



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948357 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098114086

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4045 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

C07D209/04 (2006.01)

C07D471/20 (2006.01)

C07D487/20 (2006.01)

A61P33/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/29 歐洲專利局 08155342.2

2009/01/22 歐洲專利局 09151117.0

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：安格 席 華 ANG, SHI HUA (SG)；克拉特 菲利浦 KRASTEL, PHILIPP (DE)；

李翁 西 永 LEONG, SEH YONG (SG)；譚 李盈 喬伊絲琳 TAN, LIYING

JOCELYN (SG)；翁 偉 林 喬斯菲恩 WONG, WEI LIN JOSEPHINE (SG)；庸

布萊恩 K S YEUNG, BRYAN KS (US)；鄒斌 ZOU, BIN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 132 頁

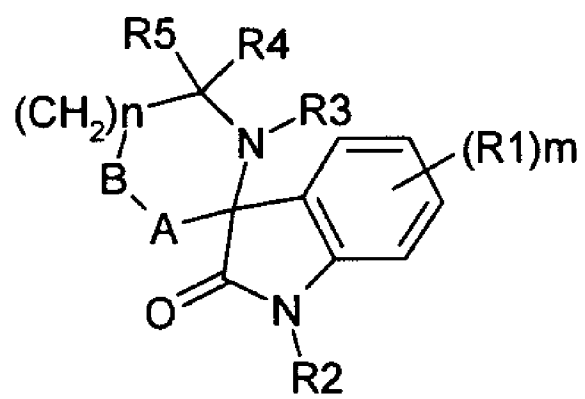
(54)名稱

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於具有重要之醫藥特性的有機化合物。詳言之，該等化合物適用於治療及/或預防感染，諸如彼等由惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、三日瘧原蟲(*Plasmodium malariae*)、卵形瘧原蟲(*Plasmodium ovale*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)及諸如黑熱病利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)之利什曼原蟲(*Leishmania*)屬之寄生蟲引起的感染。本發明亦係關於含有該等化合物之醫藥組合物，以及其製備方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948357 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098114086

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4045 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

C07D209/04 (2006.01)

C07D471/20 (2006.01)

C07D487/20 (2006.01)

A61P33/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/29 歐洲專利局 08155342.2

2009/01/22 歐洲專利局 09151117.0

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：安格 席 華 ANG, SHI HUA (SG)；克拉特 菲利浦 KRASTEL, PHILIPP (DE)；

李翁 西 永 LEONG, SEH YONG (SG)；譚 李盈 喬伊絲琳 TAN, LIYING

JOCELYN (SG)；翁 偉 林 喬斯菲恩 WONG, WEI LIN JOSEPHINE (SG)；庸

布萊恩 K S YEUNG, BRYAN KS (US)；鄒斌 ZOU, BIN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 132 頁

(54)名稱

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於具有重要之醫藥特性的有機化合物。詳言之，該等化合物適用於治療及/或預防感染，諸如彼等由惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、三日瘧原蟲(*Plasmodium malariae*)、卵形瘧原蟲(*Plasmodium ovale*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)及諸如黑熱病利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)之利什曼原蟲(*Leishmania*)屬之寄生蟲引起的感染。本發明亦係關於含有該等化合物之醫藥組合物，以及其製備方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對適用作藥物之新穎化合物。本發明亦針對含有該等化合物之醫藥組合物，其製備方法及該等化合物於各種藥物應用中之用途，諸如用於治療例如瘧疾、利什曼病及卻格司氏病(Chagas disease)之寄生蟲病。亦提供適用作中間物之化合物，例如Boc化合物。

【先前技術】

瘧疾係一種由四種原生動物寄生蟲引起之傳染性宿疾：惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、三日瘧原蟲(*Plasmodium malariae*)及卵形瘧原蟲(*Plasmodium ovale*)。此四種寄生蟲通常藉由受感染之雌性瘧蚊屬(*Anopheles*)蚊子的叮咬而傳播。瘧疾在世界許多地方成為一個問題，且在最近幾十年，瘧疾負擔已穩定地增加。估計每年1至3百萬人死於瘧疾，主要為5歲以下之兒童。此瘧疾死亡率之增加部分歸因於惡性瘧原蟲(最致命瘧疾寄生蟲)具有針對幾乎所有可用抗瘧疾藥物(除青蒿素衍生物外)之後天抗性的事實。

利什曼病係由20多種屬於利什曼原蟲(*Leishmania*)屬之寄生原生動物中之一者引起，且藉由雌性白蛉之叮咬而傳播。利什曼病在包括許多熱帶及亞熱帶地區之大約90個國家為地方病。

利什曼病存在四種主要形式。內臟利什曼病，亦稱為黑熱病(kala-azar)係最嚴重形式且由寄生蟲黑熱病利什曼原

蟲(*Leishmania donovani*)引起。發展內臟利什曼病之患者除非接受治療，否則其會在數月內死亡。用於內臟利什曼病之兩個主要療法為錒衍生物葡萄糖酸錒鈉(Pentostam®)及葡甲胺錒酸鹽(Glucantim®)。葡萄糖酸錒鈉已用了約70年且對此藥物之抗性為日益嚴重之問題。另外，該治療相對時間較長且疼痛，並會引起不當副作用。

人類非洲錒蟲病，亦稱為昏睡病係病媒傳染之寄生蟲病。有關之寄生蟲為屬於錒蟲(*Trypanosoma*)屬之原生動物。其藉由舌蠅(舌蠅(*Glossina*)屬)叮咬而傳播給人類，該等叮咬自人類或自人類病原寄生蟲所棲息之動物獲取其感染。

卻格司氏病(亦稱為美洲錒蟲病)係另一種人類寄生蟲病，其在美洲大陸之貧窮人群中為地方病。該疾病由原生動物寄生蟲克氏錒蟲(*Trypanosoma cruzi*)引起，該寄生蟲藉由吸血昆蟲傳播給人類。人類疾病分兩個階段出現：在感染後不久出現之急性階段及會發展許多年之慢性階段。慢性感染導致各種神經性病徵，包括癡呆、心臟肌肉損傷及有時消化道擴張，以及體重減輕。在未經治療之情況下，慢性疾病常常為致命的。

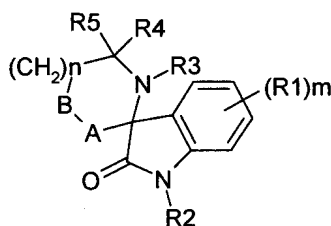
目前有效治療卻格司氏病之藥物為硝呋替莫(nifurtimox)及苳硝唑(benznidazole)。然而，關於此等目前療法之問題包括其不良副作用、治療時間長度及在治療期間需要醫學監督。此外，治療實際上僅在疾病急性階段期間給與時有效。已產生對兩種前線藥物之抗性。已提出抗真菌劑兩性

黴素b作為第二線藥物，但此藥物昂貴且相對具毒性。

鑒於上文，需要開發用於評估且用作抗寄生蟲藥之新穎化合物。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥



(I)

其中

m為1或2；

R1為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

(i) R3為H或烷基；

R4為H、烷基、羥基烷基、-COOD，其中D為烷基或

(ii) R3及R4形成雜環之一部分；R5為H或烷基；

n為1、2或3；且

A及B與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴稠合且形成其一部分；

其限制條件為若A及B與未經取代之吡啶的位置2及3稠合且成為其一部分，n為1或2，R2及R3為H，m為1且R1處

於螺羰基吡啶之位置6處，則

(i) R1、R4及R5不全部為H；或(ii)若R1為H，則(a)當R5為H時R4不為甲基，且(b)當R4為H時R5不為甲基；或

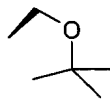
(iii)若R1為Br，則(a)R4及R5不同時為H，且(b)當R5為H時R4不為甲基，且(c)當R4為H時R5不為甲基。

鹵烷基較佳為三氟甲基。胺基可例如經一或兩個例如低碳烷基之取代基取代。

在上述式中，R1可例如為F、Cl、Br、甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ 或 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)$ 。在一些實例中，當m為2時，R1可為二-Cl。在其他實例中，當m為1時，R1可為Cl。適宜地，R1可與氮原子(螺之位置5或6)呈對位或鄰位。

R2可例如為甲基、Bn或Boc(關於縮寫之含義，請參見下文)。

R3可為甲基。R4可為甲基、乙基、丙基、異丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 或 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實例中，R3及R4可共同形成式(i)二價取代基：

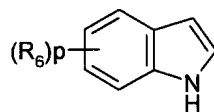


(i)

在一些實例中，R4及R5可皆為甲基。

A及B可與咪唑、苯或吡啶稠合且形成其一部分。在一些實例中，A及B可與在4個剩餘位置之一處經推電子基

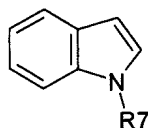
(EDG)取代之苯稠合且形成其一部分。在其他實例中，A及B可與以下經取代之吲哚稠合且形成其一部分：式(a)



(a)

p可為1、2、3或4且R6可為包含鹵素、鹵烷基、烷氧基、氫、羥基及腈之組中之一或多者。

或式(b)：



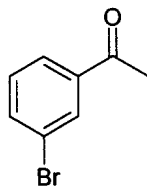
(b)

其中R7可為烷基、烷氧基羰基、芳基羰基或芳基磺醯基。

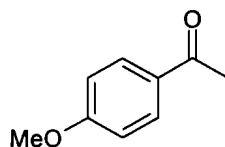
A及B形成該吲哚之2及3位置之一部分。

在一些實例中，R6可為Cl、CF₃或-OCH₃。

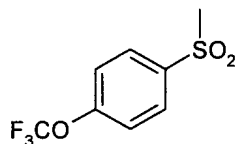
在一些實例中，R7可為甲基、Boc或式(ii)、(iii)、(iv)或(v)之取代基：



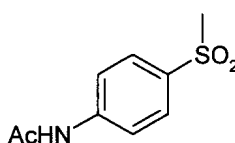
(ii)



(iii)

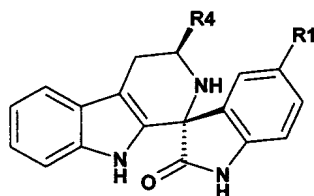


(iv)



(v)

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Ia)

其中

R1為鹵素；且

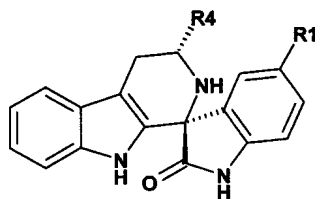
R4為烷基、羥基烷基或-COOD，其中D為烷基；

其限制條件為若R1為Br，則R4不為甲基。

在上述式中，R1可為Br或Cl且R4可為甲基、乙基、丙基、異丙基、-CH₂OH、-COOCH₃或-COOCH₂CH₃。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥

學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Ib)

其中

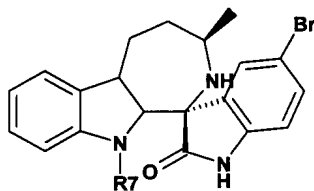
R1為鹵素；且

R4為烷基、羥基烷基或-COOD，其中D為烷基；

其限制條件為若R1為Br，則R4不為甲基。

在上述式中，R1可為Br或Cl且R4可為甲基、乙基、丙基、異丙基、-CH₂OH、-COOCH₃或-COOCH₂CH₃。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：

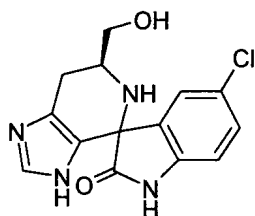


(Ic)

其中R7為芳基羰基或芳基磺醯基。

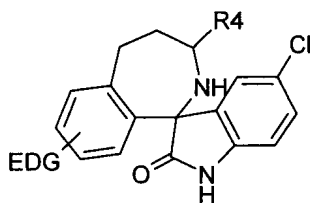
在上述式中，R7可為如上文對於式(I)化合物所定義之式(ii)、(iii)、(iv)或(v)之取代基。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Id)

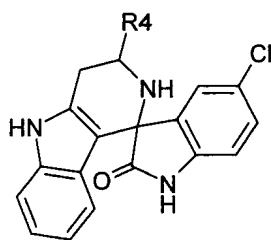
在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Ie)

其中 R₄ 為烷基。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：

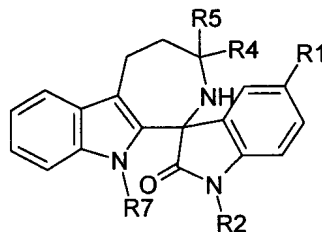


(If)

其中 R₄ 為烷基。

在上述式中，R₄ 可為甲基或乙基。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Ig)

其中

R1為鹵素或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R4為H或烷基；

R5為H或烷基；且

R7為H、烷基、烷氧基羰基、芳基羰基或芳基磺醯基，

其限制條件為若R2及R7為H，則

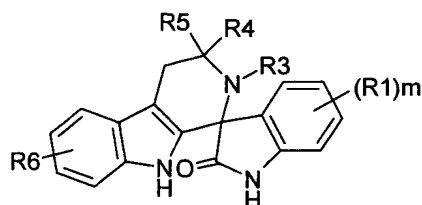
R1、R4及R5不全部為H；或

若R1為H，則當R5為H時R4不為甲基且當R4為H時R5不為甲基；或

若R1為Br，則R4及R5不同時為H，且當R5為H時R4不為甲基，且當R4為H時R5不為甲基。

在上述式中，R1可為Br、Cl、F、 $-C_6H_5$ 、 $-(C_6H_4)CF_3$ 或 $-(C_6H_4)O(C_6H_5)$ 。R2可為甲基、Bn或Boc。R4、R5或R4與R5兩者可為甲基。R7可為甲基、Boc或如上文對於式(I)化合物所定義之式(ii)、(iii)、(iv)或(v)之取代基。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Ih)

其中

m 為 1 或 2；

R1 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基或胺；

R3 為 H 或 烷基；

R4 為 H 或 烷基；

R5 為 H 或 烷基；且

R6 為 H、鹵素、鹵烷基或烷氧基；

其限制條件為若 R3 及 R6 為 H，m 為 1 且 R1 處於螺羰基吡啶之位置 6 處，則

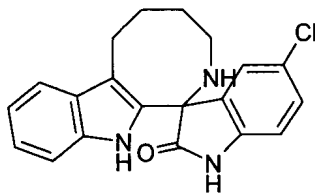
(i) R1、R4 及 R5 不全部為 H；或

(ii) 若 R1 為 H，則 (a) 當 R5 為 H 時 R4 不為甲基且 (b) 當 R4 為 H 時 R5 不為甲基；或

(iii) 若 R1 為 Br，則 (a) R4 及 R5 不同時為 H，且 (b) 當 R5 為 H 時 R4 不為甲基，且 (c) 當 R4 為 H 時 R5 不為甲基。

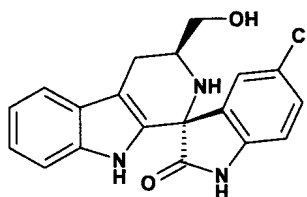
在上述式中，R1 可為 F、Cl、Br、甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 且 R6 可為 Cl、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。在一些實例中，當 m 為 2 時，R1 可為 di-Cl。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



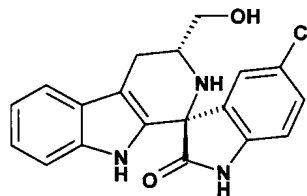
(Ii)

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



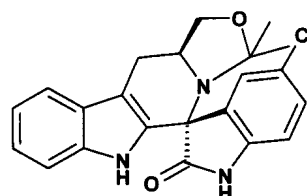
(Ij)

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



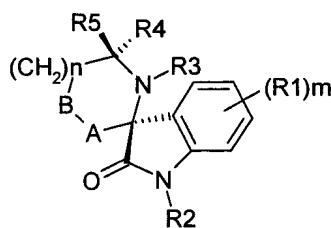
(Ik)

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Il)

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Im)

其中

m為1或2；

R1為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R3為H或烷基；

R4為H、烷基、羥基烷基、-COOD，其中D為烷基，或R3及R4形成雜環之一部分；

R5為H或烷基；

n為1、2或3；且

A及B與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴稠合且形成其一部分；

其限制條件為若A及B與未經取代之吡啶的位置2及3稠合，n為1或2，R2及R3為H，m為1且R1處於螺羥基吡啶之位置6處，則

R1、R4及R5不全部為H；或

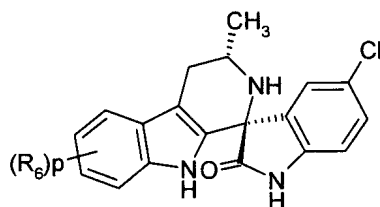
若R1為H，則當R5為H時R4不為甲基且當R4為H時R5

不為甲基；或

若 R1 為 Br，則 R4 及 R5 不同時為 H，且當 R5 為 H 時 R4 不為甲基，且當 R4 為 H 時 R5 不為甲基。

在上述式中，R1 可為 F、Cl、Br、甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ 或 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)$ 。在一些實例中，當 m 為 2 時，R1 可為 di-Cl。R2 可為甲基、Bn 或 Boc。R3 可為甲基。R4 可為甲基、乙基、丙基、異丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 或 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實例中，R4 及 R5 可皆為甲基。A 及 B 可與咪唑、苯或吡啶稠合。在一些實例中，A 及 B 可與經推電子基 (EDG) 取代之苯稠合。在其他實例中，A 及 B 可與如上文所定義之式 (a) 或 (b) 之經取代的吡啶稠合。

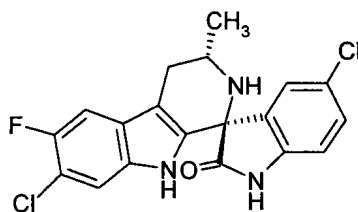
在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(In)

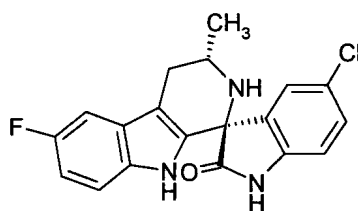
其中 p 可為 1、2、3 或 4 且 R6 可為包含鹵素、鹵烷基及烷氧基之組中之一或多者。

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



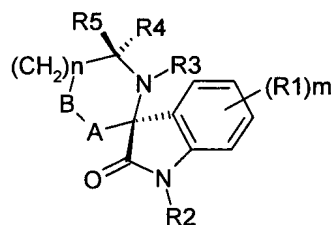
(Io)

在一實施例中，本發明係關於一種下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(Ip)

在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(II)

其中：

m為1或2；

R₁為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R₂為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R₃為H或烷基；

R₄為H、烷基、羥基烷基、-COOD，其中D為烷基，或

R3及R4形成雜環之一部分；

R5為H或烷基；

n為1、2或3；且

A及B與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴稠合且形成其一部分。

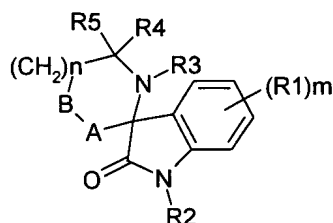
在上述式中，R1可為F、Cl、Br、甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ 或 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)$ 。在一些實例中，當m為2時，R1可為di-Cl。R2可為甲基、Bn或Boc。R3可為甲基。R4可為甲基、乙基、丙基、異丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 或 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實例中，R4及R5可皆為甲基。A及B可與咪唑、苯或吡啶稠合。在一些實例中，A及B可與經推電子基(EDG)取代之苯稠合。在其他實例中，A及B可與如上文對於式(I)化合物所定義之式(a)或(b)之經取代的吡啶稠合。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含如上文所定義之式(I)或(II)之化合物或式(Ia)至(Ip)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑及視情況選用之第二藥物的組合，該賦形劑例如適當稀釋劑及/或載劑，例如包括填充劑、黏合劑、崩解劑、流動調節劑、潤滑劑、糖或甜味劑、芳香劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑及/或乳化劑、穩定劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。該醫藥組合物可用於治療及/或預防由寄生蟲引起之疾病，該寄生蟲諸如惡性瘧原蟲、間日瘧原蟲、三日瘧原蟲、卵形瘧原蟲、

克氏錐蟲或利什曼原蟲屬之寄生蟲(諸如黑熱病利什曼原蟲)。該疾病可為瘧疾、利什曼病或卻格司氏病。

在另一態樣中，本發明提供一種如上文所定義之式(I)或(II)之化合物或式(Ia)至(Ip)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，視情況選用第二藥物，作為藥物使用。

在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



(III)

其中

m為1或2；

R1為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R3為H或烷基；

R4為H、烷基、羥基烷基、-COOD，其中D為烷基，或R3及R4形成雜環之一部分；

R5為H或烷基；

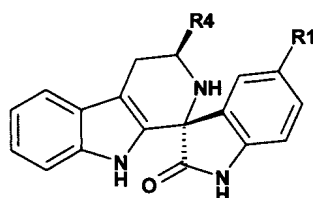
n為1、2或3；且

A及B與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴稠合且形成其一部分。

在上述式中，R1可為F、Cl、Br、甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ 或 $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)$ 。在一些實例中，當m為2時，R1可為di-Cl。R2可為甲基、Bn或Boc。R3可為甲基。R4可為甲基、乙基、丙基、異丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 或 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實例中，R3及R4可共同形成如上文所定義之式(I)二價取代基：在一些實例中，R4及R5可皆為甲基。A及B可與咪唑、苯或吡啶稠合。在一些實例中，A及B可與經推電子基(EDG)取代之苯稠合。在其他實例中，A及B可與如上文對於式(I)化合物所定義之式(a)或(b)之經取代的吡啶稠合。

在一實施例中，本發明係關於如上文所定義之式(I)或(II)之化合物或式(Ia)至(Ip)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)。

在一實施例中，本發明係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



(IIIa)

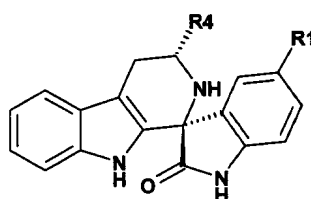
其中

R1為鹵素；且

R4為烷基、羥基烷基或-COOD，其中D為烷基。

在上述式中，R1可為Br或Cl且R4可為甲基、乙基、丙基、異丙基、-CH₂OH、-COOCH₃或-COOCH₂CH₃。

在一實施例中，本發明係關於式(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



(IIIb)

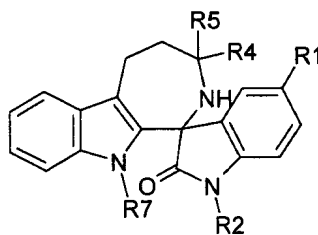
其中

R1為鹵素；且

R4為烷基、羥基烷基或-COOD，其中D為烷基。

在上述式中，R1可為Br或Cl且R4可為甲基、乙基、丙基、異丙基、-CH₂OH、-COOCH₃或-COOCH₂CH₃。

在一實施例中，本發明係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



(IIIc)

其中

R1為鹵素或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

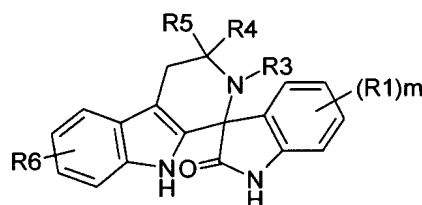
R4為H或烷基；

R5為H或烷基；且

R7為H、烷基、烷氧基羰基、芳基羰基或芳基磺醯基。

在上述式中，R1可為Br、Cl、F、 $-C_6H_5$ 、 $-(C_6H_4)CF_3$ 或 $-(C_6H_4)O(C_6H_5)$ 。R2可為甲基、Bn或Boc。R4、R5或R4與R5兩者可為甲基。R7可為甲基、Boc或如上文對於式(I)化合物所定義之式(ii)、(iii)、(iv)或(v)之取代基。

在一實施例中，本發明係關於式(IIIId)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



(IIIId)

其中

m為1或2；

R1為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基或胺；

R3為H或烷基；

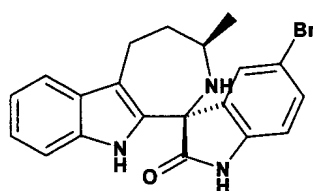
R4為H或烷基；

R5為H或烷基；且

R6為H、鹵素、鹵烷基或烷氧基。

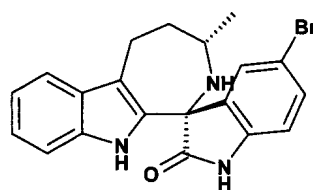
在上述式中，R1可為F、Cl、Br、甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 且R6可為Cl、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。在一些實例中，當m為2時，R1可為di-Cl。

在一實施例中，本發明係關於式(IIIe)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



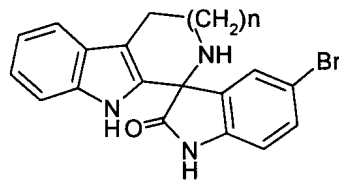
(IIIe)

在一實施例中，本發明係關於式(IIIf)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



(IIIf)

在一實施例中，本發明係關於式(IIIg)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物(例如醫藥組合物)：



(IIIg)

其中 n 為 1 或 2。

在另一態樣中，本發明提供一種如上文所定義之式(I)、(II)或(III)之化合物或式(Ia)至(Ip)及(IIIa)至(IIIg)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，其用於治療及/或預防由寄生蟲感染引起之疾病，該寄生蟲諸如惡性瘧原蟲、間日瘧原蟲、三日瘧原蟲、卵形瘧原蟲、克氏錐蟲或利什曼原蟲屬之寄生蟲(諸如黑熱病利什曼原蟲)。

在又一態樣中，本發明提供一種治療及/或預防由寄生蟲引起之疾病的方法，該寄生蟲諸如惡性瘧原蟲、間日瘧原蟲、三日瘧原蟲、卵形瘧原蟲、克氏錐蟲或利什曼原蟲屬之寄生蟲(諸如黑熱病利什曼原蟲)，該方法包含向有需要之個體投與有效量之如上文所定義的式(I)、(II)或(III)之化合物或式(Ia)至(Ip)及(IIIa)至(IIIg)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥。該疾病可為瘧疾、利什曼病或卻格司氏病。

在另一態樣中，本發明提供一種如上文所定義之式(I)、(II)或(III)之化合物或式(Ia)至(Ip)及(IIIa)至(IIIg)中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥與至少一種第二藥物的組合。該第二藥物可為抗瘧疾藥物，諸如青

蒿琥酯(artesunate)、蒿甲醚(artemether)、二氫青蒿素(dihydro-artemisinin)、甲氟喹(mefloquine)、氯喹(chloroquine)、磺胺多辛(sulfadoxine)、乙胺嘧啶(pyrimethamine)、哌喹(piperaquine)、咯萘啶(pyronaridine)、苯芴醇(lumefantrine)或阿托伐醌(atovaquone)。

在另一態樣中，本發明提供一種藥物組合，例如套組，其包含a)第一藥劑，其為如上文所定義之式(I)、(II)或(III)之化合物或式(Ia)至(Ip)及(IIIa)至(IIIg)中之任一者之化合物，呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及b)至少一種輔劑。該套組可包含關於其投藥之說明書。

在又一態樣中，本發明提供一種製備如上文所定義之式(I)、(II)或(III)之化合物或式(Ia)至(Ip)及(IIIa)至(IIIg)中之任一者之化合物的方法，其包含：使胺與靛紅反應。

【實施方式】

定義

如本文中提及烷基時所使用之術語「烷基」係指包含較佳1至15個碳原子之支鏈或直鏈烴基，較佳烷基為低碳烷基。如本文中所使用之術語「低碳烷基」係指包含1至6個碳原子之支鏈或直鏈烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基、壬基、癸基等。

術語「環烷基」係指包含較佳3至8個碳原子之飽和或部分飽和(非芳族)環。實例包括(但不限於)環丙基、環戊基、環己基及環庚基。

如上文所定義之任何烷基可經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)諸如鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、巯基、胺基、羧基、環烷基、芳基、雜芳基及其類似基團之取代基。經取代之烷基的實例包括(但不限於)鹵烷基，諸如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及五氟乙基；或其他經取代之烷基，諸如羥基甲基、1-羥基乙基或2-羥基乙基、甲氧基甲基、1-或2-乙氧基乙基、羧基甲基、1-或2-羧基乙基及其類似基團。

如本文中所使用之術語「芳基」係指具有6至18個碳原子之芳族環且包括單環基以及多環基，例如稠合基團，諸如雙環基及三環基。實例包括(但不限於)苯基、萘基及蒽基。芳基可為未經取代或於一或多個環位置處經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於) C_{1-7} 烷基，諸如甲基、羥基、烷氧基、鹼基、鹼氧基、SCN、氰基、硝基、硫烷氧基、苯基、雜烷基芳基(heteroalkylaryl)、烷基磺鹼基、鹵素、乙鹼胺基及甲鹼基。較佳芳基為苯基。較佳地，無取代基或存在一個取代基。

如本文中所使用之術語「烷基芳基」係指基團-芳基-R，其中R為如上文所定義之烷基，且芳基如上文所定義。實例為 $-(C_6H_4)CF_3$ 。

如本文中所使用之術語「芳基烷基」係指基團-烷基-R，其中R為如上文所定義之芳基，且烷基如上文所定義。實例為苄基。

術語「雜環」意謂在環中具有5至18個原子、包括至少

一個諸如(但不限於)N、O及S之雜原子的飽和或部分飽和(非芳族)環。該雜環基可未經取代或經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)烷基、鹵素、烷氧基、羥基、巰基、羧基及苯基。基團之雜原子以及碳原子可經取代。該雜環可視情況與一或多個苯環及/或另一雜環及/或脂環稠合或橋接。

術語「雜芳基」意謂在環中具有5至18個原子、較佳5或6個原子、包括至少一個諸如(但不限於)N、O及S之雜原子的芳族環。該術語「雜芳基」包括單環基以及多環基，例如稠合基團，諸如雙環基及三環基。雜芳基可未經取代或於一或多個環位置處經一或多個取代基取代，該等取代基包括(但不限於)烷基、羥基、烷氧基、鹽基、鹽氧基、SCN、氰基、硝基、硫烷氧基、苯基、雜烷基芳基、烷基磺鹽基、鹵素及甲鹽基。雜芳基可視情況與一或多個苯環及/或另一雜芳基環及/或脂環稠合或橋接。

雜環及雜芳基之實例包括(但不限於)嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、吡咯啶基、吡嗪基、嘧啶基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并呋咕基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、呋唑基、呋啉基、吡啉基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、咪唑基、吲哚嗪基、吲唑基、嗎啉基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、四氫哌喃基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻吩基、吡丁啶基、1,4-二噁烷基、六氫氮呋基、吡啶基(例如吡啶-2-酮基)、硫代

嗎啉基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噁唑基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫異噁唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫吡嗪基、二氫吡唑基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫吡丁啶基、亞甲基二氧基苜鹽基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、噻唑基、異噻唑基、異噁唑基、咪唑基、二氫節基、萘吡啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、異噁唑啉、氧雜環丁烷基、哌喃基、吡嗪基、吡啶并吡啶基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、吡咯基、啡啶基、三唑基、噻吩基、呋喃基、異苯并呋喃基或四唑基，尤其為含N雜環，諸如吡啶基、哌啶基、嘧啶基、吡咯啶基、哌嗪基、喹啉基、2,2,6,6-四甲基哌啶基及嗎啉基。

如本文中所使用之術語「芳烴」係指單環或多環芳族烴化合物。芳烴之實例包括(但不限於)苯、萘、甲苯、二甲苯、苯乙烯、乙基苯、異丙苯且通常為具有一或多個脂族側鏈或取代基之苯環。

如本文中所使用之術語「雜芳烴」係指形式上藉由分別以使得維持芳族系統之連續 π 電子系統特徵及對應於Hückel規則 $(4n+2)$ (其中 n 為整數)之許多平面外 π 電子的方式用三價或二價雜原子置換一或多個次甲基($-C=$)及/或伸乙烯基($-CH=CH-$)而衍生自芳烴之雜環化合物。雜芳烴之實例包括(但不限於)噻吩、呋喃、吡啶且較佳為吡啶。

如本文中所使用之術語「烷氧基」係指基團-OR，其中R為如上文所定義之烷基。術語「低碳烷氧基」具有對應於如上文所定義之術語「低碳烷基」的含義。低碳烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

如本文中所使用之術語「羰基」係指基團-C(=O)-。

如本文中所使用之術語「烷氧基羰基」係指基團-COR，其中R為如上文所定義之烷氧基。實例為Boc。

如本文中所使用之術語「芳基羰基」係指基團-COR，其中R為如上文所定義之芳基。

如本文中所使用之術語「磺醯基」係指基團-SO₂-。

如本文中所使用之術語「芳基磺醯基」係指基團-SO₂R，其中R為如上文所定義之芳基。

如本文中所使用之術語「羥基烷基」係指基團-ROH，其中R為如上文所定義之烷基。

如本文中所使用之術語「醚」係指由式-ROR'表示之基團，其中R及R'可獨立地為如上文所定義之烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基。

如本文中所使用之術語「胺基」係指式-NRR₁之基團，其中R及R₁中之每一者獨立地為如上文所定義之烷基或氫。

如本文中所使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

如本文中所使用之術語「酯」係指基團-COOR，其中R

為如上文所定義之烷基或芳基。

如本文中所使用之術語「螺」係指經由兩個環共有之一個碳原子連接於另一環的環基團。

術語「經取代」意欲描述具有置換分子之一或多個原子(例如C、O或N)上的氫原子之取代基之部分；適宜地置換一或兩個原子。

本文未另外論述之任何烴鏈適宜地含有一或兩個碳原子(當為非環狀時)及6個碳原子(當為環狀時)。術語「伸烷基」通常具有2個碳原子。

如本文中所使用之術語「前藥」意謂如上文所定義之式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物的藥理學上可接受之衍生物，以致該衍生物之活體內生物轉化產生如式(I)、(II)、(III)或(IV)中所定義之化合物。式(I)、(II)、(III)及(IV)之化合物的前藥可藉由以使得經修飾之基團活體內裂解以產生母體化合物的方式來修飾化合物中所存在之官能基團(諸如羥基或酸基)來製備。合適之前藥包括(例如)酯或鹽胺。

術語「鹽」包括衍生自式(I)、(II)、(III)及(IV)之化合物的治療活性無毒酸加成鹽。酸加成鹽可藉由用適當酸處理化合物之鹼形式來獲得。本發明之含有酸性質子的化合物亦可藉由用適當有機鹼及無機鹼處理而轉化為其治療活性無毒鹼加成鹽形式。適宜地，酸或鹼加成鹽形式可藉由用適當鹼或酸處理而轉化為游離形式。

如本發明內容中所使用之術語「加成鹽」亦包含本發明

之化合物以及其鹽能夠形成的溶劑合物。該等溶劑合物包括(例如)鋰、鈉、丁二酸鹽、丙二酸鹽、硝酸鹽、銨、磷酸鹽、甲酸鹽、碳酸鹽、蘋果酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、對甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

術語「保護基」意謂遮蔽分子中之官能基以致在反應期間可能存在化學選擇性的基團。合適之保護基較佳易於併入，對於相關反應條件為穩定的且易於移除。該等保護基為熟習此項技術者所已知且描述於 *Protective Groups in Organic Synthesis* by Theodora W Greene (John Wiley & Sons Canada, Ltd) 中。合適之保護基包括(例如)Aloc、苄醯基、苄基、Boc、Cbz、TBS、TPDMS、Fmoc、PMB、鄰苯二甲醯亞胺、甲苯磺醯基及Troc。

術語「治療」包括與所治療之病況、疾病或病症相關或由其引起之至少一個症狀的預防、減少或減輕。

術語「預防」包括與所治療之病況、疾病或病症相關或由其引起之至少一個症狀的預防。

術語「患者」包括能夠患有或罹患或感染寄生蟲病之生物，例如哺乳動物，諸如人類、母牛、馬、豬、綿羊、貓、狗、山羊、小鼠、兔子、大鼠及轉殖基因非人類動物。在一些實施例中，該患者為人類，例如能夠患有或罹患瘧疾之人類。

「寄生蟲病」包括與個體體內之寄生蟲感染相關的病症

及病況。

術語本發明之化合物的「有效量」為治療或預防寄生蟲引發疾病所必需用量或足以治療或預防寄生蟲所引起疾病的用量，該寄生蟲諸如惡性瘧原蟲、間日瘧原蟲、三日瘧原蟲、卵形瘧原蟲、克氏錐蟲或利什曼原蟲屬(諸如黑熱病利什曼原蟲)之寄生蟲。該有效量可視所用化合物、投藥方式、所需治療及所指定疾病以及諸如患者年齡、體重、一般健康情況及性別之其他因素而變化。一般熟習此項技術者將能夠研究本文所述之因素且無需過度實驗即能決定關於本發明之化合物的有效量。

術語「醫藥組合物」包括適於向哺乳動物(例如人類)投與之製劑，例如藥物。

由本發明提供之化合物在下文稱為「本發明之化合物」。本發明之化合物包括呈任何形式之化合物，例如呈游離形式、呈鹽之形式、呈溶劑合物之形式及呈鹽與溶劑合物之形式。本發明之化合物包含式I、II及III化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥。

應瞭解一個取代基之任何子群可與另一取代基之另一類或子群組合。

應瞭解本發明之化合物可呈光學異構體、外消旋體或非對映異構體之形式存在。本發明之範疇涵蓋化合物之所有立體化學異構形式。因此，如本文中所使用之術語「立體化學異構形式」意謂本發明之化合物可具有之所有可能異構形式。除非另有說明或指示，否則化合物之化學結構、

系統名稱及化學式表示含有基本分子結構之所有非對映異構體及對映異構體之所有可能立體化學異構形式的混合物。詳言之，立體對稱中心可具有R-或S-組態。

亦應瞭解本發明之化合物可呈互變異構體形式存在，例如呈酮-烯醇互變異構形式存在。本發明之範疇涵蓋所有該等互變異構形式。

本發明之化合物適用於治療及預防如標準活體外及活體內測試中所指示(例如如下文所述)之病原體的感染。該病原體可為寄生蟲，尤其瘧原蟲屬(*Plasmodium*)寄生蟲、利什曼原蟲屬寄生蟲或錐蟲屬寄生蟲。更尤其，病原體可為惡性瘧原蟲、間日瘧原蟲、三日瘧原蟲、卵形瘧原蟲、克氏錐蟲或利什曼原蟲屬(諸如黑熱病利什曼原蟲)之寄生蟲。

本發明及尤其所例示之呈游離或醫藥學上可接受之鹽形式的化合物展現有價值的藥理學特性，例如作為抗寄生蟲藥，例如如由下文實例A及B之測試所指示，且因此指示用於治療。

本發明之化合物展現以下範圍之針對惡性瘧原蟲的 IC_{50} ：約0.1 nM至約5000 nM，例如小於約100 nM至大於約5000 nM，尤其小於約500 nM，更尤其小於約100 nM，更尤其小於約50 nM，且最尤其小於約20 nM。通常，本發明之化合物具有大於5 nM或0.5 nM之活性。

醫藥用途之所需劑量可尤其視投藥方式、欲治療之特定病狀、所需效應、所用化合物、患者年齡、體重等而變

化。一般而言，指示在每公斤體重約0.1 mg至約300 mg(例如每公斤體重0.01 mg至約10 mg，諸如1 mg至10 mg)之日劑量下全身性地獲得令人滿意的結果。

在大型哺乳動物(例如人類)中所指定之日劑量在約1 mg至約10,000 mg(例如10 mg至700 mg)之範圍內，其例如以至多一天6次分次給藥形式或以延緩形式便利地投與。適合於經口投與之單位劑型包含約10 mg至1000 mg活性成份。根據下文所述之測試，用於人類之實例50及62中之化合物(化合物37及51)的典型日劑量為約4 mg/kg，例如約300 mg。

本發明之化合物可以游離形式或以醫藥學上可接受之鹽形式投與。

較佳化合物為實例50及62，其於C3'(螺吡啶)處具有S組態。一組化合物包含彼等於螺吡啶原子(例如C3')處具有相同組態之化合物。

另一組化合物中R4與R5不同。另一組化合物於C1,2'(R4與R5鍵結之處)處具有與實例48於C1,2'處之組態相同的組態。

本發明之化合物可藉由任何習知途徑投與，尤其經腸投與，例如經口，例如以錠劑或膠囊之形式；或非經腸投與，例如以可注射溶液或懸浮液之形式；局部投與，例如以洗劑、凝膠、軟膏或乳膏之形式，或以經鼻或栓劑形式。

視投藥方式而定，醫藥組合物可包含0.05重量%至99重

量%、更尤其0.1重量%至70重量%、甚至更尤其30重量%至70重量%之活性成份，及1重量%至99.95重量%、更尤其30重量%至99.9重量%、甚至更尤其30重量%至70重量%之醫藥學上可接受之載劑，所有百分比均以總組合物計。

醫藥組合物可另外含有此項技術中已知之多種其他成份，例如潤滑劑、穩定劑、緩衝劑、乳化劑、黏度調節劑、界面活性劑或防腐劑。

包含本發明之呈游離形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式的化合物以及至少一種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組合物可以習知方式藉由與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑混合來製造且展現與游離化合物相同水準之活性。

本發明之化合物可單獨投與或與第二藥物組合投與。為達成較高功效且預防抗藥性之發展，本發明之化合物可與以下已知且銷售之抗瘧疾藥物的非詳盡清單組合：青蒿琥酯、蒿甲醚、二氫青蒿素、甲氟喹、氯喹、磺胺多辛、乙胺嘧啶、哌喹、咯萘啶、苯芴醇或阿托伐醌。

組合包括：固定組合，其中本發明之化合物與至少一種第二藥物處於同一調配物中；套組，其中處於獨立調配物中之本發明之化合物與至少一種第二藥物係提供於例如具有共投藥說明書之同一包裝中；及自由組合，其中本發明之化合物與至少一種第二藥物分開包裝，但給與關於相伴或連續投藥之說明書。

與單一治療相比，用根據本發明之組合治療可提供改良。

作為組合搭配物之本發明之化合物與第二藥物的組合可藉由任何習知途徑投與，例如如本文對於本發明之化合物所述的途徑。第二藥物可以適當劑量投與，例如在類似於彼等用於單一治療之劑量範圍內投與，或例如在協同作用之情況下低於習知劑量範圍投與。

包含本發明之組合的醫藥組合物及包含如本文中所述之第二藥物的醫藥組合物可適當例如根據(例如類似於)習知方法或如本文對於本發明之醫藥組合物所述之方法來提供。

本發明亦提供一種製備螺羥基吡啶化合物之方法，該方法包括使胺與靛紅反應。

在一實施例中，該方法包含使吡啶基烷基胺與具有羰基之雜環化合物反應以形成具有胺官能基之螺環化合物；用保護基保護該螺環化合物上之該胺官能基以形成胺受保護之螺環化合物；及自螺環化合物移除該保護基。

經由使用保護基，可增加合成之總產率且可簡化純化製程(例如可用本發明所提供之方法，僅使用急驟管柱層析法獲得99%之化合物1)。全過程有效且可用於大規模合成。

螺環化可在諸如pTsOH之催化劑存在下實現。有或無取代基類似物之6、7或8員環可藉由調整所用催化劑之數量來製備。此外，催化劑之存在(例如約0.1至0.2當量之pTsOH)加速反應且使反應溫度降低至例如約100°C。

應瞭解本發明之化合物可以光學異構體、外消旋體或非

對映異構體之形式存在。本發明之範疇涵蓋化合物之所有立體化學異構形式。因此，如本文中所使用之術語「立體對稱形式」意謂本發明之化合物可具有之所有可能異構形式。詳言之，不對稱碳可具有R或S組態。舉例而言，本發明之化合物的不對稱螺碳可具有R或S組態。

純對映異構化合物可藉由例如以習知方式藉由自對掌性中間物對掌性分離或酶促拆分自外消旋體獲得對映異構體來獲得。

亦應瞭解本發明之化合物可以互變異構體形式存在。舉例而言，R1為OH或NH₂或R2為NH₂之本發明之化合物可以互變異構形式存在。本發明之範疇涵蓋所有該等互變異構形式。

在一組化合物中，該等化合物包含以下化合物：

a)螺碳原子之立體化學(關於4個鍵)與下文實例50之立體化學相同的本發明之化合物。在亞組中，R4及R5中之一者為取代基且另一者為氫且R4及R5所連接之碳原子的立體化學與下文實例50標題化合物之立體化學相同。

b)螺碳原子之立體化學與下文實例50之立體化學相反的本發明之化合物。在亞組中，R4及R5中之一者為取代基且另一者為氫且R4及R5所連接之碳原子的立體化學與下文實例50標題化合物之立體化學相同。

c)螺碳原子上之取代基可具有任何組態的本發明之化合物。適宜地，式1化合物可具有任何組態之R4及R5所連接的碳原子。

一組化合物包含實例標題化合物中之至少一者的標題化合物。在亞組中，該等化合物為外消旋化合物。在第二亞組中，該等化合物於螺碳處具有與實例50相同之立體組態。在第三亞組中，該等化合物於螺碳處具有與實例50相反之立體組態。

縮寫

AcHN=乙醯胺基

AcOH=乙酸

Aloc=烯丙氧基羰基

Bn=苄基

BOC、Boc、t-BOC=第三丁氧基羰基

(Boc)₂O=二碳酸二第三丁酯

Cbz=苄氧羰基

ClCO₂Et=氯甲酸乙酯

DCM=二氯甲烷

DMAP=二甲基胺基吡啶

DMF=二甲基甲醯胺

DMSO=二甲亞砜

di-Cl=二氯

EDG=推電子基

Et=乙基

Et₃N=三乙胺

EtOAc=乙酸乙酯

EtOH=乙醇

Fmoc=9-芴基甲氧基羰基

iPr=異丙基

LC-MS=液相層析法-質譜法

Me=甲基

MeO=甲氧基

MeOH=甲醇

NaH=氫化鈉(60%石蠟)

NH₄OAc=乙酸銨

Ni(R)=阮尼鎳(Raney nickel)

NMe₂=二甲基胺基

OPh=苯氧基

OTs=甲苯磺酸酯

PMB=對甲氧基苄基

Pr=丙基

pTsCl=對甲苯磺酰氯

pTsOH=對甲苯磺酸

rt=室溫

TBS=第三丁基二甲基矽烷基

THF=四氫呋喃

TPDMS=第三丁基二苯基矽烷基

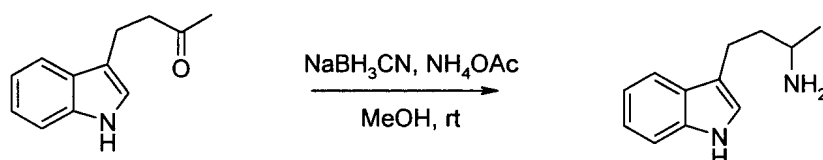
Troc=2,2,2-三氯乙氧基羰基

I-通用合成方法

本發明之化合物可藉由以下所示之反應流程中所述的方法來製備。用於製備此等化合物之起始物質及試劑為市售

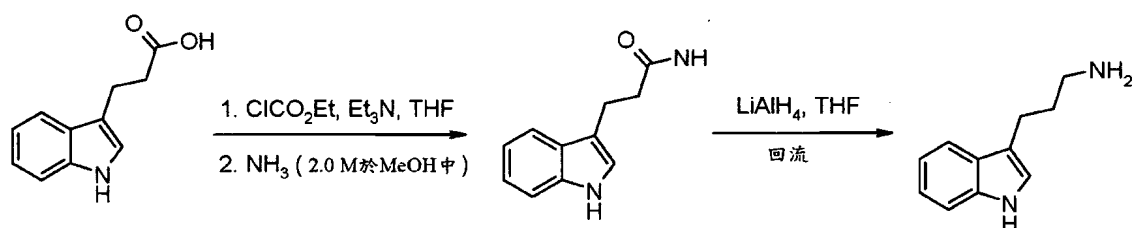
的或藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。此等流程僅說明可合成本發明之化合物之方法中的一些，且可對此等流程進行各種修改並將向參考本揭示案之熟習此項技術者提出該等修改。

流程 A：3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-丙胺之製備



於室溫下向 4-(1*H*-吲哚-3-基)-丁-2-酮(1.0 g, 5.3 mmol) 於甲醇(20 mL)中之溶液中添加乙酸銨(4.45 g, 57.73 mmol)及氰基硼氫化鈉(0.37 g, 5.9 mmol)。使所得混合物於相同溫度下攪拌64小時。藉由添加1 N鹽酸中止該反應混合物反應且調整至pH ~2。濃縮混合物且用二氯甲烷(50 mL)萃取。接著使用4 N氫氧化鈉水溶液將水相調整至pH ~12且用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。用硫酸鈉乾燥合併之有機相且於真空中濃縮。使所得殘餘物經受急驟管柱層析法(於二氯甲烷中之5%-30%甲醇)以得到呈油狀物之3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-丙胺(622 mg, 62%)。

流程 B：3-(1*H*-吲哚-3-基)-丙胺之製備

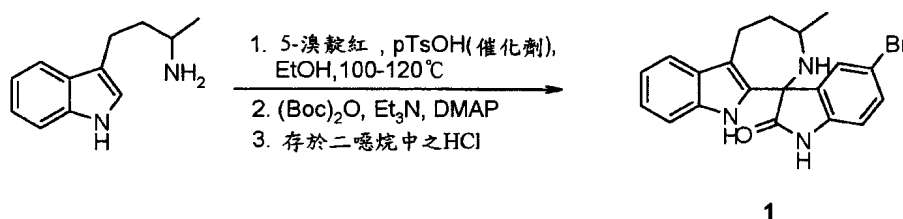


步驟1：在冰冷卻浴中向3-(1*H*-吲哚-3-基)丙酸(6.06 g,

32.0 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(18 mL, 129 mmol)及氯甲酸乙酯(4.65 mL, 48.8 mmol)。使所得混合物於相同溫度下攪拌0.5小時，隨後添加氨(2 N於甲醇中, 90 mL, 180 mmol)。再攪拌1小時後，濾出所得沈澱物且於真空中濃縮濾液。用水(100 mL)稀釋殘餘物後，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，用硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮以獲得3-(1*H*-吲哚-3-基)丙醯胺(3.85 g, 65%)。

步驟2：於0℃下向3-(1*H*-吲哚-3-基)丙醯胺(1.85 g, 9.83 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.49 g, 39.31 mmol)。使所得混合物溫至室溫且接著回流2.5小時。接著使混合物冷卻至室溫且藉由緩慢添加水(2 mL)隨後添加15%氫氧化鈉水溶液(2 mL)及水(2 mL)來中止反應。使混合物攪拌隔夜且經由矽藻土過濾。蒸發所獲得之濾液且使殘餘物經受急驟管柱層析法(50%二氯甲烷:40%甲醇:10%氨水(40%))以得到3-(1*H*-吲哚-3-基)丙胺(1.61 g, 94%)。

流程C：5'-溴-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(1)之製備



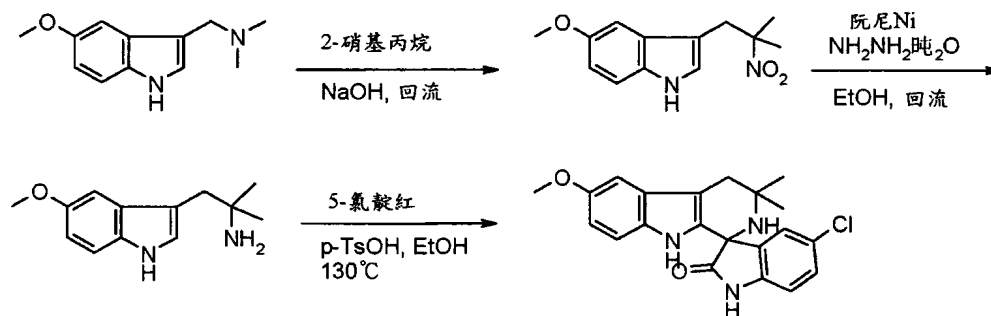
步驟1：於室溫下向3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-丙胺(1.84

g, 4.65 mmol)於20 mL乙醇中之溶液中添加5-溴靛紅(660 mg, 2.92 mmol)及對甲苯磺酸(101 mg, 0.531 mmol)。密封反應小瓶且將反應混合物加熱至100°C。攪拌16小時後,使反應混合物冷卻至室溫且濃縮至乾。使殘餘物經受急驟管柱層析法(於己烷中之0%-30% EtOAc)以得到呈深棕色固體之不純**1**(2.74 g)。

步驟2:於室溫下向上述產物(2.74 g, 6.91 mmol)於13 mL無水二氯甲烷中之溶液中添加三乙胺(2.87 mL, 20.73 mmol),隨後添加二碳酸二第三丁酯(9.05 g, 41.46 mmol)及4-二甲基氨基吡啶(2.53 g, 20.7 mmol)。將所得混合物於相同溫度下攪拌16小時且接著濃縮至乾。使殘餘物經受急驟管柱層析法(於己烷中之0%-4% EtOAc)以得到2.22 g化合物**12**。

步驟3:向所獲得之化合物**12**(2.2 g, 3.72 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4 N HCl(15 mL)。將所得混合物攪拌48小時,在此期間添加另一批存於二噁烷中之4 N HCl以確保反應完成。藉由LCMS監測反應完成後,使用1 N NaOH水溶液將反應混合物調整至pH~10。於真空中濃縮混合物且用EtOAc(3×100 mL)萃取殘餘水相。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機相且於真空中濃縮。使殘餘物經受急驟管柱層析法以得到化合物**1**(1.28 g, 37%, 經3個步驟)以及痕量化合物**13**(30 mg)。

流程D: 5'-氯-3,3-二甲基-6-甲氧基-2,4,9-三氫螺-[β-咔啉-1,3'-吡啶-2'(1'H)-酮(**31**)]之製備



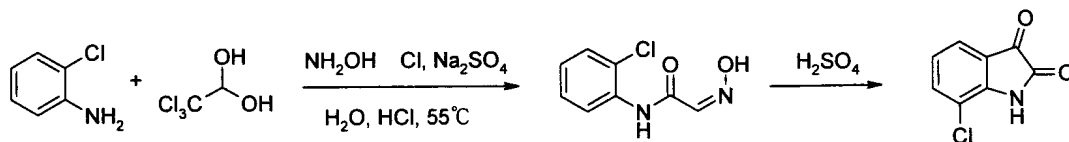
步驟1：將5-甲氧基禾草鹼(3.0 g，14.7 mmol)、2-硝基丙烷(9.36 mL，104 mmol)及NaOH顆粒(0.617 g，15.4 mmol)之混合物攪拌且於回流下加熱18小時。使該混合物冷卻至室溫後，添加12.85 mL 10%乙酸且持續攪拌1小時。使混合物在乙醚(40 mL)與水(40 mL)之間分溶且分離有機層，用水(3×30 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且於真空中濃縮。使殘餘物經受急驟層析管柱以產生硝基中間物(3.12 g，86%)。

步驟2：在攪拌下向該硝基中間物(3.12 g，12.6 mmol)於40 mL 95% EtOH中之溶液中添加2.0 g阮尼鎳。將混合物加熱至80℃且接著停止。以足以在整個添加期間維持回流之速率添加98%水合肼(2.8 mL，0.0377 mol)於3.3 mL EtOH中之溶液。再施加熱以持續回流隔夜。過濾混合物且於真空中濃縮濾液。用4 N NaOH使殘餘物自稀HCl水溶液沈澱，用二氯甲烷萃取，且自異丙醇再結晶以產生胺(1.92 g，70%產率)。

步驟3：向上述胺(1.2 g，5.5 mmol)及5-氯靛紅(1.10 g，6.05 mmol)於20 mL乙醇中之混合物中添加對甲苯磺酸(0.209 g，5.5 mmol)。密封反應小瓶且加熱至130℃歷時16

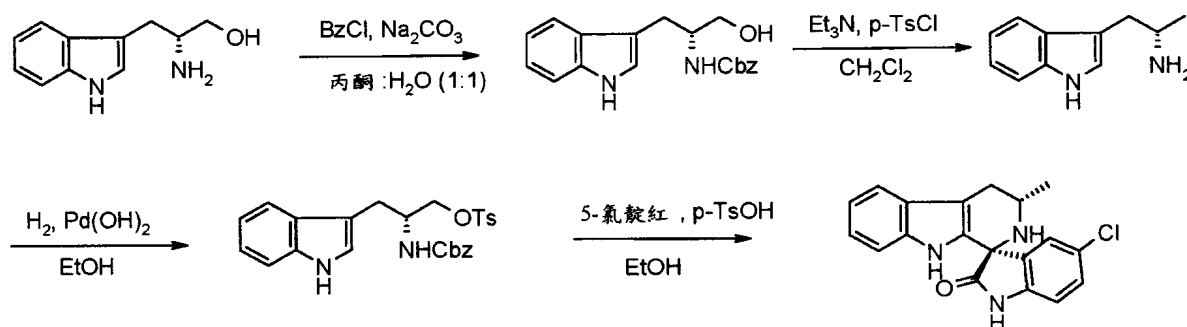
小時。目標化合物在冷卻之後沈澱。過濾固體且用(冰)冷乙醇洗滌若干次以得到化合物**31**(1.29 g, 62%)。

流程E：7-氯靛紅之製備



於室溫下向2-氯苯胺(1.02 g, 7.84 mmol)、無水硫酸鈉(8.94 g, 62.71 mmol)、羥胺鹽酸鹽(2.24 g, 31.35 mmol)及1 M鹽酸(8.0 mL)於水(60 mL)中之混合物中添加水合氯醛(1.58 g, 9.41 mmol)。使所得混合物溫至55°C且攪拌6小時。當使混合物冷卻至室溫時，形成固體沈澱物且藉由過濾收集，用水洗滌並於真空下乾燥以得到羥基亞胺基乙醯苯胺中間物，將其分小份添加至預加熱至55°C之濃硫酸(5.0 mL)中。在整個添加期間使反應混合物之溫度維持低於58°C。添加完成後，將深色混合物加熱至80°C歷時10分鐘，隨後冷卻至室溫。接著將該混合物傾倒於碎冰中，旋流且使其靜置30分鐘。藉由過濾收集所形成之沈澱物，用水洗滌且於真空下乾燥以得到呈紅棕色粉末之7-氯靛紅。

流程F：(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚-2'(1'*H*)-酮(33)之製備



步驟1：在冰冷卻浴中向D-色胺醇(500 mg, 2.27 mmol)於11.3 mL水及11.3 mL丙酮中之混合物中添加碳酸鈉(482 mg, 3.92 mmol)，隨後逐滴添加氯甲酸苄酯(0.374 mL, 2.29 mmol)。添加後，移除該冷卻浴且將反應物於室溫下攪拌2小時。用濃HCl使反應混合物酸化至pH 2且用水(40 mL)稀釋。用EtOAc(2×60 mL)萃取水層。接著用硫酸鎂乾燥合併之有機物，過濾且於真空中濃縮。使殘餘物經受急驟層析管柱以產生受Cbz保護之中間物(428 mg, 50%)。

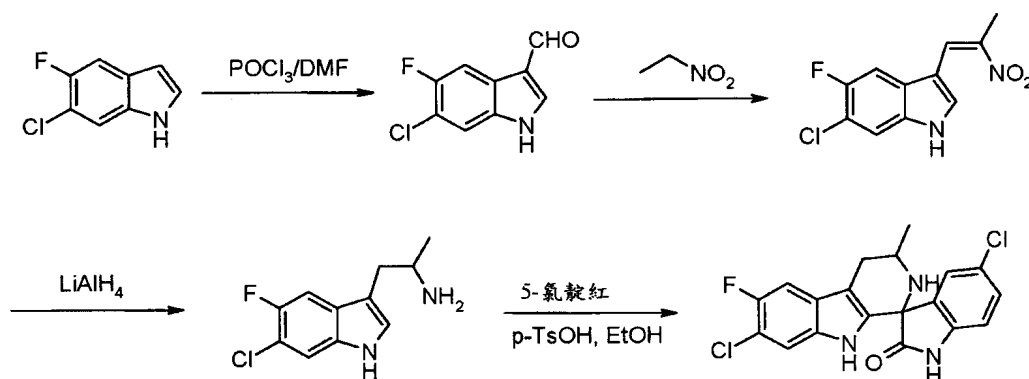
步驟2：使該受Cbz保護之中間物(320 mg, 0.988 mmol)及三乙胺(267 μ L, 1.93 mmol)於無水二氯甲烷(2.78 mL)中之溶液冷卻至0°C。添加對甲苯磺醯氯(199.6 mg, 1.05 mmol)且將溶液於室溫下攪拌18小時。於真空中濃縮反應混合物。使殘餘物經受急驟層析管柱以產生相應甲苯磺酸酯(580 mg, 100%)。

步驟3：將該甲苯磺酸酯中間物(580 mg, 1.21 mmol)溶解於36 mL無水乙醇中且添加72.7 mg氫氧化鈹(II)催化劑。將反應混合物於1 atm H₂氛圍下於室溫下攪拌2小時。經由矽藻土過濾反應混合物且於真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於EtOAc(50 mL)中，用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且於真空中濃縮以得到S-胺(169 mg, 80%)。

步驟4：向S-吲哚胺(153 mg, 0.881 mmol)於3.1 mL無水乙醇中之攪拌溶液中添加5-氯靛紅(176 mg, 0.969 mmol)及對甲苯磺酸(16.8 mg, 0.088 mmol)。將溶液於110°C下

在密封管中攪拌16小時。於真空中濃縮反應混合物。使殘餘物經受急驟層析管柱且進一步藉由使用石油醚沈澱來純化以產生化合物33(135 mg, 45%)。

流程 G：(1*R*,3*S*)-5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶-2'(1'*H*)-酮 (35) 及 (1*R*,3*S*)-5'-氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶-2'(1'*H*)-酮 (36) 之製備



步驟 1：於 -20℃ 下將 POCl₃ (2.43 mL, 26.53 mmol) 逐滴添加至 *N,N*-二甲基甲醯胺 (15.0 mL) 中且於低於 -5℃ 下攪拌 1 小時。於 -20℃ 下將 6-氯-5-氟吡啶 (3.0 g, 17.69 mmol) 於二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 中之溶液逐滴添加至上述反應混合物中。移除鹽冰浴且使反應混合物溫至 35℃。1 小時後，將反應物傾倒於冰上且藉由固體碳酸氫鈉鹼化並用乙酸乙酯萃取。用水洗滌合併之有機層且接著濃縮以產生呈淡棕色固體之 6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-甲醛 (3.4 g, 97%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.02 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J*=9.5 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, *J*=5.5 Hz)。

步驟 2：將 6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-甲醛 (4.0 g, 20.24 mmol) 於硝基乙烷 (100 mL) 中之溶液 (0.2 M) 與乙酸銨 (1.32

g, 0.85 mmol)一起回流4小時。於真空下濃縮反應混合物以移除硝基乙烷, 用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。濃縮有機層以產生呈紅橙色固體之6-氯-5-氟-3-(2-硝基-丙烯基)-1*H*-吡啶(5.0 g, 97%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, *J*=2.5 Hz), 7.54 (d, 1H, *J*=9 Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=5.9 Hz), 2.52 (s, 3H)。

步驟3: 於0°C下將6-氯-5-氟-3-(2-硝基-丙烯基)-1*H*-吡啶(5.0 g, 19.63 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液添加至氫化鋰鋁(2.92 g, 78.54 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之懸浮液中且接著回流3小時。使反應混合物冷卻至0°C, 且根據費雪方法(Fischer method)中止反應。經由矽藻土過濾反應混合物且濃縮濾液以產生呈黏性棕色液體之2-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基-1-甲基-乙胺)(4.7 g粗物質)。不經進一步純化即可使用殘餘物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, 6.Hz), 7.32 (d, 1H, *J*=10 Hz), 7.08 (s, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, *J*=6.5 Hz)。

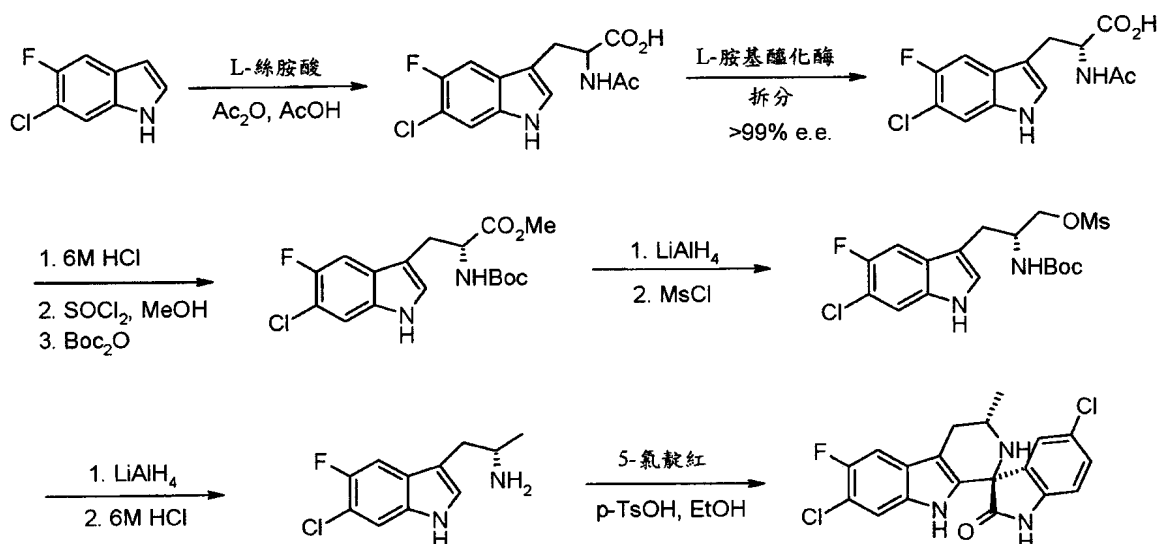
步驟4: 使2-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基-1-甲基-乙胺)(4.7 g, 20.73 mmol)、5-氯靛紅(3.76 g, 20.73 mmol)及對甲苯磺酸(394 mg, 2.07 mmol)於乙醇(75 mL)中之混合物回流隔夜。濃縮反應混合物以移除乙醇, 用乙酸乙酯稀釋且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。濃縮有機層以產生棕色殘餘物, 其藉由矽膠層析法(於己烷中之20%乙酸乙酯)純化以提供呈淡黃色固體之相應外消旋體(4.5 g, 56%)。藉由對

掌性層析法將該外消旋體分離為其對映異構體以提供 **35**。

化合物 **36** 可以類似方式自 5-氟吲哚獲得。

或者，**35** 及 **36** 藉由以下流程以對映異構純形式製備。

流程 H：(1*R*,3*S*)-5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-
 吡啶-1,3'-吲哚-2'(1'*H*)]-酮(**35**)-之替代性製備



步驟 1：向 6-氯-5-氟吲哚 (1.8 g, 10.8 mmol) 及 Ac_2O (10 mL) 於 AcOH (30 mL) 中之溶液中添加 L-絲胺酸 (2.2 g, 20.9 mmol)，將混合物加熱至 80°C 。TLC 指示反應完成後，使混合物冷卻至 0°C ，中和至 pH 11 且用 MTBE 洗滌。使水相酸化至 pH 2 且用 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。用層析法 (石油醚/ EtOAc 1:1) 純化殘餘物以產生呈淡黃色固體之 2-乙醯基胺基-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吲哚-3-基)-丙酸 (1.2 g, 37% 產率)。

步驟 2：將 2-乙醯基胺基-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吲哚-3-基)-丙酸 (2.5 g, 8.4 mmol) 溶解於 NaOH 水溶液 (1 N, 10 mL) 中且添加水 (70 mL)。將混合物加熱至 $37\sim 38^\circ\text{C}$ 且用 HCl (1 N) 中

和至 pH 7.3-7.8。將 L-胺基醯化酶 (0.5 g) 添加至該混合物中且使其攪拌 2 天，維持 37-38°C 及 pH 7.3-7.8。將混合物再加熱至 60°C 歷時 1 小時，濃縮以移除一部分水，冷卻且過濾。將濾液調整至 pH 5.89 且再次過濾。將濾液調整至 pH 2.0 且用 EtOAc 萃取。經 Na₂SO₄ 乾燥合併之有機層，過濾，濃縮且用層析法 (石油醚/EtOAc 1:1 EtOAc) 純化殘餘物以產生呈淡黃色固體之 *R*-2-乙醯基胺基-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-丙酸 (1.2 g, 48% 產率)。

步驟 3：將 *R*-2-乙醯基胺基-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-丙酸 (1.2 g, 4.0 mmol) 溶解於 HCl (6 N, 10 mL) 中且將混合物加熱至回流歷時 4 小時，且接著濃縮至乾。將甲苯 (50 mL) 添加至殘餘物中且濃縮至乾以移除水及 HCl。於真空下乾燥該殘餘物且接著溶解於 MeOH (20 mL) 中。於 0°C 下向溶液中逐滴添加 SOCl₂ (0.5 mL, 6.8 mmol) 且將混合物攪拌隔夜。移除溶劑後，將殘餘物溶解於 THF/水 (40/10 mL) 中且逐份添加 NaHCO₃ (1.0 g, 11.9 mmol)。鹼化後，於 0°C 下添加 Boc₂O (1.2 g, 5.5 mmol) 且使其於室溫下攪拌。TLC 指示反應完成後，添加 EtOAc 且分離並用 EtOAc 萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濃縮且用層析法 (石油醚/EtOAc: 5/1) 純化殘餘物以產生 *R*-2-第三丁氧基羰基胺基-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-丙酸甲酯 (460 g, 31% 產率，歷時 3 個步驟)。

步驟 4：於 0°C 下向 *R*-2-第三丁氧基羰基胺基-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-丙酸甲酯 (460 mg, 1.2 mmol) 於無水乙

醚 (20 mL) 中之溶液中逐份添加 LiAlH_4 (92 mg, 2.4 mmol)。將混合物加熱至回流歷時2小時。TLC指示反應完成後，冷卻混合物且小心地用 Na_2SO_4 中止反應。過濾混合物且用飽和 NH_4Cl 水溶液及水洗滌濾液，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮以產生粗產物 (400 mg)，其不經進一步純化即可使用。

步驟5：於 0°C 下向該粗產物 (400 mg, 1.2 mmol) 及 Et_3N (0.3 mL, 2.2 mmol) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中逐滴添加 MsCl (160 mg, 1.4 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2小時。TLC指示反應完成後，用水及鹽水洗滌混合物，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮且用層析法 (石油醚/ EtOAc 5:1) 純化殘餘物以產生呈淡黃色固體之甲磺酸 (*R*)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-丙酯 (300 mg, 57% 產率, 2個步驟)。

步驟6：於 0°C 下向甲磺酸酯 (300 mg, 0.7 mmol) 於無水乙醚 (20 mL) 中之溶液中逐份添加 LiAlH_4 (55 mg, 1.4 mmol)。將混合物於室溫下攪拌隔夜。TLC指示反應完成後，冷卻混合物且小心地用 Na_2SO_4 中止反應。過濾混合物且用飽和 NH_4Cl 水溶液及水洗滌濾液，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮且用層析法 (石油醚/ EtOAc 10:1) 純化殘餘物以產生呈淡黃色固體之 [(*S*)-2-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺基甲酸第三丁酯 (200 mg, 87% 產率)。

步驟7：於室溫下攪拌 [(*S*)-2-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-胺基甲酸第三丁酯 (200 mg, 0.6 mmol) 於

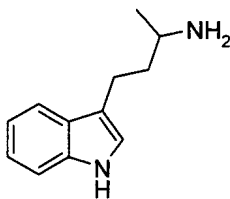
HCl/MeOH(10 mL)中之溶液。TLC指示反應完成後，濃縮混合物以移除溶劑。向殘餘物中添加EtOAc(50 mL)，且用飽和NaHCO₃中和混合物至pH 8~9，且接著用EtOAc萃取。用Na₂SO₄乾燥合併之有機相，過濾，濃縮以產生粗(S)-2-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-乙胺，其不經進一步純化即可使用。

步驟8：向(S)-2-(6-氯-5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-乙胺(120 mg, 0.5 mmol)於EtOH(10 mL)中之溶液中添加5-氯靛紅(90 mg, 0.5 mmol)及p-TsOH(8 mg, 0.04 mmol)。將混合物在密封管中於110°C下加熱16小時。TLC指示反應完成後，冷卻混合物且濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(20 mL)中且用NaOH(1 N)及鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮並用層析法(石油醚/EtOAc 5:1)純化殘餘物以產生36(150 mg, 64%產率，經兩個步驟)。

實例

參考以下實例來描述本發明。應瞭解本發明並不限於此等實例。當未另外指定時，本發明之化合物呈游離鹼形式。

實例1 3-(1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-丙胺

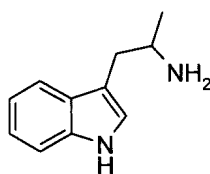


標題化合物可根據流程A由4-(1*H*-吡啶-3基)-丁-2-酮製

備。

3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-丙胺：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.71 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.04 (td, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 189.0 (M+H⁺)。

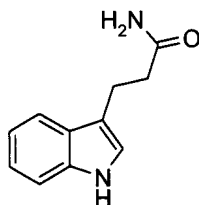
實例2 2-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-乙胺



標題化合物可根據流程A使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

2-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-乙胺：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.79 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.04 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (td, *J*=6.9, 0.9 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 0.98 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 175.0 (M+H⁺)。

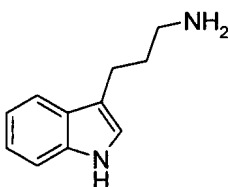
實例3 3-(1*H*-吲哚-3-基)丙醯胺



標題化合物可根據流程B之步驟1由3-(1H-吲哚-3-基)丙酸製備。

3-(1H-吲哚-3-基)丙醯胺： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.73 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J=7.8$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09-6.94 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 2.90 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=7.5$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 189.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

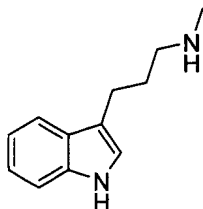
實例4 3-(1H-吲哚-3-基)-丙胺



標題化合物可根據流程B由3-(1H-吲哚-3-基)丙酸製備。

3-(1H-吲哚-3-基)丙胺： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J=8.4$, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J=8.1$, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (td, $J=7.2$, 0.9 Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 175.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

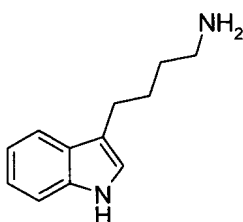
實例5 [3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-甲基-胺



標題化合物可根據流程B使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

[3-(1*H*-吲哚-3-基)-丙基]-甲基-胺：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.72 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.04 (td, *J*=6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (td, *J*=6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.69 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.52 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 189.0 (M+H⁺)。

實例 6 4-(1*H*-吲哚-3-基)-丁胺

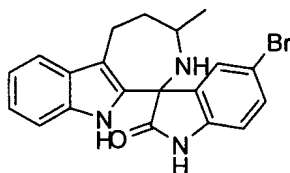


標題化合物可根據流程B使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

4-(1*H*-吲哚-3-基)-丁胺：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.71 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.04 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 2.67 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 189.0 (M+H⁺)。

實例 7

5'-溴-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(1)



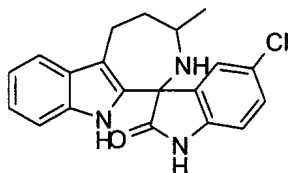
1

化合物 1 可根據流程 C 由 3-(1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-丙胺製備。

5'-溴-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.70 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.05 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 397.0 (M+H⁺)。

實例 8

5'-氯-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (2)



2

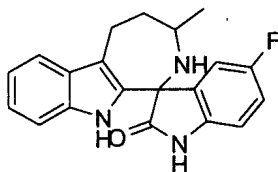
化合物 2 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5'-氯-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-

1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.04 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z* 352.0 (M+H⁺)。

實例 9

5'-氟-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (3)



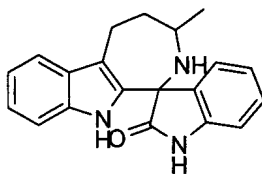
3

化合物 3 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及 / 或用替代性試劑替換來製備。

5'-氟-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (dd, *J*=6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.88 (dd, *J*=8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.05 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)；MS (ESI) *m/z* 336.0 (M+H⁺)。

實例 10

3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(4)



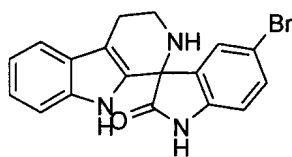
4

化合物4可根據流程C使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.71 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.00-6.81 (m, 5H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.33 (d, *J*=6.0 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) *m/z* 318.0 (M+H⁺)。

實例 11

5'-溴-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚-2'(1'*H*)-酮(5)



5

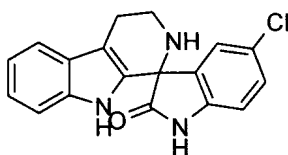
化合物5可根據流程C使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5'-溴-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 10.47 (s, 1H),

8.17 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 369.0 ($M+H^+$)。

實例 12

5'-氯-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(6)



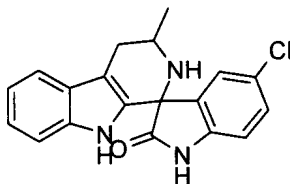
6

化合物 6 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及 / 或用替代性試劑替換來製備。

5'-氯-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 324.0 ($M+H^+$)。

實例 13

5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(7)



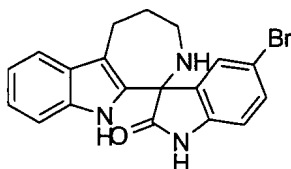
7

化合物7可根據流程C使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶-2'(1'H)-酮]：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.05 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=15.0, 3.6 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J*=15.0, 10.5 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 338.0 (M+H⁺)。

實例 14

5'-溴-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮吡并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮 (8)



8

化合物8可根據流程C使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

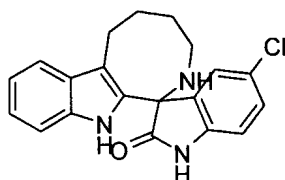
5'-溴-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮吡并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58 (bs, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=6.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.89 (d,

$J=8.4$ Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.01 (m, 3H), 1.98 (m, 2H) ;

MS (ESI) m/z 383.0 ($M+H^+$) 。

實例 15

5'-氯-2,3,4,5,6,11-六氫螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(9)



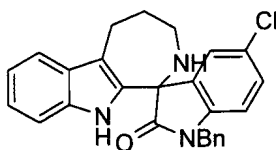
9

化合物 9 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及 / 或用替代性試劑替換來製備。

5'-氯-2,3,4,5,6,11-六氫螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.54 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.47 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.39 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 352.0 ($M+H^+$) 。

實例 16

1'-苄基-5'-氯-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(10)



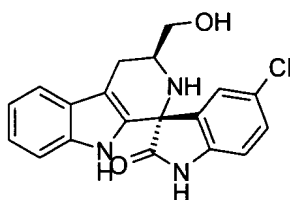
10

化合物10可根據流程C使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

1'-苄基-5'-氯-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.13 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.99 (m, 3H), 4.92 (dd, *J*=77.1, 16.2 Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.02 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 429.0 (M+H⁺)。

實例 17

(1*S*,3*S*)-5'-氯-3-(羥基甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (11)



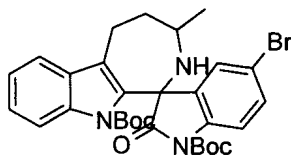
11

化合物11可根據流程C使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

(1*S*,3*S*)-5'-氯-3-(羥基甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07-6.91 (m, 4H), 4.65 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.50 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.80 (dd, *J*=15.0, 3.6 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 354.0 (M+H⁺)。

實例 18

5'-溴-3-甲基-2'-側氧基-4,5-二氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-1',10(2'*H*,3*H*)-二甲酸二第三丁酯(12)



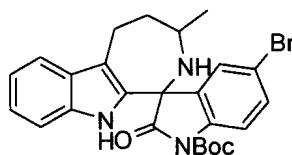
12

化合物 12 可根據流程 C 之步驟 1 及 2 來製備。

5'-溴-3-甲基-2'-側氧基-4,5-二氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-1',10(2'*H*,3*H*)-二甲酸二第三丁酯：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.71 (m, 3H), 7.51 (dd, *J*=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.00 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 597.0 (M+H⁺)。

實例 19

5'-溴-3-甲基-2'-側氧基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-1'(2'*H*)-甲酸第三丁酯(13)



13

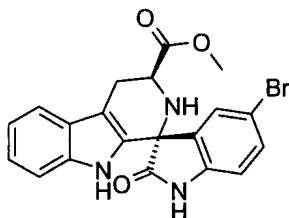
化合物 13 可根據流程 C 來製備。

5'-溴-3-甲基-2'-側氧基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并

[3,4-*b*] 吲哚 -1,3'-吲哚]-1'(2'*H*)- 甲酸第三丁酯 : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.33 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.83 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 497.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 20

(1*S*,3*S*)-5'-溴 -2'-側氧基 -1',2,2',3,4,9-六氫螺 [β -咔啉 -1,3'-吲哚]-3-甲酸甲酯 (14)



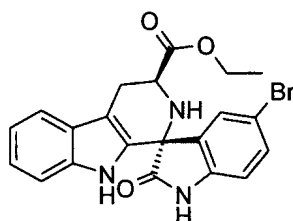
14

化合物 14 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及 / 或用替代性試劑替換來製備。

(1*S*,3*S*)-5'-溴 -2'-側氧基 -1',2,2',3,4,9-六氫螺 [β -咔啉 -1,3'-吲哚]-3-甲酸甲酯 : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.60 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.28 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d $J=7.8$ Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J=3.9, 15.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=11.1, 15.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺。

實例 21

(1*S*,3*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-1,3'-
吡啶]-3-甲酸乙酯(15)



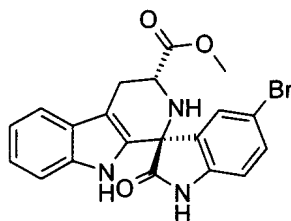
15

化合物15可根據流程C使用相同或類似合成技術及/或用
替代性試劑替換來製備。

(1*S*,3*S*)-5'-溴-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-
1,3'-吡啶]-3-甲酸乙酯：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ
10.59 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.29 (d,
J=2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H),
6.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.18 (q, *J*=7.2
Hz, 2H), 3.47 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J*=4.2, 15.0 Hz,
1H), 2.87 (dd, *J*=11.1, 15.0 Hz, 1H), 1.26 (t, *J*=6.9 Hz,
3H); MS (ESI) *m/z* 441.0 (M+H)⁺。

實例 22

(1*S*,3*R*)-5'-氯-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-1,3'-
吡啶]-3-甲酸甲酯(16)



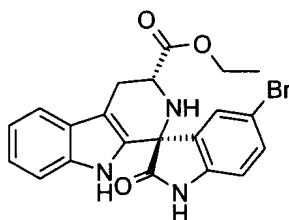
16

化合物 16 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

(1*S*,3*R*)-5'-氯-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-3-甲酸甲酯：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.59 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J*=3.9, 15.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J*=11.1, 15.3 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 427.0 (M+H)⁺。

實例 23

(1*S*,3*R*)-5'-氯-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-3-甲酸乙酯 (17)



17

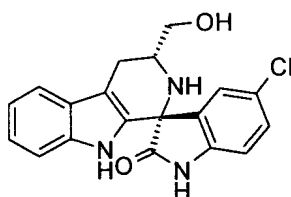
化合物 17 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

(1*S*,3*R*)-5'-氯-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-3-甲酸乙酯：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.59 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.18 (q, *J*=7.2

Hz, 2H), 3.47 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J=4.5, 15.2$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=11.1, 15.0$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 441.0 ($M+H$)⁺。

實例 24

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-(羥基甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (18)



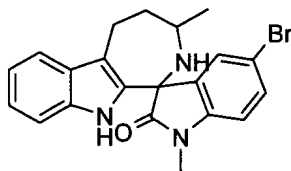
18

化合物 18 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-(羥基甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.45 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=2.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 4H), 4.64 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.49 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J=6$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=3.9, 14.9$ Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H); MS (ESI) m/z 354.0 ($M+H$)⁺

實例 25

5'-溴-1',3-二甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-2'-酮 (19)



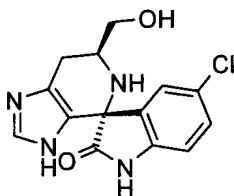
19

化合物 19 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5'-溴-1',3-二甲基-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮吡并[3,4-b]吲哚-1,3'-吲哚]-2'-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.99 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.48 -7.45 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 7.02-6.92 (m, 2H), 3.93- 3.85 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.9 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 413.0 (M+H)⁺

實例 26

(4*S*,6*S*)-5'-氯-6-(羥基甲基)-3,5,6,7-四氫螺[咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (20)



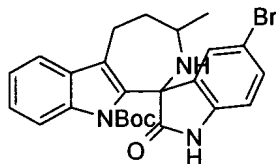
20

化合物 20 可根據流程 C 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

(4*S*,6*S*)-5'-氯-6-(羥基甲基)-3,5,6,7-四氫螺[咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄)：δ 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=9 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.79 (dd, *J*=15.3 Hz, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.61(m, 1H)；MS (ESI) *m/z* (M+H)⁺。

實例 27

5'-溴-3-甲基-2'-側氧基-1',2,2',3,4,5-六氫-10*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-10-甲酸第三丁酯 (21)



21

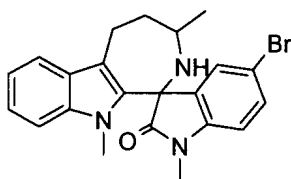
向化合物 1 (10 mg, 0.025 mmol) 於無水二氯甲烷 (0.3 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (7.0 μL, 0.05 mmol) 及二碳酸二第三丁酯 (5.51 mg, 0.025 mmol)。將所得混合物於室溫下於氬氣氛圍下攪拌 60 小時且接著濃縮至乾。使殘餘物經受急驟管柱層析法 (矽膠, 己烷:EtOAc, 20:1) 以得到呈白色固體之化合物 21 (3.3 mg, 44%)。

5'-溴-3-甲基-2'-側氧基-1',2,2',3,4,5-六氫-10*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-10-甲酸第三丁酯：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)：δ 10.17 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H),

3.78 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ppm ;
MS (ESI) m/z 497.0 ($M+H^+$) 。

實例 28

5'-溴-1',3,10-三甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (22)



22

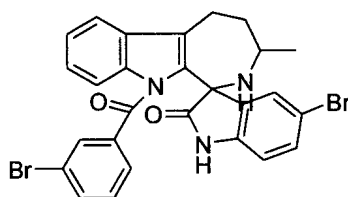
於氬氣氛圍下於室溫下向化合物 1 (15 mg, 0.038 mmol) 於無水 DMF (0.4 mL) 中之溶液中添加 NaH (5.3 mg, 0.133 mmol)。當溶液於室溫下攪拌 30 分鐘時變成暗紅色。接著將碘甲烷 (9.43 μ L, 0.152 mmol) 添加至反應混合物中且將該混合物於室溫下再攪拌 1 小時。接著將反應混合物濃縮至乾且添加水 (10 mL)。用 EtOAc (3 $\times$ 15 mL) 萃取水層。用鹽水 (20 mL) 洗滌合併之有機相，乾燥 (Na_2SO_4) 且於真空中濃縮。使殘餘物經受急驟管柱層析法 (矽膠，己烷:EtOAc, 8:2) 以得到呈白色固體之化合物 22 (10.3 mg, 64%)。

5'-溴-1',3,10-三甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.57 (m, 2H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16-6.98 (m,

4H), 3.74 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.63 (m, 1), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 425.0 ($M+H^+$)。

實例 29

5'-溴-10-[(3-溴苯基)羰基]-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮呋并-[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (23)



23

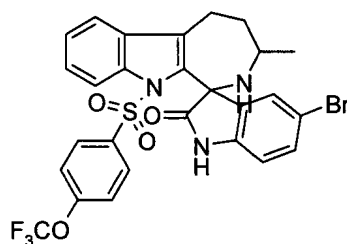
向化合物 1 (30 mg, 0.076 mmol) 於無水二氯甲烷 (0.8 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (31.48 μ L, 0.228 mmol)、3-溴-苯醯氯 (59.8 μ L, 0.456 mmol) 及 4-二甲基氨基吡啶 (13.9 mg, 0.114 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌 16 小時且接著濃縮至乾。使殘餘物經受急驟管柱層析法 (矽膠, 於己烷中之 0%-10% EtOAc) 以得到呈白色固體之化合物 23 (15.3 mg, 37%)。

5'-溴-10-[(3-溴苯基)羰基]-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮呋并-[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.99 (m,

2H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 580.0 ($M+H^+$)。

實例 30

5'-溴-3-甲基-10-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(24)



24

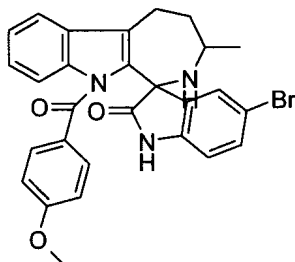
向化合物1(20 mg, 0.05 mmol)於0.5 mL無水二氯甲烷中之溶液中添加三乙胺(14.0 μ L, 0.101 mmol), 隨後添加4-(三氟甲氧基)苯磺醯氯(20.6 μ L, 0.121 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(12.3 mg, 0.101 mmol)。將溶液於室溫下於氬氣氛圍下攪拌16 h。將反應混合物濃縮至乾。使粗混合物經受急驟層析管柱以得到化合物24(9.1 mg, 29%)。

5'-溴-3-甲基-10-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.1 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H),

2.83-2.74 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 621.0 (M+H)⁺。

實例 31

5'-溴-10-[(4-甲氧基苯基)羰基]-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮呿并-[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (25)



25

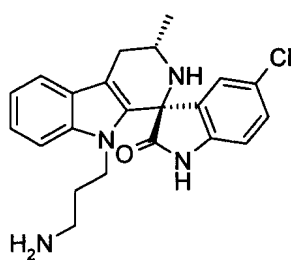
化合物 25 可如上文實例 30 中所述使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5'-溴-10-[(4-甲氧基苯基)羰基]-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮呿并-[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=1.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) ppm; MS (ESI) m/z 531.0 (M+H)⁺。

實例 32

(1*R*,3*S*)-9-(3-胺基丙基)-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β -咔

啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (26)



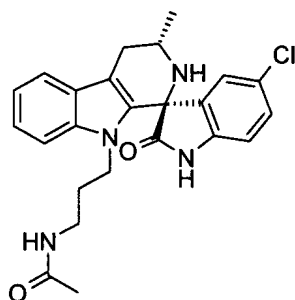
26

化合物 26 可如上文流程 F 中所述使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

(1*R*,3*S*)-9-(3-氨基丙基)-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.81 (bs, 1H), 11.22 (bs, 1H), 10.95 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 4.41 (bs, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.78 (m, 3H), 1.16 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 395.2 (M+H)⁺。

實例 33

N-{3-[(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-甲基-2'-側氧基-1',2',3,4-四氫螺[β-吡啶-1,3'-吡啶]-9(2*H*)-基]丙基}乙醯胺 (27)



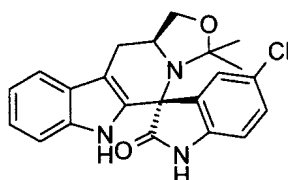
27

化合物 27 可如上文流程 F 中所述使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

N-{3-[(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-甲基-2'-側氧基-1',2',3,4-四氫螺[β-吡啶-1,3'-吡啶]-9(2*H*)-基]丙基}乙醯胺：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.17 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.78 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.16 (d, *J*=8.0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 437.3 (*M*+H)⁺。

實例 34

(3*S*,11*a'**S*)-5-氯-3',3'-二甲基-1',6',11',11*a'*-四氫螺[吡啶-3,5'-[1,3]噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-*b*]吡啶]-2(1*H*)-酮 (28)



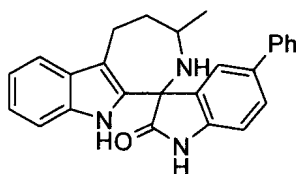
28

於室溫下向化合物 11 (15 mg, 0.04 mmol) 於二氯甲烷:2,2-二甲氧基丙烷 (1 mL:0.5 mL) 之混合物中之溶液中添加催化量之對甲苯磺酸吡錠。將所得混合物於周圍溫度下攪拌 16 h 且接著於真空中濃縮。使殘餘物經受急驟管柱層析法 (矽膠, 於己烷中之 10%-40% EtOAc) 以得到呈白色固體之化合物 28 (7 mg, 42%)。

(3*S*,11*a'S*)-5-氯-3',3'-二甲基-1',6',11',11*a'*-四氫螺[吲哚-3,5'-[1,3]噁唑并[3',4':1,6]吡啶并[3,4-*b*]吲哚]-2(1*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.07-6.59 (m, 3H), 6.93 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.97 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J*=15.0, 3.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 395.0 (M+H)⁺。

實例 35

3-甲基-5'-苯基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呋并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (29)



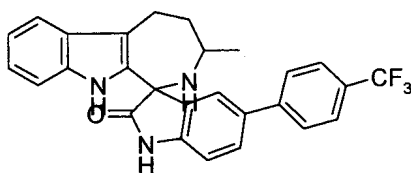
29

於 130°C 下在微波反應器中將化合物 1 (7 mg, 0.018 mmol)、苯醌酸 (2.6 mg, 0.021 mmol) 及 肆(三苯基磷)鈹 (2 mg, 0.002 mmol) 於 DMF (2 mL)/2 N 碳酸氫鈉水溶液 (0.5 mL) 中之混合物攪拌 20 分鐘。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取反應混合物。經硫酸鈉乾燥合併之有機相且於真空中濃縮。使殘餘物經受急驟管柱層析法 (矽膠，於己烷中之 30% EtOAc) 以得到呈白色固體之化合物 29 (2.3 mg, 33%)。

3-甲基-5'-苯基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呸并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.29 (q, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 394.0 (M+H)⁺。

實例 36

3-甲基-5'-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呸并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (30)



30

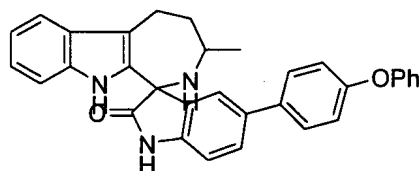
化合物 30 可如上文實例 34 中所述使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

3-甲基-5'-[4-(三氟甲基)苯基]-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呸并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.48 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.53 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.03 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H),

1.06 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H) ; MS (ESI) m/z 462.0 ($M+H$)⁺。

實例 37

3-甲基-5'-(4-苯氧基苯基)-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (31)



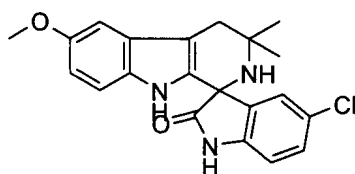
31

化合物 31 可如上文實例 34 中所述使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

3-甲基-5'-(4-苯氧基苯基)-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 5H), 6.97-6.91 (m, 2), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H) ; MS (ESI) m/z 486.0 ($M+H$)⁺。

實例 38

5'-氯-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (32)



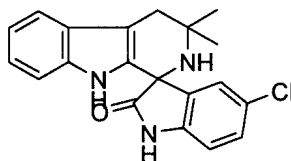
32

化合物32可根據流程D來製備。

5'-氯-6-甲氧基-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.27 (dd, *J*=2.1, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*=2.4, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.71 (q, *J*=12.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 382.0 (M+H)⁺。

實例 39

5'-氯-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(33)



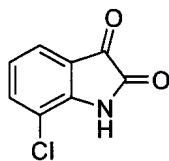
33

化合物33可如上文實例37中所述使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5'-氯-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.55 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.51 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.96-6.89 (m, 1H), 2.74 (q, *J*=12.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 352.0 (M+H)⁺。

實例 40

7-氯靛紅

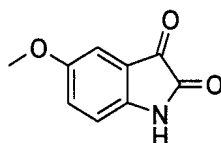


標題化合物可根據流程E來製備。

7-氯靛紅： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.45 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=0.90$, 7.95 Hz, 1H), 7.49 (dt, $J=0.60$, 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.50$, 7.78 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 180.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 41

5-甲氧基靛紅

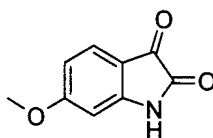


標題化合物可根據流程E使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5-甲氧基靛紅： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 7.19 (dd, $J=2.7$, 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); MS (ESI) m/z 178.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 42

6-甲氧基靛紅

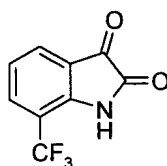


標題化合物可根據流程E使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

6-甲氧基靛紅： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=2.4, 8.4$, 1H), 6.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI) m/z 178.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 43

7-(三氟甲基)靛紅

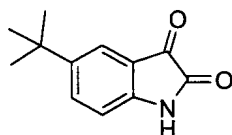


標題化合物可根據流程E使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

7-(三氟甲基)靛紅： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.44 (s, 1H), 7.85 (dd, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 214.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 44

5-(第三丁基)靛紅



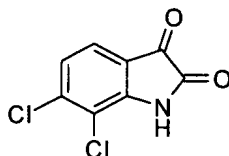
標題化合物可根據流程E使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

5-(第三丁基)靛紅： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

10.95 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=1.8$, 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 204.0 (M+H)⁺。

實例 45

6,7-二氯靛紅

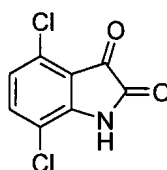


標題化合物可根據流程E使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

6,7-二氯靛紅：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.63 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=0.90$, 7.95 Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.80$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 216.0 (M+H)⁺。

實例 46

4,7-二氯靛紅

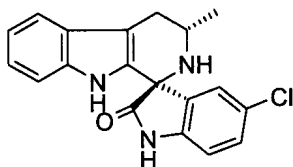


標題化合物可根據流程E使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

4,7-二氯靛紅：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60 (s, 1H), 7.65 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 214.0 (M+H)⁺。

實例 47

(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'-(1'*H*)-酮 (34)



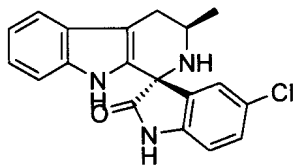
34

化合物 34 可根據流程 F 來製備。

(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'-(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 2.79 (dd, *J*=, 14.9, 3.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J*=4.5, 2.5 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 338.0 (M+H)⁺。

實例 48

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'-(1'*H*)-酮 (35)



35

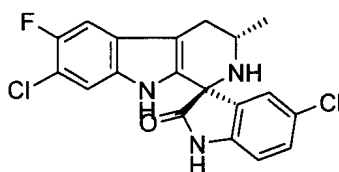
化合物 **35** 可根據流程 F 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 2.78 (dd, *J*=3.6, 14.9 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J*=4.5, 25.5 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 338.0 (M+H)⁺。

諸如 **36** 及 **37** 之對掌性化合物可根據流程 G 或 H 使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

實例 49

(1*R*,3*S*)-5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (**36**)



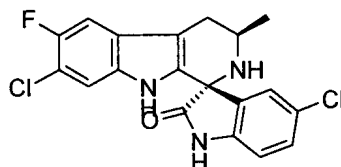
36

35 : ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=2.3, 1H), 6.93 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.13 (bd, *J*=6.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=15.0, 3.0 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J*=15.0, 10.3, 1H),

1.15 (d, $J=6.0$, 3H) ; MS (ESI) m/z 392.0 ($M+2H$)⁺ ;
 $[\alpha]^{25}_D = +255.4^\circ$ 。

實例 50

(1*S*,3*R*)-5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (37)

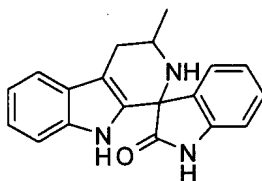


37

(1*S*,3*R*)-5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=1.8$, 1H), 6.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.89 (dd, $J=15.4$, 3.7 Hz, 1H), 2.49 (dd, $J=15.3$, 10.5, 1H), 1.68 (bs, 1H), 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z 392.0 ($M+2H$)⁺ ; $[\alpha]^{25}_D = -223.3^\circ$ 。

實例 51

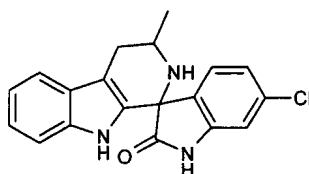
3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (38)



38

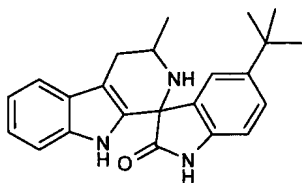
3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.26 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.85-7.08 (m, 5H), 3.89-4.02 (m, 1H), 2.79 (dd, $J=14.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=14.9, 10.6$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 304.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 52**6'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (39)****39**

6'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮： ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.42 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.87-7.07 (m, 5H), 3.86-4.04 (m, 1H), 3.03 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J=14.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=14.9, 10.6$ Hz, 1H), 1.17 (d, 3H); MS (ESI) m/z 338.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 53**5'-第三丁基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β -咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (40)**

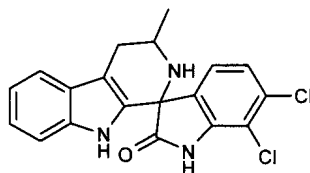


40

5'-第三丁基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚-2'(1'*H*)-酮]：¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.25 (s, 1H), 7.33-7.58 (m, 3H), 6.94-7.26 (m, 4H), 4.42-4.56 (m, 1H), 3.10 (dd, *J*=15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*=15.8, 10.8 Hz, 1H), 1.43 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 360.0 (M+H)⁺。

實例 54

6',7'-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚-2'(1'*H*)-酮] (41)

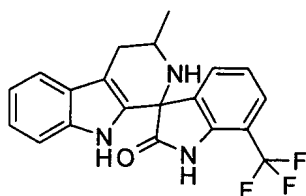


41

6',7'-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚-2'(1'*H*)-酮]：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.92 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H), 6.92-7.08 (m, 3H), 3.84-4.13 (m, 1H), 3.24 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J*=14.8, 3.7 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J*=14.9, 10.6 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.15 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 372.0 (M+H)⁺。

實例 55

3-甲基-7'-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (42)

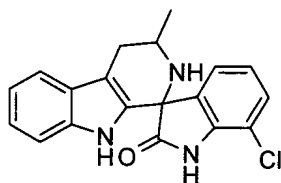


42

3-甲基-7'-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.74 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.89-7.19, (m, 4H), 3.87-4.10 (m, 1H), 3.17 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J*=15.1, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J*=14.9, 10.6 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 372.0 (*M*+*H*)⁺。

實例 56

7'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (43)



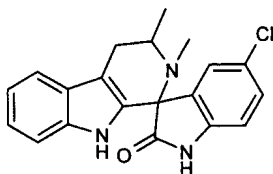
43

7'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄): δ 7.48-7.58 (m, 2H),

7.03-7.32 (m, 5H), 4.68 - 4.84 (m, 1H), 3.25 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=16.3, 11.0$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338.0 (M+H)⁺。

實例 57

5'-氯-2,3-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(44)

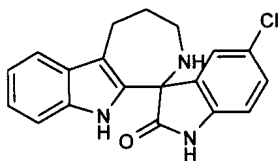


44

5'-氯-2,3-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮：¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.43 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91-7.07 (m, 4H), 3.74-3.89 (m, 1H), 2.85 (dd, $J=15.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.24 (d, 3H); MS (ESI) m/z 352.0 (M+H)⁺。

實例 58

5'-氯-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮呋并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮(45)

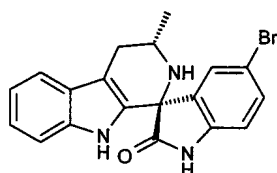


45

5'-氯-3,4,5,10-四氫-2H-螺[氮呋并[3,4-b]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.1-7.16 (m, 2H), 6.95 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.91-7.03 (m, 2H), 3.47 (ddd, *J*=14.2, 7.3, 5.1 Hz, 2H), 2.91-3.17 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 338.0 (M+H)⁺。

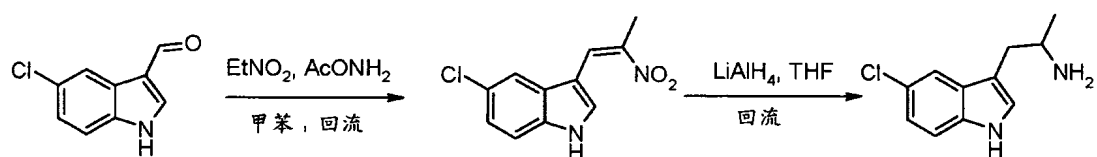
實例 59

(1*R*,3*S*)-5'-溴-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮 (46)



46

(1*R*,3*S*)-5'-溴-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.44 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.92-7.07 (m, 2H), 6.88 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.84-3.98 (m, 1H), 2.78 (dd, *J*=15.1, 3.7 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J*=15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 383.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D +244.9°。



向 5-氯吲哚-3-甲醛 (2.14 g; 11.7 mmol) 於 甲苯 (22 mL) 中

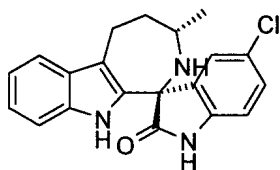
之溶液中添加硝基乙烷(25.2 mL)及乙酸鉍(0.5 g, 6.5 mmol)。將反應混合物於回流(130°C)下攪拌5小時。之後，添加額外乙酸鉍(0.43 g, 5.9 mmol)且持續回流。1小時後，添加額外量之乙酸鉍(0.44 g, 5.9 mmol)。使反應混合物再回流一小時且接著使其於室溫下靜置隔夜。藉由過濾收集所形成之沈澱物，用甲苯洗滌且置於高真空下以得到呈嫩黃色粉末之硝基中間物(2.69 g, 97.1%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=2.05 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.86 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 236.0 (M+H)⁺。

向氫化鋰鋁(2.62 g, 68.2 mmol)於四氫呋喃(70 mL)中之懸浮液中分小份添加硝基中間物(2.69 g, 11.37 mmol)。使所得反應混合物於90°C下回流6小時。之後，使反應混合物冷卻至室溫且置於冰浴中。接著藉由緩慢添加水-THF混合物(6:4, 70 mL)，隨後添加氫氧化鈉水溶液(4 M, 70 mL)中止反應。使所得懸浮液攪拌隔夜且接著經由矽藻土過濾。將所獲得之濾液於真空中濃縮，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌萃取物，藉由硫酸鈉乾燥且過濾。於真空中濃縮濾液且將殘餘物置於高真空下以得到呈棕色油狀物之2-(5-氯-1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基-乙胺(2.25 g, 94.9%)。¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.01 (bs, 1H), 7.55 (d, *J*=2.05 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=9.08 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 2.96-3.10 (m,

1H), 2.60 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 208.0 ($M+H$)⁺。

實例 60

(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (47)

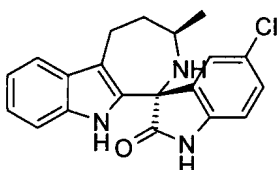


47

(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.46 (dd, $J=6.6$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.1$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.05 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352.0 ($M+H$)⁺; $[\alpha]^{25}_D +238.8^\circ$ 。

實例 61

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮吡并[3,4-*b*]吲哚-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (48)

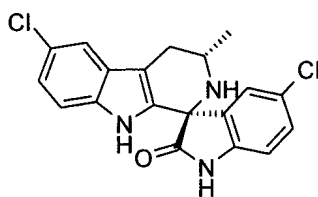


48

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-甲基-3,4,5,10-四氫-2*H*-螺[氮呸并[3,4-*b*]吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.46 (dd, *J*=6.6 Hz, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.1 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.05 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 352.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D -237.6°。

實例 62

(1*R*,3*S*)-5',6-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (49)

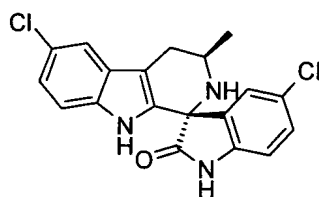


49

(1*R*,3*S*)-5',6-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-吡啶-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.1 Hz, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.10 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 373.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D +141.2°。

實例 63

(1*S*,3*R*)-5',6-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (50)

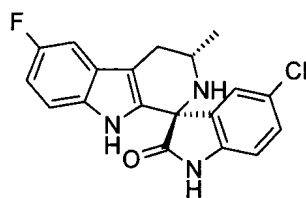


50

(1*S*,3*R*)-5',6-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 373.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D -171.2°。

實例 64

(1*R*,3*S*)-5'-氯-6-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (51)



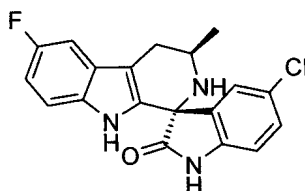
51

(1*R*,3*S*)-5'-氯-6-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H, *J*=8.3, 2.2 Hz), 7.20

(dd, 1H, $J=9.8, 2.3$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J=8.8, 4.6$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 6.87 (dt, 1H, $J=6.9, 1.8$ Hz), 3.95 (m, 1H), 3.35 (bs, 1H), 2.77 (dd, 1H, $J=15.0, 3.7$ Hz), 2.40 (dd, 1H, $J=15.0, 10.6$ Hz), 1.18 (d, 3H, $J=6.4$ Hz); HRMS: 355.0890 (M^+), $C_{19}H_{15}ClFN_3O$ 計算值; $[\alpha]^{25}_D +211.6^\circ$ 。

實例 65

(1*S*,3*R*)-5'-氯-6-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (52)

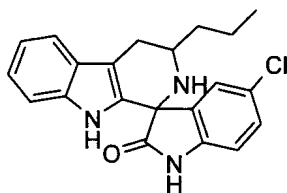


52

(1*S*,3*R*)-5'-氯-6-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮: 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.55 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=10.1$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.8$ Hz, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (td, $J=9.3$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=15.0$ Hz, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J=15.2$ Hz, $J=10.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 357.0 ($M+H$) $^+$; $[\alpha]_D -208.8^\circ$ 。

實例 66

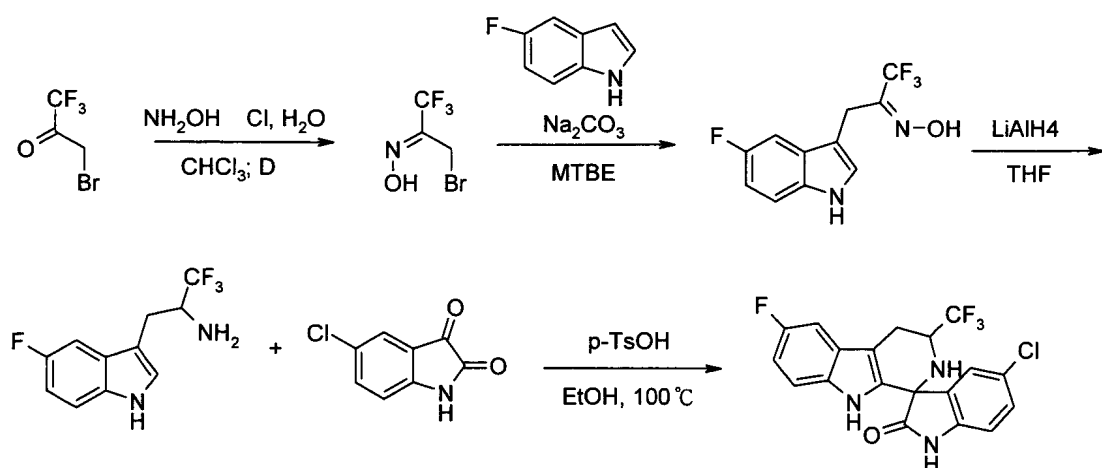
5'-氯-3-丙基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮
(53)



53

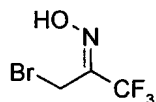
5'-氯-3-丙基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.98 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 2.80 (dd, *J*=15.0 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.46 (m, 4H), 0.91 (t, *J*=6.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 366.0 (M+H)⁺。

以下三氟甲基化合物可根據以下流程來製備。



實例 67

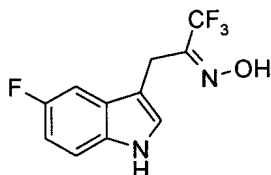
3-溴-1,1,1-三氟-丙-2-酮肟



向 2.5 g 1-溴-3,3,3-三氟丙-2-酮於 15 mL 氯仿(通過鹼性氧化鋁墊)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽於 2.5 mL 水之溶液且將混合物加熱至回流。25 小時後，冷卻反應混合物且添加 15 mL H₂O。分離各層且用 3×15 mL 二氯甲烷洗滌水層。經硫酸鎂乾燥合併之有機萃取物，過濾且於真空中濃縮。注意：當產物為揮發性液體時，過度施加真空來移除共溶劑降低產物之產率。該產物不經進一步純化即可使用。

實例 68

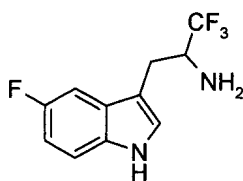
1,1,1-三氟-3-(5-氟-1*H*-吲哚-3-基)-丙-2-酮肟



向 362.5 mg 3-溴-1,1,1-三氟-丙-2-酮肟於 20 mL MTBE 中之溶液中添加 5-氟吲哚及碳酸鈉且於室溫下攪拌混合物。2 小時後，經由矽藻土過濾反應物且於真空中濃縮。於矽膠(己烷:乙酸乙酯為 0% 至 30% 乙酸乙酯)上純化殘餘物以提供所需產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.00 (bs, 1H) 7.32 (m, 3H) 6.91 (td, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H) 3.48 (m, 1H) 3.02 (dd, *J*=14.5, 3.2 Hz, 1H) 2.70 (dd, *J*=14.5, 9.6 Hz, 1H), 1.84 (bs, 2H); MS (ESI) *m/z* 247.0 (M+H)⁺。

實例 69

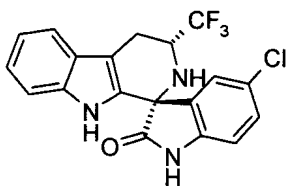
2,2,2-三氟-1-(5-氟-1H-吲哚-3-基)乙胺。



於0℃下向280 mg 1,1,1-三氟-3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-丙-2-酮肟於乙醚中之溶液中逐滴添加5 mL於THF中之2 M氫化鋰鋁。於0℃下攪拌反應物，接著溫至室溫。21小時後，小心地用水中止反應直至未觀察到起泡。接著經硫酸鎂乾燥混合物，經由矽藻土過濾且濃縮至乾。於矽膠(100%己烷至存於乙酸乙酯中之65-70%己烷)上純化殘餘物。

實例 70

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (54)



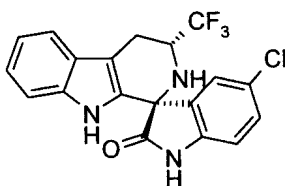
54

(1*S*,3*R*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11.01 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.120 (m, 1H), 7.08 (td, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.13 (dd, *J*=15.0, *J*=3.9 Hz, 1H),

2.85 (dd, $J=15.0$, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J=11.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 392.0 ($M+H$)⁺。

實例 71

(1*R*,3*R*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (55)

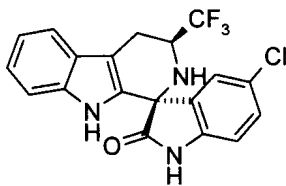


55

(1*R*,3*R*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.70 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (td, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.98 (m, 2H); MS (ESI) m/z 392.0 ($M+H$)⁺; $[\alpha]^{25}_D +274.5^\circ$ 。

實例 72

(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (56)

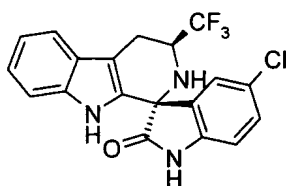


56

(1*R*,3*S*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*6): δ 11.01 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.082 (td, *J*=7.6 Hz, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.13 (dd, *J*=15.0 Hz, *J*=3.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J*=15.2 Hz, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 392.0 (M+H)⁺。

實例 73

(1*S*,3*S*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (57)

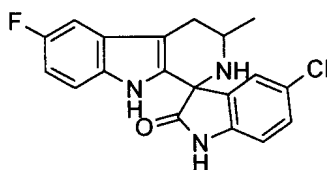


57

(1*S*,3*S*)-5'-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 10.69 (s, 1H) 10.62 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H) 7.29 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.08 (td, *J*=8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H) 7.00 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.74 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 392.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D -295.4°。

實例 74

5'-氯-6-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-

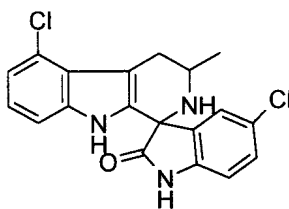
2'(1'*H*)-酮 (58)

58

5'- 氯 -6- 氯 -3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氢 螺 [β- 咔 啉 -1,3'- 吡 啶]-2'(1'*H*)- 酮 : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.53 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=2.4, 9.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=4.5, 8.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.85 (td, $J=2.7, 8.9$ Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=3.9, 14.9$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=10.2, 15.2$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J=5.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 356.0 ($M+H$) $^+$ 。

實例 75

5,5'- 二 氯 -3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氢 螺 [β- 咔 啉 -1,3'- 吡 啶]-2'(1'*H*)- 酮 (59)



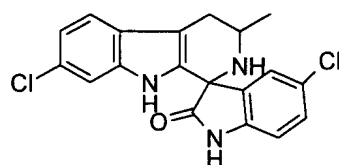
59

5,5'- 二 氯 -3- 甲 基 -2,3,4,9- 四 氢 螺 [β- 咔 啉 -1,3'- 吡 啶]-2'(1'*H*)- 酮 : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=2.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd,

$J=2.7, 6.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.19 (dd, $J=3.9, 15.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J=10.5, 15.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373.0 (M+H)⁺。

實例 76

5',7-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(60)

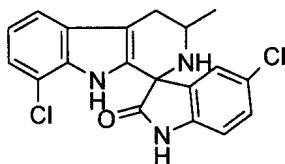


60

5',7-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=3.9, 15.2$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J=10.8, 15.0$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373.0 (M+H)⁺。

實例 77

5',8-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(61)

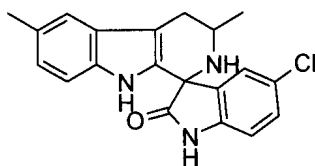


61

5',8-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氢螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.93 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=0.9, 7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.99 (dd, *J*=6.3, 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 2.80 (dd, *J*=3.9, 15.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J*=10.5, 15.0 Hz, 1H), 1.16 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 373.0 (M+H)⁺。

實例 78

5'-氯-3,6-二甲基-2,3,4,9-四氢螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(62)



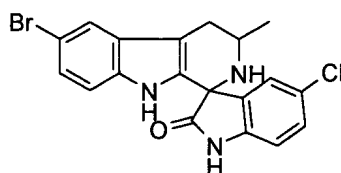
62

5'-氯-3,6-二甲基-2,3,4,9-四氢螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.98-3.85

(m, 1H), 2.74 (dd, $J=14.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=15.2, 10.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352.0 ($M+H$)⁺。

實例 79

6-溴-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(63)

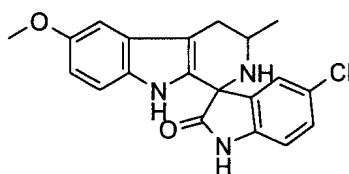


63

6-溴-5'-氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.67 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=15.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=15.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 417.0 ($M+H$)⁺。

實例 80

5'-氯-6-甲氧基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮(64)

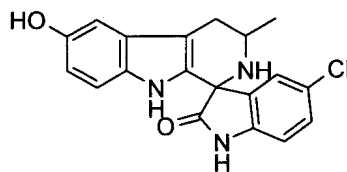


64

5'-氯-6-甲氧基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.75 (dd, *J*=14.9, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J*=15.2, 10.2, Hz 1H), 1.17 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 368.0 (M+H)⁺。

實例 81

5'-氯-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (65)



65

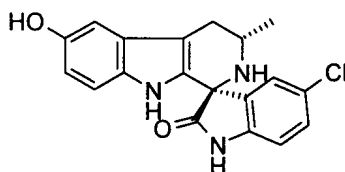
化合物 65 可根據以下程序來製備。

在冰浴中小心地向 64 (157 mg, 0.428 mmol) 於 12 mL DCM 中之溶液中添加三氯化硼 (1 M 於二氯甲烷中) (2.14 mL, 2.14 mmol)。3、6 及 8 小時後添加三氯化硼之額外等分試樣。最後添加後，使反應物於室溫下攪拌 18 小時。完成後，用飽和 NaHCO₃ 中止反應。用二氯甲烷，隨後用 EtOAc 洗滌混合物。合併有機層，接著用硫酸鈉乾燥，過濾且於真空中濃縮。藉由急驟管柱層析法，以於二氯甲烷中之 1-3% MeOH 梯度分離產物以提供 65 (100 mg, 66%)。

5'-氯-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.66 (dd, *J*=14.9, 3.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J*=15.0, 10.5 Hz, 1H), 1.16 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 354 (M+H)⁺。

實例 82

(1*R*,3*S*)-5'-氯-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (66)

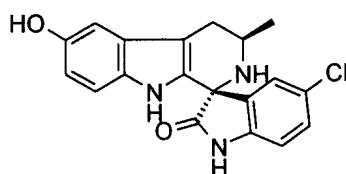


66

(1*R*,3*S*)-5'-氯-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.69 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.18 (d, *J*=5.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 353.9 (M+H)⁺; [α]²⁵_D: +204.0°。

實例 83

(1*S*,3*R*)-5'-氯-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-
 吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (67)

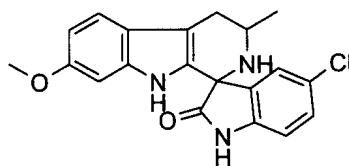


67

(1*S*,3*R*)-5'-氯-6-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-
 1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ
 10.42 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=7.5
 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.91 (d,
J=8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.92
 (m, 1H), 2.68 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.17 (d,
J=5.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 353.9 (M+H)⁺; [α]²⁵_D:
 -197.6°。

實例 84

5'-氯-7-甲氧基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-
 2'(1'*H*)-酮 (68)



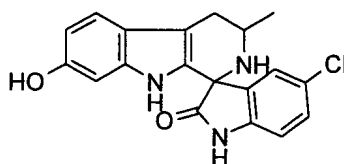
68

5'-氯-7-甲氧基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲
 哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (bs,

1H), 7.46 (bs, 1H), 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.3$, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=8.7$, 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (dd, $J=15.5$, 3.9 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=15.4$, 10.5 Hz, 1H), 1.28 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 368.0 (M)⁺。

實例 85

5'-氯-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (69)

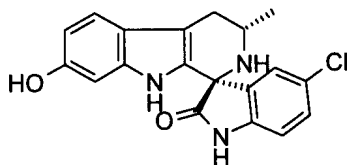


69

5'-氯-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (bd, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.19 (bd, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (bd, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (bd, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.70 (bd, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.36 (bt, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.17 (bs, 3H); MS (ESI) m/z 352.1 (M)⁺。

實例 86

(1*R*,3*S*)-5'-氯-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (70)

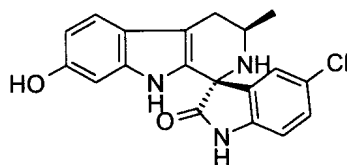


70

(1*R*,3*S*)-5'-氯-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.70 (bd, *J*=14.4 Hz, 1H), 2.36 (bt, *J*=12.2 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 352.0 (M)⁺; [α]²⁵_D: 203.2°。

實例 87

(1*S*,3*R*)-5'-氯-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (71)



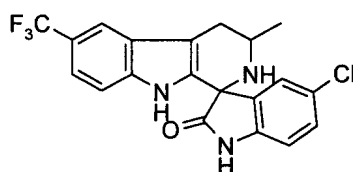
71

(1*S*,3*R*)-5'-氯-7-羥基-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.31 (bd, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.91 (bd, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90

(bs, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.70 (bd, $J=13.2$ Hz, 1H), 2.36 (bs, 1H), 1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352.1 (M)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: -228.1°。

實例 88

5'-氯-3-甲基-6-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (72)

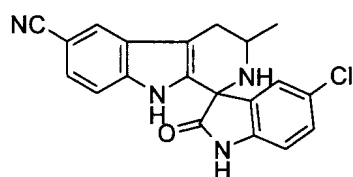


72

5'-氯-3-甲基-6-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.04 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 1H), 2.88 (dd, $J=15.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J=15.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 406.0 (M+H)⁺。

實例 89

5'-氯-3-甲基-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-6-甲腈 (73)

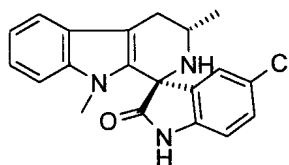


73

5'-氯-3-甲基-2'-側氧基-1',2,2',3,4,9-六氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-6-甲腈：使存於*N*-甲基吡咯啉酮(0.12 mL)中之化合物 63(30 mg, 0.072 mmol)、CuCN(9.67 mg, 0.108 mmol)回流16小時。於減壓下移除溶劑隔夜且將黑色殘餘物與30%氨水(0.2 mL)一起攪拌30分鐘，隨後添加氯仿。濾出不溶性物質且用沸騰氯仿洗滌5次。合併有機相，用水洗滌且用硫酸鈉乾燥。使用急驟管柱層析法，以存於己烷中之10%-35% EtOAc分離產物(3.0 mg, 11.5%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.11 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.85 (dd, *J*=15.5, 3.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J*=15.3, 10.5 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.9 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 363.0 (M+H)⁺。

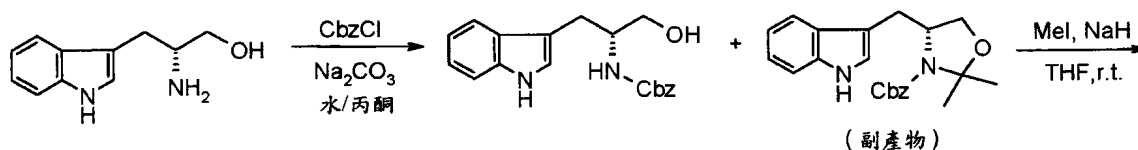
實例 90

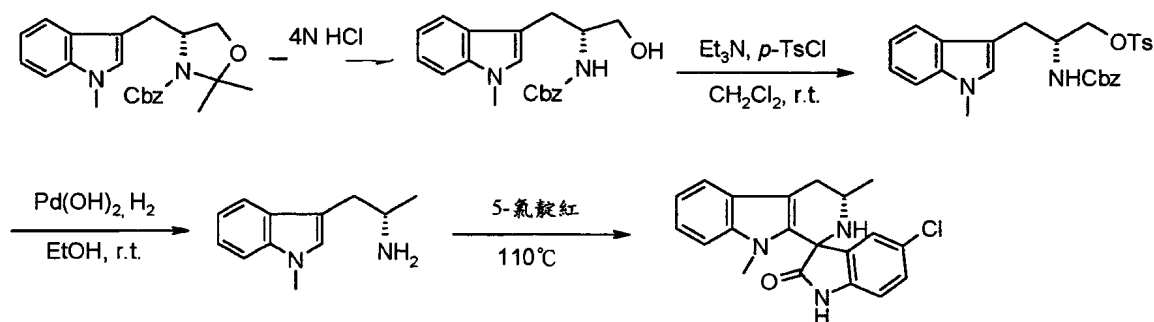
(1*R*,3*S*)-5'-氯-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (74)



74

使用以下流程製備化合物 74。





74之合成流程

縮丙酮化物起始物質為自D-色胺醇之Cbz保護獲得的副產物。將D-色胺醇(500 mg, 2.27 mmol)溶解於11.3 mL水與11.3 mL丙酮之混合物中。將碳酸鈉(482 mg, 3.92 mmol)添加至經攪拌、冰冷卻之混合物中，隨後逐滴添加氯甲酸苄酯(0.374 mL, 2.29 mmol)。移除該冷卻浴且將反應物於室溫下攪拌1.5小時。用濃HCl使反應混合物酸化至pH 2且用水稀釋。用EtOAc萃取水性混合物。接著用硫酸鎂乾燥合併之有機物，過濾且於真空中濃縮。使用急驟管柱層析法，以於己烷中之0-20% EtOAc梯度，隨後於己烷中之20% EtOAc分離副產物。

向縮丙酮化物副產物(1.5 g, 4.12 mmol)於20.6 mL無水THF中之攪拌溶液中添加氫化鈉(197.6 mg, 4.94 mmol)，隨後添加碘代甲烷(0.513 mL, 8.23 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌16小時。移除THF後，將殘餘物溶解於EtOAc中且用飽和氯化鈉洗滌此有機層。用額外20 mL EtOAc反洗滌水層。用硫酸鈉乾燥合併之有機物，過濾且於真空中濃縮。使用急驟管柱層析法，以於己烷中之5-10% EtOAc，隨後於己烷中之10-30% EtOAc分離產物。

(728.5 mg, 47%)。

將 *N*-甲基化中間物(700 mg, 1.85 mmol)溶解於 6.2 mL 無水二氯甲烷中。將存於 1,4-二噁烷中之 4 N HCl(4.63 mL, 18.5 mmol)添加至混合物中。將反應物於室溫下攪拌 16 小時。於真空中濃縮反應物且將殘餘物溶解於二氯甲烷中。用飽和氯化鈉洗滌有機層。用硫酸鈉乾燥有機層，過濾且於真空中濃縮。使用急驟管柱層析法，以於己烷中之 20% EtOAc，隨後以於己烷中之 20-50% EtOAc 梯度分離產物(305.7 mg, 49%)。

將縮丙酮化物去保護之中間物(300 mg, 0.888 mmol)及三乙胺(0.24 mL, 1.73 mmol)於無水二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液冷卻至 0°C。添加對甲苯磺醯氯(179 mg, 0.941 mmol)且將溶液於室溫下攪拌 18 小時。於真空中濃縮反應混合物。使用急驟管柱層析法，以於己烷中之 10-30% EtOAc 分離產物以提供約 400 mg 產物。

將甲苯磺酸酯(400 mg, 0.813 mmol)溶解於 24.2 mL 無水乙醇中且添加 48.8 mg 氫氧化鈣(II)催化劑。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。經由矽藻土過濾該催化劑且於真空中濃縮濾液。將 1 M NaOH 添加至殘餘物中且用 EtOAc 將水層萃取兩次。用硫酸鈉乾燥合併之有機物，過濾且於真空中濃縮。接著將殘餘物溶解於 1 M NaOH 中且用 EtOAc 將水層萃取兩次。用硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且於真空中濃縮。(132.5 mg, 87%)。

(1*R*,3*S*)-5'-氯-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡

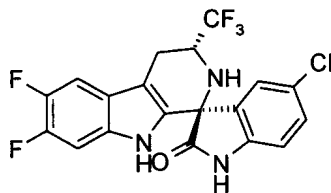
啉]-2'(1'*H*)-酮：將甲基化色胺(30 mg, 0.160 mmol)及5-氯靛紅(28.9 mg, 0.160 mmol)溶解於0.56 mL無水乙醇中，隨後添加

-TsOH(3.04 mg, 0.016 mmol)。將反應混合物於110°C下攪拌16小時。於真空中濃縮反應混合物。使用急驟管柱層析法，以於己烷中之10-30% EtOAc，隨後以於己烷中之等度30% EtOAc分離產物(50.3 mg, 89%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.13 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.03 (td, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (dd, *J*=15.0, 3.6 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J*=15.0, 10.5 Hz, 1H), 1.17 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 352.0 (M+H)⁺。

以下化合物可如先前實例中所述使用相同或類似合成技術及/或用替代性試劑替換來製備。

實例 91

(1*R*,3*R*)-5'-氯-6,7-二氟-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吲啉]-2'(1'*H*)-酮 (75)



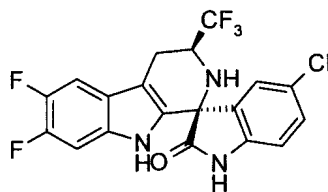
75

(1*R*,3*R*)-5'-氯-6,7-二氟-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-

咪啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.17 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=10.3, 6.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 3.10 (dd, $J=15.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=15.3, 11.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J=3.8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +205.3 $^\circ$ 。

實例 92

(1*S*,3*S*)-5'-氯-6,7-二氯-3-(三氯甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β -咪啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (76)

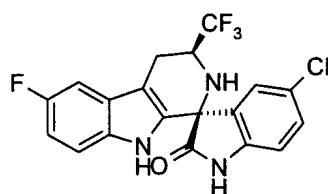


76

(1*S*,3*S*)-5'-氯-6,7-二氯-3-(三氯甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β -咪啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.17 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=10.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 3.10 (dd, $J=15.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=15.5, 11.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J=4.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: -202.6 $^\circ$ 。

實例 93

(1*S*,3*S*)-5'-氯-6-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (77)

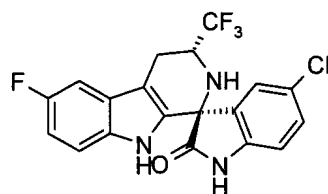


77

(1*S*,3*S*)-5'-氯-6-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.16 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.18 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.88 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.98 (dd, $J=15.2, 11.0$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J=6.6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 410.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -229.8° 。

實例 94

(1*R*,3*R*)-5'-氯-6-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (78)



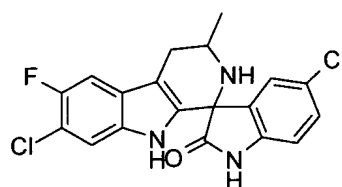
78

(1*R*,3*R*)-5'-氯-6-氯-3-(三氟甲基)-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.19

(dd, $J=9.2, 2.1$ Hz, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.88 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.11 (dd, $J=15.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=15.2, 11.0$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 410.0 ($M+H$)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: +220.8°。

實例 95

5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (79)

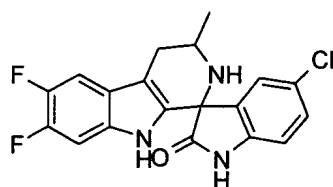


79

5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.69 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.12 (bd, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.77 (bd, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=14.2, 10.9$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J=6.5$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 390.0 (M)⁺。

實例 96

5'-氯-6,7-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (80)

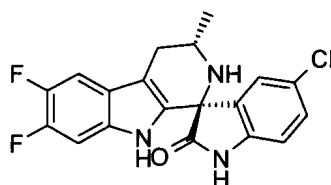


80

5'-氯-6,7-二氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.91 (dd, *J*=15.0, 3.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J*=15.0, 9.0 Hz, 1H), 1.32 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 374.0 (M+H)⁺。

實例 97

(1*R*,3*S*)-5'-氯-6,7-二氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (81)



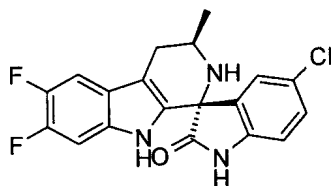
81

(1*R*,3*S*)-5'-氯-6,7-二氟-3-甲基-2,3,4,9-四氢螺[β-咔啉-1,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (bs, 1H), 10.49 (bs, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.10 (bd, *J*=6.0 Hz,

1H), 2.76 (dd, $J=15.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=15.5, 10.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J=6.5$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 374.0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: +198.4°。

實例 98

(1*S*,3*R*)-5'-氯-6,7-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (82)

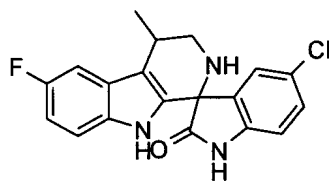


82

(1*S*,3*R*)-5'-氯-6,7-二氯-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (bs, 1H), 10.49 (bs, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.10 (bd, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=15.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=15.0, 10.5$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J=7.0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 374.0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: -210.7°。

實例 99

5'-氯-6-氯-4-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (83)



83

5'-氯-6-氯-4-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-咔啉-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.61 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (dd, *J*=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.87 (td, *J*=9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.13 (m, 5H), 1.33 (d, *J*=6.0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 356.3 (M+H)⁺。

II. 本發明之化合物的抗寄生蟲活性

本發明之化合物針對寄生蟲引起之瘧疾、利什曼病及卻格司氏病具活性。本發明之化合物的活性可於標準活體外及活體內測試中展示。

實例A 活體外檢定

代表性瘧疾菌株

針對兩種標準寄生蟲菌株，對本發明之化合物及標準化合物進行活體外測試：惡性瘧原蟲NF54(對所有已知藥物敏感)及惡性瘧原蟲K1(對氯喹及乙胺嘧啶有抗性)。使用氯喹二磷酸酯(Sigma C6628)、青蒿素(Sigma 36159-3)、青蒿琥酯(Mepha)、阿托伐醌(GSK)及氯胍(Roche)作為標準藥物。在96孔培養板(CostarTM 96孔微量滴定板)中進行該測試。

製備兩種菌株之儲備培養物的抹片且測定各培養物之寄

生蟲血症。不可使用寄生蟲血症低於2%之培養物。

於DMSO中製備10 mg/ mL之儲備化合物溶液。若不溶於DMSO中，則可根據供應商之推薦使用其他溶劑。該等儲備液可保存於4°C下通常歷時2週或2週以上。進行檢定時，進一步用篩選介質(補充有HEPES(5.94 g/L)、 NaHCO_3 (2.1 g/L)、新黴素(100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)+Albumax^R II(5 g/L)之RPMI 1640(10.44 g/L)(無次黃嘌呤))新鮮稀釋化合物(稀釋4倍)。

使用多管道吸管(multipette)將100 μL 該篩選介質添加至該微量滴定板之各孔中。

製備包含0.3%寄生蟲血症(p)及2.5%血容比(h)之受感染紅血球溶液。因此，在檢定中p及h之最終濃度分別為0.3%及1.25%。

將0.3 ml受感染培養物與0.47 mL血液及9.23 ml篩選介質混合，獲得10 ml具有0.3%寄生蟲血症/2.5%血容比之最終溶液。

藉由將50 μL 經洗滌人類紅血球(50%血容比；任何血型)與950 μL 篩選介質混合，製備1 mL未受感染之紅血球溶液(無寄生蟲，2.5%血容比)。

將100 μL 含有4×最高化合物濃度之篩選介質添加至B列之孔中。可以此方式於各培養板上測試6種藥物。亦對各檢定測試參考物質。

用多管道吸管製備連續藥物稀釋液。自B列之孔取得100 μL 且在輕微混合後轉移至C列之孔。混合後，將100 μL 自

C列之孔轉移至D列之孔。對於各列連續重複此操作直至H列。丟棄自H列之孔移出的100 μL 。由此獲得藥物之兩倍連續稀釋液。對於活性過大之化合物，適當地降低最高濃度。A列之孔充當無藥物之對照組。

用多管道吸管將100 μL 受感染血液(0.3%寄生蟲血症、2.5%血容比)添加至各孔中，黃色尖端朝上以避免溢出。僅對照孔(亦即孔A9-A12)接受具有2.5%血容比之未受感染血液。

在培養室中於37°C下於含有93% N_2 、4% CO_2 及3% O_2 之氣體混合物的氛圍中培養該等培養板。

48小時後，將50 μL ^3H -次黃嘌呤(=0.5 μCi)溶液添加至培養板之各孔中。將培養板再培養24小時且可隨後加以冷凍。若冷凍，則在收集前1.5小時使培養板解凍。藉由用50% EtOH將5 mCi/5 mL ex Amersham之儲備液稀釋至1/2且接著用篩選介質將1 mL等分試樣稀釋至1/50來製備 ^3H -次黃嘌呤溶液。

用BetaplateTM細胞收集器(Wallac, Zurich, Switzerland)收集培養板，將紅血球轉移至玻璃纖維過濾紙上且用蒸餾水洗滌該等過濾紙。將經乾燥之過濾紙插入具有10 mL閃爍流體之塑膠箔中且在BetaplateTM液體閃爍計數器(Wallac, Zurich, Switzerland)中進行計數。將結果記錄為各藥物濃度下之每孔每分鐘計數(cpm)。

將資料傳送至繪圖程式(例如EXCEL)中且表示為未經處理之對照組的百分比。藉由羅吉特(Logit)回歸分析評估

50%抑制濃度(IC₅₀)值。

因此，對於新穎化合物實例50及62而言：

NF54(CQ敏感性惡性瘧原蟲菌株)IC₅₀=0.9 nM(實例50)，
IC₅₀=3.4 nM(實例62)

實例B 活體內檢定

針對標準寄生蟲菌株對本發明之化合物進行活體內測試：

a)代表性瘧疾(瘧原蟲屬)菌株

使用B. Franke-Fayard等人，*Mol. Biochem. Parasitol.*, 137(1), 23-33, 2004中所述之柏氏鼠瘧原蟲(*Plasmodium berghei*)GFP ANKA菌株。使此菌株保持在雌性NMRI小鼠(20-22 g)體內。於22°C及60-70%相對濕度之標準條件下將該等小鼠飼養在標準II型Macrolon籠中，隨意食用粒狀飼料(PAB45-NAFAG 9009, Provimi Kliba AG, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland)及水。使用氯喹(Sigma C6628)及青蒿素(Sigma 36, 159-3)作為標準藥物。

於100% DMSO(懸浮)或由70% Tween-80(d=1.08 g/mL)及30%乙醇(d=0.81 g/mL)組成之溶液中製備儲備化合物溶液，隨後於H₂O中稀釋10倍。

第0天，自具有約30%寄生蟲血症之供體小鼠取得肝素化血液(含有50 µL 200 µg/mL肝素)且於生理食鹽水中稀釋至每毫升10⁸個寄生感染之紅血球。將此懸浮液中之0.2 mL靜脈內(i.v)注入3隻小鼠之實驗組及5隻小鼠之對照組。感染後4小時，藉由腹膜內(i.p)途徑用單一劑量處理該等

實驗組。可能使用其他施用途徑。

第1、2及3天(感染後24、48及72小時)，經口服給藥(p.o)用單一日劑量處理實驗組。可能使用其他施用途徑。藉由初步毒性測試測定該劑量。50毫克/公斤/天之典型劑量可用於本發明之化合物。調整藥物濃度以致注射0.1 mL/10 g。

第4天，最後藥物治療後24小時，取得1 μ L尾巴血液且將其溶解於1 mL PBS緩衝液中。用FACSscan(Becton Dickinson)藉由對100,000個紅血球計數來測定寄生蟲血症。計算對照組之平均值與實驗組之平均值之間的差且表示為相對於對照組之百分比(=活性)。對於低於0.1%之寄生蟲血症而言，以肉眼檢驗FACS閘(gate)中寄生蟲之存在(螢光 $>10^2$ 視為陽性)。監測動物之存活歷時至多30天。檢查存活30天之小鼠的寄生蟲血症且隨後施以安樂死。若動物存活至感染後第30天而無可偵測之寄生蟲，則化合物視為有療效。

所獲得之結果表示為：1)與未經處理之對照組相比第4天寄生蟲血症之減少(以%計)；及2)與未經處理之對照組相比平均存活率。

因此，對於新穎化合物(實例50及62)而言：

在柏氏鼠瘧原蟲小鼠模型中之ED50(mg/kg)	1.2(實例50)	1.5(實例62)
--------------------------	-----------	-----------

工業適用性

本發明之化合物具有適用藥物特性。詳言之，該等化合

物適用於治療及預防感染，諸如彼等由以下寄生蟲引起之感染：

a)瘧原蟲屬，例如惡性瘧原蟲、間日瘧原蟲、三日瘧原蟲及卵形瘧原蟲；

b)利什曼原蟲屬，諸如黑熱病利什曼原蟲；及

c)錐蟲屬，例如克氏錐蟲，及卻格司氏病。

應瞭解本文所述之實例及實施例僅出於說明性目的且將向熟習此項技術者提出根據其之各種修改或變化且本文所述之實例及實施例包括在本申請案之精神與權限及隨附申請專利範圍之範疇內。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※)

※申請案號： 98/14086

※申請日： 98. 4. 28

※IPC 分類

A61K	31/4045	2006.01
A61K	31/437	2006.01
A61K	31/55	2006.01
A61K	31/438	2006.01
C07D	209/04	2006.01
C07D	471/20	2006.01
C07D	487/20	2006.01
A61P	33/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

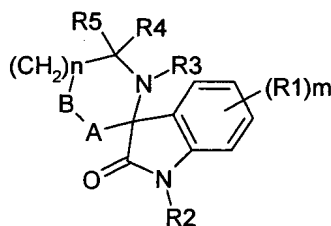
本發明係關於具有重要之醫藥特性的有機化合物。詳言之，該等化合物適用於治療及/或預防感染，諸如彼等由惡性瘧原蟲 (*Plasmodium falciparum*)、間日瘧原蟲 (*Plasmodium vivax*)、三日瘧原蟲 (*Plasmodium malariae*)、卵形瘧原蟲 (*Plasmodium ovale*)、克氏錐蟲 (*Trypanosoma cruzi*) 及諸如黑熱病利什曼原蟲 (*Leishmania donovani*) 之利什曼原蟲 (*Leishmania*) 屬之寄生蟲引起的感染。本發明亦係關於含有該等化合物之醫藥組合物，以及其製備方法。

三、英文發明摘要：

The invention relates to organic compounds which have interesting pharmaceutical properties. In particular, the compounds are useful in the treatment and/or prevention of infections such as those caused by *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* and parasites of the *Leishmania* genus such as, for example, *Leishmania donovani*. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compounds, as well as processes for their preparation.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(I)

其中

m為1或2；

R1為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R3為H或烷基；

R4為H、烷基、羥基烷基、-COOD，其中D為烷基，或R3及R4形成雜環之一部分；

R5為H或烷基；

n為1、2或3；且

A及B與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴稠合且形成其一部分；

其限制條件為若A及B與未經取代之吲哚的位置2及3稠合，n為1或2，R2及R3為H，m為1且R1處於螺羥基吲哚之位置6處，則

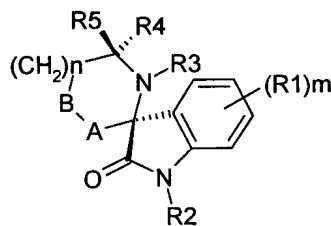
R1、R4及R5不全部為H；或

若R1為H，則當R5為H時R4不為甲基且當R4為H時

R5 不為甲基；或

若 R1 為 Br，則 R4 及 R5 不同時為 H，且當 R5 為 H 時 R4 不為甲基，且當 R4 為 H 時 R5 不為甲基。

2. 一種式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥：



(II)

其中：

m 為 1 或 2；

R1 為 H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2 為 H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R3 為 H 或烷基；

R4 為 H、烷基、羥基烷基、 $-COOD$ ，其中 D 為烷基，或 R3 及 R4 形成雜環之一部分；

R5 為 H 或烷基；

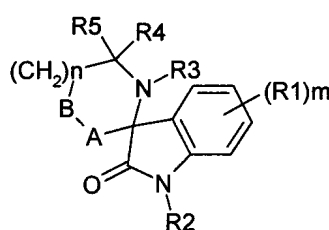
n 為 1、2 或 3；且

A 及 B 與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴稠合且形成其一部分。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，其中 A 及 B 與未經取代或經取代之吡啶稠合且形成

其一部分。

4. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，其中 m 為1且 $R1$ 為Cl並處於螺羰基吡啶之位置6處。
5. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，其中 n 為1， $R3$ 為H且 $R4$ 及 $R5$ 中之一者為甲基。
6. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥與醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑及視情況選用之第二藥物的組合。
7. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，其用作藥物。
8. 一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥的用途，其用於製造供治療及/或預防寄生蟲感染之藥物：



(III)

其中

m 為1或2；

$R1$ 為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R3為H或烷基；

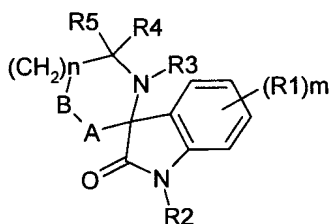
R4為H、烷基、羥基烷基、-COOD，其中D為烷基，
或R3及R4形成雜環之一部分；

R5為H或烷基；

n為1、2或3；且

A及B與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴
稠合且形成其一部分。

9. 一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，其用於治療及/或預防由寄生蟲感染引起之疾病：



(III)

其中

m為1或2；

R1為H、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺或視情況
經一或多個取代基取代之芳基；

R2為H、烷基、芳基烷基或烷氧基羰基；

R3為H或烷基；

R4為H、烷基、羥基烷基、-COOD，其中D為烷基，
或R3及R4形成雜環之一部分；

R5為H或烷基；

n 為 1、2 或 3；且

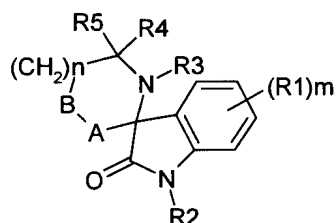
A 及 B 與未經取代或經取代之單環或多環芳烴或雜芳烴稠合且形成其一部分。

10. 一種 (1*R*,3*S*)-5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-卡啉-1,3'-吡啶-2'(1'*H*)-酮]之醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥。
11. 一種 (1*R*,3*S*)-5',7-二氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-卡啉-1,3'-吡啶-2'(1'*H*)-酮]。
12. 一種 (1*R*,3*S*)-5'-氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-卡啉-1,3'-吡啶-2'(1'*H*)-酮]。
13. 一種 (1*R*,3*S*)-5'-氯-6-氟-3-甲基-2,3,4,9-四氫螺[β-卡啉-1,3'-吡啶-2'(1'*H*)-酮]之醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)