



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103429569 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201280013275. 8

C07D 403/08(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 03. 14

C07D 491/113(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 491/107(2006. 01)

11158703. 6 2011. 03. 17 EP

A61K 31/403(2006. 01)

A61P 3/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 13

(56) 对比文件

CN 101336243 A, 2008. 12. 31, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 102858743 A, 2013. 01. 02, 说明书第

PCT/EP2012/054410 2012. 03. 14

44-45、137、140-141、172、179、183-184、199-203、
205-209、213-214、219、237-238 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/123468 EN 2012. 09. 20

US 2010292212 A1, 2010. 11. 18, 全文.

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

CN 101432265 A, 2009. 05. 13, 全文.

地址 瑞士巴塞尔

审查员 张恒君

(72) 发明人 丹尼尔·洪齐格 维尔纳·奈德哈特

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 贺卫国 柳春琦

(51) Int. Cl.

C07D 209/54(2006. 01)

C07D 401/04(2006. 01)

C07D 401/08(2006. 01)

C07D 401/14(2006. 01)

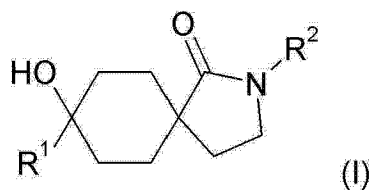
权利要求书2页 说明书25页

(54) 发明名称

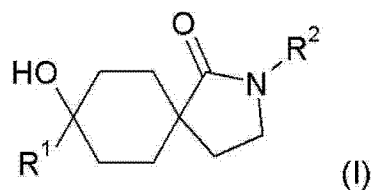
氮杂螺环癸酮化合物

(57) 摘要

本发明提供具有通式 (I) 的新化合物, 其中 R^1 和 R^2 如本文中所述, 包含所述化合物的组合物, 它们的药用盐和酯, 以及使用所述化合物的方法。



1. 式 (I) 的化合物



所述化合物选自：

(5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-8-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-8-((2-氧代哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-(2,2-二氟-乙氧基甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基-苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-2-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-8-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-苯基]-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(4-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

及其药用盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自：

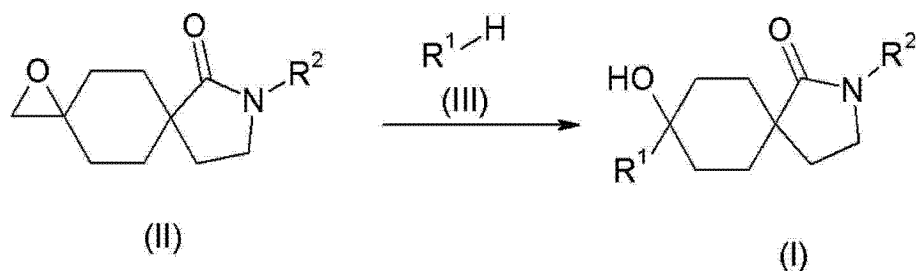
(5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-(2,2-二氟-乙氧基甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基-苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5 α , 8 α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

及其药用盐。

3. 一种制备根据权利要求 1 所述的化合物的方法,所述方法包括式 (II) 化合物在式 (III) 化合物存在下的反应;



其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义。

4. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的化合物和治疗惰性载体。

5. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍或炎症。

6. 根据权利要求 5 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化或肥胖症。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病。

8. 根据权利要求 5 至 7 中任一项所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防 II 型糖尿病。

9. 根据权利要求 5 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防心血管病、心肌功能障碍或炎症。

10. 根据权利要求 5 或 9 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防非酒精性脂肪肝。

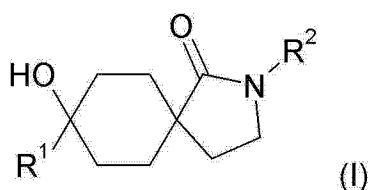
11. 根据权利要求 10 所述的用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防非酒精性脂肪肝。

氮杂螺环癸酮化合物

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物中的治疗或预防的有机化合物,并且尤其涉及用于治疗糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎的激素敏感脂酶(HSL)的抑制剂。

[0002] 本发明提供新的式(I)化合物:

[0003]



[0004] 其中

[0005] R¹是卤代烷氧基烷基、氧代吡咯烷基烷基(oxopyrrolydinylalkyl)或氧代哌啶基烷基;

[0006] R²是取代的苯基或取代的吡啶基,其中取代的苯基和取代的吡啶基被一至三个独立地选自卤代烷基、羟基卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;

[0007] 或其药用盐。

[0008] 白脂肪组织(WAT)的主要生理作用是在其他组织需要时提供能量。在哺乳动物中,白脂肪组织是主要的能量储存库,在能量过剩时以三酰甘油(TAG)的形式积累能量储存。游离脂肪酸(FFA)从TAG的释放受儿茶酚胺刺激并受激素类如胰岛素、胰高血糖素和肾上腺素调节。据信在WAT中负责甘油三酯的激素调节水解的最重要的酶是激素敏感脂酶(HSL)。

[0009] 导致升高的循环未酯化脂肪酸(NEFA)的脂肪细胞脂解的调节障碍与肥胖症和包括2型糖尿病发展的复合病变有关。肥胖或抗胰岛素的受试者具有增加的内脏脂肪组织贮存物。这些贮存物含有提高水平的HSL蛋白,并表现出提高的脂解活性,原因在于它们对于胰岛素介导的脂解抑制有耐性。这导致提高的游离脂肪酸(FFA)血浆水平,其进一步加剧了由甘油三酯在除了WAT以外的组织如肝、胰和肌肉中的累积所致的胰岛素抗性。因此,由于提高的HSL活性所致的提高的FFA血浆水平促成并使肥胖和2型糖尿病个体的胰岛素抗性恶化。通过抑制HSL来恢复过高的血浆FFA和甘油三酯水平将减少甘油三酯在除了WAT以外的组织如肝、肌肉和胰中的累积,从而导致减少的肝葡萄糖输出、增加的肌肉脂肪酸氧化并改善β-细胞功能。

[0010] 升高的FFA也与增加的心血管风险有关,包括动脉粥样硬化和心肌功能障碍。此外,高脂解活性和升高的FFA导致高血压大鼠中的增加的胰岛素抗性和高血压。FFA聚集在肝中并且导致增加的TAG产生,该TAG被包裹到分泌的极低密度脂蛋白(VLDL)中。因此,HSL活性的降低将减少FFA向血液中的释放,从而限制将FFA供应到肝中用于TAG合成。因此,HSL抑制剂可能具有治疗非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)和非酒精性脂肪肝炎(NASH)的有益效果。

[0011] 本发明的目的是式(I)化合物和它们的上述盐和酯,以及它们作为治疗活性物质

的用途,用于制备所述化合物的方法,中间体,药物组合物,含有所述化合物、它们的药用盐或酯的药物,所述化合物、盐或酯用于疾病的治疗或预防的用途,尤其是在糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎的治疗或预防中的用途,以及所述化合物、盐或酯用于制备治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎用药物的用途。

[0012] 术语“烷氧基”是指式 $-O-R'$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。特别的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。更特别的实例是异丙氧基。

[0013] 术语“烷基”是指 1 至 12 个碳原子,特别是 1 至 7 个碳原子,更特别 1 至 4 个碳原子的单价直链或支链饱和烃基,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。特别的烷基包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。更特别的烷基是甲基。

[0014] 术语“卤代烷氧基”是指其中烷氧基的至少一个氢原子被相同的或不同的卤素原子取代的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、三氟甲基乙氧基、三氟二甲基乙氧基和五氟乙氧基。特别的卤代烷氧基是三氟甲氧基和三氟乙氧基。更特别的卤代烷氧基是 1,1,1-三氟丙基-2-氧基。

[0015] 术语“卤代烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被相同的或不同的卤素原子取代的烷基。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基和五氟乙基。特别的卤代烷基是三氟甲基。

[0016] 术语“卤素”和“卤代”在本文是可交换的并且是指氟、氯、溴或碘。特别的卤素是氯和氟。更特别的卤素是氟。

[0017] 术语“羟基卤代烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被羟基取代并且其中烷基的至少一个氢原子被卤素取代的烷基。羟基卤代烷基的实例包括羟基三氟乙基、羟基三氟丙基和羟基六氟丙基。特别的羟基卤代烷基是 2,2,2-三氟-1-羟乙基。

[0018] 术语“氧代”是指二价氧原子 $=O$ 。

[0019] 术语“氧代哌啶基”是指其中哌啶基的两个偕氢原子被氧代基取代的哌啶基。特别的实例是 2-氧代哌啶基。

[0020] 术语“氧代吡咯烷基”是指其中吡咯烷基的两个偕氢原子被氧代基取代的吡咯烷基。特别的实例是 2-氧代吡咯烷基。

[0021] 术语“氧代哌啶基烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被氧代哌啶基烷基取代的烷基。特别的实例是 2-氧代哌啶-1-基甲基。

[0022] 术语“氧代吡咯烷基烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被氧代吡咯烷基取代的烷基。特别的实例是 2-氧代吡咯烷-1-基甲基。

[0023] 术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物学效用和性质的那些盐,它们不是在生物学或其他方面不适宜的。所述盐与以下酸形成:无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,特别是盐酸,以及有机酸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰半胱氨酸等。此外,可以通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备这些盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括

但不限于以下各项的盐：伯、仲和叔胺，取代的胺，包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，如异丙胺，三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等。特别的式(I)化合物的药用盐是盐酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐。

[0024] “药用酯”是指通式(I)的化合物可以在官能团处衍生以提供能够在体内转化回母体化合物的衍生物。这样的化合物的实例包括生理学上可接受的且在代谢上不稳定的酯衍生物，如甲氧基甲酯，甲硫基甲酯和新戊酰氧基甲酯。另外，类似于在代谢上不稳定的酯，能够在体内生成通式(I)的母体化合物的通式(I)化合物的任何生理上可接受的等价物都在本发明的范围内。

[0025] 术语“保护基团”(PG)是指选择性地封闭多官能化合物中的反应性位点以使得化学反应可以选择性地在另一个未保护的反应性位点以在合成化学中传统上与其相关的方式进行的基团。可以将保护基团在合适的点移除。示例保护基团是氨基-保护基团、羧基-保护基团或羟基-保护基团。特别的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基羰基(Cbz)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)。再特别的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特别的保护基团是苄基(Bn)。

[0026] 式(I)的化合物可以含有数个不对称中心，并且其存在形式可以是光学纯对映异构体，对映异构体的混合物，如例如外消旋物，光学纯非对映异构体，非对映异构体的混合物，非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物。

[0027] 根据Cahn-Ingold-Prelog约定，不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。

[0028] 本发明的一个实施方案还是根据本文所述的式(I)的化合物及其药用盐或酯，尤其是根据本文所述的式(I)的化合物及其药用盐，更特别是根据本文所述的式(I)的化合物。

[0029] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是卤代烷氧基烷基或氧代吡咯烷基烷基。

[0030] 本发明的特别实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是卤代烷氧基烷基。

[0031] 在本发明的另一个实施方案中是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是2-氟乙氧基甲基、2,2-二氟乙氧基甲基或2,2,2-三氟乙氧基甲基。

[0032] 本发明的再另一个实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是2-氟乙氧基甲基或2,2-二氟乙氧基甲基。

[0033] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是2-氟乙氧基甲基。

[0034] 本发明还涉及如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是2,2-二氟乙氧基甲基。

[0035] 本发明的另外的特别实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是2,2,2-三氟乙氧基甲基。

[0036] 本发明的更特别的实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是氧代吡咯烷基烷基。

[0037] 本发明的另外的实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物，其中R¹是2-氧代吡咯烷-1-基甲基。

[0038] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是氧代哌啶基烷基。

[0039] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是 2- 氧代哌啶 -1- 基甲基。

[0040] 本发明的另外的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是 2- 氟乙氧基甲基、2, 2- 二氟乙氧基甲基、2, 2, 2- 三氟乙氧基甲基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基甲基或 2- 氧代哌啶 -1- 基甲基。

[0041] 本发明的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是 2- 氟乙氧基甲基、2, 2- 二氟乙氧基甲基或 2- 氧代吡咯烷 -1- 基甲基。

[0042] 本发明的另外的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基或取代的吡啶基, 其中取代的苯基和取代的吡啶基被一至三个独立地选自烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代。

[0043] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基或取代的吡啶基, 其中取代的苯基和取代的吡啶基被一个选自三氟甲基、2, 2, 2- 三氟 -1- 羟乙基、异丙氧基和 1, 1, 1- 三氟丙 -2- 基氧基的取代基取代。

[0044] 本发明的另外的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一至三个独立地选自卤代烷基、羟基卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代。

[0045] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一个选自卤代烷基、羟基卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代。

[0046] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一个选自三氟甲基、2, 2, 2- 三氟 -1- 羟乙基、异丙氧基和 1, 1, 1- 三氟丙 -2- 基氧基的取代基取代。

[0047] 本发明的另外的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一个选自异丙氧基和 1, 1, 1- 三氟丙 -2- 基氧基的取代基取代。

[0048] 本发明的另外的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 4- (异丙氧基) 苯基或 4- (1, 1, 1- 三氟丙 -2- 基氧基) 苯基。

[0049] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一个卤代烷基取代。

[0050] 本发明的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 4- (三氟甲基) 苯基。

[0051] 本发明的另外的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一个羟基卤代烷基取代。

[0052] 本发明的另外的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 4- (2, 2- 三氟 -1- 羟乙基) 苯基。

[0053] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一个烷氧基取代。

[0054] 本发明的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 4- (异丙氧基) 苯基。

[0055] 本发明的另外的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的苯基, 其中取代的苯基被一个卤代烷氧基取代。

[0056] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 4-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基) 苯基。

[0057] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的吡啶基, 其中取代的吡啶基被一至三个独立地选自卤代烷基、羟基卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代。

[0058] 本发明的另外的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的吡啶基, 其中取代的吡啶基被一个选自烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代。

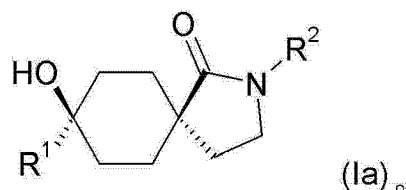
[0059] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是取代的吡啶基, 其中取代的吡啶基被一个选自异丙氧基和 1,1,1-三氟丙-2-基氧基的取代基取代。

[0060] 本发明的特别实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 6-异丙氧基吡啶-3-基。

[0061] 本发明的另一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基) 吡啶-3-基。

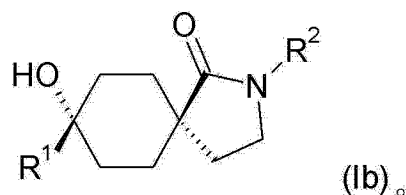
[0062] 本发明的另外的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物是式 (Ia) 的化合物

[0063]



[0064] 本发明的再另外的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 所述化合物是式 (Ib) 的化合物

[0065]



[0066] 本文所述的式 (I) 化合物的特别实例选自：

[0067] (5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基) 甲基)-2-(4-(三氟甲基) 苯基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮

[0068] (5 α , 8 α)-8-羟基-8-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-2-氮杂-螺 [4.5] 癸-1-酮

[0069] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-8-((2-氧代吡咯烷-1-基) 甲基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮

[0070] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-8-((2-氧代哌啶-1-基) 甲基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮

[0071] (5 α , 8 α)-8-(2,2-二氟-乙氧基甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基-苯基)-2-氮

杂-螺 [4.5] 癸-1-酮

[0072] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-氮杂-螺 [4.5] 癸-1-酮

[0073] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-8-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮

[0074] (5 α , 8 α)-8-羟基-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-苯基]-2-氮杂-螺 [4.5] 癸-1-酮

[0075] (5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(4-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)苯基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮

[0076] (5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮

[0077] (5 α , 8 α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮

[0078] (5 α , 8 α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮；

[0079] 及其药用盐。

[0080] 本文所述的式 (I) 化合物的更特别的实例选自：

[0081] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮；

[0082] (5 α , 8 α)-8-(2,2-二氟-乙氧基甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基-苯基)-2-氮杂-螺 [4.5] 癸-1-酮；

[0083] (5 α , 8 α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺 [4.5] 癸-1-酮；

[0084] 及其药用盐。

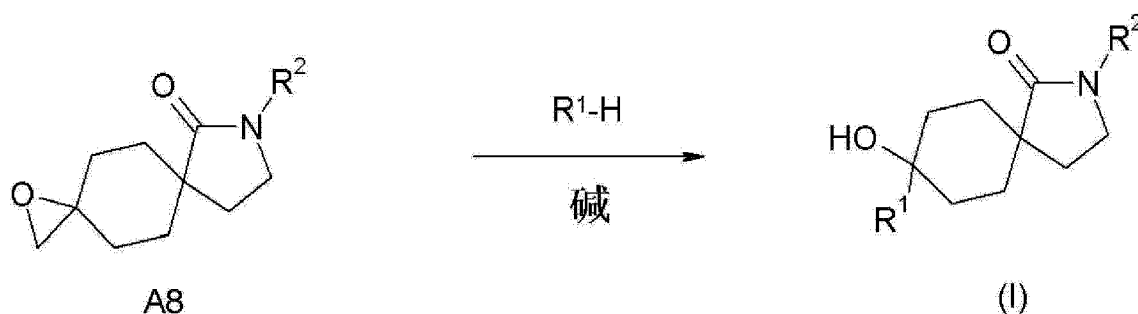
[0085] 用于制备本文所述的式 (I) 化合物的方法是本发明的一个目的。

[0086] 本发明的式 (I) 化合物的制备可以以顺序的或汇集的合成路线进行。本发明的合成显示在以下通用方案中。进行反应和所得产物的纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。在反应过程中产生对映异构体或非对映异构体的混合物的情况下，可以通过本文描述的方法或者本领域技术人员已知的方法例如手性色谱法或结晶法分离这些对映异构体或非对映异构体。以下方法的描述中使用的取代基和标志具有本文给出的含义。8-羟基-2-氮杂-螺 [4.5] 癸-1-酮骨架上的相对构型 [5 α , 8 α] 对应于环己烷环上的顺式构型，而相对构型 [5 α , 8 β] 对应于如上所述的根据式 (I) 的化合物的环己烷环上的反式构型。

[0087] 式 (I) 的化合物如方案 1 中所列出的通过将式 A8 的化合物用如上面定义的式 R¹-H 的化合物在碱如氢化钠或叔丁醇钾的存在下在溶剂如 DMF、THF 或叔丁醇等中在 RT 与回流之间包括的温度下处理容易地可得。

[0088] 方案 1

[0089]



[0090] 式 R^1-H 的化合物或者是可商购的或者描述在文献中。式 A8 的中间体的合成在方案 2 和 3 中给出。

[0091] 因此,如方案 2 中所列出的,可以将可商购的酮 A1 保护,例如根据文献中的已知方法作为缩酮保护(步骤(a))以给出化合物 A2。之后将缩酮 A2 在合适的位置通过用合适的碱如二异丙基氨基化锂、六甲基二硅氮烷锂或钠、叔丁醇钾等在合适的溶剂如 THF、DMF、二乙基醚等中处理而烷基化,之后加入合适的亲电子试剂如 1-溴-2-甲氧基乙烷以给出化合物 A3(步骤(b))。如果需要可以将 A3 分离,或者可以将缩酮基在反应步骤(b)的后处理过程中移除(步骤(c))。从而,粗制 A3 用含水强无机酸如 HCl、 H_2SO_4 、HBr 等在从 $-15^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 的范围内不同温度处理直至缩酮保护基的水解完成(步骤(c)),给出化合物 A4。

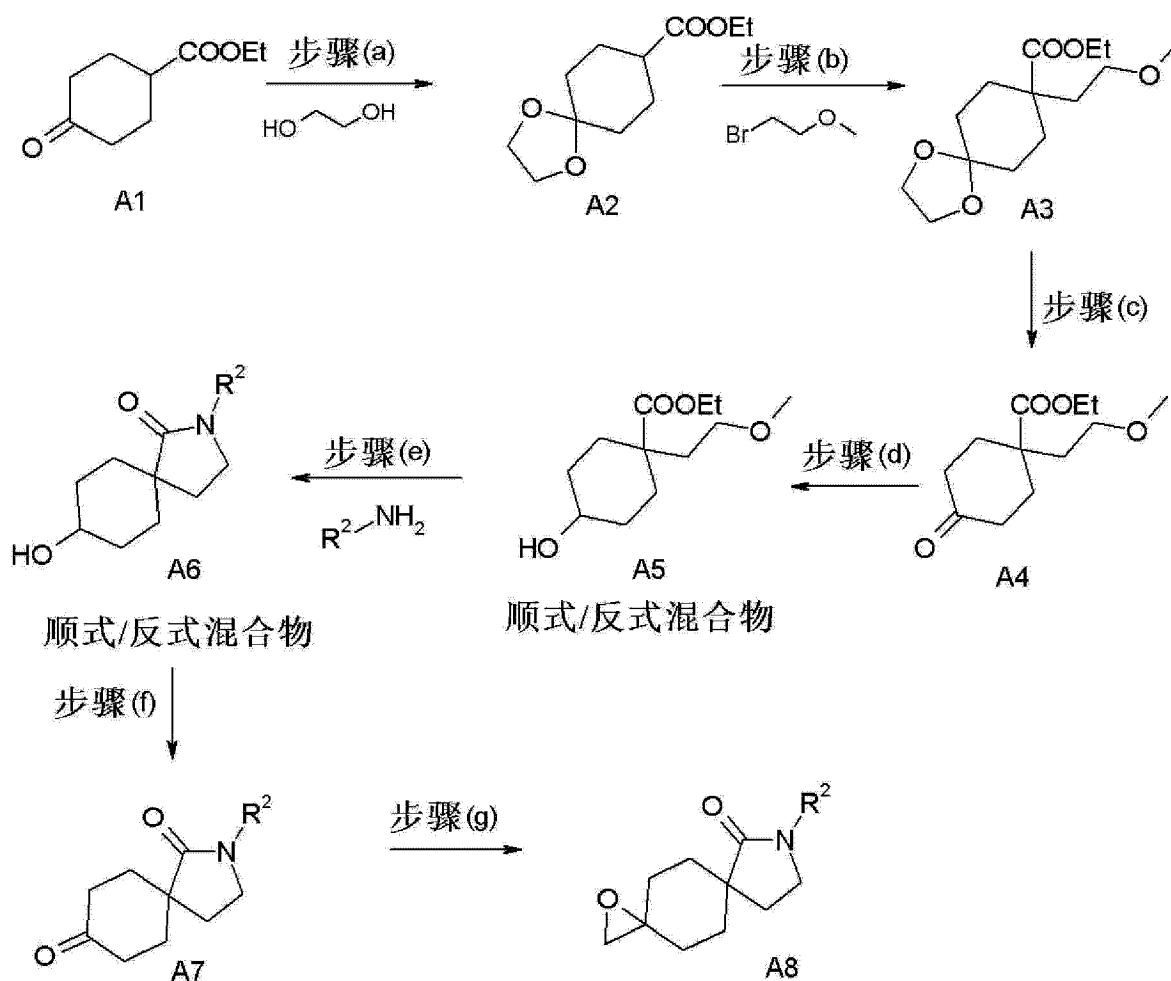
[0092] 化合物 A4(步骤(d))的还原可以用还原剂如 $NaBH_4$ 或类似物在合适的溶剂如 MeOH、EtOH 或 2-丙醇中在 $0^\circ C$ 或升高的温度完成,给出化合物 A5,其为顺式和反式同分异构体的混合物。

[0093] 随后的向式 A6 的化合物(为顺式/反式同分异构体的混合物)的转化可以根据方案 2(步骤(e))通过以下方式实现:将 A5(为顺式/反式同分异构体的混合物)用合适的式 R^2-NH_2 的化合物和合适的有机金属试剂如 $(CH_3)_2AlCl$ 或 $Al(CH_3)_3$,在合适的溶剂如甲苯、苯、氯仿、二噁烷等中在 0 至 $150^\circ C$ 的范围内合适的温度处理,以提供式 A6 的化合物。

[0094] 式 A6 的化合物的随后的氧化可以如方案 2(步骤(h))中所列出的用不同的氧化剂如草酰氯 / DMSO / 胺碱、TEMPO / NaOCl、TPAP / NMO、琼斯试剂或很多其他组合在合适的条件和温度下完成,并且给出通式 A7 的化合物。之后 A7 用例如碘化三甲基氧化铈在叔丁醇钾的存在下在作为溶剂的 DMSO 中的随后的环氧化(步骤(g))给出化合物 A8,为顺式或 $(3\alpha, 6\alpha)$ 同分异构体和反式或 $(3\alpha, 6\beta)$ 的混合物,分别可容易地通过色谱或结晶从混合物分离。

[0095]

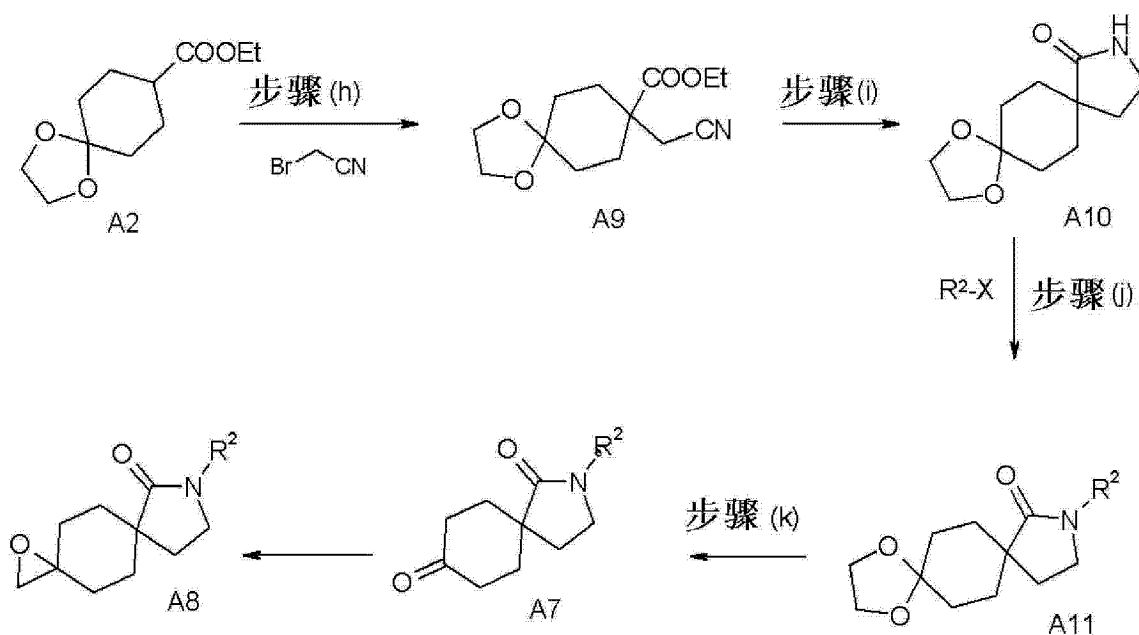
方案 2



[0096] 合成化合物 A8 的备选的方法描述在方案 3 中。

[0097]

方案 3



[0098] 起始于中间体 A2, 将其用 α - 卤代乙腈在合适的碱如 LDA、NaH 等的存在下在合适的溶剂如 THF、二乙基醚或类似物中, 在加入或不加入 HMPA 的情况下烷基化, 以提供化合物 A9 (步骤 (h))。之后通过以下方式将 A9 进一步转化为内酰胺 A10: 腈基至伯胺的还原, 例如, 用阮内 Ni (Raney-Ni) 作为催化剂在作为溶剂的 $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ 中的催化氢化, 随后将中间体在甲苯中在碱如三乙胺的存在下加热以实现闭环反应 (步骤 (i))。

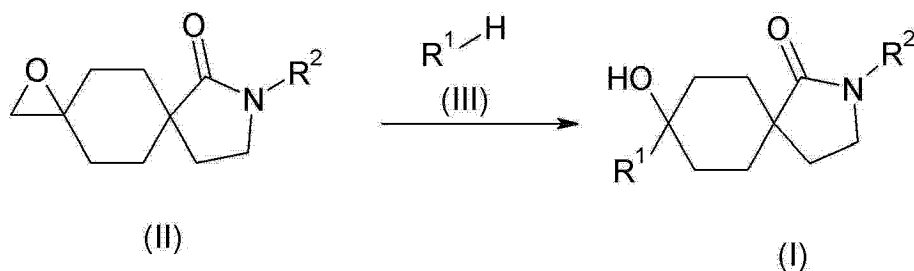
[0099] 之后式 A11 的化合物可以由 A10 和式 $\text{R}^2\text{-X}$ (其中 X 是卤素) 的化合物通过采用 Buchwald 型铜 - 或钯 - 催化的偶联反应 (Buchwald 等, JACS, 2002, 124, p7421) 制备。用于这种反应的合适的条件是例如: CuI 和, 例如, N,N'-二甲基乙二胺作为配体以及 K_3PO_4 作为碱, 在溶剂如 DMF 中, 或用乙酸钯 (II) 作为催化剂以及, 例如, 双(二苯基膦基)-二茂铁 (DPPF) 作为配体, 叔丁醇钠作为碱, 在溶剂如甲苯中。

[0100] 随后, 可以将化合物 A11 通过酸水解转化为化合物 A7, 例如通过用含水无机酸如 HCl、 H_2SO_4 等处理 (步骤 (k))。式 $\text{R}^2\text{-X}$ 的化合物或者是可商购的、文献中已知的, 或者按照现有技术中描述的一般合成步骤制备。之后 A7 至 A8 的转化如方案 2 中已经描述的完成。

[0101] 本发明的另外的实施方案是制备如上所述的式 (I) 的化合物的方法, 所述方法包括:

[0102] 式 (II) 的化合物在式 (III) 的化合物的存在下,

[0103]



[0104] 特别是, 在碱, 特别地氢化钠和叔丁醇钾的存在下, 在溶剂特别地 DMF、THF 和叔丁醇中, 在 RT 与回流之间包括的温度的反应, 其中 R^1 和 R^2 与本文定义的相同。

[0105] 本发明的一个目的还是本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其用作治疗活性物质。

[0106] 同样地, 本发明的一个目的是药物组合物, 所述药物组合物包含本文所述的根据式 (I) 的化合物和治疗惰性载体。

[0107] 本发明的还一个目的是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防由与酶敏感脂酶相关的紊乱引起的疾病的用途。

[0108] 本发明涉及如上所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎的用途。

[0109] 本发明特别地涉及如上所述的根据式 (I) 的化合物的用途, 所述化合物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化或肥胖症。

[0110] 本发明的一个特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防糖尿病的用途。

[0111] 本发明的另一个特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防 II 型糖尿病的用途。

[0112] 本发明的另外的实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用于治疗或预防心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0113] 本发明的特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎的用途。

[0114] 本发明还涉及如上所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0115] 本发明特别地涉及如上所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化或肥胖症。

[0116] 本发明的一个特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病。

[0117] 本发明的另一个特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防 II 型糖尿病。

[0118] 本发明的另外的实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0119] 本发明的特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0120] 本发明特别地涉及如上所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0121] 本发明的特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化或肥胖症。

[0122] 本发明的另一个特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防糖尿病。

[0123] 本发明的还另一个特别实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防 II 型糖尿病。

[0124] 本发明的再特别的实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用于治疗或预防心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0125] 本发明的再特别的实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用于治疗或预防非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0126] 本发明的另外的目标是用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化、肥胖症、心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎的方法,所述方法包括给药有效量的如上所述的根据式 (I) 的化合物。

[0127] 本发明的再特别的目的是用于治疗或预防糖尿病、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化或肥胖症的方法,所述方法包括给药有效量的如上所述的根据式 (I) 的化合物。

[0128] 本发明一个特别实施方案是一种用于治疗或预防糖尿病的方法,所述方法包括给药有效量的如上所述的根据式 (I) 的化合物。

[0129] 本发明的另一个特别实施方案是用于治疗或预防 II 型糖尿病的方法,所述方法包括给药有效量的如上所述的根据式 (I) 的化合物。

[0130] 本发明的还一个实施方案是一种用于治疗或预防心血管病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎的方法,所述方法包括给药有效量的如上所述的根据式 (I) 的化合物。

[0131] 本发明的再另外的实施方案是用于治疗或预防非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎的方法,所述方法包括给药有效量的如上所述的根据式 (I) 的化合物。

[0132] 本发明的另外的目标包括如本文所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物根据上述方法中的任一个制造。

[0133] 测定程序

[0134] 人全长激素敏感脂酶-His⁶的制备:

[0135] 1) 克隆:cDNA 由商品人脑 polyA+RNA 制备并且在重叠 PCR 中用作模板以产生具有 3'-His6 标记的全长人 HSL ORF。将此全长嵌入物克隆到 pFast-BAC 载体中并且检验若干单个克隆的 DNA 序列。将来自具有 3'-His6 标记的正确全长克隆的 DNA 用于转化 E. coli 株 DH10BAC。所得杆粒 DNA 用于产生用于蛋白质产生的效价的杆状病毒原种。编码 HSL 的序列符合 Swissprot 条目 Q05469,具有额外 C-末端 His6- 标记。

[0136] 2) 蛋白质纯化:培养:5.5L,表达人全长 HSL-His⁶的 High5 细胞,48 小时,含有 25 μ M E-64。细胞数:1.78x10¹⁰个细胞/ml,90%存活。

[0137] 将细胞解冻。在冰上,将细胞悬浮在 4℃的 pH8.0 的含有下列各项的基础缓冲液 (Base Buffer) 中:10%甘油,25mM Tris-Cl,300mM NaCl,10mM 咪唑,10mM 2-巯基乙醇,2 μ g 胃蛋白酶抑制剂/ml,2 μ g 亮肽素/ml,2 μ g 抗痛素/ml,最终体积为 475ml,具有 3.75x10⁷个细胞/ml。以 3x30 秒完成卫生处理,添加 Lubrol PX 至 0.2%的最终浓度,接着在 4℃搅拌 15 分钟并且在 4℃以 25k x g 离心 60 分钟。将可溶性蛋白质与 60ml 预洗涤且平衡的 Ni-NTA 琼脂糖 (Qiagen30210) 混合,接着在 4℃颠倒翻滚 45 分钟,1000rpm 离心 5 分钟并且使树脂沉降 5 分钟。移除上清液,将树脂在离心容器中用 5 体积的含有 0.2% Lubrol PX 的基础缓冲液洗涤。再次进行离心,然后废弃上清液。将树脂倾倒在一次性的过滤器单元 (Nalge450-0080) 中的 0.8 μ m 膜上,并且用 5 体积的含有 0.2% Lubrol PX 的基础缓冲液洗涤。然后将其用 30 体积的 4℃的 pH7.5 的含有 60mM 咪唑的基础缓冲液洗涤。用 4℃、pH7.5 的 5 体积的 25mM Tris-Cl、300mM NaCl、200mM 咪唑、10mM 2-巯基乙醇,通过在 4℃用缓冲液将树脂颠倒翻滚 30 分钟将蛋白质洗脱。树脂被捕获在 0.2 μ m 膜一次性过滤器单元 (Millipore SCGP U02RE) 上并且洗脱液被收集在储器中。使用 30k MWCO 离心过滤器装置 (Sartorius Vivascience Vivacell 100,VC1022) 将洗脱液浓缩至 20ml。然后将其两次相对于 4℃、pH7.5 的 2L 的 10%甘油、25mM Tris-Cl、300mM NaCl、0.2mM EDTA、0.2mM DTT 在 4℃渗析过夜。使用 0.22 μ m 一次性过滤器单元 (Millipore SCGP00525) 过滤蛋白质。利用 280 = 0.67cm-lmg⁻¹,从 280nm 处的吸光率计算蛋白质浓度。收率为总计 235mg。将蛋白质在 -80℃储存。

[0138] 人激素敏感脂酶 (HSL) 酶抑制试验:

[0139] 使用 2,3-二巯基-1-丙醇三丁酸酯 (Aldrich, St. Louis, MO) 作为底物通过比色试验测量 HSL 酶活性。典型地,1.5mM 的 2,3-二巯基-1-丙醇三丁酸酯 (DMPT),在 100mM

MOPS, pH7.2, 0.2mg/ml 无脂肪酸 BSA 中, 通过 在 4℃ 超声至均匀的悬浮液来制备。将试验化合物 (2mM 原液, 在 DMSO 中) 连续地在 DMSO 中稀释 3 倍。将化合物溶液在含有 1.5mM DMPT 的溶液中稀释 24 倍, 并且以每一个孔为 18ul 加入 384- 孔微量培养板 (Corning Costar) 中。每一个孔加入 12 微升的人 HSL (15ug/ml), 并且将反应混合物在 37℃ 培育 20 分钟。加入 6 微升的在 DMSO (加 1.2% SDS 和 0.6% Triton X-100) 中的 12mM 二硫代 - 双 - (2- 硝基苯甲酸) (DTNB), 并且将混合物在室温培育 15 分钟。通过在 Envision Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT) 上读取 405nm 处的吸光率监控产物的产生。

[0140] 细胞试验:

[0141] 下列试验用于测量化合物在完整细胞 (脂肪细胞) 中抑制脂解的作用。

[0142] 将 3T3-L1 前成脂肪细胞以在 200ul 生长培养基 (DMEM/10% 小牛血清 / 1x 抗生素 - 抗真菌剂) 中 20,000 个细胞 / 孔的密度加入 96- 孔板中直至汇合。在汇合后 48 小时, 将培养基移除并且用分化培养基 (DMEM/10% FBS/1x 抗生素 - 抗真菌剂加上: 1uM 磷酸二酯酶的 IBMX (3- 异丁基 - 1- 甲基黄嘌呤) 抑制剂, 1uM 地塞米松, 1uM 罗西利宗, 10ug/ml 胰岛素) 使细胞分化为脂肪细胞。将细胞在所述培养基中培育 3 天, 然后将介质换成分化后培养基 (DMEM/10% FBS 加上: 10ug/ml 胰岛素) 并且将细胞培育另外 3 天。然后将培养基换成维持培养基 (DMEM/10% FBS)。每 3 天用维持培养基喂养细胞直至使用。可以在 96 孔板中分化开始后第 9-14 天进行脂解试验。

[0143] 脂解试验如下进行。将脂肪细胞用 200ul Krebs Ringer Bicarbonate Hepes 缓冲液 (KRBH)/3% BSA 洗涤 2 次。试验化合物以 10mM 在 DMSO 中, 并且首先稀释至 5mM 在 DMSO 中。然后将它们连续地在 DMSO 中稀释 5 倍 (5mM 至 320pM)。然后将每个化合物在 KRBH/3% BSA 中稀释 200 倍 (最终 0.5% DMSO)。最终所得溶液在 25uM 至 1.6pM 的范围内。将 150ul 稀释的化合物加入到每个孔中 (一式三份), 并且将细胞在 37℃ 预培育 30 分钟。将 Forskolin (最终 50uM) 加入孔中, 并且将细胞在 37℃ 培育 120 分钟。将 100ul 收集到新的 96- 孔板中用于甘油分析。所产生的甘油的量 使用甘油测量试剂盒 (Sigma) 测定。

[0144]

实施例	HSL hum IC ₅₀ (uM)
1	0.0077
2	0.0681
3	0.0509
4	0.0274

实施例	HSL hum IC ₅₀ (uM)
5	0.0163
6	0.264
7	0.0137
8	0.213

实施例	HSL hum IC ₅₀ (uM)
9	0.0306
10	0.0418
11	0.01
12	0.037

[0145] 如上所述的式 (I) 化合物和它们的药用盐或酯具有 0.0001 uM 至 1000uM 的 IC₅₀ 值, 特别的化合物具有 0.001 uM 至 500 uM 的 IC₅₀ 值, 更特别的化合物具有 0.001 uM 至 5 uM 的 IC₅₀ 值。这些结果已经通过使用上述 HSL 酶抑制试验获得 (uM 表示微摩尔浓度)。

[0146] 式(I)化合物及其药用盐可以用作药物(例如以药物制剂的形式)。药物制剂可以以下列方式内部给药:如经口(例如以片剂,包衣片剂,糖衣丸,硬和软明胶胶囊,溶液剂,乳剂或混悬剂的形式),经鼻(例如以鼻喷雾的形式)或经直肠(例如以栓剂的形式)。然而,给药也可以在肠胃外实现,如肌肉内或静脉内(例如以注射液的形式)。

[0147] 式(I)化合物及其药用盐可以用药物惰性的、无机或有机辅料处理,用于制备片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。例如可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为这样的用于片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的辅料。

[0148] 合适的用于软明胶胶囊的辅料是例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0149] 合适的用于制备溶液剂和糖浆剂的辅料是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0150] 合适的用于注射液的辅料是例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0151] 合适的用于栓剂的辅料是例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0152] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、香料、用于调节渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它有治疗价值的物质。

[0153] 剂量可以在宽范围内变化,并且当然将适合每种特定情况下的个体需求。通常,在经口给药的情况下,每 kg 体重为约 0.1mg 至 20mg、优选每 kg 体重为约 0.5mg 至 4mg(例如约 300mg/人)的每日剂量,优选分成 1-3 个可以例如由相同量组成的单个剂量,应当是适合的。然而,将清楚的是,当明确指示时,可以超过本文给出的上限。

[0154] 以下通过非限制性的实施例示例本发明。

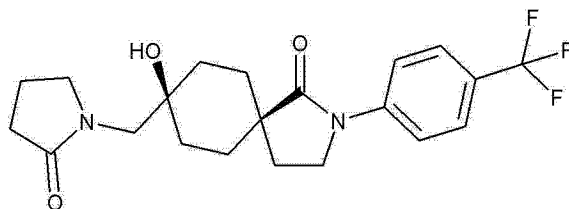
[0155] 在制备实施例是作为对映异构体混合物的形式获得的情况下,可以通过本文中描述的方法或本领域技术人员已知的方法诸如例如手性色谱法或结晶来分离纯的对映异构体。

实施例

[0156] 实施例 1

[0157] (5 α ,8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0158]



[0159] 步骤 1: 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0160] 将环己酮-4-甲酸乙酯(54.8g)溶解在甲苯(120ml)中。之后,将乙二醇(24.8ml)和甲苯-4-磺酸一水合物(612mg)加入至反应混合物。将混合物回流过夜并且将水用迪安-斯塔克装置共沸移除。将反应混合物冷却,倒入冰/水中并用 2M 的 NaOH 水溶液碱化至 pH9。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,在 Na₂SO₄上干燥、过滤

并将溶剂蒸发。将残留物通过快速色谱（硅胶，庚烷在乙酸乙酯中的梯度）提纯以给出标题化合物，为浅黄色液体（39.5g）。MS(m/e) = 215.3[MH⁺]

[0161] 步骤 2: 8-氰基甲基 -1,4-二氧杂 -螺 [4.5]癸烷 -8-甲酸乙酯

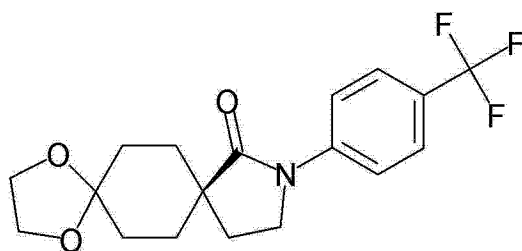
[0162] 向二异丙基胺（10.09ml, 69.76mmol）在 THF（150ml）中搅拌下的溶液在 -40℃ 逐滴加入 nBuLi（己烷中 1.9M 溶液, 26.09ml, 51.1mmol），之后在氮气氛下加入 HMPA（31.0ml, 178.0mmol），并且将反应混合物在 -40℃ 搅拌 30 分钟。之后将其再冷却至 -78℃，并且加入 1,4-二氧杂 -螺 [4.5] 癸烷 -8- 甲酸乙酯（10g, 46.5mmol）在 THF（20ml）中的溶液，在加入过程中保持在低于 -70℃ 的温度。在 -78℃ 搅拌 25 分钟之后，缓慢地加入溴乙腈（3.8ml, 55.8mmol），并且之后将反应混合物升温至 25℃。将混合物倒入冷水（100ml）中并将水层用 EtOAc（5x70ml）萃取。将合并的有机层相继地用 NH₄Cl 饱和水溶液（3x50ml）、H₂O（2x50ml）并且之后用盐水（1x40ml）洗涤、干燥（Na₂SO₄）、过滤并在真空中蒸发。将所获得的粗化合物通过柱色谱在硅胶（22-25% EtOAc/ 己烷）上提纯以给出标题化合物（6g），为浅黄色液体。MS(m/e) : 254.2[MH⁺]

[0163] 步骤 3: 1,4-二氧杂 -10-氮杂 -二螺 [4.2.4.2]十四烷 -9-酮

[0164] 向 8- 氰基甲基 -1,4- 二氧杂 -螺 [4.5] 癸烷 -8- 甲酸乙酯（12g, 47.3mmol）在 NH₃-EtOH 的混合物（200ml, 7 : 93）中的搅拌下的溶液，在氮气氛下在 25℃ 加入阮内 Ni（4.16g, 70.95mmol）。之后将反应混合物在 40℃ 在高压釜中在 400psi H₂ 压力下氢化 16h。在反应完成之后，将混合物通过硅藻土床过滤，并且将滤液在减压下蒸发。将如此获得的粗材料（10g, 38.9mmol）溶解在无水甲苯（100ml）中并向搅拌下的溶液在氮气氛下在 25℃ 加入 Et₃N（10ml, 71.14mmol）。之后将混合物在回流下加热 24h。在反应完成之后，将其冷却至 25℃，将沉淀的白色固体过滤，用己烷（3x50ml）洗涤，在真空下干燥以给出标题化合物（7.3g），为白色固体。MS(m/e) : 212.2[MH⁺]

[0165] 步骤 4: 10-(4-三氟甲基 -苯基)-1,4-二氧杂 -10-氮杂 -二螺 [4.2.4.2]十四烷 -9-酮

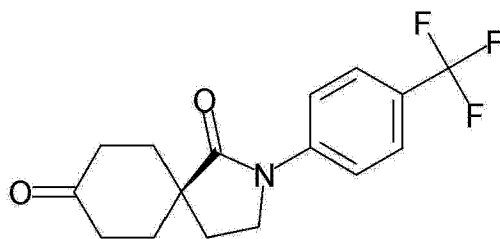
[0166]



[0167] 将 1,4-二氧杂 -10-氮杂 -二螺 [4.2.4.2] 十四烷 -9-酮（4g）在 RT 在氩气氛下溶解在 DMF（189ml）中。之后，加入 1- 溴 -4-（三氟甲基）苯（6.39g），N, N' - 二甲基乙二胺（对称）（3.34g）、碘化亚铜（5.41g）和 K₃PO₄（7.13g）并将混合物在 100℃ 加热 12 小时。将反应混合物冷却至 RT、过滤并加入饱和 NH₄Cl 水溶液。之后将混合物用 AcOEt 萃取两次，将合并的有机层用盐水洗涤，在 Na₂SO₄ 上干燥，过滤并将溶剂在真空中蒸发除去。将粗产物通过快速色谱（硅胶，在 CH₂Cl₂ 中的 0% 至 25% 乙腈的梯度）提纯，以给出标题化合物，为白色结晶固体（4g）。MS(m/e) : 356.146[MH⁺]

[0168] 步骤 5: 2-(4-三氟甲基 -苯基)-2-氮杂 -螺 [4.5]癸烷 -1,8-二酮

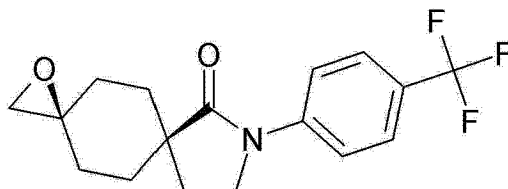
[0169]



[0170] 将 10-(4-三氟甲基-苯基)-1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-9-酮 (6.7g) 溶解在四氢呋喃 (189ml) 中, 加入盐酸水溶液 (2M, 94.3ml), 并将混合物在 RT 搅拌 12 小时。将反应混合物倒入冰/水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥、过滤并将溶剂蒸发以给出标题化合物, 为无色泡沫 (4.9g)。MS(m/e): 311 $[\text{M}^+]$ 。

[0171] 步骤 6: (3 α , 6 α)-8-(4-三氟甲基-苯基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮

[0172]



[0173] 将 2-(4-三氟甲基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮 (4.9g) 和碘化三甲基氧化铈 (5.37g) 溶解在 DMSO (28.8ml) 中。之后, 加入叔丁醇钾 (2.74g) 在 DMSO (28.8ml) 中的溶液并将混合物在 RT 搅拌 12 小时。将反应混合物倒入冰/水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥并过滤。将溶剂蒸发并将残留物通过快速色谱 (硅胶, 在庚烷中 0% 至 50% AcOEt 的梯度) 提纯, 以给出标题化合物, 为白色固体 (3.816g)。MS(m/e): 326.2 $[\text{MH}^+]$ 。

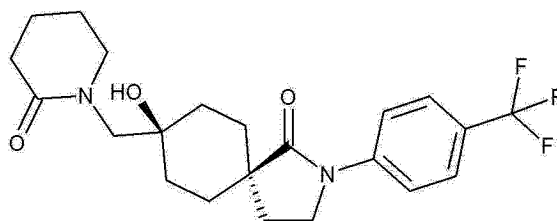
[0174] 步骤 7: (5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(4(三氟甲基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0175] 向 0°C 的氢化钠 (69.7mg) 在 DMF (5.25ml) 中的悬浮液在氩气氛下加入 2-吡咯烷酮 (52.3mg) 并将反应混合物搅拌 10 分钟。加入 (3 α , 6 α)-8-(4-三氟甲基-苯基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮 (200mg, 实施例 1 步骤 6 的产物) 在 DMF (2ml) 中的溶液并且将反应混合物在 110°C 加热 12h。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 洗涤、用盐水洗涤并在 Na_2SO_4 上干燥, 并在真空中浓缩以给出粗残留物, 将其通过快速柱色谱 (硅胶, 庚烷中 0% 至 50% EtOAc 的梯度) 提纯, 以给出标题化合物, 为白色固体 (113mg)。MS(m/e): 411.188 $[\text{MH}^+]$ 。

[0176] 实施例 2

[0177] 8-羟基-8-(2-氧代-哌啶-1-基甲基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0178]

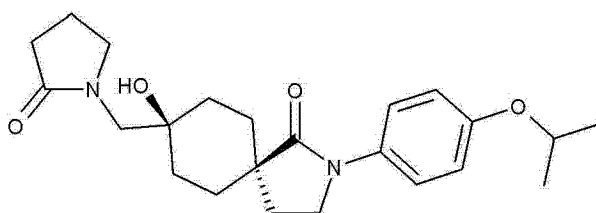


[0179] 与实施例 1 步骤 7 类似地由 (3 α , 6 α)-8-(4-三氟甲基-苯基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮(实施例 1 步骤 6 的产物)和 2-哌啶酮制备标题化合物,为白色固体。MS(m/e):425.204[MH⁺]。

[0180] 实施例 3

[0181] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0182]



[0183] 步骤 1: 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0184] 将环己酮-4-甲酸乙酯(54.8g)溶解在甲苯(120ml)中。之后,将乙二醇(24.8mL)和甲苯-4-磺酸一水合物(612mg)加入至反应混合物。将混合物回流过夜并将水用迪安-斯塔克装置共沸移除。将反应混合物冷却,倒入冰/水中并用 2M 的 NaOH 水溶液碱化至 pH9。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,在 Na₂SO₄上干燥,过滤并将溶剂蒸发。将残留物通过快速色谱(硅胶,庚烷在乙酸乙酯中的梯度)提纯,以给出标题化合物,为浅黄色液体(39.5g)。MS(m/e)=215.3[MH⁺]。

[0185] 步骤 2: 1-(2-甲氧基-乙基)-4-氧代-环己烷甲酸乙酯

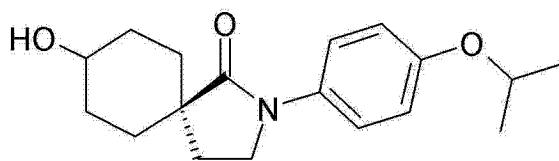
[0186] 将 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(39.5g)在 THF(200ml)中的溶液在 45 分钟的期间在 -5°C(冰/甲醇浴)滴加至二异丙基氨基化锂(THF 中 2M 溶液,184.3mL)在 THF(300ml)中的溶液。在 0°C 继续搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却至 -5°C 并在 30 分钟的期间内滴加 2-溴乙基-甲基醚(34.6ml)。在 RT 继续搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至 0°C 并在 45 分钟的期间内滴加 HCl 水溶液(25%,300ml)至 pH1。在 RT 继续搅拌 2 小时。将反应混合物倒入冰/水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,在 Na₂SO₄上干燥,过滤并将溶剂蒸发。将残留物通过快速色谱(硅胶,庚烷在乙酸乙酯中的梯度)提纯,以给出标题化合物,为黄色液体(25.2g)。MS(EI)=288.0[M⁺]。

[0187] 步骤 3: 4-羟基-1-(2-甲氧基-乙基)-环己烷甲酸乙酯

[0188] 将 1-(2-甲氧基-乙基)-4-氧代-环己烷甲酸乙酯(50g)溶解在 2-丙醇(400ml)中。将混合物冷却至 0°C 并将硼氢化钠(10g)在 20 分钟内分 8 份加入。在 0°C 至 6°C 继续搅拌 2 小时。将反应混合物在用盐水饱和的冰/水与乙酸乙酯之间分配,分层并将水层用 AcOEt 进一步萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在 Na₂SO₄上干燥,过滤并将溶剂蒸去。获得标题化合物,为顺式和反式非对映异构体的混合物(比例:3/1),为黄色油(41.7g),并在不进一步提纯的情况下使用。MS(EI)=230.0[M⁺]。

[0189] 步骤 4: 8-羟基 -2-(4-异丙氧基 -苯基) -2-氮杂 -螺 [4.5] 癸 -1-酮

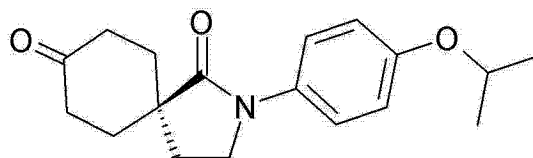
[0190]



[0191] 将 4-异丙氧基 -苯基胺 (11.3g) 加入至 4-羟基 -1-(2-甲氧基 -乙基) -环己烷甲酸乙酯 (11.5g) 在甲苯 (361ml) 中的溶液。将混合物在 RT 搅拌 10 分钟。之后,滴加氯化二甲基铝 (己烷中 0.9M 溶液, 99ml) 并将反应混合物加热至回流 4h。之后将混合物冷却至 0°C, 滴加水 (50ml), 之后滴加 AcOEt (300ml)。将混合物再搅拌 30 分钟, 加入更多的 AcOEt, 之后分层, 将有机层在 MgSO₄ 上干燥, 过滤并将溶剂蒸去。将粗产物与二乙醚 / 庚烷一起研磨以给出标题化合物, 为顺式 / 反式同分异构体的混合物, 棕色固体 (14.3g), 将其直接在下一个步骤中使用。MS(m/e): 304.190[MH⁺]

[0192] 步骤 5: 2-(4-异丙氧基 -苯基) -2-氮杂 -螺 [4.5] 癸烷 -1,8-二酮

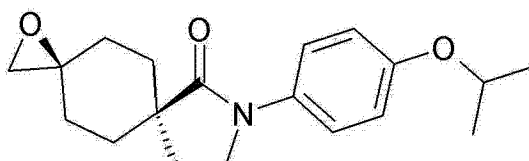
[0193]



[0194] 向 8-羟基 -2-(4-异丙氧基 -苯基) -2-氮杂 -螺 [4.5] 癸 -1-酮 (7g) 和 2,2,6,6-四甲基哌啶 -1-氧基 (721mg) 在二氯甲烷 (250ml) 中的溶液相继加入溴化钾 (549mg) 在水中的溶液 (60ml)、次氯酸钠 (52.8ml)、碳酸氢钠 (5.81g) 并且之后将反应混合物在 RT 搅拌 3 小时。将反应混合物倒入冰 / 水中并且用 CH₂Cl₂ 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤 并将溶剂蒸去。将残留物通过快速色谱 (硅胶, 庚烷中 0% 至 50% 乙酸乙酯的梯度) 提纯, 以给出标题化合物, 为棕色固体 (5g)。MS(m/e): 302.174[MH⁺]

[0195] 步骤 6: (3α, 6α) -8-(4-异丙氧基 -苯基) -1-氧杂 -8-氮杂 -二螺 [2.2.4.2] 十二烷 -7-酮

[0196]



[0197] 将 2-(4-异丙氧基 -苯基) -2-氮杂 -螺 [4.5] 癸 -1,8-二酮 (3g) 和碘化三甲基氧化硫 (3.4g) 溶解在 DMSO (72ml) 中。之后, 加入叔丁醇钾 (1.73g) 在 DMSO (72ml) 中的溶液并且将混合物在 RT 搅拌 12 小时。将反应混合物倒入冰 / 水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥并过滤。将溶剂蒸发并将残留物通过快速色谱 (硅胶, 庚烷中 0% 至 50% 的 AcOEt 的梯度) 提纯, 以给出标题化合物, 为白色固体 (2.06g)。MS(m/e): 316.190[MH⁺]

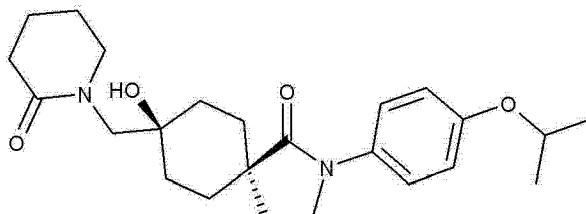
[0198] 步骤 7: (5α, 8α) -8-羟基 -2-(4-异丙氧基苯基) -8-((2-氧代吡咯烷 -1-基) 甲基) -2-氮杂螺 [4.5] 癸 -1-酮

[0199] 与实施例 1 步骤 7 类似地由 (3 α , 6 α)-8-(4-异丙氧基-苯基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮和 2-吡咯烷酮制备标题化合物, 为灰白色固体。MS(m/e): 401.242[MH⁺].

[0200] 实施例 4

[0201] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(4-异丙氧基-苯基)-8-((2-氧代哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0202]

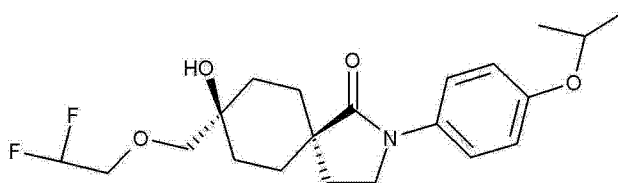


[0203] 与实施例 1 步骤 7 类似地由 (3 α , 6 α)-8-(4-异丙氧基-苯基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮 (实施例 3 步骤 6 的产物) 和 2-哌啶酮制备标题化合物, 为白色固体。MS(m / e): 415.258[MH⁺].

[0204] 实施例 5

[0205] (5 α , 8 α)-8-(2,2-二氟-乙氧基甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基-苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0206]

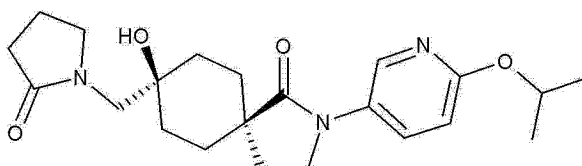


[0207] 与实施例 1 步骤 7 类似地由 (3 α , 6 α)-8-(4-异丙氧基-苯基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮 (实施例 3 步骤 6 的产物) 和 2,2-二氟乙醇制备标题化合物, 为白色固体。MS(m / e): 398.212[MH⁺].

[0208] 实施例 6

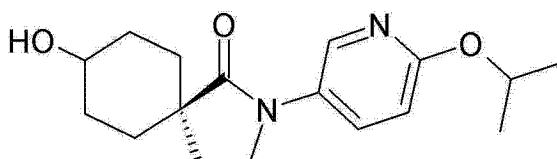
[0209] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-8-((2-氧代-吡咯烷-1-基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0210]



[0211] 步骤 1: 8-羟基-2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

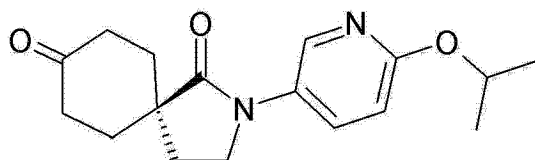
[0212]



[0213] 与实施例 3 步骤 4 类似地, 由 6-异丙氧基-吡啶-3-基胺 (11.4g)、4-羟基-1-(2-甲氧基-乙基)-环己烷甲酸乙酯 (11.5g) 和氯化二甲基铝 (己烷中 0.9M 溶液, 99.9ml) 在甲苯 (360ml) 中获得标题化合物, 为顺式/反式同分异构体的混合物, 浅红色固体 (7.49g)。MS(m/e): 305.2[MH⁺]

[0214] 步骤 2: 2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮

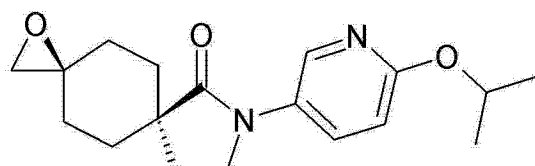
[0215]



[0216] 与实施例 3 步骤 5 类似地, 通过 8-羟基-2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮 (4.5g) 的氧化获得标题化合物 (2.43g), 为黄色无定形固体。MS(m/e): 303.169[MH⁺]

[0217] 步骤 3: (3 α , 6 α)-8-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮

[0218]



[0219] 与实施例 3 步骤 6 类似地, 通过 2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮 (2.5g) 的环氧化获得标题化合物 (0.73g), 为黄色固体。MS(m/e): 317.184[MH⁺]

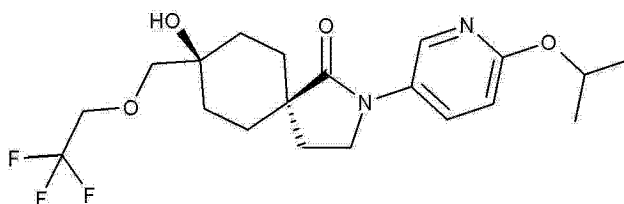
[0220] 步骤 4: (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮

[0221] 与实施例 1 步骤 7 类似地由 (3 α , 6 α)-8-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮和 2-吡咯烷酮制备标题化合物, 为淡黄色固体。MS(m/e): 402.238[MH⁺]

[0222] 实施例 7

[0223] (5 α , 8 α)-8-羟基-2-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-8-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0224]

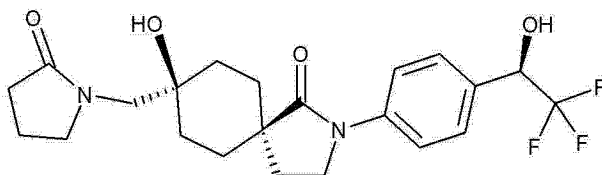


[0225] 与实施例 1 步骤 7 类似地由 (3 α , 6 α)-8-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮, 实施例 6 步骤 3 的产物, 和 2,2,2-三氟乙醇制备标题化合物, 为灰白色固体。MS(m/e): 417.199[MH⁺]

[0226] 实施例 8

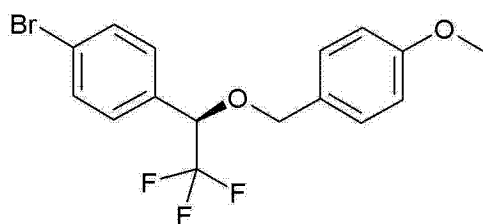
[0227] (5 α ,8 α)-8-羟基-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0228]



[0229] 步骤 1: 4-[(R)-1-(4-溴-苄基)-2,2,2-三氟-乙氧基甲基]-苯酚

[0230]

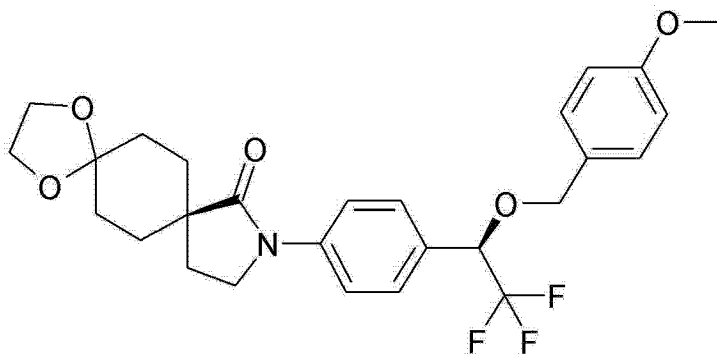


[0231] 将 (R)-1-(4-溴苄基)-2,2,2-三氟乙醇 (3.5g, J. Org. Chem. 2009, 74, 1605-1610 中描述的合成) 在氩气氛下溶解在 THF (50ml) 中, 在 0℃ 加入 NaH (719mg), 之后加入碘化四丁基铵 (507mg), 之后加入 4-甲氧基-苄基溴 (3.04g) 并将混合物在 20℃ 搅拌 3.5h。

[0232] 将反应用水 (15ml) 猝灭, 并且之后加入 1N 的 HCl 水溶液 (15ml) 接着加入 EtOAc (30ml)。分层, 并且将水层用 EtOAc 萃取两次 (每次 30ml)。将合并的水层用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱 (硅胶, 庚烷中 0% 至 25% 乙酸乙酯的梯度) 提纯, 以给出标题化合物, 为白色固体 (4.7g)。¹H-NMR (δ, CDCl₃): 7.55 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.63 (d, 1H, J=11.5Hz), 4.58 (q, 1H, J=4.6Hz), 4.38 (d, 1H, J=11.5Hz), 3.82 (s, 3H)。

[0233] 步骤 2: 10-{4-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-苄基}-1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-9-酮

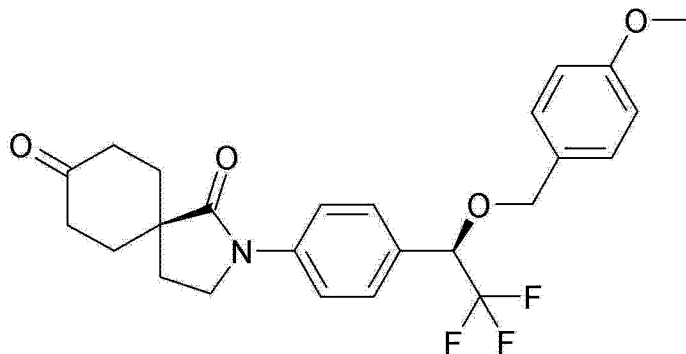
[0234]



[0235] 与实施例 1 步骤 4 类似地由 1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-9-酮 (2.05g) (实施例 1, 步骤 3 中描述的) 和 4-[(R)-1-(4-溴-苄基)-2,2,2-三氟-乙氧基甲基]-苯酚 (4.66g) 制备标题化合物, 为白色固体 (4.9g), 将其直接在下一个步骤中使用。

[0236] 步骤 3: 2-{4-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-苄基}-2-氮杂-螺[4.5]癸-1,8-二酮

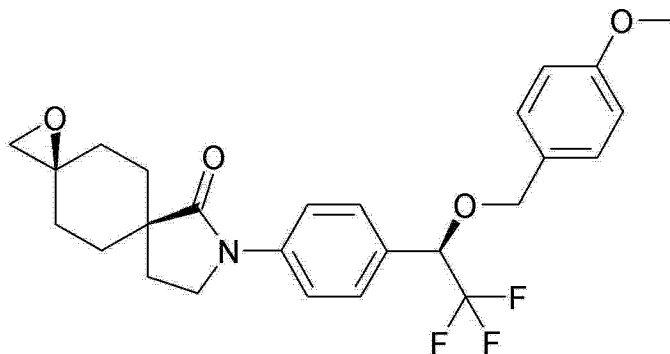
[0237]



[0238] 与实施例 1, 步骤 5 类似地, 由 10-{4-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-苯基}-1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-9-酮 (4.91g) 通过用 2M HCl (58.3ml) 在 THF (68.2ml) 中处理制备标题化合物, 为白色固体。(3.5g)。

[0239] 步骤 4: (3α,6α)-8-{4-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-苯基}-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮

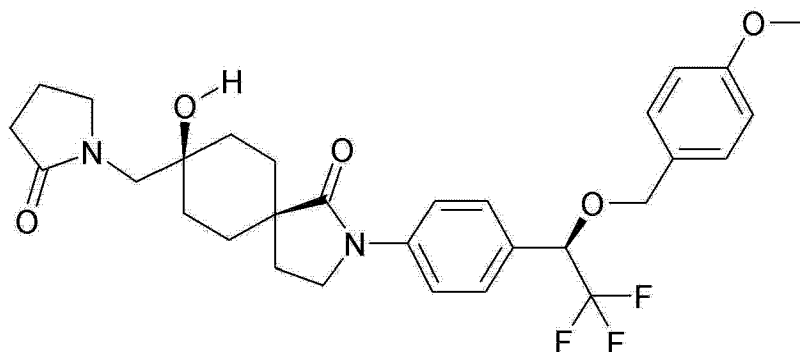
[0240]



[0241] 与实施例 1 步骤 6 类似地, 通过 2-{4-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-苯基}-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮 (2.5g) 的环氧化获得标题化合物 (2g), 为黄色固体。MS(m/e): 476.2[MH⁺].

[0242] 步骤 5: (5α,8α)-8-羟基-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-{4-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-苯基}-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0243]



[0244] 向 (3α,6α)-8-{4-[(R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基]-苯基}-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮 (250mg) 和吡咯烷-2-酮 (58.2mg) 在叔丁基醇 (5ml) 和 THF (2ml) 的混合物中的溶液加入叔丁醇钾 (47.2mg), 并将混合物在

80℃搅拌 12h。将溶剂在真空中移除,将残留物置于 EtOAc 中,之后将其用水、盐水洗涤并在 MgSO_4 上干燥。将溶剂蒸去并将残留物通过快速色谱(硅胶,二氯甲烷中 0%至 5% MeOH 的梯度)提纯,以给出标题化合物,为白色固体 (134mg)。MS(m / e)=561.3 $[\text{MH}^+]$ 。

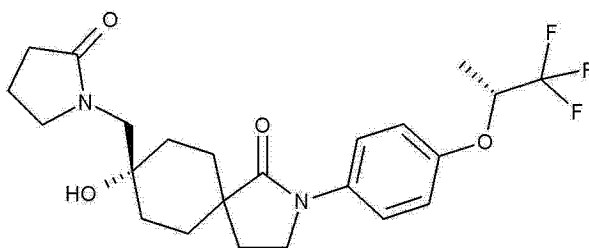
[0245] 步骤 6: (5 α ,8 α)-8-羟基-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0246] 将 (5 α ,8 α)-8-羟基-8-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基-苄基氧基)-乙基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮 (134mg) 溶解在二氯甲烷 (5ml) 中,加入水 (0.25ml) 之后加入 DDQ (163mg) 并且将反应混合物在 RT 搅拌 18h。之后将混合物在 KHCO_3 水溶液与二氯甲烷之间分配,分层并且将有机层用 KHCO_3 水溶液之后用盐水洗涤,在 MgSO_4 上干燥、过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱(硅胶,二氯甲烷中 0%至 5% MeOH 的梯度)提纯,以给出标题化合物,为白色固体 (134mg)。MS(m / e)=441.3 $[\text{MH}^+]$ 。

[0247] 实施例 9

[0248] (5 α ,8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(4-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0249]



[0250] 步骤 1: 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基胺

[0251] 将氢化钠 (55%, 3.22g) 加入至 DMF (20ml) 并且将混合物冷却至 0℃。之后,在 1h 的期间加入 (R)-1,1,1-三氟-2-丙醇 (8.5g) [CAS 17628-73-8] 并且在 0℃继续搅拌 30 分钟。在 1.5h 的期间内加入 1-氟-4-硝基-苯 [CAS350-46-9] (10g) 在 DMF (15mL) 中的溶液,同时将内部温度保持在 5 至 15℃。在加入之后,将混合物升温至 RT 并且继续搅拌另外 12h。将反应混合物酸化并且在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层分离,在 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至干。将残留物溶解在甲醇 (150ml) 中并且加入碳载 Pd (10% Pd, 1g)。之后将混合物在 RT 氢化 12 小时。将催化剂通过过滤移除并将滤液在真空中浓缩以提供粗 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基胺,为深色液体 (14.5g)。MS(m / e): 206.1 $[\text{MH}^+]$ 。

[0252] 步骤 2: 8-羟基-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮 (顺式和反式非对映体的混合物)

[0253] 将 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基胺 (7.57g) 加入至 4-羟基-1-(2-甲氧基-乙基)-环己烷甲酸乙酯 (5.0g, 在实施例 3, 步骤 3 中获得) 在甲苯 (150ml) 中的溶液。将混合物在 RT 搅拌 10 分钟。之后,将氯化二甲基铝 (1M, 在己烷中, 65.1ml) 在 45 分钟的期间内滴加。将反应混合物加热至回流 2h 并且之后在 95℃保持 16h。将混合物冷却,倒入冰 / 水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并将溶剂蒸发。获得标题化合物,为顺式和反式非对映体的混合物,浅棕色固体 (5.79g)。在不进一步提纯的情况下使用该混合物。MS(m / e): 358.3 $[\text{MH}^+]$ 。

[0254] 步骤 3: 2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮

[0255] 向 8-羟基-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1-酮 (5.79g) 和 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基自由基 (TEMPO) (506mg) 在 CH_2Cl_2 (85ml) 中的溶液加入溴化钾 (482mg) 在水 (16mL) 中的溶液。之后,在 10 分钟的期间内滴加次氯酸钠 (13%, 42.5mL), 之后加入碳酸氢钠 (NaHCO_3) (4.08g)。将混合物在 RT 搅拌 1.5h。TLC 显示原材料的残余。将更多的 TEMPO (125mg) 和次氯酸钠溶液 (10mL) 加入至反应混合物并将混合物在 RT 搅拌另外 2h。将反应混合物倒入冰 / 水中并用 CH_2Cl_2 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并将溶剂蒸发。将粗材料通过快速色谱 (硅胶, 庚烷在乙酸乙酯中的梯度) 提纯,以提供标题化合物,为浅棕色固体 (5.47g)。MS(m / e): 356.1 (MH^+)。

[0256] 步骤 4: (3 α , 6 α)-8-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮

[0257] 与实施例 3, 步骤 6 类似地,通过 2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮的环氧化制备标题化合物。MS(m / e): 370.2 (MH^+)。

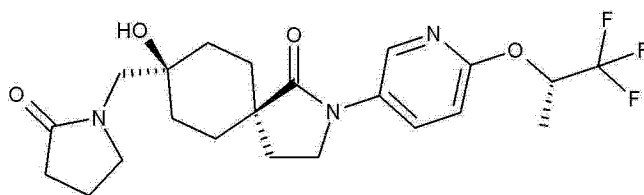
[0258] 步骤 5: (5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(4-((R)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0259] 与实施例 1 步骤 7 类似地,由 (3 α , 6 α)-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮和 2-吡咯烷酮制备标题化合物,为淡黄色固体。MS(m / e): 445.214 (MH^+)。

[0260] 实施例 10

[0261] (5 α , 8 α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0262]



[0263] 步骤 1: 5-硝基-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶

[0264] 在 4 颈烧瓶中,将可商购的 2-氯-5-硝基吡啶 (71.9g) 和 (S)-1,1,1-三氟丙-2-醇 (54.3g) 溶解在 DMF (610ml) 中并且在 16 至 18℃ 的温度 (冰冷却) 加入氢化钠 (20g, 55%)。在加入之后,将混合物搅拌 1 小时。将混合物倒入冰中并且使其水解。将悬浮物在 12 小时的期间内升温至 RT 并且将固体过滤并用另外的水洗涤并且之后用小量的己烷 (50mL) 洗涤。将棕色固体在真空中进一步干燥以提供标题化合物。(81.9g)。 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 9.06 (m, 1H), 8.43 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.87 (m, 1H); 1.54 (m, 3H)。

[0265] 步骤 2: 6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基胺

[0266] 将 5-硝基-2-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶 (81.9g) 和碳载钯 (10% Pd, 0.0065mol 当量) 加入至 MeOH 并且将混合物氢化直至氢的吸收终止。将催化剂通过过滤移除并且将滤液浓缩并且进一步在真空中干燥,以提供标题化合物,为深色油。MS(m /

e) :207.0(MH⁺)。

[0267] 步骤3: 8-羟基-2-[6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0268] 与实施例3, 步骤4类似地, 由6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基胺(23.3g)和4-羟基-1-(2-甲氧基-乙基)-环己烷甲酸乙酯(20g, 实施例3, 步骤3中获得)获得标题化合物, 为棕色油(39.3g)。MS(m/e): 359.3(MH⁺)。

[0269] 步骤4: 2-[6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基]-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮

[0270] 将DMSO(16.3mL)在5分钟的期间内滴加至8-羟基-2-[6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮(39.3g)在二氯甲烷(400mL)中的溶液, 所述溶液在CO₂/丙酮浴中冷却至-78℃。在5分钟之后, 在15分钟的期间内滴加草酰氯(15.6mL)并且在-78℃继续搅拌30分钟。之后, 在15分钟的期间内将三乙胺(42.7mL)滴加至反应混合物并且在5分钟之后, 使混合物升温至20℃并且在RT再搅拌2h。将反应混合物倒入冰/水中并且用2M的HCl水溶液酸化至pH3。将水相用二氯甲烷萃取两次并且将合并的有机层用盐水洗涤, 在Na₂SO₄上干燥并过滤。将溶剂蒸发并将残留物通过快速色谱(硅胶, 己烷中20%至60的AcOEt的梯度)提纯, 以给出标题化合物, 为灰白色固体(23.96g)。MS(m/e): 357.2(MH⁺)。

[0271] 步骤5: (3α,6α)-8-[6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮

[0272] 与实施例3, 步骤6类似地, 由2-[6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基]-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-1,8-二酮制备标题化合物, 为灰白色固体。MS(m/e): 371.3(MH⁺)。

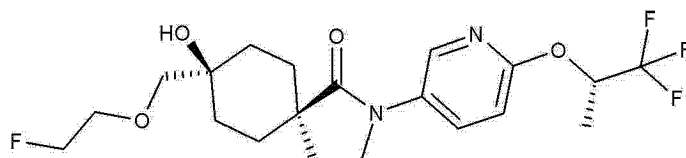
[0273] 步骤6: (5α,8α)-8-羟基-8-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0274] 与实施例1, 步骤7类似地, 由(3α,6α)-8-[6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮和2-吡咯烷酮制备标题化合物, 为灰白色固体。MS(m/e): 445.210(MH⁺)。

[0275] 实施例11

[0276] (5α,8α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(6-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0277]



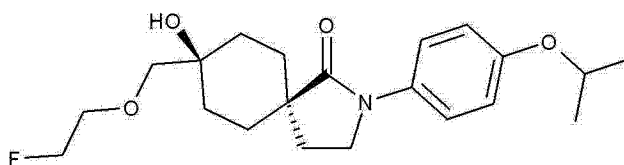
[0278] 与实施例8, 步骤5类似地, 由(3α,6α)-8-[6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮和2-氟乙醇制备标题化合物, 为灰白色固体。MS(m/e): 435.189(MH⁺)。

[0279] 实施例12

[0280] (5α,8α)-8-((2-氟乙氧基)甲基)-8-羟基-2-(4-异丙氧基苯基)-2-氮杂螺

[4.5] 癸 -1-酮

[0281]



[0282] 与实施例 8, 步骤 5 类似地, 由 (3 α , 6 α)-8-(4-异丙氧基-苯基)-1-氧杂-8-氮杂-二螺[2.2.4.2]十二烷-7-酮(实施例 3 步骤 6 中制备)和 2-氟乙醇制备标题化合物, 为棕色固体。MS(m/e): 380.224[MH⁺]。

[0283] 实施例 A

[0284] 可以以本身已知的方式将式 (I) 化合物用作用于制备具有下列组成的片剂的活性成分:

[0285]

	<u>每片</u>
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	<u>20 mg</u>

[0286]

425 mg

[0287] 实施例 B

[0288] 可以以本身已知的方式将式 (I) 化合物用作用于制备具有下列组成的胶囊的活性成分:

[0289]

	<u>每个胶囊</u>
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg。