

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780012603.1

[51] Int. Cl.

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009年4月22日

[11] 公开号 CN 101415713A

[22] 申请日 2007.2.6

[21] 申请号 200780012603.1

[30] 优先权

[32] 2006.2.7 [33] US [31] 60/771,159

[86] 国际申请 PCT/SE2007/000108 2007.2.6

[87] 国际公布 WO2007/091948 英 2007.8.16

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.7

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 露西·霍罗斯佐克 卡曼·利昂

米洛斯劳·托马斯泽夫斯基

克里斯托弗·沃尔波尔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴 陈 桢

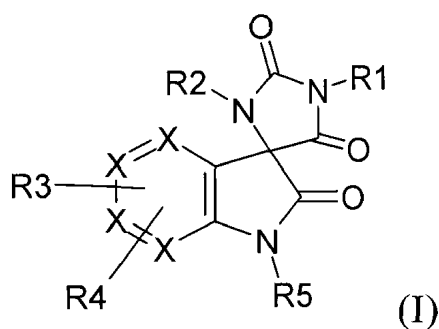
权利要求书 11 页 说明书 46 页

[54] 发明名称

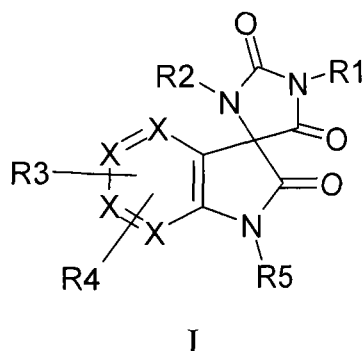
用于治疗香草素受体 1 相关病症的新螺 [咪唑烷-4,3'-吡啶] -2,2',5(1H) -三酮

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的新化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化盐,其中R¹至R⁹如式I中所定义,它们的制备方法及其制备中使用的新的中间体,包含所述化合物的药物制剂,以及所述化合物在治疗中的用途。



1. 式 I 化合物或其盐



其中:

R^1 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基, 其中 R^1 任选被选自下列的一个或多个基团取代: 卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和- NR^6R^7 ;

R^2 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基, 其中 R^2 任选被选自下列的一个或多个基团取代: 卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和- NR^6R^7 ;

R^3 选自 H、卤素、 C_{1-10} 烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基和 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基;

R^4 选自 H、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基和 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基;

R^5 选自 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基、 C_{2-6} 烯基-氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基-氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基-氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{5-10} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{2-6} 炔基、 $R^6C(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基、 R^6R^7N- 、 $R^6R^7N-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^6R^7NS(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $R^6CS(=O)_2N(-R^6)-C_{1-6}$ 烷基、

$R^6R^7NC(=O)N(-R^8)-C_{1-6}$ 烷基、 $R^6R^7NC(=O)N(-R^8)-C_{1-6}$ 烷基和 $R^6R^7NS(=O)_2N(R^8)-C_{1-6}$ 烷基，

其中任意 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{4-8} 环烯基、 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 R^6R^7N- 、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基、 C_{2-6} 烯基-氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基-氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{5-10} 杂芳基或 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 炔基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 杂芳基- C_{2-6} 炔基、 $R^6C(=O)N(-R^7)-C_{1-6}$ 烷基和 $R^6R^7N-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基任选被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、三甲基硅烷基、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 SO_2R^7 、 R^6O-C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基；

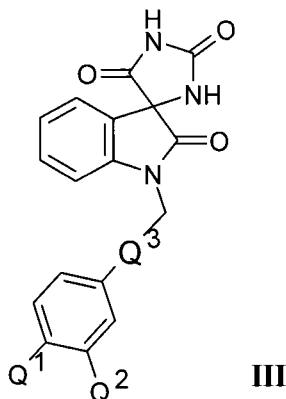
R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、取代的或未被取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未被取代的 C_{3-6} 杂芳基，以及二价 C_{1-6} 基团，所述的二价 C_{1-6} 基团与另一个二价的 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环的一部分；

X选自N、CH和 CR^9 ，

其中 R^9 选自H、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基和 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基；

条件是 R^5 不是萘基甲基或肉桂基；

以及条件是所述化合物不是式III的化合物：



其中 Q^1 和 Q^2 独立地为卤素或 C_{1-3} 卤代烷基，以及 Q^3 为乙烯基或乙炔基。

2. 权利要求1的化合物，其中：

R^1 为H、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基；

R^2 为 H、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基;

R^3 为 H、卤素、 C_{1-10} 烷基或卤代烷氧基;

R^4 为 H、卤素、卤代烷氧基或 C_{1-10} 烷基;

R^5 为 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基、 C_{6-10} 芳基-氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{2-6} 炔基或 $R^6R^7N-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、

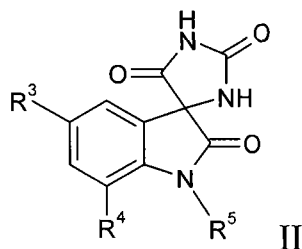
其中任意 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{1-6} 烷基和 $R^6R^7N-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基，任选被选自下列的一个或多个基团取代：CF₃、甲氧基、乙氧基、OCF₃、甲基、叔丁基、SO₂R⁷、R⁶O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、取代的或未被取代的 C_{6-10} 芳基和取代的和未被取代的 C_{3-6} 杂芳基；

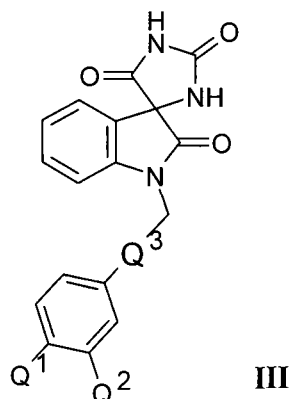
X 选自 N、CH 和 CR⁹，

其中 R^9 选自 H、卤素、卤代烷氧基和 C_{1-10} 烷基。

3. 具有式 II 的化合物，



其中 R^3 至 R^9 如权利要求 1 或 2 中所定义，
条件是所述化合物不是式 III 的化合物：



其中 Q^1 和 Q^2 独立地为卤素或 C_{1-3} 卤代烷基，以及

Q³ 为乙烯基或乙炔基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R³ 为氢、溴、氯、氟、甲基、乙基、丙基或氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 CH。

6. 选自下列的化合物或其盐:

1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环丙基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环己基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]

啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环丙基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-({5-[4-(甲氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环己基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环丁基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(乙基氧基)乙基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-7'-甲基-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-啉]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(环己基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(环丁基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(乙基氧基)乙基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-7'-甲基-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-戊基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环丁基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(乙基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(1-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环丙基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-({5-[4-(甲氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环己基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环丁基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(乙基氧基)乙基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(环己基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(环丁基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(乙基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-(3-吡啶基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-7'-甲基-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-氯-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-7'-甲基-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-7'-甲基-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-7'-甲基-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮。

7. 权利要求 1 至 6 任一项的化合物或其盐, 其用作药物。

8. 权利要求 1 至 6 任一项的化合物或其盐, 其用于治疗 VR1 介导的疾病的药物。

9. 权利要求 1 至 6 任一项的化合物或其盐在制备药物中的用途。

10. 权利要求 1 至 6 任一项的化合物在制备用于治疗 VR1 介导的疾病的药物中的用途。

11. 权利要求 10 的用途, 其用于治疗急性和慢性疼痛疾病。

12. 权利要求 10 的用途, 其用于治疗急性和慢性神经性疼痛。

13. 权利要求 10 的用途, 其用于治疗急性和慢性炎症性疼痛。

14. 权利要求 10 的用途, 其用于制备用于治疗急性和慢性伤害性疼痛的药物。

15. 权利要求 10 的用途, 其用于制备用于治疗以下疾病的药物: 腰背痛; 术后痛; 内脏痛如慢性骨盆痛; 膀胱炎, 包括间质性膀胱炎和与其相关的疼痛; 局部缺血; 坐骨神经痛; 糖尿病性神经病; 多发性硬化症; 关节炎; 纤维肌痛; 银屑病有关的疼痛和其它体征和症状; 癌、呕吐、尿失禁、膀胱活动过度和 HIV 神经病有关的疼痛和其它体征和症状; 胃食管回流病(GERD); 过敏性肠综合征(IRS); 炎症性肠病(IRD)和/或胰腺炎, 包括所述疾病有关的体征和/或症状。

16. 权利要求 10 的用途, 其用于制备用于治疗以下疾病的药物: 骨关节炎; 类风湿性关节炎; 哮喘; 咳嗽; 慢性阻塞性肺部疾病, 特别是慢性阻塞性肺病(COPD)和肺气肿; 肺纤维化和间质性肺病, 包括所述疾病有关的体征和/或症状。

17. 权利要求 10 的用途, 其用于治疗呼吸系统疾病。

18. 权利要求 10 的用途, 其用于制备用于治疗肥胖症和/或偏头痛的药物。

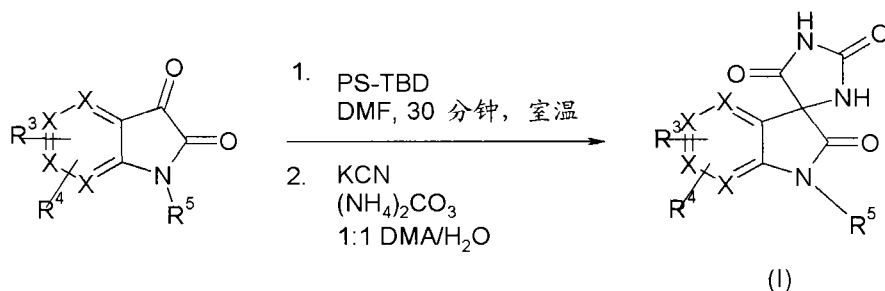
19. 权利要求 10 的用途, 其用于制备用于治疗烧伤引起的疼痛和/或由烧伤导致的炎性疼痛的药物。

20. 一种治疗 VR1 介导的疾病以及用于治疗急性和慢性疼痛疾病、急性和慢性神经性疼痛和急性和慢性炎性疼痛; 和呼吸系统疾病的方法, 该方法包括将治疗有效量的权利要求 1 至 6 中任一项的化合物给药于需要所述治疗的哺乳动物, 所述哺乳动物包括人。

21. 一种药物组合物, 其包含作为有效成分的治疗有效量的权利要求 1 至 6 中任一项的化合物, 以及结合有一种或多种药用稀释剂、赋形剂和/或惰性载体。

22. 权利要求 21 的药物组合物, 其用于治疗 VR1 介导的疾病以及用于治疗急性和慢性疼痛疾病、急性和慢性神经性疼痛和急性和慢性炎性疼痛; 和呼吸系统疾病。

23. 制备式 I 化合物的方法, 其中 R¹ 至 R⁹ 和 X 如权利要求 1 至 5 任一项中所定义, 所述方法包括:



24. 选自下列的化合物:

(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-醇,

1,2-二氯-4-[(1E)-3-氯丙-1-烯-1-基]苯,

1-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2,3-二酮,

(2,3-二氧代-2,3-二氢-1*H*-吡啶-1-基)乙酸叔丁酯,
(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酸叔丁酯,
(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酸,
[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲醇,
1,2-二氯-4-[2-(氯甲基)环丙基]苯,
1-{[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲基}-1*H*-吡啶-2,3-二酮,
1-[(2*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1*H*-吡啶-2,3-二酮, 以及
1'-[(2*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-2*H*,5*H*-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'*H*)-三酮。

25. 权利要求 24 的选自下列的化合物:

1-[(2*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1*H*-吡啶-2,3-二酮,
1-{[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲基}-1*H*-吡啶-2,3-二酮, 以及
(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酸。

26. 权利要求 24 或 25 的化合物作为中间体在制备式 I 化合物中的用途。

用于治疗香草素受体 1 相关病症的新 螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮

技术领域

本发明涉及新化合物，涉及含有所述化合物的药物制剂，以及涉及所述化合物在治疗中的用途。本发明进一步涉及用于制备所述化合物的方法，以及涉及中间体在其制备中的用途。

背景技术

哺乳动物痛觉是由于激活感觉神经元(称为伤害性感受器)的特化群体的末梢而引起的。辣椒辣素(Capsaicin)，尖辣椒中的活性成分，引起伤害性感受器的持久活化，并还在人类中引起剂量依赖性痛觉。克隆香草素受体 1(VR1或TRPV1)表明，VR1是辣椒辣素及其类似物的分子靶标。(Caterina, M.J.等人Nature (1997) v.389 p 816-824)。使用VR1的功能研究表明，它还被有害的热、组织酸化作用和其它炎症介质激活(Tominaga, M. 等人 Neuron (1998) v.21, p.531-543)。VR1的表达还在导致神经性疼痛的类型的外周神经损伤后被调节。VR1的这些性质使它成为对于疼痛和对于包括炎症的疾病的高度相关的靶标。尽管VR1受体的激动剂可通过伤害性感受器破坏而充当镇痛药，但激动剂如辣椒辣素及其类似物的使用由于它们的刺激性、神经毒性和低温麻醉(induction of hypothermia)作用而受到限制。但是，证明阻断VR1活性的药物应当是更有用的。拮抗剂将保持止痛特性，但避免刺激性和神经毒性副作用。

具有VR1抑制剂活性的化合物被认为在治疗和/或预防下述病症具有潜在的应用，例如疼痛，特别是炎症性起源或创伤性起源(origin)的疼痛如关节炎、局部缺血(ischaemia)、纤维肌痛、腰(背)痛和术后痛(Walker 等人 J Pharmacol Exp Ther. (2003) Jan;304(1):56-62)。除此之外，内脏痛如慢性骨盆痛，膀胱炎，过敏性肠综合征(irritable bowel syndrome, IBS)，胰腺炎等，以及神经性疼痛如坐骨神经痛(sciatica)，糖尿病性神经病，HIV神经病，多发性硬化症等(Walker 等人，文献同上，J Pharmacol Exp Ther. (2003) Mar;

304(3):940-8)是可利用VR1抑制作用来治疗的可能疼痛状态。这些化合物也被认为可潜在性地用于炎症性疾病如哮喘、咳嗽、炎症性肠病(IBD) (Hwang 等人 Curr Opin Pharmacol (2002) Jun;2(3):235-42)。具有VR1阻断剂活性的化合物也可用于瘙痒和皮肤病如银屑病以及用于胃食管回流病(GERD)、呕吐、癌、尿失禁和膀胱活动过度症(hyperactive bladder)(Yiangou 等人 BJU Int (2001) Jun;87(9):774-9, Szallasi Am J Clin Pathol (2002) 118: 110-21)。VR1抑制剂还可潜在地用于治疗和/或预防暴露于VR1活化剂如辣椒辣素或催泪气、酸或热的作用(Szallasi文献同上)。

进一步的潜在应用涉及对VR1活化剂耐受性的治疗。

VR1抑制剂还可用于治疗间质性膀胱炎及与间质性膀胱炎相关的疼痛。

VR1抑制剂还可用于治疗肥胖症和偏头痛。

WO2006/007851公开了VR1拮抗剂在治疗肥胖症中的用途。

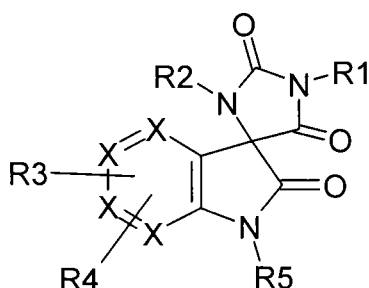
EP 66378公开了生物可降解的螺-乙内酰脲衍生物作为醛糖还原酶抑制剂的用途。

WO 92/07830描述了螺-乙内酰脲衍生物及其作为胃泌素释放肽拮抗剂的用途。

发明内容

本发明的目的是提供对香草素受体1(VR1)表现出抑制活性的化合物。

本发明第一个实施方案提供了式I化合物，或其盐、溶剂化物或溶剂化盐，



I

其中：

R¹选自H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈环烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆杂环烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈环烯基、C₃₋₅杂芳基、

C₆₋₁₀芳基和C₃₋₆杂环烷基、C₃₋₆杂芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基-氧基-C₁₋₅烷基，其中R¹可任选被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和-NR⁶R⁷；

R²选自H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈环烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆杂环烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈环烯基、C₃₋₅杂芳基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₆杂环烷基、C₃₋₆杂芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基-氧基-C₁₋₅烷基，其中R²可任选被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、羟基和-NR⁶R⁷；

R³选自H、卤素、C₁₋₁₀烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基和C₄₋₈环烯基-C₁₋₆烷基；

R⁴选自H、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基和C₄₋₈环烯基-C₁₋₆烷基；

R⁵选自C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈环烯基、C₄₋₈环烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆杂环烷基-C₁₋₆烷基、C₃₋₅杂芳基、C₃₋₆杂环烷基、C₁₋₆烷基-氧基-C₁₋₅烷基、C₂₋₆烯基-氧基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基-氧基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-C₅₋₁₀杂芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆杂芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基-C₂₋₆炔基、C₃₋₆杂芳基-C₂₋₆烯基、C₃₋₆杂芳基-C₂₋₆炔基、R⁶C(=O)N(-R⁷)-C₁₋₆烷基、R⁶R⁷N-、R⁶R⁷N-C(=O)-C₁₋₆烷基、R⁶R⁷NS(=O)₂-C₁₋₆烷基、R⁶CS(=O)₂N(-R⁶)-C₁₋₆烷基、R⁶R⁷NC(=O)N(-R⁸)-C₁₋₆烷基、R⁶R⁷NC(=O)N(-R⁸)-C₁₋₆烷基和R⁶R⁷NS(=O)₂N(R⁸)-C₁₋₆烷基，

其中任意C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₆烷基、C₄₋₈环烯基、C₄₋₈环烯基-C₁₋₆烷基、C₃₋₆杂环烷基-C₁₋₆烷基、R⁶R⁷N-、C₃₋₅杂芳基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₆杂环烷基、C₁₋₆烷基-氧基-C₁₋₅烷基、C₂₋₆烯基-氧基-C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基-氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-氧基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷基-氧基-C₅₋₁₀杂芳基或C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基-C₂₋₆炔基、C₅₋₁₀杂芳基-C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀杂芳基-C₂₋₆炔基、R⁶C(=O)N(-R⁷)-C₁₋₆烷基和R⁶R⁷N-C(=O)-C₁₋₆烷基，可任选被选自下列的一个或多个基团取代：卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、三甲基硅烷基、羟基、-NR⁶R⁷、SO₂R⁷、R⁶O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基和C₅₋₁₀杂芳基；

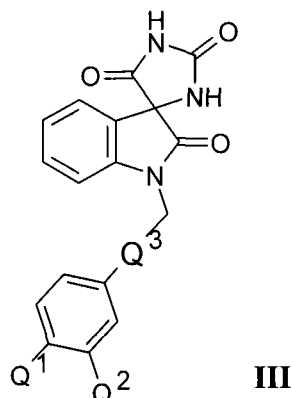
R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、取代的或未被取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未被取代的 C_{3-6} 杂芳基和二价 C_{1-6} 基团，所述的二价 C_{1-6} 基团与另一个二价的 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环的一部分；

X选自N、CH和 CR^9 ，

其中 R^9 选自H、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基和 C_{4-8} 环烯基- C_{1-6} 烷基；

条件是 R^5 不为萘基甲基或肉桂基(cinnamyl)；

以及条件是所述化合物不具有式III的结构：



III

其中 Q^1 和 Q^2 独立为卤素或 C_{1-3} 卤代烷基，以及 Q^3 为乙烯基或乙炔基。

本发明另一个实施方案涉及式I化合物，其中：

R^1 为H、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基；

R^2 为H、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基；

R^3 为H、卤素、 C_{1-10} 烷基或卤代烷氧基；

R^4 为H、卤素、卤代烷氧基或 C_{1-10} 烷基；

R^5 为 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基、 C_{6-10} 芳基-氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基- C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 杂芳基- C_{2-6} 炔基或 $R^6R^7N-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基，

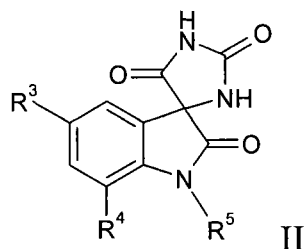
其中任意 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 杂环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基- C_{1-6} 烷基以及 $R^6R^7N-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基，可任选被选自下列的一个或多个基团取代： CF_3 、甲氧基、乙氧基、 OCF_3 、氧基、叔丁基、 SO_2R^7 、 R^6O-C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基和 C_{5-10} 杂芳基；

R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自H、 C_{1-6} 烷基、取代的或未被取代的 C_{6-10} 芳基以及取代的和未被取代的 C_{3-6} 杂芳基；

X选自N、CH和 CR^9 ，

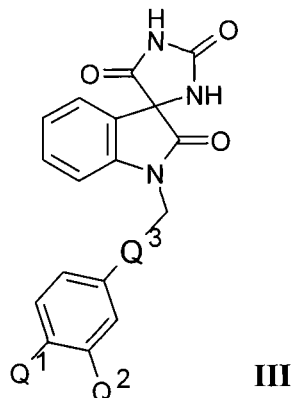
其中 R^9 选自H、卤素、卤代烷氧基和 C_{1-10} 烷基。

本发明的另一个实施方案涉及式II的化合物，



其中 R^3 至 R^9 如权利要求1或2中所定义，

条件是所述化合物不具有式III的结构：



其中 Q^1 和 Q^2 独立为卤素或 C_{1-3} 卤代烷基，以及

Q^3 为乙烯基或乙炔基。

本发明的另一个实施方案涉及式I或II的化合物，其中 R^3 为氢、溴、氯、氟、甲基、乙基、丙基或氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

一个实施方案涉及式I或II的化合物，其中 R^3 为氯。

本发明的另一个实施方案涉及式I或II的化合物，其中 R^3 为氟。

本发明的另一个实施方案涉及式I或II的化合物，其中 R^3 为甲基。

又一个实施方案涉及式I或II的化合物，其中 R^3 为氢。

在另一个实施方案中， R^4 为氢。

本发明的一个实施方案涉及式I或II的化合物，其中 R^3 为氯以及 R^4 为甲基。

在另一个实施方案中， R^3 在5位上被取代。

在另一个实施方案中， R^4 在7为上被取代。

本发明的另一个实施方案涉及式I化合物，其中

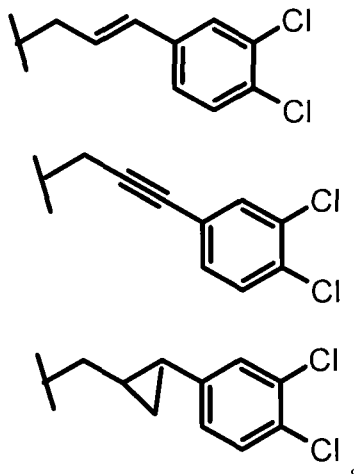
R^1 为氢或甲基，以及

R^2 为氢或甲基。

在又一个实施方案中， R^1 和 R^2 为甲基。在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 为氢。在另一个实施方案中， R^1 为甲基以及 R^2 为氢。

一个实施方案涉及式I化合物，其中X为CH。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 选自以下基团：



本发明的另一个实施方案涉及选自下列的化合物，或其盐、溶剂化物或溶剂化盐：

1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

1'-(环丙基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

1'-(环己基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮，

- 1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-[(6-氟-3-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[(2,6-二氟-4-吡啶基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-(环丙基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[(2-氟-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-({[5-[4-(甲氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

- 1'-(环己基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-
三酮,
5'-氟-1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-(环丁基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[2-(乙基氧基)乙基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三
酮,
5'-氟-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-7'-甲基-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-(环己基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三
酮,
5'-氟-1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-(环丁基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三
酮,
5'-氟-1'-[2-(乙基氧基)乙基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-7'-甲基-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-氟-1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡
啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-
三酮,
1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

- 1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-戊基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-(环丁基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[2-(乙基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-(1-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
1'-(环丙基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,
5'-甲基-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-({5-[4-(甲氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环己基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(环丁基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[2-(乙基氧基)乙基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(环己基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(环丁基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(乙基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氯-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]

咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-

咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-(3-吡啶基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-7'-甲基-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-氟-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-7'-甲基-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-7'-甲基-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-7'-甲基-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-氟-1'-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

5'-甲基-1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮,

1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮。

下面列出在说明书和权利要求中所使用的用来描述本发明的不同术语的定义。

为了避免疑问,应当理解,在说明书中基团被限定为“上文中定义的”,“定义在上文中”或“上面定义的”时,所述基团包括首次出现和最宽的定义,

以及该基团的每个和所有其它定义。

在本说明书中除非另有说明，在本说明书中所使用的命名法通常遵循 *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979中所述的实例和规则，将其引入本文作为命名化学结构时其示例性的化学结构名称和规则的参考。

单独使用或者作为后缀使用时，术语“C_{m-n}”或“C_{m-n}基团”是指任何具有 m-n 个碳原子的基团。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“烃”是指任何仅仅含有碳和氢原子且至多 14 个碳原子的结构。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“烃基(hydrocarbon radical)”或“烃基(hydrocarbyl)”是指任何由烃除去一个或多个氢所得到的结构。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“烷基”是指包含 1 至约 12 个碳原子的一价直链或支链烃基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“烯基”是指具有至少一个碳碳双键且含有至少 2 个、至多约 12 个碳原子的一价直链或支链烃基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“炔基”是指具有至少一个碳碳叁键且含有至少 2 个、至多约 12 个碳原子的一价直链或支链烃基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“环烷基”是指包含至少 3 个、至多约 12 个碳原子的一价含环的烃基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“环烯基”是指具有至少一个碳碳双键且含有至少 3 个、至多约 12 个碳原子的一价含环的烃基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“芳基”是指具有一个或多个具芳香性(例如 $4n + 2$ 个离域电子)的多不饱和碳环、且含有 5 个、至多约 14 个碳原子的一价烃基，其中连接基(radical)位于芳香环的碳上。所述芳基可以是取代或未取代的。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“非芳族基团”或“非芳族的”是指不含具芳香性(例如 $4n + 2$ 个离域电子)的环的化学基团或部分。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“杂烷基”是指由烷基中的一个或多个碳原子被一个或多个选自 N、O、P 和 S 中的杂原子替代所形成的基团。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“杂芳族基团”是指具有一

个或多个独立地选自 N、O、P 和 S 中的多价杂原子且(一个或多个)环中包括至少 3 个、至多约 20 个碳原子的含环结构或分子, 其中该含环结构或分子具有芳香性(例如 $4n + 2$ 个离域电子)。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时, 术语“杂环(heterocyclic)”或“杂环并(heterocyclo)”是指由杂环通过除去其一个或多个氢衍生得到的基团。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时, 术语“杂环基(heterocyclyl)”是指由杂环通过除去该杂环环碳上的至少一个氢衍生得到的基团。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时, 术语“杂芳基”是指具有芳香性的杂环基, 其中该杂环基的连接基位于杂环基芳香环的碳或杂原子上。所述杂芳基可以是取代的或未取代的。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时, 术语“杂环烷基”是指不具有芳香性的杂环基。

作为前缀使用时, 术语“六元”是指具有含六个环原子的环的基团。

作为前缀使用时, 术语“五元”是指具有含五个环原子的环的基团。

五元环的杂芳基是指具有含五个环原子的环的杂芳基, 其中 1、2 或 3 个环原子独立地选自 N、O 和 S。

示例性的五元环的杂芳基是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基。

六元环的杂芳基是指具有含六个环原子的环的杂芳基, 其中 1、2 或 3 个环原子独立地选自 N、O 和 S。

示例性的六元环的杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

作为前缀使用时, 术语“取代的”是指这样的结构、分子或基团, 其中一个或多个氢被一个或多个 C_{1-12} 烷基或一个或多个含有选自 N、O、S、F、Cl、Br、I 和 P 中的一个或多个杂原子的化学基团替代。示例性的含有一个或多个杂原子的化学基团包括杂环基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$ 、氧代(=O)、亚胺基(=NR)、硫代(=S)和胍基(=N-OR), 其中各“R”是 C_{1-12} 烷基。例如, 取代的苯基可以

指硝基苯基、吡啶基苯基、甲氧基苯基、氯苯基、氨基苯基等，其中硝基、吡啶基、甲氧基、氯和氨基可以替代苯基环上的任何适宜的氢。

作为紧跟一个或多个化学基团名称的第一结构、分子或基团的后缀使用时，术语“被取代(或取代的)”是指将第一结构、分子或基团中的一个或多个氢使用一个或多个指定化学基团替代得到的第二结构、分子或基团。例如，“被硝基取代的苯基”是指硝基苯基。

术语“任选取代(的)”是指取代的和未取代的基团、结构或分子。

杂环包括例如单环杂环，例如：氮丙啶(aziridine)、环氧乙烷、硫杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑烷、吡唑烷、吡唑啉、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氢-吡啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、吡喃、噻喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二氢吡啶、1,4-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环己烷、二氧杂环己烷、高哌啶(homopiperidine)、2,3,4,7-四氢-1*H*-氮杂萘(2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepine)、高哌嗪(homopiperazine)、1,3-二氧杂环庚烷(1,3-dioxepane)、4,7-二氢-1,3-二氧杂萘(4,7-dihydro-1,3-dioxepin)和氧杂环庚烷(hexamethylene oxide)。

此外，杂环包括芳族杂环，例如吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、咪唑、吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑和1,3,4-噁二唑。

此外，杂环包括多环杂环，例如吲哚、二氢吲哚、异二氢吲哚、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、1,4-苯并二噁烷(1,4-benzodioxane)、香豆素、二氢香豆素、苯并呋喃、2,3-二氢苯并呋喃、异苯并呋喃、色烯、色满、异色满、咕吨、吩噻噁、噻蒎、吲嗪、异吲哚、吲唑、嘌呤、酞嗪、茶啶、喹啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、菲啶、茶嵌间二氮杂苯(perimidine)、菲咯啉、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1,2-苯并异噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、硫代黄嘌呤(thioxanthine)、吡唑、吡啶、吡咯烷士啶(pyrolizidine)和喹诺里西啶(quinolizidine)。

除了上述多环杂环以外，杂环还包括这样的多环杂环，其中两个或多个环之间的稠合环包括不止一个被两个环公用的键和不止两个被两个环公用的原子。这种桥连杂环的实例包括奎宁环(quinuclidine)、二氮杂二环[2.2.1]

庚烷和 7-氧杂二环[2.2.1]庚烷。

杂环基包括例如单环杂环基，例如：氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢-吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、二氧杂环己烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1*H*-氮杂萘基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烷基、4,7-二氢-1,3-二氧杂萘基和氧杂环庚烷基。

此外，杂环基包括芳族杂环基或杂芳基，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、呋咱基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和 1,3,4-噁二唑基。

此外，杂环基包括多环杂环基(包括芳族的或非芳族的)，例如吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氢香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色烯基、色满基、异色满基、咕吨基、吩噻噁基、噻蒎基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、菲啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基、卟唑基、卟啉基、吡咯烷士啶基和喹诺里西啶基。

除了上述多环杂环基以外，杂环基还包括这样的多环杂环基，其中两个或多个环之间的稠合环包括不止一个被两个环公用的键和不止两个被两个环公用的原子。这种桥连杂环基的实例包括奎宁环基、二氮杂二环[2.2.1]庚基和 7-氧杂二环[2.2.1]庚基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“烷氧基”是指通式-O-R 的基团，其中 R 选自烃基。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基和炔丙氧基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“芳基氧基”是指通式-O-Ar的基团，其中-Ar是芳基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“杂芳基氧基”是指通式-O-Ar'的基团，其中-Ar'是杂芳基。

单独使用或者作为后缀或前缀使用时，术语“胺(amine)”或“氨基(amino)”是指通式-NRR'的基团，其中R和R'独立地选自氢或烷基。

卤素包括氟、氯、溴和碘。

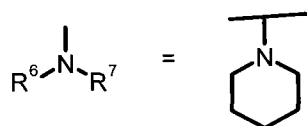
作为基团前缀使用时，“卤代”是指该基团的一个或多个氢被一个或多个卤素替代。

“RT”或“rt”是指室温。

“饱和碳”是指结构、分子或基团中与该碳原子相连的所有键都是单键的碳原子。换句话说，没有双键或叁键与该碳原子相连，该碳原子通常采取 sp^3 原子轨道杂化。

“不饱和碳”是指结构、分子或基团中至少一个与该碳原子相连的键不是单键的碳原子。换句话说，存在至少一个双键或叁键与该碳原子相连，该碳原子通常采取 sp 或 sp^2 原子轨道杂化。

术语‘二价 C_{1-6} 基团，所述的二价 C_{1-6} 基团与另一个二价的 R^5 、 R^6 或 R^7 一起形成环的一部分’表示 R^5 、 R^6 或 R^7 可为环状的，例如



含有或不含杂原子(O、N)的4、5、6、7元环

本发明涉及如上定义的式I化合物及其盐、溶剂化物或溶剂化盐。用于药物制剂的盐为药用的盐，但其它盐也可用于制备式I化合物。

本发明化合物的合适药用的盐为例如酸加成盐，例如与无机酸或有机酸形成的酸加成盐。此外，本发明化合物的合适的药用的盐为碱金属盐、碱土金属盐或与有机碱形成的盐。

其它药用的盐和这些盐的制备方法可参见，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Co.)。

一些式I化合物可具有手性中心和/或几何异构中心(E-和Z-异构体)，并且应当理解本发明包括所有这样的旋光异构体、非对映异构体和几何异

构体。

本发明还涉及式I化合物的任何以及所有互变异构形式。

制备方法

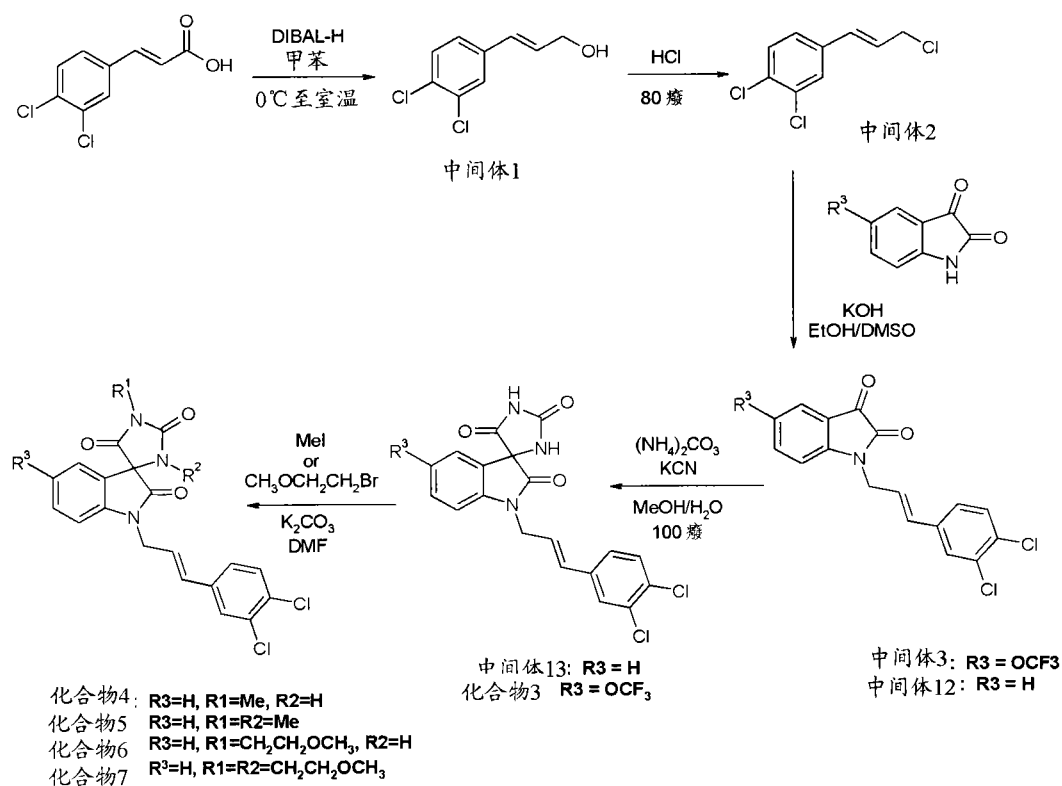
本发明一个实施方案提供了制备式I化合物或其盐、溶剂化物或溶剂化盐的方法。

在下面对这些方法的描述中，应当理解，适当的时候，可按照有机合成领域的普通技术人员容易理解的方式加入合适的保护基团，并随后从各种反应物和中间体中除去保护基团。使用这些保护基团的常规操作以及合适的保护基团的实例描述在，例如“Protective Groups in Organic Synthesis”，T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)中。有关其它合适反应的文献和说明描述在有机化学教科书，例如“Advanced Organic Chemistry”，March, 4th ed. McGraw Hill (1992)或“Organic Synthesis”，Smith, McGraw Hill, (1994)中。对于杂环化学的代表性实例，参见例如“Heterocyclic Chemistry”，J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3rd ed. Chapman 和 Hall (1995), p. 189-224 以及“Heterocyclic Chemistry”，T. L. Gilchrist, 2nd ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282。

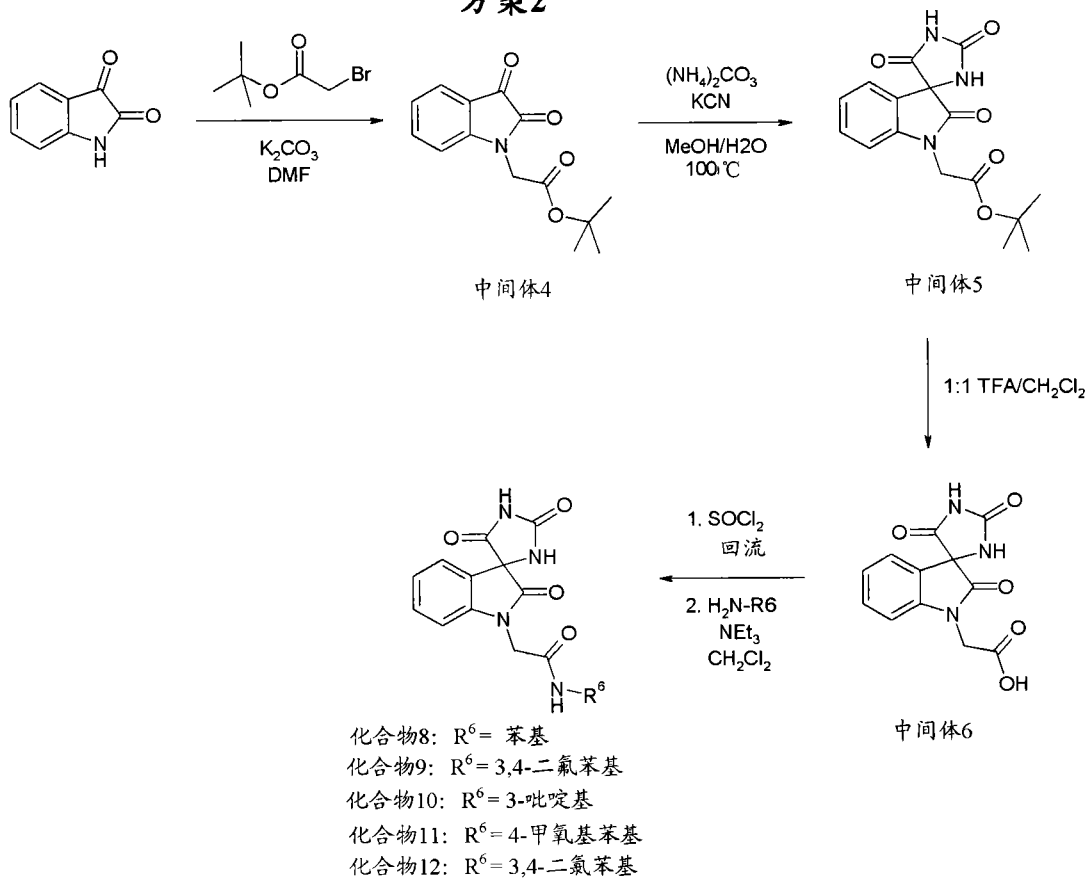
术语“室温”和“环境温度”除非另有说明，表示 16 至 25°C 之间的温度。

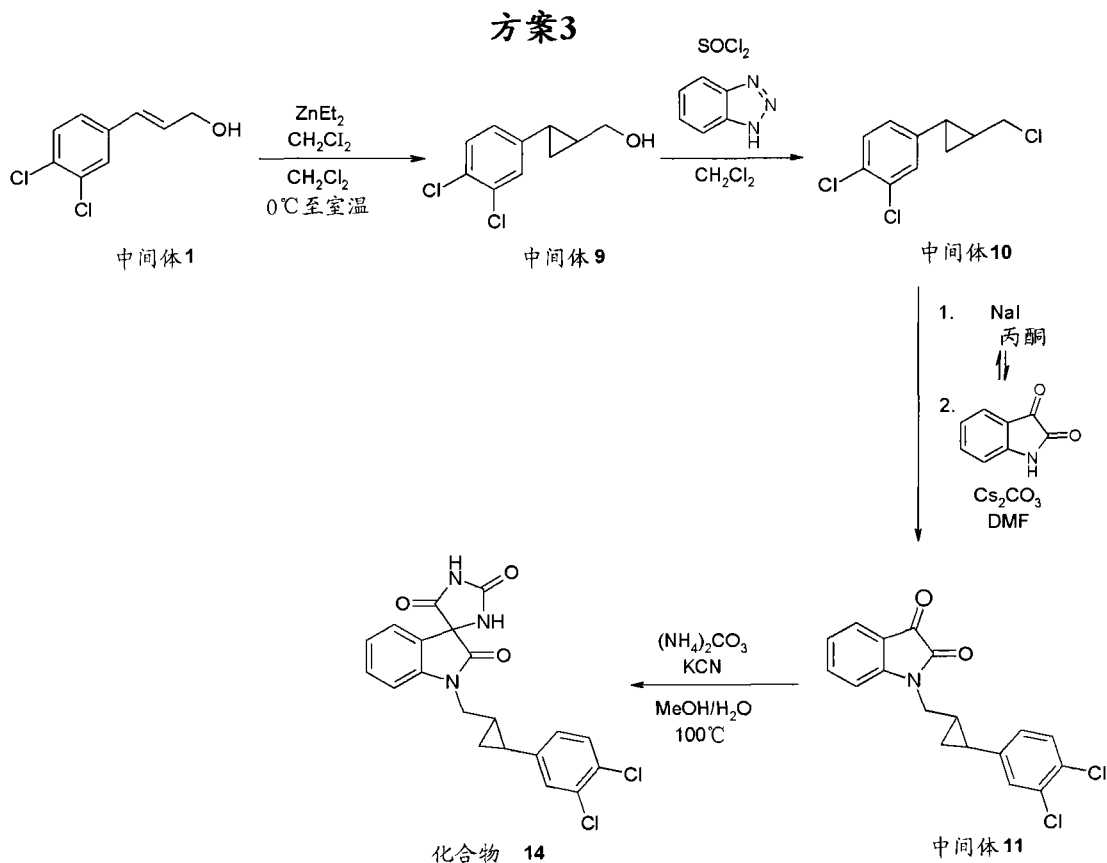
方案

方案1

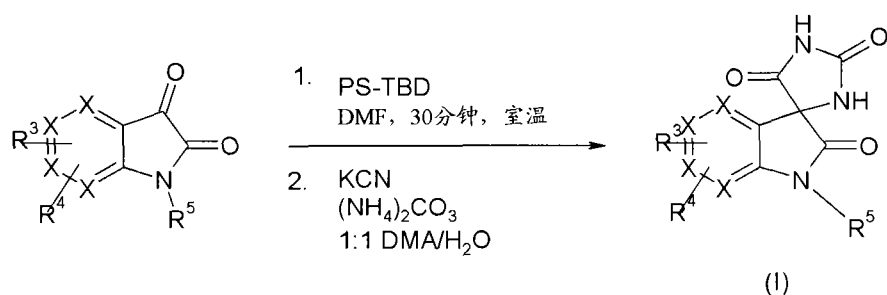


方案2





本发明的一个实施方案涉及制备式I化合物的方法，其中 R^1 至 R^9 和X如上文所定义，所述方法包括：



中间体

本发明的另一个实施方案涉及选自下列的化合物：

(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-醇，

1,2-二氯-4-[(1E)-3-氯丙-1-烯-1-基]苯，

1-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2,3-二酮,

(2,3-二氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)乙酸叔丁酯,

(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'H)-基)乙酸叔丁酯,

(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'H)-基)乙酸,

[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲醇,

1,2-二氯-4-[2-(氯甲基)环丙基]苯,

1-{[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲基}-1H-吡啶-2,3-二酮,

1-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1H-吡啶-2,3-二酮, 以及

1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮,

其可用作制备适于治疗VR1介导的疾病的化合物的中间体,尤其是用作制备式I化合物的中间体。

本发明的又一实施方案涉及选自下列的化合物:

1-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1H-吡啶-2,3-二酮,

1-{[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲基}-1H-吡啶-2,3-二酮, 以及

(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'H)-基)乙酸,

其可用作制备适于治疗VR1介导的疾病的化合物的中间体,尤其是用作制备式I化合物的中间体。

药物组合物

根据本发明的一个实施方案,提供了一种药物组合物,其包括作为活性成分的治疗有效量的式I化合物,或其盐、溶剂化物或溶剂化盐,以及结合有一种或多种药用的稀释剂、赋形剂和/或惰性载体。

所述组合物可为适于口服给药的形式,例如为片剂、丸剂、糖浆剂、粉剂、颗粒剂或胶囊剂,适于肠胃外注射(包括静脉内、皮下、肌肉、血管内或输注)给药的形式,为无菌溶液、混悬液或乳剂;适于局部给药的形式,例如作为软膏剂、贴片(patch)或霜膏剂;或适于直肠给药的形式,例如为栓剂或适于吸入给药的形式。

通常,上述组合物可使用一种或多种常规的赋形剂、药用的稀释剂和/或惰性载体,用常规的方法制备。

在治疗哺乳动物包括人时，式I化合物的合适日剂量，口服给药时为约0.01至250mg/kg体重，肠胃外给药时为约0.001至250mg/kg体重。

活性成分的典型日剂量在宽范围内变化，并取决于各种因素，如相关的适应症、所治疗的疾病的严重程度、给药途径、患者的年龄、体重和性别以及所用的具体化合物，以及可由医师确定。

医药用途

本发明的化合物用于治疗。本发明的化合物，或其盐、溶剂化物或溶剂化盐以及它们相应的活性代谢产物对单独的香草素受体 1(VR1)组显示出高度的效能和选择性。因此，预期本发明的化合物可用于治疗与香草素受体 1(VR1)的刺激性激活(excitatory activation)有关的病症。

该化合物可用于在哺乳动物包括人中产生 VR1 的抑制作用。

VR1 在外周神经系统和其它组织中被高度表达。因此，预期本发明化合物很好地适于治疗 VR1 介导的病症。

预期本发明的化合物适于治疗急性和慢性疼痛(acute and chronic pain)、急性和慢性神经性疼痛(acute and chronic neuropathic pain)和急性和慢性炎症疼痛(acute and chronic inflammatory pain)。

这类病症的实例可选自：腰背痛、术后痛、内脏痛如慢性骨盆痛等。

预期本发明的化合物还适于治疗急性和慢性伤害性疼痛。

进一步的有关病症可选自膀胱炎，包括间质性膀胱炎和与其相关的疼痛、局部缺血、坐骨神经痛、糖尿病性神经病、多发性硬化症、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、纤维肌痛，银屑病有关的疼痛和其它体征和症状，癌、呕吐、尿失禁、膀胱活动过度和 HIV 神经病有关的疼痛和其它体征和症状。

另外相关的病症可选自胃食管回流病(GERD)、过敏性肠综合征(IBS)、炎症性肠病(IBD)和胰腺炎。

其它相关的病症是与呼吸系统疾病相关的，可选自哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺部疾病，尤其是慢性阻塞性肺病(COPD)和肺气肿、肺纤维化和间质性肺病。

其它相关的病症为肥胖症和肥胖症相关疾病或病症，和偏头痛。

在一个实施方案中肥胖症和肥胖症相关疾病或病症选自下列：心血管

疾病、高血压、癌和生殖疾病。

VR1 抑制剂可经口服或吸入途径给药。呼吸系统疾病可为急性和慢性的疾病，及可与感染和/或暴露在环境污染物中和/或刺激物有关。

本发明的化合物也可用作抗毒素以治疗在 VR1 活化剂如辣椒辣素、催泪气、酸或热中的(过度-)暴露。对于热，VR1 拮抗剂对(阳光-)烧伤引起的疼痛，或由烧伤导致的炎性疼痛具有潜在作用。

该化合物还可进一步用于治疗对 VR1 活化剂的耐受。

本发明的一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为药物的用途。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗 VR1 介导的病症的药物的用途。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗急性和慢性疼痛的药物的用途。

本发明的又一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗急性和慢性伤害性疼痛的药物的用途。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗急性和慢性神经性疼痛的药物的用途。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗急性和慢性炎性疼痛的药物的用途。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗腰背痛、术后痛和内脏痛如慢性骨盆痛的药物的用途。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗下列疾病的药物的用途：膀胱炎，包括间质性膀胱炎和与其相关的疼痛、局部缺血、坐骨神经痛、糖尿病性神经病、多发性硬化症、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、纤维肌痛，银屑病有关的疼痛和其它体征和症状，癌、呕吐、尿失禁、膀胱活动过度和 HIV 神经病有关的疼痛和其它体征和症状。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治疗下列疾病的药物的用途：胃食管回流病(GERD)、过敏性肠综合征(IBS)、炎症性肠病(IBD)和胰腺炎。

本发明的另一个实施方案涉及如上所定义的本发明化合物作为用于治

疗选自下列的呼吸系统疾病的药物的用途：哮喘、咳嗽、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性阻塞性肺部疾病、肺气肿、肺纤维化和间质性肺病。

本发明的一个实施方案涉及如上所定义的式 I 化合物在制备用于治疗 VR1 介导的病症和治疗急性和慢性疼痛、急性和慢性神经性疼痛、急性和慢性炎性疼痛和呼吸系统疾病，以及上述任何其它病症的药物中的用途。

本发明的另一个实施方案涉及治疗 VR1 介导的病症和急性和慢性疼痛、急性和慢性神经性疼痛和急性和慢性炎性疼痛，和呼吸系统疾病，以及上述任何其它病症的方法，所述方法包括将治疗有效量的如上所定义的本发明化合物给药于需要所述治疗的哺乳动物(包括人)。

本发明另一个实施方案涉及一种药物组合物，其包括如上所定义的本发明化合物，所述药物组合物用于治疗 VR1 介导的病症以及用于治疗急性和慢性疼痛、急性和慢性神经性疼痛和急性和慢性炎性疼痛，和呼吸系统疾病，以及上述任何其它病症。

在本说明书的上下文中，除非另有说明与此相反，术语“治疗(therapy)”和“处置(treatment)”包括防止(prevention)和预防(prophylaxis)。术语“治疗”、“治疗的”和“治疗地”也应相应地解释。

在本说明书中，除非另有说明，术语“抑制剂”和“拮抗剂”是指以任何方式，部分或完全地，阻断导致产生配体响应的传导路径的化合物。

术语“病症”，除非另有说明，是指与香草素受体活性相关的任何病症和疾病。

非医药用途

本发明的化合物和对映体、或其盐、溶剂化物或溶剂化盐除用于治疗药物外，还用作药理学工具，用于在实验动物，如猫、狗、家兔、猴、大鼠和小鼠中评价 VR1 相关活性的抑制剂作用的体外和体内测试系统的开发和标准化，作为寻找新治疗剂的组成部分。

实施例

现将通过下面的非限定性实施例阐述本发明。

一般方法

现将通过下面的非限定性实施例阐述本发明，其中通常地：

(i)除非另有说明,在环境温度或室温(即在 17-25°C的范围中),以及在惰性气体(诸如氩气)的氛围中进行操作;

(ii)经真空中旋转蒸发进行蒸发,以及在残余固体经过滤除去后进行后处理;

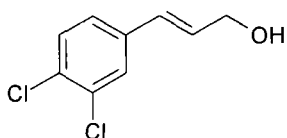
(iii)¹H NMR 光谱于 400MHz 在 Bruker 记录;质谱利用电喷雾(LC-MS; LC:Waters 2790,柱 XTerra MS C₈ 2.5 μm 2.1X30 mm,缓冲液梯度 H₂O+0.1%TFA:CH₃CN+0.04%TFA,MS:微质量 ZMD//乙酸铵缓冲液)电离技术记录;

(iv)呈现的产率,未必是可达到的最大值;

(v)使用了下列缩写:

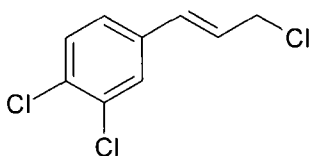
alloc	烯丙氧基羰基
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DMAP	二甲基氨基吡啶
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
HATU	O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐
HPLC	高效液相色谱
LC	液相色谱
MsCl	甲磺酰氯
MS	质谱
ret. Time	保留时间
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
DMF	二甲基甲酰胺
TMEDA	四甲基乙二胺
EtOAc	乙酸乙酯
BuLi	丁基锂
TMEDA	四甲基乙二胺

中间体1: (2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-醇



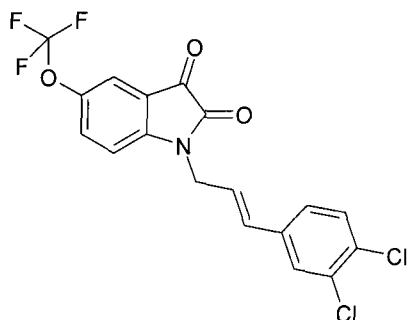
向3,4-二氯肉桂酸(2.00 g, 9.21 mmol)于甲苯(46 mL)中的混合物中加入DIBAL-H(氢化二异丁基铝)(1.0 M的甲苯溶液, 24 mL, 23.96 mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至0℃并用5N HCl (8 mL)淬灭。将反应混合物用EtOAc稀释并用H₂O(2x)洗涤。将水层用另外的EtOAc (1x)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥、过滤并对其进行真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱进行纯化(用3:2 EtOAc:己烷洗脱), 得到标题化合物, 其为浅黄色固体(1.17 g, 收率63%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dd, J=5.37, 1.66 Hz, 2H), 6.36 (dt, J=15.87, 5.35 Hz, 1H), 6.54 (dt, J=16.01, 1.46 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.30, 2.05 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.15 Hz, 1H)。

中间体2: 1,2-二氯-4-[(1E)-3-氯丙-1-烯-1-基]苯



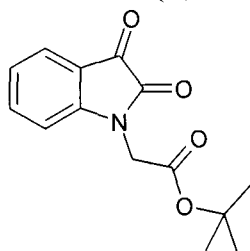
将(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-醇 (530 mg, 2.61 mmol)于浓HCl (4 mL)中的混合物在80℃加热3小时。然后将反应混合物冷却, 用乙醚稀释并用H₂O (3x)洗涤。水层用另外的乙醚萃取(1x)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并对其进行真空浓缩。残余物的进一步纯化不是必要的。得到标题化合物, 其为黄色油状物(547 mg, 收率95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (dd, J=7.03, 1.37 Hz, 2H), 6.32 (dt, J=15.67, 7.01 Hz, 1H), 6.57 (d, J=15.62 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.40, 2.15 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.15 Hz, 1H)。

中间体3: 1-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-2,3-二酮



向5-(三氟甲氧基)靛红(197 mg, 0.85 mmol)于DMSO (2.0 mL)中的溶液中加入氢氧化钾(48 mg, 0.85 mmol)于EtOH(1.0 mL)中的溶液。将反应混合物于室温搅拌15分钟, 然后加入1,2-二氯-4-[(1E)-3-氯丙-1-烯-1-基]苯(208 mg, 0.94 mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜, 倒入H₂O中并过滤。将沉淀物用H₂O冲洗, 溶于CH₂Cl₂中并用H₂O (2x)冲洗。将水层用另外的CH₂Cl₂ (1x)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并对其进行真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱进行纯化(用1:3 EtOAc:己烷洗脱), 得到标题化合物, 其为橙色固体(181 mg, 收率51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55 (dd, J=5.86, 1.56 Hz, 2H), 6.18 (dt, J=15.96, 5.98 Hz, 1H), 6.59 (d, J=15.82 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.40, 1.95 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.44 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.37 Hz, 1H)。

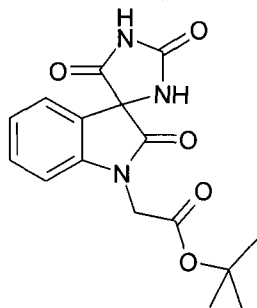
中间体4: (2,3-二氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-1-基)乙酸叔丁酯



向靛红(100 mg, 0.68 mmol)于DMF (8.0 mL)的溶液中加入碳酸钾(235 mg, 1.70 mmol)。将反应混合物于室温搅拌15分钟。然后加入溴乙酸叔丁酯(201 μL, 1.36 mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜, 真空浓缩, 溶于EtOAc中并用H₂O (1x)洗涤。分离各层, 水层用另外的EtOAc萃取 (1x)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并对其进行真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱进行纯化(用3:7 EtOAc:己烷洗脱), 得到标题化合物, 其为橙色固体(167 mg, 收率94%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 4.40 (s, 2H), 6.78 (d, J=8.01 Hz, 1H), 7.15 (dt, J=7.52, 0.78 Hz, 1H), 7.60 (dt, J=7.81, 1.37 Hz, 1H), 7.65 (ddd,

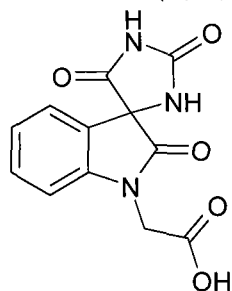
$J=7.62, 1.37, 0.59$ Hz, 1H)。

中间体5: (2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2*H*)-基)乙酸叔丁酯

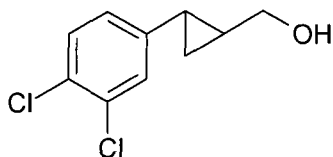


将(2,3-二氧代-2,3-二氢-1*H*-吡啶-1-基)乙酸叔丁酯(750 mg, 2.87 mmol)、氰化钾(224 mg, 3.44 mmol)和碳酸铵(2.65 g, 27.56 mmol)于1:1 MeOH:H₂O (30 mL)的混合物在100℃加热3小时。然后将反应混合物冷却，真空浓缩除去MeOH并过滤。沉淀物用H₂O和EtOAc冲洗。滤液用H₂O稀释，并用EtOAc (5x)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥，过滤并对其进行真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱进行纯化(用3:2 EtOAc:己烷洗脱)，得到标题化合物，其为浅黄色固体 (292 mg, 收率31%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (s, 9H), 4.47 (dd, $J=30.46, 17.57$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.01$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J=7.62, 0.78$ Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.42 (dt, $J=7.81, 1.37$ Hz, 1H)。

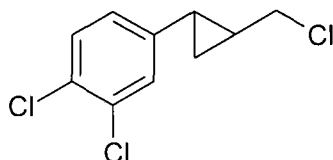
中间体6: (2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2*H*)-基)乙酸



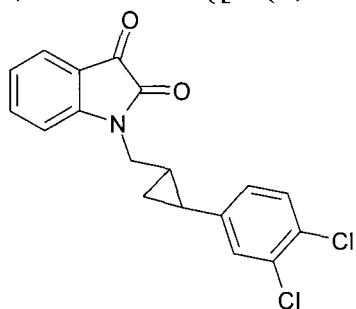
向(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2*H*)-基)乙酸叔丁酯(292 mg, 0.88 mmol)于CH₂Cl₂ (3.5 mL)中的混合物中加入三氟乙酸(3.5 mL)。将反应混合物于室温搅拌90分钟，真空浓缩，与甲苯共沸(2x)并使其真空过夜以待干燥。残余物的进一步纯化不是必要的。得到标题化合物，其为黄色固体(242 mg, 定量的收率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.54 (dd, $J=54.48, 17.96$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.01$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J=7.57, 0.88$ Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, $J=7.42$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J=7.76, 1.27$ Hz, 1H)。

中间体9: [2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲醇

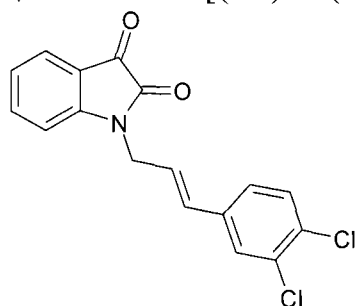
于0℃向二乙基锌 (1.11 mL, 1.0M的己烷溶液)于CH₂Cl₂ (2 mL)的溶液中加入二碘甲烷(0.13 mL, 1.60 mmol)。将反应混合物搅拌20分钟,在此期间形成白色沉淀物。然后于0℃将(2*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-醇 (100 mg, 0.49 mmol)于CH₂Cl₂ (1 mL)中的溶液加入反应混合物中。将反应混合物逐渐温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl_(aq)淬灭并用CH₂Cl₂萃取(3x)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并对其进行真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱进行纯化(用3:2 EtOAc:己烷洗脱),得到标题化合物,其为无色油状物(77 mg, 收率72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91-1.02 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 2H), 6.90 (dd, J=8.40, 2.15 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.15 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.40 Hz, 1H)。

中间体10: 1,2-二氯-4-[2-(氯甲基)环丙基]苯

配制1.5 M 亚硫酸氯(0.11 mL, 1.50 mmol)和苯并三唑(179 mg, 1.50 mmol)于CH₂Cl₂ (1 mL)中的溶液。向2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲醇 (102 mg, 0.47 mmol)于CH₂Cl₂ (10 mL)的溶液中加入亚硫酸氯/苯并三唑(0.38 mL, 1.5 M)的储备液。将反应混合物于室温搅拌30分钟,过滤,沉淀物用CH₂Cl₂冲洗。滤液用H₂O(1x)和2% NaOH_(aq) (1x)洗涤。将水层用另外的CH₂Cl₂萃取(1x)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并对其进行真空浓缩,得到标题化合物,其为浅黄色油状物,纯度为90%(111 mg, 收率90%)。产物的进一步纯化不是必要的。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96-1.07 (m, 2H), 1.33-1.50 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 3.82-3.97 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H)。

中间体11: 1-{[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲基}-1*H*-吲哚-2,3-二酮

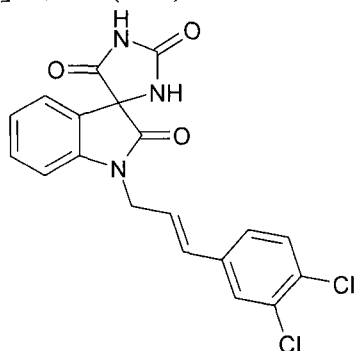
将1,2-二氯-4-[2-(氯甲基)环丙基]苯(51 mg, 0.22 mmol)和碘化钠(81 mg, 0.54 mmol)于HPLC等级的丙酮(grade acetone)的溶液回流3天。将反应混合物真空浓缩,用乙醚稀释,搅拌45分钟并过滤。沉淀物用更多的乙醚冲洗。将滤液真空浓缩,得到黄色油状物。然后将残余物溶于DMF (0.5 ml)中并加入靛红(29 mg, 0.20 mmol)和Cs₂CO₃ (71 mg, 0.22 mmol)于DMF (0.5 ml)中的混合物。将反应混合物于室温搅拌过夜,真空浓缩,溶于EtOAc中并用饱和NaHCO_{3(aq)} (1x)洗涤。水层用另外的EtOAc萃取(1x)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并对其进行真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱进行纯化(用3:7 EtOAc:己烷洗脱),得到标题化合物,其为黄色固体(29 mg, 收率42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (dt, J=8.59, 5.47 Hz, 1H), 1.16 (dt, J=8.88, 5.52 Hz, 1H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 3.78 (dd, J=6.83 Hz, 2H), 6.85 (dd, J=8.30, 2.25 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.01 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.15 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.52 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H)。

中间体12: 1-[(2*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1*H*-吲哚-2,3-二酮

使用对于制备1-[(2*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-(三氟甲氧基)-1*H*-吲哚-2,3-二酮相同的方法,以及使用了靛红(200 mg, 1.36 mmol)和1,2-二氯-4-[(1*E*)-3-氯丙-1-烯-1-基]苯(150 mg, 0.36 mmol),不同的是残余物后处理后没有进一步纯化,得到标题化合物,其为橙色固体(341 mg, 收率76%)。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (dd, J=5.86,

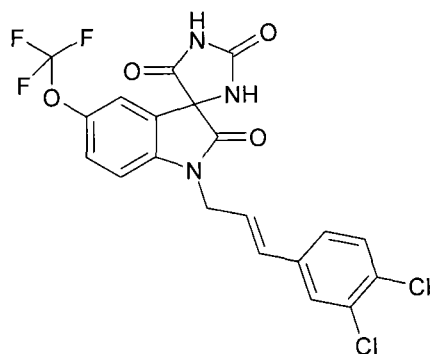
1.56 Hz, 2H), 6.20 (dt, $J=15.82, 5.86$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=16.01$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.01$ Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.40$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.15$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $J=7.81, 1.37$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J=7.42, 1.37, 0.59$ Hz, 1H)。实测值: C, 60.72; H, 3.40; N, 4.06。C₁₇H₁₁Cl₂NO₂ + 0.2 H₂O含有C, 60.81; H, 3.42; N, 4.17 %。

中间体13: 1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-2,2',5(1'H)-三酮



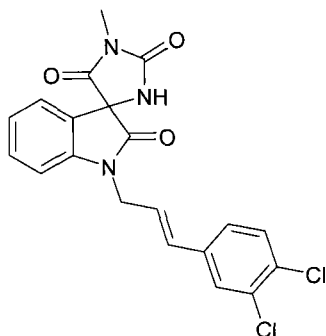
将1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1H-吲哚-2,3-二酮 (200 mg, 0.60 mmol)、氰化钾(47 mg, 0.72 mmol)和碳酸铵(555 mg, 5.78 mmol)于1:1 MeOH:H₂O (10 mL)中的混合物于100 °C加热3小时。然后将反应混合物冷却,真空浓缩以除去MeOH并过滤。将残余物溶于EtOAc并用H₂O(1x)洗涤。分离各层,水层用另外的EtOAc萃取 (2x)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并对其进行真空浓缩。粗产物经硅胶柱色谱进行纯化(用3:1 EtOAc:己烷洗脱),得到标题化合物,其为米色固体(189 mg, 收率78%)。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.49 (ddd, $J=17.09, 5.08, 1.66$ Hz, 1H), 4.61 (ddd, $J=17.09, 4.98, 1.76$ Hz, 1H), 6.35 (dt, $J=16.01, 4.98$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=16.01$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J=7.62, 0.98$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=8.59, 1.95$ Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.52 (d, $J=1.95$ Hz, 1H)。实测值: C, 56.64; H, 3.26; N, 10.27。C₁₉H₁₃Cl₂N₃O₃含有C, 56.74; H, 3.26; N, 10.45 %。

化合物3: 1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5'-(三氟甲氧基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-2,2',5(1'H)-三酮



使用对于制备1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-2,2',5(1'H)-三酮相同的方法, 以及使用1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-(三氟甲氧基)-1H-吲哚-2,3-二酮 (150 mg, 0.36 mmol), 不同的是残余物经硅胶柱色谱进行纯化(用1:1 EtOAc:己烷洗脱), 得到标题化合物, 其为浅黄色固体(63 mg, 收率36%)。纯度(HPLC): 94% (215 nm), >98% (254nm); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.52 (ddd, J=17.14, 5.13, 1.76 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J=16.99, 5.08, 1.76 Hz, 1H), 6.36 (dt, J=16.01, 5.08 Hz, 1H), 6.61 (d, J=16.01 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.49, 1.85 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.59, 2.44, 0.88 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55 (d, J=1.95 Hz, 1H)。实测值: C, 50.39; H, 2.31; N, 8.35。C₂₀H₁₂Cl₂F₃N₃O₄ + 0.3 EtOAc含有 C, 50.14; H, 2.86; N, 8.27 %。

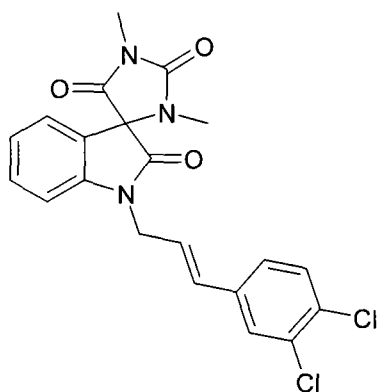
化合物4: 1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-2,2',5(1'H)-三酮



向1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-2,2',5(1'H)-三酮 (50 mg, 0.12 mmol)和碳酸钾(34 mg, 0.25 mmol)于DMF (5 mL)中的混合物中加入碘甲烷(19.3 μL, 0.31 mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜并对其进行真空浓缩, 得到两种烷基化化合物的混合物。残余物经反相HPLC纯化(梯度液: 40-70% CH₃CN于H₂O中的溶液, 含有0.1%三氟

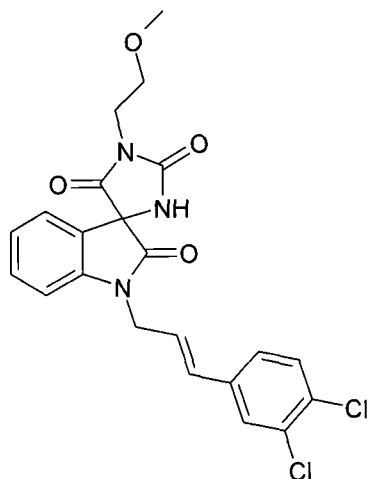
乙酸), 得到TFA盐形式的标题化合物(25 mg, 收率49%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干, 得到无色固体。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.07 (s, 3H), 4.50 (ddd, J=17.09, 5.13, 1.71 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J=17.16, 5.00, 1.85 Hz, 1H), 6.35 (dt, J=16.04, 5.06 Hz, 1H), 6.59 (dt, J=15.84, 1.50 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.16 (dt, J=7.62, 0.98 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.35, 2.10 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=7.49, 1.24, 0.54 Hz, 1H), 7.42 (dt, J=7.91, 1.27 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.05 Hz, 1H)。

化合物5: 1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1,3-二甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮



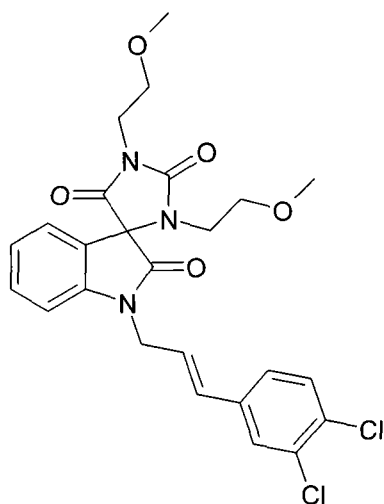
由制备1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮的残余物中纯化分离, 得到的第二种混合物为标题混合物的TFA的盐(17 mg, 32%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干, 得到米色固体。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.75 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4.48 (ddd, J=17.09, 5.17, 1.56 Hz, 1H), 4.68 (ddd, J=17.14, 4.93, 1.76 Hz, 1H), 6.37 (dt, J=16.06, 5.05 Hz, 1H), 6.60 (d, J=16.01 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.01 Hz, 1H), 7.19 (dt, J=7.62, 0.78 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.40, 1.95 Hz, 1H), 7.34 (d, J=6.83 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, J=8.40 Hz, 1H), 7.47 (dt, J=7.81, 1.17 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.95 Hz, 1H)。

化合物6: 1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮



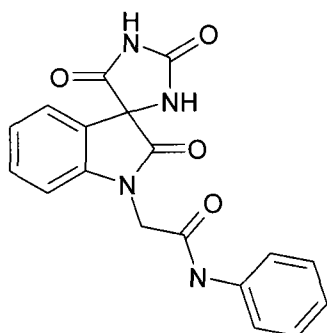
使用对于制备1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮相同的方法,以及使用1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮 (36 mg, 0.089 mmol)、碳酸钾(15 mg, 0.112 mmol)和2-溴乙基甲基醚(17 μ L, 0.179 mmol),得到两种烷基化化合物的混合物。标题化合物的TFA盐(10.1 mg, 25%) 在残余物经反相HPLC进行纯化(梯度液: 50-85% CH₃CN于H₂O中的溶液, 含有0.1%三氟乙酸)之后得到。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干,得到浅黄色固体。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.36 (s, 3H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.46-4.65 (m, 2H), 6.36 (dt, J=16.06, 5.05 Hz, 1H), 6.59 (d, J=16.21 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.81 Hz, 1H), 7.16 (dt, J=7.62, 0.98 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.53 (d, J=1.95 Hz, 1H)。

化合物7: 1'-[(2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1,3-二(2-甲氧基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮



由制备上述1'-[(2*E*)-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)-2*H*,5*H*-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'*H*)-三酮的残余物中纯化分离,得到的第二种化合物为标题化合物的TFA盐(9.9 mg, 21%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干,得到黄色吸湿性固体。纯度(HPLC): 98% (215nm), 96% (254nm); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.92 (s, 3H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.56-3.84 (m, 6H), 4.45 (ddd, J=17.18, 5.08, 1.56 Hz, 1H), 4.68 (ddd, J=17.14, 4.83, 1.86 Hz, 1H), 6.37 (dt, J=16.16, 4.91 Hz, 1H), 6.65 (d, J=16.21 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.01 Hz, 1H), 7.16 (dt, J=7.52, 0.98 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.31 (dd, J=8.40, 2.15 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.53 (d, J=2.15 Hz, 1H)。

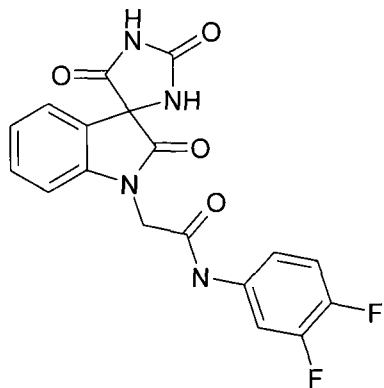
化合物8: *N*-苯基-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺



将(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酸(100 mg, 0.36 mmol)于亚硫酸氯(1 mL)中的混悬液在80℃加热24小时,真空浓缩,与甲苯共沸(2x),并置于真空过夜以待干燥。将残余物悬浮于CH₂Cl₂(3.2 mL)中。加入DMA (0.32 mL),随后加入苯胺(36.5μL, 0.40 mmol)和三乙胺(76μL, 0.55 mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜,真空浓缩,溶于EtOAc并用饱和NaHCO_{3(aq)}(1x)和盐水(1x)洗涤。将水层用另外的EtOAc (2x)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并对其进行真空浓缩。残余物经反相HPLC纯化(梯度液: 30-60% CH₃CN于H₂O中的溶液,含有0.1%三氟乙酸),得到TFA盐形式的标题化合物(66 mg, 收率52%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干,得到米色固体。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.54 (d, J=16.99 Hz, 1H), 4.73 (d, J=16.79 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.81 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.42 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=7.57, 0.88 Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.01 Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.42 Hz, 1H), 7.42 (dt, J=7.81, 1.17 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.69, 1.07 Hz, 2H)。实测值: C, 59.03;

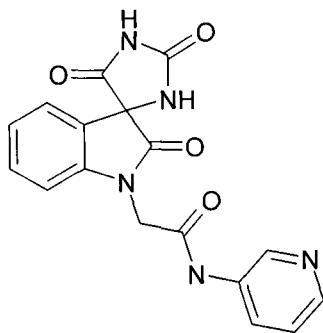
H, 4.04; N, 14.84. $C_{18}H_{14}N_4O_4 + 0.1 H_2O + 0.2 TFA$ 含有C, 58.94; H, 3.87; N, 14.94 %。

化合物9: *N*-(3,4-二氟苯基)-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺



使用对于制备*N*-苯基-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺相同的方法, 以及使用(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酸(80 mg, 0.29 mmol)和3,4-二氟苯胺(32 μ L, 0.32 mmol), 得到TFA盐形式的标题化合物(72 mg, 64%)。将该物质从 CH_3CN/H_2O 冻干, 得到米色固体。纯度(HPLC): > 99%; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.54 (d, $J=16.99$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=16.99$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42 (dt, $J=7.81, 1.37$ Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H)。实测值: C, 56.42; H, 3.37; N, 14.42. $C_{18}H_{12}F_2N_4O_4$ 含有C, 55.96; H, 3.13; N, 14.50 %。

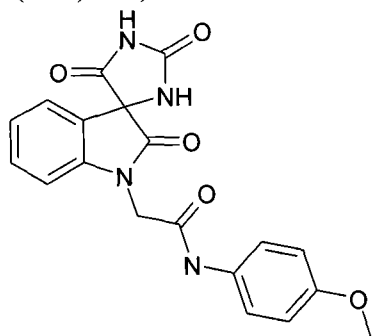
化合物10: *N*-吡啶-3-基-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺



将(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酸(88 mg, 0.32 mmol)于亚硫酸氯(1 mL)中的混悬液在80 $^{\circ}C$ 加热24小时, 真空浓缩, 与甲苯共沸(2x), 并置于真空过夜以待干燥。将残余物悬浮于 CH_2Cl_2 (3.5 mL)中。加入

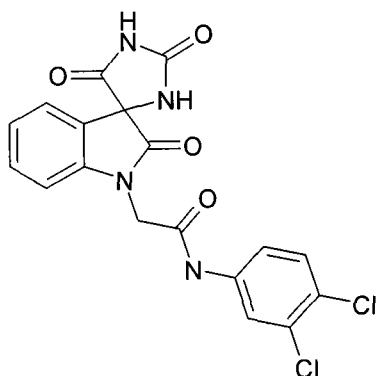
DMA (0.35 mL), 随后加热3-氨基吡啶(33 mg, 0.35 mmol)和三乙胺(67 μ L, 0.48 mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜并对其进行真空浓缩。残余物经反相HPLC纯化(梯度液: 1-20% CH₃CN于H₂O中的溶液, 含有0.1%三氟乙酸), 得到TFA盐形式的标题化合物(58 mg, 收率51%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干, 得到浅黄色固体。纯度(HPLC): 98%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.64-4.81 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.81 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.62, 0.78 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.52, 0.68 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.59, 5.47 Hz, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 8.48 (d, J=4.49 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H)。实测值: C, 46.55; H, 2.68; N, 13.10。C₁₇H₁₃N₅O₄ + 0.1 H₂O + 1.4 TFA含有C, 46.38; H, 2.87; N, 13.66 %。

化合物 11: *N*-(4-甲氧基苯基)-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺



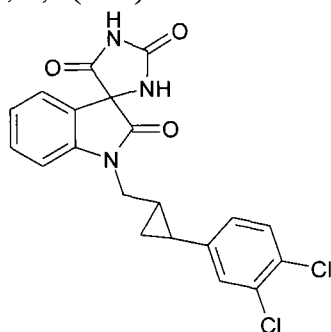
使用对于制备*N*-苯基-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺相同的方法, 以及使用(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酸(80 mg, 0.29 mmol)和4-甲氧基苯胺(39 mg, 0.32 mmol), 不同的是残余物经反相HPLC纯化(梯度液: 15-40% CH₃CN 于H₂O中的溶液, 含有0.1%三氟乙酸), 得到TFA盐形式的标题化合物(40 mg, 36%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干, 得到米色固体。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.76 (s, 3H), 4.51 (d, J=16.79 Hz, 1H), 4.71 (d, J=16.79 Hz, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.81 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=7.57, 0.88 Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.83 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H)。实测值: C, 57.49; H, 3.94; N, 13.24。C₁₉H₁₆N₄O₅ + 0.2 H₂O + 0.2 TFA含有C, 57.28; H, 4.11; N, 13.77。

化合物 12: *N*-(3,4-二氯苯基)-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺



使用对于制备*N*-苯基-2-(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-1'(2'*H*)-基)乙酰胺相同的方法(除了残余物经反相HPLC纯化(梯度液: 25-50% CH₃CN 于 H₂O中的溶液, 含有0.1%三氟乙酸)), 以及使用(2,2',5-三氧代螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-1'(2'*H*)-基)乙酸(80 mg, 0.29 mmol)和3,4-二氯苯胺(52 mg, 0.32 mmol), 得到TFA盐形式的标题化合物(50 mg, 41%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干, 得到米色固体。纯度(HPLC): > 99%; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.76 (s, 3H), 4.51 (d, J=16.79 Hz, 1H), 4.71 (d, J=16.79 Hz, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.81 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=7.57, 0.88 Hz, 1H), 7.37 (d, J=6.83 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H)。实测值: C, 51.57; H, 2.76; N, 12.57。C₁₈H₁₂Cl₂N₄O₄ + 0.1 H₂O含有C, 51.35; H, 2.92; N, 13.31 %。

化合物13: 1'-{[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲基}-2*H*,5*H*-螺[咪唑烷-4,3'-吲哚]-2,2',5(1'*H*)-三酮



将1'-{[2-(3,4-二氯苯基)环丙基]甲基}-1*H*-吲哚-2,3-二酮 (29 mg, 0.084 mmol)、氰化钾(6.5 mg, 0.101 mmol)和碳酸铵(77 mg, 0.804 mmol)于1:1 MeOH:H₂O (2 mL)中的混合物在100℃加热3小时。然后将反应混合物冷却并对其进行真空浓缩。残余物经反相HPLC纯化(梯度液: 50-80% CH₃CN于H₂O中的溶液, 含有0.1%三氟乙酸), 得到TFA盐形式的标题化合物(7.5 mg, 收率21%)。将该物质从CH₃CN/H₂O冻干, 得到浅黄色固体。纯度(HPLC): 94%

(215 nm), 94% (254 nm); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98-1.16 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 6.96 (dt, $J=8.35, 1.59$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.52$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.44 (tt, $J=7.81, 1.46$ Hz, 1H).

一般操作1:

如方案4中所阐明, 配制卤代烷(187.5 μmol /孔)于DMF (500 μL /孔)中的储备液(0.375 M)。还配制靛红(125 μmol /孔)于DMF (500 μL /孔)中的储备液(0.25 M)。将PS-TBD (~130 mg/孔, 1.48 mmol/g)、靛红储备液(500 μL /孔)和DMF (500 μL /孔)依次分配到装备有过滤器的Robbins块(Robbins blocks)中。将反应混合物于室温混合1小时。然后加入卤代烷储备液(500 μL /孔), 并将反应混合物于50 $^\circ\text{C}$ 加热4天, 然后过滤到96-孔板中。将Robbins块用DMF冲洗。合并滤液并对其进行真空浓缩。使用(500 μL /孔)DMA将粗制的烷基化靛红转移到装备有过滤器的Robbins块中。将碳酸铵(~130 mg/孔)、 H_2O (400 μL /孔)和 KCN 于 H_2O 中的溶液(100 μL /孔, 3.75 M)依次分配到Robbins块中。将反应混合物于50 $^\circ\text{C}$ 加热24小时, 然后过滤到96-孔板中。将Robbins块用DMA冲洗。合并滤液并对其进行真空浓缩。将残余物溶于EtOAc (700 μL /孔)中并用 H_2O (500 μL /孔)洗涤。将有机层转移到新板中。水层用更多的EtOAc (3 x 700 μL /孔)萃取。合并有机层并对其进行真空浓缩。产物经反相HPLC纯化, 得到相应的乙内酰脲。

实施例编号	名称(IUPAC)	保留时间	MH+
15	1'-(2-甲基丙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.16	273.48
16	1'-(2-乙基丁基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	301.45
17	1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.37	376.15
18	1'-{[4-(甲磺酰基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.13	385.2
19	1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	360.3
20	1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	0.88	289.44
21	1'-(环丙基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.08	271.47
22	1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.35	367.27

23	1'-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.15	348.21
24	1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	409.12
25	1'-(环己基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	313.42
26	1'-(苯基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.32	307.39
27	1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	0.73	275.46
28	5'-氯-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	355.26
29	5'-氯-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	401.15
30	5'-氯-1'-(3-甲基丁基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	321.36
31	5'-氯-1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.33	376.17
32	1'-[(2E)-2-丁烯基]-5'-氯-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.33	305.37
33	1'-[(2-溴苯基)甲基]-5'-氯-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	403.04
34	5'-氟-1'-(2-甲基丙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.22	291.41
35	5'-氟-1'-{[4-(1-甲基乙基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.6	367.26
36	5'-氟-1'-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.38	355.26
37	5'-氟-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.38	339.31
38	5'-氟-1'-(4-甲基-3-戊烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.38	317.37
39	5'-氟-1'-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.52	393.16
40	1'-(2-乙基丁基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	319.39
41	5'-氟-1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	373.22
42	1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.4	394.09
43	1'-(1,1'-联苯-2-基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.65	401.18
44	5'-氟-1'-{[4-(甲磺酰基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.2	403.13
45	5'-氟-1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	378.24
46	1'-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.6	427.05
47	5'-氟-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.35	394.14
48	5'-氟-1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	0.95	307.39
49	5'-氟-1'-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	383.17
50	5'-氟-1'-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.58	367.29

51	1'-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	377.17
52	1'-(环丙基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.15	289.42
53	5'-氟-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	355.28
54	5'-氟-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.23	328.34
55	5'-氟-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.13	330.32
56	5'-氟-1'-[2-{2-(甲氧基)苯基}氧基}乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.4	385.22
57	1'-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.22	366.16
58	1'-[(2,3-二氯苯基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.58	393.11
59	5'-氟-1'-[{5-[4-(甲氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.37	423.12
60	5'-氟-1'-(3-甲基丁基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.37	305.41
61	1'-(环己基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	331.37
62	1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.25	360.21
63	5'-氟-1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.01	273.44
64	5'-氟-1'-戊基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.37	305.42
65	1'-(环丁基甲基)-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.28	303.41
66	1'-[2-(乙基氧基)乙基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.03	307.4
67	5'-氟-1'-[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	409.13
68	5'-氟-1'-(苯基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.37	325.35
69	1'-[(2E)-2-丁烯基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.22	289.43
70	5'-氟-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	0.88	293.42
71	5'-氟-1'-(2-丙烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.05	275.45
72	5'-氟-1'-[(2E)-3-苯基-2-丙烯基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.5	351.3
73	1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-5'-氟-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.15	344.3
74	5'-氟-7'-甲基-1'-[3-(甲氧基)苯基]甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.55	385.19
75	5'-氟-1'-[2-[(4-氟苯基)氧基]乙基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.6	403.14
76	5'-氟-1'-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.7	441.03
77	5'-氟-1'-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.66	441.03

78	5'-氯-1'-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.58	407.08
79	5'-氯-7'-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.65	423.09
80	5'-氯-7'-甲基-1'-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.66	423.09
81	5'-氯-7'-甲基-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	358.26
82	5'-氯-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.06	395.17
83	5'-氯-7'-甲基-1'-(3-甲基丁基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.53	335.32
84	5'-氯-1'-(环己基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.63	361.28
85	5'-氯-1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	390.12
86	5'-氯-7'-甲基-1'-戊基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.55	335.33
87	5'-氯-1'-(环丁基甲基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	333.32
88	5'-氯-1'-[2-(乙基氧基)乙基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.32	337.3
89	5'-氯-7'-甲基-1'-(苯基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.53	355.25
90	1'-[(2E)-2-丁烯基]-5'-氯-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	319.33
91	5'-氯-7'-甲基-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.23	323.32
92	5'-氯-7'-甲基-1'-(2-丙烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.32	305.35
93	5'-氯-1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.35	374.21
94	5'-甲基-1'-(2-甲基丙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.3	287.46
95	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.32	349.29
96	1'-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.38	359.22
97	1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.15	310.39
98	1'-(3-甲基丁基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.32	287.46
99	1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.16	342.26
100	1'-戊基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.33	287.45
101	1'-(环丁基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.23	285.45
102	1'-[2-(乙基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	0.92	289.44
103	1'-[(2E)-2-丁烯基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.15	271.47
104	1'-(2-丙烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	0.97	257.49
105	1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.08	326.34

106	1'-[(4-氟苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	339.31
107	1'-[(2-溴苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.53	399.1
108	5'-甲基-1'-{[4-(1-甲基乙基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.63	363.32
109	5'-甲基-1'-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	352.33
110	5'-甲基-1'-(4-甲基-3-戊烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	314.43
111	1'-{2-[(4-氟苯基)氧基]乙基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.47	369.26
112	1'-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.6	407.16
113	5'-甲基-1'-{[4-(三氟甲基)氧基]苯基}甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.6	405.16
114	1'-(1,1'-联苯-2-基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.68	398.24
115	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	363.27
116	1'-{[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.63	423.09
117	5'-甲基-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.38	391.21
118	5'-甲基-1'-[3-(甲氧基)丙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.08	303.43
119	1'-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.47	373.21
120	1'-[(4-氟苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.52	355.27
121	1'-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.68	377.31
122	5'-甲基-1'-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.58	389.21
123	1'-[(2,4-二氯苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.62	389.15
124	5'-甲基-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.3	324.38
125	1'-[(2,3-二氯苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.6	389.16
126	5'-甲基-1'-(3-甲基丁基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	301.45
127	1'-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.28	356.24
128	5'-甲基-1'-戊基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	301.44

129	1'-[(2-碘苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	446.98
130	1'-[(4-乙烯基苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.53	347.34
131	5'-甲基-1'-(苯基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.4	321.37
132	1'-[(2E)-2-丁烯基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.27	285.46
133	5'-甲基-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.02	289.44
134	5'-甲基-1'-(2-丙烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.16	271.47
135	5'-甲基-1'-[(2E)-3-苯基-2-丙烯基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.53	347.34
136	1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.2	340.33
137	5'-甲基-1'-(1-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.47	335.36
138	5'-甲基-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	335.34
139	5'-甲基-1'-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.58	389.2
140	1'-(2-乙基丁基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	315.42
141	1'-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	407.16
142	5'-甲基-1'-{[4-(甲磺酰基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.25	399.18
143	1'-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	374.29
144	5'-甲基-1'-{[5-(三氟甲基)-2-咪唑基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.5	379.22
145	5'-甲基-1'-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.62	363.34
146	1'-(环丙基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.23	285.46
147	5'-甲基-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	351.31
148	5'-甲基-1'-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.55	389.22
149	5'-甲基-1'-{[3-[(三氟甲基)氧基]苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.58	405.18
150	5'-甲基-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.22	326.35
151	5'-甲基-1'-[2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	382.27
152	1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.28	362.2
153	1'-{[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	423.11

154	5'-甲基-1'-({5-[4-(甲氧基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.38	420.17
155	1'-(环己基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.52	327.41
156	1'-(环丁基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.33	299.44
157	1'-[2-(乙基氧基)乙基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.12	303.42
158	1'-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	417.06
159	5'-甲基-1'-{[4-(1,2,3-噁二唑-4-基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	405.17
160	1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.13	315.4
161	1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	0.88	255.49
162	5'-氯-1'-(4-甲基-3-戊烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	333.32
163	5'-氯-1'-[2-(苯基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.5	371.21
164	5'-氯-1'-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.35	344.26
165	5'-氯-1'-[(2-氯-1,3-噁唑-5-基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.33	382.08
166	5'-氯-1'-(环己基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.55	347.32
167	5'-氯-1'-(环丁基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.4	319.35
168	5'-氯-1'-[2-(乙基氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.16	323.34
169	5'-氯-1'-(苯基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	341.29
170	5'-氯-1'-[2-(甲氧基)乙基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.05	309.35
171	5'-氯-1'-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.27	360.24
172	5'-氯-1'-戊基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.47	321.36
173	5'-氯-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	0.92	365.25
174	1'-{[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5'-氯-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.47	427.06
175	5'-氯-1'-(3-吡啶基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	0.58	326.33
176	5'-氯-1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.22	333.35
177	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-氯-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.37	367.22
178	5'-氯-1'-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	411.12
179	5'-氯-1'-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.55	411.12
180	5'-氯-7'-甲基-1'-(2-甲基丙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-咪唑]-2,2',5(1'H)-三酮	1.43	321.34

181	5'-氯-7'-甲基-1'-(2-苯基乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	369.23
182	5'-氯-7'-甲基-1'-(4-甲基-3-戊烯基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	347.3
183	5'-氯-1'-(2-乙基丁基)-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.6	349.31
184	1'-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基甲基)-5'-氯-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.53	397.87
185	5'-氯-7'-甲基-1'-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基}-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.48	424.07
186	5'-氯-7'-甲基-1'-[(5-甲基-3-异噁唑基)甲基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.4	360.24
187	5'-氯-7'-甲基-1'-(2-{[2-(甲氧基)苯基]氧基}乙基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.57	415.13
188	5'-氯-1'-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-7'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.41	396.07
189	5'-氯-7'-甲基-1'-[(2E)-3-苯基-2-丙烯基]-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.62	381.2
190	1'-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.45	390.14
191	5'-甲基-1'-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.26	329.39
192	5'-甲基-1'-(2-丙炔基)-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	1.12	269.47
193	1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-5'-甲基-2H,5H-螺[咪唑烷-4,3'-吡啶]-2,2',5(1'H)-三酮	0.98	361.3

药理学

1. hVDR FLIPR (荧光成像板读数计)筛选测定

在实验前 24-30 小时, 在黑色的透明底 384 板(Greiner)中, 将稳定表达 hVDR 的转染 CHO 细胞(15,000 细胞/孔)接种在 50 μ L 培养基中, 并在加湿的培养箱(37 $^{\circ}$ C, 2%CO₂)中生长。

随后, 通过倒置将培养基从细胞板中除去, 并使用多点加样器(multidrop)(Labsystems)加入 2 μ M Fluo-4。于 37 $^{\circ}$ C 和 2%CO₂ 下避光染色培养 40 分钟后, 使用 EMBLA(Scatron)洗掉存在的细胞外染料, 在 40 μ L 试验缓冲液(1 X HBSS, 10 mM D-葡萄糖, 1 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 10 X 7.5% NaHCO₃ 和 2.5 mM 丙磺舒)中剩余细胞。

FLIPR 测定-IC₅₀ 测定方案

对于 IC₅₀ 测定, 使用 FLIPR 滤波器 1 (em 520-545 nM) 读取荧光。记录细胞基线 30 秒, 随后通过加入 20 μL 的 10 种滴定半对数稀释浓度的试验化合物, 得到细胞浓度范围为 3 μM 至 0.1 nM。再收集数据 5 分钟, 每 2 秒收集一次, 然后通过 FLIPR 移液器加入 VR1 激动剂溶液: 20-50 nM 的辣椒辣素溶液或 MES (2-[N-吗啉代]乙磺酸) 缓冲液 (pH 5.2)。FLIPR 继续再收集数据 4 分钟。对 hVR1 具有拮抗特性的化合物将抑制响应于辣椒辣素加入的细胞内钙的增加。因而, 与没有化合物的缓冲液对照相比, 这导致荧光信号的减少并产生了减少的荧光读数。数据由 FLIPR 程序导出, 为通过加入辣椒辣素的曲线所计算的荧光的总和。对于每种化合物得到最大抑制作用、Hill 斜率和 IC₅₀ 数据。

缩略语表

VR1	香草素受体 1
IBS	过敏性肠综合征
IBD	炎症性肠病
GERD	胃食管回流病
HEPES	4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙磺酸

结果

在上述测定中所测量的典型 IC₅₀ 值为 10 μM 或更低。在本发明的一个方面, IC₅₀ 低于 5000 nM。在本发明的另一个方面, IC₅₀ 低于 3000 nM。

表 1. hVR1 FLIPR 的样本结果

实施例编号	IC ₅₀ nM
化合物 3	3000
化合物 7	3010
化合物 5	2110