, 并且它们处在本发明的范围内。式 (I) 的化合物和其盐和酯的特定实例是例如如下:

[0222] (1) 1-[(1- 乙基 -4- 甲氧基 -1H- 苯并咪唑 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0223] (2) 1' -[(3- 环丙基 -8- 甲氧基咪唑 [1,2-a] 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0224] (3) 1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0225] (4) 1' -{ [1- 乙基 -4-(2- 羟基乙氧基) -1H- 吡啶 -6- 基] 羰基 }-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0226] (5) 3-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸钠,

[0227] (6) 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸,

[0228] (7) 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代 -3,4- 二氢螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸钠盐,

[0229] (8) 1' -{ [1,4- 二甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基] 羰基 }-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0230] (9) 1' -{ [1,4- 二甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基] 羰基 }-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮钠盐,

[0231] (10) 1' -[(1- 乙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0232] (11) 1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0233] (12) 1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮钠盐,

[0234] (13) 1' -[(1- 环丙基 -4- 乙氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0235] (14) 1' -[(1- 环丙基 -4- 乙氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮钠盐,

[0236] (15) 1' -[(1,4- 二乙氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0237] (16) 1' -[(3- 氯 -1- 环丙基 -4- 乙氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0238] (17) 1' -[(1- 环丙基 -4- 乙氧基 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮,

[0239] (18) 3-(1' -{ [1- 环丙基 -4-(2- 羟基乙氧基) -1H- 吡啶 -6- 基] 羰基 }-4- 氧代 -螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基) 苯甲酸,

[0240] (19) 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 乙氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代 -螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸钠盐,

[0241] (20) 2-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代 -螺 [苯

并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}异烟酸钠盐,

[0242] (21)4-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸钠盐,

[0243] (22)5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸钠盐,

[0244] (23)5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐,

[0245] (24)5-{1'-[(3-氯-1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐,

[0246] (25)1'-[(4-乙酰基-7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

[0247] (26)1'-[(1-乙基-3-甲基-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

[0248] (27)5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,

[0249] (28)1'-[(4-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

[0250] (29)N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺,

[0251] (30)1'-[(3-氯-1-环丙基-7-乙氧基-1H-吡啶-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

[0252] (31)1'-[(3-环丙基-7-乙氧基-1,2-苯并噁唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

[0253] (32)1'-[(2-环丙基-7-乙氧基-1,3-苯并噁唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

[0254] (33)1-环丙基-4-乙氧基-6-{[4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基}-1H-吡啶-3-羧酰胺,

[0255] (34)N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺,

[0256] (35)N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1,4-二乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺,

[0257] (36)1'-{[1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-基]羰基}-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,

[0258] (37)1-环丙基-4-乙氧基-N-甲基-6-{[4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基}-1H-吡啶-3-羧酰胺,

[0259] (38)3-(1'-{[3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基]羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯,

[0260] (39)3-(1'-{[3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基]羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸,

- [0261] (40) 1-环丙基-4-乙氧基-6-([4-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基)-1H-吡啶-3-羧酸,
- [0262] (41) 1-环丙基-4-乙氧基-6-([6-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基)-1H-吡啶-3-羧酸,
- [0263] (42) 4-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸,
- [0264] (43) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-2-甲基烟酸,
- [0265] (44) 6-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,
- [0266] (45) 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,
- [0267] (46) 4-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸,
- [0268] (47) 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐,
- [0269] (48) 5-{1'-[(1,4-二甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,
- [0270] (49) 6-(5-溴吡啶-3-基)-1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,
- [0271] (50) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸甲酯,
- [0272] (51) 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,
- [0273] (52) N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺,
- [0274] (53) 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-2-甲基烟酸钠,
- [0275] (54) 1'-[(1-乙基-4-吗啉-4-基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,
- [0276] (55) 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,
- [0277] (56) 1'-[(1-乙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,
- [0278] (57) 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-4H-1,2,4-三唑-3-羧酰胺,
- [0279] (58) 1'-[(1,3-二乙基-7-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,
- [0280] (59) 5-{1'-[(6-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-2-甲基烟酸,

基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,或

[0281] (60)1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并咪唑-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮。

[0282] 在本发明的一个实施方案中,该化合物选自:

[0283] 3-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-咪唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}苯甲酸,或其盐或酯;

[0284] 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-咪唑-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,或其盐或酯;

[0285] 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-咪唑-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,或其盐;

[0286] 1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-咪唑-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,或其盐;或

[0287] 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-咪唑-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸,或其盐或酯。

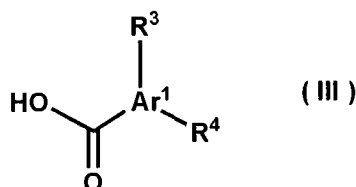
[0288] 产生本发明化合物的方法描述如下。

[0289] 本发明的化合物(I)可以根据以下所论及的生产方法产生,或根据下文所示实施例和参考例的方法产生。然而,本发明的化合物(I)的产生不应该受到这些反应实施例限制。

[0290] 生产方法

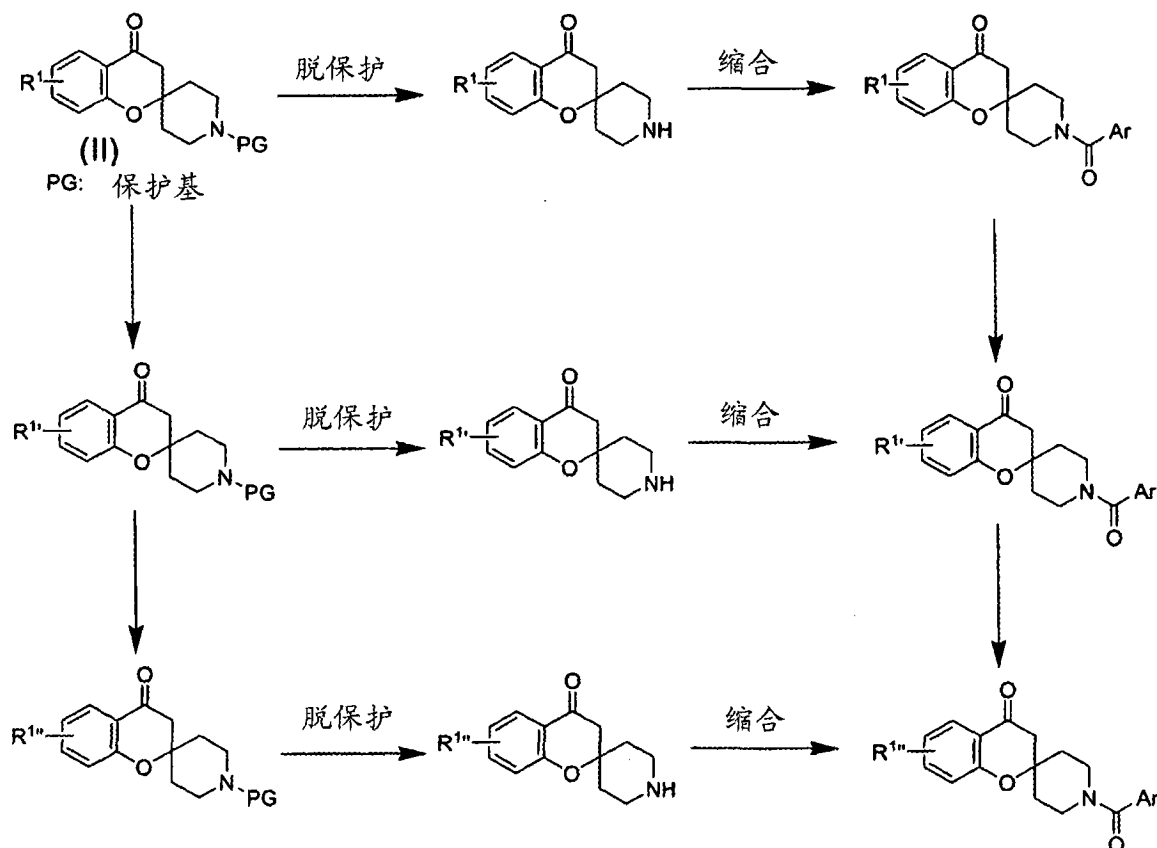
[0291] 根据在有机化学领域公知的化学方法,用合适基团保护的化合物(在下图中的II)被脱保护,然后与芳族羧酸或它的反应性衍生物式(III)缩合:

[0292]



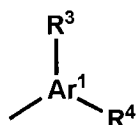
[0293] 其中 Ar^1 , R^3 和 R^4 具有如上相同的含义。

[0294]



[0295] 其中 Ar 表示下式的基团：

[0296]



[0297] 和 Ar^1 , R^3 和 R^4 具有如上相同的含义。

[0298] 保护基 (PG) 可以是, 例如, 叔丁氧羰基, 苄氧基羰基或苯甲酰基, 和还可是任何其它已知的保护基。对于选择合适的保护基和其脱保护, 例如, 参考 *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999)。

[0299] 上述系列反应中, 不涉及反应的官能团如羟基、氨基, 亚氨基和羧基可以适当地保护, 如果期望的话, 且它们可以在反应之后脱保护。

[0300] 未具体地定义的“用于羟基的保护基”可以是具有其功能的任何一种, 包括, 例如, C1-C6 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 叔丁基; C1-C6 烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基; C1-C6 烷氧基甲基如甲氧基甲基, 2-甲氧基乙氧基甲基; 四氢吡喃基; 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基, 芳烷基如苄基, 对甲氧基苄基, 2,3-二甲氧基苄基, 邻硝基苄基, 对硝基苄基, 三苯甲基; 酰基如甲酰基, 乙酰基。特别地优选是甲基, 甲氧基甲基, 四氢吡喃基, 三苯甲基, 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 乙酰基。

[0301] 也未具体地定义的“用于氨基和亚氨基的保护基”可以是具有其功能的任何一种, 包括, 例如, 芳烷基如苄基, 对-甲氧基苄基, 3,4-二甲氧基苄基, 邻硝基苄基, 对-硝基苄基, 二苯甲基, 三苯甲基; C2-C7 烷酰基如甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 特戊酰基; 苯甲酰基; 芳基烷酰基如苯乙酰基, 苯氧基乙酰基; C2-C7 烷氧羰基如甲氧羰基, 乙氧羰基。

基,丙氧基羰基,叔丁氧羰基;芳烷氧基羰基如苄氧基羰基,对-硝基苄氧基羰基,苯乙氧基羰基;C1-C6 烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基,叔丁基二甲基甲硅烷基;四氢吡喃基;三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;C1-C6 烷基磺酰基如甲磺酰基团,乙磺酰基;芳基磺酰基如苯磺酰基,甲苯磺酰基团。特别优选是乙酰基,苯甲酰基,叔丁氧羰基,苄氧基羰基,三甲基甲硅烷基乙氧基甲基,甲磺酰基团。

[0302] 也未具体地定义的“用于羧基的保护基”可以是具有其功能的任何一种,包括,例如, C1-C6 烷基如甲基,乙基,丙基,异丙基,叔丁基;卤代-C1-C6 烷基如 2,2,2-三氯乙基; C2-C6 链烯基如 2-丙烯基;芳烷基如苄基,对-甲氧基苄基,对-硝基苄基,二苯甲基,三苯甲基。特别优选是甲基,乙基,叔丁基,2-丙烯基,苄基,对-甲氧基苄基,二苯甲基。

[0303] 对于保护基的介绍和去除,参考上述参考文献。

[0304] 取代基 R^1 可以根据本身在有机化学领域公知的化学方法在任何合适的阶段转化为任何其它类型的基团 ($R^{1'}$, $R^{1''}$)。

[0305] 例如,当 R^1 是溴化物基团,则其可以转化为氰基和可以进一步转化为四唑基。转化反应可以根据有机化学领域公知的化学方法获得。

[0306] 上图中,衍生自式 (II) 的化合物的氨基化合物与芳族羧酸的缩合可以以同样方式获得。通常相对于一摩尔氨基化合物使用 0.5 摩尔至过量的摩尔量,优选地 1 摩尔到 1.5 摩尔的芳族羧酸。

[0307] 反应可以通常在惰性溶剂中实现。该惰性溶剂优选二氯甲烷,氯仿,四氢呋喃,二甲基甲酰胺,吡啶或其混合物。

[0308] 优选地,反应在存在缩合剂的情况下实行。缩合剂包括,例如, N, N' -二环己基碳二亚胺, N, N' -二异丙基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, 苯并三唑-1-基氧基-三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐, 苯并三唑-1-基氧基-三-吡咯烷磷六氟磷酸盐, 溴代三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐, 二苯基磷酰叠氮化物, 1,1'-羰基二咪唑。

[0309] 缩合剂可以使用的量为 1 摩尔至过量的摩尔量,优选地 1 摩尔到 1.5 摩尔,相对于 1 摩尔的芳族羧酸。

[0310] 反应温度可以通常是 -50 摄氏度至 100 摄氏度,优选地 -20 摄氏度到 50 摄氏度。

[0311] 反应时间可以是通常 30 分钟至 7 天,优选地 1 小时至 24 小时。

[0312] 代替芳族羧酸的羧酸反应性衍生物可以与氨基化合物起反应以生产预期产品。

[0313] 本文可用的芳族羧酸的反应性衍生物包括,例如,酰卤,混合酸酐,活性酯,和活性酰胺。

[0314] 酰卤可以通过如下来制备:使芳族羧酸与卤化剂以普通的方式反应。卤化剂包括,例如,亚硫酸氯,三氯化磷,五氯化磷,三氯化磷,草酰氯,光气。

[0315] 混合酸酐可以通过如下来制备:使芳族羧酸与氯碳酸烷基酯比如氯甲酸乙酯或与脂族羧酸氯化物如特戊酰氯以普通的方式反应。

[0316] 活性酯可以通过如下来制备:使芳族羧酸与 N-羟基化合物比如 N-羟基琥珀酰亚胺, N-羟基酞酰亚胺,和 1-羟基苯并三唑,或与苯酚化合物比如 4-硝基酚, 2,4-二硝基酚, 2,4,5-三氯苯酚,和五氯苯酚,在存在缩合剂如 N, N' -二环己基碳二亚胺和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺的情况下以普通的方式反应。

[0317] 活性酰胺可以通过如下来制备：使芳族羧酸与例如 1,1'-羰基二咪唑或 1,1'-羰基双(2-甲基咪唑)以普通的方式反应。

[0318] 在氨基化合物和羧酸的反应性的衍生物之间的反应通常可以每 1 摩尔的氨基化合物使用 0.5 摩尔至过量的摩尔量,优选地 1 摩尔到 1.5 摩尔的羧酸的反应性衍生物来实现。

[0319] 反应可以通常在惰性溶剂中实行。惰性溶剂是,例如,优选地二氯甲烷,氯仿,四氢呋喃,二甲基甲酰胺,吡啶和其混合物。

[0320] 反应可以不存在碱的情况下发生,但是为了更加流畅地促进反应,反应优选在碱存在下实行。

[0321] 碱包括有机碱比如三乙胺,二异丙基乙胺,吡啶,和 4-二甲基氨基吡啶;和无机碱比如氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸钠,碳酸钾和碳酸氢钠。

[0322] 通常,碱的使用量优选地为 1 摩尔到过量的摩尔量,相对于 1 摩尔的氨基化合物。当碱是液体时,则碱也可作为溶剂。

[0323] 反应温度可以通常 -50 摄氏度至 130 摄氏度,优选地 -20 摄氏度到 100 摄氏度。

[0324] 反应时间可以通常是从 5 分钟至 7 天,优选地从 30 分钟到 24 小时。

[0325] 反应之后,体系可以以普通的方式进行以得到预期化合物粗制品。由此获得的化合物可以以普通的方式纯化,或不纯化,可以经受接下来的反应,如果期望的话。

[0326] 反应之后,当产物具有保护基时,则保护基可以除去。当产品不具有保护基时,可以任何普通的方式加工,预期的最终产品可以由此产生。

[0327] 式 (II) 和 (III) 的化合物可以是商业产品,或可以根据已知的方法或根据类似于已知方法的方法制备,或参考描述于实施例和参考例中的方法,适当地合并,如果期望的话。

[0328] 式 (I) 的化合物可经口或非肠道给药,并且在配制成适合于预定的给药途径的制剂后,它们可用作例如以下症病的治疗剂:血管疾病,例如高血压、心绞痛、心力衰竭、心肌梗塞、中风、跛行、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、视力衰竭、电解质异常和动脉硬化;神经系统疾病,例如贪食症和糖尿病性神经病变;新陈代谢疾病,例如新陈代谢综合症、肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂质异常血症、非酒精性脂肪肝病、激素分泌衰竭、痛风和肝脂质沉着症;生殖疾病,例如月经病、性功能障碍;消化系统疾病,例如肝功能障碍、胰腺炎、胆囊炎和胃食管返流;呼吸疾病,例如匹克威克综合征和睡眠呼吸暂停综合征;由细菌、真菌或寄生虫引起的感染性疾病;恶性肿瘤;以及炎症性疾病,例如关节炎和皮肤溃疡。

[0329] 以下的“糖尿病相关病症”是与 2 型糖尿病有关的疾病、病症和病况,因此可通过使用本发明化合物的疗法进行治疗、控制或预防(在有些情况下):(1) 高血糖,(2) 低葡萄糖耐量,(3) 胰岛素抵抗,(4) 肥胖症,(5) 脂类代谢紊乱,(6) 脂质异常血症,(7) 高脂血症,(8) 高甘油三酯血症,(9) 高胆固醇血症,(10) 低 HDL 水平,(11) 高 LDL 水平,(12) 动脉粥样硬化及其后遗症,(13) 血管再狭窄,(14) 过敏性肠综合征,(15) 炎症性肠病,包括克罗恩氏病与溃疡性结肠炎,(16) 其它炎症性病况,(17) 胰腺炎,(18) 腹部肥胖,(19) 神经变性疾病,(20) 视网膜病,(21) 肾病,(22) 神经病,(23) 综合症 X,(24) 卵巢雄激素过多症(多囊卵巢综合征),以及其它其中胰岛素抵抗成为因素的病症。在综合症 X(还称作新陈代谢

综合症)中,认为肥胖症促进了胰岛素抵抗、糖尿病、脂质异常血症、高血压和心血管风险增加。因此,ACC 1/2 抑制剂还可用于治疗与这些病况有关的高血压。

[0330] 本发明的一个方面提供了治疗或预防有需要的受试者中的对 ACC-1 或 ACC-2 调节有应答的病症、疾病或病况的方法,该方法包括对受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0331] 本发明的另一个方面提供了治疗或预防有需要的受试者中的对 ACC-1 或 ACC-2 调节有应答的病症、疾病或病况,例如但不限于新陈代谢综合症、脂肪肝、高脂血症、脂质异常血症、非酒精性脂肪肝、肥胖症、糖尿病、贪食症、恶性肿瘤或感染性疾病的方法,该方法包括对所述受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0332] 本发明的另一个方面提供了治疗新陈代谢综合症、脂肪肝、高脂血症、肥胖症、糖尿病、贪食症、恶性肿瘤或感染性疾病的方法,该方法包括对有需要的受试者给药治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其盐或酯。

[0333] 本发明的另一个方面提供了治疗和预防有需要的受试者的糖尿病的方法,该方法包括对所述受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0334] 本发明的另一个方面提供了治疗和预防有需要的受试者的肥胖症的方法,该方法包括对所述受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0335] 本发明的另一个方面提供了治疗和预防有需要的受试者的脂肪肝的方法,该方法包括对所述受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0336] 本发明的另一个方面提供了用于治疗或预防有需要的受试者中的选自以下的与肥胖症相关的病症的方法:吃过量 (overeating)、暴食 (binge eating)、高血压、血浆胰岛素浓度升高、胰岛素抵抗、高脂血症、子宫内膜癌、乳癌、前列腺癌、结肠癌、肾癌、骨关节炎、梗阻性睡眠呼吸暂停、心脏病、心脏节奏异常和心率失常、心肌梗死、充血性心力衰竭、冠心病、猝死、中风、多囊卵巢病、颅咽管瘤、新陈代谢综合症、胰岛素抵抗综合症、性功能障碍和生殖功能障碍、不育症、性腺机能减退、多毛症、肥胖症相关性胃食管返流、匹克威克综合征、炎症、脉管系统的系统性炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、高尿酸血症、下背痛、胆囊病、痛风、便秘、过敏性肠综合征、炎性肠综合征、心脏肥大、左心室肥厚,该方法包括对受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0337] 本发明的另一个方面提供了治疗或预防有需要的受试者的高脂血症或脂质异常血症的方法,该方法包括对受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0338] 本发明的另一个方面提供了用于有需要的受试者的热量摄入的方法,该方法包括对受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。本发明的另一个方面提供了用于有需要的受试者的减少食物摄入的方法,该方法包括对受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。本发明的另一个方面提供了用于有需要的受试者的增加饱腹感的方法,该方法包括对受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。本发明的另一个方面提供了用于有需要的受试者的减少食欲的方法,该方法包括对受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0339] 本发明还涉及通过给药与已知可用于治疗或预防肥胖症的治疗或预防有效量的

其它药剂结合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗或预防肥胖症的方法。

[0340] 本发明还涉及通过给药与已知可用于治疗或预防糖尿病的治疗或预防有效量的其它药剂结合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗或预防糖尿病的方法。

[0341] 本发明还涉及通过给药与已知可用于治疗或预防高脂血症或者脂质异常血症的治疗或预防有效量的其它药剂结合的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯治疗或预防高脂血症或者脂质异常血症的方法。

[0342] 本发明的另一个方面提供了包括式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及药学上可接受载体的药物组合物。

[0343] 本发明的又一个方面涉及用于药品中的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

[0344] 本发明的又一个方面涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯制备可用于治疗或预防或抑制有需要的受试者中由 ACC-1 或 ACC-2 介导的疾病的药物的用途。

[0345] 本发明的又一个方面涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯制备可用于治疗或预防有需要的受试者的新陈代谢综合症、高脂血症、脂质异常血症、非酒精性脂肪肝病、肥胖症、糖尿病、贪食症、恶性瘤或感染性疾病的药物的用途。

[0346] 本发明的又一个方面涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯制备可用于治疗或预防有需要的受试者的肥胖症的药物的用途。

[0347] 本发明的又一个方面涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯制备可用于治疗或预防有需要的受试者的糖尿病的药物用途。

[0348] 本发明的又一个方面涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯制备可用于治疗或预防有需要的受试者的高脂血症或脂质异常血症的药物用途。

[0349] 本发明的又一个方面涉及治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及治疗有效量的选自以下的药剂或其药学上可接受的盐制备可用于治疗、控制或预防有需要的受试者的肥胖症、糖尿病、糖尿病相关病症或肥胖症相关病症的药物用途：胰岛素敏化剂、胰岛素模拟剂、磺酰脲、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4 或 DP-IV) 抑制剂、高血糖素样肽 1 (GLP-1) 激动剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、5-羟色胺能药剂、 β 3-肾上腺素能受体激动剂、神经肽 Y1 拮抗剂、神经肽 Y2 激动剂、神经肽 Y5 拮抗剂、胰脂肪酶抑制剂、大麻素受体 (cannabinoid) CB₁ 受体拮抗剂或反激动剂、黑色素浓集激素受体拮抗剂、黑色素皮质激素 4 受体激动剂、蛙皮素受体亚型 3 激动剂、格瑞林 (ghrelin) 受体拮抗剂、PYY、PYY₃₋₃₆ 和 NK-1 拮抗剂。

[0350] 本发明的又一个方面涉及治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及治疗有效量的选自以下的药剂或其药学上可接受的盐制备用于治疗或预防肥胖症、糖尿病、糖尿病相关病症或肥胖症相关病症的药物用途：胰岛素敏化剂、胰岛素模拟剂、磺酰脲、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4 或 DP-IV) 抑制剂、高血糖素样肽 1 激动剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、5-羟色胺能药剂、 β 3-肾上腺素能受体激动剂、神经肽 Y1 拮抗剂、神经肽 Y2 激动剂、神经肽 Y5 拮抗剂、胰脂肪酶抑制剂、大麻素受体 CB₁ 受体拮抗剂或反激动剂、黑色素浓集激素受体拮抗剂、黑色素皮质激素 4 受体激动剂、蛙皮素受体亚型 3 激动剂、格瑞林受体拮抗剂、PYY、PYY₃₋₃₆ 和 NK-1 拮抗剂，该药物包括在一起或分开的有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及有效量的上述药剂。

[0351] 本发明的又一个方面涉及包含治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及治疗有效量的选自以下的药剂或其药学上可接受的盐的产品：胰岛素敏化剂、胰岛素模拟剂、磺酰脲、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4 或 DP-IV) 抑制剂、高血糖素样肽 1 激动剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、5-羟色胺能药剂、 β 3-肾上腺素能受体激动剂、神经肽 Y1 拮抗剂、神经肽 Y2 激动剂、神经肽 Y5 拮抗剂、胰脂肪酶抑制剂、大麻素受体 CB₁ 受体拮抗剂或反激动剂、黑素皮质激素 4 受体激动剂、黑色素浓集激素受体拮抗剂、蛙皮素受体亚型 3 激动剂、格瑞林受体拮抗剂、PYY、PYY₃₋₃₆ 和 NK-1 拮抗剂，它们作为组合的制剂用于同时、分别或顺序地用于肥胖症、糖尿病、糖尿病相关病症或肥胖症相关病症中。

[0352] 本发明的又一个方面涉及治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及治疗有效量的至少一种选自以下的药剂或其药学上可接受的盐或酯或前药制备可用于治疗、控制或预防需要这种治疗的受试者的肥胖症、糖尿病、糖尿病相关病症或肥胖症相关病症的药物的用途：辛伐他汀、美伐他汀、依泽替米贝、阿托伐他汀、西他列汀 (sitagliptin)、二甲双胍、西布曲明、奥利司他、Qnexa、托吡酯、芬特明、氯沙坦、氯沙坦 + 氢氯噻嗪，或选自以下的 CB₁ 拮抗剂 / 反激动剂：利莫那班、泰伦那班、N-[3-(4-氯苯基)-2(S)-苯基-1(S)-甲基丙基]-2-(4-三氟甲基-2-嘧啶氧基)-2-甲基丙酰胺、N-[(1S,2S)-3-(4-氯苯基)-2-(3-氰基苯基)-1-甲基丙基]-2-甲基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}丙酰胺、N-[3-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-吡啶基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)-2-甲基丙酰胺、3-{1-[双(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁-3-亚基}-3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙腈、1-{1-[1-(4-氯苯基)戊基]-氮杂环丁-3-基}-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙-2-醇、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)苄腈、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)-苄腈、3-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)苄腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-氰基苯基)(4-氰基苯基)甲基]氮杂环丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苄腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-2-甲基丙基}氮杂环丁-1-基)甲基)苄腈和 5-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)噻吩-3-腈。

[0353] 本发明的又一个方面涉及治疗或预防有需要的受试者中的对 ACC-1 或 ACC-2 调节有应答的病症、疾病或病况的方法，其包含向该受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及治疗有效量的选自以下的药剂或其药学上可接受的盐：胰岛素敏化剂、胰岛素模拟剂、磺酰脲、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 4 (DPP-4 或 DP-IV) 抑制剂、高血糖素样肽 1 激动剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、5-羟色胺能药剂、 β 3-肾上腺素能受体激动剂、神经肽 Y1 拮抗剂、神经肽 Y2 激动剂、神经肽 Y5 拮抗剂、胰脂肪酶抑制剂、大麻素受体 CB₁ 受体拮抗剂或反激动剂、黑色素浓集激素受体拮抗剂、黑素皮质激素 4 受体激动剂、蛙皮素受体亚型 3 激动剂、格瑞林受体拮抗剂、PYY、PYY₃₋₃₆ 和 NK-1 拮抗剂。

[0354] 本发明的又一个方面涉及治疗或预防有需要的受试者中的对 ACC-1 或 ACC-2 调节有应答的病症、疾病或病况的方法，其向该受试者给药治疗或预防有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或酯以及治疗有效量的至少一种选自以下的药剂或其药学上可接受的盐或酯或前药：辛伐他汀、美伐他汀、依泽替米贝、阿托伐他汀、西他列

汀 (sitagliptin)、二甲双胍、西布曲明、奥利司他、Qnexa、托吡酯、芬特明、氯沙坦、氯沙坦 + 氢氯噻嗪,或选自以下的 CB₁ 拮抗剂 / 反激动剂:利莫那班、泰伦那班、N-[3-(4-氯苯基)-2(S)-苯基-1(S)-甲基丙基]-2-(4-三氟甲基-2-嘧啶氧基)-2-甲基丙酰胺、N-[(1S,2S)-3-(4-氯苯基)-2-(3-氰基苯基)-1-甲基丙基]-2-甲基-2-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基]丙酰胺、N-[3-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-吡啶基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)-2-甲基丙酰胺、3-{1-[双(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁-3-亚基}-3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙腈、1-{1-[1-(4-氯苯基)戊基]-氮杂环丁-3-基}-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙-2-醇、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)苄腈、3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)-苄腈、3-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)苄腈、3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-氰基苯基)(4-氰基苯基)甲基]氮杂环丁-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苄腈、3-[(S)-(4-氯苯基)(3-{(1S)-2-氟-1-[3-氟-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-2-甲基丙基}氮杂环丁-1-基)甲基)苄腈和5-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]氮杂环丁-1-基}甲基)噻吩-3-腈。

[0355] 在本发明化合物的临床应用中,可根据其预定的给药途径向其中添加药学上可接受的添加剂以配制各种制剂,并且可给药所述制剂。在药物组合物领域中常用的各种添加剂可用在本文中,所述添加剂包括例如明胶、乳糖、蔗糖、二氧化钛、淀粉、结晶纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素、玉米淀粉、微晶蜡、白矿脂、硅酸铝酸镁、无水磷酸钙、柠檬酸、柠檬酸三钠、羟丙基纤维素、山梨醇、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚山梨酸酯、蔗糖脂肪酸酯、聚环氧乙烷、硬化蓖麻油、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁、棕榈油酸、轻质硅酸酐、滑石、植物油、苯甲醇、阿拉伯树胶、丙二醇、聚亚烷基二醇、环糊精和羟丙基环糊精。

[0356] 与上述添加剂结合的本发明的化合物可被配制成各种制剂形式,例如固体制剂,如片剂、胶囊、粒剂、粉剂和栓剂;和液体制剂,如糖浆剂、酏剂和注射剂。这些制剂可根据药物组合物领域中已知的任何方法制备。液体制剂可以是在使用前将其溶解或悬浮在水或任何其它适当介质中的形式。尤其是对于注射剂,如果需要,可将制剂溶解或悬浮在生理盐水或葡萄糖溶液中,并且可向其中添加缓冲剂和防腐剂。

[0357] 本发明的化合物对于需要使用所述化合物进行治疗的动物(包括人)和其它哺乳动物以及植物是有效的。对于哺乳动物,优选人,他们可为男性或女性。除人之外的哺乳动物例如伴侣动物如犬和猫。本发明的化合物对于犬和猫的肥胖症和肥胖症相关病症也是有效的。任何的普通医师、兽医和临床医师可容易地确定使用本发明化合物进行治疗的必要性(如果有的话)。

[0358] 当本发明的化合物用于例如临床应用时,则其剂量和给药频率可根据患者的性别、年龄、体重和状况而定,并且根据使用化合物的必要治疗的类型和范围而定。在经口给药中,化合物的剂量通常可为每名成人每天 0.01 到 100mg/kg,优选每名成人每天 0.03 到 1mg/kg,并且给药频率优选为 1 次到数次;在非肠道给药中,剂量可为每名成人每天 0.001 到 10mg/kg,优选每名成人每天 0.001 到 0.1mg/kg,更优选每名成人每天 0.01 到 0.1mg/kg,并且给药频率优选为 1 次到数次。对于经口给药,组合物优选以片剂形式提供,该片剂包含 1.0 到 1000 毫克的活性成分,特别是包含 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、

100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0 毫克的活性成分,根据症状对待治疗患者的剂量进行调整。化合物每天可给药 1-4 次,优选每天 1 次或 2 次。

[0359] 当显示用本发明的化合物治疗或预防肥胖症和 / 或糖尿病和 / 或高脂血症和 / 或脂质异常血症和 / 或非酒精性脂肪肝病或其它疾病时,当本发明的化合物以每千克动物体重约 0.1 毫克到约 100 毫克的日剂量给药,优选以单一日剂量或每天分 2-6 次的分剂量给药,或者以持续释放形式给药时,通常获得令人满意的结果。对于大多数的哺乳动物,总的日剂量为约 1.0 毫克到约 1000 毫克,优选约 1 毫克到约 50 毫克。在 70kg 的成年男性中,总的日剂量通常为约 7 毫克到约 350 毫克。该剂量给药方法可进行调节以提供最佳的治疗应答。

[0360] 普通的医师、兽医和临床医师可容易地确定为治疗、预防、抑制、延迟或停止预定疾病所必需的化合物化合物的有效剂量,并且可容易地使用所述化合物治疗患病的患者。

[0361] 所述制剂可包含占制剂 1.0 到 100wt%, 优选 1.0 到 60wt% 的本发明的化合物。所述制剂可包含任何其它的治疗有效的化合物。

[0362] 在它们的应用中,本发明的化合物可与任何其它可用于治疗例如以下病症的治疗剂组合:血管疾病,如高血压、心绞痛、心力衰竭、心肌梗塞、中风、跛行、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、视力衰竭、电解质异常和动脉硬化;神经系统疾病,如贪食症和糖尿病性神经病变;新陈代谢疾病,如新陈代谢综合症、肥胖症、糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抵抗、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂质异常血症、非酒精性脂肪肝病、激素分泌衰竭、痛风和肝脂质沉着症;生殖疾病,如月经病和性功能障碍;消化道疾病,如肝脏功能障碍、胰腺炎、胆囊炎和胃食管返流;呼吸系统疾病,如匹克威克综合征和睡眠呼吸暂停综合征;由细菌、真菌或寄生虫引起的感染性疾病;恶性肿瘤;和炎症性疾病如关节炎和皮肤溃疡。待组合的各成分在治疗期间可同时或不同时给药,作为单一制剂或作为不同制剂给药。因此,本发明应该被解释为其包括同时或不同时的全部给药方式,并且本发明中的给药方式应作如此解释。本发明的化合物与其它可用于上述病症的治疗剂的组合范围原则上包括本发明的化合物与可用于上述病症的全部药剂的所有组合。

[0363] 所述组合不仅包括本发明的化合物和一种其它活性物质的组合物,而且包括本发明的化合物和两种或多种其它活性物质的组合物。有许多种本发明的化合物与一种、两种或多种选自用于上述病症的治疗剂中的活性物质的组合的例子。例如,对于新陈代谢综合症的治疗、管理和预防,本发明的化合物与一种、两种或多种选自降血脂药、降脂药和抗糖尿病药的组合是有用的。特别地,除了含有抗糖尿病药和 / 或降血脂药或降脂药,还含有抗肥胖症药剂和抗高血压药剂的组合物,可对新陈代谢综合症的治疗、管理与预防表现出协同效应。

[0364] 可与本发明的化合物组合的药剂为例如 ACAT 抑制剂、 α -阻断剂、醛糖还原酶抑制剂、 α -淀粉酶抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、阴离子交换树脂、减食欲剂、抗氧化剂、抗血小板剂、 β -阻断剂、双胍类药、钙拮抗剂、CB₁ 受体反激动剂 / 拮抗剂、CETP 抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、DGAT 抑制剂、DP-IV 抑制剂、利尿剂、二十碳五烯酸、内肽拮抗剂、FLAP 抑制剂、FXR 调节剂、格瑞林拮抗剂、GLP-1 激动剂、GLP-1 促分泌剂、高血糖素拮抗剂、葡糖激酶活化剂、糖皮质激素受体配体、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GPAT 抑

制剂、组胺-H3受体配体、HMG-CoA还原酶抑制剂、HSD抑制剂、11-βHSD-1抑制剂、胰岛素与胰岛素模拟剂、激酶抑制剂如VEGF抑制剂和PDGF抑制剂、瘦素、脂肪酶抑制剂、5-L0抑制剂、LXR配体、黑素皮质激素激动剂、MCH拮抗剂、MTTP抑制剂、食欲肽拮抗剂、阿片样物质拮抗剂、神经肽Y拮抗剂、烟酸激动剂、PPAR配体、PTP-1B抑制剂、SCD-1抑制剂、血清素转运蛋白抑制剂、SGLT抑制剂、SUR配体、甲状腺激素激动剂、UCP活化剂、VPAC受体激动剂。

[0365] 更具体地,可与本发明的化合物组合作为不同或相同药物组合物的其它活性成分的例子如下所示,然而,其不对本发明构成限制。

[0366] (a) 抗糖尿病药物或药剂,例如,(1) 格列萘类(例如环格列酮、达格列酮、恩格列酮、伊沙格列酮(MCC-555)、吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮、图拉里克(tularik)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD),和PPAR-γ激动剂,如GW-0207、LG-100641和LY-300512;(2) 双胍类,如丁福明、二甲双胍和苯乙双胍;(3) 蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP-1B)抑制剂;(4) 磺酰脲类,如醋磺己脲、氯磺丙脲(chlorpropamide)、氯磺丙脲(diabinese)、格列本脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列戊脲、格列喹酮、格列索脲、妥拉磺脲和甲苯磺丁脲;(5) 氯茴苯酸类,如瑞格列奈、那格列奈等等;(6) α-葡萄糖苷酶抑制剂,如阿卡波糖、脂解素、卡格列波糖、乙格列酯、米格列醇、伏格列波糖、普拉米星-Q、萨波司汀(salbestatin)、CKD-711、MDL-25,637、MDL-73,945和MOR14;(7) α-淀粉酶抑制剂,如淀粉酶抑肽、萃他丁(trestatin)和A1-3688;(8) 胰岛素促泌剂,如利诺格列、A-4166等等;(9) 脂肪酸氧化抑制剂,如氯莫克舍和乙莫克舍;(10) α-2拮抗剂,如咪格列唑、伊格列唑、德格列唑、咪唑克生、衣罗杉(earoxan)和氟洛克生;(11) 胰岛素和胰岛素模拟剂,如biota、LP-100、诺和锐(novarapid)、地特胰岛素(insulin detemir)、赖脯胰岛素、甘精胰岛素(insulin glargine)、胰岛素锌混悬液(长效的和超长效的)、Lys-Pro胰岛素、GLP-1(73-7)(insulintropin)和GLP-1(7-36)-NH₂;(12) 非噻唑烷二酮类,如JT-501、法格列酮(farglitazar)(GW-2570/GI-262579)和莫格他唑(muraglitazar);PPARα/δ激动剂,如莫格他唑和在US6,414,002中公开的化合物;(13) PPAR-α/γ双重激动剂,如MK-0767/KRP-297、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、L-796449、LR-90和SB219994;(14) 其它胰岛素敏化剂;(15) VPAC2受体激动剂;(16) 葡萄糖激酶活化剂;和(17) DPP-4抑制剂,如西他列汀(Januvia™)、异亮氨酸噻唑烷(thiazolidide)(P32/98);NVP-DPP-728;维格列汀(vildagliptin)(LAF 237);P93/01;丹格列汀(denagliptin)(GSK 823093)、SYR322、RO 0730699、TA-6666和萨格列汀(saxagliptin)(BMS 477118);

[0367] (b) 降脂剂,例如(1) 胆汁酸多价螯合剂,如考来烯胺、考来维仑(colesevelam)、考来替泊、交联右旋糖酐的二烷基氨基烷基衍生物、**Colestid®**、**LoCholest®**和**Questran®**等等;(2) HMG-CoA还原酶抑制剂,如阿托伐他汀、伊伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、雷伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀、ZD-4522,等等;(3) HMG-CoA合成酶抑制剂;(4) 胆固醇吸收抑制剂如司坦醇(stanol)酯、β-谷甾醇,植物甾醇苷如替奎安,和氮杂环丁酮如依泽替米贝;(5) 酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂,如阿伐麦布(avasimibe)、埃佛麦布(eflucimibe)、KY505和SMP797,等等;(6) CETP抑制剂,如JTT705、托彻普(torcetrapib)、CP532632、BAY63-2149、SC591和SC795,等等;(7) 鲨烯合成酶抑制剂;(8) 抗氧化剂如普罗布考;(9) PPAR-α激动剂,如苯氯贝特(beclofibrate)、苯扎贝特、环丙贝特、氯贝丁酯、依托贝特、非诺贝特、结卡宾(gemcabene)、吉非贝齐和其

它苯氧酸 (fibric acid) 衍生物, 如 GW7647、BM170744、LY518674、**Atromid[®]**、**Lopid[®]** 和 **Tricor[®]**、以及在 WO 97/36579 中记载的化合物, 等等; (10) FXR 受体调节剂, 如 GW4064、SR103912, 等等; (11) LXR 受体配体, 如 GW3965、T9013137、和 XTCO 179628, 等等; (12) 脂蛋白合成抑制剂, 如烟酸; (13) 血管紧张肽原酶 / 血管紧张素系统抑制剂; (14) PPAR- δ 部分激动剂; (15) 胆汁酸再吸收抑制剂, 如 BARI1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706, 等等; (16) PPAR- δ 激动剂, 如 GW501516、GW590735 和在 W097/28149 中描述的化合物, 等等; (17) 甘油三酯合成抑制剂; (18) 微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTTP) 抑制剂, 如英普他派 (inplitapide)、LAB687 和 CP346086; (19) 转录调节剂; (20) 角鲨烯环氧酶抑制剂; (21) 低密度脂蛋白 (LDL) 受体诱导剂; (22) 血小板聚集抑制剂; (23) 5-L0 或 FLAP 抑制剂; 和 (24) 烟酸受体激动剂; 和

[0368] (c) 抗高血压药, 例如 (1) 利尿剂, 如噻嗪类, 包括氯噻酮、氯噻嗪、双氯非那胺、氢氟噻嗪、吲达帕胺和氢氯噻嗪; 髓祥利尿剂, 如布美他尼、依他尼酸、呋喃苯胺酸和托拉塞米 (torsemide); 潴钾利尿药, 如阿米洛利、氨苯蝶啶; 醛甾酮拮抗剂, 如螺内酯和依普利酮 (epirenone), 等等; (2) β -肾上腺素能阻断剂, 如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吡洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、艾司洛尔、茚诺洛尔、美托洛尔 (metoprolol)、纳多洛尔、奈必洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、蔡异丙促胺、索他洛尔、特他洛尔、替利洛尔和噻吗洛尔, 等等; (3) 钙通道阻断剂, 如氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、苜普地尔、西尼地平 (cinaldipine)、氯维地平、地尔硫草、依福地平、非洛地平、戈洛帕米、伊拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平和维拉帕米, 等等; (4) 血管紧张肽转化酶 (ACE) 抑制剂, 如贝那普利、卡托普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫昔普利、喹那普利、喹普利拉、雷米普利、培哚普利、培哚普利 (perindopril)、全尼普利 (quanipril)、螺普利、替莫普利 (tenocapril)、群多普利和佐芬普利, 等等; (5) 中性肽链内切酶抑制剂, 如奥马曲拉 (omapatrilat)、坎沙曲 (cadoxatril)、依卡曲尔、fosidotril、山帕曲拉、AVE7688、ER4030, 等等; (6) 内肽拮抗剂, 如波生坦、替唑生坦、A308165 和 YM62899, 等等; (7) 血管扩张剂, 如肼屈嗪、可乐定、米诺地尔和烟醇; (8) 血管紧张素 II 受体拮抗剂, 如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、氯沙坦 + 氢氯噻嗪、普拉沙坦 (pratosartan)、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、EXP-3137、FI6828K 和 RNH6270, 等等; (9) α / β -肾上腺素能阻断剂, 如尼普地洛、阿罗洛尔 (arotinolol) 和氨磺洛尔 (amosulalol); (10) $\alpha 1$ 阻断剂, 如特拉唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪、布那唑嗪、曲马唑嗪、多沙唑嗪、蔡哌地尔、吲哚哌胺、WHIP 164 和 XEN010; (11) $\alpha 2$ 激动剂, 如洛非西定、噻美尼定 (tiamenidine)、莫索尼定、利美尼定和胍那苄 (guanobenz); (12) 醛甾酮抑制剂; 和

[0369] (d) 抗糖尿病药物, 例如 (1) 5HT (5-羟色胺) 转运蛋白抑制剂, 如帕罗西汀、氟西汀、芬氟拉明、氟伏沙明、舍曲林和丙米嗪; (2) NE (去甲肾上腺素) 转运蛋白抑制剂, 如 GW320659、戴司拉明 (despiramine)、他舒普仑、诺米芬辛 (nomifensine), 等等; (3) CB-1 (大麻素-1受体) 拮抗剂 / 反激动剂, 如利莫那班 (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY65-2520 (Bayer)、SLV319 (Solvey); 以及在 USP 5, 532, 237, 4, 973, 587, 5, 013, 837, 5, 081, 122, 5, 112, 820, 5, 292, 736, 5, 624, 941,

6, 028, 084, W096/33159, W098/33765, W098/43636, W098/43635, W001/09120, W001/96330, W098/31227, W098/41519, W098/37061, W000/10967, W000/10968, W097/29079, W099/02499, W001/58869, W002/076949, W001/64632, W001/64633, W001/64634, W003/006007, W003/007887, W004/048317, W005/000809, 和 EP0 NO. EP-658546, EP656354, EP576357 中公开的化合物 ; (4) 格瑞林拮抗剂, 如在 W001/87335、W002/08250 中公开的那些 ; (5) H3 (组胺 H3) 拮抗剂 / 反激动剂, 如氨砒拉嗪 (thioperamide)、3-(1H-咪唑-4-基)丙基 N-(4-戊烯基)氨基甲酸酯、clobenpropit、iodophenpropit、imoproxifan、GT2394 (Gliatech)、A331440、和在 W002/15905 中公开的那些、0-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]氨基甲酸酯 (Kiec-Kononowicz, K. 等人, Pharmazie, 55 :349-355 (2000))、含有哌啶的组胺 H3-受体拮抗剂 (Lazewska, D. 等人, Pharmazie, 56 :927-932 (2001))、二苯甲酮衍生物和相关化合物 (Sasse, A. 等人, Arch. Pharm. (Weinheim) 334 :45-52 (2001))、取代的 N-苯基氨基甲酸酯 (Reidemeister, S. 等人, Pharmazie, 55 :83-86 (2000))、和普罗昔番 (proxifan) 衍生物 (Sasse, A. 等人, J. Med. Chem., 43 :3335-3343 (2000)) ; (6) 黑色素浓集激素-1 受体 (MCH1R) 拮抗剂, 如 T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic), 和在 W001/82925、W001/87834、W002/051809、W002/06245、W002/076929、W002/076947、W002/04433、W002/51809、W002/083134、W002/094799、W003/004027、以及日本专利申请 JP13226269、JP2004-139909 中公开的那些 ; (7) MCH2R (黑色素浓集激素 2R) 激动剂 / 拮抗剂 ; (8) NPY1 (神经肽 Y Y1) 拮抗剂, 如 BIBP3226、2-[1-(5-氯-3-异丙氧基羰基氨基苯基)乙基氨基]-6-[2-(5-乙基-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)乙基]-4-吗啉代吡啶、BIB03304、LY-357897、CP-671906、GI-264879A, 和在 USP 6, 001, 836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、W001/85690、W001/85098、W001/85173 和 W001/89528 中公开的那些 ; (9) NPY5 (神经肽 Y Y5) 拮抗剂, 如 L-152, 804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235, 208、FR-226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22, 和在 USP 6, 057, 335, 6, 043, 246, 6, 140, 354, 6, 166, 038, 6, 180, 653, 6, 191, 160, 6, 258, 837, 6, 313, 298, 6, 337, 332, 6, 329, 395, 6, 340, 683, 6, 326, 375, 6, 329, 395, 6, 337, 332, 6, 335, 345, 6, 388, 077, 6, 462, 053, 6, 649, 624, 6, 723, 847, EP0 EP-01010691, EP-01044970, PCT W097/19682, W097/20820, W097/20821, W097/20822, W097/20823, W098/27063, W000/107409, W000/185714, W000/185730, W000/64880, W000/68197, W000/69849, W001/09120, W001/14376, W001/85714, W001/85730, W001/07409, W001/02379, W001/23388, W001/23389, W001/44201, W001/62737, W001/62738, W001/09120, W002/20488, W002/22592, W002/48152, W002/49648, W002/094789, W002/094825, W003/014083, W003/10191, W003/092889, W02004/002986, W02004/031175, 以及 Norman 等人, J. Med. Chem., 43 :4288-4312 (2000) 中公开的那些 ; (10) 瘦素, 如重组人瘦素 (PEG-OB, Hoffman La Roche), 和重组甲硫氨酰基人瘦素 (Amgen) ; (11) 瘦素衍生物, 如在 UPS 5, 552, 524, 5, 552, 523、5, 552, 522、5, 521, 283、PCT W096/23513、W096/23514、W096/23515、W096/23516、W096/23517、W096/23518、W096/23519 和 W096/23520 中公开的那些 ; (12) 阿片样物质拮抗剂, 如纳美芬 (Revex[®])、3-甲氧基纳曲酮、纳洛酮、纳曲酮、和在 W000/21509 中公开的化合物 ; (13) 增食欲素拮抗剂, 如 SB-334867-A, 和在 W001/96302、

W001/68609、W002/51232、W002/51838 和 W003/023561 中公开的化合物；(14)BRS3(蛙皮素受体亚型 3)激动剂,如 [D-Phe6、 β -Ala11、Phe13、Nle14]Bn(6-14)和 [D-Phe6、Phe13]Bn(6-13)丙酰胺,和在 Pept. Sci. 2002Aug ;8(8):461-75 中公开的那些化合物；(15)CCK-A(缩胆囊肽-A)激动剂,如 AR-R15849、GI181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR146131,和在 USP 5,739,106 中公开的化合物；(16)CNTF(睫状神经营养因子)如 GI-181771(Glaxo-SmithKline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、butabindide 和 PD170292 以及 PD149164(Pfizer)；(17)CNTF 衍生物,如阿索开(axokine)(Regeneron),和在 W094/09134、W098/22128 和 W099/43813 中公开的化合物；(18)GHS(生长激素促分泌剂受体)激动剂,如 NN703、海沙瑞林(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429、L-163,255,和在 USP 5,536,716、6,358,951、USP 申请 2002/049196、2002/022637、W001/56592 和 W002/32888 中公开的化合物；(19)5HT_{2c}(5-羟色胺受体 2c)激动剂,如 BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348,和在 USP 3,914,250、W002/36596、W002/48124、W002/10169、W001/66548、W002/44152、W002/51844、W002/40456 和 W002/40457 中公开的化合物；(20)Mc3r(黑素皮质激素-3受体)激动剂；(21)Mc4r(黑素皮质激素-4受体)激动剂,如 CHIR86036(Chiron)、ME-10142 和 ME-10145(Melacure)、PT-141 和 PT-14(Palatin),和在 USP 6,410,548、6,294,534、6,350,760、6,458,790、6,472,398、6,376,509 以及 6,818,658、USP 申请 US2002/0137664、US2003/0236262、US2004/009751、US2004/0092501、W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/74844、W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、W002/059117、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/068387、W002/068388、W002/067869、W003/007949、W003/009847、W004/024720、W004/078716、W004/078717、W004/087159、W004/089307 和 W005/009950 中公开的化合物；(22)单胺再摄取抑制剂,如西布曲明(Meridia[®]/Reductil[®])及其盐,以及在 USP4,746,680、4,806,570、5,436,272、USP 公开 2002/0006964、W001/27068 和 W001/62341 中公开的化合物；(23)5-羟色胺再摄取抑制剂,如右芬氟拉明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林,和在 USP 6,365,633、和 W001/27060、和 W001/162341 中公开的化合物；(24)GLP-I(胰高血糖素样肽-1)激动剂；(25)托吡酯(Topimax[®])；(26)Phytopharm 化合物 57(CP644,673)；(27)ACC2(乙酰辅酶 A 羧化酶-2)抑制剂；(28) β 3(β -肾上腺素能受体-3)激动剂,如 AD9677/TAK677(Dainippon/Takeda)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW427353、曲卡君、Zeneca D7114、SR59119A,和在 USP 申请 5,705,515、USP 5,451,677、W094/18161、W095/29159、W097/46556、W098/04526、W098/32753、W001/74782 和 W002/32897 中公开的化合物；(29)DGAT1(甘油二酯酰基转移酶-1)抑制剂；(30)DGAT2(甘油二酯酰基转移酶-2)抑制剂；(31)FAS(脂肪酸合酶)抑制剂,如浅蓝菌素、C75；(32)PDE(磷酸二酯酶)抑制剂,如茶碱、己酮可可碱、扎普司特、西地那非(sildenafil)、氨力农、米力农、西洛酰胺、咯利普兰和西洛司特(cilomilast)；(33)甲状腺激素- β 激动剂,如 KB-2611(KaroBioBMS),和在 W002/15845 和日本专利申请 JP2000256190 中公开的化合物；(34)UCP-1(未结合蛋白-1)、2 和 3 活化剂,如植烷酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB)、维生素 A 酸,和在 W099/00123 中公开的化合物；(35)酰基-雌激素,

如在 del Mar-Grasa, M. 等人, Obesity Research, 9 :202-209 (2001) 中公开的油酰基 - 雌酮 ; (36) 糖皮质激素拮抗剂 ; (37) 11 β HSD-1 (11- β - 羟基类固醇脱氢酶 1 型) 抑制剂, 如 BVT3498、BVT2733, 和在 W001/90091、W001/90090、W001/90092、USP 6, 730, 690、USP 申请 2004/0133011 中公开的化合物 ; (38) SCD-1 (硬脂酰基 -CoA 脱氢酶 -1) 抑制剂 ; (39) 二肽基肽酶 IV (DP-IV) 抑制剂, 如异亮氨酸噻唑烷、缬氨酸吡咯烷 (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、LAF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444, 和在 USP 6, 699, 871、W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180 和 W003/000181 中公开的化合物 ; (40) 脂肪酶抑制剂, 如奥利司他 (tetrahydro lipstatin) (奥利司他/Xenical[®])、Triton WR1339、RHC80267、泥泊司他汀 (lipstatin)、茶皂素 (teasaponin)、二乙基伞形基 (diethylumbelliferyl) 磷酸酯、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、缬氨内酯 (valilactone)、爱司拉新 (esteracin)、厄比内酯 (ebelactone) A、厄比内酯 B、RHC80267, 和在 W001/77094、USP 4, 598, 089、4, 452, 813、5, 512, 565、5, 391, 571、5, 602, 151、4, 405, 644、4, 189, 438 和 4, 242, 453 中公开的化合物 ; (41) 脂肪酸转运蛋白抑制剂 ; (42) 二羧酸酯转运蛋白抑制剂 ; (43) 葡萄糖转运蛋白抑制剂 ; (44) 磷酸酯转运蛋白抑制剂 ; (45) 黑素皮质激素激动剂, 如美拉诺坦 (melanotan) II, 和在 W099/64002 和 W000/746799 中描述的化合物 ; (46) 黑色素浓集激素拮抗剂, 如在 W001/21577 和 W001/21169 中公开的化合物 ; (47) 甘丙肽 (galanin) 拮抗剂 ; (48) CCK 激动剂 ; (49) 促肾上腺皮质激素释放激素激动剂 ; 和 (50) 磷酸二酯酶 -3B (PDE3B) 抑制剂 ; (51) 5HT-2 激动剂 ; (52) 组胺受体 -3 (H3) 调节剂 ; (53) β - 羟基类固醇脱氢酶 -1 抑制剂 (β -HSD-1) ; (54) 抗肥胖症 5- 羟色胺能药物, 如芬氟拉明、右芬氟拉明、芬特明和西布曲明 ; (55) 肽 YY、PYY 3-36、肽 YY 类似物、衍生物和片段, 如 BIM-43073D、BIM-43004C (Olitvak, D. A. 等人, Dig. Dis. Sci. 44(3) :643-48 (1999)), 和在 US 5, 026, 685、US 5, 604, 203、US 5, 574, 010、US 5, 696, 093、US 5, 936, 092、US 6, 046, 162、US 6, 046, 167、US 6, 093, 692、US 6, 225, 445、U. S. 5, 604, 203、US 4, 002, 531、US 4, 179, 337、US 5, 122, 614、US 5, 349, 052、US 5, 552, 520、US 6, 127, 355、WO 95/06058、WO 98/32466、WO 03/026591、W003/057235、WO 03/027637 和 WO 2004/066966 中公开的化合物, 所述文献作为参考被并入本文 ; (56) 神经肽 Y2 (NPY2) 受体激动剂, 如 NPY3-36、N 乙酰基 [Leu (28, 31)] NPY 24-36、TASP-V、和 环 -(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY ; (57) 神经肽 Y4 (NPY4) 激动剂, 如在 Batterham 等人, J. Clin. Endocrinol. Metab. 88 :3989-3992 (2003) 中所述的胰腺肽 (PP), 和其它 Y4 激动剂, 如 1229U91 ; (58) 环 - 加氧酶 -2 抑制剂, 如依他昔布、塞来昔布、伐地昔布、帕莱昔布、鲁米昔布、BMS347070、泰来昔布、或 JTE522、ABT963、CS502 和 GW406381, 及其药学上可接受的盐 ; (59) 阿米雷司 ; (60) amphechloral ; (61) 苯丙胺 ; (62) 苄非他明 ; (63) 对氯苯丁胺 ; (64) 氯苄雷司 ; (65) 氯福雷司 ; (66) 氯氨雷司 ; (67) 氯特胺 ; (68) cyclexedrine ; (69) 右旋苯异丙胺 ; (70) diphemethoxidine ; (71) N- 乙基苯丙胺 ; (72) 芬布酯 ; (73) 非尼雷司 ; (74) 芬普雷司 ; (75) 氟多雷司 ; (76) 氟氨雷司 ; (77) 糠基甲基苯丙胺 ; (78) 左苯丙胺 ; (79) 左法哌酯 ; (80) 美芬雷司 ; (81) 甲胺苯丙酮 ; (82) 脱氧麻黄碱 ; (83) 去甲伪麻黄碱 ; (84) 喷托雷司 ; (85) 苯甲曲秦 ; (86) 芬美曲秦 ; (87) 匹西雷司 ; (88) 唑尼沙胺, 和 (89) 神经激肽 -1 受体拮抗剂 (NK-1 拮抗剂), 例如, 在以下文献中

公开的化合物:U.S. 专利 5,162,339,5,232,929,5,242,930,5,373,003,5,387,595,5,459,270,5,494,926,5,496,833,和 5,637,699;PCT 国际专利公布 Nos.WO 90/05525,90/05729,91/09844,91/18899,92/01688,92/06079,92/12151,92/15585,92/17449,92/20661,92/20676,92/21677,92/22569,93/00330,93/00331,93/01159,93/01165,93/01169,93/01170,93/06099,93/09116,93/10073,93/14084,93/14113,93/18023,93/19064,93/21155,93/21181,93/23380,93/24465,94/00440,94/01402,94/02461,94/02595,94/03429,94/03445,94/04494,94/04496,94/05625,94/07843,94/08997,94/10165,94/10167,94/10168,94/10170,94/11368,94/13639,94/13663,94/14767,94/15903,94/19320,94/19323,94/20500,94/26735,94/26740,94/29309,95/02595,95/04040,95/04042,95/06645,95/07886,95/07908,95/08549,95/11880,95/14017,95/15311,95/16679,95/17382,95/18124,95/18129,95/19344,95/20575,95/21819,95/22525,95/23798,95/26338,95/28418,95/30674,95/30687,95/33744,96/05181,96/05193,96/05203,96/06094,96/07649,96/10562,96/16939,96/18643,96/20197,96/21661,96/29304,96/29317,96/29326,96/29328,96/31214,96/32385,96/37489,97/01553,97/01554,97/03066,97/08144,97/14671,97/17362,97/18206,97/19084,97/19942,97/21702,和 97/49710;90)Qnexa;和 (91) 丁氨苯丙酮;和

[0370] (e) (1) 高血糖素受体拮抗剂;(2)G 蛋白受体拮抗剂-40(GPR-40),也称 SNORF 55 例如 BG 700,和 WO 04/041266,04/022551,03/099793 中公开的那些;(3)G 蛋白受体拮抗剂-119(GPR119,也称 RUP3;SNORF25)-例如 RUP3,HGPRBMY26,PFI 007,SNORF 25;(4)G 蛋白受体拮抗剂 131;(5)选择性过氧化物酶体增殖子活化剂受体调节剂(SPPARMS,也称 PPAR γ 调节剂)-例如 T131(Amgen),FK614(Fujisawa),netoglitazone,和 metaglidasen;(6)胃泌酸调节素;(7)SGLT 抑制剂(钠依赖性葡萄糖转运子抑制剂)-例如 AVE 2268,KGT 1251,T1095/RWJ394718。

[0371] 本发明的药剂可与非药物疗法如运动疗法、饮食疗法以及放射疗法组合使用。

[0372] 本发明的化合物和组合在一起的组合物有效用于治疗 and 预防糖尿病。如本文中使用的术语“糖尿病”包括胰岛素依赖型糖尿病(即,又名 IDDM,1 型糖尿病)和胰岛素非依赖性糖尿病(即,又名 NIDDM,2 型糖尿病)。

[0373] 糖尿病的特征在于空腹血糖水平大于或等于 126mg/dl。糖尿病受试者具有的空腹血糖水平大于或等于 126mg/dl。前驱糖尿病的特征在于大于或等于 110mg/dl 且小于 126mg/dl 的变弱的空腹血糖(FPG)水平;或者变弱的葡糖耐量;或胰岛素抵抗。前驱糖尿病受试者是这样的受试者,其具有变弱的空腹葡萄糖(大于或等于 110mg/dl 且小于 126mg/dl 的空腹血糖(FPG)水平);或变弱的葡糖耐量(2 小时血浆葡萄糖水平 $\geq$ 140mg/dl 和 $<$ 200mg/dl);或胰岛素抵抗,导致发展成糖尿病的风险增加。

[0374] 本发明的化合物和组合物可用于治疗 1 型糖尿病与 2 型糖尿病。所述化合物和组合物特别可用于治疗 2 型糖尿病。本发明的化合物与组合物特别可用于治疗和/或预防前驱糖尿病。另外,本发明的化合物与组合物特别可用于治疗和/或预防妊娠糖尿病。

[0375] 糖尿病的治疗是指给药本发明的化合物或组合以治疗糖尿病受试者。糖尿病治疗的一种结果是降低增加的血浆葡萄糖浓度。糖尿病治疗的另一个结果是降低增加的胰岛素浓度。糖尿病治疗的另一个结果是降低增加的血液甘油三酯浓度。糖尿病治疗的另一个结

果是增加胰岛素敏感性。糖尿病治疗的另一个结果可增强患有葡萄糖不耐性受试者中的葡萄糖耐受性。糖尿病治疗的另一个结果是降低胰岛素抵抗。糖尿病治疗的另一个结果是降低血浆胰岛素水平。糖尿病治疗的另一个结果是改善特别是 2 型糖尿病中的低糖 (glycemic) 控制。治疗的又一个结果是增加肝脏胰岛素敏感性。

[0376] 糖尿病,特别是与肥胖症有关的糖尿病的预防,是指给药本发明的组合物或组合以预防或治疗有需要的受试者中糖尿病的发病。需要预防糖尿病的受试者为前驱糖尿病受试者。

[0377] 如本文中使用的术语“高血压”包括特发性或原发性高血压,其中病因未知或者其中高血压的起因大于一种,如在心脏和血管两方面的改变所引起的;和其中病因已知的继发性高血压。继发性高血压的病因包括但不限于肥胖症;肾病;激素病;某些药物的使用,如口服避孕药、皮质类固醇、环孢子菌素等的使用。术语“高血压”包括其中收缩压和舒张压水平都升高的高血压,和单独的收缩期高血压(其中仅收缩压增高到大于或等于 140mm Hg,而舒张压低于 90mm Hg)。治疗的一种结果是降低高血压受试者的血压。

[0378] 脂质异常血症或脂类代谢病症包括多种以一种或多种脂质(即胆固醇与甘油三酯)、和/或载脂蛋白(即载脂蛋白 A、B、C 与 E)、和/或脂蛋白(即由脂质与允许脂质在血液中循环的载脂蛋白如 LDL、VLDL 与 DDL 形成的大分子复合物)的浓度异常为特征的病况。脂质异常血症包括致动脉粥样化脂质异常血症。高脂血症与脂质、LDL 与 VLDL 胆固醇和/或甘油三酯的浓度异常高有关。脂质异常血症(包括高脂血症)治疗的一种结果是降低增加的 LDL 胆固醇浓度。治疗的另一种结果是增加 HDL 胆固醇的低浓度。治疗的另一种结果是降低极低密度脂蛋白(VLDL)和/或低密度 LDL。

[0379] 术语“新陈代谢综合症”,又名综合症 X,在 the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(ATP-III). E. S. Ford 等人, JAMA, 卷 287(3), 2002 年 1 月 16 日, p 356-359 中定义。简短地讲,如果某人具有以下三种或多种症状则认为其患有新陈代谢综合症:腹部肥胖、高甘油三酯血症、低 HDL 胆固醇、高血压和高的空腹血糖。这些标准以 ATP-III 进行定义。

[0380] 如本文中使用的术语“肥胖症”是一种存在过量体脂肪的病况,并且包括内脏肥胖症。肥胖症的工作定义基于体重指数(BMI),其以每平方米体重(kg/m^2)计算。“肥胖症”是指其它方面健康的受试者具有的体重指数(BMI)大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病况,或者是指患至少一种共患疾病的受试者具有的 BMI 大于或等于 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 的病况。“肥胖受试者”是体重指数(BMI)大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的其它方面健康的受试者,或者是指 BMI 大于或等于 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 的患至少一种共患疾病的受试者。“处在肥胖症风险下的受试者”是 BMI 为 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 到小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的非健康受试者,或 BMI 为 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 到小于 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 的患至少一种共患疾病的受试者。

[0381] 与肥胖症有关的高风险在亚洲比在欧洲和美洲在较低体重指数(BMI)更多发生。在亚洲国家,包括日本,“肥胖症”是指患至少一种由肥胖症诱导的或与肥胖症有关的共患疾病(其要求体重减轻或者其通过体重减轻得以改善)的受试者具有的 BMI 大于或等于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。在亚太地区,“处在肥胖症风险下的受试者”是 BMI 大于 $23\text{kg}/\text{m}^2$ 到小于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 的受试者。

[0382] 如本文中使用的,术语“肥胖症”包括以上全部肥胖症的定义。

[0383] 由肥胖症诱导的或与肥胖症有关的共患疾病包括但不限于糖尿病、葡糖耐量变弱、胰岛素抵抗综合症、脂质异常血症、高血压、血尿酸过多、痛风、冠状动脉病、心肌梗死、心绞痛、睡眠呼吸暂停综合征、匹克威克综合症、脂肪肝;脑梗死、脑血栓形成、暂时性缺血性发作、整形外科疾病、关节炎变形性骨炎、腰痛、月经病和不育症。特别地,共患疾病包括:高血压、高脂血症、脂质异常血症、葡萄糖不耐性、心血管疾病、睡眠呼吸暂停、糖尿病和其它肥胖症相关疾病。

[0384] 肥胖症和肥胖症相关病症的治疗是指给药本发明的化合物或组合以降低或维持肥胖受试者的体重。治疗的一种结果可以是相对于给药本发明的化合物或组合之前不久的肥胖受试者的体重降低肥胖受试者的体重。治疗的另一个结果可以是降低体脂肪,包括降低内脏体脂肪。治疗的另一个结果可以是预防体重增加。治疗的另一个结果可以是防止体重由于先前饮食、运动或药物疗法所致的减轻的恢复。治疗的另一个结果可以是降低肥胖症相关疾病的发生和/或严重程度。治疗可适当地引起受试者的食物或热量摄入减少,包括总的食物摄入减少,或饮食中的特定组分如碳水化合物或脂肪的摄入减少;和/或抑制营养吸收;和/或抑制代谢速率的降低。治疗还可引起代谢速率的改变,如代谢速率增加,而非或者另外抑制代谢速率的降低;和/或使得通常由于体重减轻所致的新陈代谢抗力最小化。

[0385] 肥胖症和肥胖症相关病症的预防是指给药本发明的化合物或组合以降低或维持处在肥胖症风险下的受试者的体重。预防的一种结果可以是相对于在给药本发明的化合物或组合之前不久的处在肥胖症风险下的受试者的体重降低该处在肥胖症风险下的受试者的体重。预防的另一个结果可以是防止先前由于饮食、运动或药物疗法所致的体重减轻的体重恢复。预防的另一个结果可以是如果在处在肥胖症风险下的受试者的肥胖症发病之前进行治疗可以防止肥胖症发生。预防的另一个结果可以是如果在处在肥胖症风险下的受试者的肥胖症发病之前进行治疗可以降低肥胖症相关病症的发生和/或严重程度。另外,如果治疗在已经肥胖的受试者中开始,则这种治疗可防止诸如但不限于以下的肥胖症相关病症的发生、进展或严重程度:动脉硬化、2型糖尿病、多囊卵巢病、心血管疾病、骨关节炎、皮肤病、高血压、胰岛素抵抗、高胆固醇血症、高甘油三酯血症与胆结石。

[0386] 本发明更具体地参考以下所论及的实施例和参考例描述,其然而不限制本发明。

[0387] 实施例中的薄层色谱法中,二氧化硅 $\text{gel}_{60}\text{F}_{254}$ (默克公司) 用作板;UV 检测器用于探测。在柱硅胶中,采用 Wakogel™C-300 或 C-200 (WakoJun-yaku), FLASH+ 试剂盒 (Biotage) 或 Chromatorex (FUJI SILYSIACHEMICAL)。在高效分配液色谱法中,使用 ODS (C18) 填料。MS 谱通过电喷射电离 (ESI) 测定,使用 Micromass ZQ2000 (Waters)。核磁共振谱术中,使用二甲基亚砷作为氘化二甲基亚砷溶液中内标,或使用四甲基硅烷作为氘化氯仿溶液中内标。对此,使用 JNM-AL400 (JEOL), Mercury400 (400MHz;Varian) 或 Inova400 (400MHz;Varian) 的分光光度计,总的 δ 值显示为 ppm。

[0388] NMR 中的缩写具有以下含义:s:单峰;d:双峰;dd:双重双峰;t:三重峰;dt:双重三重峰;q:四重峰;m:多重峰;br:宽的;br m:宽的多重峰;J:耦合常数;Hz:赫兹;DMSO- d_6 :氘化二甲基亚砷;和 CDCl_3 :氘化氯仿。

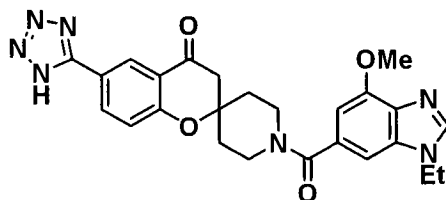
[0389] 实施例中的缩写具有以下意义:aq:含水;HOBT:1-羟基苯并三唑水合物;NMP:

N-甲基吡咯烷酮;WSC:1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺;DMF:二甲基甲酰胺;Et:乙基;Et₂O:二乙醚;Et₃N:三乙胺;EtOAc:乙酸乙酯;EDCI:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;TEA:三乙胺;g:克;HCl:盐酸;Hex:己烷;kg:千克;l或L:升;ml或mL:毫升;mg:毫克;MeOH:甲醇;N:当量;NMO:N-甲基吗啉N-氧化物;TPAP:过钨酸四丙基铵;THF:四氢呋喃;TFA:三氟乙酸;Tf₂O:三氟甲烷磺酸酐;CHCl₃:氯仿;μL:微升;r. t.:室温;sat:饱和;Me:甲基;EtOH:乙醇;BuOH:丁醇;EtI:乙基碘;MeI:甲基碘;Ts:甲苯磺酸盐;AcOK:乙酸钾;AcOEt:乙酸乙酯;h:小时;min:分钟;dil:稀释;DMAP:4-二甲基氨基吡啶;Boc:叔丁氧基;TBSCl:叔丁基二甲基甲硅烷基氯;ODS:十八烷基硅(octadecylsilica);mol:摩尔;和DPPF或dppf:1,1'-双(二苯基-膦基)二茂铁。

[0390] 实施例 1

[0391] 1-[(1-乙基-4-甲氧基-1H-苯并咪唑-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0392]

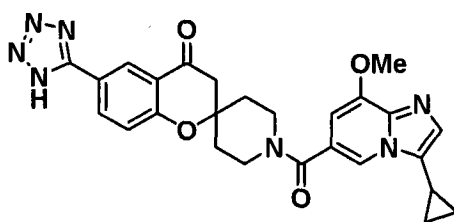


[0393] 3-乙基-7-甲氧基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯(182mg,0.523毫摩尔)的TFA盐溶解于THF(3ml)和MeOH(3ml),向其中添加5N氢氧化钠水溶液(0.52毫升,2.62毫摩尔)和在室温搅拌2小时且在60摄氏度1小时。其被冷却至室温,然后向其中添加5N盐酸(0.55毫升,2.75毫升),在减压下蒸发溶剂,其与甲醇共沸两次和与甲苯共沸一次以获得白色固体。该材料溶解于DMF(4mL)和水(1mL),向其中添加6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐(202mg,0.628毫摩尔),三乙胺(0.21毫升,1.57毫摩尔),HOBT(106mg,0.785毫摩尔)和EDCI·HCl(151mg,0.785毫摩尔)。在90摄氏度搅拌反应混合物2小时,然后冷却至室温,向其中添加水。沉淀物固体通过过滤收集,在减压下干燥以获得预期化合物,为白色固体。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:8.42(1H,d,J=2.2Hz),8.24(1H,dd,J=8.8,2.2Hz),8.21(1H,s),7.33(1H,d,J=8.8Hz),7.26(1H,s),6.73(1H,s),4.50-3.25(4H,m),4.26(2H,q,J=7.2Hz),3.95(3H,s),2.98(2H,s),2.15-1.75(4H,m),1.38(3H,t,J=7.2Hz);MS[M+H]⁺=488。

[0394] 实施例 2

[0395] 1'-[(3-环丙基-8-甲氧基咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0396]



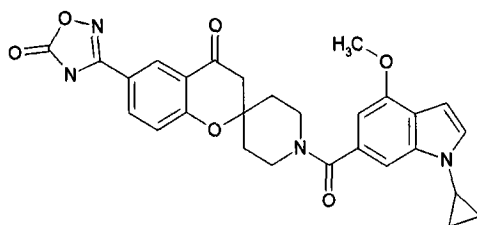
[0397] 3-环丙基-8-甲氧基咪唑[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲基酯(30mg,0.122毫摩尔)溶

解于 THF (1.5 毫升) 和 MeOH (1.5 毫升), 添加 5N 氢氧化钠水溶液 (0.12 毫升, 0.609 毫摩尔), 然后在 60 摄氏度搅拌 2 小时。其被冷却至室温, 添加 5N 盐酸 (0.12 毫升, 0.609 毫摩尔), 在减压下浓缩, 然后与甲苯共沸。将残余物溶解在 DMF (2mL) 和水 (0.5 毫升) 中, 向其中添加 6-(1H-四唑-5-基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' -哌啶]-4-酮盐酸盐 (47mg, 0.146 毫摩尔), 三乙胺 (0.026 毫升, 0.183 毫摩尔), HOBT (25mg, 0.183 毫摩尔) 和 EDCI HCl (35mg, 0.183 毫摩尔)。在 90 摄氏度搅拌反应混合物 2 小时, 然后冷却至室温, 向其中添加水。沉淀物固体通过过滤收集, 在减压下干燥以获得预期化合物, 为白色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.42 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.19 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.30 (1H, s), 6.68 (1H, s), 4.50-3.20 (5H, m), 3.95 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.10-1.80 (4H, m), 1.03-0.96 (2H, m), 0.69-0.64 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 500。

[0398] 实施例 3

[0399] 1'-[1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基]羧基]-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0400]

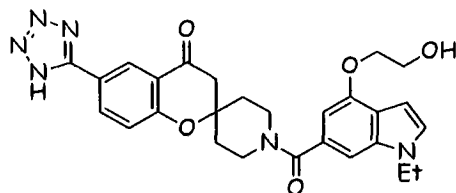


[0401] Et₃N (58 微升), HOBT (32 毫克) 和 WSC (40 毫克) 被添加到 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸 (40 毫克) 和 6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' -哌啶]-4-酮盐酸盐 (70mg) 在 DMF (4mL) 中的溶液, 在室温搅拌过夜。水被添加到该反应混合物, 形成的固体通过过滤收集。用水和醚充分地洗涤固体。其在减压下干燥以获得标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.91 (1H, brs), 8.20 (1H, d, J = 4.0Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.0, 4.0Hz), 7.36-7.26 (2H, m), 7.22 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 4.0Hz), 4.20-4.00 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.46-3.40 (1H, m), 3.40-3.20 (3H, m), 2.89 (2H, s), 2.06-1.77 (4H, m), 1.07-1.03 (2H, m), 0.94-0.90 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 515。

[0402] 实施例 4

[0403] 1'-[1-乙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-基]羧基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0404]



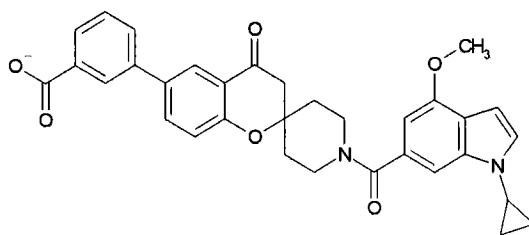
[0405] EDCI · HCl (212 毫克), HOBT · H₂O (169 毫克) 和 6-(1H-四唑-5-基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' -哌啶]-4-酮盐酸盐 (170 毫克 / 0.53 毫摩尔) 以这样的顺序在室温添加到 1-乙基-4-(2-羟基乙基) 吡啶-6-羧酸 (110 毫克 / 0.442 毫摩尔) 在 DMF (1.0 毫升), 吡啶 (1.0 毫升) 和 H₂O (0.5 毫升) 的溶液中。在室温搅拌反应混合物过夜, 然后在减压下

浓缩。 CHCl_3 (5mL) 被添加到残余物, 搅拌 10 分钟, 过滤除去不溶性物质。浓缩滤液, 然后溶于 DMSO, 和通过反相 HPLC 纯化以获得预期化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400Mz, DMSO-d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 8.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3\text{Hz}$), 7.35-7.31 (2H, m), 7.16 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.20-4.12 (4H, m), 3.68 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.44-3.27 (3H, m), 2.99 (2H, s), 1.97 (2H, br s), 1.85-1.77 (2H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.08 (2H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 517$ 。

[0406] 实施例 5

[0407] 3-{1' -[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}苯甲酸钠

[0408]



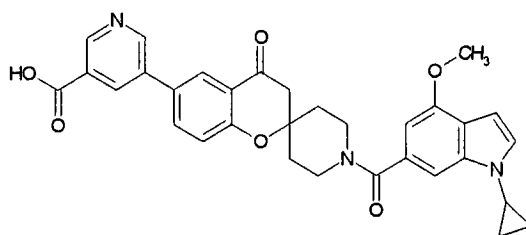
Na^+

[0409] N, N' - 羰基二咪唑 (130mg) 和三乙胺 (0.446 毫升) 被添加到 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸 (185 毫克) 在 DMF (4mL) 的溶液中, 在 70 摄氏度搅拌 7 小时。向该反应混合物添加 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基) 苯甲酸盐 (374 毫克), 其在该温度进一步搅拌 16 小时。1N 盐酸和水被添加到反应混合物, 形成的固体通过过滤收集。所得的固体从甲醇再结晶, 和通过硅胶柱色谱法 (氯仿 / 甲醇) 纯化以获得 3-{1' -[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}苯甲酸。其悬浮于水 (5mL), 和向其中添加 1N 氢氧化钠水溶液 (0.762 毫升) 且在室温搅拌 30 分钟。该溶液通过 ODS 反相柱色谱法 (水 / 甲醇) 纯化以获得预期化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.11-8.09 (1H, m), 7.96-7.93 (1H, m), 7.90 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.83-7.79 (1H, m), 7.56-7.50 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, s), 6.41-6.39 (1H, m), 4.45-4.11 (1H, br m), 3.86 (3H, s), 3.86-3.55 (1H, br m), 3.52-3.22 (3H, m), 2.93 (2H, s), 2.17-1.64 (4H, br m), 1.11-1.00 (2H, m), 0.96-0.88 (2H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{Na}]^+ = 573$ 。

[0410] 实施例 6

[0411] 5-{1' -[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸

[0412]

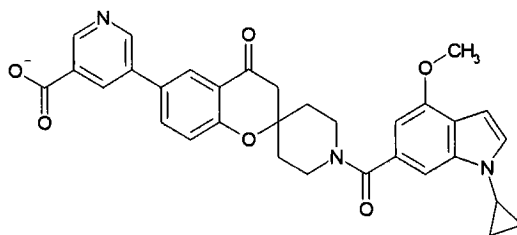


[0413] N, N' - 羰基二咪唑 (130mg) 和三乙胺 (0.446 毫升) 被添加到 1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 羧酸 (185 毫克) 在 DMF (4mL) 的溶液中, 在 70 摄氏度搅拌 20 小时。向该反应混合物添加 5-(4- 氧代 - 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基) 烟酸盐 (370 毫克), 其在该温度进一步搅拌 6 小时。1N 盐酸和水被添加到该反应混合物, 形成的固体通过过滤收集。固体通过硅胶柱色谱法 (氯仿 / 甲醇) 纯化以获得预期化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.04-9.00 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.06-8.00 (2H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 6.58 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 3.2Hz), 4.47-4.01 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.79-3.09 (4H, m), 2.96 (2H, s), 2.15-1.71 (4H, m), 1.09-1.01 (2H, m), 0.96-0.89 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 552。

[0414] 实施例 7

[0415] 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基} 烟酸钠盐

[0416]



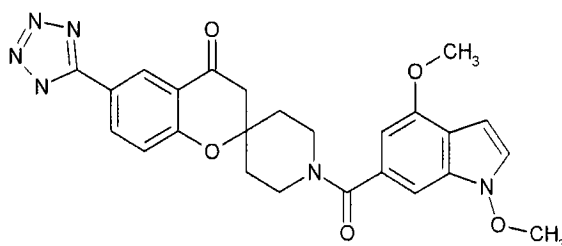
Na⁺

[0417] 5-{1' -[(1- 环丙基 -4- 甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基) 羰基]-4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基} 烟酸 (434 毫克) 悬浮于水 (5mL), 向其中添加 1N 氢氧化钠水溶液 (0.865 毫升) 和在室温搅拌 1 小时。该溶液通过 ODS 反相柱色谱法 (水 / 甲醇, 梯度) 纯化以获得预期化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.90 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.29-8.27 (1H, m), 7.99-7.94 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.25-7.22 (2H, m), 6.59 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 3.2Hz), 4.49-4.04 (1H, br m), 3.87 (3H, s), 3.82-3.58 (1H, br m), 3.51-3.28 (3H, m), 2.95 (2H, s), 2.13-1.90 (2H, br m), 1.88-1.75 (2H, br m), 1.09-1.02 (2H, m), 0.95-0.90 (2H, m); MS [M+Na]⁺ = 574。

[0418] 实施例 8

[0419] 1' -{[1,4- 二甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 基] 羰基}-6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮

[0420]

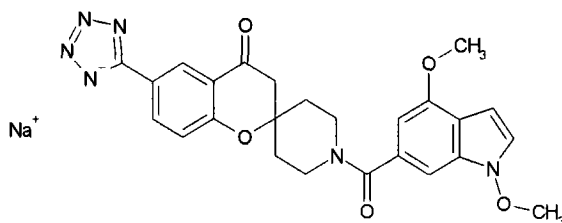


[0421] 三乙胺 (310 μ L) 和水 (1.5 毫升) 被添加到 1,4-二甲氧基-1H-吡唑-6-羧酸 (300 毫克), 6-(1H-四唑-5-基) 螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐 (478 毫克), WSC (311 毫克) 和 HOBT (249 毫克) 在 DMF (6 毫升) 中的溶液, 和在 90 摄氏度搅拌 30 分钟。在室温向其中添加水, 由此获得白色沉淀物。这在减压下干燥, 用甲醇和二乙醚混合溶剂洗涤, 和再次在减压下干燥以获得以上所述的化合物, 为无色的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.41 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.34-4.18 (1H, br m), 4.05 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.73-3.14 (3H, br m), 2.98 (2H, s), 2.15-1.76 (4H, br m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 489$ 。

[0422] 实施例 9

[0423] 1'-[1,4-二甲氧基-1H-吡唑-6-基]羧基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮钠盐

[0424]

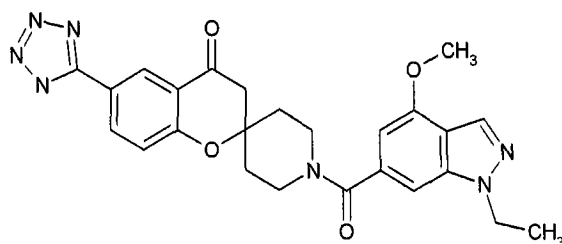


[0425] 1N 氢氧化钠水溶液 (495 μ l) 被添加到实施例 8 中获得的游离化合物 (220 毫克) 的水溶液 (8 ml), 在室温搅拌 30 分钟。接下来, 使用 Sep-Pak[®] 料筒 (Waters), 其被纯化以获得作为无色的无定形物的标题化合物钠盐。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.30 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.12-7.08 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 3.4, 0.7$ Hz), 4.30-4.18 (1H, br m), 4.05 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.69-3.25 (3H, br m), 2.90 (2H, s), 2.10-1.71 (4H, br m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 489$ 。

[0426] 实施例 10

[0427] 1'-[(1-乙基-4-甲氧基-1H-吡唑-6-基)羧基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0428]



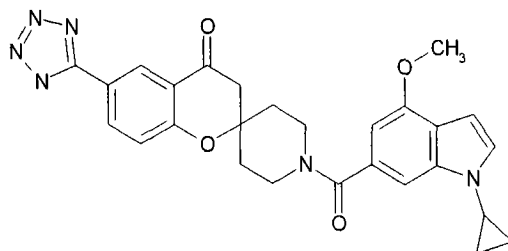
[0429] 以和实施例 2 中同样的方式, 但是使用 1-乙基-4-甲氧基-1H-吡唑-6-羧酸

代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸,获得为无色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.24(1H, dd, $J = 8.7, 2.3\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.29(1H, s), 6.55(1H, s), 4.41(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.36-4.23(1H, br m), 3.93(3H, s), 3.59-3.19(3H, br m), 2.99(2H, s), 2.13-1.78(4H, br m), 1.36(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 488$ 。

[0430] 实施例 11

[0431] 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0432]

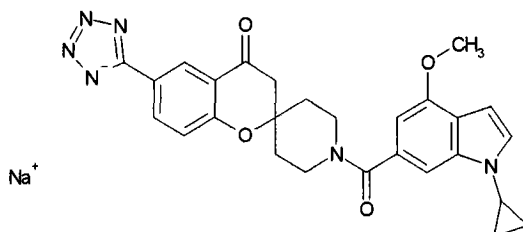


[0433] 以和实施例 8 中同样的方式,但是使用 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸,获得为无色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.24(1H, dd, $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 6.58(1H, s), 6.40(1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 4.47-4.10(1H, br m), 3.87(3H, s), 3.79-3.21(4H, br m), 2.99(2H, s), 2.14-1.73(4H, br m), 1.08-0.90(4H, br m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$ 。

[0434] 实施例 12

[0435] 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮钠盐

[0436]

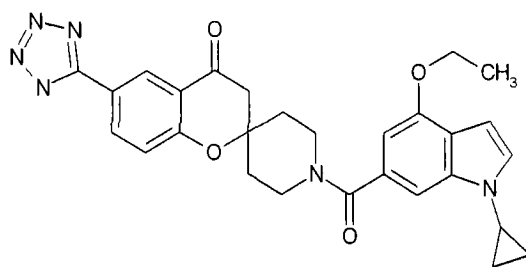


[0437] 以和实施例 9 中同样的方法,从实施例 11 的化合物(330 毫克)获得作为无色的无定形物的预期化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.15(1H, dd, $J = 8.5, 2.2\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.24-7.21(1H, br m), 7.10(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.59(1H, s), 6.39(1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 4.37-4.19(1H, br m), 3.87(3H, s), 3.75-3.25(4H, br m), 2.90(2H, s), 2.10-1.74(4H, br m), 1.08-0.90(4H, br m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$ 。

[0438] 实施例 13

[0439] 1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0440]

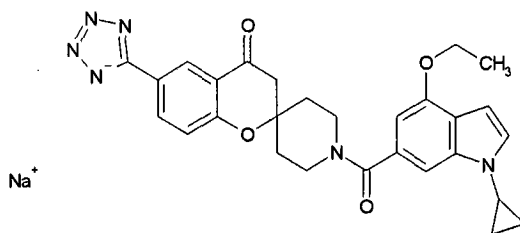


[0441] 以和实施例 8 中同样的方式但是使用 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡唑-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡唑-6-羧酸, 获得为无色固体的标题化合物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.42(1H, s), 8.23(1H, d, J = 8.8Hz), 7.34(1H, d, J = 8.8Hz), 7.29-7.27(1H, m), 7.21(1H, s), 6.56(1H, s), 6.38(1H, s), 4.33-4.14(1H, br m), 4.15(2H, q, J = 7.2Hz), 3.89-3.17(4H, br m), 2.99(2H, s), 2.12-1.78(4H, br m), 1.38(3H, t, J = 7.2Hz), 1.09-0.88(4H, br m); MS[M+H]⁺ = 513。

[0442] 实施例 14

[0443] 1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡唑-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮钠盐

[0444]

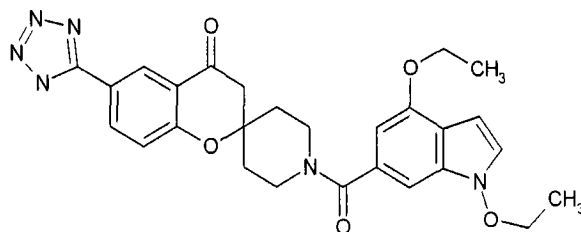


[0445] 以和实施例 9 中同样的方法, 从实施例 13 的化合物 (316 毫克) 获得作为无色的无定形物的预期化合物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.30(1H, d, J = 2.0Hz), 8.15(1H, dd, J = 8.5, 2.0Hz), 7.27(1H, d, J = 3.2Hz), 7.21(1H, dd, J = 0.7, 0.7Hz), 7.10(1H, d, J = 8.5Hz), 6.57(1H, d, J = 0.7Hz), 6.38(1H, dd, J = 3.2, 0.7Hz), 4.36-4.28(1H, br m), 4.15(2H, q, J = 7.0Hz), 3.79-3.27(4H, br m), 2.90(2H, s), 2.13-1.71(4H, br m), 1.38(3H, t, J = 7.0Hz), 1.10-0.90(4H, br m); MS[M+H]⁺ = 513。

[0446] 实施例 15

[0447] 1'-[(1,4-二乙氧基-1H-吡唑-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0448]



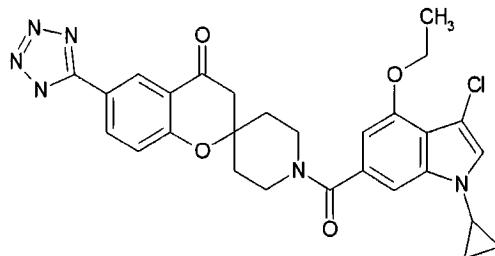
[0449] 以和实施例 8 中同样的方式但是使用 1,4-二乙氧基-1H-吡唑-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡唑-6-羧酸获得为无色固体的预期化合物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.42(1H, d, J = 2.4Hz), 8.23(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 7.59(1H, d, J = 3.4Hz), 7.33(1H, d, J = 8.7Hz), 7.07(1H, dd, J = 0.8, 0.8Hz), 6.55(1H, d, J = 0.8Hz), 6.35(1H, dd, J

= 3.4, 0.8 Hz), 4.37-4.03 (1H, br m), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.75-3.21 (3H, br m), 2.98 (2H, s), 2.12-1.75 (4H, br m), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz); MS[M+H]⁺ = 517。

[0450] 实施例 16

[0451] 1'-[(3-氯-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0452]

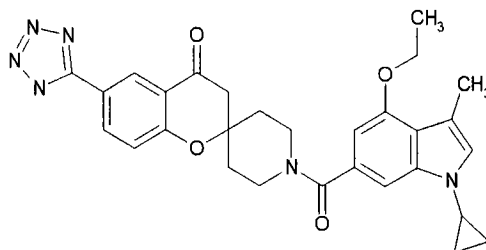


[0453] 以和实施例 8 中同样的方式但是使用 3-氯-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸获得为无色固体的预期化合物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.43 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.59 (1H, s), 4.35-4.17 (1H, br m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.74-3.19 (4H, br m), 2.99 (2H, s), 2.16-1.72 (4H, br m), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.08-0.91 (4H, br m); MS[M+H]⁺ = 547。

[0454] 实施例 17

[0455] 1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0456]

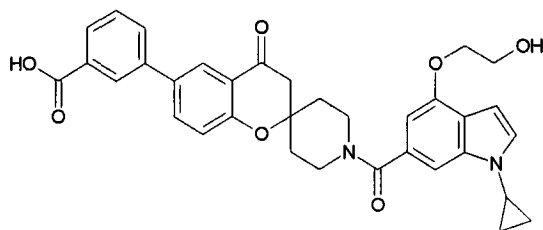


[0457] 以和实施例 8 中同样的方式但是使用 1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸获得为无色固体的预期化合物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.48 (1H, s), 4.30-4.14 (1H, br m), 4.08 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.79-3.13 (4H, br m), 2.98 (2H, s), 2.33 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.08-1.74 (4H, br m), 1.37 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.03-0.98 (2H, m), 0.89-0.84 (2H, m); MS[M+H]⁺ = 527。

[0458] 实施例 18

[0459] 3-(1'-[(1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸

[0460]

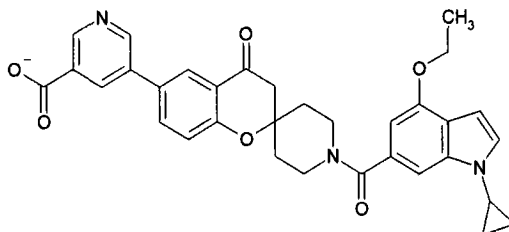


[0461] 三乙胺 (164 μ l) 被添加到 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸 (166 毫克), 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基) 苯甲酸甲酯盐酸盐 (124 毫克), EDCI $\cdot$ HCl (124 毫克) 和 HOBT (99 毫克) 在 DMF (4mL) 中的溶液, 和在 60 摄氏度搅拌 1 小时。接下来, 该混合物用乙酸乙酯在室温稀释, 用含水 1N 盐酸溶液, 饱和碳酸氢钠水, 水和饱和盐水以该顺序洗涤, 和用硫酸钠干燥。过滤和浓缩后, 混合物通过硅胶柱 (Biotage) 纯化以获得预期化合物的酯。5N 氢氧化钠水溶液 (240 μ l) 被添加到酯衍生物 (380 毫克) 的甲醇溶液 (10 毫升), 在 60 摄氏度搅拌 4 小时。接下来, 在室温向其中添加 5N 盐酸水溶液 (250 μ l), 用氯仿和甲醇混合溶剂提取, 用硫酸钠干燥。过滤和浓缩后, 残余物使用乙酸乙酯和己烷的混合溶剂结晶, 获得上述化合物, 为无色晶体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.13 (1H, s), 7.98-7.95 (2H, m), 7.93-7.87 (2H, br m), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 8.2Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.25-7.21 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.42 (1H, d, J = 3.2Hz), 4.90-4.82 (1H, br m), 4.33-4.17 (1H, br m), 4.11 (2H, t, J = 5.1Hz), 3.79-3.74 (2H, br m), 3.51-3.24 (4H, br m), 2.95 (2H, s), 2.10-1.74 (4H, br m), 1.08-1.02 (2H, m), 0.95-0.90 (2H, m); MS $[M+H]^+ = 581$ 。

[0462] 实施例 19

[0463] 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基} 烟酸钠盐

[0464]



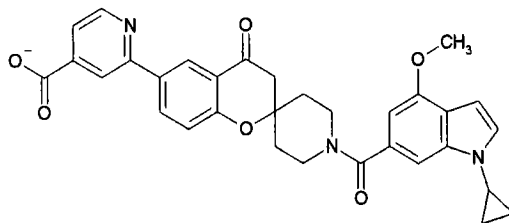
Na⁺

[0465] 根据实施例 18 和 9 的方法获得作为无色的无定形物的预期化合物, 但是使用 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸, 和使用 5-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基) 烟酸甲酯盐酸盐代替 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基) 苯甲酸甲酯盐酸盐。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.90 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.7Hz), 7.99-7.95 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.25-7.20 (2H, m), 6.57 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 3.2Hz), 4.35-4.20 (1H, br m), 4.15 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.75-3.26 (4H, br m), 2.95 (2H, s), 2.11-1.74 (4H, br m), 1.38 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.08-1.02 (2H, m), 0.95-0.89 (2H, m); MS $[M+H]^+ = 566$ 。

[0466] 实施例 20

[0467] 2-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}异烟酸钠盐

[0468]



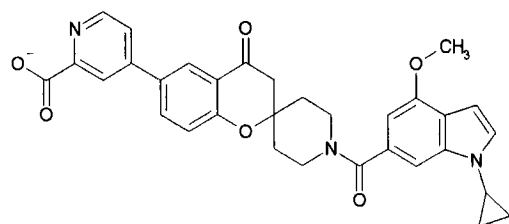
Na⁺

[0469] 根据实施例 18 和实施例 9 的方法获得作为无色的无定形物的预期化合物,但是使用 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸,和使用 2-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)异烟酸甲酯盐酸盐代替 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯盐酸盐。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.54(1H, d, J = 4.9Hz), 8.41(1H, d, J = 2.2Hz), 8.30(1H, dd, J = 8.5, 2.2Hz), 8.15(1H, s), 7.59(1H, dd, J = 4.9, 1.0Hz), 7.29(1H, d, J = 3.4Hz), 7.23(1H, s), 7.21(1H, d, J = 8.5Hz), 6.59(1H, s), 6.40(1H, d, J = 3.4Hz), 4.34-4.16(1H, br m), 3.87(3H, s), 3.74-3.27(3H, br m), 3.51-3.41(1H, m), 2.95(2H, s), 2.14-1.75(4H, br m), 1.08-1.03(2H, m), 0.95-0.90(2H, m); MS[M+H]⁺ = 552。

[0470] 实施例 21

[0471] 4-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸钠盐

[0472]



Na⁺

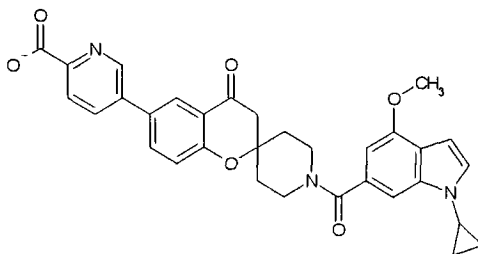
[0473] 根据实施例 18 和实施例 9 的方法获得作为无色的无定形物的预期化合物,但是使用 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸,和使用 4-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)吡啶-2-羧酸甲酯盐酸盐代替 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯盐酸盐。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.47(1H, d, J = 5.4Hz), 8.14(1H, d, J = 1.2Hz), 8.07(1H, d, J = 2.2Hz), 8.04(1H, dd, J = 8.5, 2.2Hz), 7.59(1H, dd, J = 5.4, 1.2Hz), 7.29-7.23(3H, m), 6.58(1H, d, J = 1.2Hz), 6.40(1H, dd, J = 3.4, 1.2Hz), 4.41-4.17(1H, br

m), 3.87 (3H, s), 3.77-3.59 (1H, br m), 3.49-3.28 (3H, br m), 2.96 (2H, s), 2.13-1.74 (4H, br m), 1.08-1.02 (2H, m), 0.95-0.90 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 552。

[0474] 实施例 22

[0475] 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸钠盐

[0476]



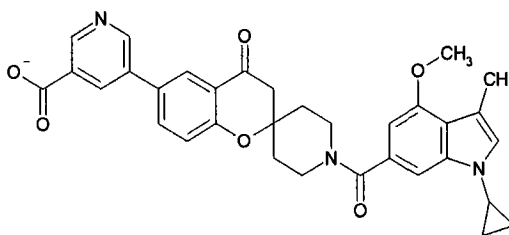
Na⁺

[0477] 根据实施例 18 和实施例 9 的方法获得作为无色的无定形物的预期化合物,但是使用 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸,和使用 5-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)吡啶-2-羧酸甲酯盐酸盐代替 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯盐酸盐。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.69 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.02-7.94 (4H, m), 7.29 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.26-7.22 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.40 (1H, d, J = 3.2Hz), 4.38-4.14 (1H, br m), 3.87 (3H, s), 3.79-3.61 (1H, br m), 3.50-3.31 (3H, br m), 2.95 (2H, s), 2.13-1.75 (4H, br m), 1.09-1.02 (2H, br m), 0.95-0.89 (2H, br m); MS [M+H]⁺ = 552。

[0478] 实施例 23

[0479] 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐

[0480]



Na⁺

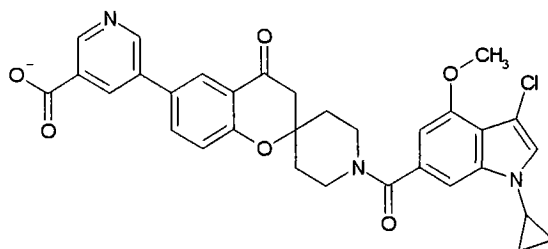
[0481] 向 5-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)烟酸甲酯二-盐酸盐 (2.98g), 1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸 (1.717g), EDCI (1.61g), HOBT (1.286g) 和 DMF (40ml) 的混合物添加 TEA (2.83g) 和搅拌该混合物过夜。混合物用 EtOAc 和 H₂O 稀释, 并且分配。有机层用 H₂O, 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 和浓缩。残余物通过二氧化硅柱色谱法 (己烷-EtOAc 梯度) 纯化, 从 EtOAc/正己烷结晶和在真空中干燥以得到为无色固体的标题化合物的甲酯。3.0g 的酯悬浮于 30ml 的 THF 和

30ml 的 MeOH, 然后向其中添加 1.5ml 的 5N NaOH 水溶液。搅拌该混合物过夜然后浓缩。残余物用 30ml 的 MeOH 和 22ml 的 H₂O 稀释, 向其中添加 7.76ml 的 1N HCl 水溶液。沉淀物通过过滤收集, 用 H₂O 洗涤, 和在真空中干燥。固体用 EtOAc- 正己烷洗涤和在真空中干燥。该材料悬浮于水然后向其中添加 7.76ml 的 1N NaOH 水溶液。混合物通过 ODS 柱色谱法 (MeOH-H₂O 梯度) 纯化以得到标题化合物, 为无色的无定形物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.91 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.29 (1H, dd, J = 2.4, 2.0Hz), 7.99-7.96 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.00 (1H, d, J = 1.0Hz), 6.51 (1H, s), 4.38-4.17 (1H, br m), 3.84 (3H, s), 3.77-3.62 (1H, br m), 3.45-3.29 (3H, br m), 2.95 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.11-1.72 (4H, br m), 1.03-0.98 (2H, m), 0.89-0.85 (2H, m); MS [M+Na]⁺ = 588。

[0482] 实施例 24

[0483] 5-{1' -[(3-氯-1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐

[0484]



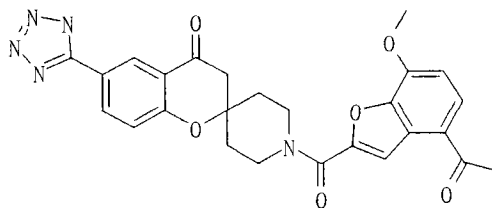
Na⁺

[0485] 根据实施例 18 和实施例 9 的方法, 获得作为无色的无定形物的预期化合物, 但是使用 3-氯-1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸, 和使用 5-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)烟酸甲酯盐酸盐代替 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯盐酸盐。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.90 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.28 (1H, dd, J = 2.4, 2.0Hz), 7.99-7.96 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.25-7.22 (2H, m), 6.62 (1H, s), 4.36-4.16 (1H, br m), 3.71-3.54 (1H, br m), 3.52-3.29 (3H, br m), 3.86 (3H, s), 2.95 (2H, s), 2.15-1.74 (4H, br m), 1.07-0.92 (4H, br m); MS [M+Na]⁺ = 608。

[0486] 实施例 25

[0487] 1' -[(4-乙酰基-7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0488]



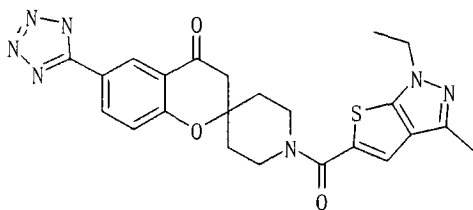
[0489] 根据实施例 8 的方法获得作为无色的无定形物的标题化合物, 但是使用 4-乙

酰基-7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡唑-6-羧酸。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.41(1H, d, J = 2.2Hz), 8.23(1H, dd, J = 8.5, 2.2Hz), 8.01(1H, d, J = 8.5Hz), 7.75(1H, s), 7.36(1H, d, J = 8.5Hz), 7.13(1H, d, J = 8.5Hz), 4.30-4.00(2H, br m), 4.02(3H, s), 4.00-3.70(2H, br m), 2.98(2H, s), 2.59(3H, s), 2.10-1.98(2H, m), 1.91-1.75(2H, m); MS[M+H]⁺ = 502。

[0490] 实施例 26

[0491] 1'-[(1-乙基-3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0492]

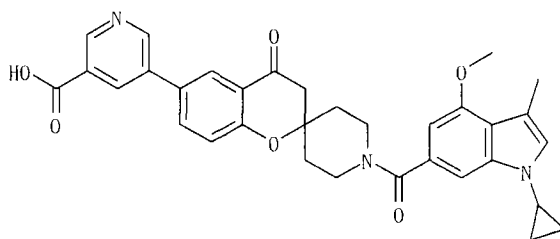


[0493] 根据实施例 8 的方法获得作为浅黄无定形物的标题化合物,但是使用 1-乙基-3-甲基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡唑-6-羧酸。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.44(1H, d, J = 2.2Hz), 8.26(1H, dd, J = 8.7, 2.3Hz), 7.47(1H, s), 7.36(1H, d, J = 8.5Hz), 4.29-4.05(2H, m), 4.16(2H, q, J = 7.3Hz), 3.53-3.38(2H, m), 3.00(2H, br s), 2.33(3H, s), 2.09-1.99(2H, m), 1.91-1.78(2H, m), 1.37(3H, t, J = 7.3Hz); MS[M+H]⁺ = 478。

[0494] 实施例 27

[0495] 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸

[0496]

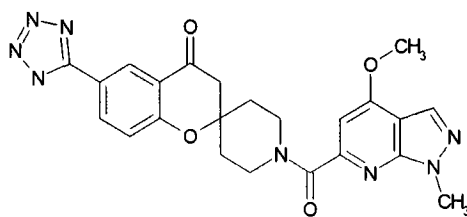


[0497] 在 0 摄氏度向实施例 23 化合物在 MeOH(25 毫升)和 H₂O(25 毫升)中的搅拌溶液添加 4ml 的 1N HCl 水溶液。向其中添加 60ml 的 MeOH 和在室温搅拌该混合物 3 小时。过滤沉淀物和 60 摄氏度在真空中干燥以得到标题化合物,为无色的固体。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :13.56(1H, s), 9.09(1H, d, J = 2.2Hz), 9.03(1H, d, J = 2.2Hz), 8.41(1H, dd, J = 2.2, 2.2Hz), 8.07-8.03(2H, m), 7.29-7.25(1H, m), 7.14(1H, d, J = 1.0Hz), 7.00(1H, d, J = 1.0Hz), 6.51(1H, d, J = 1.0Hz), 4.41-4.10(1H, br m), 3.83(3H, s), 3.51-3.41(1H, br m), 3.51-3.26(3H, br m), 2.96(2H, s), 2.31(3H, s), 2.13-1.74(4H, br m), 1.06-0.85(4H, m); MS[M+H]⁺ = 566。

[0498] 实施例 28

[0499] 1'-[(4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0500]

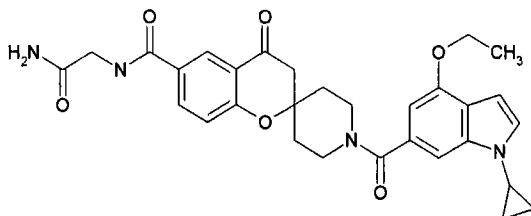


[0501] 4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-羧酸乙基酯(140mg)溶解于THF(2.0毫升)和MeOH(2.0毫升),5N氢氧化钠水溶液(0.0.2毫升)被添加到该溶液,其在室温搅拌过夜。反应混合物添加5N盐酸(0.2毫升)和在减压下浓缩。将残余物溶解在DMF(3ml)和水(1mL)中,和向其中添加6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐(212毫克),三乙胺(0.334毫升),HOBT(110mg)和EDCI·HCl(138毫克)。在90摄氏度搅拌反应混合物3小时,然后冷却至室温,和向其中添加水,然后形成无色的沉淀物。收集材料和在减压下干燥,用甲醇和二乙醚混合溶剂洗涤和在减压下干燥以获得以上所述的化合物,为无色的固体。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.41(1H, d, J = 2.4Hz),8.23(1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz),8.02(1H, s),7.33(1H, d, J = 8.8Hz),6.66(1H, s),4.36-4.29(1H, br m),3.98(3H, s),3.98(3H, s),3.34(3H, d, J = 28.5Hz),2.98(2H, s),2.12-2.04(1H, m),1.94-1.82(2H, m),1.79-1.70(1H, br m);MS[M+H]⁺ = 475。

[0502] 实施例 29

[0503] N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺

[0504]

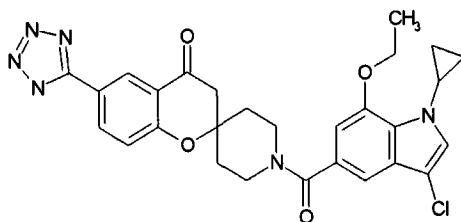


[0505] N-氨基甲酰基甲基-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺盐酸盐(389毫克),1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡唑-6-羧酸(245毫克),WSC盐酸盐(230毫克),HOBT(183毫克)和三乙胺(0.209毫升)悬浮于DMF(8ml),在80摄氏度搅拌该混合物1.5小时。使得反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,和依次用水,1N盐酸,饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,和通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化,得到标题化合物,为无色的无定形物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.78-8.71(1H, m),8.32-8.30(1H, m),8.08(1H, dd, J = 8.7, 2.3Hz),7.34(1H, s),7.28(1H, d, J = 3.4Hz),7.22-7.16(2H, m),6.99(1H, s),6.56(1H, s),6.38(1H, d, J = 3.4Hz),4.27-4.15(1H, br m),4.15(2H, q, J = 7.0Hz),3.77(2H, d, J = 5.9Hz),3.46-3.25(3H, br m),3.45-3.39(1H, m),2.95(2H, s),2.09-1.75(4H, br m),1.38(3H, t, J = 7.0Hz),1.08-1.01(2H, m),0.95-0.90(2H, m);MS[M+H]⁺ = 545。

[0506] 实施例 30

[0507] 1'-[(3-氯-1-环丙基-7-乙氧基-1H-吡唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0508]

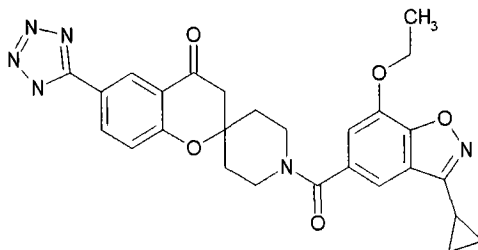


[0509] 根据描述于实施例 28 中的方法获得为无色固体的预期化合物,但是使用 3-氯-1-环丙基-7-乙氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-羧酸乙酯代替 4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-羧酸乙酯。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.42(1H,d,J = 2.4Hz),8.23(1H,dd,J = 8.8,2.4Hz),7.50(1H,s),7.33(1H,d,J = 8.8Hz),7.06(1H,d,J = 1.2Hz),6.75(1H,s),4.21-4.16(1H,brm),4.17(2H,q,J = 7.0Hz),3.79-3.72(1H,m),3.48-3.26(3H,br m),2.98(2H,s),2.07-1.76(4H,br m),1.42(3H,t,J = 7.0Hz),1.09-0.94(4H,m);MS[M+H]⁺ = 547,549。

[0510] 实施例 31

[0511] 1'-[(3-环丙基-7-乙氧基-1,2-苯并异噁唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0512]

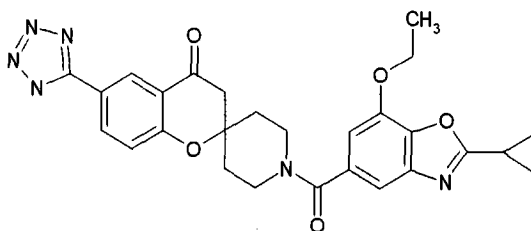


[0513] 根据描述于实施例 28 中的方法获得为无色固体的预期化合物,但是使用 3-环丙基-7-乙氧基-1,2-苯并异噁唑-5-羧酸甲基酯代替 4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-羧酸乙基酯。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.42(1H,d,J = 2.4Hz),8.24(1H,dd,J = 8.7,2.3Hz),7.45(1H,d,J = 1.0Hz),7.33(1H,d,J = 8.8Hz),7.18(1H,d,J = 1.0Hz),4.28-4.26(1H,br m),4.27(2H,q,J = 7.0Hz),3.62-3.17(3H,br m),2.98(2H,s),2.41-2.33(1H,m),2.15-1.74(4H,br m),1.40(3H,t,J = 7.0Hz),1.18-1.06(4H,m);MS[M+H]⁺ = 515。

[0514] 实施例 32

[0515] 1'-[(2-环丙基-7-乙氧基-1,3-苯并异噁唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0516]



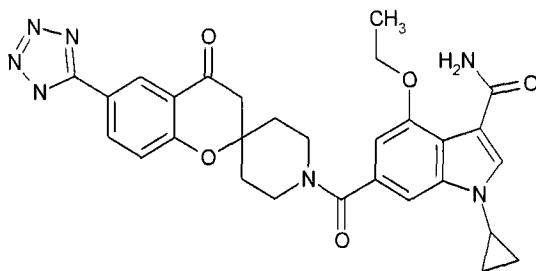
[0517] 根据描述于实施例 8 中的方法获得为无色固体的预期化合物,但是使用 2-环

丙基-7-乙氧基-1,3-苯并噁唑-5-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.23 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2\text{Hz}$),
 7.33 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 4.37-4.22 (1H,
 br m), 4.25 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.61-3.20 (3H, br m), 2.97 (2H, s), 2.32-2.25 (1H, m),
 2.14-1.75 (4H, br m), 1.38 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.20-1.08 (4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 515$ 。

[0518] 实施例 33

[0519] 1-环丙基-4-乙氧基-6-{[4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基}-1H-吡啶-3-羧酰胺

[0520]

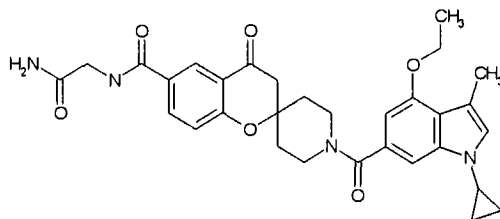


[0521] 根据描述在实施例 8 中的方法获得为无色固体的预期化合物,但是使用 3-(氨基甲酰基)-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.41 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.23 (2H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$),
 7.86 (1H, s), 7.34-7.28 (2H, m), 7.18 (1H, s), 6.78 (1H, s), 4.31-4.23 (1H, br m), 4.26 (2H,
 q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.80-3.14 (4H, m), 2.98 (2H, s), 2.18-1.74 (4H, br m), 1.41 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$),
 1.09-0.98 (4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 556$ 。

[0522] 实施例 34

[0523] N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺

[0524]

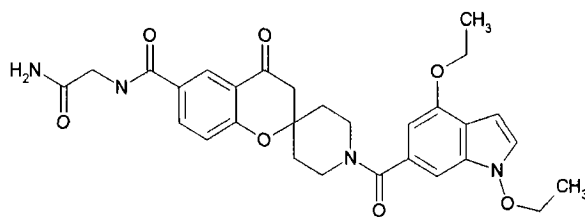


[0525] 根据实施例 29 的方法获得作为无色的无定形物的标题化合物,但是使用 1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.76-8.72 (1H, m), 8.32-8.30 (1H, m), 8.08 (1H, dd, $J = 8.8,$
 2.3Hz), 7.34 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 7.00-6.97 (2H, br
 m), 6.47 (1H, s), 4.28-4.16 (1H, br m), 4.08 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.77 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$),
 3.72-3.24 (4H, br m), 2.94 (2H, s), 2.05-1.73 (4H, br m), 2.33 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$),
 1.01-0.87 (4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 559$ 。

[0526] 实施例 35

[0527] N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1,4-二乙氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺

[0528]

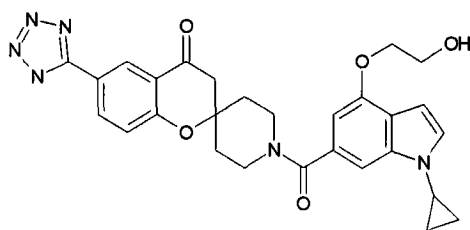


[0529] 根据描述于实施例 29 中的方法获得作为无色的无定形物的标题化合物,但是使用 1,4-二乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.74(1H, t, J = 6.0Hz), 8.31(1H, d, J = 2.2Hz), 8.08(1H, dd, J = 8.7, 2.2Hz), 7.58(1H, d, J = 3.4Hz), 7.33(1H, s), 7.18(1H, d, J = 8.7Hz), 7.07(1H, s), 6.98(1H, s), 6.54(1H, s), 6.35(1H, d, J = 3.4Hz), 4.33-4.14(1H, br m), 4.28(2H, q, J = 7.0Hz), 4.16(2H, q, J = 7.0Hz), 3.77(2H, d, J = 6.0Hz), 3.37-3.29(3H, br m), 2.94(2H, s), 2.04-1.76(4H, br m), 1.39(3H, t, J = 7.0Hz), 1.29(3H, t, J = 7.0Hz); MS[M+H]⁺ = 549。

[0530] 实施例 36

[0531] 1'-[1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-基]羰基}-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0532]

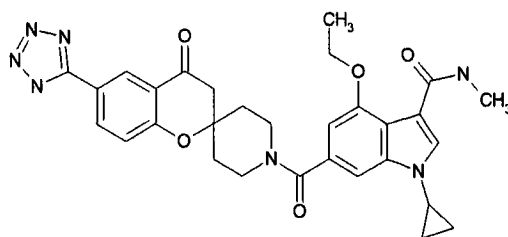


[0533] 根据实施例 8 的方法,获得为无色固体的预期化合物,但是使用 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.42(1H, d, J = 2.4Hz), 8.23(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 7.33(1H, d, J = 8.7Hz), 7.29(1H, d, J = 3.2Hz), 7.21(1H, s), 6.58(1H, s), 6.42(1H, d, J = 3.2Hz), 4.90-4.82(1H, br m), 4.30-4.20(1H, br m), 4.10(2H, t, J = 5.0Hz), 3.79-3.74(2H, br m), 3.48-3.26(4H, br m), 2.99(2H, s), 2.07-1.76(4H, br m), 1.07-0.88(4H, m); MS[M+H]⁺ = 529。

[0534] 实施例 37

[0535] 1-环丙基-4-乙氧基-N-甲基-6-[4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基}-1H-吡啶-3-羧酰胺

[0536]



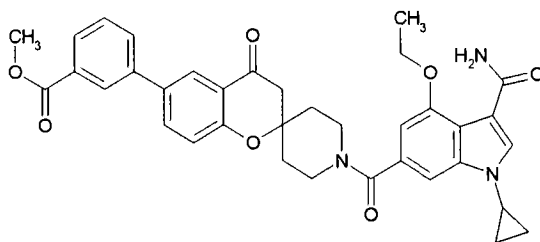
[0537] 根据实施例 28 所示方法获得为无色固体的标题化合物,但是使用 1-环丙基

基-4-乙氧基-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯代替4-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-羧酸乙基酯。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63-8.58(1H, br m), 8.42(1H, s), 8.24(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 7.36-7.31(2H, br m), 6.77(1H, s), 4.55-4.04(1H, br m), 4.25(2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.56-3.29(4H, br m), 2.99(2H, s), 2.80(3H, d, $J = 4.6\text{Hz}$), 2.12-1.77(4H, br m), 1.47(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.16-0.96(4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 570$ 。

[0538] 实施例 38

[0539] 3-(1'-{[3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基]羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯

[0540]

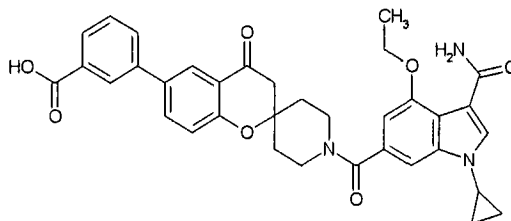


[0541] 三乙胺(0.22 毫升)被添加到3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸(229 毫克),3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯盐酸盐(306 毫克),WSC 盐酸盐(166 毫克)和HOBT(133 毫克)在DMF(4mL)中的溶液,和在60 摄氏度搅拌该混合物1 小时。冷却至室温后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,然后依次用水,含水饱和碳酸氢钠和饱和盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,和通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化以获得预期酯衍生物,为无色的无定形物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.71(1H, s), 8.25(1H, dd, $J = 1.5, 1.5\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.04-8.00(2H, m), 7.83-7.74(2H, m), 7.51(1H, dd, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 5.54(1H, s), 4.62-4.41(1H, br m), 4.29(2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.95(3H, s), 2.28-1.71(4H, br m), 3.88-3.32(4H, br m), 2.82(2H, s), 1.55(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.16-1.00(4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 622$ 。

[0542] 实施例 39

[0543] 3-(1'-{[3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-基]羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸

[0544]



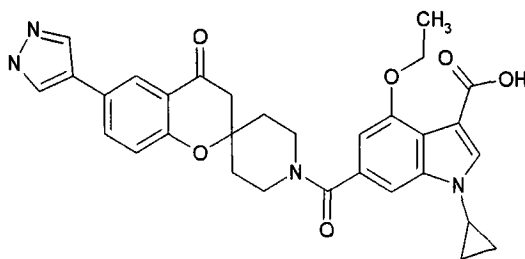
[0545] 5N 氢氧化钠水溶液(0.32 毫升)被添加到酯化合物(523 毫克)的甲醇(10 毫升)溶液,和在60 摄氏度搅拌该混合物4 小时。蒸发有机溶剂,和用水稀释残余物。在室温向其中添加5N 盐酸水溶液(330 μl),混合物用氯仿和甲醇混合溶剂萃取和用硫酸钠干燥。过滤和浓缩有机层,得到标题化合物,为无色的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 8.22 (1H, s), 8.15-8.12 (1H, br m), 7.99-7.85 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.24-7.16 (2H, m), 6.79 (1H, s), 4.32-4.24 (2H, br m), 4.27 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.72-3.19 (4H, br m), 2.95 (2H, s), 2.01-1.77 (4H, br m), 1.41 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.11-0.94 (4H, m); MS $[M+H]^+ = 608$ 。

[0546] 实施例 40

[0547] 1-环丙基-4-乙氧基-6-([4-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0548]

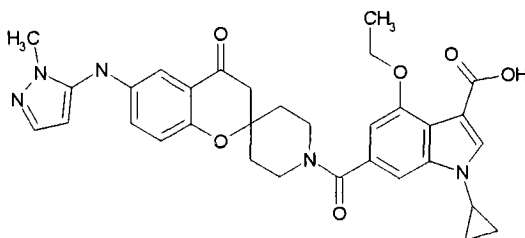


[0549] 三乙胺 (0.21 毫升) 被添加到 3-(叔丁氧羰基)-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸 (177 毫克), 6-(1H-吡唑-4-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐 (156 毫克), WSC 盐酸盐 (106 毫克) 和 HOBt (85 毫克) 在 DMF (4mL) 中的溶液和在 90 摄氏度搅拌该混合物 1 小时。冷却至室温后, 混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用水, 1N 盐酸溶液, 含水饱和碳酸氢钠和饱和盐水以这样的顺序洗涤, 并用硫酸钠干燥。该溶液过滤, 浓缩, 和通过硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇) 纯化以得到标题化合物的甲酯, 为无色的无定形物。TFA (3mL) 在室温被添加到该酯在氯仿 (10 毫升) 中的溶液并且搅拌 3h。蒸发溶剂, 和残余物是从甲醇和醚混合溶剂结晶以得到标题化合物, 为无色的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.03 (2H, s), 7.94 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 4.31-4.19 (1H, br m), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.85-3.21 (4H, br m), 2.89 (2H, s), 2.11-1.70 (4H, br m), 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.10-1.00 (4H, m); MS $[M+H]^+ = 555$ 。

[0550] 实施例 41

[0551] 1-环丙基-4-乙氧基-6-([6-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-基]羰基)-1H-吡啶-3-羧酸

[0552]



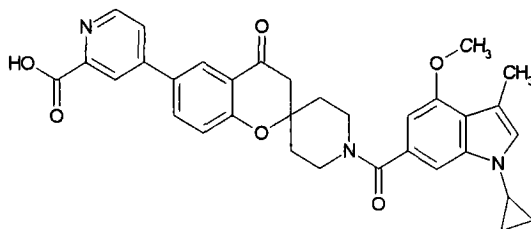
[0553] 根据描述于实施例 40 中的方法, 除了使用 6-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐代替 6-(1H-吡唑-4-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐, 获得为无色固体的预期化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 7.97 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.18-7.14 (2H, m), 7.01-6.98 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),

4.35-4.15(1H, br m), 4.21(2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.62(3H, s), 3.62-3.19(4H, m), 2.82(2H, s), 2.10-1.69(4H, br m), 1.39(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.11-0.98(4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 584$ 。

[0554] 实施例 42

[0555] 4-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸

[0556]

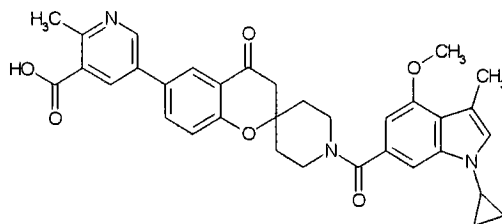


[0557] 三乙胺 (0.22 毫升) 被添加到 1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸 (98 毫克), 4-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)吡啶-2-羧酸甲基酯二盐酸盐 (170 毫克), WSC 盐酸盐 (109mg) 和 HOBt (74 毫克) 在 DMF (3ml) 中的溶液和在室温搅拌该混合物过夜。蒸发有机溶剂和残余物通过硅胶柱纯化以获得预期化合物的甲酯, 为无色的无定形物。1N 氢氧化钠水溶液 (1mL) 被添加到该酯在甲醇 (3ml) 和 THF (3ml) 中的溶液和在室温搅拌该混合物 4 小时。浓缩混合物, 用水稀释, 在室温添加含水 1N 盐酸溶液 (1mL), 和用氯仿和甲醇混合溶剂提取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩。残余物从己烷和乙酸乙酯混合溶剂结晶, 得到预期化合物, 为无色的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 13.27(1H, br s), 8.72(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 8.15-8.11(2H, m), 7.95(1H, dd, $J = 4.9, 2.0\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J = 6.3, 2.9\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.50(1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 4.42-4.14(1H, br m), 3.84-3.58(1H, br m), 3.83(3H, s), 3.56-3.15(3H, br m), 2.97(2H, s), 2.31(3H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 2.08-1.76(4H, br m), 1.03-0.98(2H, m), 0.90-0.84(2H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$ 。

[0558] 实施例 43

[0559] 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-2-甲基烟酸

[0560]



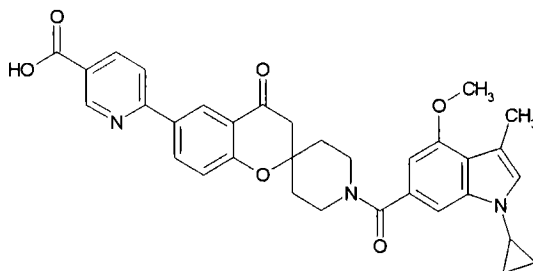
[0561] 以和描述于实施例 42 中同样的方法获得作为无色的无定形物的标题化合物, 但是使用 2-甲基-5-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)烟酸甲酯二盐酸盐代替 4-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)吡啶-2-羧酸甲基酯二盐酸盐。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 13.38(0.8H, s), 8.89(1.0H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.33(1.0H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.02-7.99(1.9H, m), 7.25(1.0H, dd, $J = 6.6, 2.0\text{Hz}$), 7.14(1.0H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 7.00(0.9H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.50(0.9H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 4.37-4.06(1.0H, br m),

3.83 (2.8H, s), 3.83-3.59 (1.0H, br m), 3.36-3.26 (3.0H, m), 2.95 (1.8H, s), 2.73 (2.9H, s), 2.31 (3.1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 2.12-1.76 (3.6H, m), 1.03-0.98 (1.8H, m), 0.89-0.83 (2.0H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 580$ 。

[0562] 实施例 44

[0563] 6-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸

[0564]

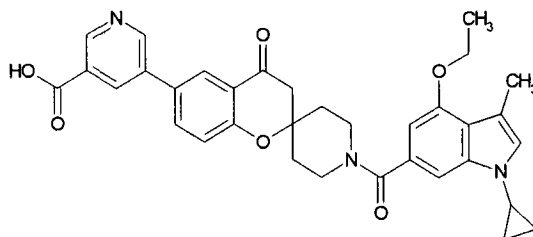


[0565] 从 6-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)烟酸甲基酯二盐酸盐,而非 4-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)吡啶-2-羧酸甲基酯二盐酸盐,以和描述于实施例 42 中同样的方法获得作为无色的无定形物的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 13.37 (1H, s), 9.12-9.10 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.29 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 4.44-4.09 (1H, br m), 3.83 (3H, s), 3.77-3.58 (1H, br m), 3.39-3.32 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.97 (2H, s), 2.10-1.77 (4H, br m), 1.03-0.98 (2H, m), 0.89-0.85 (2H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$ 。

[0566] 实施例 45

[0567] 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸

[0568]



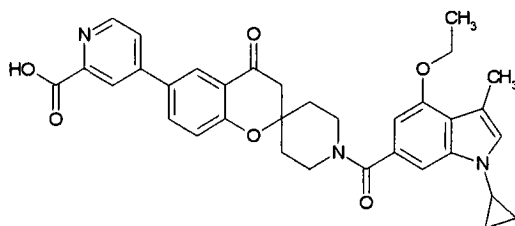
[0569] TEA (162mg) 被添加到 EDCI (92mg), HOBT (73.5mg), 1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸 (104mg), 和 5-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)烟酸甲酯二盐酸盐 (170mg) 和 DMF (3ml) 的混合物,在室温搅拌该混合物 5 小时。蒸发混合物和通过二氧化硅柱色谱法(洗脱用 Hex-EtOAc,然后 MeOH- CHCl_3) 纯化以得到标题化合物的甲酯,浅黄色固体。1ml 的 1N 氢氧化钠水溶液被添加到其在 3ml 的 MeOH 和 3ml 的 THF 中的溶液,和在室温搅拌该混合物 4h。然后混合物用 1N HCl 水溶液中和且用 CHCl_3 -MeOH 稀释。混合物是用 Na_2SO_4 干燥,过滤,和浓缩。残余物从 EtOAc-正己烷结晶以得到标题化合物,为些微地带黄色的粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 13.57 (1H, s), 9.08 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 9.03 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.41 (1H, dd, $J = 2.0, 2.0\text{Hz}$), 8.08-8.02 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J =$

7.8, 1.0Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.48 (1H, s), 4.36-4.14 (1H, br m), 4.08 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.78-3.20 (4H, br m), 2.96 (2H, s), 2.33 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.09-1.73 (4H, m), 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.03-0.98 (2H, m), 0.89-0.85 (2H, m); MS $[M+H]^+ = 580$ 。

[0570] 实施例 46

[0571] 4-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}吡啶-2-羧酸

[0572]

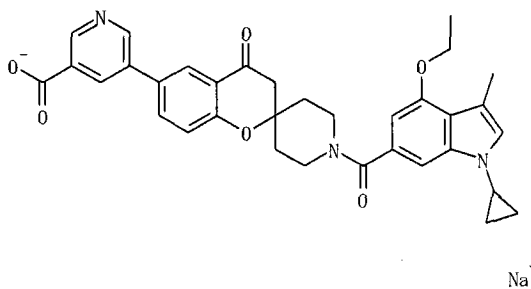


[0573] 以和描述于实施例 42 中同样的方法,除使用 1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸和 4-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)吡啶-2-羧酸甲基酯二盐酸盐之外,获得作为无色的无定形物的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.72 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.15-8.11 (2H, m), 7.94 (1H, dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 6.0, 2.9$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.48 (1H, s), 4.45-4.10 (1H, br m), 4.08 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.67-3.19 (4H, m), 2.97 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.12-1.74 (4H, br m), 1.37 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.03-0.98 (2H, m), 0.88-0.85 (2H, m); MS $[M+H]^+ = 580$ 。

[0574] 实施例 47

[0575] 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸钠盐

[0576]

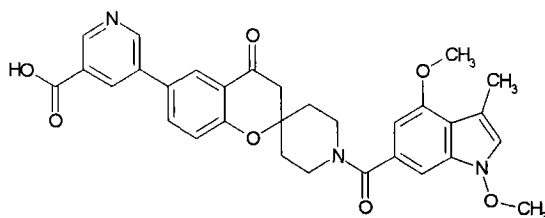


[0577] 向 138mg 的实施例 45 的化合物在 MeOH 和水 (1 : 9) 混合溶剂的悬浮液中添加 1N NaOH aq (1.5 当量), 该混合物在 ODS 柱 (洗脱液: H_2O -MeOH 梯度体系) 纯化以得到标题化合物, 为些微地带黄色的无定形物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 2.0, 1.1$ Hz), 7.97-7.92 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.46 (1H, s), 4.29-4.15 (1H, br m), 4.06 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.77-3.55 (1H, br m), 3.39 (3H, s), 2.92 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.07-1.71 (4H, br m), 1.35 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.01-0.95 (2H, m), 0.87-0.82 (2H, m); MS $[M+H]^+ = 580$ 。

[0578] 实施例 48

[0579] 5-{1' -[(1,4-二甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸

[0580]

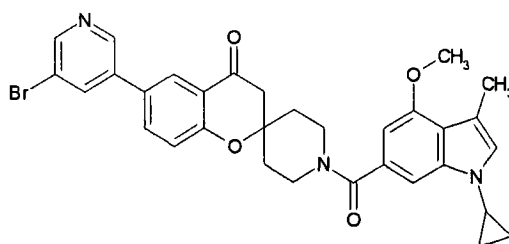


[0581] 以和描述于实施例 42 中同样的方法获得作为无色的无定形物的标题化合物但是使用 1,4-二甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸和 5-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)吡啶-3-羧酸甲基酯二盐酸盐。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :9.04(1H, d, J = 2.2Hz), 8.99(1H, d, J = 2.2Hz), 8.38(1H, dd, J = 2.2, 2.2Hz), 8.04-8.00(2H, m), 7.32-7.30(1H, br m), 7.25-7.22(1H, m), 6.99(1H, d, J = 1.0Hz), 6.48(1H, d, J = 1.0Hz), 4.37-4.10(1H, br m), 3.96(3H, s), 3.83(3H, s), 3.73-3.09(3H, br m), 2.93(2H, s), 2.30(3H, d, J = 1.0Hz), 2.10-1.72(4H, br m); MS[M+H]⁺ = 556。

[0582] 实施例 49

[0583] 6-(5-溴吡啶-3-基)-1' -[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0584]

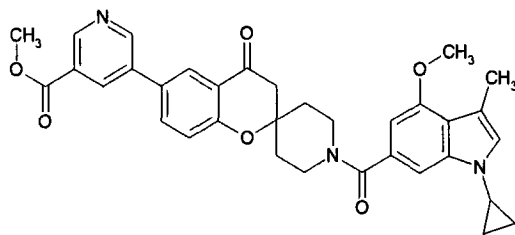


[0585] 三乙胺(0.33 毫升)被添加到 1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-羧酸(147 毫克), 6-(5-溴-3-吡啶基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮二盐酸盐(268 毫克), WSC 盐酸盐(164 毫克)和 HOBT(110mg)的 DMF(7.5mL)溶液,和在室温搅拌 5h。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,然后用水,含水饱和碳酸氢钠和饱和盐水以该顺序洗涤,和用硫酸钠干燥。其被过滤,浓缩,和通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化以获得标题化合物,为无色的无定形物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.86(1H, d, J = 2.0Hz), 8.66(1H, d, J = 2.0Hz), 8.36(1H, t, J = 2.0Hz), 8.05-7.99(2H, m), 7.24(1H, d, J = 8.6Hz), 7.13(1H, s), 7.00(1H, s), 6.50(1H, s), 4.40-4.08(1H, br m), 3.83(3H, s), 3.78-3.22(4H, br m), 2.94(2H, s), 2.31(3H, s), 2.04-1.75(4H, br m), 1.03-0.97(2H, m), 0.89-0.84(2H, m); MS[M+H]⁺ = 600, 602。

[0586] 实施例 50

[0587] 5-{1' -[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸甲酯

[0588]

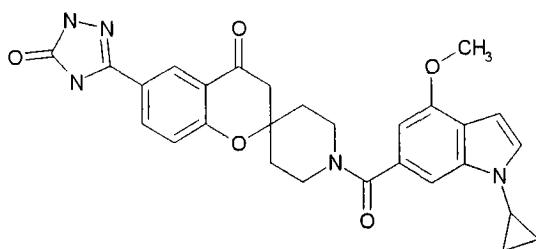


[0589] 以和描述于实施例 49 中同样的方式获得作为无色的无定形物的标题化合物, 使用 5-[4-氧代螺(苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶)-6-基]吡啶-3-羧酸甲基酯二盐酸盐代替 6-(5-溴-3-吡啶基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮二盐酸盐。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.12(1H, d, J = 2.0Hz), 9.05(1H, d, J = 2.0Hz), 8.44(1H, dd, J = 2.0, 2.0Hz), 8.08-8.05(2H, m), 7.27(1H, d, J = 8.8Hz), 7.14(1H, s), 7.00(1H, d, J = 1.0Hz), 6.51(1H, d, J = 1.0Hz), 4.34-4.16(1H, br m), 3.92(3H, s), 3.84(3H, s), 3.81-3.21(4H, brm), 2.96(2H, s), 2.31(3H, s), 2.08-1.76(4H, br m), 1.03-0.98(2H, m), 0.89-0.84(2H, m); MS[M+H]⁺ = 580。

[0590] 实施例 51

[0591] 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0592]

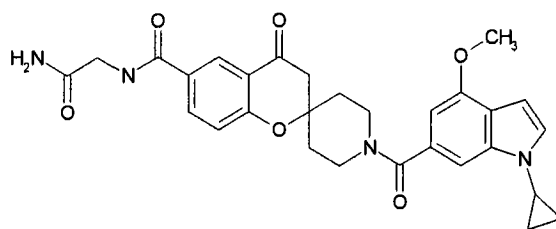


[0593] Et₃N(209 微升), HOBT(91.2mg) 和 WSC(115mg) 被添加到 1-环丙基-4-(甲氧基)-1H-吡啶-6-羧酸(116mg) 和 6-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐(202mg) 在 DMF (3ml) 中的悬浮液, 和在 50 摄氏度搅拌该混合物过夜。水被添加到该反应混合物, 形成的固体通过过滤收集。固体通过硅胶柱色谱法 (CHCl₃/MeOH) 纯化以获得预期化合物, 为无色的泡沫。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.06(1H, d, J = 2.3Hz), 8.00(1H, dd, J = 8.7, 2.3Hz), 7.29(1H, d, J = 3.2Hz), 7.26(1H, d, J = 8.7Hz), 7.24-7.21(3H, m), 6.58(1H, d, J = 1.0Hz), 6.40(1H, dd, J = 3.2, 1.0Hz), 4.44-4.08(1H, br m), 3.87(3H, s), 3.80-3.25(4H, m), 2.97(2H, s), 2.10-1.70(4H, m), 1.09-1.01(2H, m), 0.96-0.89(2H, m); MS[M+H]⁺ = 514。

[0594] 实施例 52

[0595] N-氨基甲酰基甲基-1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺

[0596]

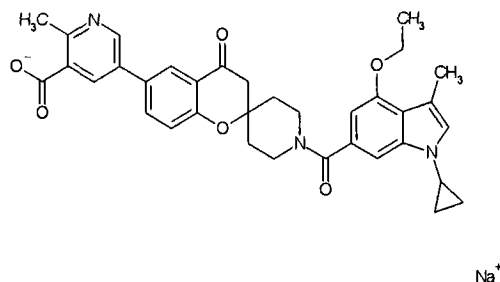


[0597] Et_3N (209 微升), HOBt (91.2mg) 和 WSC (115mg) 被添加到 1-环丙基-4-(甲氧基)-1H-吡啶-6-羧酸 (145mg) 和 N-氨基甲酰基甲基-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酰胺盐酸盐 (354mg) 在 DMF (3ml) 中的悬浮液,和在 50 摄氏度搅拌该混合物过夜。在冷却至室温以后,混合物用水稀释,形成的固体通过过滤收集。干燥固体且于硅胶制备 TLC 上纯化 (发展 (development): $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) 以获得预期化合物,为无色的泡沫。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.84-8.72 (1H, m), 8.80-8.62 (1H, m), 8.33-8.29 (1H, m), 8.08 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.23-7.16 (2H, m), 6.99 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.39 (1H, dd, $J = 3.2, 0.7\text{Hz}$), 4.40-4.02 (2H, br m), 3.87 (3H, s), 3.80-3.76 (2H, br m), 3.48-3.25 (4H, m), 2.98 (2H, s), 2.06-1.56 (2H, m), 1.09-1.01 (2H, m), 0.95-0.89 (2H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 531$ 。

[0598] 实施例 53

[0599] 5-{1'-[(1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-2-甲基烟酸钠

[0600]



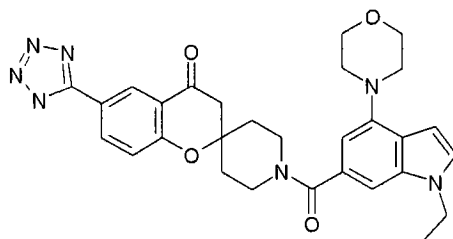
Na^+

[0601] 根据实施例 18 和实施例 9 的方法获得浅黄色泡沫的预期化合物但是使用 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸,和使用 2-甲基-5-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)-3-吡啶羧酸甲基酯盐酸盐代替 3-(4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)苯甲酸甲酯盐酸盐。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.52 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.93-7.89 (2H, m), 7.23-7.19 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 4.38-4.11 (1H, br m), 4.08 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.77-3.18 (4H, br m), 2.93 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.32 (3H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 2.10-1.88 (2H, br m), 1.85-1.73 (2H, br m), 1.37 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.03-0.97 (2H, m), 0.89-0.84 (2H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 594$ 。

[0602] 实施例 54

[0603] 1'-[(1-乙基-4-吗啉-4-基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0604]

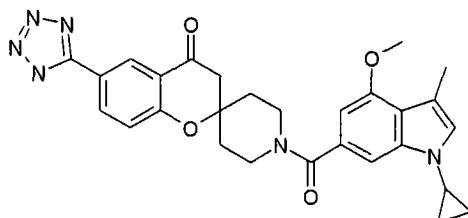


[0605] 根据实施例 8 的方法,除了使用 1-乙基-4-吗啉代-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸,获得作为些微地带黄色的物质的预期化合物。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.42(1H, d, J = 2.2Hz), 8.23(1H, dd, J = 8.5, 2.2Hz), 7.40(1H, d, J = 3.2Hz), 7.34(1H, d, J = 8.5Hz), 7.19(1H, s), 6.49(1H, s), 6.45(1H, d, J = 3.2Hz), 4.35-4.05(1H, br s), 4.19(2H, q, J = 7.3Hz), 3.83-3.76(4H, m), 3.6-3.2(3H, br m), 3.14-3.09(4H, br m), 2.99(2H, s), 2.10-1.74(4H, m), 1.33(3H, t, J = 7.3Hz); MS[M+H]⁺ = 542。

[0606] 实施例 55

[0607] 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0608]

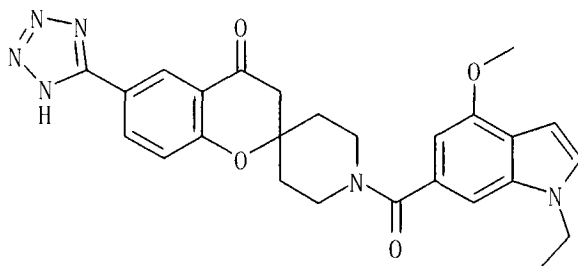


[0609] 根据实施例 8 的方法获得作为些微地带黄色的物质的预期化合物,但是使用 1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.42(1H, d, J = 2.0Hz), 8.24(1H, dd, J = 8.8, 2.0Hz), 7.35(1H, d, J = 8.8Hz), 7.14(1H, d, J = 1.0Hz), 7.01-7.00(1H, br m), 6.50(1H, d, J = 1.0Hz), 4.58-3.98(1H, br m), 3.83(3H, s), 3.74-3.29(4H, br m), 2.99(2H, s), 2.31(3H, d, J = 1.1Hz), 2.08-1.77(4H, m), 1.03-0.98(2H, m), 0.89-0.85(2H, m); MS[M+H]⁺ = 513。

[0610] 实施例 56

[0611] 1'-[(1-乙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0612]



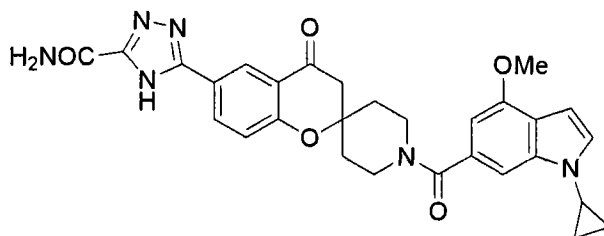
[0613] 根据实施例 8 的方法获得作为些微地带黄色的物质的预期化合物,但是使用 1-乙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸代替 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.42-8.40(1H, br m), 8.24(1H, dd, J = 8.5, 2.0Hz), 7.33-7.27(2H, m), 7.11(1H, s), 6.53(1H, s), 6.42(1H, d, J = 3.2Hz), 4.41-4.10(1H, br m), 4.15(3H, q, J =

7.2Hz), 3.77 (3H, s), 3.75-3.20 (3H, br m), 2.98 (2H, s), 1.97-1.78 (4H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 487$ 。

[0614] 实施例 57

[0615] 5-{1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-6-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}-4H-1,2,4-三唑-3-羧酰胺

[0616]

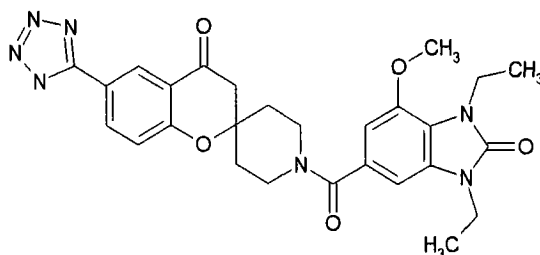


[0617] 在室温向 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡唑-6-羧酸 (54mg) 和 5-[4-氧代-螺(苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶)-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-羧酰胺 (102mg) 在 DMF (4ml) 中的溶液中添加 TEA (77 微升), HOBT (42mg), 和 WSC (53mg) 和在室温搅拌反应混合物过夜。反应混合物倾倒入 H_2O , 用 CHCl_3 提取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 和减压浓缩。残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化, 使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1 : 0 ~ 10 : 1) 的混合物作为洗脱液, 以得到标题化合物, 为无色的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.78-8.60 (1H, m), 8.40-8.25 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 4.30-4.17 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.62-3.38 (3H, m), 3.38-3.32 (1H, m), 2.85 (2H, s), 2.28-1.70 (4H, m), 1.06-1.04 (2H, m), 1.00-0.97 (2H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 541$ 。

[0618] 实施例 58

[0619] 1'-[(1,3-二乙基-7-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0620]

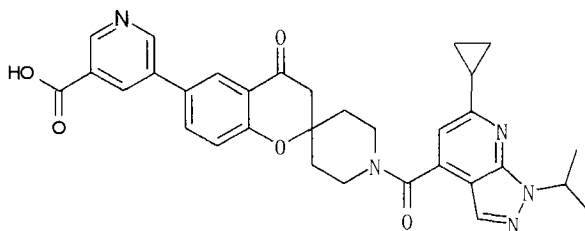


[0621] 根据实施例 28 的方法获得为灰白色固体的预期化合物, 但是使用 1,3-二乙基-7-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲基酯代替 4-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-羧酸乙基酯。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.42 (1.0H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.24 (1.0H, dd, $J = 8.7, 2.2\text{Hz}$), 7.33 (1.0H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.93 (1.0H, s), 6.80 (1.0H, s), 4.30-4.10 (1.0H, m), 3.98 (2.0H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.89 (3.0H, s), 3.85 (2.0H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.40-3.20 (3.0H, m), 2.98 (2.0H, s), 2.10-1.88 (2.0H, m), 1.86-1.73 (2.0H, m), 1.18 (6.0H, q, $J = 6.8\text{Hz}$); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 532$ 。

[0622] 实施例 59

[0623] 5-{1'-[(6-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)羰基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸

[0624]

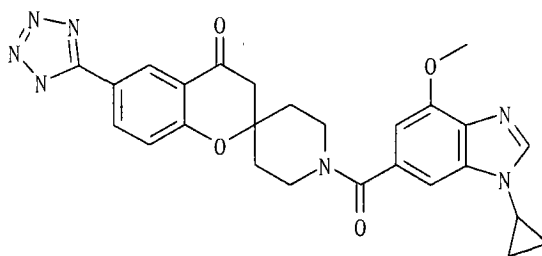


[0625] 根据实施例 45 中所述的方法制备为无色的无定形物的标题化合物,但是使用 6-环丙基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-羧酸代替环丙基-4-乙氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-羧酸。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.03-8.98(2H, m), 8.41(1H, s), 8.07-8.01(3H, m), 7.25(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.13(1H, s), 5.10(1H, sept, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.39-4.30(1H, br m), 3.73-3.28(3H, br m), 2.95(2H, s), 2.32-2.24(1H, m), 2.12-1.65(4H, m), 1.46(6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.08-1.04(4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$ 。

[0626] 实施例 60

[0627] 1'-[(1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并咪唑-6-基)羰基]-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0628]



[0629] 在室温向 1-环丙基-4-甲氧基-1H-苯并咪唑-6-羧酸甲基酯(94 毫克)在 THF(4ml) 和 MeOH(4ml) 中的溶液添加 5N NaOH(0.38 毫升)且反应混合物在 60 摄氏度搅拌 2 小时,随后添加 5N HCl(0.38 毫升)。在真空中浓缩该混合物和用甲苯共蒸发(x 2)。残余物用 DMF(4mL) 和 H_2O (1mL) 稀释,随后在室温添加胺(147 毫克),三乙胺(0.080 毫升),EDCI $\times$ HCl(110mg) 和 HOBT(77 毫克)。反应混合物在 90 摄氏度搅拌 1 小时。水在室温被添加到该溶液,收集沉淀固体,用水洗涤和在真空中干燥,得到标题化合物,为浅褐色的固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.42(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.24(1H, dd, $J = 8.7$, 2.2Hz), 8.18(1H, s), 7.34(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 6.76(1H, s), 4.41-4.20(1H, m), 3.94(3H, s), 3.66-3.64(3H, m), 3.55-3.45(1H, m), 2.99(2H, s), 2.10-1.75(4H, m), 1.11-0.98(4H, m); $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$ 。

[0630] 参考例 1

[0631] 1-乙基-3-甲基-1H-噁吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸

[0632] 3.05g 的乙基肼和 6.54g 的乙酰醋酸乙酯溶解于 10ml 的 EtOH 且该混合物在 80 摄氏度加热过夜。冷却混合物且在 CHCl_3 和水之间分配。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩以得到 2.43g 的粗制品 2-乙基-5-甲基-2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮。2.35g 的材料用 4ml 的 DMF 稀释和向其中滴加 6.2ml 的 POCl_3 。混合物在 80 摄氏度加热过夜,然后冷却至室温。在添加冰以后,在 CHCl_3 和水之间分配混合物。有机层用 Na_2SO_4 干燥和浓缩以得到 1.46g 的粗制品 5-氯-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-醛。516mg 的材料用 10ml 的 EtOH 和 440mg 的

HSCH₂COOEt 稀释和向其中添加 930mg 的碳酸钾。在 80 摄氏度搅拌该混合物过夜。冷却反应混合物和向其中依次添加 5ml 的 1N 氢氧化钠水溶液和 5ml 的 MeOH。然后混合物在 85 摄氏度加热 3 小时。在冷却以后,混合物用 1N HCl (至 pH 1.5) 酸化,然后用水稀释。过滤沉淀物,用水和正己烷洗涤,在真空中干燥,得到 214mg 的目标化合物。

[0633] 参考例 2

[0634] 1-环丙基-1H-吡咯-2-醛

[0635] 44.46ml 的 POCl₃ 被添加到 1-环丙基-1H-吡咯 (46.46g) 在 37ml 的 DMF 中的搅拌溶液,用冰冷却,然后在室温搅拌该混合物过夜。混合物倾倒入 336ml 的 5N 氢氧化钠水溶液,用冰冷却,混合物用另外的 5N 氢氧化钠水溶液制备成碱性。混合物用 CH₂Cl₂ 萃取和有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥,浓缩,和残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化 (正己烷-EtOAc 体系) 以得到 38.91g 的 1-环丙基-1H-吡咯-2-醛,为无色的油。

[0636] 参考例 3

[0637] 4-乙酰氧基-1-环丙基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯

[0638] 逐份添加 14.57g 的 Na 至 400ml 的 EtOH。在 50 摄氏度向该混合物添加 38.91g 的 1-环丙基-1H-吡咯-2-醛和 48.23ml 的丁二酸二乙酯在 100ml 的 EtOH 中的溶液,然后混合物回流过夜。140ml 的 5N HCl 在 0 摄氏度被添加到混合物且蒸发 EtOH。浓缩物用 CHCl₃ 萃取且萃取物用 Na₂SO₄ 干燥和浓缩以得到红油。材料溶解于 400ml 的乙酸酐和向其中添加 47.40g 的 AcOK。混合物回流 30min 和冷却至室温。过滤混合物和浓缩滤液。残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化 (正己烷-EtOAc 体系) 以得到 72.3g 的 4-乙酰氧基-1-环丙基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯作为红油。

[0639] 参考例 4

[0640] 1-环丙基-4-羟基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯

[0641] 向放在 2L 烧瓶中的 72.33g 的 4-乙酰氧基-1-环丙基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯在 360ml 的 EtOH 中的溶液中添加 69.58g 的碳酸钾和在室温搅拌该混合物 4 小时。蒸发 EtOH 和用 EtOAc 稀释浓缩物。将混合物用水和饱和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,且浓缩。残余物用甲苯和正己烷研制以得到 49.78g 的 1-环丙基-4-羟基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯,为淡棕褐色固体。

[0642] 参考例 5

[0643] 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯

[0644] 向 14.56g 的 1-环丙基-4-羟基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯和 16.2g 的碳酸钾和 220ml 的 DMF 的搅拌悬浮液添加 7.48ml 的 MeI 和在 60 摄氏度搅拌该混合物 3 小时。使混合物冷却,用 EtOAc 稀释,用水和饱和盐水依次洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,然后浓缩。残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化 (正己烷-EtOAc),得到 15.15g 的 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯,浅黄色油。

[0645] 参考例 6

[0646] 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯

[0647] 化合物根据 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯的程序制备但是使用 EtI 代替 MeI。

[0648] 参考例 7

[0649] 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸

[0650] 根据 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸的程序制备化合物但是使用 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯代替 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯。

[0651] 参考例 8

[0652] 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸

[0653] 35ml 的 5N 氢氧化钠水溶液被添加到 15.15g 的 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯在 MeOH 中的溶液和在 60 摄氏度搅拌该混合物 8 小时。混合物被冷却至 0 摄氏度和向其中添加 35ml 的 5N HCl。过滤沉淀物和真空干燥以得到 13.8g 的 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸,为无色的固体。

[0654] 参考例 9

[0655] 1-环丙基-3-甲酰基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯

[0656] 1.28ml 的 POCl₃ 滴加到 3.24g 的 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯在 30ml 的 DMF 中的溶液中且在 0 摄氏度搅拌该混合物 2 小时。混合物用 EtOAc 稀释和添加 25ml 的 1N NaOH。然后混合物使用饱和碳酸氢钠水溶液制备为碱性。混合物用 EtOAc 萃取和萃取物用水和饱和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,然后浓缩。残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化(EtOAc-正己烷体系)以得到 2.4g 的 1-环丙基-3-甲酰基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯。

[0657] 参考例 10

[0658] 1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯

[0659] 向 3.30g 的 1-环丙基-3-甲酰基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯在 33ml 的 EtOH 中的搅拌溶液添加 2.57g 的 TsNHNH₂ 和混合物回流 30min。在蒸发 EtOH 以后,混合物用 28ml 的 DMF 和 28ml 的环丁酮稀释,然后向其中依次添加 2.89g 的 NaBH₃CN 和 0.57g 的 TsOH·H₂O。混合物回流 30min 和冷却至室温。在用 Et₂O 稀释以后,混合物依次用水,饱和碳酸氢钠水溶液,和饱和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,浓缩。残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化(EtOAc/正己烷体系)以得到 2.78g 的 1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯,为无色粉末。

[0660] 参考例 11

[0661] 3-氯-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯

[0662] 向 1.29g 的 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯在 13ml 的 THF 中的搅拌溶液,添加 801mg 的 N-氯代琥珀酰亚胺和在 60 摄氏度搅拌该混合物 2 小时。在用 EtOAc 稀释以后,混合物依次用水和饱和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,和浓缩。残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化,得到 1.03g 的 3-氯-1-环丙基-4-(甲氧基)-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯,为无色的固体。

[0663] 参考例 12

[0664] 3-氯-1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸

[0665] 向 1.03g 的 3-氯-1-环丙基-4-(甲氧基)-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯在 15ml 的 MeOH 和 10ml 的 THF 中的搅拌溶液添加 2ml 的 5N 氢氧化钠水溶液且在 60 摄氏度搅拌该混合物 9 小时。在蒸发的 MeOH 和 THF 以后,混合物用水稀释和向其中添加 2ml 的 5N HCl 水

溶液。沉淀物通过过滤收集和在真空中干燥以得到 798mg 的 3-氯-1-环丙基-4-(甲氧基)-1H-吡啶-6-羧酸,为无色的固体。

[0666] 参考例 13

[0667] 1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸

[0668] 4.66ml 的 5N NaOH 水溶液被添加到 3.19g 的 1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙基酯在 32ml 的 MeOH 中的溶液和在 60 摄氏度搅拌该混合物过夜。冷却混合物和向其中添加 46.6ml 的 1N HCl。过滤沉淀物,收集和在真空中干燥,得到 2.70g 的 1-环丙基-3-甲基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸,为无色的固体。

[0669] 参考例 14

[0670] 6-溴-1'-(叔丁氧羰基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0671] 60ml 的 MeOH, 7.97g 的 N-BOC-哌啶-4-酮,和 3.34ml 的吡咯烷被添加到投入 200 毫升装备有冷凝器的烧瓶的 8.60g 的 5-溴-2-羟苯乙酮,混合物回流加热过夜。将反应混合物冷却至室温,浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱用正己烷/EtOAc = 6/1)以获得预期化合物,浅黄色固体。

[0672] 参考例 15

[0673] 6-溴螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐

[0674] 25.0g 的 5-溴-2-羟苯乙酮,25.0g 的 N-BOC-哌啶-4-酮,9.68ml 的吡咯烷和 250ml 的 MeOH 的混合物在回流条件下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,浓缩。残余物投入 300ml 的 1,4-二氧杂环己烷,和向其中添加 100ml 的浓盐酸和在室温搅拌 4 小时。反应溶液倾倒入水,和搅拌过夜。所得的沉淀物通过过滤取出,用水和正己烷洗涤,和在减压下干燥以获得预期化合物,为黄色固体。

[0675] 参考例 16

[0676] 6-氰基-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0677] 6-溴-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯(143 克, 0.36 摩尔), Zn(CN)₂(84.7 克, 0.72 摩尔), Pd(PPh₃)₄(20 克, 17 毫摩尔)和干燥 DMF(1 升)的混合物在氩保护气氛下在 90 摄氏度被搅拌 6 小时。所得的混合物在冷却以后用乙酸乙酯稀释(1 升),和用 12%氨水,水,和饱和盐水按次序洗涤。有机层用硫酸钠干燥,和浓缩,和残余物用甲醇处理,和所得的不溶性固体通过过滤取出,减压干燥以获得 6-氰基-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯,为无色的固体。

[0678] 参考例 17

[0679] 4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0680] 67.5g 的叠氮化钠,143g 的盐酸三乙胺,和 1.2 升的干燥 DMF 被添加到参考例 16 中产生的氰基化合物(119g),和在氮气气氛下在 100 摄氏度搅拌该混合物 12 小时。在冷却以后,反应混合物在 1N 盐酸(200ml),水和乙酸乙酯之间分配。含水层进一步用乙酸乙酯提取三次,和将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥和浓缩。残余物用甲醇研制,不溶性固体通过过滤收集和在减压下干燥以获得 4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯,为无色的固体。

[0681] 参考例 18

[0682] 6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0683] 4N HCl-1,4-二氧杂环己烷(200ml)被添加到参考例 17 中产生的 40.6 克 4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯,和在室温搅拌 5 小时。反应混合物被浓缩,和残余物用甲醇研制。不溶性固体通过过滤收集,和在减压下干燥以获得 6-(1H-四唑-5-基)-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮,为无色的固体。

[0684] 参考例 19

[0685] 5-溴-烟酸叔丁基酯

[0686] 5-溴-烟酸(20.2g,100mmol)溶解于 CHCl_3 (200ml)和叔 BuOH(40ml);向其中按次序添加 WSC(21.1g,110mmol)和 DMAP(21.1g,110mmol),和在室温搅拌过夜。反应混合物用氯仿稀释,用 0.5N HCl 水溶液(220 毫升),0.5N NaOH 水溶液(100 毫升),盐水洗涤和经 MgSO_4 和硅胶干燥。过滤后,在真空中除去溶剂,得到 5-溴-烟酸叔丁基酯,为无色的固体。该固体用于下一步无需进一步纯化。

[0687] 参考例 20

[0688] 5-{1'-叔丁氧羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸叔丁基酯

[0689] 叔丁基-6-溴-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸酯(19.8 克,50.0 毫摩尔),双(频哪醇基(pinacolato))乙硼烷(14.0 克,55.0 毫摩尔), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (560mg,2.50 毫摩尔),DPPF(2.77 克,5.00 毫摩尔),和 AcOK(5.82 克,60.0mmol)悬浮于二氧杂环己烷(250ml)和在 100 摄氏度加热 10 小时。冷却至室温后,5-溴-氮苯酸-叔丁基酯(14.2g,55.0 毫摩尔), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.78g,5.00 毫摩尔)和 2M Na_2CO_3 水溶液(125 毫升,250mmol)被添加到该反应混合物;然后在 100 摄氏度加热 15 小时。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释,有机层用盐水洗涤和经 MgSO_4 干燥。过滤后,溶剂在真空中除去和残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷/EtOAc = 10/0-6/4)和所获得的棕色固体从 EtOAc/己烷(1/1)结晶,得到 5-{1'-叔丁氧羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸叔丁基酯,浅黄色固体。

[0690] 参考例 21

[0691] 5-{4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸二-盐酸盐

[0692] 5-{1'-叔丁氧羰基}-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸叔丁基酯(14.0g,28.3mmol)溶解于 CHCl_3 (70ml)和向其中添加 4N HCl(二噁烷中)(210 毫升),和在室温搅拌 20h。过滤所得沉淀物并用 CHCl_3 和 Et_2O 洗涤,得到 5-{4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸二-盐酸盐,为无色的固体。

[0693] 参考例 22

[0694] 6-氰基-4-羟基-1'-H-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0695] 在 0℃向 15g 的 6-氰基-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯在 250ml 的 EtOH-THF(1 : 4)中的溶液中逐份添加 NaBH_4 ,使得反应混合物温热到室温。在搅拌 1h 以后, NH_4Cl 水溶液被添加到该反应混合物,且含水混合物用 AcOEt 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,和减压浓缩以得到预期化合物,为浅黄色固体。

[0696] 参考例 23

[0697] 4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6-氰基-1'-H-螺[苯并三氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0698] 在室温向 15.1g 的 6-氰基-4-羟基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯在 DMF 中溶液中添加 3.6g 的咪唑和 7.95g 的 TBSCl,和在室温搅拌反应混合物 1 天。在室温向该反应混合物添加 598 毫克的咪唑和 1.3g 的 TBSCl,和在室温搅拌反应混合物 1 天。反应混合物倾倒入冰冷的盐水,和含水混合物用 AcOEt 萃取两次。将合并的有机层用 H₂O 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,和减压浓缩。残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化,使用己烷和 AcOEt (100/0-80/20) 的混合物作为洗脱液以得到预期化合物。

[0699] 参考例 24

[0700] 6-[氨基(肟基)甲基]-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-1'-H-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0701] 向 18.2g 的在 EtOH 中的 4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6-氰基螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯的悬浮液中在室温添加 16.3ml 的 Et₃N 和 8.12g 的羟胺盐酸盐,和在 85℃ 搅拌反应混合物 1 天。所得溶液被冷却至室温,和减压浓缩。向残余物添加 H₂O,过滤所得白色固体,用 H₂O 洗涤,和在真空中干燥以得到粗产品,其用于下一步而无需进一步纯化。

[0702] 参考例 25

[0703] 6-{氨基([[(2-乙基己基)氧基]羰基]氧基)-亚氨基]甲基}-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0704] 在 0℃ 向 6-[氨基(肟基)甲基]-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯在 80ml 的 DMF 中的溶液中添加 3.78ml 的吡啶和 8.4ml 的氯甲酸 2-乙基己基酯,和在 0℃ 搅拌反应混合物 1.5 小时。反应混合物倾倒入冰冷的盐水,和用 AcOEt 提取两次。将合并的有机层用 H₂O 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,和减压浓缩以得到粗产品,其用于下一步而无需进一步纯化。

[0705] 参考例 26

[0706] 4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0707] 6-{氨基([[(2-乙基己基)氧基]羰基]氧基)-亚氨基]甲基}-4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯在 100ml 的二甲苯中的溶液在 145℃ 搅拌 14 小时。冷却反应混合物至室温,和减压浓缩。残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化,使用己烷-AcOEt (100/1-35/65) 的混合物作为洗脱液以得到产物,为灰白色固体。

[0708] 参考例 27

[0709] 4-羟基-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0710] 在 0℃ 向 13.4g 的 4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯在 200ml 的 EtOH-THF (5.5 : 1) 中的溶液中逐滴的添加 67ml 的 1M HCl 水溶液,和在室温搅拌反应

混合物 18h。冷却反应混合物至 0℃,和混合物用 NaHCO_3 碱化。混合物减压浓缩,和残余物用 1M HCl 水溶液酸化。含水混合物用 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (9 : 1) 的混合物萃取三次,和将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,和减压浓缩以得到产物,淡褐色固体。

[0711] 参考例 28

[0712] 4-氧代-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0713] 在室温向 1.0g 的 4-羟基-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯在 40ml 的 $\text{THF-CH}_3\text{CN}$ (1 : 1) 中的溶液中添加 2.0g 的 MS 4A,435 毫克的 NMO,和 88 毫克的 TPAP,和在室温搅拌反应混合物过夜。混合物过滤通过硅藻土垫,用 CHCl_3 和 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (9 : 1) 洗涤,和减压浓缩滤液。残余物在硅胶上通过柱色谱法纯化,使用己烷- AcOEt (100/0-0/100) 的混合物作为洗脱液以得到预期化合物,为无色的固体。

[0714] 参考例 29

[0715] 6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐

[0716] 437 毫克的 4-氧代-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯在 10ml 的 4N HCl (二噁烷中)中的悬浮液在室温搅拌 1 天,过滤所得白色固体,和用醚洗涤。真空中在 50℃干燥收集的白色固体以得到预期化合物,为无色的固体。

[0717] 参考例 30

[0718] 1'-叔丁氧羰基-6-(4'',4'',5'',5''-四甲基-1'',3'',2''-二氧杂环戊硼烷-2''-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮

[0719] 6-溴-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯(99.0 克,250 毫摩尔),双(频哪醇基(pinacolato))乙硼烷(70.2 克,275 毫摩尔), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.80 克,12.5 毫摩尔),DPPF(13.9 克,25.0 毫摩尔),和 AcOK (29.1 克,300 毫摩尔)悬浮于二氧杂环己烷(500ml)和在 100 摄氏度加热 20 天。冷却至室温后,添加 MeOH (500ml)和进一步搅拌 1h。过滤所得沉淀物和用 MeOH 洗涤滤饼以获得预期化合物,为淡褐色固体。

[0720] 参考例 31

[0721] 5-(1'-叔丁氧羰基-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)烟酸甲酯

[0722] 1'-叔丁氧羰基-6-(4'',4'',5'',5''-四甲基-1'',3'',2''-二氧杂环戊硼烷-2''-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮(2.00 克,4.51 毫摩尔),5-溴烟酸甲酯(1.17 克,5.42 毫摩尔), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50.6mg,0.226 毫摩尔),DPPF(250 克,0.451 毫摩尔),和 K_3PO_4 (1.91 克,9.02 毫摩尔)悬浮于 DME(500ml)和在 100 摄氏度加热 18 小时。反应混合物过滤通过硅藻土,在硅藻土的残余物用氯仿洗涤,该滤液和洗涤液被合并和减压浓缩。所得的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/ EtOAc = 10/0-2/8)纯化以获得预期化合物,浅黄色泡沫。

[0723] 参考例 32

[0724] 5-(4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基)烟酸甲酯二-盐酸盐

[0725] 5-(1' - 叔丁氧羰基 -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基) 烟酸甲酯 (22.0 克, 48.6 毫摩尔) 悬浮于 MeOH (110 毫升) 和向其中添加二氧杂环己烷 (220 毫升) 中的 4N HCl, 和在室温搅拌 14 小时。在真空中除去溶剂和所得的固体用 MeOH/Et₂O (50 毫升 /200 毫升) 洗涤以获得预期化合物, 为无色的固体。

[0726] 参考例 33

[0727] 3'' - {1' - 叔丁氧羰基} -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸

[0728] 6- 溴 -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁基酯 (39.6 克, 100 毫摩尔), 3- 羧基 - 苯基硼酸 (16.6 克, 100 毫摩尔), Pd(PPh₃)₄ (5.78 克, 5.00 毫摩尔), 和 2M Na₂CO₃ 水溶液 (250 毫升, 500 毫摩尔) 悬浮于 1,4- 二氧杂环己烷 (400 毫升) 和在 100 摄氏度加热 18 小时。反应混合物用 CHCl₃ 和 dil HCl 水溶液 (1.1 摩尔) 稀释, 含水层用 CHCl₃ 萃取。将合并的有机层用 H₂O 和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥。干燥剂通过过滤除去和在减压下浓缩该滤液。残余物用 EtOAc 研制, 不溶性固体通过过滤收集以获得预期化合物, 为无色的固体。

[0729] 参考例 34

[0730] 3'' - {1' - 叔丁氧羰基} -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸甲酯

[0731] 3'' - {1' - 叔丁氧羰基 -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸 (24.0 克, 54.9 毫摩尔) 溶解于 CHCl₃ (120 毫升), 和向其中以这样的顺序添加 MeOH (24 毫升), WSC (15.8 克, 82.4 毫摩尔) 和 DMAP (10.0 克, 82.4 毫摩尔), 和在室温搅拌该混合物过夜。反应混合物用 CHCl₃ 和稀 HCl 水溶液 (220 毫摩尔) 稀释。有机层用 0.5N NaOH 水溶液、盐水洗涤, 和经 MgSO₄ 和硅胶干燥。干燥剂通过过滤除去和在减压下浓缩该滤液。残余物用 MeOH 研制和通过过滤收集不溶性固体以获得预期化合物, 浅黄色固体。

[0732] 参考例 35

[0733] 5- {4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸甲基酯

[0734] 根据对于 5'' - {4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸甲酯二 - 盐酸盐的合成程序产生预期化合物, 但是使用 3'' - {1' - 叔丁氧羰基} -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 苯甲酸甲基酯代替 5'' - {1' - 叔丁氧羰基} -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-6- 基 } 烟酸甲酯。

[0735] 参考例 36

[0736] 6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-4- 酮盐酸盐

[0737] 5- 溴 -2- 羟苯乙酮 (104.35 克, 485.26 毫摩尔), N-BOC- 哌啶 -4- 酮 (98.62 克, 494.96 毫摩尔), 20ml 的吡咯烷 (17.26 克, 242.63 毫摩尔) 和 261ml 的 MeOH 的混合物在回流条件下加热直到反应完成。混合物被冷却, 然后添加 87ml 的 H₂O, 过滤和干燥混合物以得到 6- 溴 -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁基酯。或者, 10ml 的吡咯烷 (121.31 毫摩尔) 可以用于该程序。向 6- 溴 -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2,4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁基酯 (6593 克, 16.6 摩尔) 和 DMF (33 升) 的溶液中添加 Zn(CN)₂ (1947 克, 16.6 摩尔) 和 Pd(PPh₃)₄ (192 克, 17 摩尔)。浆料加热至 90 摄氏度 3 小时, 然后冷却至室温并过滤。水 (16 升) 被添加到该滤液。所得的浆料被冷却至 5°C, 搅拌 1 小时并过滤。

固体用 DMF/ 水 (2 : 1) 洗涤和真空干燥以得到 6- 氰基 -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁基酯。23g 的 6- 氰基 -4- 氧代螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁基酯 (67.17 毫摩尔), 13.10 克叠氮化钠 (201.52 毫摩尔), 27.74g 的盐酸三乙胺 (201.52 毫摩尔), 和 460ml 的干燥 DMF 的溶液在氮气氛下在 100 摄氏度搅拌 12 小时。冷却至室温后, 添加 506ml 的 EtOAc, 随后 322ml 的 1M HCl (322 毫摩尔)。或者, 0.5M HCl 可以添加直到 pH = 3。分离所得的层, 有机层用水 / 甲醇 (115 毫升 / 46 毫升) 洗涤, 然后浓缩以得到 4- 氧代 -6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁基酯。5.08g 的 4- 氧代 -6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶]-1' - 羧酸叔丁基酯 (13.18 毫摩尔), 8.8ml 的 12M HCl (105.44 毫摩尔) 和 8ml 的甲醇的溶液加热至 50°C 直到反应完成。所得的浆料过滤, 用 25ml 的甲醇在室温洗涤, 和干燥以得到 6-(1H- 四唑 -5- 基) 螺 [苯并二氢吡喃 -2, 4' - 哌啶]-4- 酮盐酸盐。

[0738] 参考例 37

[0739] 3- 甲氧基 -5- 硝基 -4-[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯甲酸乙基酯

[0740] 17.7ml 的 TiF_2O 在 0 摄氏度被添加到 16.8g 的 4- 羟基 -3-(甲氧基)-5- 硝基苯甲酸乙酯和 11.3ml 的吡啶在 500ml 的 CHCl_3 中的溶液。搅拌该混合物 30 分钟, 然后依次用水, HCl 水溶液, 和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 和浓缩。残余固体用 CHCl_3 和正己烷混合溶剂洗涤以得到 22.0g 的预期化合物, 为浅橙色固体。

[0741] 参考例 38

[0742] 4- 甲基 -3-(甲氧基)-5- 硝基苯甲酸乙酯

[0743] 向 4.92g 的 MeB(OH)_2 , 33.9g 的碳酸钾, 25.6g 的 3- 甲氧基 -5- 硝基 -4-[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基} 苯甲酸乙酯在 500ml 的 THF 和 50ml 的水中的搅拌溶液添加 5.03g 的 PdCl_2dppf , 在氩气氛下在 80 摄氏度搅拌该混合物过夜。混合物用 AcOEt 和水稀释, 滤过硅藻土和该滤液用 AcOEt 萃取。萃取物依次用饱和 NaCO_3 水溶液和饱和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 和浓缩。残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化和浓缩包含预期化合物的级分。所得的固体用正己烷洗涤和干燥以得到 12.9g 的预期化合物, 为黄色固体。

[0744] 参考例 39

[0745] 3-(甲氧基)-5- 硝基 -4-(2- 氧代乙基) 苯甲酸乙酯

[0746] 13.3ml 的 $\text{Me}_2\text{NCH(OMe)}_2$ 被添加到 4.78g 的 4- 甲基 -3-(甲氧基)-5- 硝基苯甲酸乙酯在 10ml 的二甲基乙酰胺中的溶液, 在 80 摄氏度在密封管中加热混合物 40 分钟。混合物用 CHCl_3 稀释, 用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 和浓缩。残余物在二氧化硅柱色谱法上纯化以得到 4.02g 的预期化合物, 为淡色的棕褐色固体。

[0747] 参考例 40

[0748] 1,4- 二甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 羧酸乙基酯

[0749] 250mg 的 3-(甲氧基)-5- 硝基 -4-(2- 氧代乙基) 苯甲酸乙酯溶解于 5ml 的 DMF, 该溶液在氢气氛下经 50mg 的 10% Pd/C (50% 湿) 搅拌 6 小时。然后混合物用氮气和 126 微升的 MeI 吹扫和向其中添加 276mg 的碳酸钾。在搅拌 2 小时以后, 混合物用 Et_2O 稀释, 滤过硅藻土。浓缩滤液和在二氧化硅柱色谱法纯化以得到 184mg 的预期化合物, 为无色的油。

[0750] 参考例 41

[0751] 乙基 1,4- 二甲氧基 -1H- 吡啶 -6- 羧酸

[0752] 513mg 的 1,4-二甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙酯溶解于 10ml 的 MeOH 和向其中添加 1ml 的 5N 氢氧化钠水溶液。混合物在 80 摄氏度加热搅拌过夜。在冷却至 0 摄氏度以后,混合物被 1ml 的 5N HCl 水溶液中和且用 CHCl_3 和 MeOH 提取。萃取物是用 Na_2SO_4 干燥,浓缩。所得的固体用正己烷,二乙醚和 MeOH 混合溶剂洗涤,得到 352mg 的预期化合物,为青莲色固体。

[0753] 参考例 42

[0754] 乙基 3-0-叔丁基 6-0-乙基 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-3,6-二羧酸酯

[0755] $(\text{COCl})_2$ (713 μL) 在室温被添加到 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙酯 (1.36g) 在 20 毫升 Et_2O 中的溶液和搅拌过夜。蒸发溶剂和将残余物溶解在甲苯 20 毫升中。回流搅拌反应混合物 1 小时和冷却至室温。吡啶 (810 μL) 和叔丁醇 (3ml) 被添加到混合物,在室温搅拌 1 小时。反应混合物用饱和含水碳酸氢钠猝灭,然后用水,和饱和盐水以该顺序洗涤,和用硫酸钠干燥。其被过滤,浓缩,和通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷 / 乙酸乙酯) 以获得标题化合物 (1.71g),为无色的固体。

[0756] 参考例 43

[0757] 3-氨基甲酰基-1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙酯

[0758] $(\text{COCl})_2$ (713 μL) 在室温被添加到 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙酯 (5.46g) 在 Et_2O 70 毫升中的溶液和搅拌过夜。蒸发溶剂和将残余物溶解在甲苯 70 毫升中。在回流搅拌反应混合物 1 小时和冷却至室温,滴加二氧杂环己烷 (100 毫升) 中 0.5N 的 NH_3 溶液和在室温搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,用水和饱和盐水以该顺序洗涤,和用硫酸钠干燥。其被过滤,浓缩,和从己烷和乙酸乙酯的混合溶剂结晶以得到标题化合物 (5.06g),为无色的固体

[0759] 参考例 44

[0760] 1-环丙基-4-乙氧基-3-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-6-羧酸乙酯

[0761] 3-0-叔丁基 6-0-乙基 1-环丙基-4-乙氧基-1H-吡啶-3,6-二羧酸酯 (1.23g) 在室温被添加到二氧杂环己烷 (5mL) 中 4N 的盐酸溶液和搅拌该混合物 1 小时,蒸发和从己烷结晶以得到预期化合物的羧酸 (996 毫克),为无色的固体。在 0°C 添加 $(\text{COCl})_2$ (117 μL) 至该羧酸 (217 毫克) 在氯仿 (5mL) 中的溶液,然后添加一部分 DMF。在室温搅拌反应混合物 2 小时,蒸发,和溶于 THF (5mL)。甲胺在 THF (3ml) 中的 2M 溶液被添加到该反应混合物,在室温搅拌 30 分钟,用乙酸乙酯和水稀释,用水和饱和盐水以该顺序洗涤,和用硫酸钠干燥。其被过滤,浓缩以得到标题化合物 (216 毫克)。

[0762] 参考例 45

[0763] 1-环丙基-4-(2-羟基乙氧基)-1H-吡啶-6-羧酸乙酯

[0764] 根据对于 1-环丙基-4-甲氧基-1H-吡啶-6-羧酸乙酯的程序制备化合物但是使用乙酸溴乙酯代替 MeI。

[0765] 参考例 46

[0766] 4-(1-甲基-2-氧代乙基)-3-硝基苯甲酸乙酯

[0767] 碳酸氢钠 (318 毫克) 被添加到 3-硝基-4-(2-氧代乙基)苯甲酸乙酯 (401 毫克) 和 MeI (426 毫克) 在 DMF (5mL) 中的混合物,在室温搅拌过夜,用乙酸乙酯稀释,用水和饱和盐水以该顺序洗涤,和用硫酸钠干燥。其被过滤,浓缩,和通过硅胶柱纯化 (己烷 / 乙

酸乙酯)以得到标题化合物(227 毫克),为无色的油。

[0768] 参考例 47

[0769] 1,4-二甲氧基-3-甲基-1H-吡唑-6-羧酸乙酯

[0770] 根据参考例 40 的方法,获得预期化合物,为无色的油,但是使用 5-甲氧基-4-(1-甲基-2-氧代乙基)-3-硝基苯甲酸乙酯代替 3-甲氧基-5-硝基-4-(2-氧代乙基)苯甲酸乙酯。

[0771] 参考例 48

[0772] 6-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯

[0773] 6-溴-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯(16.3g), 5-氨基-1-甲基-1H-吡唑(4.00g),乙酸钡(922mg),2-(二-叔丁基膦)联苯(1.23g)和碳酸铯(16.1g)悬浮于 1,4-二氧杂环己烷(20ml),和在 110 摄氏度回流加热 5 小时。反应液体过滤通过硅藻土,在硅藻土上的残余物用氯仿洗涤,和在减压下浓缩该滤液。所得的残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷/EtOAc)以获得预期化合物,为黄色无定形物。

[0774] 参考例 49

[0775] 6-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐

[0776] 根据描述于参考例 18 中的程序产生预期化合物,除了使用 6-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-4-氧代-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯代替 4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯。

[0777] 参考例 50

[0778] 1'-叔丁氧羰基-[4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基]-羧酸氨基甲酰基甲基酰胺。

[0779] 6-羧基-4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯(7.50 克,20.8 毫摩尔),甘氨酸胺盐酸盐(2.76g,24.9 毫摩尔),EDCI(4.78 克,24.9 毫摩尔),HOBT(3.78 克,24.9 毫摩尔),和 TEA(5.80 毫升,41.6 毫摩尔)悬浮于 DMF(75ml)和在室温搅拌 23 小时。在去除溶剂以后,残余物用 EtOAc 和 H₂O 稀释。含水层用 EtOAc 萃取和将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,经 MgSO₄ 干燥。干燥剂通过过滤除去和在减压下浓缩该滤液。残余物用 MeOH-Et₂O 研制,不溶性固体通过过滤收集以获得预期化合物,为无色的固体。

[0780] 参考例 51

[0781] 4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-羧酸氨基甲酰基甲基酰胺盐酸盐

[0782] 预期化合物根据参考例 18 产生,但是使用 1'-叔丁氧羰基-[4-氧代螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-6-基]-羧酸 N-氨基甲酰基甲基酰胺代替 4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁基酯。

[0783] 通过例如以下的药理学试验实施例阐述本发明的化合物的医药用途。

[0784] 生物试验

[0785] A. 药理学试验实施例(乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)活性抑制试验)

[0786] 将试验化合物溶于二甲基亚砜(DMSO)中,达到 10mM 的浓度,然后用 DMSO 稀释,

得到与目标试验浓度相比为 100 倍的所述化合物的浓溶液。根据 Thampy&Wakil's 方法 (J. Biol. Chem., 卷 260, p6318-6323 (1985)) 的改进方法进行 ACC 酶活性抑制试验。具体地讲, 将 0.8 μ l 的稀释后的试验化合物添加到 96 孔试验板 (Perkin Elmer Opti Plate) 的每个孔中, 然后向每个孔中添加 40 μ l 的底物溶液 (50mM Hepes 钠 (pH 7.5)、2mM DTT、10mM ATP、500 μ M 乙酰辅酶 A、0.17mM $\text{NaH}^{[14]\text{C}}\text{O}_3$ (58mCi/mmol, 由 Amersham 提供)、8mM NaHCO_3), 向其中添加 40 μ L 的酶溶液 (1-2nM 人 ACC1 或人 ACC2、50mM Hepes 钠 (pH 7.5)、2mMDTT、40mM MgCl_2 、40mM 柠檬酸三钾、1mg/ml 胎牛血清清蛋白)。然后, 将试验板的上侧密封, 试验板在轻微搅拌下在 37°C 培养 40 分钟。然后, 向每个孔中添加 20 μ l 的 1N 的 HCl 使酶反应停止, 将试验板搅拌过夜以除去未反应的 $\text{NaH}^{[14]\text{C}}\text{O}_3$ 。然后, 向每个孔中添加 100 μ l 的闪烁剂 (Perkin Elmer 的 Microscinti 40), 搅拌试验板, 然后使用微型板块闪烁计数器 (Perkin Elmer 的 Topcount) 计数固定的 $^{[14]\text{C}}$ 的放射性, 其放射性表示每个孔中的酶活性。基于添加 DMSO 而无受试化合物的孔的放射性作为对照, 计算受试化合物的人 ACC1 与人 ACC2 酶抑制活性。

[0787] 根据该方法检测本发明的化合物, 被测化合物全部表现出对 ACC1 和 ACC2 的抑制。结果在下表中给出。

[0788] 表: 1 微摩尔 / 升的化学品的抑制 (%)

[0789]

化合物	人 ACC1	人 ACC2
实施例 1	91%	89%
实施例 2	93%	93%
实施例 3	100%	97%
实施例 4	96%	97%
实施例 5	99%	99%
实施例 7	100%	99%
实施例 8	99%	99%
实施例 10	93%	96%

[0790]	实施例 11	99%	98%
	实施例 13	100%	99%
	实施例 17	98%	99%
	实施例 23	99%	98%
	实施例 24	99%	100%
	实施例 31	97%	98%
	实施例 36	99%	99%
	实施例 45	100%	100%
	实施例 56	99%	99%
	实施例 57	99%	99%

[0791] 在以上试验中检测了本发明的典型化合物（包括实施例 1-60 的化合物），发现在乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）活性抑制试验中，对 ACC-1 的抑制百分比大于或等于 50%，对 ACC-2 的抑制百分比大于或等于 50%。

[0792] B. ACC1/2 抑制剂对体内体重、脂肪质量、脂肪肝和血浆葡萄糖水平的影响

[0793] ACC1/2 抑制剂对体重、脂肪质量、脂肪肝和血浆葡萄糖水平的影响可以在由高脂饮食诱导的肥胖小鼠或 KKAy 糖尿病小鼠中进行测定。

[0794] 在研究之前，将约 6 周龄的雄性 C57 黑 (black)/6J 小鼠分别圈养并维持供应饮食 2 周。然后，在剂量给药之前对小鼠喂食 60% 脂肪的饮食 5 周。饲有高脂饮食的小鼠 (n = 8) 被口服给药赋形剂对照物 (0.5% 甲基纤维素溶液) 或 ACC1/2 抑制剂 (各种剂量) 共 6 周。每天测量体重，每隔一周通过 NMR 测量脂肪质量。在第 6 周测量肝脏甘油三酯含量。在用 ACC1/2 抑制剂处理的雄性 C57 黑 /6J 小鼠中，与赋形剂对照组相比，有效的 ACC1/2 抑制剂引起体重增加减少、脂肪质量增加减少和肝脏甘油三酯含量减少。

[0795] 大约 8 周龄大的雄性 KKAy 小鼠在研究之前被分别圈养并保持 2 周。对小鼠 (n = 10) 口服给药赋形剂对照物 (0.5% 甲基纤维素溶液) 或 ACC1/2 抑制剂 (各种剂量) 共 2 周。2 周时，在剂量给药后 23 小时收集血液并测定血浆葡萄糖浓度。在用 ACC1/2 抑制剂处理的 KKAy 小鼠中，与赋形剂对照组相比，有效的 ACC1/2 抑制剂引起血浆葡萄糖水平降低。

[0796] C. 对食物摄入和葡萄糖 / 胰岛素水平的影响的人体研究

[0797] BMI $\geq$ 30 并具有空腹血糖水平变弱、葡萄糖耐量变弱或血清胰岛素增加的 800 个人表现出糖尿病前期胰岛素抵抗状态，并且他们可能具有升高的血清葡萄糖水平，表现出 II 型糖尿病，对他们提出饮食和增加其体力活动的忠告。在两周的安慰剂试行阶段（其包括饮食、体力活动和生活方式改变的标准化程序）后，患者被随机分为 2 个处理组：安慰剂组；和有效剂量的式 (I) 化合物组。每天给药式 (I) 的化合物一次或多次，这在先前被测定是有效的。患者经历治疗 6 个月，每两周测量体重，使用标准的调查表每周测量食欲、饥饿感、饱腹感。在第 0 天、每月和最后剂量之后测量血清葡萄糖、胰岛素水平和体重。

[0798] 有效的化合物导致体重减轻或血清胰岛素水平改善，表现出改善的胰岛素敏感性或更低的空腹血糖水平。

[0799] 制剂制备实施例 1：

[0800] 将 20.0g 的实施例 1 的化合物、417g 的乳糖、80g 的微晶纤维素和 80g 的部分 α 化淀粉在 V 形混合器中混合，向其中添加 3.0g 的硬脂酸镁并混合。根据常规方法将混合物粉末制片，获得 3000 个片剂，每片的直径为 7.0 毫米，重量为 150 毫克。

[0801] 片剂成分 (150mg)：

[0802]	实施例 1 的化合物	5.0mg
[0803]	乳糖	104.25mg
[0804]	结晶纤维素	20.0mg
[0805]	部分 α 化淀粉	20.0mg
[0806]	硬脂酸镁	0.75mg

[0807] 制剂制备实施例 2：

[0808] 将 10.8g 的羟丙基纤维素 2910 和 2.1g 的聚乙二醇 6000 溶于 172.5g 的纯水中，向其中分散 2.1g 的二氧化钛，制备包衣液。使用微型高速包衣机 (high-coater-mini)，用包衣液对在制备实施例 1 中单独制备的 2500 个片剂喷涂，获得包膜的片剂，每个片剂的重量为 155mg。

[0809] 片剂的成分 (155mg)：

[0810]	制备实施例 1 的片剂	150mg
[0811]	羟丙基纤维素 2910	3.6mg
[0812]	聚乙二醇 6000	0.7mg
[0813]	二氧化钛	0.7mg

[0814] 尽管已经参考某些优选实施方案描述和说明了本发明，但本领域技术人员将理解的是，可在本发明内进行各种变化、修饰和置换而不脱离本发明的精神和范围。例如，上文所述的优选剂量以外的有效剂量可以适用作为正进行肥胖症、糖尿病、肥胖症相关病症或其它适应症治疗的受试者或哺乳动物对上述本发明的化合物的应答度的变化结果。同样地，观察到的特定的药理学应答可根据并依赖于选择的特定活性化合物或是否存在药物载体、以及使用的制剂的类型和所用给药方式而改变，并且在结果中这种预期的变化或差异根据本发明的目的和实施方案被考虑在内。因此，本发明仅仅受到权利要求的限制，并且该权利要求可合理地进行宽泛的解释。