



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103415506 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201280012084. X

A61P 3/00(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 03. 13

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 1/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

11158386. 0 2011. 03. 16 EP

(56) 对比文件

US 2011257212 A1, 2011. 10. 20, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 06

CN 102858743 A, 2013. 01. 02, 权利要求 22、  
说明书第 44-45 页、第 52-54 页、第 56 页、第 65 页、  
第 69-74 页、第 94 页及第 142 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/054307 2012. 03. 13

CN 101432265 A, 2009. 05. 13, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/123432 EN 2012. 09. 20

审查员 张恒君

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(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)

A61K 31/402(2006. 01)

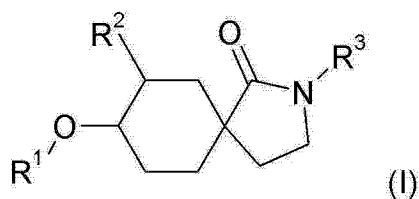
权利要求书4页 说明书26页

(54) 发明名称

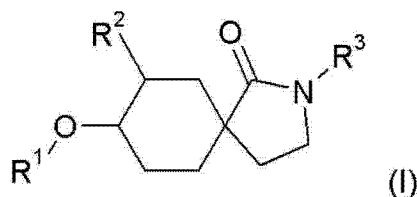
作为用于治疗糖尿病的 HSL 抑制剂的仲-羟  
基环己基衍生物

(57) 摘要

本发明提供具有通式 (I) 的新化合物,  
其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如本文所定义, 以及包含所  
述化合物的组合物。还公开了所述化合物  
作为激素敏感脂酶 (HSL) 的抑制剂的用途,  
用于疾病如糖尿病和代谢综合征的治疗。



## 1. 式 (I) 的化合物



其中

R<sup>1</sup>是氢或 C<sub>1-7</sub>烷基；

R<sup>2</sup>是 C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基或卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基；

R<sup>3</sup>是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基：卤素、卤代 C<sub>1-7</sub>烷基、羟基、羟基 C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基、C<sub>1-7</sub>烷氧基 C<sub>1-7</sub>烷基、卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基、羟基卤代 C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基卤代 C<sub>1-7</sub>烷基和苄基氧基卤代 C<sub>1-7</sub>烷基；

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是 C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-7</sub>烷基或卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是 C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基或卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或三氟乙氧基。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是 C<sub>1-7</sub>烷基或卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是甲基、乙基、正丙基、异丙基或三氟乙氧基。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是 C<sub>1-7</sub>烷基。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是甲基、乙基、正丙基或异丙基。

10. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是异丙基。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>2</sup>是三氟乙氧基。

13. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>3</sup>是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基：卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基、羟基卤代 C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>1-7</sub>烷氧基卤代 C<sub>1-7</sub>烷基和苄基氧基卤代 C<sub>1-7</sub>烷基。

14. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>3</sup>是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基：三氟甲氧基、三氟乙氧基、2,2,2-三氟-1-羟乙基、2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基和 1-苄基氧基-2,2,2-三氟乙基。

15. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>3</sup>是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基：卤代 C<sub>1-7</sub>烷氧基和 C<sub>1-7</sub>烷氧基卤代 C<sub>1-7</sub>烷基。

16. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sup>3</sup>是被一个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基：三氟甲氧基、三氟乙氧基和 2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基。

17. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中  $R^3$  是被一个卤代  $C_{1-7}$  烷氧基取代的苯基。

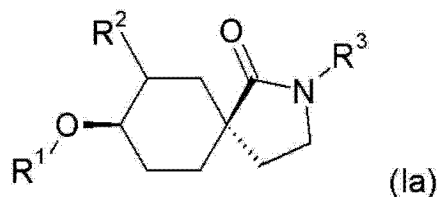
18. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中  $R^3$  是 4- 三氟甲氧基苯基或 4- 三氟乙氧基苯基。

19. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中  $R^3$  是被一个  $C_{1-7}$  烷氧基卤代  $C_{1-7}$  烷基取代的苯基。

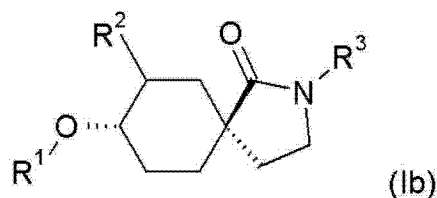
20. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中  $R^3$  是被一个 2,2,2- 三氟 -1- 甲氧基乙基取代的苯基。

21. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中  $R^1$  是氢。

22. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 所述化合物为式 (Ia) 的化合物,



23. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 所述化合物为式 (Ib) 的化合物,



24. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 所述化合物选自:

外消旋 -(5S, 7R, 8R) -8- 羟基 -7- 丙基 -2-(4- 三氟甲氧基 - 苯基) -2- 氮杂 - 螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

外消旋 -(5S, 7S, 8R) -8- 羟基 -7- 异丙基 -2-(4-( 三氟甲氧基 ) 苯基) -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

外消旋 -(5R, 7R, 8R) -8- 羟基 -7- 异丙氧基 -2-(4-( 三氟甲氧基 ) 苯基) -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

外消旋 -(5R, 7R, 8R) -7- 乙氧基 -8- 羟基 -2-(4-( 三氟甲氧基 ) 苯基) -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

外消旋 -(5R, 7R, 8R) -8- 羟基 -7-(2,2,2- 三氟乙氧基) -2-(4-( 三氟甲氧基 ) 苯基) -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

(5R, 7R, 8R) -8- 羟基 -7-(2,2,2- 三氟乙氧基) -2-(4- 三氟甲氧基 - 苯基) -2- 氮杂 - 螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

(5S, 7S, 8S) -8- 羟基 -7-(2,2,2- 三氟乙氧基) -2-(4- 三氟甲氧基 - 苯基) -2- 氮杂 - 螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

外消旋 -(5R, 7R, 8R) -8- 羟基 -7- 甲氧基 -2-(4-( 三氟甲氧基 ) 苯基) -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

外消旋 -(5R, 7R, 8R) -8- 羟基 -7- 丙氧基 -2-(4-( 三氟甲氧基 ) 苯基) -2- 氮杂螺 [4.5] 癸 -1- 酮;

外消旋 -(5S, 7R, 8R) -8- 羟基 -7- 丙基 -2-[4-(2,2,2- 三氟 - 乙氧基) - 苯基] -2- 氮

杂-螺[4.5]癸-1-酮；

外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

外消旋-(5R,7R,8R)-7-乙氧基-8-羟基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-2-(4-((R)-1-(苄基氧基)-2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

和其药用盐。

25. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,所述化合物选自：

外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

(5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

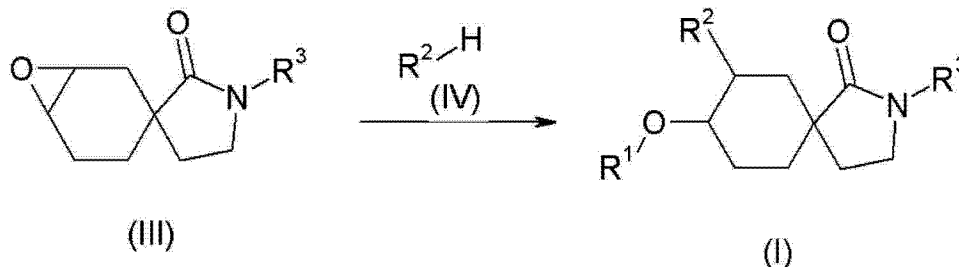
外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

(5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

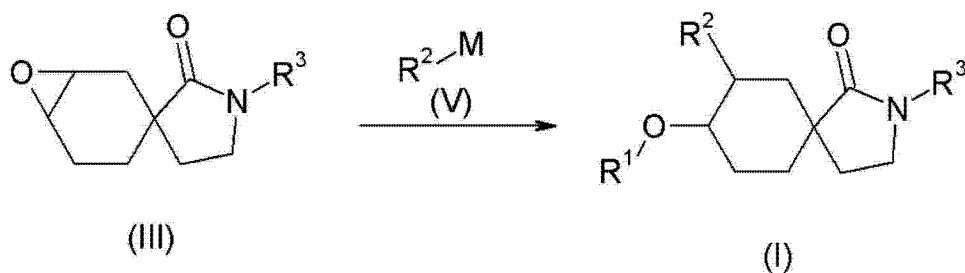
和其药用盐。

26. 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：

b) 在式 (IV) 的化合物的存在下,式 (III) 的化合物的反应；

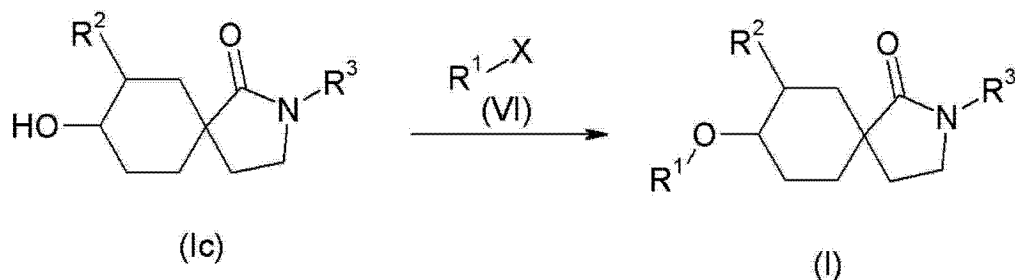


c) 在式 (V) 的化合物的存在下,式 (III) 的化合物的反应；



或

d) 在式 (VI) 的化合物的存在下, 式 (Ic) 的化合物的反应:



其中, 在步骤 b) 中  $R^1$  是氢且  $R^2$  是  $C_{1-7}$  烷氧基或卤代  $C_{1-7}$  烷氧基, 在步骤 c) 中  $R^1$  是氢且  $R^2$  是  $C_{1-7}$  烷基、 $C_{1-7}$  烷氧基  $C_{1-7}$  烷基或卤代  $C_{1-7}$  烷基, 在步骤 d) 中  $R^1$  是  $C_{1-7}$  烷基且  $R^2$  如在权利要求 1 中所定义,  $R^3$  如在权利要求 1 所定义, M 是  $MgCl$ 、 $MgBr$  或  $Li$ , X 是卤素、甲磺酸根或甲苯磺酸根。

27. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物和治疗惰性载体。

28. 根据权利要求 1 至 25 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、心血管疾病、心肌功能障碍或炎症。

29. 根据权利要求 28 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。

30. 根据权利要求 28 或 29 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。

31. 根据权利要求 28 或 29 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。

32. 根据权利要求 28 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疾病、心肌功能障碍或炎症。

33. 根据权利要求 28 或 32 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病。

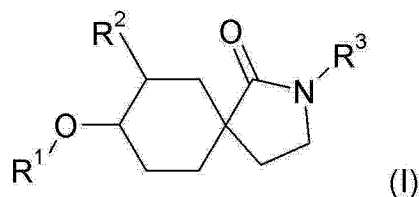
34. 根据权利要求 28 或 32 所述的用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防非酒精性脂肪肝炎。

## 作为用于治疗糖尿病的 HSL 抑制剂的仲 - 羟基环己基衍生物

[0001] 本发明涉及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、心血管疾病、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] 本发明提供式(I)的新化合物

[0003]



[0004] 其中

[0005]  $R^1$ 是氢、烷基或环烷基;

[0006]  $R^2$ 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷氧基、环烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷氧基烷基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基、卤代环烷氧基或卤代环烷氧基烷基;

[0007]  $R^3$ 是苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基,或者,

[0008] 其中苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代:烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、烷氧基卤代烷基和苄基氧基卤代烷基;

[0009] 或其药用盐。

[0010] 白脂肪组织(WAT)的主要生理作用是在其他组织需要能量时提供能量。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中对于甘油三酯的激素调节水解起作用的最重要的酶是激素敏感脂酶(HSL)。

[0011] 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检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,其进一步加剧了胰岛素抗性,这归因于甘油三酯在除了WAT以外的组织如肝、胰和肌肉中的累积。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 $\beta$ -细胞功能。

[0012] 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 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。

[0013] 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、心血管疾病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝疾病或非酒精性脂肪肝炎的治疗或预防方面的用途, 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、心血管疾病、心肌功能障碍、炎症、非酒精性脂肪肝疾病或非酒精性脂肪肝炎用药物的用途。

[0014] 术语“烷氧基”表示式  $-O-R'$  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。具体的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

[0015] 术语“烷氧基烷基”表示烷基, 其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被烷氧基代替。典型的烷氧基烷基包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基和乙氧基丙基。具体的烷氧基烷基包括甲氧基甲基和甲氧基乙基。

[0016] 术语“烷氧基卤代烷基”表示烷基, 其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被烷氧基代替并且其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被卤素代替。烷氧基卤代烷基的实例包括甲氧基三氟乙基或甲氧基三氟丙基。具体的烷氧基卤代烷基是 2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基。

[0017] 术语“烷基”表示 1 至 12 个碳原子的、尤其是 1 至 7 个碳原子的、更特别地 1 至 4 个碳原子的一价的直链或支链的饱和烃基团, 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。具体的烷基包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。更特别的烷基是异丙基。

[0018] 术语“烷基环烷基”表示环烷基, 其中所述环烷基的氢原子中的至少一个被烷基代替。烷基环烷基的实例包括甲基-环丙基、二甲基-环丙基、甲基-环丁基、二甲基-环丁基、甲基-环戊基、二甲基-环戊基、甲基-环己基和二甲基-环己基。特别的烷基环烷基包括甲基-环丙基和二甲基-环丙基。

[0019] 术语“烷基环烷基烷基”表示烷基, 其中所述烷基的氢原子中的至少一个被烷基环烷基代替。烷基环烷基烷基的实例包括甲基-环丙基甲基、二甲基-环丙基甲基、甲基-环丙基乙基、二甲基-环丙基乙基、甲基-环丁基甲基、二甲基-环丁基甲基、甲基-环丁基乙基、二甲基-环丁基乙基、甲基-环戊基甲基、二甲基-环戊基甲基、甲基-环戊基乙基、二甲基-环戊基乙基、甲基-环己基甲基、二甲基-环己基甲基、甲基-环己基乙基、二甲基-环己基乙基、甲基-环庚基甲基、二甲基-环庚基甲基、甲基-环庚基乙基、二甲基-环庚基乙基、甲基-环辛基甲基、二甲基-环辛基甲基、甲基-环辛基乙基和二甲基-环辛基乙基。

[0020] 术语“苄基氧基卤代烷基”表示烷基, 其中所述烷基的一个氢原子已经被苄基氧基代替并且其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被卤素代替。苄基氧基卤代烷基的实例包括苄基氧基三氟乙基或苄基氧基三氟丙基。具体的苄基氧基卤代烷基是 2,2,2-三

氟-1-苄基氧基乙基。

[0021] 术语“环烷氧基”表示式  $-O-R'$  的基团,其中  $R'$  是环烷基。环烷氧基的实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基。特别的环烷氧基是环丙氧基。

[0022] 术语“环烷氧基烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被环烷氧基代替。环烷氧基烷基的实例包括环丙氧基甲基、环丙氧基乙基、环丁氧基甲基、环丁氧基乙基、环戊氧基甲基、环戊氧基乙基、环己氧基甲基、环己氧基乙基、环庚氧基甲基、环庚氧基乙基、环辛氧基甲基和环辛氧基乙基。

[0023] 术语“环烷基”表示 3 至 10 个环碳原子的一价的饱和的单环或双环烃基,特别是 3 至 8 个环碳原子的一价的饱和的单环烃基。双环表示由具有两个共用碳原子的两个饱和碳环构成。特别的环烷基是单环的。单环环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。双环环烷基的实例是双环 [2.2.1] 庚基或双环 [2.2.2] 辛基。特别的单环环烷基是环丙基。

[0024] 术语“环烷基烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个被环烷基代替。环烷基烷基的实例包括环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基丙基和环戊基丁基。

[0025] 术语“卤代烷氧基”表示烷氧基,其中所述烷氧基的氢原子中的至少一个被相同或不同的卤素原子代替。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。具体的卤代烷氧基是三氟甲氧基和三氟乙氧基。更具体的卤代烷氧基是三氟甲氧基和 2,2,2-三氟乙氧基。

[0026] 术语“卤代烷氧基烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被卤代烷氧基代替。卤代烷氧基烷基的实例包括氟甲氧基甲基、二氟甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、氟乙氧基甲基、二氟乙氧基甲基、三氟乙氧基甲基、氟甲氧基乙基、二氟甲氧基乙基、三氟甲氧基乙基、氟乙氧基乙基、二氟乙氧基乙基、三氟乙氧基乙基、氟甲氧基丙基、二氟甲氧基丙基、三氟甲氧基丙基、氟乙氧基丙基、二氟乙氧基丙基和三氟乙氧基丙基。

[0027] 术语“卤代烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替。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。具体的卤代烷基是三氟甲基和三氟乙基。

[0028] 术语“卤代环烷氧基”表示环烷氧基,其中所述环烷氧基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子尤其是氟原子代替。卤代环烷氧基的实例包括氟环丙氧基、二氟环丙氧基、氟环丁氧基和二氟环丁氧基。

[0029] 术语“卤代环烷氧基烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被卤代环烷氧基代替。卤代环烷氧基烷基的实例包括氟环丙氧基甲基、二氟环丙氧基甲基、氟环丙氧基乙基、二氟环丙氧基乙基、氟环丁氧基甲基、二氟环丁氧基甲基、氟环丁氧基乙基和二氟环丁氧基乙基。

[0030] 术语“卤代环烷基”表示环烷基,其中所述环烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子,特别是氟原子代替。卤代环烷基的实例包括氟环丙基、二氟环丙基、氟环丁基和二氟环丁基。

[0031] 术语“卤代环烷基烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被卤代环烷基代替。卤代环烷基烷基包括氟代环丙基甲基、二氟代环丙基甲基、氟代环丙基乙



基、二氟代环丙基乙基、氟代环丁基甲基、二氟代环丁基甲基、氟代环丁基乙基和二氟代环丁基乙基。

[0032] 本文中,术语“卤素”和“卤代”可交替使用,并且表示氟、氯、溴或碘。具体的卤素是氯和氟。更具体的卤素是氟。

[0033] 术语“羟基”表示 -OH 基团。

[0034] 术语“羟基卤代烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被羟基代替并且其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被卤素代替。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。具体的羟基卤代烷基是 2,2,2-三氟-1-羟基乙基。

[0035] 术语“羟基烷基”表示烷基,其中所述烷基的氢原子中的至少一个已经被羟基取代。羟基烷基的实例包括羟甲基、羟乙基、羟基丙基、羟甲基丙基和二羟基丙基。

[0036] 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,它们不会在生物学或其他方面不适宜。所述盐由以下酸形成:无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,特别是盐酸,以及有机酸诸如乙酸、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。来源于无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐等。来源于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,诸如异丙胺,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、聚亚氨树脂等。具体的式 (I) 化合物的药用盐是盐酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐。

[0037] “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。这些化合物的实例包括生理学上可接受的和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属于本发明的范围内。

[0038] 术语“保护基”(PG)表示这样的基团:所述基团选择性地阻断多官能化合物中的一个反应性位置,使得化学反应可以选择性地在另一个在通常在合成化学中与它相关联的意义上的未被保护的反应性位置进行。可以在适当的点,除去保护基。典型的保护基是氨基-保护基、羧基-保护基或羟基-保护基。具体的保护基是叔丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基羰基(Cbz)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)。更具体的保护基是叔丁氧基羰基(Boc)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特别的保护基是苄基(Bn)。

[0039] 式 (I) 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,如例如外消旋体,光学纯非对映异构体,非对映异构体混合物,非对映异构体的外消旋体或非对映异构体的外消旋体的混合物。

[0040] 根据 Cahn-Ingold-Prelog Convention,不对称碳原子可以具有“R”或“S”构型。

[0041] 此外,本发明的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物及其药用盐或酯,尤其是如本文所述的根据式 (I) 的化合物及其药用盐,更尤其是如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0042] 本发明的进一步的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、环烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基。

[0043] 本发明的特别的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基。

[0044] 在本发明的进一步的一个实施方案中的是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是烷基、烷氧基或卤代烷氧基。

[0045] 本发明的另一个进一步的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基。

[0046] 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  $R^2$  是甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或三氟乙氧基。

[0047] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是烷基或卤代烷氧基。

[0048] 本发明的一个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  $R^2$  是甲基、乙基、正丙基、异丙基或三氟乙氧基。

[0049] 本发明的一个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  $R^2$  是烷基。

[0050] 此外, 本发明的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0051] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^2$  是异丙基。

[0052] 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  $R^2$  是卤代烷氧基。

[0053] 本发明的一个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  $R^2$  是三氟乙氧基。

[0054] 本发明的一个特别的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是苯基或被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基: 烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、烷氧基卤代烷基和苄基氧基卤代烷基。

[0055] 此外, 本发明的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基: 烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、烷氧基卤代烷基和苄基氧基卤代烷基。

[0056] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基: 卤代烷氧基、羟基卤代烷基、烷氧基卤代烷基和苄基氧基卤代烷基。

[0057] 此外, 本发明的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基: 三氟甲氧基、三氟乙氧基、2,2,2-三氟-1-羟乙基、2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基和 1-苄基氧基-2,2,2-三氟乙基。

[0058] 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  $R^3$  是被一至三个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基: 卤代烷氧基和烷氧基卤代烷基。

[0059] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是被一个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基: 三氟甲氧基、三氟乙氧基和 2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基。

[0060] 此外, 本发明的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是被一个卤代烷氧基取代的苯基。

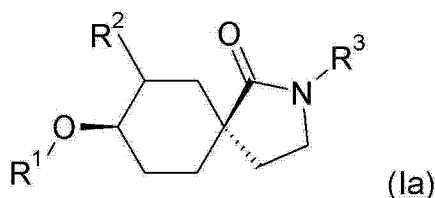
[0061] 此外, 本发明的一个实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是 4-三氟甲氧基苯基或 4-三氟乙氧基苯基。

[0062] 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  $R^3$  是被一个烷氧基卤代烷基取代的苯基。

[0063] 本发明的一个特别的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^3$  是被一个 2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基取代的苯基。

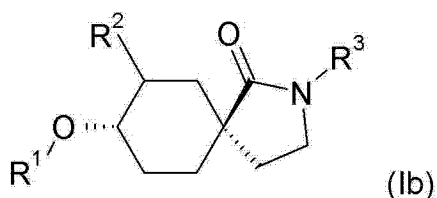
[0064] 本发明的一个更特别的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其中  $R^1$  是氢。

[0065] 本发明的进一步的一个实施方案是式 (Ia) 的如本文所述的根据式 (I) 的化合物,  
[0066]



[0067] 本发明的进一步的一个实施方案还是式 (Ib) 的如本文所述的根据式 (I) 的化合物,

[0068]



[0069] 如本文所述的式 (I) 的化合物的具体的实例选自:

[0070] 外消旋-(5S,7R,8R)-8-羟基-7-丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮;

[0071] 外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮;

[0072] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮;

[0073] 外消旋-(5R,7R,8R)-7-乙氧基-8-羟基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮;

[0074] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮;

[0075] (5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮;

[0076] (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

[0077] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-甲氧基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0078] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-丙氧基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0079] 外消旋-(5S,7R,8R)-8-羟基-7-丙基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

[0080] 外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

[0081] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

[0082] 外消旋-(5R,7R,8R)-7-乙氧基-8-羟基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0083] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0084] (5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0085] (5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0086] (5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-2-(4-((R)-1-(苄基氧基)-2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0087] (5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0088] 和其药用盐。

[0089] 如本文所述的式(I)化合物的更具体的实例选自：

[0090] 外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0091] (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

[0092] 外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮；

[0093] (5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮；

[0094] 和其药用盐。

[0095] 用于制备如本文所述的式(I)化合物的方法是本发明的一个目的。

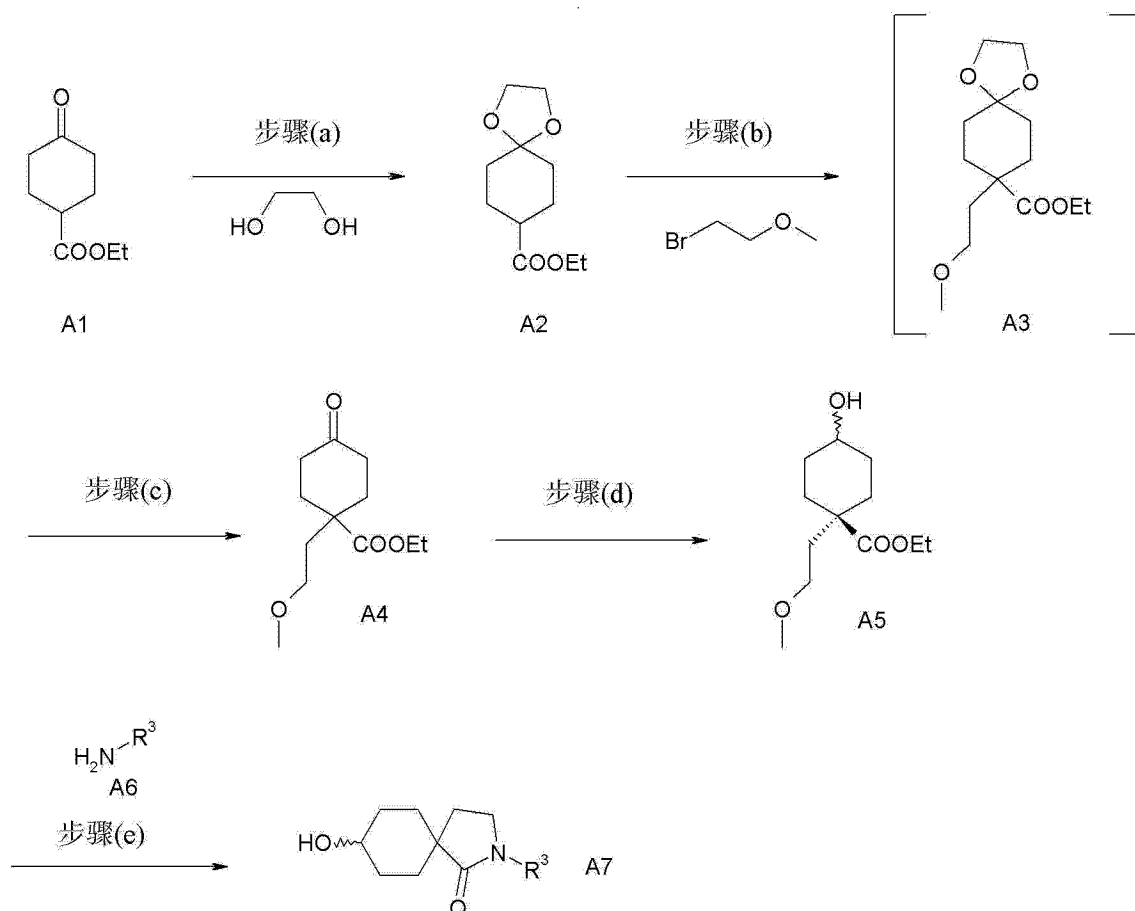
[0096] 本发明的式(I)化合物的制备可以以顺序的或汇集的合成路线进行。本发明的合成显示在以下通用方案中。进行反应和所得产物的纯化所需的技术是本领域技术人员已知的。在反应过程中产生对映体或非对映异构体的混合物的情况下,可以通过本文描述的方

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体或非对映异构体。以下方法描述中使用的取代基和标志具有本文给出的含义。用适当的立体描述符表示在双环和三环主链结构上的相对构型；如果化合物是作为外消旋混合物得到的，用描述符“外消旋”与名称相连接来表示它。

[0097] 方案 1 概述了本文所述的方法中所用的一些关键中间产物的合成。

[0098]

### 方案 1



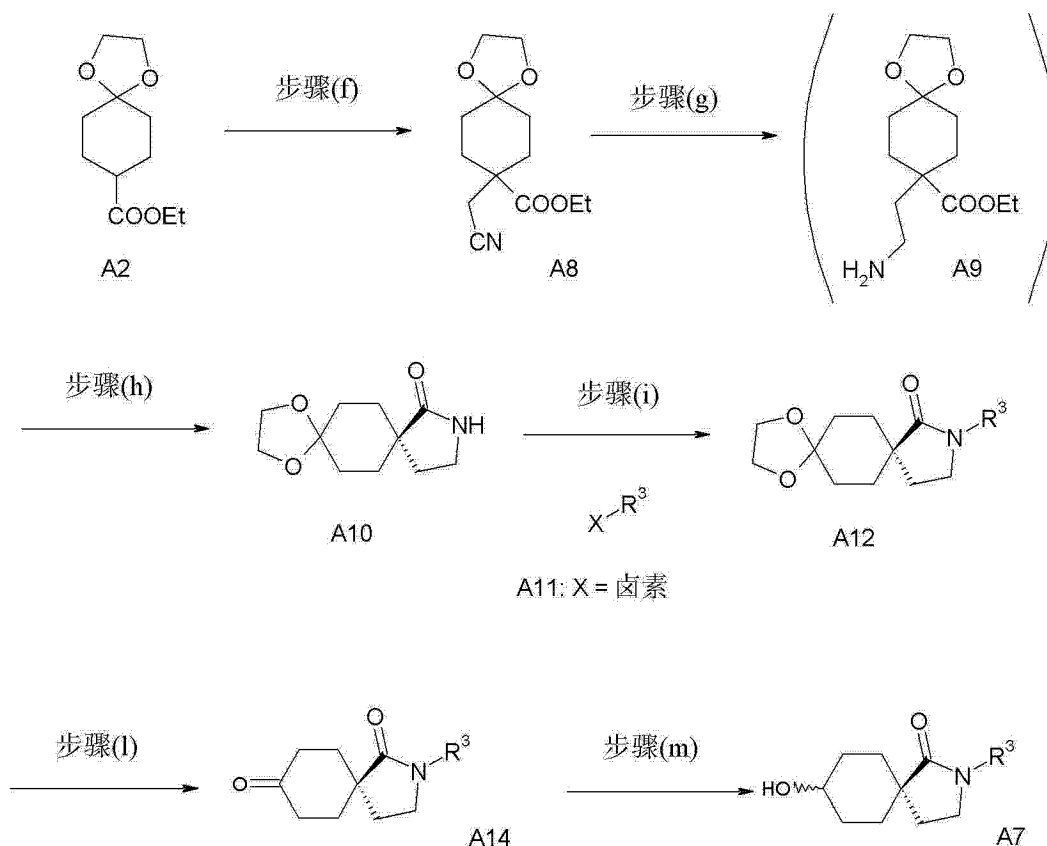
[0099] 可以根据在文献中公知的方法，将可商购的酮 A1 例如作为缩酮保护（步骤 (a)），以得到化合物 A2。随后，通过用合适的碱如二异丙基氨基锂、六甲基二硅氮烷锂或钠、叔丁基钾等在适当的溶剂如 THF、DMF、二乙醚等中处理将缩酮 A2 在适当的位置烷基化，随后加入适当的亲电子试剂 1-溴-2-甲氧基乙烷，以得到化合物 A3（步骤 (b)）。在反应步骤 (b) 的后处理期间，如果需要可以分离 A3，或者可以除去缩酮基团（步骤 (c)）。用强的无机酸如  $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HBr}$  等的水溶液，在  $-15^\circ\text{C}$  至  $100^\circ\text{C}$  范围内的各种温度，处理粗制 A3，直至缩酮保护基的水解完成（步骤 (c)），得到化合物 A4。由中间产物 A4 出发，可以经由在适当的溶剂如  $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$ 、THF、二乙醚等中，在  $-78^\circ\text{C}$  至回流温度范围内的各种温度下，用各种还原剂如例如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{SMEAH}$ 、三仲丁基硼氢化锂 (L-selectride) 或类似物将羰基还原（步骤 (d)），制备顺式和反式醇 A5 的混合物。

[0100] 可以如在方案 2，步骤 (e) 中概述的，通过在合适的溶剂如甲苯、苯、氯仿、二噁

烷等中,在 0 至 150 °C 范围内的温度下,用适当的式 A6 的化合物和适当的路易斯酸如  $(\text{CH}_3)_2\text{AlCl}$  处理 A5,实现 2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮主链的后续形成,以提供式 A7 的关键中间产物。

[0101]

### 方案 2



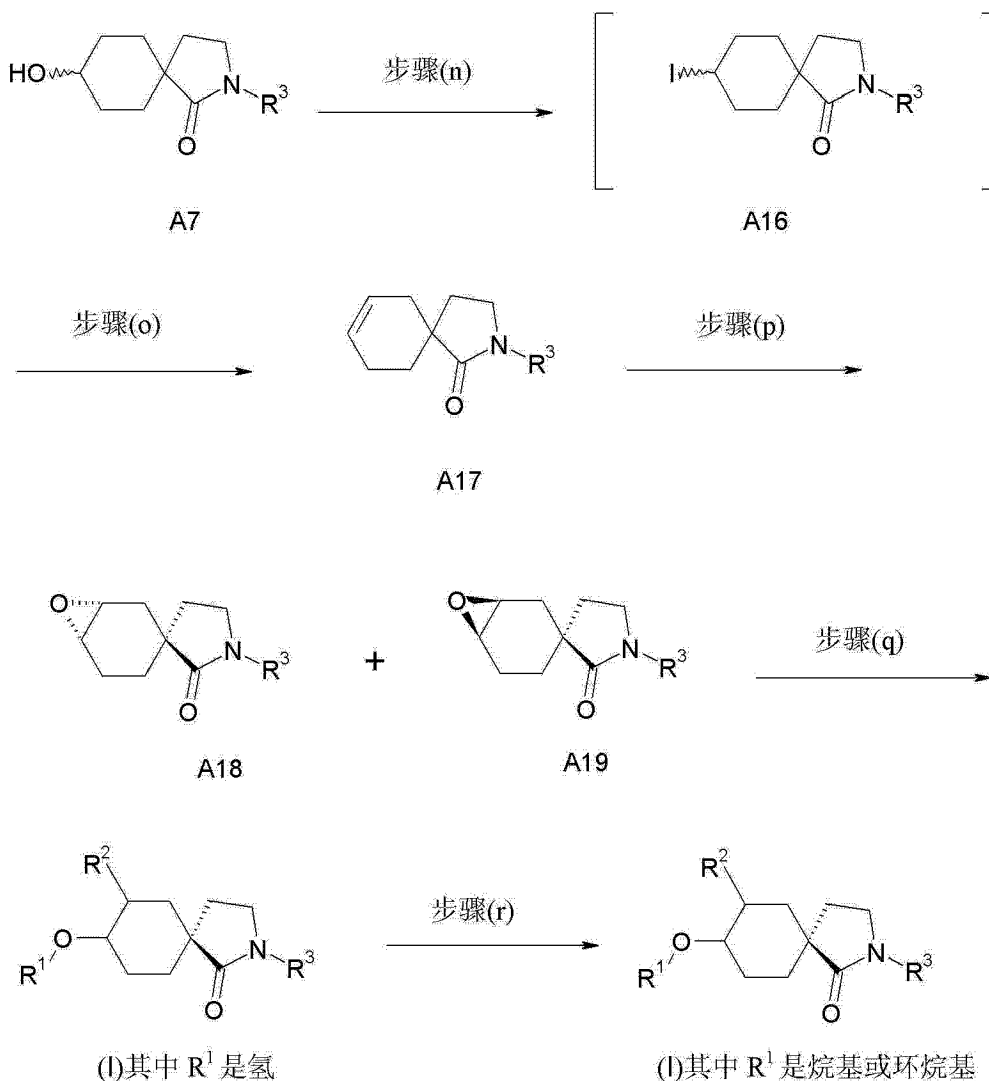
[0102] 在方案 2 中,概述了一种提供中间产物 A7 的替代路线。在这种情况下,在合适的碱如 LDA、LiHMDS、NaH 等的存在下,在适当的溶剂如 THF、醚或类似物中,用合适的  $\alpha$ -卤代乙腈将被保护的起始材料 A2 烷基化,以提供腈 A8 (步骤 (f))。为了获得到达内酰胺 A10 的途径,例如通过在合适的催化剂如  $\text{PtO}_2$  等的存在下催化氢化,将腈基团还原为伯胺 (中间产物 A9) (步骤 (g))。可能需要合适的添加剂如酸或碱,以阻止在这一特殊反应步骤中的不想要的副反应。取决于反应步骤 (g) 中的后处理条件,可以不需要分离出中间产物 A9,因为向内酰胺 A10 的环化 (步骤 (h)) 可以容易地发生。如果 A9 的环化通过例如强酸的存在而受到阻碍,那么为了在室温或利用加热具体地执行步骤 (h),用碱使胺基游离是适当的。用中间产物 A10,可以向内酰胺氮引入多种  $\text{R}^3$  基团 (步骤 (i))。利用与中间产物 A11 的铜-或钯-催化的偶联反应,这种转化是可能的,从而提供了中间产物 A12。这种转化的实例是经典的 Goldberg 反应 (关于此方法参见例如 Buchwald 等, JACS2002, 124, 第 7421 页)。使用适当的中间产物 A11 的合适的条件包括,例如:在溶剂如 DMF 中, CuI 和,例如, N, N'-二甲基乙二胺作为配体且  $\text{K}_3\text{PO}_4$  作为碱,或者,在溶剂如甲苯中,乙酸钯 (II) 作为催化剂和,例如,双 (二苯基膦基)-二茂铁 (DPPF) 作为配体,叔丁醇钠作为碱。

[0103] 可以通过酸水解,将中间产物 A12 转化为酮 A14;例如,通过用无机酸如 HCl、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  等的水溶液处理 (步骤 (l))。可以如前文对于中间产物 A4 所述,实现 A14 的酮羰基的后

续还原,从而再次提供顺式和反式醇 A7 的混合物(步骤(m))。可以在适当的溶剂如 MeOH、EtOH、THF、二乙醚等中,并在  $-78^{\circ}\text{C}$  至回流温度范围内的各种温度下,用各种还原剂如例如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、SMEA、三仲丁基硼氢化锂或类似物,进行此步骤。

[0104]

### 方案 3



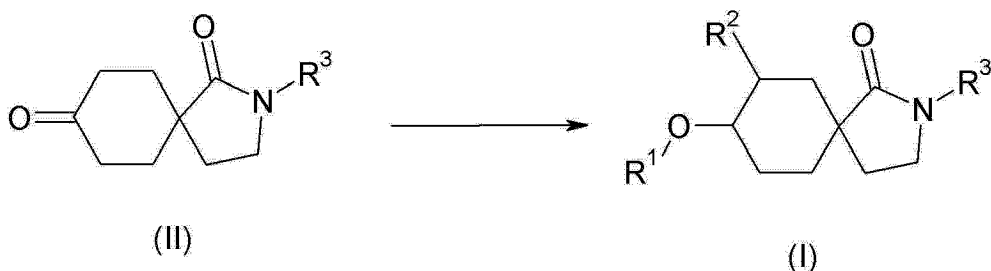
[0105] 可以例如通过用碘和三苯基膦的混合物,在合适的溶剂如二氯甲烷(DCM)、氯仿等中处理原材料 A7,实现对醇中间产物 A7 的后续碘化(步骤(n)),以提供式 A16 的化合物,如果需要,可以将其分离出来。在一定的条件下,所述转化直接向不饱和中间产物 A17 或者 A16 和 A17 的混合物进行。如果分离出了 A16,可以通过用有机碱如三乙胺、DBU、DMAP 等,在合适的溶剂如 THF、醚、DCM 等中,在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  范围内的各种温度下,处理 A16,从而实现碘的完全消除(步骤(o))。用 m-CPBA 在合适的溶剂如 DCM 等中对 A17 进行后续处理(步骤(p)),分别提供顺式和反式环氧化物 A18 和 A19。可以使用本领域技术人员公知的分离技术,将顺式-和反式-环氧化物分离出。随后,用适宜的亲核试剂处理适当的环氧化物(A18 或 A19),以提供式(I)的化合物。对于步骤(q),如果  $\text{R}^2$  是烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷氧基烷基、环烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基烷基、卤

代环烷基、卤代环烷基烷基或卤代环烷氧基烷基,则可以在合适的添加剂如铜的存在下,在各种溶剂中并在合适的温度下,作为格利雅或锂试剂将它引入。在  $R^2$  是烷氧基、环烷氧基、卤代烷氧基或卤代环烷氧基的情况下,则可以例如通过用合适的碱如氢化钠或叔丁醇钾等处理  $R^2-H$  而将它引入,或者备选地,通过用合适的路易斯酸如三氟甲磺酸铟 (III) 将环氧化物 A18 或 A19 活化而将它引入,其中,当适当时,可以使用  $R^2-H$  作为溶剂。可以通过本领域技术人员公知的方法,制备其中  $R^1$  是烷基或环烷基的式 (I) 的化合物 (步骤 (r))。

[0106] 此外,本发明的一个实施方案是制备如上所述的式 (I) 的化合物的方法,其包括

[0107] a) 在还原剂尤其是  $NaBH_4$  的存在下,式 (II) 的化合物的反应;

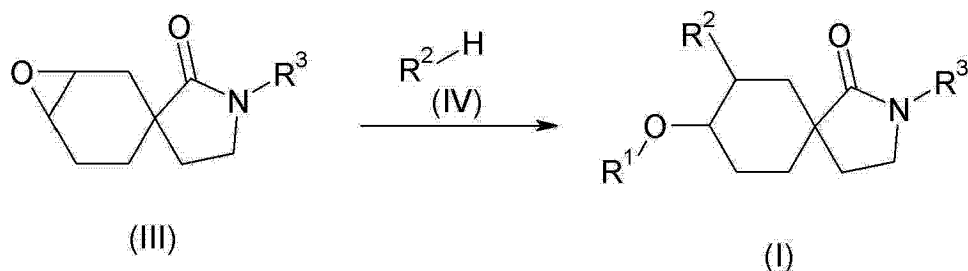
[0108]



[0109] 尤其是在溶剂特别是 MeOH 和 PrOH 中,在处于  $-78^\circ\text{C}$  至回流之间,特别是  $-10^\circ\text{C}$  至 RT 之间的温度下,其中  $R^1$  和  $R^2$  是氢且  $R^3$  如本文所定义;

[0110] b) 在式 (IV) 的化合物的存在下,式 (III) 的化合物的反应;

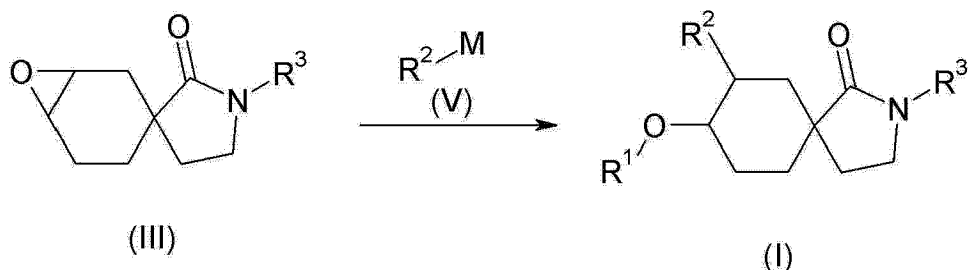
[0111]



[0112] 尤其是在碱特别是氢化钠和叔丁醇钾的存在下,在存在或不存在三氟甲磺酸铟 (III) 的情况下,在溶剂特别是  $R^2-H$  中,其中  $R^1$  是氢,  $R^2$  是烷氧基、环烷氧基、卤代烷氧基或卤代环烷氧基,更特别的是烷氧基,且  $R^3$  如本文所定义;

[0113] c) 在式 (V) 的化合物的存在下,式 (III) 的化合物的反应;

[0114]



[0115] 尤其是在存在或不存在铜添加剂特别是 CuCN 的情况下,在溶剂特别是二乙醚和四氢呋喃中,在处于  $-78^\circ\text{C}$  至回流之间特别是  $-78^\circ\text{C}$  至  $0^\circ\text{C}$  之间的温度下,其中  $R^1$  是氢,  $R^2$  是烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基环烷基、烷基环烷基烷基、烷氧基烷基、环烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基烷基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基或卤代环烷氧基烷基,  $R^3$  如本文所定

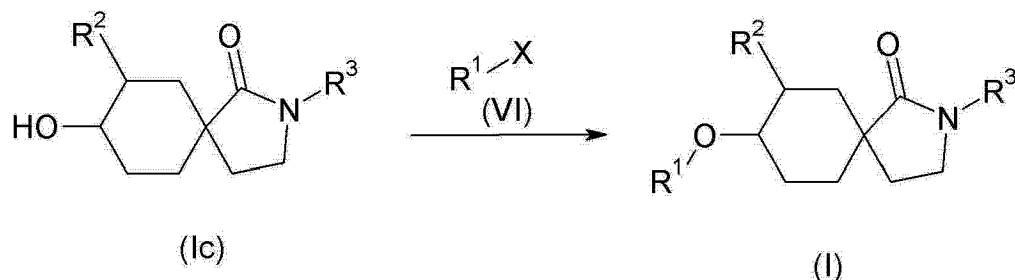


义, M 是 MgCl、MgBr 或 Li。

[0116] 或者

[0117] d) 在式 (VI) 化合物的存在下, 式 (Ic) 的化合物的反应;

[0118]



[0119] 在碱特别是氢氧化钠和叔丁醇钾的存在下, 在溶剂特别是二氯甲烷、二乙醚或四氢呋喃中, 在处于  $-78^{\circ}\text{C}$  至回流之间的温度下, 其中  $\text{R}^1$  是烷基或环烷基,  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  如本文所定义, X 是卤素特别是氯和溴、甲磺酸根或甲苯磺酸根。

[0120] 此外, 本发明的一个目的是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其用作治疗活性物质。

[0121] 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如本文所述的根据式 (I) 的化合物和治疗惰性载体。

[0122] 此外, 本发明的一个目的是如本文所述的根据式 (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。

[0123] 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、心血管疾病、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。

[0124] 本发明特别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、动脉粥样硬化或肥胖症的用途。

[0125] 本发明的一个特别的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。

[0126] 本发明的更特别的一个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。

[0127] 此外, 本发明的一个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心血管疾病、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。

[0128] 本发明的一个特别的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。

[0129] 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、心血管疾病、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。

[0130] 本发明特别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。

[0131] 本发明的一个特别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糖尿病。

[0132] 本发明的一个更特别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 II 型糖尿病。

[0133] 此外,本发明的一个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疾病、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。

[0134] 本发明的一个特别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非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0135] 本发明特别涉及如上所述的根据式 (I) 的化合物,其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、心血管疾病、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。

[0136] 本发明的一个特别的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、代谢综合征、异常脂肪血症、动脉粥样硬化或肥胖症。

[0137] 本发明的一个更特别的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。

[0138] 此外,本发明的一个更特别的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。

[0139] 此外,本发明的特别的实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防心血管疾病、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。

[0140] 本发明的一个更特别的实施方案是如上所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪肝炎。

[0141] 此外,本发明的一个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、肥胖症、心血管疾病、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。

[0142] 此外,本发明的一个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。

[0143] 本发明的一个特别的实施方案是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。

[0144] 本发明的一个更特别的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。

[0145] 此外,本发明的一个实施方案是用于治疗或预防心血管疾病、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。

[0146] 此外,本发明的进一步的一个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。

[0147] 本发明的进一步的一个目的包括根据所述方法中任何一种而制备的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0148] 测定程序

[0149] 人全长激素敏感脂酶 -His<sup>6</sup>的制备:

[0150] 1) 克隆:由商品人脑 polyA+RNA 制备 cDNA 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克隆物的 DNA 序列。来自正确全长克隆具有 3' His6 标记的 DNA 用于转化 E. coli 株 DH10BAC。所得杆粒 DNA 用于产生效价的用于蛋白质产生的杆状病毒原种。编码 HSL 的序列符合 Swissprot 条目 Q05469, 具有额外 C- 末端 His6- 标记。

[0151] 2) 蛋白质纯化:培养:5.5L, 表达人全长 HSL-His<sup>6</sup> 的 High5 细胞, 48 小时, 含有 25  $\mu$ M E-64。细胞数:1.78x10<sup>10</sup> 个细胞 /ml, 90% 存活。

[0152] 将细胞解冻。在冰上, 将细胞悬浮在 4℃ 的 pH8.0 的含有下列各项的碱缓冲液中: 10% 甘油, 25mM Tris-Cl, 300mM NaCl, 10mM 咪唑, 10mM 2- 巯基乙醇, 2  $\mu$ g 胃蛋白酶抑制剂 /ml, 2  $\mu$ g 亮肽素 /ml, 2  $\mu$ g 抗痛素 /ml, 最终体积为 475ml, 具有 3.75x10<sup>7</sup> 个细胞 /ml。以 3x30 秒完成卫生处理, 添加 Lubrol PX 直至 0.2% 的最终浓度, 接着在 4℃ 搅拌 15 分钟并且在 4℃ 以 25kxg 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, 将树脂在离心容器用 5 体积的含有 0.2% Lubrol PX 的碱缓冲液洗涤。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  $\mu$ m 膜上, 并且用 5 体积的含有 0.2% Lubrol PX 的碱缓冲液洗涤。然后在 4℃ 将其用 30 体积的 pH7.5 的含有 60mM 咪唑的碱缓冲液洗涤。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  $\mu$ m 膜一次性过滤器单元 (Millipore SCGP U02RE) 上并且洗脱物被收集在储器中。使用 30k MWC0 离心过滤器装置 (Sartorius Vivascience Vivacell1100, VC1022) 将洗脱物浓缩至 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  $\mu$ m 一次性过滤器单元 (Millipore SCGP00525) 过滤蛋白质。利用 280 = 0.67cm-1mg-1, 从在 280nm 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。

[0153] 人激素敏感脂酶 (HSL) 酶抑制测定:

[0154] 使用 2,3- 二巯基 -1- 丙醇三丁酸酯 (Aldrich, St.Louis, MO) 作为底物通过比色测定测量 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。加入六微升的在 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。

[0155] 细胞测定:

[0156] 下列测定用于测量化合物在完整细胞 (脂肪细胞) 中抑制脂解的作用。

[0157] 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) 中以 20,000 个细胞 / 孔的密度加入至 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

IBMX (3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤) 磷酸二酯酶的抑制剂, 1 $\mu$ M 地塞米松, 1 $\mu$ M 罗西利宗, 10 $\mu$ g/ml 胰岛素) 将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 :10 $\mu$ g/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 天进行脂解测定。

[0158] 脂解测定如下进行。将脂肪细胞用 200 $\mu$ l 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 25 $\mu$ M 至 1.6pM 的范围内。将一百五十  $\mu$ l 稀释的化合物加入到每个孔中 (一式三份), 并且将细胞在 37 $^{\circ}$ C 预培育 30 分钟。将 Forskolin (最终 50 $\mu$ M) 加入孔中, 并且将细胞在 37 $^{\circ}$ C 培育 120 分钟。将一百  $\mu$ l 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。

[0159]

| 实施例 | 人 HSL IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | 实施例 | 人 HSL IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | 实施例 | 人 HSL IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |
|-----|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|
| 1   | 0.067                             | 7   | 0.0421                            | 13  | 0.994                             |
| 2   | 0.0162                            | 8   | 0.343                             | 14  | 0.422                             |
| 3   | 0.189                             | 9   | 0.0733                            | 15  | 0.136                             |
| 4   | 0.198                             | 10  | 0.0037                            | 16  | 0.175                             |
| 5   | 0.0664                            | 11  | 0.0024                            | 17  | 1.067                             |
| 6   | 0.158                             | 12  | 0.35                              | 18  | 0.185                             |

[0160] 如上所述的式 (I) 化合物和它们的药用盐或酯具有 0.0001 $\mu$ M 至 1000 $\mu$ M 之间的 IC<sub>50</sub> 值, 特别的化合物具有在 0.001 $\mu$ M 至 500 $\mu$ M 之间的 IC<sub>50</sub> 值, 更特别的化合物具有在 0.001 $\mu$ M 至 5 $\mu$ M 之间的 IC<sub>50</sub> 值。这些结果已经通过使用上述 HSL 酶抑制测定获得 ( $\mu$ M 表示微摩尔浓度)。

[0161] 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服: 从口 (例如以片剂, 包衣片剂, 糖衣丸, 硬和软明胶胶囊, 溶液剂, 乳液剂或悬混剂的形式), 从鼻 (例如以鼻喷雾的形式) 或从直肠 (例如以栓剂的形式)。然而, 用药也可以在肠胃外实现, 如肌肉内或静脉内 (例如注射溶液剂的形式)。

[0162] 式 (I) 化合物及其药用盐可以用药物惰性的、无机或有机辅剂处理, 用于片剂, 包衣片剂, 糖衣丸和硬明胶胶囊的制备。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剂。

[0163] 合适的用于软明胶胶囊的辅剂是例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0164] 合适的用于溶液剂和糖浆剂的制备的辅剂是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄

糖等。

[0165] 合适的用于注射溶液剂的辅剂是例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0166] 合适的用于栓剂的辅剂是例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0167] 此外, 药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增加粘度的物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、食用香料、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。

[0168] 剂量可以在宽的范围内变化, 并且将毫无疑问地适合每种特定情况下的个体需求。通常, 在口服的情况下, 每 kg 体重为约 0.1mg 至 20mg、优选每 kg 体重为约 0.5mg 至 4mg (例如每人约 300mg) 的每日剂量, 优选分成 1-3 个可以例如由相同量组成的单独剂量, 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。

[0169] 以下通过非限制性的实施例示例本发明。

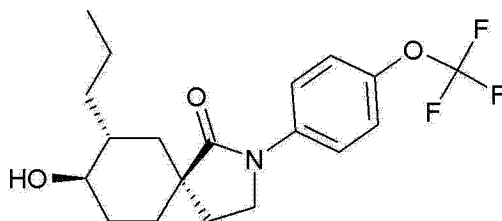
[0170] 在制备实施例是以对映体混合物的形式获得时, 可以通过本文中所述的方法或本领域技术人员已知的方法诸如例如手性色谱法或结晶来分离纯的对映体。

## 实施例

### [0171] 实施例 1

[0172] 外消旋 -(5S, 7R, 8R) -8- 羟基 -7- 丙基 -2-(4- 三氟甲氧基 - 苯基) -2- 氮杂 - 螺 [4.5] 癸 -1- 酮

[0173]



### [0174] 步骤 1 : 1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸烷 -8- 甲酸乙酯

[0175] 将环己酮 -4- 甲酸乙酯 (54.8g) 溶解在甲苯 (120mL) 中。随后向反应混合物中加入乙二醇 (24.8mL) 和一水合甲苯 -4- 磺酸 (612mg)。将混合物回流过夜, 并用迪安 - 斯达克装置共沸地除去水。将反应混合物冷却, 倒入冰 / 水中, 并用 2M NaOH 水溶液碱化至 pH9。用乙酸乙酯将水层萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并且将溶剂蒸发。将残余物通过急骤色谱 (硅胶, 乙酸乙酯在庚烷中的梯度) 纯化, 得到浅黄色液体的标题化合物 (39.5g, 57%)。MS (ESI) = 215.3 ( $\text{MH}^+$ )。

### [0176] 步骤 2 : 1-(2- 甲氧基 - 乙基) -4- 氧代 - 环己烷甲酸乙酯

[0177] 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 分钟期间, 在  $-5^\circ\text{C}$  (冰 / 甲醇浴), 滴加到二异丙基氨基锂 (2M, 在 THF 中, 184.3mL) 在 THF (300mL) 中的溶液中。在  $0^\circ\text{C}$ , 连续搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却至  $-5^\circ\text{C}$ , 并且在 30 分钟期间滴加 2- 溴乙基 - 甲醚 (34.6mL)。在 RT 继续搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 并在 45 分钟期间滴加 HCl 水溶液 (25%, 300mL), 以达到 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, 经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并且将溶剂蒸发。将残余物通过急骤色谱 (硅胶, 乙酸乙酯在庚烷

中的梯度)纯化,得到黄色液体的标题化合物(25.2g,60%)。MS(EI) = 288.0(M<sup>+</sup>)。

[0178] 步骤3:顺式/反式-4-羟基-1-(2-甲氧基-乙基)-环己烷甲酸乙酯

[0179] 将1-(2-甲氧基-乙基)-4-氧代-环己烷甲酸乙酯(1.60g)溶解在2-丙醇(25mL)中。将混合物冷却至0℃,并且将硼氢化钠(331mg)在10分钟内分三份加入。在0℃连续搅拌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,经过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。得到浅黄色液体的标题化合物,其大致比例为3/1的顺式和反式非对映异构体的不可拆分的混合物(1.58g,98%)。不经过进一步的纯化,使用该混合物。MS(EI) = 230.0(M<sup>+</sup>)。

[0180] 步骤4:8-羟基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0181] 将4-(三氟甲氧基)-苯胺(3.05mL, [CAS Reg. No. 461-82-5])加入到顺式/反式-4-羟基-1-(2-甲氧基-乙基)-环己烷甲酸乙酯(3.49g)在甲苯(80mL)中的溶液中。将混合物在RT搅拌10分钟。随后,在20分钟期间,滴加二甲基氯化铝(1M,在己烷中,30.3mL)。将反应混合物在回流时搅拌4.5小时。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,经过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将残余物通过急骤色谱(硅胶,乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化,得到无色固体的标题化合物(3.96g,79%)。MS(ESI) = 330.1(MH<sup>+</sup>)。

[0182] 步骤5:2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-7-烯-1-酮

[0183] 在氩气下,将8-羟基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(1.0g)、咪唑(438mg)和三苯基膦(2.72g)溶解在二氯甲烷(30mL)中。将碘(1.59g)在二氯甲烷(25.0mL)中的溶液在10分钟期间滴加到反应混合物中,并在RT连续搅拌20小时。将反应混合物倒入冰/水中,并且用饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化。随后,将水相用乙酸乙酯萃取两次,并且有机层用盐水洗涤,经过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将粗制物质用急骤色谱(乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化,以提供2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-7-烯-1-酮和8-碘-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮的不可拆分的混合物(1.06g)。

[0184] 将此混合物溶解在四氢呋喃(10mL)中,并将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU,441mg)加入反应混合物中。将混合物回流18小时。将反应混合物倒入冰/水中,并用1M HCl水溶液酸化。随后,将水相用乙酸乙酯萃取两次,并且有机层用盐水洗涤,经过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将粗制物质用急骤色谱(乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化,以提供无色固体的标题化合物(676mg)。MS(ESI):312.1(MH<sup>+</sup>)。

[0185] 步骤6:外消旋-(1R,3R,6S)-1'-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮和外消旋-(1S,3R,6R)-1'-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮

[0186] 在氩气下,将2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-7-烯-1-酮(300mg)溶解在二氯甲烷(15.0mL)中。在冰浴中,将反应混合物冷却至0℃,并且在5分钟期间滴加3-氯过苯甲酸(70%,249mg)在二氯甲烷(15.0mL)中的溶液。在0℃连续搅拌2小时,随后在RT连续搅拌20小时。接着,加入亚硫酸氢钠溶液(38-40%,10mL),随后将所得的混合物在RT再搅拌30分钟。将反应混合物倒入冰/水中,并用饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化。随后,水相用乙酸乙酯萃取两次,并且有机层用盐水洗涤,经过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将溶剂

蒸发。将粗制物质用急骤色谱（乙酸乙酯在庚烷中的梯度）纯化，得到两种处于纯净形式的非对映体的环氧化物：

[0187] 反式环氧化物外消旋-(1R,3R,6S)-1'-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮，具有  $R_f = 0.48$ （硅胶，庚烷/乙酸乙酯 1:1）：153mg 白色固体。MS(ESI): 328.3(MH<sup>+</sup>)。

[0188] 顺式环氧化物外消旋-(1S,3R,6R)-1'-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮，具有  $R_f = 0.25$ （硅胶，庚烷/乙酸乙酯 1:1）：158mg 白色固体。MS(ESI): 328.3(MH<sup>+</sup>)。

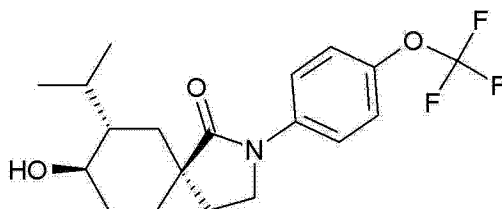
[0189] 步骤 7: 外消旋-(5S,7R,8R)-8-羟基-7-丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0190] 将干燥的氰化亚铜 (30.1mg) 置于 25mL 3-颈烧瓶中，随后将烧瓶抽真空并用氩气吹扫三次。随后，加入四氢呋喃 (2.0mL)，并将浆液在丙酮/CO<sub>2</sub>-浴中冷却至 -78℃。在另外的 10mL 的 3-颈烧瓶中，在 -30℃，由溶解在四氢呋喃 (2.0mL) 中的噻吩 (30.1mg)，通过加入正丁基锂 (1.6M，在己烷中，220 μL)，连续搅拌 30 分钟，制备 2-噻吩基锂。随后，在 -78℃，将 2-噻吩基锂的溶液加入 CuCN 浆液中。在 -78℃ 连续搅拌 10 分钟。在 5 分钟期间，将丙基氯化镁在二乙醚中的溶液 (2M, 176 μL) 滴加到混合物中。将反应混合物加温至室温。在再次冷却至 -78℃ 之后，在 5 分钟期间滴加顺式环氧化物外消旋-(1S,3R,6R)-1'-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮 (100mg) 在四氢呋喃 (2.0mL) 中的溶液。在 -78℃，连续搅拌 15 分钟。将混合物加温至 0℃ 达 45 分钟，随后加温至室温达 16 小时。将反应混合物倒入冰/水中，并用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 溶液酸化。随后，将水相用乙酸乙酯萃取两次，并且将有机层用盐水洗涤，经过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤，并且将溶剂蒸发。将粗制物质用两种依次的急骤色谱（乙酸乙酯在庚烷中的梯度，随后乙腈在二氯甲烷中的梯度）纯化两次，以得到无色液体的标题化合物，外消旋-(5S,7R,8R)-8-羟基-7-丙基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮 (18mg)。MS(ESI): 372.2(MH<sup>+</sup>)。

[0191] 实施例 2

[0192] 外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0193]



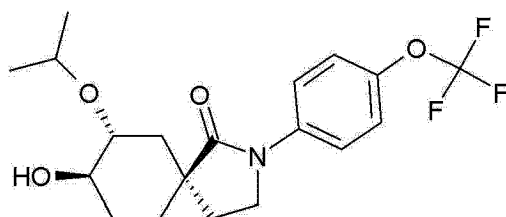
[0194] 类似于实施例 1，步骤 7，从顺式 1'-(4-三氟甲氧基苯基)-螺[7-氧杂双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮，通过使用异丙基溴化镁作为适当格利雅试剂，获得此物质。获得作为浅灰色固体的外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮。MS(ESI): 372.2(MH<sup>+</sup>)。

[0195] 实施例 3

[0196] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂

螺[4.5]癸-1-酮

[0197]

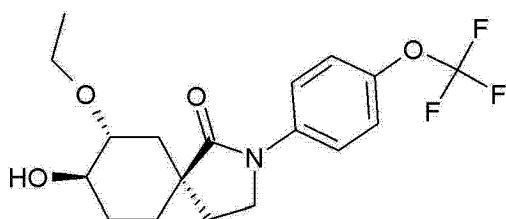


[0198] 在氩气下,将三氟甲烷-磺酸铯(III)(9.4mg)加入到顺式环氧化物(1S,3R,6R)-1'-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮(50mg,在实施例1,步骤6中获得)在2-丙醇(2.0mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物倒入冰/水中,并用饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化。随后,将水相用乙酸乙酯萃取两次,并将有机层用盐水洗涤,经过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将粗制物质用两种依次的高效液相色谱(乙腈在二氯甲烷中的梯度,随后乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化两次,以提供作为无色固体的标题化合物(28mg)。MS(ESI):388.3(MH<sup>+</sup>)。

[0199] 实施例4

[0200] 外消旋-(5R,7R,8R)-7-乙氧基-8-羟基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0201]

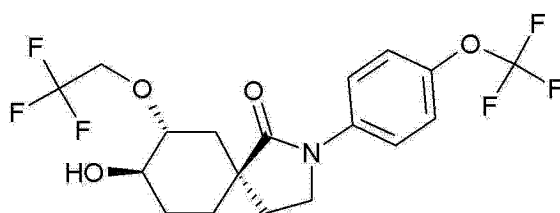


[0202] 类似于实施例3获得无色固体的此物质(31mg)。MS(ESI):374.2(MH<sup>+</sup>)。

[0203] 实施例5

[0204] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0205]



[0206] 类似于实施例3获得无色固体的此物质(55mg)。MS(ESI):428.2(MH<sup>+</sup>)。

[0207] 实施例6和7

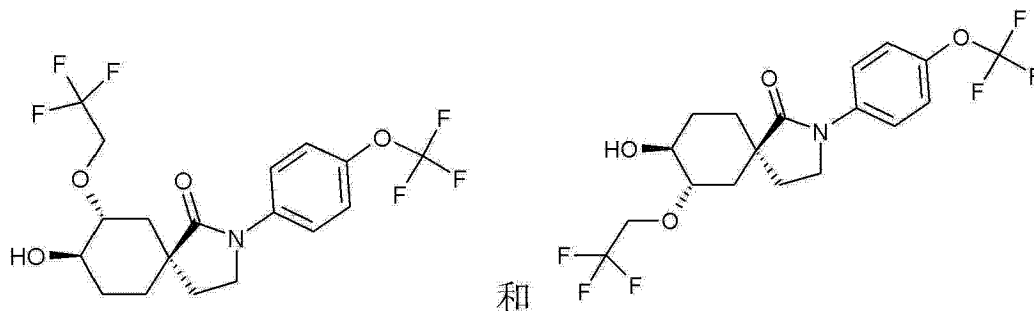
[0208] (5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0209] 和

[0210] (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟-乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮



[0211]



[0212] 通过制备型 HPLC(Chiralpack AD, 30% 异丙醇在庚烷中), 对外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮 (25mg, 在实施例6中获得) 进行拆分, 以提供作为淡黄色固体的 (5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮 (7mg), MS(ESI): 428.2 (MH<sup>+</sup>),

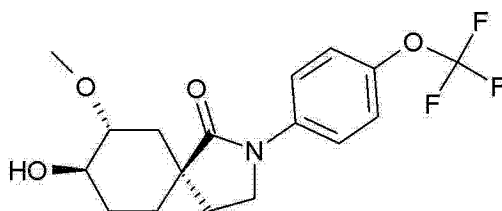
[0213] 和

[0214] (5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮 (7mg), MS(ESI): 428.2 (MH<sup>+</sup>).

[0215] 实施例 8

[0216] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-甲氧基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0217]

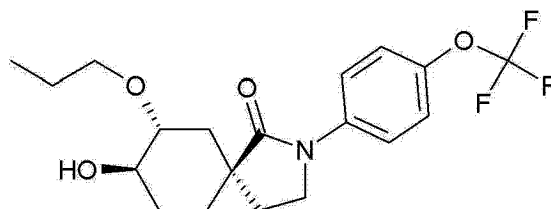


[0218] 类似于实施例 3 获得作为无色固体的此物质 (74mg)。MS(ESI): 360.3 (MH<sup>+</sup>)。

[0219] 实施例 9

[0220] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-丙氧基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0221]

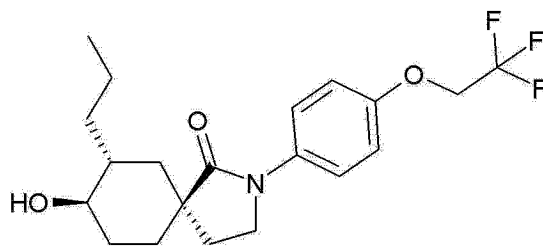


[0222] 类似于实施例 3 获得作为无色固体的此物质 (44mg)。MS(ESI): 388.3 (MH<sup>+</sup>)。

[0223] 实施例 10

[0224] 外消旋-(5S,7R,8R)-8-羟基-7-丙基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0225]

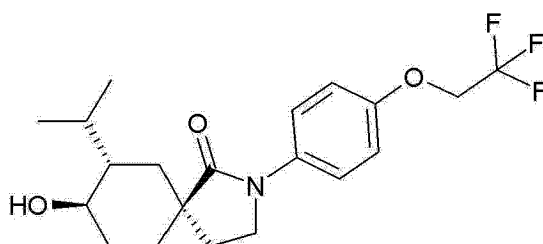


[0226] 类似于实施例 1, 步骤 1 至 7, 制备此物质, 其中在反应步骤 4 中, 用 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯胺 [CAS Reg. No. 57946-61-9] 代替 4-(三氟甲氧基)-苯胺。无色固体 (157mg)。MS (ESI) : 386.3 ( $MH^+$ )。

[0227] 实施例 11

[0228] 外消旋-(5S,7S,8R)-8-羟基-7-异丙基-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0229]

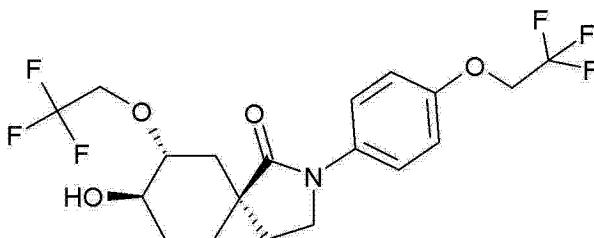


[0230] 类似于实施例 10 获得作为无色固体的此物质 (147mg)。MS (ESI) : 386.2 ( $MH^+$ )。

[0231] 实施例 12

[0232] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0233]

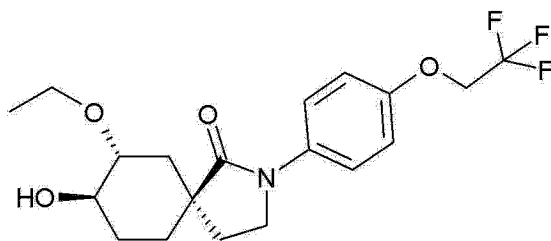


[0234] 类似于实施例 1, 步骤 1 至 7, 制备此物质, 其中在反应步骤 4 中, 用 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯胺 [CAS Reg. No. 57946-61-9] 代替 4-(三氟甲氧基)-苯胺, 并且对于最后的反应步骤, 类似于实施例 3。获得作为无色固体的标题化合物 (56mg)。MS (ESI) : 442.3 ( $MH^+$ )。

[0235] 实施例 13

[0236] 外消旋-(5R,7R,8R)-7-乙氧基-8-羟基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0237]

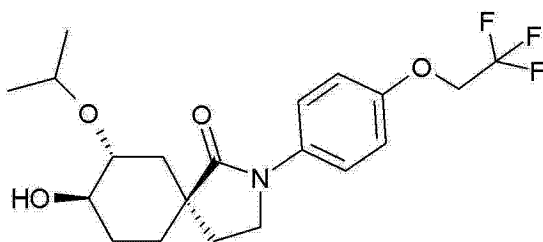


[0238] 类似于实施例 1, 步骤 1 至 7, 制备此物质, 其中在反应步骤 4 中, 用 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯胺 [CAS Reg. No. 57946-61-9] 代替 4-(三氟甲氧基)-苯胺, 并且对于最后的反应步骤, 类似于实施例 3。无色固体 (68mg)。MS (ESI) : 388.3 (MH<sup>+</sup>)。

[0239] 实施例 14

[0240] 外消旋-(5R,7R,8R)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0241]

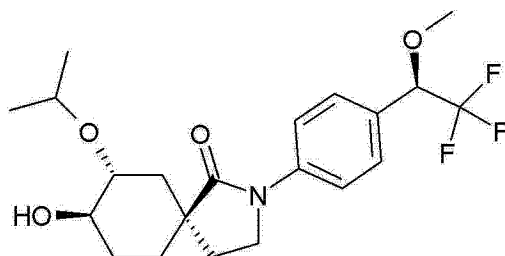


[0242] 类似于实施例 1, 步骤 1 至 7, 制备此物质, 其中在反应步骤 4 中, 用 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯胺 [CAS Reg. No. 57946-61-9] 代替 4-(三氟甲氧基)-苯胺, 并且对于最后的反应步骤, 类似于实施例 3。无色固体 (67mg)。MS (ESI) : 402.4 (MH<sup>+</sup>)。

[0243] 实施例 15

[0244] (5R,7R,8R) 和 (5S,7S,8S)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0245]



[0246] 步骤 1 : 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0247] 类似于实施例 1, 步骤 1, 从环己酮-4-甲酸乙酯 [CAS Reg. No. 17159-79-4] 制备标题化合物。MS (ESI) : 215.3 (MH<sup>+</sup>)。

[0248] 步骤 2 : 8-氟基甲基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[0249] 将 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (1.0g) 在 THF (8mL) 中的溶液, 在 10 分钟期间, 滴加到保持在 -5°C (冰/甲醇浴) 的二异丙基氨基锂 (2M, 在 THF/庚烷/乙苯中, 4.67mL) 在 THF (12mL) 中的溶液中。在 0°C 连续搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 -5°C, 并在 10 分钟期间, 滴加溴乙腈 (0.65mL, [CAS Reg. No. 590-17-0]) 在 THF (4mL) 中的溶液。随后在 RT 连续搅拌 16 小时。将反应混合物倒入冰/水中, 并用 1M HCl 水溶液 (50mL) 酸

化。将水层用乙酸乙酯萃取两次,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,并过滤。将溶剂蒸发,并将残余物通过急骤色谱(硅胶,乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化,得到作为棕色液体的标题化合物(528mg, 45%)。MS(ESI): 254.2 ( $\text{MH}^+$ )。

**[0250] 步骤 3: 1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四碳-9-酮**

[0251] 将 8-氰基甲基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(525mg)溶解在甲醇(10mL)和乙酸(5mL)中。加入氧化铂(IV)(235mg),并引入氢气气氛。随后将混合物在 RT 搅拌 18 小时。将反应物经过 dicalite speed plus(Across Organics)过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残余物倒入冰/水中,并用 2MNaOH 水溶液碱化。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将残余物通过急骤色谱(硅胶,乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化,得到作为无色固体的标题化合物(169mg)。MS(ESI): 212.2 ( $\text{MH}^+$ )。

**[0252] 步骤 4: 10-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-苯基]-1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四碳-9-酮**

[0253] 在 RT,将 1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四碳-9-酮(352mg,在实施例 133,步骤 3 中获得)溶解在 DMF(22mL)中。随后,向反应混合物中加入 (R)-2,2,2-三氟-1-(4-碘苯基)乙醇(755mg,关于合成,参见:J. Org. Chem. 2009, 74, 1605-1610)、N,N'-二甲基乙二胺(对称)(294mg)、碘化亚铜(476mg)和  $\text{K}_3\text{PO}_4$ (1.06g)。将混合物加热至 80°C 达 4.5 小时。将反应混合物冷却至 30°C,并再次加入 2,2,2-三氟-1-(4-碘苯基)乙醇(252mg)。将混合物再次加热至 80°C 达 2 小时。将反应混合物冷却,导入冰/水中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将残余物通过急骤色谱(硅胶,乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化,得到作为无色固体的标题化合物(415mg, 62%)。MS(ESI): 386.4 ( $\text{MH}^+$ )。

**[0254] 步骤 5: 10-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-苯基]-1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四碳-9-酮**

[0255] 在氩气下,将氢化钠(60%,分散在矿物油中,311mg)与 DMF(10mL)组合。将悬浮液冷却至 0°C,并在 10 分钟期间,滴加 10-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-苯基]-1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四碳-9-酮(1.50g)在 DMF(15mL)中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌 45 分钟,随后,在 10 分钟期间滴加碘甲烷(663mg)。将混合物在 0°C 搅拌 15 分钟,然后加温至 RT 达 1.5 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,经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将残余物再次与甲苯(200mL)一起蒸发。将粗制物质用急骤色谱(乙酸乙酯在庚烷中的梯度)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物(1.42g)。MS(ESI): 400.2 ( $\text{MH}^+$ )。

**[0256] 步骤 6: 2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二酮**

[0257] 将 10-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-苯基]-1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四碳-9-酮(1.41g)溶解在四氢呋喃(35.0mL)中。随后在 15 分钟期间向反应混合物中滴加盐酸(2M, 21.2mL)。将混合物在 RT 搅拌 4.5 小时,随后倒入冰/水中,并用饱和的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液碱化。随后,将水相用乙酸乙酯萃取两次,并且将有机层用盐水洗涤,经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将粗制物质用急骤色谱(乙酸乙酯在庚

烷中的梯度)纯化,以提供作为无色固体的标题化合物(1.25g)。MS(ESI):356.1(MH<sup>+</sup>)。

[0258] 步骤7:8-羟基-2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-1-酮

[0259] 在氩气下,将2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-1,8-二酮(1.15g)溶解在甲醇(30mL)中。将混合物冷却至0℃,并将硼氢化钠(184mg)以三份加入到冷的反应混合物中。使混合物加温至RT达2小时。将反应混合物倒入冰/水中,并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将溶剂蒸发。将残余物在高真空下干燥,并且不经过进一步纯化便使用。无色泡沫(1.2g),顺式和反式醇的混合物。MS(ESI):358.2(MH<sup>+</sup>)。

[0260] 步骤8:2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-7-烯-1-酮

[0261] 类似于实施例1,步骤6,进行此步骤,以得到作为无色固体的标题化合物2-[4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)-苯基]-2-氮杂-螺[4.5]癸-7-烯-1-酮(1.0g)。MS(ESI):340.1(MH<sup>+</sup>)。

[0262] 步骤9:(1S,3R,6R)和(1R,3S,6S)-1'-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮

[0263] 类似于实施例1,步骤7,进行此步骤,以得到作为无色固体的标题化合物(1S,3R,6R)和(1R,3S,6S)-1'-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-7-氧杂螺[双环[4.1.0]庚烷-3,3'-吡咯烷]-2'-酮(1.0g)。MS(ESI):356.1(MH<sup>+</sup>)。

[0264] 步骤10:(5R,7R,8R)和(5S,7S,8S)-8-羟基-7-异丙氧基-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

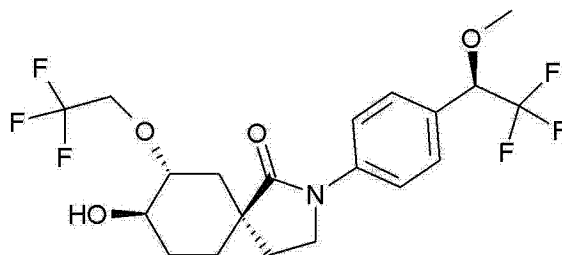
[0265] 类似于实施例3进行此步骤,以提供作为无色固体的标题化合物(94mg)。

[0266] MS(ESI):416.4(MH<sup>+</sup>)。

[0267] 实施例16

[0268] (5R,7R,8R)和(5S,7S,8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0269]

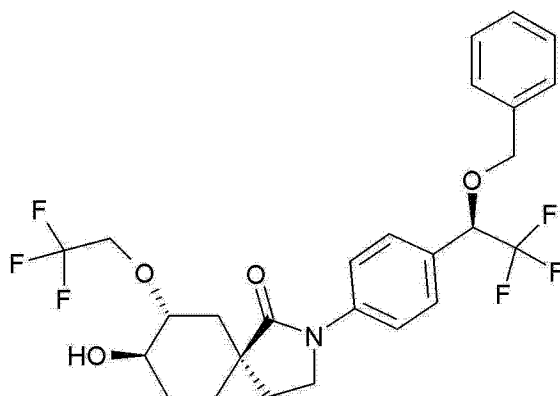


[0270] 类似于实施例15,步骤10,获得作为无色泡沫的此物质(82mg)。MS(ESI):456.3(MH<sup>+</sup>)。

[0271] 实施例17

[0272] (5R,7R,8R)和(5S,7S,8S)-2-(4-((R)-1-(苄基氧基)-2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0273]

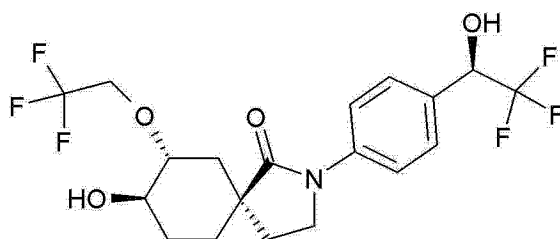


[0274] 类似于实施例 15, 步骤 1 至 9, 制备此物质, 其中在反应步骤 5 中, 为了进行苄基化而非甲基化, 用苄基溴代替碘甲烷。按照该顺序, 获得作为无色泡沫的标题化合物 (185mg)。MS (ESI) : 532.1 ( $MH^+$ )。

[0275] 实施例 18

[0276] (5R, 7R, 8R) 和 (5S, 7S, 8S)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-(4-((R)-2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮

[0277]



[0278] 将 (5R, 7R, 8R) 和 (5S, 7S, 8S)-2-(4-((R)-1-(苄基氧基)-2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-羟基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮 (174mg, 得自实施例 17) 溶解在甲醇 (12mL) 中。加入在活性炭上的钯 (10% Pd, 52mg), 并用氢吹扫混合物 (4 次)。在氢气下, 将反应混合物在 RT 搅拌 3 小时。通过经过过滤助剂 (dicalite, Acros Organics) 过滤, 除去催化剂, 用另外的乙酸乙酯洗涤, 并将滤液蒸发。将粗制物质用急骤色谱 (乙酸乙酯在庚烷中的梯度) 纯化, 以提供作为无色泡沫的标题化合物 (144mg)。MS (ESI) : 442.3 ( $MH^+$ )。

[0279] 实施例 A

[0280] 可以以本身已知的方式将式 (I) 化合物用作制备具有下列组成的片剂的活性成分:

[0281]

|          | <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> |
|          | 425 mg       |

[0282] 实施例 B

[0283] 可以以本身已知的方式将式 (I) 化合物用作制备具有下列组成的胶囊的活性成分：

[0284]

|      | <u>每胶囊</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      |