

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/20

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D487/10 C07D495/10

C07D497/10 A61K 31/438

A61K 31/4747 A61K 31/4985

[21] 申请号 00810668.1

[43] 公开日 2002 年 7 月 31 日

[11] 公开号 CN 1361779A

[22] 申请日 2000.7.20 [21] 申请号 00810668.1

[30] 优先权

[32]1999.7.21 [33]SE [31]9902762 -5

[32]2000.1.27 [33]SE [31]0000263 -4

[86] 国际申请 PCT/SE00/01506 2000.7.20

[87] 国际公布 WO01/05790 英 2001.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.21

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 O. -G. 贝格 A. 克莱松

B. -M. 斯瓦恩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

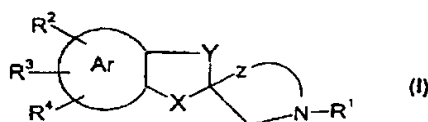
代理人 刘元金 姜建成

权利要求书 15 页 说明书 52 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新化合物

[57] 摘要

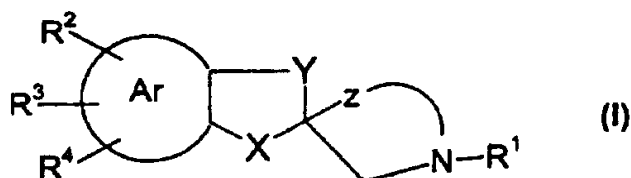
本发明涉及通式 I 的某些螺羟吡啶衍生物及其药物上可接受的盐, 此类化合物显示出良好的止痛性能, 因此治疗慢性痛症中特别有效。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 呈外消旋形式或呈对映体形式的通式 I 的化合物, 或其药物上可接受的盐:



5

其中:

R^1 是

- a) H,
- b) 有取代或无取代的 $C_1 - C_6$ 烷基,
- 10 c) $C_1 - C_6$ 烷氧基 $C_2 - C_6$ 烷基,
- d) $C_1 - C_6$ 烷硫基 $C_2 - C_6$ 烷基,
- e) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基,
- f) 芳基 $C_1 - C_6$ 烷基,
- g) $C_1 - C_6$ 链烯基, 或
- 15 h) $C_1 - C_6$ 环烷基 $C_1 - C_2$ 烷基;

R^2 是

- a) H,
- b) $C_1 - C_6$ 烷基,
- c) $C_2 - C_4$ 炔基,
- 20 d) 卤素,
- e) 有取代或无取代的氨基甲酰基,
- f) 有取代或无取代的氨基甲酰氧基,
- g) $C_1 - C_6$ 烷基羰基,
- h) $C_1 - C_6$ 烷氧羰基,
- 25 i) $C_1 - C_6$ 烷羧基,
- j) 羟基取代的 $C_1 - C_6$ 烷基,
- k) 氰基,

- l) 硝基,
- m) 氨基,
- n) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基,
- o) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷氧基,
- 5 p) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷硫基,
- q) $C_1 - C_6$ 烷基亚磺酰基,
- r) $C_1 - C_6$ 烷基磺酰基,
- s) $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰烷基,
- t) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰烷基,
- 10 u) $C_1 - C_6$ 烷基磺酰氨基,
- v) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基磺酰氨基,
- w) 卤代 $C_1 - C_2$ 烷基磺酰氧基,
- x) 氨基磺酰基,
- y) 氨基磺酰氧基,
- 15 z) 芳基,
- aa) 杂芳基,
- bb) 芳基羰基,
- cc) 杂芳基羰基,
- dd) 芳基亚磺酰基,
- 20 ee) 杂芳基亚磺酰基,
- ff) 芳基磺酰基,
- gg) 杂芳基磺酰基, 其中任一芳族部分是任选取代的,
- hh) $C_1 - C_6$ 烷基羰氨基,
- ii) $C_1 - C_6$ 烷氧基羰氨基,
- 25 jj) $C_1 - C_6$ 烷基硫代羰基,
- kk) $C_1 - C_6$ 烷氧基硫代羰基,
- ll) 甲酰基, 或
- mm) 烷氧基磺酰氨基;
- R^3 是
- 30 a) H,
- b) $C_1 - C_6$ 烷基,
- c) 卤素,

- d) $C_1 - C_6$ 烷基，
 e) 卤代 $C_1 - C_4$ 烷基，
 f) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷氧基，
 g) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基硫基，
 5 h) $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰基，
 i) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基，
 j) $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基，
 k) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基，
 l) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰氨基，
 10 m) 卤代 $C_1 - C_4$ 烷基磺酰氨基，
 n) 氨基磺酰基，或
 o) 氨基磺酰氧基；
 R^4 是
 a) H，
 15 b) $C_1 - C_4$ 烷基，或
 c) 卤素；

R^2 和 R^3 可以与它们所连接的碳原子一起形成一个饱和或不饱和环，任选地含有 1 个或多个其它杂原子，和/或任选地被 1 个或多个选自下述的取代基所取代：卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 CF_3 、OH、
 20 氰基、氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基-NH-、 $(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2N-$ 、CN、 NH_2SO_2 、 NH_2CO- 或 $C_1 - C_6$ 烷基-CO-；

$R^2 - R^4$ 中任一氨基部分可任选地被 1 个或 2 个 $C_1 - C_6$ 烷基所取代，所述烷基可以是环的一部分；

- Ar 是
 25 a) 苯，
 b) 吡啶，
 c) 噻吩，
 d) 吡嗪，
 e) 嘧啶，
 30 f) 噁唑，
 g) 噻唑，
 h) 吡咯，

i) 吡唑，或

j) 咪喃；

X 是

a) $-\text{NHCO}-$ ，

5 b) $-\text{CONH}-$ ，

c) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ，

d) $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ，

e) $-\text{OCH}_2-$ ，

f) $-\text{NHCH}_2-$ ，或

10 g) $-\text{NHCOCH}_2-$ ；

Y 是

a) $-\text{CH}_2-$ ，

b) $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ ，

c) $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})_2-$ ，或

15 d) 一个单键；

Z 是

a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

b) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

c) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ，

20 d) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ，或

e) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ；

其条件是当 X 是 $-\text{NHCOCH}_2-$ 时 Y 不能是 $-\text{CH}_2-$ ；且其中 Ar 是苯、 R^2-R^4 是氢、X 是 NHCO 、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

25 2. 按照权利要求 1 的化合物，其中：

R^1 是

a) H，

b) C_1-C_4 烷基，

c) C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷基，

30 d) C_1-C_4 烷硫基 C_1-C_4 烷基，

e) 氟代 C_1-C_4 烷基，

f) 芳基 C_1-C_4 烷基，

- g) $C_1 - C_4$ 链烯基, 或
 h) 环丙甲基;
 R^2 是
- 5 a) H,
 b) $C_1 - C_4$ 烷基,
 c) $C_2 - C_3$ 炔基,
 d) 卤素,
 e) 有取代或无取代的氨基甲酰基,
 f) 有取代或无取代的氨基甲酰氧基,
- 10 g) $C_1 - C_3$ 烷基羰基,
 h) $C_1 - C_3$ 烷氧羰基,
 i) $C_1 - C_3$ 烷羧基,
 j) 羟基取代的 $C_1 - C_3$ 烷基,
 k) 氰基,
- 15 l) 氟代 $C_1 - C_3$ 烷氧基,
 m) 氟代 $C_1 - C_6$ 烷硫基,
 n) $C_1 - C_3$ 烷基亚磺酰基,
 o) $C_1 - C_3$ 烷基磺酰基,
 p) $C_1 - C_3$ 烷基亚磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基,
- 20 q) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基,
 r) $C_1 - C_3$ 烷基磺酰氨基,
 s) 卤代 $C_1 - C_3$ 烷基磺酰氨基,
 t) 氨基磺酰基,
 u) 氨基磺酰氧基,
- 25 v) 芳基,
 w) 杂芳基,
 x) 杂芳基亚磺酰基,
 y) 芳基磺酰基,
 z) 杂芳基磺酰基, 其中任一芳族部分是任选取代的,
- 30 aa) $C_1 - C_4$ 烷基羧氨基,
 bb) $C_1 - C_3$ 烷氧羧氨基,
 cc) $C_1 - C_3$ 烷基硫代羧基, 或

dd) $C_1 - C_3$ 烷氧基硫代羰基；

R^3 是

a) H,

b) $C_1 - C_4$ 烷基, 或

5 c) 卤素；

R^4 是

a) H,

b) $C_1 - C_4$ 烷基, 或

c) 卤素；

10 R^2 和 R^3 可以与它们所连接的碳原子一起形成一个饱和或不饱和环, 任选地含有 1 个或多个其它杂原子, 和/或任选地被 1 个或多个选自下述的取代基所取代: 卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 CF_3 、OH、氟基、氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基-NH-、 $(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2N-$ 、CN、 NH_2SO_2 、 NH_2CO- 或 $C_1 - C_6$ 烷基-CO-；

15 $R^2 - R^4$ 中任一氨基部分可任选地被 1 个或 2 个 $C_1 - C_6$ 烷基所取代, 所述烷基可以是环的一部分；

Ar 是

a) 苯,

b) 吡啶,

20 c) 噻吩,

d) 吡嗪,

e) 嘧啶,

f) 噁唑,

g) 噻唑,

25 h) 吡咯,

i) 吡唑, 或

j) 咪喃；

X 是

a) -NHCO-,

30 b) -CONH-,

c) -NH-SO₂-, 或

d) -SO₂NH-；

Y 是

- a) $-\text{CH}_2-$,
- b) $-\text{CH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ 烷基})-$,
- c) $-\text{C}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ 烷基})_2-$, 或
- d) 一个单键;

5

Z 是

- a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
- b) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
- c) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$,
- d) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, 或
- e) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$;

10

其条件是当 X 是 $-\text{NHCOCH}_2-$ 时 Y 不能是 $-\text{CH}_2-$; 且其中 Ar 是苯、 $\text{R}^2 - \text{R}^4$ 是氢、X 是 NHCO、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

15 3. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中:

R^1 是

- a) H,
- b) $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基, 或
- c) $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基;

20

R^2 是

- a) H,
- b) $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基,
- c) 卤素,
- d) 有取代或无取代的氨基甲酰基,
- e) 有取代或无取代的氨基甲酰氧基,

25

- f) $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 烷基羰基,
- g) $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷氧羰基,
- h) 氰基,
- i) 氟代 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 烷氧基,
- j) 氟代 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷硫基,
- k) $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基亚磺酰基,
- l) $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基磺酰基,

30

m) $C_1 - C_2$ 烷基磺酰氨基,

n) $C_1 - C_3$ 烷基羰氨基, 或

o) $C_1 - C_3$ 烷氧羰氨基;

R^3 是

5 a) H,

b) $C_1 - C_4$ 烷基, 或

c) 卤素;

R^4 是

a) H,

10 b) $C_1 - C_4$ 烷基, 或

c) 卤素;

R^2 和 R^3 可以与它们所连接的碳原子一起形成一个饱和或不饱和环, 任选地含有 1 个或多个其它杂原子, 和/或任选地被 1 个或多个选自下述的取代基所取代: 卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 CF_3 、OH、

15 氟基、氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基-NH-、 $(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2N-$ 、CN、 NH_2SO_2 、 NH_2CO- 或 $C_1 - C_6$ 烷基-CO-;

$R^2 - R^4$ 中任一氨基部分可任选地被 1 个或 2 个 $C_1 - C_6$ 烷基所取代, 所述烷基可以是环的一部分;

Ar 是

20 a) 苯,

b) 吡啶,

c) 噻吩,

d) 吡嗪,

e) 嘧啶,

25 f) 噁唑,

g) 噻唑,

h) 吡咯,

i) 吡唑, 或

j) 咪喃;

30 X 是

a) $-NHCO-$,

b) $-CONH-$,

c) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ，或

d) $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ；

Y 是

a) $-\text{CH}_2-$ ，

5 b) $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{烷基})-$ ，

c) $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{烷基})_2-$ ，或

d) 一个单键；

Z 是

a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

10 b) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

c) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ，

d) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ，或

e) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ；

其中 Ar 是苯、 R^2-R^4 是氢、X 是 NHCO 、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

15 - 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

4. 按照权利要求 1-3 的化合物，其中：

R^1 是 H，

R^2 是

a) H，

20 b) C_1-C_4 烷基，或

c) 卤素；

R^3 是

a) H，

b) C_1-C_4 烷基，或

25 c) 卤素；

R^4 是

a) H，

b) C_1-C_4 烷基，或

c) 卤素；

30 Ar 是

a) 苯，或

b) 吡啶；

X 是

a) $-\text{NHCO}-$,

b) $-\text{CONH}-$, 或

c) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$;

5 Y 是单键;

Z 是

a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 或

b) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$,

其中 Ar 是苯、 R^2-R^4 是氢、X 是 NHCO 、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

10 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

5. 按照权利要求 1-4 的化合物或其药物上可接受的盐, 它们是:

5-氟螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

5-氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

(R) - 5-氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

15 (S) - 5-氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

5,7-二氟-螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮乙酸盐

5,7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

(S) - 5,7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-

- 酮

20 1',5-二甲基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

5-甲基-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

6-甲基-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

4-甲基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

4-甲基-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

25 4-甲基-1'-丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

7-氟螺〔二氢吲哚-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-2-酮

(S) - (+) - 7-氟螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

1'-乙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

30 1'-丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

1'-烯丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

- 1'-环丙甲基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 1'-丁基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 1'-仲丁基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 (S)-(+)-1'-丙基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
- 5 1'-丙基螺〔4-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 1'-丁基螺〔4-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 1'-仲丁基螺〔4-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 1'-丙基-5-氟螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 1'-丙基螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
- 10 1'-丙基-6-甲基螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮
 1'-丙基螺〔异二氢氮茛-3,3'-哌啶〕-1-酮盐酸盐
 1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕盐酸盐
 2,3-二氢-1H-1'-异丙基螺〔噻吩并[3,2-b]吡咯-3,3'-哌啶〕-2-酮
- 15 2,3,1',2',3',6'-六氢-1H-螺〔噻吩并[3,2-b]吡咯-3,3'-吡啶〕-2-酮
 2,3,1',2',3',6'-六氢-1H-螺〔5,8-二氮杂吡啶-3,3'-吡啶〕-2-酮
 1',2',3',4'-四氢螺〔二氢吡啶-3,3'-(7H)-吡啶〕-2-酮
- 20 酮
 1',2',3',4'-四氢螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-(7H)-吡啶〕-2-酮
 1'-乙基-1',2',3',4'-四氢螺〔4-氮杂二氢吡啶-3,3'-(7H)-吡啶〕-2-酮。
- 25 6. 按照权利要求1-4的化合物或其药物上可接受的盐,它们是:
 (S)-5-氟-7-氟螺〔二氢吡啶-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-2-酮
 (S)-5-甲基-螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-2-酮
- 30 (S)-5,6-二甲基螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-2-酮
 (S)-6-甲基螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-2-酮

啉)] -2-酮

(S) -5-氯螺 [7-氮杂二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)]

-2-酮

(S) -5,7-二氯螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)]

5 -2-酮

(S) -7-氯螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2

-酮

(S) -7-氯-5-甲基螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡

啉)] -2-酮

10 (S) -5-甲氧基螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)]

-2-酮

(S) -5-氯螺 [二氢吲哚 -3,3' - 哌啶] -2-酮。

7. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -5-氯-7-氯螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

15 8. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -5-甲基-螺 [7-氮杂二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

9. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -5,6-二甲基螺 [7-氮杂二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

20 10. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -6-甲基螺 [7-氮杂二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

11. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -5-氯螺 [7-氮杂二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

12. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -5,7-二氯螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

25 13. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -7-氯螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

14. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -7-氯-5-甲基螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

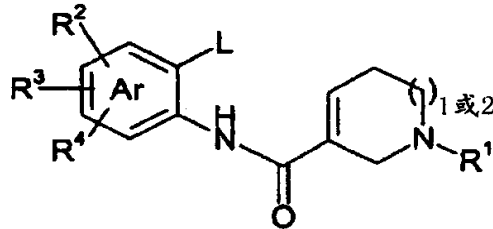
30 15. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -5-甲氧基螺 [二氢吲哚 -3,3' - (1,2,3,6-四氢吡啶)] -2-酮或其药物上可接受的盐。

16. 通式 I 的化合物, 它是 (S) -5-氯螺 [二氢吲哚 -3,3' - 哌啶] -2-酮。或其药物上可接受的盐。

17. 按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物的制备方法, 该方法包含下列步骤:

A) 用钨作催化剂在标准条件下使通式 VII 的化合物环化得到通式 I 的化合物,

5

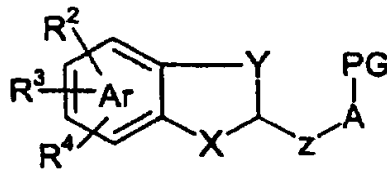


VII

式中 L 是卤素或三氟甲磺酰基;

或者

10 B) 用甲醛在标准曼尼期反应条件下使通式 XII 的化合物环化, 得到通式 I 的化合物,



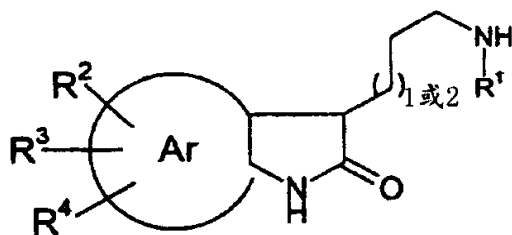
XII

15 式中 X 是 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NH-SO_2-$ 或 $-SO_2NH-$, A 是氧或氮, PG 是适当的保护基, 例如当 A 是氮时 PG 是 Boc 或苄基, 当 A 是氧时 PG 是 4-甲氧基苄基,

或者

C) 用甲醛在标准曼尼期反应条件下使通式 VI 的化合物环化, 得到通式 I 的化合物,

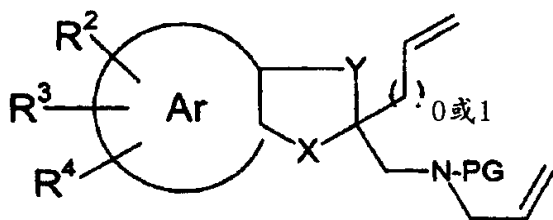
20



VI

或者

- 5 D) 用钨或钼络合物作催化剂在标准条件下使通式 V 的化合物环化，得到其中 Z 是 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 的通式 I 的化合物，



V

式中 PG 是氨基保护基。

- 10 18. 一种药物制剂，含有按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物作为活性成分，并组合了一种药物上可接受的稀释剂或载体。
19. 按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物在治疗方面的用途。
20. 按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物用于制造治疗疼痛的药剂的用途。
- 15 21. 按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物用于制造治疗神经病痛或中枢神经痛的药剂的用途。
22. 按照权利要求 20 或 21 的用途，用于制造口服使用的药剂。
23. 一种治疗或预防疼痛或不适的方法，包括对需要这种治疗的包括人体在内的哺乳动物给药有效量的按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物。
- 20 24. 一种治疗或预防神经病痛或中枢神经痛的方法，包括对需要这种治疗的包括人体在内的哺乳动物给药有效量的按照权利要求 1-16

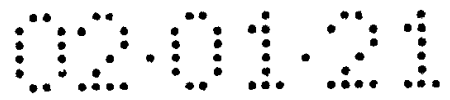
中任何一项的化合物。

25. 按照权利要求 23 或 24 的方法，其特征在于通过口服给药。

26. 一种用于治疗或预防疼痛或不适的药物制剂，包含通式 I 所示的按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物，并组合了一种药物上可接受的载体或稀释剂。

27. 一种用于治疗或预防神经病痛或中枢神经痛的药物制剂，包含按照权利要求 1-16 中任何一项的化合物，并组合了一种药物上可接受的载体或稀释剂。

28. 按照权利要求 18、26 和 27 中任何一项的药物制剂，其特征在于用于口服给药。



说明书

新化合物

技术领域

5 本发明涉及具有止痛作用的新的螺羟吲哚衍生物及其药物上可接受的盐。因此本发明的化合物可用于预防和治疗疼痛。另一方面，本发明涉及用于治疗的化合物、这类新化合物的制备方法、含有至少一种本发明化合物或其药物上可接受的盐作为活性成分的药物组合物，并涉及该活性化合物在制造上述医药用途用的药剂方面的用途。本发
10 明还涉及用于制备该新化合物的新型中间体。

背景技术

从美国专利 5, 728, 723 (Elf Sanofi 公司) 可知，某些螺羟吲哚衍生物已知可作为合成加压素受体配体的中间体。

专利申请 WO 9741125 (SKB)、WO 9711697 (MSD)、WO 9527712
15 (CEMAF) 和 WO 9315051 (Elf) 也公开了作为合成中间体的螺羟吲哚。

从 Kornet 和 Thio, Journal of Medicinal Chemistry (药物化学杂志) 1976, 19, 892-8, 可知，某些螺羟吲哚衍生物已知可作为局部麻醉剂。该出版物公开了外消旋混合物，且生理学研究只局限于对
20 小鼠的毒性 (LD₅₀) 和局部麻醉活性 (大鼠坐骨神经传导阻滞)，其中发现该化合物不如利度卡因。没有提到螺羟吲哚衍生物具有止痛作用。

然而，仍然需要治疗慢性疼痛的新型治疗剂。神经损伤或各种损伤都可能引起慢性疼痛。至今还没有弄清楚，为什么某些或多或少可见的损伤可能引起疼痛。医生常常发现，当疼痛症状涉及神经系统本身，末梢及中枢神经时，即使强效止痛药如类鸦片也是无疗效的。这类疼痛病症常常被称为神经病痛。作为最后的求助，临床医师常常开出不认为是真正止痛药的药物，但是通过试验和尝试发现这种药有一定的效果。这类药剂包括三环抗抑郁剂例如阿米替林，抗惊厥药如加
30 巴喷丁以及某些局部麻醉剂和抗心律失常药，尤其美西律。

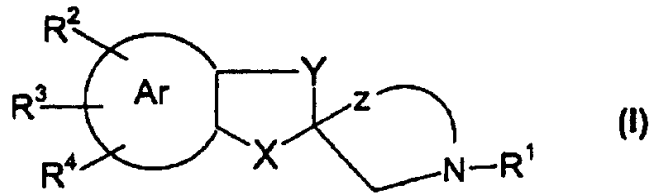
现已意外地发现，某些螺羟吲哚衍生物显示出良好的止痛性能，因此在治疗慢性疼痛方面是特别有效的。

发明的公开

现已意外地发现属于螺羟吡啶衍生物的式 I 化合物是特别有效的止痛化合物，因此适用于治疗疼痛。

因此，一方面本发明涉及通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐：

5



其中：

R^1 是

- a) H,
- 10 b) 有取代或无取代的 $C_1 - C_6$ 烷基,
- c) $C_1 - C_6$ 烷氧基 $C_2 - C_6$ 烷基,
- d) $C_1 - C_6$ 烷硫基 $C_2 - C_6$ 烷基,
- e) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基,
- f) 芳基 $C_1 - C_6$ 烷基,
- 15 g) $C_1 - C_6$ 链烯基, 或
- h) $C_1 - C_6$ 环烷基 $C_1 - C_2$ 烷基;

R^2 是

- a) H,
- b) $C_1 - C_6$ 烷基,
- 20 c) $C_2 - C_4$ 炔基,
- d) 卤素,
- e) 有取代或无取代的氨基甲酰基,
- f) 有取代或无取代的氨基甲酰氧基,
- g) $C_1 - C_6$ 烷基羰基,
- 25 h) $C_1 - C_6$ 烷氧羰基,
- i) $C_1 - C_6$ 烷羧基,
- j) 羟基取代的 $C_1 - C_6$ 烷基,

- k) 氰基,
- l) 硝基,
- m) 氨基,
- n) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基,
- 5 o) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷氧基,
- p) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基硫基,
- q) $C_1 - C_6$ 烷基亚磺酰基,
- r) $C_1 - C_6$ 烷基磺酰基,
- s) $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰烷基,
- 10 t) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰烷基,
- u) $C_1 - C_6$ 烷基磺酰氨基,
- v) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基磺酰氨基,
- w) 卤代 $C_1 - C_2$ 烷基磺酰氧基,
- x) 氨基磺酰基,
- 15 y) 氨基磺酰氧基,
- z) 芳基,
- aa) 杂芳基,
- bb) 芳基羰基,
- cc) 杂芳基羰基,
- 20 dd) 芳基亚磺酰基,
- ee) 杂芳基亚磺酰基,
- ff) 芳基磺酰基,
- gg) 杂芳基磺酰基, 其中任一芳族部分是任选取代的,
- hh) $C_1 - C_6$ 烷基羰氨基,
- 25 ii) $C_1 - C_6$ 烷氧基羰氨基,
- jj) $C_1 - C_6$ 烷基硫代羰基,
- kk) $C_1 - C_6$ 烷氧基硫代羰基,
- ll) 甲酰基, 或
- mm) 烷氧基磺酰氨基;
- 30 R^3 是
- a) H,
- b) $C_1 - C_6$ 烷基,

- c) 卤素,
 d) $C_1 - C_6$ 烷基氧基,
 e) 卤代 $C_1 - C_4$ 烷基,
 f) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基氧基,
 5 g) 卤代 $C_1 - C_6$ 烷基硫基,
 h) $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰基,
 i) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基,
 j) $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基,
 k) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基,
 10 l) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰氨基,
 m) 卤代 $C_1 - C_4$ 烷基磺酰氨基,
 n) 氨基磺酰基, 或
 o) 氨基磺酰氧基;
 R^4 是

- 15 a) H,
 b) $C_1 - C_4$ 烷基, 或
 c) 卤素;

R^2 和 R^3 可以与它们所连接的碳原子一起形成一个饱和或不饱和环, 任选地含有 1 个或多个其它杂原子, 和/或任选地被 1 个或多个选自下述的取代基所取代: 卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷基氧基、 CF_3 、OH、氰基、氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基-NH-、 $(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2N-$ 、CN、 NH_2SO_2 、 NH_2CO- 或 $C_1 - C_6$ 烷基-CO-;

$R^2 - R^4$ 中任一氨基部分可任选地被 1 个或 2 个 $C_1 - C_6$ 烷基所取代, 所述烷基可以是环的一部分;

- 25 Ar 是
 a) 苯,
 b) 吡啶,
 c) 噻吩,
 d) 吡嗪,
 30 e) 嘧啶,
 f) 噁唑,
 g) 噻唑,

- h) 吡咯,
i) 吡唑, 或
j) 咪喃;

X 是

- 5 a) $-\text{NHCO}-$,
b) $-\text{CONH}-$,
c) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$,
d) $-\text{SO}_2\text{NH}-$,
e) $-\text{OCH}_2-$,

- 10 f) $-\text{NHCH}_2-$, 或
g) $-\text{NHCOCH}_2-$;

Y 是

- a) $-\text{CH}_2-$,
b) $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{烷基})-$,
15 c) $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{烷基})_2-$, 或
d) 一个单键;

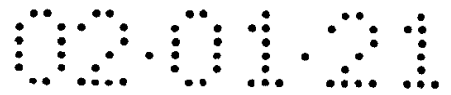
Z 是

- a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
b) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
20 c) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$,
d) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, 或
e) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$;

其条件是当 X 是 $-\text{NHCOCH}_2-$ 时 Y 不能是 $-\text{CH}_2-$; 且其中 Ar 是苯、 R^2-R^4 是氢、X 是 NHCO 、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

两种对映体的纯对映体、外消旋混合物和不对称混合物均属于本发明的范围。应当理解的是, 所有可能的非对映形式也属于本发明的范围。

本领域中的技术人员也将认识到, 虽然式 I 化合物的衍生物本身不具有药理学活性, 但这类衍生物可以非经肠或经口给药, 然后在体内代谢形成具有药理学活性的本发明化合物。因此这类衍生物可以描述为“前药”, 其例子之一是其 N-氧化物。式 I 化合物的所有前药均



包括在本发明的范围内。

根据工艺条件的不同，式 I 的最终产物可以以中性形式或盐形式得到。盐形式包括水合物和其它溶剂合物，以及结晶形式的多晶型物。

5 该新化合物的酸加成盐可按本身已知的方法用碱性试剂如碱或通过离子交换转变成游离碱。所得到的游离碱也可用有机酸或无机酸来形成盐。

10 在制备酸加成盐时，优选使用能形成稳定的药物上可接受的盐的酸。这种酸的例子是盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、脂族和脂环族羧酸或磺酸、芳族或杂环羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、丙酮酸、对羟基苯甲酸、恩波酸 (embonic acid)、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙磺酸、卤代苯磺酸、甲苯磺酸或萘磺酸。所有结晶形式的多晶型物均属于本发明的范围。

本发明的优选化合物是如下定义的式 I 化合物，其中：

15

R¹ 是

- a) H,
- b) C₁ - C₄ 烷基,
- c) C₁ - C₄ 烷氧基 C₁ - C₄ 烷基,
- d) C₁ - C₄ 烷硫基 C₁ - C₄ 烷基,
- 20 e) 氟代 C₁ - C₄ 烷基,
- f) 芳基 C₁ - C₄ 烷基,
- g) C₁ - C₄ 链烯基, 或
- h) 环丙甲基;

R² 是

25

- a) H,
- b) C₁ - C₄ 烷基,
- c) C₂ - C₃ 炔基,
- d) 卤素,
- e) 有取代或无取代的氨基甲酰基,
- 30 f) 有取代或无取代的氨基甲酰氧基,
- g) C₁ - C₃ 烷基羰基,
- h) C₁ - C₃ 烷氧羰基,

- i) $C_1 - C_3$ 烷基羰基，
 j) 羟基取代的 $C_1 - C_3$ 烷基，
 k) 氰基，
 l) 氟代 $C_1 - C_3$ 烷基羰基，
 5 m) 氟代 $C_1 - C_6$ 烷基硫基，
 n) $C_1 - C_3$ 烷基亚磺酰基，
 o) $C_1 - C_3$ 烷基磺酰基，
 p) $C_1 - C_3$ 烷基亚磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基，
 q) $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基 $C_1 - C_6$ 烷基，
 10 r) $C_1 - C_3$ 烷基磺酰氨基，
 s) 卤代 $C_1 - C_3$ 烷基磺酰氨基，
 t) 氨基磺酰基，
 u) 氨基磺酰氧基，
 v) 芳基，
 15 w) 杂芳基，
 x) 杂芳基亚磺酰基，
 y) 芳基磺酰基，
 z) 杂芳基磺酰基，其中任一芳族部分是任选取代的，
 aa) $C_1 - C_4$ 烷基羰氨基，
 20 bb) $C_1 - C_3$ 烷基羰氨基，
 cc) $C_1 - C_3$ 烷基硫代羰基，或
 dd) $C_1 - C_3$ 烷基硫代羰基；
 R^3 是
 a) H，
 25 b) $C_1 - C_4$ 烷基，或
 c) 卤素；
 R^4 是
 a) H，
 b) $C_1 - C_4$ 烷基，或
 30 c) 卤素；

R^2 和 R^3 可以与它们所连接的碳原子一起形成一个饱和或不饱和环，任选地含有 1 个或多个其它杂原子，和/或任选地被 1 个或多个选

自下述的取代基所取代：卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 CF_3 、 OH 、
 氰基、氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基 - $NH -$ 、 $(C_1 - C_6$ 烷基) $_2N -$ 、 CN 、 NH_2SO_2 、
 $NH_2CO -$ 或 $C_1 - C_6$ 烷基 - $CO -$ ；

$R^2 - R^4$ 中任一氨基部分可任选地被 1 个或 2 个 $C_1 - C_6$ 烷基所取代，

5 所述烷基可以是环的一部分；

Ar 是

- a) 苯，
- b) 吡啶，
- c) 噻吩，
- 10 d) 吡嗪，
- e) 嘧啶，
- f) 噁唑，
- g) 噻唑，
- h) 吡咯，
- 15 i) 吡唑，或
- j) 咪喃；

X 是

- a) $-NHCO -$ ，
- b) $-CONH -$ ，
- 20 c) $-NH - SO_2 -$ ，或
- d) $-SO_2NH -$ ；

Y 是

- a) $-CH_2 -$ ，
- b) $-CH(C_1 - C_6 \text{ 烷基}) -$ ，
- 25 c) $-C(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2 -$ ，或
- d) 一个单键；

Z 是

- a) $-CH_2CH_2CH_2 -$ ，
- b) $-CH_2CH_2CH_2CH_2 -$ ，
- 30 c) $-CH = CHCH_2 -$ ，
- d) $-CH = CHCH_2CH_2 -$ ，或
- e) $-CH_2CH = CHCH_2 -$ ；

其条件是当 X 是 $-\text{NHCOCH}_2-$ 时 Y 不能是 $-\text{CH}_2-$ ；且其中 Ar 是苯、 R^2-R^4 是氢、X 是 NHCO 、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

本发明的更优选的化合物是如下定义的式 I 化合物，其中：

- 5 R^1 是
- a) H,
 - b) C_1-C_4 烷基, 或
 - c) C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷基;
- R^2 是
- 10 a) H,
- b) C_1-C_4 烷基,
 - c) 卤素,
 - d) 有取代或无取代的氨基甲酰基,
 - e) 有取代或无取代的氨基甲酰氧基,
- 15 f) C_1-C_2 烷基羰基,
- g) C_1-C_3 烷氧羰基,
 - h) 氰基,
 - i) 氟代 C_1-C_2 烷氧基,
 - j) 氟代 C_1-C_6 烷硫基,
- 20 k) C_1-C_3 烷基亚磺酰基,
- l) C_1-C_3 烷基磺酰基,
 - m) C_1-C_2 烷基磺酰氨基,
 - n) C_1-C_3 烷基羰氨基, 或
 - o) C_1-C_3 烷氧羰氨基;
- 25 R^3 是
- a) H,
 - b) C_1-C_4 烷基, 或
 - c) 卤素;
- R^4 是
- 30 a) H,
- b) C_1-C_4 烷基, 或
 - c) 卤素;

R^2 和 R^3 可以与它们所连接的碳原子一起形成一个饱和或不饱和环，任选地含有 1 个或多个其它杂原子，和/或任选地被 1 个或多个选自下述的取代基所取代：卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 CF_3 、OH、氰基、氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基-NH-、 $(C_1 - C_6$ 烷基) $_2$ N-、CN、 NH_2SO_2 、

5 NH_2CO- 或 $C_1 - C_6$ 烷基-CO-；

$R^2 - R^4$ 中任一氨基部分可任选地被 1 个或 2 个 $C_1 - C_6$ 烷基所取代，所述烷基可以是环的一部分；

Ar 是

- 10 a) 苯，
b) 吡啶，
c) 噻吩，
d) 吡嗪，
e) 嘧啶，
f) 噁唑，
15 g) 噻唑，
h) 吡咯，
i) 吡唑，或
j) 咪喃；

X 是

- 20 a) $-NHCO-$ ，
b) $-CONH-$ ，
c) $-NH-SO_2-$ ，或
d) $-SO_2NH-$ ；

Y 是

- 25 a) $-CH_2-$ ，
b) $-CH(C_1 - C_6 \text{ 烷基})-$ ，
c) $-C(C_1 - C_6 \text{ 烷基})_2-$ ，或
d) 一个单键；

Z 是

- 30 a) $-CH_2CH_2CH_2-$ ，
b) $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ，
c) $-CH=CHCH_2-$ ，

d) $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ，或

e) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ；

其中 Ar 是苯、 R^2 - R^4 是氢、X 是 NHCO 、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

5 本发明的特别优选的化合物是如下定义的式 I 化合物，其中：

R^1 是 H，

R^2 是

a) H，

b) C_1-C_4 烷基，或

10 c) 卤素；

R^3 是

a) H，

b) C_1-C_4 烷基，或

c) 卤素；

15 R^4 是

a) H，

b) C_1-C_4 烷基，或

c) 卤素；

Ar 是

20 a) 苯，或

b) 吡啶；

X 是

a) $-\text{NHCO}-$ ，

b) $-\text{CONH}-$ ，或

25 c) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ；

Y 是单键；

Z 是

a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，或

b) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ，

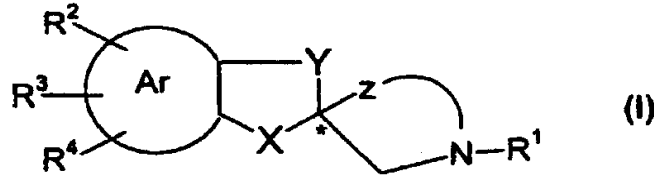
30 其中 Ar 是苯、 R^2 - R^4 是氢、X 是 NHCO 、Y 是单键、Z 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 R^1 是乙基或正丙基的外消旋化合物除外。

此外，还意外地发现，式 I 化合物的 (S) - 对映体具有比 (R)

- 对映体更高的止痛活性，因此对于治疗用途而言优于后者和外消旋混合物。

因此，本发明的另一个方面是相对于有*号的螺碳原子的上面定义的通式 I 化合物的 S-对映体或其药物上可接受的盐

5



下述定义适用于整个说明书和所附的权利要求书。

术语“C₁-C₆烷基”代表含 1-6 个碳原子的环状或线型、直链或支化的、有取代或无取代的烷基。所述烷基的例子包括，但不限于甲
10 基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、环己基和环戊基。

术语“C₁-C₆烷氧基”代表基团 O-烷基，其中烷基的定义同上。

术语“C₁-C₄烷基”、“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₂烷基”具有与“C₁-C₆烷基”相应的含义。

15 术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘基团。

术语“芳基”代表有取代或无取代的 C₆-C₁₄ 芳烃，包括，但不限于苯、萘、茚、蒽、菲和芴。

术语“有取代的”是指例如被 1 个或多个烷基、烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、酰基、氰基或氧代基团取代了的上面所定
20 义的 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基芳基或芳基。

术语“杂原子”代表氮、氧、硫或磷原子。

按照本发明最优选的化合物列于下表。如上所述，这些化合物可呈中性形式或盐形式，例如呈盐酸盐形式。

- 5-氟螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮
- 25 • 5-氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮
- (R)-5-氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮
- 30 • (S)-5-氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

酮

- 5, 7-二氟-螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮乙酸盐
- 5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
- (S) - 5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-

5 2-酮

- 1', 5-二甲基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
- 5-甲基-1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
- 6-甲基-1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
- 4-甲基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮

- 10
- 4-甲基-1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 4-甲基-1'-丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 7-氟螺〔二氢吡啶-3, 3'-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶)〕-2-酮
 - (S) - (+) - 7-氟螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮

- 15
- 1'-乙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-烯丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-环丙甲基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮

- 20
- 1'-丁基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-仲丁基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - (S) - (+) - 1'-丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-丙基螺〔4-氮杂二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-丁基螺〔4-氮杂二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮

- 25
- 1'-仲丁基螺〔4-氮杂二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-丙基-5-氟螺〔7-氮杂二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-丙基螺〔7-氮杂二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-酮
 - 1'-丙基-6-甲基螺〔7-氮杂二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕-2-

酮

- 30
- 1'-丙基螺〔异二氢氮茛-3, 3'-哌啶〕-1-酮盐酸盐
 - 1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3, 3'-哌啶〕盐酸盐
 - 2, 3-二氢-1H-1'-异丙基螺〔噻吩并[3, 2-b]吡咯-3, 3'-哌

啖) - 2 - 酮

• 2, 3, 1', 2', 3', 6' - 六氢 - 1H - 螺 [噻吩并 [3, 2-b] 吡咯 - 3, 3' - 吡啖) - 2 - 酮

5 啖) - 2 - 酮

• 2, 3, 1', 2', 3', 6' - 六氢 - 1H - 螺 [5, 8 - 二氮杂吡啶 - 3, 3' - 吡啖) - 2 - 酮

• 1', 2', 3', 4' - 四氢螺 [二氢吡啶 - 3, 3' - (7H) - 吡庚因] - 2 - 酮

10 • 1', 2', 3', 4' - 四氢螺 [7 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - (7H) - 吡庚因] - 2 - 酮

• 1' - 乙基 - 1', 2', 3', 4' - 四氢螺 [4 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - (7H) - 吡庚因] - 2 - 酮

• 1' - 丙基螺 [二氢吡啶 - 3, 3' - 吡啖) - 2 - 酮 1' - 氧化物。

按照本发明进一步最优选的化合物：

如上所述这些化合物也可以呈中性形式或盐形式。

15 (S) - 5 - 氯 - 7 - 氟螺 [二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

(S) - 5 - 甲基 - 螺 [7 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

20 (S) - 5, 6 - 二甲基螺 [7 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

(S) - 6 - 甲基螺 [7 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

(S) - 5 - 氯螺 [7 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

25 (S) - 5, 7 - 二氟螺 [二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

(S) - 7 - 氟螺 [二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

30 (S) - 7 - 氟 - 5 - 甲基螺 [二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

(S) - 5 - 甲氧基螺 [二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啖)] - 2 - 酮

(S) - 5 - 氯螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 吡啶] - 2 - 酮。

制备

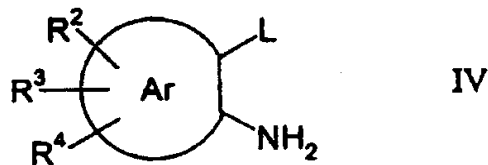
本发明也提供下列制备通式 I 化合物的方法。本发明的化合物可按本技术中已知的方法用商业上易得的或容易制备的起始原料来制备。G. M. Karp 在 *Org. Prep. Proced. Int.* 1993, 25, 481 - 513 中综述了许多合成羟基吲哚的有用方法, 该文献并入本文作为参考。

要理解的是, 某些官能基团在反应条件下可能会干扰其它反应物或试剂, 因此可能需要对其进行暂时保护。保护基团的使用描述于《有机合成中的保护基》一书中, 第二版, T. W. 格林和 P. G. M. 乌茨编写, Wiley - Interscience (1991) 出版。

方法 A

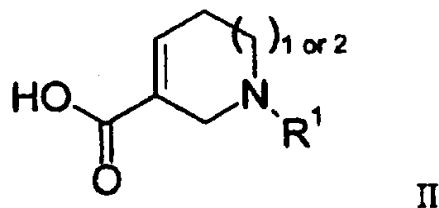
制备通式 I 化合物的方法包括下列步骤:

a) 通式 IV 的化合物



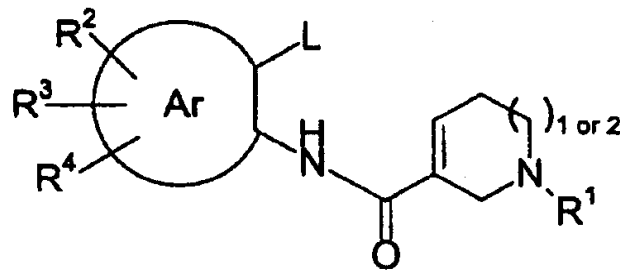
15

式中 L 是卤素或三氟甲磺酰氧基, Ar、R² - R⁴ 如式 I 中所定义, 或可在后面的合成步骤中转化成这样的基团, 与通式 II 的化合物或其相应的低级烷基酯, 如甲酯或乙酯进行偶联反应



20

式中 R¹ 如式 I 中所定义或是氮保护基如 Boc 基团, 得到通式 VII 的化合物



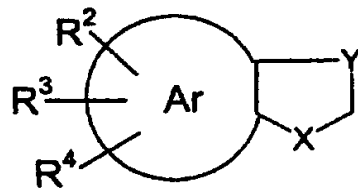
VII

5 b) 然后采用 Heck 反应条件用钯作为催化剂或者有时在产生自由基的条件下使所生成的通式 VII 的酰胺环化，在任选地除去保护基之后得到通式 I 的化合物。

10 当上面形成的化合物含有双键时，可用金属催化剂进行加氢或用本领域技术人员熟知的其它方法进行加氢得到相应的饱和化合物。随后，如有必要的话，可将该产物进行脱保护，或者该环化的受保护的中间体化合物可进一步与例如有机金属试剂反应，得到本发明的新化合物，其中烷基或炔基取代了溴或者芳基 - 或烷基磺酰氧基。

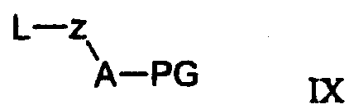
方法 B

a) 式 IV 的化合物



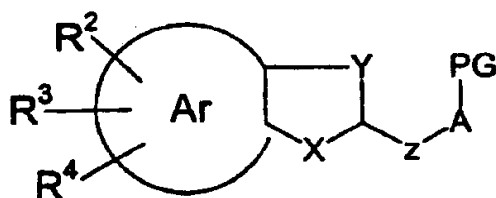
IV

15 式中 Ar、R²-R⁴ 如式 I 中所定义，且 X 是 -NHCO- 或 -NH-SO₂，用通式 IX 的化合物进行烷基化



IX

式中 Z 如式 I 中所定义, L 是溴、碘、芳基或烷基磺酰氧基如三氟甲磺酰氧基, A 是氧或氮, 以及 PG 是适当的保护基, 或者当 A 是氮时, 等于式 I 中的 R¹, 生成通式 XII 的化合物



XII

5

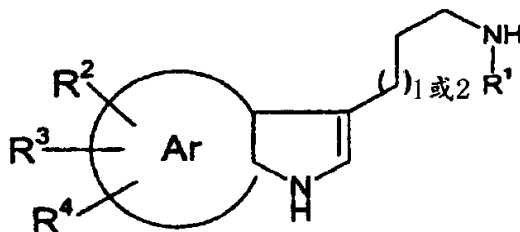
式中 Ar、R²-R⁴、Y 和 Z 如式 I 中所定义, X 是 -NHCO- 或 -NH-SO₂-, A 是氧或氮, 以及 PG 是适当的保护基, 或者当 A 是氮时, 等于式 I 中的 R¹。

10 b) 当 A 是氧时进行一个任意的转化步骤, 其中用本技术中熟知的方法将氧官能转化成相应的氮官能。完成这一转化的一种适用的方法是脱除保护基生成相应的伯醇, 然后将其转化为一个适当的离去基团, 例如甲苯磺酸酯基。然后用适当的氨基亲核试剂置换该离去基团, 以得到其中 A 是氮的通式 XII 的化合物。

15 c) 然后在任意地除去保护基之后可在标准曼尼期反应条件下使通式 XII 的化合物环化成螺系, 得到式 I 化合物。

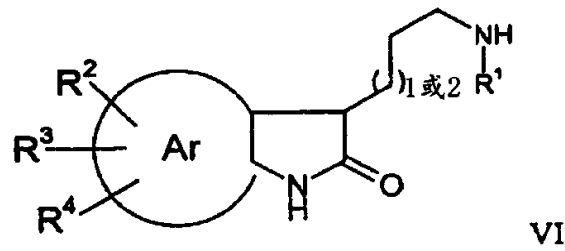
方法 C

a) 通式 III 的化合物



III

20 式中 Ar、R¹-R⁴ 如式 I 中所定义, 或者 R¹ 是苄基保护基, 氧化成通式 VI 的化合物:



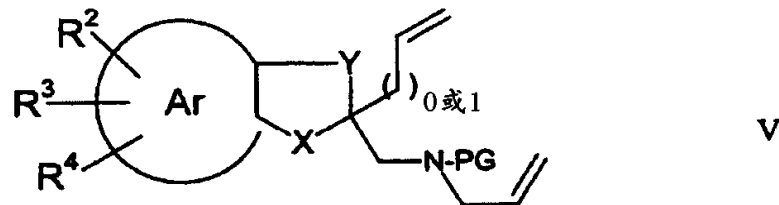
5 式中 Ar、R¹-R⁴ 如式 I 中所定义，或者 R¹ 是苄基保护基，如在 Kornct 和 Thio, Journal of Medicincl Chemistry (药物化学杂志)，1976, 19, 892-8 中所述，或如前面提到的 Karp 的综述文章中所述。

c) 然后在标准曼尼期反应条件下使通式 VI 的化合物环化，得到通式 I 的化合物。

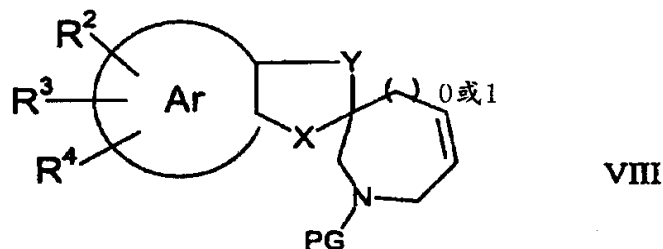
方法 D

a) 通式 V 的化合物

10



15 式中 Ar、R²-R⁴、X 和 Y 如式 I 中所定义，PG 是氨基保护基，用一种铷或钼配合物作为催化剂在标准反应条件下进行闭环反应，得到通式 VIII 的化合物

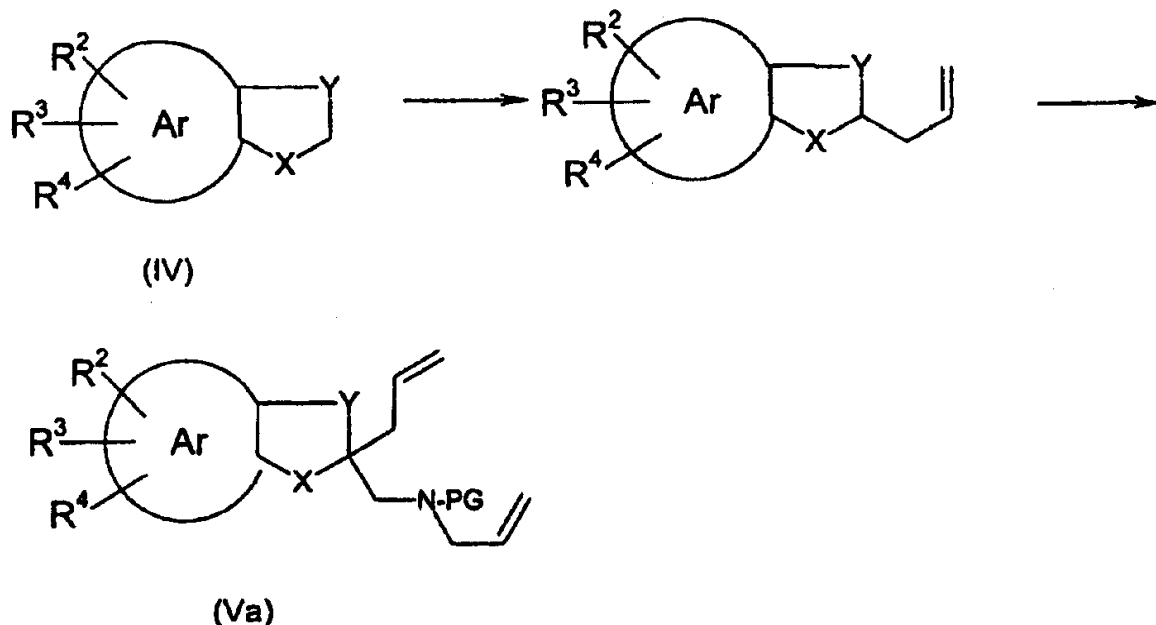


这种易位反应详见 Grubbs, R. H. 和 Chang, S. 在 Tetrahedron (四面

体) 1998, 54, 4413-50 中的评论文章。

中间体 V 可用本领域中技术人员已知的方法制备, 例如用烯丙基溴将中间体 IV 烷基化, 接着用仲胺进行曼尼期反应, 得到通式 Va 的化合物, 反应过程示意如下。

5



方法 B 和 C 中所用的氨基保护基较好是 1 个容易除去的基团, 例如属于容易通过氢解除去的此类芳基甲基基团, 从而释放出式 I 的仲胺 ($R^1 = H$)。所述化合物通过本技术中熟知的烷基化方法可转化成叔胺。有机化学文献中所述的其它适用的保护基是例如氨基甲酸烯丙酯或 4-甲氧基苄基基团。

对本领域中的技术人员来说, R^2 和 R^3 基团的多种相互转化方法也是明显的。

按这种方法制备的通式 I 的化合物是外消旋的。正如本技术中所熟知的, 用手性酸如 L-或 D-二甲苯酰酒石酸或 (+) 或 (-) -1-樟脑磺酸在适当的溶剂如丙酮、水、乙醇、乙酸乙酯或它们的混合物中按经典方法进行结晶就可以方便地将这两种对映体拆开。达到这一目的的另一方法是将该对映体在手性柱, 如市售的 Chiralcel OD 或 Kromasil TBB 中进行色谱分离。得到纯对映体的再一种熟知的方法是用一种对映体纯的酸制备外消旋中间体的衍生物, 如一种仲胺的酰胺, 然后通过结晶或色谱方法将所形成非对映体分离。

医学用途

又一个方面，本发明涉及用于治疗，尤其用于治疗疼痛的式 I 化合物。本发明也提供式 I 化合物在制造用于治疗疼痛的药剂方面的用途。

5 本发明的新化合物可用于治疗，尤其可用于治疗和/或预防各种原因的疼痛，包括各种急慢性痛症。其例子有由于化学、机械、辐射、热、感染或炎性组织外伤或癌症引起的疼痛，术后疼痛、头痛和偏头痛，各种关节炎和炎性疾病，如骨关节炎和类风湿关节炎，肌筋膜和下背痛。

10 本发明的化合物也可用来治疗或预防由于中枢或末梢神经原因引起的神经病症。这种病痛的例子是三叉神经痛、肝后神经痛 (PHN)、糖尿病单/多发性神经病变、神经外伤、脊索损伤、中枢后发作 (中风)、多发性硬化和帕金森病。本发明的化合物也可用来治疗或预防由于内脏原因引起的其它痛症，例如由溃疡、经痛、子宫内膜异位、IBS、消化不良等原因引起的痛症。本发明的化合物可用作治疗剂，用于治疗具有不适当的神经活动的病症或用于神经保护，例如用作癫痫的抗惊厥剂、用于治疗搔痒、耳鸣、帕金森病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病、中风、脑缺血、外伤性脑损伤、亨廷顿舞蹈病、神经分裂症、强迫观念与行为障碍 (OCD)、与艾滋病有关的神经系统缺陷、睡眠障碍 (包括生理节律障碍、失眠症、昏睡病)、抽搐 (例如图尔梯综合征) 以及肌肉僵硬 (痉挛状态)。

15 本发明的一个主要目的是用式 I 化合物对神经病痛症或中枢神经痛症进行口服治疗。

25 本发明的化合物也可用于治疗与戒除滥用物质如可卡因、尼古丁、酒精和苯并二氮杂革引起的有关效应。

在又一个方面中，本发明提供式 I 化合物或其药物上可接受的盐或溶剂合物作为治疗剂的用途，尤其用于治疗 and/或预防焦虑、狂躁症、抑郁症、痛症和/或伤害。

30 本活性物质的典型日剂量可在很大范围内变化，取决于各种因素，例如各个患者的个人要求、给药途径和疾病种类等。通常剂量为 0.1-1000mg/日活性物质。

药物制剂

在再一个方面中，本发明涉及含有至少一种本发明的化合物或其药物上可接受的盐作为活性成分的药物组合物。

5 为了临床使用，本发明的化合物配制成药物制剂，便于口服、静脉输注、皮下注射、经气管、支气管、鼻内、肺、经皮给药，含化剂、经直肠、非经肠给药或其它给药方式。该药物制剂含有本发明的化合物，并组合一种或多种药物上可接受的成分。载体可以呈固体、半固体或液体稀释剂形式，或胶囊。这类药物制剂是本发明的又一个目的。通常，活性物质的含量为制剂重量的 0.1-95%。

10 在制备含有本发明化合物的药物制剂时所选定的化合物可以和固体、粉状成分，如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物、明胶或其它适合的成分，以及与崩解剂和润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸钙、富马酸十八烷基酯钠和聚乙二醇蜡混合。然后将所得到的混合物加工成颗粒剂或压制成片剂。

15 软明胶胶囊可用含有本发明的一种或多种活性化合物和植物油、脂肪或其它适合于软明胶胶囊的载体的混合物的胶囊来制备。硬明胶胶囊可以包含该活性化合物的颗粒。硬明胶胶囊也可以包含活性化合物与固体粉状成分如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、土豆淀粉、玉米淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶的组合。

20 用于直肠给药的剂量单元可以制备成 (i) 栓剂形式包含混合了中性脂肪碱的活性物质；(ii) 明胶直肠胶囊形式，包含活性物质与植物油、石蜡油或其它适合于明胶直肠胶囊的载体的混合物；(iii) 预制微灌肠剂形式；或 (iv) 干式微灌肠剂形式，临给药前要在适当溶剂中重新复原。

25 液体制剂可以制备成浆剂或悬浮剂形式，例如含有活性成分和其它成分的溶液和悬浮液，其它成分包括例如蔗糖、蔗糖醇以及由乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇组成的混合物。如希望的话，这样的液体制剂可含有着色剂、香味剂、防腐剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂、液体制剂也可制成干粉形式，使用前用适当溶剂复原。

30 用于非经肠给药的溶液可制备成本发明的化合物在药物上可接受的溶剂中的溶液形式。这种溶液也可含有稳定成分、防腐剂和/或缓冲成分。用于非经肠给药的溶液也可制成干粉制剂，使用前用适当溶剂

复原。

活性物质的典型日剂量可在宽范围内变化，且取决于各种因素，例如各个患者的个人要求、给药途径和疾病种类等。通常口服和非经肠剂量为 0.1 - 1000mg/日活性物质。

5 按照本发明的化合物也可与其它活性成分一起或组合用于处方中，供同时、单独或按顺序使用，所述其它活性成分是例如：

- a) 类鸦片止痛药，例如吗啡、凯托米酮或芬太尼
- b) NSAID 类止痛药，例如布洛芬、selecoxib 或乙酰水杨酸
- c) 氨基酸，例如加巴喷丁或普瑞加巴林 (pregabalin)
- 10 d) 止痛佐药，例如阿米替林或美西律
- e) NMDA 拮抗剂，例如氯胺酮或右美沙芬
- f) 钠通道阻滞剂，例如利度卡因
- g) 挤惊厥剂，例如卡马西平或拉美三嗪
- h) 大麻素。

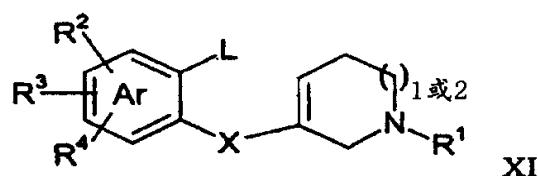
15 中间体

本发明的又一个方面是可用于合成本发明化合物的新型中间体化合物。

因此，本发明包括

(a) 式 (XI) 的化合物

20



其中 Ar, R¹-R⁴和 X 如式 I 中所定义，L 是溴、碘或三氟甲磺酸根，R¹ 也可以是 1 个氮保护基，如烷氧羰基或苄基，其中尤其优选的是叔丁氧羰基，以及当 X 中含有氮原子时，X 可任选地有叔丁氧羰基取代。

25 实施例

1. 本发明化合物的制备

所有化学药品和试剂均按供应商提供的原样使用。¹³C 和 ¹H 的核磁共振 (NMR) 谱记录在一台 Varian Unity 4000 (400 MHz) 光谱仪上。

硅胶色谱 (SGC) 在硅胶 60 (230-400 目) 上进行。质谱 (MS) 以正热喷射 (TSP+)、化学电离 (CI) 或电子碰撞 (EI) 模式进行。

其它缩略词: Boc: 叔丁氧羰基; DCM: 二氯甲烷; EtOAc: 乙酸乙酯。

5 实施例 1

5-氟螺 [二氢吲哚-3,3'-哌啶] -2-酮盐酸盐

步骤 A

3-(2-溴-4-氟苯基氨基甲酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-1-羧酸叔丁酯

10 在 N_2 气氛下将 2-溴-4-氟苯胺 (2.53g, 13.3mmol) 溶于二氯甲烷 (30ml) 中, 加入三甲基铝 (2.0M 己烷溶液, 8ml)。将该溶液搅拌 15 分钟, 然后加入 5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔丁酯 3-甲酯 (3.67g, 13.3mmol) 的 DCM (20ml) 溶液。将该混合物回流过夜, 然后小心地加入饱和 $NaHCO_3$, 接着加入 DCM。水相用 DCM
15 萃取。粗产物用硅胶色谱法精制, 用甲苯至乙腈的梯度洗脱, 得到黄色油状标题化合物 (4.55g), 收率 86%。 R_f 0.54 (甲苯/乙腈 3:1)。MS (TSP+) m/z 计算值 $[M+NH_4]^+$: 416, 418, 观察值: 416, 418。

步骤 B

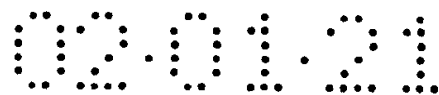
20 3-[(2-溴-4-氟苯基)-(叔丁氧羰基)-氨基甲酰基]-1,2,5,6-四氢吡啶-1-羧酸叔丁酯

在 N_2 气氛下将步骤 A 的产物 (3.51g) 溶于干燥的乙腈中。加入 4-二甲氨基吡啶 (120mg, 0.98mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (2.08g, 9.53mmol)。反应过夜后汽提出乙腈, 残留物溶于乙醚 (200ml) 中。醚相用 0.2M 柠檬酸水溶液 (3×50ml) 萃取, 然后用饱和 $NaHCO_3$ (3
25 ×50ml) 萃取。产物用硅胶色谱法精制, 用甲苯至乙腈的梯度洗脱, 得到黄色油状标题化合物, 收率 91%。MS (TSP+) m/z 观察值: 516, 518 (20%)。

步骤 C

30 -1,1'-二羧酸二叔丁酯

在 N_2 气氛下将步骤 B 的酰胺 (994mg, 1.99mmol) 溶解在乙腈 (20ml) 中。加入三苯基膦 (133mg, 0.51mmol)、三乙胺 (0.42ml, 3mmol)



和乙酸钡 (50mg, 0.22mmol)。混合物在 N₂ 气氛下回流 5 天。粗产物用硅胶色谱法精制, 用甲苯至乙腈的梯度洗脱, 得到黄色油状标题化合物 (604mg), 收率 73%。R_f 0.58 (甲苯/乙腈 3:1)。MS (CI, NH₃) m/z 436。

5 步骤 D

5-氟-2-氧代螺 [二氢吲哚-3, 3'-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶)]
-1'-羧酸叔丁酯

按照步骤 C 中所述的相同程序使步骤 A 的化合物 (1.00g, 2.50mmol) 环化成标题化合物 (382mg), 收率 48%。MS (TSP+) m/z
10 [M+H]⁺: 319。

步骤 E

5-氟-2-氧代螺 [二氢吲哚-3, 3'吡啶] -1, 1'-二羧酸二叔丁酯

步骤 C 的产物 (590mg, 1.41mmol) 在无水乙醇 (20ml) 中用 PtO₂
15 和 H₂ (3.5 大气压) 进行加氢 2 天。反应混合物用 OOH-过滤纸过滤, 溶剂蒸发后得到标题化合物 (563mg), 收率 95%。MS (TSP+) m/z 计算值 [M-BOC+H]⁺: 321, 观察值: 321。

步骤 F

5-氟-2-氧代螺 [二氢吲哚-3, 3'-吡啶] -1'-羧酸叔丁酯
20 按照步骤 E 中所述的相同程序将步骤 D 的产物 (344mg, 1.08mmol) 转化成标题化合物 (295mg)。MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 321。

步骤 G

5-氟螺 [二氢吲哚-3, 3'-吡啶] -2-酮盐酸盐
25 将步骤 E 的产物 (563mg, 1.34mmol) 溶解于甲醇 (10ml) 中, 然后用 HCl (2.5M 乙醚溶液, 5ml) 进行处理、汽提出溶剂后得到白色固体产物 (341mg), 收率 99%。用步骤 F 的产物进行同样的程序。MS (TSP+) m/z 计算值 [M-Cl]⁺: 221, 观察值: 221。

实施例 2

5-氟-1'-异丙基螺 [二氢吲哚-3, 3'-吡啶] -2-酮盐酸盐
30 实施例 1 的胺用程序 1, 方法 A 进行烷基化。粗产物用硅胶色谱法精制, 用甲苯至乙腈/三乙胺 100:5 的梯度洗脱, 得到该胺, 收率 64%。¹³C-NMR (CDCl₃) δ 182.3, 158.5 (d, J 236 Hz), 136.4, 135.9, 114.4 (d,

J 26 Hz), 113.4 (d, J 25 Hz), 109.8, 54.8, 53.9, 49.2, 48.9, 32.0, 21.7, 18.0, 17.6。用 HCl 的乙醚溶液将该胺转化成标题化合物。MS (TSP+) m/z 计算值 $[M - Cl]^+$: 263, 观察值: 263。

实施例 3

5 (R) - 5 - 氟 - 1' - 异丙基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮
盐酸盐

实施例 2 的 5 - 氟 - 1' - 异丙基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮 (215mg) 在 Kromasil TBB 柱上进行色谱分离, 用己烷/1 - 丙醇/1 - 丁醇 99 : 0.5 : 0.5 进行洗脱。收集纯立体异构体 (72mg) 作为第一
10 洗出峰, 收率 67%, 对映体过量 97%。 $[\alpha]_{589}^{22} -1.18^\circ$, $[\alpha]_{365}^{22} -10.0^\circ$ (c 1.01, $CHCl_3$)。将其转化为标题化合物。 $[\alpha]_{589}^{22} -6.93^\circ$ (c 1.01, MeOH)。

实施例 4

(S) - 5 - 氟 - 1' - 异丙基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮
从实施例 3 收集到 62mg 作为第二对映体, 收率 58%, 对映体过
15 量 99%。 $[\alpha]_{589}^{22} +1.05^\circ$, $[\alpha]_{365}^{22} +9.32^\circ$ (c 1.03, $CHCl_3$)。将其转化成盐酸盐。
 $[\alpha]_{589}^{22} +6.22^\circ$, (c 1.03, MeOH)。

实施例 5

5, 7 - 二氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮乙酸盐

步骤 A

20 1 - 苄基 - N - (2 - 溴 - 4, 6 - 二氟苯基) - 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶
- 3 - 羧酰胺

按实施例 1 所述方法从 2 - 溴 - 4, 6 - 二氟苯胺和 1 - 苄基 - 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶 - 3 - 羧酸甲酯制得了该标题化合物。 R_f 0.53 (甲苯/乙腈/三乙胺 10 : 10 : 1)。

25 步骤 B

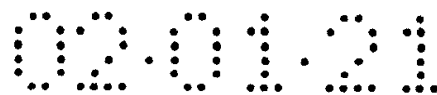
5, 7 - 二氟 - 1 - 苄基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)]
- 2 - 酮

步骤 A 的产物按实施例 1 所述方法进行环化。

步骤 C

30 5, 7 - 二氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮乙酸盐

步骤 B 的产物在冰醋酸 (20ml) 中用 10% Pd/C 和 H_2 (3.5 大气压) 进行加氢 24 小时。得到结晶状固体标题化合物, 收率 86%。MS (TSP+)



m/z 计算值[M - AcO]⁺: 239, 观察值: 239。

实施例 6

5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

5 按实施例 2 所述方法将前面实施例的胺进行烷基化, 得到白色固体状标题化合物的游离胺, 收率 58%。¹³C-NMR (CDCl₃) δ 180.3, 157.9 (d, J 240 Hz), 146.0 (d, J 244 Hz), 137.8, 123.2 (d, J 11 Hz), 110.3 (d, J 25 Hz), 102.6 (dd, J 21, 21 Hz), 54.9, 53.9, 49.4, 48.7, 32.1, 21.6, 18.1 17.6。将其转化成盐酸盐。MS (TSP+) m/z 计算值[M - Cl]⁺: 281, 观察值: 281。

10 实施例 7

(S) - 5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

步骤 A 色谱法

15 将前面实施例的 5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮 (231mg) 在 Kromasil TBB 柱上进行色谱分离, 用己烷/1-丙醇/1-丁醇 98:1:1 洗脱。收集作为第一对映体的 (R) - 5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮 (94mg), 收率 81%, 对映体过量 97.6%。-0.30° (c 1.00, CHCl₃)。收集作为第二峰的 (S) - 5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮 (92mg), 收率 80%, 对映体过量 98.4%, +0.12° (c 1.00, CHCl₃)。

步骤 B

(S) 5, 7-二氟-1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

25 将步骤 A 的 (S) - 对映体转化成盐酸盐, 得到白色固体标题化合物, 6.20° (c, 1.00, MeOH)。

实施例 8

1', 5-二甲基螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按实施例 1 所述方法从 2-溴-4-甲基-苯胺和槟榔碱制得了该标题化合物。MS (TSP+) m/z 计算值[M - Cl]⁺: 231, 观察值: 231。

30 实施例 9

5-甲基-1'-异丙基-螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按实施例 1 所述方法从 2-溴-4-甲基-苯胺和 N-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-羧酸甲酯。制得了该标题化合物。MS (TSP+) m/z 计算值[M - Cl]⁺: 259, 观察值: 259。

实施例 10

5 6-甲基-1'-异丙基-螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按实施例 9 所述方法用 2-碘-5-甲基-苯胺作为起始原料制得了该标题化合物。MS (TSP+) m/z 计算值[M - Cl]⁺: 259, 观察值: 259。

实施例 11

10 6-三氟甲基-1'-异丙基-螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按实施例 9 所述方法用 3-氨基-4-溴-三氟甲苯作为起始原料。制得了该标题化合物。MS (TSP+) m/z 计算值[M+H]⁺: 439, 441, 观察值: 439, 441。

15 实施例 12

4-甲基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按实施例 9 所述方法用 2-溴-3-甲基苯胺作为起始原料制得了该标题化合物。[M]⁺: 217, 观察值: 217。将其转化成盐酸盐。

实施例 13

20 4-甲基-1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐
用方法 A 程序 1 将前面实施例的化合物烷基化成该标题化合物。

¹³C - NMR (CDCl₃) δ 181.4, 141.0, 134.6, 130.4, 127.9, 125.2, 107.5, 61.0, 56.2, 54.1, 53.7, 48.6, 28.3, 21.2, 19.9, 19.5, 11.9。

实施例 14

25 4-甲基-1'-丙基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

将实施例 12 的化合物烷基化成该标题化合物。该碱的 ¹³C - NMR (CDCl₃) δ 181.5, 141.1, 134.7, 130.8, 127.8, 125.2, 107.5, 54.6, 50.9, 49.7, 28.6, 21.6, 19.8, 19.3, 15.9。MS (TSP+) m/z 计算值[M - Cl]⁺: 259, 观察值: 259。

30 实施例 15

(S) - (+) - 4-甲基螺〔二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

在 Kirasil TBB 柱上分离实施例 12 的 N-Boc 化的化合物，然后从收集到的产物在 1M HCl 甲醇溶液中除去 Boc 基团就制得了该标题化合物。 $[M - Cl]^+$: 217, 观察值: 217。

实施例 16

5 (S) - (+) - 4 - 甲基 - 1' - 丙基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮盐酸盐

用方法 B 程序 1 将前面实施例的化合物烷基化成该标题化合物。

实施例 17

10 7 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

按照实施例 16 所述步骤从 2 - 溴 - 6 - 氟苯胺制得了该标题化合物, 所不同的是使该二 Boc 化的不饱和中间体脱保护。 $[M - Cl]^+$: 219, 观察值: 219。

实施例 18

15 (S) - (+) - 7 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮盐酸盐

在 Kirasil TBB 柱上分离 N-Boc 化的前体, 然后从收集到的产物在 1M HCl 甲醇溶液中除去 Boc 基团就制得了该标题化合物。 $[M - Cl]^+$: 219, 观察值: 219。

20 实施例 19

螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮盐酸盐

步骤 A

5 - (2 - 溴苯基氨基甲酰基) - 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

25 按实施例 1 所述方法将 2 - 溴苯胺酰胺化成标题化合物。MS (TSP+) m/z 计算值 $[M - NH_4]^+$: 398, 400, 观察值: 398, 400。

步骤 B

3 - [(2 - 溴苯基) - (叔丁氧羰基) - 氨基甲酰基] - 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

30 将步骤 A 的化合物溶解在 DCM 中并加入二碳酸二叔丁酯 (1.2 当量)、三乙胺 (1.2 当量) 和二甲氨基吡啶 (0.07 当量) 使之 Boc 化成标题化合物。MS (TSP+) m/z 计算值 $[M - NH_4]^+$: 498, 500, 观察值: 498,

500。

步骤 C

2-氧代螺〔二氢吲哚-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-1,1'-二羧酸二叔丁酯

5 按照实施例 1 步骤 C 的方法制得。

步骤 D

2-氧代螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-1,1'-二羧酸二叔丁酯

按照实施例 1 步骤 C 的方法制得。

步骤 E

10 螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

将前面步骤得到的化合物溶解在 1M HCl 甲醇溶液中并搅拌 1 小时，使其脱保护、将溶剂蒸发后得到标题化合物。¹³C-NMR (d₄-MeOH) 180.6, 140.5, 129.5, 129.2, 122.8, 122.7, 110.5, 47.4, 43.7, 30.0, 23.5, 17.4ppm。

15 实施例 20

1'-乙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

按照程序 1, 方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与乙醛 (5 当量) 反应制得该化合物。得率: 45mg (26%)。该 HCl-盐的 ¹³C NMR (CD₃OD): δ 9.6, 19.8, 31.3, 46.3, 54.2, 54.3, 55.1, 111.5, 123.9, 20 124.4, 130.4, 131.3, 142.6, 182.3。

实施例 21

1'-丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按照程序 1, 方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与丙醛 (5 当量) 反应制得该化合物。收率 65%。

25 实施例 22

1'-异丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

按照程序 1, 方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与丙酮 (5 当量) 反应制得该化合物。收率: 75%。

¹³C NMR (CDCl₃): δ 17.6, 17.7, 21.7, 32.1, 48.6, 48.8, 54.0, 54.8, 109.6, 30 121.6, 126.2, 127.2, 134.8, 140.1, 182.4; MS (Cl, CH₄): m/z (rel. int.) 245 (M+1, 100)。

实施例 23

1'-烯丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

按照程序 1, 方法 B 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与烯丙基溴 (1.1 当量) 反应制得该化合物。

- 5 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.2, 31.3, 48.4, 53.3, 58.1, 61.6, 109.5, 117.2, 121.6, 125.7, 127.4, 134.3, 135.1, 140.0, 181.6; MS (CI, CH_4): m/z (rel. int.) 243 (M+1, 100)。

实施例 24

1'-环丙甲基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

- 10 按照程序 1, 方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与 3 当量环丙烷甲醛反应制得该化合物。收率: 90%。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 3.8, 4.0, 8.3, 21.4, 31.8, 48.6, 53.3, 58.4, 63.6, 109.7, 121.7, 126.1, 127.4, 134.7, 140.0, 182.2; MS (CI, CH_4): m/z (rel. int.) 257 (M+1, 100)。

- 15 实施例 25

1'-丁基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

按照程序 1, 方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与丁醛 (10 当量) 反应制得该化合物。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.1, 20.6, 21.7, 29.1, 32.0, 49.0, 53.8, 58.5, 58.9, 109.9, 121.9, 126.4, 127.6, 134.9, 140.2, 182.4; MS (TSP): m/z (rel. int.) 260/259 (M^+ , 25/100)。

- 20

实施例 26

1'-仲丁基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮

按照程序 1, 方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与 2-丁酮 (3 当量) 反应制得该化合物。收率: 46%。

- 25 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 11.5, 11.6, 13.3, 13.3, 21.7, 21.9, 26.4, 26.5, 32.1, 32.1, 46.1, 48.6, 49.0, 50.9, 52.4, 56.6, 61.2, 62.5, 109.6, 121.5, 121.6, 126.4, 126.5, 127.2, 134.7, 134.9, 140.1, 140.1, 182.4, 182.5; MS (CI, CH_4): m/z (rel. int.) 259 (M+1, 100)。

实施例 27

- 30 1'-异丁基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按照程序 1, 方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与异丁醛 (3 当量) 反应制得该化合物。在 SiO_2 上精制 2 次 (洗脱液:

DCM/MeOH)。收率：88mg。¹³C NMR (CD₃OD)：δ 21.2, 21.3, 22.7, 26.7, 32.9, 50.2, 55.4, 60.4, 68.3, 110.6, 122.6, 127.4, 128.6, 136.0, 141.8, 183.0；MS (CI, CH₄)：m/z (rel. int.) 259 (M+1, 100)。

实施例 28

5 1'-环丁基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按照程序 1，方法 A 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与环丁酮（5 当量）反应制得该化合物。该 HCl-盐的 ¹³C NMR (CD₃OD)：δ 14.4, 19.4, 26.1, 26.9, 31.2, 46.1, 50.4, 53.9, 61.6, 111.5, 123.9, 124.6, 130.4, 131.3, 142.6, 182.2；MS (CI, CH₄)：m/z (rel. int.) 257 (M+1, 100)。

10 实施例 29

1'-甲氧基乙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按照程序 1，方法 B 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与 2-氯乙基甲基醚（1.2 当量）和碘化钾（催化量）反应制得该化合物。用 EtOAc 萃取。收率：74%。

15 ¹³C NMR (CDCl₃)：δ 21.8, 31.8, 48.8, 54.2, 58.0, 58.8, 59.2, 70.8, 109.8, 122.0, 126.4, 127.6, 134.8, 140.2, 182.0。制得该 HCl 盐。MS (TSP)：m/z (rel. int.) 262/261 (M⁺, 16/100)。

实施例 30

1'-甲硫基乙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

20 按照程序 1，方法 B 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与 2-氯乙基甲基硫醚（1.2 当量）和碘化钾（催化量）反应制得该化合物。¹³C NMR (CDCl₃)：δ 15.9, 21.7, 31.8, 31.9, 48.9, 53.3, 58.0, 58.8, 109.8, 122.1, 126.6, 127.7, 134.6, 140.2, 181.9。

制得该 HCl 盐。MS (EI, 70eV)：m/z (rel. int.) 278/277 (M⁺, 16/100)。

25 实施例 31

1'-甲氧基丙基螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

按照程序 1，方法 B 使螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮与 3-氯丙基甲基醚（1.2 当量）和碘化钾（催化量）反应制得该化合物。

30 ¹³C NMR (CDCl₃)：δ 21.8, 27.3, 32.0, 48.8, 53.8, 55.4, 58.8, 58.9, 71.1, 109.6, 122.0, 126.6, 127.7, 134.8, 140.0, 181.4。

制得该 HCl 盐。MS (TSP)：m/z (rel. int.) 276/275 (M⁺, 15/100)。

实施例 32

(S) - 1' - (3 - 氟丙基) 螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮
盐酸盐

按照程序 1, 方法 B 使螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮与 1
5 - 溴 - 3 - 氟丙烷 (1.0 当量) 反应制得该外消旋化合物。用 EtOAc 萃
取。收率: 69%。¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.8, 28.0 (d, J_F = 20 Hz), 31.8, 48.9,
53.9, 54.3 (d, J_F = 5 Hz), 58.7, 81.7, 83.3, 110.0, 122.0, 126.2, 127.7, 134.7,
140.3, 182.1。在 Kirasil TBB 柱上将该外消旋体分离, 并制备 HCl 盐。

实施例 33

10 (S) - (+) - 1' - 丙基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮
在 40 - 50°C 将 1' - 丙基 - 1H - 螺 [吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮
(2.9g, 11.9mmol) 和二对甲苯甲酰 - L - 酒石酸 (4.6g, 11.9mmol) 溶
解在乙醇 (50ml) 中。在同样的温度下小份小份地加水 (总共 50ml),
留下的透明溶液慢慢冷却至 5°C。第二天收集结晶 (3.53g)。按同样
15 的方法用相同体积的溶剂进行第二次结晶, 得到纯 (S) - 1' - 丙基 -
1H - 螺 [吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮二对甲苯甲酰 - L - 酒石酸盐
(3.2g), 然后用过量的碳酸氢钠水溶液处理将其转化成相应的胺。将
该胺萃取到乙酸乙酯中, 萃取物用硫酸钠干燥, 然后进行真空浓缩。
将残留物溶于乙腈中, 用 1.5 倍摩尔过量的盐酸处理。真空脱除挥发物,
20 用乙腈共蒸发, 得到 (S) - 1' - 丙基 - 1H - 螺 [吲哚 - 3, 3' - 哌啶]
- 2 - 酮盐酸盐 (1.13g, 78%), [α]_D²⁰ +91.9° (c 1.00, H₂O)。绝对构型
用二对甲苯甲酰 - L - 酒石酸盐的 X - 射线结晶术确定。

实施例 34

25 (R) - (-) - 1' - 丙基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮
由前面实施例中第一次结晶后得到母液大部分由其它非对映体盐
构成, 该母液用 NaHCO₃/乙酸乙酯处理后得到左旋的胺。该胺用 1 摩
尔当量二对甲苯甲酰 - D - 酒石酸进行处理, 所得盐从 50% 乙醇水溶
液中结晶。按实施例 27 的方法进行类似的进一步处理, 得到 (R) - 1'
- 丙基 - 1H - 螺 [吲哚 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮盐酸盐 (1.09g, 75%),
30 [α]_D²⁰ -91° (c 1.00, H₂O)。

实施例 35

螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - 全氢化吡庚因] - 2 - 酮

步骤 A

N-苄基-4-(3-吡啶基)-丁胺

在 0°C 在氮气氛围下将氢化铝锂 (4.8g) 加入到 N-苄基-3-吡啶丁酰胺 (18.73g) 的无水 THF (200ml) 溶液中。搅拌回流 15 小时，
5 用氢氧化钠进行后处理，得到淡黄色结晶标题化合物 (16.4g)。

步骤 B

3-(4-(苄基氨基)-丁基)-二氢吡啶-2-酮

在前面步骤得到的化合物在 DMSO (38ml) 和 MeOH (8ml) 中的
10 溶液中加入浓盐酸 (90ml)。在 0°C 和室温下各搅拌 30 分钟后，将混
合物倒入冰中，然后进行萃取性后处理。得到的标题化合物为橙色油
状粗产物 (16.2g)。

步骤 C

1'-苄基螺[二氢吡啶-3,3'-全氢化吡啶]-2-酮

前面步骤得到的化合物 (15.5g) 的溶液按照 J. Med. Chem. 1976,
15 19, 892 所述程序通过曼尼希反应而环化。经过蒸发、萃取性后处理和
二氧化硅精制后得到黄色油状标题化合物 (2.4g)。

步骤 D

螺[二氢吡啶-3,3'-全氢化吡啶]-2-酮盐酸盐

前面步骤得到的化合物在乙酸中用 10% Pd/C 在 40 psi H₂ 压下加
20 氢 48 小时。经蒸发和萃取性后处理后得到黄色固体标题化合物
(1.51g)。MS (TSP) m/z: 217 (M+H⁺, 100)，将其转化成标题化
合物。

实施例 36

1'-丙基螺[4-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶]-2-酮

25 步骤 A

3-[(2-溴-3-吡啶基) 氨基甲酰基] -1, 2, 5, 6-四氢吡啶
-1-羧酸叔丁酯

2-溴-3-吡啶胺 (3.0g, 17.3mmol) 和 1, 2, 5, 6-四氢-1, 3-吡
30 啶二羧酸 1-叔丁酯 3-甲酯 (5.05g, 20.8mmol) 溶解于 DCM (80ml)
中。在 0°C 往该溶液中慢慢加入三甲基铝 (26mmol, 2M 溶液)。将混
合物回流过夜。经后处理和用 60% 乙酸乙酯在庚烷中的混合液作为洗
脱液进行的硅胶色谱精制后得到 5.65g (85%) 标题化合物。

步骤 B

3 - [N - (2 - 溴 - 3 - 吡啶基) - N - (叔丁氧羰基) 氨基甲酰基] - 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

5 步骤 A 的化合物溶解于 DCM 中, 依次加入二碳酸二叔丁酯 (3.85g, 17.6mmol)、三乙胺 (2.51ml, 18.0mmol) 和二甲氨基吡啶 (0.17g, 1.4mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时后加入甲醇, 然后在真空下脱除挥发物。产物在填充有硅胶的柱上进行色谱精制, 用 40% 乙酸乙酯在庚烷中的混合液洗脱后得到 6.74g (95%) 标题化合物。

步骤 C

10 2 - 氧代 - 1, 1' - 螺 [4 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 1, 1' - 二羧酸二叔丁酯

15 步骤 B 的化合物溶解于乙腈 (80ml), 加入乙酸钼 (0.37g, 1.67mmol) 和三苯基膦 (1.0g, 3.8mmol), 最后加入三乙胺 (2.9ml, 20.8mmol)。混合物在氮气保护下回流 2.5 小时。经后处理后得到标题化合物 (4.13g, 74%)。

步骤 D

2 - 氧代 - 1, 1' - 螺 [4 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - 哌啶] - 1, 1' - 二羧酸二叔丁酯

20 步骤 C 的化合物在甲醇中用 10% Pd/C 在 50 psi H₂ 压下加氢 3 小时。产物在填充有硅胶的柱上进行色谱精制, 用 60% 乙酸乙酯在庚烷中的混合液洗脱后得到标题化合物 (82%)。

步骤 E

1' - 丙基螺 [4 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮

25 步骤 D 的化合物在室温下用 36% 盐酸、甲醇和二噁烷 (1 : 1 : 5 体积%) 的混合物进行脱保护 10 小时。脱除挥发物后按照程序 1, 方法 A 将粗产物螺 [4 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮进行烷基化。产物用硅胶柱色谱精制, 用 10 - 20% 甲醇在乙酸乙酯中的混合液洗脱, 得到标题化合物 (57%)。¹³C NMR, δ ppm: 12.9, 20.6, 22.0, 31.0, 49.0, 55.2, 58.1, 62.0, 117.3, 123.4, 136.6, 143.6, 155.4, 181.7。

30 实施例 37

1' - 丁基螺 [4 - 氮杂二氢吡啶 - 3, 3' - 哌啶] - 2 - 酮

按实施例 29 所述方法用丁醛制得了该标题化合物。¹³C NMR, δ

ppm : 15.1, 21.8, 22.0, 29.6, 31.0, 49.0, 55.3, 58.2, 60.0, 117.2, 123.4, 136.6, 143.7, 155.4, 181.7。

实施例 38

1'-仲丁基螺〔4-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮

5 按实施例 30 用仲丁醛合成。¹³C NMR, δ ppm : 21.6, 21.9, 22.0, 26.3, 30.9, 49.1, 55.8, 58.4, 67.8, 117.2, 123.4, 136.5, 143.6, 155.4, 181.7。

实施例 39

1'-丙基-5-氯螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮

步骤 A

10 3-溴-5-氯-2-吡啶胺

在 0°C 往 5-氯-2-吡啶胺 (3g, 23.3mmol) 的乙酸 (40ml) 溶液中滴加溴 (1.29ml, 25mmol) 的乙酸溶液。混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩。经后处理和用 40% 乙酸乙酯在庚烷中的混合液作为洗脱剂的硅胶柱色谱精制后得到无色粉末状标题化合物 (3.58g, 74%)。

15 步骤 B

3-〔N-(3-溴-5-氯-2-吡啶基)-N-(叔丁氧羰基)氨基甲酰基〕-1,2,5,6-四氢吡啶-1-羧酸叔丁酯

步骤 A 的化合物用类似于实施例 29, 步骤 A 和 B 中所述的方法进行处理, 得到标题化合物, 收率良好。

20 步骤 C

5-氯-2-氧代-1,1'-螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-1,1'-二羧酸二叔丁酯

前面的酰胺按实施例 29, 步骤 C 所述方法进行环化, 所得产物在甲醇中用 10% Pd/C 在 50 psi H₂ 压下加氢 20 小时, 经硅胶色谱分离后
25 得到标题化合物。也得到脱氯化合物, 收率 40%。

步骤 D

5-氯-螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮

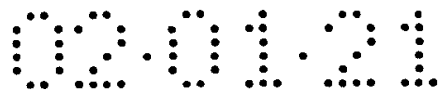
前面步骤得到的环化产物按实施例 29 所述方法进行脱保护。

步骤 E

30 1'-丙基-5-氯-螺〔7-氮杂二氢吡啶-3,3'-哌啶〕-2-酮

按实施例 29 所述方法将前面步骤的化合物转化成标题化合物。

¹³C NMR, δ ppm : 12.8, 21.0, 22.8, 32.3, 49.9, 54.5, 59.3, 61.4, 118.6, 119.3,



135.2, 146.7, 156.7, 181.1。

实施例 40

1'-丙基螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'-哌啶] -2-酮

5 实施例 33, 步骤 C 得到的脱氯产物按前面实施例所述方法进行脱保护和烷基化。¹³C NMR, δ ppm: 12.7, 20.8, 22.7, 32.2, 50.3, 54.1, 59.3, 61.4, 123.3, 127.0, 135.8, 145.4, 154.3, 180.4。

实施例 41

1'-丙基-6-甲基螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'-哌啶] -2-酮

步骤 A

10 2-氨基-6-甲基吡啶-3-基三氟甲磺酸酯

在 N₂ 气氛下在 -78°C 往搅拌着的含有三乙胺 (2.2g) 的 2-氨基-6-甲基吡啶-3-酚 (2g) 在 DCM (50ml) 中的悬浮液中加入三氟甲磺酸酐 (5.3g)。混合变成均匀后, 让其温热至 -20°C, 然后用 NaHCO₃ 水溶液使反应终止。经氯仿萃取进行后处理和用 40% 乙酸乙酯在庚烷
15 中的混合液作为洗脱剂的硅胶柱色谱精制后得到标题化合物 (86%)。

步骤 B

4-(6-甲基-3-三氟甲磺酰氧基吡啶-2-基氨基甲酰基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

步骤 A 的化合物用类似于实施例 29, 步骤 A 所述的方法进行处理,
20 得到标题化合物, 收率 42%。

步骤 C

6-甲基-2-氧代-螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶)] -1'-羧酸叔丁酯

步骤 B 的化合物用类似于实施例 29, 步骤 C 所述的方法进行处理,
25 得到标题化合物, 收率 76%。

步骤 D

6-甲基-2-氧代-螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'-哌啶] -1'-羧酸叔丁酯

步骤 C 的化合物用类似于实施例 29, 步骤 D 所述的方法进行处理,
30 得到标题化合物, 收率 85%。

步骤 E

6-甲基-1'-丙基螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'-哌啶] -2-酮

二盐酸盐

步骤 D 的化合物用类似于实施例 29, 步骤 E 所述的方法进行处理, 得到标题化合物, 收率 66%。¹³C NMR, δ ppm: 12.8, 21.0, 22.9, 24.2, 32.4, 49.7, 54.7, 59.6, 61.4, 117.5, 127.0, 135.4, 156.4, 156.9, 181.5。用 HCl-乙酸溶液处理并将溶剂蒸发使其转化成二盐酸盐。

5

实施例 42

1'-丙基螺[异二氢吲哚-3,3'-吡啶]-1-酮盐酸盐

步骤 A

2-溴-N-(3-吡啶基)苯甲酰胺

10

在室温下往 2-溴苯甲酰氯 (11.6g) 的无水吡啶 (50ml) 溶液中加入溶解在无水吡啶中的 3-氨基吡啶 (5.0g)。搅拌 12 小时并进行萃取性后处理后得到白色结晶状标题化合物。MS (ESP+) m/z: 279 (M+H+, 98), 277 (M+H+, 100)。

步骤 B

15

2-溴-N-(1-丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯甲酰胺

在搅拌下往步骤 A 的化合物 (6.0g) 在无水甲苯 (100ml) 中的溶液中加入丙基溴 (13.0g)。反应混合物在 80°C 搅拌 16 小时。沉淀出的油状物溶解在 MeOH (100ml) 中, 在室温下慢慢加入硼氢化钠 (6.0g)。反应 3 小时后, 进行后处理和硅胶色谱精制, 用乙酸乙酯/正庚烷洗脱, 得到 6.65g 油状标题化合物。MS (TSP+) m/z: 325 (M+H+, 92), 323 (M+H+, 100)。

20

步骤 C

2-碘-N-(1-苄基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯甲酰胺

在搅拌下往 2-碘-N-吡啶-3-基苯甲酰胺 (8.32g) 的无水甲苯 (200ml) 溶液中加入苄基溴 (5.1g)。反应混合物在 100°C 搅拌 16 小时。倾析出溶剂, 沉淀出的结晶溶解在 MeOH (150ml) 中, 用硼氢化钠处理后得到 7.9g 白黄色结晶标题化合物。MS (TSP+) m/z: 419 (M+H+, 100)。

25

步骤 D

30

1'-丙基螺[异二氢吲哚-3,3'-吡啶]-1-酮盐酸盐

步骤 B 的化合物 (6.60g) 按实施例 1 中所述的一般 Heck 程序进行环化, 得到的油状物进行硅胶色谱精制, 用乙酸乙酯/正己烷洗脱,

得到 830mg 1'-丙基螺〔异二氢吡啶-3, 3'-1, 2, 3, 6-四氢吡啶〕-1-酮油状物。将该化合物按实施例 1 所述方法进行加氢, 得到白色结晶标题化合物的游离碱。该标题化合物也由步骤 C 化合物环化, 接着进行加氢、脱苄基和丙基化制备。¹³C NMR (CDCl₃): δ 169.44, 150.10, 131.77, 131.58, 128.51, 124.14, 121.56, 62.74, 60.87, 60.26, 53.24, 34.88, 23.34, 19.00, 11.82.; MS(TSP+) m/z: 245 (M+H+, 100); MS(CI, NH₃): 245 (M+H+, 100), 180 (3). Mp: 110 - 112°.

用 HCl-乙醚溶液将其进行处理制得标题化合物, C₁₅H₂₁ClN₂O 的元素分析: 计算值: C, 64.13; H, 7.53; N, 10.01 实测值: C, 64.25; H, 7.6; N, 10.0.

实施例 43

螺〔3, 4-二氢-1H-喹啉-3, 3'-吡啶〕-2-酮盐酸盐

步骤 A

3-(2-硝基苄基)-1, 3-吡啶二羧酸 1-叔丁酯-3-乙酯

在 -78℃ 往 1-叔丁氧羰基-3-吡啶羧酸乙酯 (1.5g) 的 THF (10ml) 溶液中加入六甲基二硅叠氮化锂 (8.74ml 1M THF 溶液)。在 -78℃ 滴加 2-硝基苄基溴 (1.5g) 的 THF (5ml) 溶液, 让反应混合物达到室温。进行后处理和硅胶色谱精制, 用乙酸乙酯/石油醚 5:1 洗脱后得到 1.3g 标题化合物。

步骤 B

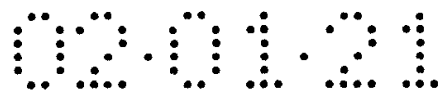
螺〔3, 4-二氢-1H-喹啉-3, 3'-吡啶〕-2-酮-1-羧酸 1'-叔丁酯

往 3-(2-硝基苄基)-1, 3-吡啶二羧酸 1-叔丁酯-3-乙酯 (1.2g) 的甲醇 (25ml) 溶液中加入 10% Pd/C (0.3g), 混合物在 30 psi 氢压下加氢 2 小时。混合物经过滤和浓缩后得到 0.95g 标题化合物。

步骤 C

螺〔3, 4-二氢-1H-喹啉-3, 3'-吡啶〕-2-酮盐酸盐

使步骤 B 的化合物 (0.90g) 在乙酸乙酯 HCl-乙醚中脱除 Boc, 脱保护的胺以盐酸盐的形式沉淀。¹³C NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 20.24, 29.95, 37.14, 38.83, 45.01, 50.28, 116.26, 122.08, 124.74, 129.00, 129.83, 137.42, 175.17.



实施例 44

1'-丙基螺〔3,4-二氢-1H-喹啉-3,3'-吡啶〕-2-酮盐酸盐

螺〔3,4-二氢-1H-喹啉-3,3'-吡啶〕-2-酮 (0.55g) 按照方法 A, 通用程序 1 进行丙基化。粗产物用硅胶闪色谱精制, 用 DCM/ 甲醇 9:1 (洗脱后得到 0.44g 标题化合物的游离碱)。¹³C NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 11.74, 19.85, 21.18, 29.12, 33.28, 40.82, 54.47, 57.34, 60.51, 114.67, 122.90, 123.03, 127.17, 128.59, 136.48, 175.64。将该碱溶解在乙醚中并用 HCl-Et₂O 溶液使之沉淀, 将该产物转化成盐酸盐。

10 实施例 45

1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3,3'-吡啶〕盐酸盐

往 1'-异丙基螺〔二氢吡啶-3,3'-吡啶〕-2-酮 (0.2g) 的 THF (10ml) 溶液中加入甲硼烷-二甲基硫醚络合物的 THF (2M 溶液, 0.90ml)。反应混合物回流 1 小时, 真空蒸发溶剂, 残留物用 1 当量 HCl (g) 乙醇溶液回流 30 分钟。经后处理后残留物用硅胶闪色谱精制, 用乙酸乙酯洗脱后得到 0.12g 碱。¹³C NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 16.3, 19.6, 23.7, 35.1, 46.2, 50.2, 54.9, 57.2, 57.3, 109.7, 118.2, 123.2, 128.0, 135.9, 151.8。用 HCl-乙醚将其转化成盐酸盐。

实施例 46

20 1'-甲基螺〔2,3-二氢苯并咪唑-3,3'-吡啶〕盐酸盐

步骤 A

2-碘苯基 (1-甲基-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基) 甲基醚

在冰冷却下在搅拌下往三苯基膦 (1.54g) 和偶氮二羧酸二乙酯 (0.92ml) 在 THF (20ml) 中的溶液中加入 2-碘苯酚 (1.27g) 和 (1-甲基-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基) 甲醇 (0.5g)。混合物在室温下搅拌 72 小时。将溶剂蒸发, 残留物用硅胶色谱精制, 先用乙酸乙酯洗脱, 再用 10% 甲醇在 DCM 的混合液洗脱, 得到 0.98g 标题化合物。

步骤 B

30 1'-甲基螺〔2,3-二氢苯并咪唑-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕前面的化合物 (0.42g) 按实施例 1 的程序用三-O-甲基苯基膦进行环化, 得到 0.2g 标题化合物。

步骤 C

1'-甲基螺〔2,3-二氢苯并咪喃-3,3'-哌啶〕盐酸盐

往前面化合物(0.2g)的乙酸(10ml)溶液中加入10%Pd/C(0.1g), 混合物在帕尔装置中在50 psi 氢压下加氢6小时。过滤和溶剂蒸发后
5 得到0.2g标题化合物。¹³C NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 22.9, 34.1, 46.1, 46.6, 55.5, 65.0, 81.0, 109.6, 120.1, 123.1, 128.5, 133.9, 158.5。将其转化成盐酸盐。

实施例 47

1'-丙基螺〔2,3-二氢苯并咪喃-3,3'-哌啶〕盐酸盐

10 步骤 A

螺〔2,3-二氢苯并咪喃-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕

在搅拌下往前面实施例得到的产物(0.32g)的1,2-二氯乙烷(20ml)溶液中加入氯甲酸1-氯乙酯, 混合物回流36小时。浓缩后加入甲醇(10ml), 混合物回流4小时。浓缩后得到0.3g产物。

15 步骤 B

1'-丙基螺〔2,3-二氢苯并咪喃-3,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕

前面的化合物按照程序1, 方法B进行丙基化, 得到标题化合物, 收率60%。

步骤 C

20 1'-丙基螺〔2,3-二氢苯并咪喃-3,3'-哌啶〕盐酸盐

前面的化合物用Pd/C在50 psi 氢压下加氢6小时。经后处理后得到标题化合物。¹³C NMR (CDCl₃): δ 12.1, 20.2, 22.8, 34.8, 46.2, 54.1, 60.5, 63.0, 81.8, 109.9, 120.3, 123.2, 128.6, 133.9, 159.5。将其转化成盐酸盐。

实施例 48

25 螺〔3,4-二氢-1H-喹啉-4,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

步骤 A

N-(2-碘苯基)-2-(4-吡啶基)乙酰胺

3-吡啶基乙酸(2.0g)和三乙胺(2.0ml)在无水THF(20ml)中的溶液在-10℃用氯甲酸异丁酯(2.0ml)进行处理。在-10℃经过
30 10分钟后加入2-碘苯胺(3.6g)的THF(10ml)溶液。将反应混合物进行搅拌, 同时让其慢慢温热至室温。溶剂蒸发后让残留物在乙酸乙酯和饱和NaHCO₃溶液之间进行分配。有机层用MgSO₄干燥, 过滤,

溶剂蒸发后所得残留油状物用闪色谱精制，得到 1.0g 标题产物。
MS(TSP+) m/z [M+H]⁺: 339。

步骤 B

2 - (1 - 苄基 - 1, 2, 3, 6 - 四氢 - 4 - 吡啶基) - N - (2 - 碘苯基)

5 乙酰胺

将苄基溴 (1.0g) 加入到 N - (2 - 碘苯基) - 2 - (4 - 吡啶基) 乙酰胺 (1.0g) 的丙酮溶液中。混合物在回流下搅拌过夜。倾析出生成的粘稠油状物，不需进一步精制便可使用。在搅拌下，在 0℃ 在 1 小时内将 NaBH₄ (0.14g) 分批加入到该吡啶盐的甲醇 (20ml) 溶液中。反应完成后，让所得混合物温热至室温，搅拌过夜。小心地加入水，将所得混合物进行真空浓缩、残留物用乙酸乙酯萃取 2 次。有机层用 MgSO₄ 干燥，过滤，溶剂蒸发后所得残留油状物用闪色谱精制，得到 1.0g 标题产物。MS(TSP+) m/z [M+H]⁺: 433。

步骤 C

15 1' - 苄基螺 [3, 4 - 二氢 - 1H - 喹啉 - 4, 3' - 1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶] - 2 - 酮

在 N₂ 气氛下将步骤 B 的产物 (0.7g) 溶解在乙腈 (20ml) 和三乙胺 (0.50ml) 中。0.5 小时后一次性加入三 - O - 甲基磷 (90mg) 和乙酸钨 (36mg)。混合物在 N₂ 气氛下回流 18 小时。粗产物用硅胶色谱精制，用乙酸乙酯洗脱，得到黄色油状标题化合物 (0.3g)。MS(TSP+) m/z [M+H]⁺: 305。

步骤 D

螺 [3, 4 - 二氢 - 1H - 喹啉 - 4, 3' - 吡啶] - 2 - 酮盐酸盐

25 步骤 C 的产物在冰醋酸 (20ml) 中用 10% Pd/C 和 H₂ (3.5 大气压) 加氢 18 小时。滤除催化剂，溶液进行真空浓缩。残留物溶于 DCM 和饱和 NaHCO₃ 溶液中，水层用 DCM 萃取 3 次。有机层用 MgSO₄ 干燥，过滤，溶剂蒸发后得到 0.13g 标题化合物的游离碱。¹³C NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 22.0, 33.3, 36.2, 38.3, 46.5, 54.3, 116.1, 123.3, 124.9, 127.6, 130.5, 136.6, 171.3。将该碱溶于乙酸乙酯中，然后用 HCl - Et₂O 使之
30 沉淀，从而将其转化成盐酸盐。

实施例 49

(S) - (-) - 5 - 甲基螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6

- 四氢吡啶)] - 2-酮二盐酸盐

步骤 A

3- (3-溴-5-甲基-2-吡啶基氨基甲酰基) - 1, 2, 5, 6-四氢吡啶-1-羧酸叔丁酯

5 该化合物按类似于实施例 36, 步骤 A 进行制备, 收率 53%。

步骤 B

3- [N- (3-溴-5-甲基-2-吡啶基) - N- (叔丁氧羰基) - 氨基甲酰基] - 1, 2, 5, 6-四氢吡啶-1-羧酸叔丁酯

10 步骤 A 的化合物按类似于实施例 36, 步骤 B 所述方法转化成半固体标题化合物, 收率 50%。

步骤 C

5-甲基-2-氧代-1, 1'-螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'- (1, 2, 3, 6-四氢吡啶)] - 1, 1'-二羧酸二叔丁酯

15 步骤 B 的化合物按类似于实施例 36, 步骤 C 所述方法进行处理, 得到标题化合物, 收率 80%。

步骤 D

5-甲基-2-氧代-1, 1'-螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'- (1, 2, 3, 6-四氢吡啶)] - 1'-羧酸叔丁酯

20 步骤 C 的化合物在甲醇中在回流下用 10 当量乙酸铵处理 2 小时。溶剂蒸发后残留物用 SGC 法 (EtOAc: 异己烷 1: 1 → EtOAc) 精制, 得到白色固体标题化合物。由于存在旋转异构体很难得到清晰的 NMR 波谱。

步骤 E

25 (S) - (+) - 5-甲基-2-氧代-1, 1'-螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'- (1, 2, 3, 6-四氢吡啶)] - 1'-羧酸叔丁酯

步骤 D 的化合物在 Kirasil TBB 柱上进行色谱拆开, 用己烷/2-PrOH 9: 1 作洗脱液, 循环洗脱 2 次。

步骤 F

30 (S) - (-) - 5-甲基螺 [7-氮杂二氢吲哚-3, 3'- (1, 2, 3, 6-四氢吡啶)] - 2-酮二盐酸盐

步骤 E, 第二峰得到的化合物用 0.5M HCl 甲醇-乙醚溶液在室温下进行脱保护反应 15 小时。溶剂蒸发后得到定量收率的标题化合物。

根据其手性柱上的洗出图形，推测它为 S 构型。MS(TSP+) m/z [M+H]⁺: 216。[α]₅₈₉^{←22} -36° (c 1.0, MeOH)。

实施例 50

5 (R) - (+) - 5 - 甲基螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮二盐酸盐

从步骤 E, 第一峰得到原料类似地进行脱保护。¹³C-NMR (d₄-MeOH): 177.6, 152.5, 143.0, 135.6, 131.7, 129.8, 127.4, 123.7, 47.7, 45.6, 42.2, 17.9ppm。[α]₅₈₉^{←22} +39° (c 1.04, MeOH)。

实施例 51

10 (S) - 5, 6 - 二甲基螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

步骤 A

3 - (3 - 溴 - 5, 6 - 二甲基 - 2 - 吡啶基氨基甲酰基) - 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

15 该化合物按类似于实施例 36, 步骤 A 的方法从 3 - 溴 - 5, 6 - 二甲基 - 2 - 吡啶胺 (J. Heterocycl. Chem. 1994, 31, 1641 - 5) 开始制备, SGC (EtOAc : 庚烷 1: 1→4 : 1) 精制后收率 57%。MS (TSP+) m/z [M+1]⁺: 410 和 412。

步骤 B

20 3 - [N - (3 - 溴 - 5, 6 - 二甲基 - 2 - 吡啶基) - N - (叔丁氧羰基) - 氨基甲酰基] - 1, 2, 5, 6 - 四氢吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

步骤 A 的化合物按类似于实施例 36, 步骤 B 所述方法转化成标题化合物粗产物, 收率 100%。MS (TSP+) m/z [M-Boc+1]⁺: 410 和 412。

步骤 C

25 5, 6 - 二甲基 - 2 - 氧代 - 1, 1' - 螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 1, 1' - 二羧酸二叔丁酯

步骤 B 的化合物按实施例 36, 步骤 C 所述方法进行处理, 得到标题化合物, 收率 70%。

步骤 D

30 5, 6 - 二甲基 - 2 - 氧代 - 1, 1' - 螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 1' - 羧酸叔丁酯

步骤 C 的化合物在甲醇中在回流下用 10 当量乙酸铵处理 2 小时。

溶剂蒸发后残留物用 SGC 法 (EtOAc : 庚烷 1: 1) 精制, 得到白色固体标题化合物。由于存在旋转异构体很难得到清晰的 NMR 波谱。MS (TSP+) m/z $[M+1]^+$ 330。

步骤 E

- 5 (S) - 5, 6 - 二甲基 - 2 - 氧代 - 1, 1' - 螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 1' - 羧酸叔丁酯

步骤 D 的化合物在 Kirasil TBB 柱上进行色谱拆开, 用己烷/2-PrOH 9: 1 作洗脱液, 循环洗脱 2 次。

步骤 F

- 10 (S) - 5, 6 - 二甲基螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮二盐酸盐

步骤 E, 第二峰得到的化合物 (190mg) 用 0.5M HCl 甲醇 - 乙醚溶液在室温下进行脱保护反应 15 小时。溶剂蒸发后得到定量收率的标题化合物。根据其在手性柱上的洗出图形, 推测它为 S 构型。MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 230。 $^1\text{H-NMR}$ (d_4 -MeOH): 7.80 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.52 (dd, 2H), 2.42 (s, 3H), 218 (s, 2H)。

按类似于实施例 49 和 51 的方法, 以苯胺和其它芳族胺为原料制备了下列实施例 52 - 81 的化合物。单 Boc 保护的中间体用 Kirasil TBB (程序 2) 或 Chiralpak AD 柱进行分离。从 Kirasil TBB 柱上最后

20 的洗出峰得到的所有拆开的化合物都假定具有 S 构型, 反之亦然。

实施例 52

(S) - 5 - 氯螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮二盐酸盐

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O), δ : 42.1, 45.5, 48.0, 123.7, 126.2, 126.7, 127.7, 135.2, 146.4, 154.9, 180.0 ppm.

25

实施例 53

(R) - 5 - 氯螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮二盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 235。

30

5 实施例 54

(R) - 6 - 甲基螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮二盐酸盐

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ 20.3, 42.0, 45.2, 47.3, 120.5, 123.1, 124.7, 127.3, 140.2, 151.7, 153.4, 179.3 ppm.

5 实施例 55

(S) - 6 - 甲基螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮二盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.

10 实施例 56

(S) - 7 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$): 179.7, 149.9, 147.5, 133.3, 131.0, 130.4, 126.3, 125.9, 125.1, 125.0, 121.16, 121.13, 117.9, 117.7, 109.5, 47.0, 42.6, 30.7 ppm.

15 实施例 57

(R) - 7 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.

20 实施例 58

(S) - 4 - 甲基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$): 180.1, 143.4, 137.0, 131.0, 127.1, 126.4, 126.3, 125.2, 109.5, 45.6, 42.8, 17.8 ppm.

25 实施例 59

(R) - 4 - 甲基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)]

- 2 - 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 215。

实施例 60

5 (S) - 螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3,6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮
盐酸盐

MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 201. $^{13}\text{C-NMR}$ (d_4 -MeOH): δ 180.0, 141.6, 131.1, 127.1, 125.5,
125.4, 124.3, 117.2, 47.2, 43.0 ppm.

实施例 61

10 (R) - 螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3,6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮
盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 201。

实施例 62

(R) - 5, 7 - 二氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3,6 - 四氢吡啶)]
- 2 - 酮盐酸盐

15 MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 237。

实施例 63

(S) - 5, 7 - 二氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3,6 - 四氢吡啶)]
- 2 - 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 237。

20 实施例 64

(R) - 5 - 三氟甲氧基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3,6 - 四氢吡
啶)] - 2 - 酮盐酸盐

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_4 -MeOH): 179.9, 146.1, 142.4, 132.1, 126.0, 125.9, 124.3, 123.2, 120.7,
119.6, 112.6, 111.8, 46.6, 42.6, 30.7 ppm.

25 实施例 65

(S) - 5 - 三氟甲氧基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3,6 - 四氢吡
啶)] - 2 - 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 285。

实施例 66

(R) - 5 - 氯螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

5

MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 235. 1H -NMR (d_4 -MeOH): 7.4 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 1H).

实施例 67

(S) - 5 - 氯螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

10 MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 235。

实施例 68

(R) - 5 - 氯 - 7 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 253. 1H -NMR (d_4 -MeOH): 7.3 (m, 2H), 6.2 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 1H). 对映体纯度 98.0 %.

15

实施例 69

(S) - 5 - 氯 - 7 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 253。

20 实施例 70

(R) - 7 - 氯螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2 - 酮盐酸盐

MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 235. ^{13}C -NMR (d_4 -MeOH): 180.0, 141.6, 132.5, 131.4, 126.7, 126.1, 125.6, 124.3, 117.2, 47.2, 43.0 ppm.

25

实施例 71

(S) - 7 - 氯螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2
- 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z [M+H]⁺: 235。

5 实施例 72

(S) - 6 - 氯螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2
- 酮盐酸盐

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 235. ¹³C-NMR (d₄-MeOH): 180.4, 145.1, 137.0, 129.4, 127.0,
126.8, 126.0, 124.4, 112.6, 47.1, 43.0 ppm.

10 实施例 73

(S) - 5 - 甲基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)]
- 2 - 酮盐酸盐

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 180.2, 140.6, 134.1, 131.2, 130.4, 127.0, 125.9, 125.2, 111.5, 48.0,
47.1, 42.7, 21.1. MS(ESP+) m/z 计算值 [M-Cl]⁺: 215, 观察值 : 215.

15 实施例 74

(S) - 5 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2
- 酮盐酸盐

MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 219. ¹H-NMR (d₄-MeOH): 7.1, 7.0, and 6.9 (3 m, 3H), 6.18 (d,
1H), 5.57 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.52 (s, 2H).

20 实施例 75

(S) - 4 - 氯螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2
- 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z [M+H]⁺: 235。

实施例 76

25 (R) - 4 - 甲氧基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)]

- 2 - 酮盐酸盐

MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 231. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 179.7, 157.7, 144.2, 132.6, 126.5, 124.5, 115.8, 107.2, 105.1, 56.3, 48.1, 45.8, 42.7.

实施例 77

- 5 (R) - 6 - 甲氧基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)]
- 2 - 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 231.

实施例 78

- 10 (S) - 7 - 氟 - 5 - 甲基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)]
- 2 - 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 233.

实施例 79

- 15 5 - 氟螺 [7 - 氮杂二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2
- 酮盐酸盐

MS(TSP+) m/z $[M+H]^+$: 220.

实施例 80

- (S) - 6 - 氟螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)] - 2
- 酮盐酸盐

MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 219. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.1 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.0 (d, 1H), 5.5 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.1 (s, 1H), 1.1 (s, 1H).

20

实施例 81

- (S) - 5 - 甲氧基螺 [二氢吲哚 - 3, 3' - (1, 2, 3, 6 - 四氢吡啶)]
- 2 - 酮盐酸盐

MS (TSP+) m/z $[M+H]^+$: 231. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.9 (d, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.1 (d, 1H), 5.6 (d, 1H), 3.9 (s, 2NH), 3.8 (s, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.1 (s, 3H).

25

实施例 82

6H-4,5-二氢-2-甲基螺〔吡咯并[2,3-c]吡啶-4,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-5-酮盐酸盐

按照实施例 49 所述的通用程序通过 Heck 环化作用从市售的 3-氨基-4-溴-1-甲基吡啶制得该化合物。

实施例 83

6H-4,5-二氢-2-甲基螺〔噻吩并[2,3-b]吡咯-4,3'-(1,2,3,6-四氢吡啶)〕-5-酮盐酸盐

按照实施例 49 所述的通用程序通过 Heck 环化作用从已知的 N-Boc-2-氨基-4-碘噻吩制得了该化合物。

实施例 84

5-氟螺〔二氢吲哚-3,3'-哌啶〕-2-酮盐酸盐

由实施例 65 得到的化合物用 Pd/C 在乙醇中在 3 巴氢压下加氢制得。

15 MS(TSP+) m/z [M+H]⁺: 237。

实施例 85

螺〔二氢吲哚-3,3'-(1,3,4,7-四氢-2H-吡啶)〕-2-酮盐酸盐

步骤 A

20 3-烯丙基-3-〔烯丙基(甲基)氨基〕-二氢吲哚-2-酮
羟基吲哚按文献 (Chem. Abstr. 1953, 47, p 7488) 所述方法用乙酸乙酯在乙醇钠存在下进行酰化。粗产物 (9.16g, 52.3mmol) 在 DMF 中在冰浴温度下用氢氧化钠 (56mmol) 处理 30 分钟。加入烯丙基溴 (51mmol), 将反应混合物在室温下放置过夜。后处理后粗产物用 SGC
25 法 (EtOAc/异己烷 1:2) 精制。在 65℃ 用 1:1 的三乙胺/水处理 12 小时除去乙酰基, 这样得到的 3-烯丙基羟吲哚用过量的烯丙基甲基胺和 1 当量多聚甲醛在乙酸中在 70 (°C) 处理 4 小时。溶剂蒸发后粗产物在 DCM 和碱水之间分配。用 1:1 的 EtOAc/异己烷作洗脱液进行 SGC 精制, 得到微红色标题产物 (83%)。

30 步骤 B

N'-甲基螺〔二氢吲哚-3,3'-(1,3,4,7-四氢-2H-吡啶)〕-2-酮

前面步骤的产物 (258mg, 1.0mmol) 在无水甲苯中在氮气保护下在 60℃ 用双(三环戊基膦)亚苄基-二氯化钨(IV) (104mg, 0.14mmol) 处理 3 天, 再加入 60mg 钨催化剂, 继续加热过夜。溶剂蒸发后进行 SGC 精制, 得到 55mg (21%) 标题化合物。

5 步骤 C

2-氧代螺〔二氢吲哚-3, 3'-(1, 3, 4, 7-四氢-2H-吡庚因)]-1'-羧酸叔丁酯

10 步骤 B 得到的螺化合物 (180mg) 在 1, 2-二氯乙烷中在回流下用氯甲酸 1-氯乙酯处理 2 小时进行脱甲基反应, 然后在甲醇-THF-水中加热 1 小时使过量的甲酸酯蒸发。所得到的第二种胺用 (Boc)₂O 处理, 进行 Boc 化, 产物在 Kirasil TBB 柱上进行色谱精制, 用 9:1 的庚烷/异丙醇洗脱, 收集 2 个峰的级分。

步骤 D

15 (S)-螺〔二氢吲哚-3, 3'-(1, 3, 4, 7-四氢-2H-吡庚因)]-2-酮盐酸盐

将步骤 C 第二峰的级分 (47mg) 溶解在甲醇 (5ml) 中, 在室温下用 HCl-乙醚 (1.5ml) 处理一夜。除去溶剂后便得到标题化合物。MS (TSP+) m/z [M+H]⁺: 215。 ¹³C NMR (CD₃OD): 181.0, 142.1, 132.7, 132.2, 130.4, 125.7, 124.8, 123.8, 111.6, 53.8, 47.6, 47.5, 35.4 ppm。

20 程序 1

由仲胺烷基化合成叔胺的例示性通用方法

方法 A

25 在搅拌下往螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮和相应的醛或酮 (过量) 的甲醇溶液中加入氰基硼氢化钠 (约 2 当量)。用乙酸将 pH 调节到约 pH 4-6, 在室温下将该溶液搅拌 18-60 小时。经浓缩、萃取 (EtOAc/1-2M NH₃)、将合并的有机相干燥及蒸发后便得到粗产物。再经闪色谱法精制 (SiO₂, 洗脱液: 甲苯/乙腈/三乙胺或丙酮/异己烷) 后得到标题化合物。

方法 B

30 在 0℃ 或室温下, 在搅拌下往螺〔二氢吲哚-3, 3'-哌啶〕-2-酮的乙腈或 DMF 溶液中加入碳酸钾 (1.0-1.4 当量) 和相应的烷基卤 (1.1-1.5 当量)。反应混合物在室温-60℃ 搅拌 2-15 小时。经浓缩、

萃取 (DCM/水)、将合并的有机相干燥及蒸发后便得到粗产物。再经闪色谱法精制 (SiO₂, 洗脱液: 丙酮/异己烷或甲苯/乙腈/三乙胺) 后得到标题化合物。

程序 2

5 用手性 HPLC (高效液相色谱) 拆开外消旋体的例子。

在 Kirasil TBB (50×250mm) 柱上进行手性 HPLC 将 1'-异丙基甲基螺 [二氢吡啶-3, 3'-哌啶] -2-酮 (861mg) 拆开。洗脱液: 97:2:1 的庚烷/异丙醇/1-丁醇。柱的填充量每次为约 170mg, 该物质在柱中循环 2 次, 分离出 370mg (R) - 对映体 (>99% ee) 和 380mg
10 (S) - 对映体 (93% ee)。

其它叔胺也可以类似地进行分离。在大多数情况下已经证明, 可以用例如在 Chiracel OD 柱上进行手性液体色谱的方法来测定叔胺和仲胺的对映体纯度。

也已证明, 可以在 Kirasil TBB 柱上分离仲胺中间体的几种单 Boc
15 衍生物。其例子之一描述于实施例 49, 步骤 E。

生物学试验

1. 活体内实验

具体说, 本发明的化合物当对小鼠或大鼠进行全身性注射给药时能减轻福尔马林试验中的疼痛行为。该试验是人体临床疼痛的一种可
20 接受的模型, 这种疼痛包括伤害感受器激活、炎症、末梢神经敏化和中枢神经敏化 (A. Tjølsen 等人 Pain 1992, 51, 5)。因此可以推断该化合物可用作治疗剂, 用于解除各种原因的疼痛。“本发明进一步最优选的化合物”一节中所列出的化合物显示出对小鼠进行皮下给药的 ED₅₀ 剂量为 0.2 - 6μmol/kg。在大鼠关节内的 FCA (弗兰德完全辅
25 药) 试验, 即一种炎性疼痛模型 (Iadarola 等人, Brain Research (大脑研究) 1988, 455, 205 - 12) 中, 以及在大鼠的 Chung 神经损害试验, 即一种神经病痛模型 (Kim 和 Chung, Pain, 1992, 50, 355) 中, 式 I 化合物也显示出了止痛活性。在动物模型中的这种止痛作用是在给药剂量不产生导致神经纤维传导阻滞的组织集中的情况下得到的。
30 因此, 这种止痛作用不能用 Kornet 和 Thio 文章中提到的化合物的局部麻醉性质来解释。全身性给药后的止痛效果并不是具有局部麻醉作用的药物的一般性能 (Scott 等人, British Journal of Anaesthesia (英国麻醉学杂志) 1988, 61, 165 - 8)。